


На правах рукописи

ДЖУМАЕВ ШАХОБИДДИН ШАМСИДИНОВИЧ



**СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
АЦЕТАЛЕЙ И ГЕМ-ДИХЛОРЦИКЛОПРОПАНОВ
И ОБЛАСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

1.4.3. – Органическая химия

1.4.12. – Нефтехимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Уфа 2021

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

Научный руководитель: **Борисова Юлианна Геннадьевна**
кандидат химических наук

Официальные оппоненты: **Яковлева Марина Петровна**
доктор химических наук, доцент
Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук / заместитель заведующего лабораторией биорегуляторов насекомых

Тыщенко Владимир Александрович
доктор технических наук, доцент
ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» /
заведующий кафедрой «Химическая технология переработки нефти и газа»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет»
(г. Тольятти)

Защита диссертационной работы состоится 16 декабря 2021 года в 12³⁰ на заседании диссертационного совета 24.2.428.01 при ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» по адресу:

450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» и на сайте: www.rusoil.net.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Удалова Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Полифункциональные 1,3-диоксациклоалканы и *гем*-дихлорциклопропаны имеют большое значение в ряду карбо- и гетероциклов, поскольку соединения и материалы, получаемые на их основе, находят широкое применение в различных областях науки и техники.

Несмотря на большое число работ, посвященных трансформации замещенных ацеталей и *гем*-дихлорциклопропанов, синтезируемых на основе полиолов и олефинов, синтетический и биологический потенциалы этих соединений, остается малоизученным. В этой связи исследование реакционных возможностей замещенных ацеталей и *гем*-дихлорциклопропанов, а также их биологической активности, является важной и актуальной задачей.

Исследования выполнены при финансировании гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и докторов наук по № МК-1689.2020.3.

Целью представленной работы является синтез и реакции полизамещенных ацеталей, *гем*-дихлорциклопропанов и их производных, а также определение и оценка потенциальных областей применения полученных соединений. При этом решались следующие задачи:

- синтез ацеталей α -фенилакролеина и их гидрирование;
- разработка способов получения простых и сложных эфиров, содержащих циклоацетальный и *гем*-дихлорциклопропановый фрагменты;
- получение и реакции 2,3-дизамещенных *гем*-дихлорциклопропанов;
- оценка областей использования синтезированных соединений.

Научная новизна

1. Предложен метод гидрирования ацеталей α -фенилакролеина.
2. Разработан удобный и эффективный способ синтеза 2,3-дизамещенных *гем*-дихлорциклопропанов.

3. Впервые получены с количественными выходами новые простые и сложные эфиры, содержащие циклоацетальный и/или *гем*-дихлорциклопропановый фрагменты.
4. По результатам биологических испытаний среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие цитотоксическими, антикоагуляционными, противомикробными и гербицидными свойствами.

Соответствие паспортам заявленных специальностей

Тема и содержание диссертационной работы соответствует паспортам специальностей: 1.4.12. «Нефтехимия», п.3 «Получение функциональных производных углеводородов на основе соединений нефти окислением, гидратацией, дегидрированием, галогенированием, сульфатированием, сульфохлорированием и др.»; 1.4.3. «Органическая химия», п.1 «Выделение и очистка новых соединений» и п. 2 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

Степень разработанности темы

Фундаментальные исследования Н.С. Зефирова, А.В. Богатского, Д.Л. Рахманкулова, С.С. Злотского, Е.А. Кантора, В.В. Кузнецова, Л.З. Рольник, В.В. Зорина, У.Б. Имашева, Г.З. Раскильдиной способствовали формированию химии циклических ацеталей. Методы синтеза, свойства и превращения *гем*-дигалогенциклопропанов были изучены в работах Е.А. Клеттер, Т.В. Арбузовой, А.Н. Казаковой, Н.Н. Михайловой. Однако несмотря на множество полученных и представленных в литературе результатов, продолжение изучения синтетических возможностей и анализ биологической активности карбо- и гетероциклических соединений, полученных из нефтехимического сырья, до настоящего времени остается важным и актуальным.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что предложены удобные и эффективные методы получения новых линейных и циклических ацеталей, аминов, амидов, простых и сложных эфиров, содержащих в своем строении карбо- и гетероциклические фрагменты.

Практическая значимость работы

Выполнение расчетов с использованием программы компьютерного прогнозирования (система PASS) показало, что среди полученных веществ найдены потенциально биологически активные препараты с широким диапазоном воздействия. По результатам биологических испытаний выявлен ряд синтезированных соединений, проявляющих гербицидные и ростостимулирующие свойства. Показана возможность использования новых производных ацеталей содержащих карбо- и гетероциклические фрагменты, в качестве реагентов, способных проявлять антикоагуляционные и цитотоксические свойства. Согласно проведенным исследованиям определены некоторые соединения, обладающие противомикробной активностью.

Методология и методы исследований

Количественный анализ реакционной смеси при проведении исследований и испытаний осуществляли методом газожидкостной хроматографии (ГХ), газ-носитель – гелий (марка А). Для идентификации отдельных компонентов, образуемых в ходе реакции, применялась (ТСХ) тонкослойная хроматография (перманганат калия и иод). Установление структуры выделенных соединений осуществлялось на основании методов хроматомасс-спектрометрии (Хроматэк-Кристалл-5000.2), ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии.

Положения, выносимые на защиту

1. Способы синтеза новых линейных ацеталей на основе промышленно доступных соединений – стирола и винилэтилового эфира.
2. Методы получения простых и сложных эфиров, аминов, амидов, и солей, содержащих *гем*-дихлорциклопропановый и/или 1,3-диоксациклановый фрагменты.
3. Особенности молекулярного строения полученных соединений, данные о биологической активности продуктов.

Автором выполнены лично все эксперименты и обработаны полученные данные. Соискатель принимал участие в постановке задач, планировании эксперимента, а также обработке и интерпретации данных физико-химических методов анализа. Занимался подготовкой статей и тезисов докладов к публикации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных результатов обеспечивалась применением апробированных, а также оригинальных методов и методик. Экспериментальные исследования были осуществлены на оборудовании, прошедшем государственную проверку.

