

На правах рукописи



КУРБАНОВА ХАНИФА

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
АЛЛИЛПРОИЗВОДНЫХ
2- И 4-ГИДРОКСИБЕНЗАЛЬДОКСИМОВ
И 2-ЦИКЛОПРОПИЛФЕНОЛОВ**

02.00.03 - Органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Душанбе – 2015

Работа выполнена на кафедре органической и биологической химии Таджикского государственного педагогического университета им. Садриддина Айни.

Научный руководитель: **Бандаев Сирожидин Гадоевич**
заслуженный работник РТ, член-корреспондент АО РТ, доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Каримов Маматкул Бобоевич**,
доктор химических наук, профессор,
Ректор Дангаринского государственного университета

Абдуллаев Тохир Хасанбаевич,
кандидат химических наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории органического синтеза
Института химии им. В.И.Никитина
Академии наук РТ

Ведущая организация: Кафедра органической химии
Таджикского национального университета

Защита диссертации состоится 16 сентября 2015 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 047.003.02 при Институте химии им. В.И. Никитина АН Республики Таджикистан по адресу: 734063, г.Душанбе, ул.Айни, 299/2. E mail: gulchera@list.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института химии им. В.И. Никитина АН Республики Таджикистан Таджикистан и на сайте Института химии им.В.И.Никитина АН Республики Таджикистан www.chemistry.tj

Автореферат разослан «___» _____ 2015 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук,
профессор



Абулхаев В.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В последние годы значительно возрос интерес исследователей к синтезу и изучению физико-химических и биологических свойств азот- и алкенилсодержащих фенолов, ароматическое ядро которых обуславливает значительную термическую устойчивость, а наличие функциональных групп позволяет получить полифункциональные производные, имеющие теоретическую и практическую значимость.

До настоящего времени одним из основных методов получения алкениловых эфиров фенолов остается алкенилирование их непредельными спиртами или олефинами в присутствии различных катализаторов. Недостатком этого метода является образование продуктов циклизации производных дигидробензофурана за счет перегруппировки аллиловых эфиров фенолов.

В связи с этим поиск новых методов синтеза аллилариловых эфиров и орто-аллилфенолов на их основе, а также модификация их структуры с целью получения новых биологически активных соединений являются актуальными, как в плане возможного практического применения синтезированных соединений, так и для теоретической органической химии.

Объекты исследования настоящей работы – производные 2- и 4-гидроксibenзальдоксима, бензонитрилов и аллиловых эфиров 2-циклопропилфенола – являются перспективными для создания на их основе новых биологически активных веществ и синтонов для тонкого органического синтеза.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с заданием Министерства образования и науки Республики Таджикистан по тематическому плану НИР Таджикского государственного педагогического университета (ТГПУ) им.С.Айни «Разработка новых способов стереоселективного превращения арилциклопропанов и аллилбензолов в полифункциональные соединения» на 2011-2015 гг. (№ ГР 0102ТД978).

Цель работы. Целью настоящей работы являлись совершенствование метода синтеза, модификация функциональных групп и определение биологической активности аллиловых эфиров 2- и 4-гидроксibenзальдоксимов, бензонитрилов, бензилиден-4-аллилоксиацетофенонов и 2-циклопропилфенолов, их 2- и 4-аллиларенопроизводных, алкиловых и алкоксиметилловых эфиров, а также выявление хемо- и региоселективных особенностей сигматропной перегруппировки последних.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

- определить состав, физико-химические свойства продуктов синтеза и их модификаций;
- исследовать поведение аллиловых эфиров 2- и 4-гидроксibenзальдоксимов и их о-алкиловых и алкоксиметилловых эфиров при перегруппировке Клайзена;
- изучить условия перегруппировки Клайзена для ряда бензилиден-4-аллилоксиацетофенонов и аллиловых эфиров циклопропилфенолов;
- найти оптимальные условия синтеза 3,5-диаллил-, 2- и 4-гидроксibenзонитрилов и их о-эфиров;
- изучить реакционную способность 3,5-диаллил-, 2- и 4-гидроксibenзонитрилов в условиях нуклеофильного замещения;
- изучить антимикробную и фунгицидную активность полученных соединений.

Научная новизна. Разработан препаративный метод синтеза о-алкиловых и алкоксиметилловых эфиров 2- и 4-гидроксibenзальдоксимов, бензонитрилов, бензилиден-4-аллилоксиацетофенонов и 2-циклопропилфенолов; усовершенствован метод перегруппировки аллиларилловых эфиров в орто-аллилфенолы; установлена высокая стереоселективность сигматропной перегруппировки (исключительно в орто-положении) аллиловых эфиров 2- и 4-гидроксibenзальдоксимов, бензонитрилов, бензилиден-4-аллилоксиацетофенонов и 2-циклопропилфенолов; на примере аллилфенолов различного строения проведено систематическое исследование данной реакции с целью определения ее синтетического потенциала.

Практическая значимость работы. Исходя из фенола, аллилбромиды, гидроксилamina и спиртов различного строения, синтезирован широкий набор производных аллиловых эфиров 2- и 4-гидроксibenзальдоксимов, бензонитрилов, бензилиден-4-аллилоксиацетофенонов и 2-циклопропилфенолов, являющихся перспективными в области синтеза новых органических соединений. Для ряда синтезированных соединений обнаружена и доказана высокая антимикробная и фунгицидная активность.

На защиту выносятся следующие положения и результаты:

- принципы моделирования путей синтеза и комплексного изучения физико-химических и биологических свойств новых функциональных производных 2- и 4-аллилоксибензальдоксима и циклопропилфенолов;
- методический подход к повышению выхода продуктов реакций при синтезе о-алкиловых и алкоксиметилловых эфиров 2- и 4-аллилоксибензальдоксимов, основанные на их реакции с галоидалкилами и хлорметил-алкиловыми эфирами;

- выявление факторов, влияющих на направления механизма перегруппировки Клайзена в ряду 2- и 4-аллилоксибензонитрилов, основанных на стерео- и региоселективном протекании процесса;
- выявление фунгицидной и антимикробной активности в ряду синтезированных аллилфенолов.

Апробация работы. Основные результаты доложены на: VI Хумановских чтениях (Душанбе, 2009); Республиканской научной конференции «Физика конденсированных сред» (Душанбе, 2009); Международной конференции «Химия производных глицерина: синтез, свойства и аспекты их применения», посвященной Международному году химии и памяти члена-корреспондента АН РТ, профессора Б.Х.Кимсанова (Душанбе, 2011); Республиканской научно-практической конференции «Перспективы синтеза в области химии и технологии гетеросоединений» (Душанбе, 2012); Proceedings of the 5th European Conference on Innovations in Technical and Natural Sciences. «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. (Vienna, 2014).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 13 работ, в том числе 8 статей и 5 тезисов докладов.

Личный вклад автора заключается в обобщении значимых достижений в области исследований, в нахождении способов и решении поставленных задач, применении экспериментальных и расчётных методов для достижения намеченной цели, обработке, анализе и обобщении полученных экспериментальных и расчётных результатов работы, также их публикации. А также в формулировке и составлении основных положений и выводов диссертации.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 125 страницах текста, набранного на компьютере; состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и приложений; иллюстрирована 9 таблицами и 5 рисунками; список цитируемой литературы включает 171 наименование.

