

На правах рукописи

РГБ 02

ЗОКИРОВ АБДУЛНОСИР МЕЛИКОВИЧ

**СИНТЕЗ, ПРЕВРАЩЕНИЯ И СВОЙСТВА
АЛКОКСИХЛОРПРОПАНОЛОВ**

02.00.03 -Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Душанбе - 2000

Работа выполнена в Таджикском государственном национальном университете, на кафедре "ВМС и химическая технология"

Научный руководитель: Член-корреспондент АН Республики Таджикистан, доктор химических наук, профессор **Б.Х.КИМСАНОВ**

Официальные оппоненты: Доктор химических наук, профессор **ХАЛИКОВ Ш.Х.**, доктор химических наук, с.н.с. **КОДИРОВ А.**

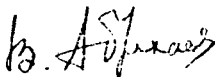
Ведущая организация: Душанбинский государственный педагогический университет им К.Джурова

Защита диссертации состоится "13" декабря 2000г. в 12⁰⁰ часов на заседании диссертационного Совета Д 013.02.01 в Институте химии им. В.И.Никитина АН Республики Таджикистан по адресу: 734063, Республика Таджикистан, г.Душанбе, ул. Айни, 299/2. E-mail: kotibilm@ac.tajik.net.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института химии им. В.И.Никитина АН Республики Таджикистан

Автореферат разослан "7" ноября 2000г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук



В.Д.Абдулхаев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время перед химической и смежными с ней науками стоит важная задача сосредоточения усилий исследователей на разработку эффективных путей синтеза новых фармакологически активных веществ, регуляторов роста растений, продуктов малотоннажной химии и т.д.

Одной из актуальных проблем современной синтетической органической химии является разработка удобных способов получения новых классов органических соединений и разностороннего изучения их полезных свойств. При этом особое внимание уделяется исследованиям, направленным на усовершенствование методов получения новых полигетероциклических систем, с использованием алифатических функциональных производственных глицерина.

В настоящей работе в качестве объекта исследований были выбраны продукты конденсации эпихлоргидрина со спиртами - алкоксилорпропанола. Последние благодаря наличию двух реакционноспособных центров (гидроксильная группа и связь С - Cl) обладают неисчерпаемыми синтетическими возможностями.

С использованием этих соединений в качестве синтонов в последнее время получены ряд производных глицерина, обладающих комплексом биологической активности при их относительно низкой токсичности.

Проведенными исследованиями у нас и за рубежом установлено, что большинство производных глицерина хорошо усваиваются микроорганизмами, что особенно важно для решения проблем охраны окружающей среды в связи с широким использованием в сельском хозяйстве химических средств защиты растений. С другой стороны, проведение таких исследований оправдывается еще и тем, что исходными соединениями для этой цели используются крупнотоннажные, относительно дешевые и доступные продукты нефтехимического синтеза: эпихлоргидрин, глицерин, его α -моно и α, γ -дихлоргидрины, аллилгалогениды, винилкарбинол и т.д. получаемые на основе пропилена.

Целью настоящего исследования является разработка новых и усовершенствование существующих способов синтеза алифатических функциональных производных глицерина и осуществление перехода на основе последних к ранее не изученным полигетероциклическим системам, изучение их физико-химических и биологических свойств.

а также поиск областей практического их использования в различных отраслях народного хозяйства.

В ходе работы планировались синтезы ранее не исследованных классов органических соединений, подбор наиболее приемлемых вариантов их получения, изучение их структуры с использованием ИК -, ПМР - спектроскопии и масс - спектрометрии, а также выявление их полезных свойств.

Данное исследование выполнено как самостоятельное направление научно-исследовательских работ, проводимых на кафедре ВМС и химической технологии Таджикского государственного национального университета.

Научной новизной работы является разработка новых и усовершенствование известных методов синтеза 3-алкоксипропан-1,2-диолов, тиурониевых солей, производных 1,3,4-тиадиазола, пиримидина, третичных аминов, содержащих β -гидроксиалкоксипропильную группу сложных эфиров алкоксидиалкиламинопропанолов, производных 1,3-диоксолана, включающих остатки эндоксофталевого ангидрида и эндоксофталазина. Предложенные методы получения этих соединений дают возможность использования в качестве исходных веществ алкоксилорпропанолов, полученных на основе дешевых и относительно дешевых продуктов промышленности органического синтеза - эпихлоргидрина и алифатических спиртов, а также позволяют уменьшения продолжительности и температурного параметра процессов, увеличения выхода целевых продуктов.

Реакционная способность алкоксилорпропанолов изучена в реакциях изогипсического нуклеофильного замещения атома хлора этих соединений на гидроксильную, диэтиламинную тиоциановую группы, а также на остаток тиомочевины. Полученные при этом функциональные производные пропанола-2 были введены в реакции ацилирования и циклообразования с участием уксусного ангидрида, альдегидов эндоксофталевого ангидрида и эндоксофталазина, а также с ацетоуксусного эфира.

Определена возможность использования аддуктов диенового синтеза, полученных на основе фурфурола и малеинового ангидрида в реакциях получения новых полигетероциклических систем.

Практическая ценность. Разработанный препаративный метод синтеза 3-алкоксипропан-1,2-диолов путем гидролиза алкоксилор-

пропанолов позволяет уменьшения числа стадий, сокращения продолжительности процесса и не требует использования дефицитных и взрывоопасных реагентов.

Методика получения полигетероциклических систем на основе оксоединений с эндоксоциклом может найти применение в органическом синтезе для получения более сложных по структуре соединений. В результате получены и исследованы 51 ранее не описанных в литературе соединений.

Испытанием на выявление физиологической активности были подвергнуты 12 соединений. Установлено, что 9 из них обладают регулирующим действием на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы.

