



ШИРИАЗДАНОВА АЛИЯ РЕНАТОВНА

**СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ**  
*цис-, транс-* 1,3-ДИХЛОРПРОПЕНОВ

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

17 МАР 2011

Уфа-2011

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Уфимский государственный нефтяной  
технический университет».

Научный руководитель доктор химических наук, профессор  
Злотский Семен Соломонович.

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
Докичев Владимир Анатольевич

кандидат химических наук, доцент  
Дехтярь Татьяна Федоровна

Ведущая организация ГОУ ВПО «Башкирский  
государственный университет»

Защита состоится « 5 » апреля 2011 года в 12-00 на заседании совета  
по защите докторских и кандидатских диссертаций Д.212.289.01 при ГОУ ВПО  
«Уфимский государственный нефтяной технический университет» по адресу:  
450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Уфимский  
государственный нефтяной технический университет».

Автореферат диссертации разослан « 03 » марта 2011 года.

Ученый секретарь совета



Сыркин А.М.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Стереоизомерные 1,3-дихлорпропены, образующиеся при промышленном производстве хлористого аллила, представляются перспективными в плане использования в качестве исходных соединений для органического синтеза.

Последние годы возрастает интерес к хлорсодержащим простым и сложным эфирам, хлоралкилкарбо- и гетероциклическим соединениям, что определяет актуальность изучения реакций 1,3-дихлорпропенов. В плане получения полифункциональных *гем*-дихлорциклопропанов с контролируемой стереохимией, индивидуальные стереоизомерные 1,3-дихлорпропены особо важны. Этим определяется актуальность и перспективность темы диссертационного исследования.

Работа выполнена в соответствии с заданием Министерства образования и науки Российской Федерации по тематическому плану НИР УГНТУ «Исследование каталитических реакций получения замещенных циклопропанов из олефинов и диенов с целью создания малотоннажных продуктов, мономеров и реагентов для ключевых отраслей народного хозяйства» (рег. номер 0120.0 410562) на 2006-2010 гг.

### Цели работы:

- получение индивидуальных *цис*-, *транс*- изомерных простых эфиров, симметричных и несимметричных диэфиров на основе *цис*-, *транс*- изомеров 1,3-дихлорпропена и их вовлечения в получение замещенных *гем*-дихлорциклопропанов;
- определение относительной реакционной способности изомеров 1,3-дихлорпропена в реакциях О-алкилирования и дихлоркарбенирования;
- изучение окисления 1,3-дихлорпропенов и соединений на их основе;
- каталитическое циклопропанирование стереоизомеров 1,3-дихлорпропена метилдиазоацетатом.

### Научная новизна

Определены относительные реакционные способности *цис*- и *транс*- изомеров 1,3-дихлорпропена в реакциях О-алкилирования и дихлоркарбенирования. Установлено, что по активности *транс*-1,3-дихлорпропен в реакции О-алкилирования превосходит *цис*-изомера, а в реакции дихлоркарбенирования активнее последнее.

Доказано, что присоединение дихлоркарбена к *цис*- и *транс*- 1,3-дихлорпропенам и соединениям на их основе происходит строго стереоспецифично.

При каталитическом циклопропанировании 1,3-дихлорпропенов метилдизоацетатом образуются как продукты внедрения метоксикарбонилкарбена по С=C-связи, так и диастереоизомеры [2,3]-сигматропной перегруппировки.

### **Практическая ценность работы:**

Для ряда полученных соединений обнаружена и доказана возможность использования в качестве гербицидов. Испытания прошли в лаборатории препаративных форм и биологических испытаний ГУ «Научно-исследовательский технологический институт гербицидов и регуляторов роста растений».

### **Апробация результатов работы**

Результаты исследований представлялись на Международной научно-технической конференции - Китайско-российское научно-техническое сотрудничество «Наука-образование-инновации» (КНР, Харбин-Санья, 2008), Международной научно-технической конференции «Актуальные проблемы технических, естественных и гуманитарных наук» (Уфа, 2008), VII Всероссийской конференции «Химия и медицина. ОРХИМЕД-2009» (Уфа, 2009), XXII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2009), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов (Рязань, 2009), Международной конференции по химии «Основные тенденции развития химии в начале XXI века» (С.-Петербург, 2009), VIII Всероссийской научно-технической конференции, посвященной 80-летию Российского государственного университета нефти и газа имени И.М. Губкина (Москва, 2010), VIII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина» (Уфа, 2010).

### **Публикации.**

По материалам диссертационной работы опубликовано 14 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК, и 8 в материалах конференций.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Материал работы изложен на 103 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц, 2 рисунка. Список литературы включает 92 наименований.

*Автор выражает глубокую благодарность за внимание и неоценимую помощь при выполнении работы к.х.н. Спирихину Л.В. и к.х.н. Султановой Р.М.*

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1 Синтез индивидуальных стереоизомерных эфиров – производных *цис*-, *транс*-1,3-дихлорпропен

#### 1.1 Синтез *цис*-, *транс*- хлораллиловых эфиров

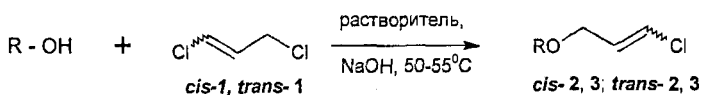
В настоящей работе\* проведены синтезы на основе индивидуальных изомеров 1,3-дихлорпропена, выделенных из хлорорганических отходов.

При промышленном получении хлористого аллила образуется 6-13% 1,3-дихлорпропена в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (*cis*-1, *trans*-1). Высокая разница в температуре кипения (*цис*-изомер - 103°C и *транс*-изомер - 112°C) позволяет четкой ректификацией разделять изомеры (чистотой не менее 96%) и рассматривать их как исходные соединения в органическом синтезе.

На основе выделенных стереоизомеров предприняли O-алкилирование фенола, бутанола и этиленгликоля с получением соответствующих эфиров.

Для получения изомерных фенолхлораллиловых эфиров (*cis*-2, *trans*-2) использована ранее описанная в литературе методика (к растворенному фенолу в изопропиловом спирте (ИПС) в присутствии твердого NaOH добавлено соответствующие изомеры 1,3-дихлорпропена при температуре 50-55° C), позволяющая получать продукты с выходами более 90%. Реакция O-алкилирования бутанола с соединениями *cis*-1 и *trans*-1, приводящая к соответствующим хлораллиловым эфирам бутанола (*cis*-3, *trans*-3) протекает в две стадии, где на первой стадии образовывается бутилат натрия, затем к полученному алкоголяту прикапывали соответствующие олефины (схема 1):

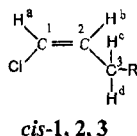
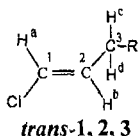
Схема 1



R = Ph (*cis*-, *trans*-2); R = Bu (*cis*-, *trans*-3)

Хлораллилбутиловые эфиры *cis*-, *trans*-3 получены с выходами более 90%.

