

На правах рукописи

МУСИН АЙРАТ ИЛЬДАРОВИЧ



**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ГЕМ-ДИХЛОРЦИКЛОПРОПАНОВ
И 1,3-ДИОКСАЦИКЛОАЛКАНОВ**

1.4.12. Нефтехимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа–2023

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: **Акопян Аргам Виликович**
доктор химических наук
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» /
доцент кафедры «Химия нефти
и органического катализа»

Кирсанов Виктор Юрьевич
кандидат химических наук
Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук / научный сотрудник лаборатории молекулярного дизайна и биологического скрининга веществ-кандидатов для фарминдустрии

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», г. Самара

Защита диссертационной работы состоится «15» февраля 2024 г. в 14:30 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 «___» _____ 2023 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Удалова Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Химия карбо- и гетероциклических соединений – одно из ведущих направлений современной нефтехимии. Замещенные циклические ацетали и *гем*-дихлорциклопропаны могут быть успешно получены из доступного нефтехимического сырья: диенов, олефинов, гликолей, карбонильных соединений и др. Это позволяет рассматривать данные вещества как «соединения-платформы» превращения которых приводит к различным полифункциональным карбо- и гетероциклическим реагентам, обладающим широким кругом практически полезных свойств. Они находят применение в разнообразных областях науки и техники, таких как фармакология, агрохимия, наука о материалах, электроника, молекулярная биология. Кроме того, в последнее время, ацетали и кетали различного строения рекомендуются как добавки, способствующие улучшению свойств моторных топлив. Этим определяется актуальность изучения способов синтеза, строения и превращения циклических ацеталей и *гем*-дихлорциклопропанов.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России в сфере научной деятельности, номер для публикаций FEUR-2022-0007 «Нефтехимические реагенты, масла и материалы для теплоэнергетики».

Степень разработанности темы

Фундаментальные и экспериментальные исследования А.В. Богатского, Р.А. Караханова, Д.Л. Рахманкулова, С.С. Злотского, Е.А. Кантора, В.В. Кузнецова, В.В. Зорина и др. способствовали формированию химии циклических ацеталей. Методы синтеза, свойства и превращения *гем*-дигалогенциклопропанов были изучены в работах Н.С. Зефирова, Р.Р. Костикова, О.М. Нефедова, А.П. Хлебникова и др. Однако несмотря на большое количество полученных и опубликованных в библиографии результатов, продолжение изучения синтетических возможностей и оценка биологических свойств карбо- и гетероциклических соединений, полученных с использованием нефтехимических продуктов, до настоящего времени остается актуальным и важным.

Создание новых доступных и удобных путей синтеза алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов на основе замещенных олефинов и полифункциональных диенов, получение и трансформация 5-ацил-1,3-диоксанов и 4-метилен-1,3-диоксоланов и развитие уже известных способов их получения позволит синтезировать ряд аналогов биоактивных веществ, многие из которых недостаточно изучены.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Тема и содержание работы соответствуют паспорту специальности 1.4.12: получение функциональных производных углеводородов на основе соединений нефти окислением, гидратацией, дегидрированием, галогенированием, нитрованием, сульфированием, сульфатированием, сульфохлорированием и др. (п. 3); комплексная переработка нефти и природного газа: производство жидких топлив, масел, мономеров, синтез газа, полупродуктов и продуктов технического назначения (п. 4).

Целью диссертационной работы является синтез и реакции замещенных *гем*-дихлорциклопропанов и ацеталей, определение их физико-химических констант, а также установление и оценка возможных областей использования полученных соединений.

При этом решались следующие *теоретические и практические задачи*:

- получение алкил- и алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов на основе замещенных олефинов и полифункциональных диенов в условиях термического нагрева и микроволнового излучения;
- синтез замещенных ацил-1,3-диоксанов и их гетерогенно-каталитическое гидрирование с использованием биметаллических катализаторов;
- получение производных оксиметил-1,3-диоксанов и реакции на их основе;
- синтез 4-метилен-2,2-диалкил-замещенных-1,3-диоксоланов и их гидрирование, конденсация со спиртами различного строения и дихлоркарбенирование;
- установление и оценка областей применения синтезированных соединений.

Научная новизна работы состоит в следующем:

1. Предложен метод гидрирования алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов в присутствии Pd/C (содержание Pd 2%).
2. Определено, что гетерогенно-каталитическая изомеризация продуктов дихлоркарбенирования пиперилена в присутствии цеолита SAPO-34 протекает только с образованием 4,4-дихлор-3-метилциклопентена.
3. Впервые на металлсодержащих катализаторах (Pt/Re, Ni/Mo и «Ni на кизельгуре») осуществлено гидрирование 5-ацил-1,3-диоксанов в 5-оксиалкил-1,3-диоксаны.
4. Определено, что использование микроволнового излучения при дихлоркарбенировании двойных C=C связей в арилиденмалонатах

позволяет существенно снизить температуру, уменьшить продолжительность реакции и повысить выход целевых 1,1,2-тризамещенных *гем*-дихлорциклопропанов до 92%.

5. Найдено, что полученные 2,2-диалкил-4-метил-1,3-диоксоланы – циклические виниловые эфиры могут быть успешно использованы для синтеза новых спиро-*гем*-дихлорциклопропанов, алкоксипроизводных и кетонов.

Теоретическая значимость работы заключается в научном обосновании новых подходов к синтезу функциональных производных *гем*-дихлорциклопропанов и 1,3-диоксациклоалканов на основе доступных кетонов, диолов, олефинов и диенов.

Практическая значимость работы

По результатам оценки биологических свойств, среди полученных соединений найдены вещества, проявляющие цитотоксичность, антикоагуляционные и антиагрегационные свойства. Найдено, что в изученном ряду полученных веществ соединениями-лидерами, проявившими наибольшую биологическую активность, являются сложные эфиры – 1-(5-изопропил-1,3-диоксан-5-ил)этилхлорацетат и бис-[1-(5-изопропил-1,3-диоксан-5-ил)этил]-терефталат.

Методология и методы исследований

Поставленные в работе задачи решались с помощью научных методов и подходов, основанных на фундаментальных принципах современной нефтехимии, также сюда относится применение гетерогенного катализа и микроволнового излучения. Оценка цитотоксичности полученных соединений по отношению к здоровым и опухолевым клеточным линиям проводилась при помощи колориметрического теста для определения метаболической активности клеток.

Положения, выносимые на защиту.

1. Синтез алкил- и алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов на основе полифункциональных диенов в условиях микроволнового излучения.
2. Способы получения новых ацил-1,3-диоксанов – производных кетонов линейного и ароматического рядов.
3. Методы синтеза 5-оксиалкил-1,3-диоксанов, простых и сложных эфиров, гидразонов и др., содержащих *гем*-дихлорциклопропановый и/или 1,3-диоксациклоалкановый фрагменты.
4. Физико-химическое строение полученных соединений, сведения о биологической активности синтезированных продуктов.

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном, прошедшем государственную поверку, сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Достоверность представленных результатов обеспечивалась применением опубликованных и апробированных, а также оригинальных способов и методик эксперимента.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на следующих научных мероприятиях: Научной школе-конференции «Лучшие катализаторы для органического синтеза» (Москва, 2023); Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и Современность» (Домбай, 2023); XXVI Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (Нижний Новгород, 2023); Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы и направления развития технологий органического и неорганического синтеза в условиях импортозамещения» (Стерлитамак, 2023); VIII Всероссийской молодежной конференции (Уфа, 2023); Восьмом международном экологическом конгрессе «Экология и безопасность жизнедеятельности промышленно-транспортных комплексов ELPIT 2021» (Самара, 2021). VII Международной научно-практической конференции «Булатовские чтения» (Краснодар, 2023); Международной научной конференции «Успехи синтеза и комплексобразования» (Москва, 2022); XII Российской конференции (с международным участием) «Актуальные проблемы нефтехимии» (Москва, 2021); Всероссийской научной конференции с международным участием, «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2023).