Результаты биологических испытаний получены на достаточно большом количестве повторений. Материалы диссертационной работы представлены на:

- Международной научно-методической конференции «Интеграция науки и образования в вузах нефтегазового профиля» (Уфа, 2018);
- Международной научной конференции «Горизонты и перспективы нефтехимии и органического синтеза» (Уфа, 2018);
- «80-ой годовщине со дня рождения Юсупова Тилло Юсуповича (Таджикистан, 2018);
- Международной научно-технической конференции, посвященной 100-летию Республики Башкортостан» (Уфа, 2019);
- IV Международной научной конференции «Вопросы физической координационной химии» (Таджикистан, 2019);
- V Международной научной конференции «Достижения молодых ученых: Химические науки» (Уфа, 2018).
- Международной научной конференции «Малоотходные, ресурсосберегающие химические технологии и экологическая безопасность-2020» (Стерлитамак, 2020);
- Республиканской научно-практической конференции (с международным участием) «Применение инновационных технологий в преподавании

естественных дисциплин в среднеобще-образовательных школах и высших учебных заведениях», посвященной 150-летию периодической таблицы химических элементов Д.И. Менделеева (Таджикистан, 2019).

Публикации

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 16 научных трудах, в том числе: 6 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, включенных в базы данных Scopus и Web of Science; 10 работ в материалах международных и всероссийских конференций.

Структура и объем работы

Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения, списка использованных источников из 109 наименований, содержит 115 страниц машинописного текста, 13 рисунков, 15 таблиц.

Автор выражает глубокую благодарность к.х.н., доценту Г.З. Раскильдиной за внимание и участие в обсуждении результатов научных исследований.

Автор признателен д.х.н., профессору зав. каф. общей, аналитической и прикладной химии УГНТУ С.С. Злотскому за организацию и поддержку работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

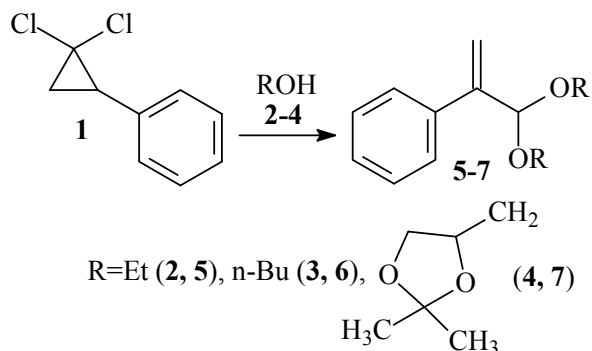
Синтез ацеталей α -фенилакролеина и их гидрирование

гем-Дигалогеноциклопропаны в условиях щелочного воздействия подвергаются расщеплению с образованием ацеталей α -фенилакролеинового альдегида – производные которого широко используются в парфюмерной промышленности.

В условиях Макоши из доступных нефтехимических продуктов – стирола, хлороформа и 50%-ного раствора гидроксида натрия по известной

методике был получен с количественным выходом 2-фенил-гем-дихлорциклопропан **1** с целью использования для реакции алкоголиза в присутствии различных спиртов и оснований (Схема 1).

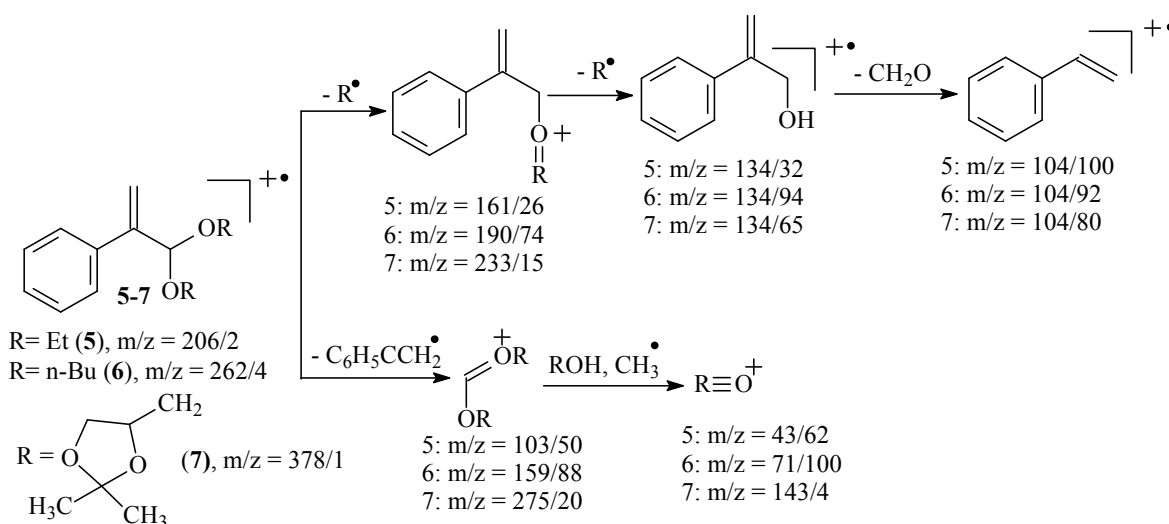
Схема 1



Было установлено, что при 70 °С 2-фенил-гем-дихлорциклопропан **1** подвергается алкоголизу с выходом 20–90 %.

В масс-спектрах синтезированных олефинов **5-7** обнаружены пики молекулярных ионов, интенсивность которых не превышает 5%. Основное направление распада связано с выбросом из молекулярного иона M^+ ацетального фрагмента. Характер распада молекулярных ионов M^+ согласуется с приводимыми структурами (Схема 2).

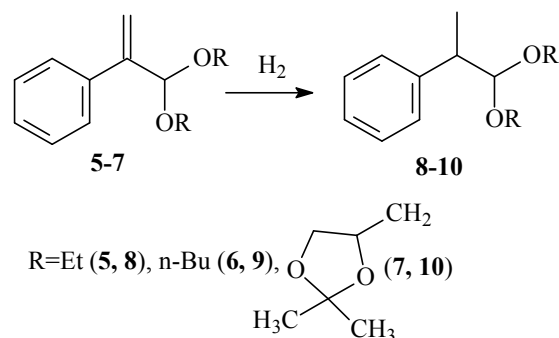
Схема 2



Для получения насыщенных ацеталей **8-10**, которые могут представлять интерес как синтетические душистые вещества, олефины **5-7** были восстановлены (Схема 3) в присутствии газообразного водорода с применением

гетерогенных катализаторов: палладия на угле Pd/C (массовая доля палладия 5%) и никеля на кизельгуре (массовая доля никеля 45%). Данные катализаторы перед применением были активированы при температуре 390–410 °С в среде газообразного водорода (Схема 3).

Схема 3



Гидрирование олефинов **5-7** в присутствии катализаторов проводили в условиях: 200 °С, мольном соотношении H₂ : олефин = 6 : 1, продолжительность реакции = 1 ч. Конверсия соединений **5-7** при этом составила не более 80–95 %, а селективность 85–95 % (Таблица 1).

