

На правах рукописи

*Арипжанова Парвина Иномжоновна*

**СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ЛИНЕЙНЫХ И ЦИКЛИЧЕСКИХ  
ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИЦЕРИНА НА ОСНОВЕ СИММЕТРИЧНЫХ  
1,3-ДИЭФИРОВ ПРОПАНОЛА-2 И ИЗУЧЕНИЕ ИХ СВОЙСТВ**

Специальность 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 - 2010

Работа выполнена в научно-исследовательской лаборатории "Химия глицерина" Научно-исследовательского института Таджикского национального университета и на кафедре "Органическая и прикладная химия" Худжандского государственного университета имени академика Б.Гафурова.

Научные руководители: доктор химических наук  
Каримов Махмадкул Бобоевич  
кандидат химических наук  
Мухамеджанов Музаффар Собирович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
Бандаев Сироджидин Гадоевич  
кандидат химических наук  
Тошходжаев Насимжон Азимович

Ведущая организация: Таджикский государственный  
медицинский университет имени  
А.Сино, кафедра биоорганической и  
физколлоидной химии

Защита состоится «\_12\_» января 2011г. в 12<sup>00</sup> на заседании диссертационного совета ДМ 047.003. 01 при Институте химии им. В.И. Никитина АН Республики Таджикистан по адресу: 734063, Республика Таджикистан, 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

Автореферат разослан 3 декабря 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат химических наук

 Касимова Г.Ф.

## Общая характеристика работы

**Актуальность темы.** Многочисленные производные симметричных 1,3-диалкоксипропанолов-2 и 4-хлорметил-1,3-диоксолана обладают совокупностью ценных свойств и применяются в качестве эффективных ингибиторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ, интермедиатов в синтезе биологически активных препаратов, лигандов в процессе комплексообразования, флотореагентов, полупроводников в органическом синтезе. Многие производные 4-хлорметил-1,3-диоксолана обладают выраженной биологической активностью. Поэтому изучение реакций новых производных 1,3-диэфиров пропанола-2 и 4-хлорметил-2,2-диалкил-1,3-диоксоланов является важной актуальной задачей органической химии.

В настоящее время разработаны методы синтеза различных алифатических и циклических кислородсодержащих производных глицерина и всесторонне изучены их свойства. Однако, анализ литературного материала по данному направлению показывает, что систематические исследования по синтезу, превращениям и изучению комплекса полезных свойств новых производных диэфиров пропанола-2 и 1,3-диоксолана, содержащих остатки N,N-диметиламинометильной-, N,N-диметиламиноэтокси-, алкокси-, карбамоилокси-, цианэтокси-групп, тиоциановой кислоты, тиомочевины, четвертичные соли аммония, 1,3,4-тиадиазола, которые представляют значительный интерес в качестве реактивов, потенциально биологически активных соединений, синтонов, флотореагентов, лигандов для процессов комплексообразования, не проводятся.

В указанных рядах производных глицерина изучение таких вопросов, как подбор оптимальных вариантов их синтеза, условий введения определенных функциональных групп, усовершенствования существующих и разработка новых способов их получения, изучения реакционной способности путем осуществления различных химических превращений и исследование их физиологической активности, а также поиск областей практического использования является актуальной задачей.

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ, проводимых в научно-исследовательской лаборатории «Химия глицерина» Таджикского национального университета по теме: «Создание новых циклических производных глицерина, обладающих комплексом полезных свойств» (ГР № 0104ТД103).

**Цель работы:** синтез новых производных симметричных 1,3-диалкоксипропанолов-2, содержащих в своей молекуле остатки цианэтильной, N,N-диметиламинометильной, карбамоилокси-групп и поиск путей их практического применения. Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

-изучение реакции окисления некоторых симметричных 1,3-диалкоксипропанолов-2;

- синтез и превращение новых производных 4-хлорметил-2,2-диалкокси-1,3-диоксолана, анализ и определение условий (катализатор, растворитель, температура), обеспечивающих относительно высокие выходы конечных продуктов;

-изучение реакции циклизации линейных и циклических нитрил содержащих производных глицерина;

-выявление биологической активности некоторых синтезированных соединений для регулирования роста семян пшеницы и хлопчатника.

**Научная новизна работы:** разработана методика синтеза новых симметричных производных 1,3-диэфиров пропанола-2 и 4-хлорметил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксолана, содержащих в своей молекуле остатки N,N-диметиламинометильной группы, диметиламиноэтанола, тиоциановой кислоты, тиомочевины, четвертичные соли аммония, 1,3,4-тиадиазола. Определены оптимальные условия их синтеза. Выявлены факторы влияющие на течение химических процессов: соотношение реагентов, использование катализатора, температура, природа растворителя, время, строение радикалов в молекулах реагирующих веществ.

На основе производных 1,3-диоксолана, содержащих родан-группы, впервые осуществлен переход к новым представителям тиомочевины и 1,3,4-тиадиазола.

**Практическая ценность работы:** Синтезированные новые производные 1,3-диоксолана, сочетающие остатки различных групп (диметиламинометильную группу, диалкиламиноэтанола, алкокси, тиомочевины, тиоциановой кислоты, четвертичные соли аммония, 1,3,4-тиадиазола) могут быть использованы в агропромышленном комплексе и медицине для получения лекарственных средств. Физико-химические константы полученных веществ являются справочным материалом и могут быть полезны специалистам, занимающимся синтезом биологически активных соединений, а также в учебном процессе при чтении лекций по органической и биоорганической химии.

**На защиту выносятся:**

- разработанные методики синтеза новых триэфиров глицерина и 4-хлорметил-1,3-диоксолана, сочетающих остатки алкоксигрупп, диалкиламиноэтанола, тиоциановой кислоты, тиомочевины, четвертичные соли аммония, 1,3,4-тиадиазола;

-результаты исследования процесса взаимодействия производных пропандиола-1,2 с некоторыми 1,3-диалкоксихпропанолами-2;

-установленные закономерности в изменение значений физико-химических констант полученных соединений в зависимости от температуры, соотношения реагирующих веществ, катализатора и реакционной среды.

**Апробация работы:** Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на 15-ой Международной конф., "Хим. реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии" (Уфа, 2002 г); ежегодных научных конференциях профессорско-преподавательского состава Таджикского национального университета (Душанбе, 2003-2010 гг.); Республиканских научно-теоретических конференциях: «Во имя мира и счастья на земле» (Душанбе, 2005 г), «Достижения химической науки, проблемы её преподавания», посвященной 60-летию профессора Юсупова З.Н. (Душанбе, 2006 г.), «Современные проблемы физики конденсированных сред», посвященной памяти заслуженного деятеля науки Таджикистана, профессора Нарзуллоева Б.Н. (Душанбе, 2007 г);

Международной конференции «Наука и современное образование: проблемы и перспективы», посвященной 60-летию ТГНУ (Душанбе, 2008 г).

**Публикации:** По материалам диссертационной работы опубликовано 13 статей и 1 тезис доклад.

Вклад автора в работы, выполненные в соавторстве и включенные в диссертацию состоял в постановке задачи исследования, синтезе исходных веществ и новых линейных и циклических производных глицерина, обработке большинства экспериментальных данных, анализе и обобщении результатов экспериментов, формулировке основных выводов и положений диссертации.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 126 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, включает 16 рисунков, 18 таблиц и список литературы из 165 библиографических ссылок.

### **Основное содержание работы**

**Во введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цель и задачи работы, а также её новизна и практическая ценность.

**В первой главе** (обзор литературы) изложены общие принципы, известные методы синтеза некоторых алифатических и циклических производных глицерина, приведен механизм протекания реакций, обзор известных регуляторов роста растений, ингибиторов, антисептических препаратов.

**Во второй главе** обсужден синтез новых линейных и циклических производных глицерина, рассмотрено влияние различных факторов на выход конечных продуктов. Показана эффективность синтезированных соединений как регуляторов роста семян пшеницы сортов “Шарора” и “Добрый”.

**В третьей главе** описаны методы синтеза, очистки и анализа исходных, промежуточных и конечных веществ, методы выделения и идентификации продуктов реакции, представлены методики проведения экспериментов.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

#### ***1. СИНТЕЗ НОВЫХ ЛИНЕЙНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИЦЕРИНА НА ОСНОВЕ СИММЕТРИЧНЫХ 1,3-ДИЭФИРОВ ПРОПАНОЛА-2***

Многие симметричные и циклические производные глицерина обладают совокупностью полезных свойств и нашли широкое применение в агропромышленном комплексе, медицине, народном хозяйстве, а также используются в качестве эффективных ингибиторов, интермедиатов в синтезе биологически активных препаратов, полупроводников для органического синтеза.

Некоторые представители этих соединений рекомендованы в качестве ингибиторов всхожести и энергии прорастания семян.

В качестве исходных продуктов нами взяты эпихлоргидрин (2-хлорметилоксиран), 1,3-дихлорпропанол-2, симметричные 1,3-диалкоксипропанола-2 и пропаноны-2 и 4-хлорметил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланы.

### 1.1. ЦИАНЭТИЛИРОВАНИЕ 1,3-ДИАЛКОКСИПРОПАНОЛОВ-2

Цианэтиловые эфиры производных глицерина являются малоизученными. Исходя из этого, представляет интерес синтез, изучение физико-химических и биологических свойств ранее неописанных цианэтиловых эфиров симметричных 1,3-диэфиров пропанола-2.

Нами проводились исследования по подбору оптимальных условий цианэтилирования (катализатор, соотношение реагентов, растворитель, температура, время.)

