

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК ТАДЖИКИСТАНА
ГНУ «ИНСТИТУТ ХИМИИ ИМ. В.И. НИКИТИНА»
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ
ЗАЩИТЫ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН
ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

На правах рукописи

**ФАЙЗИЛОВ ИКРОМ УСМАНОВИЧ
СИНТЕЗ, СТЕРЕОХИМИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ГИДРОКСИ– И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
АЦЕТИЛЕНОВОГО И ЕНИНОВОГО РЯДА**

1.4.3 –органическая химия

Диссертация
на соискание учёной степени
доктора химических наук

Научный консультант:
доктор химических наук, профессор,
заведующий лаборатории органического
синтеза ГНУ «Института химии им. В.И.
Никитина НАНТ» Исобаев М.Д.

Душанбе–2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ, СТЕРЕОХИМИЯ ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ АЦЕТИЛЕНОВОГО И ЕНИНОВОГО РЯДА (литературный обзор)	12
1.1. Синтез гидрокси- и гетерофункциональных производных ацетилена.....	12
1.2. Синтез ениновых спиртов и гликолей и их некоторые превращения.....	31
1.3. Синтез и некоторые превращения триолов ацетиленового и диацетиленового рядов.....	46
1.4. Внутримолекулярные и конформационные особенности ацетиленовых соединений.....	53
1.5. Некоторые данные о биологической активности непредельных гидроксилсодержащих соединений.....	62
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ, СТЕРЕОХИМИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОКСИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЕНИНОВОГО РЯДА (обсуждение результатов).....	69
2. 1. Ениновые гидрокси- и алкоксипроизводные.....	69
2.1.1. Механизм перегруппировки 2–хлорметилоксирана при взаимодействии с ацетиленидами щелочных металлов.....	69
2.1.1.1. Анализ конформационной стабильности в условиях переходного состояния.....	70
2.1.1.2. Внутримолекулярные взаимодействия с участием π –электронов ацетиленовой связи	76
2.1.1.3. Сравнительный анализ конформационной устойчивости ениновых гидроксипроизводных	77
2.1.2. Синтез Z,E–изомеров первично-дитретичных ениновых триолов с сопряжёнными кратными связями.....	78
2.1.3. Синтез Z,E–изомеров простых моноэфиров первично-дитретичных ениновых триолов с сопряжёнными кратными связями.....	91
2.1.4. Гидрирование Z,E–изомеров первично-дитретичных ениновых	

триолов и их простых моноэфиров с сопряжёнными кратными связями.....	103
2.1.5. Стереохимия Z,E–изомеров ениновых триолов и их простых моноэфиров по данным ПМР и квантово-химических расчётов.....	110

ГЛАВА 3. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕНИНОВЫХ

ДИГИДРОКСИАЛЬДЕГИДОВ И ИХ ПРОСТЫХ МОНОЭФИРОВ С

СОПРЯЖЁННЫМИ КРАТНЫМИ СВЯЗЯМИ И ТРИОЛОВ И ИХ

ПРОСТЫХ МОНОЭФИРОВ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ КРАТНЫМИ

СВЯЗЯМИ.....

3.1 Синтез Z,E–изомеров ениновых дитретичных дигидроксиальдегидов.....	125
--	-----

3.2 Синтез Z,E–изомеров простых моноэфиров дитретичных ениновых дигидроксиальдегидов.....	136
---	-----

3.3 Структурная организация изомерных ениновых дигидроксиальдегидов по данным ИК-, ПМР спектров и квантово-химических расчётов.....	144
---	-----

3.4 Синтез тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями.....	150
---	-----

3.5 Синтез простых моноэфиров тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями.....	154
--	-----

3.6 Гидрирование тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями	158
--	-----

3.7 Исследование спектральных проявлений водородных связей в тритретичных ениновых триолах с изолированными кратными связями	160
--	-----

3.8 Исследование характера внутримолекулярных взаимодействий в ацетиленовых гидроксид- и аминопроизводных методом ПМР и квантово-химических расчётов.....	166
---	-----

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ

КЕТОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ В РЕАКЦИЯХ С

АЦЕТИЛЕНОВЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

4.1. Взаимодействие кетонов и гидроксикетонов с алкилтиоацетиленовыми спиртами.....	173
---	-----

4.1.1 Синтез дитретичных алкилтиоацетиленовых гликолей.....	173
4.1.2 Синтез тритретичных алкилтиоацетиленовых триолов.....	179
4.1.3 Синтез простых моноэфиров тритретичных алкилтиоацетиленовых триолов.....	183
4.2. Кетоны и гидроксикетоны и их эфиры в синтезе гетероциклических соединений	189
ГЛАВА 5. ОБОБЩЁННЫЕ ДАННЫЕ ПО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ АЦЕТИЛЕНОВОГО И ЕНИНОВОГО РЯДА.....	192
5.1. Сравнительный анализ по желчегонной активности в ряду геометрических Z,E-изомеров ениновых триолов и их простых моноэфиров.....	192
5.2. Сравнительный анализ по антимикробной активности геометрических Z,E-изомеров ениновых дигидроксиальдегидов и их простых моноэфиров.....	199
5.3. Фармакологическая активность ениновых триолов и их простых моноэфиров с изолированными кратными связями.....	200
ГЛАВА 6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	203
ВЫВОДЫ.....	234
Список сокращений и условных обозначений.....	236
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	237
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	273

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. В настоящее время органическая химия переживает период, который можно охарактеризовать как углублённое изучение структурной особенности молекул, характера внутримолекулярных взаимодействий и стереохимии и выявлении на этой основе характера зависимости в ряду “Структура активность”.

Данное направление связано так же с внедрением в практику квантовохимических расчетов, позволяющих получить уникальные данные о распределении электронной плотности в молекулах, энергетической стабильности и механизма химических превращений.

Актуальность диссертационной работы связана с постановкой и решением ряда принципиальных вопросов синтеза, стереохимии и фармакологической активности в ряду соединений, содержащих гетероатомы, ацетиленовые, этиленовые, эпоксидные электронноизбыточные структурные фрагменты. Данные соединения являются модельными для решения на их основе принципиальных вопросов, касающихся конфигурационной и конформационной стабильности молекул.

Определенный интерес в этом плане представляют ацетиленовые, диацетиленовые и винилацетиленовые соединения и полученные на их основе производные, среди которых выявлены соединения, обладающие различной фармакологической активностью.

В связи с этим основное внимание в диссертационной работе направлено на разработку оптимальных путей синтеза гидроксид-, оксо- и алкилтиопроизводных ацетиленовых и винилацетиленовых (ениновых) соединений в которых возможен различный тип внутримолекулярных взаимодействий по типу водородных связей, включающих классический тип взаимодействий между гидроксильными группами, а также и взаимодействие с участием π - электронов ацетиленовой связи. Особенностью ениновых соединений является также наличие Z, E-изомеров, что позволяет оценить роль структурного фактора в различии их фармакологической активности.

Данная диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ лаборатории органического синтеза ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина НАН Таджикистана» по теме: «Синтез соединений со смешанными функциями на основе ацетилена, изучения характера внутримолекулярного взаимодействия, комплексообразующих свойств и фармакологии с целью получения практических полезных веществ для нужд медицины и сельского хозяйства», гос. рег. № 81022963 и кафедры биоорганической и физколлоидной химии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино» по теме: «Синтез и исследование свойств алифатических и гетероциклических азот- и серосодержащих соединений и их функциональных производных», гос. рег. № 019100003611.

Целью исследования является разработка новых способов синтеза ранее неизвестных ениновых триолов, серосодержащих ацетиленовых гликолей и триолов их гетерофункциональных производных, изучение химических свойств, стереохимии и конформационной особенности синтезированных соединений, а также выявления их фармакологической активности, с целью создания на их основе новых лекарственных средств.

В связи с этим в ходе исследований **решались следующие задачи:**

а) Выявление механизма внутримолекулярной перегруппировки, приводящей к образованию смеси Z, E-изомеров в реакции взаимодействия 2-хлорметил-оксирана с ацетиленидами щелочных металлов в среде жидкого аммиака.

б) Оптимизация условий синтеза и разделения на индивидуальные Z, E-изомеры ениновых триолов и их простых моноэфиров с сопряжёнными кратными связями.

в) Исследование конформационной особенности Z,E-изомеров первично-дитретичных ениновых триолов, их простых моноэфиров с применением ИК-, ПМР спектроскопии и квантовохимических расчётов.

г) Синтез Z,E-изомерных ениновых дигидрооксиальдегидов путем окисления ениновых триолов и их простых моноэфиров и анализ их структурной особенности.

д) Синтез ениновых триолов и их простых моноэфиров с изолированными кратными связями и изучение характера внутримолекулярных водородных связей методом ИК-, и ПМР спектроскопии.

е) Проведение каталитического гидрирования Z,E-изомеров ениновых триолов, их простых моноэфиров с сопряженными и изолированными кратными связями.

ё) Разработка условий синтеза новых продуктов на основе ацетиленовых гидроксипроизводных.

з) Проведение фармакологического скрининга синтезированных соединений, выбор основных параметров биологической активности и проведение углубленных исследований, направленных на выявление зависимости в ряду «Структура–активность».

Научная новизна.

Представлен механизм взаимодействия пропинилоксирана (3-этинил-1,2-эпоксипропана) ацетиленидом лития и образования Z- и E-изомеров ениновых спиртов.

Показано возможность образования ВВС между π -электронным облаком ацетиленовой связи и протоном ОН группы в Z-изомере енинового спирта и его производных .

Разработаны способы синтеза первично-дитретичных ениновых триолов и их простых моноэфиров и проведено разделение их на индивидуальные Z,E-изомеры.

Путем каталитического гидрирования на платиновом и палладиевом катализаторах, получены предельные аналоги ениновых триолов и их простых моноэфиров. Установлено, что изомерные триолы с сопряженными ениновыми связями гидрируются за различный временной период.

Показано, что конформационное различие Z,E-изомеров ениновых гидроксипроизводных связано с различием в характере внутримолекулярных взаимодействий с участием π -электронов ацетиленовой связи.

Окислением Z,E-изомеров ениновых триолов и их простых моноэфиров получены соответствующие Z,E-изомеры ениновых диоксиальдегидов и их простых моноэфиров и выявлено, что в E-изомере дигидроксиальдегидов компланарность сопряженной системы нарушена.

В результате проведенных исследований синтезировано и охарактеризовано более 100, не описанных ранее в литературе, соединений.

Практическая значимость работы. Для изомеров ениновых триолов и их простых моноэфиров выявлена желчегонная активность, превышающая в 1,5-2 раза, активность известного лекарственного препарата - дегидрохолевую кислоту. В этом ряду Z,E-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6,7-триолы и Z,E-6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-1,6,7-триолы прошли полные доклинические испытания и могут быть рекомендованы в качестве новых, перспективных лекарственных средств.

Производные алкилтиоацетиленовых гликолей и триолов проявляют антибактериальные свойства и представляют интерес для дальнейших фармакологических исследований.

Синтезированные вещества могут быть использованы как промежуточные соединения в тонком органическом синтезе для получения биологически активных соединений и их природных синтетических аналогов.

Полученные данные по тонкой структурной организации молекул вносят определенный вклад в решение вопроса о теоретической органической химии и могут быть использованы в учебных целях в ВУЗах стран СНГ.

Данные по зависимости свойств от структуры биологически активных соединений пополняют банк данных и могут быть использованы для построения зависимости в ряду «Структура-активность»

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Выявление механизма раскрытия оксиранового цикла пропинилоксирана (3-этинил-1,2-эпоксипропана) и образования смеси Z- и E-изомеров ениновых спиртов при реакции взаимодействия эпихлоргидрина с ацетиленидами щелочных металлов.

2. Установление наличие в Z-изомере внутримолекулярных взаимодействий между π -электронным облаком ацетиленовой связи и протоном ОН группы в шестичленном цикле.

3. Разработка способов синтеза Z,E-изомеров ениновых триолов с сопряжёнными и изолированными кратными связями, их гетерофункциональных производных и использованием в качестве синтонов эпихлоргидрина, гидроксикетонов и α -алкоксикетонов.

4. Результаты методики исследования характера внутримолекулярных взаимодействий и стереохимии изомерных ениновых производных с использованием магнитноанизотропных свойств ацетиленовой связи.

5. Разработка условий синтеза ениновых дигидроксиальдегидов, ениновых триолов с изолированными кратными связями, алкилтиоацетиленовых гликолей, триолов и их производных.

6. Результаты исследования желчегонной, противовоспалительной, антимикробной и седативной активности синтезированных соединений и данные зависимости фармакологической активности в ряду «Структура–активность».

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов подтверждается применением в исследовательской практике методов ПМР- и ИК-спектроскопии, данных элементного анализа, квантовохимических расчётов, встречным синтезом и воспроизводимостью экспериментальных данных.

Апробация работы. Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на: УП Всесоюзной конференции по химии ацетилена (Ереван, 1984 г.), Республиканской научно-практической конференции молодых учёных и специалистов, посвященной 60-летию Ленинского комсомола Таджикистана (Душанбе, 1985 г.), Семинар-совещании-5 «Потребители и производители органических реагентов. Ярмарка идей» (Армения. Дилижан, 1991 г.), I Всесоюзной конференции по теоретической и органической химии (Волгоград, 1992 г.), Международная научно-практическая конференция, посвященная 1150-летию персидско-таджикского учёного-энциклопедиста, врача, алхимика и философа Абубакра Мухаммада ибн Закрия Рази (Душанбе, 2015), Материалы Республиканской научно-практи-

ческой конференции «Перспективы и развитие современной науки о нанохимии, нанотехнологии и синтез биологически активных веществ», Таджикистан (Душанбе, 2015), V-я ежегодная научно-практическая конференция «Ломоносовские чтения», посвященной 260 летию МГУ им. М.В. Ломоносова, Таджикистан (Душанбе, 2015), Научно-практическая конференция «VII Ломоносовские чтения», Таджикистан (Душанбе, 2017), Международная ежегодная научно-практическая конференция ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», Таджикистан (Душанбе, 2017-2022), Международная научно-практическая конференция «Перспективы использования материалов устойчивых к коррозии в промышленности Республики Таджикистан» (Душанбе, 2018), VI-я республиканская научно-практическая конференция (с участием иностранных учёных) «Проблемы и перспективы химии и химии товаров», Узбекистан, (Андижан 2019), Международная конференция «Инновационные развитие нефтегазовой отрасли, современная энергетика и их актуальные проблемы», Узбекистан (Ташкент, 2020), Республиканская научно-теоретическая конференция на тему «Основы развития и перспективы химической науки в Республике Таджикистан», посвященной 60-летию химического факультета ТНУ и памяти д.х.н., профессора, академика АН РТ Нуманова Ишанкула Усмановича (Душанбе, 2020), VII-международная научно-практическая конференция «Проблемы и перспективы химии товаров и народной медицины», Узбекистан (Андижан 2020), Международная конференция «Актуальные проблемы химической технологии», Узбекистан (Ташкент, 2021), Международная научно-практическая конференция «Современные проблемы химии, применение и их перспективы», посвящённая 60-летию кафедры органической химии и памяти д.х.н., профессора Халикова Ш.Х., ТНУ, Таджикистан (Душанбе, 2021), XVI Нумановские чтения «Достижение химической науки за 30 лет государственной независимости Республики Таджикистан», посвящённой 75-летию Института химии В.И. Никитина, (Душанбе, 2021), II-международная конференция «Инновационная развития нефтегазовой отрасли. Современная энергетика и их актуальные проблемы», Узбекистан, (Ташкент, 2021) I-международная научно-практическая конференция «Перспективы исследований в области химии коорди-

национных соединений и аспекты их применения», посвящённой памяти профессора Баситовой С.М., 80-летию со дня рождения и 60-летию педагогической и научно-исследовательской деятельности д.х.н., профессора Азизкуловой О.А. Таджикистан (Душанбе, 2022), Innovative approaches to the development of education-production cluster in the oil and gas field, Uzbekistan, (Tashkent, 2022), «Химия и медицина: от теории к практике». Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием, Узбекистан, (Бухара, 2022).

