



На правах рукописи

ГИНИЯТУЛЛИНА ЭЛЬВИРА ХАМЗОВНА

1

**РЕАКЦИИ *o*-АЛКИЛИРОВАНИЯ И *o*-АЦИЛИРОВАНИЯ НА
ОСНОВЕ ГИДРОКСИ-1,3-ДИОКСАЦИКЛОАЛКАНОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

1 0 Н О Я 2 0 1 1

Уфа-2011

Работа выполнена в ФГБОУ ВПО «Уфимская государственная академия
экономики и сервиса»

Научный руководитель	доктор химических наук, профессор Злотский Семен Соломонович
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, профессор Кантор Евгений Абрамович кандидат химических наук, доцент Шепелевич Игорь Станиславович
Ведущая организация	ФГБОУ ВПО «Гольягтинский государственный университет»

Защита состоится «23» ноября 2011 года в 12⁰⁰ на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д.212.289.01 при ФГБОУ ВПО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» по адресу: 450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

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

Автореферат диссертации разослан «21» окт 2011 года.

Ученый секретарь совета



Сыркин А.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Соединения класса циклических ацеталей в настоящее время остаются предметом интенсивных исследований, что обусловлено их широким использованием в тонком органическом синтезе.

Особое значение имеют функциональные циклические ацетали, содержащие гидроксильные группы. Различные варианты модификации циклоацеталей как с сохранением, так и с разрушением ацетального фрагмента позволяют получать широкую гамму полифункциональных соединений, обладающих совокупностью ценных свойств. Повышенный интерес исследователей к 1,3-диоксациклоалканам объясняется также их доступностью, поскольку они легко получаются из промышленных триолов и карбонильных соединений. Более того, существует проблема утилизации диоксановых спиртов, побочных продуктов производства изопрена.

Тем не менее существующие известные пути синтеза новых соединений на основе оксикал-1,3-диоксациклоанов не всегда селективны и нуждаются в модификации и улучшении, что является актуальной задачей и представляет значительный научный и практический интерес.

Цели работы:

- получение простых непредельных эфиров на основе 5-оксиметил-1,3-диоксанов и их вовлечение в получение замещенных гем-дихлорциклопропанов;
- изучение реакционной способности ОН-группы различных гидроксидов 1,3-диоксациклоалканов в реакции *O*-ацилирования;
- исследование превращений синтезированных хлор-1,3-диоксациклоалканов в реакциях с фенолами.

Научная новизна:

Модифицирована методика *O*-алкилирования 5-оксиметил-1,3-диоксанов галогенсодержащими углеводородами, которая позволяет с высокими выходами получать простые эфиры, содержащие циклоацетальный фрагмент.

Впервые проведено *O*-ацилирование гидроксидов 1,3-диоксациклоалканов хлорангидами бензойной, терефталевой и глутаровой кислот, приводящее к образованию соответствующих сложных эфиров.

Разработана методика получения с количественными выходами эфиров монохлоруксусной кислоты, содержащих 1,3-

диоксациклоалкановый фрагмент, заключающаяся в использовании в качестве кислотного катализатора ионообменной смолы.

Впервые осуществлен синтез, при воздействии микроволнового излучения (МВИ), простых эфиров замещенных фенолов, содержащих 1,3-диоксановый фрагмент.

Практическая ценность работы:

Показано, что синтезированные соединения: 5-оксиметил-2-изопропил-5-этил-1,3-диоксан и (5-этил-1,3-диоксан-5-ил)метил хлорацетат могут быть использованы в качестве фунгицидов в отношении несовершенного гриба *Bipolaris sorokiniana*.

Установлено, что препараты, содержащие 5-аллилоксиметил-5-этил-1,3-диоксан, либо (5-этил-1,3-диоксан-5-ил)метил бензоат, могут быть применены как ингибиторы роста несовершенных грибов *Fusarium avenaceum*, *Botrytis byssoidea* и *Alternaria alternata*.

Апробация результатов работы:

Результаты исследований представлялись на II Международной научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы науки и техники» (Уфа, 2010), Российской научно-практической конференции «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья» (Уфа, 2011), V Всероссийской конференции студентов и аспирантов «Химия в современном мире» (Санкт-Петербург, 2011), IV Международной научно-технической конференции «Китайско-Российское научно-техническое сотрудничество. Наука – Образование – Инновации» (КНР, Харбин-Санья, 2011).

Публикации:

По материалам диссертационной работы опубликованы 3 статьи в журналах из перечня ВАК и тезисы 7 докладов в материалах научных конференций.

Структура и объем диссертации:

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Материал работы изложен на 105 страницах машинописного текста, содержит 17 таблиц. Список литературы включает 108 наименований.

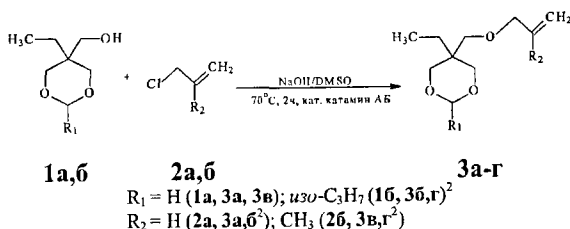
Автор выражает глубокую благодарность за внимание и помощь при выполнении работы к.х.н. Спирихину Л.В. и к.х.н. Ахматдинову Р.Т.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Получение простых эфиров на основе гидроксиметил-1,3-диоксациклоалканов

В настоящей работе¹ проведены синтезы простых эфиров на основе 5-гидроксиметил-5-этил-1,3-диоксана **1а,б** с аллилхлоридами **2а,б** в условиях межфазного катализа (схема 1).

