

МЕЖВЕДОМСТВЕННЫЙ ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ

Д.02.04.234

На правах рукописи

УДК: 547.496.3:547.572.07.612.014

СУЛАЙМАНОВ БАХТИЯР ИСАКОВИЧ

**СИНТЕЗ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕКСАМЕТИЛЕН-
БИС – МОЧЕВИН И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

БИШКЕК - 2004

Работа выполнена на кафедре "Химии и биологии" Кыргызско-Узбекского университета и в научной лаборатории кафедры «Бионеорганической и биоорганической химии» Первого Ташкентского Медицинского института Республики Узбекистан.

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор **Махсумов А.Г.**

официальные оппоненты: Доктор химических наук,
член-корреспондент НАН КР,
профессор **Пищугин Ф.В.**

кандидат химических наук,
доцент **Шерова М.А.**


Ведущая организация: Казахский Государственный
Национальный университет
им.Аль-Фараби

Защита диссертации состоится 18 июня 2004 года в 9:00 часов на заседании Межведомственного диссертационного совета Д.02.04.234 (Соучредители: Институт химии и химической технологии НАН Кыргызской Республики и ОшГУ, МО Кыргызской Республики) в Институте химии и химической технологии НАН Кыргызской Республики по адресу: 720071, г. Бишкек, проспект Чуй, 267.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке НАН КР по адресу: 720071, г. Бишкек, проспект Чуй, 265а.

Автореферат разослан 7 мая 2004 г.

Ученый секретарь Межведомственного диссертационного совета, доктор химических наук, профессор:

 Джаманбаев Ж. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Поиск и синтез новых органических соединений имеет огромное значение на сегодняшний день. Большую часть веществ, применяемых в различных отраслях народного хозяйства, составляют органические соединения, спрос на которые растёт с каждым днём. Разработка новых методов синтеза и поиск веществ, обладающих ценными свойствами, имеет огромное значение.

Взаимодействие α -аминокислот с изоцианатами до настоящего времени остается малоизученным. Поэтому систематическое исследование взаимодействия различных веществ с изоцианатами и поиск среди синтезированных соединений веществ с разнообразной биологической активностью является весьма актуальной задачей.

Цель и задачи исследований. Синтез бис- мочевины и их производных, установления их структуры и изучения физико-химических свойств, определения их биологической активности.

В связи с этим поставлены следующие основные задачи:

- систематическое исследование взаимодействия α -аминокислот с гексаметилендиизоцианатом;
- изучение реакционной способности α -аминокислот в зависимости от их структуры и условий проведения реакции;
- синтез диметилловых, диаллиловых и дипропаргилловых эфиров гексаметилен-бис[N,N^1 -(карбоксилалкил) мочевины];
- получение металлопроизводных дипропаргилловых эфиров гексаметилен-бис[N,N^1 -(карбоксилалкил) мочевины];
- изучение реакции галогенирования металлопроизводных дипропаргилловых эфиров гексаметилен-бис[N,N^1 -(карбоксилалкил) мочевины];
- изучение реакции нитрозирования гексаметилен-бис[N,N^1 -(карбоксилалкил) мочевины];
- изыскание среди синтезированных соединений веществ с практически полезными свойствами.

Научная новизна. Впервые проведены систематические исследования взаимодействия α -аминокислот с гексаметилендиизоцианатом. Установлен ряд закономерностей реакционной способности α -аминокислот в реакции нуклеофильного присоединения к гексаметилендиизоцианату. Впервые осуществлен синтез гексаметилен-бис[N,N^1 -(карбоксилалкил) мочевины] и изучены их химические превращения. Получены соли, дихлорангидриды, диметилловые, диаллиловые и дипропаргилловые эфиры гексаметилен-бис[N,N^1 -(карбоксилалкил) мочевины]. Установлено, что дипропаргилловые эфиры гексаметилен-бис[N,N^1 -(карбоксилалкил) мочевины] в реакциях с солями серебра и меди образуют соответствующие металлопроизводные, которые в реакциях с молекулярным хлором и йодом превращаются в соответствующие дигалогенпроизводные без затрагивания $C\equiv C$ тройной связи.

Исследованы реакции нитрозирования гексаметилен-бис[N,N^1 -(алкил-, карбоксилалкил) мочевины]. Установлено, что в реакцию нитрозирования вступают NH -группы, непосредственно связанные с гексаметиленовой группой.

Практическая ценность работы. В результате проведенных исследований показана возможность синтеза гексаметилен-бис [N,N^1 -(карбоксилалкил) мочевины]. Впервые осуществлен синтез диметилловых, диаллиловых,

дипропаргиловых эфиров гексаметилен-бис[N,N^1 -(карбоксиялkil) мочевины] и их металло- и галогенпроизводных.

Разработаны новые методы синтеза водорастворимых производных гексаметилен-бис[N,N^1 -(карбоксиялkil) мочевины]. Среди синтезированных соединений найдены вещества, обладающие ростостимулирующей, бактерицидной активностью, а также фармакологические активные вещества, превосходящие по противовоспалительным свойствам применяющиеся в медицинской практике препараты вольтарен, бутадион и индометацин.

На защиту вынесены следующие основные положения:

- систематическое исследование реакций взаимодействия α -аминокислот с гексаметилендиизоцианатом;
- изучение влияния структуры α -аминокислот на выход конечных продуктов;
- получение солей, хлорангидридов и эфиров гексаметилен-бис[N,N^1 -(карбоксиялkil) мочевины];
- синтез дипропаргиловых эфиров гексаметилен-бис[N,N^1 -(карбоксиялkil) мочевины] и получение металло- и галогенпроизводных на их основе;
- изучение реакции нитрозирования гексаметилен-бис[N,N^1 -(алkil-и карбоксиялkil) мочевины];
- установление структур синтезированных соединений на основе анализа их ИК-, ПМР-, масс-спектров;
- изыскание среди синтезированных соединений веществ с практически полезными свойствами.

Личный вклад автора. Автором проведен критический анализ литературных данных, синтезировано и идентифицировано 52 новых соединения, установлено их структура, проведены исследования на их биологическую активность.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 статей и 17 тезисов докладов, сделанных на различных научных конференциях.

Апробация. Основные результаты исследований доложены и обсуждены на Республиканской научно-технической конференции (Узбекистан, Термез, 2002г); на международной конференции "Состояние и перспективы развития органической химии в Казахстане" (г.Алматы, 2002 г); на Республиканской научно-технической конференции (Жалалабадский технический университет, 2002 г); "Узбекистонда кимё таълими, фани ва технологияси" (Узбекистон, Ташкент, 2002 г); научно-технической конференции "Кыргызская государственность и проблемы международного диалога", посвященная 2200-летию Кыргызской государственности (Ош, 2003 г); РНТК "Актуальные проблемы внутренней патологии и охраны окружающей среды" (Ташкент, 2002г); Международной научной конференции «Химия координационных и природных соединений, химической технологии, экологии, и инновационные технологии обучения», посвященной 2200-летию Кыргызской государственности и 70-летию академика Сулайманкулова К.С. (г.Ош, 2003г).

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, списка использованной литературы (135 наименований), изложена на 109 стр. компьютерного текста, иллюстрирована 17 (из них 15 приложений), 2 рисунками и 28 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

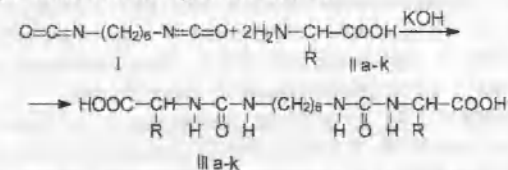
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ α -АМИНОКИСЛОТ С ГЕКСАМЕТИЛЕНДИИЗОЦИАНАТАМИ.