Пространственное строение выделенных эфиров *cis*-2, 3, *trans*-2, 3 установлено на основании данных ЯМР <sup>1</sup>H.



R = Cl (*cis*-, *trans*-1), R = OPh (*cis*-, *trans*-2), R = OBu (*cis*-, *trans*-3)

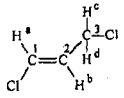
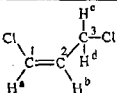
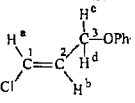
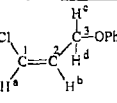
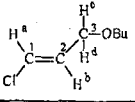
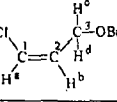
\* Конверсия исходных веществ, выходы образовавшихся продуктов и селективность реакции рассчитывались по результатам ГЖХ анализа с использованием внутреннего стандарта.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения *trans*-1 протон  $\text{H}^a$  резонирует в области 6.35 м.д. в виде дублета с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ)  $^3J=13.2$  Гц, а в соединении *cis*-1 ему соответствует дублет - 6.23 м.д. с константой  $^3J=7.2$  Гц. Величины констант спин-спинового взаимодействия  $\text{H}^a$  и  $\text{H}^b$ , равные 13.2 и 7.2 Гц, указывают на *trans*- и *cis*-расположение протонов  $\text{H}^a$  и  $\text{H}^b$ , соответственно. Аналогичным образом было определено *trans*- и *cis*-строение соединений *cis*-2, 3, *trans*-2, 3 (табл. 1).

Протоны  $\text{H}^a$  и  $\text{H}^b$  в изомерах *trans*- 1, 2 и 3 находятся в более слабом поле, чем в изомерах *cis*- 1, 2 и 3 из-за *cis*-влияния заместителей при атомах углеродов  $\text{C}^1$  и  $\text{C}^2$ . Это связано с тем, что сигналы олефиновых протонов в *cis*-положении к электроотрицательному заместителю расположены в более слабом поле, чем в *trans*-положении.

Таблица 1

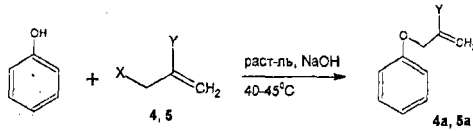
ЯМР  $^1\text{H}$  - спектры соединений *cis*-1, 2, 3 и *trans*- 1, 2, 3

Соединение	Химические сдвиги протонов, ( $\delta$ м.д.)			КССВ $^{a-b}J$ , Гц
	$\text{H}^a$	$\text{H}^b$	$\text{H}^c$ и $\text{H}^d$	
 <i>trans</i> -1	6.35	6.19	4.04	13.2
 <i>cis</i> -1	6.23	6.03	4.22	7.2
 <i>trans</i> -2	6.30	6.19	4.52	13.3
 <i>cis</i> -2	6.23	6.03	4.85	7.2
 <i>trans</i> -3	6.28	6.09	3.95	13.2
 <i>cis</i> -3	6.15	5.95	4.10	7.3

Как видно из таблицы 1 константа спин-спинового взаимодействия протонов  $\text{H}^a$  и  $\text{H}^b$  не зависит от природы заместителя.

По выше приведенным методикам О-алкилирования, проведены синтезы на основе хлористого аллила (4) и метилаллилхлорида (5) с фенолом, с получением соответствующих аллиловых эфиров 4а и 5а с выходами 93% (схема 2).

Схема 2



X=Cl, Y=H (4); X=Cl, Y=CH<sub>3</sub> (5); Y=H (4а); Y=CH<sub>3</sub> (5а)

Поскольку хроматографически количественно разделить изомеры *cis*-, *trans*-2 не удалось, определение относительной реакционной способности соединений *cis*-, *trans*-1 проведено, сравнивая их с ближайшими аналогами – хлористым аллилом 4 и метилаллилхлоридом 5. Определение реакционной способности по выходу продуктов реакции проведено при конверсии реагентов менее 30%.

Используя метод конкурентных реакций, найдено, что *trans*-изомер в О-алкилировании в 4 раза активнее олефина 4 и в 1,5 раза активнее олефина 5. *Cis*-изомер уступает в активности олефинам 4 и 5 (табл. 2).

Таблица 2

**Относительная реакционная способность моно- и дихлоралкенов  
в О-алкилировании фенола**

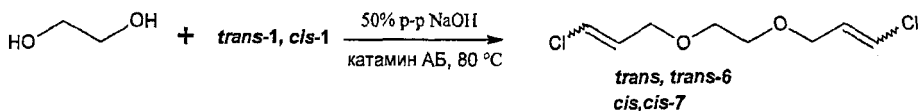
0,005 моль олефинов *cis*-, *trans*-1; 4 и 5, 0,1 моль ИПС, 0,01 моль фенола, 0,015 моль NaOH, 55-60 °С

Исходные соединения		Продукты реакции		A/B
A	B			
				4.0
				1.5
				0.8
				0.3
				2.5

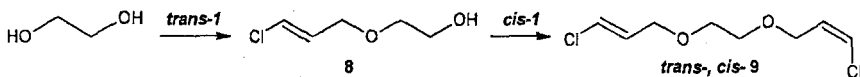
## 1.2 Синтез диэфиров этиленгликоля

Продолжая рассматривать стереоизомеры 1,3-дихлорпропена как перспективные исходные соединения в синтезе биологически активных и лекарственных препаратов, были синтезированы симметричные и несимметричные диэфиры этиленгликоля.

Симметричные диэфиры (*trans*-, *trans*-6 и *cis*-, *cis*-7) этиленгликоля были получены О-алкилированием этиленгликоля в межфазных условиях (на 0,1 моль этиленгликоля 0,2 моль олефина, 0,2 г катализатора межфазного переноса – катамина АБ, 20 г 50% водного раствора NaOH), синтез проведен при температуре 80 °С в течение 8-12 часов:



Несимметричный диэфир (*trans*-, *cis*-9) был получен через промежуточное соединение (8), которое было синтезировано О-алкилированием этиленгликоля (5-кратный мольный избыток) *trans*-1,3-дихлорпропеном. Затем выделенный моноэфир 8 подвергался дальнейшему О-алкилированию *cis*-1,3-дихлорпропеном:



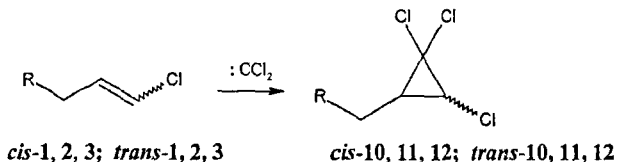
Диэфиры этиленгликоля *trans*-, *trans*-6, *cis*-, *cis*-7 и *trans*-, *cis*-9 были получены с соответствующими выходами 91 и 80 %.

## 2 Дихлоркарбенирование *cis*-, *trans*- 1,3-дихлорпропенов и эфиров на их основе

В условиях межфазного катализа дихлоркарбены селективно присоединяются по двойным связям олефинов с образованием соответствующих замещенных *гем*-дихлорциклопропанов.