Таблица 1 – Гидрирование олефинов **5-7** в присутствии катализатора. Условия синтеза: 200 °С, 1 ч, мольное соотношение кетон : H₂ = 1:6, давление = 5 атм.

Исходное соединение	Продукт реакции	Pd/C		Ni на кизельгуре	
		Конверсия, %	Селективность, %	Конверсия, %	Селективность, %
5	8	80	95	75	80
6	9	90	95	80	85
7	10	70	90	70	80

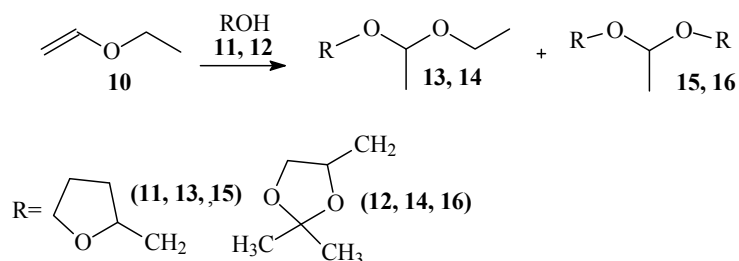
Восстановление олефина **7** протекает с конверсией 70%, а селективность образования соединения **10** 80%, можно предположить, что не высокое значение конверсии **7** обусловлено гидрогенолизом, который протекает при температурах выше 200 °С.

Таким образом, в результате последовательно алкоголиза 2-фенил-гем-дихлорциклопропана **1** и гидрирования полученных непредельных ацеталей **5-7**, с количественными выходами были выделены насыщенные соединения **8-10**.

Синтез ацеталей уксусного альдегида, содержащих алкильные, *гем*-дихлорциклопропановый и оксациклоалкановые фрагменты

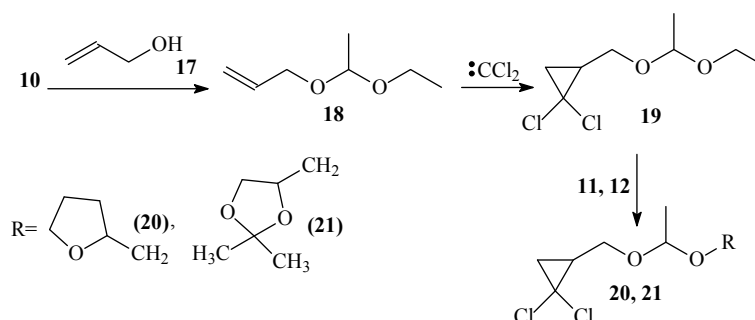
Присоединением к винилэтиловому эфиру **10** тетрагидрофурурилового спирта **11** и 2,2-диметил-4-гидроксиметил-1,3-диоксолана **12** были получены соответствующие несимметричные **13, 14** и симметричные ацетали **15, 16** (Схема 4). При 10-и кратном избытке спиртов **11, 12** наблюдается практически полное замещение этоксигруппы и выход симметричных ацеталей **15, 16** составляет более 70%. При недостатке спиртов **11, 12** основными продуктами являются несимметричные ацетали **13, 14**, их выход в 4-5 раз превосходит выход симметричных ацеталей **15, 16** (Схема 4).

Схема 4



По известной методике из эфира **10** и аллилового спирта **17** получено аллилоксипроизводное **18**, дихлоркарбенированием которого мы синтезировали несимметричный ацеталь **19** с выходом близким к количественному. Из соединения **19** и гетероциклических спиртов **11, 12** были получены несимметричные ацетали **20, 21** содержащие карбо- и гетероциклические фрагменты. Реакция протекала при 5-кратном избытке спирта (40–45 °С), выход соединений **20, 21** составил более 80% (Схема 5).

Схема 5

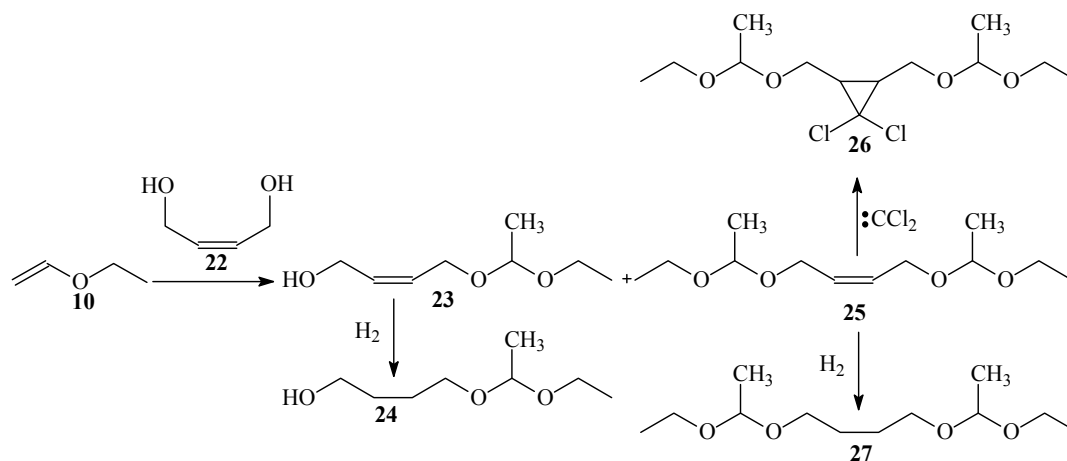


Методом конкурентной кинетики была определена относительная реакционная способность спиртов **11, 12** в реакции переацетализации. Судя по

скорости накопления продуктов **20**, **21** тетрагидрофурфуриловый спирт **11** в 2 раза активнее 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана **12**.

Исходя из доступных продуктов нефтехимии – винилэтилового эфира **10** и 1,4-*цис*-бутендиола-2 **22**, были получены несимметричные и симметричные ацетали, которые вовлекались в реакции гидрирования и карбенирования. Присоединение по правилу Марковникова *цис*-1,4-бутендиола-2 к винилэтиловому эфиру в присутствии кислотных катализаторов, таких как серная кислота, *пара*-толуолсульфокислота и катионит КУ-2-8 при 0–3 °С протекает с образованием смеси непредельных соединений **23**, **25** с выходом 15-95 % (Схема 6).

Схема 6



Полученные ацетали **23** и **25** были восстановлены в условиях аналогичных гидрированию непредельных ацеталей **8-10**: 200 °С, 1 ч, соотношение водород : сырье = 6 : 1, давление 6 атм. При этом конверсия ацеталей **23** и **25** составила 90–95 %, а селективность 70–95 % соответственно. В этих условиях образуются значительные количества восстановленных ацеталей **24**, **27**, а также смолообразные продукты. Не исключено, что низкая селективность образования соединения **27** связана с деструкцией ацетала **23**.