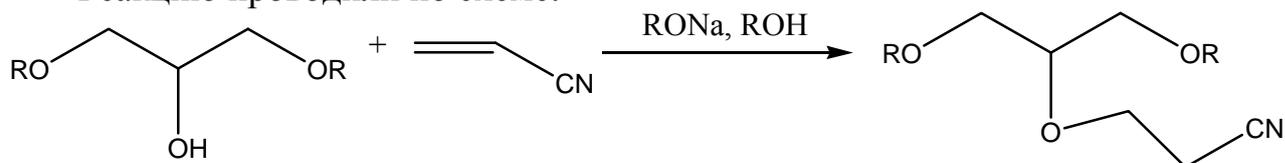
В качестве катализаторов испытаны гидроксиды калия, натрия, металлический калий и натрий, а также метилат натрия в метаноле, этилат натрия в этаноле, изопропилат натрия в изопропаноле различной концентрации. В случае цианэтилирования 1,3-диалкокси-2-пропанолов лучшие выходы наблюдаются при использовании метанольных растворов и соотношении реагентов (в молях) акрилонитрил-исходный спирт (1:0,1-0,14).

В случае использования в качестве катализатора гидроксидов натрия и калия выход конечного продукта при продолжительном перемешивании (до 36 часов) и нагревании (до 70 °С) не превышал 55%.

Под действием металлического натрия и калия исходные симметричные 1,3-диэфиры пропанола-2 превращаются в соответствующий алкогольят. В этом процессе калий быстрее реагирует с исходным соединением по сравнению с натрием. Однако образовавшийся алкогольят ускоряет реакцию полимеризации. В результате выход цианэтилового производного составляет примерно 33%. Это объясняется тем, что полученный алкогольят играет роль катализатора в анионной полимеризации акрилонитрила.

Из использованных катализаторов - метилата натрия, этилата натрия, изопропилата натрия, более эффективным является 12%-ный раствор изопропилата натрия в изопропаноле. По – видимому, последний образует относительно устойчивый ассоциат по сравнению с метилатом и этилатом натрия.

Реакцию проводили по схеме:



R = -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Результаты исследования показали, что данный процесс протекает гладко при мольном соотношении исходных веществ 1:3 и температуре 55-60°С в среде абсолютного бензола.

В ИК- спектрах полученных веществ наблюдается исчезновение полосы поглощения в области 3410-3390 см<sup>-1</sup>, характеризующей С-ОН группу исходных веществ и появление полос поглощения в области 2245-2230см<sup>-1</sup>, характеризующих нитрильную группу.

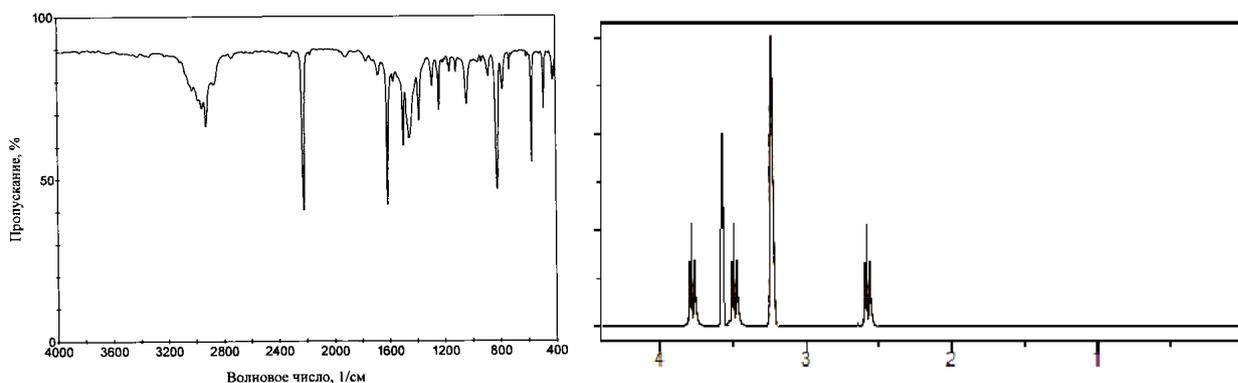


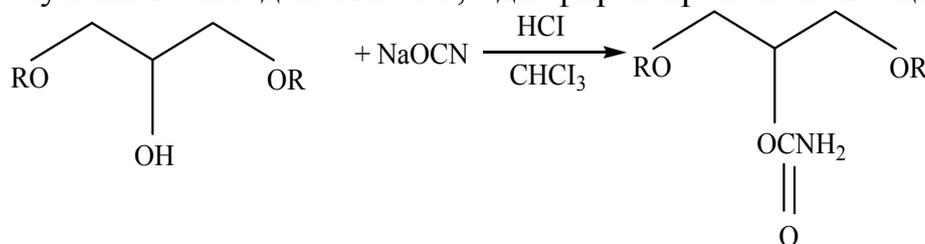
Рис. 1. ИК и ПМР спектр ( $^1\text{H}$ ) 1,3-диизопропокси – 2 – цианэтоксипропана.

Данные ПМР 1,3-диалкокси-2-цианэтоксипропанов:  $\sigma=3,22-3,24$  м.д. сигнал синглета  $2\text{CH}_3$ -группы, связанный с кислородом,  $\sigma=3,48-3,51$  м.д. сложный сигнал из которого можно выделить дублет сигнала  $\text{CH}_2$ -группы,  $\sigma=2,56-2,58$  м.д. триплет  $\text{CH}_2$ -групп, связанный с нитрильной группой,  $\sigma=3,71-3,74$  м.д. триплет  $\text{CH}_2$ -групп, связанный с атомом кислорода.

## 1.2. КАРБАМАТЫ НА ОСНОВЕ 1,3-ДИАЛКОКСИПРОПАНОЛОВ-2

С целью изучения реакционной способности вторичных гидроксильных групп в 1,3-диэфирах пропанолов-2 изучена реакция взаимодействия с цианатом натрия. Интерес к изучению данной реакции был вызван тем, что на основе этого превращения можно перейти к новым представителям карбаматов, которые обладают выраженной биологической активностью и успешно применяются в медицине в качестве эффективных транквилизаторов.

Новые производные глицерина, содержащие остатки формамидной группы были получены взаимодействием 1,3-диэфиров пропанола-2 с цианатом натрия:



Выявлено, что данный процесс протекает в среде хлороформа при пропускании сильного тока сухого газообразного хлороводорода в интервале температур  $-5: -2$  °С и мольном соотношении реагентов 1:1,6 в течение 10-12 часов. Выход целевого продукта составляет 78-91 %, который резко снижается с увеличением температуры реакционной среды и уменьшением скорости пропускаемого хлороводорода. По-видимому, это связано с тем, что при увеличении температуры процесса образовавшаяся циановая кислота изомеризуется в изоциановую и вступает в реакцию полимеризации.

Синтез 1,3-диалкокси-2-карбамата был также осуществлен путем взаимодействия 1,3-диалкоксипропанола-2 с мочевиной при нагревании (температура процесса  $130-160$  °С, мольное соотношение реагентов 1:1,8). Однако выход конечных продуктов при этом не превышал 43 %.

Физико-химические константы полученных веществ, двумя независимыми способами, оказались идентичными.

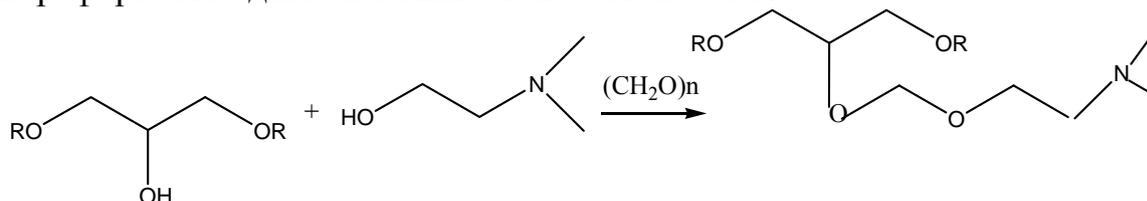
Полученные 1,3-диалкоксипропил-2-карбаматы представляют собой белые кристаллические вещества с четкой температурой плавления, хорошо растворимые в воде, ацетоне, ДМСО, ДМФА, низших спиртах.

В ИК-спектрах полученных веществ наблюдается исчезновение полосы поглощения в области  $3480-3440\text{ см}^{-1}$  характеризующей валентные колебания ОН-группы и появление новых полос поглощений в области  $1715-1690\text{ см}^{-1}$  характеризующих наличие группы карбамата ( $\text{OCONH}_2$ ) и  $3362-3353\text{ см}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ), что подтверждает структуру полученных веществ.

Данные ПМР 1,3-диалкокси-2-карбамоилоксипропанов:  $\sigma=3,22-3,24$  м.д. сигнал синглета  $2\text{CH}_3$ -группы связанный с кислородом,  $\sigma =3,60-3,62$  м.д. дублет сигнала  $\text{CH}_2$ -группы,  $\sigma =4,59-4,62$  м.д. сигнал СН-группы,  $\sigma =5,96-6,01$  м.д. сигнал синглета  $\text{NH}_2$ -группы.

### **1.3. АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ СИММЕТРИЧНЫХ ДИАЛКОКСИПРОПАНОЛОВ-2**

С целью получения новых представителей триэфиров глицерина и выявления их биологической активности, одной из задач данного исследования было изучение реакции конденсации симметричных 1,3-диэфиров глицерина с параформом и диметиламиноэтанолом по схеме:



Изучение этой реакции в среде бензола показало, что процесс образования 1,3-диэфиров-2-диметиламиноэтоксиметоксипропанов протекает гладко при температуре  $75-82\text{ }^{\circ}\text{C}$  и мольном соотношении реагентов 1:1,5:1,5 в течение 5-6 часов. Катализатором в этой реакции является концентрированный раствор соляной кислоты.

