

На правах рукописи

Покало Елена Ивановна

**Синтез, реакции восстановительного расщепления и
биологическая активность азотсодержащих
фурилзамещенных 1,3-дигетероциклопентанов**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

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

Уфа-1998

Работа выполнена на кафедре физики и ХНИЛ «УНИФЭТ»
Уфимского государственного нефтяного технического университета

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор Кантор Е.А.

Научный консультант: кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Хлебникова Т.Д.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор С.С.Злотский
кандидат химических наук
старший научный сотрудник
Шахова Ф.А.

Ведущее предприятие: Научно-исследовательский институт
гербицидов АН РБ

Защита состоится « 15 » декабря 1998 г. в 15 часов на заседании
Диссертационного совета Д 063.09.01 при Уфимском государственном нефтя-
ном техническом университете по адресу: 450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УГНТУ.

Автореферат разослан « 13 » ноября 1998 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
профессор



А.М.Сыркин

2008-4

27978-10

19131

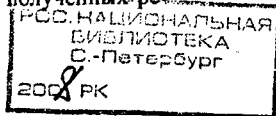
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ. Широкое распространение в природе соединений, содержащих аминокетальный фрагмент, разнообразие их реакций и простота получения привлекают внимание исследователей к азотсодержащим гетероаналогам ацеталей. Среди соединений этого ряда выявлены химиотерапевтические средства, а также эффективные фунгициды, бактерициды, регуляторы роста растений. В то же время известна высокая биологическая активность соединений, содержащих фурильный заместитель. Это дает основание считать актуальными исследования по изучению способов синтеза, строения, химических свойств и биологической активности 2-(фурил-2)-1,3-оксаза- и 2-(фурил-2)-1,3-дизазициклоалканов.

Известно, что реакции восстановительного расщепления ацеталей и их гетероаналогов позволяют получить их разнообразные ациклические производные, зачастую превосходящие предшественников по полезным свойствам. В связи с этим изучение взаимодействия 2-(фурил-2)-1,3-оксаза- и 2-(фурил-2)-1,3-дизазициклоалканов с реактивами Гриньяра и триэтилсиланом является весьма перспективным. Значительный интерес представляет использование в реакциях новых металлокомплексных катализаторов, позволяющих добиться повышения выхода образующихся продуктов.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематическим планом НИР УГНТУ по единому заказу-наряду Госкомвуза (1996-98 гг.), по инновационной научно-технической программе «Реактив» (Приказ Министерства общего и профессионального образования РФ № 270 от 26.02.97) и в рамках Федеральной целевой программы «Государственная поддержка интеграции высшего образования и фундаментальной науки на 1997-2000 гг».

ЦЕЛЬ РАБОТЫ заключается в разработке методов синтеза азотсодержащих 2-(фурил-2)-1,3-дигетероциклоалканов, исследовании их реакций с реактивами Гриньяра и триэтилсиланом, изучении взаимосвязи «структура-активность» методами компьютерной химии и сопоставлении полученных ре-



зультатов с экспериментальными данными по биологической активности синтезированных соединений.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. В результате взаимодействия N-алкилированных аминоспиртов и диаминов с фурфуролом синтезирован ряд ранее не описанных азотсодержащих фурилзамещенных 1,3-дигетероциклоалканов. Из эпихлоргидрина и фурилсодержащих оснований Шиффа синтезированы новые 2-(фурил-2)-5-хлорметил-1,3-оксазациклопентаны. Впервые в качестве катализатора этой реакции применен дициклопентадиенилцирконийдихлорид. Установлено, что взаимодействие 2-(фурил-2)-1,3-оксаза- и 2-(фурил-2)-1,3-диазациклоалканов с реактивами Гриньяра, в том числе в присутствии каталитических добавок приводит к фурилсодержащим ациклическим аминоспиртам и диаминам, образующимся с высокими выходами и селективностью. Взаимодействием 2-(фурил-2)-1,3-оксазациклопентанов с триэтилсиланом получен ряд новых фурилсодержащих силиловых эфиров аминоспиртов. Проведены расчеты геометрического и орбитального строения исследуемых гетероциклических соединений. Для синтезированных циклических и ациклических соединений проведено исследование связи «структура-активность» методами компьютерной химии.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАБОТЫ. Разработаны удобные и селективные методы, позволяющие получать 2-(фурил-2)-1,3-оксаза- и 2-(фурил-2)-1,3-диазациклопентаны с выходами 90-97 % и ациклические производные соединений этого ряда с выходами 19-96 %. В результате проведенных испытаний установлено, что из числа 22 испытанных соединений, практически все обладают тем или иным видом биологической активности – гербицидной, рострегулирующей, фунгицидной, бактерицидной и противовирусной.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Результаты работы докладывались на международной научно-технической конференции «Перспективные химические технологии и материалы», Пермь, 1997 г.; II международном симпозиуме молодых ученых, аспирантов и студентов, Москва, 1998 г.; XVI Менделеевском съезде

по общей и прикладной химии, Санкт-Петербург, 1998 г.; IX Всероссийской конференции по химическим реактивам «Реактив-96», Уфа-Краснодар, 1996 г.; X Всероссийской конференции по химическим реактивам «Реактив-97», Москва-Уфа, 1997 г.; Научно-практической конференции «Наукоемкие технологии товаров народного потребления», Ульяновск, 1997 г.; VII Всероссийской студенческой научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», Екатеринбург, 1997 г.; а также республиканских и межвузовских конференциях.

