



На правах рукописи

**АСРАРУДДИН ГУЛЗАД**

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИЦЕРИНА  
НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ МАННИХА**

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 – 2009

Работа выполнена на кафедрах “Высокомолекулярные соединения и химическая технология” и “Органическая химия” Таджикского национального университета.

Научные руководители: доктор химических наук, профессор **Каримов Махмадкул Бобоевич**, кандидат химических наук, доцент **Хабибулаева Октябрина Кенджаевна**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, член-корреспондент АН РТ, профессор **Куканиев Мухамадчо Ахмадович**, доктор химических наук, профессор **Юсупова Нориниссо Авазовна**

Ведущая организация: Таджикский государственный педагогический университет им. С.Айни, кафедра органической и биологической химии.

Защита диссертации состоится «16» сентября 2009 г. в 12<sup>00</sup> 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](mailto:gulchera@list.ru)

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

Автореферат разослан «8» августа 2009 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат химических наук



Касымова Г.Ф.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы.** Одной из актуальных задач, стоящих перед синтетической органической химией, является обновление и расширение ассортимента лекарственных препаратов, регуляторов роста растений и веществ, обладающих комплексом физиологически и биологически активных свойств. Синтез таких соединений всегда зависит от выбора объекта исследований.

В настоящей работе объектом исследований были выбраны 1,3-замещенные производные глицерина, содержащие свободную вторичную гидроксильную группу в качестве реакционного центра. Такие производные глицерина часто сами обладают физиологической активностью и способны обеспечить новые свойства веществу, полученному а их основе.

Кроме того, важно и то, что синтез таких производных глицерина е требует больших экономических вложений. Они получаются на основе дешевых и доступных продуктов нефтехимического синтеза: глицерина, 2-хлорметилоксирана, аллилового спирта и др. Также разработана оптимальных условий синтеза новых производных глицерина, введение различных функциональных групп позволит значительно расширить ассортимент физиологически активных соединений. В теоретическом смысле представляет интерес исследовать подвижность водорода в азличных 1,3-замещенных 2-пропанола на основе реакции Манниха. В литературе имеется незначительное число работ, посвященных изучению реакционной способности вторичного гидроксила 1,3-амещенных глицерина.

**Цель исследования** заключается в синтезе новых производных глицерина, содержащих остатки алкокси-, диалкиламиногрупп, изучении реакции Манниха на основе производных 2-пропанола и 2-ропантиола, установлении строения полученных веществ, а также выявлении физиологических и фармакологических свойств некоторых полученных производных глицерина.

### **Задачи исследования:**

-разработка методики синтеза 1,3-диалкокси-2- диалкиламинометоксипропанов, 1-алкокси-3-диалкиламино-2-диалкиламинометоксипропанов, 3-бис(диалкиламино)-2-диалкиламинометоксипропанов, 1,3-бис(диалкилаино) -2- диалкиламинометилтиопропанов;

-изучение реакции взаимодействия 1,3-диалкокси-2-пропанолов, 1-кокси-3-диалкиламино-2-пропанолов, 1,3-бис(диалкиламино)-2-пропанолов,

1,3-бис(диалкиламино)-2-пропантриолов с параформом и диалкиламинами по Манниху;

-исследование строения и определение физико-химических констант, полученных соединений;

-изучение физиологической и фармакологической активности некоторых синтезированных веществ.

**Научная новизна** диссертационной работы заключается в следующем:

-разработаны методики и реализована схема синтеза новых производных 1,3-диалкокси-2-диалкиламинометоксипропанов, 1-алкокси-3-диалкиламино-2-диалкиламинометоксипропанов, 1,3-бис(диалкиламино)-2-диалкиламинометоксипропанов, 1,3- бис(диалкиламино)-2-диалкиламинметилтиопропанов. Впервые для изучения подвижности водорода вторичной спиртовой и тиоловой группы использована реакция Манниха;

-показано, что водород вторичной спиртовой (или тиоловой) группы 1,3-замещенных производных глицерина участвует в реакции Манниха;

-выявлено, что реакция аминотетирования производных 2-пропанола зависит от строения производных глицерина и диалкиламина. Во всех случаях реакция с диэтиламино, по сравнению с диметиламино, пиперидином и морфолином, дает относительно меньший выход, что объясняется стерическим фактором;

- выявлено, что некоторые синтезированные 1,3-диалкокси-2-диметиламинометоксипропаны и 1,3-бис(диалкиламино)-2-диалкиламинометоксипропаны проявляют рострегулирующие, гипотензивные спазмолитические свойства, при низкой токсичности.

**Практическая значимость.** Соединения, полученные на основе конденсации с использованием вторичной спиртовой и тиоловой группы и 1,3-замещенных производных глицерина, значительно пополнят арсенал химических реактивов, содержащих в своем составе кислород, серу и азот, и могут быть объектом для дальнейшего изучения их в качестве физиологически активных веществ, регуляторов роста растений, экстрагентов, лигандов для комплексообразования.

