

СИНТЕЗ, ГЕРБИЦИДНАЯ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ РЯДА ГЕТЕРО- И КАРБОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ МОНОХЛОРУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

© Е. А. Яковенко¹, Ю. Л. Баймурзина², Г. З. Раскильдина^{1*}, С. С. Злотский¹

¹ Уфимский государственный нефтяной технический университет, 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1

² Башкирский государственный медицинский университет, 450000, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 47

* E-mail: graskildina444@mail.ru

Поступила в Редакцию 20 октября 2018 г.

После доработки 4 сентября 2019 г.

Принята к публикации 8 февраля 2020 г.

Синтезированы эфиры и амиды монохлоруксусной кислоты, содержащие карбо- и гетероциклы, а также гетероциклические эфиры и амиды на основе хлорангидридов промышленных арилуксусных кислот. Методами ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии описаны структуры выделенных соединений. Изучена гербицидная активность полученных веществ на одно- и двудольных растениях. Методом регистрации люминолзависимой хемилюминесценции исследована их относительная антиоксидантная активность. Экспериментальные данные в целом подтверждают целесообразность и перспективность создания гербицидов, содержащих ацетальные и гем-дихлорциклопропановые фрагменты.

Ключевые слова: амины; эфиры и амиды монохлоруксусной кислоты; циклоацетальный и гем-дихлорциклопропановый фрагменты; гербицидная и антиокислительная активности

DOI: 10.31857/S0044461820050126

Производные монохлоруксусной кислоты, в первую очередь эфиры и амиды арилуксусных кислот, проявляют высокую гербицидную активность и широко применяются в качестве химических средств защиты растений [1, 2]. Этим определяется важность и актуальность синтеза новых гетеро- и карбоциклических производных монохлоруксусной кислоты и оценка их гербицидной и биологической активности.

Ранее было показано, что присутствие циклоацетального и гем-дихлорциклопропанового фрагментов в структуре молекул повышает их биологическую активность и способность регулировать рост растений [3].

Целью настоящей работы являлся синтез эфиров и амидов монохлоруксусной кислоты, содержащих 1,3-диоксалановый и гем-дихлорциклопропановый фрагменты, и оценка их биологической и гербицидной активности.

Экспериментальная часть

Хроматографический анализ продуктов реакции выполняли на хроматографе HRGS 5300 Mega Series Carlo Erba с пламенно-ионизационным детектором, газ-носитель — гелий, расход 30 мл·мин⁻¹, колонка длиной 25 м, температура анализа 50–280°C с программированным нагревом 8 град·мин⁻¹, температура детектора 250°C, температура испарителя 300°C. Хроматомасс-спектры записывали на приборах Fisons (капиллярная кварцевая колонка DB 560 50 м) и Focus с масс-спектрометрическим детектором Finningan DSQII (температура ионного источника 200°C, температура прямого ввода 50–270°C, скорость нагрева 10 град·мин⁻¹, колонка Thermo TR-5MS 50 × 2.5·10⁻⁴ м, расход гелия 0.7 мл·мин⁻¹). Для получения масс-спектров соединений использовали ионизацию электронным ударом. Спектры ЯМР

регистровали на спектрометре Bruker AVANCE-500 (^1H 300.13 МГц) в CDCl_3 .

В работе использовались свежеперегнанные растворители фирмы ООО «Техресурс»: ацетонитрил (х.ч.), диметилсульфоксид (х.ч.), пиридин (х.ч.), хлорангидрид монохлоруксусной кислоты фирмы Sigma-Aldrich, свежепрокаленные соли фирмы ООО «Стеклоприбор»: K_2CO_3 («чистый»), MgSO_4 («чистый»), гетероциклический спирт — 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан и эфир монохлоруксусной кислоты — (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-метил хлорацетат (1), полученные по методике [4].

Общая методика получения соединений (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метилморфолин-4-илацетата (2), (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-метилпиперазин-1-илацетата (3), 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-N,N-диэтилглицината (4), бис[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]2,2'-пиперазин-1,4-диилацетата (5). В смесь, состоящую из 20 мл ацетонитрила, 0.15 моль (20.7 г) K_2CO_3 , добавили 0.1 моль (8.7 г) морфолина, или 0.1 моль (8.6 г) пиперазина, или 0.1 моль (7.3 г) диэтиламина. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Затем добавляли 0.12 моль (20.8 г) соединения (1) и кипятили в течение 7 ч. Реакционную смесь фильтровали в горячем виде, фильтрат упаривали и перегоняли при пониженном давлении в вакууме.

(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метилморфолин-4-илацетат (2). Выход 37%, $T_{\text{кип}} = 160^\circ\text{C}$ (2 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 с (3H, C^7H_3), 1.39 с (3H, C^6H_3), 2.52 с (4H, C^3H_2 , $\text{C}^3'\text{H}_2$), 3.20 с (2H, C^{10}H_2), 3.75 с (4H, C^2H_2 , $\text{C}^{2''}\text{H}_2$), 3.70–3.74 м (1H, C^4H_1), 4.14 д (1H, C^5H_a , $^2J = 2.8$), 4.26 д (1H, C^5H_b , $^2J = 2.8$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 25.23 (C^7), 26.57 (C^6), 53.14 ($\text{C}^{3'} + \text{C}^{3''}$), 59.21 (C^{10}H_2), 64.52 (C^8H_2), 64.71 (C^5H_2), 66.10 ($\text{C}^{2'} + \text{C}^{2''}$), 73.72 (C^4H_1) 109.77 (C^2), 169.77 (C^9). Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): $[\text{M}]^+$ 259 (1), 193 (50), 101 (24), 77 (24), 72 (14), 57 (20), 43 (100).