Проведены дихлоркарбенирование *cis*-, *trans*- 1,3-дихлорпропенов и их производных в ранее найденных условиях (0,1 моль олефина, 4 моль CHCl<sub>3</sub>, 4 моль 50%-ный водный раствор NaOH, 0,2 г катализатора катамина АБ), в результате которого были получены соответствующие замещенные *гем*-дихлорциклопропаны:

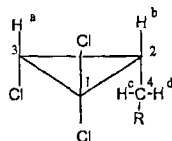
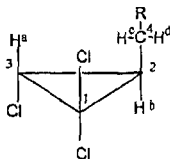




R=Cl (*cis*-1, 10; *trans*-1, 10); R=OPh (*cis*-2, 11; *trans*-2, 11); R=OBu (*cis*-3, 12; *trans*-3, 12)

Гем-дихлорциклопропаны - 1,1,2-трихлор-3-(хлорметил)циклопропаны *cis*-, *trans*-10; фенил(2,2,3-трихлорциклопропил)метилловые эфиры *cis*-, *trans*-11 и бутил(2,2,3-трихлорциклопропил)метилловые эфиры *cis*-, *trans*-12 были получены с выходами 88..91%.

Строение выделенных соединений *cis*-10, 11, 12 и *trans*-10, 11, 12 установлено на основании данных ЯМР  $^1\text{H}$ .



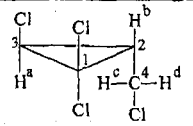
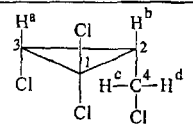
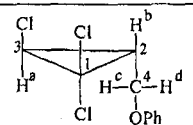
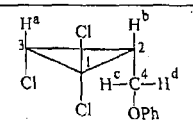
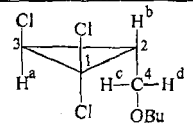
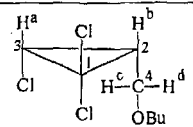
R=Cl (*cis*-, *trans*-10); R=OPh (*cis*-, *trans*-11); R=OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (*cis*-, *trans*-12)

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  гем-дихлорциклопропанов *cis*-10, 11, 12 и *trans*-10, 11, 12 наблюдается, что константа спин-спинового взаимодействия *цис*-протонов H<sup>a</sup> и H<sup>b</sup> больше, чем константа *транс*-протонов H<sup>a</sup> и H<sup>b</sup> ( $^3J_{\text{цис}} > ^3J_{\text{транс}}$ ).

Анализ ЯМР  $^1\text{H}$  показал, что протон H<sup>a</sup> в изомерах *cis*-, *trans*-10 дает сигнал дублетом 3.32 м.д. с КССВ  $^3J=6.2$  Гц и 3.57 м.д. с КССВ  $^3J=7.7$  Гц, соответственно. Отсюда следует, что в соединении *trans*-10 протон с сигналом в виде дублета с КССВ  $^3J=6.2$  Гц находится в *транс*-положении, соответственно в соединении *cis*-10 протон с сигналом дублета с КССВ  $^3J=7.7$  Гц в *цис*-положении. Химические сдвиги протонов H<sup>a</sup> и H<sup>b</sup> имеют меньшее значения в соединениях *транс*-, чем *цис*-, так как сигналы протонов циклопропанового кольца в *цис*-положении к электроотрицательному заместителю расположены в более сильном поле, чем в *транс*-положении. Аналогичным образом были определены структуры соединений *cis*-11, 12 и *trans*-11, 12 (табл. 4).

Эквивалентные протоны H<sup>c</sup> и H<sup>d</sup> изомеров *trans*-10, 11, 12 находятся в области сильного поля по сравнению с протонами H<sup>c</sup> и H<sup>d</sup> изомеров *cis*-10, 11 и 12 из-за *транс*-влияния электроотрицательного заместителя – атома хлора при атоме углерода C<sup>1</sup>.


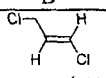
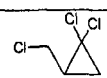
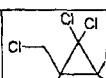
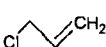
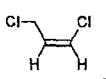
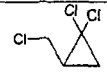
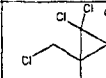
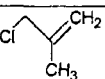
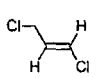
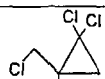
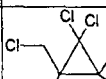
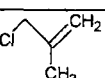

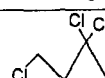
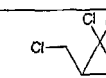
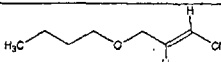
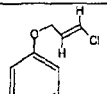
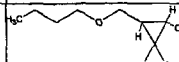
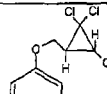
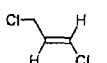
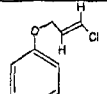
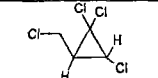
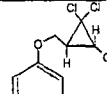
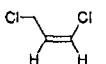
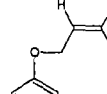
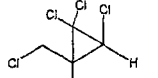
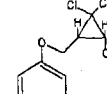
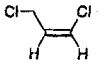
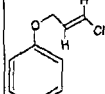
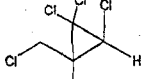
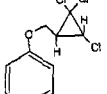
ЯМР  $^1\text{H}$  - спектры соединений *cis*-10, 11, 12 и *trans*-10, 11, 12

Соединение	Химические сдвиги протонов, ( $\delta$ м.д.)			КССВ $^{a+b}$ , Гц
	$\text{H}^a$	$\text{H}^b$	$\text{H}^c$ и $\text{H}^d$	
 <i>trans</i> -10	3.32	2.12	3.65	6.2
 <i>cis</i> -10	3.57	2.27	3.75	7.7
 <i>trans</i> -11	3.45	2.23	4.16	6.2
 <i>cis</i> -11	3.75	2.40	4.25	7.8
 <i>trans</i> 12	3.50	2.33	3.47	6.3
 <i>cis</i> -12	3.65	2.41	3.51	7.8

Конкурентное карбенирование стереоизомерных 1,3-дихлорпропенов и их производных с хлоралкенами 4 и 5 позволило оценить их относительную реакционную способность. Определение активности по выходу продуктов реакции проводили при конверсии реагентов менее 30% (табл. 5).