1. Реакции α -аминокислот с гексаметилендиизоцианатом

Реакции взаимодействия α -аминокислот с гексаметилендиизоцианатами до настоящего времени остаются малоизученными.

Реакции гексаметилендиизоцианата (I) с α -аминокислотами (II) проводились при соотношении реагентов 1:II:KOH = 1:2:2 при температуре 25-30°C, в течение 6 часов. С хорошими выходами синтезированы гексаметилен-бис-[N,N^1 -(карбоксиялkil) мочевины] (III а-к), (табл. 1.)

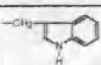
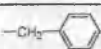
Реакции протекают по следующей схеме:



Соединения III а-к, представляющие собой бесцветные высокоплавкие вещества, растворимые в насыщенных растворах бикарбоната натрия, подтверждающих наличие свободной карбоксильной группы.

Таблица 1

Физико-химические характеристики гексаметилен-бис-[N,N^1 -(карбоксиялkil) мочевины] (III а-к)

Соединение	R	Т.пл. °C	Выход, %	R _f	ИК-спектр, ν , см ⁻¹			Масс-спектр, m/z M ⁺
					N-H	C=O	NHCO	
III а	H-	197-199	90,2	0,77	3393	1724	1537	318
III б	CH ₃ -	156-158	95,3	0,73	3333	1724	1567	346
III в	(CH ₃) ₂ CH-	153-154	87,6	0,69	3349	1716	1595	402
III г	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	139-140	82,6	0,72	3342	1728	1627	434
III д	-(CH ₂) ₂ SCH ₃	136-138	81,5	0,74	3340	1720	1578	462
III е	-CH ₂ -SS-CH ₂ -	210-212	38,8	0,43	3357	1706	1566	408
III ж	-CH ₂ -COOH	149-151	46	0,50	3350	1715	1586	434
III з	-CH ₂ -CH ₂ -COOH	181-183	66	0,53	3340	1720	1595	462
III и		146-148	86	0,72	3395	1725	1590	576
III к		108-110	79	0,70	3385	1730	1600	530

Как видно из таблицы 1, выходы гексаметилен-бис-[N,N^1 -(карбоксиялkil) мочевины] (III а-к) зависят от природы радикала в молекуле α -аминокислоты. Например, в случае незамещенной аминокислоты (глицина) выход гексаметилен-бис [N,N¹-(карбоксиметил) мочевины] (III а) составляет 90,25%. При введении в молекулу α -аминокислоты метильной группы (аланина) гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиялkil) мочевины] (III б) образуется почти с количественным выходом (95,3%). Этот факт можно объяснить положительным индукционным эффектом(+I) метильной группы, приводящим к увеличению электронной плотности на атоме азота, что облегчает нуклеофильное присоединение α -аланина к гексаметилендиизоцианату. Некоторое понижение выхода продуктов реакции в случае валина и лейцина, вероятно, можно объяснить наличием

стерических факторов более разветвленного изопропильного и изобутильного радикалов.

При введении в молекулу электроноакцепторных атомов (атома серы) выходы соответствующих продуктов реакций уменьшаются. Например, в случае метионина выход гексаметилен-бис[N,N^1 -(4-карбоксит-1-метилмер-капто-пропил) мочевины](Шд) составляет 81,5%, а в случае цистина гекса-метилен-бис-[N,N^1 -(цистинил)мочевина](Ше) образуется с 38,5%-ным выходом. Вероятно, этот факт объясняется отрицательным индукционным эффектом (-I) атома серы, а в случае цистина этот эффект дополняется еще и стерическими затруднениями.

Следует отметить, что введение второй карбоксильной группы в молекулу α -аминокислоты отрицательно влияет на ход реакции нуклеофильного присоединения к гексаметилендиизоцианату по сравнению с глицином, аланином, валином и лейцином (82-95%). Более объемистая карбоксильная группа, вызывая пространственные затруднения и отрицательный индукционный эффект (-I), уменьшает электронную плотность атома азота α -аминокислоты, что приводит к уменьшению выхода продукта реакции (сравните Ш б и Ш ж, 95% и 46%). В случае глутаминовой кислоты за счёт удаления карбоксильной группы на одну метиленовую группу это действие заметно ослабевает, что приводит к увеличению выхода продукта реакции (ср.Ш ж и Ш з, 46% и 66%). Строение впервые синтезированных соединений (Ш а-к) доказано методом ИК-, ПМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и подтверждено элементарным анализом. В ИК-спектрах соединений (Ш а-к) характерным является появление полос поглощения валентных колебаний N-H групп ($3300-3400 \text{ см}^{-1}$) пептидной связи ($1530-1630 \text{ см}^{-1}$) (табл. 1). В ПМР-спектрах соединений Ш а-к присутствуют характерные сигналы протонов, подтверждающие предложенные структуры. В масс-спектрах соединений (Ш а-к) обнаружены пики молекулярных ионов и фрагментов, подтверждающие вышеприведенные структуры (табл. 1).

2. Взаимодействие различных α -аминокислот с гексаметилендиизоцианатом в сопоставимых условиях

Как отмечалось в предыдущем разделе, α -аминокислоты отличаются по своей реакционной способности в реакциях с гексаметилендиизоцианатом. Представлялось интересным изучить их реакции в сопоставимых условиях с гексаметилендиизоцианатом в термостате при температуре $25 \pm 0.2^\circ \text{C}$.

По выходам гексаметилен-бис-[N,N^1 -(карбоксиялкил)мочевин] в различных реакциях α -аминокислоты располагаются в следующий ряд: аланин > глицин > метионин > глутаминовая к-та > аспарагиновая к-та > цистин. (рис.1)

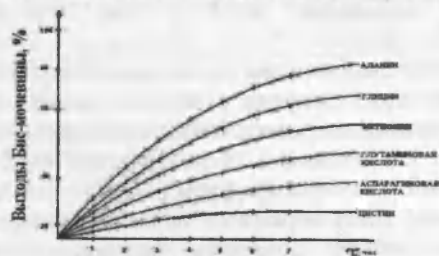
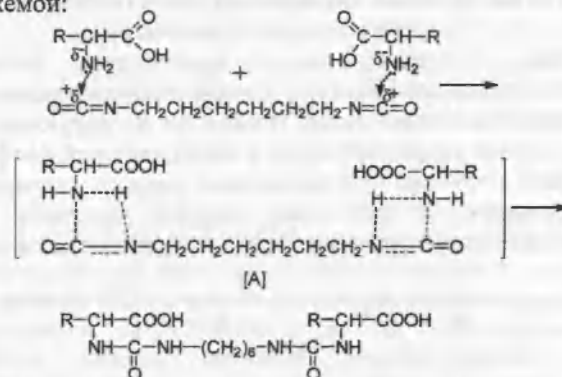


Рис.1. График зависимости выходов конечных продуктов по времени при взаимодействии α -аминокислот с гексаметилендиизоцианатом.

Как видно из рис.1, при введении в молекулу α -аминокислоты электронодонорных групп (CH_3) выход соответствующих мочевины увеличивается, что объясняется положительным индукционным эффектом (+I) электронодонорных групп, приводящим к увеличению электронной плотности на атоме азота α -аминокислоты. При введении электронооттягивающих групп (COOH , SCH_3) из-за их отрицательного индукционного эффекта (-I) плотность электронов атома азота α -аминокислоты уменьшается, что ослабляет нуклеофильную атаку со стороны последнего.

На основе наших и литературных экспериментальных данных механизм взаимодействия α -аминокислот с гексаметилендиизоцианатом можно представить схемой:



Аминогруппа α -аминокислот, имея свободную электронную пару, атакует электрофильный центр в молекуле гексаметилендиизоцианата с образованием промежуточного продукта [A], который перегруппируется впоследствии в конечный продукт реакции.