Полученные физико-химические константы являются справочным материалом и могут быть полезны специалистам, занимающимся исследованием в области органической химии, а также в учебном процессе при чтении лекций по органической химии.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы доложены на научно-теоретической конференции “Современные проблемы физики конденсированных сред”, посвященной памяти заслуженного деятеля науки Таджикистана, профессора Нарзуллаева Б.Н. (Душанбе, 2007 г.); научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава, посвященной 800 - летию поэта, великого мыслителя Мавлоно Джалолуддинна Балхи и 16-й годовщине независимости республики Таджикистан, (Душанбе, 2007 г.); научно-практической конференции “Достижения химической науки и проблемы её преподавания”(Душанбе, 2007 г.); научно-теоретической конференции, профессорско-преподавательского состава, посвященной 17-й годовщине независимости республики Таджикистан, (Душанбе, 008 г.); научной конференции, посвященной 60-летию ТНУ (Душанбе, 009 г.); научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава, посвященной 1150 - летию Абуабдулло Рудаки и оду таджикского языка (Душанбе, 2008 г.); научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава, посвященной 8-й годовщине независимости республики Таджикистан, (Душанбе, 009 г.).

**На защиту выносятся:**

-результаты исследования процесса взаимодействия 1,3-диалкокси-пропанолов, 1-алкокси-3-диалкиламино-2-пропанолов, 1,3-бис (диалкиламино)-2-пропанолов, 1,3-бис(диалкиламино)-2-пропантоилов с па-аформом и диалкиламинами по Манниху;

-разработка методики синтеза новых производных глицерина, одержащих остатки алкокси- и диалкиламиногрупп;

-установленные закономерности в изменении значений различных изико-химических констант синтезированных соединений в зависимости от температуры, соотношения реагентов и реакционной среды.

**Публикации.** По результатам исследований опубликовано 6 аучных статей и 7 тезисов докладов.

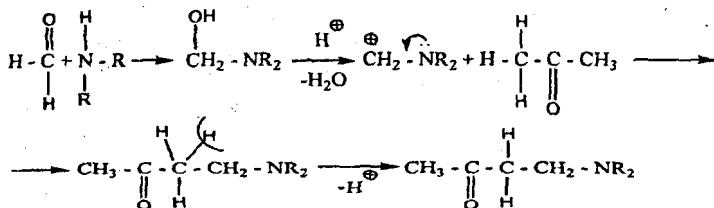
**Вклад автора** в работу, выполненную в соавторстве, состоял в становке задачи исследования, синтезе исходных веществ и новых оизводных на основе 1,3-замещенных глицеринов, обработке экспе-ментальных данных, анализе и обобщении результатов, фор-лировке основных выводов и положений диссертации.

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, ех глав, выводов, списка литературы из 125 наименований библио-афических ссылок. Работа изложена на 110 страницах компьютерного бора, включая 22 таблицы, 8 рисунков и 4 схемы синтезов.

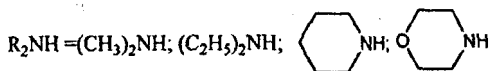
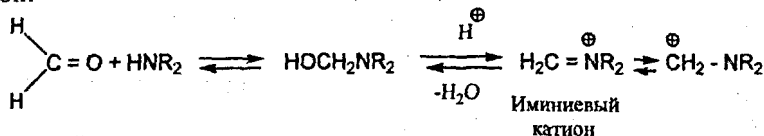
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Исследование реакции Манниха на основе 1,3-замещенных производных глицерина

Как известно, реакцией Манниха считается конденсация первичного или вторичного амина с формальдегидом и различными соединениями, содержащими подвижный атом водорода ( $\alpha$ -водородные атомы в кетонах, альдегидах и др.):



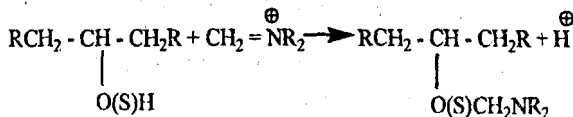
Для конденсации нами взяты параформ и вторичные амин (диметиламин, диэтиламин, пиперидин и морфолин). В результате конденсации параформа и аминов в кислой среде образуется иминиевый катион:



Иминиевый катион является аминотетилирующим агентом в реакциях с веществами имеющими подвижный атом водорода.

Для аминотетилирования нами использованы 1,3-замещенные глицерины.

Все синтезированные исходные продукты содержат OH (или SH) группы у вторичного атома углерода. Очевидно, что реакция аминотетилирования будет протекать по этим группам согласно реакции:

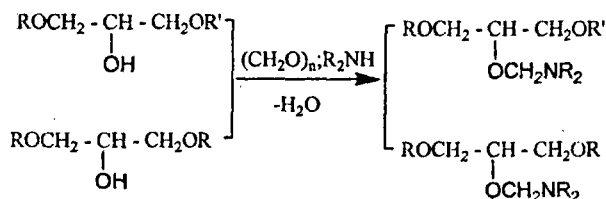


Предположительно субстратом в этой реакции является аминометильная группа, которую, очевидно, атакует вторичная спиртовая (или тиольная) группа.

## 2. Реакция аминометилирования симметричных и несимметричных 1,3-диалкокси-2-пропанолов



Как известно, представители триэфиров глицерина являются малотоксичными и проявляют гипотензивную и спазмолитическую активность.