**Относительная реакционная способность олефинов *cis*-, *trans*-1; 4 и 5  
в реакциях дихлоркарбенирования.**

(0,01 моль олефинов *cis*-, *trans*-1; 4 и 5; 60 мл  $\text{CHCl}_3$ , 64 мл  $\text{NaOH}$  (50%-ный водный раствор),  
0,02 г катамина АБ; 40 °С)

Исходные соединения		Продукты реакции		А/В
А	В			
 4	 <i>trans</i> -1	 46	 <i>trans</i> -10	1,7
 4	 <i>cis</i> -1	 46	 <i>cis</i> -10	1,0
 5	 <i>trans</i> -1	 56	 <i>trans</i> -10	18
 5	 4	 56	 46	11
 <i>trans</i> -3	 <i>trans</i> -2	 <i>trans</i> -12	 <i>trans</i> -11	1,8
 <i>trans</i> -1	 <i>trans</i> -2	 <i>trans</i> -10	 <i>trans</i> -11	1,3
 <i>cis</i> -1	 <i>cis</i> -2	 <i>cis</i> -10	 <i>cis</i> -11	2,0
 <i>cis</i> -1	 <i>trans</i> -2	 <i>cis</i> -10	 <i>trans</i> -11	2,3

Было определено, что *транс*-изомер примерно в 2 раза уступает в активности хлористому аллилу и в 20 раз менее активен, чем металлхлорид. В тоже время *цис*-изомер совпадает по активности с хлористым аллилом и в 9 раз

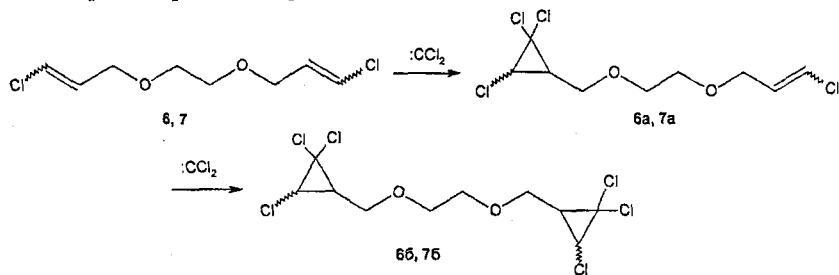
уступает металлхлориду. Таким образом, *cis*-1 в данной реакции в 2 раза активнее, чем *trans*-2. Видимо, это объясняется тем, что в *цис*-изомере облегчен подход карбена  $:CCl_2$  с одной стороны двойной связи, где отсутствуют заместители, тогда как в *транс*-изомере образованию цикла с одной стороны двойной связи мешает  $CH_2Cl$ -группа, а с другой стороны атом хлора.

### Изучение реакции дихлоркарбенирования диэфиров этиленгликоля

Наличие двух двойных связей в соединениях **6**, **7**, **9** с химической точки зрения представляет значительный интерес. Так как замещенные *гем*-дихлорциклопропаны широко используются как реагенты и полупродукты в органическом синтезе, в этой связи было предпринято углубленное и расширенное изучение дихлоркарбенирования диолефинов **6**, **7**, **9** с целью получения моно- и бис-*гем*-дихлорциклопропанов.

В условиях межфазного катализа имеет место последовательное присоединение дихлоркарбенов по двойным связям диенов **6** и **7** с образованием соответствующих моно - **6а**, **7а** и бис - **6б**, **7б** *гем*-дихлорциклопропановых структур, используя метод генерирования дихлоркарбенов по Макоши.

Реакции вели температуре  $40^\circ C$  в течение 22-24 часов с использованием катализатора межфазного переноса - катамина АБ:

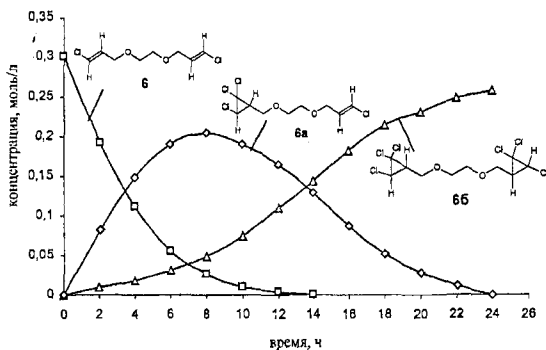


**6**, **6а**, **6б** (*транс*-, *транс*- структура)  
**7**, **7а**, **7б** (*цис*-, *цис*- структура)

Замечено (рис. 1, 2), что на первых стадиях (момент поступления щелочи в реакционную массу и генерирования дихлоркарбена) процесс протекает наиболее интенсивно. Через 6-8 часов после начала проведения реакции образуются 55-65% продуктов монокарбенирования диэфиров, тогда как через 20 часов выход целевого бис-*гем*-дихлорциклопропана достигает 80%. Значит, лимитирующей стадией скорости процесса является не генерирование дихлоркарбена, а его присоединение по двойной связи.

На основании результатов кинетических исследований (рис. 1, 2) были вычислены относительные константы скорости  $k$  ( $\text{час}^{-1}$ )\* дихлоркарбенирования диолефинов 6, 7 и 9 и их монокарбенированных производных 6а, 7а и (9а+9б). Величины  $k$  ( $\text{час}^{-1}$ ) рассчитаны для системы, в которой имеет место более чем десятикратный избыток хлороформа, поэтому карбенирование можно рассматривать как реакцию псевдо первого порядка по неопределяемому соединению.

### Дихлоркарбенирование *транс*-, *транс*- 1,2-дихлораллилэксатана 6



### Дихлоркарбенирование *цис*-, *цис*- 1,2-дихлораллилэксатана 7

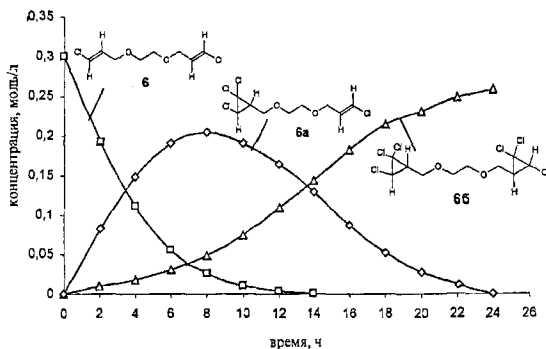


Рисунок 1 – Дихлоркарбенирование симметричных диолефинов 6 и 7  
0.1 моль олефина, 300 мл  $\text{CHCl}_3$ , 320 г 50%-ного водного раствора  $\text{NaOH}$ , 0.2 г катамин АБ,  $40^\circ\text{C}$

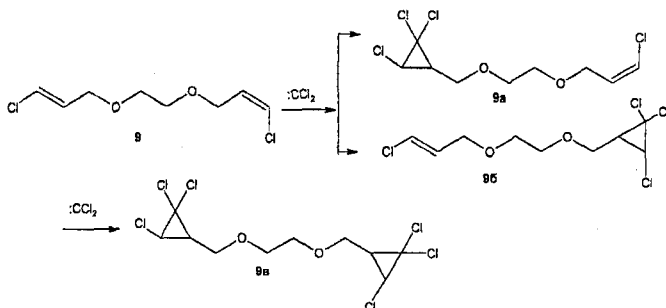
Судя по кинетике расходования (рис.1) исходных диолефинов 6 и 7 и накопления моно-6а, 7а и бис-6б, 7б продуктов, в изученных условиях *цис*-изомер 7 активнее *транс*-структуры 6 в 1.4 раза, что справедливо и при

\* Величины относительных констант скоростей вычислены с помощью компьютерной программы Regran

сравнении монокарбенированных соединений **6а** и **7а** ( $k_1^6=0.28 \text{ час}^{-1}$ ,  $k_1^7=0.38 \text{ час}^{-1}$ ,  $k_2^{6a}=0.14 \text{ час}^{-1}$ ,  $k_2^{7a}=0.18 \text{ час}^{-1}$ ).