(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метилпиперазин-1-илацетат (3). Выход 31%, $T_{\text{пл}} = 135\text{--}137^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.32 с (3H, C^7H_3), 1.38 с (3H, C^6H_3), 2.31 с (1H, NH), 2.53 с (4H, C^2H_2 , $\text{C}^{2''}\text{H}_2$), 3.11 с (4H, 2CH_2), 3.20 с (2H, C^{10}H_2), 3.72 д (1H, C^4H_1 , $^2J = 4.6$, $^3J = 7.8$, $^3J = 4.1$), 4.02 д (2H, C^8H_2 , $^2J = 4.1$, $^3J = 4.6$), 4.15 д (1H, C^5H_b , $^2J = 7.8$, $^3J = 4.6$), 4.25 д (1H, C^5H_a , $^2J = 7.8$, $^3J = 4.6$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 25.41 (C^7), 26.35 (C^6), 46.91 ($\text{C}^{3'} + \text{C}^{3''}$), 55.74 ($\text{C}^{2'} + \text{C}^{2''}$), 56.22 (C^{10}), 64.10 (C^8), 64.46 (C^5), 73.70 (C^4), 107.97 (C^2), 173.01 (C^9).

2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-N,N-диэтилглицинат (4). Выход 58%, $T_{\text{кип}} = 142^\circ\text{C}$

(5 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.05 т (6H, $2\text{C}^{13}\text{H}_3$, $^2J = 7.2$), 1.31 с (3H, C^7H_3), 1.39 с (3H, C^6H_3), 2.61 дд (4H, $2\text{C}^{11}\text{H}_2$, $^2J = 7.1$), 3.32 с (2H, C^{10}H_2), 3.71 м (1H, C^4H_1), 4.05 дд (1H, C^5H_b , $^2J = 6.0$), 4.15 дд (2H, C^8H_2 , $^2J = 4.3$, $^3J = 7.1$), 4.29 дд (1H, C^5H_a , $^2J = 6.0$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 12.08 (2C^{12}), 25.31 (C^7), 26.65 (C^6), 47.66 (2C^{11}), 53.73 (C^{10}), 64.58 (C^8), 65.80 (C^5), 73.50 (C^4), 109.82 (C^2), 171.12 (C^9). Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): $[\text{M}]^+$ 245 (2), 230 (6.5), 86 (100), 43 (10).

Бис[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]2,2'-пиперазин-1,4-диилацетат (5). Выход 57%, $T_{\text{пл}} = 152\text{--}154^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 с (6H, $2\text{C}^7\text{H}_3$), 1.39 с (6H, C^6H_3), 2.52 с (4H, C^1H_2 , $\text{C}^{1''}\text{H}_2$), 3.20 с (4H, $2\text{C}^{10}\text{H}_2$), 3.75 с (4H, C^2H_2 , $\text{C}^{2''}\text{H}_2$), 3.71 м (1H, C^4H_1), 4.14 д (1H, C^5H_a , $^2J = 2.8$), 4.27 д (1H, C^5H_b , $^2J = 2.8$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 25.73 ($2\text{C}^7\text{H}_3$), 26.94 ($2\text{C}^6\text{H}_3$), 52.45 ($4\text{C}^{2'} + \text{C}^{2''}$, $\text{C}^{1'} + \text{C}^{1''}$), 58.59 (C^{10}), 64.69 (C^8), 65.80 (C^4), 73.49 (C^5), 109.22 (C^2), 170.15 (C^9).

Общая методика получения соединений метилпиперазин-1-илацетата (6) и диметил-2,2'-пиперазин-1,4-диилацетата (7). В трехгорлую колбу, оснащенную обратным холодильником, термометром и механической мешалкой, загружали 0.03 моль (2.58 г) пиперазина, 15 мл ДМСО, 0.01 моль (2.08 г) метилового эфира монохлоруксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение необходимого времени при температуре $70\text{--}75^\circ\text{C}$. По завершении реакции всю реакционную массу промывали 20%-ным раствором NaOH, экстрагировали эфиром. Верхний органический слой промывали водой до нейтральной среды, сушили безводным карбонатом калия. Растворитель упаривали на роторном испарителе, остаток перегоняли при пониженном давлении в атмосфере азота.

Метилпиперазин-1-илацетат (6). Выход 48%, $T_{\text{пл}} = 122\text{--}124^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.51 с (1H, NH), 2.63 с (8H, C^4H_2 , $\text{C}^4'\text{H}_2$, C^5H_2 , $\text{C}^5'\text{H}_2$), 3.36 с (2H, C^1H_2), 3.69 с (3H, C^3H_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 47.01 ($\text{C}^5 + \text{C}^{5'}$), 52.13 (C^3), 54.10 (C^1), 57.32 ($\text{C}^4 + \text{C}^{4'}$), 176.71 (C^2). Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): $[\text{M}]^+$ 158 (8), 116 (20), 99 (100), 88 (8), 70 (18), 56 (34).

Диметил 2,2'-пиперазин-1,4-диилацетат (7). Выход 70%, $T_{\text{пл}} = 134\text{--}136^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.65 с (8H, C^4H_2 , $\text{C}^4'\text{H}_2$, C^5H_2 , $\text{C}^5'\text{H}_2$), 3.25 (4H, $2\text{C}^1\text{H}_2$), 3.71 с (6H, $2\text{C}^3\text{H}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 51.73 (2C^3), 52.76 ($\text{C}^4 + \text{C}^{4'}$, $\text{C}^5 + \text{C}^{5'}$), 59.33 (2C^1), 170.65 (2C^2). Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): $[\text{M}]^+$ 230 (10), 171 (100), 98 (58), 80 (8) 70 (12), 56 (28).

Общая методика получения соединений 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-N-бензил-N-[(2,2-дихлороциклопропил)метил]глицината

(8) и метил-*N*-бензил-*N*-[(2,2-дихлороциклопропил)-метилглицината (9). В смесь, состоящую из 20 мл ацетонитрила, 0.15 моль (20.7 г) K_2CO_3 , добавили 0.1 моль (23 г) *N*-бензил-1-(2,2-дихлороциклопропил)-метанамина и 0.12 моль (24.9 г) (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил хлорацетата (1) или 0.12 моль (12.9 г) метилового эфира монохлоруксусной кислоты и перемешивали при микроволновом излучении в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали в горячем виде, фильтрат упаривали и перегоняли при пониженном давлении в вакууме.