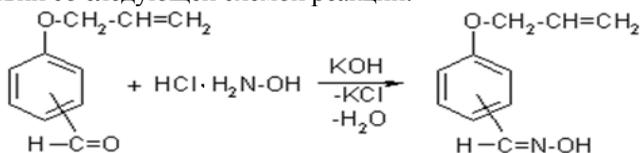
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Основные типы соединений, изученных в работе, и их синтез

Для изучения трансформации аллилариловых эфиров в соответствующие орто-аллиларены были исследованы аллилфенолы различного строения, содержащие алифатические и ароматические заместители в бензольном кольце.

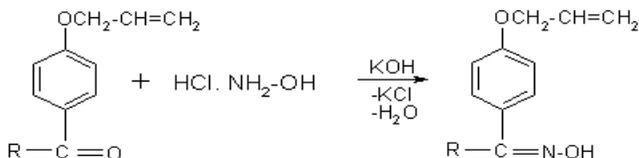
Исходные аллилариловые эфиры получали алкенилированием соответствующих фенолов по реакции Вильямсона.

2- и 4-аллилоксибензальдоксимы (1-2) были синтезированы взаимодействием 2- и 4-аллилоксибензальдегидов с гидрохлоридом гидросиламина в присутствии гидроксида калия согласно методики в соответствии со следующей схемой реакции:



орто-(1); *пара*-(2)

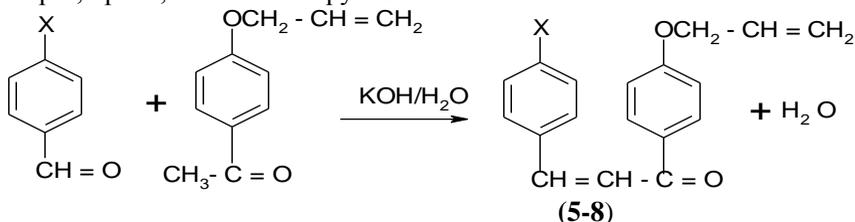
Взаимодействием 4-аллилоксиацетофенона и 4-аллилоксипропиофенона с гидрохлоридом гидросиламина в присутствии гидроксида натрия были получены 4-аллилоксиацетофеноксим (3) и 4-аллилоксипропиофеноксим (4) с выходом 83 и 80% соответственно.



R=CH₃⁻ (3), C₂H₅⁻ (4).

Строение полученных соединений было подтверждено данными ПМР- и ИК-спектроскопии. В результате наших исследований также было показано, что 2- и 4-аллилоксибензальдоксимы (1-2) и их соответствующие О-алкиловые эфиры имеют анти-форму. Так, экспериментально установлено, что 2- и 4-аллилоксибензальдоксимы (1-2) при действии уксусного ангидрида отщепляют воду и переходят в соответствующие нитрилы.

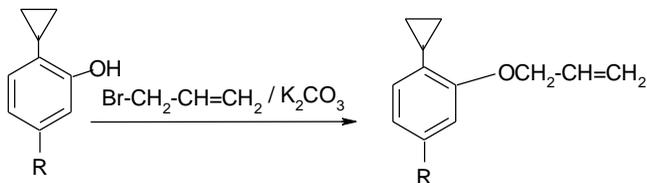
Синтез бензилиден-4-аллилоксиацетофенонов (5-8) проводился при взаимодействии 4-аллилоксиацетофенона с различными ароматическими альдегидами, имеющими в ароматическом ядре нитро-, бром-, аллилокси- группы.



X=H⁻ (5); Br⁻ (6); NO₂⁻ (7); CH₂=CH-CH₂O⁻ (8).

Выход халконов по вышеуказанной методике составляет 87-94%. Строение соединений (5-8) подтверждено ИК- и ПМР-спектрами. Так, в ИК-спектре соединения (6) имеется характерная полоса поглощения в области $1745-1925\text{ см}^{-1}$ ($\text{C}=\text{O}$), $1640-1625\text{ см}^{-1}$ ($\text{CH}=\text{CH}$) и 980 см^{-1} ($\text{Ar}-\text{Br}$). В ПМР-спектре соединения (8) имеются сигналы ароматических протонов в области 7-8 δ , м.д., дублет 4H ($\text{CH}_2=$) в области 4.6 δ , м.д., квадруплет 4H (CH_2-O) в области 5,2-5,6 δ , м.д. и мультиплеты 4H ($\text{CH}=\text{}$) в области 5,8-6,3 δ , м.д.

По реакции Вильямсона из соответствующих 2-циклопропилфенолов были получены аллиловые эфиры 2-циклопропилфенола (9), 4-изопропил-2-циклопропилфенола (10), 4-трет-бутил-2-циклопропилфенола (11), 4-бром-2-циклопропилфенола (12), 4-ацетил-2-циклопропилфенола (13) и 4-бензоил-2-циклопропилфенола (14).



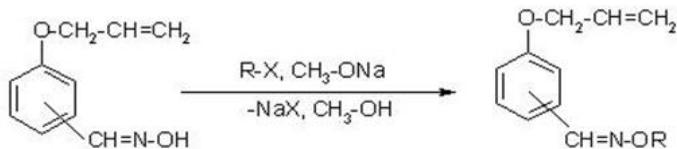
(9-14)

R=H⁻ (9); i-C₃H₇⁻ (10); t-C₄H₉⁻ (11); Br⁻ (12);
CH₃-CO⁻ (13); C₆H₅-CO⁻ (14).

В ПМР-спектре протоны циклопропанового кольца соединений (9-14) проявляются в области (δ , м.д.): 0.41-1.07 м (4H), 1.92-2.43 м (1H). Протоны аллильного фрагмента в области (δ , м.д.): 4.26-4.55 м (2H, $-\text{CH}_2$); 5.01-5.56 м (2H, $=\text{CH}_2$); 5.72-6.33 м (1H, CH). Ароматические протоны проявляются в области 6.52-7.21 м (4H, ArH).

2. Синтез О-алкиловых и алкоксиметилowych эфиров 2- и 4-аллилоксибензальдоксимов

Синтез о-алкиловых эфиров 2- и 4-аллилоксибензальдоксимов (15-26) осуществляли взаимодействием соответствующих галоидалкилов с 2- или 4-аллилоксибензальдоксимом в присутствии метилата натрия в соответствии со следующей схемой:



(1-2)

(15-26)

Реакцию проводили при температуре 60-64°C в течение 5 часов. Выходы полученных соединений приведены в табл.1. Для доказательства структуры синтезированных соединений были использованы методы ИК- и ПМР-спектроскопии.

О-алкоксиметилвые эфиры 2- и 4-аллилоксибензаль-доксимов (27-36) были получены из 2- и 4-аллилоксибен-зальдоксимов и соответствующих α-хлорметилалкиловых эфиров в присутствии гидроксида натрия. Выходы полученных соединений приведены в табл.2.