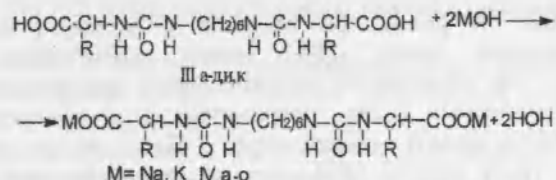
Таким образом, с увеличением основности NH_2 -групп скорости присоединения и выходы конечных продуктов возрастают, с уменьшением основности и возрастанием стерических факторов скорости и выходы конечных продуктов падают.

3. Химические превращения гексаметилен-бис-[N,N^1 -(карбоксиялкил) мочевины]

3.1. Синтез водорастворимых солей гексаметилен-бис-[N,N^1 -(карбоксиялкил) мочевины]

Как известно, среди производных карбоновых кислот найдены вещества, обладающие разнообразной биологической активностью. С целью получения водорастворимых производных гексаметилен-бис-[N,N^1 -(карбоксиялкил) мочевины] нам представлялось интересным синтезировать их натриевые и калиевые соли, что позволяет увеличить их растворимость, физиологическую активность и уменьшить их токсичность.

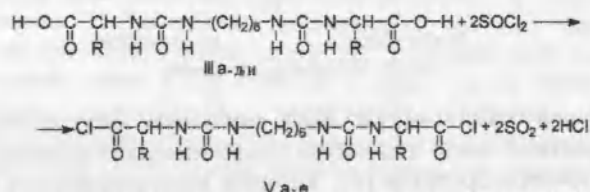
Для осуществления данной цели изучены реакции гексаметилен-бис-[N,N^1 -(замещенных)мочевин] (Ш а-е) с гидроксидами натрия и калия. В результате реакций синтезированы натриевые и калиевые соли гексаметилен-бис-[N,N^1 -(карбоксиялкил)мочевин] с высокими выходами



Все полученные натриевые и калиевые соли гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] представляют собой бесцветные высокоплавкие вещества. Они растворимы в воде, ДМФА, не растворяются в органических растворителях.

3.2. Синтез симметричных дихлорангидридов гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины].

С целью получения новых производных бис-мочевин нам представлялось интересным изучить реакции галогенирования гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины]. В качестве хлорирующих агентов были испробованы тионил хлористый, трех- и пятихлористый фосфор. Наилучшие результаты были получены при применении мягкого хлорирующего агента-тионила хлористого. В результате реакций получили симметричные дихлорангидриды гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины]:

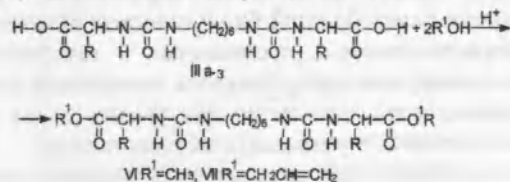


Все симметричные дихлорангидриды представляют собой бесцветные кристаллические вещества, которые хорошо кристаллизуются из углеводородов (гептан, бензол).

3.3. Синтез метиловых и алиловых эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины].

Реакцией этерификации гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] с метиловым и алиловым спиртами синтезированы метиловые (VI а-ж) и алиловые эфиры (VII а-з) гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины], (табл. 2 и 3).

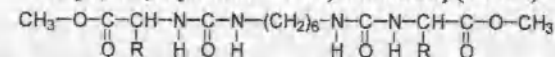
Реакции осуществляли по следующей схеме:



Строение синтезированных метиловых и алиловых эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] (VI, VII а-з) доказано методами ИК-, ПМР-спектроскопии; масс-спектрометрии и подтверждено элементным анализом.

Таблица 2

Спектральные характеристики диметиловых эфиров гексаметилен-бис[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] (VI а-з)

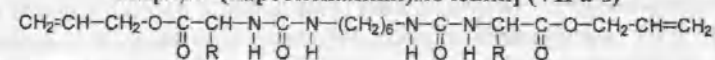


Соединение	Брутто формула	R=	Мол. масса	ПМР-спектр, м.д.			ИК-спектр, v, см ⁻¹			Выход, в %
				>N-CH ₂	*-CH ₂ -	CH ₃ -	N-H	N-C-H O	C=O O-C	
VI а	C ₁₄ H ₂₆ N ₄ O ₆	H-	346	3,37	1,34	2,96	3342	1728	1715	83
VI б	C ₁₆ H ₃₀ N ₄ O ₆	CH ₃ -	374	3,94	1,04	2,18	3335	1727	1718	85
VI в	C ₁₆ H ₃₀ N ₄ O ₆	-CH ₂ -	374	3,80	1,10	2,63	3333	1724	1710	87
VI г	C ₂₀ H ₃₈ N ₄ O ₆	(CH ₃) ₂ -CH-	430	3,61	1,32	2,55	3342	1728	1720	91
VI д	C ₂₂ H ₄₂ N ₄ O ₆	CH ₃ -CH-CH CH ₃	458	4,02	1,23	2,31	3340	1738	1720	79
VI е	C ₂₂ H ₄₂ N ₄ O ₆	CH ₃ -CH ₂ -CH CH ₃	458	3,87	1,12	2,26	3338	1726	1720	77
VI ж	C ₂₀ H ₃₈ N ₄ O ₆ S ₂	CH ₃ -S-(CH ₂) ₂ -	494	4,05	1,20	2,69	3350	1725	1720	69

В ИК-спектрах соединений характерным является появление полос поглощения валентных колебаний C=O группы в сложных эфирах α-аминокислот с гексаметилендиизоцианатом при 1700-1750 см⁻¹. В ПМР-спектрах обнаружены характеристичные сигналы протонов, подтверждающие предложенные структуры. В масс-спектрах обнаружены пики молекулярных ионов и фрагментов полностью подтверждающие вышеуказанные структуры (табл. 2 и 3).

Таблица 3

Спектральные характеристики диалиловых эфиров гексаметилен-бис[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] (VII а-з)



Соединение	Брутто формула	R=	Мол. мас.	ПМР-спектр, м.д.			ИК-спектр, v, см ⁻¹			Выход, в %
				>N-CH ₂	*-CH ₂ -	CH ₃ -	N-H	N-C-H O	C=O O-C	
VII а	C ₁₈ H ₃₀ N ₄ O ₆	H-	398	3,41	1,64	5,19	3342	1728	1715	81
VII б	C ₂₀ H ₃₄ N ₄ O ₆	CH ₃ -	426	3,62	1,55	5,26	3335	1727	1718	84
VII в	C ₂₀ H ₃₄ N ₄ O ₆	-CH ₂ -	426	4,12	1,94	5,64	3333	1724	1710	85
VII г	C ₂₄ H ₄₂ N ₄ O ₆	(CH ₃) ₂ -CH-	482	4,02	1,39	5,71	3342	1728	1720	83
VII д	C ₂₆ H ₄₆ N ₄ O ₆	CH ₃ -CH-CH CH ₃	510	3,56	1,52	5,83	3340	1738	1720	79
VII е	C ₂₆ H ₄₆ N ₄ O ₆	CH ₃ -CH ₂ -CH CH ₃	510	3,09	1,23	5,65	3338	1726	1720	73
VII ж	C ₂₀ H ₃₈ N ₄ O ₆ S ₂	CH ₃ -S-(CH ₂) ₂ -	494	3,56	1,92	5,11	3350	1725	1720	74
VII з	C ₂₈ H ₃₆ N ₄ O ₆	HO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	524	3,58	1,36	5,22	3380	1735	1727	78

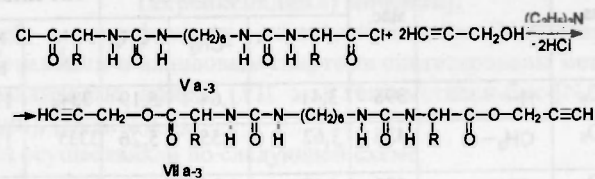
• CH₂- группы положения 2,3,4,5 гексаметиленовой цепи.