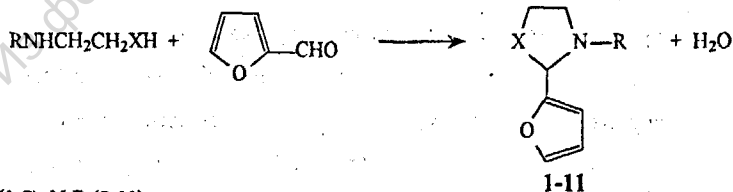
ПУБЛИКАЦИИ. По теме диссертации опубликовано 2 статьи, 15 тезисов докладов, получено решение о выдаче патента РФ на изобретение.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ РАБОТЫ. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, приложений, изложена на ~~100~~ ¹⁰⁰ страницах текста и содержит 35 таблиц, 14 рисунков и 154 ссылки на публикации отечественных и зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез 2-(фурил-2)-1,3-дигетероциклопентанов взаимодействием замещенных аминоспиртов и диаминов с фурфуролом

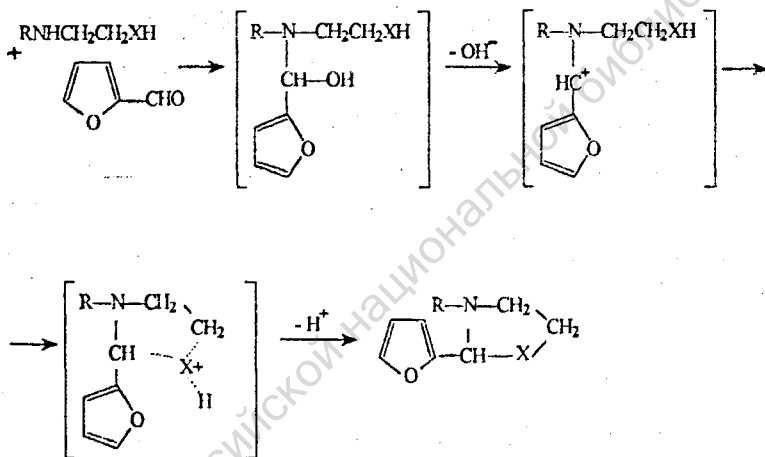
2-(фурил-2)-1,3-дигетероциклопентаны синтезированы из предварительно полученных N-алкиламиноэтанолов и 1,2-ди(алкиламино)этанов и фурфурола:



X=O (1-7); N-R (8-11)

R=C₃H₇ (1,8); i-C₃H₇ (2,9); C₄H₉ (3,10); i-C₄H₉ (4,11); C₂H₅ (5); C₅H₁₁ (6); цикло-C₆H₁₁ (7)

Установлено, что 2-(фурил-2)-1,3-дигетероциклопентаны могут быть получены при комнатной температуре за 5-10 мин. в отсутствии растворителя и катализатора. Реакция протекает одинаково легко как при использовании в качестве реагентов N-алкилированных аминоспиртов, так и N,N-диалкилэтилендиаминов. Природа и разветвленность заместителей при атоме азота также практически не оказывает влияния на выход продуктов конденсации (I-11), составляющий 90-97 %. Можно предположить, что реакция протекает следующим образом:



На примерах получения 2-(фурил-2)-3-бутил-1,3-оксазациклопентана (3) и 2-(фурил-2)-1,3-динизобутил-1,3-дизазициклопентана (11) исследована зависимость их выхода от соотношения реагентов и температуры реакции (рис. 1 и 2).

Полученные результаты позволяют рекомендовать для синтеза 2-(фурил-2)-1,3-дигетероциклопентанов следующие условия реакции: эквимолярное соотношение реагентов, температура 18-25 °С для 1,3-оксазациклопентанов и 12-30 °С для 1,3-дизазициклопентанов. В этих условиях соединения (I-11) образуются с выходом 90-97 %.

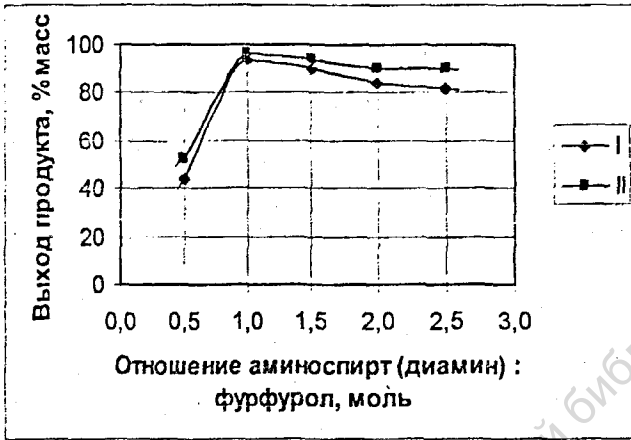


Рис. 1. Влияние соотношения реагентов на выход продуктов конденсации аминокспиртов и диаминов с фурфуролом (при 20 °С за 10 мин).

I – 2-(фурил-2)-3-бутил-1,3-оксазациклопентан (3);

II – 2-(фурил-2)-1,3-диизобутил-1,3-дiazациклопентан (11)

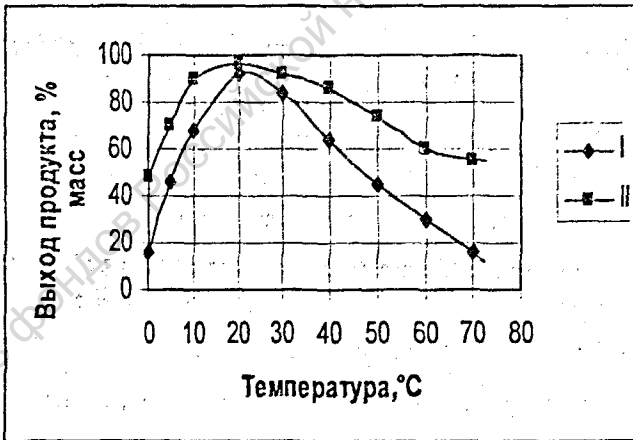


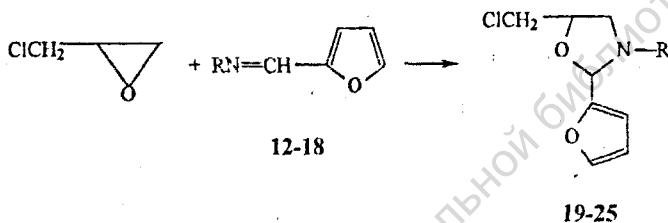
Рис. 2. Влияние температуры на выход продуктов конденсации аминокспиртов и диаминов с фурфуролом (за 10 мин.)