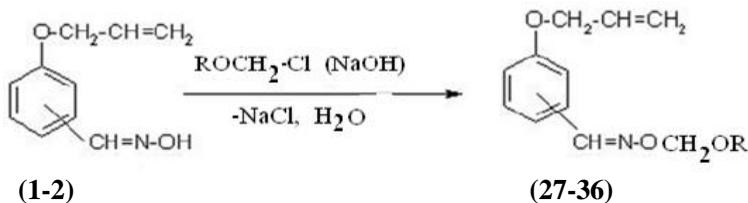


Таблица 1

**Выход О-алкиловых эфиров
2- и 4-аллилоксибензальдоксимов**

Эфиры 2-аллилоксибензальдоксимов			Эфиры 4-аллилоксибензальдоксимов		
№ соединения	R	Выход, %	№ соединения	R	Выход, %
15	CH ₃ ⁻	71	21	CH ₃ ⁻	72
16	C ₂ H ₅ ⁻	72	22	C ₂ H ₅ ⁻	80
17	C ₃ H ₇ ⁻	69	23	C ₃ H ₇ ⁻	80
18	C ₄ H ₉ ⁻	70	24	C ₄ H ₉ ⁻	79
19	C ₅ H ₁₁ ⁻	73	25	C ₅ H ₁₁ ⁻	76
20	CH ₂ =CH-CH ₂ ⁻	65	26	CH ₂ =CH-CH ₂ ⁻	77

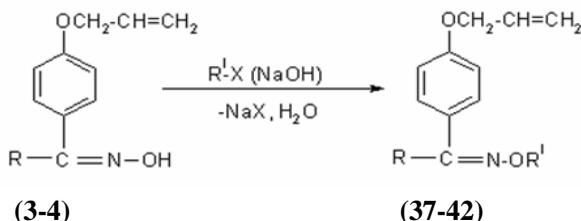
Таблица 2

**Выход О-алкоксиметилвых эфиров
2- и 4-аллилоксибензальдоксимов**

Эфиры 2-аллилоксибензальдоксимов			Эфиры 4-аллилоксибензальдоксимов		
№ соединения	R	Выход, %	№ соединения	R	Выход, %
27	CH ₃ ⁻	75	32	CH ₃ ⁻	78
28	C ₂ H ₅ ⁻	73	33	C ₂ H ₅ ⁻	86
29	C ₃ H ₇ ⁻	79	34	C ₃ H ₇ ⁻	84
30	C ₄ H ₉ ⁻	76	35	C ₄ H ₉ ⁻	82
31	C ₅ H ₁₁ ⁻	73	36	C ₅ H ₁₁ ⁻	87

3. Синтез О-алкиловых и алкоксиметильных эфиров 4-аллилоксиацетофеноксимов

При взаимодействии соответствующих галоидалкилов и хлорметильных эфиров с оксимами (3) и (4) в присутствии гидроксида натрия были получены аллиловые эфиры 4-аллилоксиацетофеноксима (37-38) и алкоксиметильные эфиры 4-аллилоксипропиофеноксима (39-42).

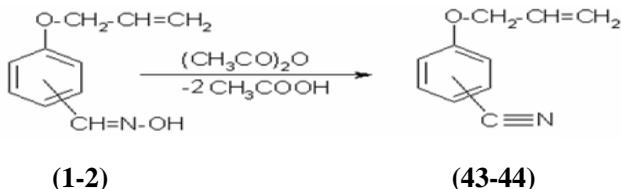


$\text{R}=\text{CH}_3$; $\text{R}^1=\text{CH}_3$ (37), C_2H_5 (38). $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}^1=\text{CH}_3\text{OCH}_2$ (39),
 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}_2$ (40), $\text{C}_3\text{H}_7\text{OCH}_2$ (41), $\text{C}_4\text{H}_9\text{OCH}_2$ (42).

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК-, ПМР-спектроскопии и элементного анализа.

4. Синтез 2- и 4-аллилоксибензонитрилов

Действием уксусного ангидрида на 2- и 4-аллилоксибензальдоксима (1-2) были получены соответствующие 2- и 4-аллилоксибензонитрилы (43-44).



орто- (1, 43); пара- (2, 44).

Реакцию проводили в среде уксусного ангидрида при соотношении исходного аллилоксибензальдоксима (1-2) и уксусного ангидрида, равном 1:3 при температуре 100°C в течение 3 часов. Полученные бензонитрилы (43-44) выделяли экстракцией бензолом с последующей вакуумной перегонкой. Выход 2-аллилоксибензонитрила

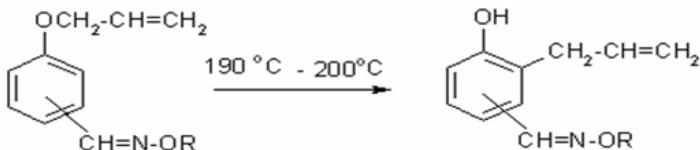
(43) составил 87%, 4-аллил-оксибензонитрила (44) - 87%. Строение и состав полученных соединений подтверждено данными ИК-, ПМР-спектроскопии и элементного анализа.

Так, в ПМР-спектре 2- и 4-аллилоксибензонитрилов отмечались характерные сигналы протонов аллильного радикала: дублет (2H, 4,4 δ м.д.), соответствующий группе O-CH₂-, мультиплеты (2H> 5,0-5,6; 1H 5,8-6,2 δ м.д.), характеризующие протоны CH₂= и CH=, соответственно. В ПМР-спектре 2-аллилоксибензонитрила ароматические протоны проявлялись в виде сложного мультиплета в области 6.7-7.8 δ м.д., а в ПМР-спектре 4-аллилоксибензонитрилов протоны ароматического ядра проявлялись в виде дублет-дублетов в области 6,8-7,4 δ м.д.

5. Синтез О-алкиловых эфиров 3-аллил-2-гидроксибензальдоксима и 3-аллил-4-гидроксибензальдоксима

Одним из методов получения различных производных алкенилфенолов является термическая перегруппировка аллилоксибензолов в соответствующие орто-алкенилфенолы - перегруппировка Клайзена. Течения этой реакции зависит от числа и природы заместителей в ароматическом ядре. С целью определения оптимальных условий получения О-алкиловых эфиров 3-аллил-2- и 4-гидроксибензальдоксимов нами была изучена термическая перегруппировка 2- и 4-аллилоксибензальдоксимов (15-26). Попытка провести термическую перегруппировку самых 2- и 4-аллилоксибензальдоксимов (1-2) не привела к желаемым результатам. Было установлено, что эти соединения (1-2) при нагревании до 180°C не претерпевают перегруппировку, а разлагаются со взрывом. При нагревании их в диметиланилине и в токе углекислого газа также происходило их разложение.

Перегруппировку 2- и 4-аллилоксибензальдоксимов (1-2) нам удалось провести при замене атома водорода оксимной группы на алкильные радикалы (15-26) (табл.3). Реакцию вели при 190-200°C в атмосфере углекислого газа или азота в течение 3-6 часов.



