

На правах рукописи

Олимов Рахмонали Амоналиевич

**СИНТЕЗ НА ОСНОВЕ α -МОНОЭФИРОВ
ГЛИЦЕРИНА И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ФИЗИКО-
ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ**

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 на кафедрах: «Высокомолекулярные соединения и химическая технология», «Органическая химия» и научно-исследовательской лаборатории «Химия глицерина» Таджикского национального университета.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Каримов Махмадкул Бобоевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, член- корр.
АН РТ, профессор
Куканиев Мухамадчо Ахмадович

кандидат химических наук
Гулов Тохир Ёрович

Ведущая организация: Таджикский государственный
медицинский университет им. Абуали
ибни Сино, кафедра биоорганической и
физколлоидной химии

Защита диссертации состоится “27” октября 2010 г. в 12⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета ДМ 047.003.01 в 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 “25” сентября 2010 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук**



Касымова Г.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Целенаправленный синтез новых классов органических соединений, с изучением связи между их структурой и биологическими свойствами является наиболее важным и обоснованным на основе которого могут быть созданы новые эффективные лекарственные средства и жизненно необходимые продукты.

В связи со сложностью их синтезов в литературе имеется ограниченное число исследований, направленных на изыскание полезных веществ на основе полуфункциональности глицерина.

Известны многочисленные работы, посвященные синтезу и изучению производных α -моноэфиров глицерина со спиртами, фенолами, аминами, жирными кислотами и др. классами органических соединений. На основе этих синтезов получено множество препаратов, обладающих фармакологическими свойствами. Среди них представляет интерес глицерат цинка, проявивший антиподагрические свойства, и 3-октадецилокси-1,2-диол (батиллол), который может служить для профилактики и лечения лучевой болезни.

В продолжение этих работ нами впервые изучены реакции взаимодействия α -моноэфиров глицерина с цианатом натрия, уксусным ангидридом, фурфуролом, оксидами, гидроксидами и карбонатами некоторых щелочноземельных и переходных металлов.

Целью работы является разработка и усовершенствование методов синтеза новых дикарбаматов, диацилокси-производных моноэфиров глицерина, 2-фурил-4-алкоксиметил-1,3-диоксаланов и на их основе производных тетрагидроэндоксифталевого ангидрида, глицератов двухвалентных металлов (магния, кальция, бария, цинка, кадмия, железа и кобальта).

Работа включает решение следующих основных задач:

- изучение реакции взаимодействия α -моноэфиров глицерина с цианатом натрия в присутствии газообразного хлористого водорода;
- синтез диацилокси-производных моноэфиров глицерина;
- поиск условия получения 2-фурил-4-алкоксиметил-1,3-диоксаланов и на их основе производных тетрагидроэндоксифталевого ангидрида;
- синтез производного эндоксифталазина на основе эндоксифталевого ангидрида;
- изучение реакции взаимодействия α -моноэфиров глицерина с некоторыми оксидами, гидроксидами и карбонатами щелочноземельных металлов;
- исследование реакции взаимодействия α -моноэфиров глицерина с некоторыми оксидами, гидроксидами и карбонатами переходных металлов;
- поиск областей практического применения некоторых глицератов двухвалентных металлов.

Научная новизна работы:

- выявлены условия протекания реакции взаимодействия α -моноэфиров глицерина с цианатом натрия в присутствии газообразного хлористого водорода;

- разработаны методика синтеза новых диацилоксипроизводных моноэфиров глицерина на основе α -моноэфиров глицерина и уксусного ангидрида, а также хлорангидрид уксусной кислоты;

- выявлены условия синтеза 2-фурил-4-алкоксиметил-1,3-диоксоланов и на их основе производных тетрагидроэндоксифталевого ангидрида;

- установлена зависимость реакционной способности эндоксифталевого ангидрида от температуры реакционной среды, соотношения реагирующих компонентов;

- разработаны методики синтеза новых глицератов некоторых щелочноземельных и переходных металлов и выявлены оптимальные условия протекания реакции взаимодействия α -моноэфиров глицерина с некоторыми оксидами, гидроксидами и карбонатами щелочноземельных и переходных металлов.

Практическая значимость работы:

синтезированные соединения обладают выраженной биологической активностью: четыре вещества, относящиеся к 2-фурил-4-алкоксиметил-1,3-диоксоланам в дозе 5-10 и 10-25 мг\кг положительно влияют на сердечно-сосудистую систему и снижают артериальное давление в среднем на 10-30мм.рт.ст.

Глицераты переходных металлов положительно влияют на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы сортов «Шарора» и «Добрый».

На защиту выносятся:

- разработанные методики синтеза новых дикарбаматов, диацильных эфиров, 1,3-диоксоланов и тетрагидроэндоксифталевого ангидрида на основе α -моноэфиров глицерина;

- разработанные на основе α -моноэфиров глицерина методики синтеза глицератов магния, кальция, бария, цинка, кадмия, железа и кобальта;

- результаты исследования процесса взаимодействия α -моноэфиров глицерина с некоторыми оксидами, гидроксидами и карбонатами щелочноземельных и переходных металлов;

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

Апробация работы. Материалы диссертационной работы доложены на конференциях молодых ученых ТГНУ «Молодые ученые и современная наука».- (Душанбе, 2002), XXI Международной Чугаевской конференции «Координационная химия» (Киев, 2003 г.), ежегодных научных конференциях профессорско-преподавательского состава Таджикского национального Университета (Душанбе, 2004-2010 г.г.); научно-теоретической конференции

«Координационные соединения и аспекты их применения» (Душанбе, 2007г.); Международной научной конференции «Координационные соединения и аспекты их применения», посвященной 50-летию химического факультета (Душанбе, 2009 г.), IV Международной научно-практической конференции «Перспективы развития науки и образования» (Душанбе, 2010).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 5 статей и 12 тезисов докладов.

Вклад автора в работы, выполненные в соавторстве и включенные в диссертацию, состоял в постановке задачи исследования, определении путей и методов их решения, получении и обработке большинства экспериментальных данных, анализе и обобщении результатов экспериментов, формулировке основных выводов и положений диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 114 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов; включает 10 рисунков, 16 таблиц и список литературы из 159 наименований.

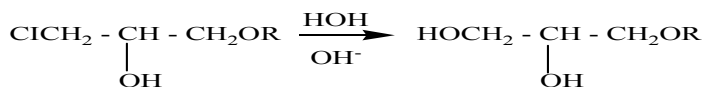
КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. α -Моноэфиры глицерина

В качестве исходных продуктов для синтеза целевых соединений использовали различные α -моноэфиры глицерина (1-5).