2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-*N*-бензил-*N*-[(2,2-дихлороциклопропил)метил]глицинат (8). Выход 78%, $T_{кип} = 270^\circ C$ (3 мм рт. ст.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.18 т (1H, C^1H_a , $^2J = 7.5$), 1.36 с (3H, C^7H_3), 1.39 с (3H, C^6H_3), 1.68 т (1H, C^1H_b , $^2J = 2.8$), 1.78–1.84 м (1H, C^3H_1), 2.95 дд (2H, $C^{11}H_2$, $^2J = 7.3$), 3.45 с (2H, $C^{10}H_2$), 3.62 м (1H, C^4H_1), 3.71 д (2H, $C^{12}H_2$, $^2J = 7.3$), 4.01 дд (2H, C^8H_2 , $^2J = 6.9$, $^3J = 5.6$), 4.15 дд (2H, C^5H_2 , $^2J = 4.9$, $^3J = 5.6$), 7.13–7.65 (5H, Ph-). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 24.63 (C^3), 25.31 (C^7), 26.01 (C^6), 26.58 (C^2), 56.74 (C^{12}), 60.29 (C), 61.31 (C^{10}), 64.18 (C^5), 64.26 (C^8), 66.10 (C^{11}), 73.71 (C^4), 107.94 (C^2), 127.11–130.37 (Ph-), 140.21 (C^{Ph}), 170.46 (C).

Метил-*N*-бензил-*N*-[(2,2-дихлороциклопропил)метил]глицинат (9). Выход 88%, $T_{кип} = 182^\circ C$ (2 мм рт. ст.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.16 т (1H, C^1H_a , $^2J = 7.5$), 1.66 т (1H, C^1H_b , $^2J = 2.8$), 1.79–1.85 м (1H, C^3H_1), 2.95 дд (2H, C^4H_2 , $^2J = 7.3$), 3.45 с (2H, C^6H_2), 3.65 с (3H, C^8H_3), 3.91 дд (2H, C^5H_2 , $^2J = 13.5$), 7.15–7.65 (5H, Ph-). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 25.22 (C^3), 29.23 (C^1), 51.23 (C^8), 53.46 (C^4), 57.96 (C^6), 60.75 (C^5), 127.20–129.27 (Ph-), 138.52 (C^2), 171.51 (C^7). Масс-спектр, m/e ($I_{отн}$, %): $[M]^+$ нет, 242/244/246 (28/20/3), 91 (100), 65 (10).

Общая методика получения сложных эфиров (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил феноксиацетата (10) и 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил(2,4-дихлорофенокси)ацетата (11). Смесь 0.03 моль (3.96 г) 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана, 0.03 моль (5.1 г) хлорангидрида феноксиуксусной или 0.03 моль (7.17 г) 2,4-дихлорофеноксиуксусной кислоты и 0.03 моль (2.37 г) свежеперегнанного пиридина перемешивали в течение 9 ч. Выделившееся маслообразное вещество при охлаждении и перемешивании стеклянной палочкой оставляли закристаллизовываться на 1 сут. Затем в реакционную массу выливали смесь из 15 г льда и 30 мл 1 М HCl и перемешивали до тех пор, пока не образуется суспензия. Сырой продукт отфильтровывали, промывали ледяной водой, сушили над $MgSO_4$ и остаток перегоняли в вакууме.

(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил феноксиацетат (10). Выход 67%, $T_{кип} = 180^\circ C$ (4 мм рт. ст.). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м. д., J , Гц): 1.20 с (3H, C^7H_3), 1.50 с (3H, C^6H_3), 3.65 дд (1H, C^4H , $^2J = 5.6$, $^3J = 6.9$, $^3J = 4.9$), 3.95 дд (2H, C^5H_2 , $^2J = 6.9$, $^3J = 5.6$), 4.20 дд (2H, C^8H_2 , $^2J = 4.9$, $^3J = 5.6$), 4.60 с (2H, $C^{10}H_2$), 6.80–7.40 (5H, Ph-). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м. д.): 25.24 (C^7), 26.61 (C^6), 63.14 (C^8), 65.45 (C^4), 69.77 (C^{10}), 71.12 (C^5), 109.88 (C^2), 114.56–129.60 (5H, Ph-), 157.64 (C^{Ph}), 168.79 (C^9). Масс-спектр, m/e ($I_{отн}$, %): $[M]^+$ 266 (18), 251 (68), 117 (17), 107 (100), 101 (32), 79 (14), 77 (50), 72 (12), 59 (10), 51 (9).

2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил(2,4-дихлорофенокси)ацетат (11). Выход 33%, $T_{кип} = 215^\circ C$ (3 мм рт. ст.). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м. д., J , Гц): 1.34 с (3H, C^7H_3), 1.42 с (3H, C^6H_3), 3.72 д (1H, C^4H_1 , $^2J = 5.7$, $^3J = 7.2$, $^3J = 5.9$), 4.19 дд (2H, C^5H_2 , $^2J = 7.2$, $^3J = 5.7$), 4.25 д (2H, C^8H_2 , $^2J = 5.9$, $^3J = 5.7$), 4.75 с (2H, $C^{10}H_2$), 6.75–7.45 (3H, Ph-). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м. д.): 25.25 (C^7), 26.62 (C^6), 63.13 (C^8), 66.02 (C^5), 66.26 (C^{10}), 73.22 (C^4), 109.99 (C^2), 114.70–130.36 (Ph-), 152.25 (C^{Ph}), 167.88 (C^9). Масс-спектр, m/e ($I_{отн}$, %): M^+ нет, 334/336/338 (10/6/2), 319/321/323 (100/72/8), 175/177/179 (66/38/8), 145/147/149 (14/9/2), 133/135/137 (8/14/2), 109/111/113 (8/14/2), 101 (44), 73 (28), 57 (14), 43 (96).