(орто-15-19; пара-21-25)

(45-54)

Таблица 3

О-алкиловые эфиры 3-аллил-2- и 4-гидроксibenзальдоксима

Эфиры 3-аллил-2-гидроксibenзальдоксима			Эфиры 3-аллил-4-гидроксibenзальдоксима		
№ соединения	R	Выход, %	№ соединения	R	Выход, %
45	CH ₃ ⁻	82	50	CH ₃ ⁻	84
46	C ₂ H ₅ ⁻	77	51	C ₂ H ₅ ⁻	79
47	C ₃ H ₇ ⁻	77	52	C ₃ H ₇ ⁻	79
48	C ₄ H ₉ ⁻	75	53	C ₄ H ₉ ⁻	78
49	C ₅ H ₁₁ ⁻	77	54	C ₅ H ₁₁ ⁻	78

При сравнении результатов перегруппировки О-эфиров (45-49 и 50-54) было обнаружено, что природа заместителей, находящихся в ароматическом ядре, оказывает влияние на течение перегруппировки Клайзена. Например, увеличение длины алкильного радикала в О-эфирах приводит к уменьшению времени перегруппировки. Так, время перегруппировки амиловых эфиров (49, 54), по сравнению с метиловыми эфирами (45, 50), было на 1,1 часа меньше. Также можно отметить, что О-эфиры 2-аллилоксибензальдоксима (45-49) претерпевают перегруппировку легче, чем О-эфиры 4-аллилоксибензальдоксима (50-54).

Строение полученных соединений (45-54) подтверждено данными ПМР- и ИК-спектроскопии. Так, в ПМР-спектре соединения (46) имеется триплет (3H, 1,2 δ м.д.), относящийся к CH₃⁻, дублет (2H, 3,2 δ м.д.), относящийся к O-CH₂⁻, квадруплет (2H, 4,2 δ м.д.), относящийся к R-Ar-CH₂⁻, уширенный синглет (2H, 4,8 δ м.д.), относящийся к CH₂=, мультиплет (1H, 6-6,2 δ м.д.), относящийся к CH=, синглет (1H, 8,0 δ м.д.), относящийся к бензилиденовому протону Ar-CH=. Протоны ароматического ядра проявляются в виде сложных мультиплетов (3H, 6.5-7.2 δ м.д.). Гидроксильный протон проявляется синглетом (1H, 9,8 δ м.д.). В ИК-спектрах соединений (45-54) имеются характерные полосы поглощения в области 1670-1665 см⁻¹ (CH=N), 940-930 см⁻¹ (N-O), 1640-1620 см⁻¹ (CH=CH₂); 3420-3400 см⁻¹ (O-H).

Эфиры 3-аллил-2-гидроксibenзальдоксима (45-49), в отличие от эфиров 3-аллил-4-гидроксibenзальдоксима (50-54), имеют температуру кипения на 20-25°C ниже исходных эфиров (15-19). Такое снижение температуры кипения продуктов перегруппировки можно объяснить образованием внутримолекулярной водородной связи между атомами водорода фенольного гидроксила и азотом оксимной группы, находящимися в орто-положении относительно фенольного гидроксила.

Таким образом, термическая перегруппировка алкиловых эфиров 2- и 4-аллилоксибензальдоксимонов, в отличие от соответствующих альдоксимонов и кетоксимонов, легко протекает при температуре 190-200°C в атмосфере углекислого газа с образованием соответствующих О-алкиловых эфиров 3-аллил-2- и 3-аллил-4-гидроксибензальдоксима и может служить перспективным методом синтеза О-алкиловых эфиров 3-аллил-2- и 3-аллил-4-гидроксибензальдоксимонов.

6. Синтез О-эфиров 3-аллил-4-гидроксиацетофенокса и 3-аллил-4-гидроксипропиофенокса

О-эфиры 3-аллил-4-гидроксиацетофенокса (55-56) и 3-аллил-4-гидроксипропиофенокса (57-60) были получены путем проведения перегруппировки Клайзена при температуре 190-200°C в атмосфере углекислого газа в течение 4-6 ч в соответствии со следующей схемой:



(37-42)

(55-60)

$R=CH_3$; $R^1=CH_3$ (55), C_2H_5 (56). $R=C_2H_5$; $R^1=CH_3OCH_2$ (57),
 $C_2H_5OCH_2$ (58), $C_3H_7OCH_2$ (59), $C_4H_9OCH_2$ (60).

Строение и состав продуктов перегруппировки подтверждено данными ИК-спектроскопии и элементного анализа. Так, в ИК-спектре продуктов перегруппировки отмечались характерные полосы поглощения (cm^{-1}): 1620-1610 ($CH=CH_2$), 1645-1640 ($CH=N$), 930-920 ($N-O$) и 3450 ($O-H$). Появление полос в области $3450\ cm^{-1}$, характерных для гидроксильной группы, свидетельствует о протекании перегруппировки. Введение алкоксильной группы вместо радикала R^1 способствует протеканию перегруппировки.

Полученные результаты показывают, что увеличение длины радикала R^1 на CH_2 -группу приводит к увеличению температуры кипения соединения на 8-10°C и снижению температуры плавления на 6-7°C (табл.4).

Также с увеличением длины радикала R^1 облегчается протекание перегруппировки, о чем свидетельствует уменьшение времени протекания реакции. Введение алкоксильной группы в радикал R^1

также способствует протеканию перегруппировки, о чем свидетельствует более высокий выход соединений (57-60) по сравнению с соединениями (55) и (56).

Таблица 4

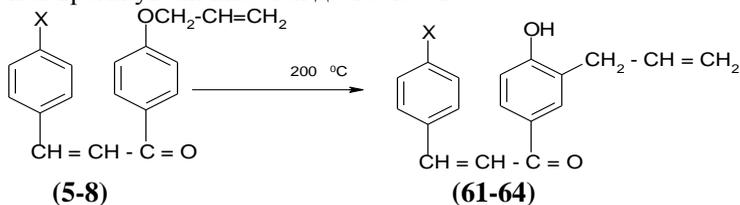
Продукты перегруппировки О-эфиров 4-аллилоксиацетофеноксима (55-56) и 4-аллилоксипропиофеноксима (57-60)

№ соединений	R	R ^I	Время реакции	Т.пл., °С
55	CH ₃ ⁻	CH ₃ ⁻	5,4	98
56	CH ₃ ⁻	C ₂ H ₅ ⁻	5,4	92
57	C ₂ H ₅ ⁻	CH ₃ OCH ₂ ⁻	6	82
58	C ₂ H ₅ ⁻	C ₂ H ₅ OCH ₂ ⁻	5,5	76
59	C ₂ H ₅ ⁻	C ₃ H ₇ OCH ₂ ⁻	5	69
60	C ₂ H ₅ ⁻	C ₄ H ₉ OCH ₂ ⁻	5,5	63

Таким образом, проведение перегруппировки Клайзена о-эфиров 4-аллилоксиацетофеноксима и 4-аллилоксипропиофеноксима при 190-200°С в атмосфере углекислого газа является простым способом получения о-эфиров 3-аллил-4-гидроксиацетофеноксима и 3-аллил-4-гидроксипропиофеноксима.