Для препаративных целей синтеза α -моноэфиров глицерина широко используются как методы защиты гидроксильных групп глицерина.

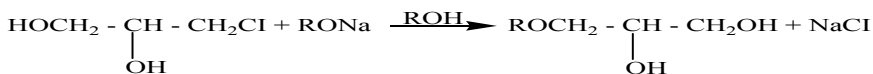
Нами синтезирован ряд моноэфиров глицерина по разработанной методике, путем гидролиза алкоксилор-2-пропанолов с применением щелочных агентов (NaOH, NaHCO₃, Na₂CO₃):



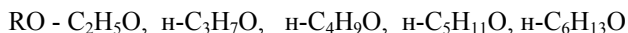
Полнота протекания гидролиза подтверждалась методом ИК-спектроскопии, сравнением характерных полос поглощения исходных и конечных продуктов реакции. При этом наблюдается исчезновение полосы поглощения, характеризующей группу C-C1 (760-750 см⁻¹) исходных продуктов и появление широкой полосы поглощения в области 3500-3480 см⁻¹, относящейся к гидроксильным группам соответствующего диола – конечного продукта.

По этой методике нами также синтезированы моноэфиры глицерина с радикалами C₂-C₆.

Достоверность полученных соединений подтверждена проведением встречных синтезов, с использованием α -монохлоргидрина глицерина и алкоколятов предельных спиртов по схеме:



1-5



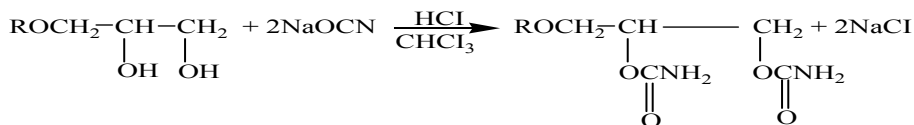
Физико-химические константы соединений, полученных двумя независимыми способами, были идентичны. Чистоту полученных эфиров контролировали методом ТСХ. В качестве проявителя использовали пары йода.

Полученные α -моноэфиры глицерина (C_2 - C_6) представляют собой бесцветные, сиропообразные без запаха жидкости, устойчивые при хранении, хорошо растворимы в органических растворителях и в воде.

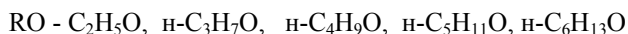
2. СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ α - МОНОЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА

2.1. Синтез уретана (карбамата) на основе α - моноэфиров глицерина

Известно, что уретаны (карбаматы) обладают высокой биологической активностью и успешно применяются в качестве эффективных транквилизаторов. Нами синтезированы дикарбаматы действием на α -моноэфиры глицерина цианитом натрия в присутствии газообразного хлористого водорода в среде хлороформа по реакции:



6-10



По нашему предположению процесс протекает, следующим образом:

- соли изоциановой кислоты - цианаты (MeOCN), используются как исходные вещества во многих синтезах;
- очевидно, натриевая соль циановой кислоты, под действием HCl , быстро выделяет циановую кислоту, которая переходит в изоциановую и в такой форме реагирует с α -алкокси глицерином.

Изучение этой реакции показало, что процесс образования дикарбаматов протекает гладко при температуре -8 -5°C и мольном соотношении реагентов 1:2 в течение 20-23 часов. В этих условиях выход целевого продукта составляет 81:89%, который резко снижается с уменьшением количества пропускаемого HCl из-за прекращения выделения циановой кислоты из ее соли. С увеличением температуры реакции выше -5°C побочные процессы замедляют образование уретанов.

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

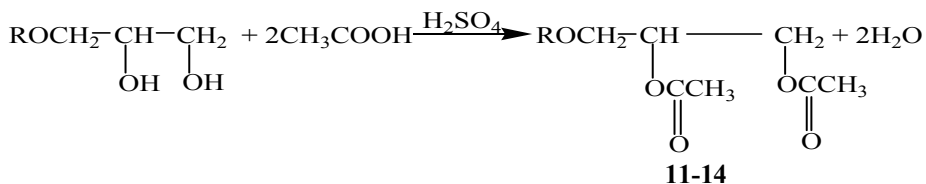
Состав, и строение выделенных дикарбаматов подтверждены методами элементного анализа, ИК и ПМР-спектроскопией. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на силуфоловых пластинках промышленного образца, в системах этанол-пиридин (1:1), хлороформ-уксусная кислота-ацетон (5:1:1), проявителем служили пары йода.

Для подтверждения достоверности строения полученных карбаматов, нами осуществлен встречный синтез, с применением реакции 3-алкоксипропандиолов–1,2 с мочевиной при нагревании. Полученные соединения по основным физико-химическим показателям были идентичными с соединениями синтезированными на основе цианата натрия. Однако, при использовании мочевины выход карбаматов был невысокий (25-27%), что связано с жесткими условиями проведения синтеза (125-160°C и мольном соотношении 1:4).

В ИК- спектрах всех изученных образцов отсутствовала полоса поглощения в области 3500-3480 см⁻¹, характерная для ОН-групп, что свидетельствует о полноте протекания реакции. В ИК- спектрах присутствовали полосы поглощения, характерные для валентных колебаний в области 1710-1695 см⁻¹ -О-CONH₂ группы, относящиеся к карбаматам. В спектрах ПМР сигнал протонов ОН-группы не обнаружен, а сигнал протонов -NH₂-группы проявлялся в виде синглета, в области 7, 35-7,38 м.д.

2.2. Изучение реакции взаимодействия α- моноэфиров глицерина с уксусной кислотой

Анализ литературных данных показывают, что в последнее время исследователи уделяют особое внимание синтезу и изучению новых производных глицерина, содержащих в своей молекуле остатки уксусной кислоты. Нами изучена реакция взаимодействия 3-алкоксипропандиолов–1,2 с уксусной кислотой, сведения о которой отсутствуют в литературе. Данная реакция проводилась по двум соседним функциональным группам:



где: RO –C₂H₅O, n-C₃H₇O, n-C₄H₉O, n-C₅H₁₁O.

Взаимодействие 3-алкоксипропандиолов–1,2 с ледяной уксусной кислотой протекало в среде бензола при температуре кипения раствора и мольном соотношении реагирующих веществ 1:2,2. В качестве катализатора была

использована серная кислота. Образующая вода отгонялась в виде азеотропной смеси.