Этот результат хорошо согласуется с обнаруженной ранее большей реакционной способностью *цис*-1,3-дихлорпропена по сравнению с *транс*-1,3-дихлорпропеном в реакции с дихлоркарбенами.

При дихлоркарбенировании несимметричных диэфира **9**, содержащего как *цис*-, так и *транс*-пропенильные фрагменты на первом этапе параллельно образуются оба возможных алкенил-*гем*-дихлорциклопропана **9а** и **9б**. При исчерпывающем карбенировании алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов образуются бициклические соединения **9в**:



В смеси монокарбенированных продуктов **9а** и **9б** доминирует олефин **9а** с *транс*-ориентацией атома хлора при двойной связи (**9а**:**9б**=1.5:1).

Расчет констант скоростей (рис.2) карбенирования диолефина **9** показывает, что по активности соединение **9** уступает эфиру **7**, но превосходит объект с *транс*-конфигурацией **6** ( $k_1^9=0.30 \text{ час}^{-1}$ ).

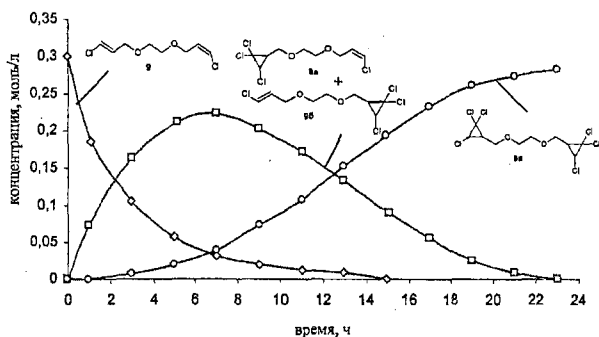


Рисунок 2 - Дихлоркарбенирование несимметричного диолефина *cis*-, *trans*-**9** 0.1 моль олефина, 300 мл  $\text{CHCl}_3$ , 320 г 50%-ный водный раствор  $\text{NaOH}$ , 0.2 г катамин АБ,  $40^\circ\text{C}$

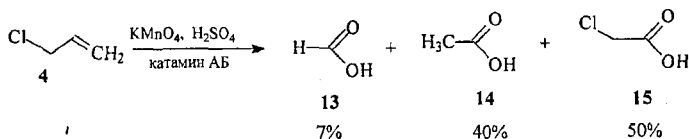
Отметим, что прямое сопоставление активности соединений **6** и **7** по отношению к дихлоркарбену методом конкурентных реакций показало, что *cis*, *cis*- объект **7** в 1.5 раза активнее *транс*, *транс*- эфира **6**. Этот результат хорошо совпадает с приведенными выше данными.

### 3 Окисление *cis*-, *транс*- 1,3-дихлорпропенов и их производных

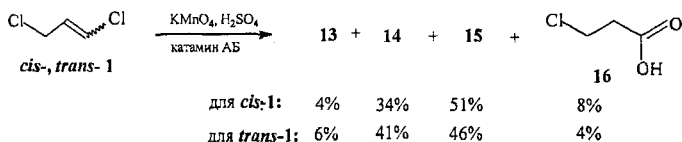
Хлоролефины, с хлором при двойной C=C- связи, реагирует со многими окислителями:  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{CrO}_3$ , кислородом, озоном, надкислотами и др. При этом в зависимости от ряда факторов образуются различные кислородсодержащие соединения.

Изучено окисление хлористого аллила, 1,3-дихлорпропенов, а также некоторых продуктов на их основе перманганатом калия в кислой среде в условиях межфазного катализа катамином АБ.

Окисление хлористого аллила **4** протекает как с сохранением хлора, так и с его отщеплением, что и приводит к следующим кислотам (**13-15**):

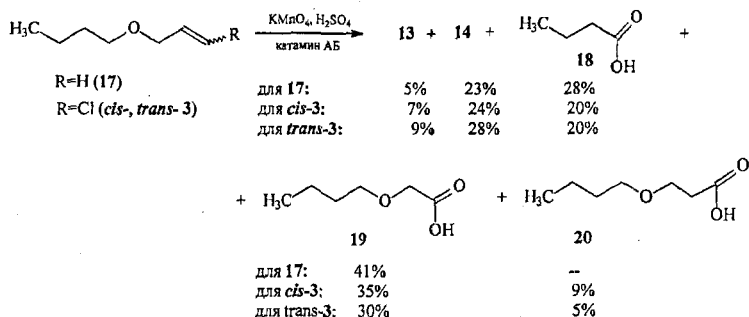


Окисление *cis*-, *транс*-1 изомеров протекает с образованием в основном уксусной (**14**) и монохлоруксусной (**15**) кислот. В продуктах реакции также присутствует 2-хлорпропионовая кислота (**16**), образующаяся, очевидно, за счет окисления концевой  $\text{CHCl}$ -группы без разрушения углеродной цепи. Это направление более характерно для *cis*-1:

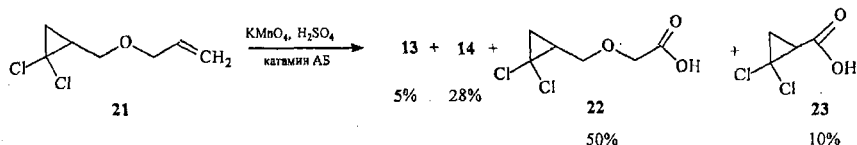


При окислении аллил-(**17**) и 3-хлораллилбутиловых эфиров *cis*-, *транс*-3 наряду с монокарбоновыми кислотами (**13**, **14**, **18**) и бутоксиуксусной кислотой (**19**) в продуктах окисления эфиров *cis*-, *транс*-3 также присутствует

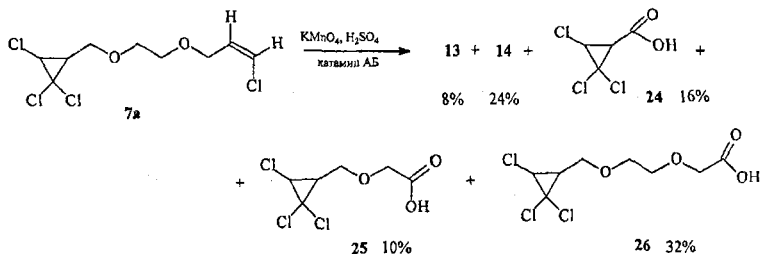
2-бутоксипропионовая кислота (20), выход которой максимален в случае эфира *cis*-3:



Перманганатом калия так же были окислены соединения, содержащие *gem*-дихлорциклопропановый фрагмент. Продукт неполного дихлоркарбенирования диаллилового эфира (21) был окислен в этих условиях до *gem*-дихлорциклопропилметоксиуксусной кислоты (22). Кроме того, в реакционной массе обнаружена *gem*-дихлорциклопропилкарбоновая кислота (23):



Более сложно и менее селективно протекает окисление синтезированного ранее производного этиленгликоля (7а). В продуктах реакции присутствуют две алкоксиуксусные кислоты, что связано с окислением как по двойной, так и по  $\text{CH}_2\text{-O}$ -связям:



Отметим, что окисление олефина *cis*-1 перманганатом калия в неполярном растворителе (циклогексан), приводит только к уксусной кислоте 14 (выход 97%).

