

ДОНИШГОҲИ МИЛЛИИ ТОҶИКИСТОН

УДК 547.466

ББК: 35.61

Ё-69

Бо ҳуқуқи дастнавис

ЁРОВ Мурадбег Ёрович

**СИНТЕЗ ВА ТАБДИЛОТИ ҲОСИЛАҲОИ НАВИ
1,3-ДИОКСОЛАНҲОИ ДОРОИ БАҶИЯИ ФУРФУРОЛ**

АВТОРЕФЕРАТИ

**рисола барои дарёфти дараҷаи илмӣ номзади илмҳои химия
аз рӯи ихтисоси 02.00.03-химияи органикӣ**

Роҳбарони илмӣ: номзади илмҳои химия,

дотсент Расулов С.А.

доктори илмҳои химия,

профессор Каримзода М.Б.

Душанбе – 2022

Таҳқиқот дар назди кафедраи химияи органикии факултети химияи Донишгоҳи миллии Тоҷикистон иҷро карда шудааст.

Роҳбарони илмӣ:

Расулов Солеҳ Аттоевич

номзади илми химия, дотсенти кафедраи методикӣ таълими химияи Донишгоҳи миллии Тоҷикистон

Каримзода Маҳмадқул Бобо

доктори илми химия, профессор, профессори кафедраи технологияи истехсолоти химиявии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон

Муқарризони расмӣ:

доктори илмҳои химия, сарҳодими илмии лабораторияи «Синтези органики»-и Институти химияи ба номи В.И. Никитини Академияи илмҳои миллии Тоҷикистон (АМИТ).

Пулатов Элмурод Холикулович

номзади илмҳои химия, корманди калони илмии озмоишгоҳи маркази илмӣ-тадқиқотии “МДТ” Донишгоҳи давлатии тибии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино

Самандаров Насрулло Юсупович

Муассисаи пешбар:

кафедраи химияи органикӣ ва биологияи, факултети химияи Донишгоҳи давлатии омӯзгории Тоҷикистон ба номи С.Айнӣ

Ҳимояи диссертатсия санаи «02» марти соли 2023, соати **10:00** дар ҷаласаи шурои диссертатсионии 6D КОА-010 назди Донишгоҳи миллии Тоҷикистон баргузор мегардад. Суроға: 734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ, 17, Донишгоҳи миллии Тоҷикистон, бинои асосӣ, толори шурои диссертатсионӣ, ошёнаи дуум.

Email: ikromovich80@mail.ru

Бо матни пурраи диссертатсия метавонед дар сомонаи интернетии www.tnu.tj ва дар китобхонаи марказии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон бо нишонаи 734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ, 17 шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «_____» _____ с. 2023 ирсол гардид.

Котиби илмии
шурои диссертатсионӣ,
д.и.х., и.в. профессор



С.И. Раҷабзода

МУҚАДДИМА

Моҳияти мавзуъ. Мубрамӣ ва зарурияти гузаронидани таҳқиқот доир ба мавзуъ. Гарчанде аз кашфи глицерол (соли 1779 аз Ҷониби Карл Вилгелм Шеел) анқариб 250 сол сипарӣ гардидааст, вале он сол аз сол пайваста тавачҷӯҳи олимон ва муҳаққиқони зиёдро ба худ ҷалб менамояд, ки ин бесабаб нест. Ҳаминро зикр кардан бамаврид аст, ки имрӯз глицерол ва ҳосилаҳои сершумори он дар анқариб ҳамаи соҳаҳои мавриди истифода қарор доранд. Аз ҳамин сабаб гузаронидани таҳқиқот дар самти синтез ва табдилоти ҳосилаҳои хаттӣ ва сиклии глицерол яке аз масъалаҳои мубрам ба ҳисоб меравад. Лозим ба ёдоварист, ки дар байни ҳосилаҳои сиклии глицерол синтез ва табдилоти ҳосилаҳои ҷадиди 1,3-диоксоланҳо ҷойи хоссаро ишғол менамояд ва дар асоси онҳо моддаҳои нави синтез карда шудаанд, ки дар соҳаҳои тиб, ҳарбӣ, ороишӣ, кишоварзӣ ва монанди инҳо истифода бурда мешаванд.

Таҳияи усулҳои нави нисбатан одӣ ва қулай ва тағйир додани усулҳои маълуми синтези пайвастаҳои дорои бақияи 1,3-диоксолан имкон медиҳад, ки як қатор аналогҳои синтетикӣ моддаҳои дар соҳаҳои мухталифи илму техника истифодашаванда ба даст оварда шаванд, ки аксари онҳо ба таври кофӣ омӯхта нашудаанд.

Ҳамин тариқ, синтез ва таҳқиқи ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳо дар асоси ҳосилаҳои глицерол дорои аҳамияти муҳими илмӣ буда, имкон дорад, ки дар байни ин пайвастаҳои синтезшуда моддаҳои фаъоли биологӣ ва моддаҳои дорои хосиятҳои муҳим пайдо карда шаванд.

ТАВСИФИ УМУМИИ ҚОР

Дар рушди химияи пайвастаҳои карбо- ва ҳетеросиклӣ қорҳои бузурги олимони барҷастаи химия Раҳмонқулов Д.Л., Кимсанов Б.Ҳ., Зефинов Н., Злотский С.С., Зорин В.В., Ролник Л.З., Кантор Е., Султанова Р.М., Клеттер Е.А., Арбузова Т.В., Гиниятуллина Е.Х., Тимофеева С.А., Казакова А.Н., Михайлова А.Н., Богомазова А.А., Бадовская Л.А., Собиров С.С. ва бисёр дигар муҳаққиқон саҳми намоён гузоштаанд ва мактабҳои илмӣ онҳо то ҳол дар самти синтез ва омӯзиши хосиятҳои мухталифи ҳосилаҳои сиклии глицерол қорҳои зиёдро анҷом медиҳанд.

Мақсади таҳқиқоти мазкур. Синтези ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳои дар як замон дорои бақияи ҳам пиридазин ва ҳам полисиклҳо, муайян кардани собатаҳои физикию химиявӣ ва хосиятҳои биологии баъзе намояндаҳои онҳо, тасдиқи сохт ва структураҳои пайвастаҳои синтезшуда ва таҳияи методикаи ҳосилкунии ин пайвастаҳо дар шароити озмоишгоҳ (лаборатория).

Барои расидан ба ҳадафи рисолаи диссертатсионӣ вазифаҳои зерин ҳал карда шуданд:

-таҳқиқи шароити реаксияи ҳосил кардани ҳосилаҳои глицероли дорои бақияи пиридазин;

-таҳияи методикаи синтези ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳо дар асоси ҳосилаҳои диолии глицерол ва эпоксипропанҳо бо фурфурол;

- муайян кардани шароити реаксионии таъсири мутақобилаи ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳо бо анҳидриди кислотаи малеин;

-омӯзиши шароити гузариши реаксияи байни ҳосилаҳои анҳидриди эндоксифталии 1,3-диоксоланҳо бо ҳидразинсулфат;

-таҳлили спектралӣ моддаҳои нави синтезшуда ва муайян кардани собиҳои физикию химиявӣ онҳо бо истифодаи асбобҳои спектралӣ замонавӣ;

-чустуҷӯи соҳаҳои истифодаи амалии баъзе намояндаҳои моддаҳои синтезшуда, омӯзиши хосиятҳои фармакологӣ ва физиологӣ онҳо.

Навоварии илмӣ таҳқиқот. Синтези ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳои дар як замон дорои бақияи ҳам пиридазин ва ҳам полициклҳо то айни замон мавриди омӯзиши дақиқ ва ҳамаҷонибаи мутахассисон қарор нагирифта буд. Таҳқиқоти мазкур имкон дод, ки доираи системаҳои ҳетеросиклӣ ва полиҳетеросиклӣ дар асоси ҳосилаҳои глицерол васеъ карда шуда, молекулаҳои дар як замон дорои бақияи якҷанд моддаҳои фаъоли биологӣ ба даст оварда шавад. Ин ҳолат аз муҳимияти баланди илмӣ ва моҳияти калони мавзӯи таҳқиқоти мазкур дарак медиҳад. Дар натиҷаи гузаронидани таҳқиқоти ҳамаҷониба ба чунин дастовардҳои илмӣ ноил гардидем:

✓ аввалин маротиба шароити реаксияи ҳосил кардани ҳосилаҳои глицероли дорои бақияи пиридазин таҳқиқ карда шуд;

✓ нахустин бор методикаи синтези ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳо дар асоси ҳосилаҳои диоли глицерол ва эпоксипропанҳо бо фурфурол таҳия ва вобастагии тавлиди моддаҳои нав аз шароити гузаронидани раванд муқаррар гардид;

✓ шароити раванди таъсири мутақобилаи ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳо бо анҳидриди кислотаи маленат муайян карда шуд;

✓ бори нахуст собит карда шуд, ки зимни реаксияи байни ҳосилаҳои анҳидриди эндоксифталии 1,3-диоксоланҳо бо ҳидразинсулфат омехтаи ҳам эндоксифталазиндион ва ҳам диҳидроксиэндоксифталазин ҳосил мешаванд;

✓ ҳамагӣ 47 ҳосилаҳои нави глицерол синтез карда шуда, сохт, таркиб, структура ва тозагии онҳо бо истифодаи асбобҳои спектралӣ замонавӣ собит карда шуданд;

✓ дар натиҷаи омӯзиши хосияти фармакологӣ муайян карда шуд, ки намояндаҳои нави ҳосилаҳои 1,3-диоксолан дорои захрогинии паст буда, дорои хосиятҳои гипотензивӣ, антикоагулянтӣ, ситотоксӣ ва фаъолияти зиддимикробӣ мебошанд;

✓ фаъолнокии метаболии баъзе ҳосилаҳои глицерол ба варамкунӣ, сабзиш, рушди майсаҳо ва решаҳои чанинии навъҳои гандуми “Ватан” ва “Наврӯз” муқаррар гардиданд;

✓ барномаи пешгӯии компютерӣ (системаи PASS) нишон дод, ки дар байни моддаҳои ба даст овардашуда доруҳои потенциали биологӣ фаъоли дорои доираи васеи таъсири физиологӣ, яъне хусусиятҳои гербисидӣ ва пешбарандаи нашъунамо пайдо шудаанд.

Методология ва усулҳои тадқиқот. Методологияи тадқиқот аз омӯзиши усулҳои ба даст овардани пайвастаҳои гуногун дар асоси реаксияҳои эпихлорҳидрин, диҳидроксипиридазин, хлорпиридазин, N,N-диалкиламинҳо,

N,N-диалкиламиноэтанолҳо, ҳосилаҳои 1,3-диоксоланҳо ва дар пояи онҳо ҳсоил кардани полисиклҳои дорои бақияи фталанҳидрид, фталазин ва фталазиндион иборат буд. Усулҳои зерини таҳқиқот истифода шуданд:

- таҳлили миқдори омехтаи реаксия ҳангоми таҳқиқот бо хроматографияи газу моеъ гузаронида шуд;

- хроматографияи маҳинқабат барои муайян кардани ҷузъҳои алоҳидаи ҳангоми реаксия ҳосилшуда истифода шуд;

- муқаррар намудани сохти пайвастаҳои алоҳида дар асоси усулҳои хромато-массспектрометрия (Хроматек-Кристалл-5000.2), спектроскопияи ¹H РМЯ, спектроскопияҳои ИС ва УБ гузаронида шуд.

Самтҳои асосии ба ҷимоя пешниҳодгардида:

➤ таҳияи методикаи синтези ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳо ва дар пояи онҳо ҳосил кардани полисиклҳои дорои бақияи анҳидриди кислотаи кислотаи фталат, диҳидроксипиридазин ва пиридазиндион;

➤ муайян кардани таъсири омилҳои мухталиф (таносуби моддаҳои таъсиркунанда, ҳалкунанда, катализатор, ҳарорат ва монанди инҳо) ба тавлиди ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳои дар як замон дорои бақияи ҳам пиридазин ва ҳам полисиклҳо;

➤ собит кардани сохт, таркиб, структура ва тозагии ҳосилаҳои нави сиклии глицерол бо истифодаи асбобҳои спектралӣ замонавӣ;

➤ таҳқиқи хосиятҳои фармакологии баъзе ҳосилаҳои нави 1,3-диоксолан;

➤ омӯзиши таъсири ҳосилаҳои 1,3-диоксолан (М-1, М-2, М-3, М-4, М-5, М-6) ба миқдори пигментҳои фотосинтетикӣ дар майсаҳои гандуми навҳои “Ватан” ва “Наврӯз” дар зинаҳои ибтидоии рушду нумӯ.

Таъйиди (апробатсия) диссертатсия ва иттилоот оид ба истифодаи натиҷаҳои он. Эътимоднокии натиҷаҳои пешниҳодшуда тавассути истифодаи усулҳо ва усулҳои исботшуда, инчунин асли таъмин карда шуд. Дар таҷҳизоте, ки аз озмоиши давлатӣ гузаштааст, таҳқиқоти таҷрибавӣ гузаронида шуд. Натиҷаҳои санҷишҳои биологӣ дар миқдори кофӣ якҷанд маротиба такрор кардан ба даст оварда шуданд. Натиҷаҳои таҳқиқот чандин маротиба дар конференсияҳои байналмилалӣ илмию амалӣ дар мавзӯи “Вазъи муосири алоқамандии илм бо истеҳсолот ва рушди инноватсионии иқтисодиёт” (бахшида ба ҷашнгирии 30-солагии XVI сессияи Шурои Олии Ҷумҳурии Тоҷикистон ва 10-солагии ташкилҳои Филиала ДМТТ “МИСиС” дар ш. Душанбе) (Душанбе, 2022); “Химияи ҳосилаҳои глитсерин: синтез, хосиятҳо ва самтҳои истифодабарӣ”, бахшида ба соли байналмилалӣ химия ва хотираи д.и.к., профессор, узви вобастаи АИ ҶТ Кимсанов Б.Х. (Душанбе, 2021); мизи гирди ҷумҳуриявӣ илмию амалӣ бахшида ба 75 –солагии профессор Усмонов Р., ба ҷашнҳои «5500-солагии Саразми бостонӣ», «700-солагии шоири барҷастаи тоҷик Камоли Хучандӣ» ва «Бистсолаи омӯзиш ва рушди фанҳои табиатшиносӣ, дақиқ ва риёзӣ дар соҳаи илму маориф (солҳои 2020-2040)» (Душанбе 2020); конференсияи ҷумҳуриявӣ илмию амалӣ дар мавзӯи «Асосҳои рушд ва дурнамои илми химия дар Ҷумҳурии Тоҷикистон»

(Душанбе-2020); конференсияи ҷумҳуриявӣ илмию амалӣ (бо иштироки олимони хориҷӣ) дар мавзӯи «Истифодаи технологияи навин дар таълими фанҳои табиӣ дар муассисаҳои таҳсилоти миёнаи умумӣ ва муассисаҳои таҳсилоти олии касбӣ» бахшида ба 150-солагии ҷадвали даврии элементҳои химиявӣ Д.И. Менделеев (Душанбе – 2019); конференсияи Байналмиллалии «Пайвастагиҳои комплексӣ ва ҷамъаҳои истифодаи онҳо» (Душанбе-2018); конференсияи ҷумҳуриявӣ илмию амалӣ бахшида ба Даҳсолаи байналмиллалии амал «Об барои рушди устувор, солҳои 2018-2028», «Соли рушди сайёҳӣ ва хунаҳои мардумӣ», 140-солагии Қаҳрамони Тоҷикистон Садриддин Айнӣ" ва "70-солагии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон" (Душанбе-2018); конференсияи ҷумҳуриявӣ илмию амалӣ дар мавзӯи «Мушкилоти истифодаи усулҳои муосири физикӣ ва химиявӣ таҳлил ва омӯзиши маводҳо» (Душанбе 2018); конференсияи ҷумҳуриявӣ илмию амалӣ ҳаёти устодону кормандони ДМТ бахшида ба «20-солагии Рӯзи ваҳдати миллий» ва «Соли ҷавонон», (Душанбе-2017); конференсияи ҷумҳуриявӣ илмию амалӣ ҳаёти омӯзгорон ва кормандони ДМТ бахшида ба «25-солагии Истиқлолияти давлатии Ҷумҳурии Тоҷикистон (Душанбе-2016); конференсияи ҷумҳуриявӣ илмию амалӣ «Дуромад ва инкишофи илми муосир оид ба нанохимия, нанотехнология ва синтези моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ ғайбӣ» (Душанбе-2015) муаррифӣ ва муҳокима карда шудаанд.

Интишори натиҷаҳои диссертатсия: Аз маводи рисола 20 қор аз чоп баромадааст, аз он ҷумла 4 мақола дар маҷаллаҳои илмӣ тақризшавандаи Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон аз чоп шудаанд.

Саҳми шахсии муаллиф дар мураттабозии натиҷаҳои асосӣ дар самти татқиқот, дар ҷустуҷӯи роҳҳои ҳалли вазифаҳои гузошташуда, гузаронидани таҷрибаҳо, таҳлили натиҷаҳо ва асосноккунии онҳо, нашри мақолаҳо ва маърузаҳо, инчунин дар тавсиф ва мураттабозии самтҳои асосӣ ва хулосаҳои рисола ифода мегардад.

Ҳаҷм ва сохтори рисола. Қори илмӣ дар ҳаҷми 144 саҳифаи матни компютерӣ тартиб дода шудааст. Он аз сарсухан, маълумоти сарчашмаҳо, муҳокимаи натиҷаҳо, қисми таҷрибавӣ, хулосаю пешниҳодот иборат буда, 11 ҷадвалҳо ва 41 расм дорад. Рӯйхати адабиёти истифодашуда 179 сарчашма, аз он ҷумла 48 сарчашмаро бо забонҳои хориҷӣ дар бар мегирад.

МУНДАРИҶАИ АСОСИИ ДИССЕРТАТСИЯ

Дар муқаддима муҳим будани мавзӯи таҳқиқотӣ асоснок карда шуда, мақсади қори илмӣ, наwgониҳои илмӣ ва аҳамияти амалии натиҷаҳои ба даст овардашуда дар асоси қорҳои амалӣ (таҷрибавӣ), самтҳои асосии қори барои дифоъ пешниҳодшуда, маводи нашршуда ва саҳми шахсии муаллифи рисола оварда шудаанд.

Боби якум (Тафсири адабиёт). Дар ин боб тафсири ҳамачонибаи адабиёти ватанию хориҷӣ доир ба синтез, хосиятҳои химиявӣ ва соҳаҳои истифодабарии ҳосилаҳои 1,3-диоксоланҳо таҳлил гардидааст. Зимни таҳлили ҳамачониба оид ба ҳосилаҳои 1,3-диоксоланҳо муҳим будани мавзӯи

интихобшуда асоснок ва барои синтези ҳосилаҳои нави ин пайвастаҳо, инчунин дар пояи онҳо ҳосил кардани ҳосилаҳои нави полициклии глицерол заминаи воқеӣ гузошта шудааст.

Боби дуюм (Қисми эксперименталӣ (таҷрибавӣ)). Дар боби мазкур методикаи синтези ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳо ва дар асоси онҳо ҳосил кардани муштақоти эндоксифталазин, пиразолидиндион ва диҳидроксипиразолидин оварда шудааст.

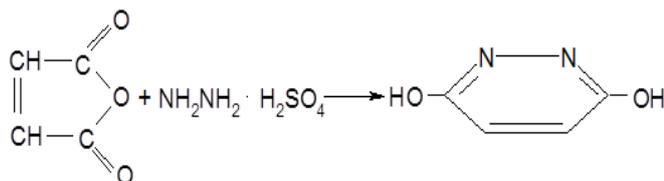
Боби сеюм (Мухокимаи натиҷаҳои илмӣ). Дар ин боб хулосаҳои мухтасар дар бораи синтези ҳосилаҳои 1,3-диоксоланҳои дорои бақияи хлорпиридазил, гидроксипиридазил, диалкиламиноэтанол ва диалкиламинҳо ва дар пояи онҳо гузаронидани реаксияи Дилс-Алдер бо иштироки анҳидриди кислотаи малеин, инчунин таъсири мутақобилаи пайвастаҳои ҳосилшуда бо гидразинсулфат, муайян кардани шароити гузариши реаксия ва вобастагии он аз истифодаи ҳалкунанда, катализаторҳо, таносуби молии моддаҳои таъсиркунанда, ҳарорати муҳити реаксионӣ оварда шуда, ҳамчунин хосиятҳои фармакологӣ ва физиологӣ бархе аз намояндаҳои ин пайвастаҳо мавриди омӯзиш қарор гирифтааст. Сохт, таркиб, структураи моддаҳои синтезшуда бо истифодаи усулҳои замонавии физикию химиявӣ тасдиқ гардидааст.

Синтез ва хосиятҳои ҳосилаҳои 3,6-диҳидроксипиридазин

Пиридазин ва ҳосилаҳои сершумори он дар синтези моддаҳои органикӣ, рангкунандаҳо, гербисидҳо, маводҳои доруворӣ ва ба сифати синтонҳо дар химияи органикӣ ба таври ба таврӣ васеъ мавриди истифода қарор мегирад.

Масалан дар тибби амалӣ сулфепиридазин, этазол ва ғайраҳо ба сифати маводҳои доруворӣ васеъ истифода бурда мешаванд, ки онҳо ҳосилаҳои пиридазин мебошанд.

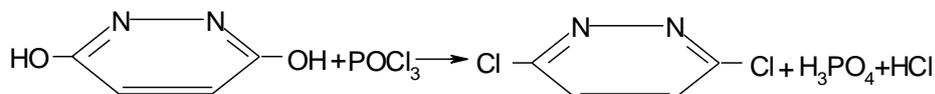
Ҳосил кардани 3,6-диҳидроксипиридазин дар асоси таъсири мутақобилаи гидразинсулфат ва анҳидриди кислотаи малеин аз рӯи нақшаи зерин ба амал оварда шуд:



Барои моддаи мазкур дар спектри ИС хатҳои фурӯбарӣ дар соҳаҳои зерин пайдо кардем (ν , cm^{-1}): 3315 (ОН), 808, 940, 1153, 1212, 1236, 1290, 1400 (гурӯҳи сигналҳои ҳалқаи пиридазин).

Барои ивази гурӯҳҳои ҳидроксил мо аз хлороксифосфор (V) истифода кардем.

Таъсири байниҳамдигарии 3,6-диҳидроксипиридазин бо хлороксифосфор (V) бо нақшаи зерин гузаронида шуд, ки дар натиҷа 3,6-дихлорпиридазин ҳосил гардид:



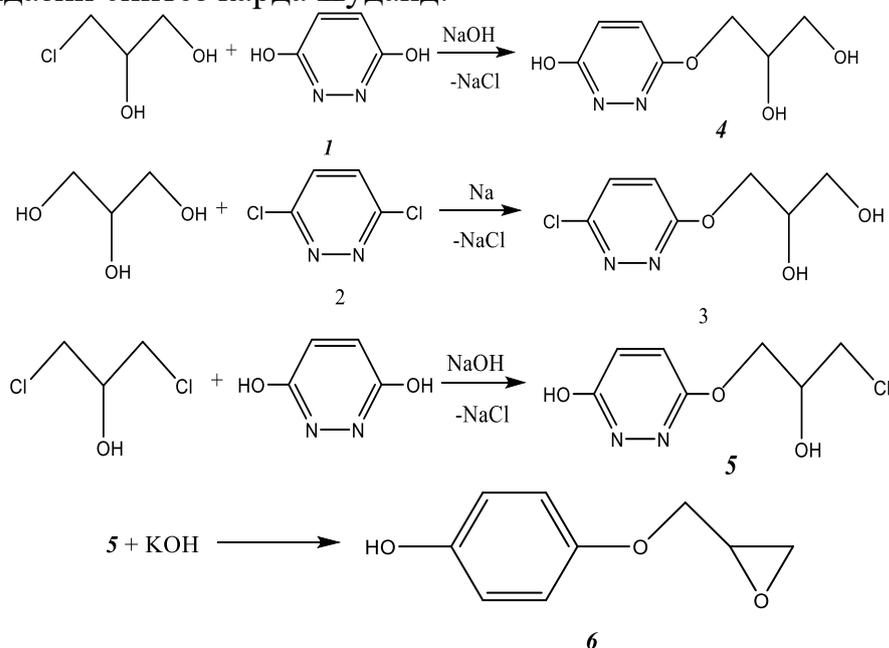
Таркиб, сохт ва тозагии пайвастаҳои ҳосилшуда бо таҳлили элементӣ, спектроскопияҳои ИС, РМЯ, масс-спектрометрия тасдиқ карда шуд. Дар

спектрҳои ИС 3,6-дихлорпиридазин мавҷудияти хатҳои махсуси фурӯбарии гурӯҳҳои функционалии зерин пайдо карда шуд ν , cm^{-1} : 743 cm^{-1} (C-Cl), 866, 945, 1158, 1219, 1284, 1324, 1460 (гурӯҳи сигналҳои ҳалқаи пиридазин), 1271 (C-H, деф.), 2873, 2976 (C-H, вал.).