3.4. Синтез дипропаргиловых эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины]

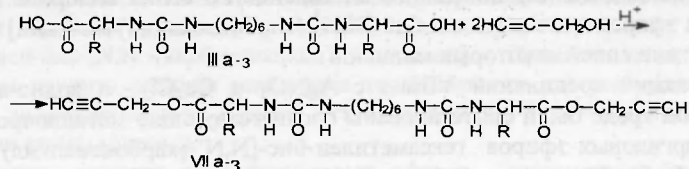
Интенсивно развивающаяся в настоящее время химия ацетиленовых соединений всё больше привлекает внимание многих исследователей как в нашей стране, так и за рубежом. Это связано, с одной стороны, с теми богатыми возможностями разнообразных химических превращений, которые представляют ацетиленовые группировки в молекулах органических соединений, а с другой стороны - с ценными для практического использования свойствами самих органических соединений с кратными связями.

Особое место среди ацетиленовых соединений занимают производные пропаргилового спирта - сложные эфиры гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины]. Сам пропаргиловый спирт является в своем роде уникальным органическим соединением, содержащим в небольшой и стабильной молекуле три высокореакционноспособных центра - гидроксильную группу, тройную углерод-углеродную связь и подвижный терминальный ацетиленовый атом водорода. Наличием двух последних реакционных центров характеризуются также и пропаргиловые эфиры.

В литературе, до наших исследований, были описаны, в основном, пропаргиловые эфиры простейших представителей органических соединений: кислот, спиртов, фенолов, ацеталей, карбаматов, аминов, тиоспиртов и многих других. В литературе данные о синтезе пропаргиловых эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] отсутствуют. Поэтому дальнейшее развитие синтеза и химии пропаргиловых эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] является актуальной и перспективной задачей. Учитывая вышеуказанное, представлялось интересным разработать удобные и простые методы синтеза пропаргиловых эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины]. Реакцией симметричных дихлорангидридов гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] с пропаргиловым спиртом в присутствии дегидрогалогенирующего агента (триэтиламин) осуществлен синтез дипропаргиловых эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины].

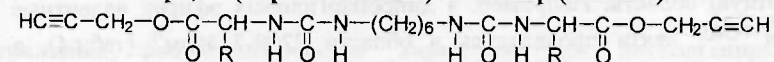


Следует отметить, что по данному методу выходы дипропаргиловых эфиров не высоки (40-50%). Нами разработан метод синтеза последних реакцией этерификации. Реакции гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] (III a-3) с пропаргиловым спиртом проводились при эквимолекулярном соотношении III a-3 и пропаргилового спирта в присутствии каталитических количеств серной кислоты. Получены соответствующие дипропаргиловые эфиры гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] с высокими выходами конечных продуктов.



Строение дипропаргиловых эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] доказано методами ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и подтверждено элементарным анализом (табл. 4).

Таблица 4.
Спектральные характеристики дипропаргиловых эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] (VIII a-3)



Соединение	Брутто формула	Мас. спек. m/z, (M ⁺)	ИК-спектр, ν, см ⁻¹						% N	
			N-H	N-C-H	≡CH	C≡C	C=O	C-O	Выч.	Найд.
VIIIa	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ O ₆	394	3342	1728	3298	2217	1584	1715	14,21	13,91
VIIIб	C ₂₀ H ₃₀ N ₄ O ₆	422	3335	1727	3301	2220	1580	1718	13,27	12,89
VIIIв	C ₂₀ H ₃₀ N ₄ O ₆	422	3333	1724	3295	2223	1585	1710	13,27	13,67
VIIIг	C ₂₄ H ₃₈ N ₄ O ₆	478	3342	1728	3300	2218	1590	1720	11,71	11,43
VIIIд	C ₂₆ H ₄₂ N ₄ O ₆	506	3340	1738	3290	2222	1580	1720	11,06	10,97
VIIIе	C ₂₆ H ₃₈ N ₄ O ₆ S ₂	510	3338	1726	3300	2225	1585	1720	10,98	11,41
VIIIж	C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₆	498	3350	1725	3305	2228	1586	1720	11,24	10,96
VIIIз	C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₆	514	3380	1735	3310	2233	1581	1727	10,89	11,09

В ИК-спектрах соединений дипропаргиловых эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] (VIII a-3) наблюдаются полосы поглощения NH-C=O групп в области 1700-1740 см⁻¹. Полосы поглощения в области 3300-3400 см⁻¹, соответствуют валентным колебаниям ассоциированных N-H групп. В ИК-спектрах соединений VIII a-3 присутствуют полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям C=O групп в сложных эфирах. Кроме того, в ИК-спектрах соединений VIII a-3 характерным является появление полос поглощения валентных колебаний -C≡C- связей в области 2200-2240 см⁻¹, а сильная полоса поглощения в области 3300 см⁻¹ свидетельствует о наличии атома водорода в концевой ацетиленовой связи (табл. 4).

4. Синтезы на основе дипропаргиловых эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины]

Дипропаргиловые эфиры гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] (VIII a-3) за счёт подвижного терминального ацетиленового атома водорода могут вступать в реакции замещения. Представлялось интересным

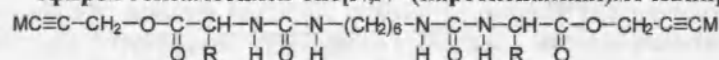
изучить поведение терминального ацетиленового атома водорода дипропаргильных эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиялkil) мочевины] (VIIIa-з) в присутствии солей некоторых металлов.

Реакций соединений VIIIa-з с AgNO₃ и Cu₂Cl₂ в водно-аммиачно-спиртовой среде были синтезированы соответствующие металлопроизводные дипропаргильных эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиялkil) мочевины] (IX a-з), (табл. 5).

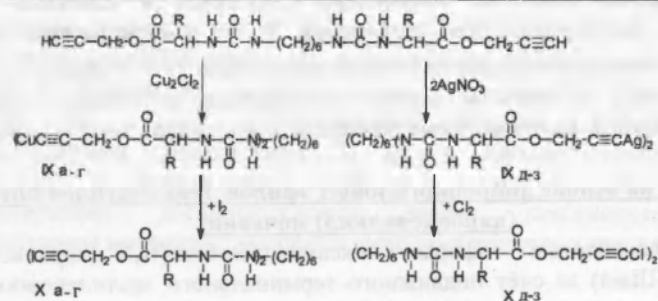
Они представляют собой бесцветные тугоплавкие вещества, не растворимые в органических растворителях. Все они плавятся с разложением при температуре выше 350⁰C. Поэтому применение масс-спектрометрии оказалось неприемлемым. Однако, в ИК-спектрах соединений IXa-з характерным является сдвиг валентных колебаний $\text{—C}\equiv\text{C—}$ связи в более низкочастотную область. Например, в дипропаргильных эфирах валентные колебания $\text{—C}\equiv\text{C—}$ связи проявлялись в области 2200-2240 cm^{-1} (табл.4), а в их металлопроизводных (IX a-з) данная полоса поглощения проявляется в области более низких частот (1900-2100 cm^{-1}) (табл. 5).

Таблица 5.

