

На правах рукописи



АМИНОВА ЭЛЬМИРА КУРБАНГАЛИЕВНА

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛИХЛОР-, БРОМ-
ЦИКЛОПРОПАНОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

14 НОЯ 2013



005538136

Уфа-2013

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

Научный руководитель: кандидат химических наук
Казакова Анна Николаевна

Официальные оппоненты: **Абдрахманов Ильдус Бариевич**
академик АН РБ, доктор химических наук, профессор, Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории «Фармакофорных циклических систем»

Халилов Леонард Мухибович
доктор химических наук, профессор, Институт нефтехимии и катализа РАН, заведующий лабораторией структурной химии

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет»

Защита диссертации состоится «26» ноября 2013 года в 14-00 на заседании диссертационного совета 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 «25» октября 2013 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
профессор



Сыркин А.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Соединения циклопропанового ряда обладают биологической активностью широкого спектра действия и представляют интерес в плане синтеза важных труднодоступных карбо- и гетероциклов. Особую роль в органическом синтезе играют замещенные *гем*-дихлорциклопропаны, имеющие в своей структуре, наряду с циклопропановым кольцом, другие функциональные группы. К таким полифункциональным соединениям относятся галоген-, алкенил-*гем*-дихлорциклопропаны, которые нашли применение в качестве ценных реагентов в синтезе полизамещенных циклопропанов, олефинов, диенов и алленов. Кроме того, применение межфазного катализа для генерирования дигалогенкарбенов в реакциях циклоприсоединения позволяет получать разнообразные по строению *гем*-дигалогенциклопропаны с высокими выходами.

Несмотря на большое число работ, посвященных функционализации и трансформации замещенных *гем*-дигалогенциклопропанов, синтетический потенциал этих соединений, содержащих в своем составе хлоралкильные, алкенильные группы и атомы галогена, остается практически неизученным. В этой связи исследование синтетических возможностей полихлор-, бромциклопропанов, полученных на основе промышленно доступных галогенолефинов, а также разработка удобных методов синтеза полифункциональных соединений, обладающих биологической активностью, является важной и актуальной задачей.

Настоящая диссертация выполнена в рамках общей программы исследований химии и химической технологии карбо- и гетероциклических соединений, которые проводятся на кафедре «Общая химия» УГНТУ под руководством член-корр. АН РБ профессора С.С. Злотского.

Работа проведена по плану федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг. по теме: «Синтез и превращения замещенных *гем*-дихлорциклопропанов» (соглашение № 14.В37.21.1189 от 17 октября 2012 г.).

Цель работы: разработка методов синтеза и исследования свойств полихлор-, бромциклопропанов алифатического и ароматического рядов в реакциях с нуклеофильными и электрофильными реагентами.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

– разработка и усовершенствование методов селективного дихлоркарбенирования моно- и дигалогенциклопропанов;

- создание эффективных способов замещения галогенов в полихлор-, бромциклопропанах на алкокси- и аминогруппы;
- изучение алкилирования ароматических углеводородов полигалогенциклопропанами;
- разработка подхода к синтезу замещенных 1,3-диоксоланов, содержащих *гем*-дихлорциклопропановый фрагмент, на основе алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов;
- оценка биологической активности полученных соединений.

Научная новизна. Впервые разработана методика дигалогенкарбенирования 1,1-дихлоралкенов, которая позволяет получать 1,1,2,2-тетрахлорциклопропаны. Проведена оценка влияния заместителей при двойной связи на скорость дихлоркарбенирования 1,1-дихлоралкенов.

Предложен новый метод синтеза ацеталей фенилпропаргилового альдегида на основе взаимодействия 2-бром-2-фенил-*гем*-дихлорциклопропана с фенолами и спиртами.

Установлено, что в зависимости от наличия заместителей в трехчленном цикле взаимодействие хлоралкил-*гем*-дихлорциклопропанов с *O*-нуклеофилами проходит с образованием либо простых эфиров, содержащих *гем*-дихлорциклопропановый фрагмент, либо 1,1-дизамещенных винилциклопропанов.

Разработан метод синтеза ряда amino-*гем*-дихлорциклопропанов при *N*-алкилировании первичных и вторичных аминов хлоралкил-*гем*-дихлорциклопропанами, который, в отличие от известных методов, позволяет с высокими выходами и селективностью получать целевые продукты как в условиях термического нагрева, так и микроволновой активации.

Предложен новый эффективный метод синтеза дихлоралкениларенов с геминальным и вицинальным расположением атомов хлора на основе реакции 2-бром-2-фенил- и хлоралкил-*гем*-дихлорциклопропанов с ароматическими углеводородами в присутствии каталитических количеств хлористого алюминия.

Разработан новый подход к синтезу 1,3-диоксоланов, содержащих *гем*-дихлорциклопропановый фрагмент, на основе реакций эпоксицирования замещенных винил-*гем*-дихлорциклопропанов с последующей конденсацией полученных эпоксидов с формальдегидом.

Практическая ценность. Проведены испытания на гербицидную активность ряда полученных соединений в лаборатории препаративных форм и биологических испытаний ГБУ «Научно-исследовательский технологический

институт гербицидов и регуляторов роста растений с опытно-экспериментальным производством АН РБ» и показана возможность использования 1-хлорэтил-гем-дихлорциклопропана и 2,3-бис(бутоксиметил)-1,1-дихлорциклопропана в качестве химических средств защиты растений.

В ряду новых синтезированных функционально замещенных гем-дихлорциклопропанов, ацеталей и дихлоралкенилпроизводных ароматических углеводов на основании данных компьютерного скрининга (программа PASS) выявлены соединения, которые проявляют высокую антисеборейную активность и являются эффективными ингибиторами ферментов.

Апробация работы. Результаты исследований представлялись на XXV Юбилейной международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2011), Всероссийской молодежной конференции «Инновации в химии: Достижения и перспективы» (Казань, 2012), Всероссийской молодежной конференции «Синтез, исследование свойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений» (Уфа, 2012), XXVI Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Республика Беларусь, Минск, 2012), II Всероссийской научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Высокие технологии в современной науке и технике» (Томск, 2013), Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки и образования» (Уфа, 2013).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 статей, в том числе 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации, 6 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Материал работы изложен на 112 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц, 1 рисунок. Список литературы включает 105 наименований.

Автор выражает глубокую благодарность заведующему лабораторией «Физико-химические методы анализа» Института органической химии Уфимского научного центра РАН к.х.н. Л.В. Спирихину за помощь при обсуждении спектров ЯМР.

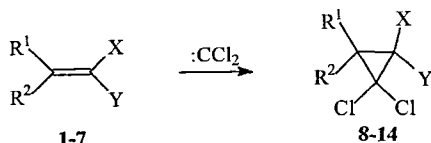
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Реакции [2+1] циклоприсоединения дихлоркарбенов к полихлор-, бромалкенам

Функционально замещенные *гем*-дигалогенциклопропаны представляют значительный интерес в качестве биологически активных соединений, промежуточных продуктов в органическом химии и пр.