Дихлоркабенированием симметричного ацетала **25** в условиях Макоши впервые синтезирован 1,1-дихлор-2,3-бис-((1-этокси)метил)циклопропан **26** с выходом 90% за 5 ч при 15 °С.

Таким образом, в результате взаимодействия винилэтилового эфира со спиртами различного строения были получены моно- диацетали. Вовлечение

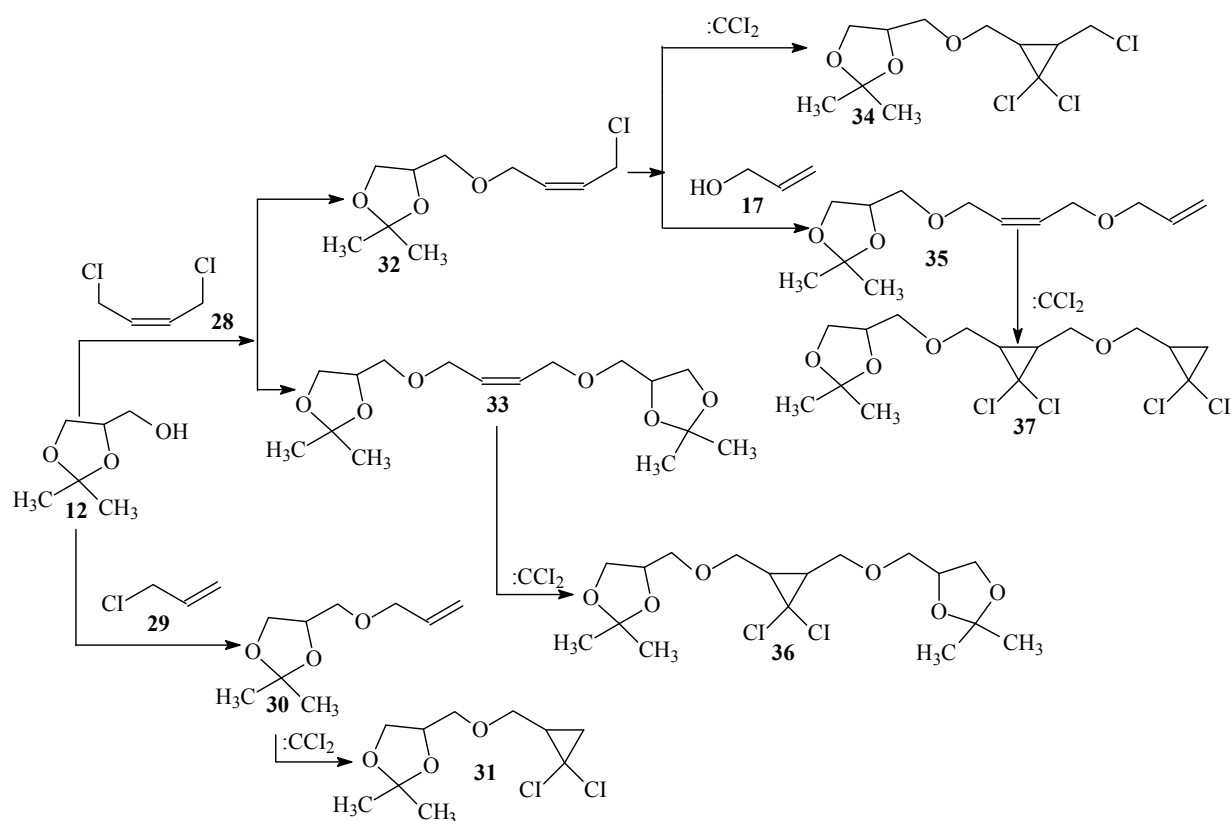
полученных веществ в реакции карбенирования и гидрирования позволило получить новые соединения с количественными выходами.

Получение ацеталей и кеталей моно-, ди- и полиолов и их функционализация

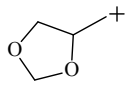
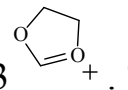
Получение простых эфиров 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана

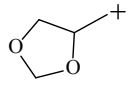
Используя одноатомный циклический спирт – 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан и промышленно доступные олефины – хлористый аллил и 1,4-дихлорбутен-2, были получены простые эфиры, которые использовались в реакции дихлорциклопропанирования. В результате О-алкилирования 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана **12** хлористым аллилом **29** и *цис*-1,4-дихлорбутеном-2 **28** синтезированы с выходами 60–90 % соответствующие простые эфиры **30–32**. Дихлоркарбенирование которых в присутствии хлороформа и щелочи выделены с выходами 50–70 % продукты **31**, **34**, **36** содержащие в молекуле гетеро- и карбоциклические фрагменты (Схема 7).

Схема 7



Диссоциативная ионизация формальей диглицерола протекает с образованием одинаковых осколочных ионов, отличающихся между собой только интенсивностью. Для эритроизомера максимальную интенсивность

проявляют ионы с $m = 87$  и с $m = 73$ . Тогда так, для треоизомера

максимальной интенсивностью (100 %) обладает только ион с $m=87$ .

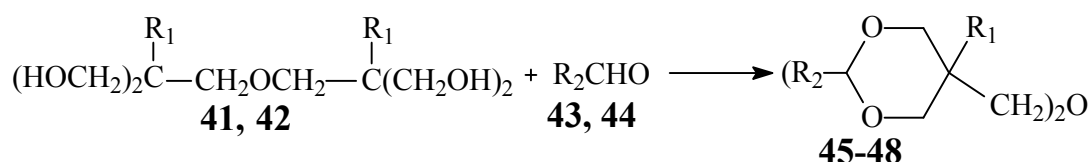
Молекулярный ион наиболее устойчив в эритроизомере ($m/z = 190/5\%$), интенсивность этого же иона ($m = 190$) в треоизомере равна 1%.

Синтез ацеталей дипентаэритрита и диэтриола и реакции на их основе

Циклические ацетали 1,1,1-триоксиметилалканов находят применение в качестве компонентов полимерных материалов и покрытий.

В этой связи, мы изучили конденсацию полиолов – дипентаэритрита **41**, диэтриола **42** с различными карбонильными соединениями **43**, **44** (Схема 9) и осуществили некоторые превращения полученных гетероциклических спиртов (формальей дипентаэритрита **45**).

