

Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева

УДК 547.362.3+547.571

На правах рукописи

ОМИРЗАК МАДИ ТОКТАСЫНУЛЫ

«Синтез, структура и биологическая активность 1-метил-4-(нафтилоксипропинил)пиперидин-4-олов»

6D060600-Химия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора философии (PhD)

Научный руководитель
д.х.н., профессор Р.Ш.Еркасов
Научный консультант
к.х.н., главный научный сотрудник
Иркутского института химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН Б.Г. Сухов

Республика Казахстан
Астана, 2013

СОДЕРЖАНИЕ

	НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
	ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
	ВВЕДЕНИЕ	6
1	ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	9
1.1	Методы синтеза и биологическая активность производных нафтолов.....	9
1.2	Методы синтеза и биологическая активность ацетиленовых производных.....	14
1.3	Методы синтеза и биологическая активность пиперидиновых производных.....	29
2	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	33
2.1	Методики получения нафтокипропаргильных соединений.....	33
2.2	Методики получения гидрохлоридов 1-алкил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олов.....	37
2.3	Методика получения ацетатных производных 1-алкил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олов.....	38
2.4	Методики получения комплексов включения 1-алкил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олов с сульфатированным арабиногалактаном.....	40
3	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	41
3.1	Синтез нафтоксипропиниловых пиперидолов и их химическая модификация.....	41
3.2	Синтез комплексов включения 1-алкил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олов с сульфатированным арабиногалактаном.....	56
3.3	Исследование рострегулирующей активности гидрохлоридов 1-алкил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олов.....	70
3.3.1	Действие гидрохлоридов 1-алкил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олов на энергию прорастания и всхожесть семян столовой свеклы в лабораторных условиях.....	71
3.3.2	Действие гидрохлоридов 1-алкил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олов на пробуждения почек клубней картофеля в лабораторных условиях.....	72
3.3.3	Действие гидрохлоридов 1-алкил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олов на пробуждения почек клубней картофеля на рост, развитие и урожайность столовой свеклы в полевых условиях.....	74
3.3.4	Действие гидрохлоридов 1-алкил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олов на пробуждения почек клубней картофеля на рост, развитие и урожайность картофеля в полевых условиях.....	77
3.4	Исследование антимикробной активности гидрохлоридов 1-алкил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олов.....	81
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	85
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Заключение о выдаче инновационного патента.	101
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Акт испытаний на рострегулирующую активность.....	104
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Акт испытаний на антибактериальную активность.....	114

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

- ГОСТ 8.417-81. Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы физических величин.
- ГОСТ 7.5-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.
- ГОСТ 7.12-93. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.
- ГОСТ 7.9-95. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.
- ГОСТ 7.32-2001. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.
- ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

Ac	Ацетил
Bn	Бензил
Bz	Бензоил
ГМДС	Гексаметилдисилоксан
Гц	Герц
CDCl ₃	дейтерированный хлороформ
DMCO	Диметилсульфоксид
д.	Дублет
ИК	Инфракрасный
KCCB	Константа спин-спинового взаимодействия
М	мета-
м.	Мультиплет
О	орто-
П	пара-
ПМР	протонно-магнитный резонанс
РРР	регуляторы роста растений
с.	Синглет
Т. кип.	температура кипения
Т. пл.	температура плавления
Woc	трет-бутоксикарбонил
TMS	Триметилсилил
ЯМР	ядерно-магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Фундаментальные исследования в области химии ацетилена, включая пропаргильные соединения, имеют большую перспективу для Казахстана, так как большие запасы нефти, природный газ и уголь являются потенциальными источниками ацетилена и других непредельных органических полупродуктов и продуктов.

Соединения ацетилена обнаруживают различную биологическую активность или являются распространенными синтонами для синтеза новых многофункциональных веществ с широким диапазоном полезных свойств. Среди этого класса соединений были найдены биологически активные вещества, используемые для нужд сельского хозяйства и медицины, а также вещества с такими полезными свойствами как флотореагенты, ингибиторы ферментативных процессов, добавки к нефтепродуктам, а также вещества, предотвращающие коррозию металлов.

В свою очередь природные полисахариды на протяжении последних 20 лет являются объектом фундаментальных и прикладных исследований благодаря таким свойствам, как хорошая растворимость в воде, биологическая активность (антикомплементарная, иммуномоделирующая, гастропротекторная, противоопухолевая активности) и экологическая чистота. Однако использование уникальных свойств арабиногалактана для получения биоструктурированных регуляторов роста растений не имеет такой широкой распространенности и согласуется с трендами современных направлений работ ученых и ведущих фирм мира (Сингента, Байер, БАСФ, Монсанто), усилия которых нацелены на создание регуляторов роста растений, характеризующихся высокой эффективностью, низкими нормами расхода и экологической безопасностью.

В связи с вышесказанным тема настоящей диссертационной работы, посвященная синтезу и исследованию 1-алкил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олов и их производных, включая структурированные комплексы включения с природным полисахаридом арабиногалактаном и выявлению среди них физиологически активных соединений с антибактериальной активностью против ряда бактериальных штаммов и ростстимулирующей способностью в отношении к сельскохозяйственным культурам, несомненно является актуальной.

Объектами исследования являются нафтилоксипропиниловые пиперидолы, их гидрохлориды, ацетаты и комплексы включения с сульфатированным арабиногалактаном.