Синтез модельных объектов – полихлор-, бромциклопропанов – осуществляли дихлоркарбенированием соответствующих моно- и дигалогеналкенов (1-хлор-3-метилбутен-2 **1**, *цис*-1,4-дихлорбутен-2 **2**, 3-хлорбутен-1 **3**, α -бромстирол **4**, 1,1-дихлорнонен **5**, β,β -дихлорстирол **6** и α -метил- β,β -дихлорстирол **7**) в условиях межфазного катализа (хлороформ – 50%-ный водный раствор NaOH, межфазный катализатор – катамин АБ) (схема 1, табл. 1). 1,1-Дихлоролефины **5-7** были получены по реакции олефинирования В.Г. Ненайденко.

Схема 1



$R^1 = CH_2Cl, R^2 = H, X = Y = CH_3$ (**1, 8**); $R^1 = X = CH_2Cl, R^2 = Y = \text{цис-H}$ (**2, 9**); $R^1 = CH(CH_3)Cl, R^2 = X = Y = H$ (**3, 10**); $R^1 = Ph, R^2 = Br, X = Y = H$ (**4, 11**); $R^1 = n-C_7H_{15}, R^2 = H, X = Y = Cl$ (**5, 12**); $R^1 = Ph, R^2 = H, X = Y = Cl$ (**6, 13**); $R^1 = Ph, R^2 = CH_3, X = Y = Cl$ (**7, 14**).

Таблица 1 - Взаимодействие полихлор-, бромолефинов **1-7** с дихлоркарбеном (условия: 0.0025 моль алкена **1-7**, 8 г 50%-ного водного раствора NaOH, 7.5 мл $CHCl_3$, 0.005 г катамина АБ, $T = 40-45^\circ C$)

Продукты реакции	R	Время, ч	Выход, %
8	$R^1 = CH_2Cl, R^2 = H, X = Y = CH_3$	2*	95
9	$R^1 = X = CH_2Cl, R^2 = Y = H$	2	31 (92***)
10	$R^1 = CH(CH_3)Cl, R^2 = X = Y = H$	2*	92
11	$R^1 = Ph, R^2 = Br, X = Y = H$	2	97
12	$R^1 = C_7H_{15}, R^2 = H, X = Y = Cl$	1	98
13	$R^1 = Ph, R^2 = H, X = Y = Cl$	2	8 (20****)
		1**	20
14	$R^1 = Ph, R^2 = CH_3, X = Y = Cl$	2	6 (12****)

* $T = 15-20^\circ C$;

*** время реакции 12 ч;

** МВИ, 120 Вт;

**** время реакции 15 ч.

В изученных условиях выход полигалогенциклопропанов **8-12** практически количественный (табл. 1), тогда как 1,1,2,2-тетрахлорциклопропан **13** был обнаружен в реакционной массе через 15 ч с выходом 20%. Присутствие метильного заместителя в α -положении (соединение **7**) выход соответствующего циклопропана **14** не увеличило.

Микроволновое облучение (Sanyo EM-S1073W, 120 Вт) реакции дихлоркарбенирования β,β -дихлорстирола **6** позволило сократить время реакции до 1 ч и получить соответствующий полихлорциклопропан **13** с выходом 20% (табл. 1).

Методом конкурентных реакций оценена относительная активность 1,1-дихлоролефинов **5-7**, нонена и стирола в реакции дихлоркарбенирования по накоплению конечных продуктов при конверсии исходных реагентов не более 30%. Установлено, что 1,1-дихлоралкен **5** в 4 раза менее активен, чем нонен, тогда как β,β -дихлорстирол **6** более чем на порядок уступает в активности стиrolу. Этот результат хорошо объясняется известными представлениями о том, что рост активности олефина связан с эффектом стабилизации заместителями при двойной связи положительного заряда, возникающего при подходе дихлоркарбена.

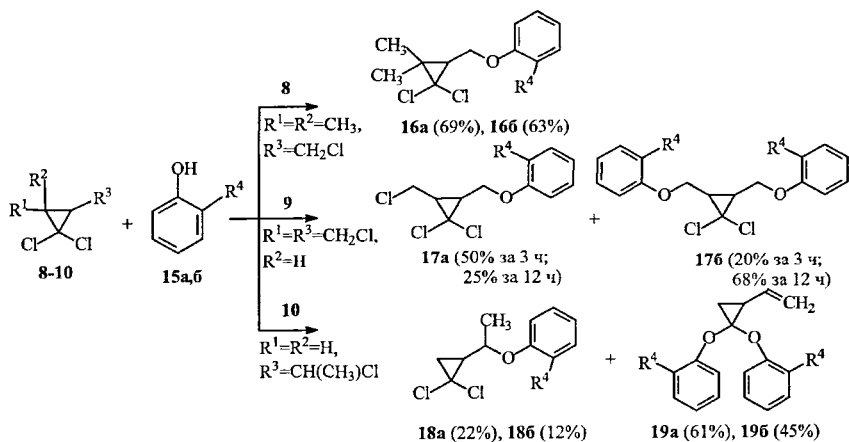
Таким образом, в результате проведенных исследований подобраны оптимальные условия для синтеза полигалогенциклопропанов, определена относительная активность полихлоролефинов в реакции [2+1] циклоприсоединения дихлоркарбена.

2 Реакции полихлор-, бромциклопропанов с *O*-нуклеофилами

С целью выяснения синтетических перспектив полигалогенциклопропанов мы обратились к изучению взаимодействия наших субстратов с одноосновными фенолами и спиртами.

Известно, что наличие галогеналкильного заместителя в *гем*-дихлорциклопропанах обуславливает протекание реакций с одно- и двухосновными фенолами как по *экзо*-, так и по *эндо*-циклическим атомам хлора с образованием простых эфиров и кеталей циклопропанов.

Продолжая изучение влияния природы и положения заместителя в трехчленном цикле на выход и направление реакции, нами исследованы реакции замещенных хлоралкил-*гем*-дихлорциклопропанов – 2,2-диметил-3-хлорметил-*гем*-дихлорциклопропана **8**, *цис*-2,3-бис(хлорметил)-*гем*-дихлорциклопропана **9**, 1-хлорэтил-*гем*-дихлорциклопропана **10** – с фенолами **15a,б** (схема 2).



$R^1=R^2=CH_3, R^3=CH_2Cl$ (8); $R^1=R^3=CH_2Cl, R^2=H$ (9); $R^1=R^2=H, R^3=CH(CH_3)Cl$ (10);
 $R^4=H$ (15a, 16a, 17a, 18a, 19a); $R^4=CH_3$ (15b, 16b, 18b, 19b).