Таҳқиқи таъсири байниҳамдигарии глицероли дорои бақияи пиридазин бо фурфурол

Таҳлили адабиётҳои сершумор нишон медиҳанд, ки ҳосил кардани ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳо дар пояи глицероли дорои бақияи пиридазин яке аз вазифаҳои муҳим ба ҳисоб меравад. Ин бо он асоснок карда мешавад, ки ҳам ҳосилаҳои 1,3-диоксолан ва ҳам ҳосилаҳои пиридазин дар соҳаҳои мухталиф ба монанди тиб(б), техника, кишоварзӣ ва ғайраҳо ба таври васеъ мавриди истифода қарор додаанд.

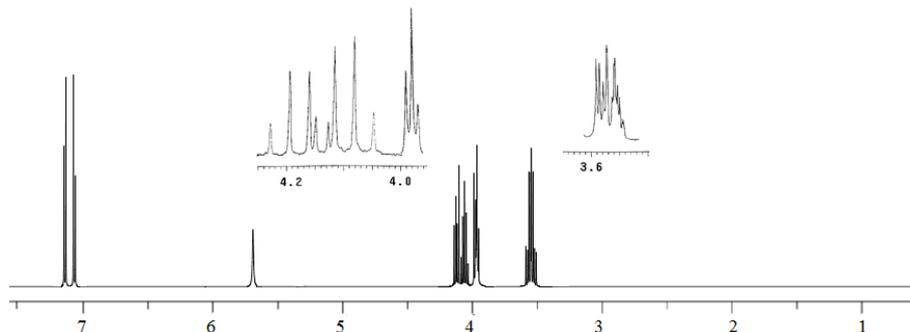
Бо назардошти ин аз ҷониби мо бори аввал реаксияи байни ҳосилаҳои глицероли дорои бақияи пиридазин бо фурфурол омӯхта шуд. Барои ин дар аввал табдилотҳои зеринро анҷом додем, ки дар натиҷа ҳосилаҳои дорои бақияи пиридазин синтез карда шуданд:



Моддаи 3 дар натиҷаи таъсири байниҳамдигарии глицерол бо 3,6-дихлорпиридазин дар иштироки натрийи металлӣ ҳосил карда шуд. Барои ин дар аввал реаксияи байни глицеролро (а) бо филизи натрий (б) гузаронидем, ки ин дар таносуби молии а:б = 3:1 дар ҳарорати хона мегузарад. Сипас ба глицерати натрийӣ ҳосилшуда бо миқдори эквивалентӣ 3,6-дихлорпиридазин дар тетрагидрофуран (ТҲФ) дар ҳарорати 35-40 °С дар фосилаи 0,5-1 соат илова намудем. Дар натиҷа таҳшини сафед (NaCl) ҳосил гардид ва онро ҷудо кардем, бақияи ТҲФ ва глицеролро тақдир намудем. Таҳшини ҳосилшударо ҷудо кардем, бо ацетон аз нав кристалл кардем. Тавлиди 1(6'-хлорпиридаз-3'-ил)-оксипропандиол-2,3 83% аз ҳисоби назариявиро ташкил намуд.

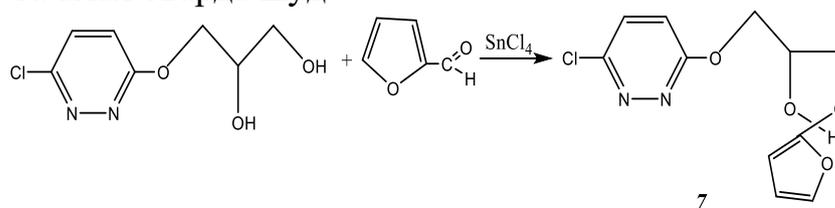
Дар спектри ИС нестшавии як соҳаи фурӯбарӣ дар 743 cm^{-1} (C-Cl), ки хоси 3,6-дихлорпиридазин аст ва пайдошавии соҳаи фурӯбарии нав дар 1031 cm^{-1} (C-O) хоси робитаи эфирӣ гувоҳи он аст, ки реаксияи мазкур гузаштааст.

Дар спектри РМЯ пайдошавии сигналҳо дар соҳаҳои 7,34 (с,Н, х.м., пиридазин аз наздикии С-Cl), 7,08 (с,Н, х.м., пиридин), 3,94 (с, ОН канорӣ) ва 5,77 (с,ОН дуома) гувоҳи гузариши реаксияи мазкур мебошад.



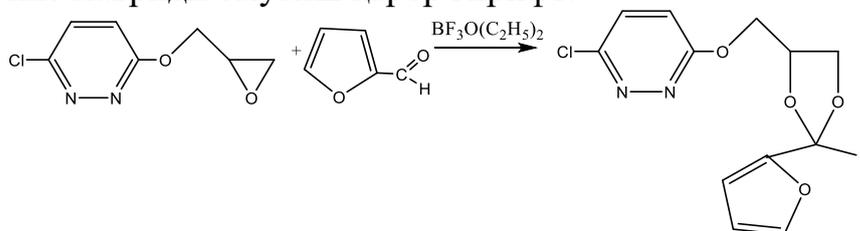
Расми 1. Спектри РМЯ-и 1(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксипропандиол-2,3

Дар идомаи ин аз ҷониби мо таъсири мутақобилаи моддаи (3) бо фурфурол (в) дар иштироки катализатор тетраҳалогениди қалъагӣ дар таносуби 2:1:0,05 дар ҳарорати 60-65 °С гузаронида шуд. Дар раванди мазкур ба сифати ҳалқунанда аз бензол ва чорхлориди карбон истифода намудем. Реаксия бо нақшаи зерин ба амал оварда шуд:



Омузиши реаксияи мазкур нишон дод, ки ҳангоми баланд бардоштани ҳарорати муҳити реаксия ё тағйир додани таносуби моддаҳои таъсиркунанда ва катализатор тавлиди маҳсулот кам мешавад. Бо назари мо, ин пеш аз ҳама ба қобилияти реаксионии фурфурол ва фаъолияти катализатор вобаста мебошад, яъне дар ҳароратҳои баланд катализатор нофаъол гардида, баръакс фурфурол эҳтимолан оксид мешавад. Тавлиди 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)-оксиметил-1,3-диоксолан (7) 78%-ро ташкил намуд.

Реаксияи ҳосил кардани 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)-оксиметил-1,3-диоксолан инчунин дар натиҷаи таъсири мутақобилаи 2(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметилоксиран бо фурфурол дар иштироки катализатор этилэфирати фториди бор низ мавриди омузиш қарор гирифт:



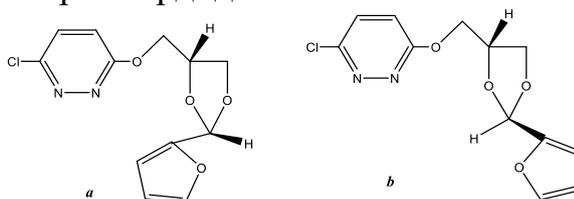
Реаксияи мазкур экзотермӣ мебошад. Кристаллҳои ҳосилшуда ранги сафед доранд. Тавлиди 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолан ба 23,73 г (84% аз ҳисоби назариявӣ) баробар шуд.

Собитаҳои физикию химиявӣ моддаҳои мазкур ба асноди бо усули қаблӣ ҳосилкардашуда пурра мувофиқат мекунаманд.

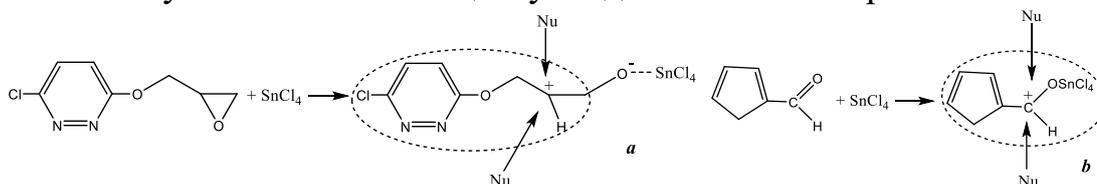
Дар спектри ИС нестшавии соҳаҳои фурубарӣ дар 3320 см^{-1} ва 3330 см^{-1} (-ОН) хоси моддаи ибтидоӣ ва пайдошавии соҳаҳои фурубарӣ дар $1589, 1496, 1442, 600$ (фуран); $1228, 1160, 1047, 1007\text{ см}^{-1}$ (С-О-С-О-С) хоси моддаи ҳосилшуда буда, далели он аст, ки реаксияи мазкур гузаштааст.

Ҷамчунин дар спектри РМЯ низ нестшавӣ дар соҳаҳои $3,94$ ва $5,77$ (с,ОН-и яқум ва дуҷум) гурӯҳҳои хоси гурӯҳи ОН-и моддаи ибтидоӣ ва пайдошавии соҳаҳои лаппишӣ дар $3,18$ (с, СН, О-СН-О), $6,38$ (2 с, 2Н, ҳалкаи фурфурол х.м.) ва ($7,42$ с, СН-О ҳалкаи фурфурол х.м.) хоси моддаи ҳосилшуда аз гузариши реаксияи мазкур гувоҳӣ медиҳад.

Тавассути спектроскопияи ИС ва РМЯ муайян карда шуд, ки 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)-оксиметил-1,3-диоксолан дар шакли омехтаи изомерҳои а, б ҳосил шудааст (нигаред ба нақша), вале онҳоро дар алоҳидагӣ ҷудо кардан ба мо муяссар нагардид.



Дар спектри РМЯ сигналҳои протонҳои ҳалкаи фуран 1Н $7,42$ х.м. ва 2Н $6,38$ х.м. мавҷуданд; протонҳои ҳалкаи диоксолан ба сигналҳои $3,87-4,42$ х.м. мувофиқат мекунанд. 2Н мултиплет ба протон дар атоми чоруми карбони ҳалкаи диоксолан тааллуқ дорад; протонҳои гурӯҳи оксиметил дорой сигналҳои лағжишҳои химиявӣ $3,92$ х.м. мебошанд. 1Н $7,08$ х.м. ва 1Н $7,20$ х.м. мувофиқан протонҳои атомҳои чорум ва панҷуми ҳалкаи пиридазин мебошанд. Протони атоми карбони дуҷуми ҳалкаи 1,3-диоксолан бо лағжиши химиявӣ $3,18$ х.м. ва $3,28$ х.м., бо таносуби қуллаи тақрибан 1:1 мувофиқат мекунанд. Ин аз мавҷудияти изомерҳои дорой структураҳои гуногуни гурӯҳӣ дар атомҳои карбони дуҷум ва чоруми сикли диоксолан шаҳодат медиҳад, ки дар реаксияи баррасишаванда ба андозаи баробар ба вуҷуд меоянд. Пайдоиши изомерҳоро бо ду самти ҳамлаи нуклеофилии карбокатионҳои мобайнӣ шарҳ додан мумкин аст ва албатта чунин механизм аз ҳалқунанда ва катализатор вобаста мебошад.

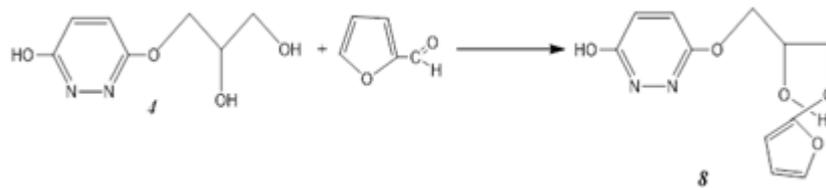


Дар масс-спектроскопия таҷзияи молекулаи 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)-оксиметил-1,3-диоксолан ба тариқи зайл сурат гирифт:

Mass spectrum NMR/11270684/11270684: formula C₁₂H₁₁N₂O₄Cl, mol. mass 282.68
 Max intensity: 999 for mass 160
 Discrimination level for relative intensity: 5.0%,
 within the interval of (molecular mass+-50): 0.5% (marked with -->)
 One symbol '*' on graphic = 5% of maximum relative intensity

Mass	Intens.	Rel.Int(%)	Mass	*** Graphic ***	Rel.Int(%)
40	153	15.32	40	***	15.32
43	84	8.41	43	*	8.41
51	52	5.21	51	*	5.21
52	65	6.51	52	*	6.51
62	134	13.41	62	**	13.41
63	76	7.61	63	*	7.61
77	58	5.81	77	*	5.81
79	101	10.11	79	**	10.11
91	90	9.01	91	*	9.01
132	221	22.12	132	****	22.12
136	153	15.32	136	***	15.32
160	999	100.00	160	*****	100.00
161	65	6.51	161	*	6.51
178	116	11.61	178	**	11.61
277	10	1.00	277	-->	1.00
282	42	4.20	282	mol.mass: 282	4.20
283	6	0.60	283	-->	0.60

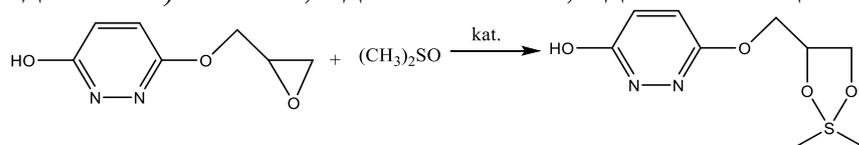
Барои ҳосил кардани ҳосилаи нави 1,3-диоксолани дорои бақияи фурфурол ва ҳидроксипиридазин мо таъсири мутақобилаи моддаи **4**-ро бо фурфурол (а) мавриди омӯзиш қарор додем. Моддаи **4** дар натиҷаи таъсири байниҳамдигарии α -монохлорҳидринглисерол бо 3,6-дихидроксипиридазин дар иштироки маҳлули обии ишқори натрий ҳосил карда шуд. Сипас барои идомаи таҳқиқот моддаи **4**-и ҳосилшударо дар иштироки катализатор ҳалогенидҳои қалъагӣ (IV) ба фурфурол тариқи нақшаи зерин таъсир намудем.



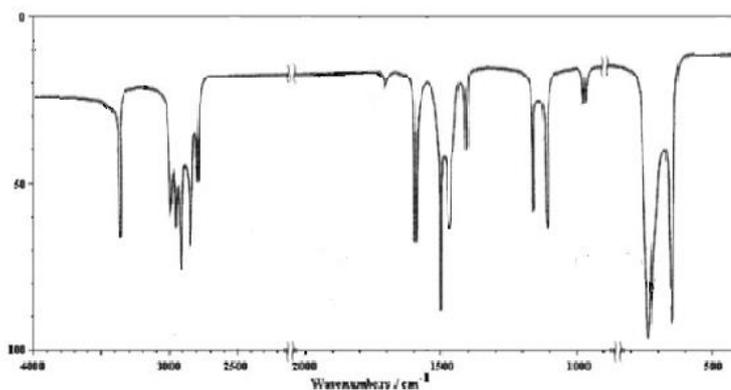
Зимни таҳқиқоти табдилоти мазкур муайян карда шуд, ки таъсири байниҳамдигарии (IV) бо фурфурол (в) дар иштироки чорхлориди қалъагӣ дар ҳалқунандаи бензол бо таносуби 4:в:кат = 2:1:0,05 тавлиди 2-фурил-4-(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолан (**8**) 83%-ро ташкил медиҳад. Раванди мазкур дар ҳароратҳои 65-70 °C гузаронида шуд. Дар табдилоти зикршуда низ вобастагии таносуби моддаҳои таъсиркунанда, катализатор, ҳалқунанда ва ҳарорат мушоҳида мешавад. Дар иштироки дигар катализаторҳо ва ҳалқунандаҳо тавлиди моддаи **8** аз 60% зиёд намешавад. Ҳарорати муҳити реаксионӣ низ ба тавлиди моддаи ниҳой таъсир мекунад. Дар ҳарорати паст (аз 55 °C тавлиди маҳсулот аз 30-40% зиёд нест. Дар ҳарорати баланд бошад (аз 70 °C) қисман қатроншавии муҳити реаксияӣ мушоҳида мегардад.

Бояд тазакур дод, ки реаксияи таъсири мутақобилаи фурфурол, 2(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметилоксиранро дар таносубҳои молии гуногун ин моддаҳо бо катализаторҳои мухталиф (SnCl₄, SnBr₄, SnI₄, AlCl₃, FeCl₃, TiCl₄) дар ҳалқунандаҳои ҳархела (хлороформ, чорхлориди карбон, ТҲФ, диоксан, ДМФА, ДМСО) мавриди омӯзиш қарор додем. Тавлиди маҳсулот ҳам аз таносубҳои молии моддаҳои ибтидоии таъсиркунанда ва катализатор, ҳам аз интиҳоби катализатор ва ҳам аз ҳалқунанда вобастагии қалон дорад. Дар мавриди истифодаи ДМСО ба сифати ҳалқунанда ба ҷойи реаксияи байни

фурфурол ва 2(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметилоксиран, баръакс таъсири байниҳамдигарии охириин бо ҳалқунанда ба вуқӯъ пайваст ва дар натиҷа 4(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)метил-2,2-диметилтио-1,3-диоксолан ҳосил карда шуд:



Дар спектри ИС-и 2-фурил-4-(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолан дар соҳаҳои фурӯбарии 3380-3360 cm^{-1} , ки хоси лапиши валентии гурӯҳҳои –ОН-и моддаи ибтидоӣ мебошад, мушоҳида намегардад. Дар 3560 cm^{-1} соҳаи фурӯбарӣ пайдо мешавад, ки он хоси лапиши валентии гуруҳи –ОН-и ҳалқайи пиридазин мебошад. Ҳамчунин дар соҳаҳои фурӯбарии 1336 cm^{-1} (О-С-О) ва 1465 cm^{-1} (ҳалқайи фурфурол) лапишҳо пайдо мешаванд, ки ин гузариши реаксияи мазкурро тасдиқ менамояд.



Расми 2. Спектри ИС-и 2-фурил-4-(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолан

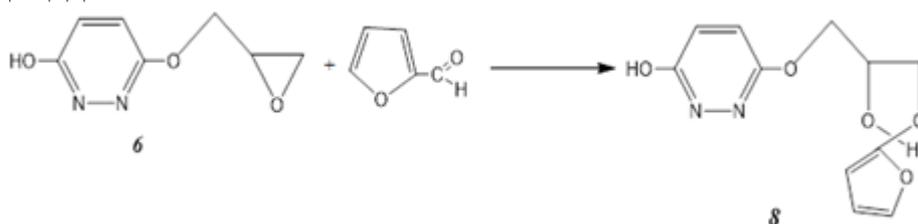
Таҳқиқи спектри РМЯ нишон дод, ки дар моддаи 2-фурил-4(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)-оксиметил-1,3-диоксолан ба монанди 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)-оксиметил-1,3-диоксолан лағжишҳои химиявӣ (δ , χ , м.) мавҷуд буда, танҳо он бо пайдошавии сигнал дар 11,22 χ , м. (с ОН-и ҳалқайи пиридазин) ва 6,77 χ , м. (с СН-и назди С-ОН-и ҳалқайи пиридазин ва ин дар 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)-оксиметил-1,3-диоксолан ба 7,20 χ , м. баробар аст) фарқ мекунад. Дигар сигналҳои лағжиши химиявӣ дар ҳарду моддаҳо яқхела мебошанд.

Барои ҳосил кардани моддаи **8** мо аз усули дигар истифода намудем, ки он ба таъсири мутақобилаи 2(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметилоксиран ва фурфурол асос ёфтааст. Моддаи мазкурро зимни таъсири байниҳамдигарии α , γ -дихлорҳидринглисерол бо 3,6-дихидроксипиридазин ва баъдан ба моддаи ҳосилшуда таъсир намудани ишқори натрий ҳосил намудем. Реаксияи мазкур дар таносуби эквимолии 1(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)-3-хлорпропанол-2 ва маҳлули обии ишқори натрий дар ҳароратҳои 30-35 $^{\circ}\text{C}$ мегузарад. 2-фурил-4(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксоланро аз маҳлул таҳшин намуда, сипас хушк кардем. Тавлиди 2-фурил-4(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолан ба 23,32 г (88% аз ҳисоби назариявӣ) баробар шуд.

Дар спектри ИС нестшавии лапиши валентӣ дар соҳаи 766 см^{-1} (C-Cl) ва лапиши валентӣ дар соҳаи фурӯбарии 1256 см^{-1} (ҳалқаи эпоксидӣ) мушоҳида карда шуд, ки ин гувоҳи гузаштани табдилоти мазкур мебошад.

Бояд тазакур дод, ки 2-фурил-4(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолан ба монанди 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолан дар шакли омехтаи изомерҳои а, б ҳосил мешавад ва онҳоро ҷудо кардан муяссар нагардид.

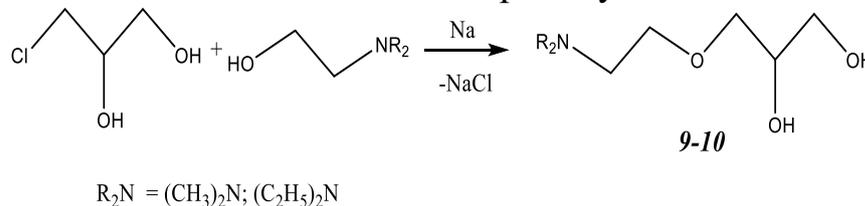
Омӯзиши таъсири мутақобилии 2(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)-оксиметилоксиран бо фурфурол дар иштироки катализатор этилэфирати фториди бор ва ҳалқунанда ТХФ бо таносуби молии 1:1,2 дар ҳароратҳои $40-45^{\circ}\text{C}$ бо нақшаи зайл мегузарад, ки дар ин шароит тавлиди маҳсулот 88%-ро ташкил медиҳад.



Собитаҳои физикию химиявӣ моддаҳои мазкур ба асноди бо усули каблӣ ҳосилкардашуда, пурра мувофиқат мекунад.

Синтез ва таҳқиқи ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳо дар пояи ҳосилаҳои аминокэфирӣ глисерол ва фурфурол

Моддаи **9-10** дар натиҷаи таъсири байниҳамдигарии α -монохлорҳидринглисерол бо N,N-диалкиламиноэтанолҳо дар иштироки натрийи филизӣ бо нақшаи зайл ҳосил карда шуданд:

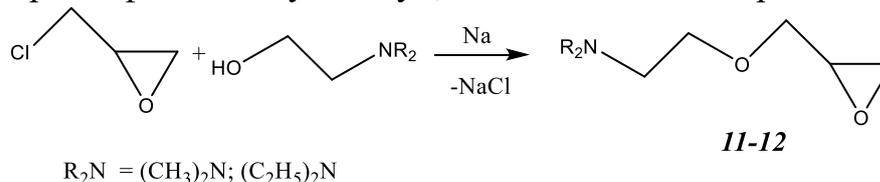


Барои гузаронидани раванди мазкур аввал бо N,N-диалкиламиноэтанолҳо бо филизи натрий таъсир карда, алкоҳоляти мувофиқро ҳосил намудем. Сипас дар ҳарорати $22-25^{\circ}\text{C}$ ба ин алкоҳолят дар фосилаи 20-25 дақиқа α -монохлорҳидрин глисеролро илова кардем. Пас аз 1,5 соат омехтаро ҷудо кардем. Тавлиди модда 92-96%-ро ташкил дод.

Дар спектри ИС нестшавии соҳаи фурӯбарӣ дар $768-772\text{ см}^{-1}$, ки хоси лапиши валентии (C-Cl) мебошад ва пайдошавии соҳаи фурӯбарӣ дар $1103-1108\text{ см}^{-1}$, ки хоси лапиши валентии робитаи (C-O)-и эфيري сода, $1214, 1223\text{ см}^{-1}$ хоси амини сеюма ва 2989 см^{-1} хоси гурӯҳи метил аст, мушоҳида мегардад. Ин аз ивазшавии хлор ба бақияи N,N-диалкиламиноэтоксигувоҳӣ медиҳад.

Дар спектри РМЯ барои моддаҳои ниҳой чунин лағжишҳои химиявӣ (δ , х.м.) хосанд: соҳаҳои 3,94 ва 5,77 (2с,ОН-и якум ва дуюм мувофиқан), 2,82 (с, 2CH_3), 3,47 (т, $\text{CH}_2\text{-O}$), 2,51 (т, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3,38-3,80 (гурӯҳи сигналҳои хоси слелети пропан).

Барои муайян кардани қобилияти реаксияи ҳалқаи эпоксидӣ бо фурфурол таъсири мутақобилаи эпихлорҳидрин бо N,N-диалкиламиноэтанол дар иштироки натрийи филизӣ омукта шуд, ки он ба нақшаи зерин ба амал меояд.