Схема 1

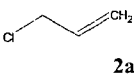
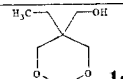
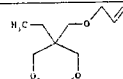
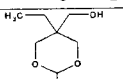
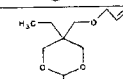
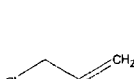
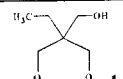
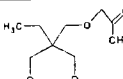
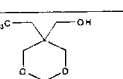
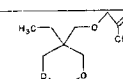


Образование эфиров **3а-г** при взаимодействии 5-оксиметил-5-этил-1,3-диоксанов **1а,б** с аллилхлоридами **2а,б** протекает с выходами более 90% за 2 часа в системе ДМСО/тв. NaOH, где в качестве катализатора используется катамин АБ³ (таблица 1).

Таблица 1

Взаимодействие оксиметил-1,3-диоксациклоанов с аллилхлоридами

Мольное соотношение А : В : NaOH = 0.2 : 0.1 : 0.2; 10 мл ДМСО; T = 70-75 °С

Реагенты		Продукты реакции	Время реакции, ч.	Выход, %
А	В			
1	2	3	4	5
 2а	 1а	 3а	1.30	90
	 1б	 3б	2	88
 2б	 1а	 3в	1	92
	 1б	 3г	1.30	89

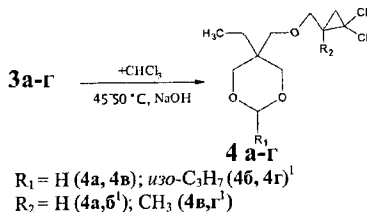
¹Конверсия исходных веществ, выходы образовавшихся продуктов и селективность реакции рассчитывались по результатам ГЖХ анализа с использованием внутреннего стандарта.

²Смесь *цис*-, *транс*- изомеров (**1б**: *цис*:-*транс*-=1:2; **3б**: *цис*:-*транс*-=1:2; **3г**: *цис*:-*транс*-=1:1)

³Катамин АБ – торговое наименование, смесь алкилдиметилбензиламонийхлоридов, где алкил – n-C₁₀-C₁₈

С целью получения потенциально биологически активных веществ, содержащих полифункциональные фрагменты, проведено дихлоркарбенирование полученных аллилоксиацеталей **3а-г**, приводящее к селективному образованию соответствующих *гем*-дихлорциклопропанов **4а-г** с выходами 85-95% (схема 2).

Схема 2



Для уменьшения продолжительности реакции и увеличения селективности использовано МВИ (таблица 2).

Таблица 2

Дихлоркарбенирование аллилоксиацеталей 3а-г

0.1 моль **3а-г**, 300 мл CHCl_3 , 50%-ный р-р NaOH , 1 г межфазного катализатора ТЭБАХ

Исходные соединения	Условия				Продукты	Выход, %	
	Термич. нагрев		МВИ			Термич. нагрев	МВИ
	T, °C	Время, ч	T, °C	Время, ч			
 3а	50	2	20	0.17	 4а	95	97
 3б	50	3	20	0.3	 4б	94	96
 3в	50	1.30	20	0.17	 4в	96	97
 3г	50	2	20	0.25	 4г	95	95

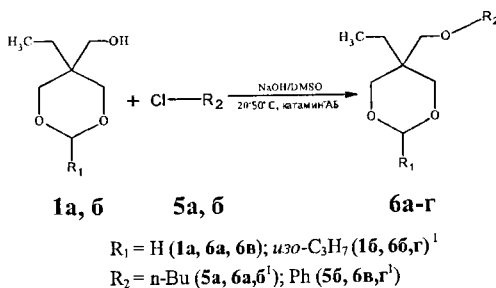
¹ Смесь *цис*-, *транс*- изомеров (4б: *цис*:-*транс*-=1:2; 4г: *цис*:-*транс*-=1:4)

В этих условиях выход соединений **4а-г** составил более 92%, селективность увеличилась до 95% и время реакции сократилось с 2 до 0.2 часов.

Найдено, что при *O*-алкилировании хлористым аллилом **2а** соединения **1б** и дальнейшем дихлоркарбенировании полученного аллилоксипроизводного **3б** исходное соотношение *цис*- и *транс*-форм (*цис* : *транс*-= 1 : 2) сохраняется. Тогда как взаимодействие с металлаллом хлористым **2б** приводит к смеси, где соотношение *цис*- и *транс*-форм простого эфира **3г** выравнивается. Дихлоркарбенирование полученной смеси изомеров **3г** ведет к преимущественному образованию *транс*-формы (*цис* : *транс*-= 1 : 4).

Далее было изучено взаимодействие 5-оксиметил-5-этил-1,3-диоксанов **1а,б** с хлористым бутилом **5а** и хлористым бензилом **5б**. Реакция *O*-алкилирования данными галогенпроизводными привела к образованию соответствующих простых эфиров **6а-г** с высокими выходами и полной конверсией исходных соединений (схема 3, таблица 3).

Схема 3



O-Алкилирование гетероциклического спирта **1а** проводилось при 18-25 °С, а спирта **1б** - при 40-50 °С.