Индивидуальность полученных соединений проводилась определением n_D^{20} , d_4^{20} расчетом MR_D , ИК и ПМР спектроскопией. Чистота полученных 3-алкоксипропил-1,2-диатцетатов контролировалась методом ТСХ на силуфоле промышленного образца в хроматографических системах: хлороформ-метанол (60:13), н-бутанол-вода-уксусная кислота (100:50:15), бензол-ацетон-уксусная кислота (100:50:2); проявителем служили пары йода и ГЖХ.

Появление в ИК-спектрах полос поглощения в области 1743-1716 cm^{-1} , характерных для (C=O) группы и исчезновение полос в области 3500-3480 cm^{-1} характерных для OH –групп, свидетельствовало о полноте протекания реакции и получении калигенных соединений. В спектрах ПМР сигнал протонов O-COCH₃ групп проявлялся в виде синглета, в области 2,20-2,23 м.д. Выход целевых продуктов составлял 83-87%.

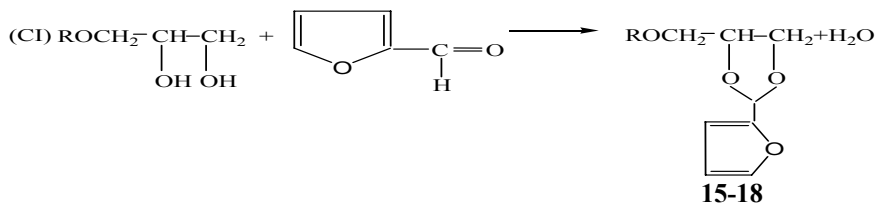
2.3. Синтез 2-фурил-4-(хлор)-алкоксиметил-1,3-диоксоланов

На основе моноэфиров глицерина можно получить гетероциклические производные диоксоланового ряда. Производные 1,3 – диоксоланов нашли практическое применение в качестве фармакологически активных препаратов и регуляторов роста растений.

Фурфурол служит исходным сырьём для получения антимикробных препаратов группы нитрофуранов, таких как фурацилин и др.

Нами изучена реакция взаимодействия 3-алкоксипропандиолов – 1,2 с фурфуролом, с целью получения новых производных фурфуролов.

Реакцию α-моноэфиров глицерина и фурфуrolа проводили в присутствии катализатора SnCl₄ в бензоле при температурах 45-50°C, при соотношении реагентов: α-моноэфиров глицерина: фурфурол: катализатор 2:1:0,05 в течение 2,5 часов по схеме:



где: RO –C₂H₅O, н-C₃H₇O, н-C₄H₉O, н-C₅H₁₁O

Индивидуальность полученных новых соединений подтвердилась элементным анализом, определением n_D^{20} , d_4^{20} , MR_D , ИК и ПМР спектроскопией.

В ИК-спектрах изученных образцов присутствовали полосы поглощения в области 1135-1020 cm^{-1} характеризующие –C-O-C- группы (диоксоланового

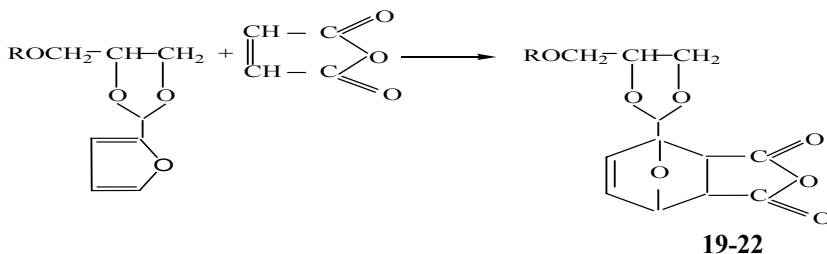
кольца), 1263 см^{-1} характерные для валентных колебаний фуранового кольца. и отсутствовала полоса поглощения, характерная для валентных колебаний OH-группы в области $3500\text{-}3480\text{ см}^{-1}$; в спектрах ПМР сигналы протонов: $5,97$ (д, 1H, $4\text{CH}_{\text{фур.}}$); $6,13$ (д, 1H, $3\text{CH}_{\text{фур.}}$); $7,15$ (д, 1H, $5\text{CH}_{\text{фур.}}$) свидетельствуют о полноте протекания реакции.

2.4. Реакция Дильса-Альдера на основе 2-фурил-4-алкоксиметил-1,3-диоксоланов и малеинового ангидрида

Полученные нами 2-фурил-4-алкоксиметил-1,3-диоксоланы, использованы в качестве диенового компонента в реакции Дильса-Альдера.

Реакция проводилась с целью получения биологически активных полициклических систем из первоначально взятых за основу моноэфиров глицерина.

Конденсацию диоксоланов с малеиновым ангидридом осуществляли по схеме:



где: RO – $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, $\text{n-C}_3\text{H}_7\text{O}$, $\text{n-C}_4\text{H}_9\text{O}$, $\text{n-C}_5\text{H}_{11}\text{O}$.

Реакция взаимодействия 2-фурил-4-алкоксиметил 1,3-диоксоланов с малеиновым ангидридом протекала быстро (3-4 мин.) при температуре 20°C , что говорит о большой реакционной способности взятого диоксолана.

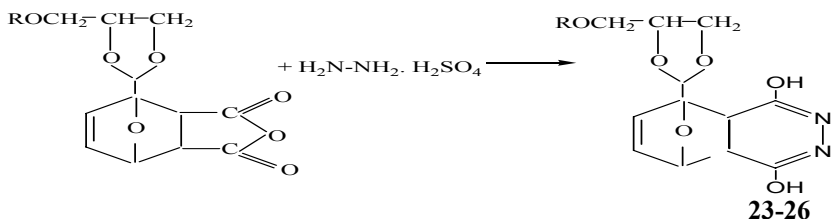
Полученный 5-алкоксиметил-2(1',2',3',6'-тетрагидро-3,6-эндоксифтолевый ангидрид – 3'-ил) 1,3-диоксолана представлял собой белое кристаллическое вещество с четкой температурой плавления, чистота соединений контролировалась методом ТСХ. Состав и строение доказывали методами элементного анализа и ИК – спектроскопии. Выход конечных продуктов составлял 85-89%.

2.4. 1. Синтез эндоксифталазинов на основе эндоксифталевого ангидрида

Известно, что ряд производных фаталазина – «апресин» и «непроссол» нашли успешное применение в медицине в качестве сильных гипотензивных средств. Являясь производными гидразинилфталазина, они обладают также адренолитическими свойствами и предупреждают повышение кровяного давления.