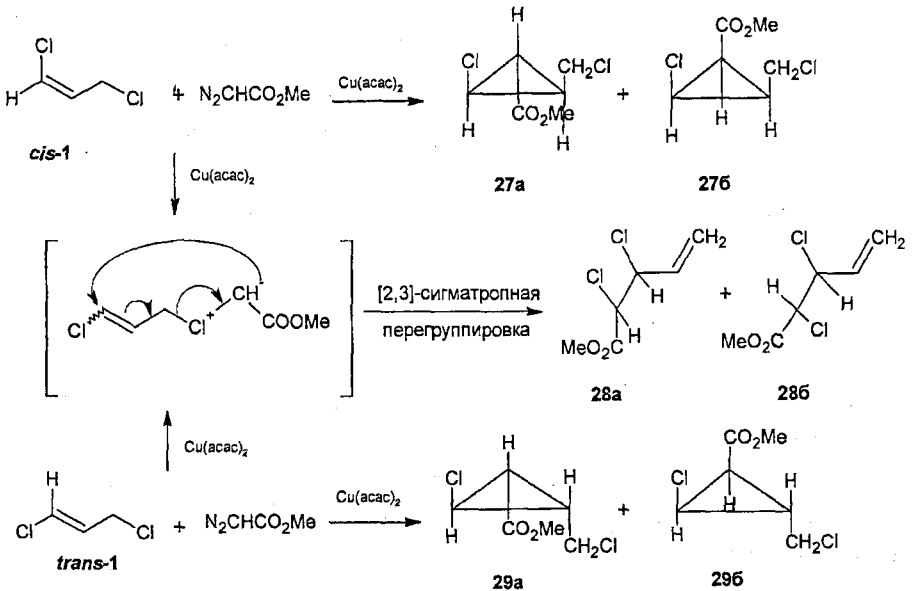


Приведенные выходы кислот определены хроматографически после перевода их в соответствующие этиловые эфиры и являются относительными.

#### 4 Каталитическое циклопропанование стереоизомерных 1,3-дихлорпропенов метилдиазоацетатом

Известно, что взаимодействие аллилгалогенидов с алкилдиазоацетатами в присутствии медных и родиевых катализаторов приводит как к продуктам C-X-внедрения, так и циклопропановым аддуктам. В настоящей работе исследовано взаимодействие *транс*-, *цис*- 1,3-дихлорпропенов с метилдиазоацетатом в присутствии  $\text{Cu}(\text{acac})_2$ .

Эксперименты показали (табл. 6), что при циклопропановании 1,3-дихлорпропенов метилдиазоацетатом образуются продукты [2+1] присоединения – метиловые эфиры циклопропанкарбоновых кислот в виде смеси *транс*-, *цис*- изомеров (**27а,б** и **29а,б**), также продукты [2,3]-сигматропной перегруппировки – диастереоизомеры метиловых эфиров 2,3-дихлорпент-4-еновых кислот **28а,б**.



**Выход и соотношение продуктов взаимодействия  
1,3-дихлорпропенов с метилдиазоацетатом**  
(мольное соотношение олефин:  $N_2CHCO_2Me$  : кат = 7:1:0.01,  
растворитель – дихлорэтан,  $T = 75^\circ C$ )

Исходное соединение	Выход, % (соотношение изомеров)		
	27a+27б	28a+28б	29a+29б
<i>cis</i> -1	42 (8:1)	23 (1:1)	-
<i>trans</i> -1	-	60 (1.5:1)	7 (5:1)

Из *цис*-изомера 1,3-дихлорпропена (табл. 6) циклопропаны **27a** и **27б**, образуются в сопоставимых количествах с линейными эфирами **28 a,б**. Преобладание изомера **27a** связано с тем, что циклопропанирование двойной связи протекает с наименее затрудненной стороны.

*Транс*-изомер в основном реагирует с метилдиазоацетатом по известной схеме [2,3]-сигматропной перегруппировки и превращается в линейные диастереомеры **28 a,б** с общим выходом 60%, также в реакционной массе присутствуют и метиловые эфиры циклопропанкарбоновых кислот **29 a,б**.

Отметим, что продукты внедрения метоксикарбонилкарбенов по аллильной C-Cl связи, которые являются основными в случае хлористого аллила нами не обнаружены. Вероятно, это связано с тем, что атом хлора при двойной связи существенно понижает ее донорную способность, что ограничивает подвижность галогенов в  $CH_2Cl$ -группе.

Соотношение изомеров **27a/27б**, **28a/28б**, **29a/29б** определялись по результатам хроматографического анализа и интегральной интенсивности сигналов в ЯМР  $^1H$ - спектрах.

Из реакционной массы методом колоночной хроматографии были выделены смеси *транс*-, *цис*- изомерных циклопропанов **27a+27б** и **29a+29б**, а также смесь диастереомеров **28a+28б**. Их строение было доказано методами ЯМР  $^1H$  и хроматомасс-спектрометрии.

Сигнал протона циклопропанового кольца, связанный с метоксикарбонильной группой в *транс*-изомере **27a**, проявляется в области 1.89 м.д. дублет-дублетом с константами спин-спинового взаимодействия  $^3J_{1-3}=5.7$  Гц и  $^3J_{1-2}=3.5$  Гц, тогда как сигнал аналогичного протона в *цис*-изомере **27б** находится в более слабом поле (1.92 м.д.) с КССВ  $^3J_{1-3}=9.0$  Гц и  $^3J_{1-2}=8.0$  Гц.

Мультиплет протона циклопропанового кольца при  $\text{CH}_2\text{Cl}$ -группе *транс*-изомера **27а** резонирует в более сильном поле (2.07 м.д.), чем аналогичный протон в *цис*-изомере **27б** (2.15 м.д.). Протон циклопропанового кольца при хлоре в *транс*-изомере **27а** проявляется дублет-дублетов в области 3.63 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия  $^3J_{2,3}=7.6$  Гц и  $^3J_{2,1}=3.5$  Гц, тогда как сигнал аналогичного протона триплет в *цис*-изомере **27б** находится в более сильном поле – 3.57 м.д. с равными КССВ  $^3J_{2,1}$  и  $^3J_{2,3}$  8.0 Гц.