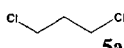
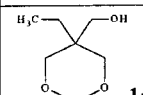
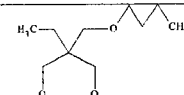
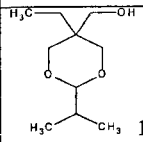
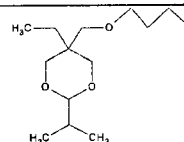
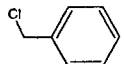
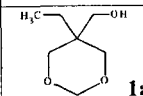
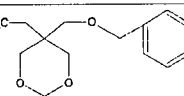
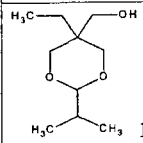
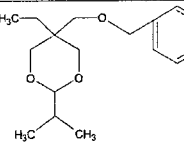
Спирты **1а,б** превращаются в соответствующие простые эфиры **6а-г** с выходами 80-98% за 0.5 часа в случае использования хлористого бензила **5б** и 1-2 часа при взаимодействии с хлористым бутилом **5а** (таблица 3).

Выявлено, что реакция с хлористым бутилом **5а** спирта **1б** приводит к образованию смеси изомеров эфира **6б**, где *транс*-форма становится преобладающей над *цис*-формой в 3 раза (*цис* : *транс*-= 1 : 3). При *O*-алкилировании хлористым бензилом **5б** соединения **1б** в изомерной смеси продуктов реакции **6г** исходное соотношение *цис*- и *транс*-форм (*цис* : *транс*-= 1 : 2) сохраняется.

¹ Смесь *цис*-, *транс*- изомеров (6б: *цис*-*транс*-=1:3; 6г: *цис*-*транс*-=1:2)

Таблица 3

**Взаимодействие оксиметил-1,3-диоксациклоалканов 1а,б с
хлорметилпроизводными 5а,б**
Мольное соотношение А : В : NaOH = 0.2 : 0.1 : 0.2; 10 мл ДМСО

Реагенты		Продукты реакции	Время реакции, ч.	Выход, %
А	В			
1	2	3	4	5
 5а	 1а	 6а	2	95
	 1б	 6б	3	87
 5б	 1а	 6в	0.25	95
	 1б	 6г	0.5	90

Соотношение *цис*- и *транс*-форм 1,3-диоксанов 3б,г, 4б,г и 6б,г определяли на основании интегральных интенсивностей сигналов протонов при С(4) и С(6) углеродных атомах в спектре ЯМР ¹Н (CDCl₃).

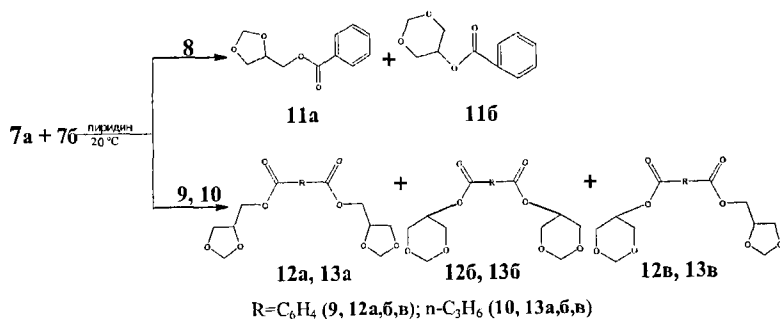
2. О-Ацилирование гидрокси-1,3-диоксациклоалканов

Далее было изучено взаимодействие гидрокси-1,3-диоксациклоалканов 1а и 7а,б, с целью сравнения реакционной способности ОН-группы, с хлорангидридами моно- и дикарбоновых кислот и показано, что оно протекает с образованием соответствующих сложных эфиров с высокими выходами и полной конверсией исходных соединений. Реакцию проводили при комнатной температуре, эквимолярном соотношении исходных реагентов, в качестве растворителя и акцептора HCl использовали пиридин.

Смесь гетероциклических спиртов 7а,б реагирует с хлорангидридом бензойной кислоты 8 с образованием эквимолярной смеси соответствующих бензоатов 11а,б. Взаимодействие смеси 7а,б с

хлорангидридами дикарбоновых кислот (терефталевой **9** и глутаровой **10**) приводит к сложной смеси соответствующих диэфиров **12а,б,в** и **13а,б,в**. (схема 4).

Схема 4

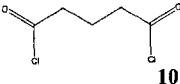
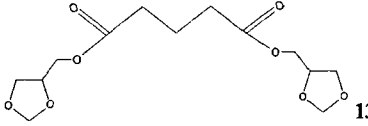
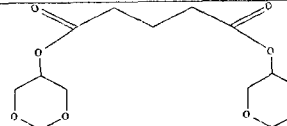
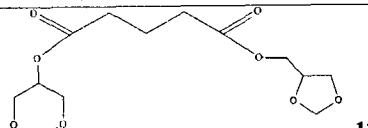


Отметим, что в реакции с дихлорангидридами **9** и **10** соотношение симметричных **12а,б** и **13а,б** и несимметричных диэфиров **12в** и **13в** составляет $a : б : в = 1 : 1 : 2$ (таблица 4).