Личный вклад автора состоит в поиске, систематизации и анализе литературы, подготовке, проведении и обработке экспериментальных исследований. Автор активно участвовал в обсуждении результатов исследования, подготовке и оформлении публикаций и диссертационной работы, представлял результаты работы на научных конференциях.

Публикации. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 17 научных трудах, в том числе: 6 статей опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ и в базы данных Scopus и WoS, 11 работ в материалах международных, всероссийских конференций и в сборниках научных трудов.

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 122 страницах, содержит 48 схем, 20 рисунков, 16 таблиц и состоит из введения, трех глав, заключения и списка литературы из 122 библиографических ссылок.

Выражаю глубокую благодарность проф. С.С. Злотскому, всему коллективу кафедры общей, аналитической и прикладной химии УГНТУ, зав. молодежной лабораторией «Нефтехимические реагенты, масла и материалы для теплоэнергетики» УГНТУ д.х.н. Г.З. Раскильдиной за внимание, участие, помощь и поддержку.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении изложена общая характеристика работы, обоснована ее актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, а также раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая ценность диссертации.

В первой главе диссертации обобщены и систематизированы литературные сведения о методах получения и химических превращениях *гем*-дихлорциклопропанов и линейных и циклических ацеталей, а также рассмотрены области применения и биологическая активность карбо- и гетероциклических соединений.

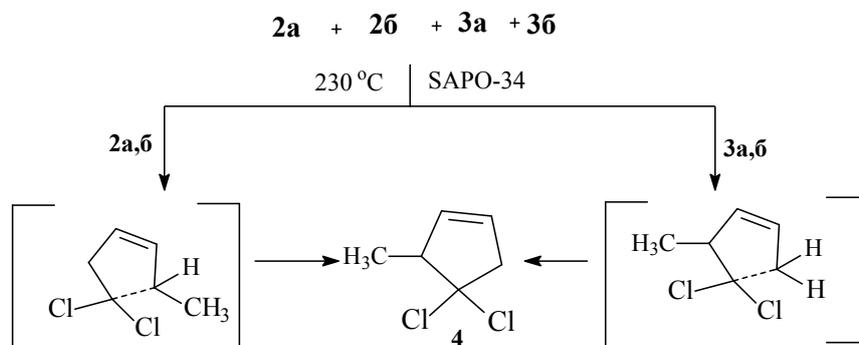
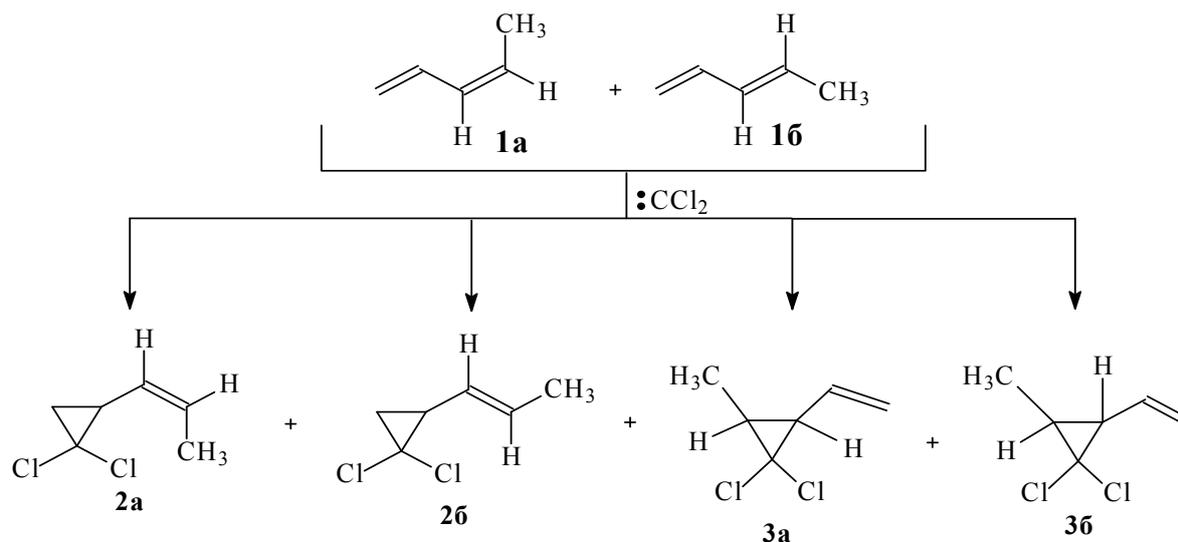
Во второй главе приведены, проанализированы и обсуждены результаты проведенных нами исследований.

1 Синтез алкенил- и 1,1,2-тризамещенных-гем-дихлорциклопропанов

На начальной стадии дихлоркарбенирования технического 1,3-пентадиена (*цис*-**1a** : *транс*-**1b** = 1 : 4) дихлоркарбены :CCl₂ присоединяются к неэквивалентным двойным C=C связям с разной скоростью, что приводит к образованию смеси пропенилпроизводных **2a,б** и винилпроизводных **3a,б** в соотношении 1 : 3 соответственно (Схема 1).

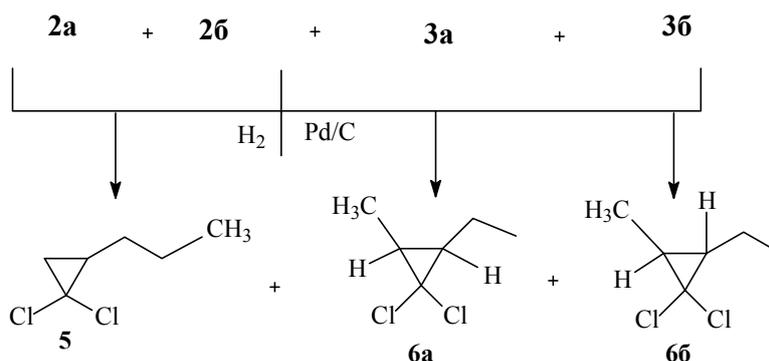
Полученные стереоизомеры **2a** : **2б** в соотношении 1 : 4 соответствуют содержанию *цис*- и *транс*-форм в исходном 1,3-пентадиене. Присоединение дихлоркарбена по замещенной C=C связи протекает нестереоселективно, и изомеры **3a,б** образуются в близких количествах (**3a** : **3б** = 1 : 1.5).

Термокаталитическую изомеризацию (Схема 2) синтезированных **2a,б** и **3a,б** проводили при 230–235 °С с использованием промышленно доступного цеолита SAPO-34.



В результате реакции получен 4,4-дихлор-3-метилциклопентен **4** с выходом 94%. Его образование происходит за счет раскрытия на катализаторе 3-х звенного цикла по связям $\text{C}^1\text{--C}^3$. В продуктах реакции не обнаружены соединения, возникающие в результате разрушения цикла по $\text{C}^2\text{--C}^3$ углеродным связям.

Восстановление соединений **2a,б** и **3a,б** осуществляли на промышленном катализаторе Pd/C при комнатной температуре, атмосферном давлении в течение 3,5–4 ч (Схема 3).