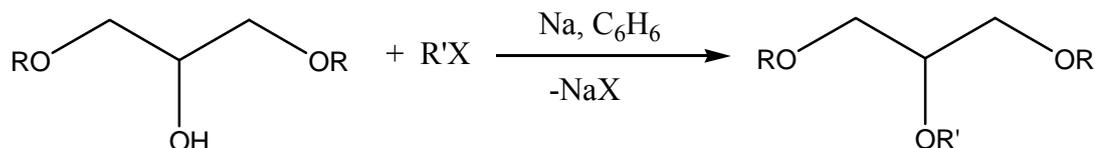
В ИК- спектрах полученных веществ наблюдается исчезновение полосы поглощения в области  $3410-3390\text{ см}^{-1}$ , характеризующей С-ОН группу исходных веществ и появление полос поглощений в области  $1275-1260\text{ см}^{-1}$  характеризующих С-N – группу.

### **1.4. АЛКИЛОВЫЕ ЭФИРЫ 1,3-ДИБЕНЗИЛОКСИПРОПАНОЛОВ -2**

Известно, что эфиры глицерина с бензильным радикалом обладают заметной биологической активностью и некоторые из них проявляют гипотензивную, спазмолитическую активность, а также выраженный ингибирующий эффект на всхожесть и энергию прорастания семян сельскохозяйственных культур. Поэтому интерес представлял поиск биологически активных соединений в ряду алкилдибензиловых триэфиров глицерина.

Нами изучена реакция алкилирования 1,3-дибензилового эфира глицерина с использованием различных алкилирующих агентов: диметилсульфат, алкилхлориды, алкилбромиды и алкилиодиды. Для реализации этой задачи исходный 1,3-дибензилоксипропанол-2 под действием металлического натрия в

сухом бензоле был переведен в соответствующий алкоголь. Последний, затем вводили в реакцию с вышеупомянутыми алкилирующими агентами. Процесс осуществляли по схеме:



где R = -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = -CH<sub>3</sub> (I); C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (II); н-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (III); н-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (IV); изо-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (V); -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (VI).

Введение метильного радикала осуществлялось с применением диметилсульфата в щелочной среде. При этом выход соответствующего триэфира глицерина составил 75 %. В случаях использования алкилгалогенидов лучшие результаты достигаются при обработке алкоголята бромалканами, при котором выходы целевых продуктов относительно высокие (64-75 %), чем в опытах с хлоралканами (35-40 %) и йодалканами (25-30 %). Это можно объяснить тем, что в реакциях нуклеофильного замещения у тетрагонального атома углерода хлоралканы менее реакционноспособные, по сравнению с соответствующими бромпроизводными. По-видимому, это связано с различными значениями энергии образования связей С-Сl (326 кДж/моль) и С-Br (285 кДж/моль).

Установлено, что с удлинением углеродной цепи алкильного радикала выход целевых продуктов снижается, что возможно связано с увеличением скорости протекания нежелательных побочных процессов (окисление, разложение, осмоление, дегидрогалогенирование алкилирующего агента под действием сильноосновного дибензилоксипропокси-аниона), которые связаны также и с температурными параметрами реакции.

В ИК-спектрах синтезированных триэфиров глицерина наблюдается наличие полос поглощений, характеризующих следующие функциональные группы  $\nu$  см<sup>-1</sup>: 2860-2880 (СН<sub>3</sub>), 1590-1608 (бензольное ядро), 1100-1000 (С-О-С).

Спектры ПМР в м.д.: R = СН<sub>3</sub>, 7.03 (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.28 (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>СН<sub>2</sub>О), 3.1 (ОСН<sub>3</sub>): С<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 7.13 (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.13 (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>СН<sub>2</sub>О), 3.45 (ОС<sub>2</sub>H<sub>5</sub>): н-С<sub>3</sub>H<sub>7</sub> 7.13 (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.38 н (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>СН<sub>2</sub>О), 3.40 (ОС<sub>3</sub>H<sub>7</sub>): изо-С<sub>3</sub>H<sub>7</sub> 7.08 (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.38 (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>СН<sub>2</sub>О), 3.30 (ОС<sub>3</sub>H<sub>7</sub>): н-С<sub>4</sub>H<sub>9</sub> 7.13 (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.38 (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>СН<sub>2</sub>О), 3.43 (ОС<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): изо-С<sub>4</sub>H<sub>9</sub> 7.10 (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.38 (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>СН<sub>2</sub>О), 3.38 (ОС<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): н-С<sub>6</sub>H<sub>13</sub> 7.10 (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.35 (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>СН<sub>2</sub>О), 3.40 (ОС<sub>6</sub>H<sub>13</sub>).

Исследования биологической активности соединений показали, что токсичность их находится в пределах 416-1383 мг/кг, т.е. их можно отнести к классу малотоксичных веществ.

При концентрации 10 мг/кг все полученные соединения проявляют гипотензивную, желчегонную и спазмолитическую активность.

## 1.5. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ 1,3-ДИАЛКОКСИПРОПАНОНОВ-2

Нами предложен эффективный способ синтеза 1,3-бис(диалкокси)пропанов-2, из 1,3-бис(диалкокси)пропанов-2 под действием окислителя MnO<sub>2</sub> согласно схеме:

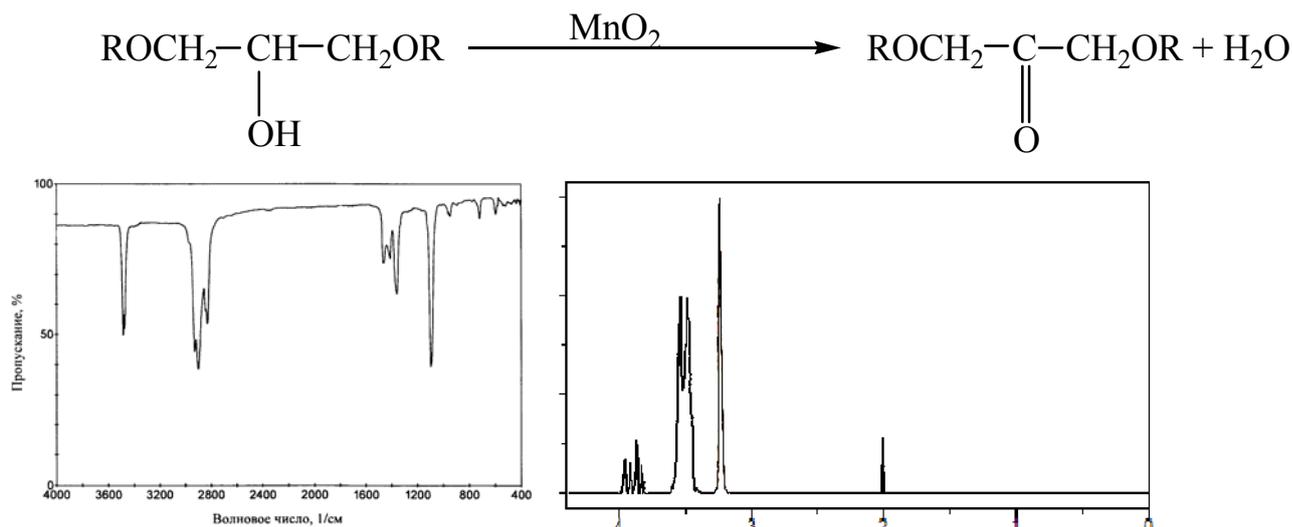


Рис. 2 ИК и ПМР спектр ( $^1\text{H}$ ) 1,3-дибутоксипропанола-2

Как видно из рис.2 в ИК- спектре 1,3-дибутоксипропанола-2 наблюдается появление полосы поглощения в области  $3415\text{ см}^{-1}$ , характеризующей С-ОН группу. В ПМР спектре ( $^1\text{H}$ ) 1,3-диметилоксипропанола-2 обнаружены следующие сигналы:  $\sigma=3,24$  м.д. сигнал синглета  $2\text{CH}_3$ -группы связанный с кислородом,  $\sigma =3,59\text{-}3,62$  м.д. дублет сигнала  $\text{CH}_2$ -группы,  $\sigma =3,92\text{-}3,98$  м.д. сигнал  $\text{CH}$ -группы,  $\sigma =2,00$  м.д. сигнал синглета ОН-группы.

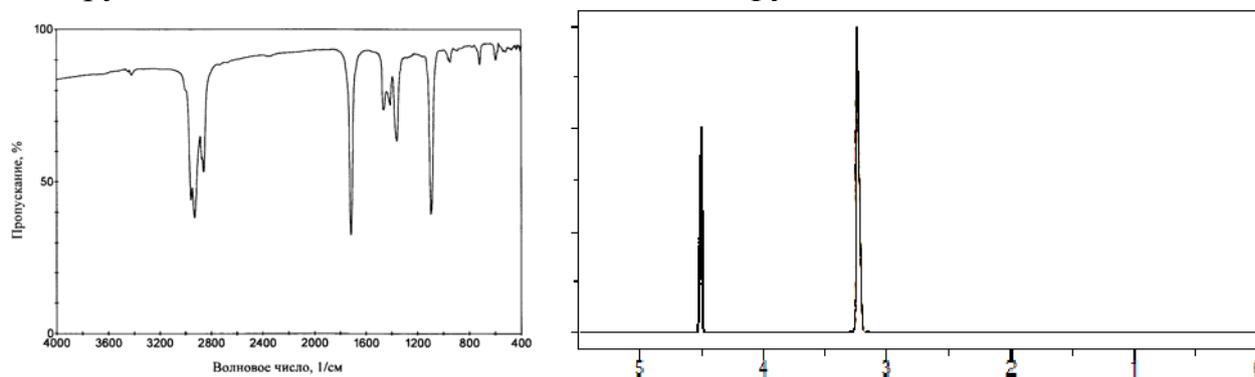


Рис. 3 ИК и ПМР спектр ( $^1\text{H}$ ) 1,3-дибутоксипропанона-2

Из рис.3 видно, что в ИК - спектре 1,3-дибутоксипропанона-2 наблюдается исчезновение полосы поглощения в области  $3415\text{ см}^{-1}$ , характеризующей С-ОН группу и появление полосы поглощения в области  $1648\text{ см}^{-1}$  характеризующей карбонильную группу. В ПМР спектре ( $^1\text{H}$ ) 1,3-диметилоксипропанона-2 обнаружены следующие сигналы:  $\sigma=3,24$  м.д., сигнал синглета  $2\text{CH}_3$ -группы связанный с кислородом и  $\sigma =4,49$  м.д. сигнал синглета  $\text{CH}_2$ -группы и исчезновение сигнала синглета ОН-группы в области  $\sigma =3,92\text{-}3,98$  м.д.