7. Аллильная перегруппировка бензилиден-4-аллилоксиацетофенонов

Аллильную перегруппировку соединений (5-8) проводили при температуре 195-200°С в запаянной ампуле. Исследование показало, что аллилоксихалконы легко подвергаются аллильной перегруппировке с образованием соответствующих фенолов (61-64). Выход продуктов перегруппировки по вышеуказанной методике составляет 67-82%. Выявлено, что природа заместителей в ароматическом ядре, как обычно, влияет на скорость аллильной перегруппировки Клайзена. При перегруппировке бром- и аллилоксисодержащих халконов время реакции уменьшается (6 и 5 часов, соответственно), а при перегруппировке нитросодержащих халконов время увеличивается до 10 часов.



X= H⁻ (5, 61); Br⁻ (6, 62); NO₂⁻ (7, 63); CH₂=CH-CH₂O⁻ (8, 64).

Строение продуктов перегруппировки (61-64) доказано ИК- и ЯМР-спектрами. Так, в ИК-спектре соединения (8) имеется

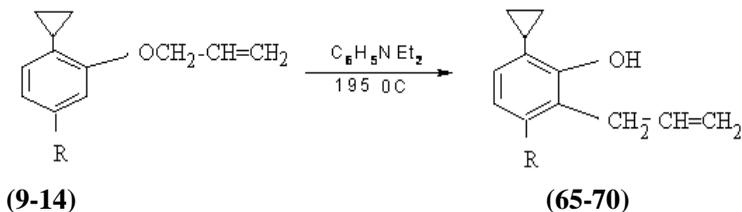
характерная полоса поглощения в области 1740-1720 (C=O), 1620 (CH=CH) и 3400-3301 см⁻¹ (ОН). Появление новой полосы поглощения в области 3400-3300 см⁻¹ подтверждает протекание реакции аллильной перегруппировки.

8. Перегруппировка Клайзена в ряду аллиловых эфиров циклопропилфенолов

Перегруппировка Клайзена аллиловых эфиров различным образом замещенных фенолов в соответствующие аллилфенолы довольно обстоятельно изучена. Тем не менее, примеров такого рода превращений в ряду аллиловых эфиров циклопропилфенолов до сих пор описано только для аллилового эфира 2-циклопропилфенола. Не исключено, что сдерживающим фактором в последнем случае была вероятность трансформации трехуглеродного цикла в условиях перегруппировки.

Было установлено, что перегруппировка аллиловых эфиров 4-изопропил-2-циклопропилфенола (10) и 4-трет-бутил-2-циклопропилфенола (11), полученных из соответствующих 2-циклопропилфенолов по реакции Вильямсона, осуществляется при нагревании в N,N-диэтиланилине практически за 3 часа. Далее мы изучили поведение 2-циклопропилфенолов (12-13), у которых в положении 4 содержатся электроноакцепторные заместители. Оказалось, что в N,N-диэтиланилине аллиловый эфир 4-бром-2-циклопропилфенола (12) легко претерпевает перегруппировку, хотя время перегруппировки в этом случае несколько увеличено (4 ч) по сравнению с перегруппировкой соединений (10, 11) и она протекает лишь на 70%. Аналогично циклопропилфенолу (13) протекает перегруппировка с аллиловым эфиром 4-бензоил-2-циклопропилфенола (14).

Аллиловый эфир 4-ацетил-2-циклопропилфенола (13) также претерпевал перегруппировку в среде N,N-диэтиланилина с образованием 4-ацетил-2-аллил-6-циклопропилфенола (69).



R=H⁻ (9, 65); i-C₃H₇⁻ (10, 66); t-C₄H₉⁻ (11, 67); Br⁻ (12, 68);
CH₃-CO⁻ (13, 69); C₆H₅-CO⁻ (14, 70).

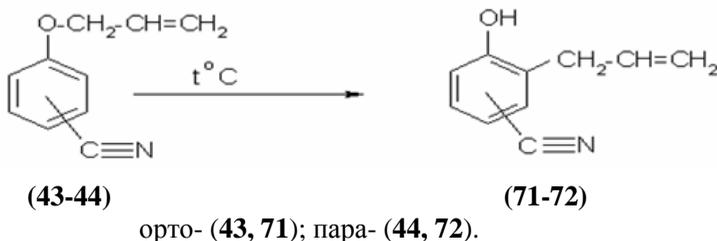
Однако в отличие от соединений (10, 11), степень превращения исходных субстратов в принятых условиях даже при значительном увеличении времени перегруппировки (8 ч) достигла лишь 38%.

Интересно сравнить результат перегруппировки аллиловых эфиров 4-ацетил- (13) и 4-бензоил-2-циклопропилфенола. 3-Аллилокси-4-циклопропилбензофенон (14) по реакционной способности намного превосходит ацетильное производное (13). Так, за 4 часа соединение (14) претерпевает превращение на 67%, давая в результате аллилфенол (70). В то же время 3-аллилокси-4-циклопропилатсетофенон (13) реагирует лишь на 17%. Такое различие в реакционной способности, очевидно, связано с тем, что ацетильная группа в большей степени дезактивирует бензольное кольцо к внутримолекулярной электрофильной атаке, чем бензоильная.

Строение и состав не описанных ранее соединений (65-70) подтверждены данными спектров ПМР и элементного анализа.

9. Синтез 3-аллил-2-гидрокси- и 3-аллил-4-гидроксибензонитрилов

3-Аллил-2-гидрокси- и 3-аллил-4-гидроксибензонитрилы были получены термической перегруппировкой 2- и 4-аллилоксибензонитрилов. При этом было обнаружено, что при 170°C в отсутствие растворителя перегруппировка сопровождается самопроизвольным повышением температуры до 220°C и происходит осмоление аллилоксибензонитрила. Во избежание этого перегруппировку проводили в диметиланилине и в условиях, исключающих подъем температуры выше 200°C. В этих условиях процесс перегруппировки завершался за 8-9 часов с образованием конечных продуктов перегруппировки:



Этот факт можно объяснить относительно малой реакционной способностью аллилоксибензонитрилов, которая связана с тем, что нитрильная группа проявляет отрицательные индукционный и

мезомерный эффекты, затрудняющие миграцию аллильной группы в бензольное кольцо, что приводит к увеличению времени перегруппировки.

Изучение перегруппировки 2- и 4-аллилоксибензонитрилов (43 и 44) показало, что аллилоксибензонитрил (43) в котором нитрильная группа, находится в орто-положении ароматического ядра, более реакционноспособна, чем пара-изомер (44).