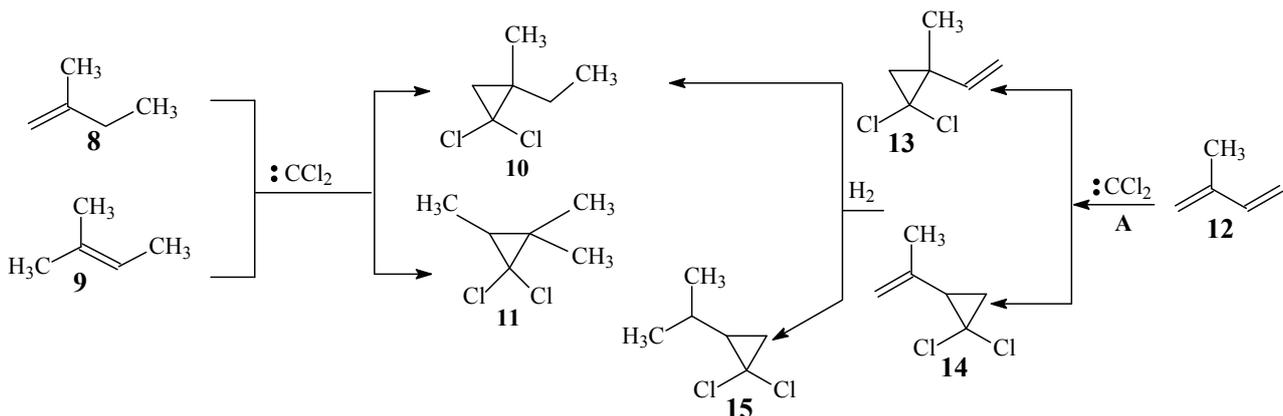
В этих условиях пропил-*гем*-дихлорциклопропан **5**, *цис*- и *транс*-2-метил-3-этил-*гем*-дихлорциклопропаны **6а,б** были получены с количественным выходом. Соотношение последних соответствует стартовому содержанию в исходной смеси винилпроизводных (**6а** : **6б** = **3а** : **3б** = 1 : 1.5).

Методом конкурентной кинетики при конверсии исходных реагентов не более 20% была определена относительная реакционная способность **2а,б** и **3а,б** в процессе восстановления. В изученных условиях, судя по скорости накопления продуктов гидрирования **5** и **6а,б**, реагенты **3а,б** в 2 раза активнее соединений **2а,б**.

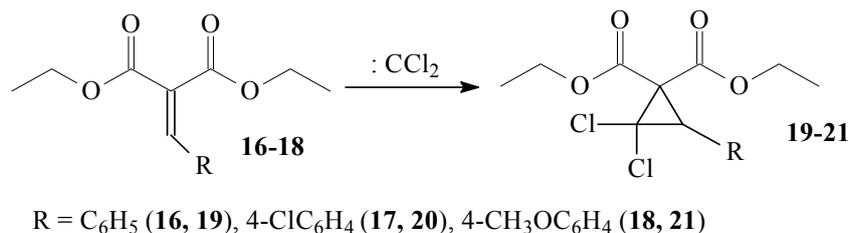
Промышленное производство изопрена дегидрированием пентанов включает на первой стадии образование пентенов (амиленовая фракция) – с суммарным содержанием 2-метилбут-1-ена **8** и 2-метилбут-2-ена **9** не менее 80%.

Дихлоркарбенирование по методу Макоши амиленовой фракции, содержащей олефины **8, 9** в соотношении 1:5 привело к смеси 2-метил-2-этил-1,1-дихлорциклопропана **10** и 2,3,3-триметил-1,1-дихлорциклопропана **11** в таком же соотношении (схема 4). Селективное монокарбенирование изопрена **12** позволило получить винил- и изопропенил-*гем*-дихлорциклопропаны **13, 14**, в соотношении 95 : 5. Их гидрирование осуществляли на промышленном катализаторе Pd/C при температуре 22–24 °С и атмосферном давлении в течение 4–5 ч. С количественным выходом была получена смесь продуктов **10, 15**, в которой их соотношение соответствует содержанию олефинов **13, 14** (Схема 4).

Схема 4



Наличие электроноакцепторного заместителя резко снижает скорость присоединения дигалогенкарбена, поэтому для увеличения выхода замещенных *гем*-дихлорциклопропанов, полученных дихлорциклопропанированием замещенных арилиденмалонатов, было использовано микроволновое излучение (Схема 5).



В термических условиях (5 ч, 40 °С) наблюдается образование *гем*-дихлорциклопропанов с выходом 10–15 %. Использование МВИ при этой же температуре также не эффективно, однако при повышении температуры до 40 °С, а продолжительности до 5 ч удается получить соответствующие 1,1,2-тризамещенные *гем*-дихлорциклопропаны **19-21** с выходом 55–92 % (Таблица 1).

Таблица 1 – Условия синтеза и выход продуктов дихлоркарбенирования **19-21**. Условия синтеза: 0,1 моль **16-18**, 300 мл CHCl₃, 320 г. 50 % *p*-ра NaOH

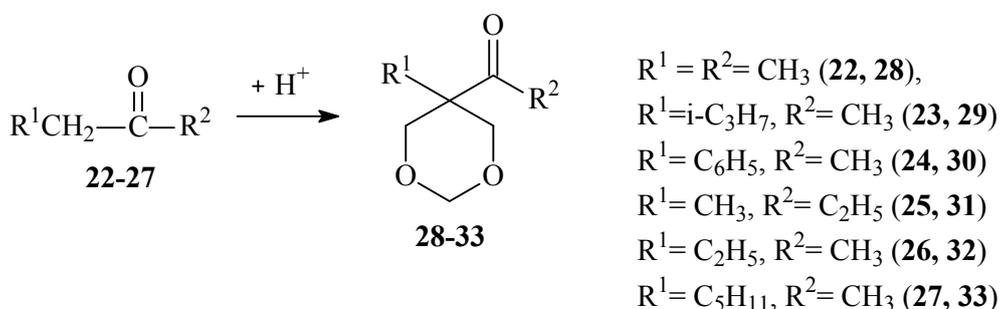
Исходные соединения	Условия проведения реакции		Продукты реакции	Выход, %	Тип нагрева
	T, °C	Время реакции, ч			
16	40	4	19	6	Термический нагрев
	40	5		13	
	25	1		55	МВИ
	25	2		70	
17	40	4	20	10	Термический нагрев
	40	5		15	
	25	1		70	МВИ
	25	2		92	
18	40	4	21	5	Термический нагрев
	40	5		9	
	25	1		60	МВИ
	25	2		80	

Таким образом, из полученных результатов следует, что использование МВИ при дихлоркарбенировании двойных С=С связей, содержащих полярные заместители, позволяет существенно снизить температуру, уменьшить продолжительность реакции и повысить выход целевых **19-21**.

2 Синтез ацил- и ацетил-1,3-диоксанов и их гидрирование

Исходные ацил-1,3-диоксаны были получены в условиях кислотного катализа присоединением параформа к кетонам, содержащим метиленовую группу при C=O связи (Схема 6).

Схема 6



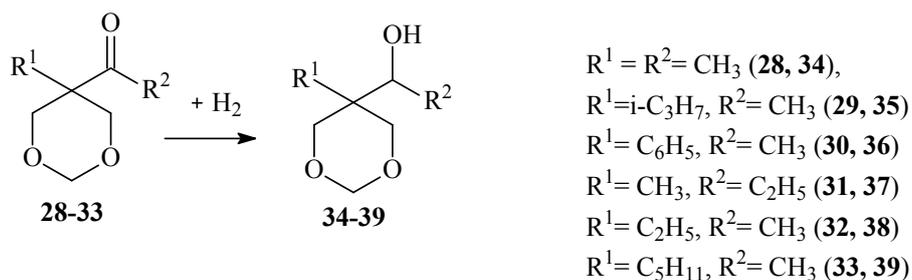
Присоединение параформа к кетонам **22-27** происходит при 80 °С в условиях термического нагрева за 6–9 ч и при 50 °С за 1–3 ч в условиях микроволнового облучения (Таблица 2).