Реакции проводили при температуре 50-55°C в условиях межфазного катализа (ТЭБАХ) путем прибавления хлоралкил-*гем*-дихлорциклопропана **8**, **10** к избытку соответствующего фенолята натрия в ДМСО при мольном соотношении *гем*-дихлорциклопропан : фенол **15a,b** : твердый NaOH, равном 1:3:6. В аналогичных условиях бис(хлорметил)-*гем*-дихлорциклопропан **9** реагирует с фенолом **15a** с осмолением реакционной массы, поэтому мы осуществили данную реакцию при температуре 20-25°C без межфазного катализатора и мольном соотношении *гем*-дихлорциклопропан : фенол : твердый NaOH, равном 1:6:12.

В выбранных условиях *O*-алкилирование фенолов **15a,b** 2,2-диметил-3-хлорметил-*гем*-дихлорциклопропаном **8** селективно протекает по *экзо*-циклическому атому хлора, приводя за 12 часов к образованию соответствующих арилоксипроизводных **16a,b** с выходом более 60%.

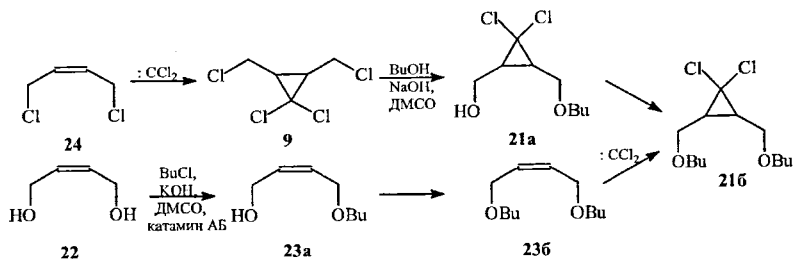
В случае взаимодействия хлорида **8** с фенолами **15a,b** заместители в ароматическом ядре не значительно влияют на выход целевых эфиров **16a,b**. Продукты замещения *эндо*-циклических атомов хлора на арилокси группы в реакционной массе не обнаружены. Следовательно, реакция в направлении образования 1,1-дизамещенных метиленициклопропанов идет только при наличии атома водорода у C^2 -атома циклопропанового кольца, тогда как введение метильных групп в трехчленный цикл приводит к синтезу только

арилоксиметил-гем-дихлорциклопропанов, что согласуется с литературными данными.

Взаимодействие *цис*-2,3-бис(хлорметил)-гем-дихлорциклопропана **9** с фенолом **12a** протекает последовательно с замещением *экзо*-циклических атомов хлора на феноксигруппы. Установлено, что через 3 часа в реакционной массе *O*-алкилирования фенола **15a** дихлоридом **9** основным продуктом является моноэфир **17a**, тогда как через 12 часов выход диэфира **17b** достигал 68% (схема 2).

При взаимодействии *цис*-2,3-бис(хлорметил)-гем-дихлорциклопропана **9** с бутанолом **20a** в выбранных условиях наблюдался нежелательный процесс осмоления дихлорида **9** и продукты **21a,б** получены с суммарным выходом 30% (соотношение **21a** : **21б** = 1:3) за 12 ч, при этом конверсия исходного реагента **9** составила более 90% (схема 3). В этой связи нами рассмотрен альтернативный путь синтеза *цис*-2,3-дибутоксиметил-гем-дихлорциклопропана **21б** из промышленно доступных реагентов – *цис*-2-бутен-1,4-диола **22** и бутилхлорида (схема 3).

Схема 3



Альтернативный вариант синтеза включал на первой стадии *O*-алкилирование диола **22** бутилхлоридом в условиях межфазного катализа (система: твердый КОН – ДМСО, межфазный катализатор – катамин АБ) при температуре 40°C с последовательным образованием соответствующих моно- и диэфиров **23a,б** в течение 20 ч с выходом 10% и 85% соответственно для **23a** и **23б** (схема 3). В результате дихлоркарбенирования двойной связи диэфира **23б** по методу Макоши (хлороформ : 50%-ный водный раствор NaOH : межфазный катализатор – катамин АБ) при 40-45°C был получен *цис*-2,3-дибутоксиметил-гем-дихлорциклопропан **21б** с выходом 98%.

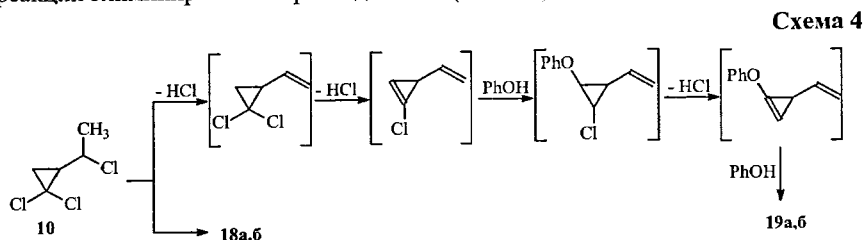
Для дополнительного сравнения двух методов нами осуществлено конкурентное дихлоркарбенирование *цис*-1,4-дихлорбутена-2 **24** и диэфира **23б** по накоплению продуктов реакции (конверсия исходных реагентов не

превышала 30%). Установлено, что *цис*-1,4-дихлорбутен-2 **24** в реакции с дихлоркарбеном в 3 раза менее активен, чем *цис*-1,4-дибутоксидбутен-2 **236**.

Таким образом, метод, основанный на первичном *O*-алкилировании диола **22** с последующем дихлоркарбенированием образующегося диэфира **236** (схема 3), является предпочтительным и может использоваться для препаративного синтеза *цис*-2,3-(диалкоксиметил)-*гем*-дихлорциклопропанов с выходом более 80%.

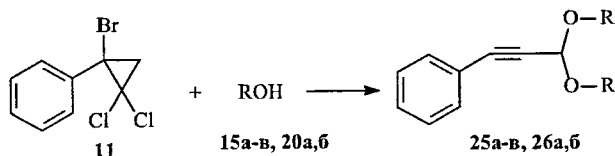
Реакция 1-хлорэтил-*гем*-дихлорциклопропана **10** с фенолом **15a** и *орто*-крезолом **15b** в ДМСО протекает значительно сложнее и в продуктах реакции за 3 часа присутствуют как простые эфиры **18a,б**, так и продукты замещения геминальных *эндо*-циклических атомов хлора – 1,1-дизамещенные винилциклопропаны **19a,б** (схема 2). Заместители в ароматическом кольце при взаимодействии вторичного этилхлорида **10** с фенолами **15a,б** незначительно влияют на селективность реакции и образование винилкеталей **19a,б** является более предпочтительным.

На основании экспериментальных результатов и литературных данных предполагаем, что доминирование в продуктах реакции винилциклопропанов **19a,б** связано с образованием промежуточных нестабильных высокореакционноспособных циклопропанов в результате последовательных реакций элиминирования-присоединения (схема 4).



Весьма интересными оказались результаты взаимодействия 2-бром-2-фенил-*гем*-дихлорциклопропана с *O*-нуклеофилами. Имевшиеся до наших исследований данные раскрывали лишь синтетические возможности полихлорили полибромциклопропанов, тогда как влияние атома брома в *гем*-дихлорциклопропановом кольце на направление реакции с фенолами изучено не было.