Схема 9



$\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{OH}$ (**41**, **45**, **47**), $\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**42**, **46**, **48**)

$\text{R}_2 = \text{H}$ (**44**, **45**, **46**), 4-ClC₆H₄ (**44**, **47**, **48**)

Конденсация полиолов с кетонами и альдегидами в среде растворителя в присутствии катализаторов различной природы при 80°C привела к ацеталам **45-48** с различными выходами (Таблица 2).

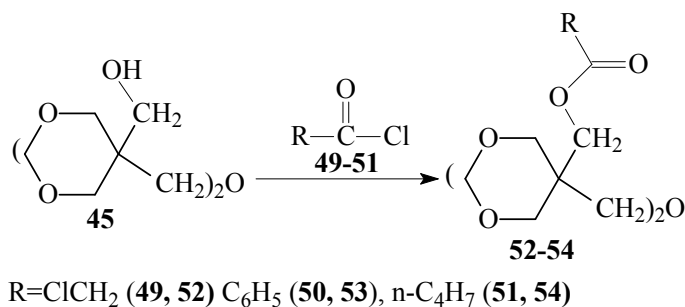
Мы сравнили активность полигликолей в реакции конденсации с параформом **43** методом конкурентных реакций. Судя по выходам формальей **45**, **47**, диэтриол **42**, оказался в 4 раза активнее дипентаэритрита **41** (стартовое соотношение реагентов **41** : **42** : **43** = 1 : 1 : 0.5).

Таблица 2 – Влияние типа катализатора на выход продуктов реакции (80 °С)

Исходные вещества		Продукт реакции	Тип катализатора и выход ацеталей, %		
			CBV-720	H ₂ SO ₄	ПТСК
41	43	45	20	80	75
	44	46	35	90	80
42	43	47	15	80	70
	44	48	30	95	90

Ацилированием гидроксильных групп в диоле **45** хлорангидридами **49-51** (пиридин, 50 °С) были получены с количественным выходом сложные эфиры **52-54** (Схема 10).

Схема 10



Таким образом, в лучших условиях ацетализацией полиолов были получены бициклические соединения с выходом 80–90 %. Ацилированием формаль дипентаэритрита хлорангидридами монохлоруксусной, бензойной и масляной кислот синтезированы сложные эфиры с выходом более 90%.

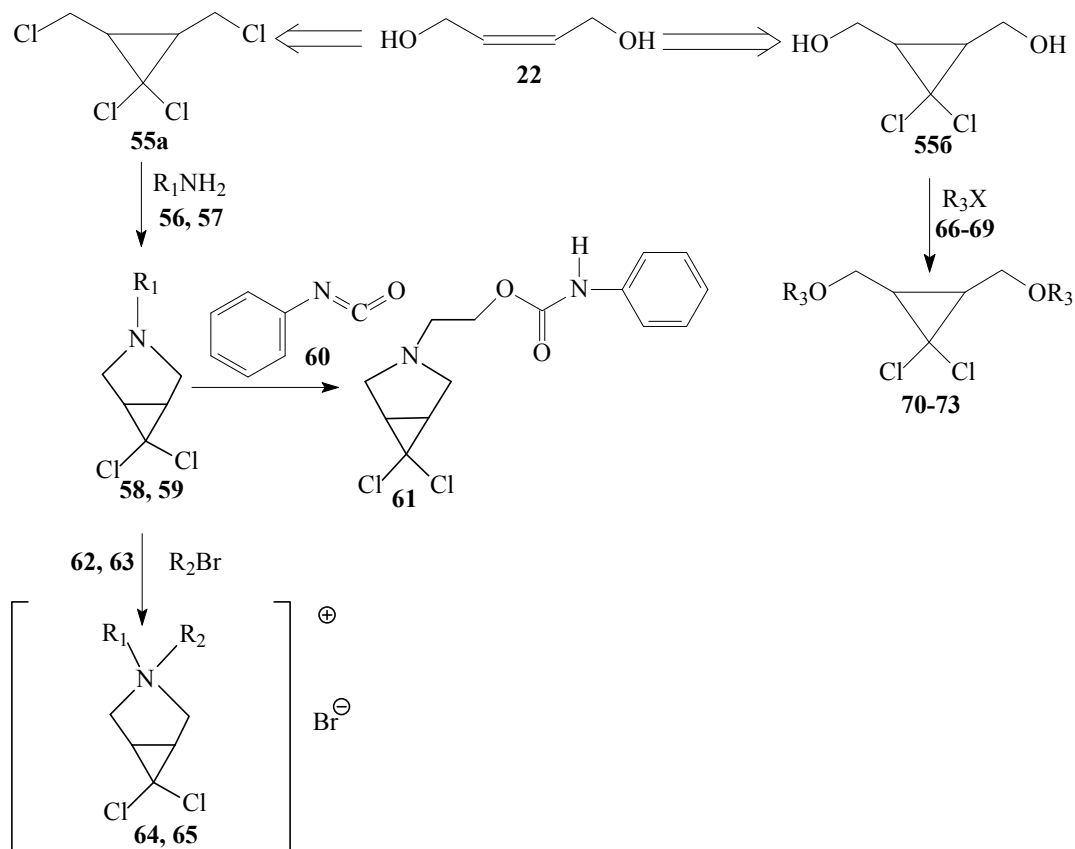
Синтез и реакции 2,3-дизамещенных *гем*-дихлорциклопропанов

В этом разделе представлен синтез 2,3-дизамещенных *гем*-дихлорциклопропанов – 2,3-бис-(хлорметил)-*гем*-дихлорциклопропана и 2,3-бис-(гидроксиметил)-*гем*-дихлорциклопропана и их реакции: *O*-, *N*-алкилирование, ацилирование, и получение четвертичных аммонийных солей.

2,3-Бис-(хлорметил)-*гем*-дихлорциклопропан **55a** был получен дихлорциклопропанированием *цис*-1,4-дихлорбутена-2, который в свою очередь, синтезирован из диола **22** и хлористого тионила. 2,3-Бис-(гидроксиметил)-*гем*-дихлорциклопропан **55b** получен деацетализацией в

присутствии соляной кислоты бициклических *гем*-дихлорциклопропанов, которые соответственно синтезированы карбенированием непредельных диоксиенов, полученных их стартового *цис*-1,4-бутендиола-2 (Схема 11).

Схема 11



$\text{R}_1 = \text{C}_4\text{H}_9$ (56, 58, 64), $\text{HOCH}_2\text{-CH}_2$ (57, 59, 65);

$\text{R}_2 = \text{C}_3\text{H}_6$ (62, 64), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (63, 65)

$\text{R}_3 = \text{C}_9\text{H}_{19}$ (66, 70), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (67, 71); ClCH_2CO (68, 72), $\text{C}_3\text{H}_6\text{OCH}_2\text{CO}$ (69, 73);

$\text{X} = \text{Br}$ (66, 67), Cl (68, 69).