Публикации. Основные результаты отражены в 36 научных работах, в том числе 12 статьях рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в 2-х авторских свидетельствах, в 22 работах, вошедших в материалы международных и республиканских конференций.

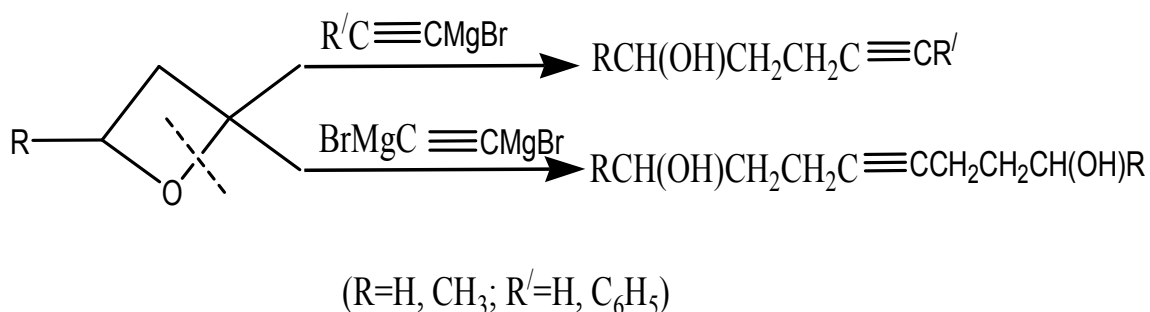
Вклад автора заключается в постановке темы исследования, синтезе новых гидроксид- и гетерофункциональных соединений ацетиленового и енинового ряда, определение их свойств и конформационных особенностей, непосредственном выполнении экспериментов, обработке и анализе экспериментального материала, формулировке выводов работы, а также изыскание новых биологически активных веществ на основе полученных соединений и установлении некоторых зависимостей в ряду «строение и активность», участие в подготовке материалов к публикации.

Объем и структура работы. Диссертация представляет собой рукопись объёмом 273 страниц компьютерного набора, состоит из введения и 6 глав, посвящённых обзору литературы, результатам собственных исследований и их обсуждению, экспериментальной части, выводов и приложения. Иллюстрирована 39 рисунками и 36 таблицами. Список использованной литературы включает 312 наименований.

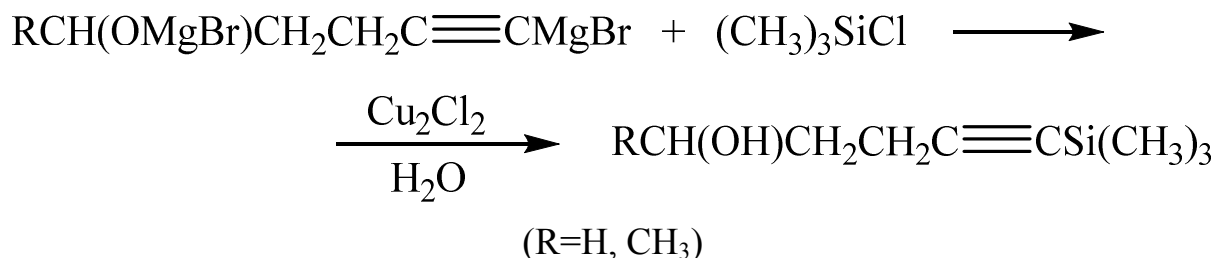
Синтезу и превращениям гидроксипроизводных ацетиленового, диацетиленового и енинового ряда посвящен ряд обзорных работ [1-5]. В связи с чем, в данном обзоре литературы представлены только первоисточники, в которых имеются сведения о методах синтеза, которые использованы в нашей дальнейшей работе.

1.1. Синтез гидрокси- и гетерофункциональных производных ацетилена

В работе [6] показано, что под действием магнийбромацетиленидов на триметилен- и α -метилтриметиленоксидон, образующиеся комплексы Июича при температуре 80-100⁰ в тетрагидрофуране (ТГФ) расщепляют эфирную связь с образованием ацетиленовых спиртов и гликолей по схеме:



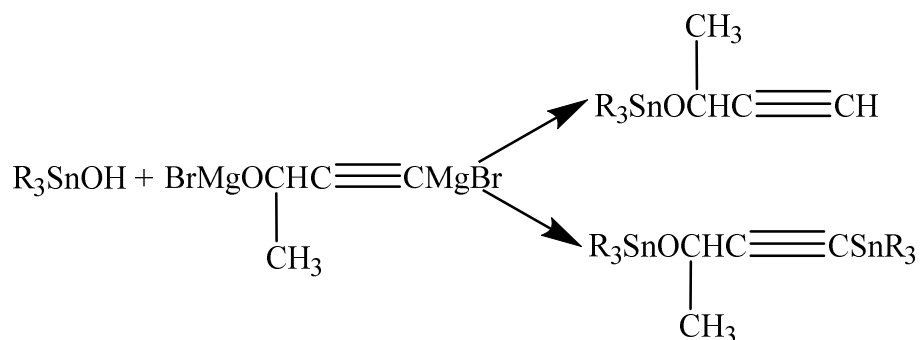
Кремнийорганические ацетиленовые спирты, как показано в работе [7], могут быть получены путем взаимодействия триметилхлорсилана с магнийбромпроизводными спиртов в присутствии каталитического количества однохлористой меди по схеме:



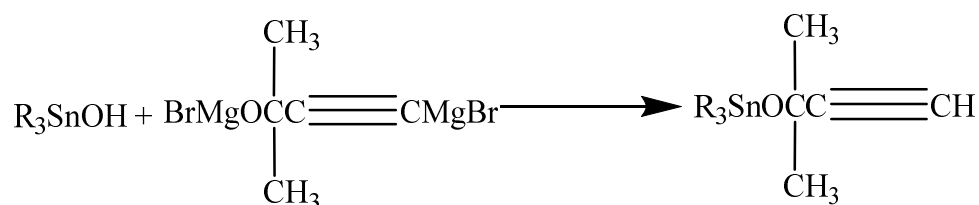
Металлоорганические соединения, как например, стананолы получены посредством применения магнийорганических ацетиленовых производных. С первичными спиртами такое взаимодействие приводит к образованию главным образом дизамещенного ацетиленового алкоксистанана [8]:



Со вторичными спиртами образуются как монозамещенные, так и дизамещенные алкоксистананы:

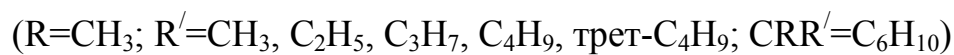
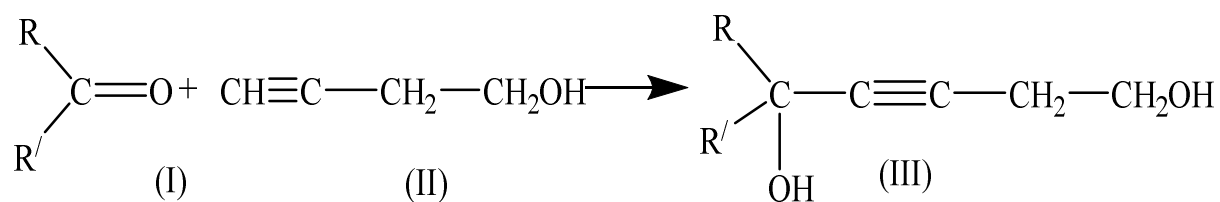


С третичными спиртами основным продуктом реакции является монозамещенный алкоксистанан:

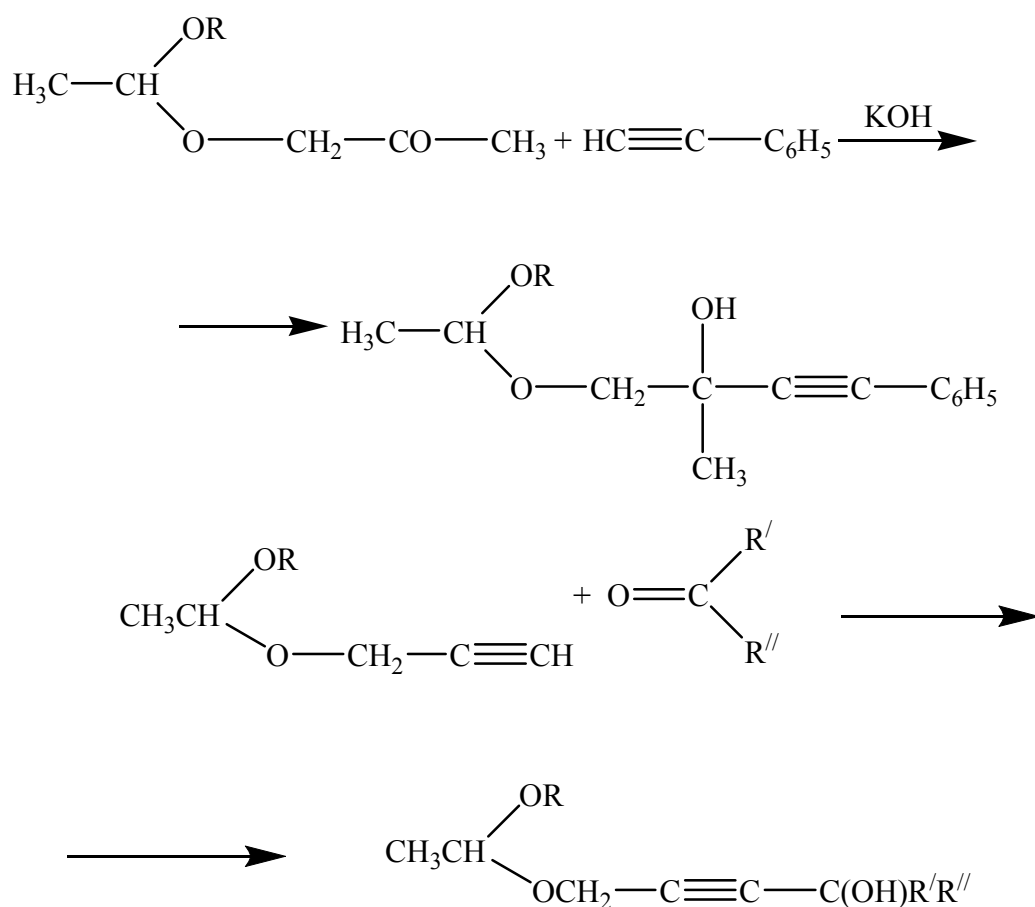


Наиболее широко в синтезе ацетиленсодержащих гидроксипроизводных используется реакция Фаворского. Так, для получения гликолей, содержащих

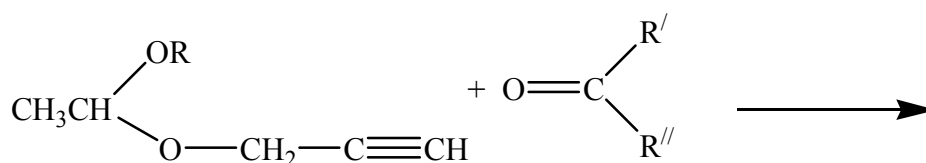
оксиметиленовую группу, использовано взаимодействие бутин-1-ола-4 и соответствующих кетонов [9]:

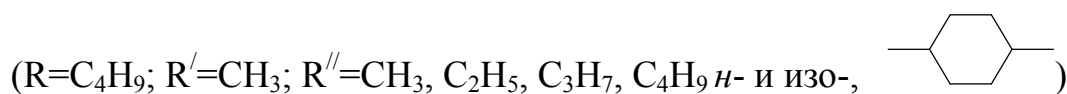
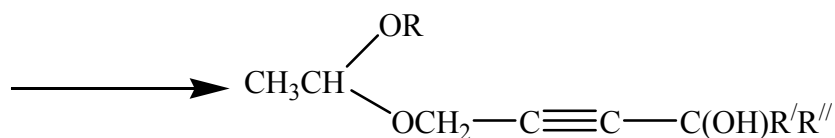


Авторами работы [10] разработан способ синтеза несимметричных ацетиленовых гликолей через ацетали ацетиленовых гликолей по схеме:



Авторами работы [11] исследовано взаимодействие указанных ацеталей с кетонами по реакции Фаворского, приводящее к образованию несимметричных ацеталей первично-третичных ацетиленовых гликолей:





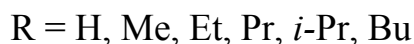
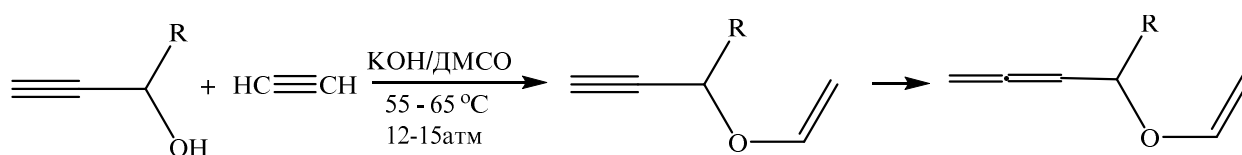
Реакция идёт в среде абсолютного эфира при комнатной температуре в присутствии едкого кали с хорошими выходами конечных продуктов.

В последнее время в химии ацетилена используются растворители повышающие основность среды, что приводит к повышению реакционной способности ацетиленовых соединений [12, 13].

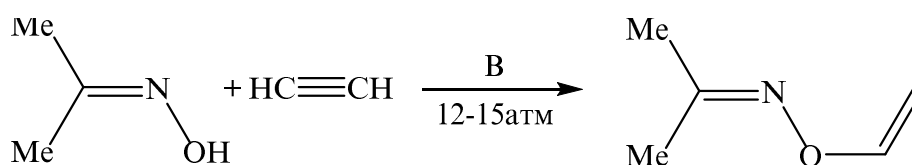
Использование супероснований в химии ацетилена привело к усовершенствованию классической реакции Фаворского, а также реакций как нуклеофильного присоединения к тройной связи, алкинольного синтеза и ацетилен-алленовой изомеризации.