Структура, состав и физико-химические свойства 7 соединений нашли отражение в качестве заказных химических реактивов на страницах межгосударственного каталога КНТП "Реактивы" (Уфа). Разработаны и утверждены технические условия и отраслевые стандарты на лабораторные методики получения этих реактивов.

Апробация работы. Материалы диссертации были доложены на Международном симпозиуме ЮПАК "Процессы транспорта электронов и промежуточные соединения в макромолекулах и органической химии (Краков, 1997), Международной конференции посвященной 50-летию ТГНУ (Душанбе, 1997), Международной научно-практической конференции посвященной 80-летию основателя кафедры химии ТПИ Сулаймонова А.С. (Душанбе, 1998), XII-XIII - Международных конференциях по производству и применению химических реактивов и реагентов (Уфа, Москва, 1999, Тула, 2000), Республиканской конференции, посвященной 60-летию профессора ТГНУ Курбоналиева М.К. (Душанбе, 1998), Юбилейной научно-теоретической конференции, посвященной 50-летию ТГНУ (Душанбе, 1998); Юбилейной научно-практической конференции посвященной 40-летию химического факультета ТГНУ и 65-летию д.х.н., профессора Якубова Х.М. (Душанбе, 1999) и научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и студентов ТГНУ (Душанбе, 2000).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 23 работы.

Объем и структура диссертации. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения.

Она изложена на 115 страницах машинописного текста, включающего 13 таблиц, 6 рисунков и списка использованных литературных источников (162 наименований).

1. Синтез, превращения и свойства алкококсихлорпропанолов (АХП)

1.1. 1-Алкокси-3-хлорпропанола-2

Исходные АХП были получены с использованием эпихлоргидрина (ЭХГ) и спиртов алифатического ряда $C_2 + C_{10}$. Эти соединения были необходимы для последующего изучения реакции изогипсического нуклеофильного замещения атома хлора данных веществ на различные функциональные группы.

Установлено, что в реакциях ЭХГ со спиртами ($C_2 + C_{10}$) в присутствии эфирата фторида бора при повышении температуры процесса пропорционально удлинению алкильного радикала спирта приводит к заметному увеличению выхода (до 89,3%) целевого продукта.

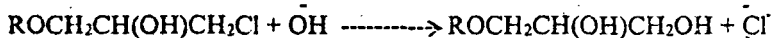
Синтезированный ряд АХП был использован для изучения реакции их гидролиза с целью получения алкооксихлорпропан-1,2- диолов, а также синтеза производных глицерина, содержащий тиурониевый, диэтиламинный, тиоциановый, 1,3,4 -триазилильный остатки, а также последующего превращения синтезированных соединений в производные пиримидина, сложные эфиры, 1,3 - диоксолана, содержащих эндоксицикл.

1.1.1. Гидролиз 1- алкокси -3- хлорпропанолов -2

Существуют разнообразные методы синтеза α - алкиловых эфиров глицерина, которые осуществляются с использованием глицерина, щелочи и алкилгалогенидов, глицидола и спиртов в присутствии кислотных катализаторов, α - монохлоргидрина глицерина и алкоголятов спиртов, а также с применением методов защиты гидроксильных групп глицерина.

Однако эти методы имеют определенные недостатки (использование высокой температуры, образование смеси изомерных продуктов, трудности получения алкоголятов высших спиртов, многостадийность синтеза, а также применение взрывоопасных и дефицитных реагентов).

С целью разработки более эффективного двухстадийного метода синтеза α - моноалкиловых эфиров глицерина нами исследована реакция получения таких соединений на основе гидролиза АХП с использованием водных растворов различных оснований. В качестве гидролизующего агента были использованы 10%-ный водные растворы NaOH и Na₂CO₃ А также 10, 15 и 20% - ные водные растворы NaHCO₃. Реакцию осуществляли по схеме:



Выявлено, что из числа использованных агентов наиболее эффективным является 10%-ный водный раствор Na₂CO₃, который создает необходимую концентрацию гидроксильных ионов, позволяющий проведение гидролиза при более мягких условиях с высоким выходом целевого продукта. А в случаях применения растворов NaOH или NaHCO₃ pH - реакционной среды увеличивается, что приводит к образованию значительного количества 2-алкокосиметилоксиранов, дальнейший гидролиз которых требует затраты значительного времени и процесс не завершается до конца. В случае использования 10%-ного водного раствора Na₂CO₃ побочные процессы гидролиза сводятся до минимума и этот реагент можно считать самым подходящим для превращения АХП в соответствующие 3-алкоксипропан - 1,2 - диолы.

На рисунке 1 приведена зависимость изменения показателей преломления реакционной смеси от времени в процессе гидролиза АХП в 10%-ном водном растворе NaOH при температурах 40 и 60°C. Как видно из рисунка, в начале реакции в течении 10-и минут показатель преломления почти не меняется и после чего начинается медленное протекание процесса, который длится 135 минут. После чего изменения показателей преломления реакционной смеси не наблюдается, а при 60°C реакция начинается по истечении 7 мин. и продолжается 100 минут. Выявлено, что повышение температуры приводит к ускорению гидролиза.

Щелочной гидролиз АХП изучен также с использованием 10%-ного водного раствора Na₂CO₃ при температуре 40 и 60°C. На рис. 2 приведена зависимость изменения показателей преломления реакционной смеси от времени в процессе гидролиза АХП под действием этого реагента. Как видно из рисунка, гидролиз начинается почти сразу же (3 мин.) и продолжается с постоянной скоростью в течение

150 мин. После чего реакция замедляется и заканчивается по истечении 30-ти минут. Гидролиз при 60°C протекает с заметной скоростью и завершается по истечении 30 мин. Сравнение полученных данных изучения гидролиза АХП с использованием NaOH и Na₂CO₃ показывает, что выход целевых продуктов -3- алкоксилорпропан -1,2 - диолов в случае применения Na₂CO₃ всегда оказывался более высоким (42,5-69,8%), чем при использовании водного раствора NaOH (39-48%). Аналогичная зависимость выявлена также и при сравнении относительных скоростей протекания процесса гидролиза этих соединений.