Сигнал протона СН-группы циклопропанового кольца, связанного с метоксикарбонильной группой в соединении **29а** резонирует в области 2.26 м.д. с КССВ  $^3J_{1,2} = 3.8$  Гц и  $^3J_{1,3} = 10$  Гц, тогда как сигнал аналогичного протона в изомере **29б** в более слабом поле (2.32 м.д.) с КССВ  $^3J_{1,3} = 4.0$  Гц,  $^3J_{1,2} = 7.8$  Гц. Протон циклопропанового кольца при атоме хлора в соединении **29а** наблюдается в виде триплета в области 3.45 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия  $^3J_{2,3}$  и  $^3J_{2,1}$  3.8 Гц. Аналогичный ему протон в соединении **29б** резонирует дублет-дублетом в области 3.61 м.д. с КССВ  $^3J_{2,1}=7.8$  Гц,  $^3J_{2,3}=4.0$  Гц. Мультиплеты протонов циклопропанового кольца при  $\text{CH}_2\text{Cl}$ -группе соединений **29а** и **29б** резонируют в областях 2.08 и 2.15 м.д. соответственно.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  смеси соединений **28а/28б** наблюдаемый дублет-дублетов в области 4.77 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия  $^3J_{3,4} = 8.3$  Гц и  $^3J_{3,2} = 5.9$  Гц принадлежит протону  $\text{CHCl}$ -группы, близлежащей к двойной связи. Триплет, наблюдаемый в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **28б** в области 4.66 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия  $^3J_{3,4}$  и  $^3J_{3,2}$  9.5 Гц принадлежит аналогичному протону. Протон  $\text{CHCl}$ -группы, связанной с метоксикарбонильной группой соединения **28а** проявляется дублетом ( $\delta_{\text{H}}$  4.48 м.д. с КССВ  $^3J = 5.9$  Гц), тогда как сигнал аналогичного протона соединения **28б** появляется в более сильном поле ( $\delta_{\text{H}}$  4.29 м.д., КССВ  $^3J = 9.5$  Гц). Величины констант спин-спинового взаимодействия двух протонов  $\text{CHCl}$ -групп, равные 5.9 и 9.5 Гц, согласно литературным данным указывают на взаимное расположение протонов по одной стороне (*эритро*-диастереомер) или по разные стороны (*трео*-диастереомер), соответственно.

В масс-спектрах соединений **27 а,б** и **29 а,б** молекулярные ионы отсутствуют. Их распад протекает практически аналогично для *цис*- и *транс*-изомеров. Наиболее интенсивными являются пики ионов с  $m/z$  133/135 (100%).

Масс-спектры диастереомеров **28 а,б** также не содержат молекулярные ионы. Максимально интенсивным осколком для **28 а,б** является катион с  $m/z$  145/147 (100%), образовавшийся в результате отщепления атома хлора.

Основное направление диссоциации протекает практически аналогично для *эритро*- и *трео*-диастереомерам **28 а,б**.

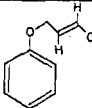
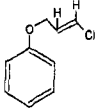
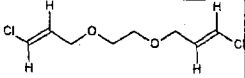
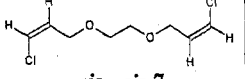
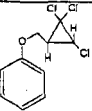
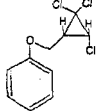
## 5 Некоторые области и направления практического использования синтезированных соединений

### 5.1 Гербицидная активность

В лаборатории препаративных форм и биологических испытаний ГУ «НИТИГ АН РБ» была оценена возможность и перспективность использования некоторых синтезированных соединений в качестве биоактивных препаратов. Оценку гербицидной активности препаратов проводили в лабораторных условиях на проростках подсолнечника (табл. 7).

Таблица 7

**Первичный скрининг ряда синтезированных соединений**  
(водные эмульсии препаратов, концентрацией действующих веществ 5 мг/л и 10 мг/л)

Препарат	Концентрация, мг/л	Длина побега, мм		Масса побега, г	
		Средняя длина, мм	% ингибирования	Средняя масса, г	% ингибирования
Контроль	-	52.6	-	0.21	-
 <i>trans-2</i>	5	46.2	12.2	0.21	0.0
	10	39.7	24.5	0.18	14.3
 <i>cis-2</i>	5	44.5	15.4	0.19	9.5
	10	44.0	16.4	0.19	9.5
 <i>trans-, trans-6</i>	5	46.7	11.2	0.20	4.8
	10	33.9	35.6	0.17	19.0
 <i>cis-, cis-7</i>	5	42.6	19.0	0.19	9.5
	10	47.4	9.9	0.19	9.5
 <i>trans-11</i>	5	48.1	8.6	0.18	14.3
	10	49.1	6.7	0.20	4.8
 <i>cis-11</i>	5	50.8	3.4	0.20	4.8
	10	42.3	19.6	0.20	4.8
Эталон Окспапон-экстра	5	21.3	59.5	0.15	28.6
	10	19.8	62.3	0.14	33.3

Результаты скрининга (табл. 7) показали, что препараты проявляют гербицидную активность, особенно *транс*-, *транс*- дихлораллилоксиэтан 6 и *транс*-хлораллиловый эфир фенола *транс*-2 при концентрациях 10 мг/л, уступая эталону - Октапон-экстра - в 1,5-2 раза.

## 5.2 Прогноз биологической активности синтезированных соединений с использованием компьютерной системы PASS

Синтезированные соединения, содержащие хлораллильный и циклопропановый фрагменты представляют значительный интерес как потенциально биологически активные соединения. С целью выяснения биологического потенциала синтезированных соединений была произведена оценка спектра их биологической активности с помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), которая была разработана в НИИБМХ РАМН, и в настоящее время позволяет прогнозировать более 3678 фармакологических эффектов и механизмов действия на основе структурной формулы химического соединения. Проведенные расчеты показали, что ряд синтезированных соединений могут проявлять различную активность (табл. 8).

Таблица 8

### Прогнозируемая фармакологическая активность соединений согласно PASS

Прогнозируемая активность	Вероятность, Pa / Pi						
	Соединение						
	<i>cis</i> -, <i>trans</i> - 2	<i>cis</i> -, <i>trans</i> - 3	6, 7	66, 76	<i>cis</i> -, <i>trans</i> - 10	<i>cis</i> -, <i>trans</i> - 11	<i>cis</i> -, <i>trans</i> - 12
Antiviral	0.825	0.634	0.772	0.642	0.666	0.561	0.693
Antibacterial	0.630	0.626	0.662	0.874	0.801	0.883	0.926
Antimetastatic		0.785	-	-	-	0.768	0.706
Antidiabetic	0.825	0.626	0.772	-	0.517	-	-
Antiparasitic	-	0.680	0.558	0.589	0.738	0.719	0.944
Antiurolithic	-	-	0.558	0.653	0.650	0.625	-
Cytoprotectant	-	-	0.591	0.641	-	0.692	0.660
Neuroprotector	0.607	0.626	0.568	0.874	0.875	0.561	0.926
Anti inflammatory	0.769	0.748	0.772	0.874	0.801	0.630	0.926
Antineoplastic	-	0.785	0.672	-	0.880	-	-
Chemoprotective	0.825	0.626	0.772	0.649	-	-	-

Как видно из таблицы 8, все соединения обладают противовирусным, антибактериальным, противовоспалительным эффектами, наиболее активными являются *cis*- и *trans*- 12. Все синтезированные вещества, могут представлять интерес как нейропротекторы.