Общая методика получения соединений 1-[(2,2-дихлороциклопропил)метил]-4-(феноксиацетил)пиперазина (12), *N*-[(2,2-дихлороциклопропил)-метил]-*N*-(1,3-диоксолан-4-илметил)-2-феноксиацетамида (13) и *N*-[(2,2-дихлороциклопропил)метил]-2-фенокси-*N*-(тетрагидрофуран-2-илметил)ацетамида (14). В смесь соответствующего амина 0.02 моль (4.18 г) 1-[(2,2-дихлороциклопропил)метил]пиперазина, 0.02 моль (5.21 г) [(2,2-дихлороциклопропил)метил](1,3-диоксолан-4-илметил)амина или 0.02 моль (5.08 г) [(2,2-дихлороциклопропил)метил](тетрагидрофуран-2-илметил)амина и 0.02 моль (1.58 г) свежеперегнанного пиридина при охлаждении до $0^\circ C$ и при перемешивании прибавляли 0.02 моль (3.41 г) хлорангидрида феноксиуксусной кислоты. Смесь нагревали до $35^\circ C$ при постоянном перемешивании в течение 1 ч и оставляли на ночь. Далее промывали ледяной водой до нейтральной реакции. Выпавшие хлопья отфильтровывали на воронке Бюхнера, промывали водой, отделяли, сушили на воздухе.

1-[(2,2-Дихлороциклопропил)метил]-4-(феноксиацетил)пиперазин (12). Выход 31%, $T_{пл} = 142$ – $144^\circ C$. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м. д., J , Гц): 1.12 т (2H, C^1H_2 , $^2J = 6.8$, $^3J = 4.8$), 1.76 д (1H, C^3H_1 , $^2J = 4.8$, $^3J = 6.7$, $^3J = 4.9$), 2.57 дд (4H, C^5H_2 , $C^5'H_2$, $^2J = 6.8$, $^3J = 5.4$), 2.66 дд (C^4H_2 , $^2J = 4.9$, $^3J = 4.8$), 3.66 дд

(4H, C⁶H₂, C^{6'}H₂, ²J = 5.4, ³J = 6.8), 4.59 с (2H, C⁸H₂, ²J = 27.3), 6.85–7.35 (5H, Ph-). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.): 25.12 (C¹), 28.04 (C³), 41.89 (C⁵), 45.17 (C^{5'}), 52.31 (C⁴), 57.61 (C⁶ + C^{6'}), 60.61 (C¹), 67.60 (C⁸), 114.54–129.60 (Ph), 157.71 (C^{Ph}), 166.38 (C⁷). Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): [M]⁺ 355 (1), 342/344/346 (2/1/0.5), 307/309/311 (18/6.5/0.5), 233/235/237 (26/1/0.5), 205/207/209 (4.5/50/10), 178/180/182 (100/36/5), 123/125/127 (14/10/6.5), 107/109/111 (24/1.5/8), 85/87/89 (4/26/10), 77 (52), 54/56/58 (8/46/4), 42/44 (30/36).

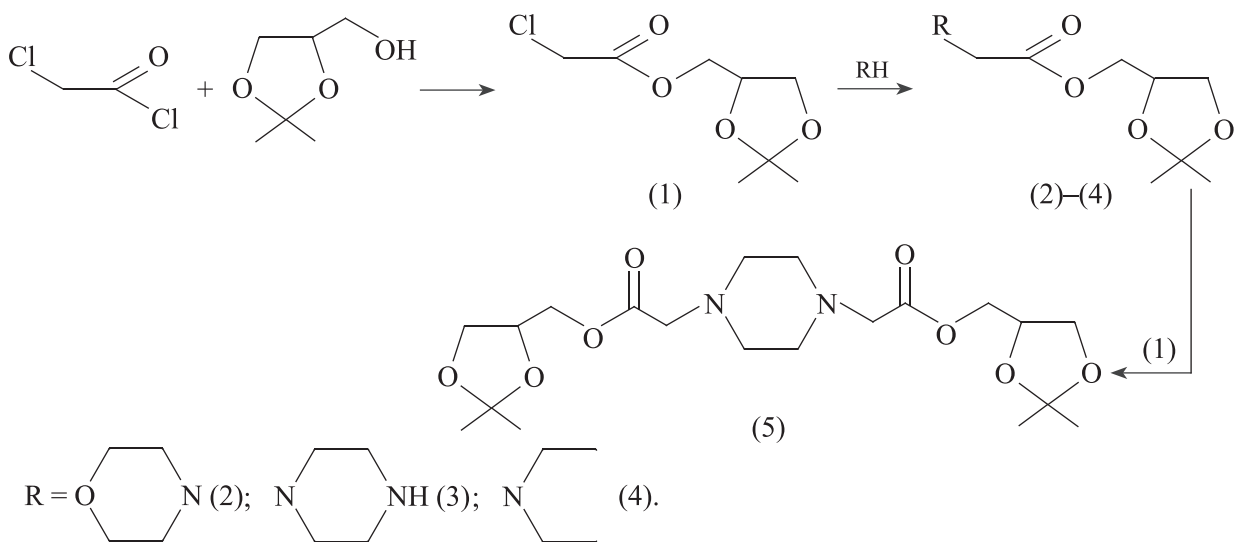
N-[(2,2-Дихлороциклопропил)метил]-*N*-(1,3-диоксолан-4-илметил)-2-феноксиацетамид (13). Выход 53%, *T*_{пл} = 138–140°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.65 т (2H, C¹H₂, ²J = 7.5, ³J = 6.0), 1.95 д (1H, C³H₂, ²J = 5.7, ³J = 6.0), 3.11 д (2H, C⁶H₂, ²J = 5.7), 3.25 д (2H, C⁴H₂, ²J = 7), 3.75 д (2H, C⁵H₂, ²J = 7.3), 4.10 д (1H, C⁴H₁, ²J = 4.5, ³J = 7.0), 4.35 д (2H, C²H₂), 4.59 с (2H, C⁸H₂, ²J = 27.3), 6.85–7.35 (5H, Ph-). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 25.34 (C¹), 25.70 (C³), 29.35 (C⁴), 29.92 (C⁶), 47.38 (C²), 51.13 (C⁸), 60.52 (C^{5'}), 77.72 (C^{4'}), 94.80 (C^{2'}), 114.58–129.62 (Ph-), 157.99 (C^{Ph}), 168.85 (C⁷). Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): [M]⁺ нет, 274/276/278 (25/20/5), 152/154/156 (5/3/0.8), 123/125/127 (9/6/1), 107 (76), 84 (55), 73 (100), 43 (27).