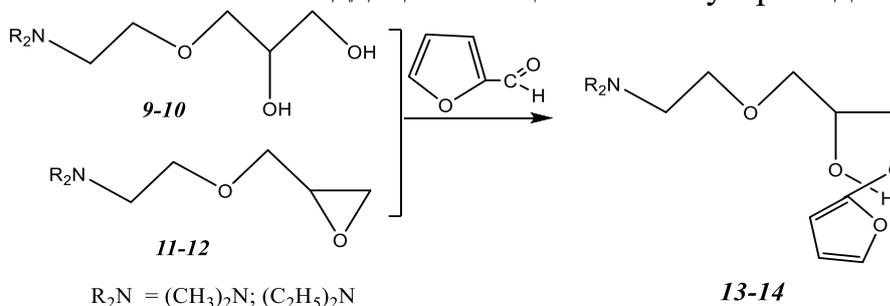


Реаксияи мазкур зимни таъсири мутақобилаи N,N-диалкиламиноэтанол бо филизи натрий ва минбаъд ба алкоҳоляти ҳосилшуда илова намудани эпихлорҳидрин ба амал оварда шуд, ки он дар ҳароратҳои 5-8 °C сурат мегирад. Дар реаксияи мазкур миқдори барзиёди N,N-диалкиламиноэтанол нақши ҳалқунандаро мебозад. Дар ҳароратҳои баланд гузариши реаксияи кушодашавии ҳалқаи эпоксидӣ мушоҳида мегардад. Тавлиди маҳсулот 84-85%-ро ташкил дод.

Омузиши хатҳои спектри ИС нишон дод, ки нестшавии соҳаи фурӯбарӣ дар 788-792 cm^{-1} (лаппиши валенти C-Cl) ва пайдошавии соҳаи фурӯбарӣ дар 1132-1137 cm^{-1} (лаппиши валенти C-O) ба амал меояд ва ин исботи гузариши реаксияи мазкур мебошад.

Дар спектри РМЯ (Н) лағзиши химиявӣ дар атомҳои ҳидрогени карбони дар ҳалқаи оксиран мавҷуда дар соҳаҳои 2,36; 2,61; 3,80 х.м. мушоҳида мегардад. Инчунин пайдоиши сигналҳо дар соҳаҳои зерин тасдиқи ҳосилшавии 2(2'-N,N-диметиламиноэтокси)метилоксирани мебошад: 2,82 х.м. (с, 2CH₃), 3,47 х.м. (т, CH₂-O), 2,51 х.м. (т, CH₂-N).

Бо мақсади омузиши қобилияти реаксияи моддаҳои 9-10 ва 11-12 бо фурфурол реаксияи байни ин моддаҳо бо нақшаи зайл гузаронида шуд:



Дар натиҷаи таҳқиқотҳо муайян карда шуд, ки реаксияи мазкур дар иштироки катализатор (ҳалогенидҳои қалъагӣ) ва ҳалқунандаҳои апротонӣ дар ҳароратҳои 65-70 °C хуб мегузарад. Тавлиди 2-фурил-4(2'-N,N-диалкиламиноэтокси)метил-1,3-диоксоланҳо ба 76-79% баробар мебошад.

Зимни таъсири байниҳамдигарии 9-10 бо фурфурол дар иштироки катализатор этилэфирати фториди бор тавлиди 13-14 83-85 %-ро ташкил медиҳанд.

Дар спектри ИС нестшавии соҳаи фурӯбарӣ дар 3385-3372 cm^{-1} , ки хоси лаппиши валентии (ОН) мебошад ва пайдошавии соҳаи фурӯбарӣ дар 1588, 1494, 1440, 601 (фуран); 1226, 1159, 1046, 1005 cm^{-1} (C-O-C-O-C) хоси моддаи ҳосилшуда буда, далели он аст, ки реаксияи мазкур гузаштааст.

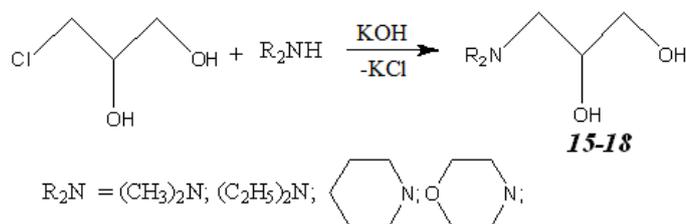
Дар спектри РМЯ барои моддаҳои ниҳой чунин лапишҳои химиявӣ (δ, χ, μ) хосанд: 3,18 ((с, СН-и ҳалқаи 1,3-диоксолан бо ҳалқаи фурфурол пайваст, 1,46 ва 1,47 (ду синглети гурӯҳи метили бо атоми нитроген пайваст).

Синтез ва омӯзиши ҳосилаҳои нави 1,3 - диоксоланҳо дар асоси аминоглисеролҳо ва фурфурол

Таҳлили адабиётҳои зиёди ватанию хориҷӣ нишон дод, ки ҳосилаҳои 1,3-диоксолани дар таркиби молекулашон дорои бақияи диметиламиноэтанол ва диэтиламиноэтанол дар соҳаҳои мухталиф ба монанди: тиб (б), рангуборҳо, кишоварзӣ, лигандҳо барои филизоти интиқоли ва ҳоказо мавриди истифода қарор доранд.

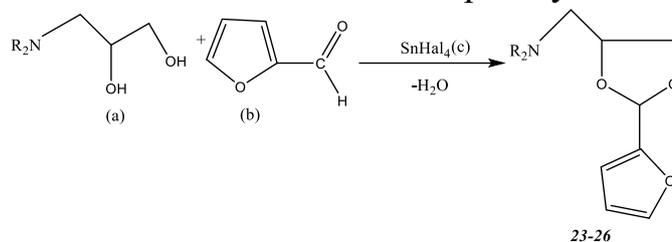
Бо мақсади ҳосил кардани моддаҳои ҷадиди дорои бақияи диалкиламино-1,3-диоксоланҳо мо таъсири мутақобилаи 3-N,N-диалкиламинопропандиол-1,2 ва 2(2'-N,N-диалкиламиноэтокси)метилоксиранро бо фурфурол мавриди омӯзиш қарор додем. Интихоби фурфурол аз мавҷудияти фаъолияти бактерисидӣ дар ин модда ва маркази иловагии реаксияй (робитаи C=C) вобаста буд. Дар асоси ин, аминоҳосилаҳои 1,3-диоксолан, ки дар асоси ин моддаҳо ба даст оварда шудаанд, бешубҳа ҳамчун пайвастаҳои эҳтимолии фаъоли биологӣ, инчунин диенҳо дар реаксияи Дилс-Алдер тавачҷӯҳ доранд.

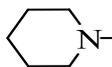
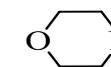
Ҳосилаҳои 3-(N,N)диалкиламинопропандиол-1,2 дар натиҷаи таъсири байниҳамдигарии α -монохлорҳидринглисерол бо диалкиламинҳо (диметиламин, диэтиламин, пиперидин, морфолин) тибқи нақшаи зерин синтез карда шуданд:



Ин реаксия дар иштироки ишқори калий дар таносуби молии α -монохлорҳидринглисерол, диалкиламин ва KOH 1:1,1:1 дар ҳароратҳои 30-40 °C мегузарад.

Муайян карда шуд, ки аминопропандиолҳо бо фурфуролҳосилаҳои 5 дар иштироки катализатор, яъне ҳалогенидҳои қалъагии (IV) дар муҳити ҳалқунандаҳои апротонӣ бо нақшаи зайл таъсир мекунад:

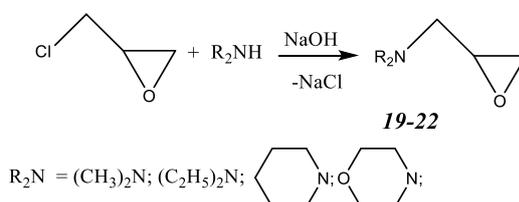


Дар инҷо: $\text{R}_2\text{N-} = (\text{CH}_3)_2\text{N-}, (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N-},$  $\text{N-},$  N-

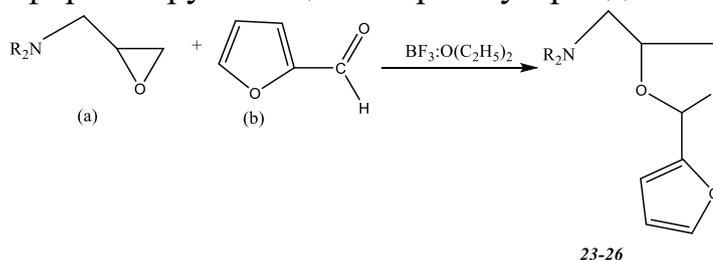
3-N,N-диалкиламинопропандиол-2,3-ҳои мувофиқ бо фурфурол дар ширкати катализатор тетраҳалогениди қалъагӣ (дар ин ҷо ҳалоген хлор, бром) дар муҳити ҳалқунандаҳои апротонӣ (ҳексан, бензол, хлороформ, тетраҳлориди

карбон) дар ҳарорат ҳудуди 50-55 °C ба реаксия ворид карда шуд. Маҳлули катализатор дар ҳалқунанда ба омехтаи реаксия мунтазам илова гардид. Омӯзиши ҳамаҷонибаи ин реаксия дар таносуби гуногуни молии моддаҳо ва катализатор нишон дод, ки ҳосили маҳсулоти ниҳой кам мешавад. Мо дарёфтем, ки истифодаи таносуби молии 3-N,N-диалкиламинопропандиол-1,2: фурфурол:катализатор камтар аз 2:1:0,05 мебошад. Дар натиҷаи риоя нагардидани ин таносуби молӣ зарурати баланд бардоштани ҳарорати реаксия ба миён меояд, ки ин боиси полимершавии моддаҳои таъсиркунанда мегардад. Пастшавии минбаъдаи таносуби молӣ боиси қатъ шудани реаксия мешавад.

Барои муайян кардани қобилияти реаксияӣ ва шароити гузариши раванди байни 2-N,N-диалкиламинометилоксиранҳо бо фурфурол, қаблан аминоҳосилаҳои оксиранро дар натиҷаи таъсири байниҳамдигарии диалкиламинҳо бо эпихлоргидрин бо нақшаи зайл мавриди омӯзиш қарор додем:



Мо инчунин реаксияи мутақобилаи байни 2-(N,N)-диалкиламинометилоксиранҳо ва фурфурол дар иштироки катализатори фториди бор этилэфират аз рӯи нақшаи зерин гузарондем.

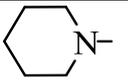


Дар натиҷаи таҳқиқот муайян карда шуд, ки шароити беҳтарин барои гузариши реаксияи мазкур таносуби молии a:b = 5:8 ва ҳарорати 35-40 °C мебошад. Дар ин шароит тавлиди 2-фурил-4-N,N-диалкиламино-1,3-диоксоланҳо то 85%-ро ташкил медиҳанд.

Ҷадвали 1

Баъзе собитаҳои физикию химиявии моддаҳои 23-26

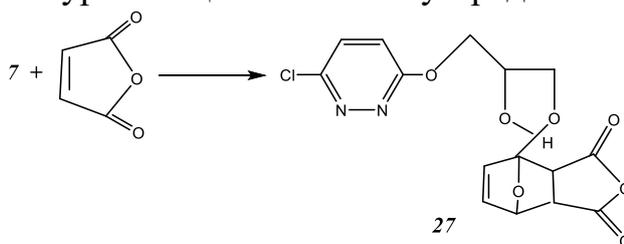
R ₂ N	Брутто Формула	Тав- лид, %	Тҷўш. °C/мм сут.сим.	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	MR _D	C	H	N
						Ёфт. ҳисоб.	Ёфт. ҳисоб.	Ёфт. ҳисоб.	Ёфт. ҳисоб.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(CH ₃) ₂ N-	C ₁₀ H ₁₅ NO ₃	85,3	127/4	1,4549	1,1034	48,43 48,45	60,90 60,91	7,59 7,61	7,09 7,11
(C ₂ H ₅) ₂ N-	C ₁₂ H ₁₉ NO ₃	82,5	132/4	1,4593	1,0672	57,670 57,685	64,00 64,00	8,41 8,44	6,20 6,22

	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃	83,3	157/4	1,4641	1,0887	60,08 60,10	65,79 65,82	8,01 8,02	5,90 5,91
	C ₁₂ H ₁₇ NO ₄	79,6	155/4	1,4692	1,1657	57,12 57,13	60,22 60,25	7,10 7,11	5,84 5,86

**Омӯзиши реаксияи Дилс-Алдер дар пояи ҳосилаҳои 1,3-диоксолани
дорои бақияи фурфурол**

**Таҳқиқи реаксияи байни 2-фурил-4(6'-хлорпиридазин-3') - оксиметил-
1,3-диоксолан бо анҳидриди кислотаи малеин**

Таҳқиқ ва омӯзиши ҳамаҷонибаи реаксияи Дилс-Алдер дар пояи ҳосилаҳои глицерол яке аз вазифаҳои мубрам ба ҳисоб меравад. То таҳқиқоти мо аз ҷониби Кимсанов Б.Ҳ., Расулов С.А. ва Каримов М.Б. дар асоси ҳосилаҳои 1,3-оксазолидин ва 1,3-тиазолидин реаксияи Дилс-Алдер мавриди омӯзиш қарор гирифтааст. Дар асоси ин реаксия муаллифони зикршуда як қатор полициклҳои ҳосилаҳои глицеролро ҳосил карданд, ки онҳо дорои фаъолияти баланди биологӣ мебошанд. Дар идомаи корҳои мазкур аз ҷониби мо таъсири байниҳамдигарии 2-фурил-4-(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолан (7) бо анҳидриди кислотаи малеин мавриди омӯзиш қарор гирифт. Реаксияи (реаксия) мазкур бо нақшаи зайл мегузарад:

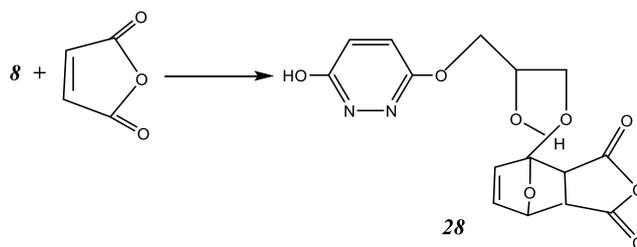


Бояд зикр намуд, ки реаксияи Дилс-Алдер бо суръати баланд мегузарад. Таҳқиқи ин реаксия нишон дод, ки таъсири мутақобилаи моддаи (7) бо анҳидриди кислотаи малеин дар таносуби молии 1:1 дар иштироки ҳалқунанда эфири диэтил дар ҳароратҳои 10-12 °С ба вуқӯъ мепайвандад. Тавлиди 4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)-оксиметил-2[1'',2'',3'',6''-тетрахидро-3'',6''-эндоксифталанҳидрид-3''-ил]-1,3-диоксолан 37,5 г 98,7%-ро ташкил дод.

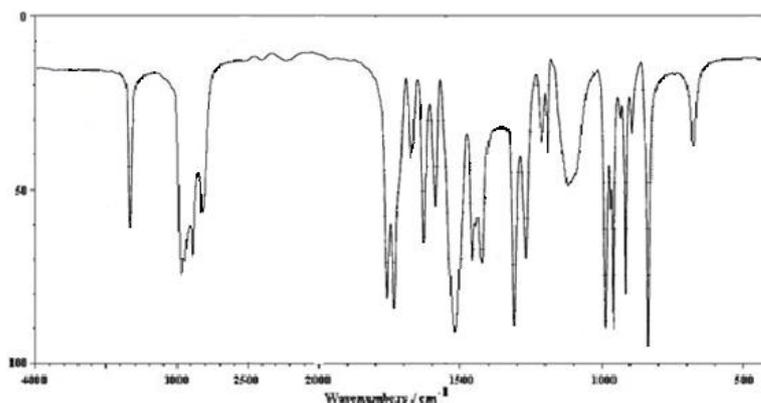
Дар спектри РМЯ нестшавии лағжишҳои химиявӣ дар соҳаҳои 6,38 ҳ.м. (2 с, 2Н, ҳалқаи фурфурол) ва 7,42 ҳ.м. (с, СН-О ҳалқаи фурфурол), ки ҳоси моддаи ибтидоӣ аст ва пайдошавии соҳаи лаппишӣ дар 3,14 ҳ.м. (2д, СН, ҳалқаи анҳидриди кислотаи фталӣ), 4,96 ҳ.м. (қв с, СН, ҳалқаи анҳидриди кислотаи фталӣ) ва 5,78 ҳ.м. (2с, СН, ҳалқаи анҳидриди кислотаи фталӣ) ҳоси моддаи ҳосилшуда аз гузариши реаксияи мазкур гувоҳӣ медиҳад.

**Реаксияи байни 2-фурил-4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-
диоксолан бо анҳидриди кислотаи малеин**

Дар идомаи таҳқиқоти мазкур таъсири мутақобилаи 2-фурил-4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолан бо анҳидриди кислотаи малеин омӯхта шуд, ки ин реаксия низ дар таносуби эквимолии моддаҳои зикршуда дар иштироки ҳалқунанда эфири диэтил бо нақшаи зайл мегузарад:



Раванди мазкур низ дар ҳарорати 10-12 °С дар як лаҳза мегузарад. Дар ин ҳолат кристалли сафед ҳосил мешавад, ки ин нишонаи гузариши раванди мазкур мебошад. Тавлиди 4(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'',2'',3'',6''-тетрахидро-3'',6''-эндоксифталанҳидрид-3''-ил]-1,3-диоксолан 17,73 г 98% мебошад.

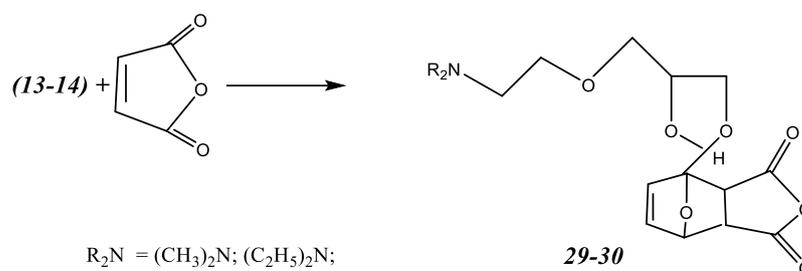


Расми 3. Спектри ИС-и 4(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'',2'',3'',6''-тетрахидро-3'',6''-эндоксифталанҳидрид-3''-ил]-1,3-диоксолан

Таҳқиқи спектри РМЯ нишон дод, ки дар моддаи 4(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1''6'',3'',2''-тетрахидро-3''6''-эндокси-фталанҳидрид-3''-ил]-1,3-диоксолан ба монанди 4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1''6'',3'',2''-тетрахидро-3''6''-эндоксифталанҳидрид-3''-ил]-1,3-диоксолан лағжишҳои химиявӣ (δ , ҳ.м.) мавҷуд буда, танҳо он бо пайдошавии сигнал дар 11,29 ҳ.м. (с ОН-и ҳалқаи пиридазин) ва 6,77 ҳ.м. (с СН-и назди С-ОН-и ҳалқаи пиридазин ва ин дар 4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1''6'',3'',2''-тетрахидро-3''6''-эндоксифталанҳидрид-3''-ил]-1,3-диоксолан ба 7,20 ҳ.м. баробар аст) фарқ мекунад. Дигар сигналҳои лағжиши химиявӣ дар ҳарду моддаҳо яхела мебошанд.

Таъсири байниҳамдигарии 2-фурил-4(2'-N,N-диалкиламиноэтокси)-оксиметил-1,3-диоксолан бо анҳидриди кислотаи малеин

Азбаски моддаи дорои бақияи диалкиламиноэтанол аз ҷиҳати биологӣ фаъоланд, бинобар ин барои дар пояи онҳо ҳосил кардани полисиклҳои нав ҳадди навбатии таҳқиқоти мазкурро ташкил намуд. Барои расидан ба ин мақсад қобилияти реаксияи ин моддаҳо дар реаксияи Дилс-Алдер бо иштироки диенофил-анҳидриди кислотаи малеин мавриди омӯзиши қарор гирифт. Ба монанди реаксияҳои қаблӣ 2-фурил-4(2'-N,N-диалкиламиноэтокс)метил-1,3-диоксоланҳо бо анҳидриди кислотаи малеин дар таносуби эквимолӣ дар ҳарорати 10-12 °С дар иштироки эфири диэтил бо нақшаи зерин бо таъсири мутақобила ворид гардид:

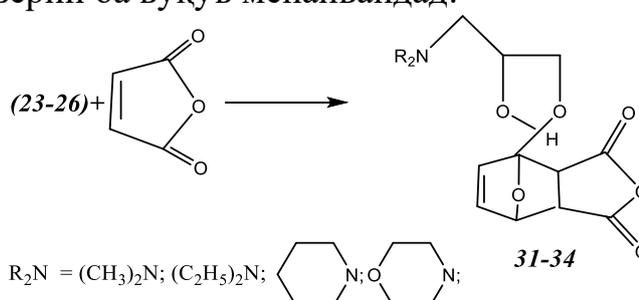


Моддаҳои ҳосилшуда - 4(2'-N,N-диалкиламиноэтокси)оксиметил-2[1'',2'',3'',6''-тетрахидро-3'',6''-эндоксифталанхидрид-3''-ил]-1,3-диоксоланҳо (**29-30**) бо худ кристаллҳои сафедро инъикос карда, тавлидашон 99,3%-ро ташкил дод.

Дар спектри ИС-и моддаҳо пайдошавии соҳаи фурӯбарӣ дар 1781-1776 cm^{-1} ва 1298-1285 cm^{-1} мушоҳида мешавад, ки ин аз гузариши реаксия гувоҳӣ медиҳад. Полициклҳои ҳосилшуда ҳамчун моддаҳои мобайнӣ дар синтези (синтезӣ) пайвастаҳои бисёрсиклии глицерол мавриди истифода қарор гирифтанд.

Омӯзиши реаксияи байни 2-фурил-4-N,N-диалкиламинометил-1,3-диоксоланҳо бо анҳидриди кислотаи малеин

Мавҷуд будани қисмҳои (фрагментҳои) моддаҳои гуногун дар молекулаҳои ҳатгӣ ва сиклии ҳосилаҳои глицерол аз ҳар ҷиҳат муҳим мебошад, чунки чунин гурӯҳҳо метавонанд ба ин пайвастаҳо хосиятҳои муҳталифӣ биологӣ ва химиявӣ бахшанд. Бо назардошти ин дар идомаи таҳқиқот таъсири мутақобилаи 2-фурил-4-N,N-диалкиламинометил-1,3-диоксоланҳо бо анҳидриди кислотаи малеин мавриди омӯзиш қарор гирифт. Ин реаксия бо нақшаи зерин ба вуқӯъ мепайвандад:



Омӯзиши шароити гузариши раванд нишон дод, ки он дар таносуби эквимоллии моддаҳои таъсиркунанда дар ҳароратҳои 7-10⁰С дар иштироки эфири диэтил хуб мегузарад. Тавлиди 4-N,N-диалкиламинометил-2[1',2',3',6'-тетрахидро-3'-эндоксифталанхидрид-3'-ил]-1,3-диоксоланҳо дар ин шароит 98,6-99,7%-ро ташкил доданд.

Дар спектри ИС-и моддаҳо пайдошавии соҳаи фурӯбарӣ дар 1782-1777 cm^{-1} ва 1299-1285 cm^{-1} мушоҳида мешавад, ки онҳо хоси қисми (фрагментӣ) анҳидриди кислотаи малеин мебошанд.

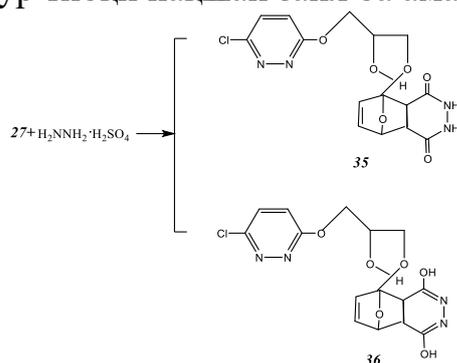
Ҳамин тариқ, таъсири байниҳамдигарии ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳои дорои бақияҳои N,N-диалкиламин, N,N-диалкиламиноэтанол, 6-хлорпиридазин ва 6-гидроксипиридазин бо анҳидриди кислотаи малеин омӯхта шуда, собатаҳои физикию химиявӣ онҳо муайян гардид.

Синтез (синтези) ҳосилаҳои полисиклиии 1,3-диоксоланҳои дорои бақияҳои дихидроксипиридазин ва пиридазиндион

Омӯзиши таъсири байниҳамдигарии 4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'', 2'', 3'', 6''-тетраҳидро-3'', 6''-эндоксифталанхидрид-3''-ил]-1,3-диоксолан бо хидразинсулфат

Маълум аст, ки ҳосилаҳои полисиклиии глисероли дорои ҳетероатомҳои гуногун ҳосилаҳои фталазин ва фталазиндион моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол буда, намояндаҳои онҳо дар соҳаҳои тиб (б), кишоварзӣ ва ғайраҳо мавриди истифода қарор доранд. Муайян карда шудааст, ки ҳосилаҳои 1,4-фталазиндион (препарат галавит) иммунотанзимдиҳандаи (иммуностимулятори) насли нав мебошад.