Реакция 2-бром-2-фенил-*гем*-дихлорциклопропана **11** с фенолами **15a-в** в ДМФА в присутствии твердого NaOH без межфазного катализатора при 20°C селективно протекает с образованием соответствующих ацеталей фенилпропаргилового альдегида **25a-в** с выходом 33-78% (схема 5, табл. 2).



R = Ph (15a, 25a); 2-CH₃C₆H₄ (15б, 25б); 4-ClC₆H₄ (15в, 25в); *n*-C₄H₉ (20a, 26a);
 CH₂=CH-CH₂ (20б, 26б).

Таблица 2 - Взаимодействие 2-бром-2-фенил-гем-дихлорциклопропана 11 с фенолами 15а-в и спиртами 20а,б

Реагент	Условия реакции	Продукты реакции	Время реакции, ч	Выход, %	
15а R=Ph	А	25а	2	78	
			4	85	
15б R=2-CH ₃ C ₆ H ₄		25б	4	69	
15в R=ClC ₆ H ₄		25в	4	33	
20а R= <i>n</i> -C ₄ H ₉		В	26а	4	5
				12	11
	4			20	
20б R=CH ₂ -CH=CH ₂	26б		8	30	

Система А – Мольное соотношение: NaOH : 15а-в : 11 = 6:2:1, растворитель – ДМФА, T = 20-25°C;

Система В – Мольное соотношение Na : 20а,б : 11 = 2.4:20:1, T = 100°C.

Исходя из данных таблицы 2, следует, что значительное влияние на выход продуктов реакции оказывает природа заместителей в ароматическом ядре. Так, присутствие электрофильного заместителя в *para*-положении фенола 15в значительно снижает выход целевого продукта 25в, тогда как фенол 15а в 2 раза более реакционноспособен, чем соединение 15в.

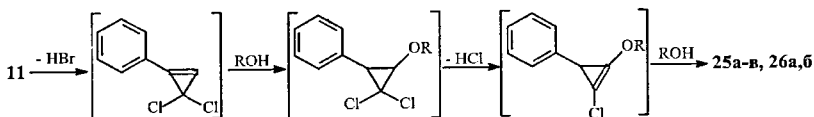
При замене растворителя ДМФА на ДМСО в реакции 2-бром-2-фенил-гем-дихлорциклопропана 11 с фенолами 15а-в наблюдалось осмоление реакционной массы, выделить из которой какие-либо продукты взаимодействия не удалось.

В отличие от фенолов 15а-в спирты 20а,б с соединением 11 в изученных условиях (ДМСО – твердая NaOH) не реагирует. Однако, нам удалось осуществить данную реакцию при температуре 100°C добавлением 2-бром-2-фенил-гем-дихлорциклопропана 11 к алкоголяту, полученному взаимодействием металлического натрия со спиртами 20а,б (схема 5, табл. 2).

Обнаружено, что взаимодействие *гем*-дихлорциклопропана **11** со спиртами **20а,б** также приводит к раскрытию циклопропанового кольца и образованию соответствующих ацетиленовых ацеталей **26а,б** с выходом 11-30% (табл. 2).

Образование ацеталей фенилпропаргилового альдегида **25а-в**, **26а,б** в реакции 2-бром-2-фенил-*гем*-дихлорциклопропана **11** с фенолами **15а-в** и спиртами **20а,б**, очевидно, связано с отщеплением молекулы HBr и образованием производных циклопропена, которые претерпевают замещение аллильных атомов хлора на арил- и алкоксигруппы с последующим раскрытием циклопропанового фрагмента (схема 6).

Схема 6



Подобное раскрытие циклопропанового кольца замещенных *гем*-дибромциклопропанов в реакции с *O*-нуклеофилами с образованием пропаргиловых эфиров было описано в работах Р.Р. Костикова и Л.К. Sydnnes с сотр. Нами впервые установлено, что в подобных превращениях могут участвовать *гем*-дихлорциклопропаны с атомом брома в цикле.

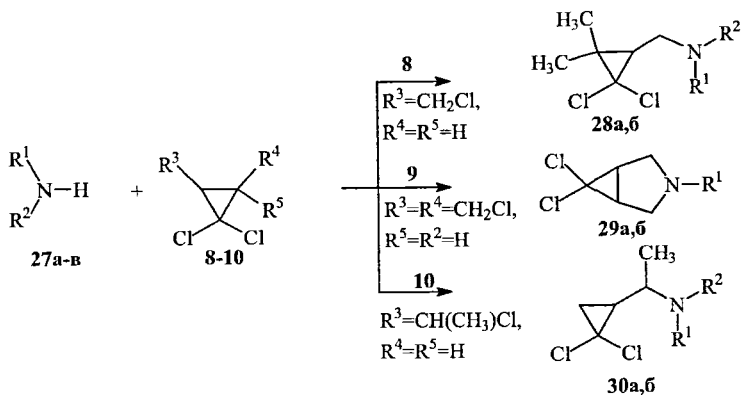
В результате проведенных исследований установлено, что основным фактором, оказывающим влияние на направление реакции фенолов и спиртов с полигалогенциклопропанами являются природа и положение заместителя в циклопропановом кольце.

3 Реакции полихлор-, бромциклопропанов с аминами

Реакция замещенных *гем*-дихлорциклопропанов с *N*-нуклеофилами применяется в органическом синтезе как удобный и селективный метод получения аминов, содержащих циклопропановый фрагмент.

В настоящей работе нами оценено влияние заместителей в циклопропановом кольце на взаимодействие *гем*-дихлорциклопропанов **8-10**, **11** с некоторыми первичными и вторичными аминами (бутил-, бензил- и диэтиламин) **27а-в**.

Обнаружено, что монохлоралкил-*гем*-дихлорциклопропаны **8**, **10** реагируют с трехкратным избытком аминов **27а,в** в ДМСО при температуре 75-80°C, образуя в течение 4-20 ч продукты замещения *экзо*-циклических атомов хлора **28а,б**, **30а,б** (схема 7).



$\text{R}^1=\text{Bu}$, $\text{R}^2=\text{H}$ (27a, 28a, 29a, 30a); $\text{R}^1=\text{Bn}$, $\text{R}^2=\text{H}$ (27б, 29б); $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$ (27в, 28б, 30б)

Установлено, что 2,2-диметил-3-хлорметил-*гем*-дихлорциклопропан **8** реагирует с аминами **27a,в** медленнее, чем вторичный этилхлорид **10**. Так, выход третичного амина **30б**, равный 93%, был достигнут за 15 ч, тогда как выход амина **28б** из соединения **8** даже за 20 ч не превышал 50% (табл. 3).

С целью оптимизаций условий синтеза было изучено влияние МВИ на выход продуктов *N*-алкилирования вторичного амина **27в** *гем*-дихлорциклопропанами **8**, **10**. Найдено, что микроволновая активация (Sanyo EM-S1073W, 240 Вт) реакции, в отличие от термического нагрева, при прочих равных условиях, позволила сократить продолжительность процесса и получить те же выходы продуктов **28б** и **30б** за 1 час (табл. 3).