I – 2-(фурил-2)-3-бутил-1,3-оксазациклопентан (3);

II – 2-(фурил-2)-1,3-диизобутил-1,3-дiazациклопентан (11)

2. Реакция фурилсодержащих оснований Шиффа с эпихлоргидрином

Один из возможных методов синтеза фурилзамещенных 1,3-оксазациклопентанов может основываться на реакции фурилсодержащих оснований Шиффа с оксиранами. Нами исследовано взаимодействие с эпихлоргидрином фурфурилиден(алкил)аминов, синтезированных взаимодействием первичных аминов с фурфуролом:



R = C_3H_7 (12, 19); i- C_3H_7 (13, 20); C_4H_9 (14,21); i- C_4H_9 (15,22);
t- C_4H_9 (16,23); C_5H_{11} (17,24); C_6H_5 (18, 25)

Реакция протекает региоспецифично, с образованием только 5-хлорметил-2-(фурил-2)-1,3-оксазациклопентанов (19-25).

Осуществить реакцию без катализатора или в присутствии эфирата трехфтористого бора не удается. Предпринята попытка повышения выхода продуктов реакции за счет использования как традиционного катализатора - четыреххлористого олова, так и металлокомплексного катализатора - дициклопентаденилцирконийдихлорида (ДЦПД). Применение в качестве катализатора ДЦПД позволяет повысить выход соединений (19-25) до 25-30 % (табл.3).

Единственным растворителем из испытанных нами, позволяющим добиться удовлетворительного выхода продуктов, является четыреххлористый углерод (табл.3).

Таблица 3

Условия и результаты взаимодействия оснований Шиффа с эпихлоргидрином

R	Катализатор	Выход 1,3-оксазациклопентанов . %				
		Без раств.	CCl ₄	1,4-диоксан	Этанол	Этанол-бензол (1:1)
C ₂ H ₅	Без катал.	40; 5; 0*	60; 6; 2	60; 8; 0	60; 8; 0	60; 6; 0
	SnCl ₄	5-20; 3; 5	5-20; 3; 15	5-20; 3; 1	5-20; 3; 0	5-20; 3; 4
	ДЦПД	5-20; 2; 7	5-20; 2; 26	5-20; 2; 4	5-20; 2; 0	5-20; 2; 0
	BF ₃ Et ₂ O	5-20; 2; 2	5-20; 4; 0	5-20; 4; 0	5-20; 4; 0	5-20; 4; 0
C ₃ H ₇	Без катал.	40; 5; 0	60; 5; 1	60; 5; 0	60; 5; 0	60; 5; 1
	SnCl ₄	5-20; 3; 4	5-20; 3; 12	5-20; 3; 1	5-20; 3; 0	5-20; 3; 5
	ДЦПД	5-20; 2; 8	5-20; 2; 28	5-20; 2; 3	5-20; 2; 1	5-20; 2; 1
i-C ₃ H ₇	SnCl ₄	-	5-20; 3; 10	-	-	-
	ДЦПД	-	5-20; 3; 24	-	-	-
C ₄ H ₉	SnCl ₄	-	5-20; 3; 12	-	-	-
	ДЦПД	-	5-20; 3; 30	-	-	-
i-C ₄ H ₉	SnCl ₄	-	5-20; 3; 11	-	-	-
	ДЦПД	-	5-20; 3; 22	-	-	-
t-C ₄ H ₉	SnCl ₄	-	5-20; 3; 6	-	-	-
	ДЦПД	-	5-20; 3; 15	-	-	-
C ₅ H ₁₁	SnCl ₄	-	5-20; 3; 13	-	-	-
	ДЦПД	-	5-20; 3; 26	-	-	-
C ₆ H ₅	SnCl ₄	-	5-20; 3; 63	-	-	-
	ДЦПД	-	5-20; 3; 6	-	-	-

* - приведены: температура, °С; время, ч; выход, %.

Заметное влияние на выход продуктов реакции оказывает порядок смешения реагентов. Так, при использовании в качестве катализатора SnCl₄ больший выход продукта достигается при добавлении раствора катализатора к заранее приготовленной охлажденной смеси эпихлоргидрина и основания Шиффа. В то же время при проведении реакции в присутствии ДЦПД больший выход достигается при добавлении основания Шиффа к раствору эпихлоргидрина в CCl₄, содержащему ДЦПД. Полученные экспериментальные факты можно объяснить, предполагая, что в случае SnCl₄ в образовании активного комплекса с катализатором участвует основание Шиффа (схема А), тогда как для ДЦПД возможно образование переходного состояния с участием кислорода оксиранового цикла (схема Б):

Схема А:

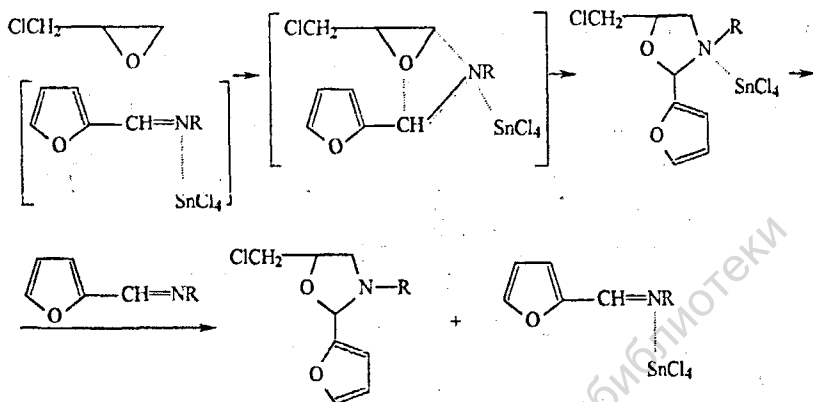
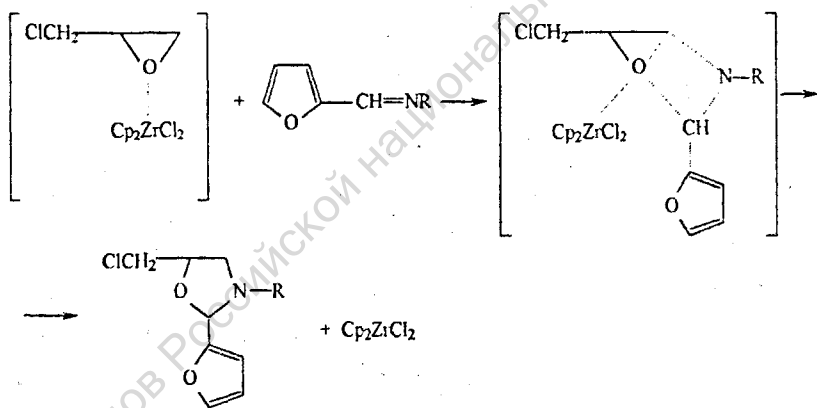