Дихлорид **55a** был использован для *N*-алкилирования первичных аминов бутиламина **56** и моноэтаноламина **57**. Бициклические *трет*-амины **58**, **59** синтезированы с выходом 52-88 % (Схема 11).

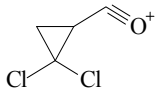

Из *N*-третичного амина **58** и аминспирта **59** в избытке алкилирующего агента были получены соответствующие четвертичные аммониевые соли **64**, **65** и карбамат **61**, которые, предполагаем, могут обладать биологической активностью и представлять интерес в качестве катализаторов межфазного переноса (Схема 11).

О-алкилированием и ацилированием диола **55b** с количественными выходами получены соответствующие простые **70**, **71** и сложные **72**, **73** эфиры.

Для алкилирования диола при 65–70 °С бромистыми нонилом **66** и бензилом **67** в качестве растворителя использовался бензол, катализатора – катамин АВ. Ацилирование диола **556** хлорангидридами монохлоруксусной **68** и феноксиуксусной **69** кислот проводили при комнатной температуре в среде пиридина.

Строение полученных веществ **58, 59, 61, 64, 65, 70-73** доказано методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и хроматомасс-спектрометрии.

Анализ масс-спектров простых **70, 71** и сложных **72, 73** показывает,

что максимальную интенсивность проявляют ионы  $m = 135/137/139$ в спектре эфира **70**,  с $m = 91$ в эфире **71**, в молекуле **72** – ион $\text{Cl-CH}_2\text{C}\equiv\text{O}^+$ с $m = 77/79$ и в молекуле **73** – C_6H_5^+ с $m = 77$. Молекулярный ион-радикал в масс-спектрах веществ зарегистрирован не был.

Получение циклических ацеталей и *гем*-дихлорциклопропанов на основе 1,2-дихлорметилбензола

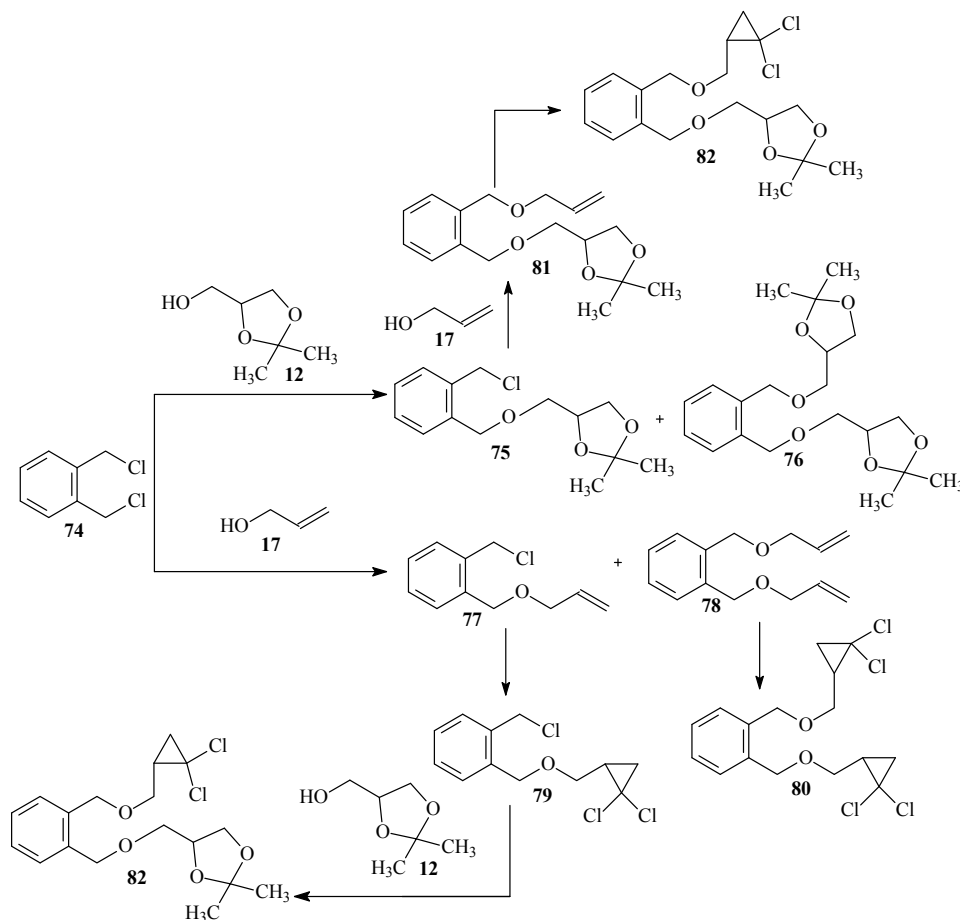
Целевые замещенные 1,3-диоксациклоалканы получены последовательным О-алкилированием изопропилиденового производного глицерина **12** (2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана) дихлоридом **74** (Схема 12).

При 2-4 кратном мольном избытке соединения **74** в ходе реакции в основном образуется моноалкилированный арен **75** (выход соединения **75** в 3 раза больше, чем выход диалкилированного арена **76**). При 2-4 кратном мольном избытке спирта **12** доминирующим продуктом в реакционной массе является арен **76**.

Аналогично, при О-алкилировании аллилового спирта **17** дихлоридом **74** также образуются соответствующие моно- **77** и диэфиры **78**. С уменьшением мольного соотношения дихлорид **74** : спирт **17** от 4 : 1 до 1 : 4 изменяется соотношение моноэфир **77** : диэфир **75** с 4 : 1 до 1 : 5 соответственно (Схема 12).

Аллиловый эфир **81** был получен в условиях межфазного катализа с количественным выходом О-алкилированием аллилового спирта **17** хлорметилпроизводным **75** (Схема 12).

Схема 12



Диэфир **82**, в молекуле которого присутствуют циклоацетальный и *гем*-дихлорциклопропановый фрагменты, был синтезирован двумя альтернативными способами – О-алкилированием монохлорида **79** и дихлоркарбенированием циклического аллилового эфира **81**.

Из полученных данных следует, что предпочтительным методом получения соединения **82** является циклопропанирование олефина **81**.