Бо мақсади синтези (синтези) чунин моддаҳои полисиклиии дар як замон дорои ҳам бақияи 1,3-диоксолан ва ҳам пиридазин аз ҷониби мо таъсири мутақобилаи 4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'',2'',3'',6''-тетраҳидро-3'',6''-эндоксифталанхидрид-3''-ил]-1,3-диоксолан бо хидразинсулфат мавриди омӯзиш қарор гирифт. Муқаррар карда шуд, ки реаксияи мазкур дар таносиби эквимолии моддаҳои таъсиркунанда дар муҳити бензоли (бензени) беоб дар ҳароратҳои 70-75 °C бо тавлиди 66% моддаи 36 ва 22% моддаи 35 мегузарад. Реаксияи (реаксияи) мазкур тибқи нақшаи зайл ба амал оварда шуд:



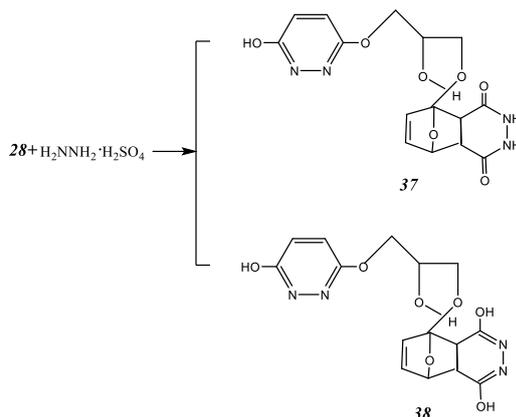
Ҳангоми ба ҷойи хидразинсулфат истифода бурдани хидразинҳидрат тавлиди моддаҳои мазкур мувофиқан 43 ва 11%-ро ташкил намуд. Ин пеш аз ҳама бо он шарҳ дода мешавад, ки мавҷудияти молекулаи оби хидразинҳидрат ба гузариши реаксияи таҷзияи цикл мусоидат мекунад.

Зимни гузариши реаксия омехтаи 4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'',4''-дихидрокси-5'',8'',9'',10''-тетраҳидро-5'',8''-эндоксифталазин-8''-ил]-1,3-диоксолан (36) ва 4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-2[5'',8'',9'',10''-тетраҳидро-5'',8''-эндокси-1'',4''-фталазиндион-8''-ил]-1,3-диоксолан (35) ҳосил мешавад, ки онҳо моддаҳои сафеди кристаллӣ мебошанд. Моддаи 35 бар хилофи моддаи 36 дар эфири диэтил нағз ҳал мешавад. Бо ҳамин роҳ омехтаи 35 ва 36 ҷудо карда шуд.

Реаксияи байни 4(6'-хидроксопиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'',2'',3'',6''-тетраҳидро-3'',6''-эндоксифталанхидрид-3''-ил]-1,3-диоксолан бо хидразинсулфат

Дар идомаи кори мазкур таъсири мутақобилаи 4(6'-хидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'',2'',3'',6''-тетраҳидро-3'',6''-эндоксифталанхидрид-3''-ил]-1,3-

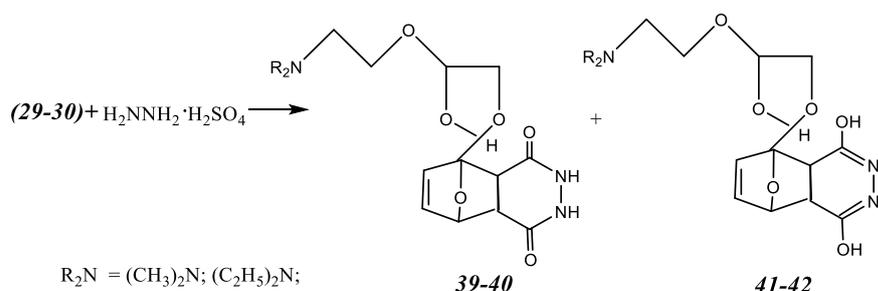
диоксолан (28) бо хидразинсулфат мувофиқи нақшаи зерин мавриди омӯзиш қарор гирифт:



Таҳқиқотҳо нишон доданд, ки шароити беҳтарин барои гузаронидани реаксияи мазкур миқдори эквимолии моддаҳои таъсиркунанда дар ҳалқунандаҳо бензен (бензол) ё толуени (толуоли) беоб дар ҳароратҳои 75-85°C буда дар ин ҳолат тавлиди 4(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-2[5'',8'',9'',10''-тетрахидро-5'',8''-эндокси-1'',4''-фталазиндион-8''-ил]-1,3-диоксолан (37) ба 18% ва синтези 4(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'',4''-дихидрокси-5'',8'',9'',10''-тетрахидро-5'',8''-эндоксифталазин-8''-ил]-1,3-диоксолан (38) ба 78% баробар мебошад. Чӣ хеле маълум гардид, дар ҳароратҳои баландтар ҳосилшавии 38 (шакли ҳидрокси) нисбат ба 37 (шакли кетонӣ) бартарӣ дорад. Мо чунин меҳисобем, ки ин ба нерӯи робитаҳои O-H (460 кҶ/мол) ва N-H (390 кҶ/мол), дарозии робита (банд) (O-H 0,096 нм ва N-H 0,101 нм), лаҳзаи диполӣ (Д) (O-H 1,51 ва N-H 1,31), инчунин электроманфияти оксиген (3,5) ва нитроген (3,0) вобаста мебошад. Азбастки электроманфияти оксиген нисбат ба нитроген зиёд аст, бинобар ҳамин протон дар ҳароратҳои нисбатан баланд ба ҷониби оксиген кашида шуда, шакли ҳидрокси нисбатан устувор ҳосил мешавад.

Синтези (синтези) ҳосилаҳои нави фталазин дар пояи 4(2'-N,N-диалкиламиноэтокс)метил-2[1'',2'',3''6''-тетрахидро-3'',6''-эндоксифталанхидрид-3''-ил]-1,3-диоксоланҳо ва хидразинсулфат

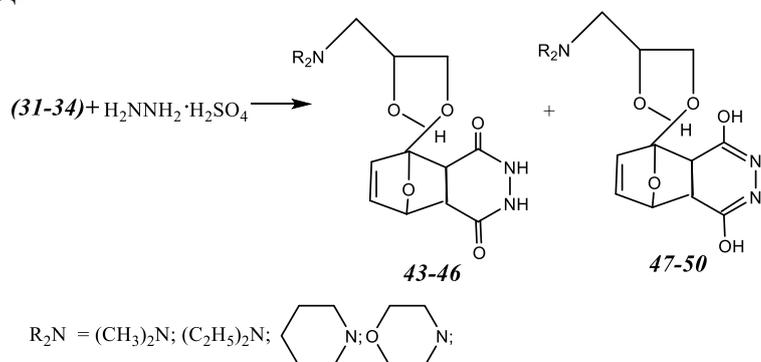
Ҳадафи навбатии таҳқиқоти мазкур аз муайян кардани шароити гузариши реаксияи байни 4(2'-N,N-диалкиламиноэтокс)метил-2[1'',2'',3''6''-тетрахидро-3'',6''-эндоксифталанхидрид-3''-ил]-1,3-диоксоланҳо (29-30) бо хидразинсулфат иборат буд. Ин бо он алоқаманд аст, ки моддаҳои дорои бақияи диалкиламиноэтанолҳо дар соҳаҳои тибб, кишоварзӣ ва техника истифода бурда мешаванд. Ҳамзамон дар молекулаи як пайваستا мавҷуд будани бақияи фталазин, 1,3-диоксолан ва диалкиламиноэтанол метавонад дорои фаъолияти биологии зиёдтар бошад. Аз ҳамин хотир, таъсири байниҳамдигарии (29-30) – ро бо хидразинсулфат мавриди омӯзиш қарор додем, ки он бо нақшаи зерин мегузарад:



Муайян карда шуд, ки реаксияи мазкур ба монанди равандҳои қаблӣ дар таносуби эквимолии моддаҳои таъсиркунанда дар ҳароратҳои 75-80⁰С гузашта, тавлиди 4(2'-N,N-диалкиламиноэтоксиметил-2[5'',8'',9'',10''-тетрахидро-5'',8''-эндокси-1'',4''-фталазиндион-8''-ил]-1,3-диоксоланҳо (39-40) дар ин шароит ба 16-18% ва 4(2'-N,N-диалкиламиноэтоксиметил-2[1'',4''-дихидрокси-5'',8'',9'',10''-тетрахидро-5'',8''-эндоксифталазин-8''-ил]-1,3-диоксолан (41-42) ба 71-74% баробар мебошад.

Омӯзиши реаксияи байни 4(N,N-диалкиламино)метил-2[1'',2'',3'',6''-тетрахидро-3'',6''-эндоксифталанхидрид-3''-ил]-1,3-диоксоланҳо бо хидразинсулфат

Мавҷудияти бақияи диалкиламин (диметиламин, диэтиламин, пиперидин ва морфолин) дар молекулаҳои полисиклии ҳосилаҳои глисерол барои бунёди моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ ғаъол шароит фароҳам месозад. Бо ҳамин мақсад вазифаи навбатии мо аз муайян кардани қобилияти реаксионии 4(N,N-диалкиламино)метил-2[1'',2'',3'',6''-тетрахидро-3'',6''-эндоксифталанхидрид-3''-ил]-1,3-диоксоланҳо дар таъсири мутақобила бо хидразинсулфат бо нақшаи зерин иборат буд:



Таъсири байниҳамдигарии моддаҳои ибтидоӣ дар иштироки толуени (толуоли) беоб дар ҳароратҳои 80-85⁰С хуб гузашта, дар ин шароит тавлиди 4-N,N-диалкиламинометил-2[5',8',9',10'-тетрахидро-5'',8''-эндокси-1',4'-фталазиндион-8''-ил]-1,3-диоксоланҳо (43-46) 10-14% ва 4-N,N-диалкиламинометил-2[1',4'-дихидрокси-5',8',9',10'-тетрахидро-5'',8''-эндоксифталазин-8''-ил]-1,3-диоксоланҳо (47-50) 78-85%-ро ташкил дод.

Чи хеле дида мешавад, дар ҳароратҳои нисбатан баланд синтези ҳосилаҳои дихидроксифталазин нисбат ба фталазиндионҳо бартарӣ дорад. Моддаҳои синтездшуда (синтезшуда) кристаллҳои сафед буда, дар об ва як қатор ҳалкунандаҳои узвӣ ҳал мешаванд.

ФАЪОЛИЯТИ БИОЛОГИИ БАЪЗЕ АЗ МОДДАҶОИ СИНТЕЗШУДА **Ҳосияти фармакологии намояндаҳои алоҳидаи ҳосилаҳои 1,3-** **диоксоланҳои нав**

Барои ошкор намудани фаъолияти фармакологии баъзе пайвастаҳои аз тарафи мо синтезшуда 6 ҳосилаи 1,3-диоксоланҳо: 2-фурил-4-(6'-хлорпиридазил-3')-оксиметил-1,3-диоксолан (М-1), 2-фурил-4-(6'-гидроксипиридазил-3')-оксиметил-1,3-диоксолан (М-2), 2-фурил-4-(2'-N,N-диметилэтокси)метил-1,3-диоксолан (М-3), 4-(N,N)-диэтиламино-2-фурил-1,3-диоксолан (М-4), 4-(6'-хлорпиридаз-3'-ил)-оксиметил-2[1'',2'',3'',6''-тетрагидро-3'',6''-эндоксифталангидрид-3''-ил]-1,3-диоксолан (М-5) ва 4-(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'',2'',3'',6''-тетрагидро-3'',6''-эндоксифталангидрид-3''-ил]-1,3-диоксолан (М-6) аз озмоиш гузаронида шуда, маълумот дар бораи баъзеи онҳо оварда шудааст. Моддаҳои санҷишӣ ба дохил ворид, ба дохили перитоналӣ дар шакли маҳлулҳои 1-5% дар об ё Tween-80 ворид карда шуданд.

Таъсири умумӣ ва захролудшавӣ дар таҷрибаҳои шадид дар мушҳои сафеди вазнашон 16-24 г бо сӯзандоруи дохили перитоналӣ омӯхта шудааст. Моддаҳо аз 100 то 200 мг/кг (фосилаи байни вояи 25-100 мг/кг) ворид карда шуданд.

Пас аз ворид кардани доруҳо депрессия, ҳаваси ларзон, ларзиш, суст шудани нафаскашӣ мушоҳида мешавад. Оҳанги мушакҳо нигоҳ дошта мешавад. Муайян карда шуд, ки LD₅₀-и ин доруҳо дар ҳудуди 142-1684 мг/кг аст. Дар асоси ин маълумотҳо метавон хулоса кард, ки ҳамаи моддаҳои омӯхташуда захролудшавии паст доранд. Таъсири ин пайвастаҳо ба системаи дилу рағҳо низ дар таҷрибаҳои шадид дар гурбаҳои анестезия омӯхта шудааст. Аз моддаҳои санҷидашуда М-1, М-2, М-5 таъсири пурқувваттарини гипотензивӣ доранд. Давомнокии ин таъсир дар ҳолати М-1 ба 3,5 соат мерасад.

Ҳангоми ворид кардани вояи то 1500 мг/кг вазни пайвастаи М-5 оқибатҳои марговар дар байни ҳайвоноти таҷрибавӣ қайд нашудааст, ҳамин ҳолат дар таҷрибаҳо бо пайвастаҳои М-3 в М-4 из мушоҳида шуда буд. Маводи М-5 низ захронокӣ (LD₅₀) надорад.

Пайвастаҳои М-3 дар концентратсияҳои 5% дар твин-80 дар вояҳои аз рӯи 100-150 мг дар рафтори мушҳои саед тағйирот ворид накард. Ҳангоми зиёдкунии дохилкунии воя то 500-800 мг миқдори фавти ҳайвонот мушоҳида нашуд, мушҳо вояҳои баландро устуворона гузарониданд. Барои муайян намудани LD₅₀ вояҳоро то 1000 мг/кг зиёд намудем, аммо фавт ба қайд гирифта нашуд. Оқибатҳои марговар дар гурӯҳи ҳайвоноти таҷрибавӣ ҳатто вояи 1500 мг/кг набуд. Дар натиҷаи таҳқиқоти гурӯҳи мушҳои таҷрибавӣ манбаъҳои нектроз дар чойҳои тазрик муайян карда нашуд, ҳангоми ламс кардан дардоварӣ ба қайд гирифта нашуд, оромӣ мушоҳида шуда, реаксияи ҳайвонот ба барангезандаҳои механикӣ ва дардовар нигоҳ дошта шуд. Аз ҳисоби набудани захронокии тези LD₅₀ захронокии пайвасти М-5 –ро муайян кардан муяссар нагардид.

Натиҷаҳои таҷрибаҳои гузаронидашуда имонияти чунин хулосабарориро медиҳанд, ки М-1, М-2, М-4 ва М-5 захнокии паст дошта, бо эффекти гипотензивӣ ифода карда шудааст ва аз рӯи мӯҳлати таъсир аз алкалоиди аслии папаверин бартарӣ доранд, ки дар натиҷа ба ғояи ба вуҷуд овардани агентҳои фармакологии нави натиҷавӣ, кам захнок дар базаи глицерол оварда мерасонад.

Фаъолияти физиологии баъзе пайвастаҳои синтезшуда

Ҳамчунин моддаҳои барои таҳқиқи фармакологӣ истифодашуда барои муайян кардани фаъолияти физиологӣ санҷида шуданд. Барои муайян кардани таъсири ин пайвастаҳо ба нашъунамо ва энергияи сабзиш, инчунин ба шиддати давраи аввали нашъунамои тухмии гандуми навъи «Ватан» ва «Наврӯз» таҷриба гузаронда шуд. Маҳлулҳои обии ин моддаҳо дар консентратсияи зерин истифода мешуданд: 0,001; 0,01; 0,1%.

Ҳамчун назорат маҳлулҳои гиббереллин (ГБ) ва гидразиди кислотаи малеинӣ (ГКМ) бо консентратсияи шабеҳ истифода шуданд. Тухми зироатҳои дар боло зикршуда дар зарфҳои Петри дар қоғази филтр дар термостат ва дар ҳарорати 25⁰ С парвариш карда шуд. Тухмҳо дар давоми 24 соат дар 25⁰С тар карда шуданд. Обҳои ҳарруза, мушоҳидаҳои нашъунамои ниҳолҳо ва ба ҳисоб гирифтани микдори тухмии сабзидаю пусида гузаронда шуд. Ба сифати назорат оби муқаттар, маҳлулҳои гибберилин (ГБ), кислотаи индолатсетат (ИУК), ба сифати афзоишдиҳандаи сабзиш ва гидразиди кислотаи малеинат (ГМК) ба сифати ингибитори афзоиш истифода карда шуд. Дар рӯзи 7-ум сабзонидан бо ченкунии сабзаҳо, системаиреша ва буғумҳо, инчунин ҳисоби шумораҳои буғумҳо гузаронида шуд.

Натиҷаҳои таҳқиқоти фаъолияти физиологии пайвастаҳои М-1 ва М-2 нишон доданд, ки дар консентратсияҳои 0,001 ва 0,01% онҳо ба қобилияти сабзиш ва энергияи сабзидани тухмиҳои «Ватан» таъсири баланди афзоишдиҳанда мерасонанд. Дар консентратсияҳои 0,001% дар рӯзи 3-юм 98% сабзиш мушоҳида мешавад. Дар рӯзи 5-м дар ин консентратсия сабзиши 100% мушоҳида мешавад. Самаранокии таъсири ин пайвастаҳо ҳамчунин дар сабзиш ва энергияи тухмиҳои гандуми навъи «Наврӯз» низ санҷида шуд.

Аз натиҷаҳои таҳлили фаъолияти физиологии пайвастаҳои М-1, М-4, М-5 ва М-6 дида мешавад, ки ин мувофиқан дар консентратсияи 0,001% қобилияти сабзиш ва сабзонидани тухмиҳои гандуми навъҳои «Ватан» ва «Наврӯз»-ро баланд мекунанд. Дар рӯзи сеюм дар ҳароратҳои паст консентратсияи М-5-и навъи «Ватан» 77,4%, М-4-и «Наврӯз» 78,2 % ва М-6-и «Наврӯз» 77,2 % сабза қайд карда мешавад. Пайвастаҳои М-1, М-4 ва М-5 бошад, дар консентратсияҳои 0,001 % ба фаъолияти қобилияти сабзиш ва сабзонидани тухмиҳои гандуми навъи «Наврӯз» таъсири калон мерасонанд. Пайвастаҳои М-2, М-4 ва М-5 бошад, дар консентратсияҳои 0,001 % ба фаъолияти қобилияти сабзиш ва сабзонидани тухмиҳои гандуми навъи «Ватан» таъсири калон мерасонанд.

Таҳқиқи баҳамтаъсирии пайвастаҳои М-2, М-3 ва М-4 ба қобилияти сабзиш ва сабзонидани тухмиҳои гандуми навъҳои «Ватан» ва «Наврӯз» нишон

дод, ки ин субстансияҳо дар концентратсияҳои 0,001% эффекти афзоишдиҳанда зоҳир мекунад, бо баландшавии концентратсияи пайвастиҳо баробар паст мешавад, ҳангоми концентратсияи 0,1% омехта бошад, таъсири сусти ин пайвастаҳо қайд мешавад. Пайвастии М-4 дар концентратсияи 0,001% энергияи сабзаҳо ва сабзидани тухмиҳои навъҳои «Ватан» ва «Наврӯз»-ро афзоиш медиҳад, ҳангоми концентратсияҳо 0,1% бошад, таъсири сустшавӣ мушоҳида мешавад. Таъсири ин пайвастиҳо ба самаранокии баландшавии сабзаҳои гандум дар сатҳи вариантҳои санчишӣ (об, маҳлули гибберилин ва кислотаи индолилсирко ҳамчун афзоишдиҳандаҳои сабзиш ва ҳидразиди кислотаи малеин ҳамчун ингибитори сабзонидан) мебошад.

Пас, маълумотҳои мувофиқат таъсири афзоишзиёдкунанда ба қобилияти сабзиш ва самаранокии афзоиши гандуми навъҳои «Ватан» ва «Наврӯз», ки таъсири афзоишдиҳандаи пайвастаҳо дар концентратсияҳои паст қайд мешавад, доранд.

Маълумотҳои таҷрибавии ба даст овардашуда нишон медиҳанд, ки моддаҳои М-1, М-3 ва М-4 ба сабзиши тухмии гандум таъсири сусти ингибиторӣ доранд. Моддаи М-2 ва М-3 танҳо дар концентратсияи 0,1% ба нашъунамои тухмии гандуми навъҳои «Ватан» ва «Наврӯз» таъсири ингибитор нишон медиҳад.

Маводҳои М-2 ва М-3 дар концентратсияи 0,1% афзоиши навдаҳо ва решаҳо ро нисбат ба вариантҳои назорат бозмедоранд.

ХУЛОСАҲО

1. Усулҳои синтези ҳосилаҳои нави пропандиол ва метилоксиранҳои дорои бақияҳои хлорпиридазил, ҳидроксипиридазил, диалкиламиноэтоксиди ва диалкиламинҳо таҳия (коркард) ва собитҳои (константаҳои) физикию химиявии онҳо муайян карда шуданд. [1-А], [2-А], [4-А], [5-А], [20-А].

2. Бори нахуст ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳои дорои бақияи фурфурол дар натиҷаи омӯзиши реаксияи байни ҳосилаҳои пропандиол ва метилоксиранҳои нав бо фурфурол ҳосил карда шуда, методикаи синтези ин моддаҳо таҳия ва шароити гузариши раванд (вобастагии тавлиди маҳсулот аз ҳалкунанда, катализатор, таносуби молии моддаҳои таъсиркунанда ва ҳарорат) муайян карда шуд. Муайян карда шуд, ки ҳангоми реаксияи байни ҳосилаҳои метилоксиранҳо ва фурфурол катализатор этилэфирати фториди бор барои гузариши раванд ва тавлиди баланди ҳосилаҳои 1,3-диоксоланҳои дорои бақияи фурфурол имкон медиҳад. [1-А], [9-А], [10-А].

3. Тавассути таҳлилҳои спектроскопӣ бори аввал муайян карда шуд, ки 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолан, 2-фурил-4(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолан, 2-фурил-4(2'-N,N-диалкиламиноэтоксид)метил-1,3-диоксоланҳо ва 2-фурил-4-N,N-диалкиламинометил-1,3-диоксоланҳо дар шакли омехтаи изомерҳои а, b мавҷуданд. [4-А], [9-А].

4. Муқаррар карда шуд, ки зимни таъсири мутақобилаи 2(6'-ҳидроксипиридаз-3'-ил)оксиметилоксиран бо фурфурол дар иштироки ҳалкунанда ДМСО ба ҷойи фурфурол, баръакс, ҳалкунанда ба реаксия ворид

гардида, дар натиҷа 4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)метил-2,2-диметилтио-1,3-диоксолан ҳосил мешавад. [20-А].

5. Бори нахуст дар асоси ҳосилаҳои ҷадиди 1,3-диоксоланҳои дорои бақияи фурфурол реаксияи Дилс-Алдер бо иштироки анҳидриди кислотаи малеин гузаронида шуда, шароити муносиби гузариши реаксияи химиявӣ муқаррар карда шуд.

6. Зимни таъсири мутақобилаи ҳосилаҳои диоксолани глисероли дорои бақияи эндоксифталанҳидрид бо ҳидразинсулфат бори аввал ҳосилаҳои нави полиҳетеросиклии диҳидроксифталазин ва фталазиндионҳо синтез гардиданд ва изомерҳои мазкур аз ҳамдигар ҷудо карда шуданд.

7. Натиҷаҳои таҳқиқотҳои фармакологӣ нишон доданд, ки 6 пайвастаҳои синтезкардашуда фаъолияти гипотензивӣ, спазмолитӣ ва кураремонанд зоҳир намуда, захрокии паст доранд.

Моддаҳои М-1, М-2, М-4 ва М-5 захрокии паст дошта, бо эффекти гипотензивӣ аз рӯи мӯҳлати таъсир аз алкалоиди аслии папаверин бартарӣ доранд. [4-А].

Таъсири истифодабарӣ

Омӯзиши ҳосиятҳои физиологии ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳо нишон доданд, ки ин моддаҳо ба қобилияти сабзиш ва энергияи сабзонидани тухмиҳои гандумҳои навҳои «Ватан» ва «Наврӯз» таъсири интиҳобии афзоишдиҳанда мерасонанд.