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



R = 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>; n - C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>;

R' = 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>; n - C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>; n - C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; n - C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>;

R<sub>2</sub>NH = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH; (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NH;  NH;  NH

Изучение этой реакции в среде бензола показало, что процесс бразования 1,3-диалкокси-2-диалкиламинометоксипропанов протекает ладко при температурах 75-82<sup>0</sup>С и мольном соотношении реагентов 1:1,5:1,5 в течении 5-6 часов при постоянном удалении образующейся в еакции воды в виде азеотропа с бензолом. Концентрированный раствор оляной кислоты выполняет роль катализатора.

Идентификация полученных соединений проводилась определением d<sub>4</sub><sup>20</sup>, n<sub>D</sub><sup>20</sup> расчетом MR<sub>D</sub>, элементным анализом, ИК и ПМР пектроскопией. Чистота полученных 1,3-диалкокси-2-диалкиламиноетоксипропанов контролировалось методами ТСХ и ГЖХ. ТСХ роводили на силуфоле промышленного образца, в качестве

элюента использовали этанол-пиридин (1:1), хлороформ-уксусная кислота-ацетон (5:1:1), проявителем служили пары йода.

При изучении реакции аминотетирования выявлено, что:

-температура кипения полученных соединений закономерно увеличивается с увеличением величины радикала;

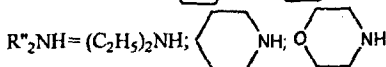
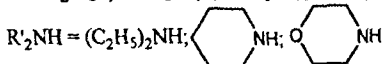
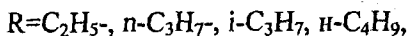
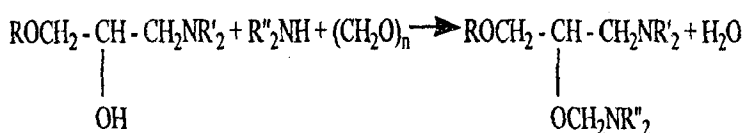
-выход целевых продуктов составляет 75-85% и не зависит от величины алкокси-радикала, а зависит от строения аминотеторирующего агента.

В ИК-спектрах всех изученных образцов отсутствовала полоса поглощения в области 3410-3390  $\text{см}^{-1}$ , характерная для ОН-групп, что свидетельствует о полноте протекания реакции. В ИК-спектрах присутствовали полосы поглощения, характерные для валентных колебаний С-N связи в области 1345-1320  $\text{см}^{-1}$ .

В спектрах ПМР сигнал протонов  $\text{CH}_3$ -группы проявлялся в виде триплета при 0,97-0,93 м.д., сигнал протонов ОН-группы не обнаружен, а сигнал  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}$  проявлялся в виде синглета, в области 4,38-4,22 м.д.

### 3. Реакция аминотетирования 1-алкокси-3-диалкиламино-2-пропанолов

Поиск веществ с высокой физиологической активностью является актуальной задачей. Поэтому с этой целью нами синтезирован ряд не описанных ранее в литературе 1-алкокси-3-диалкиламино-2-диалкиламинометоксипропанов. Синтез осуществляли конденсацией параформа, диалкиламина и 1-алкокси-3-диалкиламино-2-пропанола по реакции Манниха. Превращение осуществляли по схеме:





Реагенты для синтеза брали в мольном соотношении 1:1,5:1,5. Процесс проводили при нагревании реакционной смеси в бензоле с азеотропной отгонкой воды.

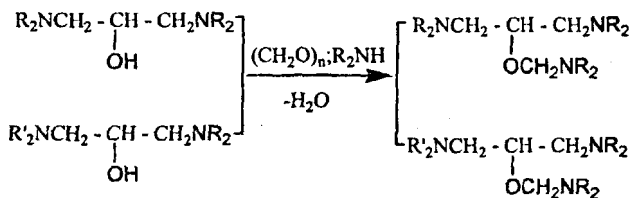
Целевой продукт выделяли вакуумной разгонкой. Чистота выделенных 1-алкокси-3-диалкиламино-2-диалкиламинометоксипропанов контролировалась методом ТСХ на специальной бумаге промышленного образца, элюентом служила смесь: этанол-25%-ный аммиак (7:3), пиридин-бутанол-1 (3:2), этанол-пиридин (1:1), хлороформ-уксусная кислота-ацетон (5:1:1), проявителем служили пары йода. Идентификация полученных соединений приводилась элементарным анализом, определением  $n_D^{20}$ ,  $d_4^{20}$  расчетом  $MR_D$  и ИК и ПМР спектроскопией.

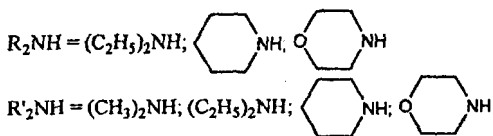
В ИК-спектрах изученных образцов присутствовали полосы поглощения в области  $1130-1126 \text{ см}^{-1}$ , характерные для валентных колебаний С-О - групп и отсутствовала полоса поглощения, характерная для валентных колебаний ОН-группы в области  $3380-3350 \text{ см}^{-1}$ , что свидетельствовало о полноте протекания реакции. В спектрах ПМР сигнал протонов О-СН<sub>2</sub>-N групп проявлялся в виде синглета в области 4,2 м.д., что подтверждает строение изученных образцов.