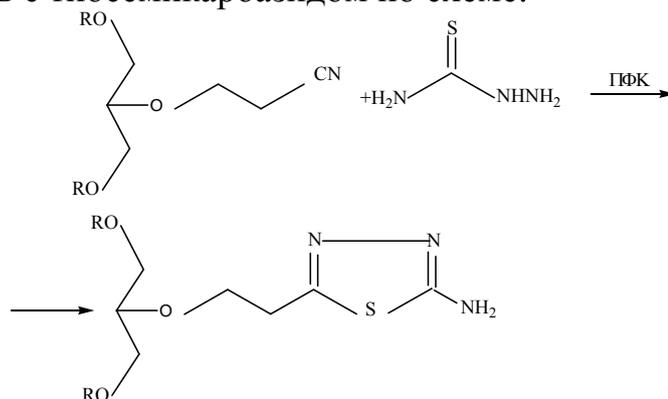
## 2. СИНТЕЗ НОВЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИЦЕРИНА НА ОСНОВЕ 1,3-ДИАЛКОКСИ-2-ЦИАНЭТОКСИПРОПАНОВ И 1,3-ДИАЛКОКСИПРОПАНОНОВ-2

Синтез и исследование новых гетероциклических соединений на основе производных глицерина и поиск на их основе высокоэффективных лекарственных препаратов является актуальной задачей современной синтетической органической химии. Это, прежде всего, связано с тем, что среди многочисленных гетероциклических производных глицерина таких как: 1,3-диоксоланы, 1,3-оксазолидины, 1,3-тиазолидины, 1,3,4-тиадиазолы, пирозолоны-5 и т.д. выявлены вещества, обладающие гипотензивной, противосудорожной активностью, а также антигистаминным эффектом.

### 2.1. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА НА ОСНОВЕ 1,3-ДИАЛКОКСИ-2-ЦИАНЭТОКСИПРОПАНОВ

Известно, что производные глицерина, содержащие тиоциановую группу являются удобными и перспективными синтонами для создания новых полигетероциклических систем. Такие системы до настоящего времени почти не изучены и представляют интерес с точки зрения структуры и свойств.

В связи с этим нами изучена реакция конденсации 1,3-диалкокси-2-цианэтоксипропанов с тиосемикарбазидом по схеме:



Процесс циклизации осуществляли с участием катализатора-полифосфорной кислоты (ПФК) при 30-35°C. Тиосемикарбазид растворяли в ПФК и постепенно к образовавшемуся раствору прибавляли необходимое количество субстрата. После чего реакционную смесь нагревали, а затем охлаждали. После нейтрализации ПФК насыщенным раствором ацетата натрия до рН=7, из реакционной смеси выпадает осадок соответствующего производного 1, 3, 4- тиадиазола, который перекристаллизовали из этанола. Выход конечных продуктов составляет 82-87 %.

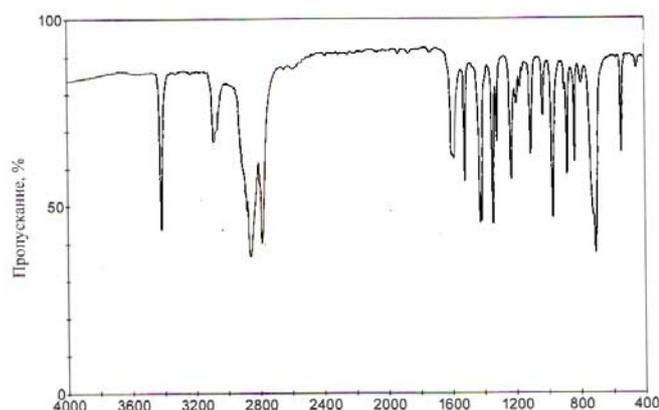


Рис. 4 ИК спектр 2-амино-5(1',3'-дибутоксипропил - 2' –этилокси) -1,3,4-тиадиазола

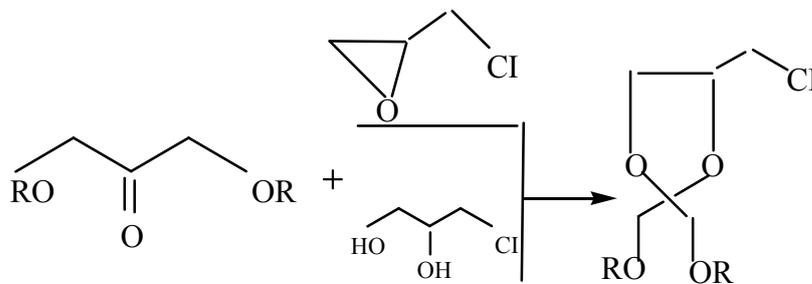
Из рис.4. видно, что в ИК-спектрах синтезированных производных 1, 3, 4-тиадиазола наблюдается наличие полос поглощений характеризующих следующие функциональные группы  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1550-1575 (колебания, характеризующие тиадиазольное кольцо), 3390-3410 ( $\text{NH}_2$ ), 2990-3010 ( $=\text{CH}$ ), 680-700 (C-S), 1100-1000 (C-O-C).

## 2.2. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ 4-ХЛОРМЕТИЛ-2,2-ДИАЛКОКСИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСОЛАНОВ

Среди циклических кислородосодержащих производных глицерина наибольшей биологической активностью обладает 2-метил-2-амил-1,3-диоксолан, который по своей фармакологической активности выше мефезина-замениителя известного миорелаксана – тубокураина на 50%.

Как известно, производные 1,3-диоксолана обладают совокупностью ценных свойств и находят применение в качестве эффективных ингибиторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ, интермедиатов в синтезе биологически активных препаратов, флотореагентов, антисептиков для древесины, фунгицидов, бактерицидов для подавления роста микромицетов, сульфатовосстанавливающих и углеводородокисляющих бактерий, полупродуктов в органическом синтезе.

В связи с этим нами была изучена реакция взаимодействия 1,3-диалкоксипропанон-2 с 2-хлорметилоксираном и 3-хлорпропандиолом-1,2 по схеме:



Синтез 4-хлорметил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланов осуществлен нами двумя методами. По первому методу - путем взаимодействия диалкоксипропанон-2 с 2-хлорметилоксираном в присутствии различных апроторных катализаторов, таких как:  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{OBF}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ . Данный процесс осуществлен при температуре 30-35°C. В случае использования в

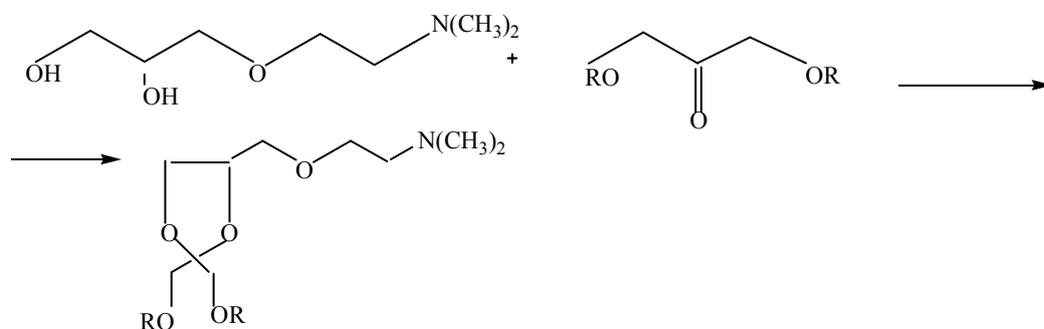
качестве катализатора  $(C_2H_5)_2OBF_3$ ,  $SnCl_4$  наблюдаются относительно высокие выходы в среде абсолютного бензола. При этом выход достигал до 92 %.

4-хлорметил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланы были также получены путем взаимодействия 1,3-диалкоксипропано-2 с  $\alpha$ -монохлоргидрин глицерином в среде бензола с участием каталитического количества соляной кислоты. Данный процесс осуществлен при температуре кипения растворителя и постоянной отгонке образующейся воды в присутствии бензола. Выход при этом составлял 82-91%.

В ИК-спектрах 4-хлорметил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланов наблюдается исчезновение полос поглощений в областях  $3420-3390\text{ см}^{-1}$  и  $1721-1712\text{ см}^{-1}$ , которые соответственно характеризуют гидроксильную и карбонильную группы исходных соединений, а также появление полос поглощений в области  $1132-1036\text{ см}^{-1}$ , характеризующих кетальный кислород. Полоса поглощения C-Cl обнаружена в областях  $763-751\text{ см}^{-1}$ .