Спектральные характеристики металлопроизводных дипропаргильных эфиров гексаметилен-бис[N,N¹-(карбоксиялkil) мочевины] (IXa-з)



Соединение	Брутто формула	Выход .%	ИК-спектр, ν , cm^{-1}					(CH ₂) ₆
			N—H	N—C H O	C=O	C≡C—Me	C ^o O—C	
IX а	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₆ Cu ₂	85	3340	1731	1584	2065	1715	2954
IX б	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₆ Cu ₂	82	3338	1728	1580	2050	1718	2947
IX в	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₆ Cu ₂	90	3336	1730	1582	2060	1710	2930
IX г	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₇ Cu ₂	94	3340	1730	1584	2063	1720	2940
IX д	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₆ Ag ₂	88	3338	1728	1585	1960	1720	2963
IX е	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₆ Ag ₂	86	3336	1730	1583	1970	1715	2927
IX ж	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₆ Ag ₂	91	3338	1726	1588	1985	1718	2929
IX з	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₆ Ag ₂	92	3338	1730	1590	1975	1720	2938

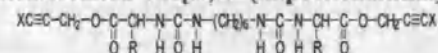


Этот сдвиг, вероятно, объясняется комплексообразующей способностью атомов металла с тройной углерод-углеродной связью дипропаргильных эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиялkil) мочевины]. Представлялось также интересным изучить реакции замещения терминального ацетиленового атома водорода дипропаргильных эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиялkil) мочевины] на атомы галогена.

Изучение реакции дипропаргильных эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиялkil) мочевины] (VIII a,б,ж,з) с молекулярным хлором и йодом не дало положительных результатов. В процессе реакции получена сложная осмоленная масса. Однако при введении в данную реакцию металло-производных дипропаргильных эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиялkil) мочевины] (IX a-з) с хорошими выходами получены дигалогенпропаргильные эфиры гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиялkil) мочевины] (X a-з), (табл. 6).

Таблица 6

Спектральные, физико-химические характеристики дигалогенпропаргильных эфиров гексаметилен-бис[N,N¹-(карбоксиялkil) мочевины] (X a-з)



Соединение	Брутто формула	Масс-спектр m/z, (M ⁺)	ИК-спектр, ν , cm^{-1}				T.пл ⁰ C	выход, %
			N—H	N—C H O	C≡C—X	C ^o O—C		
Xa	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₆ I ₂	646/648/650	3345	1730	2220	1715	138-140	61
Xб	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₆ I ₂	674/676/678	3336	1726	2224	1716	190-192	72
Xв	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₆ I ₂	750/752/754	3338	1730	2230	1712	187-189	68
Xг	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₇ I ₂	766/768/770	3342	1728	2232	1718	136-138	74
Xд	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₆ Cl ₂	438/440/442	3338	1730	2230	1716	116-118	65
Xе	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₆ Cl ₂	490/492/494	3336	1726	2240	1718	137-139	62
Xж	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₆ Cl ₂	566/568/570	3338	1730	2238	1720	146-148	58
Xз	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₇ Cl ₂	582/584/586	3336	1728	2236	1722	172-174	63

Строение синтезированных дигалогенпропаргильных эфиров гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиялkil) мочевины] (Xa-з) доказано методами ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии (табл.6). В ИК-спектрах соединений X a-з характерным является сдвиг полос поглощения валентных колебаний $\text{—C}\equiv\text{C—}$ связи в область более высоких частот (2200-2300 cm^{-1}) по сравнению с таковыми металлопроизводными (IXa-з) (1900-2100 cm^{-1}). В масс-спектрах соединений X a-з обнаружены пики молекулярных ионов и фрагментов, подтверждающие предложенные структуры (табл.6).

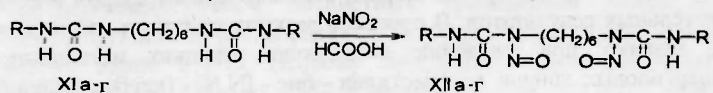
5. Реакции нитрозирования N,N¹-дизамещенных гексаметилен-бис-мочевины.

В последние годы возрос интерес к изучению производных N-нитрозо-мочевины в связи с их уникальной мутагенной активностью и противо-опухолевым действием. Однако число работ, касающихся синтеза и реакционной способности этого класса соединений, сравнительно ограничено. Поэтому нам представлялось

интересным изучить нитрозирование гекса-метилеи-бис-[N,N¹-(карбоксиялкил) мочевины].

5.1. Нитрозирование гексаметилен-бис-[N,N¹-(алкил) мочевины] полученных из анилина, циклогексиламина, оксиэтиламина и хлорэтиламина.

Синтезированные нами гексаметилен-бис-[N,N¹-(алкил) мочевины] легко взаимодействуют с нитритом натрия в безводной муравьиной кислоте с образованием соответствующих динитрозо-гексаметилен-бис-[N,N¹-(алкил) мочевины] (XII а-д), (табл. 7).



XI XI а R=C₆H₅, б R=C₆H₁₁, в R=CH₂CH₂OH, г R=CH₂CH₂Cl

Следует отметить, что как при действии избытка, так и эквимолярного (для образования мононитрозопроизводного) количества нитрита были получены только динитрозо-замещенные гексаметилен-бис-[N,N¹-(алкил) мочевины] (XII а-г), т.е. соответствующих мононитрозопроизводных ни в одном случае выделить не удалось. Все синтезированные N,N¹-дизамещенные нитрозо гексаметилен-бис-[N,N¹-(алкил) мочевины] (XII а-г) представляют собой довольно устойчивые кристаллические вещества, перекристаллизуемые без разложения из органических растворителей. Хорошо высушенные, они сохранялись несколько недель неизменными в холодном и защищенном от света месте.

Таблица 7 Некоторые характеристики N,N¹-дизамещенных гексаметилен-бис-[N,N¹-(нитрозо) мочевины] (XIIа-г)

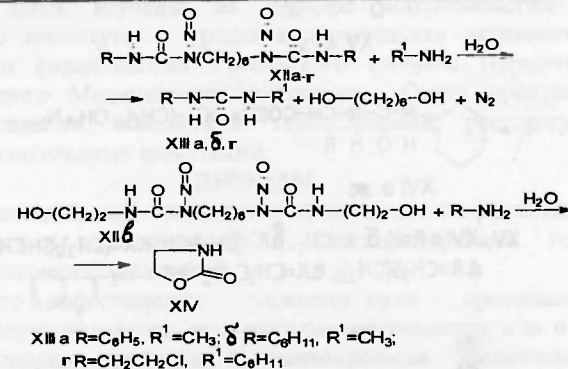
Соединение	R	выход, %	Т.пл., °С (растворитель для перекрист.)	Брутто формула	N%	
					Выч.	Найд.
XII а	C ₆ H ₅ -	99.	113-115 (этанол)	C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₄	20,38	19,93
XII б	C ₆ H ₁₁ -	96	126-128 (этанол)	C ₂₀ H ₃₆ N ₆ O ₄	19,81	19,58
XII в	-CH ₂ -CH ₂ OH	26	86-87(этанол)	C ₁₂ H ₂₆ N ₆ O ₄	26,41	26,05
XII г	-CH ₂ -CH ₂ Cl	52	98-100(этанол)	C ₁₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ O ₂	21,88	22,05

N-Динитрозирование гексаметилен-бис-[N,N¹-(алкил) мочевины](XIIа-г) возможно в двух направлениях. Однако обоснование той или иной структуры N-нитрозомочевин только соображениями об относительной нуклеофильности атомов азота приводило к ошибочным результатам. Для доказательства строения N-нитрозосоединений (XIIа-г) использовались их реакции с аминами. При взаимодействии гексаметилен бис-(N-нитрозомочевин) (XIIа-г) с водными растворами метиламина и циклогексиламина были получены 1,3-дизамещенные мочевины (XIII а,б,г). Исключение составило только 2-оксиэтилпроизводное (XIIв), которое при действии водных растворов циклогексиламина образовывало оксазолидон-2 (XIV), а не замещенную мочевины (табл. 8).