Таблица 4

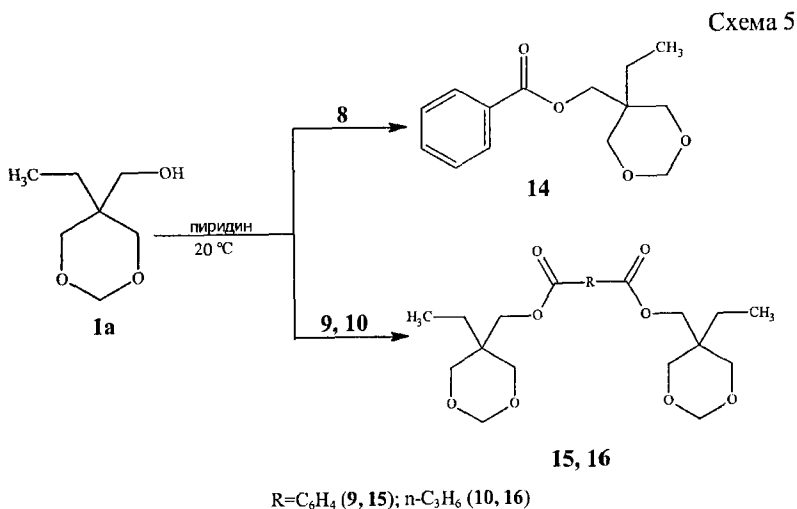
Ацилирование формальей глицерина хлорангидридами кислот
 Мольное соотношение **7а,б** : **8-10** = 1 : 1.3, T=20-25 °C, τ=10-12ч

Исходные соединения		Продукты	Выход, % (а:б:в)
А	Б		
1	2	3	4
 7a	 8	 11a	85 (1:1)
		 11b	
 7б (а : б = 1:1)	 9	 12a	72 (1:1:2)
		 12б	
		 12в	

1	2	3	4
	 <p style="text-align: center;">10</p>	 <p style="text-align: right;">13a</p>  <p style="text-align: right;">13б</p>  <p style="text-align: right;">13в</p>	75 (1:1:2)

Анализ экспериментальных данных позволил сделать вывод, что в реакции с хлорангидридами **8-10** в выбранных условиях первичный диоксолановый **7a** и вторичный диоксановый **7б** спирты по активности близки.

В результате *O*-ацилирования спирта **1a** хлорангидридами **8-10** были получены моно- и диэфиры **14-16** (схема 5).

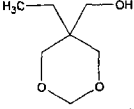
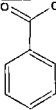
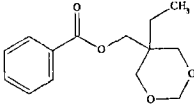
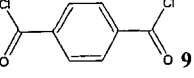
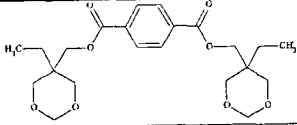
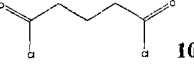
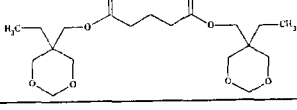


Реакция проводилась в пиридине при комнатной температуре в течение 12-16 часов (таблица 5).

Таблица 5

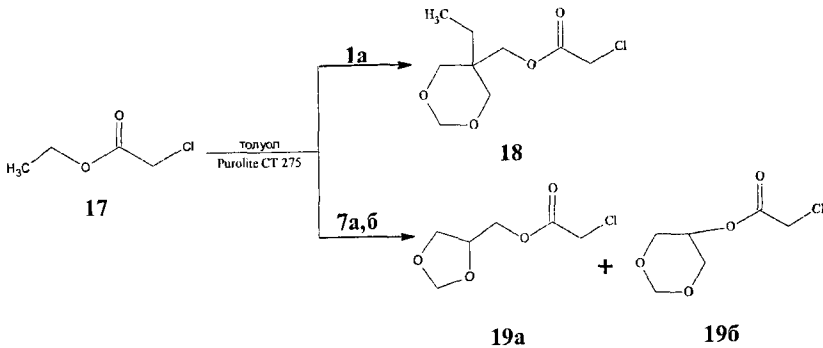
**O-Ацилирование 5-гидроксиметил-5-этил-1,3-диоксана 1a
хлорангиридами кислот 8-10**

Мольное соотношение 1a : 8-10= 1 : 1.3, T=20-25 °C, τ=12-16ч.

Исходные соединения		Продукт	Выход, %
A	Б		
 1a	 8	 14	92
	 9	 15	90
	 10	 16	80

С хлорангидридом монохлоруксусной кислоты реакция диоксацикланов 1a, 7a,б протекает быстро и неселективно. Поэтому для получения целевых эфиров 18 и 19a,б использовался этиловый эфир монохлоруксусной кислоты 17, перэстерификация которого соединениями 1a, 7a,б приводит к продуктам 18, 19a,б с выходами 85-90% (схема 6).

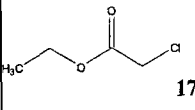
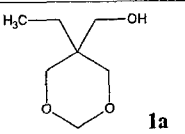
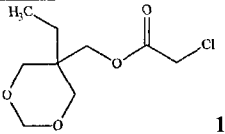
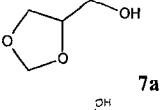
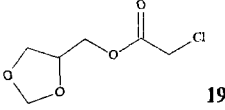
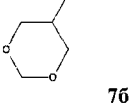
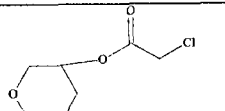
Схема 6



Отметим, что соотношение пяти- и шестичленных эфиров составляет 4 : 1, в то время как в исходной смеси их соотношение эквивалентно (таблица 6).