Взаимодействие *цис*-2,3-дихлорметил-*гем*-дихлорциклопропана **9** с первичными аминами **27a,б** протекает в условиях межфазного катализа (система: ДМСО – твердый КОН и межфазный катализатор – ТЭБАХ) при температуре 75-80°C с образованием бициклического третичного амина **29a,б** (табл. 3).

Использование микроволнового излучения (Sanyo EM-S1073W, 240 Вт) для данной реакции позволило сократить время реакции и достичь выхода 3-бензил-6,6-дихлор-3-азабицикло[3.1.0]гексана **29б**, аналогичного при термическом нагреве (58%) за 1 ч (табл. 3).

Следует отметить, что во всех реакциях *гем*-дихлорциклопропанов **8-10** с аминами **27a-в** замещение *эндо*-циклических атомов хлора на аминогруппы не наблюдалось.

Таблица 3 - N-алкилирование аминов 27а-в монохлоралкил- и *цис*-2,3-дихлорметил-*гем*-дихлорциклопропанами 8-10

Реагенты		Условия реакции	Время реакции, ч	Продукты реакции (выход, %)
16 $R^1=R^2=CH_3,$ $R^3=CH_2Cl$	27а BuNH ₂	А	4	28а (48)
			12	28а (93)
	27в (C ₂ H ₅) ₂ NH		4	28б (8)
			20	28б (40)
			1*	28б (42)
17 $R^1=R^3=CH_2Cl,$ $R^2=H$	27а BuNH ₂	В	4	29а (75)
			8	29а (90)
	27б BuNH ₂		4	29б (12)
			18	29б (55)
			1*	29б (58)
18 $R^1=R^2=H,$ $R^3=CH(CH_3)Cl$	27а BuNH ₂	А	4	30а (95)
			4	30б (32)
	27в (C ₂ H ₅) ₂ NH		15	30б (93)
			1*	30б (95)

Система А – мольное соотношение: **27а,в** : **8, 10** = 3:1, растворитель – ДМСО, Т = 75-80°С;
 Система В – мольное соотношение: **27а,б** : **9** : КОН : ТЭБАХ = 2:1:0.3:0.04, растворитель – ДМСО, Т = 75-80°С.

* МВИ 240 Вт

2-Бром-2-фенил-*гем*-дихлорциклопропан **11** в реакцию с первичными и вторичными аминами **27а-в** в данных условиях не вступает.

Таким образом, выходы аминов, содержащих *гем*-дихлорциклопропановый фрагмент, зависят от заместителей в циклопропановом кольце и условий проведения реакций – термический или микроволновый нагрев.

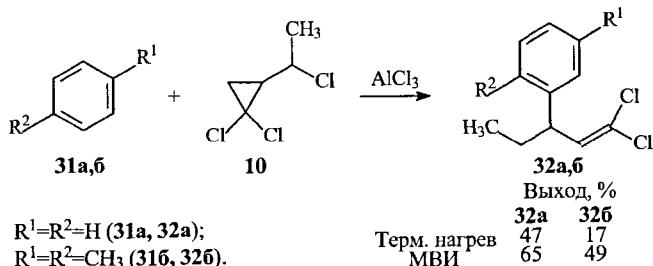
4 Алкилирование ароматических углеводородов полихлор-, бромциклопропанами

Основная задача этого раздела диссертационного исследования заключалась в сравнительном изучении влияния заместителей в трехуглеродном цикле на реакционную способность замещенных *гем*-дихлорциклопропанов в реакции с аренами в присутствии кислот Льюиса.

Так, *α*-хлорэтил-*гем*-дихлорциклопропан **10** реагирует с бензолом **31а** и *пара*-ксилолом **31б** в присутствии каталитических количеств хлористого алюминия (мольное соотношение: арен **31а,б** : *гем*-дихлорциклопропан **10** :

$\text{AlCl}_3 = 10:1:0.14$) при температуре $70-75^\circ\text{C}$ за 2 ч с раскрытием циклопропанового кольца и образованием соответствующих *гем*-дихлоралкенилпроизводных **32а,б** (схема 8).

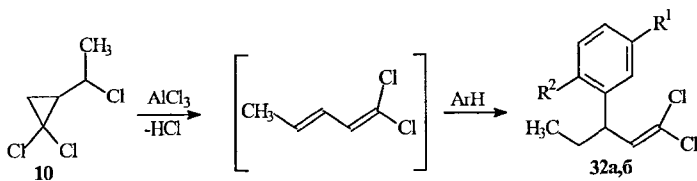
Схема 8



Бензол **31а**, судя по выходу целевых продуктов (схема 8), более чем в 2 раза активнее *para*-ксилола **31б**. Воздействие микроволнового излучения (Sanyo EM-S1073W, 480 Вт) позволило снизить продолжительность реакции с 2 до 0.5 ч и в 1.5-2.5 раза повысить выход продуктов алкилирования **32а,б**.

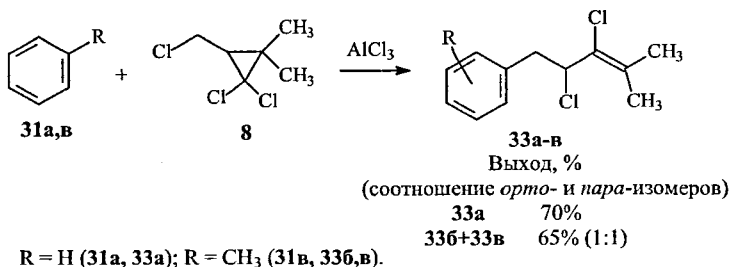
Принимая во внимание результаты, описанные в литературе по раскрытию циклопропанового кольца под действием кислотных катализаторов, можно предположить, что реакция *гем*-дихлорциклопропана **10** протекает с отщеплением молекулы хлороводорода и раскрытием циклопропанового кольца, образующийся при этом неустойчивый диен присоединяется к ароматическому субстрату с образованием наблюдаемых продуктов **32а,б** (схема 9).

Схема 9



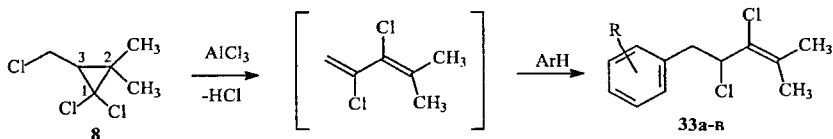
Весьма неожиданными оказались результаты взаимодействия 2,2-диметил-3-хлорметил-*гем*-дихлорциклопропана **8** с бензолом **31а** и толуолом **31в**, приводящее к образованию *гем*-диметилдихлоралкенаренов **33а-в** с винциальным расположением атомов хлора за 4 ч (схема 10).

Установлено, что при алкилировании субстратов **31а** и **31в** выходы продуктов соединений **33а**, **33б**+**33в** близки (схема 10). В случае толуола **31в** *орто*- и *пара*-изомеры **33б,в** образуются с одинаковой селективностью.