С целью получения новых биологически активных веществ, содержащих остатки фталазина, нами проведен синтез таких соединений путем конденсации 5-алкоксиметил-2(1',2',3',6'-тетрагидро-3,6-эндоксифталевого ангидрида-3'-ил)-1,3-диоксоланов с гидразинсульфатом в среде абсолютного бензола при температурах 70-75⁰С с выходом целевого продукта 83:87%.

Общая реакция проходила по схеме:



где: RO –C₂H₅O, n-C₃H₇O, n-C₄H₉O, n-C₅H₁₁O.

Синтезированные новые производные 5-алкоксиметил-2(1',4'-дигидрокси-5',8',9',10'-тетрагидро-5',8'-эндоксифталазин-8'-ил)-1,3-диоксоланов представляют собой белые кристаллические вещества с четкой температурой плавления, хорошо растворяются в воде, низших спиртах, ДМФА, ДМСО и т.д.

Состав, строение и чистота полученных веществ подтверждены методами ИК-спектроскопии, элементного анализа и ТСХ.

В ИК спектрах полученных соединений имеются полосы поглощения: 1795-1785 см⁻¹ и 1310-1285см⁻¹, характерные для колебаний фрагментов ангидрида фталевоы кислоты; 1100-1080см⁻¹ характерные для колебаний (СО-С-ОС)- группировки, 2980см⁻¹ характерные для колебаний (=СН)-группы, 3475-3450 см⁻¹ характерные для валентных колебаний гидроксильной группы и 1650-1640 см⁻¹ характерные для валентных колебаний (-С=N-) групп.

2.5. СИНТЕЗ ГЛИЦЕРАТОВ НА ОСНОВЕ α-МОНОЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА

2.5.1. Синтез глицератов некоторых щелочноземельных металлов

2.5.1.1. Синтез глицератов магния

В настоящее время большое внимание исследователей направлено на синтез и поиск новых синтетических биологически активных соединений. В качестве исходных продуктов используют α-моноэфиры глицерина и его различные производные, которые относятся к одним из наиболее реакционноспособных классов органических соединений.

На основе α - моноэфиров глицерина нами разработан общий подход для получения глицерат металлов. Реакцию взаимодействия α -моноэфиров глицерина с окисью магния осуществляли по схеме:



где: RO –C₂H₅O, n-C₃H₇O, n-C₄H₉O, n-C₅H₁₁O.

Взаимодействие α - моноэфиров глицерина с окисью магния в среде различных растворителей показало, что при температуре 120-230°C и мольном соотношении реагирующих веществ 1:1 процесс протекает удовлетворительно в течение 20-30 часов, с выходом целевого продукта 69:74%. Образующая вода отгонялась в виде азеотропной смеси.

Синтезированные глицераты магния представляют собой кристаллические вещества с четкой температурой плавления. Они не растворяются в воде, количественно растворяются в ДМФА, ТГФ и диоксане.

Состав и строение синтезированных веществ подтверждены методами элементного анализа и ИК-спектроскопии. Чистота синтезированных веществ контролировалась ТСХ.

В ИК-спектрах синтезированных веществ наблюдается исчезновение полосы поглощения в области 3500-3400см⁻¹, характеризующей OH- группу исходного продукта и появление новых полос поглощения в области 548-555 см⁻¹ характерных для колебаний (-O-Mg-O-) группы.

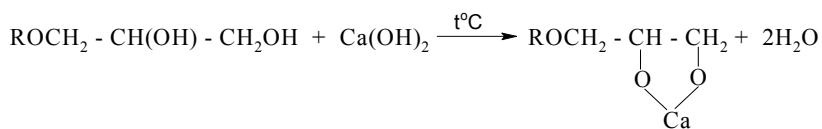
2.5.1.2. Синтез глицератов кальция

Кальций является одним из составных частей животного организма. Он входит в состав костей и зубов: содержится в нервной ткани, в мышцах, крови, влияет на свертываемость крови.

Соли кальция приобрели большое значение в современной медицине: введение их растворов усиливает жизнедеятельность клеток, укрепляет некоторые структурные элементы костей. С уменьшением в крови ионов кальция повышается возбудимость мышц, что нередко приводит к судорогам. Суточная потребность человека в кальции около 0,7 г.

Многие кальцийсодержащие органические соединения, которые выполняют важную функцию в процессе обмена веществ и функционирование костных клеток остались пока неизученными. Поэтому синтез и изучение глицератов кальция имеет непосредственное отношение к этим веществам.

Реакция взаимодействия 3-алкоксипропандиолов-1,2 с гидроксидом кальция осуществлялась по схеме:



31-34

где: RO –C₂H₅O, н-C₃H₇O, н-C₄H₉O, н-C₅H₁₁O.

Изучение этой реакции в среде растворителей показало, что при температуре 180-260°C и мольном соотношении реагентов 1:1 процесс протекает удовлетворительно в течение 15-25 часов, с выходом 65:69%.

Синтезированные глицераты кальция представляют собой кристаллические вещества с четкой температурой плавления, не растворимые в воде, плохо растворяются в ДМФА, ТГФ и диоксане.

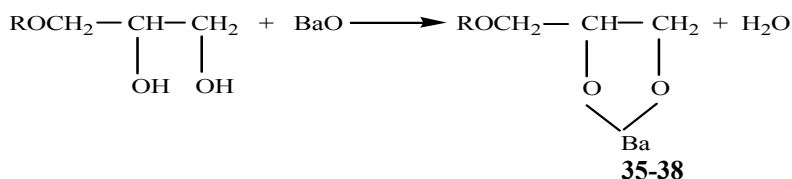
Состав и строение синтезированных веществ подтверждали методами элементного анализа и ИК-спектроскопии. Чистоту полученных веществ контролировали методом ТСХ.

В ИК-спектре синтезированных веществ наблюдается исчезновение полосы поглощения в области 3500-3400см⁻¹, характеризующей ОН- группы исходного продукта и появление новых полос поглощения в области 500-510см⁻¹ характерные для колебаний (-О-Са-O-) группы.

2.5.1.3. Синтез глицератов бария

Среди многочисленных производных глицерина простые моноэфиры обладают заметной биологической активностью и ряд из них рекомендован в качестве эффективных лекарственных средств. Особенно важной является их роль в протекании сложных физиологических процессов в организме животных и растений.

Реакцию взаимодействия 3-алкоксипропандиолов-1,2 с оксидом бария проводили по схеме:



35-38

где: RO –C₂H₅O, н-C₃H₇O, н-C₄H₉O, н-C₅H₁₁O.