Выявлено, что по сравнению с диалкокси производными выход целевых продуктов 1-алкокси-3-диалкиламино-2-диалкиламинометоксипропанов, несколько ниже и составляет 62-73%. Это, вероятно, связано с протеканием побочных реакций как с диалкиламинами, так и с амеценными производными 2-пропанола, т.к. наряду с основным продуктом выделены легкокипящий фракции и смолообразный остаток еизвестного строения.

#### 4. Аминометилирование 1,3-бис(диалкиламино)-2-пропанолов

С целью выявления реакционной способности вторичной гидроксильной группы в 1,3-бис(диалкиламино)-2-пропанолах в реакции Ланниха, нами изучена реакция взаимодействия этих соединений с иалкиламинами и параформом. Превращение осуществляли по схеме:





Для синтеза были взяты исходные 1,3-бис(диалкиламино)-2-пропанола с различным сочетанием диалкиламинов (диэтиламин, пиперидин, морфолин), а также диалкиламины (диметиламин, диэтиламин, пиперидин, морфолин) в сочетании с параформом, как аминометилирующий агент.

Реакцию проводили при непрерывном перемешивании и нагревании до 80-85°C, добавляя по каплям к исходному 1,3-бис(диалкиламино)-2-пропанолу аминометилирующий агент в среде бензола с азеотропной отгонкой образующейся воды, во избежание обратной реакции. Продукт выделяли вакуумной разгонкой. Чистота выделенных соединений контролировалась методами ТСХ.

Идентификация полученных новых веществ проводилась элементарным анализом, определением  $n_D^{20}$ ,  $d_4^{20}$ ,  $M_{rD}$  и ИК- и ПМР спектроскопией.

В ТСХ в качестве элюента применяли: этанол-25%-ный аммиак (7:3), бутанол-1-диоксан (1:1), пиридин-бутанол-1 (3:2), этанол-пиридин (1:1), проявитель-пары йода.

В ИК спектрах изученных образцов имеются полосы поглощения характерные для  $CH_2$  - групп и отсутствует полоса поглощения в области  $3400 \text{ см}^{-1}$  характерная для  $OH$  - группы, что свидетельствует о полноте протекания реакции.

В спектрах ПМР сигнал протонов  $OCH_2N$  - групп проявлялся в виде синглета в области 3,9-3,7 м.д.

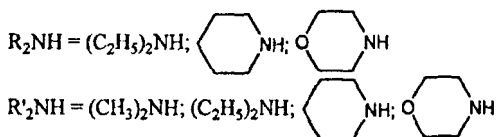
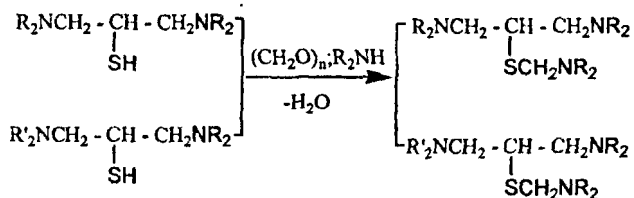
Выявлено, что при всех соотношениях различных диалкиламино взяты для синтеза, температура кипения конечных продуктов медленно увеличивается с увеличением молекулярного веса синтезированного соединения. Удельный вес и показатель преломления всех полученных веществ находятся примерно в одинаковых пределах.

Выходы целевых продуктов также не изменялись в зависимости от структуры полученных веществ и составляют 68-78%.

## 5. Аминометилирование 1,3-бис(диалкиламино)-2-пропантолов

На основе полученных нами 1,3-бис(диалкиламино)-2-пропантолов, путем их конденсации с параформом и диалкиламинами (

Манниху), получен ряд неописанных ранее в литературе 1,3-бис(диалкиламино)-2-диалкиламинометилтипропанов по схеме:



Реакцию проводили нагреванием реакционной смеси в бензоле с азеотропной отгонкой воды. Продукт, после удаления растворителя, выделяли вакуумной разгонкой.

Выделенные 1,3-бис(диалкиламино)-2-диалкиламинометилтипропаны представляли собой бесцветные подвижные жидкости обладающие специфическим запахом. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ.

Индивидуальность полученных 1,3-бис(диалкиламино)-2-диалкиламинометилтипропанов доказана элементным анализом, определением  $n_D^{20}$ ,  $d_4^{20}$ , расчетом  $M_{RD}$ , ИК- и ПМР-спектроскопией.

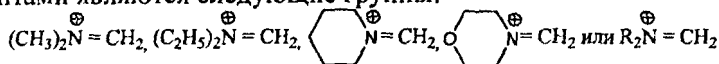
В ИК-спектрах полученных соединений наблюдались полосы поглощения C-S групп в области  $705-695 \text{ см}^{-1}$  и отсутствовала полоса поглощения в области  $2540-2515 \text{ см}^{-1}$ , характерная для валентных колебаний SH-группы, что свидетельствовало о полноте протекания реакции.