Образование соединений **33a-v** мы объясняем тем, что дегидрохлорирование сопровождается раскрытием циклопропанового кольца по C²-C³-связи с миграцией атома хлора и взаимодействием промежуточного неустойчивого диена с ароматическим субстратом **31a,v** (схема 11).

Схема 11



Важно отметить, что до настоящего времени при расщеплении *гем*-дихлорциклопропанов перемещения атома галогена не наблюдалось и основными продуктами алкилирования ароматических углеводородов являлись соединения с *гем*инальным расположением атомов хлора.

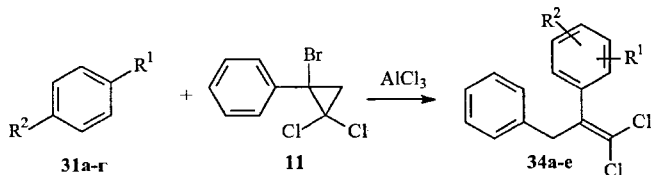
Строение соединений **34a-v** установлено с использованием метода 2D-спектроскопии ЯМР на основании HSQC- и HMBC-спектров и подтверждено данными масс-спектрометрии. Образование *гем*-диметилдихлоралкенильного фрагмента с *винд*инальным расположением атомов хлора доказано наличием в двумерных корреляционных спектрах HMBC взаимодействия протонов метильных групп (C⁵H₃ и C⁶H₃) с атомами углерода (C⁴ и C³) при двойной связи и протона C²HCl-группы с атомами углерода C³ и C¹.

Далее было установлено, что в присутствии катализаторов Фриделя-Крафтса алкилирование ароматических соединений **31a-v** 2-бром-2-фенил-*гем*-дихлорциклопропаном **11** при температуре 100°C сопровождается раскрытием циклопропанового кольца и приводит к образованию соответствующих 2-арил-3-фенил-1,1-дихлорпропен-1 **34a-e** (схема 12, табл. 4).

Анализируя полученные результаты (табл. 4), можно сделать вывод, что существенное влияние на выход целевых продуктов оказывает как природа

заместителей в ароматическом кольце, так и условия реакции – тип нагрева. Метильные заместители в ароматическом ядре (*пара*-ксилол **31б** и толуол **31в**) снижают активность ароматического соединения, тогда как электроотрицательный хлор (хлорбензол **31г**) практически не влияет на выход продуктов алкилирования (табл. 4).

Схема 12



R¹=R²=H (**31a**, **34a**); R¹=R²=CH₃ (**31б**, **34б**); R¹=CH₃, R²=H (**31в**, **34в**); R¹=H, R²=CH₃ (**31г**, **34г**); R¹=Cl, R²=H (**31д**, **34д**); R¹=H, R²=Cl (**31е**, **34е**).

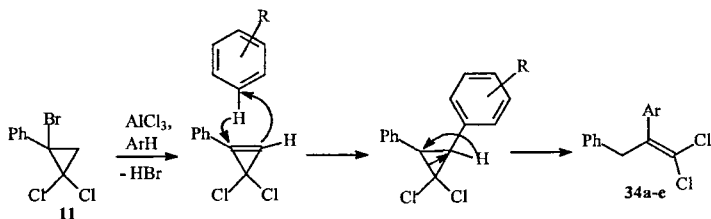
Таблица 4 - Алкилирование ароматических углеводородов **31а-г** 2-бром-2-фенил-*гем*-дихлорциклопропаном **11** (молярное соотношение: **31а-г** : **11** : AlCl₃ = 8:1:0.3, T = 100°C)

Продукты реакции	R	Время, ч	Выход, %	Соотношение <i>орто</i> - и <i>пара</i> -изомеров
34а	R ¹ =R ² =H	2	47	—
		0.5*	98	—
34б	R ¹ =R ² =CH ₃	2	29	—
		0.5*	60	—
34в+34г	R ¹ =H, R ² =CH ₃	2	37	1 : 1
		0.5*	65	2.5 : 1
34д+34е	R ¹ =H, R ² =Cl	2	48	1:1
		0.5*	97	2:1

* МВИ, 420 Вт

Использование микроволнового излучения (Sanyo EM-S1073W, 480 Вт) позволило сократить продолжительность реакции и практически в два раза увеличить выход 2-арил-3-фенил-1,1-дихлорпропен-1 **34а-е**, при этом возрастает селективность образования *орто*-изомеров из соединений **31в** и **31г** (табл. 4).

Полагаем, что образование наблюдаемых продуктов **34а-е** связано с первичным отщеплением молекулы HBr и алкилированием ароматического кольца **31а-г** неустойчивым циклопропаном, которое сопровождается раскрытием цикла с миграцией атома водорода (схема 13).



Таким образом, реакции, основанные на использовании в качестве алкилирующих агентов полигалогенциклопропанов, открывают возможность для синтеза ароматических соединений, содержащих дихлоралкенильный фрагмент с геминальным и вицинальным расположением атомов хлора.

5 Синтез замещенных 4-(гем-дихлорциклопропил)-1,3-диоксоланов

Полифункциональные циклические ацетали обладают широким спектром физиологической активности и представляют значительный интерес как промежуточные продукты тонкого органического синтеза, растворители, компоненты лакокрасочных материалов. Подобными свойствами также обладают различные замещенные циклопропаны. Сочетание этих фрагментов в одной молекуле позволяет ожидать у целевых продуктов высокой биологической активности и других ценных свойств.

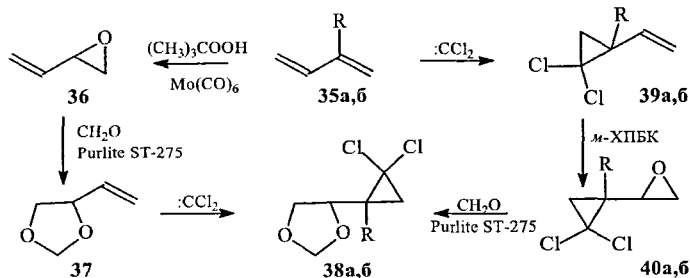
На примере доступного 1,3-бутадиена **35a** проведено экспериментальное сравнение двух разных подходов к введению карбо- и гетероциклического фрагментов в структуру образующейся молекулы (схема 14).

По первому направлению (схема 14) винилоксиран **36** в соответствии с литературными данными получается при моноэпоксирировании диена **35a** *трет*-бутилгидроперексидом в присутствии $\text{Mo}(\text{CO})_6$ с выходом 60-70%. Винилпроизводное **36** взаимодействует с дихлоркарбенами крайне не селективно, поэтому мы перевели его с количественным выходом в 4-винил-1,3-диоксолан **37** конденсацией с формальдегидом. Полученное соединение **37** подвергли дихлоркарбенированию в условиях межфазного катализа, при этом выход целевого продукта **38a** составил 88-92%.