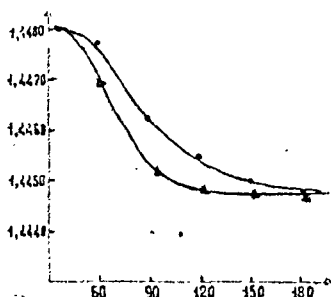


Рис.1. Зависимость изменения показателей преломления реакционной смеси от времени в процессе гидролиза оклоксилорпропанолов в 10%-ном водном растворе NaOH при температурах 40 и 60°C.

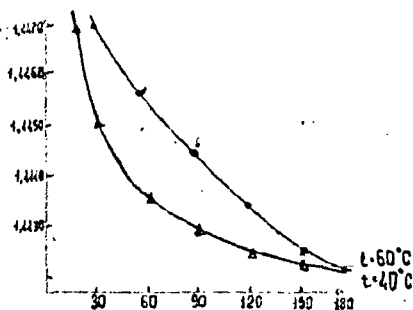
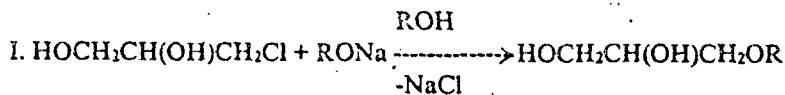
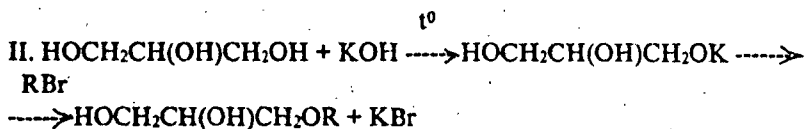


Рис.2. Зависимость изменения показателей преломления реакционной смеси от времени в процессе гидролиза бутокси-хлорпропанолов в 10%-ном водном растворе Na₂CO₃ при температурах 40 и 60°C.

Для подтверждения строения синтезированных α - моноалкиловых эфиров глицерина нами осуществлены встречные синтезы этих соединений с использованием реакции 3-хлорпропан -1,2 - диола со спиртами C₁ - C₆, аллил или с применением реакции глицерата калия с галогеналкилами C₇ - C₁₀.





Синтез 3-алкоксипропан -1,2 - диолов, содержащих алкильные радикалы $\text{C}_7 - \text{C}_{10}$ осуществлены нами с использованием второй схемы получения таких соединений. Аналогичным образом был синтезирован α - моноаллиловый эфир глицерина путем конденсации глицерата натрия с бромистым аллилом с выходом 55% от теоретического.

Физико-химические константы, полученных 3-алкоксипропан -1,2 - диолов, совпадают с аналогичными показателями таких же соединений, синтезированных путем гидролиза АХП.

ПМР - спектры 3-этоксипропан -1,2 -диола характеризуются следующими сигналами протонов в м.д. $\delta = 3,6$ синглет ОН группы; $\delta = 2,7-2,9$ мультиплеты сигналов метиленовой группы этильного радикала. Триплет $\delta = 0,8-0,9$, характеризующий протоны CH_3 группы.

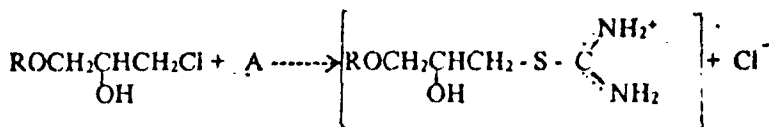
В ПМР - спектрах 3-аллилокси -1,2 -пропандиола наблюдается сигналы протонов, относящиеся к следующим группам: $\delta = 2,7 - 2,9$ м.д. - CH_2 - пропанового скелета; $\delta = 3,1-3,2$ м.д. дублет - CH - группы; $\delta = 3,3$ м.д. синглет - ОН группы; $\delta = 4,0-4,2$ - дублет - $\text{CH}_2 - \text{O}$ - группы и $\delta = 4,5-5,0$ м.д., мультиплет винильной группы аллильного радикала.

Таким образом, показана возможность получения α - моноаллиловых эфиров глицерина путем гидролиза АХП с использованием ЭХГ.

1.1.3. Синтез тиурониевых солей на основе АХП

В последнее время возрастает интерес исследователей к синтезу и изучению тиурониевых солей. Эти соединения обладают высокой реакционной способностью и на их основе можно получить различные тиолы, а также производные ряда пиримидина.

Исследованиями последних лет показано, что некоторые тиурониевые соли, полученные на основе функциональных производных пропанола -2 обладают выраженной фармакологической активностью. Исходя из этого целью дальнейшей нашей работы было изучение процесса получения тиурониевых солей на основе АХП и тиомочевны (А) по схеме:



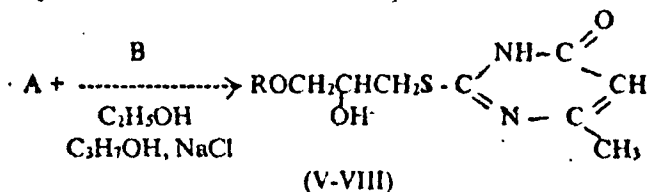
где R = n - C₄H₉ -, n - C₆H₁₃ -, n - C₈H₁₇ -, n - C₉H₁₉ - (I-IV)

Процесс осуществляли при эквимолярном соотношении реагирующих веществ при температуре 70-80°C в течение 6-часов в растворе изопропилового спирта. После охлаждения реакционной смеси выпадают кристаллы соответствующей тиурониевой соли. После перекристаллизации из изопропилового спирта эти соли представляют собой белые кристаллические вещества, имеющие четкую температуру плавления и хорошо растворимые в воде. Выход целевых продуктов 82-89% от теоретического (соединения I-IV).