Отметим, что хлораллиловые эфиры бутанола *cis*- и *trans*-3 и этиленгликоля *trans*-, *trans*-6 и *cis*-, *cis*-7 обладают широким спектром физиологического воздействия.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые синтезированы на основе индивидуальных *цис*- и *транс*-изомеров 1,3-дихлорпропена соответствующие хлораллилфениловые и хлораллилбутиловые эфиры, симметричные (*цис*, *цис*- и *транс*, *транс*-) и несимметричные (*цис*-, *транс*-) диэфиры этиленгликоля. Определена относительная реакционная способность стереоизомерных 1,3-дихлорпропенов в реакции О-алкилирования, показано, что *транс*-изомер примерно в 5 раз активнее *цис*-формы.

2. Доказано, что присоединение дихлоркарбена к индивидуальным стереоизомерным 1,3-дихлорпропенам и соединениям на их основе происходит строго стереоспецифично. Установлено, что *цис*-1,3-дихлорпропен в реакции дихлоркарбенирования в 2 раза активнее, чем *транс*-изомер.

3. Определено поведение симметричных (*цис*, *цис*- и *транс*, *транс*-) и несимметричных (*цис*-, *транс*-) диэфиров этиленгликоля на основе 1,3-дихлорпропенов в реакции дихлоркарбенирования. Дихлоркарбенирование диэфиров протекает последовательно при температуре 40°C с образованием моно- и бис-циклопропанов. В случае несимметричного диолефина на первом этапе образуются смеси моно-*гем*-дихлорциклопропанов.

4. Установлено, что при окислении стереоизомерных 1,3-дихлорпропенов и их производных перманганатом калия в межфазных условиях образуются замещенные уксусные и пропионовые кислоты. При окислении олефинов, содержащих *гем*-дихлорциклопропановый фрагмент, образуются *гем*-дихлорциклопропанкарбоновые кислоты.

5. Найдено, что при каталитическом циклопропанировании изомерных 1,3-дихлорпропенов метилдиазоацетатом образуются как продукты внедрения метоксикарбонилкарбена по C=C-связи, так и линейные диастереоизомеры, образующиеся в результате [2,3]-сигматропной перегруппировки.

6. Обнаружена гербицидная активность ряда синтезированных соединений. Установлено, что *транс*-, *транс*- дихлораллилоксиэтан и *транс*-хлораллиловый эфир фенола проявляют гербицидную активность на посевах подсолнечника, при концентрациях 10 мг/л, уступая в 1,5-2 раза известному и используемому на практике гербициду - Октапон-экстра.

#### Содержание работы опубликовано в научных трудах:

1. Клеттер Е.А., Ганиуллина Э.Р., Мусавиров О.Р., Шириязданова А.Р., Злотский С.С. Дихлоркарбенирование симметричных и несимметричных диолефинов // Башкирский химический журнал. – 2009. – Т.16. – №1. – С.16-20.

2. Шириязданова А.Р., Казакова А.Н., Злотский С.С. Относительная активность стереоизомерных 1,3-дихлорпропенов в реакциях О-алкилирования и дихлоркарбенирования // Башкирский химический журнал. – 2009. – Т.16. – №2. – С. 142-146.

3. Шириязданова А.Р., Казакова А.Н., Злотский С.С. Присоединение дихлоркарбенов по двойным связям хлораллиловых эфиров этиленгликоля // Башкирский химический журнал. – 2009. – Т.16. – №4. – С.102-105.

4. Шириязданова А.Р., Злотский С.С. Окисление стереоизомерных 1,3-дихлорпропенов и их производных // Вестник Башкирского университета. – 2010. – Т.15. – №1. – С. 28-31.

5. Богомазова А.А., Шириязданова А.Р., Михайлова Н.Н., Кузнецов В.М., Злотский С.С. Гербицидная активность некоторых кислородсодержащих соединений // Башкирский химический журнал. – 2010. – Т.17. – №3. – С.33-35.

6. Шириязданова А.Р., Е.А. Парамонов, Г.Ф. Шайдуллина, В.И. Сафарова, Злотский С.С. Масс-спектры некоторых производных 1,3-дихлорпропенов // Башкирский химический журнал. – 2010. – Т.17. – №3. – С.113-116.

7. Брусенцова Е.А., Злотский С.С., Шириязданова А.Р., Мусавиров О.Р. Получение и превращения алкенил-гем-дихлорциклопропанов // Тезисы докладов Международной научно-технической конференции. Китайско-российское научно-техническое сотрудничество «Наука-образование-инновации». – КНР. Харбин-Санья. – 2008. – С.61.

8. Брусенцова Е.А., Шириязданова А.Р., Касаткин А.С. Биологическая активность некоторых замещенных гем-дихлорциклопропанов // Тезисы докладов международной научно-технической конференции «Актуальные проблемы технических, естественных и гуманитарных наук». – Уфа. – 2008. – С. 177-178.

9. Шириязданова А.Р., Казакова А.Н., Злотский С.С. Стереизомеры 1,3-дихлорпропена в реакциях О-алкилирования и дихлоркарбенирования // Тезисы докладов VII Всероссийской конференции «Химия и медицина, ОРХИМЕД-2009». – Уфа. – 2009. – С. 320.

10. Шириязданова А.Р., Казакова А.Н., Злотский С.С. Присоединение дихлоркарбенов по двойным связям хлораллиловых эфиров этиленгликоля // Тезисы докладов XXII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». – Уфа. 2009. – С. 85-86.

11. Клеттер Е.А., Ганиуллина Э.Р., Мусавиров О.Р., Шириязданова А.Р., Злотский С.С. Дихлоркарбенирование симметричных и несимметричных диолефинов // Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов. – Рязань. – 2009. – С. 320-321.

12. Клеттер Е.А., Шириязданова А.Р., Мусавиров О.Р., Ганиуллина Э.Р., Злотский С.С. Дигалогенкарбенирование сопряженных и несопряженных диолефинов // Тезисы докладов Международной конференции по химии. Основные тенденции развития химии в начале XXI века. – С.-Петербург. – 2009. – С. 365.

13. Шириязданова А.Р., Злотский С.С. Окисление 1,3-дигалогенпропенов и их производных // Тезисы докладов VIII Всероссийской конференции с международным участием. Химия и медицина. – Уфа. – 2010. – С. 353-354.

14. Шириязданова А.Р., Казакова А.Н. Дихлоркарбенирование стереоизомеров 1,3-дихлорпропена и их производных // Тезисы докладов VIII Всероссийской научно-технической конференции, посвященной 80-летию Российского государственного университета нефти и газа имени И.М. Губкина. – Москва. –2010.– С. 266.

Подписано в печать 01.03.11. Бумага офсетная. Формат 60x84 1/16.

Гарнитура «Times». Печать трафаретная. Усл. печ. л. 1.

Тираж 90. Заказ 21.

Типография Уфимского государственного нефтяного технического университета

Адрес типографии:

450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1