N-[(2,2-Дихлороциклопропил)метил]-2-фенокси-*N*-(тетрагидрофуран-2-илметил)ацетамид (14).

Выход 53%, *T*_{пл} = 133–135°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.25 д (2H, C³H₂, ²J = 7.0, ³J = 5.7), 1.65 д (1H, C¹H₁, ²J = 7.5, ³J = 6.0), 1.95 д (2H, C⁴H₂, ²J = 5.7, ³J = 6.0), 2.05 д (1H, C³H₁, ²J = 6.0, ³J = 5.7), 3.55 д (2H, C²H₂, ²J = 7.3), 3.60 д (2H, C⁶H₂, ²J = 7.3), 3.75 д (2H, C⁵H₂, ²J = 6.7, ³J = 5.7), 4.10 д (1H, C⁴H₁, ²J = 4.5, ³J = 7.0), 4.85 с (2H, C⁸H₂, ²J = 6.5), 6.85–7.35 (5H, Ph-). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 25.34 (C¹), 25.70 (C^{3'}), 29.35 (C³), 29.92 (C⁴), 47.38 (C⁶), 51.13 (C²), 60.52 (C⁸), 67.72 (C^{2'}), 76.80 (C^{4'}), 114.58–129.62 (Ph-), 157.99 (C^{Ph}), 168.85 (C⁷). Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): [M]⁺ 358 (0.3), 322/324 (1/0.4), 274/276/278 (25/20/5), 152/154/156 (5/3/0.8), 123/125/127 (9/6/1), 107 (76), 84 (55), 71 (100), 43 (27).

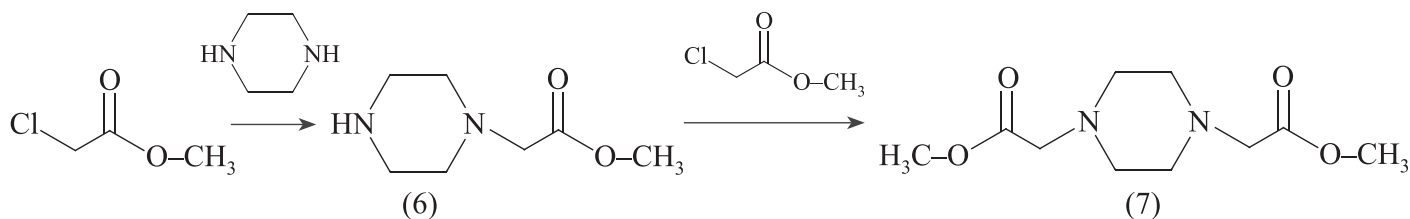
Обсуждение результатов

Реакцией хлорангида монохлоруксусной кислоты и спирта — (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-метанола (изопропилиденовое производное глицерина) с количественным выходом был получен эфир (1) [4]. Его реакции со вторичными аминами привели к соответствующим эфирам аминокислот (2)–(4). На глубоких стадиях алкилирования пиперазина при 3–5-кратном избытке эфира (1) наряду с монозамещенным соединением (3) был получен димер (5):

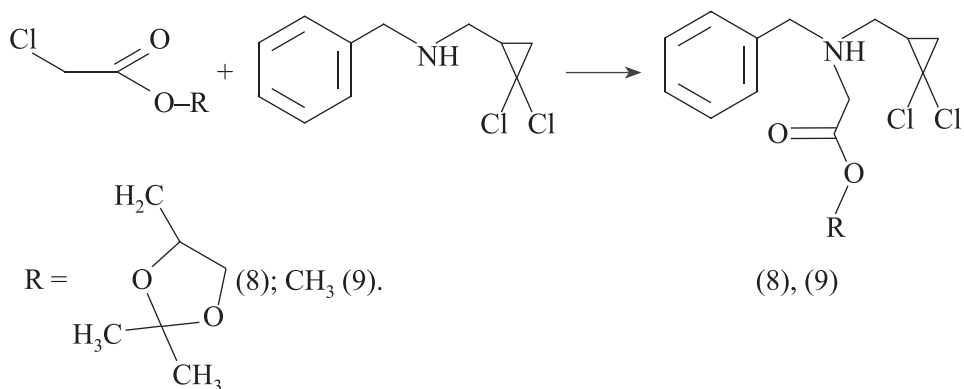


Для сравнения гербицидной активности алкиловых и циклоацетальных эфиров синтезировали на основе промышленного метилхлорацетата соответ-