Натиҷаҳо нишон доданд, ки моддаҳои М-1, М-4, М-5 ва М-6 дар консентратсияи 0,001% қобилияти сабзиш ва сабзонидани тухмиҳои гандуми навҳои «Ватан» ва «Наврӯз»-ро баланд мекунанд. Моддаи М-2 ва М-3 танҳо дар консентратсияи 0,1% ба нашъунамои тухмии гандуми навҳои «Ватан» ва «Наврӯз» таъсири ингибиторӣ нишон медиҳанд.

Маводҳои М-2 ва М-3 дар консентратсияи 0,1% афзоиши навдаҳо ва решаҳо ро нисбат ба вариантҳои назоратӣ бозмедоранд.

Феҳристи корҳои чопшудаи муаллиф доир ба мавзӯи диссертасия

Мақолаҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда:

[1-А]. **Ёров, М.Ё.** Синтез новых аминосодержащих производных 1,3-диоксолана на основе 1-(N,N)-диалкиламинопропандиолов-2,3 и 2-(N,N)-диалкиламинометилоксиранов/Ёров М.Ё.//Вестник педагогического университета. Серия естественных наук. ISSN 2707 – 9996. №3 (15) Душанбе-2022 г.С. 135-138.

[2-А]. **Ёров, М.Ё.** Синтези баъзе эфирҳои пропанол-2 ва оксид кардани онҳо // М.Ё.Ёров., С.Расулов // Донишгоҳи миллии Тоҷикистон. Илм ва фановарӣ (маҷаллаи илмӣ) силсилаи илмҳои тиббӣ ва иқтисодӣ №1(ISSN 2312-3648) Душанбе «СИНО» 2014. С.83-87.

[3-А]. **Ёров, М.Ё.** Межмолекулярное взаимодействие в спиртовых растворах диоксоланов/Н.У.Муллоев, Ю.Дж.Юсупова, Н.Р.Имомов, **М.Ё.Ёров**, С.А.Расулов//Вестник Таджикского национального Университета. Серия естественных наук. ISSN 2413– 452X. №1/1 Душанбе: «Сино» 2017 г.С.103-105.

[4-А]. **Ёров, М.Ё.** Синтез и исследование свойств производных бутилтиоаминопропанола-2/С.А. Расулов, **М.Ё.Ёров**, А.Б. Кимсанов, Б.Т. Рузиев//Вестник Таджикского национального университета/Серия естественных наук. ISSN 2413 – 452X. №1/1 Душанбе: 2020 г. –С.251-258.

Корҳои дар дигар нашрияҳо чопшуда:

[5-А]. **Ёров, М.Ё.** Синтез и свойства производных 3,6-дихлорпиридазина/**М.Ё.Ёров**, С.Расулов, Б.Т.Рузиев, А.Абдиразоков//Материалы республиканской научно-практической конференции «Перспективы и развитие современной науки о нанохимии, нанотехнологии и синтез биологически активных веществ» 2015 г. –С. 33-35.

[6-А]. **Ёров, М.Ё.** Синтез и свойства 4-метил-1-фенилпиразолидона-3/Б.Т.Рузиев, С.А.Расулов, **М.Ё.Ёров**, А.Абдиразоков//Материалы республиканской научно-практической конференции «Перспективы и развитие современной науки о нанохимии, нанотехнологии и синтез биологически активных веществ» 30-31.10.2015 г. –С. 50-51.

[7-А]. **Ёров, М.Ё.** Синтез и свойства 1,5-дифенилпиразолидона-3/Б.Т.Рузиев, С.А.Расулов, **М.Ё.Ёров**, А.Абдиразоков//Материалы республиканской научно-практической конференции «Перспективы и развитие современной науки о нанохимии, нанотехнологии и синтез биологически активных веществ» (30-31.10.2015 г). –С. 52-53.

[8-А]. **Ёров, М.Ё.** Эффективный способ окисления синтеза 1-хлор-3-алкокси-2-пропанолов / **М.Ё.Ёров**, С.Расулов // Материалы республиканской научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ, посвященной «25-летию государственной независимости РТ, Душанбе-2016. С. 93-94.

[9-А]. **Ёров, М.Ё.** Таҳқиқи реаксияи 1-алкокси-3-хлор-2-пропанолҳо бо аминҳои сеюмаи ароматӣ/**М.Ё.Ёров**, С.А.Расулов, Б.Т.Рузиев//Маводи Конференсияи ҷумҳуриявӣ илмӣ–назариявӣ ҳайати устодону кормандони ДМТ бахшида ба «20-солагии Рӯзи ваҳдати миллӣ» ва «Соли ҷавонон», Душанбе-2017. –С.85-86.

[10-А]. **Ёров, М.Ё.** Синтез и изучение аминопроизводных пропанола – 2 на основе 3,6–дигидроксопиридазина/**М.Ё.Ёров**, С.А.Расулов, Б.Т.Рузиев// Материалы Республиканской конференции на тему «Проблемы применения современных физико-химических методов для анализа и исследования веществ и материалов», 10.11.2017 г. Душанбе «ЭР-граф». 2018. – С. 47-49.

[11-А]. **Ёров, М.Ё.** Синтез и изучение свойства производных 4-хлорметил-1,3-диоксалана /С.А.Расулов, **М.Ё.Ёров**, Б.Т.Рузиев//Материалы республиканской научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ, посвященной Международному десятилетию действия «Вода для устойчивого развития, 2018-2028 годы», «Году развития туризма и народных ремесел», 140-ой годовщине со дня рождения Героя Таджикистана Садриддина Айни» и «70-ой годовщине со дня создания Таджикского национального университета» Душанбе - 2018. –С.99.

- [12-А] **Ёров, М.Ё.** Исследование циклообразования 1-алкиламино-3-алкоксипропанолов-2/С.А.Расулов, Б.Т.Рузиев, **М.Ё.Ёров**//Материалы республиканской научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ, посвященной Международному десятилетию действия «Вода для устойчивого развития, 2018-2028 годы», «Году развития туризма и народных ремесел», 140-ой годовщине со дня рождения Героя Таджикистана Садриддина Айни» и «70-ой годовщине со дня создания Таджикского национального университета» Душанбе - 2018. –С.100.
- [13-А] **Ёров, М.Ё.** Синтез и свойства производных 1,3-оксазолидина на основе несимметричных 1,3-диамин-2-пропанолов и анисовым альдегидом /С.А.Расулов, **М.Ё.Ёров**// Материалы Международной конференции «Комплексные соединения и аспекты их применения» (11.12-октября 2018 г.). Душанбе-2018. –С.110.
- [14-А] **Ёров, М.Ё.** Синтез и исследование производных 1-хлор-3-алкокси-2-пропанолов/С.А.Расулов, **М.Ё.Ёров**, Б.Т.Рузиев//Материалы республиканской научно-теоретической конференции (с международным участием) на тему: «Применение инновационных технологий в преподавание естественных дисциплин среднеобразовательных школах и высших учебных заведениях» посвящённой 150-летию периодической таблицы химических элементов Д.И. Менделеева. Душанбе. – 2019. –С. 259-263.
- [15-А] **Ёров, М.Ё.** Синтез и изучение свойства 2-диалкиламинометилтиранов /С.А. Расулов, **М.Ё.Ёров**, Ф.Х. Хакимов//Сборник статей республиканской научно-теоретической конференции на тему «Основы развития и перспективы химической науки в Республике Таджикистан» (12-14 сентября 2020). Душанбе-2020. –С.202-203.
- [16-А] **Ёров, М.Ё.** Новые производные карбаматы на основе 1,3-диалкоксипропанолов-2/П.И.Бердиева, М.С.Мухамеджанов, Л.Г.Мухторов, М.Б.Каримов, Б.Т.Рузиев, **М.Ё.Ёров**//Материалы III международной научно-практической конференции на тему: «Развитие химической науки и области их применения», посвященной 80-летию памяти д.х.н., член-корр. НАНТ, профессора Кимсанова Бури Хакимовича (10 ноября 2021 г.). – С. 122-127.
- [17-А] **Ёров, М.Ё.** Синтез и исследования 1-(N,N-диалкиламино)-3-(2'-N,N-диалкиламиноэтокси)-пропанолов-2/Б.Т.Рузиев, М.Б.Каримов, **М.Ё.Ёров**, Р.А.Олимов// Материалы III международной научно-практической конференции на тему: «Развитие химической науки и области их применения», посвященной 80-летию памяти д.х.н., член-корр. НАНТ, профессора Кимсанова Бури Хакимовича (10 ноября 2021 г.). – С. 128-133.
- [18-А] **Ёров, М.Ё.** Синтез и исследование производных 1-хлор-3-алкокси-2-пропанолов / **М.Ё.Ёров**, С.А. Расулов, М.Б. Каримов, Б.Т. Рузиев//Материалы III международной научно-практической конференции на тему: «Развитие химической науки и области их применения», посвященной 80-летию памяти д.х.н., член-корр. НАНТ, профессора Кимсанова Бури Хакимовича (10 ноября 2021 г.). – С. 128-133.

[19-А] **Ёров М.Ё.** Изучения реакция Манниха на основе симметричных и несимметричных 1,3-диалкокси-2-пропанолов и некоторых вторичных аминов/ Г. Асроруддини, О.К. Хабибулаева, Л.Г. Мухторов, М.Б. Каримов, Б.Т. Рузиев, **М.Ё.Ёров**, Т.С. Маликов//Материалы III международной научно-практической конференции на тему: «Развитие химической науки и области их применения», посвященной 80-летию памяти д.х.н., член-корр. НАНТ, профессора Кимсанова Бури Хакимовича (10 ноября 2021 г.). – С. 115-122.

[20-А]. **Ёров, М.Ё.** Таҳқиқи таъсири байниҳамдигарии глицероли дорои бақияи пиридазин бо фурфурол/ **М.Ё.Ёров**, М.Б. Каримов // Современное состояние взаимодействия науки с производством и инновационное развитие экономики (посвященное празднованию 30-летия XVI-й сессии Верховного Совета Республики Таджикистан, и 10-летия образования Филиала НИТУ «МИСиС» в г. Душанбе): Материалы международной научно-практической конференции, 2022 г., Душанбе. –С. 175-182.

Аннотатсия

диссертатсияи Ёров Муродбеғ Ёрович дар мавзӯи «Синтез ва табдилоти ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳои дорои бақияи фурфурол» барои дарёфти дараҷаи илмии номзади илмҳои химия аз рӯйи ихтисоси 02.00.03-химияи органикӣ

Мубрамаӣ ва зарурияти гузаронидани таҳқиқот доир ба мавзӯ.

Гарчанде аз кашфи глицерол (соли 1779 аз Ҷониби Карл Вилгелм Шеел) анқариб 250 сол сипарӣ гардидааст, вале сол аз сол пайваста таваҷҷӯҳи олимон ва муҳаққиқони зиёдро ба худ ҷалб менамояд, ки ин бесабаб нест. Ҳаминро зикар кардан ба маврид аст, ки имрӯз глицерол ва ҳосилаҳои сершумори он дар анқариб ҳамаи соҳаҳо мавриди истифода қарор дорад. Аз ҳамин сабаб гузарондани таҳқиқот дар самти синтез (синтез) ва табдилоти ҳосилаҳои хаттӣ ва сиклии глицерол яке аз масъалаҳои мубрама ба ҳисоб меравад. Лозим ба ёдоварист, ки дар байни ҳосилаҳои сиклии глицерол синтез ва табдилоти муштакоти ҷадиди 1,3-диоксоланҳо ҷойи хоссаро ишғол менамояд ва дар пояи онҳо моддаҳои нави синтез карда шудаанд, ки дар соҳаҳои тибб, ҳарбӣ, ороишӣ, кишоварзӣ ва монанди инҳо истифода бурда мешаванд.

Ҳади таҳқиқот. Мақсади кори илмии мазкур аз синтези (синтези) ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳои дар молекулашон дорои бақияҳои пиридазин ва фурфурол, инчунин табдилоти онҳо ба ҳосилаҳои нави глицероли дорои қисми (фрагменти) анҳидриди кислотаи фталӣ ва баъзан дар пояи онҳо ҳосил кардани муштакоти бисёрсиклӣ, таҳқиқи сохт ва структураи моддаҳои тавлидшуда бо усулҳои физикию химиявии муосир ва омӯзиши баъзе ҳосияти биологии намояндаи ин моддаҳо иборат мебошад.

Масъалаҳои таҳқиқот. Барои расидан ба ҳадафи рисолаи диссертатсионӣ вазифаҳои зерин ҳал карда шуданд:

-таҳқиқи шароити реаксияи (реаксияи) ҳосил кардани ҳосилаҳои глицероли дорои бақияи пиридазин;

- таҳияи методикаи (усули) синтези (синтези) ҳосилаҳои ҷадиди 1,3-диоксоланҳо дар пояи ҳосилаҳои диолии глицерол ва эпоксипропанҳо бо фурфурол;

-муайян кардани шароити реаксияи (реаксионии) таъсири мутақобилаи ҳосилаҳои нави 1,3-диоксоланҳо бо анҳидриди кислотаи малеин;

-омӯзиши шароити гузариши реаксияи (реаксияи) байни ҳосилаҳои анҳидриди эндоксифталии 1,3-диоксоланҳо бо ҳидразинсулфат;

-таҳлили спектралӣ моддаҳои нави синтезшуда ва муайян кардани собатаҳои физикию химиявии онҳо бо истифодаи асбобҳои спектралӣ замонавӣ;

-ҷустуҷӯи соҳаҳои истифодаи амалии баъзе намояндаҳои моддаҳои синтезшуда, омӯзиши ҳосиятҳои фармакологӣ ва физиологии онҳо.

Наши натиҷаҳои диссертатсия. Натиҷаҳои кори диссертатсионӣ дар 20 мақолаҳо ва фишурдаи мақолаҳо инъикос ёфтаанд. Аз инҳо 4 мақола дар маҷаллаҳои тақризишавандаи Комиссияи Олии аттестатсионии назди Президенти ҶТ нашр шудаанд.

Калидвожаҳо: глицерол (глицерин), синтез, пиридазин, 1,3-диоксолан, ангидриди фталӣ, фурфурол, собатаҳои физику химиявӣ, физиология.

Аннотация

диссертация Ёрова Муродбега Ёровича на тему: "Синтез и превращение новых производных 1,3-диоксоланов с остатком фурфурола " для получения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия

Актуальность и необходимость проведения исследований по теме. Хотя с момента открытия глицерола (глицерина) (в 1779 году Карлом Вильгельмом Шеелем) прошел почти 250 лет, из года в год он больше привлекает внимание многих ученых и исследователей, и не зря. Следует отметить, что сегодня глицерол (глицерин) и его многочисленные производные используются почти во всех областях. По этой же причине проведение исследований по синтезу и превращению линейных и циклических производных глицерола (глицерина) является одной из актуальных проблем. Следует отметить, что среди циклических производных глицерола (глицерина) синтез и превращение новых производных 1,3-диоксоланов занимает особое место, и на их основе производятся новые вещества, которые используются в медицине, военной, декоративной, сельскохозяйственной областях, науки и техники.

Степень исследования. Целью данной научной работы является синтез новых производных 1,3-диоксоланов, содержащихся в их молекулах остатками пиридазина и фурфурола, а также их превращение в новые производные глицерола, содержащие фрагмент фталевой кислоты, а на их основе получение полициклических соединения, исследование строения и структуры вновь синтезированных веществ современными физико-химическими методами и изучение биологических свойств некоторых представителей эти вещества.

Проблемы исследования. Для достижения поставленной цели диссертации были решены следующие задачи:

- исследование условий реакции производных глицерола, содержащих остатки пиридазина;
- разработка методики (метода) синтеза новых производных 1,3-диоксоланов на основе диольных производных глицерола и эпоксипропанов с фурфуролом;
- определение условий реакции взаимодействия новых производных 1,3-диоксоланов с малеиновым ангидридом;
- исследование условий реакции между производными эндоксифталиевого ангидрида 1,3-диоксолана с гидразинсульфатом;
- спектральный анализ новых синтезированных веществ и определение их физико-химических констант с помощью современных приборов;
- поиск области практического использования некоторых представителей синтезированных веществ, изучение их фармакологических и физиологических свойств.

Публикация результатов диссертации. Результаты диссертационной работы отражены в 20 статьях и тезисах докладах. Из них 4 статья опубликована в рецензируемых журналах Высшей аттестационной комиссии при Президенте РТ.

Ключевые слова: глицерол (глицерин), синтез, пиридазин, 1,3-диоксолан, фталевый ангидрид, фурфурол, физико-химические константы, физиология.

ТАДЖИКСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ЁРОВ Мурадбег Ёрович

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
1,3-ДИОКСОЛАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ОСТАТКИ ФУРФУРОЛА**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03-органическая химия

Научные руководители: к.х.н.,
доцент Расулов С.А.
доктор химических наук,
профессор Каримзода М.Б.

Душанбе – 2022

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета Таджикского национального университета.

Научные руководители:

Расулов Салих Аттаевич

кандидат химических наук, доцент кафедры методики преподавания химии Таджикского национального университета

Каримзода Махмадкул Бобо

доктор химических наук, профессор, профессор кафедры технологии химических производств Таджикского национального университета

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза, Института химии имени В.И. Никитина Национальной Академии наук Таджикистана (НАНТ)

Пулатов Элмурод Холикулович

кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории Научно-исследовательского центра Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибн Сино
Самандаров Насрулло Юсупович

Ведущая организация:

кафедра органической химии и биологии химического факультета Таджикского государственного педагогического университета имени С.Айни

Защита состоится «02» марта 2023 года в 10⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета 6D КОА-010 при Таджикском национальном университете по адресу: 734025, г. Душанбе, проспект Рудаки, 17, Таджикский национальный университет, главный корпус, зал диссертационного совета, 2 этаж. Email: ikromovich80@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться на сайте www.tnu.tj и в центральной библиотеке Таджикского национального университета по адресу: 734025, г. Душанбе, проспект Рудаки, 17.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.х.н., и.о. профессора



С.И. Раджабзода

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и необходимость проведения исследования. Хотя с момента открытия глицерина (в 1779 году Карлом Вильгельмом Шеелем) прошло почти 250 лет, он продолжает привлекать внимание многих ученых и исследователей. Стоит отметить, что сегодня глицерин и его многочисленные производные используются практически во всех отраслях промышленности. По этой причине проведение исследований в направлении синтеза и превращения линейных и циклических производных глицерина считается одним из важнейших вопросов. Следует отметить, что среди циклических производных глицерина особое место занимает синтез и превращение новых производных 1,3-диоксоланов, т.к. на их основе созданы новые вещества, используемые в области медицины, военной промышленности, косметологии, сфере сельского хозяйства и т.п.

Разработка новых относительно простых и удобных способов и модификация известных способов синтеза соединений, содержащих 1,3-диоксолановый остаток, позволяет получить ряд синтетических аналогов веществ, используемых в различных областях науки и техники, большинство из которых недостаточно изучено.

Таким образом, синтез и исследование новых производных 1,3-диоксоланов на основе производных глицерина имеет важное научное значение, и среди этих соединений можно найти биологически активные вещества и вещества с важными свойствами.

Степень изученности научной проблемы. В развитии химии карбо- и гетероциклических соединений велики труды видных химиков Рахманкулова Д.Л., Кимсанова Б.Х., Зефирова Н., Злоцкого С.С., Зорина В.В., Рольник Л.З., Кантор Е., Султановой Р.М., Клеттер Э.А., Арбузовой Т.В., Гиниятуллиной Э.Х., Тимофеевой С.А., Казаковой А.Н., Михайловой А.Н., Богомазовой А.А., Бадовской Л.А., Собирова С.С. и многих других исследователей, которые внесли значительный вклад, а их научные школы ведут большую работу в направлении синтеза и изучения различных свойств циклических производных глицерина.

Цель данного исследования. Синтез новых производных 1,3-диоксоланов, содержащих как пиридазиновые, так и полициклические остатки, определение физико-химических свойств и биологических свойств некоторых их представителей, подтверждение строения и структуры синтезированных соединений и разработка методов синтеза этих соединений в лабораторных условиях.

Для достижения цели диссертации решались следующие задачи:

- изучение условий реакции получения производных глицерина, содержащих остатки пиридазина;
- разработка метода синтеза новых производных 1,3-диоксоланов на основе диольных производных глицерина и эпоксипропанов с фурфуролом;
- определение условий реакции взаимодействия новых производных 1,3-диоксолана с малеиновым ангидридом;

- изучение условия протекания реакции между производными эндоксифталевого ангидрида 1,3-диоксоланов и гидразинсульфатом;
- спектральный анализ вновь синтезированных веществ и определение их физико-химических свойств с использованием современных спектральных приборов;
- поиск областей практического использования некоторых представителей синтезированных веществ, изучение их фармакологических и физиологических свойств.

Научная новизна работы. Синтез новых производных 1,3-диоксоланов, содержащих как остатки пиридазина, так и полициклов, до сих пор не подвергался тщательному и всестороннему исследованию специалистов. Это исследование позволило расширить круг гетероциклических и полигетероциклических систем на основе производных глицерина и получить молекулы, содержащие одновременно несколько остатков биологически активных веществ. Такое положение показывает высокую научную значимость данной темы исследования. В результате комплексных исследований нами достигнуты следующие научные достижения:

- впервые исследованы условия реакции получения производных глицерина, содержащих остатки пиридазина;
- разработан метод синтеза новых производных 1,3-диоксоланов на основе диольных производных глицерина и эпоксипропанов с фурфуролом и установлена зависимость образования новых веществ от условий проведения процесса;
- определены условия процесса взаимодействия новых производных 1,3-диоксоланов с малеиновым ангидридом;
- впервые доказано, что при реакции между производными эндоксифталевого ангидрида 1,3-диоксоланов и сульфатом гидразина образуется смесь как эндоксифталазиндиона, так и дигидроксиэндоксифталазина;
- синтезировано 47 новых производных глицерина и подтверждена их структура, состав, строение и чистота с помощью современных спектральных приборов;
- в результате изучения фармакологических свойств установлено, что новые представители производных 1,3-диоксолана малотоксичны, обладают гипотензивными, антикоагулянтным, цитотоксическим и антимикробным свойствами;
- определена метаболическая активность некоторых производных глицерина на набухание, прорастание, развитие листьев и зародышевых корней сортов пшеницы «Ватан» и «Наврзу»;
- программа компьютерного прогнозирования (система PASS) показала, что среди полученных веществ есть потенциальные биологически активные препараты с широким спектром физиологического действия, т.е. гербицидными и ростостимулирующими свойствами.

Методология и методы исследования. Методология исследования включает изучение способов получения различных соединений на основе реакций эпихлоргидрина, дигидроксипиридазина, хлорпиридазина, N,N-диалкиламинов, N,N-диалкиламиноэтанолов, производных 1,3-диоксоланов и получения на их основе полициклов, содержащих эндоксифталангидрид, дигидроксифталазин и фталазиндион. Были использованы следующие методы исследования:

- количественный анализ реакционной смеси в ходе исследования проводили методом газожидкостной хроматографии;
- методом тонкослойной хроматографии контролировали чистоту веществ, образующихся в ходе реакции;
- определение структуры некоторых соединений проводили на основе методов хромато-масс-спектрометрии (Хроматек-Кристалл-5000.2), ¹H-ЯМР-спектроскопии, ИК- и УФ-спектроскопии.