Изучение этого превращения в среде растворителей показало, что при температуре 180 -250°C и мольном соотношении реагентов 1:1 наблюдается

удовлетворительное протекание процесса в течении 18-30 часов. Выход глицератов составлял 63-71%.

Состав и строение синтезированных веществ подтверждены методами элементного анализа, ИК-спектроскопией. Чистота их контролировалась ТСХ.

В ИК-спектрах синтезированных веществ наблюдалось исчезновение полосы поглощения в области $3500-3400\text{см}^{-1}$, характеризующей ОН- группы исходного продукта и появление новых полос поглощения в области $440-453\text{см}^{-1}$ характерных для группы (-O-Ba-O-).

Синтезированные глицераты бария представляют собой кристаллические вещества с четкой температурой плавления, не растворимые в воде, количественно растворяются в ДМФА, ТГФ и диоксане.

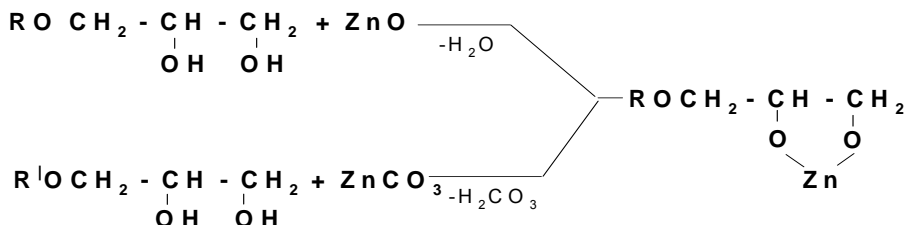
2.5.2. Синтез глицератов некоторых переходных металлов

2.5.2.1. Синтез глицератов цинка

Микроэлемент цинк в качестве кофермента участвует в широком спектре реакций биосинтеза белка (более 70) и метаболизма нуклеиновых кислот (включая процессы репликации ДНК и транскрипции), обеспечивающих, в первую очередь, рост и половое созревание организма. При этом цинк, наряду с марганцем, является специфическим микроэлементом, влияющим на состояние половой функции, а именно на активность некоторых половых гормонов, сперматогенезе, развитие мужских половых желез и вторичных половых признаков. Кроме того, в последнее время рассматривается роль цинка в предотвращении гипертрофических процессов в предстательной железе.

Как известно, цинк, кобальт, марганец, железо входят в состав активных центров металлопротеиназы (коллагеназы, эластазы, катепсина G), а также эндогенных ингибиторов протеиназы (цистатины, б₁-антитрипсина, б₂-макроглобулина).

Поэтому, нами с целью получения потенциально биологически активных соединений была изучена реакция взаимодействия 3-алкоксипропандиолов-1,2 с оксидом цинка по схеме:



39-42

Где: RO - C₂H₅O, n-C₃H₇O, n-C₄H₉O, n-C₅H₁₁O. R'O - C₂H₅O, n-C₃H₇O

Изучение этого превращения в среде растворителей показало, что при температуре 120-260 °С и соблюдении мольного соотношения α-моноэфиров глицерина и оксида цинка равным 1:1 наблюдается удовлетворительное протекание процесса в течение 25-35 часов с выходом целевого продукта 73:77%.

Выявлено, что с увеличением объема алкильного радикала выход конечного продукта уменьшается. Возможно это связано с тем, что положительный индукционный эффект алкильного радикала уменьшает реакционную способность гидроксильных групп или подвижность водорода гидроксильных группы моноэфиров глицерина.

Данные результаты подтверждены также встречным синтезом с использованием α - моноэфиров глицерина и карбоната цинка при температуре 160°С.

Константы соединений, полученные этими двумя независимыми способами, оказались идентичными.

Синтезированные глицераты цинка представляют собой кристаллические вещества с четкой температурой плавления, не растворимые в воде, количественно растворяются в ДМФА и ТГФ.

Состав и строение синтезированных веществ подтверждены методами элементного анализа, ИК-спектроскопии. Чистота полученных веществ контролировалась ТСХ.

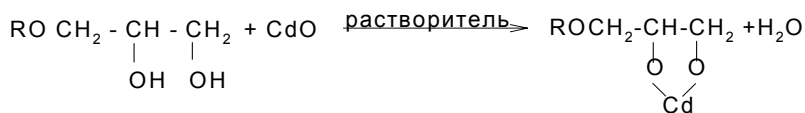
В ИК-спектре синтезированных веществ наблюдается исчезновение полосы поглощения в области 3500-3400см⁻¹, характеризующей валентные колебания ОН-группы исходного продукта и появление новых полос поглощения в области 477-485 см⁻¹ характерных для группы (-O-Zn-O-).

2.5.2.2. Синтез глицератов кадмия

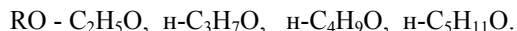
Наряду с такими металлами как цинк, кобальт, железо выполняющими важные функции в живом организме следует рассматривать и кадмий.

Несмотря на его токсичность, доказано, что кадмий микроэлемент, жизненно необходимый для развития живых организмов. Функции его пока неясны. Однако известно, что подкормка растений солями кадмия благоприятно сказывается на их развитии.

Поэтому, нами с целью получения биологически активных соединений кадмия была изучена реакция взаимодействия 3-алкоксипропандиолов-1,2 с оксидом кадмия по схеме:



43-46



При тщательном изучении реакции в среде различных растворителей, показано, что при температуре 130-260 °С и мольном соотношении реагентов наблюдается удовлетворительное протекание процесса в течении 27-39 часов с выходом целевого продукта 73:75,5%.

Установлено, что с увеличением объема алкокси - радикала выход конечного продукта постепенно уменьшается.

Синтезированные глицераты кадмия представляют собой кристаллические вещества с четкой температурой плавления.

Состав и строение полученных веществ подтверждены методами элементного анализа и ИК- спектроскопией. Чистота их контролировалась ТСХ.

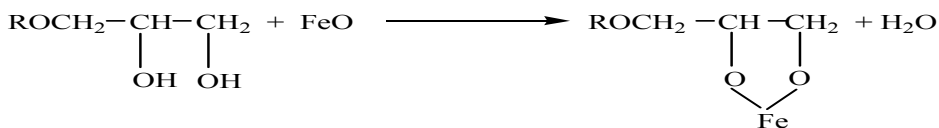
В ИК-спектрах синтезированных веществ наблюдалось исчезновение полосы поглощения в области 3500-3400см⁻¹, характеризующей ОН- группы исходного продукта и появление новых полос поглощения в области 460-445см⁻¹ характерных для (-O-Cd-O-) группы.