Таблица 2 – Конденсация кетонов **22-27** с формальдегидом и под действием термического нагрева и МВ излучения. Условия синтеза: 50–80 °С, продолжительность реакции = 1–9 ч, мольное соотношение **22-27** : $\text{CH}_2\text{O} = 2 : 1$, бензол

Исходные соединения	Продукты реакции	Термический нагрев		Микроволновое излучение		
		Время, ч	Выход, %	Время, ч	Выход, %	
22	CH ₂ O	28	6	95	1	95
23		29	7	90	1,5	95
24		30	9	70	3	60
25		31	7	80	1,5	90
26		32	6	90	1	90
27		33	6.5	92	1,2	92

Использование микроволнового излучения позволяет сократить время реакции в 5-7 раз без потери селективности. Отметим, что в случае пропиофенона происходит уменьшение времени реакции, однако наблюдается некоторое снижение селективности образования ароматического кето-1,3-диоксана.

Используя модельный 5-ацил-1,3-диоксан **28** (Схема 7) и промышленный катализатор Pd/C, были подобраны лучшие условия гидрирования гетероциклического кетона до спирта **34**.



При температурах выше 250 °С протекает гидрогенолиз 1,3-диоксанов, что ограничивает возможность повышения температуры гидрирования. Мы нашли, что в температурном интервале 150–250 °С конверсия кетона **28** возрастает с 25 до 95 %, тогда как селективность образования спирта **34** меняется незначительно (от 98 до 90 %). При 200 °С и повышении содержания водорода в реакционной смеси от 3 : 1 до 6 : 1 приводит к увеличению конверсии **28** с 45 до 80 % . Дальнейшее возрастание концентрации водорода до 12 : 1 незначительно меняет конверсию кетона **28** (92%) и приводит к снижению селективности образования спирта **34** (90%). При 200 °С, мольном соотношении $\text{H}_2 : \mathbf{28} = 6 : 1$, увеличение продолжительности пребывания кетона **28** в зоне реакции с 0,5 до 1 ч вызывает рост конверсии от 35 до 80 %. Дальнейшее изменение времени реакции до 1.5ч увеличивает конверсию **28** до 95%, а селективность образования спирта **34** при этом снижается до 80%. Следовательно, лучшие результаты гидрирования (конверсия кетона **28** 80%, и селективность спирта **34** 98%) достигаются при $T = 200$ °С, мольном соотношении $\text{H}_2 : \mathbf{28} = 6 : 1$ и продолжительность реакции = 1 ч.

В этих условиях мы провели восстановление циклических кетонов **28-33** в соответствующие спирты (Схема 7, Таблица 3). В работе использовались промышленно доступные катализаторы: Pd, нанесенный на активированный уголь (содержание Pd 2% мас.), «Ni на кизельгуре» – основной карбонат никеля на кизельгуре с добавкой графита, содержание Ni 45% мас.), Pt/Re катализатор, нанесенный на оксид алюминия (содержание Pt 0.25, Re 0,4% мас.), бифункциональный Ni/Mo катализатор, нанесенный на оксид алюминия (содержание Ni 5% мас., Mo 25% мас.).

Для гидрирования использовалась проточная каталитическая установка «Катакон», состоящая из металлического реактора с нагревательной рубашкой, бюреткой для подачи сырья, автоматического насоса и блока управления. Рабочие параметры установки: объем реакционной зоны 15 см³, диапазон температур 50–600 °С, давление до 100 атм.

Таблица 3 – Гидрирование замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов **28-33** в присутствии различных катализаторов. Условия синтеза: 200 °С, продолжительность реакции = 1 ч, мольное соотношение кетон : H₂ = 1:6

Исходные соединения	Продукты реакции	Катализатор							
		Pd/C		Pt/Re		«Ni на кизельгуре»		Ni/Mo	
		K*, %	S*, %	K, %	S, %	K, %	S, %	K, %	S, %
28	34	80	98	70	95	50	85	40	95
29	35	90	95	50	95	40	80	40	90
30	36	80	95	40	95	30	80	20	95
31	37	60	95	50	80	30	60	30	80
32	38	65	95	40	70	25	75	20	70
33	39	70	95	65	80	30	80	35	80

*K – конверсия, %; S – селективность, %.

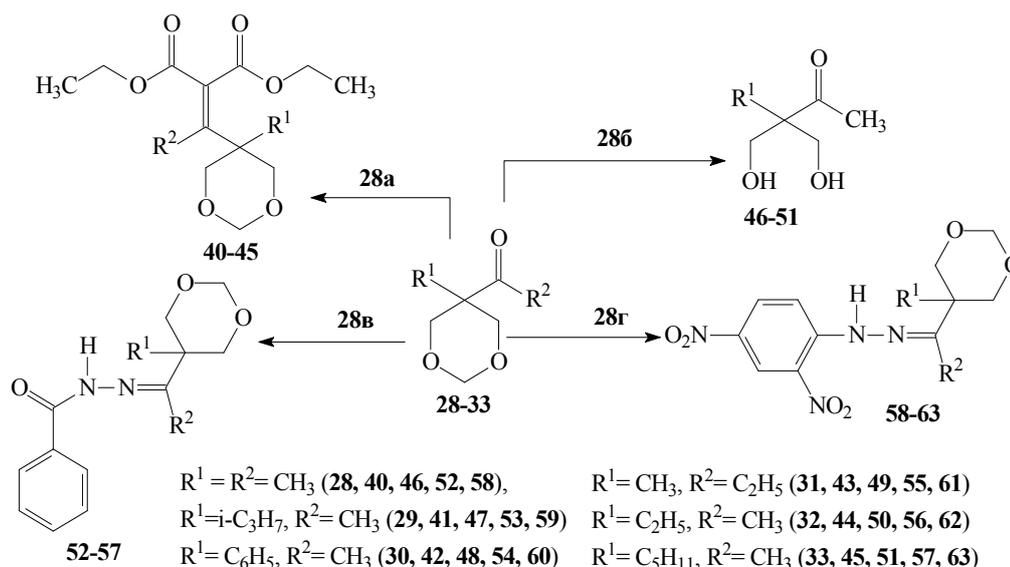
Среди изученных катализаторов (Таблица 3) лучший результат показал Pd/C, который используется в процессах восстановления непредельных и карбонильных соединений. Конверсия на Pt- и Ni-ых катализаторах в 1,5–2,5 раза ниже, тогда как селективность во всех случаях составляет более 70%.

3 Реакции 5-ацил-1,3-диоксанов и их производных

На основе 5-ацил-1,3-диоксанов нами были разработаны методы получения новых би- и полициклических соединений, в молекулах которых присутствует 1,3-диоксолановый и *гем*-дихлорциклопропановый фрагменты (Схемы 8–10).