Указанные модификации реакций удалось провести при использовании суперосновных катализаторов типа KOH/ДМСО [14-16].

Как показано в работе [15], ацетилен-алленовая изомеризация значительно облегчается при использовании суперосновных сред. Выход конечных продуктов, являющихся алленилвиниловыми эфирами составляет 80%.



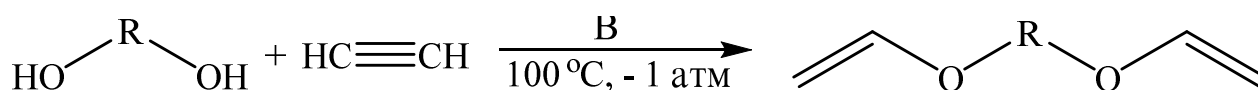
Сравнение активности двух суперосновных каталитических систем KOH/ДМСО и CsF/NaOH/ДМСО на примере винилирования ацетоксима показывает, что цезиевая композиция обладает большей активностью. Оптимальной температурой реакции является -10°C, выход винилового эфира ацетоксима в этих условиях составляет до 85% [17]:



B = CSF/NaOH/ДМСО (70 - 72 °С) 85%

B = KOH/ДМСО (78 - 80 °С) 65%

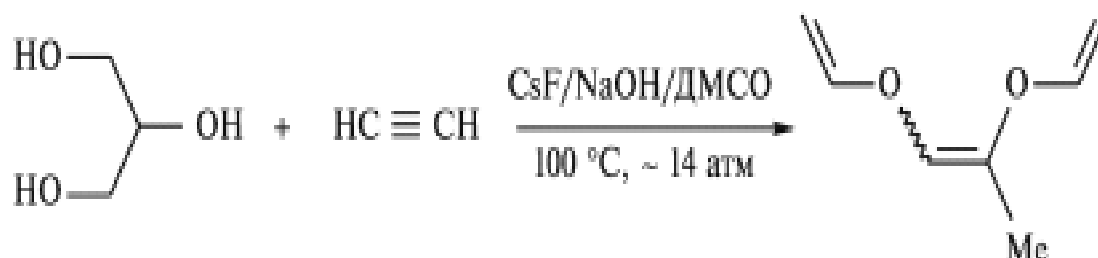
Более впечатляющей разницей в активности этих двух суперосновных каталитических систем является винилирование многоатомных спиртов [18]:



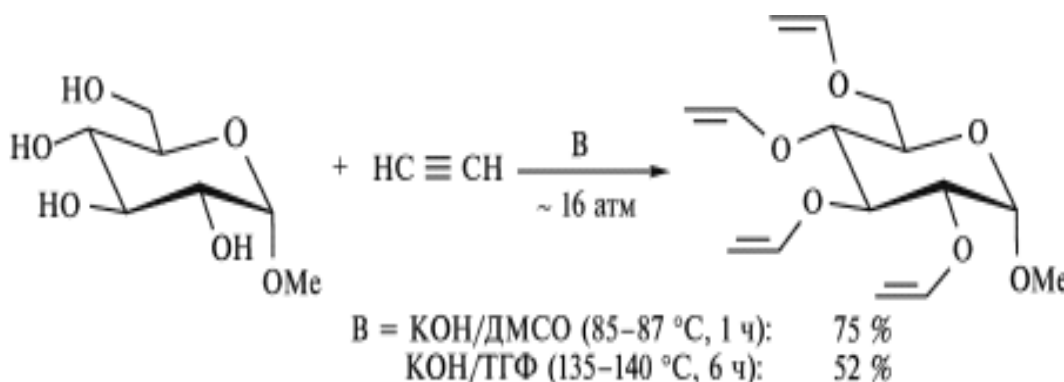
R = (CH₂)₃, (CH₂)₄, MeCH(CH₂)₂, (CH₂)₇; B = CsF/NaOH/ДМСО: 45-89 %

KOH/ДМСО: 10%

В случае глицерина система CsF/NaOH/ДМСО катализирует ацетилен элиминирующее винилирование [15,19]. При этом образуется не ожидаемый тривиниловый эфир глицерина, а 1,2-бис(винилокси)-1-пропен (выход 73%) [19]. При использовании системы KOH/ДМСО этот продукт получается лишь в виде следов.



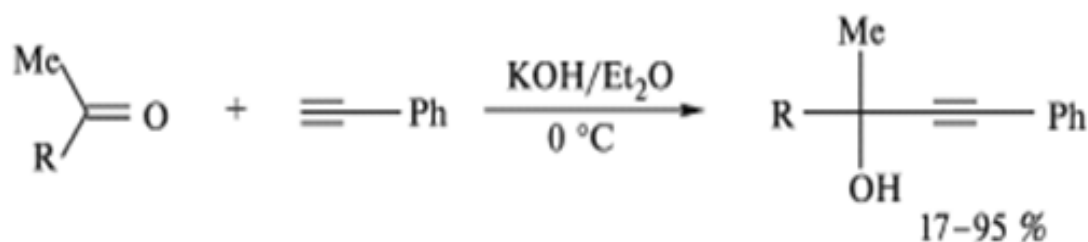
Высокоселективный синтез тетравинилового эфира путем винилирования метил- α -D-глюкозида с применением суперосновных катализаторов описан в работе [20]:



На стендовых установках разработаны и апробированы новые эффективные методы получения ряда ценных интермедиатов и мономеров: винилметилового и винилэтиленового эфиров [21], пропаргилового спирта [22], N-винилкарбазола [23], 3-метил-1-бутин-3-ола [24], 1-этинилциклогексанола [25], дегидролинолола [25], а также других ацетиленовых спиртов и их производных.

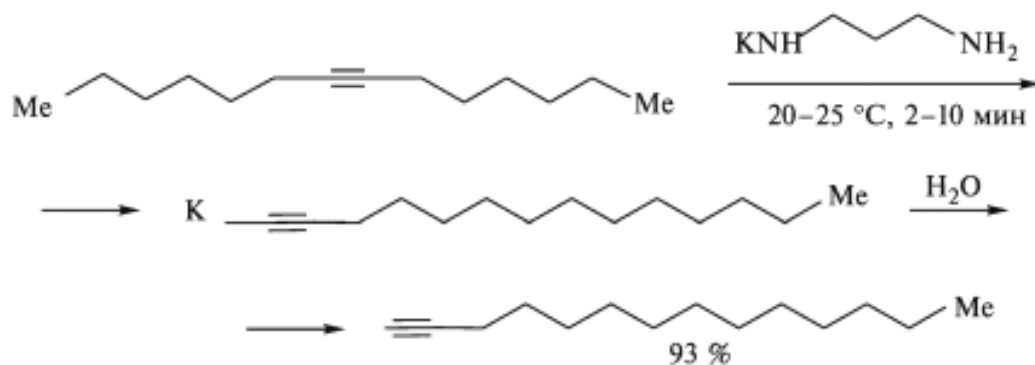
Различные аспекты повышения основности в полярных апротонных растворителях, типа ДМСО и использования таких систем в органическом синтезе рассматриваются в монографиях [26-30].

В рамках концепции суперосновности рассматриваются суспензии, в которых эфиры или кетоны играют роль лиганд-комплексообразователей по отношению к катиону калия. Такое состояние аналогично типичным супероснованиям активность, которых, усилено влиянием межфазного катализа и механоактивацией [31].



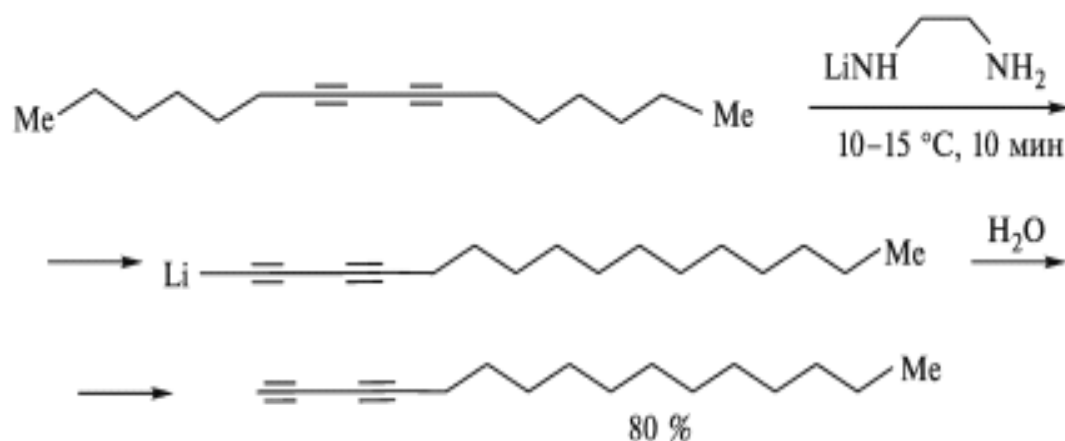
Данная модификация реакция Фаворского, относящаяся к химии ацетилена, являются экологически безопасной и базируются на доступном сырье[32].

В 1975г. японские исследователи сообщили, что под действием супероснования, включающего систему калийдиаминопропан, ацетиленовая изомеризация Фаворского протекает с высокой скоростью. Авторы назвали эту методику «ацетиленовым зиппером»[33].

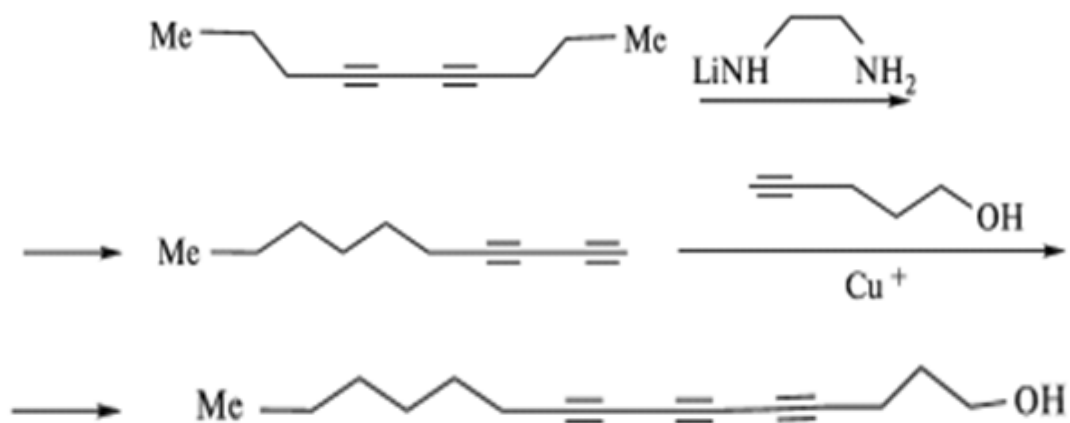


В настоящее время «ацетиленовый зиппер» является мощным инструментом тонкого органического синтеза [34-36].

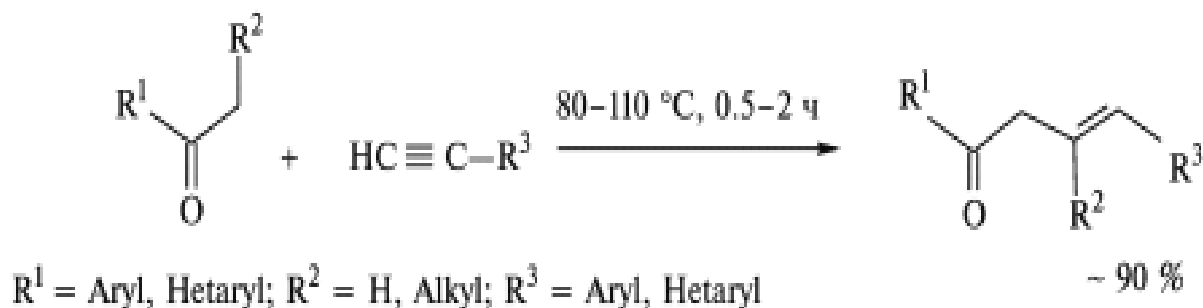
Заметный вклад в развитие «ацетиленового зиппера» принадлежит И.А. Фаворской и её ученикам, которые исследовали данную реакцию на различных функционально замещенных ацетиленах [37, 38]. Им принадлежит открытие так называемого «диацетиленового зиппера» [39]:



И.Н. Домнин и Л.А. Ремизова [40] внесли заметный вклад в развитие «ацетиленового зиппера». Они впервые получили длинноцепочный третичный триацетиленовый спирт включающий 20 углеродных атомов в цепи:



Сравнительно недавно, вопреки сложившимся представлениям, было впервые успешно проведено нуклеофильное регио- и стереоселективное присоединение карбанионов кетонов к ариацетиленам, протекающее в суперосновных суспензиях MeOH/ДМСО (Me = Na, K, Cs) [41-44], а также в гомогенной суперосновной системе KOH/t-BuOH/ДМСО [45, 46].

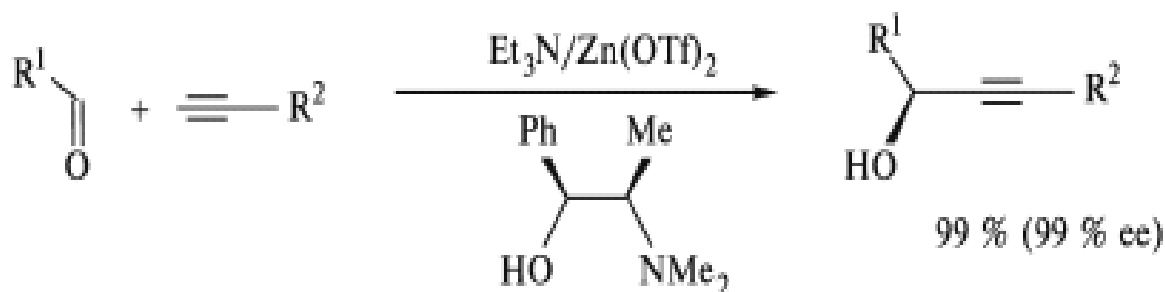


Сегодня в основе промышленного синтеза витаминов, каротиноидов, душистых и лекарственных веществ лежит реакция этинилирования Фаворского [47].

Для синтеза вторичных ацетиленовых спиртов сделан новый шаг благодаря использованию в развитии этой реакции суперосновной каталитической системы КОН/ГМФТ/ Et_2O [48]. Это дало возможность значительно увеличить выход продуктов и проводить данную реакцию при атмосферном давлении.



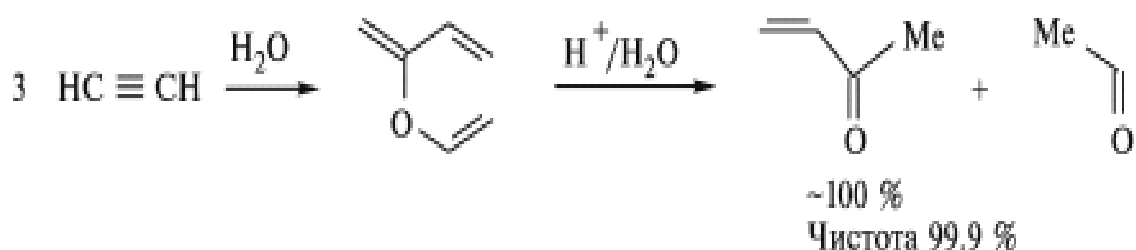
В данный момент эта реакция развивается в направлении синтеза оптически активных ацетиленовых спиртов под действием электрофильного-агентов типа кислот Льюиса таких как трифталат цинка и природных асимметрических лиганд, в частности эфедрина [49-52].