В спектрах ПМР сигнал протонов  $\text{SCH}_2\text{N}$  - групп проявлялся в виде синглета в области 3,51 м.д.

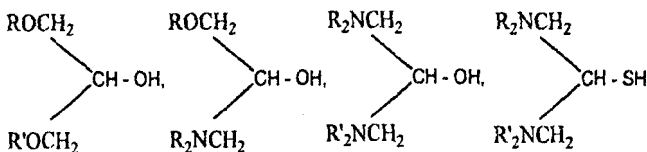
Установлено, что  $n_D^{20}$ ,  $d_4^{20}$  всех соединений незначительно увеличивается при переходе от соединений с алифатическими радикалами к соединениям содержащим циклические радикалы.

Вместе с тем температура кипения этих соединений увеличивается с увеличением их молекулярного веса и заметно увеличивается выход этих соединений, который составляет 73-96%.

На основании проделанной работы представляется возможным заключить, что в реакции Манниха в нашем случае аминотилирующими агентами являются следующие группы:



в качестве веществ, обладающих подвижным атомом водорода, могут служить 1,3-замещенные производные глицерина:



Если предположить, что реакция Манниха протекает как нуклеофильное замещение, тогда в нашем случае, возможно атакующим агентом будут 1,3-замещенные глицерины, т.е. атакующий атом – это кислород или сера у вторичной спиртовой или вторичной тиоловой групп.

В табл. 1-4 приведены данные характеризующие выход конечных продуктов в зависимости от различных групп в составе 1,3-замещенных-2-пропанолов и 1,3-замещенных-2-пропантиолов и выход отдельных веществ в зависимости от состава аминотилирующей группы. Как видно, во всех случаях водород при OH и SH-группах закономерно замещается на аминотильную группу.

Таблица 1

**Выход 1,3 – диалкокси - 2-диакламинотоксипропанов**



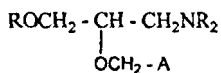
R / A	Выход, %			
	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>		
$\frac{C_2H_5}{C_2H_5}$	78,3	72,2	78,4	80,3
$\frac{n-C_3H_7}{n-C_3H_7}$	72,7	74,1	72,5	80,9
$\frac{i-C_3H_7}{i-C_3H_7}$	76,8	-	73,1	-
$\frac{n-C_4H_9}{n-C_4H_9}$	73,1	74,4	-	82,4
$\frac{n-C_3H_{11}}{n-C_3H_{11}}$	81,4	70,6	-	-

Таблица 2

**Выход 1-алкокси-3-диалкиламино-2-диалкиламинометоксипропанов**



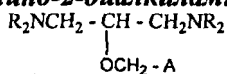


$\frac{\text{R}}{\text{R}} / \text{A}$	Выход, %			
	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		
$\frac{\text{C}_2\text{H}_5}{(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}}$	-	63,9	68,3	-
$\frac{\text{n-C}_4\text{H}_9}{(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}}$	-	60,7	65,9	-
$\frac{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{piperidine}}$	-	67,8	71,3	-
$\frac{\text{n-C}_4\text{H}_9\text{O}}{\text{piperidine}}$	-	71,6	70,2	-

Таблица 3

**Выход 1,3-диалкиламино-2-диалкиламинометоксипропанов**

$\frac{\text{R}_2\text{N}}{\text{R}_2\text{N}} / \text{A}$	Выход, %			
	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		
1	2	3	4	5
$\frac{(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}}{(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}}$	74,6	68,4	76,3	74,6
$\frac{(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}}{\text{piperidine}}$	72,2	69,8	79,1	79,4

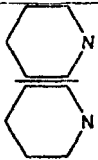
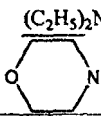
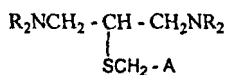



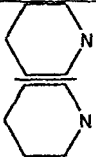

1	2	3	4	5
	78,1	-	78,5	-
$\frac{(C_2H_5)_2N}{\text{O}}$ 	-	69,1	-	78,1

Таблица 4

**Выход 1,3- бис(диалкиламино)-2-диалкиламинометилтиопропанов**



$\frac{R_2N}{R_2N} / A$	Выход, %			
	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>		
$\frac{(C_2H_5)_2N}{(C_2H_5)_2N}$	89,4	73,6	88,4	84,9
$\frac{(C_2H_5)_2N}{\text{O}}$ 	88,7	-	-	89,9
	-	79,4	-	90,4
$\frac{(C_2H_5)_2N}{\text{O}}$ 	-	78,9	86,5	-

Выход конечных продуктов не зависит от заместителей в 1,3-положении глицерина, за исключением тиопропанов, где выход во всех реакциях замещения значительно увеличивался.

Например, выход всех веществ содержащих тиольную группу выше чем аналогичных соединений, содержащих, ОН-группу. Очевидно, что сера является более сильным нуклеофилом, чем кислород.

Эти рассуждения можно считать предположительными, тем не менее, они вносят некоторую ясность доказательства подвижности водорода у вторичных ОН и SH - групп в зависимости от соседних групп. На основании проделанной работы получены соединения, которые могут представлять интерес как биологически и физиологически активные препараты.