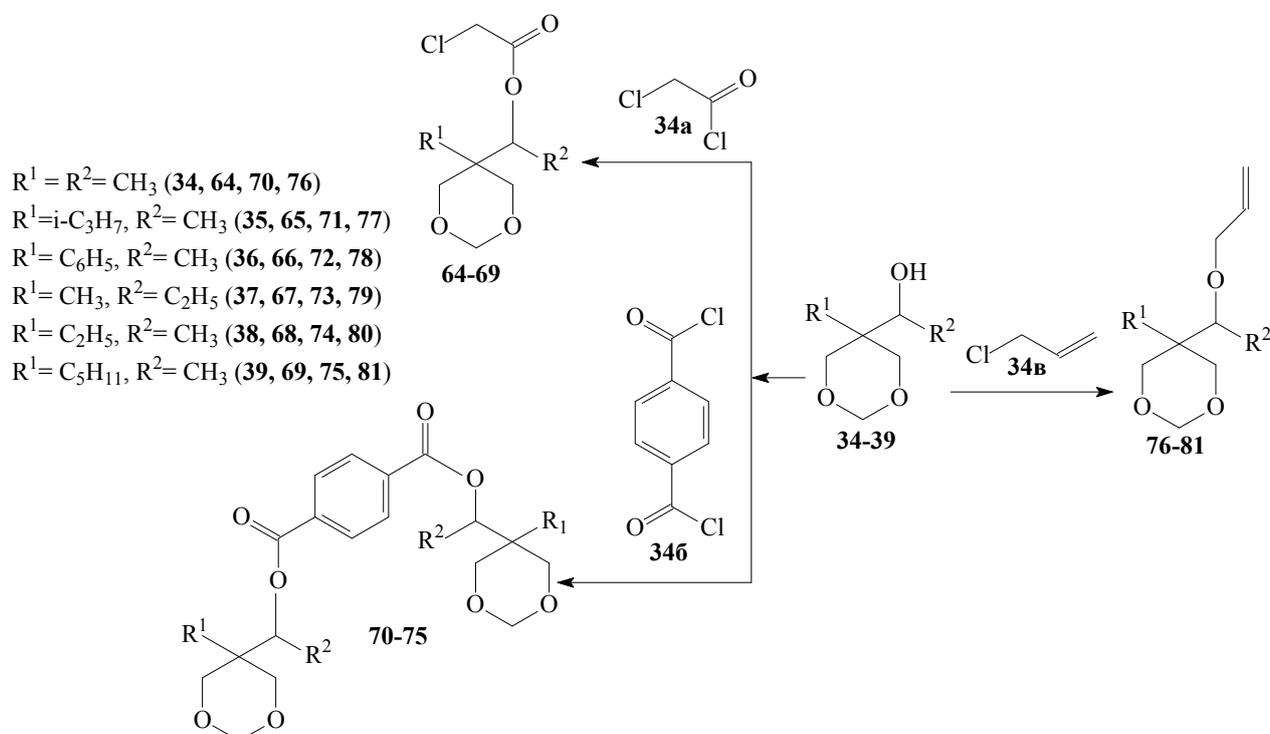
Конденсация диэтилмалоната **28a** и 5-ацил-1,3-диоксанов **28-33** в присутствии ацетата пиридиния (реакция Кневенагеля) в условиях термического нагрева при 100 °С за 15 ч привела к олефинам **40-45** с крайне низкими выходами (2–5 %). Для увеличения выхода целевых молекул **40-45** конденсация диэтилмалоната **28a** и 5-ацил-1,3-диоксанов **28-33** была выполнена в условиях микроволновой активации. Отметим, что во всех случаях наблюдалась 100% селективность олефинов **40-45**.

Разрушением цикла в соединениях **28-33** при кипячении в присутствии катализатора получены кетодиолы **46-51**. Отметим, что деацетализация, в зависимости от использованных катализаторов (серная кислота, КУ-2-8, ПТСК или HCOOH, происходила за 7–16 ч с выходом 1–80 %.



Конденсацией кетонов **28-33** с соединениями, содержащими первичную аминогруппу – изониазидом **28в** и 2,4-динитрофенилгидразином **28г** с выходами более 60% получены кристаллические соединения – основания Шиффа – потенциальные биологически активные вещества.

Полученные спирты **34-39** были использованы в синтезе простых и сложных эфиров, а также карбоматов, моно- и диацеталей (Схемы 9, 10).

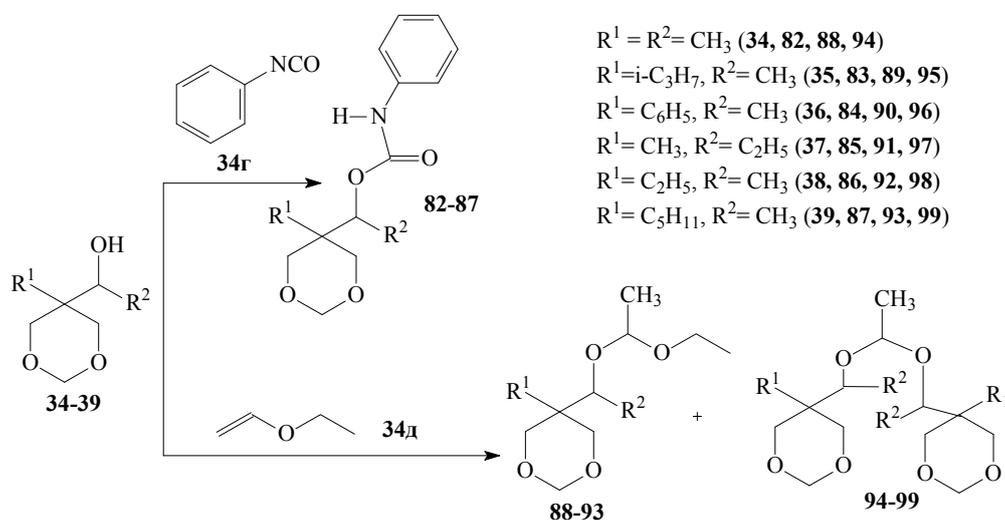


Ацилирование спиртов **34-39** моно- **34а** и дихлорангидридами **34б** в атмосфере аргона позволило получить моно- **64-69** и диэфиры **70-75**. Отметим,

что при получении моноэфиров **64-69** использовали эквимольные количества спиртов **34-39** по отношению к хлорангидриду монохлоруксусной кислоты **34а**. Для синтеза диэфиров **70-75** использовали двухкратный избыток 5-оксиалкил-1,3-диоксанов **34-39** по отношению к тетрафталоилхлориду **34а**. Выход эфиров **64-75** составил 60–90 % и зависел от природы используемых спиртов. Простые эфиры были получены алкилированием **34-39** аллилхлоридом **34в** в условиях межфазного катализа (50% раствор NaOH, ТЭБАХ, бензол, 30 °С). Выход простых эфиров **76-81** был количественный ($\geq 95\%$).

5-Оксиалкил-1,3-диоксаны **34-39** успешно были использованы для реакции присоединения к фенилизонионату – синтез карбаматов **82-87** и к винилэтиловому эфиру – синтез моно- **88-93** и диацеталей **94-99** (Схема 10).

Схема 10



Установлено, что при соотношении исходных реагентов 1 : 2 в пользу спирта, на примере моно- и диацетала 5-изопропил-1,3-диоксан-5-ил)этанола, образование (более 15%) диацетала наблюдается через 3 ч после начала реакции (Рисунок 1).