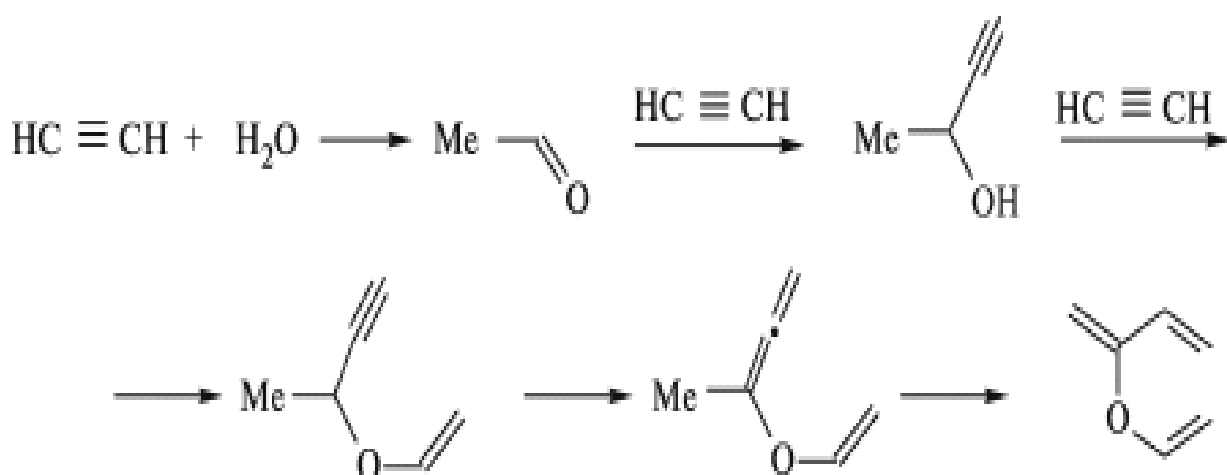
Для реакции Фаворского выявлено новое направление - склонность к реализации в различных комбинациях. Так, в суперосновной системе КОН/ДМСО реализуется однореакторная сборка винилоксибутадиена из трёх молекул ацетилена и одной молекулы воды [53, 54].



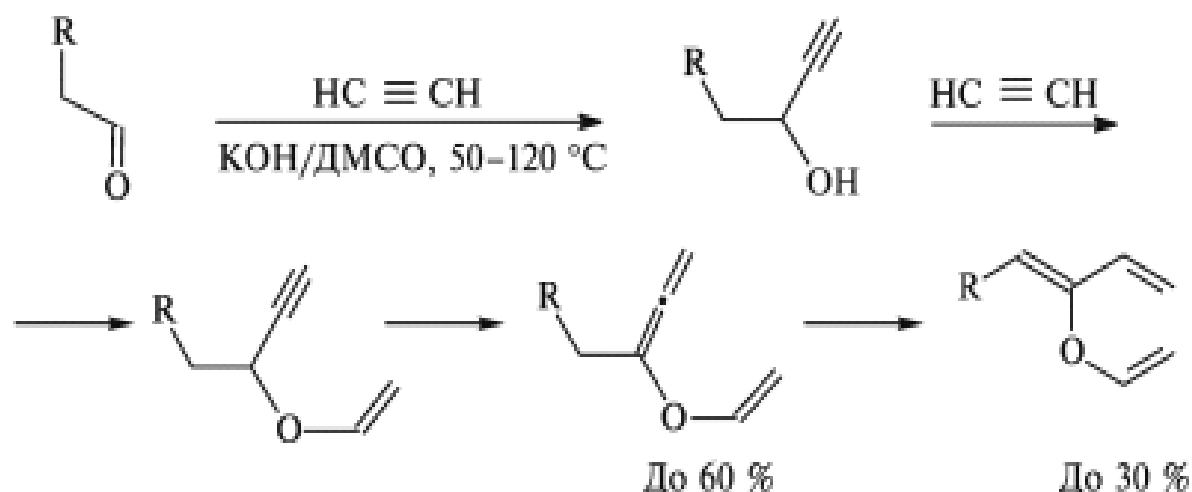
Этот химический Кентавр – молекула, наполовину состоящая из винилового эфира, наполовину из 1,3-диена, является высоко реакционно-способным синтоном и мономером. В присутствии следов кислоты при комнатной температуре винилоксибутадиен количественно гидролизует в винилметил-кетон и ацетальдегид [53, 54].



Механизм сборки винилоксибутадиена однозначно доказан в работах [55-56]. Предложенный механизм включает гидратацию ацетилена, с образованием вторичного ацетиленового спирта. Далее следует его винилирование и прототропная изомеризация сначала в аллен, а затем в конечный винилоксибутадиен.

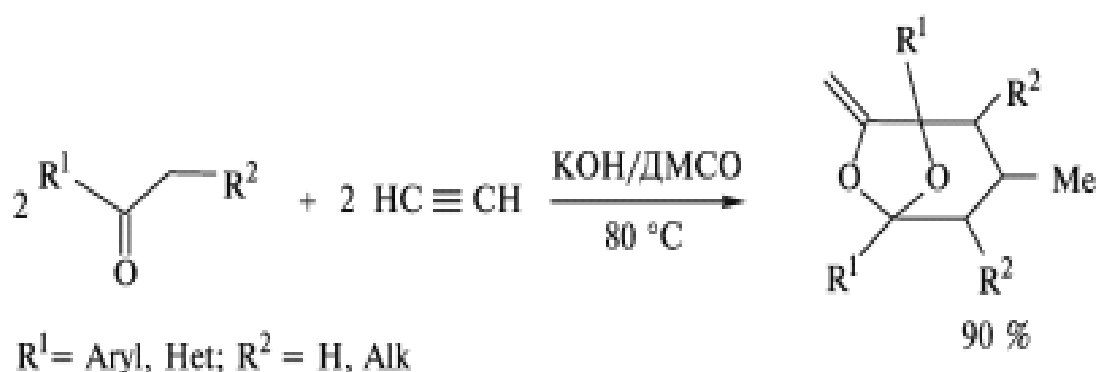


Этот механизм послужил основой для разработки общего метода синтеза замещённых винилоксидиенов из альдегидов и ацетилена [55- 56].

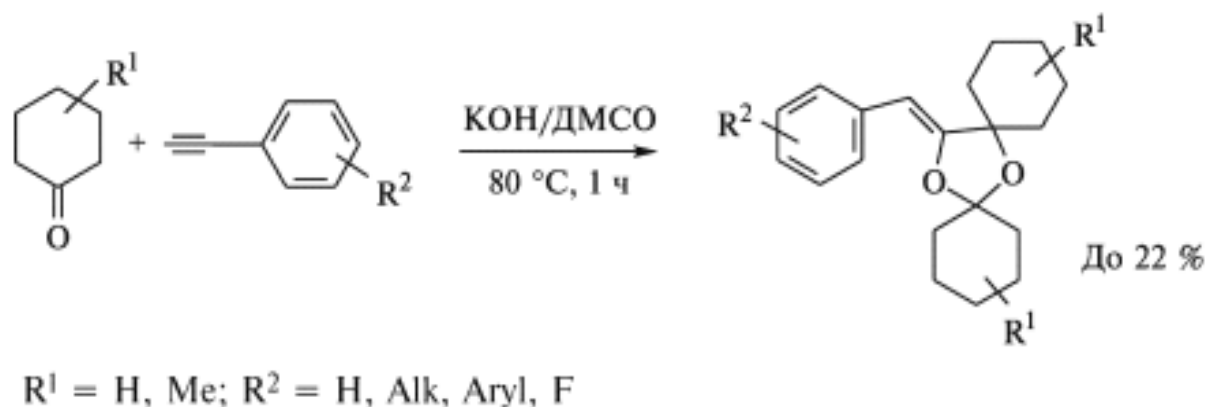


Как известно, в системе KOH/ДМСО при комнатной температуре из кетонов и ацетилена образуется третичные ацетиленовые спирты с высоким выходом (усовершенствованный вариант реакции Фаворского) [57].

Если же реакцию проводится при температуре 80 °С основным продуктом с выходом до 90% является метилендиоксибициклооктан. [58].



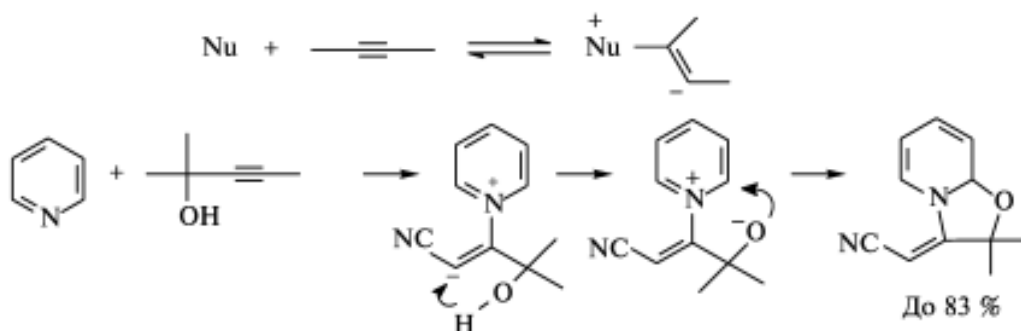
Реакция циклогексанонов с арилацетиленами в суспензии KOH/ДМСО сопровождается стереоспецифической каскадной сборкой аналогов физиологически активных соединений производных диоксаспиро-[5.1.5.2]-пентадеканов Z-конфигурации [59]



Теоретические исследования реакций нуклеофильного присоединения на примере метанола с ацетиленом в КОН/ДМСО с привлечением современных квантово-химических методов показали [60, 61], что ключевая стадия протекает в координационной сфере катиона калия. Указанная координационная сфера включает молекулы ДМСО как лиганда.

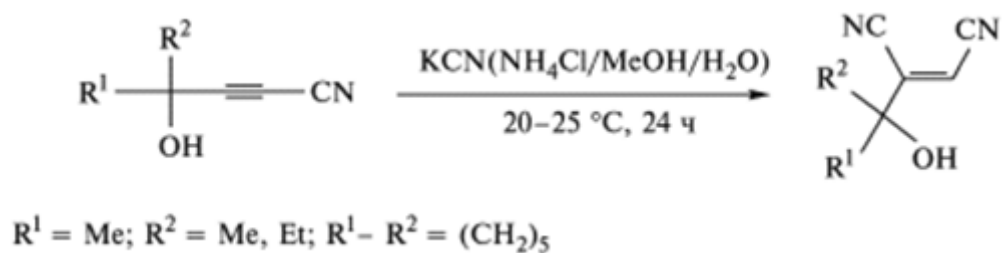
Эту реакции можно рассматривать как металлокомплексную, обеспечивающую образование винилметилового эфира с дальнейшей регенерацией исходной каталитической системы КОН/ДМСО [60, 62].

Если тройную связь атакует не сольватированный нуклеофил, то образующийся винильный карбанион цветтер-ионного типа может быть дезактивирован любым электрофилом. До недавнего времени эта интегрирующая возможность оставалась практически вне поле зрения синтетиков. Сейчас эта химия получает концептуальное систематическое развитие [63-71]:



В работе [72, 73] описано хемо-, регио- и стереоселекативное гидроцианирование третичных цианопропаргиловых спиртов. Реакция приводит к образованию E-гидрокси-2-алкенодинитрилов, способных далее к тандемным превращениям в карбамоил- и алкоксикарбимино-2,5-иминогидрофураны. Цианирование ацетиленов, как правильно, протекает в присутствии медных, кобальтовых, пала-диевых и никелевых катализаторов [74-76].

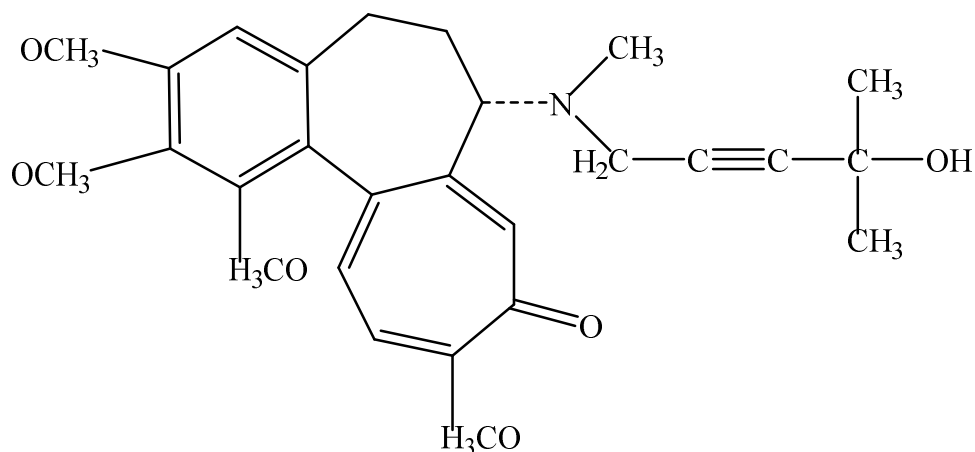
В работе [72] авторами показано, что в мягких условиях и в отсутствие соединений переходных металлов (KCN/NH₄Cl/MeOH/H₂O, 20-25 °C, 24ч) происходит стереоселективное гидроцианирование тройной связи цианопропаргиловых спиртов с образованием (E)-2-(1-гидрокси-1-алкил)-2-бутенодинитрилов 1 (выход 70-95%):



В работах [77-83] рассмотрены реакции третичных цианопропаргиловых спиртов с азотсодержащими нуклеофилами: аммиак, амины, HCN, производные мочевины (тиосемикарбазид), нуклеиновые основания, аминокислоты и полиазолы.

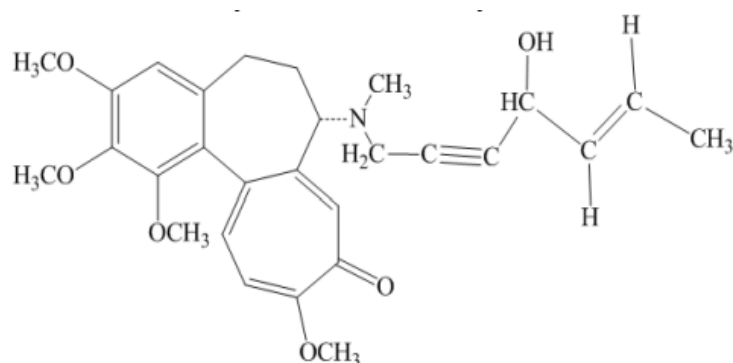
Эти реакции дают основу легкого получения третичных цианопропаргиловых производных путем последовательных реакций из ацетилена и карбонильных соединений. Эти соединения ранее синтезированы из ацетиленовых спиртов по реакции Фаворского с последующим их заместительным галогенированием при C_{sp} и замещением галогена на цианогруппу цианидом меди [84, 85].