Предмет исследования. Органический синтез нафтилоксипропиниловых пиперидолов и их производных, получение водорастворимых форм синтезированных соединений – гидрохлоридов и комплексов включения с сульфатированным арабиногалактаном, определение структуры полученных соединений с помощью современных физико-химических методов исследования, исследования с целью выявления антибактериальной и рострегулирующей активностей полученных соединений.

Целью диссертационной работы является синтез нафтилоксипропаргильных соединений и их химическая модификация при взаимодействии с различными гетероциклическими кетонами, получение водорастворимых форм и комплексов включения с сульфатированным арабиногалактаном с дальнейшим изучением биологической активности.

В соответствии с поставленной целью исследования определены следующие **задачи**:

- синтез нафтилоксипропаргильных соединений и их дальнейшие химические превращения путем осуществления реакций взаимодействия с гетероциклическими кетонами;
- модификация нафтилоксипропиниловых пиперидолов с целью получения ацетатов и водорастворимых форм в виде гидрохлоридов и комплексов включения с сульфатированным арабиногалактаном;
- установление структур синтезированных соединений с помощью современных физико-химических методов ИК, УФ, масс- и ЯМР¹H и ¹³C спектроскопии, а также сканирующей электронной микроскопии;
- изучение антибактериальной и рострегулирующей активности синтезированных соединений.

Методы исследования: методы органической химии (синтез, перекристаллизация, дистилляция, тонкослойная хроматография), физико-химические методы: элементный анализ, ИК, УФ, масс- и ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопия, а также сканирующей электронной микроскопии.

Источниковедческую базу и материалы исследования составляют 224 источника литературы по органической химии, химии биополимеров, а также другим областям естествознания, касающиеся темы данного исследования.

Научная новизна диссертационной работы заключается в следующем:

- впервые осуществлен синтез новых ацетатных производных 1-алкил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олов по гидроксильной группе пиперидинового цикла;

- впервые проведены синтезы по получению комплексов включения 1-алкил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олов с сульфатированным арабиногалактаном;

- выделены в индивидуальном виде с высокой чистотой и охарактеризованы 8 новых соединений, ранее не описанные в литературе. На основании интерпретации ИК, УФ, масс- и ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии доказаны структуры полученных соединений, а состав на основании данных элементного анализа;

- синтезированные соединения проверены на антибактериальную и ростстимулирующую активность. Установлено, что некоторые соединения проявляют высокую ростстимулирующую активность, активизируют энергию прорастания и всхожесть семян столовой свеклы и пробуждения глазков клубней картофеля.

Теоретическая значимость. Многократно проверенные методики синтеза различных нафтилоксипропиниловых пиперидолов, их ацетатов и комплексов включения с сульфатированным арабиногалактаном, а также методики

выделения в индивидуальном виде, описанные в экспериментальной части диссертации могут и в дальнейшем успешно применяться для получения других производных ацетиленовых спиртов. Выполненная работа по определению структур синтезируемых веществ с помощью методов ИК, УФ, масс- и ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, а также сканирующей электронной микроскопии пополнили базу спектральных данных и могут использоваться при идентификации других ацетиленсодержащих гетероциклических соединений.

Практическая значимость. Полученные результаты, касающиеся методик синтеза нафтилоксипропилиловых пиперидолов, их гидрохлоридов, ацетатов и комплексов включения с сульфатированным арабиногалактаном, доказанность структур полученных соединений и их биологическая активность, позволяют рекомендовать эти соединения для дальнейшего проведения испытаний в полевых условиях и широкого применения в сельском хозяйстве.

Основные результаты диссертационной работы изложены в 8 опубликованных работах, из них 3 статьи в изданиях из перечня, утвержденных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК:

1. Омирзак М.Т., Омирзаков М.Т., Курманкулов Н.Б., Ержанов К.Б., Еркасов Р.Ш. Синтез и биологическая активность производных α -нафтолала (обзор) // Химический журнал Казахстана.-Алматы, 2012.-№2.-С.142-150.

2. Соколова Л.А., Сейлханов Т.М., Омирзак М.Т., Сейлханов О.Т. Изучение ^1H и ^{13}C ЯМР-спектров изомерных производных пиперидина // Валихановские чтения: сборник материалов международной научно-практической конференции. -Кокшетау, 2013.-Том 6.С.79-82.

3. А.И.Мантель, М.Т.Омирзак, Иргебаева И.С, Н.Н.Барашков. Получение хромоформных полимеров на основе стирола с фрагментами нафталина и антрацена // Вестник. Серия естественно-технических наук.– Астана: ЕНУ, 2011.– №2.– С.257-260,

1 статья в рейтинговом журнале с высоким индексом цитируемости:

М. Т. Омирзак, Р. Ш. Еркасов, Б. Г. Сухов, Т. В. Ганенко. Синтез, строение и ростостимулирующая активность 1-алкил-4-(3-нафтилоксипроп-1-инил)пиперидин-4-олов // Известия Академии наук. Серия химическая.-Москва, 2013.-№11.-С.2442-2444, а также 3 тезиса в материалах международных и республиканских конференций.

Получено заключение о выдаче инновационного патента РК по заявке № 2013/0733.1 от 24.10.2013г.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения экспериментальных результатов, заключения, списка использованных источников и приложений. Материал диссертации изложен на 116 страницах компьютерной верстки, содержит 15 таблиц, 46 рисунков, список использованных источников включает 224 наименования.