### **2.3. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ 4(2'-N,N-ДИМЕТИЛАМИНОЭТОКСИ)-МЕТИЛ-2,2-ДИАЛКОКСИМЕТИЛ 1,3-ДИОКСОЛАНОВ И ИХ КВАРТЕНИЗАЦИЯ**

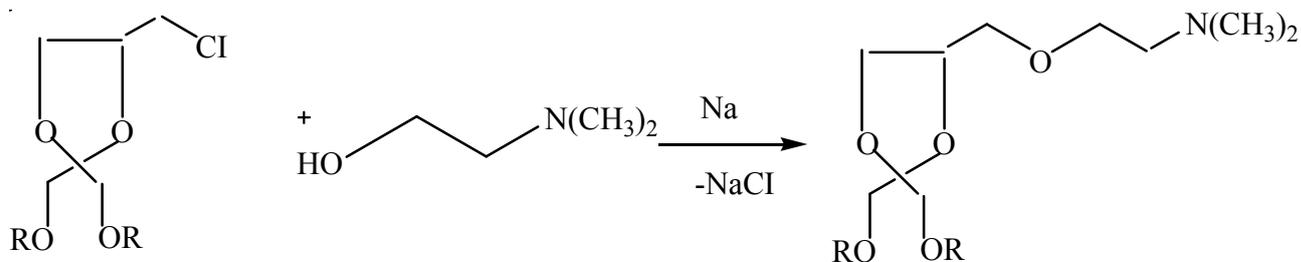
В настоящее время диоксоланы получают в основном конденсацией диолов или эпоксидных соединений с оксосоединениями, а также реакцией диолов с ортоэфирами. Исходя из этого нами изучена реакция взаимодействия 3(N,N - диметиламиноэтоксид)-пропандиола-1,2 с 1,3-диалкоксипропанонов-2 по схеме:



Синтез 4(2'-N,N-диметиламиноэтоксид)-метил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланов осуществляли в среде бензола в присутствии кислотного катализатора (HCl и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

Результаты исследования показали, что данный процесс протекает при 75-85°C при мольном соотношении реагентов 1:1,3 в течение 6-8 часов. Полученные эфираминопроизводные 1,3-диоксолана являются бесцветными подвижными жидкостями со специфическим запахом, хорошо растворимые в эфире, ТГФ, диоксане. Выход конечных продуктов при этих условиях составляет 72-81%.

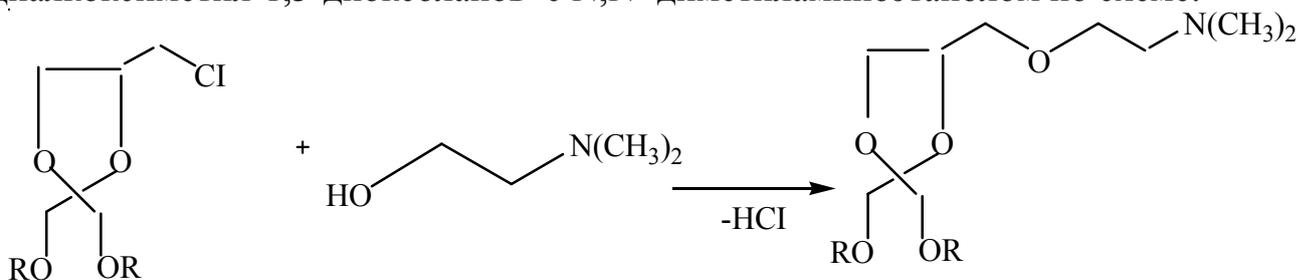
Синтез 4-(2'-N,N-диметиламиноэтоксид)-метил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланов осуществляли также встречным синтезом с применением 4-хлорметил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланов (I) с N,N-диметиламиноэтанолами согласно схеме:



Замещение атома хлора осуществляли предварительным получением более сильного нуклеофильного реагента-алкоголята N,N-диметиламиноэтанолами, что позволило достигнуть 78%-ого выхода целевого продукта. Реакцию проводили при комнатной температуре и мольном соотношении реагентов 1:3 в течение 4-4,5 часа. При этом выявлено, что наряду с основным продуктом реакции также образуется определенное количество подвижной жидкости, которая дает положительную реакцию на двойную углерод-углеродную связь. Предполагается, что эти соединения являются продуктами реакции элиминирования соляной кислоты, протекающей в результате атаки N,N-диметиламиноэтоксанионом водородного атома углерода C-4 находящегося в цикле исходных 4-хлорметил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланов.

Достижения межфазного катализа позволили осуществить данную реакцию в водно-органических системах в щелочной среде в сравнительно мягких условиях, при использовании твердой щелочи. Доступные реагенты и катализаторы, простота оформления и экологическая безопасность являются существенным преимуществом данного процесса и позволяют рассматривать его как перспективный метод синтеза веществ, обладающих биологической активностью.

С этой целью нами изучена реакция взаимодействия хлорметил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланов с N,N-диметиламиноэтанолом по схеме:



Показано, что выход эфирааминов производных 1,3-диоксоланов составляет 84-93% в условиях межфазного катализа.

Реакции в двухфазных системах, как правило, весьма чувствительны к условиям их проведения. Для производных диоксолана было важно найти наиболее удобные и эффективные режимы их препаративного получения. При постоянной температуре, варьировались продолжительность процесса, количество растворителя, тип и концентрация катализатора, соотношение реагентов и щелочи.

На примере 4-хлорметил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланов подобраны условия протекания реакции образования эфирааминопроизводного 1,3-диоксолана в межфазных условиях.

В результате проведенных исследований было определено, что лучший выход целевых продуктов достигается в бензоле или диметилсульфоксиде с

использованием в качестве катализатора фосфониевых солей, в частности трифенилэтилфосфонийбромида (ТФЭФБ). В триэтилбутиламмонийхлориде (ТЭБАХ) и триэтилбутиламмонийбромиде (ТЭБАБ) также наблюдаются хорошие выходы. Для создания щелочной среды наиболее пригоден твердый едкий калий.

Во всех случаях при продолжительности реакции, более 6-ти часов, выход целевых продуктов практически остается неизменным.

На основе проведенных исследований выявлено, что использование межфазного катализа в синтезе эфирааминопроизводных 1,3-диоксолана является более удобным по сравнению с другими методами.

В ИК-спектрах 4-(2'-N,N-диметиламиноэтоксид)-метил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланов наблюдается исчезновение полос поглощений в областях 763-751 см<sup>-1</sup>, характерных для C-Cl групп исходных соединений, а также появление полос поглощений в области 1132-1036 см<sup>-1</sup> характерных для кетального кислорода.

Важнейшие физико-химические константы синтезированных веществ приведены в табл.1.

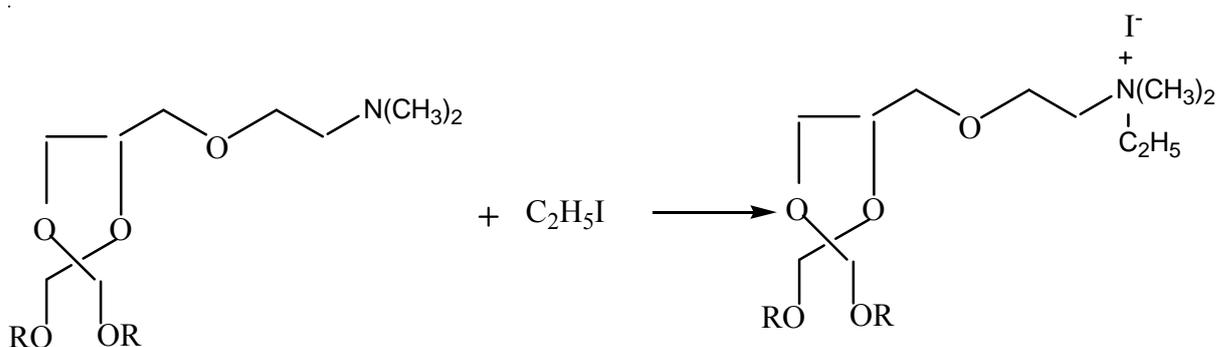
Таблица 1.

**ФИЗИКО – ХИМИЧЕСКИЕ КОНСТАНТЫ 4-(2'-N,N-ДИМЕТИЛАМИНО-ЭТОКСИ)-МЕТИЛ – 2,2 - ДИАЛКОКСИМЕТИЛ – 1,3 – ДИОКСОЛАНОВ**

№ п/п	R	Общая формула	T <sub>кип</sub> , °C/мм. рт.ст	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MR <sub>D</sub> найд. выч.	%N найд. выч.	Выход, %
1	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub>	75/4	1,1199	1,4655	$\frac{67,45}{67,57}$	$\frac{5,11}{5,13}$	86,8
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub>	87/4	1,0941	1,4699	$\frac{76,74}{76,81}$	$\frac{4,60}{4,65}$	83,9
3	n – C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>5</sub>	96/4	1,0757	1,4742	$\frac{85,98}{86,04}$	$\frac{4,21}{4,26}$	89,4
4	i – C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>5</sub>	90/4	1,0706	1,4714	$\frac{85,96}{86,04}$	$\frac{4,23}{4,26}$	84,7
5	n – C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>5</sub>	107/4	1,0616	1,4783	$\frac{95,24}{95,28}$	$\frac{3,84}{3,92}$	92,6
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>5</sub>	158/4	1,4301	1,5478	$\frac{94,36}{94,39}$	$\frac{3,23}{3,29}$	87,5

Известно широкое применение четвертичных солей аммония в качестве поверхностно-активных веществ, межфазных катализаторов, биоцидов.

В этой связи нами были синтезированы соответствующие соли, ранее не описанные в литературе, содержащие циклоацетальные фрагменты по схеме:

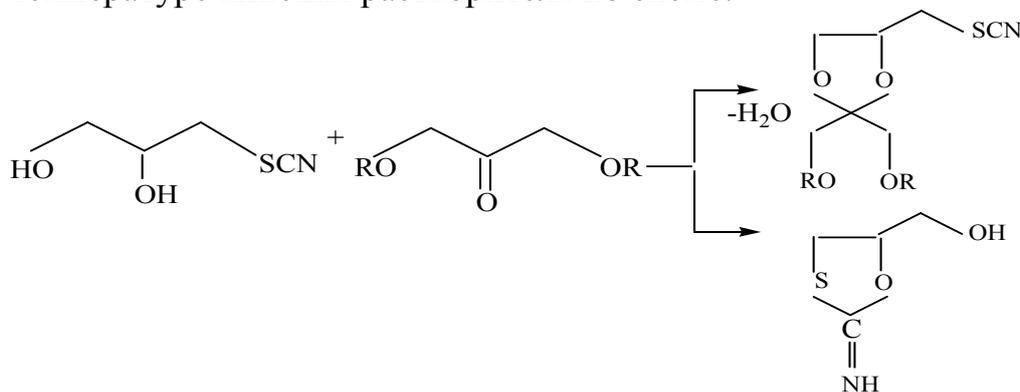


Выявлено, что данный процесс протекает при температуре  $75-80^{\circ}\text{C}$  в течении 12-16 часов в среде растворителя бензола при соотношении аминодиоксолан: йодэтан = 1:1,2. При этом выход четвертичных солей аммония составляет 78-84%. После окончания реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и при этом из сиропообразной массы постепенно выпадали светло-желтые кристаллы соответствующей соли аммониевого основания. Полученные соли перекристаллизовывали из горячего метилэтилкетона.