1.1.4. Синтез производных пиримидина на основе тиурониевых солей

1,3 - Пиримидин и его производные являются структурными фрагментами некоторых биологических активных природных веществ; нуклеиновых кислот, тиамина и др. Известное противоопухолевое средство - этимидин синтезирован также на основе 1, 3 - пиримидина и содержит атом хлора и остатки азиридина. Поэтому синтезы производных 1,3 - пиримидина представляют определенный интерес для создания новых фармакологических активных веществ.

Для реализации этой задачи нами исследована реакция циклизации 1-алкокси -3- тиуронийхлорид -2- пропанолов (А) с ацетотоуксусным эфиром (В) при участии изопропилата натрия в среде изопропанола по схеме:



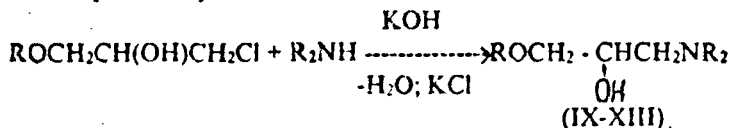
Установлено, что процесс протекает при кипячении реакционной смеси (78-80°C) в течение 6-8 часов. В табл. 2 приведены физико-химические константы полученных производных пиримидина. Выход целевых продуктов составляет 80-85% соединения (V-VIII).

1.1.5. Синтез 1-алкокси-3-диэтиламино-2-пропанолов

Производные глицерина сочетающие алкокси (арилокси), β - гидроксипропильную группы и остатки различных аминов являются потенциальными биологически активными соединениями.

Это объясняется тем, что эти вещества находятся в функциональной близости к таким известным природным соединениям как адреналин, дофамин, норадреналин, эфедрин и т.д. Синтез 1- алкокси-3- диэтиламино-2-пропанолов осуществлен нами путем взаимодействия АХП, диэтиламина и щелочи (KOH) при мольном соотношении реагентов 1 : 2 : 1,2. Это позволяет исключения стадии получения и выделения промежуточнообразующихся производных оксирана, что дает возможность сокращения продолжительности реакции и заметного повышения выхода целевого продукта по сравнению с известными методами получения эфираминов пропан - 1, 2 - диола.

Процесс осуществляли по схеме

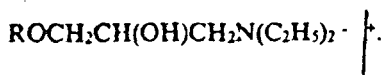


где R = C₄H₉, C₆H₁₃, C₇H₁₅, C₈H₁₇, C₉H₁₉

Полученные с выходом 62-89% соединения (IX-XIII) - бесцветные жидкости, с характерным аминным запахом, растворимые в воде и спиртах, диоксане, ацетоне.

Выявлено, что с увеличением размеров алкильных радикалов n²⁶_D и d²⁰₄ их постепенно уменьшаются. Структура, состав и чистота полученных продуктов подтверждены методами элементного анализа, молекулярной рефракции, ТСХ, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

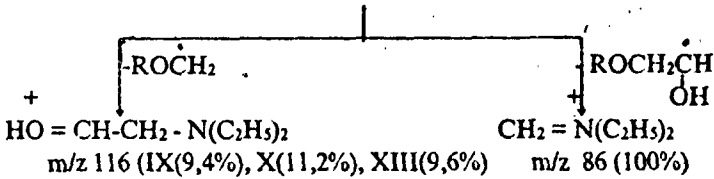
Изучена фрагментация этих соединений под действием электронного удара. При этом выявлена единая схема их распада, которая выглядит следующим образом:



R = C₄H₉, M⁺ (IX) 203 (3,5%)

R = C₆H₁₃, M⁺ (X) 231 (4,2%)

R = C₁₀H₂₁, M⁺ (XIII) 287 (0,5%)



1.1.6. Синтез 1-алкокси-3-диэтиламино-2-ацетоксипропанов

Сложные эфиры 1-алкокси-3-диэтиламино-2-пропанолов представляют интерес в качестве регуляторов роста растений, лигандов для процессов комплексообразования. Установлено, что аналогичные производные содержащие остатки ацетилхолинофосфата, являются факторами агрегации тромбоцитов, что дает возможность создания на их основе средств для лечения заболеваний крови. Поэтому дальнейшей нашей задачей явилось изучение реакции ацилирования 1-алкок-

си-3-диэтиламино-2-пропанолов с использованием уксусного ангидрида.

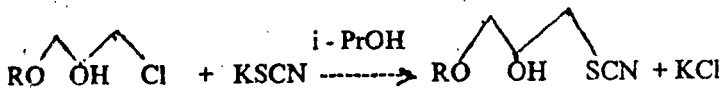
Известно, что аналогичные реакции протекают гладко в присутствии кислотных катализаторов. Однако в использованных нами эфираминах пропан - 1,2- диола наличие атома азота с неподделенной парой электронов не дает возможности применения кислот в качестве катализаторов, т.к. атом азота под действием протона кислоты быстро кватернизуется с образованием соответствующей соли. Поэтому в таких случаях ацилирование проводят без катализатора при нагревании. Процесс осуществляли при мольном соотношении реагентов эфирамин: ацетангидрид 1:2 при температуре кипения уксусного ангидрида в течение 3-4 часов. После охлаждения реакционной смеси, удаления избытка ацетангидрида и образовавшейся после реакции уксусной кислоты, остаток подвергали вакуумной перегонке. При этом получены сложные эфиры (XIV-XVIII) с выходом 70-85% от теоретического табл. 1.