Авторами работы [86] по реакции Манниха из ацетиленового спирта и колхамина синтезированы 4-(колхамино N/1,1-диметилбутин-2)карбинол:

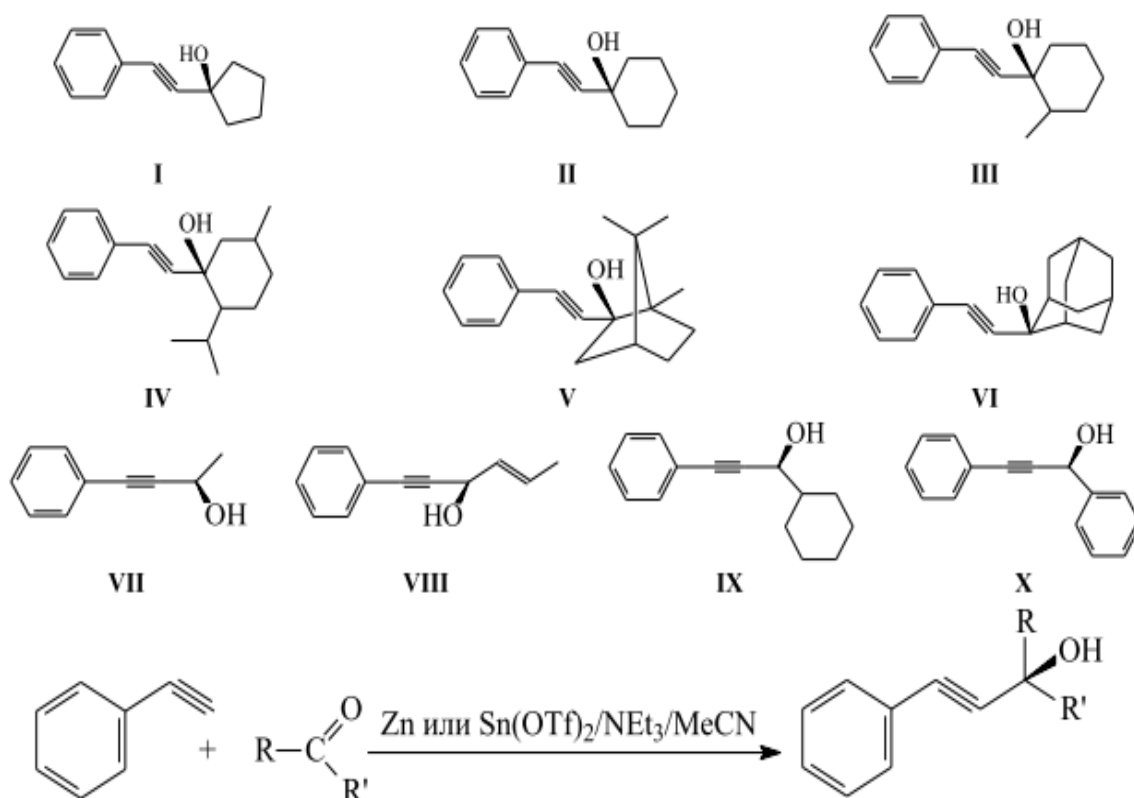


Строение синтезированного соединения подтверждено данными ИК- и ПМР-спектров.

Аналогично конденсацией колхамина с пропенил этинилкарбинолом синтезирован 4-(колхаминоN/пропенил-1-бутин-2)карбинол [87]:



В работе [88] исследованы реакции энантоселективного этинилирования цикlopентанона, циклогексанона, 2-метилциклогексанона, ментона, камфора, адамантонона, уксусного альдегида, бензальдегида, циклогексана с фенилацетиленом в присутствии стереоселективных катализаторов. Изучено влияние на выход продукта строения исследуемых альдегидов, и оптической активности. Выявлено, что на выход реакции влияют: температура, концентрация, продолжительность реакции, природа растворителей и катализаторов.

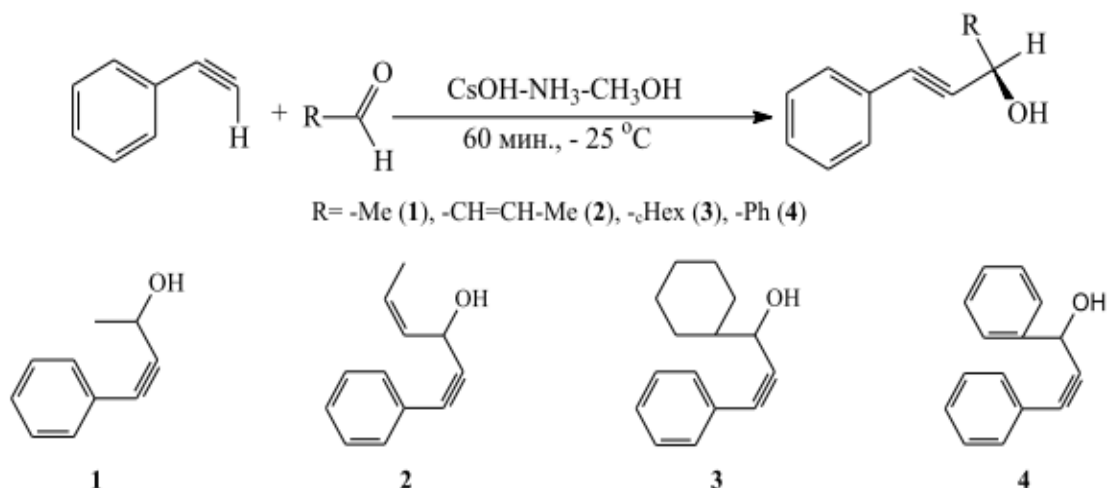


RR' = *c*Pt (I); RR' = *c*He (II); RR' = Me_cHe (III); RR' = Me'Pr_cHe (IV);

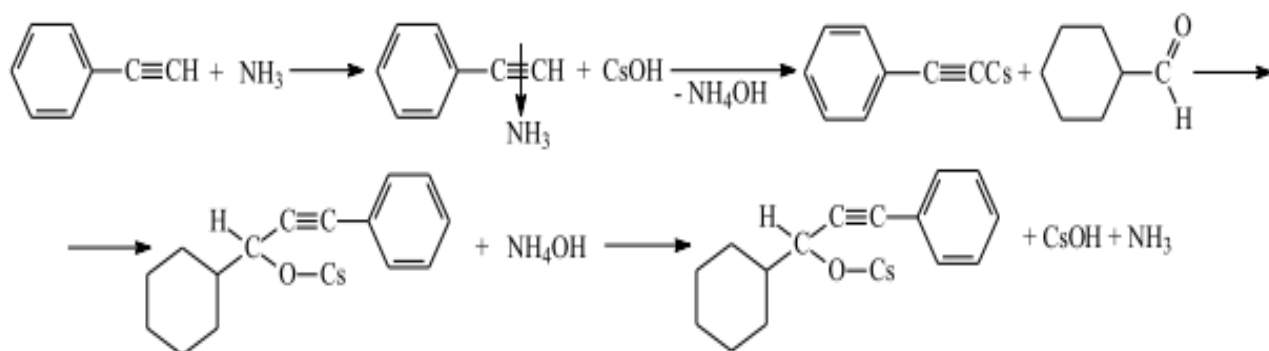
RR' = Me₃bicHe (V); RR' = *c*Ad (VI), R = -Me, R' = H (VII); R = -CH=CHMe, R' = H (VIII);

R = -*c*He, R' = H (IX); R = -Ph, R' = H (X)

Аналогичное исследование по энантиоселективному алкинированию уксусного альдегида, кротонового альдегида, циклогексаналя, бензальдегида и др. в каталитической системе CsOH/NH₃/CH₃OH представлено в работе [89].



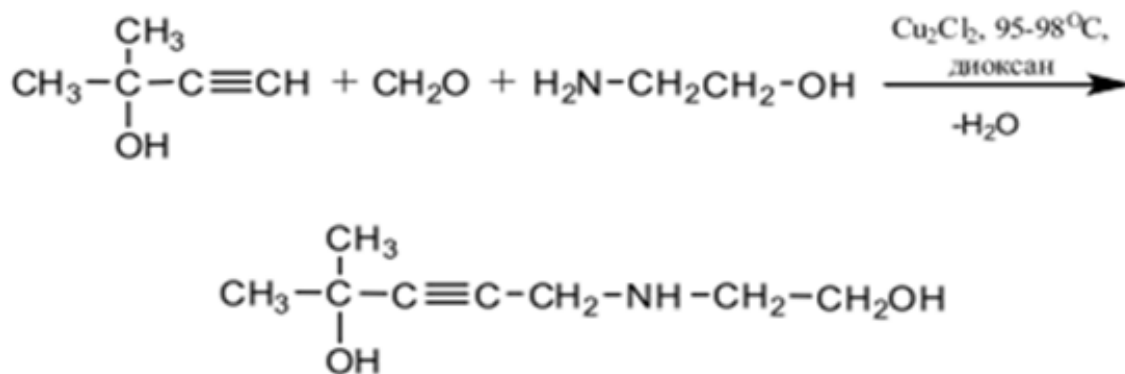
Представлен так же возможный механизм реакций [90-92]:



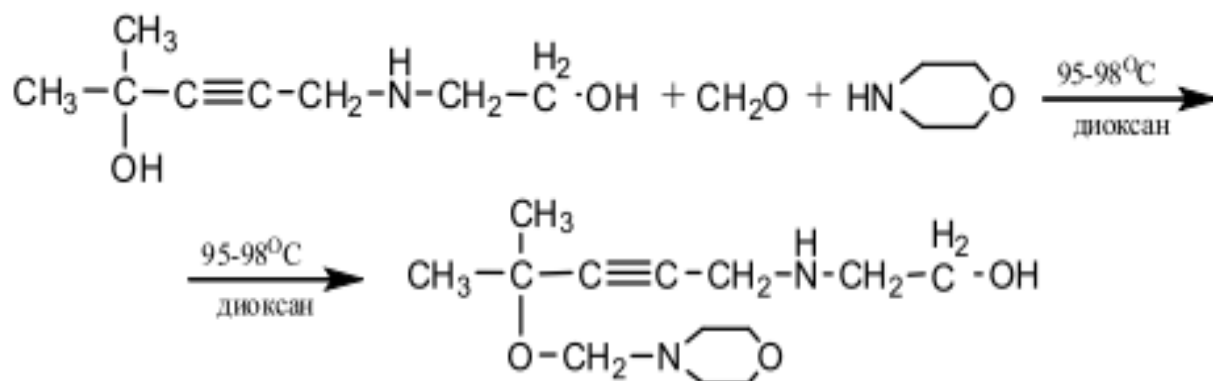
В связи с тем, что ацетиленовые аминоспирты проявляют интересные свойства в качестве биологически активных веществ, осуществлен синтез производных ацетиленовых аминоспиртов и их сложных эфиров [93].

Синтез аминоспиртов ацетиленового ряда и их сложных эфиров проведён на основе реакции Манниха. В качестве аминотилирующих агентов использованы параформ, моноэтаноламин и морфолин [94].

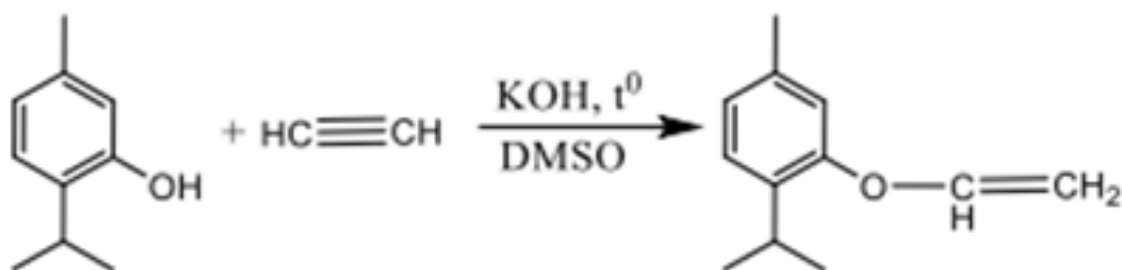
На представленной ниже схеме показано получение (5-(2гидроксиэтиламино)-2-метилпент-3-ин-2-ола:2-метилбут-3-ин-2-ол). В качестве катализатора использована однохлористая медь.



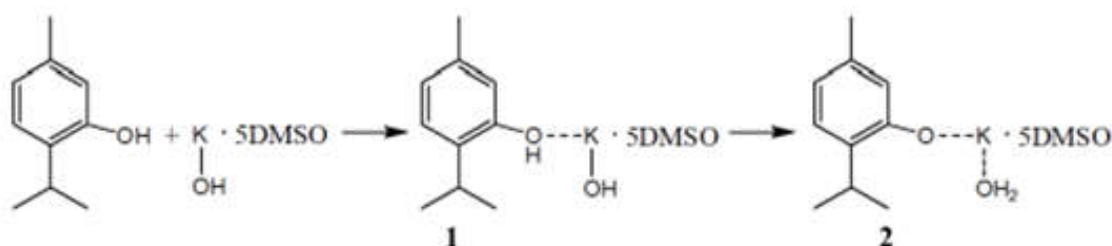
Синтез ацетиленового аминоэфира 2-(4-метил-4-(морфолинометокси)пент-2-инилоамино)этанола осуществлён с использованием ацетиленового аминспирта, формальдегида и морфолина в соответствии со схемой:



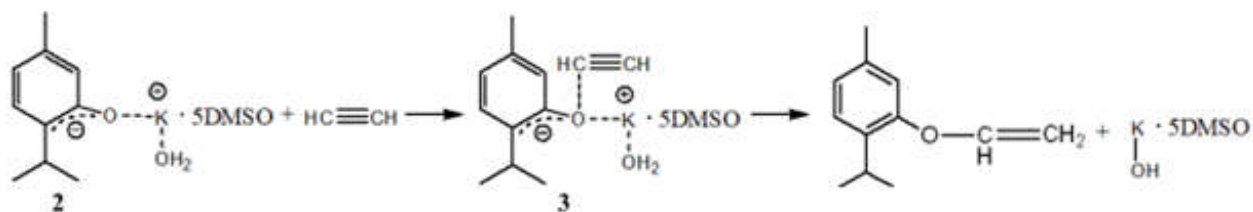
Механизм реакции винилирования тимола с ацетиленом в суперосновной среде был объектом внимания в работе [95]. Образование винилового эфира протекает в соответствии со схемой:



В соответствии с квантово-химическими расчётами, которые и согласуются с экспериментальными данными, реакции инициируется с образованием тимолята калия:

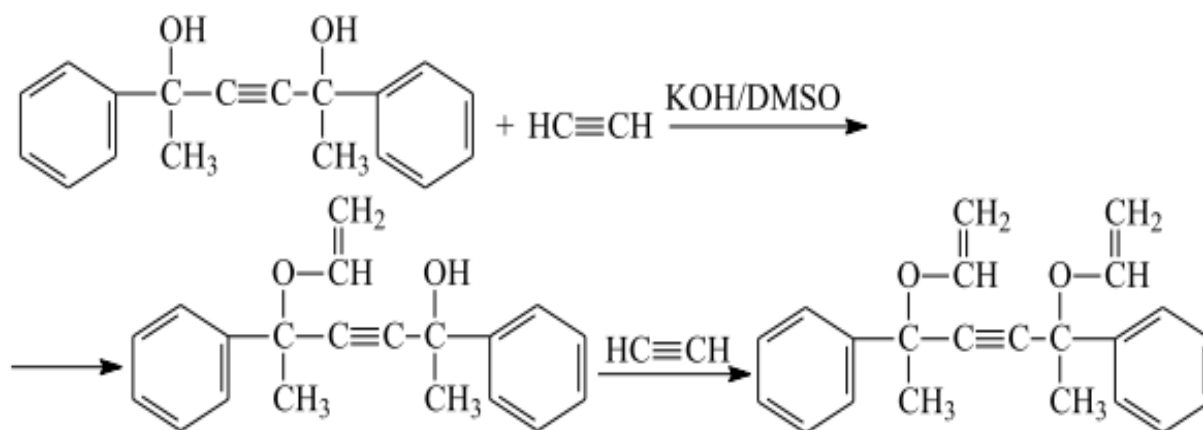


Далее 2 образующийся промежуточный комплекс винилирования 3: разлагается с образованием конечного продукта.