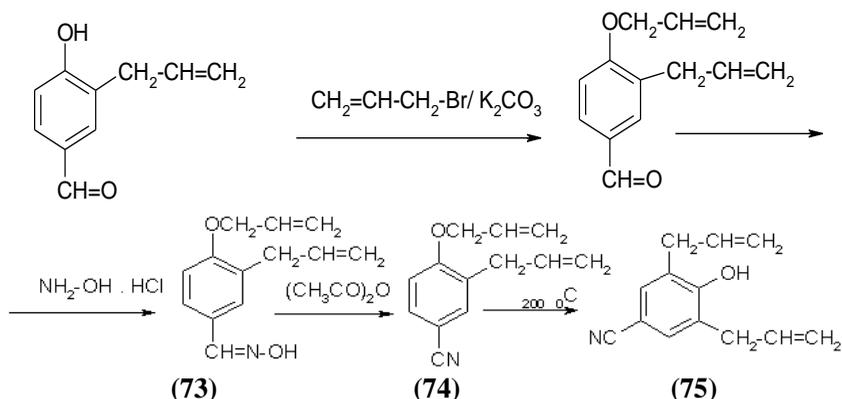
Строение полученных соединений (71-72) было подтверждено данными ПМР-спектроскопии. В ПМР-спектре 3-аллил-2-гидроксибензонитрила (71) имеется дублет (2H, 3,28 δ м.д.), соответствующий протонам метиленовой группы (Ar-CH_2), уширенный синглет (2H, 5,08 δ м.д.), соответствующий протонам ($\text{CH}_2=$); мультиплет (1H, 5,5-6,16 δ м.д.), относящийся к винильному протону (CH=), протоны ароматического ядра проявлялись мультиплетом (3H, 6,8-7,28 δ м.д.), гидроксильный протон проявляется синглетом (1H, 7,4 δ м.д.).

В ПМР-спектре 3-аллил-4-гидроксибензонитрила (72) отмечен дублет (2H, 3,46 δ м.д.), относящийся к (Ar-CH_2 -), мультиплеты (1H, 5,7-6,23 δ м.д.), относящиеся к протонам (CH=); уширенный синглет (2H, 5,28 δ м.д.), относящийся к протонам ($\text{CH}_2=$), протоны ароматического ядра проявлялись мультиплетом (3H, 6,56-7,48 δ м.д.), гидроксильный протон проявлялся в виде синглета (1H, 7,0 δ м.д.).

Таким образом, наиболее удобным способом синтеза 3-аллильных производных 2- и 4-гидроксибензонитрилов (71-72) является перегруппировка Клайзена 2- и 4-аллилоксибензонитрилов (43-44), осуществляемая в среде диметиланилина в токе углекислого газа или азота при 190-200°C.

10. Синтез 3,5-диаллил-2-гидрокси- и 3,5-диаллил-4-гидроксибензонитрилов

Предыдущие результаты показали возможность получения 3-аллил-2-гидрокси- и 3-аллил-4-гидроксибензонитрилов (71-72) путем термической перегруппировки соответствующих аллилоксибензонитрилов. Мы изучили возможность применения подобного подхода для синтеза 3,5-диаллил-2-гидрокси- и 3,5-диаллил-4-гидроксибензонитрилов и их производных.



При проведении данного исследования использовали постадийный путь аллилирования 3-аллил-4-гидроксibenзальдегида, последующее превращение 3-аллил-4-аллилоксибензальдегида в соответствующий бензальдоксим с превращением последнего в 3-аллил-4-аллилоксибензонитрил.

В ПМР-спектрах полученного соединения (73) концевая метиленовая группа аллильного радикала резонирует в области 5.1-5.2 δ , м.д., а сигнал аналогичного $=\text{CH}_2$ -фрагмента эфирного заместителя сдвинут в более слабое поле 5.3-5.6 δ , м.д. В области 4.5-4.7 δ , м.д. появляется сигнал, характерный для метиленовой группы, смежной с кислородом. Протоны кольца резонируют в области 6.8-7.3 δ , м.д. Протоны ароматического ядра проявлялись в виде дублет-дублета (3H, 6.8-7.35 δ , м.д.). Бензилиденный протон проявлялся в виде синглета (1H, 8.18 δ , м.д.). Протон оксимной группы проявлялся в виде уширенного синглета (1H, 10.6 δ , м.д.).

В масс-спектрах аллилового эфира (73) присутствуют молекулярные ионы, однако наибольшую интенсивность имеет осколочный катион с положительным зарядом на кислороде, образовавшийся за счет потери аллильной группы из эфирной части. При кипячении 3-аллил-4-аллилоксибензальдоксима с уксусным ангидридом был синтезирован 3-аллил-4-аллилоксибензонитрил (74).

Для получения 3,5-диаллил-4-гидроксibenзонитрила (75) была изучена термическая перегруппировка 3-аллил-4-аллилоксибензонитрила (74). Исследование показало, что при нагревании до 180°C соединение (74) не претерпевает перегруппировки, а разлагается со взрывом.

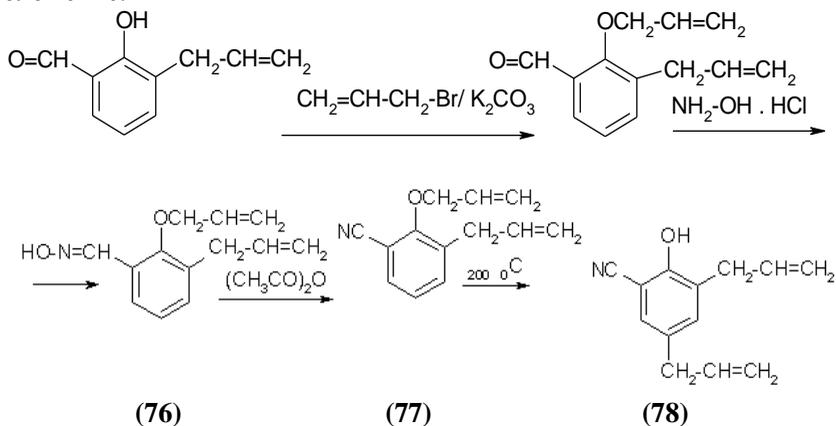
Попытка осуществить его перегруппировку в диметиланилине в токе углекислого газа также не увенчалась успехом. При нагревании 3-аллил-4-аллилоксибензонитрила (74) в атмосфере углекислого газа

также не удалось получить продукт перегруппировки 3,5-диаллил-4-гидроксibenзонитрил (75). При этом образовывалась смола, состав который определить не удалось. Термическую перегруппировку 3-аллил-4-аллилоксибензонитрила (74) удалось осуществить при кипячении соединения (74) в диметиланилине в атмосфере углекислого газа в течение 7 часов.

Строение 3,5-диаллил-4-гидроксibenзонитрила (75) подтверждено изучением его ПМР-спектра. Так, в ПМР-спектре соединения (65) отличались характерные сигналы; (Ar-CH₂) дублет (4H, 3,58 δ м.д.), (CH₂=) дублет (4H, 5,5 δ, м.д.), (CH=) сложные мультиплеты (2H, 5,5-6,1 δ, м.д.). Ароматические протоны проявлялись в виде синглета (2H, 7,28 δ, м.д.). Гидроксильный протон проявлялся в виде уширенного синглета в области 8.8 δ, м.д. Обычно протоны гидроксильной группы в фенолах проявляются в области от 4 до 8 δ, м.д. Смещение протона фенольного гидроксила в соединении (75) в область 8.8 δ, м.д. связано с образованием внутримолекулярной водородной связи между водородом фенольного гидроксила и двойной связи аллильного радикала.