Перэтерификация этилового эфира монохлоруксусной кислоты **17
спиртами **1а** и **7а,б****

Мольное соотношение **1а, 7а,б** : **17** = 1 : 2, T=95-110 °С

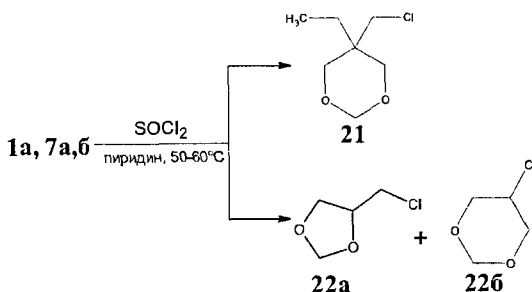
Исходные соединения		Продукты	Время, ч	Выход, % (а : б)	
А	Б				
 <p align="center">17</p>	 <p align="center">1а</p>	 <p align="center">18</p>	5	85	
	 <p align="center">7а</p>	 <p align="center">19а</p>	 <p align="center">7б (а : б=1.5:1)</p>	4	90 (4:1)
		 <p align="center">19б</p>			

3. Получение и некоторые реакции хлор-1,3-диоксациклоалканов

С целью использования производных многоатомных спиртов в качестве перспективных исходных соединений для синтеза потенциально биологически активных препаратов были получены их эфиры с замещенными фенолами.

Предварительно нами были синтезированы хлориды оксиметил-1,3-диоксациклоанов по реакции спиртов **1а** и **7а,б** с хлористым тионилем **20** в пиридине при температуре 50-60 °С (схема 7).

Схема 7

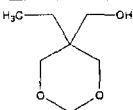
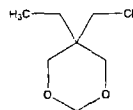
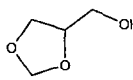
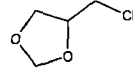
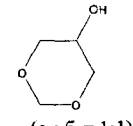
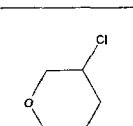


В результате данной реакции за 5-6 часов были получены соответствующие хлорпроизводные **21**, **22а,б** с выходами 55-70% (таблица 7).

Таблица 7

Взаимодействие окси-1,3-диоксацикланов **1а, **7а,б** с хлористым тиофослом **20****

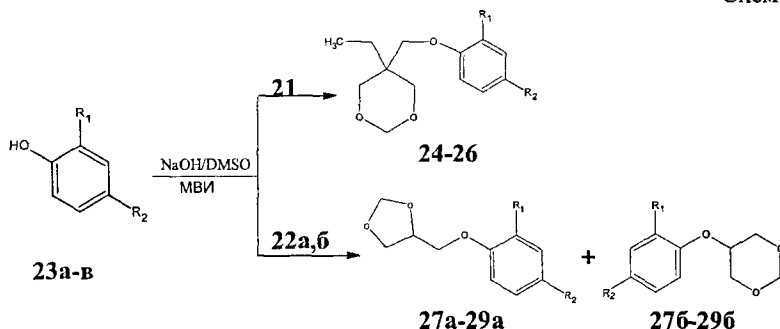
Мольное соотношение **1а**, **7а, б** : **20** : пиридин = 1 : 1.5 : 1, T=50-60 °С

Исходные соединения		Продукты	Время, ч	Выход, % (а : б)
А	Б			
20	 1а	 21	6	70
	 7а	 22а	5	55 (1.5:1)
	 7б (а : б = 1:1)	 22б		

Установлено, что замена ОН-группы на хлор в соединении **1а** происходит за 6 часов с выходом 70%. При взаимодействии смеси спиртов **7а,б** с SOCl_2 наблюдается образование изомерной смеси хлор-1,3-диоксацикланов **22а,б** с общим выходом 55% и соотношением продуктов **22а** : **22б** = 1.5 : 1.

На основе синтезированных хлорсодержащих гетероциклов **21**, **22а,б** и фенолов **23а-в** были получены соответствующие феноксипроизводные **24-26**, **27а,б-29а,б** (схема 8).

Схема 8

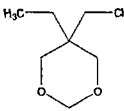
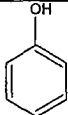
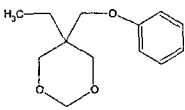
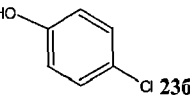
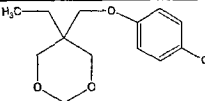
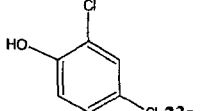
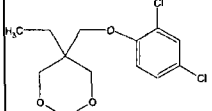


$\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$ (**23а**, **24**, **27а,б**), $\text{R}_1=\text{Cl}$; $\text{R}_2=\text{H}$ (**23б**, **25**, **28а,б**), $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Cl}$ (**23в**, **26**, **29а,б**)

В результате полученных экспериментальных данных выявлено, что при термическом нагреве в ДМСО и в присутствии 0.03% катализатора катамина АБ реакция хлорсодержащих 1,3-диоксацикланов **21**, **22а,б** с фенолами **23а-г** за 25 часов протекает с конверсией не более 20%. Использование МВИ позволяет повысить выход целевых эфиров **24-29** до 80-90% и сократить время реакции до 0.3-0.5 часов даже в отсутствие катализатора (таблица 8).