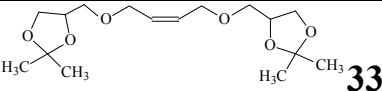
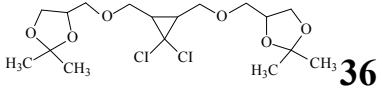
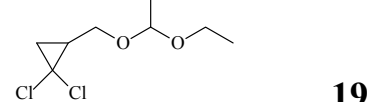
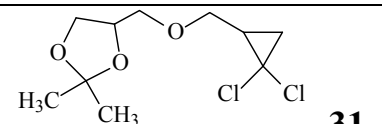
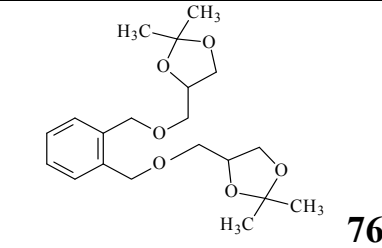
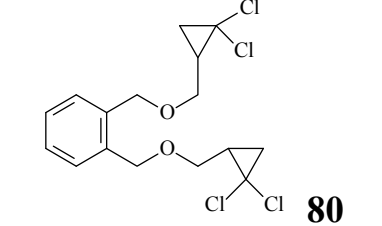
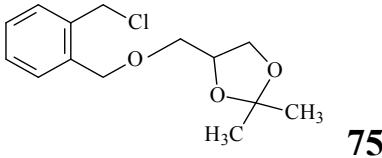
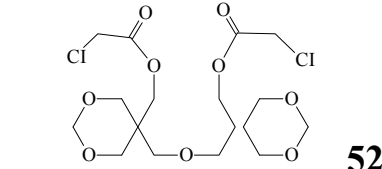
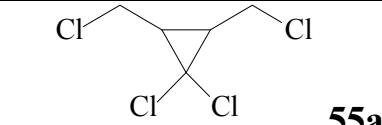
Направления и области применения полученных соединений

Цитотоксичность

Изучена биологическая активность *in vitro* некоторых циклических соединений. Установлены цитотоксические свойства в отношении клеточных

линий HEK293, SH-SY5Y, HepG2, MCF-7, A-549, Jurkat у соединений, содержащих карбо- или гетероциклический фрагмент, либо с комбинированием гем-дихлорциклопропановой и 1,3-диоксолановой функциональных групп (Таблица 3).

Таблица 3 – Влияние соединений на жизнеспособность клеток ($M \pm SEM$)

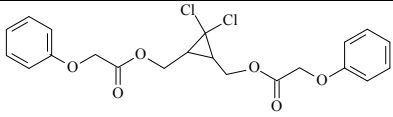
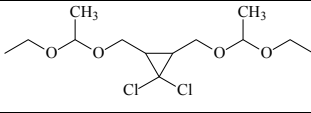
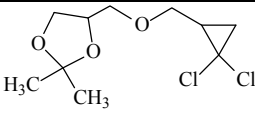
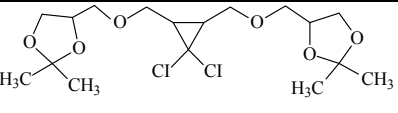
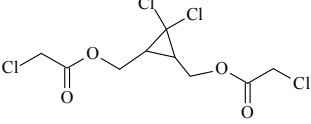
Соединение	IC ₅₀ , мкМ				
	HeK293	SH-SY5Y	HepG2	MCF-7	A549
 33	>100	>100	>100	>100	>100
 36	57,44	86,25	-	72,71	48,80
 19	>100	>100	>100	>100	>100
 31	>100	>100	-	90,46	27,74
 76	>100	90,90	-	81,04	-
 80	>100	33,21	72,73	81,04	-
 75	>100	51,80	6,45	15,42	72,65
 52	18,30	>100	-	-	-
 55a	>100	>100	>100	>100	>100

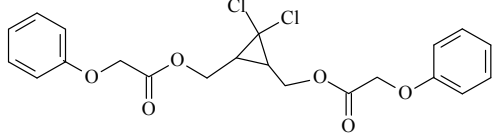
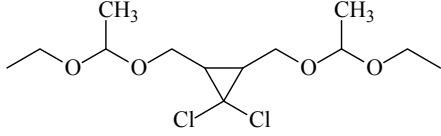
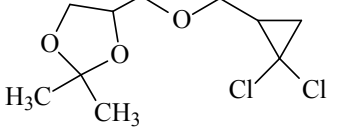
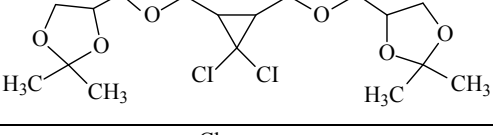
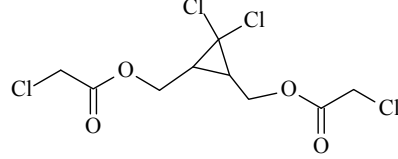
В результате исследования влияния веществ на жизнеспособность клеток было установлено наличие цитотоксической активности в отношении клеточных линий НЕК293, SH-SY5Y, HepG2, MCF-7 и A549 у соединений **31**, **36**, **76**, **75**, **80**. Для остальных синтезированных соединений не было установлено влияния на исследуемый показатель в диапазоне концентраций 1–100 мкМ.

Гербицидная активность полученных соединений

Исследования органических соединений на гербицидную и ростостимулирующую активность проводились в лаборатории препаративных форм и биологических испытаний ГУ «Научно-исследовательский технологический институт гербицидов и регуляторов роста растений с опытно-экспериментальным производством» по методике первичного скрининга новых продуктов органического синтеза (Таблица 4).

Таблица 4 – Гербицидная активность препаратов

Соединение	Доза, мг/л	Средняя длина проростка, мм	Ингибирование длины проростка, %	Средняя масса проростков, г	Ингибирование массы, %
1	2	3	4	5	6
Пшеница					
Контроль	--	33,5	-	12,3	-
 73	50	30,9	7,8	12,0	2,4
	100	25,7	23,3	11,0	10,6
 26	50	34,2	+3	11,3	10,6
	100	33,0	0,8	11,5	6,5
 31	50	34,4	+2,4	12,5	+1,6
	100	28,2	15,8	10,8	+12,2
 36	50	34,2	+2,1	11,7	4,9
	100	30,3	9,6	11,5	6,5
 72	50	35,1	+4,8	11,6	5,7
	100	23,5	29,9	9,9	19,5
Эталон	50	21,4	35,1	11,5	6,5
	100	15,3	54,3	9,2	25,2

1	2	3	4	5	6
Горох					
Контроль	-	29,7	-	21,6	-
 73	5	23,2	21,9	16,1	25,3
	10	22,6	23,9	13,9	35,6
 26	5	24,4	17,9	20,4	5,5
	10	19,3	35,5	15,5	28,2
 31	5	22,5	24,2	17,0	92,1
	10	19,8	33,3	16,5	23,6
 36	5	25,7	13,5	19,7	8,8
	10	23,6	20,5	21,4	0,9
 72	5	18,9	36,4	17,1	20,8
	10	17,5	41,1	16,8	22,2
Эталон	5	13,5	54,5	11,0	49,1
	10	12,0	59,6	9,1	57,9