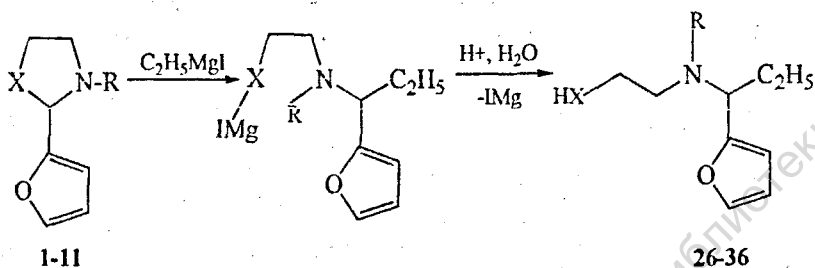
Схема Б



3. Восстановительное расщепление 2-(фурил-2)-1,3-окса- и 1,3-дiazациклопентанов реактивами Гриньяра

Из опубликованных данных следует, что взаимодействие 1,3-оксазациклоалканов с реактивами Гриньяра изучено достаточно подробно. Сведения о расщеплении реактивами Гриньяра азотсодержащих 1,3-дигетероциклоалканов, содержащих фурильный фрагмент, в литературе не обнаружены. Нами установлено, что при взаимодействии соединений (1-11) с реактивами Гриньяра

происходит раскрытие цикла по связи углерод-гетероатом аминоацетального фрагмента с образованием соответствующих фурилсодержащих аминоспиртов (26-32) или диаминов (33-36) :

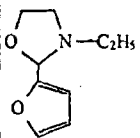
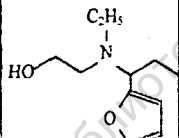
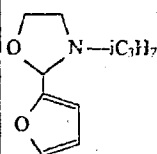
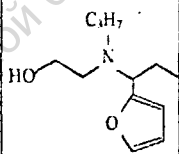
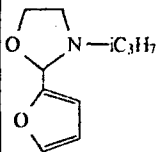
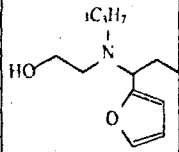
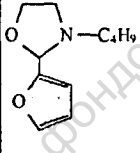
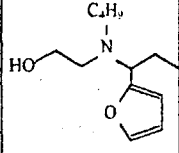
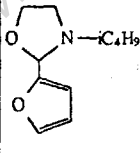
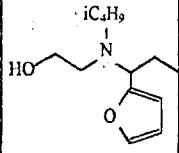


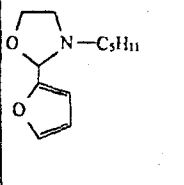
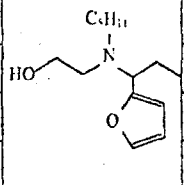
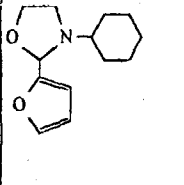
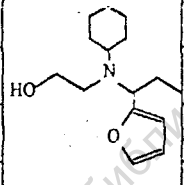
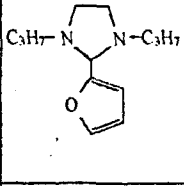
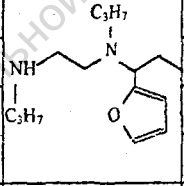
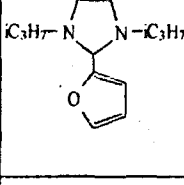
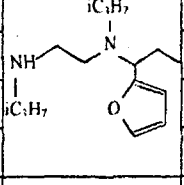
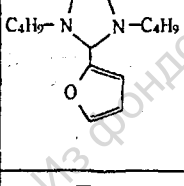
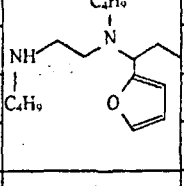
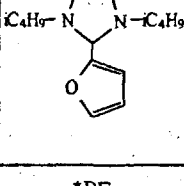
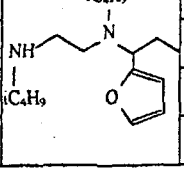
X = O (26-32), N (33-36); R = C₃H₇ (26, 33), i-C₃H₇ (27,34);
C₆H₅ (28, 35); i-C₄H₉ (29, 36); C₂H₅ (30); C₅H₁₁ (31); C₆H₁₁ (32)

Установлено, что в результате реакции происходит хемиоспецифическое расщепление аминоацетального фрагмента O-C-N по связи C-O. Связь C-N при этом не затрагивается. В то же время результаты взаимодействия 1,3-дiazacycloalkанов с реактивом Гриньяра свидетельствуют о принципиальной возможности расщепления связи C-N в условиях реакции. Продукты расщепления фурильного фрагмента в реакционной смеси ни в одном случае не обнаружены.

Из приведенных данных (табл.5) видно, что в отсутствие катализатора проведение реакции в кипящем диэтиловом эфире не позволяет добиться удовлетворительного выхода продуктов даже при использовании трехкратного избытка реактива Гриньяра. Прием замены растворителя (эфир-бензол) позволяет повысить температуру реакции с 35 до 80 °С и оказывается весьма эффективным при расщеплении 1,3-оксазациклоалканов (1-7) - время реакции составляет 3 ч, выход продуктов близок к количественному. В то же время для 1,3-дiazacycloalkанов (8-11) и эти условия являются недостаточно жесткими. Даже при 6-часовом кипячении в бензоле конверсия исходных соединений не превышает 15-20 %.