Таким образом, доказанное нами образование соединений XIII а,б,г и XIV показывает, что при нитрозировании N,N¹-дизамещенных гексаметилен-бис-мочевины (XII а-г) реагируют атомы азота, непосредственно связанные с метиленовой цепью.

Таблица 8 Взаимодействие N,N¹-дизамещенных гексаметилен-бис-[N,N¹ нитрозо мочевины] (XII а-г) с аминами R¹NH₂

Исходное соединение	R	R ¹ NH ₂	Условия реакции		Продукт реакции		
			время, час	Температура, °С	соединение	Выход, в %	Т.пл. °С
XII а	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	72	20	XIIIа	95	150-151
XII б	C ₆ H ₁₁ -	CH ₃ -	24	18	XIIIб	98	157-159
XII в	-CH ₂ -CH ₂ -OH	C ₆ H ₁₁ -	3	20	XIV	98	90-92
XII г	-CH ₂ -CH ₂ -Cl	C ₆ H ₁₁ -	72	18	XIIIв	97	114-116



5.2. Нитрозирование гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиялкил) мочевины] полученных из α-аминокислот

Как отмечалось в предыдущем разделе, при нитрозировании гексаметилен-бис-[N,N¹-(дизамещенных)мочевины] (XII а-г) реагируют атомы азота, непосредственно связанные с полиметиленовой цепью. Представлялось интересным изучить направление реакции нитроирования гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиялкил) мочевины] (IIIа-ж), полученных на основе α-аминокислот.

В результате реакции нитроирования гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиялкил) мочевины] (IIIа-ж) нитритом натрия в соляной кислоте получены соответствующие N,N¹-дизамещенные гексаметилен-бис-[N,N¹-(5-нитрозомочевины)]

Как было отмечено, нитроирование соединений III а-ж возможно в двух направлениях. Обоснование той или иной структуры N,N¹-динитрозомочевин только соображениями об относительной нуклеофильности атомов азота иногда приводило к ошибочным результатам. По ИК-спектрам синтезированных нитрозопроизводных вследствие возможного взаимного перекрытия полос поглощения карбонильных групп уреидной и кислотной группировок, бензольного ядра, групп NH и NO, затруднительно делать четкое отнесение характеристических частот в этой области. Поэтому для доказательства строения полученных 5-нитрозо-гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиялкил)мочевины] была использована реакция последних с водными растворами аминов. Образование соответствующих циклогексилуредокарбоновых кислот. (XVI а-ж) в результате взаимодействия соединений с циклогексиламином служит вполне определенным подтверждением положения нитрозогруппы в молекулах 5-нитрозо-гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиялкил) мочевины].

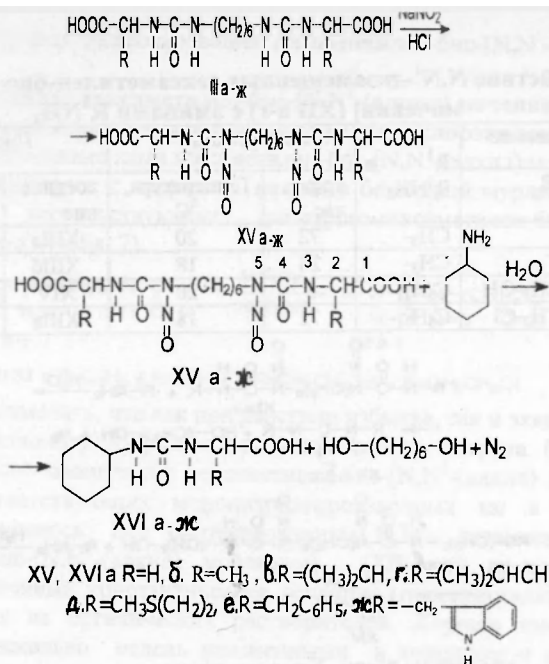
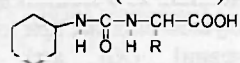


Таблица 9.

Физико-химические характеристики циклогексилуреидокарбоновых кислот (XVI а-ж)



Соединение	Брутто формула	Масс-спектр m/z, M ⁺	ИК-спектр, ν, см ⁻¹			Т.пл °C (растворитель для перекрис.)	выход, %
			N-H	N-C=O	COOH		
XVI а	C ₆ H ₁₅ N ₂ O ₃	199	3320	1720	1650, 2450	159-160 (спирт)	90
XVI б	C ₁₀ H ₁₇ N ₂ O ₃	213	3325	1710	1670, 2500	216-218 (50% спирт)	92
XVI в	C ₁₂ H ₂₁ N ₂ O ₃	241	3335	1720	1660, 2500	204-206 (толуол)	94
XVI г	C ₁₃ H ₂₃ N ₂ O ₃	255	3310	1715	1655, 2550	210-212 (бензол)	95
XVI д	C ₁₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ S	273	3300	1710	1680, 2470	193-195 (спирт)	92
XVI е	C ₁₆ H ₂₁ N ₂ O ₃	289	3320	1705	1670, 2490	208-210 (спирт)	93
XVI ж	C ₁₈ H ₂₃ N ₂ O ₃	328	3310	1725	1675, 2520	238-240 (ацетонитрил)	95

Следует отметить, что циклогексилуреидокарбоновые кислоты (XVI а-ж) образуются с количественными выходами (табл. 9). Это ещё раз подтверждает, что при нитрозировании гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] (III а-ж) нитрогруппа вступает в атом азота непосредственно связанный с полиметиленовой связью, т.е. в положение 5. Строение циклогексилуреидокарбоновых кислот (XVI а-ж) доказано методами ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и подтверждено элементарным анализом (табл. 9). В ИК-спектрах соединений XVI а-ж характерным является отсутствие полос поглощения валентных колебаний полиметиленовой связи (2900-3000 см⁻¹).

В их масс-спектрах найдены пики молекулярных ионов и фрагментов, полностью подтверждающие предложенные структуры (табл.9).

Таким образом, установлено, что при нитрозировании гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] нитрогруппа вступает в атомы азота связанные с метиленовой связью, т. е. в положение-5 бис-мочевины.

6. Биологическая активность синтезированных соединений.

Для поиска биологически активных соединений среди синтезированных нами производных бис-мочевины они были переданы в лабораторию фитотоксикологии ИХРВ АН Республика Узбекистан для изучения их гербицидных и ростостимулирующих свойств. Бактерицидные свойства синтезированных соединений были изучены на кафедре микробиологии Андижанского медицинского института, а противовоспалительная активность - на кафедре физиологии и фармакологии Ургенчского филиала Первого Ташкентского Государственного Медицинского института. Среди производных мочевины выявлены вещества, обладающие гербицидными, росторегулирующими и противовоспалительными свойствами.