#### 2.4. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ДИОКСОЛАНА С РОДАН ГРУППОЙ

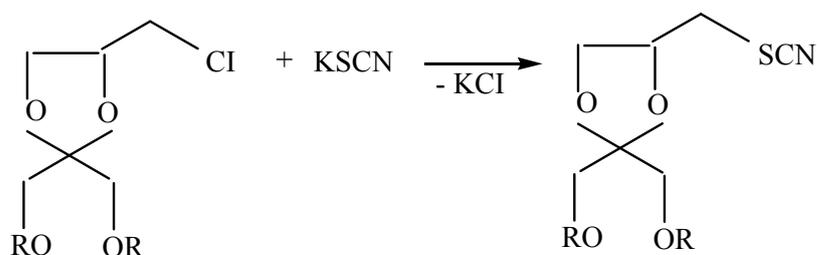
Для синтеза полифункциональных производных глицерина большие синтетические возможности имеют соединения включающие родан-группу. Используя разнообразные химические превращения с участием этой группы можно получить новые классы тиолов, тиоамидов, тиокислот и т.д.

Исходя из этого, нами изучена реакция взаимодействия 3-тиоцианопропандиолов-1,2 с 1,3-диалкоксипропанонов-2 в среде бензола с участием каталитических количеств катализатора хлороводородной кислоты при температуре кипения растворителя по схеме:



При проведении этой реакции наряду с основным продуктом 4-тиоцианометил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланов наблюдалось образование 4-гидроксиметил-2-имино-1,3-тиолана, выход которого составлял 15-18%. Это объясняется тем, что в присутствии кислотного катализатора происходит циклизация 3-тиоцианопропандиола-1,3. Выход 4-тиоцианометил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланов не превышал 53%.

Для получения 4-тиоцианометил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланов нами проводилась реакция 4-хлорметил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксолана с тиоцианатом калия по схеме:



Процесс осуществляли в среде этанола при температуре 40-45<sup>0</sup>С в течение 6-8 часов при мольном соотношении реагирующих веществ 1:1. Выход целевого продукта составлял 62-69%.

При этом выявлено, что наряду с основным продуктом реакции также образуется определенное количество подвижной жидкости, как в случае реакции производных диоксолана с N,N- диалкиламиноэтанолом.

В ИК-спектрах 4-тиоцианометил-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланов наблюдается исчезновение полос поглощений в области 755-748 см<sup>-1</sup>, характеризующих С-Cl –группу и появление полос поглощений в областях 2245-2230 см<sup>-1</sup> и 702-694 см<sup>-1</sup>, характеризующих С≡N и С-S групп соответственно.

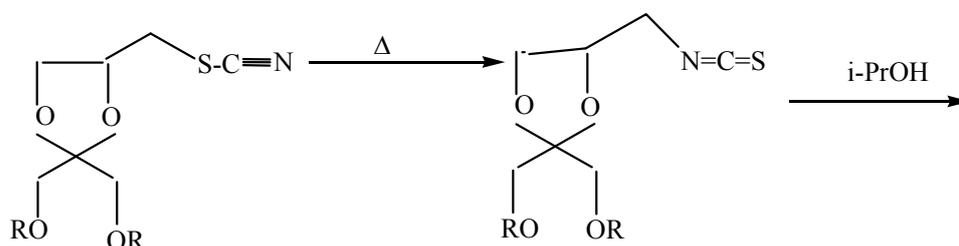
Данные ПМР 4-тиоцианометил-2,2-диалкилоксиметил-1,3-диоксоланов:  $\sigma=3,22-3,24$  м.д. сигнал синглета 2СН<sub>3</sub>О-группы связанный с кислородом,  $\sigma=3,60-3,62$  м.д. синглет сигнала 2-ОСН<sub>2</sub>-С-группы,  $\sigma=3,03-3,08$  м.д. дублет сигнала -SCH<sub>2</sub>-СН-группы,  $\sigma=4,12-4,17$  м.д. сигнал СН-группы,  $\sigma=3,81-3,87$  м.д. дублет сигнала -ОСН<sub>2</sub>-СН-группы.

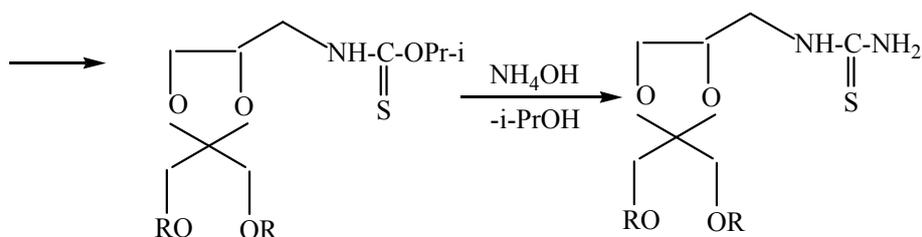
### 2.5. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ (2,2-ДИАЛКОКСИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСОЛАН-4-ИЛ)-МЕТИЛТИОМОЧЕВИНЫ

Изотиоцианаты являются удобными синтонами для осуществления перехода к производным тиомочевины. Последние нашли широкое применение для синтеза тиолов, красителей, синтетических смол, лекарственных средств, фунгицидов, ростовых веществ, а также в качестве реагентов для фотометрического определения висмута, осмия, рения, рутения.

Исходя из этого, дальнейшей задачей настоящего исследования явилось получение производных тиомочевины на основе синтезированных тиоциананпроизводных 1,3-диоксоланов.

Превращение осуществляли путем изомеризации 4-тиоциано-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланов при кипячении в спиртовом растворе. При этом тиоцианат превращается в изотиоцианат, который взаимодействуя с растворителем (изопропиловый спирт) переходит в соответствующий эфир тиокарбаминовой кислоты. Последний, под действием гидроксида аммония подвергается аммонолизу и превращается в производное тиомочевины по схеме:





Синтезированные производные тиомочевины представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в эфире, 1,4-диоксане, ТГФ, ДМСО, ДМФА и в воде. Выход производных тиомочевины составляет от 82-93%.

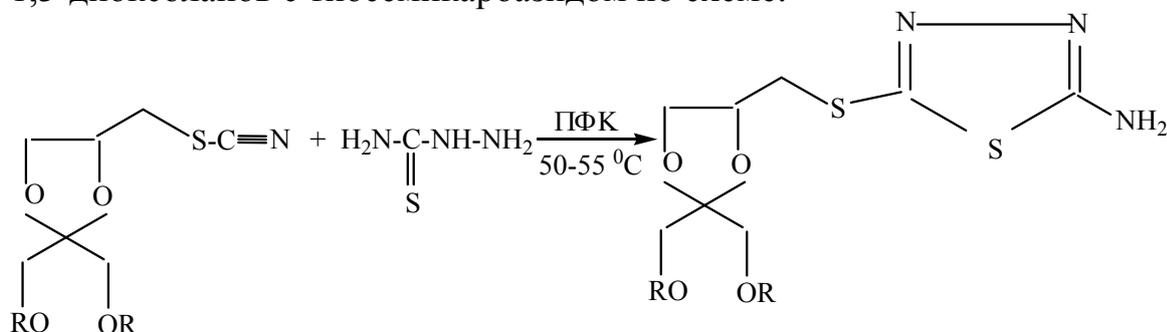
В ИК-спектрах всех полученных соединений обнаружено наличие следующих полос поглощений  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3495-3480 ( $\text{NH}_2, \text{NH}$ ), 1650-1630 и 890-875 (деформ.  $\text{NH}_2, \text{NH}$ ), 1662 ( $\text{NH-C(S)-NH}_2$ ).

## 2.6. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ 5(2',2'-ДИАЛКОКСИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСОЛАН-4-ИЛ) МЕТИЛТИО-2-АМИНО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛОВ

Среди производных 2-амино-1,3,4-тиадиазолов и 1,3,4-тиадиазолов /3,2-а/ пиримидинов выявлены вещества с такими видами биологической активности как фунгицидная, гербицидная, бактерицидная, противовоспалительная, противоопухолевая.

В связи с этим одной из задач настоящего исследования являлось изучение реакции циклизации циклических кислородосодержащих тиоцианпроизводных глицерина с целью получения аналогичных систем с остатками 1,3,4-тиадиазолов.

С этой целью нами изучена конденсация 4-тиоциано-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланов с тиосемикарбазидом по схеме:



В качестве катализатора использовали полифосфорную кислоту (ПФК). Для этой цели сначала в ПФК предварительно при 30-40<sup>0</sup>С растворяли соответствующее мольное количество тиосемикарбазида и к образовавшемуся раствору прибавляли необходимое количество субстрата. После нейтрализации ПФК, из реакционной смеси выпадает осадок соответствующего производного 1,3,4-тиадиазолов, который перекристаллизовывали из этанола.

Выход целевых продуктов составляет 63-69%. По-видимому, в присутствии ПФК частично происходит расщепление диоксоланового кольца, так как при выделении конечного продукта наблюдалось образование легкокипящего продукта реакции.

В ИК – спектре данных соединений обнаружены полосы поглощения в области 1575-1550  $\text{см}^{-3}$  (колебания, характеризующие тиадиазольное кольцо), 3485-3470  $\text{см}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ -группы), 702-694  $\text{см}^{-1}$  (C-S-группы).