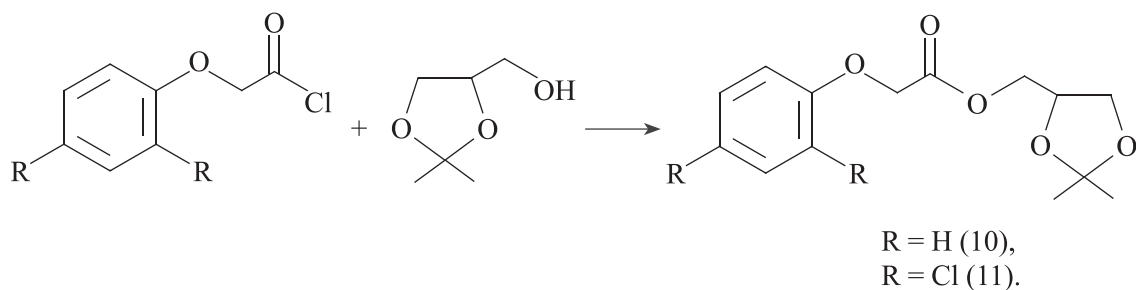
ствующие производные пиперазина (6) и (7) (выход продуктов 47 и 57% соответственно), которые являются аналогами соединений (3) и (5):



Реакцией эфиров хлоруксусной кислоты с ранее описанным вторичным амином [5] были получены с выходом более 90% эфиры аминокислот (8), (9):

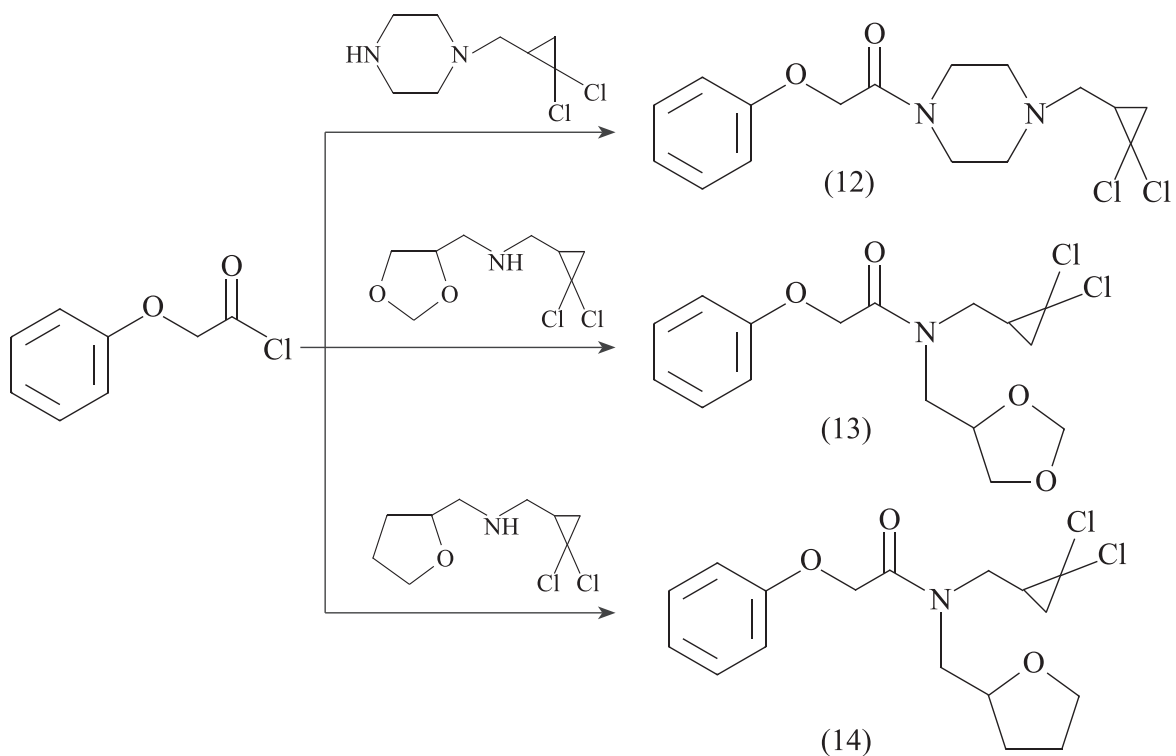


Исходя из хлорангидридов промышленных арилуксусных кислот с выходом 75–85% были синтезированы гетероциклические эфиры (10), (11):



Взаимодействие хлорангидрида феноксиуксусной кислоты с вторичными аминами, содержащими гетероциклические и *гем*-дихлорциклопропановые фраг-

менты, привело к соответствующим амидам (12)–(14) с выходом 30–60%:



Согласно результатам тестирования производных монохлоруксусной кислоты, биологическую активность проявили вещества (2), (11), (12) и (14). На этом основании данные соединения были выбраны для подробного экспериментального изучения. Была определена гербицидная и ростстимулирующая активность соединений (2), (11), (12) и (14) на проростках пшеницы и гороха по ранее описанной методике [6, 7].

Эффективность действия синтезированных соединений (табл. 1) определяли через 3 сут экспозиции по отношению к эталону [Октапон экстра (С⁸) — октиловый эфир 2,4-дихлорфеноксисуксусной кис-

лоты (рег. номер 068(116)-03-605)]. Доза препарата (100 мг·л⁻¹) повышает эффективность ингибирования длины и массы проростков пшеницы. Соединение (11) максимально ингибирует развитие двудольных растений (пшеницы), лучшее ингибирующее действие на однодольные культуры (горох) оказало производное пиперазина, содержащее *гем*-дихлорциклопропановый фрагмент (12). Соединения (2) и (14) умеренно активны по отношению как к пшенице, так и к гороху.