ВЫВОДЫ

1. Путем взаимодействия гексаметилендиизоцианата с различными α-аминокислотами синтезированы и идентифицированы гексаметилен-бис [N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины].
2. Показано, что в сопоставимых условиях пути протекания и выходы конечных продуктов зависят от структуры аминокислот и их основностей. Электроннодонорные радикалы в аминокислотах увеличивают, а электроакцепторные - уменьшают скорости и выходы конечных продуктов реакции.
3. Разработаны методики синтеза и получены новые производные гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины] (водорастворимые соли, хлорангидриды, сложные эфиры, дипропаргильные эфиры и их металлопроизводные).
4. Методами элементного анализа, тонкослойной хроматографией, ИК-, ПМР-, масс-спектрометрии предложена структура полученных соединений.
5. Впервые проведено региоселективное нитрозирование гексаметилен-бис-[N,N¹-(карбоксиалкил) мочевины]. Показано, что при этом образуются 5- нитропроизводные.
6. Проведены биологические испытания новых синтезированных препаратов. Показано, что некоторые из них обладают гербицидными, росторегулирующими, бактерицидными и противовоспалительными свойствами.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Сулайманов Б.И., Махсумов А.Г. Синтез производных бис-мочевины, на основе алкилдиизоцианата и аминокислоты, изыскание среди них биологически активных соединений//Междун.журнал "НАУКА. ОБРАЗОВАНИЕ. ТЕХНИКА". -Ош, 2002.-№2.-С.37-41.
2. Бобаев И.Д., Сулайманов Б.И., Камалов Х., Махсумов А.Г. Нуклеофильное присоединение триптофана и метионина к гексаметиленди-изоцианату // Журн. Химия и фармация. – Ташкент, 2002. - № 2. - С.9-11.
3. Сулайманов Б.И., Махсумов А.Г., Бобаев И.Д., Убайдуллаева М.У. Реакция нитроирования гексаметилен-бис[N,N¹-3-(метилтио-1-карбокси-пропил) мочевины] // Химия и фармация. Ташкент, 2002. -№ 4. -С.23-25.
4. Бобаев И.Д., Сулайманов Б.И., Комолов Х., Махсумов А.Г. Реакции нуклеофильного присоединения триптофана // В книге: "Состояние и перспективы

развития органической химии в республике Казахстан". Алматы-Шымкент, 2002. –С.62-63.

5. Бобаев И.Д., Сулайманов Б.И., Махсумов А.Г., Хамраев А.Д. Синтез и исследование гексаметилен-бис-[3-(метионил)мочевин] и его биологическая активность// В книге: "Состояние и перспективы развития органической химии в республике Казахстан". Алматы-Шымкент, 2002. –С.64-66.

6. Махсумов А.Г., Сулайманов Б.И., Бобаев И.Д., Убайдуллаева М.У. Синтез дипропаргильных эфиров N,N¹- гексаметилен- α-уреидокарбонных кислот// В книге: "Состояние и перспективы развития органической химии в республике Казахстан". Алматы-Шымкент, 2002. –С.193-195.

7. Бобаев И.Д., Сулайманов Б.И., Махсумов А.Г., Комолов Х., Кутбидинов Х.К. Гексаметилендиизоцианат асосида бис-мочевинани янги хосилаларини синтези // Сборник трудов Республиканской научно-технической конференции "Актуальные проблемы химии и химической технологии". –Ташкент, 2002. –С.11-12.

8. Махсумов А.Г., Сулайманов Б.И., Бобаев И.Д. Синтез дипропаргильных эфиров N,N¹-гексаметилен- бис- [3-(тирозинил, фенилаланил)мочевин] и их превращения// Труды Республиканской научно-технической конференции "Актуальные проблемы химии и химической технологии".–Ташкент, 2002. –С. 43-45.

9. Махсумов А.Г., Сулайманов Б.И., Бобаев И.Д., Умаров А.А. Синтез и биологическая активность некоторых производных тиомочевин// Труды Республиканской научно-технической конференции "Актуальные проблемы химии и химической технологии". –Ташкент, 2002. –С. 49-51.

10. Махсумов А.Г., Сулайманов Б.И., Бобаев И.Д., Убайдуллаева М.У. Реакции взаимодействия гексаметилендиизоцианата с α-аминокислотами// Труды Республиканской научно-технической конференции "Актуальные проблемы химии и химической технологии". –Ташкент, 2002. –С. 51-54.

11. Бобаев И.Д., Сулайманов Б.И., Махсумов А.Г. Янги α-аминокислота хосилаларини лигандлик хоссалари. Актуальные проблемы аналитической химии. Респуб. научно-практ. конфер., посвящ. 70-летию акад. А.Г.Ганиева. Термез, 2002. С. 74.

12. Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., К.М. Мадатов, Сулайманов Б.И. Пропаргил тиоцианат ва пропаргил изотиоцианат изомер шаклларини аниклаш. Актуальные проблемы аналитической химии. Респуб. научно-практ. конфер., посвящ. 70-летию акад. А.Г.Ганиева. Термез, 2002. С. 74-79.

13. Махсумов А.Г., Сулайманов Б.И., Мадатов К.М. 2-окси-3,5-дихлор-3-карбоксиазобензол лигандни синтез ива антимикироб хоссалари. Актуальные проблемы аналитической химии. Респуб. научно-практ. конфер., посвящ. 70-летию акад. А.Г.Ганиева. Термез, 2002. С. 80.

14. Бобаев И.Д., Сулайманов Б.И., Махсумов А.Г. Уреид-ва тиоуреид хосилаларини тузилишини ИК-спектрлар анализлари. Актуальные проблемы аналитической химии. Респуб. научно-практ. конфер., посвящ. 70-летию акад. А.Г.Ганиева. Термез, 2002. С. 83.

15. Сулайманов Б.И., Махсумов А.Г., Бобаев И.Д., Мадатов К.М. Янги полуфункционал лигандларининг хосил булиши. Актуальные проблемы аналитической химии. Респуб. научно-практ. конфер., посвящ. 70-летию акад. А.Г.Ганиева. Термез, 2002. С. 162.

16. Сулайманов Б.И., Махсумов А.Г., Акунова Н.А., Бобаев И.Д., Убайдуллаева М. У. Синтез производных N,N¹-дизамещенных гексаметилен бис-(N-нитрозомочевин)// Сборник трудов Республиканской научно-практической конференции "Узбекистонда кимё таълими, фани ва технологияси" –Ташкент, 2002. –С. 118-120.

17. Махсумов А.Г., Сулайманов Б.И., Бобаев И.Д., Акунова Н.А., Хамраев А.Д. Синтез дипропиниловых эфиров производных симметричных бис-(мочевино-карбонных кислот)// Сборник трудов Республиканской научно-практической конференции "Узбекистонда кимё таълими, фани ва технологияси" –Ташкент, 2002. –С. 120-121.

18. Бобаев И.Д., Сулайманов Б.И., Акунова Н.А., Махсумов А.Г., Махсумова Н.А., Ишигов И.А. Микробиологик фаол мочевина хосилаларини синтези // Сборник трудов Республиканской научно-практической конференции "Узбекистонда кимё таълими, фани ва технологияси" –Ташкент, 2002.-С.122-123.

19. Бобаев И.Д., Сулайманов Б.И., Акунова Н.А., Махсумов А.Г. Лейцин ва изолейцинни гексаметиленди-изоцианатга нуклеофил бирикиши// Сборник трудов Республиканской научно-практической конференции "Узбекистонда кимё таълими, фани ва технологияси" –Ташкент, 2002.–С. 123-124

20. Сулайманов Б.И., Бобаев И.Д., Акунова Н.А., Махсумов А.Г., Махсумова Н.А. Биологик фаол бис-мочевина хосилаларини синтези // Сборник трудов Республиканской научно-практической конференции "Узбекистонда кимё таълими, фани ва технологияси" –Ташкент, 2002.–С. 124-125.

21. Бобаев И.Д., Сулайманов Б.И., Махсумов А.Г. Гексаметилен-диизоцианат асосида физиологик фаол мочевина хосилалари синтези// "Актуальные проблемы патологии и охраны окружающей среды".Ташкент, 2002. –С. 64-65.