Условия и результаты взаимодействия 2-(фурил-2)-1,3-оксаза- и 2-(фурил-2)-1,3-дизазиклоалканов с этилмагнийиодидом

Соединение	Соотношение РГ*:ДГШ	Катализатор, (% моль)	Растворитель	Время, ч	Продукт реакции	Выход, %
	3:1	-	эфир	24		19
	3:1	-	бензол	3		96
	1:1	ZnBr ₂ (2)	эфир	2,5		97
	1:1	Cp ₂ ZrCl ₂ (1)	эфир	1		97
	3:1	-	эфир	24		16
	3:1	-	бензол	3		94
	1:1	ZnBr ₂ , (2)	эфир	3		96
	1:1	Cp ₂ ZrCl ₂ , (1)	эфир	1		97
	3:1	-	эфир	24		15
	3:1	-	бензол	3		92
	1:1	ZnBr ₂ (2)	эфир	3,5		94
	1:1	Cp ₂ ZrCl ₂ (1)	эфир	1		98
	3:1	-	эфир	24		18
	3:1	-	бензол	3		96
	1:1	ZnBr ₂ , (2)	эфир	3		94
	1:1	Cp ₂ ZrCl ₂ , (1)	эфир	1		99
	3:1	-	эфир	24		16
	3:1	-	бензол	3		95
	1:1	ZnBr ₂ , (2)	эфир	3		96
	1:1	Cp ₂ ZrCl ₂ , (1)	эфир	1		98

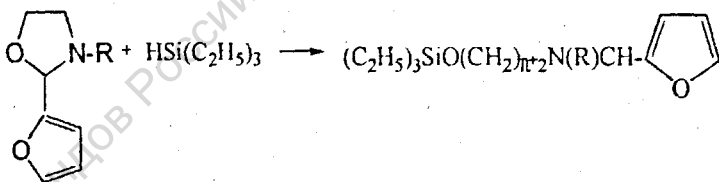
	3:1	-	эфир	24		16
	3:1	-	бензол	3		96
	1:1	ZnBr ₂ , (2)	эфир	3		95
	1:1	Cp ₂ ZrCl ₂ , (1)	эфир	1		97
	3:1	-	эфир	24		16
	3:1	-	бензол	3		94
	1:1	ZnBr ₂ , (2)	эфир	4		92
	1:1	Cp ₂ ZrCl ₂ , (1)	эфир	1		97
	3:1	-	эфир	24		2
	3:1	-	бензол	6		13
	1:1	ZnBr ₂ , (2)	эфир	4		3
	3:1	Cp ₂ ZrCl ₂ , (1)	бензол	6		21
	3:1	-	эфир	24		1
	3:1	-	бензол	6		11
	3:1	ZnBr ₂ , (2)	бензол	6		1
	3:1	Cp ₂ ZrCl ₂ , (1)	эфир	6		19
	3:1	-	эфир	24		2
	3:1	-	эфир	6		12
	3:1	ZnBr ₂ , (2)	бензол	6		2
	3:1	Cp ₂ ZrCl ₂ , (1)	эфир	6		22
	3:1	-	эфир	24		2
	3:1	-	бензол	6		15
	3:1	ZnBr ₂ , (2)	бензол	6		0
	3:1	Cp ₂ ZrCl ₂ , (1)	бензол	6		24

*РГ - реактив Гриньяра, ДГЦП - дигетероциклопентан

Использование бромида цинка в качестве каталитической добавки при расщеплении 1,3-оксазациклоалканов (1-7) позволяет проводить реакцию в кипящем эфире при эквимолярном соотношении реагентов, при этом выход аминоспиртов за 3-4 ч превышает 90 %. Аналогичные результаты достигаются и при использовании ДЦПД, при этом удается сократить время реакции в 2,5-4 раза. В то же время, при расщеплении 1,3-диазацicloалканов (8-11) использование $ZnBr_2$ оказывается совершенно неэффективным (не выше 3 %). В присутствии ДЦПД удается при 6-часовом кипячении в бензоле повысить выход диаминов (33-36) до 25 % (табл.5).

4. Взаимодействие 2-(фурил-2)-1-окса-3-азацicloалканов с триэтилсиланом

Исследовано взаимодействие 2-(фурил-2)-1-окса-3-азацicloалканов с триэтилсиланом в присутствии хлорида и иодида цинка и восстановленного никеля. Установлено, что основными продуктами реакции являются 1-триэтилсилокси-2-(N-алкил-N-фурифуриламино)этаны, образующиеся в результате расщепления аминоацетального фрагмента гетероцикла по связи C-O:



1-7

37-43

R = C_2H_5 (37); C_3H_7 (38); *i*- C_3H_7 (39); C_4H_9 (40); *i*- C_4H_9 (41); C_5H_{11} (42); C_6H_{11} (43).

В присутствии галогенидов цинка при температуре 130 °С выход продуктов не превышает 25 % при практически полной конверсии исходных соединений. Попытка осуществить реакцию в более мягких условиях (при температуре 100 °С) не привела к повышению выхода целевых продуктов (37-43) (табл.6).

Условия и результаты взаимодействия соединений (1-7) с триэтилсиланом

R	Катализатор	Температура, °C	Время, ч	Конверсия, %		Выход продуктов, %
				ОАЦП*	HSi(C ₂ H ₅) ₃	
C ₂ H ₅	ZnCl ₂	100	6	40	29	9
	ZnCl ₂	130	4	100	78	27
	ZnCl ₂	100	6	47	33	11
	ZnI ₂	130	6	98	74	24
	Ni	100	6	16	12	9
	Ni	130	4	100	33	29
	Ni	150	1,5	100	13	9
C ₃ H ₇	ZnCl ₂	100	6	45	31	12
	ZnCl ₂	130	3	99	75	23
	ZnI ₂	130	5	100	79	21
	Ni	100	6	18	13	11
	Ni	130	4	100	31	28
	Ni	150	1	100	11	8
i-C ₃ H ₇	ZnCl ₂	100	8	48	34	10
	ZnCl ₂	130	4	100	88	24
	ZnI ₂	130	6	98	74	27
	Ni	100	6	20	14	12
	Ni	130	4	100	33	29
C ₄ H ₉	ZnCl ₂	100	6	42	29	11
	ZnCl ₂	130	3	100	72	21
	ZnI ₂	130	6	100	81	23
	Ni	130	3	100	33	26
i-C ₄ H ₉	ZnCl ₂	130	4	100	80	21
	ZnI ₂	130	6	99	71	24
	Ni	130	4	100	30	24
C ₅ H ₁₁	ZnCl ₂	130	3	100	84	22
	ZnI ₂	130	6	99	79	25
	Ni	130	3	100	36	31
C ₆ H ₁₁	ZnCl ₂	130	3	100	86	23
	ZnI ₂	130	5	98	81	26
	Ni	130	3	100	29	23