Результаты (ингибирование массы побега), близкие к эталону, получены при действии производного морфолина (2), содержащего диоксолановый фрагмент

Таблица 1
Гербицидная активность препаратов ($T = 24-25^{\circ}\text{C}$)

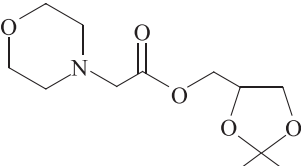
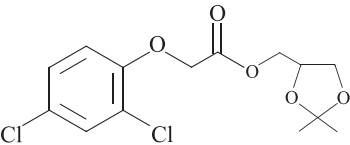
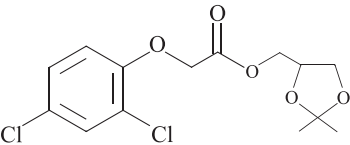
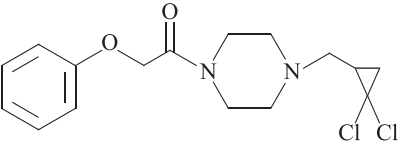
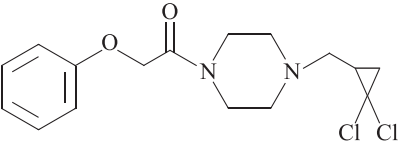
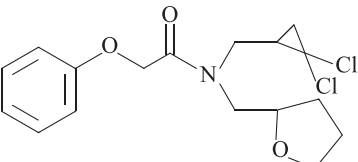
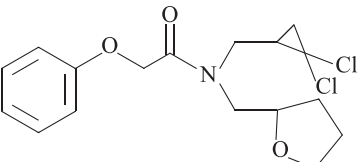
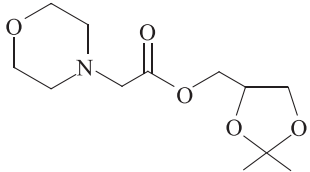
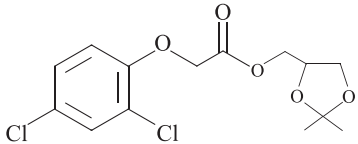
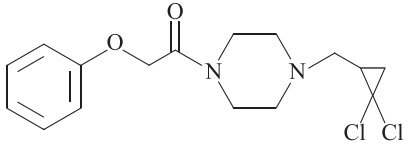
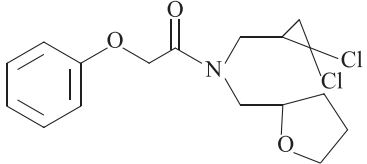
Препарат	Доза, мг·л ⁻¹	Средняя длина проростка, мм	Ингибирование длины, %	Средняя масса проростка, г	Ингибирование массы, %
П ш е н и ц а					
Контроль	—	69.7	—	14.1	—
Эталон	50	12.8	81.6	9.6	31.9
 (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метилморфолин-4-илацетат (2)	50	71.5	+2.6	13.5	4.0
 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-(2,4-дихлорофенокси)ацетат (11)	100	54.8	21.4	11.4	4.3
	50	11.5	83.5	9.9	29.8
 1-[(2,2-дихлороциклопропил)метил]-4-(феноксиацетил)пиперазин (12)	100	73.7	31.8	13.2	25.4
	50	10.0	85.6	8.7	38.3
 N-[(2,2-дихлороциклопропил)метил]-2-фенокси-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)ацетамид (14)	100	51.3	52.5	10.7	39.5
	50	65.9	39.0	13.3	24.9

Таблица 1 (продолжение)

Препарат	Доза, мг·л ⁻¹	Средняя длина проростка, мм	Ингибирование длины, %	Средняя масса проростка, г	Ингибирование массы, %
Горох					
Контроль	—	18.4	—	72.1	—
Эталон	5	13.0	29.3	60.0	16.8
 (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метилморфолин-4-илацетат (2)	5	18.4	0	63.5	11.9
 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-(2,4-дихлорофенокси)ацетат (11)	5	7.0	62.0	65.6	9.0
 1-[(2,2-дихлороциклопропил)метил]-4-(феноксиацетил)пиперазин (12)	5	36.7	34.3	6.9	72.2
 N-[(2,2-дихлороциклопропил)метил]-2-фенокси-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)ацетамид (14)	5	45.9	17.9	28.8	16.1

мент, на горох. Наличие *гем*-дихлороциклопропильного фрагмента в амидах феноксиуксусной кислоты (12) и (14) оказывает незначительное влияние на длину побега как двудольных, так и однодольных растений.

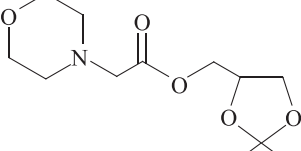
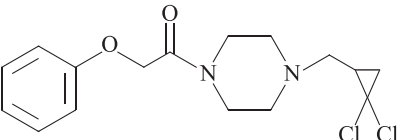
Лучшие результаты показали соединения (2) и (12), они могут представлять интерес в плане создания новых полифункциональных химических средств защиты растений [8, 9]. Мы оценили действие этих соединений на процессы свободнорадикального окисления *in vitro* на модельных системах, генерирующих активные формы кислорода, и системах, модулирующих реакции пероксидного окисления липидов. Антиокислительную активность изучали в растворе диметилсульфоксида методом измерения хемилюми-

несценции по методике [10, 11]. В контрольных измерениях антиоксидант отсутствовал. Для сравнения в качестве эталона использовали ингибитор свободнорадикального окисления в биологических системах 5-гидрокси-6-метилурацил [12, 13]. Основными характеристиками хемилюминесценции служили светосумма свечения (*S*) и интенсивность максимальной вспышки (*I*_{max}). * Реагенты (2) и (12) обладают незна-

* Фархутдинов Р. Р. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометре ХЛ-003. Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: Сб. докл. / Под ред. Е. Б. Бурлаковой. М.: Изд-во РУДН, 2005. С. 147–154.

Таблица 2

Изменение светосуммы и максимальной интенсивности хемилюминесценции модельной системы, генерирующей активные формы кислорода и имитирующей пероксидные окисления липидов в присутствии соединений (2) и (12)

Соединение	Модель активных форм кислорода		Модель пероксидного окисления липидов	
	S (светосумма), %	I _{max} (максимальная светимость), %	S (светосумма), %	I _{max} (максимальная светимость), %
Контроль (без антиоксиданта)	100	100	100	100
Эталон (5-гидрокси-6-метилурацил)	5	7	44	49
 (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метилморфолин-4-илацетат (2)	45	65	113	132
 1-[(2,2-дихлороциклопропил)метил]-4-(феноксиацетил)пиперазин (12)	53	66	109	116

чительным антиоксидантным действием (табл. 2) в модельной системе активных форм кислорода, тогда как в модельной системе пероксидного окисления липидов они проявляют прооксидантное действие.