2.5.2.3. Синтез глицератов железа (II)

Анализ литературных данных показывает, что эфиры глицерина нашли применение в медицине и сельском хозяйства, в различных отраслях науки и техники. Природные эфиры глицерина являются эффективными субстратами и ингибиторами ферментативных систем, свойства которых усиливаются, если в молекулы производных глицерина входит ряд жизненно важных металлов, таких как: кальций, кобальт, цинк, железо и т.п.

Недостаток железа в организме может привести к развитию анемии, нарушению газообмена клеточного дыхания, то есть фундаментальных процессов обеспечивающих жизнь. Развитию железодефицита способствуют: недостаточное поступление в организм железа в усвояемой форме, понижение секреторной активности желудка, дефицит витаминов (особенно В₁₂, фолиевой и аскорбиновой кислот) и ряд заболеваний, вызывающих кровопотери.

В связи с этим представляло интерес изучить реакции взаимодействия ряда моноэфиров глицерина с оксидом железа. Реакцию взаимодействия α- моноэфиров глицерина с оксидом железа проводили по следующей схеме:



47-50

RO - C₂H₅O, n-C₃H₇O, n-C₄H₉O, n-C₅H₁₁O

Изучение этого превращения в среде растворителей показало, что при температуре кипения этих растворителей и соблюдение мольного соотношения реагентов 1:1 наблюдается удовлетворительное протекание процесса в течение 26-52 часа с выходом 69-73%.

Синтезированные глицераты железа (II) представляют собой кристаллические вещества с красноватым оттенком, не растворимые в воде, плохо растворяются в ДМФА, ТГФ.

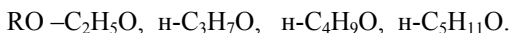
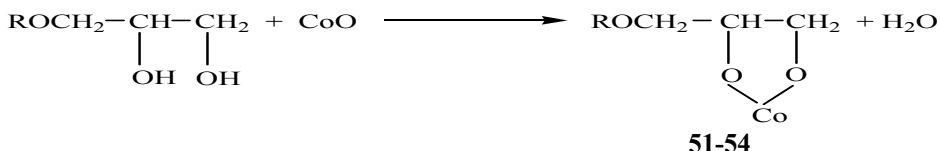
Состав и строение полученных соединений доказано элементным анализом и ИК- спектроскопией. Чистота полученных веществ контролировалась ТСХ на силикофольных пластинках.

В ИК - спектре синтезированных веществ наблюдается исчезновение полосы поглощения в области $3500-3400\text{см}^{-1}$ характеризующей ОН- группы исходного продукта и появление новых полос поглощения в области $480-473\text{см}^{-1}$ характерных для группы (-O-Fe-O-).

2.5.2.4. Синтез глицератов кобальта (II)

Кобальт относится к числу микроэлементов постоянно присутствующих в тканях растений и животных. Некоторые наземные растения и морские водоросли способны накапливать кобальт. Кобальт участвует в важнейших процессах организма — кроветворении, функциях нервной системы и печени, ферментативных реакциях.

С целью получения новых биологически активных соединений, нами была изучена реакция взаимодействия 3-алкоксипропандиолов-1,2 с оксидом кобальта по схеме:



Изучение этого превращения в среде растворителей показало, что при температуре 140-250 °С и соблюдении мольного соотношения α-моноэфиров глицерина и оксида кобальта 1:1 наблюдается удовлетворительное протекание процесса в течение 25-35 часов. В этих условиях выход целевого продукта составляет 67-71%

Выявлено, что с увеличением объема алкильного радикала выход конечного продукта уменьшается. Предполагается что положительный индукционный эффект алкильного радикала понижает реакционную способность гидроксильных групп моноэфиров глицерина.

Синтезированные глицераты кобальта (II) представляют собой кристаллические вещества с четкой температурой плавления, не растворимые в воде, количественно растворяются в ДМФА, ТГФ, диоксане.

Состав и строение полученных веществ охарактеризованы данными элементного анализа, ИК-спектроскопией. Чистота полученных соединений контролировалась методом ТСХ в системах этанол-пиридин (1:1), хлороформ - уксусная кислота-ацетон (5:1:1), проявитель - пары йода.

В ИК-спектре синтезированных веществ наблюдается исчезновение полосы поглощения в области $3500-3400\text{см}^{-1}$, характерной для ОН- групп исходного продукта и появление новых полос поглощения в области $507-495\text{см}^{-1}$ характерные для (-О-Со-О-) группы.

2.6. Поиск путей практического применения некоторых синтезированных соединений

2.6.1. Фармакологическая активность 2-фурил-4-алкоксиметил-1,3-диоксоланов

Известно, что соединения 1,3-диоксоланового ряда относятся к веществам, обладающим выраженной биологической активностью.

С целью выявления фармакологической активности некоторых из синтезированных нами соединений были исследованы 4 производные (15-18) 1,3-диоксоланов.

Вещества вводились внутривенно и внутрибрюшинно в виде 1-3%-ных растворов в воде или твине – 80.

Общее действие и токсичность соединений изучали в опытах на белых мышах массой 17-24 г при внутрибрюшинном введении. Вещества вводились из расчета от 100 до 1500 мг/кг массы тела с интервалом между дозами 50-100 мг/кг.

При определении общего действия и токсичности установлено, что данные соединения вызывают угнетение центральной нервной системы, животные становятся вялыми, малоподвижными, принимают боковое положение. LD_{50} этих соединений составляет 400-1500 мг/кг, в то время как LD_{50} папаверина равна 150-200 мг/кг. массы тела. На основании этих данных можно судить о том, что исследованные соединения являются малотоксичными.

Влияние препаратов на сердечно-сосудистую систему изучали в острях опытах на наркотизированных кошках. Вещества вводили внутривенно в дозе 3-5-10-25 мг/кг массы тела. Папаверин в дозе 1-2-5-10 мг/кг снижает артериальное давление в среднем на 10-30 мм.рт.ст., а продолжительность действия сохраняется при этом в течение 35-60 мин. эффект наиболее выражен в дозе 5-10 мг./кг.

Для выявления кураре-эффекта изучаемых препаратов была использована методика Н. Dale ,W. Feldberg, N Vogt.

Степень снижения артериального давления у соединений 9-12 близка к аналогичному эффекту папаверина. Полученные данные по токсичности свидетельствуют о том, что с увеличением радикалов в данном ряду соединений на CH_2 -группу наблюдается уменьшение их токсичности. Данные соединения следует отнести к малотоксичным веществам.