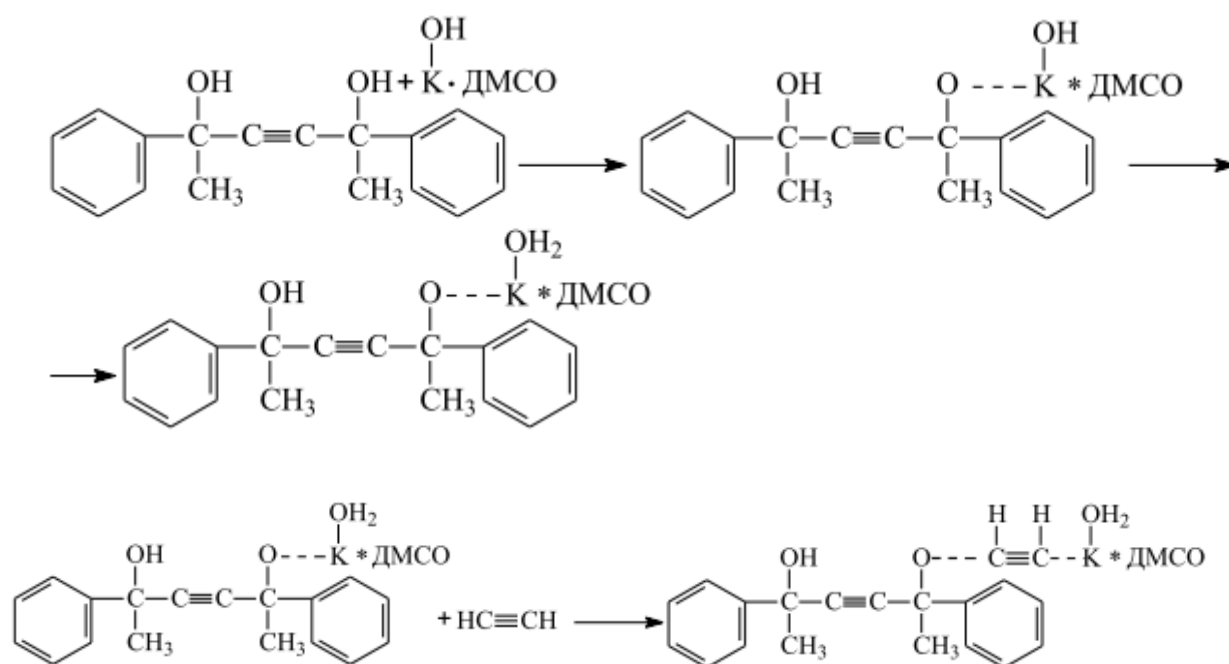


Аналогичные данные по квантово-химическим расчетам отдельных стадий реакции нуклеофильного присоединения и оценки устойчивости комплексов в системе ацетилен-гидроксид щелочного металла-ДМСО представлены в работах [96-98].

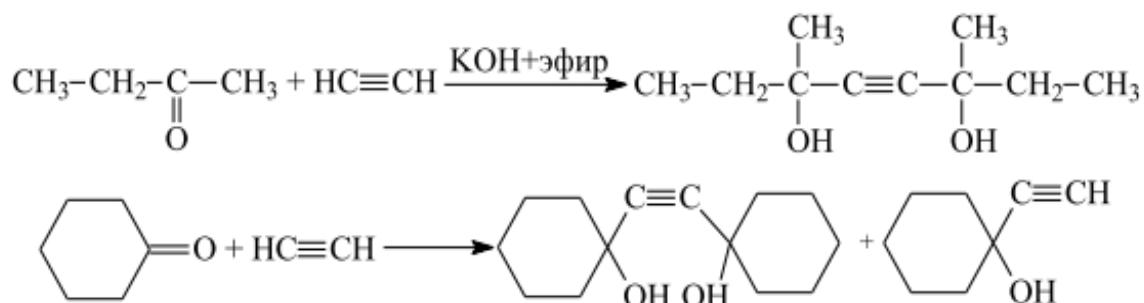
Сообщалось так же о винилировании 2,5-дифенилгексин-3-диол-2,5 в высокоосновной среде- KOH/ДМСО. Реакция может протекать с образованием моно- и дивиниловых эфиров по схеме [99]:



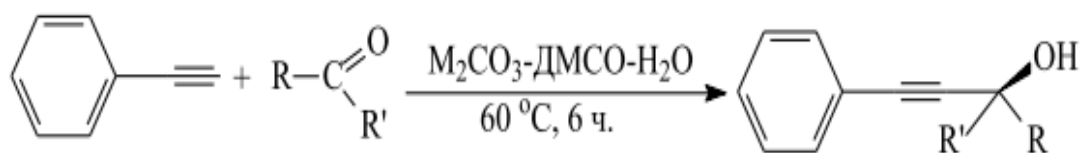
Предполагается, что активация процесса связано с переносом протона OH группы внутри комплекса, что способствует присоединению ацетилена к 2,5-дифенилгексин-3-диол-2,5-спирта с образованием винилового эфира:



Синтез виниловых эфиров на основе ацетиленовых спиртов и гликолей с алкильными и циклогексильными радикалами, структурные формулы отдельных представителей которых представлены на схеме, описан в работах [100, 101]:



Фенилацетиленовые спирты представляют интерес с теоретической точки зрения как модельные соединения, в которых имеется сопряжение электронов ацетиленовой связи и фенильного кольца. Ряд замещенных фенилацетиленовых производных получен путем взаимодействия с циклическими кетонами циклопентаном, циклогексаном, 2-метилциклогексаном, ментоном, камфорой и адамантоном с фенилацетиленом с использованием катализаторов на основе Cs_2CO_3 и $3,3'\text{-Ph}_2\text{BINOL-2Li}$. В работе проведен анализ зависимости выхода продукта от строения и размера цикла в моно-, би-, трициклических кетонах. Схематически протекание реакций показано ниже [102].

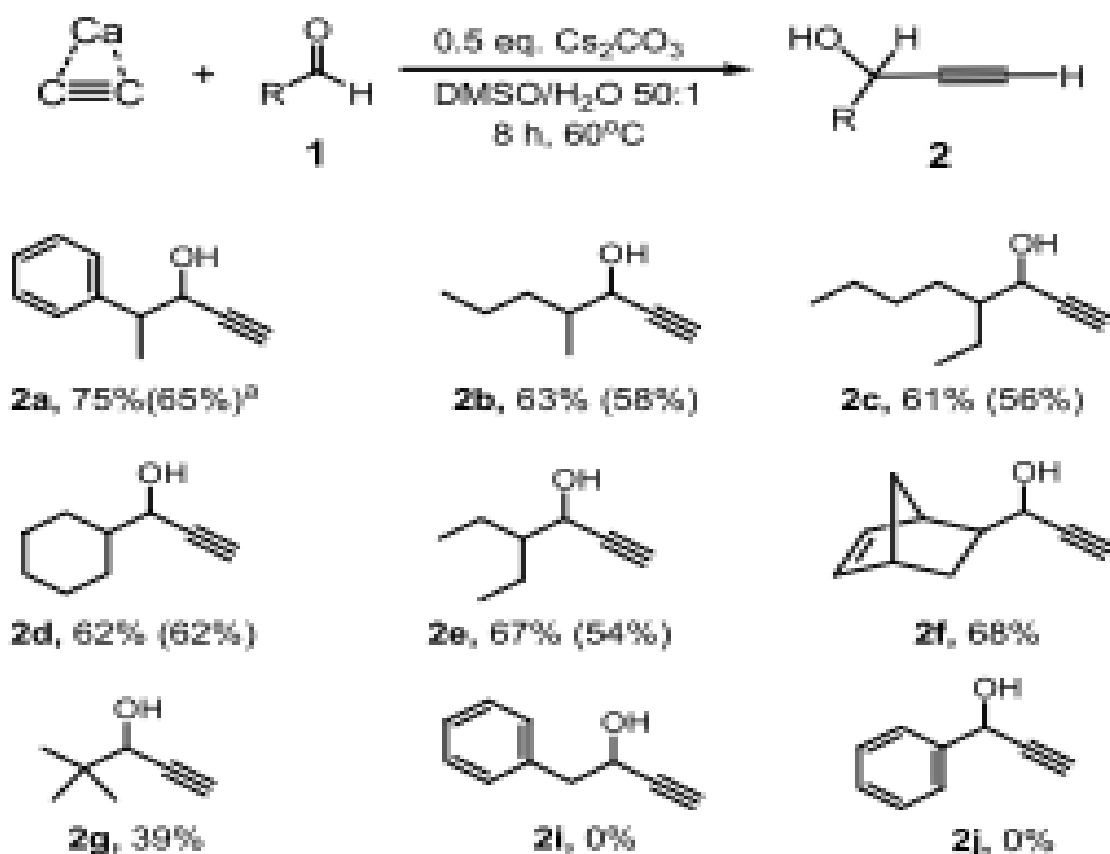


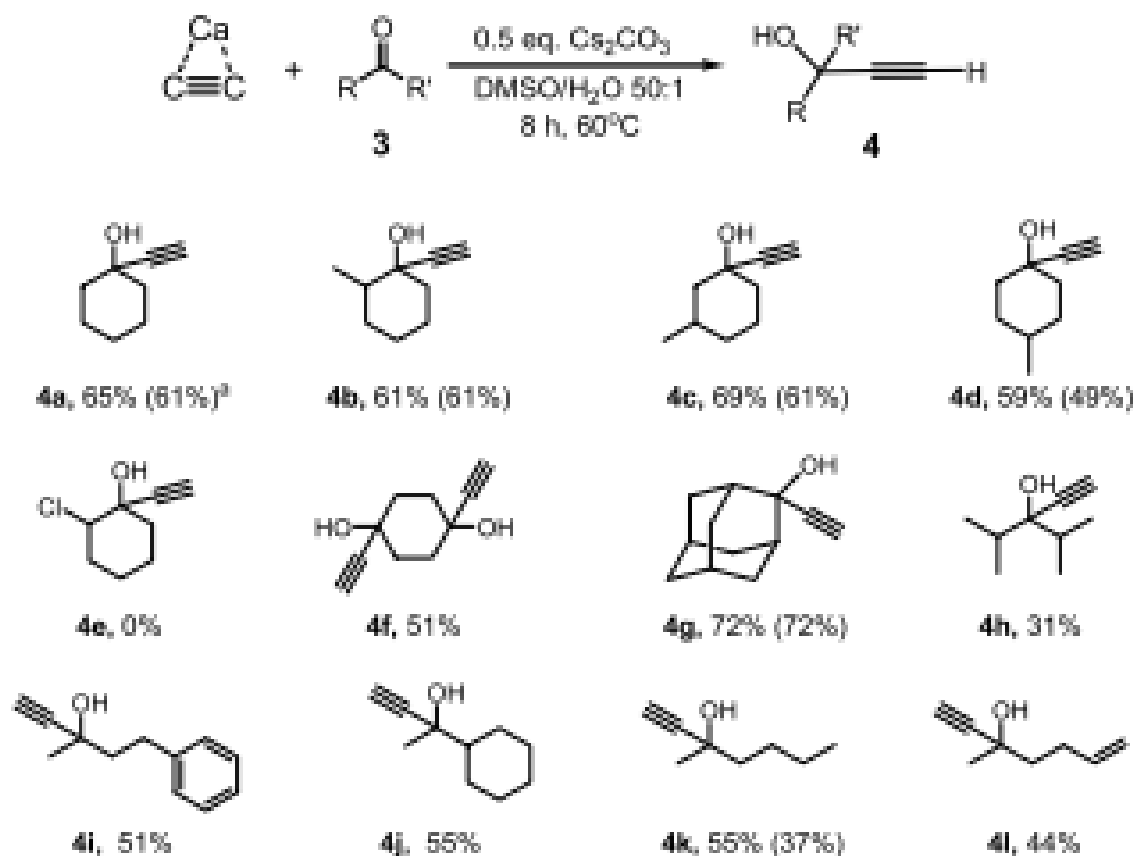
I-VI

RR' = cPt (I); RR' = cHe (II); RR' = MecHe (III); RR' = Me'PrcHe (IV); RR' = Me₃bicHe (V); RR' = cAd (VI), M = Na, K, Cs

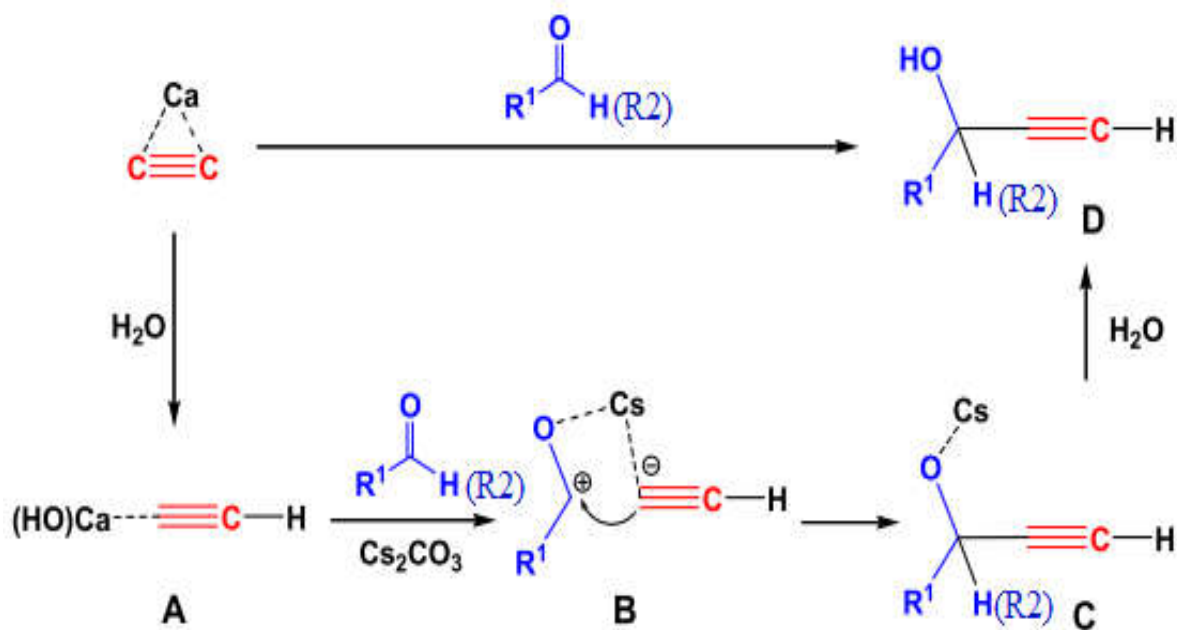
Сообщалось так же о энантиоселективного алкилирования фенилацетилена циклическими кетонами при участии катализатора 3,3'-Ph₂BINOL-2Li [103].