С использованием аналогичного подхода был получен 3,5-диаллил-2-гидроксibenзонитрил. При этом было установлено, что термическая перегруппировка 3-аллил-2-аллилоксибензальдоксима (76) протекает бурно, достигая взрыва. Тогда как 3-аллил-2-аллилоксибензонитрил (77) подвергается перегруппировке Клайзена при температуре 195-200°C в атмосфере углекислого газа с образованием 3,5-диаллил-2-гидроксibenзонитрила (78).

Было установлено, что в случае некоторых субстратов реакция Клайзена может идти по аномальному пути. Если оба орто-положения заняты заместителями, то аллильная группа перемещается в пара-положение.



Как известно, орто- и пара-перегруппировки являются внутримолекулярными реакциями первого порядка, которые сопровождаются инверсией мигрирующей аллильной группы, то есть аллильная группа присоединяется к бензольному кольцу своим γ -углеродным атомом.

Таким образом, термическая перегруппировка 3-аллил-4-аллилокси- и 3-аллил-2-аллилоксибензонитрила является удобным методом получения 3,5-диаллил-2-гидрокси - и 3,5-диаллил-4-гидроксибензонитрила.

11. Синтез эфиров 3,5-диаллил-2-гидрокси - и 3,5-диаллил-4-гидроксибензонитрилов

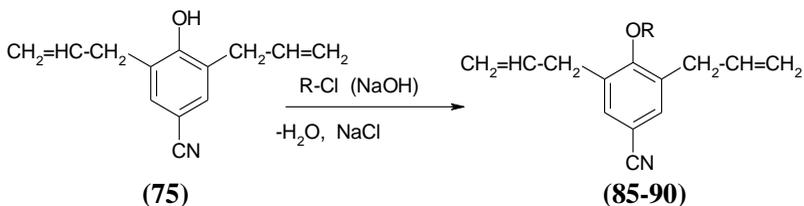
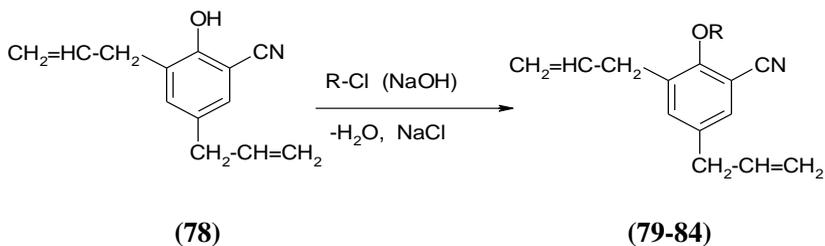
С целью изучения влияния природы функциональных заместителей на реакционную способность фенольного гидроксила и получения ряда новых, ранее неизвестных простых эфиров было проведено алкилирование и алкоксиметилирование 3,5-диаллил-2- и -4-гидроксибензонитрилов (75,78).

Таблица 5

Выход алкиловых эфиров
3,5-диаллил-2,4-гидроксибензонитрилов

Эфиры 3,5-диаллил-2-гидрокси-бензонитрилов			Эфиры 3,5-диаллил-4-гидрокси-бензонитрилов		
№ соединения	R	Выход, %	№ соединения	R	Выход, %
79	CH ₃ ·	62	85	CH ₃ ·	66
80	C ₂ H ₅ ·	65	86	C ₂ H ₅ ·	71
81	C ₃ H ₇ ·	69	87	C ₃ H ₇ ·	74
82	CH ₃ OCH ₂ ·	77	88	CH ₃ OCH ₂ ·	80
83	C ₂ H ₅ -O-CH ₂ ·	76	89	C ₂ H ₅ -O-CH ₂ ·	84
84	C ₃ H ₇ -O-CH ₂ ·	79	90	C ₃ H ₇ -O-CH ₂ ·	87

При взаимодействии 3,5-диаллил-2-гидроксибензонитрилов (75, 78) с галоидалкилами нами получены соответствующие о-алкиловые эфиры 3,5-диаллил-2- и -4-гидроксибензонитрила (соединения 79-81, 85-87). Выходы о-алкиловых эфиров 3,5-диаллил-2,4-гидроксибензонитрилов приведены в табл.5.



R = CH₃⁻ (79, 85), C₂H₅⁻ (80, 86), C₃H₇⁻ (81, 87), CH₃OCH₂⁻ (82, 88), C₂H₅-O-CH₂⁻ (83, 89), C₃H₇-O-CH₂⁻ (84, 90).

Строение и состав синтезированных соединений (79-81, 85-87) подтверждено данными ИК-, ПМР-спектроскопии и элементного анализа. Так, в ПМР-спектре соединения (81) отличаются характерные сдвиги протонов: триплет CH₃⁻ (3H, 1 δ, м.д.), квадруплет CH₂⁻ (2H, 1,52 δ, м.д.) и триплет OCH₂⁻ (2H, 3,85 δ, м.д.), относящиеся к протонам пропильного фрагмента. Протоны аллильного фрагмента проявляются в виде: дублета Ar-CH₂⁻ (4H, 3,38 δ, м.д.), дублета CH₂= (4H, 5,0 δ, м.д.), сложных мультиплетов CH= (2H, 5,3-6,1 δ, м.д.). Ароматические протоны проявлялись в виде синглета (2H, 7,28 δ, м.д.).

Алкоксиметилловые эфиры 3,5-диаллил-2- и -4-гидроксибензонитрилов (75, 78) получали взаимодействием соединений (75, 78) с соответствующими хлорметилалкиловыми эфирами в присутствии щелочи. В результате этой реакции были получены с хорошими выходами алкоксиметилловые эфиры (82-84, 88, 90) 3,5-диаллил-2- и -4-гидроксибензонитрилов.

Как видно (см. табл.5), алкоксиметилхлориды обладают аномально высокой нуклеофильной реакционной способностью, которая проявляется во всех изученных реакциях. Так, реакционная способность исследуемых 3,5-диаллил-2- и -4-гидроксибензонитрилов к действию алкоксиметилхлоридов намного выше, чем у соответствующих алкилгалогенидов. Это явление было названо «α-эффектом», принимая во внимание наличие неподеленных электронов у атома, названного «α-атомом» и соседнего с нуклеофильным центром.

Строение и состав синтезированных соединений (82-84, 88, 90) подтверждено данными ИК-, ПМР-спектроскопии и элементного анализа. Так, в их ИК- спектре имеются характерные полосы поглощения (см^{-1}): 1620-1610 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 1240-1230 (Ar-OCH_2) и 2230-2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Исчезновение характерных полос поглощения (ОН) гидроксильной группы в области 3450 см^{-1} свидетельствует о протекании реакции между соединениями (75, 78) и хлорметилалкиловыми эфирами.

2.12. Область применения синтезированных соединений

В связи с тем, что алкенилфенолы находят широкое применение в качестве фунгицидных, бактерицидных и гербицидных препаратов, лекарственных веществ была изучена фунгицидная и антимикробная активность синтезированных соединений.

Исследования проводили при 30°C в течение 23 дней. Результаты оценивались в баллах с использованием 9 видов грибов: *Aspergillus niger* van Tieghem; *Aspergillus flavus*; *Aspergillus terreus* Thorn; *Penicillium cyclopium* Westling; *Penicillium funiculosum* Thorn; *Penicillium chrysogenum* Thorn; *Trichoderma viridipes* Fr.