По альтернативному варианту монокарбенирование диена **35a** приводит к образованию винил-гем-дихлорциклопропана **39a** с выходом 92%. Последний нами был селективно окислен *мета*-хлорпербензойной кислотой до 2-(2,2-дихлорциклопропил)оксирана **40a** с выходом 98% (схема 14). Тогда как,

конденсация эпоксида **40а** с формальдегидом позволила получить целевое соединение **38а** с выходом не менее 95%.

Схема 14



R = H (**35a**, **36**, **37**, **38a**, **39a**, **40a**), CH_3 (**35b**, **38b**, **39b**, **40b**).

Сравнение эффективности данных подходов к получению соединения **38а** позволяет заключить, что второй метод более эффективен так, как дает возможность синтезировать молекулы, содержащие карбо- и гетероциклический фрагменты, с общим выходом на трех стадиях до 93%, тогда как выход данного продукта по первому пути составляет не более 78% на взятый диен **35а**.

Дополнительным преимуществом второго способа является возможность получения из изопрена **35b** 4-(*гем*-дихлор-1-метилциклопропил)-1,3-диоксолана **38b** (схема 14). Образование целевого соединения **38b** через эпосидирование диена **35b** крайне затруднительно, поскольку эта стадия протекает неселективно, и разделение образующихся по замещенной и незамещенной двойной связи изомерных эпоксидов достаточно сложно. По выбранному нами способу выход соединения **38b** на взятый изопрен **35b** составил 90%.

6 Области применения некоторых синтезированных соединений

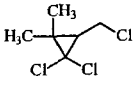
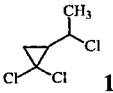
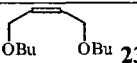
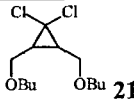
В рамках поиска путей возможного практического применения синтезированных соединений в ГБУ «Научно-исследовательский технологический институт гербицидов и регуляторов роста растений» были исследованы некоторые полученные вещества на гербицидную активность (табл. 5). В качестве модельных растений использовались проростки гороха и пшеницы.

Анализ полученных данных (табл. 5) показал, что синтезированные соединения проявляют умеренную гербицидную активность на проростках двудольных и однодольных растений, тогда как результаты препаратов **10**, **21b**

и 236 по степени подавления роста гороха приближают к эталону.

Таблица 5 - Результаты первичного скрининга соединений 8, 10, 216 и

236

Препарат	Концентрация, мг/л	Горох		Пшеница	
		Средняя длина побега, мм (% ингибирования)	Средняя масса побега, г (% ингибирования)	Средняя длина побега, мм (% ингибирования)	Средняя масса побега, г (% ингибирования)
Контроль	-	30.9 (-)	0.48 (-)	104.5 (-)	0.19 (-)
	-	37.0* (-)	0.55* (-)	-	-
 8	5	23.8 (23.0)	0.54 (+13)	-	-
	10	22.2 (28.2)	0.52 (+8)	-	-
	50	-	-	44.9 (34)	0.11 (18)
	100	-	-	33.9 (41)	0.10 (23)
 10	5	26.6 (14)	0.45 (6)	-	-
	10	18.5 (40)	0.49 (+4)	-	-
	50	-	-	74.6 (28)	0.15 (23)
	100	-	-	71.9 (31)	0.13 (32)
 236	50	22.0* (41)	0.5* (9)	33.6 (46)	0.08 (32)
	100	20.0* (46)	0.48* (13)	33.1 (47)	0.09 (23)
 216	50	22.4* (40)	0.52* (6)	47.3 (24)	0.09 (19)
	100	16.8* (55)	0.49* (11)	33.6 (46)	0.05 (53)
Эталон – Октапон-экстра	5	15.6 (50)	0.52 (+9)	-	-
	10	10.5 (66)	0.47 (+1)	-	-
	50	11.6* (69)	0.46* (16)	31 (63)	0.04 (64)
	100	9.6* (74)	0.44* (20)	21 (76)	0.03 (73)

* Опыты с концентрацией действующих веществ 50 кг/га и 100 кг/га

Также отмечена ростостимулирующая активность (ингибирование со знаком плюс) в отношении массы побегов проростков гороха для образца 8, что представляет интерес для его применения в качестве регулятора роста растений.

Для комплексного исследования физиологической активности синтезированных соединений был осуществлен первичный скрининг с помощью компьютерной программы Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS), разработанной в Научно-исследовательском институте биомедицинской химии РАН и позволяющей прогнозировать более 3500 фармакологических эффектов и механизмов действия на основе структурной

формулы химического соединения.

Согласно прогнозу программы PASS (табл. 6) данные вещества являются эффективными ингибиторами, которые способны замедлять протекание ферментативных реакций с вероятностью более 70%.

Таблица 6 - Прогнозируемая фармакологическая активность соединений согласно компьютерной программе PASS

Прогнозируемая активность	Соединения							
	12	16a	216	25a	28б	29a	30a	33a
Acylcarnitine hydrolase inhibitor	0.889	0.626	0.780	0.525	0.779	0.780	0.774	–
Sugar-phosphatase inhibitor	0.879	0.700	0.894	0.798	0.602	0.736	0.567	0.762
Acrocyllindropepsin inhibitor	0.885	0.856	0.851	0.785	0.610	0.748	0.759	–
Phobic disorders treatment	0.860	0.732	0.876	0.759	0.780	0.878	0.800	0.841
Omptin inhibitor	0.708	0.578	0.523	0.661	0.619	0.548	0.693	0.781
Antiseborrheic	0.765	0.823	0.625	0.738	0.820	–	–	0.707
Saccharopepsin inhibitor	0.885	0.856	0.851	0.785	0.610	0.748	0.759	0.667
L-glutamate oxidase inhibitor	0.583	–	–	0.604	–	–	–	0.692
Taurine dehydrogenase inhibitor	0.869	0.569	0.507	0.714	0.731	0.580	0.563	0.827
Cardiovascular analeptic	0.752	0.567	0.487	–	0.813	–	–	–

Кроме того, практически все синтезируемые соединения, за исключением **29a** и **30a**, обладают антисеборейной активностью.

Выводы

1. Разработаны методы селективного дихлоркарбенирования моно- и полигалогенциклопропанов и найдены эффективные способы их селективной функционализации и трансформации с сохранением и разрушением карбоцикла в реакциях с электрофильными и нуклеофильными реагентами.

2. Впервые получены 1,1,2,2-тетрахлорциклопропаны дихлоркарбенированием соответствующих 1,1-дихлоралкенов. Показано, что концевые атомы хлора при двойной связи в 4-20 раз снижают активность олефина в реакции с дихлоркарбенами. Найдено что, использование микроволнового излучения при дихлоркарбенировании β,β -дихлорстирола, в отличие от термического нагрева, позволяет сократить время реакции с 15 до 1 часа.

3. Показано, что взаимодействие 2-бром-2-фенил-гем-дихлорциклопропана с фенолами и спиртами протекает с раскрытием циклопропанового кольца и образованием соответствующих ацеталей фенилпропаргилового альдегида.