Основные направления, предлагаемые для защиты:

- разработка методики синтеза новых производных 1,3-диоксоланов и на их основе получения полициклов, содержащих остатки фталевого ангидрида (фталаата), дигидроксипиридазина и пиридазиндиона;
- определение влияния различных факторов (состав реагирующих веществ, растворителя, катализатора, температуры и др.) на получение новых производных 1,3-диоксолана, содержащих как пиридазиновые, так и полициклические остатки;
- подтверждение строения, состава, структуры и чистоты новых циклических производных глицерина с использованием современных спектральных приборов;
- исследование фармакологических свойств некоторых новых производных 1,3-диоксоланов;
- изучение влияния производных 1,3-диоксоланов (М-1, М-2, М-3, М-4, М-5, М-6) на количество фотосинтетических пигментов в пластинках сортов пшеницы “Ватан” и «Навруз» в начальной стадии разработки.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались и опубликовались в материалах на международных и республиканских научно-практических конференциях: “Вазъи муосири алоқамандии илм бо истеҳсолот ва рушди инноватсионии иқтисодиёт” (бахшида ба чашнгирии 30-солагии XVI сессияи Шурои Олии Ҷумҳурии Тоҷикистон ва 10-солагии ташкилѐбии Филиала ДМТТ “МИСиС” дар ш. Душанбе) (Душанбе, 2022); “Химияи ҳосилаҳои глицерин: синтез, ҳосиятҳо ва самтҳои истифодабарӣ”, бахшида ба соли байналмилалӣ химия ва хотираи д.и.к., профессор, узви вобастаи АИ ҶТ Кимсанов Б.Х. (Душанбе, 2021); мизи гирди ҷумҳуриявӣ илмию амалӣ бахшида ба 75 –солагии профессор Усмонов Р., ба чашнҳои «5500-солагии Саразми бостонӣ», «700-солагии шоири барҷастаи тоҷик Камоли Хучандӣ» ва «Бистсолаи омӯзиш ва рушди фанҳои табиатшиносӣ, дақиқ ва риёзӣ дар соҳаи илму маориф (солҳои 2020-2040)» (Душанбе 2020); конференсияи ҷумҳуриявӣ илмию амалӣ дар мавзӯи «Асосҳои рушд ва дурномаи илми химия дар

Чумхурии Тоҷикистон» (Душанбе-2020); конференсияи чумхуриявии илмию амалӣ (бо иштироки олимони хориҷӣ) дар мавзӯи «Истифодаи технологияи навин дар таълими фанҳои табиӣ дар муассисаҳои таҳсилоти миёнаи умумӣ ва муассисаҳои таҳсилоти олии касбӣ» бахшида ба 150-солагии ҷадвали даврии элементҳои химиявии Д.И. Менделеев (Душанбе – 2019); конференсияи Байналмиллалии «Пайвастагиҳои комплексӣ ва ҷамбаҳои истифодаи онҳо» (Душанбе-2018); конференсияи чумхуриявии илмию амалӣ бахшида ба Даҳсолаи байналмиллалии амал «Об барои рушди устувор, солҳои 2018-2028», «Соли рушди сайёҳӣ ва хунаҳои мардумӣ», 140-солагии Қаҳрамони Тоҷикистон Садриддин Айни» ва "70-солагии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон" (Душанбе-2018); конференсияи чумхуриявии илмию амалӣ дар мавзӯи «Мушкилоти истифодаи усулҳои муосири физикӣ ва химиявии таҳлил ва омӯзиши маводҳо» (Душанбе 2018); конференсияи чумхуриявии илмию амалӣ ҳаёти устодону кормандони ДМТ бахшида ба «20-солагии Рӯзи ваҳдати миллӣ» ва «Соли ҷавонон», (Душанбе-2017); конференсияи чумхуриявии илмию амалӣ ҳаёти омӯзгорон ва кормандони ДМТ бахшида ба «25-солагии Истиқлолияти давлатии Чумхурии Тоҷикистон (Душанбе-2016); конференсияи чумхуриявии илмию амалӣ «Дуромад ва инкишофи илми муосир оид ба нанохимия, нанотехнология ва синтези моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол» (Душанбе-2015)

Публикация результатов диссертации: по материалам диссертации опубликовано 20 работ, в том числе 4 статьи опубликованы в рецензируемых научных журналах ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Личный вклад автора выражается в обобщении основных результатов по направлению исследования, в поиске решений поставленных задач, проведении экспериментов, анализе результатов и их обосновании, публикации статей и докладов, а также в описании и обобщении основных направлений и выводов диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена в объеме 144 страниц компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и предложений и содержит 11 таблиц и 41 рисунок. Список использованной литературы включает 179 источника, в том числе 48 источников на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается важность темы исследования, цель научной работы, научная новизна и практическая значимость полученных результатов на основе практической (экспериментальной) работы, основные направления работы, предлагаемые к защите, опубликованные материалы и представлен личный вклад автора диссертации.

Глава первая (Обзор литературы). В данной главе всесторонне проанализирована отечественная и зарубежная литература по синтезу, химическим свойствам и областям применения производных 1,3-диоксоланов. В ходе комплексного анализа производных 1,3-диоксолана обосновывается

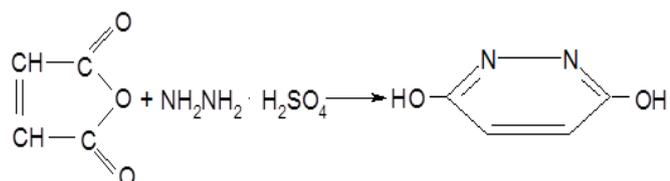
важность выбранной темы и закладывается реальная основа для синтеза новых производных этих соединений, а также получения на их основе новых полициклических производных глицерина.

Глава вторая (Экспериментальная часть). В данной главе представлен метод синтеза новых производных 1,3-диоксоланов и получения из них производных эндоксифталазина, пиразолидиндиона и дигидроксипиразолидина.

Глава третья (Обсуждение научных результатов). В данной главе приведены краткие выводы о синтезе производных 1,3-диоксоланов, содержащих хлорпиридазил, гидроксипиридазил, диалкиламиноэтанол и диалкиламины, и проведении на их основе реакции Дильса-Альдера с участием малеинового ангидрида, а также взаимодействие производных соединений с гидразинсульфатом, определяющие условия перехода реакции и ее зависимость от применения растворителей, катализаторов, мольного соотношения реагирующих веществ, температуры реакционной среды. Также были изучены фармакологические и физиологические свойства некоторых представителей из этих соединений. Строение, состав и структура синтезированных веществ подтверждены современными физико-химическими методами.

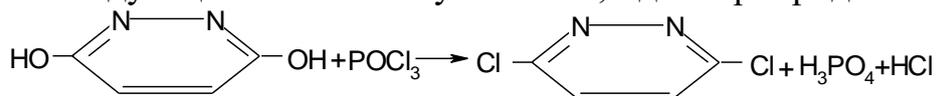
Синтез и свойства производных 3,6-дигидроксипиридазина. Пиридазин и его многочисленные производные широко используются в синтезе органических веществ, красителей, гербицидов, лекарственных материалов и в качестве синтонов в органической химии. Например, в практической медицине в качестве лекарственных средств широко применяют сульфамидазин, этазол и др., являющиеся производными пиридазина.

Получение 3,6-дигидроксипиридазина осуществляли на основе взаимодействия гидразинсульфата и малеинового ангидрида по следующей схеме:



Для этого вещества в ИК спектре обнаружены линии поглощения в следующих областях (ν , см⁻¹): 3315 (ОН), 808, 940, 1153, 1212, 1236, 1290, 1400 (группа сигналов пиридазинового кольца).

Нами использованы хлорокисфосфор (V) для замены ОН – групп на хлор. Взаимодействие 3,6-дигидроксипиридазина с хлорокисфосфором (V) проводили по следующей схеме с получением 3,6-дихлорпиридазина:



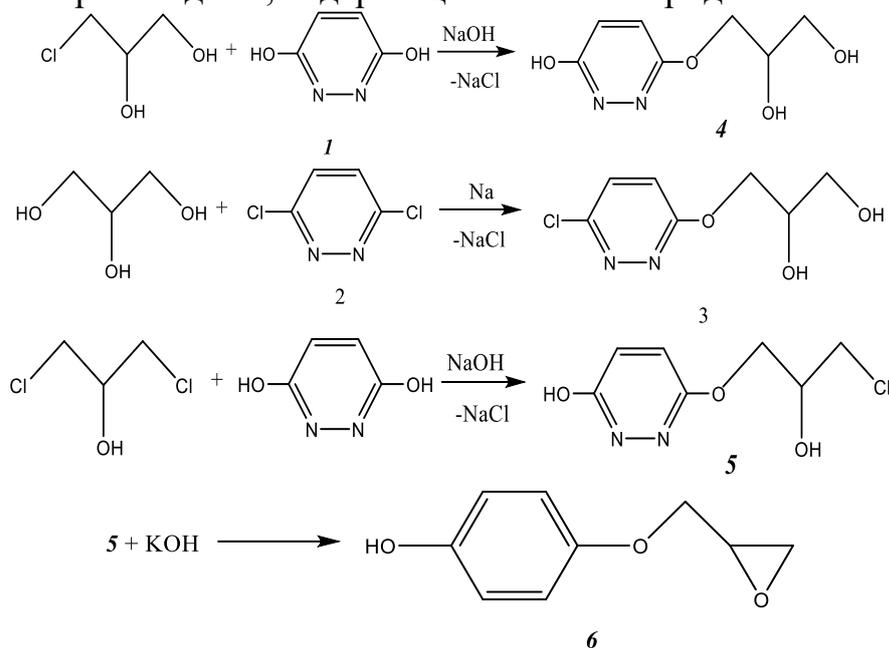
Состав, строение и чистота полученных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК-спектроскопии, ЯМР, масс-спектрометрии. В ИК-спектрах 3,6-дихлорпиридазина обнаружено наличие линий поглощения следующих функциональных групп ν , см⁻¹: 743 см⁻¹ (C-Cl), 866, 945, 1158, 1219,

1284, 1324, 1460 (сигнальная группа пиридазинового кольца), 1271 (C-H, деф.), 2873, 2976 (C-H, вал.).

Исследование взаимодействия глицерина с остатком пиридазина с фурфуролом

Анализ многочисленных литературных данных показывает, что получение новых производных 1,3-диоксоланов на основе глицерина, содержащих остаток пиридазина, является одной из важных задач. Это обосновывается тем, что как производные 1,3-диоксоланов, так и производные пиридазина нашли широкое применение в различных областях, таких как медицина, техника, сельское хозяйство и др.

В связи с этим, мы впервые изучили реакцию производных глицерина, содержащих остатки пиридазина, с фурфуролом. Для этого сначала нами проведены следующие превращения, в результате которых были синтезированы производные, содержащие остатки пиридазина:



Вещество 3 было получено в результате взаимодействия глицерина с 3,6-дихлорпиридазином в присутствии металлического натрия. Для этого сначала провели реакцию между глицерином (а) и металлическим натрием (б), которая протекает в мольном соотношении а:б = 3:1 при комнатной температуре. Затем к полученному глицерату натрия добавляли эквивалентное количество 3,6-дихлорпиридазина в тетрагидрофуране (ТГФ) при температуре 35-40⁰С в интервале 0,5-1 час. В результате образовался белый осадок (NaCl), который мы отфильтровывали, отделяли остатки ТГФ и глицерина. Образовавшийся осадок очищали и перекристаллизовывали из ацетона. Выход 1(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксипропандиола-2,3 составил 83% от теоретического.

В ИК спектре исчезновение области поглощения при 743 см⁻¹ (C-Cl), характерного для 3,6-дихлорпиридазина, и появление новой области поглощения при 1031 см⁻¹ (C-O), характерного для эфирной связи, свидетельствует о протекании реакции.

В спектре ЯМР появляются химические сдвиги в областях 7,34 (с, Н, м.д., пиридазин, близкий к С-Cl), 7,08 (с, Н, м.д., пиридин), 3,94 (с, первичный ОН) и 5,77 (с, вторичный ОН) свидетельствуют о протекании этого взаимодействия.

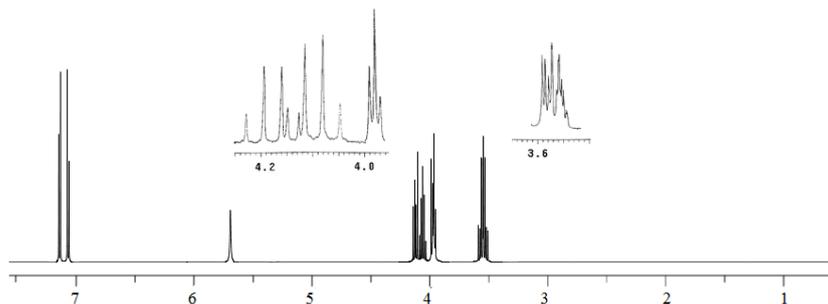
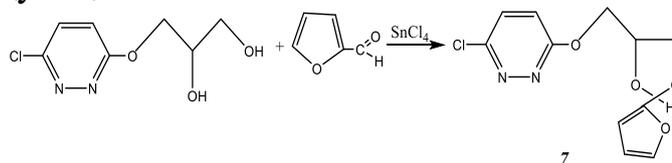


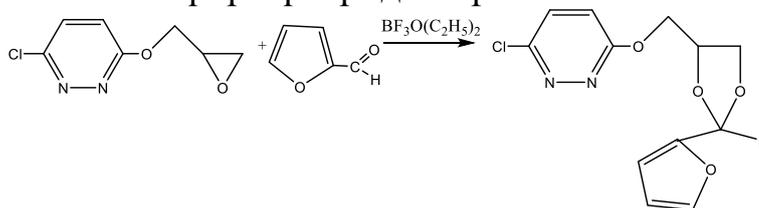
Рис. 1. ЯМР-спектр 1(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксипропандиола-2,3

В продолжении этого мы провели взаимодействие вещества (3) с фурфуролом (в) в присутствии катализатора тетрагалогенида олова в соотношении 2:1:0,05 при температуре 60-65 °С. В этом процессе в качестве растворителей использовали бензол и четыреххлористый углерод. Реакцию проводили по следующей схеме:



Изучение этой реакции показало, что при повышении температуры реакционной среды или изменении соотношения реагентов и катализатора образование продуктов уменьшается. По нашему мнению, это в первую очередь связано с реакционной способностью фурфуrolа и активностью катализатора, то есть при высоких температурах катализатор становится неактивным, а фурфурол наоборот, вероятно, окисляется. Выход 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)-оксиметил-1,3-диоксолана (7) составил 78%.

Реакция получения 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)-оксиметил-1,3-диоксолана также была изучена путем взаимодействия 2(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметилоксирана с фурфуролом в присутствии катализатора этилового эфира фторида бора:



Данная реакция экзотермическая. Полученные кристаллы имеют белый цвет. Выход 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолана составил 23,73 г (84% от теории).

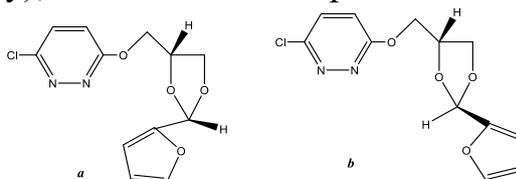
Физико-химические свойства этих веществ полностью соответствуют с полученным предыдущим методом.

В ИК спектре наблюдается исчезновение полос поглощения при 3320 см⁻¹ и 3330 см⁻¹ (-ОН), характерные для исходного вещества, и появление полос поглощения при 1589, 1496, 1442, 600 (фуран) см⁻¹; 1228, 1160, 1047,

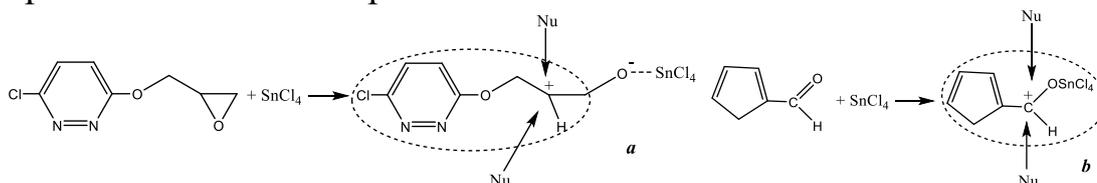
1007 cm^{-1} (C-O-C-O-C) характерные для образующегося вещества и свидетельствуют о прохождении данной реакции.

Также в спектре ЯМР отмечено исчезновение химических сдвигов, характерных для группы OH основного вещества в областях 3,94 и 5,77 (с, OH первичный и вторичный) и появление химических сдвигов на 3,18 (с, CH, O-CH-O), 6,38 (2 с, 2H, фуруроловое кольцо, м.д.) и (7,42 с, CH-O, фуруроловое кольцо, м.д.), характерные для полученного вещества, свидетельствуют о прохождении данной реакции.

Методами ИК и ЯМР спектроскопии установлено, что 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)-оксиметил-1,3-диоксолан образуется в виде смеси изомеров а, б (см. схему), но мы не могли разделить их по отдельности.



В ЯМР-спектре сигналы протонов фуранового кольца 1H составляют 7,42 м.д. и 2H 6,38 м.д. Существуют протоны диоксоланового кольца и на сигналы 3,87-4,42 м.д. они совпадают. Мультиплет 2H принадлежит протону четвертого атома углерода диоксоланового кольца; протоны оксиметильной группы имеют сигналы химического сдвига 3,92 м.д. 1H 7,08 м.д. и 1H 7,20 м.д. соответственно – протоны четвертого и пятого атомов пиридазинового кольца. Протон второго атома углерода 1,3-диоксоланового кольца имеет химический сдвиг 3,18 м.д. и 3,28 м.д., что соответствует соотношению пиков примерно 1:1. Это указывает на существование изомеров с разным групповым строением у второго и четвертого атомов углерода диоксоланового кольца, которые в рассматриваемой реакции образуются в равных количествах. Образование изомеров можно объяснить двумя направлениями нуклеофильной атаки промежуточных карбокатионов, и, конечно, такой механизм зависит от растворителя и катализатора.

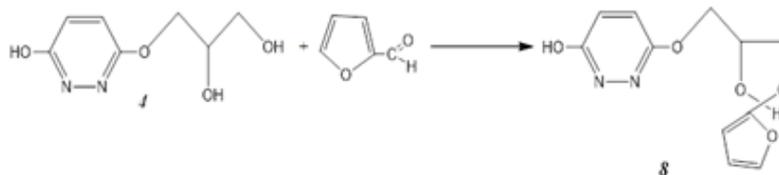


В масс-спектропии молекула 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)-оксиметил-1,3-диоксоланы разлагалась следующим образом:

Mass spectrum NMR/11270684/11270684: formula C12H11N2O4Cl, mol. mass 282.68
 Max intensity: 999 for mass 160
 Discrimination level for relative intensity: 5.0%,
 within the interval of (molecular mass+-50): 0.5% (marked with -->)
 One symbol '*' on graphic = 5% of maximum relative intensity

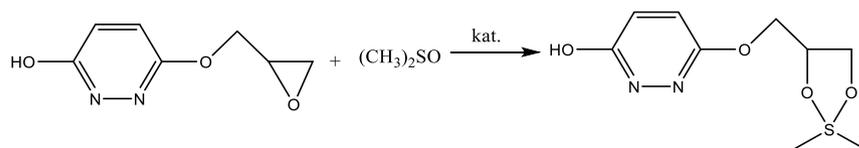
Mass	Intens.	Rel.Int.(%)	Mass	*** Graphic ***	Rel.Int.(%)
40	153	15.32	40	***	15.32
43	84	8.41	43	*	8.41
51	52	5.21	51	*	5.21
52	65	6.51	52	*	6.51
62	134	13.41	62	**	13.41
63	76	7.61	63	*	7.61
77	58	5.81	77	*	5.81
79	101	10.11	79	**	10.11
91	90	9.01	91	*	9.01
132	221	22.12	132	****	22.12
136	153	15.32	136	***	15.32
160	999	100.00	160	*****	100.00
161	65	6.51	161	*	6.51
178	116	11.61	178	**	11.61
277	10	1.00	277	-->	1.00
282	42	4.20	282		4.20
283	6	0.60	283	-->	0.60

Для получения нового производного 1,3-диоксоланов, содержащего фурфурол и гидроксипиридазин, мы использовали взаимодействие 4 с фурфуролом (а). Вещество 4 получено в результате взаимодействия α -монохлоргидринглицерина с 3,6-дигидроксипиридазином в присутствии водного раствора гидроксида натрия. Затем изучали реакцию между 4 и фурфуролом в присутствии катализатора галогенида олова (IV) по схеме:



При изучении этого превращения установлено, что взаимодействие (IV) с фурфуролом (в) в присутствии четыреххлористого олова в бензольном растворителе с соотношением 4:в:кат = 2:1:0,05 дает 2-фурил-4-(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксоланы (8) и выход составляет 83%. Этот процесс осуществлялся при температурах 65-70 °С. В указанных превращениях также наблюдается зависимость соотношения реагентов, катализатора, растворителя и температуры. В присутствии других катализаторов и растворителей выход вещества 8 не превышает 60%. Температура реакционной среды также влияет на получение конечного вещества. При низкой температуре (не выше 55 °С) выход продукта не превышает 30-40%, при высокой температуре (выше 70 °С) наблюдается частичное осмоление реакционной среды.

Следует отметить, что была изучена реакция взаимодействия фурфуrolа, 2(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметилоксирана в различных мольных соотношениях этих веществ с различными катализаторами (SnCl₄, SnBr₄, SnI₄, AlCl₃, FeCl₃, TiCl₄) в различных растворителях (хлороформ, четыреххлористый углерод, ТГФ, диоксан, ДМФА, ДМСО). Выход продукта сильно зависит как от соотношения основных действующих веществ и катализатора, так и от выбора катализатора и растворителя. Что касается использования ДМСО в качестве растворителя вместо реакции между фурфуролом и 2(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметилоксираном, то, наоборот, происходит взаимодействие последнего с растворителем, в результате чего образуется 4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)метил-2,2-диметилтио-1,3-диоксолан:



В ИК-спектре 2-фурил-4-(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксоланы не наблюдаются в областях поглощения $3380-3360\text{ см}^{-1}$, что характерно для валентного колебания -ОН-групп исходного вещества. При 3560 см^{-1} имеется полоса поглощения, характерная для группы -ОН пиридазинового кольца. Также появляются сигналы в областях поглощения 1336 см^{-1} (О-С-О) и 1465 см^{-1} (фуруроловое кольцо), что подтверждает прохождение данной реакции.

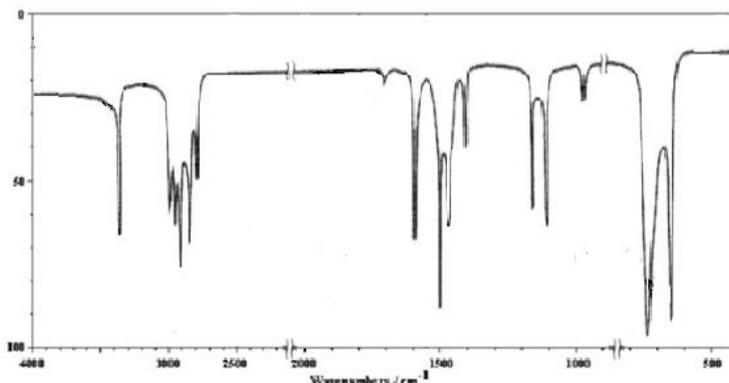


Рис. 2. ИК-спектр 2-фурил-4-(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолана

Изучение ЯМР-спектра показало, что в 2-фурил-4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)-оксиметил-1,3-диоксоланах имеет химические сдвиги (δ , м.д.) и только он появляется при 11,22 м.д. (с. ОН пиридазинового кольца) и 6,77 м.д. (с. СН вблизи С-ОН пиридазинового кольца, что равно 7,20 м.д. в 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)-оксиметил-1,3-диоксолане). Другие сигналы химического сдвига одинаковы у обоих веществ.

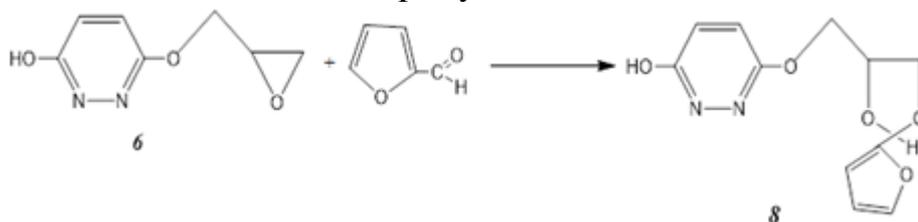
Для получения вещества 8 мы использовали другой метод, основанный на взаимодействии 2(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-оксирана и фурурола. Это вещество получали взаимодействием α,γ -дихлоргидрилглицерина с 3,6-дигидроксипиридазином, а затем воздействием на полученное вещество гидроксидом натрия. Реакция протекает в эквимольном соотношении 1(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)-3-хлорпропанола-2 и водного раствора натриевой щелочи при температуре $30-35\text{ }^{\circ}\text{C}$. 2-фурил-4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолан осаждали из раствора и затем сушили. Выход 2-фурил-4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолана составил 23,32 г (88% от теории).

В ИК спектре наблюдалось исчезновение валентной полосы в области 766 см^{-1} (С-Cl) и полосе поглощения 1256 см^{-1} (эпоксидное кольцо), что свидетельствует о прохождении данного превращения.

Следует отметить, что 2-фурил-4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолан, как и 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-

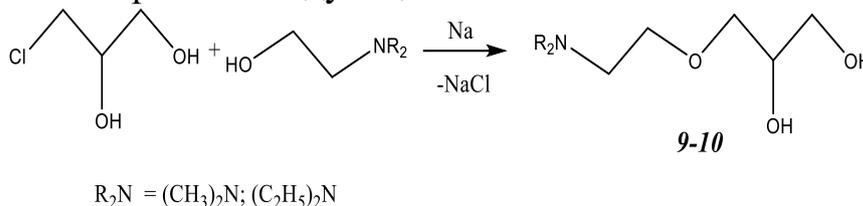
ил)оксиметил-1, 3-диоксолан образуется в виде смеси изомеров а, б, и разделить их не удалось.