Использование восстановленного никеля в качестве катализатора не дает значительного эффекта. Выход продуктов в большинстве случаев не превышает 30 %. Не удастся и снизить температуру реакции за счет применения никелевого катализатора. Понижение температуры до 100 °С или повышение до 150 °С приводит к снижению выхода продукта. При пониженной температуре это происходит за счет снижения скорости реакции, уменьшения конверсии исходного соединения, при повышенной - за счет осмоления исходного 1-окса-3-азациклопентана. Однако, проведение реакции в присутствии восстановленного никеля позволяет создать нейтральную среду, избежать образования побочных продуктов, связанного с гидролизом исходных соединений и облегчить процесс выделения 1-триэтилсилокси-2-(N-алкил-N-фурфуриламино)этанов.

Следует отметить, что соединения (37-43) синтезированы впервые.

5. Геометрические, энергетические параметры и электронная структура 2-(фурил-2)-1,3-дигетероциклоалканов

Для вычислений использовали метод AM-1 (UNF), основанный на приближении NDDO, который достаточно адекватно передает геометрические и энергетические параметры подобных молекул. Оптимизация геометрии проводилась методом Polak-Ribiere.

Для 2-(фурил-2)-1,3-оксазациклопентана (I), 2-(фурил-2)-3-метил-1,3-оксазациклопентана (II), 2-(фурил-2)-3-пропил-1,3-оксазациклопентана (III) были рассчитаны энантиомерные структуры с аксиальным (а) и экваториальным (е) положением фурильного заместителя, а также конформеров, образующихся при вращении плоскости фуранового кольца вокруг связи C(2)-C(2').

Рассчитаны величины теплот образования соединений (I-III) (ΔH_f), их полные энергии (E) и дипольные моменты μ (D) (табл.7).

Расчетные величины энергетических параметров
2-(фурил-2)-1,3-оксазациклопентанов

Соединение	ΔH_f , ккал/моль	E, ккал/моль	μ, D
I a(1)	-27,9	-1925,1	1,89
I a(2)	-26,8	-1924,1	1,56
I e(1)	-24,3	-1921,6	1,12
I e(2)	-26,7	-1924,0	2,04
II a(1)	-20,3	-2192,7	1,49
II a(2)	-20,9	-2193,3	1,74
II e(1)	-20,4	-2192,7	1,73
II e(2)	-20,9	-2193,2	1,84
III a(1)	-30,9	-2753,4	1,46
III a(2)	-31,0	-2753,6	2,30
III e(1)*	-33,1	-2755,6	1,40
III e(2)**	-33,7	-2756,2	1,80

* (1) – атом кислорода фурильного заместителя развернут в сторону атома азота гетероцикла

** (2) – атом кислорода фурильного заместителя развернут в сторону атома кислорода гетероцикла

Полученные данные свидетельствуют о том, что из числа рассчитанных конформаций модельных соединений ни одна не может быть рассмотрена как преобладающая, что подтверждается спектрами ЯМР.

6. Определение взаимосвязи «структура-активность» синтезируемых соединений методами компьютерной химии

Для синтезированных 2-(фурил-2)-1,3-дигетероциклопентанов и их ациклических производных исследована зависимость «структура-фунгицидная активность», по результатам которой сформированы математические модели рас-

* Автор выражает благодарность проф. Тюриной Л.А. за предоставленную возможность использования необходимого программного обеспечения и помощь в обсуждении результатов этого раздела.

познания. На основании информации о строении химических соединений и их биологического действия создан так называемый «массив обучения», состоящий из 325 соединений, проверенных на фунгицидную активность (165 активных и 160 неактивных). Математическая модель распознавания фунгицидной активности представляет собой уравнение логического типа, в котором параметрами служат непосредственно структурные фрагменты. В табл. 8 представлены некоторые признаки решающего набора математической модели распознавания, с помощью которого по специальным алгоритмам классификации, используемым в компьютерной системе SARD осуществляется распознавание фунгицидной активности по биотестам, заложенным при создании этой модели. Совокупность положительных признаков характеризует соединения, обладающие фунгицидной активностью, отрицательные признаки характеризуют неактивные соединения. Предназначение решающего набора – удовлетворительно классифицировать (распознавать по активности) структуры на этапе обучения и далее прогнозировать активность экзаменационных структур.

Таблица 8

Некоторые признаки решающего набора фунгицидной активности

№	Содержание признака	Информативность
1	(-CN)	0,170
2	(CCl ₃) V (>CH-)	0,146
3	{(-CH ₂ -) - (-CH ₂ het-) - (-O-)}	0,140
4	(CCl ₂)	0,110
5	(Sn)	0,110
6	(-NH-) N 150* V (-CH ₃)	-0,207

V – знак дизъюнктивного сочетания фрагментов «ИЛИ»

* - номер цикла

Результаты классификации соединений обучения и экзамена показывают, что уровень распознавания достаточно высокий (73-83 %) и полученное правило может быть использовано для последующего прогнозирования фунгицидной активности. Прогнозируемая активность исследованных нами соединений подтверждаются экспериментальными данными (табл.9).

Таблица 9

Сопоставление данных компьютерного прогноза по определению фунгицидной активности синтезированных соединений с экспериментальными

Соединение	Эксперим. данные подавл. мицеллия <i>Xantomonas malv.</i> , %	Данные прогноза	
		по геометрии	по голосованию
3-аза-3-бутил-4-(фурил-2)-гексан-1-ол	100	активн.	активн.
(2-фурил-2)-3-бутил-1,3-оксазациклопентан	100	активн.	нераспозн.
3-аза-3-пропил-4-(фурил-2)-гексан-1-ол	53	активн.	нераспозн.
тирам (эталон)	100	активн.	активн.

Кроме прогностической модели получены оценки влияния фрагментов (их сочетаний) на фунгицидную активность. Так, оксазолидиновый цикл входит в число признаков оказывающих наибольшее положительное влияние на данный вид биологической активности. Эти оценки могут быть использованы для предварительной ориентации при последующих синтезах.