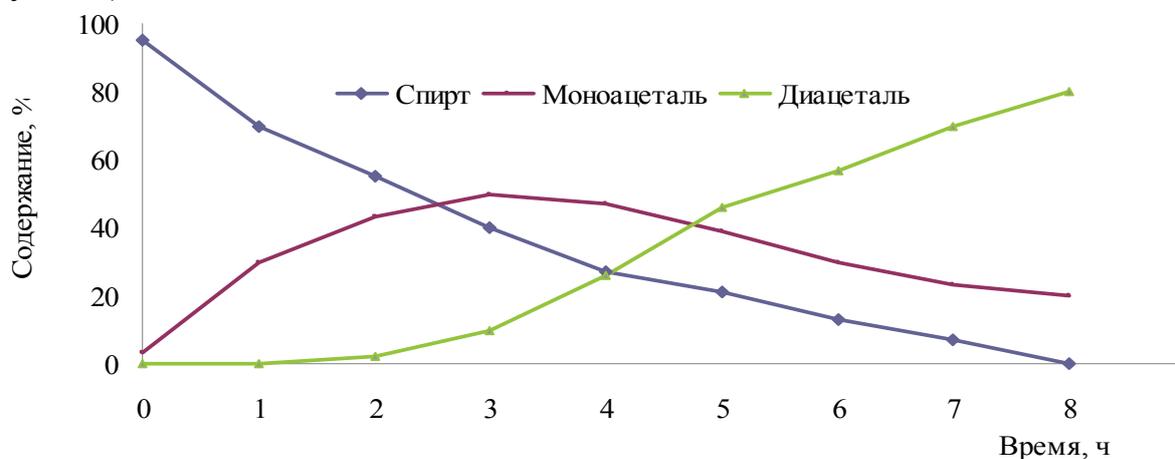


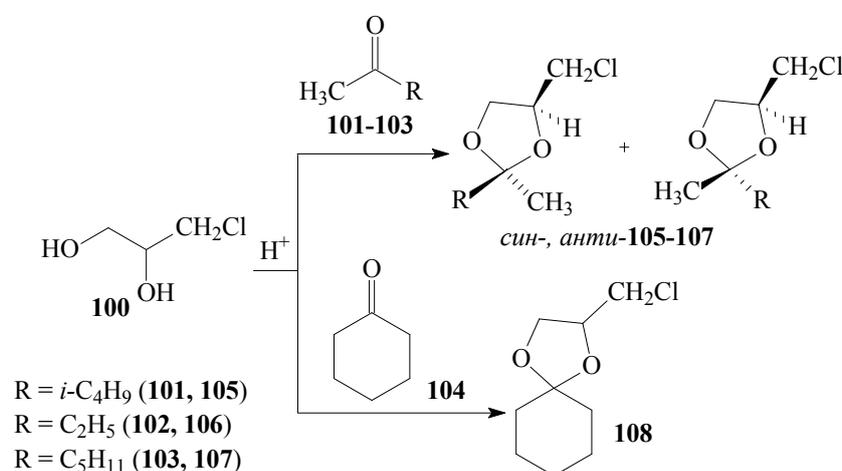
Рисунок 1 – Кинетические кривые расщедования и 5-изопропил-1,3-диоксан-5-ил)этанола **35** и накопления линейных ацеталей **89, 95**

Выходы моноацеталей **88-93** и диацеталей **94-99** зависят от строения спирта: при увеличении радикала R^2 присоединение спирта может быть стерически затруднено.

4 Синтез 2,2-диалкил-4-метилен-1,3-диоксоланов и реакции на их основе

На основе 3-хлор-пропандиола-1,2 были синтезированы 2,2,4-триалкилзамещенные-1,3-диоксоланы **105-108** в условиях термического нагрева и микроволнового излучения, изучено их пространственное строение и использование в качестве соединений-«платформ» для дальнейших синтезов (Схема 11).

Схема 11



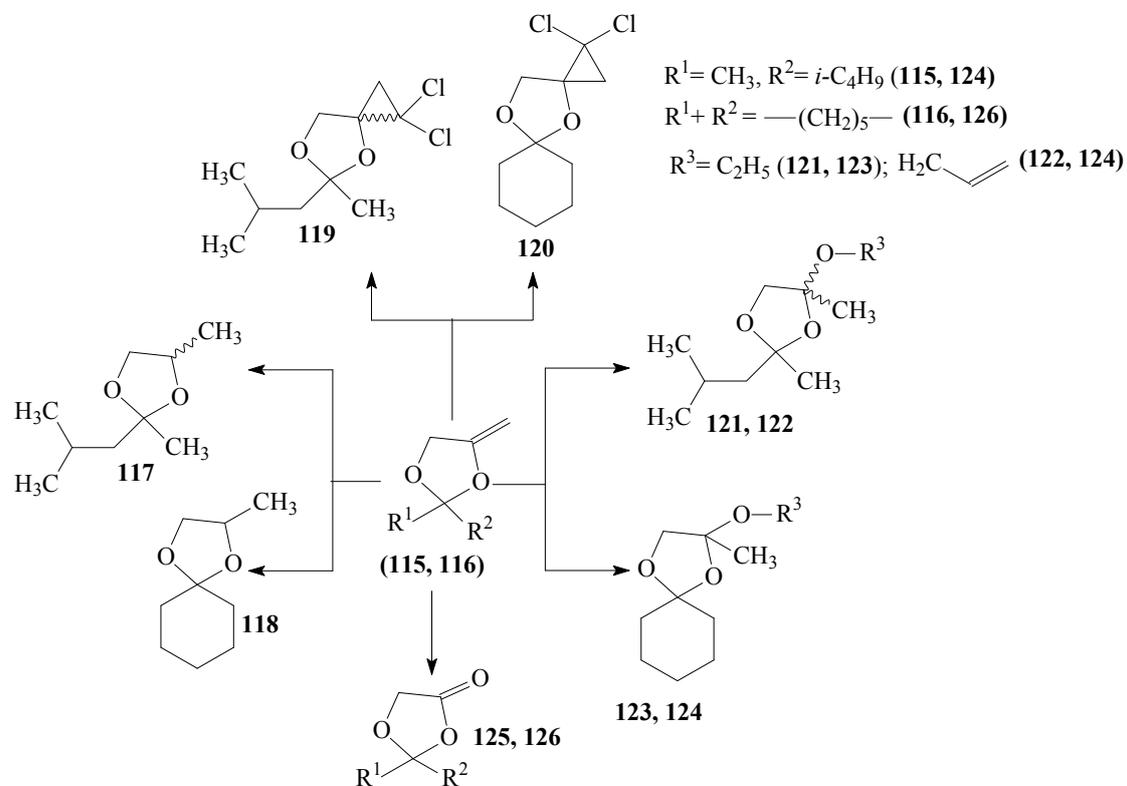
Конденсация диола **100** с несимметричными **101-103** и симметричным **104** кетонами проходила в условиях микроволнового излучения и термического нагрева. При замене способа нагрева время синтеза сократилось в 2 раза, тогда как выход и селективность остались прежними (Таблица 4).

Синтезированные 2-метил-2-этил-4-хлорметил-, 2-метил-2-изобутил-4-хлорметил- и 2-метил-2-пентил-4-хлорметил-1,3-диоксоланы **105-107** представляют собой смесь *син*- и *анти*-диастереомеров.

2,2-Диалкил-4-хлорметил-1,3-диоксоланы **105-107** были успешно использованы для аминотилирования (реакция Манниха) с целью получения β -аминокарбонильных соединений. Новые полифункциональные 1,3-диоксоланы синтезированы в условиях микроволновой активации при 60 °С за 2–3 ч (Схема 12). Замещенные 4-хлорметил-1,3-диоксоланы **105** и **108** были дегидро-хлорированы в присутствии твердой щелочи в метаноле. Выход полученных 4-метилен-1,3-диоксанов **115, 116** составил более 85% (Схема 13).

Для соединений **115**, **116** мы осуществили присоединение дихлоркарбена и этанола по терминальной двойной связи, а также провели гидрирование и озонлиз С=С связи (Схема 14).