Изучение взаимодействия 2(6'-гидроксипиридаз-3'-ил')-оксиметилоксирана с фурфуролом в присутствии катализатора фторэтилового эфира бора и растворителя ТГФ в мольном соотношении 1:1,2 при температурах 40-45 °С осуществляется по следующему плану, то есть это условие составляет 88% продукции.



Синтез и исследование новых производных 1,3-диоксолана на основе аминопроизводных глицерина и фурфуrolа

Вещества 9-10 получены в результате взаимодействия α-монохлоргидринглицерина с N,N-диалкиламиноэтанолами в присутствии металлического натрия по следующей схеме:

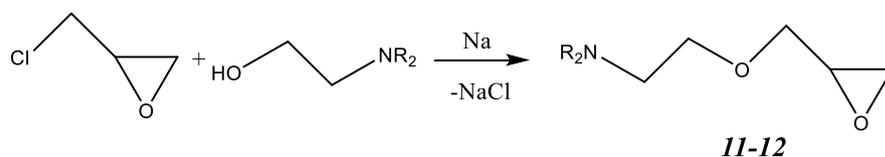


Для осуществления этого процесса мы сначала проводили реакцию N,N-диалкиламиноэтанола с металлическим натрием и получали соответствующий алкоголят. Затем к этому алкоголяту при температуре 22-25 °С в течение 20-25 минут добавляли α-монохлоргидринглицерин. Через 1,5 часа охлаждали смесь и отделяли жидкую часть вакуумной перегонкой. Выход вещества составил 92-96%.

В ИК спектре наблюдается исчезновение полосы поглощения при 768-772 см⁻¹, что характерно для валентной связи (C-Cl) и появление полос поглощения при 1103-1108 см⁻¹, что характерно для связи (C-O), 1214, 1223 см⁻¹ характерны для третичного амина и 2989 см⁻¹ для метильной группы. Это указывает на замещение хлором остатка N,N-диалкиламиноэтоксид.

Для ЯМР-спектра конечных веществ характерны следующие химические сдвиги (δ, м.д.): области 3,94 и 5,77 (первая и вторая 2с,ОН соответственно), 2,82 (с, 2СН₃), 3, 47 (т, СН₂-О), 2,51 (т, СН₂-N), 3,38-3,80 (группа сигналов, характерных для пропановой скелеты).

Для определения способности эпиксидного кольца реагировать с фурфуролом было изучено взаимодействие эпихлоргидрина с N,N-диалкиламиноэтанола в присутствии металлического натрия, которое протекает по следующей схеме:

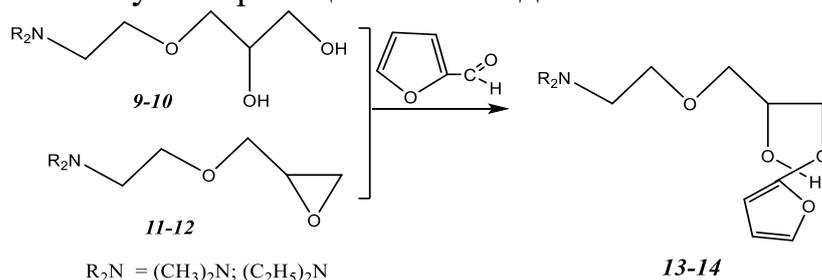


Эту реакцию проводили при взаимодействии N,N-диалкиламиноэтанола с металлическим натрием и дальнейшем добавлении эпихлоргидрина к образующемуся алкоколяту, что происходит при температуре 5-8 °С. В этой реакции роль растворителя играет избыточное количество N,N-диалкиламиноэтанола. При высоких температурах наблюдается переход реакции раскрытия эпоксидного кольца. Выход продукции составил 84-85%.

Изучение линий ИК-спектра показало, что погасание области поглощения происходит при 788-792 см⁻¹ (C-Cl) и появление области поглощения при 1132-1137 см⁻¹ (C-O).

В ЯМР-спектре химический сдвиг атомов водорода наблюдается в оксирановом кольце в областях 2,36; 2,61; 3,80 м.д. Также об образовании 2(2'-N,N-диметиламиноэтокси)метилоксирана свидетельствует появление сигналов в следующих областях (м.д.): 2,82 (с, 2CH₃), 3,47 (т, CH₂-O), 2,51 (т, CH₂-N).

С целью изучения способности взаимодействия веществ 9-10 и 11-12 с фурфуролом была изучена реакция этих соединений по схеме:



В результате исследований установлено, что данная реакция хорошо протекает в присутствии катализатора (галогенидов олова) и апротонных растворителей при температуре 65-70 °С. Выход 2-фурил-4(2'-N,N-диалкиламиноэтокси)метил-1,3-диоксоланов составляет 76-79%.

При взаимодействии 9-10 с фурфуролом в присутствии катализатора этилового эфира фторида бора выход 13-14 составляет 83-85%.

В ИК спектре наблюдается исчезновение полос поглощения при 3385-3372 см⁻¹, что характерно для валентного колебания (ОН), и появление полос поглощения при 1588, 1494, 1440, 601 (фуран); 1226, 1159, 1046, 1005 см⁻¹ (C-O-C-O-C) характерны для полученного вещества и свидетельствуют о прохождении данной реакции.

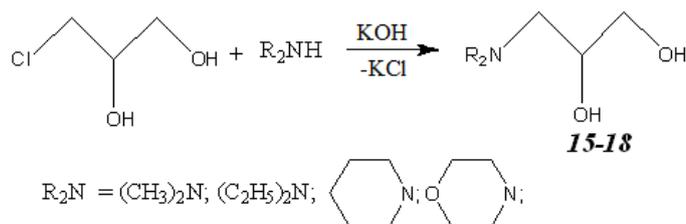
Для ЯМР-спектра конечных веществ характерны следующие химические сдвиги (δ, м.д.): 3,18 (с, СН 1,3-диоксоланового кольца, связанного с фурфуроловым кольцом, 1,46 и 1,47 (два синглета группы метил, связанных с атомом азота).

Синтез и исследование новых производных 1,3-диоксолана на основе аминоглицеринов и фурфуrolа

Анализ большого количества отечественной и зарубежной литературы показал, что производные 1,3-диоксоланов, содержащие в своем молекулярном составе остатки диметиламиноэтанола и диэтиламиноэтанола, находят применение в различных областях, таких как: медицина (б), промышленно и химическое производство, сельское хозяйство и др.

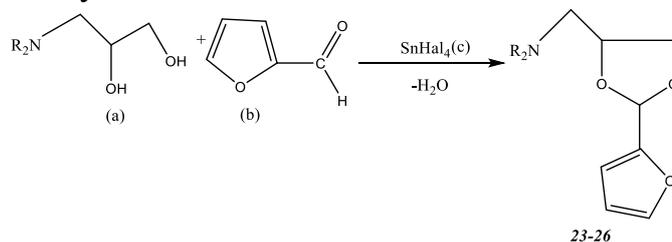
Для получения новых веществ, содержащих остатки диалкиламино-1,3-диоксоланов, использовали взаимодействие 3-N,N-диалкиламинопропандиол-1,2 и 2(2'-N,N-диалкиламиноэтокси)-метилоксиран с фурфуролом. Выбор фурфуrolа зависел от наличия у этого вещества бактерицидной активности и дополнительного координационного центра (связь C=C). Исходя из этого, аминопроизводные 1,3-диоксоланов, полученные на основе этих веществ, представляют несомненный интерес как потенциальные биологически активные соединения, а также диены в реакции Дильса-Альдера.

Производные 3-(N,N)-диалкиламинопропандиола-1,2 были синтезированы в результате взаимодействия α -монохлоргидрилглицерина с диалкиламинами (диметиламином, диэтиламином, пиперидином, морфолином) по следующей схеме:



Реакция протекает в присутствии едкого калия при мольном соотношении α -монохлоргидрилглицерина, диалкиламина и KOH 1:1.1:1 при температуре 30-40 °С.

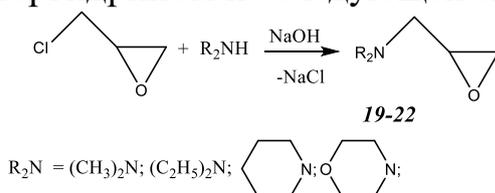
Установлено, что аминопропандиолы реагируют с фурфуролом 5 в присутствии катализатора – галогенидов олова (IV) в среде апротонных растворителей по следующей схеме:



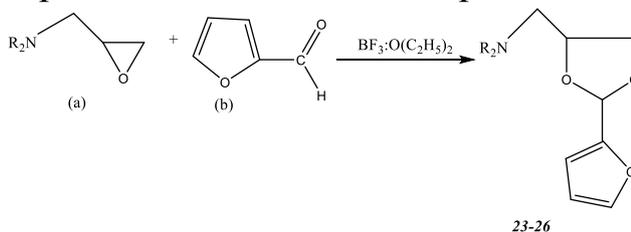
3-N,N-диалкиламинопропандиол-2,3 и фурфурол вводили в реакцию в присутствии катализатора тетрагалогенида олова (здесь галоген, хлор, бром) в среде апротонных растворителей (гексан, бензол, хлороформ, четыреххлористый углерод) при температуре 50-55°С. К реакционной смеси непрерывно добавляли раствор катализатора в растворителе. Всестороннее изучение этой реакции при различных соотношениях веществ и катализатора показало, что выход конечного продукта снижается. Мы обнаружили, что при использовании молярного соотношения 3-N,N-диалкиламинопропандиол-1,2:фурфурол:катализатор 2:1:0,05 выход

конечного продукта является максимальным. В результате несоблюдения этого соотношения веществ возникает необходимость повышения температуры реакции, что приводит к полимеризации действующих веществ. Дальнейшее снижение мольного соотношения реагирующих веществ приведет к прекращению реакции.

С целью определения совместимости и условий перехода между 2-N,N-диалкиламинометилоксираном и фурфуролом нами ранее были изучены аминопроизводные оксирана в результате взаимодействия диалкиламинов с эпихлоргидрином по следующей схеме:



Нами также проведено взаимодействие 2-(N,N)-диалкиламинометилоксирана с фурфуролом в присутствии этилового эфира фтористого бора в качестве катализатора по следующей схеме:



В результате исследований было установлено, что идеальными условиями для данной реакции являются мольное соотношение а:б = 5:8 и температура 35-40 °С. В этих условиях выход 2-фурил-4-N,N-диалкиламино-1,3-диоксоланов составляет до 85%.

Таблица 1

Некоторые физико-химические свойства веществ 23-26

R ₂ N	Брутто Формула	Вы- ход, %	T _{кип.} °C/мм рт.ст.	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	MR _D	C	H	N
						Найд. Выч.	Найд. Выч.	Найд. Выч.	Найд. Выч.
(CH ₃) ₂ N-	C ₁₀ H ₁₅ NO ₃	85,3	127/4	1,4549	1,1034	48,43 48,45	60,90 60,91	7,59 7,61	7,09 7,11
(C ₂ H ₅) ₂ N-	C ₁₂ H ₁₉ NO ₃	82,5	132/4	1,4593	1,0672	57,670 57,685	64,00 64,00	8,41 8,44	6,20 6,22
	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃	83,3	157/4	1,4641	1,0887	60,08 60,10	65,79 65,82	8,01 8,02	5,90 5,91
	C ₁₂ H ₁₇ NO ₄	79,6	155/4	1,4692	1,1657	57,12 57,13	60,22 60,25	7,10 7,11	5,84 5,86

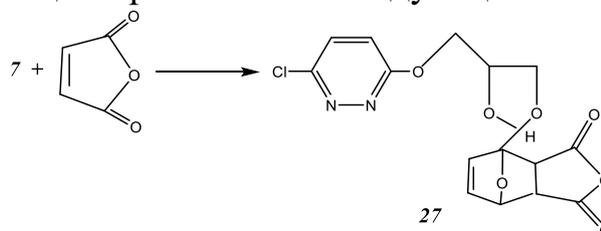
Исследование реакции Дильса-Альдера на основе производных 1,3-диоксоланов, содержащих остатки фурфурола

Изучение взаимодействия 2-фурил-4(6'-хлорпиридазин-3')-оксиметил-1,3-диоксоланов с малеиновым ангидридом

Одной из важных задач считается комплексное исследование и изучение реакции Дильса-Альдера на основе производных глицерина. До

наших исследований реакцию Дильса-Альдера исследовали на основе производных 1,3-оксазолидина, 1,3-тиазолидина и 1,3-диоксоланов изучали Кимсанов Б.Х., Расулов С.А. и Каримов М.Б. На основе этой реакции указанными авторами получен ряд полициклов производных глицерина, обладающих высокой биологической активностью.

В продолжение этих работ нами изучено взаимодействие 2-фурил-4-(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксоланов (7) с малеиновым ангидридом. Эта реакция протекает по следующей схеме:



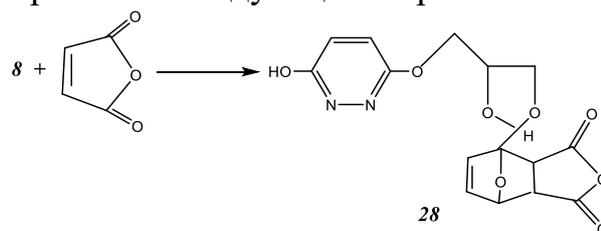
Следует отметить, что реакция Дильса-Альдера протекает с большой скоростью. Изучение этой реакции показало, что взаимодействие вещества (7) с ангидридом малеиновой кислоты в мольном соотношении 1:1 в присутствии растворителя диэтилового эфира происходит при температурах 10-12 °С. В результате получается белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в ряде органических растворителей и мало растворимое в воде. Получение 4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)-оксиметил-2[1',2',3',6'-тетрагидро-3',6'-эндоксифталангидрид-3'-ил]-1,3-диоксолана составляло 98,7%.

В ИК-спектре появляется линии поглощения в областях 1785-1782 см⁻¹; 1305-1290 см⁻¹, что характерно для ангидридной части фталевой кислоты в молекуле производного вещества.

В ЯМР-спектре наблюдается исчезновение химических сдвигов в области 6,38 м.д. (2с, 2Н, фурфуроловое кольцо) и 7,42 м.д. (с, кольцо СН-О фурфуrolа), что характерно для первичного вещества и появление пика в 3.14 м.д. (2д, СН, кольцо ангидрида фталевой кислоты), 4,96 м.д. (кв. с, СН, кольцо ангидрида фталевой кислоты) и 5,78 м.д. (2с, СН, кольцо ангидрида фталевой кислоты) характеристика полученного вещества свидетельствует о прохождении этой реакции.

Взаимодействие 2-фурил-4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксоланов с малеиновым ангидридом

В продолжение данного исследования было изучено взаимодействие 2-фурил-4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксоланов с малеиновым ангидридом, которое протекает следующим образом:



Этот процесс также протекает при температуре 10-12 °С с большой скоростью. При этом образуется белый кристалл, что является признаком

прохождения данного процесса. Выход 4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1',2',3',6'-тетрагидро-3',6'-эндоксифталангидрид-3'-ил]-1,3-диоксолана 17,73 г составляет 98%.

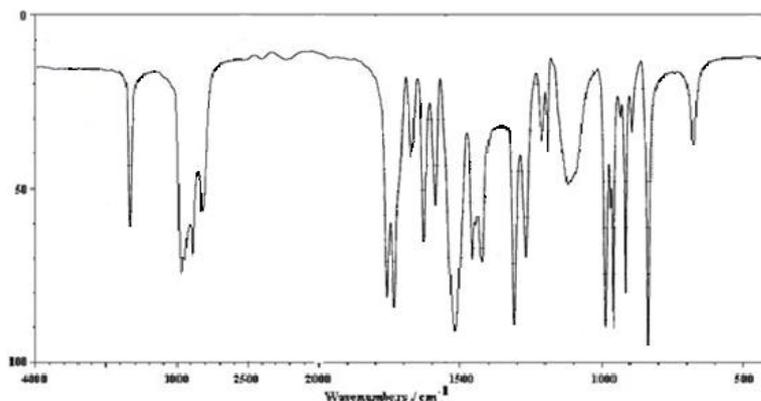


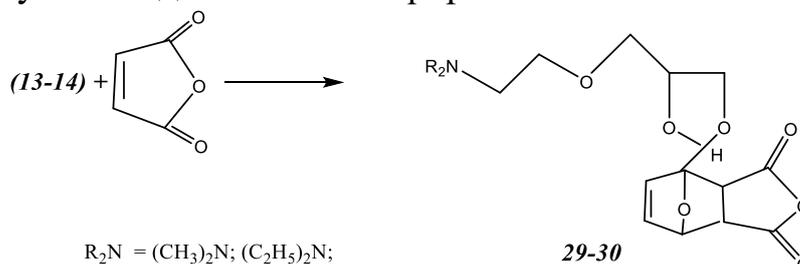
Рис 3. ИК-спектр 4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1''6'',3'',2''-тетрагидро-3''6'',-эндоксифталангидрид-3''-ил]-1,3-диоксолана

В ИК спектре этого вещества наблюдаются появление полос поглощения в областях 1788-1784 cm^{-1} и 1309-1296 cm^{-1} , что характерно для части фталевого ангидрида.

Изучение ЯМР-спектра показало, что в веществе 4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'',2'',3'',6''-тетрагидро-3'',6''-эндоксифталангидрид-3''-ил]-1,3-диоксолан, такой как 4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'',2'',3'',6''-тетрагидро-3'',6''-эндоксифталангидрид-3''-ил]-1,3-диоксолан имеет химические сдвиги (δ , м.д.), и только он с появлением сигнала в 11,29 м.д. (с, ОН пиридазинового кольца) и 6,77 м.д. (с, СН рядом с С-ОН пиридазинового кольца), и это в 4 (6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-2 [1'', 2'', 3'', 6''-тетрагидро-3'',6''-эндоксифталангидрид-3-ил]-1,3-диоксолана (равно 7,20 м.д.) отличается. Другие сигналы химического сдвига одинаковы у обоих веществ.

Взаимодействие 2-фурил-4(2'-N,N-диалкиламиноэтокси)-оксиметил-1,3-диоксоланов с малеиновым ангидридом

Поскольку вещество, содержащее остаток диалкиламиноэтанола, является биологически активным, следующей целью данного исследования является получение на их основе новых полициклов. Для достижения поставленной цели была изучена способность этих веществ взаимодействовать в реакции Дильса-Альдера с участием диенофильно-малеинового ангидрида. Аналогично предыдущим реакциям, 2-фурил-4(2'-N,N-диалкиламиноэтокси)метил-1,3-диоксоланы взаимодействуют с малеиновым ангидридом в эквимольных соотношениях при температуре 10-12 $^{\circ}\text{C}$ в присутствии диэтилового эфира по схеме:

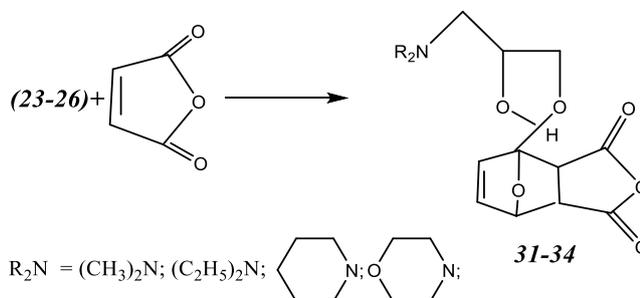


Полученные вещества - 4(2'-N,N-диалкиламиноэтокси)оксиметил-2[1'',2'',3'',6''-тетрагидро-3'',6''-эндоксифталангидрид-3''-ил]-1,3-диоксоланы (29-30) представляют с собой белые кристаллы с выходом 99,3%.

В ИК спектре веществ наблюдаются области поглощения при 1781-1776 см⁻¹ и 1298-1285 см⁻¹, что свидетельствует о протекании реакции. Полученные полициклы использовали в качестве интермедиатов в синтезе многоатомных соединений глицерина.

Исследование реакции 2-фурил-4-N,N-диалкиламинометил-1,3-диоксоланов с малеиновым ангидридом

Существование фрагментов разных веществ в линейных и циклических молекулах производных глицерина проблематично во всех отношениях, поскольку такие группы могут придавать этим соединениям различные биологические и химические свойства. С учетом этого было изучено взаимодействие 2-фурил-4-N,N-диалкиламинометил-1,3-диоксоланов с малеиновым ангидридом. Эта реакция протекает по следующей схеме:



Изучение условий протекания процесса показало, что он хорошо идет в эквимолярном соотношении реагирующих веществ при температурах 7-10 °С с участием диэтилового эфира. Выход 4-N,N-диалкиламинометил-2[1',2',3',6'-тетрагидро-3'-эндоксифталангидрид-3'-ил]-1,3-диоксоланов в этих условиях составляет 98,6-99,7%.

В ИК спектре веществ наблюдаются области поглощения при 1782-1777 см⁻¹ и 1299-1285 см⁻¹, характерные для фрагмента малеинового ангидрида.

Таким образом, изучено взаимодействие новых производных 1,3-диоксоланов, содержащих N,N-диалкиламин, N,N-диалкиламиноэтанол, 6-хлорпиридазин и 6-гидроксипиридазин, с малеиновым ангидридом и определены их физико-химические свойства.

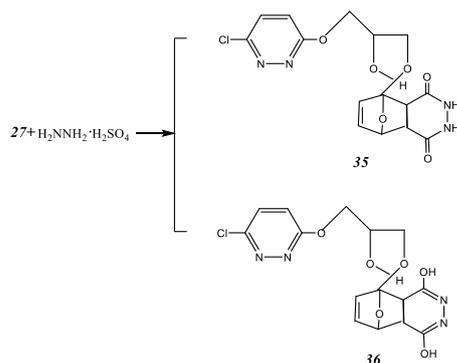
Синтез полициклических производных 1,3-диоксоланов, содержащих остатки дигидроксипиридазина и пиридазиндиона

Изучение взаимодействия 4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'',2'',3'',6''-тетрагидро-3'',6''-эндоксифталангидрид-3''-ил]-1,3-диоксоланов с гидразинсульфатом

Известно, что полициклические производные глицерина с разными гетероатомами, производные фталазина и фталазиндиона являются биологически активными веществами, а их представители используются в областях медицины, сельского хозяйства и др. Установлено, что производные

1,4-фталазиндиона (препарат Галавит) являются иммуномодуляторами (иммуностимуляторами) нового поколения.

Для синтеза таких полициклических соединений, содержащих как 1,3-диоксолановые, так и пиридазиновые остатки, мы изучали взаимодействие 4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'',2'',3'',6''-тетрагидро-3'',6''-эндоксифталандгидрид-3''-ил]-1,3-диоксолана с гидразинсульфатом. Установлено, что эта реакция протекает при эквимольном соотношении реагирующих веществ в среде безводного бензола (бензола) при температуре 70-75 °С с образованием 66 % вещества 36 и 22 % вещества 35. Эту реакцию проводили по следующей схеме:

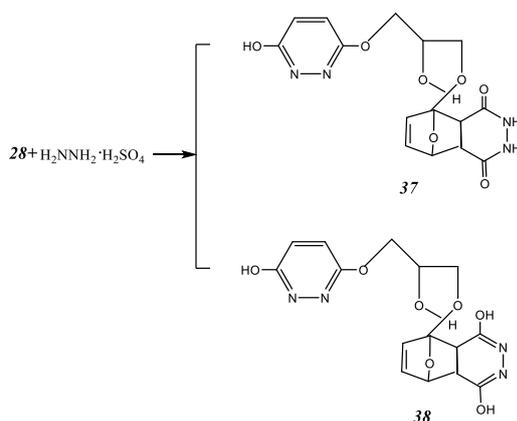


При использовании гидразингидрата вместо гидразинсульфата выход этих веществ составил 43 и 11% соответственно. В первую очередь это объясняется тем, что присутствие молекулы воды в гидразингидрате облегчает распад цикла.

В ходе реакции смесь 4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'',4''-дигидрокси-5'',8'',9'',10''-тетрагидро-5'',8''-эндоксифталазин-8''-ил]-1,3-диоксолан (36) и 4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-2[5'',8'',9'',10''-тетрагидро-5'',8''-эндокси-1'',4''-фталазиндион-8''-1,3-диоксоланы (35), оказывается, представляют собой белые кристаллические вещества. Соединение 35, в отличие от соединения 36, хорошо растворим в диэтиловом эфире. Таким образом была выделена смесь 35 и 36.