Контроль за полнотой протекания ацилирования осуществляли методом ИК-спектроскопии по исчезновению полосы поглощения в области 3400 см⁻¹ (-ОН) и появления новой полосы в области 1750-1740 см⁻¹, характеризующей карбонильную группу сложного эфира.

1.1.7. Синтез 1-алкокси-3-тиоциано-2-пропанола

Исследованиями последних лет показано, что производные глицерина, содержащие нитрильную, в частности цианэтильную группу,

являются интересными синтонами для создания новых биологически активных соединений. Исходя из этого последующей целью нашей работы явилось изучение реакции нуклеофильного замещения атома хлора в АХП на тиоциановую группу по схеме:



Выявлено, что процесс протекает гладко в изопропаноле при 30-35°C и мольном соотношении реагентов 1:1 в течение 3,5-4 часов, с выходом целевых продуктов 69,0-73,6%.

Исходная формула, химическая структура заместителя, структурная формула $\text{RO-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-SCN}$, O=C-S-N

Таблица 1

№ п/п	Название соединений и их номера	Общая формула	Т. кип. °С мм-рт.ст.	d ₄ ²⁰ , %	n _D ²⁰ , %	NMR			Выход, %
						м/э	в/ч	д	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	1-Бутиловый-3-ацетилацетилен-2-метилпропанол (XIV)	C ₁₁ H ₂₀ O ₂	110,3	0,970	1,4350	65,52	64,58	70,1	
2.	1-Гексилвый-3-ацетилацетилен-2-метилпропанол (XV)	C ₁₃ H ₂₆ O ₂	145,4	0,940	1,4390	66,15	65,80	74,2	
3.	1-Гептиловый-3-ацетилацетилен-2-метилпропанол (XVI)	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	158,4	0,927	1,4410	81,79	80,20	76,8	
4.	1-Октиловый-3-ацетилацетилен-2-метилпропанол (XVII)	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	173,5	0,916	1,4430	87,84	86,13	81,5	
5.	1-Нонильный-3-ацетилацетилен-2-метилпропанол (XVIII)	C ₁₉ H ₃₈ O ₂	188,5	0,892	1,4453	94,23	93,74	85,1	

Полученные соединения представляют собой бесцветные жидкости, обладающие резким запахом и хорошо растворимые в низших спиртах, ацетоне, ДМФА, ДМСО и т.д.

Физико-химические константы 1-алкокси-3-тиоциан-2-пропанолов приведены в таблице 2 (соединения XIX-XXII).

Таблица 2
Физико-химические константы 1-алкокси-3-тиоциан-2-пропанолов формулы $\text{ROCH}_2\text{CH}(\text{SCN})\text{CH}_2\text{OH}$

№ п/п	Название соединения и его формула	Общая формула	Т кип. °C	d ₄ ²⁰	d ₄ ²⁵	MR _D мол/мл	MR _D мол/мл	%N	Выход в	
									г	%
1.	1-Алкокси-3-тиоциано-2-пропанол (OX)	$\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$	99-100/5	1,0031	1,4708	48,09	47,44	7,72	8,08	73,6
2.	1-Изопропилокси-3-тиоциано-2-пропанол (OX)	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$	115-116/6	0,9763	1,4454	47,52	47,91	7,52	7,99	71,3
3.	1-Бутилокси-3-тиоциано-2-пропанол (OX)	$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$	113-115/3	1,0112	1,4322	49,47	50,12	7,28	7,40	69,7
4.	1-Амиллокси-3-тиоциано-2-пропанол (OX)	$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$	110-111/0	1,0118	1,4591	54,32	54,74	6,29	6,96	67,6

Характеристические полосы поглощения в ИК спектрах производных 1-алкокси-3-тиоциано-2-пропанолов (см⁻¹): 1232-1210 (C-O), 3385-3375 (-OH), 710-700 (C-S), 2260-2250 (-S-C=N).

Следует отметить, что наряду с основным процессом в этих условиях наблюдается протекание и конкурирующей реакции изо-

меризации тиоцианатов в изотиоцианаты, выхода которых зависят от температуры процесса.

Выявлено, что с повышением температуры реакционной смеси отмечено ускорение изомеризации целевого продукта в 1-алкокси-3-изотиоциано-2-пропанола. Это явление можно объяснить стремлением тиоцианатов в этих условиях перейти в термодинамически более устойчивые продукты, т.е. в изотиоцианаты.

Особый интерес в качестве исходных продуктов представляют изотиоцианаты для получения производных тиомочевины.

Исходя из этого дальнейшей задачей настоящего исследования явилось получение производных тиомочевины на основе синтезированных изотиоцианатов. Для этого нами были предварительно синтезированы 1-алкокси-3-тиоцианопропан-2-олы, а последующая изомеризация их при кипячении спиртового раствора в течение 4-5 часов привела к синтезу производных тиомочевины.

За это время основное количество тиоцианата превращается в изотиоцианат, последующее взаимодействие которого с растворителем (изопропиловый спирт) приводит к образованию соответствующего эфира тиокарбаминной кислоты.

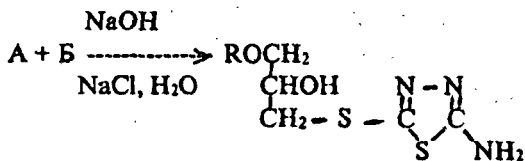
Последний под действием гидроксида аммония подвергается аммонолизу и превращается в производное тиомочевины.