Предложен новый метод синтеза вторичных и третичных ацетиленовых спиртов посредством генерации ацетилена из карбида кальция в ДМСО, в присутствии карбоната цезия (50мл/%) при 60-80⁰С. В качестве карбонильного компонента реакции соответственно использованы разные альдегиды и кетоны с алкильными и арильными радикалами [104]. Выход продуктов в зависимости от природы радикала и соотношение реагентов указано на схеме:





Авторами [104] предположен механизм данной реакции, который включает участие ионов цезия в образования промежуточных комплексов с карбонильной группой и углеродным атомом ацетиленовой связи. Общая схема реакции ниже.



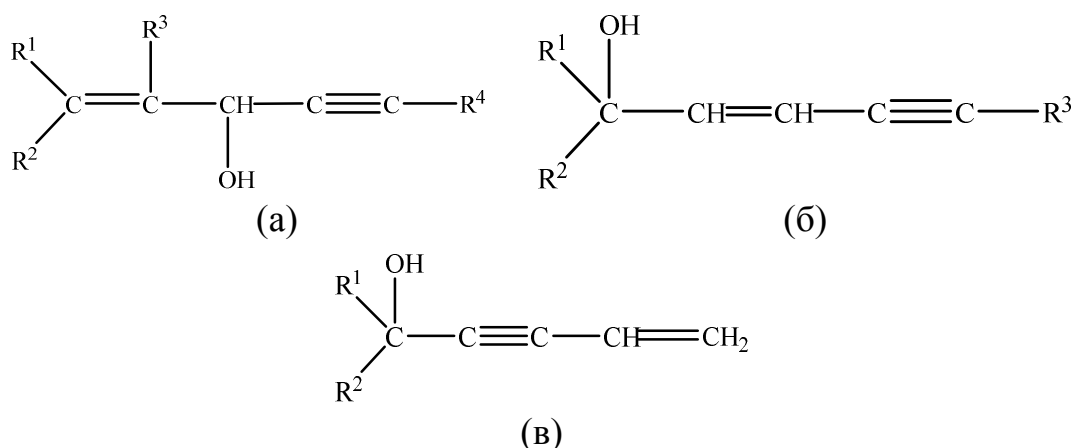
Несмотря на хорошие показатели по выходу продуктов реакции данный метод не может объяснить необычно высокую устойчивость третичных

ацетиленовых спиртов при высокой температуре в присутствии больших количеств сильных оснований (гидроксида кальция, карбоната цезия и продукта его гидролиза – гидроксида цезия) [105].

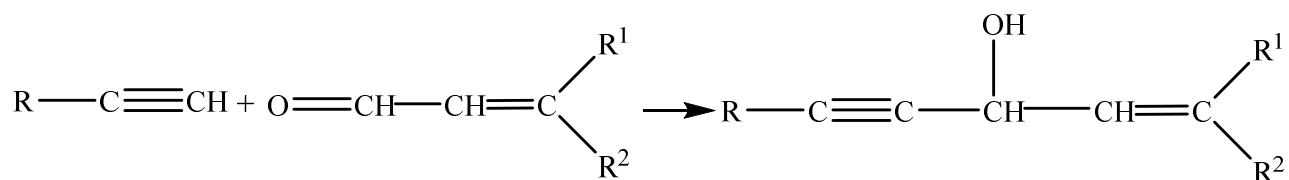
Как известно, при высоких температурах третичные ацетиленовые спирты подвергаются обратной реакции Фаворского т.е. распадаются на исходные кетоны и ацетилен.

1.2 Синтез ениновых спиртов и гликолей и их некоторые превращения

Известны ениновые спирты, в которых двойные и тройные связи могут быть изолированными друг от друга (соединения типа (а) и сопряженными (б, в):

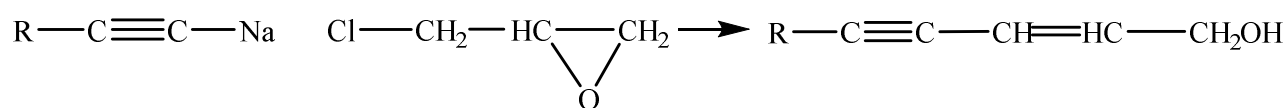


Соединения типа (а) в основном получают конденсацией однозамещенных ацетиленовых углеводородов с α , β непредельными альдегидами и кетонами [106-113], причем хорошие выходы достигаются конденсацией при помощи амида натрия в жидком аммиаке [114, 115] по схеме:

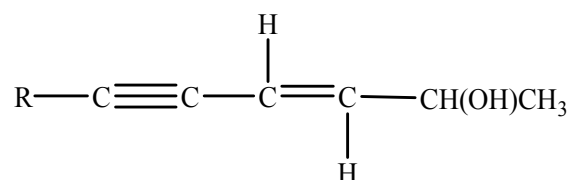


Карбинолы типа (б) получают при анионотропной изомеризации карбинолов (а) под влиянием кислых реагентов [116].

В литературе известен метод конденсация ацетиленида натрия с эпихлоргидрином в жидком аммиаке, в результате которой образуются пентен-2-ин-4-ол-1 или его гомологи, преимущественно транс-изомеры [117]:

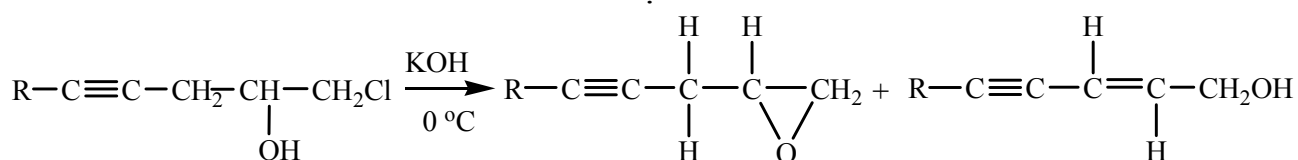


Такая стереонаправленность как следует из данных работы [118], обусловлена тем, что цис-изомеры в этих условиях изомеризуются в соответствующие производные фурана. С гомологами эпихлоргидрина получают вторичные ениновые спирты [117].

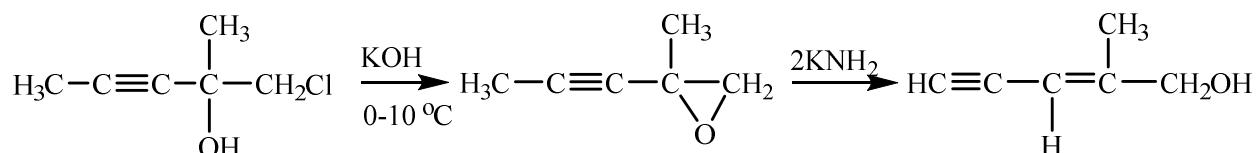


Этот метод является общим для синтеза первичных и вторичных ениновых спиртов. Реакция протекает через образование о-окисей [119-121], способные изомеризоваться в щелочной среде с образованием ениновых спиртов.

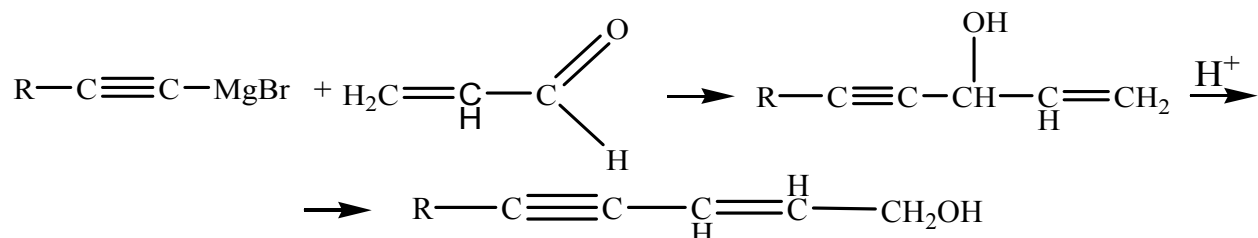
При обработке эфирных растворов хлоргидринов ацетиленового ряда порошкообразным едким кали при 0°C выделены α-окиси и ениновые спирты. Последние могут быть и главными продуктами реакции, выделяемыми с выходом до 75%, и представляют собой преимущественно транс-изомеры:



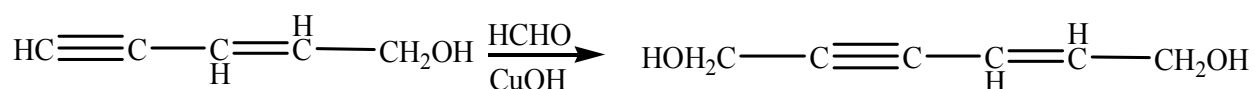
Эта реакция распространена на α-окиси с окисным кольцом в α-положении к тройной связи, легко получаемые из соответствующих хлоргидринов и изомеризуются в ениновые спирты [117]:



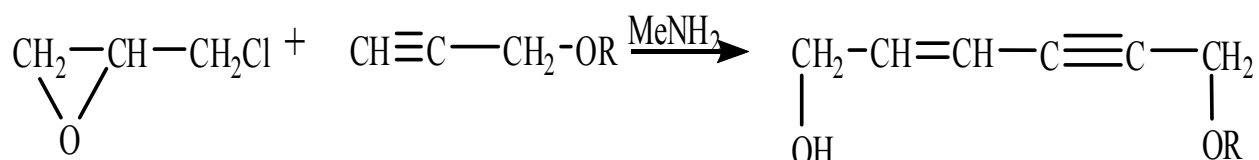
В работе [119] показано, что при этинировании эпихлоргидрина по Джонсу [117] образуются приблизительно равные количества цис- и транс-ениолов. Тогда как при получении их из непредельных альдегидов образуется смесь транс- и цис-изомеров в соотношении 7 : 1.



Ениновые спирты представляют собой жидкости, которые в обычных условиях хранения быстро темнеют и полимеризуются. Они отличаются высокой реакционной способностью [117]. Пентен-2-ин-4-ол-1 конденсируется с формальдегидом в присутствии CuOH и CaCO₃ при нагревании в водном растворе формальдегида и образуя ениновый гликоль [117]:

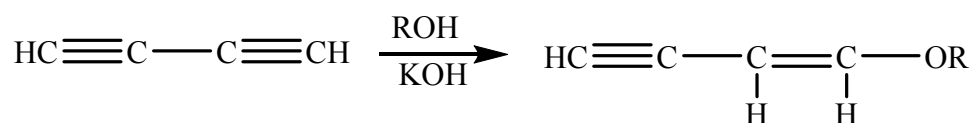


Дипервичные ениновые гликоли и их простые эфиры были синтезированы авторами работ [123] конденсацией эпихлороргидрина с пропаргиловым спиртом и его производными с выходом 50-80%:



где: R = H; CH₃; C₂H₅; Me = Na, Li;

Диацетилен при нагревании в присутствии сильнощелочных катализаторов присоединяет спирт, образуя этинилвиниловые эфиры [124]. Синтез этинилвиниловых эфиров осуществлен путем взаимодействия диацетилена со спиртом в 2%-ный растворе едкого кали при перемешивании и соответствующей температуре [125-127]:

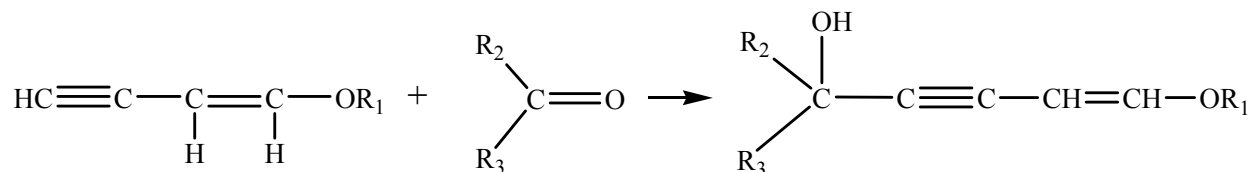


где: R - CH₃, C₂H₅, C₆H₅CH₂;

Конденсация этинилвиниловых эфиров с карбонильными соединениями приводит к образованию алкоксиениновых спиртов [128, 129]. Однако, применение данной реакции ограничено в связи по-видимому с малой устойчивостью карбонильных соединений в условиях проведения реакции.

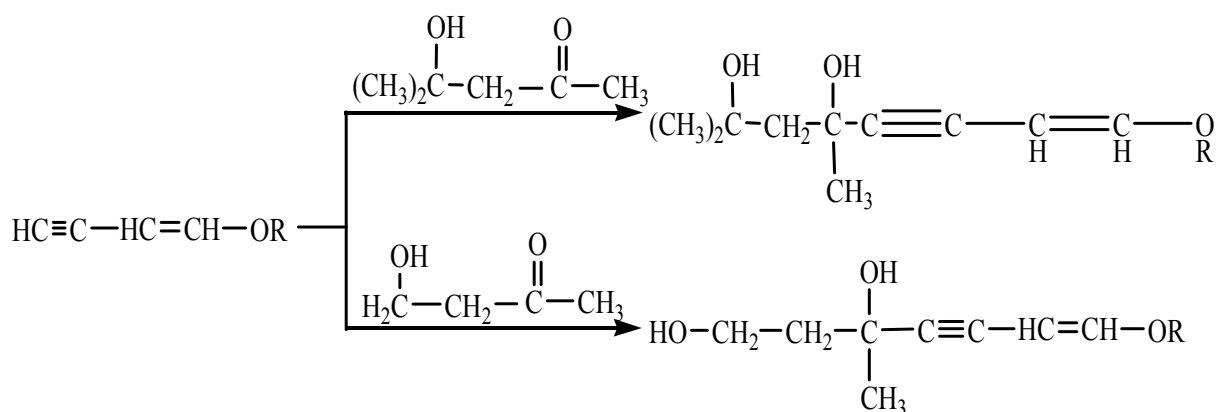
Обычно для конденсации этинилвиниловых эфиров используют их натрий-, литий- или магнийорганические производные [128-132]. Легко получаемые металлические производные без выделения вводят конденсацию, которая с кетонами проходит легче, чем с альдегидами.