2.6.2. Физиологическая активность некоторых глицератов кадмия

Ряд препаратов на основе производных глицерина нашли применение для лечения сахарного диабета, гипертонической болезни, в качестве стимуляторов роста растений.

Нами проведены исследования по выявлению физиологической активности некоторых глицератов кадмия.

Испытания проводились на семенах пшеницы сортов «Шарора», «Добрый», а проращивание осуществлялось в чашках Петри на фильтрованной бумаге при 25⁰С с использованием водных растворов глицератов кадмия в следующих концентрациях: 0,1%, 0,01%, 0,001%.

Таблица 1
Влияние некоторых глицератов кадмия на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы сорта «Шарора»

№ П/н	Испытуемые препараты	Шифр	Концентрация, %	Всхожесть по дням, %		
				3-й x±Sx	5-й x±Sx	8-й x±Sx
1	H ₂ O		дист.	59,0±3,9	67,1±4,2	79,8±6,5
2	ИУК		0,001	67,3±1,4	73,3±2,5	77,0±5,7
			0,01	63,3±0,8	71,3±1,3	75,3±1,6
			0,1	53,3±2,8	59,3±2,0	67,5±3,3
3	ГМК		0,001	70,3±2,8	73,0±2,3	93,0±2,3
			0,01	67,5±1,8	71,3±4,3	89,6±2,6
4	ГБ		0,001	57,3±3,8	67,3±2,6	71,3±2,6
			0,01	47,5±2,9	53,0±3,2	69,5±1,3
5	C ₅ H ₁₀ O ₃ Cd	O-1	0,001	73,7±1,1	79,5±6,3	87,3±2,2
			0,01	67,6±4,1	75,3±3,3	81,6±1,1
			0,1	53,3±1,9	69,6±1,9	73,2±2,9
6	C ₆ H ₁₂ O ₃ Cd	O-2	0,001	77,5±4,9	83,7±2,9	89,3±5,9
			0,01	65,3±2,1	79,5±0	85,5±8,3
			0,1	65,3±3,1	69,5±1,1	75,1±5,8
7	C ₇ H ₁₄ O ₃ Cd	O-3	0,001	85,3±4,9	89,2±2,9	91,6±4,1
			0,01	80,0±1,9	83,1±1,1	87,2±3,9
			0,1	73,5±11	81,4±1,4	83,9±2,1

Полученные результаты приведены в табл. 1 и 2.

В качестве контроля были использованы дистиллированная вода, растворы гиббериллина (ГБ), индолилуксусной кислоты (ИУК) в качестве стимуляторов роста, а гидразида малеиновой кислоты (ГМК) в качестве

ингибитора прорастания. На 8-ой день проращивания проводились измерения проростков, корневой системы, а также подсчет числа междоузлий.

Математическая обработка полученных результатов проводилась по Рокицкому, ГОСТ 12038-84 «Методы определения всхожести».

Таблица 2

Влияние некоторых глицератов кадмия на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы сорта «Добрый»

№№ П/п	Испытуемые препараты	Шифр	Концентрация, %	Всхожесть по дням, %		
				3-й х±Sx	5-й х±Sx	8-й х±Sx
1	H ₂ O		дист.	45,5±1,1	57,5±6,8	67,1±3,9
2	ИУК		0,001	33,3±1,4	43,3±2,5	56,0±5,7
			0,01	62,3±0,8	72,3±1,3	94,6±1,6
			0,1	65,3±2,8	76,3±2,0	78,0±3,3
3	ГМК		0,001	82,3±1,8	88,0±4,6	90,6±2,6
			0,01	85,3±2,8	96,0±2,3	96,0±2,3
4	ГБ		0,001	80,2±3,8	87,3±2,6	89,3±2,6
			0,01	62,5±2,6	77,0±3,2	98,6±1,4
5	C ₃ H ₁₀ O ₃ Cd	O-1	0,001	69,7±6,6	85,4±6,3	87,5±2,2
			0,01	78,6±4,1	83,3±3,3	85,2±1,1
			0,1	75,3±1,9	78,5±1,9	83,2±2,9
6	C ₆ H ₁₂ O ₃ Cd	O-2	0,001	77,3±2,9	78,9±2,9	78,9±1,1
			0,01	78,1±2,9	80,3±3,9	83,1±2,6
			0,1	76,5±1,9	83,2±2,9	86,6±1,1
7	C ₇ H ₁₄ O ₃ Cd	O-3	0,001	80,4±2,0	83,1±1,9	85,2±1,1
			0,01	79,1±1,2	81,9±1,9	83,7±1,1
			0,1	73,1±1,1	75,5±3,0	83,1±1,6

Из таблицы видно, что стимулирующее действие препарата наблюдается при слабых концентрациях, а ингибирующий эффект - при высоких концентрациях.

Испытания на выявление фармакологической активности проводились в лаборатории фармакологии Института химии им. В.И.Никитина АН Республики Таджикистан под руководством академика АН РТ, д.м.н., профессора Хайдарова К.Х. за что автор выражает ему искреннюю благодарность.

Физиологическую активность проводили в лаборатории «Генетика» научно-исследовательского Института Таджикского национального университета под руководством д.б.н., профессора Бободжонова В.А., за что автор выражает ему искреннюю благодарность.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны пути синтеза и изучены физико-химические и биологические свойства новых производных глицерина на основе α -моноэфиров глицерина, что в совокупности является определённым вкладом в развитие органической химии.
2. Осуществлено изучение реакции взаимодействия α -моноэфиров глицерина с цианатом натрия. Установлено, что в интервале температур $-8-5^{\circ}\text{C}$ протекает процесс с образованием дикарбаматов.
3. На основе реакции α -моноэфиров глицерина с ледяной уксусной кислотой, детально изучена реакция ацетилирования, и получен ряд новых диацетокси - производных моноэфиров глицерина.
4. Выявлены наиболее оптимальные условия синтеза новых производных 1,3-диоксоланов в реакции α -моноэфиров глицерина с фурфуролом. Установлено, что данный процесс протекает гладко при температуре $45-50^{\circ}\text{C}$ в присутствии катализатора SnCl_4 , с выход конечного продукта 68-79 %.
5. С применением реакции Дильса-Альдера впервые предложены методы синтеза гетероциклических систем на основе фурилсодержащих производных 1,3- диоксолана и малеинового ангидрида с выходом аддуктов до 89%. Использование последнего в реакции с гидразинсульфатом, дала возможность перехода к новым конденсированным системам ряда фталазина.
6. Разработаны методики синтеза новых глицератов некоторых щелочноземельных и переходных металлов; выявлены условия протекания реакции взаимодействия α -моноэфиров глицерина с некоторыми оксидами, гидроокисидами и карбонатами щелочноземельных и переходных металлов.
7. Получены и охарактеризованы 48 новых соединений, среди которых выявлены вещества, обладающие гипотензивной, спазмолитической, росторегулирующей активностью, при низкой токсичности. Среди полученных веществ выявлены соединения, обладающие избирательным рост-регулирующим действием на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы сортов «Шарора» и «Добрый».