Полноту протекания реакции аммонолиза контролировали методом ИК-спектроскопии по исчезновению полосы поглощения в области 2256-2245 см^{-1} , характеризующую $-\text{C} \equiv \text{N}$ - группу. В ИК-спектрах синтезированных соединений обнаружено наличие характеристических полос поглощения функциональных групп в области следующих частот: ν 3495-3480 см^{-1} ($-\text{NH}_2$ - NH и OH), 1650-1630 и 890-870 см^{-1} (деформ NH_2 и NH), 1660 см^{-1} ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$).

Таким образом, проведением этих исследований на основе алкоксилхлорпропанолов и тиоцианата калия были впервые синтезированы и охарактеризованы ряд производных тиомочевины (соединения XXIII-XXVII).

1.1.8. Синтез 1-алкокси-3-S-аминомеркапто-1,3,4-тиадиазолил-2-пропанолов

В продолжении настоящего исследования нами изучена реакция взаимодействия АХП (А) с аминомеркапто-1,3,4-тиадиазолом (Б) в присутствии щелочи по схеме:



где R = н - C₄H₉, н - C₇H₁₅, н - C₈H₁₇, н - C₉H₁₉ (XXVIII-XXXI).

Процесс осуществляли с использованием эквимольного соотношения реагентов с применением 40%-ного водно-спиртового раствора гидроксида натрия при комнатной температуре в течение 3,5-4 часов. Целевые продукты в виде осадка со смесью NaCl отделяли на фильтре Шотта и промывали водой до отрицательной реакции на ион-хлорида, а затем высушивали на воздухе. Выход 70-75%.

ИК- спектры ν (см⁻¹): 1500-1575 см⁻¹ (триадиазольное кольцо), 3390-3410 см⁻¹ (ОН) и (NH₂), 2980-3010 см⁻¹ (-CH₂-), 680-700 см⁻¹ (-C-S-).

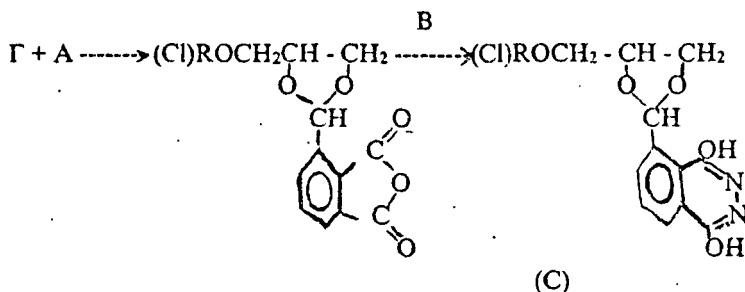
Таким образом, впервые получены и охарактеризованы ряд представителей 1,3, 4- триадиазолов, включающих остатки пропанола-2, что открывает перспективу синтеза и исследования новых классов гетероциклических соединений на основе этой реакции.

1.1.9. Синтез 3,6 - эндокси - 3 - формил -3, 4, 5, 6- тетрагидрофталевого ангидрида и полициклических систем на его основе

Для создания новых полигетероциклических систем, содержащих 1, 3 - диоксолановый цикл перспективным синтоном является производное фталевого ангидрида, имеющий эндоксо-цикл (А), который получен нами с выходом 95% от теоретического путем диенового синтеза с использованием эквимольных количеств фурфурола и малеинового ангидрида в растворе безводного диэтилового эфира при температуре 20-35°C. Последующее взаимодействие аддукта этой реакции (А) с гидразин-сульфатом (В) в водном растворе при 80-85°C в течение 3 часов привело к получению производного эндоксофталазина (Б).

Получение полигетероциклических систем с 1,3 -диоксолановым кольцом было осуществлено нами двумя независимыми путями. Согласно первого способа синтез этих соединений проводился путем предварительной конденсации алкокси (хлор), пропан -1,2 -диолюв (Г) в абс. бензоле (кат. HCl) и азетропной отгонки выделяющейся при этом воды.

Полученные 5-алкокси (хлор) метил -2 (1', 2', 3', 6' -тетрагидро - 3', 6' - эндоксофталевый ангидрид -3- ил) - 1, 3 - диоксоланы (XXXII-XLI), под действием гидразинсульфата в среде абс. бензола при 75-80°C были переведены в соответствующие производные фталазина -5-алкокси (хлор) метил -2(1',4 -дигидрокси -5'- 8', 9', 10'-тетрагидрокси - 5', 8' - эндоксофталазин- 8-ил) - 1,3 - диоксоланы (С).



Выход (С) составляет 76-82%. Относительно невысокий выхода этих соединений (XLII-LI) можно объяснить возможностью протекания процесса гидразинолиза диоксоланового цикла под действием гидразинсульфата. (С) были получены также конденсацией исходных 1,2-диолюв с (В) в среде бензола (кат.НCl). При этом выход (С) были относительно выше (81-91%), по сравнению с первым методом. Важнейшие физико-химические константы (С), полученных этими двумя независимыми путями оказались идентичными.

В ИК-спектрах полученных соединений, обнаружено наличие полос поглощений, характеризующие следующие функциональные группы ν , см^{-1} : 1795-1785 см^{-1} , 1310-1280 см^{-1} (колебания фрагмента ангидрида фталевоы кислоты), 1100-1080 см^{-1} (- С - О - С - О - С -), - 2980 см^{-1} (= СН), 3470-3440 см^{-1} (ОН), 1650-1630 см^{-1} (- С=N-).

Поиск путей практического применения некоторых из синтезированных соединений

Для выявления физиологической активности производных пропанола-2 испытаниям были подвергнуты следующие вещества: 1-бутилокси-3-диэтиламино-2-пропанол (шифр РЗ-1), 1-гептилокси -3-диэтиламино-2-пропанол (РЗ-2), 1-бутилокси - 3 - хлор -2-пропанол (РЗ-3), 1- гексилокси -3-хлор-2-пропанол (РЗ-4), 1-гептилокси-3-хлор-2-пропанол (РЗ-5), 1-октилокси -3- хлор -2- пропанол (РЗ-6).