Таблица 8

О-Алкилирование фенолов 23а-в 5-хлорметил-5-этил-1,3-диоксаном 21
 Мольное соотношение **21**, **22а**, **б** : **23а-в** : NaOH= 1 : 2 : 2

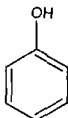
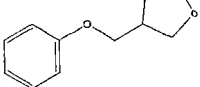
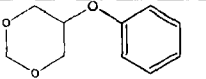
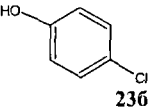
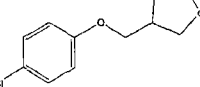
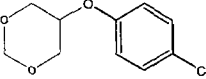
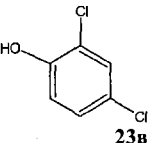
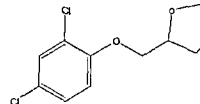
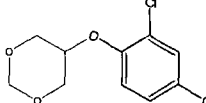
Исходные соединения		Продукты реакции	Продолжительность реакции, час / выход, %	
			МВИ*	Термич. нагрев
 21	 23а	 24	0.5/95	25/75
	 23б	 25	0.3/90	20/40
	 23в	 26	0.3/94	20/45

При взаимодействии смеси изомеров **22а,б** с фенолами **23а-в** происходит образование соответствующих феноксипроизводных **27а,б-29а,б** (схема 9).

Обнаружено, что во всех полученных смесях продуктов **27а,б-29а,б** эфиры, содержащие 1,3-диоксолановый фрагмент, являются доминирующими (таблица 11).

*230Вт

O-Алкилирование фенолов 23а-в хлор-1,3-диоксациклоалканами 22а,б
 Мольное соотношение 22а,б : 23а-в : NaOH= 1 : 2 : 2

Исходные соединения	Продукты реакции	Продолжительность реакции, час/выход, %	
		МВИ*	80-85°C
 23а	 27а	0.25/90 (а:б=100:1)	20/65
	 27б		
 23б	 28а	0.2/89 (а:б=100:1)	20/59
	 28б		
 23в	 29а	0.2/92 (а:б=100:1)	20/65
	 29б		

4. Области применения синтезированных соединений

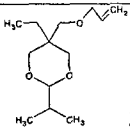
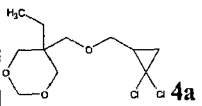
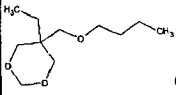
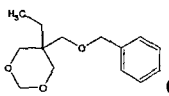
4.1 Гербицидная активность

В лаборатории препаративных форм и биологических испытаний ГУП «Научно-исследовательского технологического института гербицидов» была оценена возможность и перспективность использования некоторых синтезированных соединений в качестве биоактивных препаратов. Оценку гербицидной активности проводили в лабораторных условиях на проростках подсолнечника и пшеницы (таблица 10)

*230Вт

Таблица 10

Результаты первичного скрининга простых эфиров на основе оксиметил-1,3-диоксациклопанов

Препарат	Концентрация, мг/л	Средняя длина побега, мм (% ингибирования)	Средняя масса побега, г (% ингибирования)	Концентрация, мг/л	Средняя длина побега, мм (% ингибирования)	Средняя масса побега, г (% ингибирования)
		Пшеница			Подсолнечник	
Контроль		85	0,1	-	87	0,28
 3а	50	51 (40)	0,05 (49)	5	72 (17)	0,26 (17)
	100	47 (45)	0,04 (56)	10	72 (18)	0,26 (5)
 4а	50	57 (31)	0,05 (49)	5	69 (3)	0,25 (11)
	100	42 (49)	0,04 (61)	10	68 (4)	0,24 (15)
 6а	50	54 (37)	0,06 (45)	5	67 (23)	0,26 (5)
	100	48 (44)	0,04 (60)	10	63 (28)	0,24 (13)
 6в	50	65 (21)	0,05 (55)	5	63 (11)	0,25 (11)
	100	51 (37)	0,03 (68)	10	62 (13)	0,24 (12)
Эталон – Октапон-экстра	50	31 (63)	0,04 (64)	5	27 (69)	0,2 (23)
	100	21 (76)	0,03 (73)	10	25 (72)	0,19 (31)

Результаты испытаний на пшенице показали хорошую противозлаковую активность препаратов **4а** и **6в**, степень подавления роста пшеницы которыми приближается к эталону. На подсолнечнике препараты показали умеренную гербицидную активность.

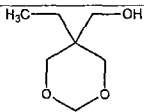
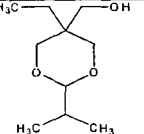
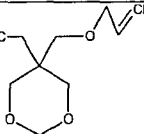
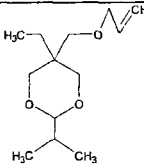
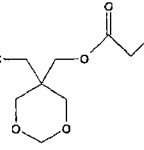
4.2 Фунгицидная активность

Была оценена фунгицидная активность синтезированных соединений. Степень ингибирования полученными соединениями роста культур несовершенных грибов *Bipolaris sorokiniana* Shoet из коллекции

ИБ УНЦ РАН и *Fusarium avenaceum*, *Botrytis byssoidaea*, *Alternaria alternata* из лаборатории биотехнологии Научно-образовательного центра ФГБОУ ВПО БГАУ представлена в таблицах 11 и 12 соответственно.