22. Сулайманов Б.И., Акунова Н.А., Махсумов А.Г. Реакция гексаметилендиизоцианата с триптофаном и реакция нитрозиования полиметилена-бис-[3-(метонил)мочевин]// Научный журнал «ВЕСТНИК ОшГУ». Химия. Химическая технология. –Ош, 2003.-серия 5.-Вып.2. -С.99-103.

23. Махсумова Н.А., Сулайманов Б.И., Джураев А.Ж., Бобаев И.Д., Махсумов А.Г. Синтез исследований свойств производных N² N²-ди (гетероцикло) полиалкилен бис-мочевини// Научный журнал «ВЕСТНИК ОшГУ». Химия. Химическая технология. –Ош, 2003.-серия 5.-Вып.2. -С.103-106.

24. Сулайманов Б.И., Чориева Н.Б., Махсумов А.Г., Убайдуллаева М.М. Синтез гексаметилен-бис-карбаматов// «ВЕСТНИК ОшГУ», серия естественных наук. –Ош, 2003. -№ 6. –С. 116-118.

25. Сулайманов Б.И., Бобаев И.Д., Махсумова Н.А., Акунова Н.А. Синтез и противовоспалительная активность некоторых производных гексаметилен- бис-мочевини// Межрегиональная НТК, посвященная году Кыргызской государственности «Кыргызская государственность и проблемы межкультурного диалога» Сборник научных трудов. Ош, 2003 г. – С. 183-187.

26. Сулайманов Б.И., Акунова Н.А., Легкоева Г.А., Азизов Ю.Д., Сулайманов И.А. Синтез и исследование антибактериальных соединений // Международный журнал «Наука. Образование. Техника» –Ош, 2003. С. 75-77.

27. Сулайманов Б.И. Синтез и свойства производных α-аминокарбонных кислот и их биологическая активность. // Международный журнал «Наука. Образование. Техника» –Ош, 2003. С. 81-83.

Синтез, биологическая активность гексаметилен бис-мочевин и их производных.

02.00.03. Органическая химия

Ключевые слова: гексаметилендиизоцианат, α -аминокислоты, производные и нитросоединения гексаметилен-бис[(N,N')-(карбоксиалкил)мочевин], реакционная способность, структура, биологическая активность.

Объект исследования: гексаметилендиизоцианат, α -аминокислоты, производные гексаметилен- бис [N,N'-(карбоксиалкил) мочевин].

Цель работы: Синтез бис-мочевин и их производных, установление их структуры и изучение физико-химических свойств, определение их биологической активности.

Методы исследования: элементный анализ, ИК-, масс-, ПМР-спектрометрия.

Аппаратура: прибор ДЮМА, спектрометр UR-20, масс-спектрометр MX-1310, ПМР-спектрометр Varian XL-100-15, ТСХ- пластины "Silufol".

Впервые проведено систематическое исследование и установлен ряд закономерностей взаимодействия α -аминокислот с гексаметилендиизоцианатом. Разработаны новые методы синтеза производных бис-мочевин. Осуществлен синтез гексаметилен –бис [N,N'-(карбоксиалкил) мочевин] и изучены их химические превращения. Получены калиевые и натриевые соли, дихлорангидриды, сложные эфиры и их производные. Исследованы реакции нитрозирования гексаметилен-бис [N,N'-(карбоксиалкил) мочевин]. Синтезированы вещества, обладающие гербицидными, ростостимулирующими, бактерицидными и противовоспалительными свойствами.

Рекомендация по использованию: Результаты исследований могут быть использованы при синтезе различных производных изо-и диизоцианатов, для производства лекарственных и биологически активных соединений.

Область применения: медицина, ветеринария, сельское хозяйство.

КЫСКАЧА МАЗМУНУ

Сулайманов Бахтияр Исакович

Гексаметилен бис-мочевинанын жана анын туундуларынын синтезы, биологиялык активдүүлүгү

02.00.03- органикалык химия

Негизги сөздөр: гексаметилендиизоцианат, α -аминокислоталар, гексаметилен-бис[N,N'-(карбоксиалкил) мочевинанын] нитробиримелери жана алардын туундулары, реакцияга жөндөмдүүлүк, структура, биологиялык активдүүлүк.

Изилдөөнүн объектиси: гексаметилендиизоцианат, α -аминокислоталар, гексаметилен- бис [N,N'-(карбоксиалкил) мочевинанын] туундулары.

Изилдөөнүн максаты: Бис мочевина жана анын туундуларын синтездөө, алынган заттардын структураларын, физико- химиялык касиеттерин жана биологиялык активдүүлүктөрүн изилдөө.

Изилдөөнүн ыкмалары: элементтик анализ, ИК-, масс-, ПМР- спектрометрия .

Аппаратуралар: Дюма прибору, спектрометр UR-20, массспектрометр MX-1310, ПМР- спектрометр Varian XL-100 -15, ЖКХ методу («Silufol» пластинкасында көрүлдү).

Биринчи жолу α -аминокислоталар менен гексаметилендиизоцианаттын аракеттенүүсүндөгү пайда болгон заттар жана алардагы закон ченемдүүлүктөр

систематикалуу изилдөөлөр жүргүзүлдү. Бис-мочевинанын туундуларын синтездөөнүн жаңы методдору иштелип чыгылды. Гексаметилен- бис[N,N'-(карбоксиалкил) мочевинанын] синтези жана химиялык айлануулары изилденди. Гексаметилен-бис[N,N'-(карбоксиалкил) мочевинанын] калийдүү, натрийлүү туздары, дихлорангидридери, татаал эфирлери жана алардын туундулары алынды. Изилдөөлөрдүн натыйжасында гербициддик, өсүүнү стимулдаштыруучу, бактерициддик жана шамалдоого каршы касиеттерге ээ болгон заттар синтезделди.

Пайдалануу боюнча көрсөтмөлөр: изилдөөлөрдүн жыйынтык изо- жана диизоцианаттардын туундуларынын негизиндеги дары-дармектерди, биологиялык активдүү бирикмелерди синтездөөдө колдонууга болот.

Колдонуу аймагы: медицина, ветеринария, айыл чарбасы.

RESUME

Sulaimanov Bahtiyar Isakovich

The synthesis, biological activity of hexamethylene bis-ureas and their derivatives

02.00.03 - Organic chemistry

Key words: hexamethylenediisocyanate, α -aminoacids, derivatives and nitrocompounds of hexamethylene-bis[(N,N'-(carboxyalkyl) ureas], reaction ability, structure, biological activity.

Object of research: hexamethylenediisocyanate, α -aminoacids, derivatives of hexamethylene-bis[N,N'-(carboxyalkyl) urea].

Purpose of research: The synthesis of bis-ureas and their derivatives, the establishment of their structure and study of physico-chemical properties, the determination of their biological activity.

Methods of research: elemental analysis, IR-, mass-, PMR-spectrometry.

Equipment: DUMA-apparatus, UR-20 spectrometre, MX-1310 mass-spectrometre, Varian XL-100-15 PMR-spectrometre, "Silufol" TLC-plates.

First the systematic investigation was carried out and the row of dependences of α -aminoacids interaction with hexamethylenediisocyanate was established. New methods of synthesis of bis-ureas derivatives were developed. The synthesis of hexamethylene-bis[N,N'-(carboxyalkyl) ureas] was conducted and their chemical conversions were studied. The potassium and sodium salts, dichloroanhydrides, complex esters and their derivatives were obtained. The reactions of nitrozylation of hexamethylene-bis[N,N'-(carboxyalkyl) ureas] were investigated. The substances possessing herbicidal, growth stimulating, bactericidal and antiinflammatory properties, were synthesized.

Recommendations on using: The results of researches may be used at synthesis of different derivatives of isodiisocyanates, for manufacture of medicinal and biologically active compounds.

Field of using: medicine, veterinary, agriculture.