## 6. Физиологическая активность некоторых синтезированных соединений<sup>1</sup>

Исследование физиологической активности синтезированных соединений проводилось в соответствии с требованиями ГОСТа 12038-84 "Методы определения всхожести" при следующих концентрациях веществ, в %: 0,1, 0,01, 0,001. Для эксперимента были взяты 1,3-диэтокси-2-диметиламинометоксипропан (А-1), 1,3-дипропилокси-2-диметиламинометоксипропан (А-2), 1,3-диизопропилокси-2-диметиламинометоксипропан (А-3), 1,3-дибутокси-2-диметиламинометоксипропан (А-4). Испытания проводились на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы сортов "Добрый" и "Шарора".

Семена всех проб проращивались в чашках Петри на фильтровальной бумаге в термостате при температуре 25<sup>0</sup>С. Предварительно семена замачивались в течении 24 ч. при температуре 25<sup>0</sup>С растворами исследуемых веществ и контрольных соединений. В качестве контроля была использована вода, растворы гибберилина (ГБ), индолилуксусной кислоты (ИУК), в качестве стимуляторов роста, и гидразид малеиновой кислоты (ГМК), в качестве ингибитора прорастания. В эксперименте проводились ежедневные поливы, наблюдения за появлением всходов и учет количества проросших и гнилых

---

1. Физиологическую активность проводили в лаборатории "Генетики" научно-исследовательского института естественных наук ТНУ под руководством д.б.н., профессора Бобджонова В.А., за что автор выражает ему искреннюю благодарность.

семян. На 8-й день проращивания проводились измерения проростков корневой системы и междоузлов, а также подсчет числа междоузлий. Математическая обработка полученных результатов проводилась по Рокицкому.

Исследование препарата А-3, А-4, на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы сортов "Шарора" и "Добрый" показало, что эти вещества при концентрации 0,001% оказывают стимулирующий эффект, который снижается пропорционально с увеличением концентрации препарата, а при 0,1%-ой концентрации раствора наблюдается ингибирующее действие этих соединений.

Препарат А-4 при концентрации 0,001% оказывает стимулирующий эффект на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы сорта "Шарора", а при концентрации 0,01% наблюдается ингибирующее действие. Действие этих веществ на интенсивность роста проростков пшеницы находится на уровне контрольных вариантов (вода, растворы гибберелина и индолилуксусной кислоты в качестве стимуляторов роста и гидразида малеиновой кислоты в качестве ингибитора прорастания).

Таким образом показано, что данные вещества проявляют росторегулирующее действие на всхожесть и интенсивность развития проростков пшеницы сортов "Шарора" и "Добрый". При этом стимулирующее действие препарата наблюдается при низких концентрациях, а ингибирующий эффект при высоких концентрациях.



**7. Фармакологическая активность некоторых  
1,3-бис(диэтиламино)-2-диалкиламинометоксипропанов и 1,3-  
диалкокси-2-диметиламинометоксипропанов<sup>2</sup>**

Испытания проводили на 10 соединениях, относящихся к 1,3-бис(диалкиламино)-2-диалкиламинометоксипропанам и 1,3-диалкокси-2-диметиламинометоксипропанам. Полученные данные приведены в (табл. 5-6).

**Таблица 5**

**Данные фармакологической активности некоторых  
1,3-бис(диалкиламино)-2-диалкиламинометоксипропанов**

№	Соединения	Шифр	Доза	50 мг/кг	Максимальное снижение мм рт. ст.	Продолжительность, мин
1	1,3-бис(диэтиламино)-2-диметиламинометоксипропан	Б-1	5 10	290,4±12,26	40 70	70 135
2	1,3-бис(диэтиламино)-2-диэтиламинометоксипропан	Б-2	5 10	390,7±10,35	25 50	30 90
3	1,3-бис(диэтиламино)-2-пиперидинометоксипропан	Б-3	5 10	310,6±9,15	15 35	5 20
4	1,3-бис(диэтиламино)-2-морфолинометоксипропан	Б-4	5 10	260,4±18,30	Слабое Слабое	-
5	1,3-бис(пиперидино)-2-диметиламинометоксипропан	Б-5	5 10	560,0±10,20	15 40	10 50
6	1,3-бис(морфолино)-2-диметиламинометоксипропан	Б-6	5 10	430,0±11,22	5 10	15 45
7	Сальсолидин (эталон)		5 10	283,0	10 30	20 60

2. Испытания на выявление фармакологической активности проводились в лаборатории "Фармакология" Института ветеринарии под руководством к.м.н. Абдуллаева Ш.А., за что автор выражает им искреннюю благодарность.