Таблица 11

Подавление роста мицелия гриба *Bipolaris sorokiniana*

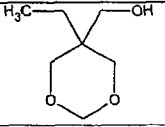
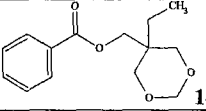
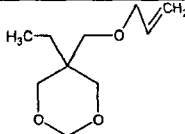
Наименование соединения	Концентрация соединения в среде, %	Подавление роста мицелия гриба, %		
		1 сутки	2 сутки	3 сутки
 <p>1a</p>	0.1	-	-	6
 <p>16</p>	0.1	49	47	47
 <p>3a</p>	0.1	100	71	58
 <p>36</p>	0.1	100	88	83
 <p>18</p>	0.1	100	99	99
Эталон – Фундазол	0.1	100	100	100

На основе полученных данных можно сделать вывод о том, что интерес с точки зрения практического использования представляют 5-гидроксиметил-2-изопропил-5-этил-1,3-диоксан **16** и (5-этил-1,3-диоксан-5-ил)метил хлорацетат **18**. При концентрации **16**, равной 0.1 % д.в., наблюдалось частичное торможение роста гриба (фунгистатическая активность около 45%), при увеличении концентрации до 0.5 % д.в. отмечено его полное подавление. Для сравнения, фунгистатическая активность 5-гидроксиметил-5-этил-1,3-диоксана **1a**, при концентрации

равной 0.1 % д.в., составляет около 5-6%. Результаты испытаний также показали высокую фунгицидную активность соединения **18**, при концентрации 0.1 % д.в. которого наблюдается практически полное подавление роста мицелия гриба (таблица 11).

Таблица 12

**Подавление роста мицелия грибов *Fusarium avenaceum*,
Botrytis byssoidaea, *Alternaria alternata***

Наименование соединения	Концентрация соединения в среде, мг/мл	Подавление роста мицелия гриба, % (2 суток)		
		<i>Fusarium avenaceum</i>	<i>Botrytis byssoidaea</i>	<i>Alternaria alternata</i>
 1a	0.1	-	17	-
	1	-	-	-
	10	100	33	66
 14	0.1	100	47	100
	1	100	100	100
	10	100	100	100
 3a	0.1	100	99	100
	1	100	100	100
	10	100	100	100

Все соединения, приведенные в таблице 12, показали фунгицидную активность, причем наиболее высокая у соединения **3a**. Менее чувствительной к данному препарату при концентрации 0.1 мг/мл оказалась культура несовершенного гриба *Botrytis byssoidaea*. Соединение **14** также оказывает значительное ингибирующее влияние на все исследуемые тест-объекты, заметно уступая препарату **3a** по подавляющему эффекту на фитопатоген *Botrytis byssoidaea*. Гетероциклический спирт **1a** только при концентрации 10 мг/мл подавляет рост исследованных тест-объектов (таблица 12).

4.3 Прогноз биологической активности синтезированных соединений с использованием компьютерной системы PASS

Синтезированные соединения, содержащие хлораллильный и циклопропановый фрагменты, представляют интерес как потенциально биологически активные соединения. С целью выяснения их биологической активности была произведена оценка с помощью компьютерной

программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), которая в настоящее время позволяет прогнозировать более 3678 фармакологических эффектов. Проведенные расчеты показали, что ряд синтезированных соединений могут обладать различной биологической активностью (таблица 13).

Таблица 13

Прогнозируемая фармакологическая активность соединений согласно PASS

Прогнозируемая активность	Вероятность, Pa / Pi					
	Соединение					
	14	15	16	24	25	26
Membrane integrity agonist	0.889	0.891	0.819	0.862	0.878	0.834
Pulmonary hypertension treatment	0.650	0.651		0.809	0.686	0.517
Lysase inhibitor			0.648	0.537		
Pediculicide	0.790	0.790	0.545	0.612	0.691	0.635
Neurotransmitter uptake inhibitor	0.688	0.659	0.568	0.713	0.610	0.573
Antineoplastic				0.677	0.616	0.762
Autoimmune disorders treatment	0.650	0.651				
Vasodilator, cerebral	0.619	0.614		0.588		
Antiseborrheic	0.549	0.539		0.663	0.719	0.727

Согласно рассчитанному прогнозу, соединения **14-16, 24-26** могут проявить свойства антагонистов проницаемости мембран. Для соединений **14, 15, 25, 26** возможно проявление лечебного эффекта при легочной гипертензии и, вероятно, средняя степень педикулицидного воздействия. Соединения **24-26** предположительно обладают антисеборейными свойствами. Сложные эфиры **14** и **15** могут проявить сосудорасширяющие свойства и эффект при лечении аутоиммунных расстройств. В качестве ингибиторов нейромедиаторов могут выступить соединения **14** и **24**.

ВЫВОДЫ

1. Обнаружено, что *O*-алкилирование смеси *цис*- и *транс*-изомеров 5-гидроксиметил-2-изопропил-5-этил-1,3-диоксана хлористым аллилом приводит к образованию смеси аллилоксипроизводных, в которой преобладает *транс*-форма (*цис*-изомер : *транс*-изомер = 1 : 2). В продуктах дихлоркарбенирования смеси изомеров 5-металлилоксиметил-2-изопропил-5-этил-1,3-диоксана исходное соотношение *цис*- и *транс*- форм сохраняется. При взаимодействии смеси изомеров 5-гидроксиметил-2-изопропил-5-этил-1,3-диоксана (*цис*-изомер : *транс*-изомер = 1 : 2) с хлористым металлилом соотношение *цис*- и *транс*-форм, в образующемся продукте, равно. Дихлоркарбенирование полученной смеси изомеров 5-металлилоксиметил-2-изопропил-5-этил-1,3-диоксана ведет к преимущественному образованию *транс*-формы (*цис*-изомер : *транс*-изомер = 1 : 4).