По результатам ингибирования длины проростков однодольной культуры (пшеницы) лучшую гербицидную активность среди изученного ряда соединений показало вещество **36** (также отмечено ингибирование по массе проростков) и **72**, немного уступая эталону «Октапону экстра» (гербициду на основе малолетучих эфиров 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты). Следует отметить, что препарат **72** проявил ингибирующую активность как на длину, так и на массу проростков двудольных растений (гороха). Соединением-лидером по ингибированию массы проростков гороха оказалось вещество **26**, обладающее гербицидной активностью, в два раза превышающей известный эталон «Октапон экстра».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предложен новый способ получения насыщенных линейных ацеталей, основанный на алкоголизе 2-фенил-гем-дихлорциклопропана, с последующим гидрированием непредельных соединений;

2. Разработан метод О-алкилирования оксиалкил-1,3-диоксациклоалканов различными алкилхлоридами в условиях межфазного катализа с близкими к количественным выходами соответствующих эфиров без разрушения гетероциклического фрагмента;

3. Впервые, с использованием кислотного расщепления спиро-гем-дихлорциклопропанов, с количественным выходом получен 2,3-дигидроксиметил-гем-дихлорциклопропан и его различные производные – простые и сложные эфиры, амины и амиды;

4. По результатам биологических испытаний среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие цитотоксическими, антикоагуляционными, антимикробными и гербицидными свойствами.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 16 научных трудах, в том числе:

6 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, включенных в базы данных Web of Science и Scopus:

1. Джумаев Ш.Ш., Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Злотский С.С. Синтез циклических производных карбонильных соединений фуранового ряда // Журнал общей химии. – 2019.– Т.89, №12.– С.1816-1819.
2. Джумаев Ш.Ш., Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Спирихин Л.В., Злотский С.С. Синтез и реакции формалей полиолов // Журнал общей химии.– 2020.– Т.90, №1.– С.3-9

3. Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Злотский С.С. Синтез и реакции *цис*-2,3-дизамещенных-*гем*-дихлорциклопропанов // Химия и технология органических веществ.– 2020.– Т.15, №3.– С.4-11.
4. Раскильдина Г.З., Кузьмина У.Ш., Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Вахитова Ю.В., Злотский С.С. Синтез и цитотоксические свойства некоторых циклических ацеталей диолов и их дихлорциклопропановых производных // Известия Академии наук. Серия химическая.– 2021.– №3.– С.475-478.
5. Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Кузьмина У.Ш., Даминев Р.Р., Злотский С.С. Синтез простых эфиров, содержащих 1,3-диоксолановый и *гем*-дихлорциклопропановый фрагменты. // Тонкие химические технологии.– 2021.– Т.16, №2.– С.45-55.
6. Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Даминев Р.Р., Злотский С.С. Получение циклических ацеталей и *гем*-дихлорциклопропанов на основе 1,2-дихлорметилбензола // Научные труды НИПИ Нефтегаз ГНКАР (SOCAR).– 2021.– №2.– С.122-125.
9 работ в материалах международных и всероссийских конференций:
7. Джумаев Ш.Ш., Сайтмуратов П.С., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З. Синтез ацеталей на основе дипентаэритрита и различных карбонильных соединений // Сборник тезисов «Проблемы и достижения химии кислород-азотсодержащих биологически активных соединений».– Уфа: Башкирский государственный университет, 2018.– С. 35.
8. Джумаев Ш.Ш., Сайтмуратов П.С., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З. Ацилирование ацеталей дипентаэритрита // Сборник тезисов «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии».– Уфа: Изд-во УГНТУ, 2018.– С. 19.
9. Джумаев Ш.Ш., Булатова Ю.И., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З. Синтез простых эфиров на основе 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана // Сборник тезисов «Достижения молодых ученых: Химические науки».– Уфа: РИЦ БашГУ, 2018.– С. 112.
10. Джумаев Ш.Ш., Ахматянова А.Р., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З. Синтез ацеталей диглицерола // Матер. IV Междунар. науч. конф. «Вопросы физической координационной химии».– Душанбе: ТГНУ, 2019.– С.242.
11. Джумаев Ш.Ш., Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Мухъярова Г.Ф., Азнабаев Р.Р. Синтез и реакции формалей полиолов // Матер. Респ. научно-практ. конф. (с международным участием) «Применение инновационных

технологий в преподавании естественных дисциплин средне общеобразовательных школах и высших учебных заведениях», посвященной 150-летию периодической таблицы химических элементов Д.И. Менделеева.– Душанбе: ТГНУ, 2019.– С.211-214.

12. Джумаев Ш.Ш., Джумабаев Х.К., Борисова Ю.Г., Султанова Д.С., Раскильдина Г.З. Использование замещенных 1.3-диоксоциклоалканов в качестве ингибиторов коррозии металлов // Матер. XXX Междунар. научно-техн. конф. «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии».– Уфа: Изд-во УГНТУ, 2019.– С.21-22.
13. Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Инсафутдинова Р.Р., Азнабаев Р.Р., Мусин А.И. Сложные эфиры на основе кетала глицерина, формалей этриола и дипентаэритрита // Сборник статей респ. научно-теоретич. конф. «Основы развития и перспективы химической науки в республике Таджикистан».– Душанбе: ТГНУ, 2020.– С.411.
14. Джумаев Ш.Ш., Инсафутдинова Р.Р., Борисова Ю.Г., Мусин А.И., Азнабаев Р.Р. Синтез циклических ацеталей коричневого альдегида // Сборник тезисов «Малоотходные, ресурсосберегающие химические технологии и экологическая безопасность-2020 ».– Стерлитамак: Филиал ФГБОУ ВО УГНТУ в г. Стерлитамаке. – 2020. – С.262-263.
15. Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Инсафутдинова Р.Р., Раскильдина Г.З. Ацилирование *цис*-2,3-дигидросиметил *гем*-дихлорциклопропана // Сборник тезисов V Всерос. молодежной конф. «Достижения молодых ученых: Химические науки» – Уфа: РИЦ БашГУ, 2020.– С.75.
16. Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Инсафутдинова Р.Р., Азнабаев Р.Р., Мусин А.И. Антикоррозионные свойства некоторых гетероциклических соединений // Сборник статей респ. научно-теорет. конф.– Душанбе: ТГНУ, 2020.– С.224.