Основные результаты диссертации отражены в следующих публикациях:

1. Каримов М.Б., Олимов Р.А., Кимсанов Б.Х., Тагаева С.Э. Новые дикарбаматы на основе 3-алкоксипропан-1,2-диолов // Материалы конференции молодых ученых ТГНУ «Молодые ученые и современная наука» - Душанбе, 2002. Ч.2.-С.42-43.
2. Каримов М.Б., Олимов Р.А., Кимсанов Б.Х., Тагаева С.Э. Комплексообразование биометаллов с эфирами глицерина //Материалы конференции молодых ученых ТГНУ «Молодые ученые и современная наука».-Душанбе, 2002. Ч.2.-С.45-47.

3. Каримов М.Б., Олимов Р.А. Комплексные соединения кобальта с аминоксифирами 1,3-диоксоланов //Тезисы докладов XXI Международной Чугаевской конференции по «Координационной химии». Киев -10-13 июня 2003.- С. 269-270.
4. Каримов М.Б. Олимов А.Р., Тагаева С.Э. Изучение реакции взаимодействия алкоксипропан -1,2 – диолов с оксидом магния. //Материалы научно – теоретической конференции профессорско- преподавательского состава и студентов ,посвященной 80-летию города Душанбе «Душанбе-символ мира, науки и просвещения».-Душанбе, 2004.-Ч.1.- С .41.
5. Олимов Р.А., Каримов М.Б. Изучение реакции взаимодействия оксида бария с алкоксипропандиолами //Материалы научно–теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и студентов, посвященной 15-й годовщине Независимости Республики Таджикистан, 2700-летию города Куляба и Году арийской цивилизации. - Душанбе, 2006.- Ч.1.-С.66-67.
6. Каримов М.Б., Асраруддин Гулзад, Арипджанова П.И, Олимов Р.А. Диеновый синтез в ряду циклических производных глицерина //Вестник ТГНУ, 2007.- .№3. -С.167-169.
7. Олимов А.Р., Бекназарова А.Р., Каримов М.Б. Синтез и изучение физиологической активности новых глицератов кадмия // Материалы научно-теоретической конференции профессорского- преподавательского состава и студентов, посвященной 800-летию поэта, великого мыслителя Мавлоно Джалолуддина Балхи и 16-й годовщине Независимости Республики Таджикистан.-Душанбе-2007.-Ч.1.-С .113-114.
8. Олимов Р.А., Каримов М.Б., Арифджанова П.И. Изучение реакции взаимодействия моноэфиров глицерина с оксидом железа (II). //Материалы научно-теоретической конференции профессорского- преподавательского состава и студентов, посвященной 17-й годовщине Независимости Республики Таджикистан - Душанбе, 2008.-Ч.1.-С .212.
9. Каримов М.Б. Олимов А.Р., Хабибулаева О.К. Синтез и исследование новых глицератов кадмия //Материалы научно-теоретической конференции профессорского- преподавательского состава и студентов, посвященной 17-й годовщине Независимости Республики Таджикистан, 1150-летию основоположника таджикско-персидской литературы Абуабдулло Рудаки и Году таджикского языка.-Душанбе-2008.-Ч.1.-С. 214-215.
10. Олимов А.Р., Каримов М.Б. Хабибулаева О.К. Новые глицераты кальция на основе α -моноэфиров глицерина //Материалы научно-теоретической конференции профессорского-преподавательского состава и студентов, посвященной 17-й годовщине Независимости Республики Таджикистан, 1150-летию основоположника таджикско-персидской литературы Абуабдулло Рудаки и Году таджикского языка.-Душанбе-2008.-Ч.1.-С. 222-223.
11. Олимов Р.А., Гулзод А., Каримов М.Б. Синтез и изучение новых глицератов кобальта //Материалы Международной конференции «Наука и современное образование: проблемы и перспективы», посвященной 60-летию ТГНУ.-

Душанбе, 2008- С. 202-203.

12. Олимов Р.А., Каримов М.Б. Синтез и исследование новых глицератов, содержащих в своем составе цинк. // Докл. АН Республики Таджикистан. Душанбе, 2009 Т.52. - №1. - С. 36-38.
13. Олимов Р.А., Каримов М.Б., Тагаева С.Э. Синтез и исследование новых глицератов кадмия //Вестник Таджикского национального Университета – 2009. Т.49. -№1. - С.141-143.
14. Олимов Р.А., Гулзод А., Тагаева С.Э., Каримов М.Б. Синтез и изучение новых глицератов кобальта. // Докл. АН Республики Таджикистан., Душанбе, 2009.- Т. 52.- №4. –С. 293-295.
15. Олимов Р.А., Каримов М.Б., Арипджанова П.И. Синтез производного эндоксифталазина на основе эндоксифталевого ангидрида //Материалы научно–теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и студентов, посвященной 18-ой годовщине Независимости Республики Таджикистан -Душанбе, 2009.-Ч.1.- С .73-74.
16. Олимов А.Р., Каримов М.Б. Хабибулаева О.К. Синтез новых глицератов цинка на основе моноэфиров глицерина //Материалы Международной научной конференции «Координационные соединения и аспекты их применения», посвященной 50-летию химического факультета.- Душанбе,2009-С.41-42
17. Олимов Р.А., Каримов М.Б., Арипджанова П.И., Хабибулаева О.К., Мухамеджанов М.Б. Синтез 2-фурил-4-(хлор)-алкоксиметил-1,3- диоксоланов //Вестник ТНУ–2010. -Т.59-№ 3. -С.231-234.

**Разрешено к печати 22.09.2010. Подписано в печать
24.09.2010. Бумага офсетная. Формат 60x84 1/16.
Гарнитура литературная. Печать офсетная.
Усл.печ.л 1,5. Тираж 100 экз. Заказ № 121**

**Отпечатано в типографии ООО «Эр-граф».
734036, г. Душанбе, ул. Р.Набиева 218.**