В литературе отмечается важность поиска веществ, обладающих не только антиоксидантными свойствами [14, 15], но и прооксидантными [16]. Разнонаправленное воздействие синтезированных соединений (2) и (12) определяет перспективность поиска на основе изученных карбо- и гетероциклов новых биоактивных реагентов.

Выводы

По результатам биологических испытаний среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие гербицидной и противомикробной активностью, антиоксидантными свойствами, что дает основание рекомендовать полученные вещества для дальнейшего изучения областей их эффективного использования.

Благодарности

Авторы выражают огромную благодарность Л. В. Спирихину, заведующему лабораторией ФХМА

УФИЦ РАН, за оказанное содействие в идентификации структуры соединений.

Финансирование работы

Исследования выполнены при поддержке РФФИ конкурса мол_эв_а (Эврика! Идея), по договору № 19-33-80002\19 от 07.12.2018.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация об авторах

Яковенко Евгения Андреевна, инженер-лаборант кафедры «Общая, аналитическая и прикладная химия» ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0559-391X>

Баймурзина (Борцова) Юлия Львовна, к.б.н., заведующая центральной научной исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5839-9793>

Раскильдина Гульнара Зинуровна, к.х.н., доцент кафедры «Общая, аналитическая и прикладная химия» ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9770-5434>

Злотский Семен Соломонович, д.х.н., заведующий кафедрой «Общая, аналитическая и прикладная химия» ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6365-5010>

Список литературы

- [1] Ганиуллина Э. Р., Вороненко Б. И., Кузнецов В. М., Мазитов Р. М., Злотский С. С., Дехтярь Т. Ф. Гербицидная и биологическая активность гем-дихлорциклопропанов на основе арилаллиловых эфиров // Баш. хим. журн. 2008. Т. 15. № 3. С. 53–56.
- [2] Раскильдина Г. З., Борисова Ю. Г., Валиев В. Ф., Михайлова Н. Н., Злотский С. С., Заиков Г. Е., Емелина О. Ю. Замещенные простые эфиры и ацетали, обладающие биологической активностью // Вестн. Казан. техн. ун-та. 2014. Т. 17. № 15. С. 166–169.
- [3] Кузнецов В. М., Богомазова А. А., Шириазданова А. Р., Михайлова Н. Н., Злотский С. С. Гербицидная активность некоторых кислородсодержащих соединений // Баш. хим. журн. 2010. Т. 17. № 3. С. 33–35.
- [4] Яковенко Е. А., Байбуртли А. В., Раскильдина Г. З. О-ацилирование диоксановых спиртов хлорангидридами // Баш. хим. журн. 2017. Т. 24. № 2. С. 52–56.
- [5] Яковенко Е. А., Булатова Ю. И., Миракян С. М., Валиев В. Ф., Борисова Ю. Г., Михайлова Н. Н., Раскильдина Г. З. Производные спиртов и аминов, содержащих циклопропановый и циклоацетальный фрагмент // Баш. хим. журн. 2016. Т. 23. № 4. С. 94–98.
- [6] Тимофеева С. А., Гиниятуллина Э. Х., Кузнецов В. М., Удалова Е. А., Шавшукова С. Ю., Злотский С. С. Гербицидная активность ряда замещенных циклических ацеталей // Баш. хим. журн. 2011. Т. 18. № 3. С. 71–73.
- [7] Казакова А. Н., Кузнецов В. М., Мусавирова Л. Р., Михайлова Н. Н., Богомазова А. А., Мудрик Т. П., Злотский С. С. Гербицидная активность замещенных гем-дихлорциклопропанов // Баш. хим. журн. 2013. Т. 20. № 1. С. 8–10.
- [8] Ганиев М. М., Недорезков В. Д. Химические средства защиты растений. М.: КолосС, 2006. С. 21–27.
- [9] Гривенникова В. Г., Виноградов А. Д. Генерация активных форм кислорода митохондриями // Успехи биол. химии. 2013. Т. 53. С. 245–296.
- [10] Кольтовер В. К. Антиоксидантная биомедицина: от химии свободных радикалов к системно-биологическим механизмам // Изв. АН. Сер. хим. 2010. № 1. С. 37–43 [Koltover V. K. Antioxidant biomedicine: From the chemistry of free radicals to system-biological mechanisms // Bull. Russ. Acad. Sci. Div. Chem. Sci. 2010. N 1. P. 37–42].
- [11] Бурлакова Е. Б., Храпова Н. Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // Успехи химии. 1985. Т. 54. С. 1540–1558.
- [12] Петрова И. В., Катаев В. А., Мещерякова С. А., Николаева К. В., Мунасипова Д. А., Фархутдинов Р. Р. Влияние вновь синтезированных производных урацила на образование активных форм кислорода // Мед. вестн. Башк. 2013. Т. 8. № 4. С. 64–67.
- [13] Петрова И. В., Катаев В. А., Мещерякова С. А., Николаева К. В., Мунасипова Д. А., Фархутдинов Р. Р. Биологические свойства новых производных урацила // Мед. вестн. Башк. 2013. Т. 8. № 6. С. 163–165.
- [14] Лалетин В. С., Колесниченко Л. С. Липоевая кислота как потенциальный прооксидант // Сиб. мед. журн. 2010. № 1. С. 72–74.
- [15] Вардамян Р. Л., Вардамян Л. Р., Айрапетян С. А., Арутюнян Л. Р., Арутюнян Р. С. Антиоксидантное и прооксидантное действие аскорбиновой кислоты // Химия раст. сырья. 2015. № 1. С. 113–119. <https://doi.org/10.14258/10.14258/jcrpm.201501295>
- [16] Узбеков М. Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение I // Соц. и клин. псих. 2014. Т. 24. № 4. С. 97–103.