Таблица 6

**Фармакологическая характеристика некоторых  
1,3-диалкокси-2-диметиламинометоксипропанов**

№	соединения	Шифр	Доза	50 мг/кг	Максимальное снижение мм рт.ст	Продолжительность, мин
1	1,3-диэтилокси-2-диметиламинометоксипропан	А-1	5	1110,0±12,45	10	15
			10		40	60
2	1,3-дипропокси-2-диметиламинометоксипропан	А-2	5	960,0±22,75	20	65
			10		45	135
3	1,3-дизопропокси-2-диметиламинометоксипропан	А-3	5	1590,0±35,25	25	15
			10		35	75
4	1,3-дибутокси-2-дизтиламинометоксипропан	А-4	5	440,0±10,12	Слабое	-
			10		Слабое	-
5	Папаверин (эталон)		10	148,0±7,67	36	80-100

Испытуемые вещества вводили внутривенно, внутривенно в виде 1-5%-ных водных растворов.

Общее действие и токсичность изучались в опытах на белых мышах массой 16-14 гр. при внутривенном введении. Вещества вводились из расчета от 100 до 1000 мг/кг (интервал между дозами 25-100 мг/кг).

После введения наблюдалось угнетение, шаткая походка, вздрагивание, судороги, урежение дыхания. Мышечный тонус сохранялся. Найдено, что LD<sub>50</sub> этих соединений находятся в пределах 260-560 мг/кг. На основании этих данных можно заключить, что все исследованные вещества являются относительно малотоксичными.

Изучалось также влияние этих соединений на сердечно-сосудистую систему в опытах на наркотизированных кошках. Препараты вводили внутривенно в дозах 1-2-5-10-25 мг/кг. При это:

выявлено, что соединения Б-1, Б-2, Б-5, Б-6 обладают выраженным гипотензивным эффектом. Среди них наиболее сильной гипотензивной активностью обладают соединения Б-1 и Б-2, которые в дозах 5-10 мг/кг уменьшают давление на 40-70 и 25-50 мм рт.ст. соответственно. У остальных соединений выявлена сравнительно меньшая гипотензивная активность (15-40 мм рт.ст. и меньше).

LD<sub>50</sub> соединения Б-1 (290,4 мг/кг) находится на уровне сальсолидина (283 мг/кг). Однако, в отличие от эталона, Б-1 в дозах 5-10 мг/кг проявляет более высокую гипотензивную активность (40-70 и 10-30 мм рт.ст.), а по продолжительности этого эффекта более чем в 2 раза превосходит эталон (70-135 мин.) против 20-60 мин.

Соединения Б-1, Б-2, Б-3, Б-5 в дозах 5-10 мг/кг уменьшают амплитуду сокращения языка на 10-15%, длительностью от 2 до 4 минут, с последующим возвращением к норме. По широте терапевтической активности эти вещества не уступают известному курареподобному соединению – дитилину. Однако преимуществом данных соединений является то, что они в отличие от эталона являются менее токсичными.

На основании приведенных исследований можно заключить, что ряд 1,3-бис(диалкиламино)-2-диалкиламинометоксипропанов является фармакологически активным при сравнительно малой токсичности соизмеримой с эталонным препаратом.

Таким образом, обнаруженные гипотензивный и курареподобный эффекты изученных препаратов открывают перспективу направленного синтеза новых биологически активных соединений.

Из числа испытанных веществ самым активным оказался препарат А-2, который по эффекту максимального снижения АД находится даже несколько выше уровня эталона – папаверина (45 и 36 мм рт.ст. соответственно), а по продолжительности гипотензивного эффекта намного превосходит эталон (80-100 и 135 мин. соответственно). К достоинству препарата А-2 следует отнести то, что он является почти в 7 раз менее токсичным по сравнению с папаверином.

Изучено также влияние этих соединений на гладкую мускулатуру изолированного тонкого кишечника крысы. О спазмолитической активности судили по способности испытуемых препаратов уменьшать

или полностью снимать спазм, вызванный хлоридом бария. Все записи регистрировали на закопченной ленте кимографа.

Из испытанных препаратов А-2 обладает значительным гипотензивным действием.

### **ВЫВОДЫ**

1. Впервые изучена реакция Манниха на основе 1,3-диалкокси-2-пропанолов, 1-алкокси-3-диалкиламино-2-пропанолов, 1,3-бис (диалкиламино)-2-пропанолов и 1,3-бис (диалкиламино)-2-пропантолов. Показано, что в реакции Манниха более активными являются 1,3-бис (диалкиламино)-2-пропантолы по сравнению с другими производными 2-пропанола.
2. Разработаны оптимальные условия синтеза 1,3-диалкокси-2-диалкиламинометоксипропанов; 1-алкокси-3-диалкиламино-2-диалкиламнометоксипропанов; 1,3-бис(диалкиламино)-2-диалкиламинометоксипропанов и 1,3-бис(диалкиламино)-2-диалкиламинометилтипропанов. Установлено, что с участием производных 2-пропантола реакция Манниха протекает при относительно низкой температуре ( $75^{\circ}$ - $82^{\circ}$ С), чем с другими производными 2-пропанола ( $90$ - $115^{\circ}$ С).
3. Показано, что на протекание реакции Манниха влияют размеры заместителей в положении 1,3-глицерина. Установлено, что алкильная группа экранирует вторичную ОН-группу меньше, чем диалкиламинная.
4. Впервые определена активность 1,3-диэфиров-2-пропанола, 1-диалкиламино-3-эфиров-2-пропанола, 1,3-бис(диалкиламино)-2-пропанола и 1,3-бис(диалкиламино)-2-пропантола в реакции аминотетилирования. Выявлено, что с увеличением степени нуклеофильности производных глицерина увеличивается выход конечных продуктов.
5. Получено и охарактеризовано 61 новое соединение на основе 1,3-замещенных глицерина, среди которых выявлены вещества, обладающие гипотензивной, спазмолитической, росторегулирующей активностью при низкой токсичности.

**ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНЫ  
В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ**

1. Каримов М.Б., Асраруддин Г., Арифджанова П.И., Раджабов С.И., Олимов Р.А. Синтез новых эфиров глицерина с остатками тиоциан- групп. //Вестник ТГНУ. 2006.- №5. - С.156-159.
2. Асраруддин Г., Каримов М.Б., Олимов Р.А. Реакция Манниха на основе 1,3-бис(диалкиламино)-2-пропантиолов.//ДАН.РТ,2008.-Т.51., №12.-С. 83-87.
3. Каримов М.Б., Асраруддин Г., Арифджанова П.И. Изучение реакции гидролиза 1-алкокси-3-хлорпропанолов-2. //Материалы научно-теоретич. конференции “Современные проблемы физики конден-сирован- ных сред”, посвященной памяти заслуженного деятеля науки Тад- жикистан, проф.Нарзуллоева Б.Н. Душанбе. 2007.- С.44-46.
4. Каримов М.Б., Асраруддин Г., Арифджанова П.И. Алкоксихлор-про- панолы удобные синтоны для органического синтеза. В кн.: Коорди- национные соединения и аспекты их применения. Выпуск 5. Душанбе. 2007.-С.61-63.
5. Асраруддин Г., Арифджанова П.И., Каримов М.Б. Синтез и изучение, новых аминоксифиров пропандиола-1,2. //Вестник ТНУ Серия естест- венных наук-2009.-№1-(49).-С.162-165.
6. Асраруддин Г., Каримов М.Б., Раджабов Т.М. Синтез прозводных тиомочевины на основе 1-N,N-диалкиламино-3-тиоциано-2-пропанолов. //Материалы научно-теоретической конференции профессорско-препо- давательского состава и сотрудников, посвященной 800-летию поэта, Великого мыслителя Мавлоно Джалолуддина Балхи и 16-й годовщине независимости республики Таджикистан, 2007.-ч.1. -С.194-195.
7. Асраруддин Г., Каримов М.Б., Олимов Р.А. Реакция Манниха на основе аминоксифиров пропанола-2. //Материалы научно-теор. конф. Profes- сорско-преподавательского состава и сотрудников, посвященной 16-й годовщине независимости Республики Таджикистан. Душанбе 2007.- С.80-82.
8. Раджабов С.И., Асраруддин Г., Каримов М.Б., Юсупов Т. Ю. Зависимость роста сортов пшеницы от характера действия производных эпихлоргидрина. //Материалы научно-теоретической конф. Profes- сорско-преподавательского состава и сотрудников, посвященной 17-й годовщине независимости Республики Таджикистан, 1150-летию

- основоположника таджико-персидской литературы Абуабдулло Рудаки и году таджикского языка . Душанбе 2008. – С. 54-55.
9. Асраруддин Г., Каримов М.Б., Олимов Р.А. Реакция Манниха на основе симметричных 1,3-бис(диалкиламино)-2-пропантиолов. //Материалы науч-конф., посвященной 60-летию ТГНУ. 2008.-С. 65-68.
  10. Каримов М.Б., Асраруддин Г., Арифджанова П.И., Раджабов С.И., Олимов Р.А. Диеновый синтез в ряду циклических производных глицерина. //Вестник. ТГНУ.2007.-№3.-С.167-169.
  11. Асраруддин Г., Каримов М.Б., Раджабов С.И., Рузиев Б. Изучение реакции Манниха на основе симметричных диаминоспиртов. //Материалы научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников, посвященной 800-летию поэта, Великого мыслителя Мавлоно Джалолуддина Балхи и 16-й годовщине независимости республики Таджикистан ч.1. 2007. -С.120-121.
  12. Асраруддин Г., Арифжанова П.И., Каримов М.Б., Хабибуллаева О.К. Синтез и физиологическая активность новых 1-3-диэфиров -2-диметиламинометоксипропанов. //Вестник ТНУ. Серия естественных наук-2009.-№1.- (49).-С.143-146.
  13. Асраруддин Г., Арифджанова П.И., Каримов М.Б. Синтез новых эфиров глицерина с остатками диэтиламиноэтанола. //Материалы научно-теорет. конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников, посвященной 18-й годовщине независимости Республики Таджикистан и году памяти Имама Азама. Душанбе 2009.-С.65-68.

**Разрешено к печати 08.07.09 Сдано в печать 03.08.2009**

**Бумага офсетная. Формат 60 x 84 1/16.**

**Печать офсетная.**

**Заказ № 72. Тираж – 100 экз. Отпечатано в  
типографии «Дониш», ул. Айни, 121, корп. 2**