Схема 14

Таблица 5 – Условия синтеза и выход 1,3-диоксоланов **117-126**

№	R ¹	R ²	Время реакции, ч	Выход, %
117	CH ₃	<i>i</i> -C ₄ H ₉	2	90
119			1	55
121			2	90
122			7	80
125			7	85
118	---(CH ₂) ₅ ---		2	95
120			2	60
123			1	95
124			6	85
126			6	80

В результате превращений **115**, **116** с высокими выходами получены циклические кетали **117-126** содержащие *гем*-дихлорциклопропановый фрагмент, алкокси- и метильную группы, соответственно. Низкотемпературный озонлиз привел к 4-кетопроизводным **125**, **126**. Найдено, что строение заместителей R¹ и R² в стартовых соединениях **115**, **116** несущественно влияет

на результат реакции – выходы производных близки. Образование алкоксипроизводных **121-124** с выходами 80–95 % было достигнуто при 5–10 °С только с использованием в качестве кислотного катализатора катионита КУ-2-8. Протонные (ПТСК, H₂SO₄, HCl) и апротонные (BF₃·(C₂H₅)₂O, AlCl₃) кислоты стимулируют экзотермическое разрушение 1,3-диоксоланового цикла с образованием исходных кетонов R¹R²CO, что существенно снижает выход целевых алкоксипроизводных **121-124**.

5 Оценка биологической активности полученных соединений

Оценка цитотоксической активности¹

Оценена биологическая активность *in vitro* некоторых циклических соединений. Установлены цитотоксические свойства в отношении клеточных линий НЕК293, 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.

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 **10, 22, 31, 32, 35, 37, 39**. Для остальных синтезированных соединений не было установлено влияния на исследуемый показатель в диапазоне концентраций 1–100 мкМ.

Оценка противомикробной активности²

В качестве тест-культур для оценки противомикробной активности были использованы депонированные штаммы микроорганизмов в ГИСК с кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ. В качестве исследуемых микроорганизмов были использованы: *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *St. aureus*, *Ent. aerogenes*, *Ps. aeruginosa*, *Str. pyogenes*, *E. cloace*, *Str. pneumoniae* и низших грибов – *C. Albicans* (Таблица 6).

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

¹ Анализ проведен под руководством к.б.н. асс. каф. биологической химии Кузьминой У.Ш. (ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА России)

² Анализ проведен под руководством д.м.н., зав.каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии Самородова А.В. и д.ф.н., зав.кафедрой общей химии Мецержяковой С.А. (ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА России)

Таблица 6 – Влияние впервые синтезированных соединений на противомикробную активность

№	Соединение	<i>E. Coli</i>	<i>P. Vulgaris</i>	<i>K. Pneumonia</i>	<i>St. Aureus</i>	<i>E. Aerogenes</i>	<i>Ps. Aeruginosa</i>	<i>E. Cloace</i>	<i>Str. Pyogenes</i>	<i>C. Albicans</i>
1	105	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
2	35	2	2	2	8	2	8	2	8	100
3	106	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
4	183	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5	107	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6	29	8	8	100	100	100	8	8	100	2
7	117	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

В результате исследования влияния веществ на жизнеспособность клеток было установлено наличие противомикробной активности у 1-(5-изопропил-1,3-диоксан-5-ил)этанона **29** и у 1-(5-изопропил-1,3-диоксан-5-ил)этанола **35**.

Оценка антиагрегационной и антикоагуляционной активностей³

В настоящей работе представлены результаты скрининга антиагрегационных и антикоагуляционных свойств (Таблицы 7, 8) новых карбо- и гетероциклических соединений.

Соединения **56**, **86**, **91** проявили антиагрегационную активность, превосходящую значения ацетилсалициловой кислоты. При этом соединения **71**, **86** значительно пролонгировали латентный период, удлиняя реакцию высвобождения тромбоцитов относительно контроля. Среди изученных производных данного ряда не выявлены соединения с проагрегантным эффектом, способные усиливать агрегацию тромбоцитов.

Следует отметить, что все соединения вызывали гипокоагуляцию, повышая АПТВ на 6,2–124 % по сравнению с контролем и не влияли на концентрацию фибриногена и протрамбиновое время. Выраженность эффекта изученных соединений значительно уступала эффекту гепарина, повышавшего АПТВ на 20,3%.

³ Анализ проведен под руководством д.м.н., зав.каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии Самородова А.В. и д.ф.н., зав.кафедрой общей химии Мецержаковой С.А. (ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА России)

Таблица 7 – Влияние впервые синтезированных соединений и препаратов сравнения на показатели агрегации тромбоцитов (антиагрегационная активность)

Соед-е	Концентрация полумаксимального ингибирования				
	Латентный период, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Время достижения МА, % к контролю	Латентный период, % к контролю
56	+14,7	-19,4	-13,6	-23,0	+14,7
65	+22,7	-18,7	-20,1	-21,4	+22,7
71	-6,4	-10,4	-15,8	-25,6	-6,4
86	-5,8	-6,9	-13,7	-11,3	-5,8
89	+26,4	-17,2	-8,4	-17,7	+26,4
90	-17,7	-9,4	+4,7	-11,7	-17,7
91	+4,7	-6,3	-3,2	+11,5	+4,7
105	+15,1	-3,4	-11,4	-17,4	+15,1
Эталон	-2,1	-13,7	-10,5	+10,5	-2,1

Таблица 8 – Влияние впервые синтезированных соединений и препарата сравнения на показатели плазменного звена гемостаза (антикоагуляционная активность)

Соединение	Концентрация полумаксимального ингибирования		
	Удлинение АПТВ, % к контролю	Удлинение ПВ, % к контролю	Изменение концентрации фибриногена, г/л
56	+10,3	0,0	0,0
65	+11,4	0,0	0,0
71	+10,5	0,0	0,0
86	+8,4	0,0	0,0
89	+7,8	0,0	0,0
90	+6,2	0,0	0,0
91	+10,2	0,0	0,0
105	+11,7	0,0	0,0
Эталон	20,3	0,0	0,0

АПТВ – Активированное парциальное тромбопластиновое время

В третьей главе (экспериментальная часть) представлены методики синтеза исходных веществ; методы, использованные при установлении структур продуктов реакций; приведены прописи синтеза, выделения, очистки новых соединений и их физико-химические и спектральные характеристики.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Показано, что в результате каталитического гидрирования алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов в присутствии Pd/C (содержание Pd 2%) образуются с количественным выходом и сохранением конфигурации *цис*- и *транс*-2-метил-3-этил-*гем*-дихлорциклопропаны.

2. Обнаружено, что гетерогенно-каталитическая изомеризация алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов в присутствии цеолита SAPO-34 с высокой селективностью протекает с раскрытием 3-х звенного цикла по связям C¹-C³ и приводит к 4,4-дихлор-3-метилциклопентену с выходом более 90%.

3. Найден эффективный способ синтеза с высокой селективностью и количественным выходом 5-ацил-1,3-диоксанов, основанный на каталитической конденсации кетонов с параформом в условиях микроволнового излучения.

4. Впервые осуществлено восстановление 5-ацил-1,3-диоксанов в присутствии металлсодержащих катализаторов (Pt/Re, Ni/Mo и «Ni на кизельгуре») до соответствующих 5-оксиалкил-1,3-диоксанов с выходом более 80% и селективностью 99%.

5. Установлено, что использование микроволнового излучения при дихлоркарбенировании двойных C=C связей в арилиденмалонатах позволяет существенно снизить температуру, уменьшить продолжительность реакции и повысить выход целевых 1,1,2-тризамещенных *гем*-дихлорциклопропанов до 92%.