4. Установлено, что реакция α -хлорэтил-гем-дихлорциклопропана с фенолами протекает с образованием простых эфиров и 1,1-дизамещенных винилциклопропанов с преимущественным содержанием последних. В этих условиях взаимодействие хлорметил-1,1-дихлорциклопропана с геминальными метильными заместителями у C^2 -атома, а также бис(хлорметил)-гем-дихлорциклопропана с фенолами протекает только с замещением экзотического атома хлора на арилокси группу.

5. Разработан эффективный метод синтеза аминов, содержащих гем-дихлорциклопропановый фрагмент, с выходом более 60% на основе реакции первичных и вторичных аминов с хлоралкил-гем-дихлорциклопропанами в условиях термического и микроволнового нагрева.

6. Показано, что алкилирование ароматических углеводородов 2-бром-2-фенил- и хлоралкил-гем-дихлорциклопропанами в условиях Фриделя-Крафтса приводит к образованию ряда дихлоралкениларенов с геминальным и винциальным расположением атомов хлора. Установлено, что микроволновое излучение позволило сократить продолжительность процесса с 3 до 0.5 часа и получить соответствующие 2-арил-3-фенил- и 3-арил-3-этил-1,1-дихлорпропены-1 с высокими выходами (60-98%).

7. Впервые осуществлен селективный синтез замещенных 4-(гем-дихлорциклопропил)-1,3-диоксоланов на основе дивинила и изопрена, включающий дихлоркарбенирование диенов с последующей эпоксидированием и циклизацией с формальдегидом образующихся α -оксидов.

8. Установлено, что 1-хлорэтил-гем-дихлорциклопропан и 2,3-бис(бутоксиметил)-1,1-дихлорциклопропан проявляют гербицидную активность на посевах гороха близкую к известному гербициду – «Октапон-экстра».

На основании компьютерного прогнозирования биологической активности (программа PASS) среди синтезированных веществ выявлены перспективные соединения, которые способны замедлять протекание ферментативных реакций и проявлять антисеборейную активность с вероятностью более 70%.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях, в том числе № 1-8 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации:

1. Аминова, Э.К. Новая перегруппировка замещенных хлорметил-гем-дихлорциклопропанов в условиях реакции Фриделя-Крафтса / Э.К. Аминова,

А.Н. Казакова, Л.В. Спирихин, С.С. Злотский // Доклады академии наук. – 2013. – Т.451. – №3. – С. 288-290.

2. Курбанкулиева, Э.К. (Аминова, Э.К.). Реакция 2-бром-2-фенил-1,1-дихлорциклопропана с фенолами и спиртами / Э.К. Курбанкулиева, (Э.К. Аминова), А.Н. Казакова, С.С. Злотский // Доклады академии наук. – 2013. – Т.445. – №4. – С. 419-420.

3. Курбанкулиева, Э.К. (Аминова, Э.К.). Алкилирование ароматических углеводородов 2-бром-2-фенил-гем-дихлорциклопропаном / Э.К. Курбанкулиева (Э.К. Аминова), А.Н. Казакова, Л.В. Спирихин, С.С. Злотский // Журнал общей химии. – 2013. – Т. 83. – №6. – С. 929-931.

4. Аминова, Э.К. Синтез циклический ацеталей, содержащих гем-дихлорциклопропановый фрагмент / Э.К. Аминова, С.С. Злотский, А.Н. Казакова, М.В. Проскурнина // Известия вузов. Серия химия и химическая технология. – 2013. – Т. 56. – №6. – С. 11-13.

5. Аминова, Э.К. Реакции 1,1-дихлоролефинов с дихлоркарбенами / Э.К. Аминова, Н.И. Борисов, Л.Р. Мусавирова, А.Н. Казакова, С.С. Злотский // Башкирский химический журнал. – 2012. – Т. 19. – №4. – С. 191-193.

6. Аминова, Э.К. Синтезы на основе *цис*-2-бутен-1,4-диола / Э.К. Аминова, З.Р. Вильданова, В.Д. Байбулатов, А.Н. Казакова, Г.О. Торосян, С.С. Злотский // Башкирский химический журнал. – 2012. – Т. 19. – №3. – С. 5-7.

7. Аминова, Э.К. Реакции замещенных гем-дихлорциклопропанов с ароматическими углеводородами / Э.К. Аминова, А.Н. Казакова, Н.Н. Михайлова, Э.Р. Низасва, В.Д. Байбулатов, С.С. Злотский // Башкирский химический журнал. – 2013. – Т.20. – №1. – С. 28-30.

8. Аминова, Э.К. *O*-алкилирование фенолов хлорэтил-гем-дихлорциклопропанами / Э.К. Аминова, А.Н. Казакова, Н.Н. Михайлова, С.С. Злотский // Башкирский химический журнал. – 2013. – Т. 20. – №2. – С. 106-109.

9. Курбанкулиева, Э.К. (Аминова, Э.К.). Синтез 2-бром-2-фенил-гем-дихлорциклопропана / Э.К. Курбанкулиева (Э.К. Аминова), А.Н. Казакова, М.О. Старков, А.Г. Биктимирова, С.С. Злотский // Тезисы докладов XXV Юбилейной Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». – Уфа. – 2011. – С. 41.

10. Аминова, Э.К. Реакции *C*-алкилирования ароматических углеводородов 2-бром-2-фенил-гем-дихлорциклопропаном / Э.К. Аминова, В.Д. Байбулатов, А.Н. Казакова // Тезисы докладов Всероссийской молодежной

24

4

конференции «Инновации в химии: Достижения и перспективы», – Казань. – 2012. – С. 18-19.

11. Аминова, Э.К. Взаимодействие 2-бром-2-фенил-гем-дихлорциклопропана с фенолами и спиртами / Э.К. Аминова, В.Д. Байбулатов // Тезисы докладов Всероссийской молодежной конференции «Синтез, исследование свойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений» – Уфа. – 2012. – С. 15.

12. Курбанкулиева, Э.К. (Аминова, Э.К.). Алкилирование бензола и толуола замещенными гем-дихлорциклопропанами / Э.К. Курбанкулиева (Э.К. Аминова), А.Н. Казакова, С.Ю. Шавшукова, С.С. Злотский // Тезисы докладов XXVI Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» – Минск. – 2012. – С. 100.

13. Аминова, Э.К. Реакции 1,1-дихлоролефинов с дихлоркарбенами / Э.К. Аминова, А.В. Иванова, Э. А. Мустафина, А.Н. Казакова // Тезисы докладов II Всероссийской научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Высокие технологии в современной науке и технике» – Томск. – 2013. – С. 16.

14. Аминова, Э.К. Взаимодействие фенолов с замещенными гем-дихлорциклопропанами / Э.К. Аминова, А.Н. Казакова, Н.Н. Михайлова // Тезисы докладов Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки и образования» – Уфа – 2013. – С. 255.

Подписано в печать 17.10.2013. Бумага офсетная. Формат 60x84¹/₁₆

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

Тираж 90. Заказ 160

Типография Уфимского государственного нефтяного технического университета

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