2. Показано, что *O*-ацилирование оксиметил-1,3-диоксацикланов хлорангидридами моно- и дикарбоновых кислот приводит к селективному образованию соответствующих сложных эфиров.

3. Установлено, что гетероциклические спирты на основе формалей глицерина реагируют с хлорангидридами моно- и дикарбоновых кислот с образованием эквимолярной смеси соответствующих бензоатов и сложной смеси соответствующих диэфиров.

4. Показано, что замещение гидроксильной группы на хлор в смеси 4-гидроксиметил-1,3-диоксоланового и 5-гидрокси-1,3-диоксанового спиртов приводит к соответствующим хлорпроизводным с выходом 55%, где пятизвенная структура образуется в количестве 1.5 раза больше шестизвенной.

5. Обнаружено, что *O*-алкилирование фенолов эквимолярной смесью 4-хлорметил-1,3-диоксолана и 5-хлор-1,3-диоксана, при воздействии микроволнового излучения, ведет к преимущественному образованию производных 1,3-диоксолана (~1 : 100).

6. Проведенный анализ гербицидной активности на пшенице синтезированных 5-{{(2,2-дихлорциклопропил)метоксип[метил]}-5-этил-1,3-диоксана и 5-бутоксиметил-5-этил-1,3-диоксана показал, что степень подавления роста растения данными соединениями приближается к эталону.

7. Показана высокая фунгицидная активность 5-оксиметил-2-изопропил-5-этил-1,3-диоксана и (5-этил-1,3-диоксан-5-ил)метил хлорацетата в отношении несовершенного гриба *Bipolaris sorokiniana*.

Установлена высокая подавляющая активность в отношении несовершенных грибов *Fusarium avenaceum*, *Botrytis byssoidaea* и *Alternaria alternata* у 5-аллилоксиметил-5-этил-1,3-диоксана и (5-этил-1,3-диоксан-5-ил)метил бензоата.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Гиниятуллина Э.Х., Злотский С.С. Синтез и трансформации циклических ацеталей 1,1,1-трис(оксиметил)пропана // Башкирский химический журнал. – Уфа, 2010. – Т.15. – №3. – С.578-580.
2. Гиниятуллина Э.Х., Кутуков Д.И., Биктимирова А.Г., Рахимова Ю.В., Злотский С.С. Масс-спектры 5,5-дизамещенных 1,3-диоксанов // Башкирский химический журнал. – Уфа, 2011. – Т.18. – №1. – С.115-117.
3. Гиниятуллина Э.Х., Биктимирова А.Р., Злотский С.С., Кузина Е.В., Силищев Н.Н. Фунгицидная активность циклических ацеталей триметиллолпропана // Башкирский химический журнал. – Уфа, 2011. – Т.18. – №1. – С.73-74.
4. Гиниятуллина Э.Х., Злотский С.С. О-алкилирование гидроксилсодержащих циклических формалей 1,1,1-трис(гидроксиметил) пропанола // Всероссийская конференция с элементами научной школы для молодежи «Актуальные проблемы органической химии». – Казань: КГТУ, 2010. – С.89.
5. Гиниятуллина Э.Х. Биктимирова А.Г., Рахимова Ю.В., Злотский С.С. Дихлоркарбенирование аллилоксипроизводных 5-оксиметил-5-этил-1,3-диоксанов // Сборник трудов II Международной научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы науки и техники». – Уфа: УГНТУ, 2010. – С.157.
6. Гиниятуллина Э.Х., Биктимирова А.Г., Рахимова Ю.В., Злотский С.С. Синтез производных циклических формалей 1,1,1-трис(гидроксиметил) пропанола // Российская научно-практическая конференция «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». – Уфа: БГУ, 2011. – С.72.
7. Гиниятуллина Э.Х., Биктимирова А.Г., Рахимова Ю.В., Злотский С.С. 5-этил-5-хлорметил-1,3-диоксан в реакции О-алкилирования фенола // Материалы VIII республиканской конференции молодых

- ученых «Научное и экологическое обеспечение современных технологий». – Уфа: УГАЭС, 2011. – С.39.
8. Гиниятуллина Э.Х., Биктимирова А.Г., Рахимова Ю.В., Злотский С.С. Синтез сложных эфиров циклического формала 1,1,1-трис(оксиметил) пропанола // I Республиканская конференция молодых ученых в рамках Первого международного форума «Большая химия» «Химия в интересах человека». – Уфа: АН РБ, УНЦ РАН, 2011. – С.55.
 9. Гиниятуллина Э.Х., Вильданова З.Р., Злотский С.С. Ацилирование 5-этил-5-гидроксиметил-1,3-диоксана хлорангидридами кислот // V Всероссийская конференция студентов и аспирантов «Химия в современном мире». – Санкт-Петербург: СПбГУ, 2011. – С.307.
 10. Гиниятуллина Э.Х., Биктимирова А.Г., Рахимова Ю.В., Михайлова Н.Н., Злотский С.С. Реакции О-алкилирования и ацилирования 5-этил-5-гидроксиметил-1,3-диоксана // IV Международная научно-техническая конференция. – Харбин – Санья (КНР), 2011. – С.48.

Подписано в печать 20.10.2011. Бумага офсетная. Формат 60x84 ¹/₁₆
Гарнитура «Таймс». Печать трафаретная. Усл. печ. л. 1.
Тираж 100. Заказ 162.

Типография Уфимского государственного нефтяного технического университета

Адрес издательства и типографии:
450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1