Для испытания физиологической активности на всхожесть, энергию прорастания и интенсивности начального периода роста пшеницы сорта "Навруз" были повергнуты испытанию препараты следующих составов: 0,001; 0,01; 01%, а в качестве контроля была использована вода.

Семена опытных и контрольных вариантов проращивались в чашках Петри на фильтровальной бумаге при комнатной температуре 18-20°C. Семена замачивали в соответствующих концентрациях в течение 24 часов. На 3-ий день проводили наблюдения за появлением всходов и учет количества проросших и гнилых семян. На 6-ой день проращивания проводилось измерение длины проростков корневой системы, подсчет количества боковых побегов и корней, и в конце опытов определяли массу побегов и корней.

Работа проводилась по ГОСТУ 12038-84 "Методы определения на всхожесть".

Исследования физиологической активности показали, что по сравнению с контролем (вода), всхожесть семян под влиянием РЗ-1, РЗ-4 и РЗ-6 уменьшается. Полученные данные показывают, что высокая концентрация препаратов (0,1%) оказывает сильное ингибирующее влияние на всхожесть семян. Этот эффект с уменьшением концентрации веществ (0,001%) ослабевает.

Результаты испытаний показывают, что препараты с шифрами РЗ-1, РЗ-4, РЗ-6 обладают сильным ингибирующим эффектом на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы сорта "Навруз" и эти вещества являются перспективными для создания новых регуляторов роста растений.

* Структура, состав и физико-химические свойства 7 соединений нашли отражение в качестве заказных химических реактивов на страницах межгосударственного каталога КНТП "Реактивы" (Уфа). Разработаны и утверждены технические условия и отраслевые стандарты на лабораторные методики получения этих реактивов.

Влияние производных пропанола - 2 на всхожести
семян пшеницы сорта "Навруз"

№ п/п	Препараты и их шифры	Концентрация в %	27.05	28.05	29.05	30.05	31.05	01.06	Кол-во боковых побегов
1.	Контроль H ₂ O		67,0 ±	80,0 ±	87,0 ±	87,0 ±	100,0 ±	100,0 ±	4,5 ±
2.	1 - бутилокси 3 - диэтило- аминопропанол - 2 (P3 - 1)	0,1 0,01 0,001	- - 47,0 ±	- - 47,0 ±	- 0,7 ± 53,0 ±	- 0,7 ± 53,0 ±	- 0,7 ± 53,0 ±	- 0,7 ± 53,0 ±	- - 4,5 ±
3.	1 - гептилокси-3 - диэтило- амино - 2 - пропанол (P3-2)	0,1 0,01 0,001	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
4.	1 - бутокси - 3 - хлор - 2 - пропанол (P3 - 3)	0,1 0,01 0,001	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
5.	1 - гексилокси - - хлор - 2 - пропанол (P3 - 4)	0,1 0,01 0,001	- - -	- - -	- - -	- - 0,7 ±	- - 13,0 ±	- - 13,0 ±	- - -
6.	1 - гептилокси - 3 - хлор - 2 - пропанол (P3 - 5)	0,1 0,01 0,001	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
7.	1 - октилокси - 3 - хлор - 2 - пропанол (P3 - 6)	0,1 0,01 0,001	0,7 ± - 20 ±	0,7 ± - 33,0 ±	20,0 ± 0,7 ± 67,0 ±	20,0 ± 0,7 ± 67,0 ±	20,0 ± 0,7 ± 67,0 ±	20,0 ± 13,0 ± 67,0 ±	1,0 - 1,5

ВЫВОДЫ

1. Впервые исследованы реакции изогипсического нуклеофильного замещения атома хлора в алкоксихлорпропанолах на гидроксильную, диэтиламинную, тиациновую, тиурониевую, 1,3,4 - меркаптоаминотиадиазол - группы и изучены химические превращения с участием образующихся при этом соединений.

2. Определены наиболее приемлемые параметры протекания щелочного гидролиза алкоксихлорпропанолов и на основе этого превращения разработан двухстадийный метод получения 3 - алкоксипропан - 1,2 - диолов из эпихлоргидрина с выходом до 69% от теории.

3. С использованием алкоксихлорпропанолов, диэтиламина и щелочи разработан одностадийный способ синтеза эфироаминов пропан - 1, 2 - диола с выходом до 89%, без предварительного получения и выделения соответствующих оксирановых соединений. Показано, что образование 1 - алкокси - 3 - диэтиламино - 2 - пропанолов происходит согласно правилу Красуского. Впервые изучены условия протекания ацилирования 1 - алкокси - 3 - диэтиламино - 2 - пропанолов ацетангидридом. Выявлено, что при температуре 140° С, без участия катализатора, наблюдается гладкое протекание этого процесса с выходом целевых продуктов 70-75%.

4. Реакцией алкоксихлорпропанолов с роданидом калия впервые были синтезированы 1 - алкокси - 3 - тиоциано - 2 - пропанолы. Установлено, что при нагревании последние легко изомеризуются в соответствующие изотиоцианаты, которые под действием спирта и гидроксида аммония переходят в производные тиомочевины.

5. Разработана методика синтеза тиурониевых солей на основе реакции алкоксихлорпропанолов с тиомочевинной. Выявлено, что проведение этого процесса при температуре 80°С с использованием эквимольного количества реагентов в полярном растворителе приводит к получению целевого продукта до 90% от теории.

6. Впервые изучено нуклеофильное замещение атома хлора в алкоксихлорпропанолах на остаток меркаптоамино - 1, 3, 4 - тиодиазола. Найдено, что это превращение протекает легко при комнатной температуре в водно-спиртовом растворе NaOH с выходом соответствующих гетероциклических производных 82,3 - 92,5%.