7. Возможности практического применения синтезированных соединений

В результате испытаний бактерицидной активности 2-(фурил-2)-1,3-диазациклопентанов и их ациклических производных, проведенных в НПО «Биоцид», установлена высокая степень подавления ими жизнедеятельности сульфатвосстанавливающих бактерий, обитающих в заводняемых нефтяных пластах (табл. 10).









Таблица 10

Бактерицидная активность реагентов по отношению к СВБ

Соединение	Концентрация реагента, мг/м ³					
	100	200	300	500	750	1000
2-(фурил-2)-1,3-диизобутил-1,3-оксазациклопентан	+	+	+	-	-	-
2-(фурил-2)-1,3-дипропил-1,3-оксазациклопентан	+	+	+	+	-	-
3-(фурил-2)-4,7-диаза-4-изобутилдекан	+	+	+	+	+	-
3-(фурил-2)-4,7-диаза-4-п-ропилдекан	+	+	+	+	+	-

Таблица II

Гербицидная и рострегулирующая активность синтезированных соединений (данные НИИХСЭР, г.Москва)

Соединение	Гербицидная активность				Рострегулирующая активность				Фунгицидная активность			
	торможение (-), стимуляция (+), % к контролю								подавление роста мицеллия, %			
	редис		пшеница		редис		пшеница		Xantomonas malv.	Fusarium gram.	Helminthosporium sat.	Penicillium sp.
	ко-рень	гипокотиль	ко-рень	колеоптиль	ко-рень	гипокотиль	ко-рень	колеоптиль				
Контроль	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Эталон	-80	-67	-86	-67	+14	-6	+17	+6	97	98	100	97
$C_3H_7NCH_2CH_2N=CH-$ 	-54	-47	-16	+6	-56	-25	-39	-10	45	6	19	54
$C_4H_9NCH_2CH_2N=CH-$ 	-68	-60	-17	-3	+7	+19	+13	+6	27	6	19	62
 - $NCH_2CH_2N=CH-$ 	-68	-67	-16	+6	+3	+13	+5	-6	18	19	26	69
iC_4H_9-N  - $N-iC_4H_9$ 	-39	-40	-7	-6	-33	-12	+17	+12	36	49	42	31
$Et_3SiOCH_2CH_2NCH$ $CH_2CH_2CH_3$ 	-23	-27	-10	+18	+7	+19	+2	+9	36	15	16	0
$Et_3SiOCH_2CH_2NCH$ C_4H_9 	-17	-13	0	+12	+17	+100	+13	+12	18	8	35	31

В НИИХЭСР (г. Москва) проведены эксперименты по определению гербицидной, и рострегулирующей активности синтезированных соединений. В качестве тест-объектов выбраны редис и пшеница. Учет результатов действия проводили по двум показателям: длина корня и колесоптиля (пшеница) или гипокотыля (редис). Фунгицидная активность оценивалась по подавлению колоний наиболее распространенных патогенных грибов. В качестве эталонов выбраны харнес (для гербицидов), 5-этил-5-гидроксиметил-2-(фурил-2)-1,3-диоксан (для регуляторов роста), тирам и ТМГД (для фунгицидов).

Из приведенных данных (табл. 11) видно, что наиболее эффективными из потенциальных гербицидов являются основания Шиффа, синтезированные взаимодействием *N*-изобутил- и *N*-циклогексилэтилендиаминов с фурфуролом. Из регуляторов роста лучшие результаты дало применение фурилсодержащего силилового эфира *N*-бутил-*N*-фурфуриламиноэтанола.

Установлено, что все соединения обладают определенной фунгицидной активностью, особенно (2-фурил-2)-1,3-диизобутил-1,3-диазациклопентан, который сдерживал развитие колоний гриба *Fusarium gram* в течение 6 дней.

Выводы

1. Осуществлен синтез ряда 2-(фурил-2)-1,3-оксаза- и 2-(фурил-2)-1,3-диазациклопентанов взаимодействием *N*-алкиламиноэтанолов и 1,2-ди(алкиламино)этанов с фурфуролом при комнатной температуре и эквимольном соотношении реагентов в отсутствие катализаторов и растворителей. Выход синтезированных гетероциклических соединений составляет 90-97 %.

2. Взаимодействие фурилсодержащих оснований Шиффа с эпихлоргидрином приводит к образованию 2-(фурил-2)-5-хлорметил-1,3-оксазациклопентанов в присутствии цикlopентадиенилцирконийдихлорид как катализатора, с выходом на 10-15 % выше по сравнению с использованием традиционного катализатора SnCl_4 .

3. В результате взаимодействия 2-(фурил-2)-1,3-оксазациклопентанов с трехкратным избытком реактива Гриньяра при температуре 35-80 °С в условиях

замены растворителя (эфир-бензол) за 3 часа образуются фурилсодержащие аминоспирты – продукты хемиоспецифичного расщепления соединений по связи C(2)-O с выходами 94-97 %. 2-(Фурил-2)-1,3-дiazаациклопентаны расщепляются реактивами Гриньяра по связи C(2)-N с образованием фурилсодержащих диаминов с выходом 11-15 % за 6 часов.

4. Использование в реакции 2-(фурил-2)-1,3-дигетероциклопентанов с реактивами Гриньяра каталитических добавок – бромида цинка и дициклопентадиенилцирконийдихлорида, - позволяет получать фурилсодержащие аминоспирты при эквимольном соотношении реагентов при температуре 35 °C за 1-4 ч с выходом 94-97 %. Выход фурилсодержащих диаминов составляет 19-24 % за 6 ч при мольном отношении реагентов 1:3.

5. Реакцией 2-(фурил-2)-1,3-оксазациклопентанов с триэтилсиланом в присутствии галогенидов цинка и восстановленного никеля синтезированы при 130 °C за 3-4 ч с выходом 20-30 % 1-триэтилсилокси-2-(N-алкил-N-фурифурфурил)аминоэтаны – продукты хемиоспецифичного расщепления оксазациклопентанового фрагмента молекулы по связи C(2)-O.