Взаимодействие 4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'',2'',3'',6''-тетрагидро-3'',6''-эндоксифталанд-3''-ил]-1,3-диоксоланов с гидразинсульфатом

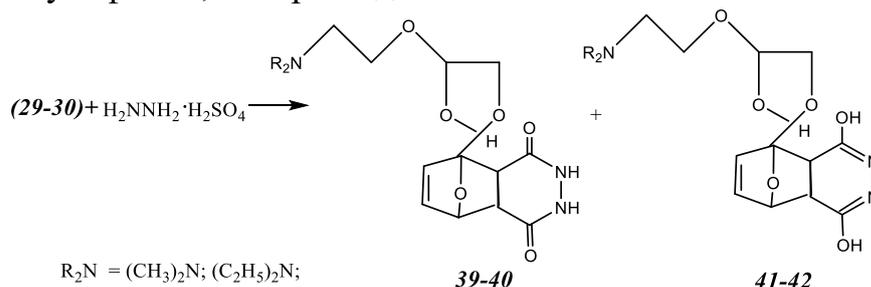
В продолжение этой работы нами изучено взаимодействие 4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'',2'',3'',6''-тетрагидро-3'',6''-эндоксифталандгидрид-3''-ил]-1,3-диоксолана (28) с гидразинсульфатом мы изучали по следующей схеме:



Исследования показали, что наилучшими условиями для проведения этой реакции являются эквимольные количества реагирующих веществ в безводных бензоловых или толуоловых растворителях при температурах 75-85 °С, в этом случае выход 4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-2-[5'',8'',9'',10''-тетрагидро-5'',8''-эндокси-1'',4''-фталазиндион-8''-ил]-1,3-диоксолан (37) 18% и 4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-2[1'',4''-дигидрокси-5'',8'',9'',10''-тетрагидро-5'',8''-эндоксифталазин-8''-ил]-1,3-диоксолан (38) 78%. Хорошо известно, что при более высоких температурах образование соединения 38 (гидроксиформа) более благоприятно, чем образование соединения 37 (кетонная форма). Мы полагаем, что это связано с прочностью связи О-Н (460 кДж/моль) и N-Н (390 кДж/моль), длиной связи (О-Н 0,096 нм и N-Н 0,101 нм), дипольным моментом (D) (О-Н 1,51 и N-Н 1,31)), а также электроотрицательность кислорода (3,5) и азота (3,0). Электроотрицательность кислорода выше, чем у азота, поэтому протон притягивается к кислороду при относительно высоких температурах и образуется относительно устойчивая гидроксильная форма.

Синтез новых производных фталазина на основе 4(2'-N,N-диалкиламиноэтокси)метил-2[1'',2'',3'',6''-тетрагидро-3'',6''-эндоксифталангидрид-3''-ил]-1,3-диоксоланов и гидразинсульфата

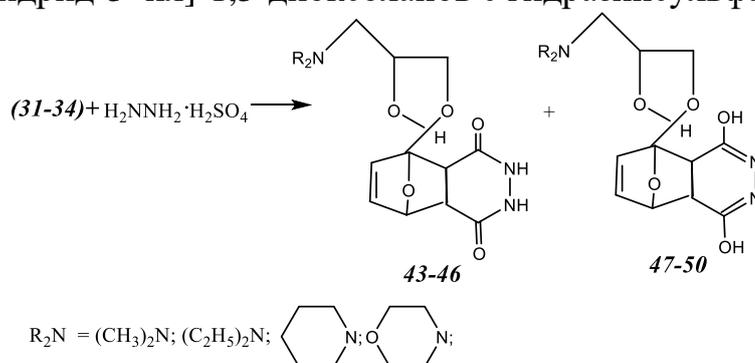
Следующей целью настоящего исследования является определение условий протекания реакции между 4(2'-N,N-диалкиламиноэтокси)метил-2[1'',2'',3'',6''-тетрагидро-3'',6''-эндоксифталангидрид-3''-ил]-1,3-диоксоланы (29-30) и гидразинсульфата. Это связано с тем, что вещества, содержащие остатки диалкиламиноэтанола, используются в медицине, сельском хозяйстве и технике. В то же время наличие в одной молекуле остатков фталазина, 1,3-диоксолана и диалкиламиноэтанола может иметь более высокую биологическую активность. По этой причине мы изучили взаимодействие (29-30) с гидразинсульфатом, которое идет по схеме:



Установлено, что эта реакция, как и предыдущие процессы, протекает в эквимольном соотношении реагентов при температурах 75-80 °С с образованием 4(2'-N,N-диалкиламиноэтокси)метил-2[5'',8'',9',10''-тетрагидро-5'',8''-эндокси-1'',4'''-фталазиндион-8''-ил]-1,3-диоксоланы (39-40) (выход 16-18%) и 4(2'-N,N-диалкиламиноэтокси)метил-2[1'',4''-дигидрокси-5',8'',9',10''-тетрагидро-5'',8''-эндоксифталазин-8''-ил]-1,3-диоксолана (41-42) (выход 71-74%).

Исследование взаимодействия 4(N,N-диалкиламино)метил-2[1'',2'',3'',6''-тетрагидро-3'',6''-эндоксифталанд-3''-ил]-1,3-диоксоланов с гидразинсульфатом

Наличие остатков диалкиламинов (диметиламина, диэтиламина, пиперидина и морфолина) в полициклических молекулах производных глицерина создает условия для создания биологически активных веществ. С этой целью нашей следующей задачей является определение реакционной способности 4(N,N-диалкиламино)метил-2[1'',2'',3'',6''-тетрагидро-3'',6''-эндоксифталангидрид-3''-ил]-1,3-диоксоланов с гидразинсульфатом по схеме:



Взаимодействие начальных веществ с участием безводного толуола при температурах 80-85 °С идет хорошо, и в этих условиях возможно получение 4-N,N-диалкиламинометил-2[5',8',9',10'-тетрагидро-5'',8''-эндокси-1',4'-фталазиндион-8''-ил]-1,3-диоксоланов (43-46) с выходом 10-14 % и 4-N,N-диалкиламинометил-2[1',4'-дигидрокси-5',8',9',10'-тетрагидро-5'',8''-эндоксифталазин-8''-ил]-1,3-диоксоланов (47-50) с выходом 78-85%.

Видно, что при относительно высоких температурах состав производных дигидроксифталазина превосходит состав фталазиндионов. Синтезированные вещества представляют собой белые кристаллы, растворимые в воде и ряде органических растворителей.

Биологическая активность некоторых синтезируемых веществ Фармакологические свойства некоторых представителей новых производных 1,3-диоксоланов

Для выявления фармакологической активности из синтезированных нами соединений, 6 производных 1,3-диоксоланов были проведены испытания: 2-фурил-4(6'-хлорпиридазил-3')-оксиметил-1,3-диоксолан (М-1), 2-фурил-4(6'-гидроксипиридазил-3')-оксиметил-1,3-диоксолан (М-2), 2-фурил-4(2'-N,N-диметилэтокси)метил-1,3-диоксолан (М-3), 4-(N,N)-диэтиламино-2-фурил-1,3-диоксолан (М-4), 4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)-оксиметил-2[1',2',3',6'-тетрагидро-3'',6''-эндоксифталангидрид-3''-ил]-1,3-диоксолан (М-5) и 4(6'-гидроксипиридаз-

3'-ил)оксиметил-2[1",26,"3,""-тетрагидро-3",6"-эндоксифталангидрид-3"-ил]-1,3-диоксолана (М-6) и приведены сведения о некоторых из них. Исследуемые вещества вводили внутривнутрибрюшинно в виде 1-5% растворов в воде или твине-80.

Общее действие и токсичность изучали в острых экспериментах на белых мышах массой 16-24 г при внутривнутрибрюшинном введении. Вещества вводили от 100 до 200 мг/кг (интервал доз 25-100 мг/кг).

Среди испытанных веществ наиболее сильным гипотензивным действием обладают М-1, М-2, М-5. Продолжительность этого эффекта в случае М-1 достигает 3,5 часов.

Летальных эффектов у подопытных животных при дозе до 1500 мг/кг массы тела соединения М-5 не наблюдалось, то же самое наблюдалось в опытах с соединениями М-3 и М-4. Материал М-5 также не обладает токсичностью (LD₅₀).

Соединения М-3 в концентрации 5% в твине-80 в дозах 100-150 мг не изменяли поведение мышей. При увеличении дозы до 500-800 мг летальности не наблюдалось, мыши переносили высокие дозы. Для определения ЛД₅₀ мы увеличили дозы до 1000 мг/кг, но летальности не зарегистрировано. Летальных последствий в группе подопытных животных не было даже при дозе 1500 мг/кг. В результате исследования группы подопытных мышей очагов некрозов в местах инъекций не выявлено, боли при прикосновении не зарегистрировано, наблюдается спокойствие, реакция животных на механические и болевые раздражители сохранена. Из-за отсутствия острой токсичности LD₅₀ определить токсичность соединения М-5 не представлялось возможным.

Результаты проведенных экспериментов позволяют с уверенностью заключить, что М-1, М-2, М-4 и М-5 обладают малой токсичностью, гипотензивным действием и превосходят исходный алкалоид папаверин по продолжительности действия, в результате чего это наводит на мысль о создании новых эффективных, менее токсичных фармакологических средств на основе глицерина.

Физиологическая активность некоторых синтезированных соединений

Также вещества, используемые для фармакологических исследований, были использованы на определение физиологической активности. Проведен эксперимент по определению влияния этих соединений на рост и энергию прорастания, а также на интенсивность первого периода роста семян пшеницы сортов «Ватан» и «Новруз». Водные растворы этих веществ использовали в следующих концентрациях: 0,001; 0,01; 0,1%.

В качестве контроля использовали растворы гиббереллина (ГБ) и гидразида малеиновой кислоты (ГМК) с аналогичными концентрациями. Семена вышеуказанных культур выращивали в чашках Петри на фильтровальной бумаге в термостате при температуре 25°C. Семена замачивали на 24 часа при 25°C. Проводили ежедневный полив, наблюдение за ростом всходов и подсчет количества проросших и загнивших семян. В качестве контроля использовали чистую воду, растворы гиббереллина (ГБ), индолуксусной кислоты (ИУК) в качестве стимулятора роста и гидразида

малеиновой кислоты (ГМК) в качестве ингибитора роста. На 7-й день проводили проращивание, измеряя ростки, корневую систему и суставы, а также подсчитывая количество суставов. Работу проводили в соответствии с ГОСТ 1238-84 «Методы определения роста». Полученные результаты были математически обработаны Рокицким.

Результаты изучения физиологической активности соединений М-1 и М-2 показали, что в концентрациях 0,001 и 0,01 % они оказывают высокое ростовое действие на всхожесть и энергию прорастания семян «Ватан». В концентрациях 0,001% на 3-и сутки наблюдается 98% всхожесть. На 5-й день при этой концентрации наблюдается 100% всхожесть. Эффективность воздействия этих соединений также была проверена на всхожесть и энергию семян пшеницы «Навруз».

Из результатов анализа физиологической активности соединений М-1, М-4, М-5 и М-6 видно, что в концентрации 0,001 % они повышают всхожесть и всхожесть растений. семена пшеницы сортов "Ватан" и "Навруз". На третьи сутки при низких температурах концентрация М-5 сорта «Ватан» составляет 77,4 %, М-4 сорта «Навруз» — 78,2 %, М-6 сорта «Навруз» — 77,2 %. Соединения М-1, М-4 и М-5 в концентрациях 0,001% оказывают большое влияние на активность прорастания и прорастания семян пшеницы «Навруз».

Соединения М-2, М-4 и М-5 в концентрациях 0,001% оказывают существенное влияние на активность прорастания семян пшеницы «Ватан». Изучение влияния соединений М-2, М-3 и М-4 на способность к прорастанию семян пшеницы сортов «Ватан» и «Навруз» показало, что эти вещества проявляют ростовой эффект при концентрации 0,001 %, при увеличении концентрации соединений при смешивании с концентрацией 0,1% отмечается слабое действие этих соединений. Соединение М-4 в концентрации 0,001 % повышает энергию проростков и всхожесть семян сортов «Ватан» и «Навруз», а в концентрации 0,1 % наблюдается ослабляющий эффект. Влияние этих соединений на эффективность роста проростков пшеницы находится на уровне опытных вариантов (вода, раствор гиббереллина и индолилуксусная кислота как усилители прорастания и гидразид малеиновой кислоты как ингибитор прорастания).

Так, данные совместимости оказывают ростстимулирующее действие на всхожесть и ростовую эффективность сортов пшеницы «Ватан» и «Навруз», где ростстимулирующее действие соединений отмечается при низких концентрациях.

Полученные экспериментальные данные показывают, что вещества М-1, М-3 и М-4 обладают слабым ингибирующим действием на прорастание семян пшеницы. Вещества М-2 и М-3 только в концентрации 0,1% проявляют угнетающее действие на рост семян пшеницы сортов «Ватан» и «Навруз».

Материалы М-2 и М-3 в концентрации 0,1% угнетали рост побегов и корней по сравнению с контрольными вариантами.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны (отработаны) методы синтеза новых производных пропандиола и метилоксиранов, содержащих хлорпиридазил, гидроксипиридазил, диалкиламиноэтокси и диалкиламины, и определены их физико-химические константы. [1-А], [2-А], [4-А], [5-А], [20-А].

2. В результате изучения реакции производных пропандиола и новых метилоксиранов с фурфуролом впервые получены новые производные 1,3-диоксоланов с остатками фурфурола, разработан метод синтеза этих веществ и определены условия переходного процесса (зависимость образования продукта от растворителя, катализатора, мольного соотношения влияющих веществ и температуры). Установлено, что при реакции производных метилоксирана с фурфуролом катализатор на основе фтористого бора и этилового эфира позволяет протекать процессу с высоким выходом производных 1,3-диоксолана, содержащих остатки фурфурола. [1-А], [9-А], [10-А].

3. Спектроскопический анализ впервые показал, что 2-фурил-4(6'-хлорпиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолан, 2-фурил-4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметил-1,3-диоксолан, 2-фурил-4(2'-N,N-диалкиламиноэтокси)метил-1,3-диоксоланы и 2-фурил-4-N,N-диалкиламинометил-1,3-диоксоланы существуют в виде смеси изомеров а, в. [4-А], [9-А], [15-А].

4. Установлено, что при взаимодействии 2(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)оксиметилоксирана с фурфуролом в присутствии растворителя ДМСО вместо фурфурола, наоборот, в реакцию вступает растворитель, в результате чего получают 4(6'-гидроксипиридаз-3'-ил)метил-2,2-диметилтио-1,3-диоксолан [20-А].

5. Впервые на основе новых производных 1,3-диоксоланов с остатками фурфурола проведена реакция Дильса-Альдера с участием малеинового ангидрида и созданы подходящие условия для протекания химической реакции.

6. Впервые созданы новые полигетероциклические производные дигидроксифталазина и фталазиндионов при взаимодействии диоксолановых производных глицерина, содержащих остатки эндоксифталаана, с сульфатом гидразина, и эти изомеры отделены друг от друга.

7. Результаты фармакологических исследований показали, что 6 синтезированных соединений обладают гипотензивной, спазмолитической и жаропонижающей активностью и обладают низкой токсичностью.

Вещества М-1, М-2, М-4 и М-5 обладают малой токсичностью и гипотензивным эффектом, превосходящим исходный алкалоид папаверин по продолжительности действия. [4-А].

Рекомендуемое использование

Изучение физиологических свойств новых производных 1,3-диоксоланов показало, что эти вещества обладают избирательным повышающим действием на всхожесть и энергию прорастания семян пшеницы сортов «Ватан» и «Навруз».

Результаты показали, что вещества М-1, М-4, М-5 и М-6 в концентрации 0,001 % повышают всхожесть семян пшеницы сортов «Ватан» и «Навруз».

Вещества М-2 и М-3 проявляют угнетающее действие на рост семян пшеницы сортов «Ватан» и «Навруз» только в концентрации 0,1%.

Материалы М-2 и М-3 в концентрации 0,1% угнетали рост побегов и корней по сравнению с контрольными вариантами.

Список опубликованных работ автора по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах:

[1-А]. **Ёров, М.Ё.** Синтез новых аминоксодержащих производных 1,3-диоксолана на основе 1-(N,N)-диалкиламинопропандиолов-2,3 и 2-(N,N)-диалкиламинометилоксиранов/Ёров М.Ё.//Вестник педагогического университета. Серия естественных наук. ISSN 2707 – 9996. №3 (15) Душанбе-2022 г.С. 135-138.

[2-А]. **Ёров, М.Ё.** Синтези баъзе эфирҳои пропанол-2 ва оксид кардани онҳо // М.Ё.Ёров., С.Расулов // Донишгоҳи миллии Тоҷикистон. Илм ва фановарӣ (маҷаллаи илмӣ) силсилаи илмҳои тиббӣ ва иқтисодӣ №1(ISSN 2312-3648) Душанбе «СИНО» 2014. С.83-87.

[3-А]. **Ёров, М.Ё.** Межмолекулярное взаимодействие в спиртовых растворах диоксоланов/Н.У.Муллоев, Ю.Дж.Юсупова, Н.Р.Имомов, **М.Ё.Ёров**, С.А.Расулов//Вестник Таджикского национального Университета. Серия естественных наук. ISSN 2413– 452X. №1/1 Душанбе: «Сино» 2017 г.С.103-105.

[4-А]. **Ёров, М.Ё.** Синтез и исследование свойств производных бутилтиоаминопропанола-2/С.А. Расулов, **М.Ё.Ёров**, А.Б. Кимсанов, Б.Т. Рузиев//Вестник Таджикского национального университета/Серия естественных наук. ISSN 2413 – 452X. №1/1 Душанбе: 2020 г. –С.251-258.

Публикация в других изданиях:

[5-А]. **Ёров, М.Ё.** Синтез и свойства производных 3,6-дихлорпиридазина/**М.Ё.Ёров**, С.Расулов, Б.Т.Рузиев, А.Абдиразоков//Материалы республиканской научно-практической конференции «Перспективы и развитие современной науки о нанохимии, нанотехнологии и синтез биологически активных веществ» 2015 г. –С. 33-35.

[6-А]. **Ёров, М.Ё.** Синтез и свойства 4-метил-1-фенилпиразолидона-3/Б.Т.Рузиев, С.А.Расулов, **М.Ё.Ёров**, А.Абдиразоков//Материалы республиканской научно-практической конференции «Перспективы и развитие современной науки о нанохимии, нанотехнологии и синтез биологически активных веществ» 30-31.10.2015 г. –С. 50-51.

[7-А]. **Ёров, М.Ё.** Синтез и свойства 1,5-дифенилпиразолидона-3/Б.Т.Рузиев, С.А.Расулов, **М.Ё.Ёров**, А.Абдиразоков//Материалы республиканской научно-практической конференции «Перспективы и развитие современной науки о нанохимии, нанотехнологии и синтез биологически активных веществ» (30-31.10.2015 г). –С. 52-53.

[8-А]. **Ёров, М.Ё.** Эффективный способ окисления синтеза 1-хлор-3-алкокси-2-пропанолов / **М.Ё.Ёров**, С.Расулов // Материалы республиканской научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ, посвященной «25-летию государственной независимости РТ, Душанбе-2016. С. 93-94.

- [9-А]. **Ёров, М.Ё.** Таҳқиқи реаксияи 1-алкокси-3-хлор-2-пропанолҳо бо аминҳои сеюмаи ароматӣ/**М.Ё.Ёров, С.А.Расулов, Б.Т.Рузиев**//Маводи Конференсияи ҷумҳуриявӣ илмӣ–назариявӣ ҳайати устодону кормандони ДМТ баҳшида ба «20-солагии Рӯзи ваҳдати миллӣ» ва «Соли ҷавонон», Душанбе-2017. –С.85-86.
- [10-А]. **Ёров, М.Ё.** Синтез и изучение аминопроизводных пропанола – 2 на основе 3,6–дигидроксопиридазина/**М.Ё.Ёров, С.А.Расулов, Б.Т.Рузиев**// Материалы Республиканской конференции на тему «Проблемы применения современных физико-химических методов для анализа и исследования веществ и материалов», 10.11.2017 г. Душанбе «ЭР-граф». 2018. – С. 47-49.
- [11-А]. **Ёров, М.Ё.** Синтез и изучение свойства производных 4-хлорметил-1,3-диоксалана /**С.А.Расулов, М.Ё.Ёров, Б.Т.Рузиев**//Материалы республиканской научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ, посвященной Международному десятилетию действия «Вода для устойчивого развития, 2018-2028 годы», «Году развития туризма и народных ремесел», 140-ой годовщине со дня рождения Героя Таджикистана Садриддина Айни» и «70-ой годовщине со дня создания Таджикского национального университета» Душанбе - 2018. –С.99.
- [12-А] **Ёров, М.Ё.** Исследование циклообразования 1-алкиламино-3-алкоксипропанолов-2/**С.А.Расулов, Б.Т.Рузиев, М.Ё.Ёров**//Материалы республиканской научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ, посвященной Международному десятилетию действия «Вода для устойчивого развития, 2018-2028 годы», «Году развития туризма и народных ремесел», 140-ой годовщине со дня рождения Героя Таджикистана Садриддина Айни» и «70-ой годовщине со дня создания Таджикского национального университета» Душанбе - 2018. –С.100.
- [13-А] **Ёров, М.Ё.** Синтез и свойства производных 1,3-оксазолидина на основе несимметричных 1,3-диамин-2-пропанолов и анисовым альдегидом /**С.А.Расулов, М.Ё.Ёров**// Материалы Международной конференции «Комплексные соединения и аспекты их применения» (11.12-октября 2018 г.). Душанбе-2018. –С.110.
- [14-А] **Ёров, М.Ё.** Синтез и исследование производных 1-хлор-3-алкокси-2-пропанолов/**С.А.Расулов, М.Ё.Ёров, Б.Т.Рузиев**//Материалы республиканской научно-теоретической конференции (с международным участием) на тему: «Применение инновационных технологий в преподавание естественных дисциплин среднеобщеобразовательных школах и высших учебных заведениях» посвящённой 150-летию периодической таблицы химических элементов Д.И. Менделеева. Душанбе. – 2019. –С. 259-263.
- [15-А] **Ёров, М.Ё.** Синтез и изучение свойства 2-диалкиламинометилтиранов /**С.А. Расулов, М.Ё.Ёров, Ф.Х. Хакимов**//Сборник статей республиканской научно-теоретической конференции на тему «Основы развития и перспективы химической науки в Республике Таджикистан» (12-14 сентября 2020). Душанбе-2020. –С.202-203.

- [16-А] **Ёров, М.Ё.** Новые производные карбаматы на основе 1,3-диалкоксипропанолов-2/П.И.Бердиева, М.С.Мухамеджанов, Л.Г.Мухторов, М.Б.Каримов, Б.Т.Рузиев, **М.Ё.Ёров**//Материалы III международной научно-практической конференции на тему: «Развитие химической науки и области их применения», посвященной 80-летию памяти д.х.н., член-корр. НАНТ, профессора Кимсанова Бури Хакимовича (10 ноября 2021 г.). – С. 122-127.
- [17-А] **Ёров, М.Ё.** Синтез и исследования 1-(N,N-диалкиламино)-3-(2'-N,N-диалкиламиноэтокси)-пропанолов-2/Б.Т.Рузиев, М.Б.Каримов, **М.Ё.Ёров**, Р.А.Олимов// Материалы III международной научно-практической конференции на тему: «Развитие химической науки и области их применения», посвященной 80-летию памяти д.х.н., член-корр. НАНТ, профессора Кимсанова Бури Хакимовича (10 ноября 2021 г.). – С. 128-133.
- [18-А] **Ёров, М.Ё.** Синтез и исследование производных 1-хлор-3-алкокси-2-пропанолов / **М.Ё.Ёров**, С.А. Расулов, М.Б. Каримов, Б.Т. Рузиев//Материалы III международной научно-практической конференции на тему: «Развитие химической науки и области их применения», посвященной 80-летию памяти д.х.н., член-корр. НАНТ, профессора Кимсанова Бури Хакимовича (10 ноября 2021 г.). – С. 128-133.
- [19-А] **Ёров М.Ё.** Изучения реакция Манниха на основе симметричных и несимметричных 1,3-диалкокси-2-пропанолов и некоторых вторичных аминов/ Г. Асроруддини, О.К. Хабибулаева, Л.Г. Мухторов, М.Б. Каримов, Б.Т. Рузиев, **М.Ё.Ёров**, Т.С. Маликов//Материалы III международной научно-практической конференции на тему: «Развитие химической науки и области их применения», посвященной 80-летию памяти д.х.н., член-корр. НАНТ, профессора Кимсанова Бури Хакимовича (10 ноября 2021 г.). – С. 115-122.
- [20-А]. **Ёров, М.Ё.** Таҳқиқи таъсири байниҳамдигарии глисероли дорои бақияи пиридазин бо фурфурол/ **М.Ё.Ёров**, М.Б. Каримов // Современное состояние взаимодействия науки с производством и инновационное развитие экономики (посвященное празднованию 30-летия XVI-й сессии Верховного Совета Республики Таджикистан, и 10-летия образования Филиала НИТУ «МИСиС» в г. Душанбе): Материалы международной научно-практической конференции, 2022 г., Душанбе. –С. 175-182.