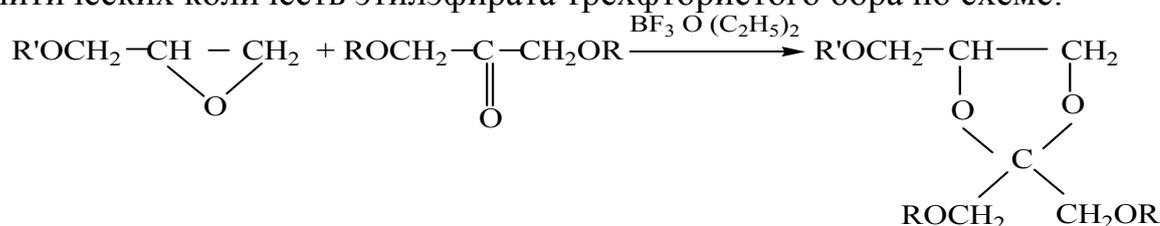
ПМР-спектры полученных веществ характеризуются следующими сигналами протонов:  $\delta=6,9-6,7$  м.д. уширенный синглет  $\text{NH}_2$ -группы,  $\delta=1,3-1,1$  м.д. синглет  $\text{CH}_2$ -группы,  $\delta=3,49-3,44$  м.д. группа сигналов синглета пропана.

Таким образом, в результате выполненного исследования получены и охарактеризованы ряд новых представителей 1,3,4-тиадиазолов, что открывает перспективу синтеза и исследования новых классов гетероциклических соединений.

## 2.7. СИНТЕЗ 4-АЛКОКСИМЕТИЛ-2,2-ДИАЛКОКСИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСОЛАНОВ

Среди гетероциклических соединений особое место занимают 1,3-диоксоланы на основе глицерина, которые используются в качестве реагентов для тонкого органического синтеза, и для получения биологически активных соединений. Однако, сведения о диоксолане, полученном на основе 2-алкоксиметилоксиранов и 1,3-бисдиалкоксипропанов-2 в литературе отсутствуют.

Синтез новых производных 1,3-диоксоланов осуществляли в присутствии каталитических количеств этилэфирата трехфтористого бора по схеме:

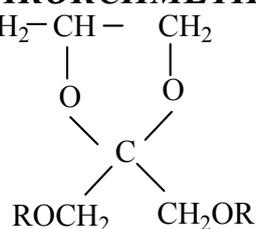


Данный процесс осуществляли путем взаимодействия 1,3-бис (диалкокси)-пропанов-2 с 2-алкоксиметилоксиранами при мольном соотношении реагентов 1:0,6 в присутствии катализатора  $\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ . Процесс осуществляли при температуре  $40-45^\circ\text{C}$  в течении 5-7 часов.

В ИК- спектрах 1-метокси-2,3-метилендиоксипропана наблюдается наличие характеристических полос поглощения в области частот:  $2809:1390 \text{ см}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$ ),  $2800 \text{ см}^{-1}$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $1140 \text{ см}^{-1}$  ( $\text{OCH}_2\text{-O}$ ). Данные масс-спектров 1-этоксипропан-2,3-метилендиоксипропана:  $M + m/z$  132(7,0),  $m/z$  131(22,6%),  $m/z$  73(80,3%),  $m/z$  59 (100%),  $m/z$  45(49,4%),  $m/z$  43(25,4%),  $m/z$  31(49,4), 1-н-пропокси-2,3-метилендиоксипропана:  $M + m/z$  146 (6,6%),  $m/z$  145(25,0%),  $m/z$  116(40,9%),  $m/z$  103(15,8%),  $m/z$  73(100%),  $m/z$  50 (11,9%),  $m/z$  56 (25,1%),  $m/z$  57(29,0),  $m/z$  45(34,3),  $m/z$  44 (35,6),  $m/z$  43 (93,7%),  $m/z$  31 (11,9%).

В таблицах 2,3 приведены важнейшие физико-химические константы и спектральные данные синтезированных веществ.

**ВАЖНЕЙШИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ КОНСТАНТЫ 4-  
АЛКОКСИМЕТИЛ-2,2-ДИАЛКОКСИМЕТИЛ-1.3-ДИОКСОЛАНОВ**



R	R'	Выход %	Т. кип. °С/мм.рт. ст.	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$	MR <sub>D</sub>	
						Най.	выч.
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	80,3	122/5	1,4396	1,0575	58,27	58,41
CH <sub>3</sub>	н-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	82,4	129/5	1,4435	1,0296	67,53	67,65
CH <sub>3</sub>	н-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	81,8	137/8	1,4483	1,0126	76,71	76,85
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	86,1	128/5	1,4536	1,0452	62,98	63,03
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	н-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	84,2	139/5	1,4593	1,0272	72,11	72,27
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	н-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	84,7	147/5	1,4645	1,0124	81,39	81,50
н-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	83,5	140/8	1,4670	1,0562	67,56	67,65
н-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	н-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	81,9	152/5	1,4730	1,0415	76,69	76,85
н-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	н-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	82,2	161/5	1,4798	1,0321	85,93	86,12

**СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ 4-АЛКОКСИМЕТИЛ-2,2-  
ДИАЛКОКСИМЕТИЛ-1.3-ДИОКСОЛАНОВ**

	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH	C-O-C- O -C	ПМР спектр, δ, м.д.
<b>1</b>	2821, 2820, 2818, 2817, 2815	2845, 2847, 2849, 2850, 2851	2885, 2882, 2880, 2877, 2872	1020, 1078, 1090, 1100, 1160	1,18 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,50 (к, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,90 (д, 2H, O- CH <sub>2</sub> ); 3,60 (д, 2H, O-CH <sub>2</sub> ); 4,17 (м, 1H, O-CH)
<b>2</b>	2816, 2815, 2813, 2812, 2810	2840, 2841, 2844, 2845, 2846	2880, 2878, 2875, 2872, 2868	1015, 1075, 3180, 1090, 1115	0,93 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,52 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,39 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,50 (д, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4,14 (м, 1H, O-CH); 3,95(д, 2H, O-CH <sub>2</sub> ); 5,97 (с, 1H, O- CH-O)

<b>3</b>	2813, 2812, 2810, 2809, 2805	2835, 2846, 2840, 2849, 2841	2875, 2873, 2870, 2867, 2865	1013, 1058, 1100, 1164, 1027	-
<b>4</b>	-	-	-	1010, 1080, 1090, 1115, 1190	-

### ***3. ПОИСК ПУТЕЙ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ИЗ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ***

Синтезированные симметрические и циклические производные глицерина были подвергнуты фармакологическим и физиологическим испытаниям.

#### ***3.1. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ИЗ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ***

Проведены испытания на выявление фармакологической активности соединений 1-6. Испытуемые вещества вводили внутривенно, внутрибрюшинно в виде 1-5%-ных растворов в воде или в твине-80.

Общее действие и токсичность изучали в острых опытах на белых мышах массой 16-24 г при внутрибрюшинном введении. Вещества вводились из расчета от 100 до 2000 мг/кг (интервал между дозами 25-100 мг/кг).

Изучено также влияние этих веществ на сердечно-сосудистую систему в острых опытах на наркотизированных кошках. Препараты вводили внутривенно в дозах 1-2-5-10-25 мг кг. При этом выявлено, что из числа испытанных соединений только препарат 5 обладает выраженным гипотензивным эффектом, который при дозе 10 мг/кг дает максимальное снижение артериального давления - 30 мм рт.ст. с продолжительностью до 30 мин. Установлено, что данное вещество в дозе 5 мг/кг через 5 мин блокирует подъязычный нерв, а в дозе 10 мг/кг через 15 мин блокирует подъязычную проводимость.

Влияние препаратов П-2, П-3, П-4, П-5 на гладкую мускулатуру изучали на изолированном тонком кишечнике крысы. Установлено, что препарат 4 в концентрации 1,10<sup>-4</sup> снимает спазмы, вызванные хлоридом бария, т. е. данное соединение обладает спазмолитическим действием. Все записи регистрировали на закопченной ленте кимографа. При концентрациях 10 мг/кг все они проявляют гипотензивную, желчегонную и спазмолитическую активность.

Среди испытанных соединений самым активным является триэфир с этильным радикалом, который по выраженности этих эффектов не уступает известному алкалоиду этого назначения папаверину. Этот препарат в малых дозах понижает подвижность животных, а в больших вызывает снотворное действие.

На основании этих данных можно судить о том, что все исследуемые вещества являются относительно малотоксичными.

Обнаруженная фармакологическая активность 1,3-бензилового эфира глицерина определила проведение нами дальнейших исследований в

направлении синтеза новых производных глицерина с бензильным радикалом. Интерес представлял поиск биологически активных соединений в ряду алкилдибензиловых триэфиров глицерина.

Введение алкильного радикала в 1,3-ди(бензилокси)-2-пропанол осуществляли предварительным переводом последнего в алкоголят и последующим действием алкилбромидом. Для введения метильной группы использовали диметилсульфат в щелочной среде. При использовании диметилсульфата выход целевого продукта был более низким (45%), чем в случае применения алкилбромидов(64-74%).

Исследование фармакологической активности соединений показало, что они являются в 2-6 раз менее токсичными по сравнению с алкалоидом папаверина (контроль) (LD50=148мг/кг). По широте фармакологического действия эти соединения превосходят папаверин.

Изучена желчегонная активность этих эфиров на наркотизированных котах, показано, что при дозе 10мг/кг увеличивается отток желчи из общего желчного протока на 130%, П-3 на 154%, П-5 на 160%, а дегидрохолевая кислота (ДГХ) в качестве контроля -189%, т.е. соединения по желчегонному эффекту уступают ДГХ.

Установлено, что при разведении  $1 \cdot 10^{-4}$  полностью снимается спазм гладкой мускулатуры, вызванный  $\text{BaCl}_2$ , т.е. эти соединения обладают спазмолитической активностью.

Изучение влияния этих веществ на артериальное давление (АД) показало, что все они определенным образом снижают АД.