6. Методами компьютерной химии выявлена зависимость биологической активности соединений от их строения. При помощи созданной прогностической модели прогнозированы фунгицидная и другие виды активности (гербицидная, антигельминтная) для синтезированных фурилсодержащих соединений.

7. Установлено, что 2-(фурил-2)-1,3-оксазациклопентаны, фурилсодержащие основания Шиффа, ациклические аминоспирты и диамины проявляют гербицидную, рострегулирующую, фунгицидную, бактерицидную и противовирусную активность.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях

1. Хлебникова Т.Д., Мельнишкая Г.А., Покало Е.И. Определение рострегулирующей активности 2-(фурил-2)-1,3-диоксациклоалканов, их гетероаналогов и ациклических производных. //Тр. IX Всероссийск. конф. по хим. реактивам.- Уфа-Краснодар.-1996.-с.59.
2. Покало Е.И., Хлебникова Т.Д., Кантор Е.А. Разработка технологии синтеза новых фунгицидных и бактерицидных препаратов на основе азотсодержащих 2-(фурил-2)-1,3-дигетероциклоалканов и их ациклических производных. //Тез. докл. Научно-практич. конф. «Наукоемкие технологии товаров народного потребления.-Ульяновск.-февраль, 1997.-с.28.
3. Покало Е.И., Хлебникова Т.Д. Реакции восстановительного расщепления насыщенных азотсодержащих гетероциклов на основе фурфурола. //VII Всеросс. студенч. научн. конф. «Проблемы теоретической и экспериментальной химии».-Екатеринбург.-март, 1997.-с.121.
4. Покало Е.И., Хлебникова Т.Д., Кантор Е.А. Новые перспективные протравители семян на основе насыщенных азотсодержащих гетероциклов. //Всеросс. конф. «Перспективные химические технологии и материалы».-Пермь.-май,1998.-с. 15-16.
5. Покало Е.И., Хлебникова Т.Д. Оптимизация реакции алкилирования этилендиамина. //Научно-технич. конф. студентов, аспирантов, молодых ученых.- Уфа.-апрель,1997.-с.61.
6. Покало Е.И., Хлебникова Т.Д. Синтез фурилсодержащих оксазолидинов из оксиранов и оснований Шиффа. //VII Всеросс. научно-студенч. конф. «Проблемы теоретической и экспериментальной химии».-Екатеринбург.-март, 1997.-с.126.
7. Покало Е.И., Пешкина И.В., Хлебникова Т.Д. Синтез и биологическая активность 2-(фурил-2)-1,3-дигетероциклоалканов и их ациклических производных. //X Всеросс. конф. по хим. реактивам «Реактив – 97».-Уфа-Москва.-сентябрь,1997.-с.74
8. Покало Е.И., Хлебникова Т.Д., Кантор Е.А. Взаимодействие фурилсодержащих 1,3-оксазациклоалканов с триэтилсиланом. //Межд. конф. «Проблемы нефтегазового комплекса России».-Уфа.-май,1998.-с.
9. Покало Е.И., Пешкина И.В., Хлебникова Т.Д., Тюрина Л.А., Кантор Е.А. Синтез и компьютерное исследование связи между строением и биологической активностью 2-(фурил-2)-5-хлорметил-1,3-оксазолидинов. // Менделеевский съезд по общей и прикладной химии.-с.-Петербург.-май,1998.-с.114.
10. Покало Е.И., Пешкина И.В., Хлебникова Т.Д. Усовершенствование технологии получения и прогноз биологической активности фурилсодержащих циклических ацеталей и их гетероаналогов. //III Межд. симпозиум молодых ученых, аспирантов и студентов «Техника и технология экологически чистых производств.- Москва.-май,1998.-с.78.
11. Пешкина И.В., Покало Е.И., Хлебникова Т.Д., Тюрина Л.А., Кантор Е.А., Шаймухаметова Р.Х., Николаева С.В. Молекулярный дизайн, прогноз

- биологической активности и синтез фурилсодержащих производных этилендиамина. //Менделеевский съезд по общей и прикладной химии.-с.Петербург.-май,1998.-с.112.
12. Покало Е.И., Пешкина И.В., Хлебникова Т.Д., Тюрина Л.А., Кантор Е.А. Исследование взаимодействия фурилсодержащих оснований Шиффа с эпихлоргидрином и прогноз биологической активности продуктов реакции. //Межвузовская научно-практич. конференц. "Наука-сервис-семья"-Уфа.-апрель,1998.-с.30.
13. Пешкина И.В., Покало Е.И., Хлебникова Т.Д. Синтез и прогнозирование биологической активности продуктов гидросилолиза 2-(фурил-2)-1,3-оксазациклоалканов. // Научно-технич. конф. студентов, аспирантов, молодых ученых.- Уфа.-апрель,1998.-с.64.
14. Покало Е.И., Хлебникова Т.Д., Кантор Е.А. Синтез фурилзамещенных 1,3-оксаза- и 1,3-диазациклопентанов. /Баш.хим.ж.-1998.-т.5, № 3.-с.37-41.
15. Покало Е.И., Хлебникова Т.Д., Мельницкий И.А., Кантор Е.А. Расщепление фурилзамещенных 1,3-оксаза- и 1,3-диазациклопентанов элементарноорганическими соединениями. /Баш.хим.ж.-1998.-т.5, № 4.-с.8-13.

Получено решение о выдаче патента РФ на изобретение по заявке № 97121948/04, «Способ получения 2-(фурил-2)-1,3-оксазолидинов». Авторы Покало Е.И., Хлебникова Т.Д., Кантор Е.А.

Соискатель

Покало

Е.И. Покало

Из фондов Российской национальной библиотеки

Лицензия ЛР № 020267 ОТ 22.11.96.
Подписано к печати 10.11.98. Формат бумаги 60x84 1/16.
Бумага писчая. Печать офсетная.
Печ. листов 1,5. Тираж 00. Заказ 202.

Типография Уфимского государственного нефтяного технического
университета
450062, Уфа, Космонавтов, 1

Из фондов Российской национальной библиотеки

Из фондов Российской национальной библиотеки

РНБ Русский фонд

2008-4

19131

Из фондов Российской национальной библиотеки

Гос.
публичная
библиотека
в Ленинграде

20 НОЯ 98