7. Выявлены условия циклизации хлоридов алкокситиуронийпропанолов с ацетоуксусным эфиром, алкоксипропан - 1,2 - диолов с формил - эндоксофталевым ангидридом и формил - эндоксофталази-

ном. При этом впервые синтезированы и охарактеризованы новые производные пиримидина и 1,3 - диоксолана содержащие эндокосцикл.

8. В рамках КНТП "Реактив" разработаны технологические регламенты и отраслевые стандарты на лабораторные методики получения 7 новых заказных реактивов. Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие регулирующим эффектом на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы всхожесть.

**Основные результаты диссертации изложены в
следующих работах:**

1. Kimsanov B.Kh., Karimov M.B., Tagaeva S.E., Zokirov A.M. The convenient way of synthesis the α - monoethirs of glycerol Chemistry //IUPAC Symposium, Cracov, Poland, September 3-7, 1997. - P. 18.
2. Кимсанов Б.Х., Каримов М.Б., Зокиров А.М., Тагоева С.Э. Синтез хлоридов (2,2'-диалкил-1,3 - диоксан-4-ил) метилтриэтиламонния //Докл. АН РТ. 1997. - Т. IX. - № 1-2, С. 34-36.
3. Каримов М.Б., Кимсанов Б.Х., Сафаров С.Ш., Зокиров А.М. Синтез 1-алкокси-3(1'- метил-1'-циано)этокси-2-пропанолов. //Вестник ТГНУ. - 1997. №5. - С.68-71.
4. Каримов М.Б., Кимсанов Б.Х., Сафаров С.Ш., Зокиров А.М. Несимметричные диаминопропанола на основе эпихлоргидрина //Вестник ТГНУ. - 1997, №5. - С.12-14.
5. Кимсанов Б.Х., Каримов М.Б., Зокиров А.М. Перспективы диенового синтеза //Материалы конф. посвящ. 60-летию проф. ТГНУ Курбоналиева М., Душанбе, 1998. - С. 84-87.
6. Зокиров А.М., Каримов М.Б., Кимсанов Б.Х. Новые производные дигидрооксипиридазина. Тез. докл. межд. научн. практ. конф. посв. 80-летию основателя каф. химии ТПУ, Сулаймонова А.С. - Душанбе, - 1998. -С. 37.
7. Кимсанов Б.Х., Зокиров А.М., Бекназарова Н.С. Синтез алкокситиоциано пропанолов. //Докл. АН РТ - 1997. - Т. XLI, - №3-4. -С. 41-43.
8. Зокиров А.М., Каримов М.Б., Кимсанов Б.Х. Удобный способ получения 3-алкокси-1,2-пропандиолов. //Материалы юбил. научн. теор. конф., посв. 50-летию ТГНУ. Душанбе, 1998. - С. 79.

9. Зокиров А.М., Расулов С.А., Кимсанов Б.Х. Синтез и свойства 1-алкокси-3-диалкиламино-2-ацетоксипропанов //Матер. юбил. научн.теор.конф., посв. 50-летию ТГНУ. Душанбе, 1998, -С.73.
10. Зокиров А.М., Расулов С.А., Кимсанов Б.Х. Тиурониевые соли на основе алкоксихлорпропанолов //Матер. юбил. научн.теор. конф. посв., 50-летию ТГНУ. Душанбе, 1998. -С.74.
11. Кимсанов Б.Х., Расулов С.А., Зокиров А.М., Куканиев М. Алкоксихлорпропанола в синтезе химических реактивов //Тез. докл. XII - Межд. конф. по произв. и прим. хим. реак. и реагентов. Уфа-Москва, 1999. -С.23.
12. Кимсанов Б.Х., Расулов С.А., Зокиров А.М., Куканиев М. Синтез и превращения алкоксихлорпропанолов //Перспект. процессы и продукт. малотоннаж. химии (синтез, экология, экономика, сертификация, история, нефтехимия и нефтепереработки) Москва, 1999. -С.87-91.
13. Кимсанов Б.Х., Зокиров А.М. Регуляторы роста растений на основе глицерина //Вестник ТГНУ. - 1998. - С. 45.
14. Сафармамадова З., Рузиев Б.Т., Зокиров А.М., Кимсанов Б.Х. Области применения глицерина //Мат. юбил. науч.-практ. конф. посв. 40-летию химич. фак. и 65-летию д.х.н. проф. Якубова Х.М. Душанбе, 1999. С.- 28.
15. Расулов С.А., Зокиров А.М., Шарипова К.С., Кимсанов Б.Х., Гулбоев Т. Синтез новых регуляторов роста растений на основе производных глицерина. //Матер. юбил. научн. практ. конф., посв. 40-летию химич. фак. и 65-летию д.х.н. Якубова Х.М. - Душанбе, - 1999. - С. 29.
16. Расулов С.А., Зокиров А.М., Кимсанов Б.Х. Реакция алкоксихлорпропанолов с производными 1,3,4-тиадиазола //Матер. юбил. научн.-практ. конф., посв. 40-летию химич. фак-та и 65-летию д.х.н. проф. Якубова Х.М. Душанбе, 1999. - С. 33.
17. Каримов М.Б., Кимсанов Б.Х., Зокиров А.М. Синтез 3-диалкиламино-2-гидроксипропилдигтиокарбаматов //Вестник ТГНУ, 1997, №5. -С.18-20.
18. Кимсанов Б.Х., Каримов М.Б., Зокиров А.М. Изучение кинетики гидролиза хлорпроизводных глицерина //Тез. докл. респуб. конф. посв. 95-летию академика АН РТ В.И.Никитина. Душанбе, 1998. - С. 25.