### **Фармакологические свойства 1,3-бис(дибензилокси)-2-алкоксипропанов**

Таким образом, полученные триэфиры глицерина при низкой токсичности проявляют гипотензивную, желчегонную и спазмолитическую активность. Установлено, что введение этильного радикала в 1,3-ди(бензилокси)-2-пропанол приводит к уменьшению токсичности и усилению гипотензивной активности по сравнению с исходным продуктом. Это дает возможность проведения направленного синтеза новых биологически активных веществ в ряду бензиловых эфиров глицерина.

### **3.2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИЦЕРИНА**

Из обширных литературных источников нам известно, что глицерин и его производные находятся во всех природных соединениях, где они выполняют ряд жизненно важных функций, и являются потенциально биологически активными соединениями.

В продолжении исследований в этом направлении нами изучено влияние 4-метоксиметил-2,2-дипропоксиметил-1,3-диоксолана (Д-1), 4-этоксиметил-2,2-диэтоксиметил-1,3-диоксолана (Д-2), 4-пропоксиметил-2,2-диэтоксиметил-1,3-диоксолана (Д-3) и 4-пропоксиметил-2,2-дипропоксиметил-1,3-диоксолана (Д-4)

на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы сортов «Добрый» и «Шарора».

Семена проращивались в чашках Петри на фильтровальной бумаге при температуре 25°C. Были использованы по 30 семян при трехкратной повторности, с использованием водных растворов веществ, следующих концентраций в %: 0.1, 0.01 и 0.001.

Как показали результаты исследования физиологической активности 4-пропоксиметил-2,2-дипропоксиметил-1,3-диоксолан, при концентрациях 0.01 и 0.001 % проявляет заметное стимулирующее действие на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы сорта «Шарора».

При концентрации 0.001% на 3-й день наблюдается 98%-ная всхожесть. А препарат 4-этоксиметил-2,2-диэтоксиметил-1,3-диоксолан при концентрации 0.01% проявляет заметное стимулирующее действие на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы сорта «Добрый». На 3-й день при этой концентрации достигается 100%-я всхожесть. Эффективность действия этих веществ на интенсивность роста стебля и корней наблюдается и при концентрации 0.1%

Изучение влияния препарата 4-пропоксиметил-2,2-дипропоксиметил-1,3-диоксолана на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы сорта «Добрый» показало, что соединение при концентрации 0.001 оказывает стимулирующий эффект. Следовательно, снижается пропорционально с увеличением концентрации препарата, а при 0.1% -ной концентрации раствора, наблюдается ингибирующее действие данного соединения. Препарат 4-пропоксиметил-2,2-дипропоксиметил-1,3-диоксолан при концентрации 0.001% оказывает стимулирующий эффект на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы сорта «Шарора», а при концентрации 0.1% наблюдается ингибирующее действие данного вещества. Действие этих веществ на интенсивность роста проростка пшеницы находится на уровне контрольных вариантов (дистиллированная вода, растворы гиббериллина (ГБ) и индолилуксусной кислоты (ИУК) в качестве стимуляторов роста и гидразида малеиновой кислоты (ГМК) в качестве ингибитора прорастания).

Таким образом, данные препараты проявляют росторегулирующее действие на всхожесть и интенсивность развития проростков пшеницы сорта «Шарора» и «Добрый». При этом стимулирующее действие препарата наблюдается при слабых концентрациях, а ингибирующий эффект при высоких концентрациях.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны схемы синтеза и изучен комплекс физико-химических и биологических свойств новых функциональных производных симметричных 1,3-диалкоксипропанолов-2 содержащих в своей молекуле остатки цианэтокси, алкокси- и карбамоилокси-групп.

2. Впервые с использованием симметрических диалкоксипропанолов-2 и эпихлоргидрина,  $\alpha$ -монохлоргидрин глицерина, 3-N,N-диалкиламиноэтокси-пропандиолов-1,2 и 3-тиоцианопропандиолов-1,2 изучена реакция циклизации, что привело к синтезу новых представителей 1,3-диоксоланов.

3. Выявлено, что использование межфазного катализатора (ТЭБАХ и ТФЭФБ) в реакции синтеза 4(2'-N,N-диметиламиноэтоксиметил)-2,2-диалкоксиметил-1,3-диоксоланов является более эффективным по сравнению с другими методами. При этом выход конечных продуктов достигает 93%.

4. На основе нитрил- и родансодержащих алифатических и циклических производных глицерина и тиосемикарбазида в присутствии полифосфорной кислоты впервые осуществлен переход к новым представителям 1,3,4-тиадиазола. Установлено, что субстраты с родан-группой при нагревании и последующей обработкой с гидроксидом аммония превращаются в соответствующие производные тиомочевины.

5. Выявлено, что полученные триэфиры глицерина при низкой токсичности проявляют гипотензивную, желчегонную и спазмолитическую активность. Установлено, что введение этильного радикала в 1,3-ди(бензилокси)-2-пропанол приводит к уменьшению токсичности и усилению гипотензивной активности по сравнению с исходным продуктом.

Найдено, что препарат 4-этоксиметил-2,2-диэтоксиметил-1,3-диоксолан при концентрации 0.01% проявляет заметное стимулирующее действие на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы сорта «Добрый». На 3-й день при этой концентрации достигается 100%-ая всхожесть. А препарат 4-пропоксиметил-2,2-дипропоксиметил-1,3-диоксолан при концентрациях 0.001 и 0.01% проявляет заметное стимулирующее действие на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы сорта «Шарора». При концентрации 0.001% на 3-й день наблюдается 98%-ная всхожесть.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ

1. Кимсанов Б.Х., Расулов С.А., Рахманкулов Д.А., Хайдаров К.Х., Кимсанов А.Б., Арипжанова П.И. Синтез и свойства 1,3-диоксоланов на основе аминокликолей// Материалы 15-ой Международной конф. «Хим. реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Уфа, 2002.- Т.1- С.53.
2. Кимсанов Б.Х., Расулов С.А., Арипжанова П.И., Абдуразаков А., Мухамеджанов М.С. Алкиловые эфиры дибензилоксипропанола.//Вестник ТНУ, секция естественных наук-2002.-№4.-С.45-48.
3. Кимсанов Б.Х., Расулов С.А., Рахманкулов Д.А., Хайдаров К.Х., Кимсанов А.Б., Арипжанова П.И. Синтез и свойства 2-этокси-4-(диалкиламинометил)-1,3-диоксоланов//Башкир.хим.журн.-2002,т.9,№4-С.36-38.

4. Абдуразаков А., Расулов С.А., Кимсанов Б.Х., Мухамеджанов М.С., Арипжанова П.И. Синтез, превращение и свойства диэфиров глицерина с бензильным радикалом//Вестник ТНУ, секция естественных наук-2003.-№4.-С.12-15.
5. Рахмонкулов Д.А., Кимсанов Б.Х., Суюнов Р.Р., Зокиров А.М., Арипжанова П.И. Способы синтеза эпихлоргидрина и области его применения//Башкир.хим.журн.-2003,т.10.-№2-С.37-39.
6. Кимсанов Б.Х., Зокиров А.М., Арипжанова П.И.//Материалы научно-теоретической конф. профессорско-преподавательского состава ТНУ, посвященной Дню науки. Душанбе, 2003.-С.28-29.
7. Каримов М.Б., Асрарудин Гулзад, Арипжанова П.И., Раджабов С.И., Олимов Р.А. Синтез новых эфиров глицерина с остатками тиоциан-групп//Вестник ТНУ.2006.-№5.-С.156-159.
8. Каримов М.Б., Асрарудин Гулзад, Арипжанова П.И. Изучение реакции гидролиза 1-алкокси-3-хлорпропанолов-2//Материалы научно-теоретич. конференции «Современные проблемы физики конденсированных сред», посвященной памяти заслуженного деятеля науки Таджикистана, проф. Нарзуллаеву Б.Н.Душанбе.2007.-С.44-46.
9. Каримов М.Б., Асрарудин Гулзад, Арипжанова П.И., Олимов Р.А. Диеновый синтез в ряду циклических производных глицерина//Вестник ТНУ,2007.-№3.- С.167-169.
10. Каримов М.Б., Асрарудин Гулзад, Арипжанова П.И. Алкоксихлорпропанола удобные синтоны для органического синтеза. В кн.: Координационные соединения и аспекты их применения. Выпуск 5. Душанбе.2007.-С.61-63.
11. Асрарудин Гулзад., Арипжанова П.И., Каримов М.Б. Синтез и изучение, новых аминоксифиров пропандиола-1,2 //Вестник ТНУ, секция естественных наук-2009.-№1-(49).-С.162-165.
12. Асрарудин Гулзад, Арипджанова П.И., Каримов М.Б., Хабибуллаева О.К. Синтез и физиологическая активность новых 1,3-диэфиров-2-диметиламинометоксипропанонов.//Вестник ТНУ, секция естественных наук-2009.-№1-(49).С.143-146.
13. Асрарудин Гулзад, Арипжанова П.И., Каримов М.Б. Синтез новых эфиров глицерина с остатками диэтиламиноэтанола//Материалы научно-теорет. конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников, посвященной 18-ой годовщине независимости Республики Таджикистан и году памяти Имама Аъзама. Душанбе.2009.-С.65-68.
14. Олимов Р.А., Каримов М.Б., Арипжанова П.И., Хабибуллаева О.К., Мухамеджанов М.С. Синтез 2-фурил-4-(хлор)-алкоксиметил-1,3-диоксоланов //Вестник ТНУ-2010.- Т.59-№3.-С.231-234.

Разрешено к печати 24.11.2010 г.  
Сдано в набор 22,11,2010 г.  
Подписано в печать 25.11.2010 г.  
Формат 60×84 1/16. Тираж 100экз.  
Гарнитура литературная. Печать офсетная.

---

Отпечатано в типографии ТНУ  
734025, г. Душанбе, проспект Рудаки 17