6. Найден катализаторы и условия селективного присоединения спиртов к 2,2-диалкил-4-метилен-1,3-диоксоланам. Низкотемпературный озонлиз последних привел с выходом 70–80 % к соответствующим 4-оксо-1,3-диоксоланам – циклическим производным гликолевой кислоты. Дихлорциклопропанированием 2,2-диалкил-4-метилен-1,3-диоксоланов получены новые спиро-*гем*-дихлорциклопропаны.

7. Изучена цитотоксическая, антикоагуляционная, антиагрегационная и противомикробная активности соединений, содержащих *гем*-дихлорциклопропановый и/или 1,3-диоксановый фрагмент. Выявлено, что среди полученных веществ высокую биологическую активность проявляют 5-оксиметил-1,3-диоксаны и их производные: 1-(5-изопропил-1,3-диоксан-5-ил)этилхлорацетат и бис-[1-(5-изопропил-1,3-диоксан-5-ил)этил]терефталат.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 17 научных трудах, в том числе:

6 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ и в базы данных Scopus и WoS:

1. Мусин, А.И. Конденсация вторичных аминов с СН-кислотами и формальдегидом под действием микроволнового излучения / А.И. Мусин, Д.С. Султанова, Ю.Г. Борисова, Т.П. Мудрик, Р.Р. Даминев // Тонкие химические технологии.– 2023.– Т.18, №1.– С. 21-28.
2. Мусин, А.И. Гидрирование замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов в присутствии катализатора Pd/C / Ю.Г. Борисова, А.И. Мусин, Н.В. Якупов, Г.З. Раскильдина, Р.Р. Даминев, С.С. Злотский // Журнал общей химии.– 2021.– Т.91, №9.– С.1328-1332.
3. Мусин, А.И. Синтез и реакции алкенил-гем-дихлорциклопропанов на основе пиперилена / А.И. Мусин, Ю.Г. Борисова, Г.З. Раскильдина, Р.У. Рабаев, Р.Р. Даминев, С.С. Злотский // Тонкие химические технологии.– 2020. – Т.15, №5.– С.16-25.
4. Мусин, А.И. Синтез алкенил-гем-дихлорциклопропанов на основе изоамиленовой фракции / А.И. Мусин, Ю.Г. Борисова, Г.З. Раскильдина, Р.Р. Даминев, Р.У. Рабаев, С.С. Злотский // Тонкие химические технологии.– 2020.– Т.15, №6. – С.9-15.
5. Мусин А.И. Гетерогенно-каталитическое восстановление замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов. Тонкие химические технологии. / Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Даминев Р.Р., Давлетшин А.Р., Злотский С.С. // Тонкие химические технологии.– 2022.– Т.17, №3.– С.201–209.
6. Синтез, строение и биологическая активность 2,2,4-тризамещенных 1,3-диоксоланов / А.И. Мусин, Ю.Г. Борисова, Г.З. Раскильдина, Л.В. Спирихин, Р.М. Султанова, С.С. Злотский // Известия ВУЗов. Серия «Химия и химическая технология» – 2023. – Т.66, №9.– С. 0-27.

1 патент на изобретение:

7. Патент РФ №2770901. Способ получения 1-(5-метил-1,3-диоксана-5-ил)этанола / Злотский С.С., Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Мусин А.И. // Опубликовано 25.04.22.

10 работ в материалах международных и всероссийских конференций и в сборниках научных трудов:

8. Мусин, А.И. Присоединение этанола к 2,2-дизамещенным-4-метилен-1,3-диоксоланам / А.И. Мусин, В.А. Войнов, Ш. Ш. Джумаев, Ю.Г. Борисова, Г.З. Раскильдина // Достижения молодых ученых: химические науки: Тез. докл. VIII Всерос. (заочной) молодежной конференции.– Уфа: изд-во УУНиТ, 2023.– С.101.
9. Мусин, А.И. Гидрирование 2,2-диалкил-4-метилен-1,3- диоксоланов в присутствии Pd/C / А.И. Мусин, Ю.Г. Борисова, Р.Р. Даминев, Г.З. Раскильдина, С.С. Злотский // Сб. тез. докл. научной школы-конференции «Лучшие катализаторы для органического синтеза».– М.: ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, 2023.– С. 115.

10. Мусин, А.И. Получение и гербицидная активность ряда замещенных гем-дихлорциклопропанов / А.И. Мусин, Ш.Ш. Джумаев, Ю. Г. Борисова, Г.З. Раскильдина // Актуальные проблемы биологии, экологии и химии: Тез. докл. Всерос. молод. научно-практ. конф.– Ярославль: изд-во ЯрГУ им. П.Г. Демидова, 2023.– С.52.
11. Мусин, А.И. Синтез и биологическая активность производных 5-ацетил-1,3-диоксанов / Г.З. Раскильдина, А.И. Мусин, Н.С. Хуснутдинова, Ш.Ш. Джумаев, Ю.Г. Борисова // Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней: Тез. Всерос. науч. конф., Школы-конф. молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность».– Домбай, 2023. С. 87.
12. Мусин, А.И. 2,2-Дизамещенные-4-метилен-1,3-диоксоланы в реакциях дихлорциклопропанирования / А.И. Мусин, Ю.Г. Борисова, Г.З. Раскильдина // Современные проблемы органической химии: Тез. докл. Всерос. науч. конф. с международным участием.– Новосибирск: изд-во НИОХ СО РАН, 2023.– С.235.
13. Мусин А.И. Синтез и реакции 4-метилен-2-метил-2-изобутил-1,3-диоксолана/ А.И. Мусин, Ш.Ш. Джумаев, Ю.Г. Борисова, Г.З. Раскильдина // Булатовские чтения: Докл. VII Междунар. научно-практ. конф.– Краснодар: «Издательский Дом – Юг», 2023.– Т.2.–С. 51-53.
14. Мусин А.И. Синтез 2,2-диалкил-4-метилен-1,3-диоксоланов / А.И. Мусин, Ш.Ш. Джумаев, В.А. Воинов, Л.А. Салимгареева, Ю.Г. Борисова, Г.З. Раскильдина // XXVI Всерос. конф. молодых ученых-химиков (с международным участием): тез. докл.– Нижний Новгород: изд-во ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 2023.– С.90.
15. Мусин А.И. Condensation of diethylmalonate and substituted 5-acyl-1,3-dioxanes under microwave irradiation / G.Z. Raskil'dina, A.I. Musin, Yu.G. Borisova, U.Sh. Kuzmina, R.M. Sultanova, S.S. Zlotsky // Успехи синтеза и комплексообразования: Тез. докл. VI Междунар. науч. конф.– М.: изд-во РУДН, 2022.– С.232.
16. Мусин А.И. Гидрирование 1,1-дихлор-2-изопропенил-2-метилциклопропана / Г.З. Раскильдина, А.И. Мусин, Ю.Г. Борисова, Ш.Ш. Джумаев, С.С. Злотский // Актуальные проблемы нефтехимии: Тез. докл. XII Росс. конф. (с международным участием).– М.: изд-во ИНХС им. А.В. Топчиева РАН, 2021. С.497-498.
17. Мусин А.И. Безотходная гетерогенно-каталитическая изомеризация винил-гем-дихлорциклопропанов / А.И. Мусин, Ю.Г. Борисова, Т.П. Мудрик, Р.Р. Даминев // Экология и безопасность жизнедеятельности промышленно-транспортных комплексов ELPIT 2021: Матер. VIII междунар. экологического конгресса.– Самара: изд-во Самарского научного центра РАН, 2021. С. 94-98.