Испытание синтезированных веществ показало, что *O*-бутиловый эфир 2-аллилоксибензальдоксима и *O*-пропоксиметилловый эфир 2-аллилоксибензальдоксима обладали высокой фунгицидной активностью и не являлись питательной средой для грибов.

Антимикробную активность синтезированных соединений изучали эмульсионно-контактным методом, в качестве тест-культуры были использованы следующие бактерии: золотистый стафилококк, кишечная палочка, синегнойная палочка бактерия рода септрации и грибы *Candida Albicans*, *Penicillium rubrum*, *Epidermophyton Kaufman-Wolf*, *Trichophyton Violaceum*.

Полученные результаты показали, *O*-метилловый эфир-2-аллилоксибензальдоксима, *O*-бутиловый эфир 2-аллилоксибензальдоксима, *O*-амиловый эфир 2-аллилоксибензальдоксима в разведении 1:3 вызывали гибель вышеуказанных грибов через 40-50 минут. Данные, полученные при изучении бактерицидной активности показали, что *O*-амиловый эфир 2-аллилоксибензальдоксима проявлял высокую бактерицидную активность в разведениях 1:3 и 1:4 по отношению к указанным бактериям, но вызывал гибель спорозонной палочки через 24 часа.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны способы синтеза, изучены физико-химические и биологические свойства новых кислород- и азотсодержащих функциональных производных 2- и 4-аллилоксибензальдоксимов и циклопропилфенолов, являющихся перспективными для синтеза новых органических соединений.
2. Предложены методы получения о-алкиловых и алкоксиметилловых эфиров 2- и 4-аллилоксибензальдоксимов и 4-аллилоксифенилкетоксимов на основе реакции соответствующих оксимов с галоидалкилами и хлорметилалкиловыми эфирами в присутствии гидроксида натрия. Установлен более высокий выход эфиров пара-изомеров по сравнению с орто-изомерами.
3. Показаны эффективность и региоселективность термической перегруппировки аллилоксибензонитрилов при синтезе моно- и диаллильных производных 2- и 4-гидроксибензонитрилов.
4. Установлено, что перегруппировка Клайзена в ряду аллиловых эфиров бензилиденацетофенонов и циклопропилфенолов происходит при нагревании в N,N-диэтиланилине в течение 3 ч, существенно обуславливаясь природой ароматического заместителя.
5. Выявлено, что при синтезе алкиловых и алкоксиметилловых эфиров алкоксиметилхлориды обладают аномально высокой нуклеофильной реакционной способностью в результате проявления « α -эффекта» атомом кислорода, соседствующим с нуклеофильным центром.
6. Изучена антимикробная и фунгицидная активность синтезированных аллилфенолов, в ряду которых эти свойства наиболее выражены у О-амилового эфира 2-аллилоксибензальдоксима, О-бутилового и О-пропоксиметилового эфиров 2-аллилоксибензальдоксима.

**Основные результаты работы изложены
в следующих публикациях:**

1. Сафаров И.И., **Курбанова Х.**, Бандаев С.Г. Синтез 3,5-диаллил-2- гидрокси- и 3,5-диаллил-4-гидроксibenзонитрилов // Докл. АН Республики Таджикистан. 2006. Т.49. №6. С.538-541.
2. Сафаров И.И., **Курбанова Х.**, Бандаев С.Г. О-алкиловые эфиры 3-аллил-2-гидроксibenзальдоксима и 3-аллил-4-гидроксibenзальдоксима // Докл. АН Республики Таджикистан. 2006. Т.49. №7. С.634-637.
3. **Курбанова Х.**, Сафаров И.И., Бандаев С.Г. Синтез О-алкоксиметильных эфиров 4-аллилоксипропиофеноксима // Вестник Таджикского педагогического университета. 2008. №3. С.43-48.
4. **Курбанова Х.**, Сафаров И.И., Бандаев С.Г., Мочалов С.С. Синтез алкоксиметильных эфиров 2-аллил-6-циклопропилфенола // Вестник Таджикского национального университета. 2013. №2. С.147-150.
5. **Курбанова Х.**, Муродов Д.С., Мочалов С.С., Бандаев С.Г. Перегруппировка Клайзена в ряду аллиловых эфиров циклопропилфенолов // Вестник Таджикского национального университета. 2014. №1/2 (130). С.147-151.
6. Бандаев С.Г., Сафаров И.И., **Курбанова Х.** Синтез и аллильная перегруппировка бензилиден-4-аллилоксиацетофенонов // Журн. ТО МАН ВШ. 2008. №3. С.56-59.
7. **Курбанова Х.**, Муродов Д.С., Бандаев С.Г., Одиназода Ш. Синтез эфиров 3,5-диаллил -2-гидрокси- и 3,5-диаллил-4-гидроксibenзонитрилов // Жур. ТО МАН ВШ, 2015.- N1.- С. 137-142.
8. Bandaev S.G., **Kurbanova H.**, Murodov D.S., Mochalov S.S. Rearrangement Claisen among allyl ester cyclopropilfenolss // Proceedings of the 5th European Conference on Innovations in Technical and Natural Sciences. «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. Vienna. 2014. P.189-194.
9. **Курбанова Х.**, Сафаров И.И., Бандаев С.Г. Синтез и сигматропная перегруппировка О-алкоксиметильных эфиров 4-аллилоксипропиофеноксима // Матер. VI Нумановских чтений. Институт химии АН РТ. Душанбе. 2009. С.96-98.
10. **Курбанова Х.**, Сафаров И.И., Мочалов С.С., Бандаев С.Г. Перегруппировка Клайзена в ряду аллиловых эфиров

- циклопропилфенолов // Респуб. конф. «Дифференцированное обучение и совершенствование содержания образования», посвящ. 75-летию академика У.З.Зубайдова. Душанбе: ТГПУ. 2014. С.174-175.
11. **Курбанова Х.**, Муродов Д.С., Бандаев С.Г. Спектральная характеристика аллиловых эфиров 2-циклопропилфенолов // Респуб. конф. «Экология и вопросы обучения и воспитания», посвящ. 70-летию И.Н.Шарипова. Душанбе: ТГПУ. 2014. С.40-42.
 12. **Курбанова Х.**, Сафаров И.И., Бандаев С.Г. Перегруппировка Клайзена в ряду аллиловых эфиров циклопропилфенолов // Респуб. конф. «Перспективы синтеза в области химии и технологии гетеросоединений». Душанбе: ТНУ. 2012. С.111-113.
 13. **Курбанова Х.**, Сафаров И.И., Бандаев С.Г. Синтез алкоксиметильных эфиров 2-аллил-6-циклопропилфенола // Респуб. конф. «Перспективы синтеза в области химии и технологии гетеросоединений». Душанбе: ТНУ. 2012. С.113-115.

Поступило в печать 30.06.2015. Подписано в печать
30.06.2015. Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.
Гарнитура литературная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 1,6. Тираж 100 экз. Заказ № 253

Отпечатано в типографии ООО «Андалеб-Р».
734036, г. Душанбе, ул. Р. Набиева 218.
E-mail: andaleb.r@mail.ru