Найдено, что оптимальными условиями, при которых этинилвиниловые эфиры взаимодействуют с альдегидами и кетонами являются проведение реакции в абсолютном эфире или тетрагидрофуране при комнатной температуре и в атмосфере азота [133-137]. Конденсация с альдегидами и кетонами приводит к образованию первичных, вторичных и третичных алкоксиениновых спиртов разнообразного строения:

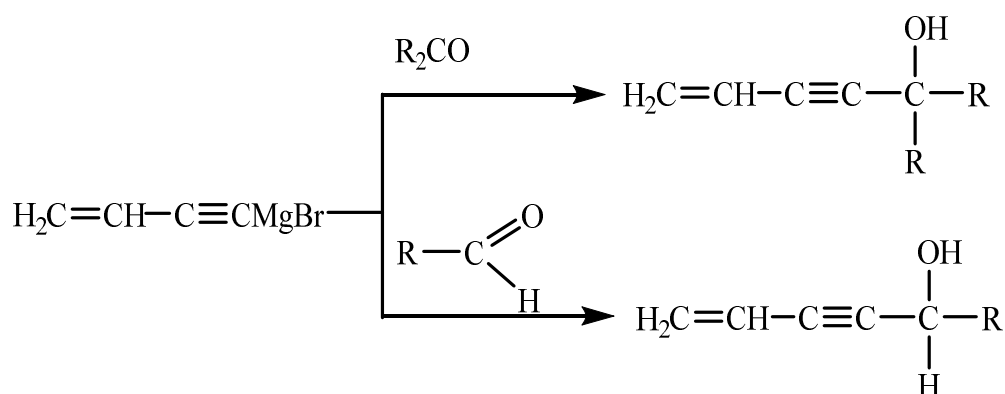


где: $\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}, \text{Alk},$ и др.;

В работе [138] описаны условия конденсации этинилвиниловых эфиров с оксикетонами – диацетоновым спиртом и 3-кетобутанолом-1, в результате которой образуется β-гликоли алкоксиенинового ряда:



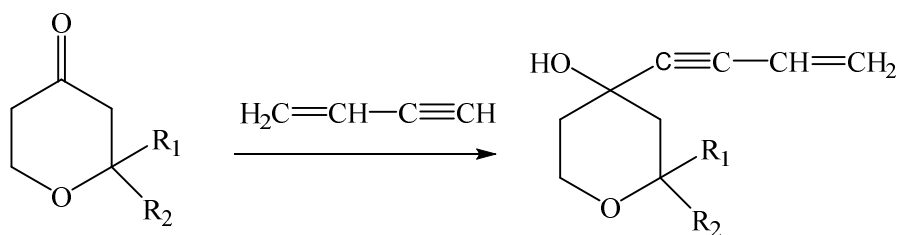
Синтез спиртов и гликолей винилацетиленового ряда может быть осуществлен двумя основными методами: действием RMgX на α -окиси, альдегиды, кетоны и сложные эфиры (метод Гриньяра-Иоцича); конденсацией винилацетилена с кетонами и оксикетонами (реакция Фаворского). В качестве конденсирующих реагентов можно использовать металлический натрий, амид натрия, алкоголяты калия и KOH . Реакция образования ениновых спиртов протекает по схеме:



Вторым направлением получения окси производных винилацетилена является конденсация винилацетилена с кетонами и оксикетонами (реакция Фаворского). В качестве конденсирующих реагентов можно использовать металлический натрий, амиднатрия, алкоголяты калия и KOH [139-141].

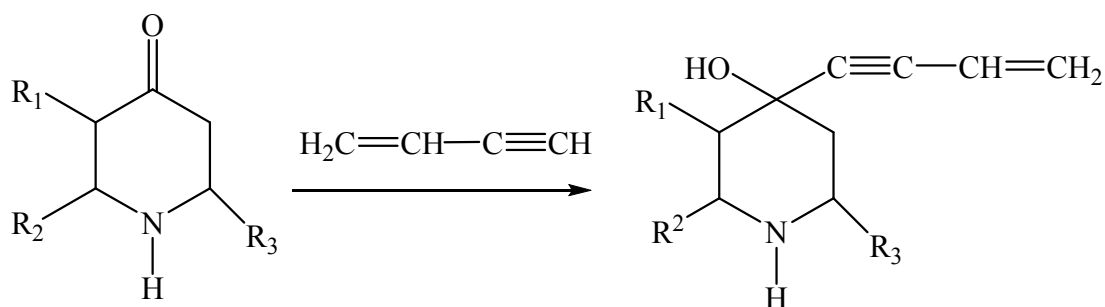
В работе [142] показано, что винилацетилен взаимодействует с кетонами по методу А.Е. Фаворского с образованием ениновых спиртов с хорошими выходами и протекает значительно лучше, чем в случае самого ацетилена. Конденсация винилацетилена и изопропенилацетилена реализована с использованием ряда алифатических и алициклических кетонов [142, 143].

Взаимодействие винилацетилена с тетрагидропиранонами-4 приводит к 4-винилэтинилтетрагидропиранолам [144-147]:



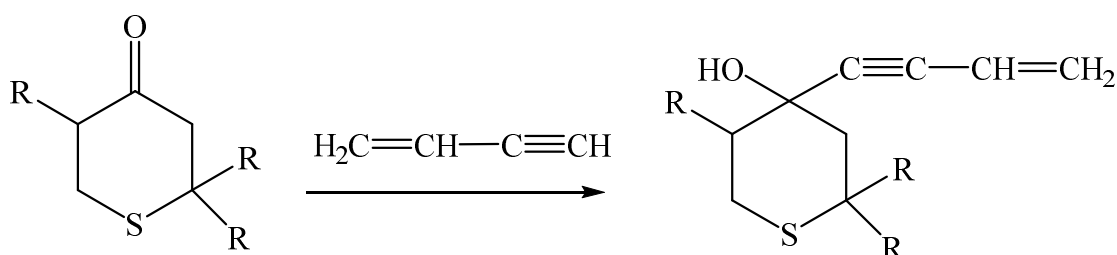
где: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$;

При использовании в качестве одного из компонентов в реакции пиперидонов с винилацетиленом позволил получить ениновые пиперидолы с высокими выходами. При использовании конденсации винилэтинилмагний-бромид с пиперидонами-4 наблюдается уменьшение выхода конечного продукта [148-150].



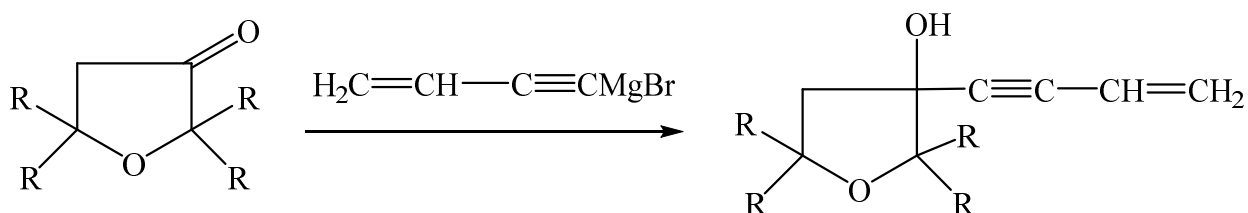
где: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5; \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9;$

Винилацетилен способен конденсироваться с тетрагидротиопиранонами-4 с образованием различных винилацетиленовых тетрагидротиопиранонов [151]:

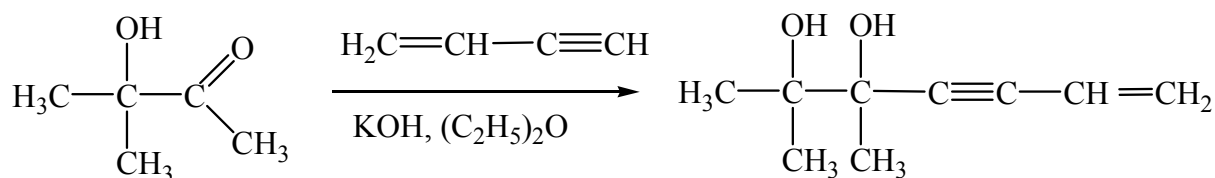


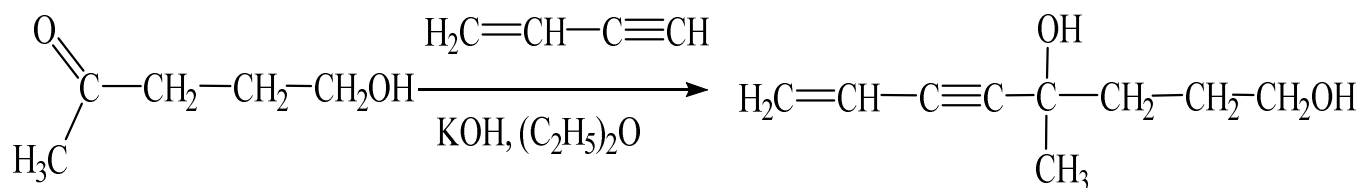
где: $\text{R} = \text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5;$

Синтез 3-винилэтинилтетрагидрофуранолов-3 с выходом 90% удалось осуществить взаимодействием винилэтинилмагнийбромид с тетрагидрофуранонами-3 [152]:

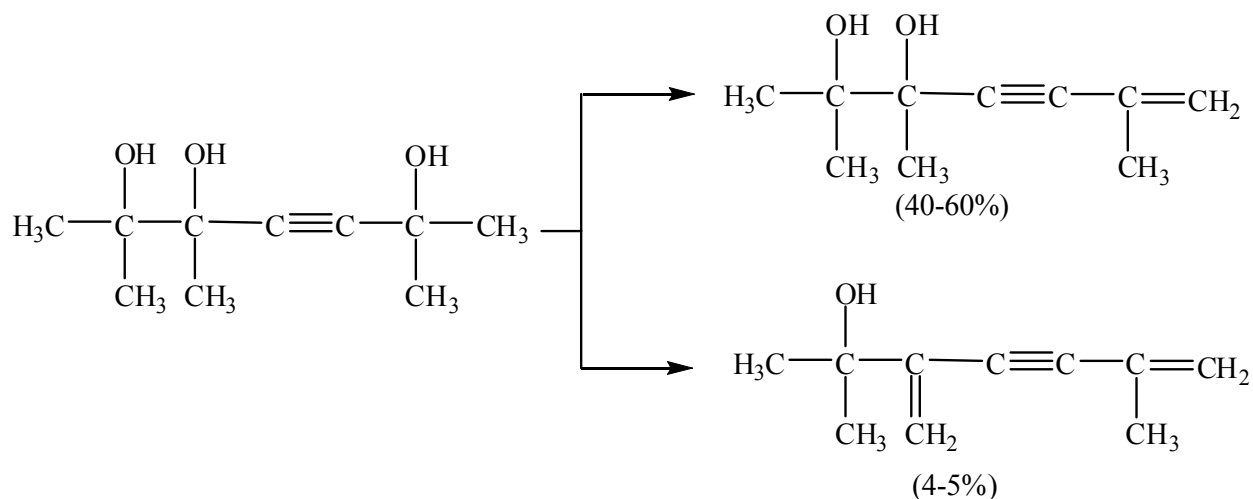


Гликоли енинового ряда получены конденсацией винилацетилена с кетоспиртами [144]:

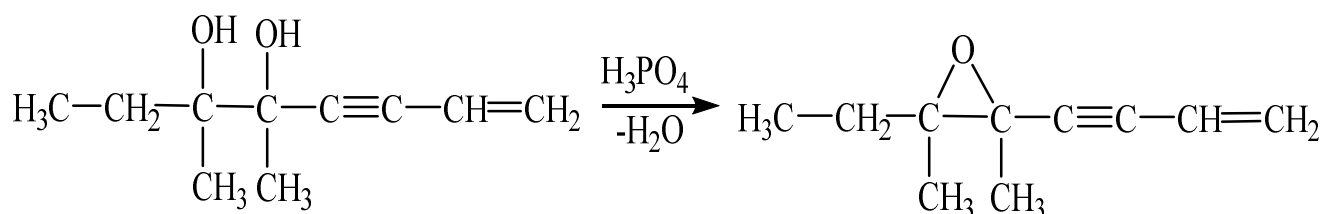




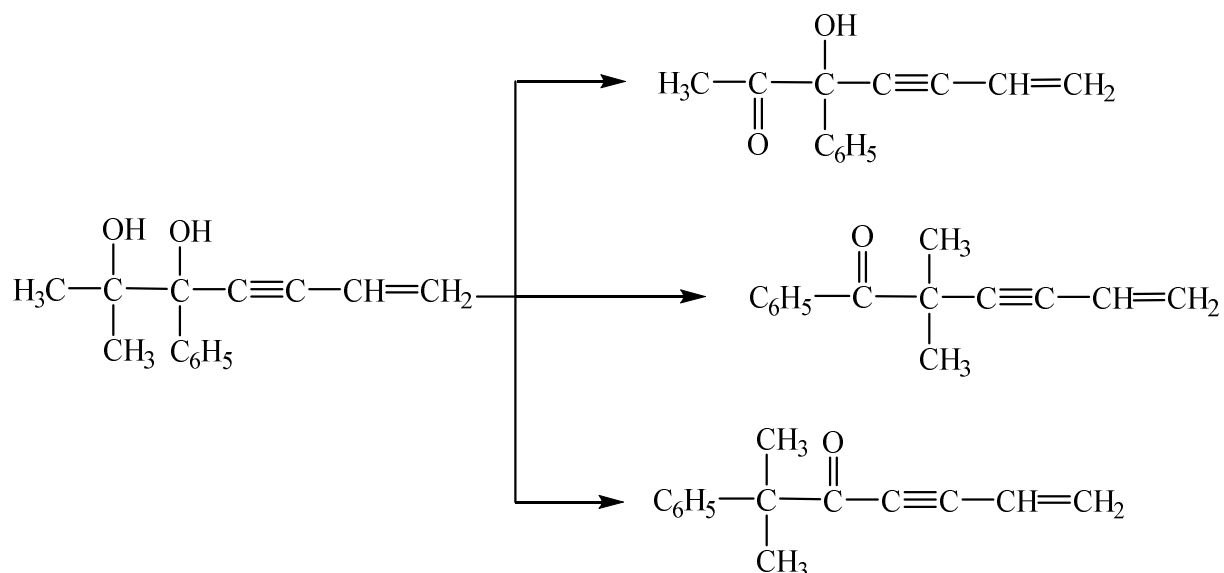
Другим путем получения ениновых гликолей может быть дегидратация ацетиленовых триолов. Например, при дегидратации 2,3,6-триметилгептин-4-триола-2,3,6 под действием серной кислоты или при перегонке над гидросульфатом калия и с п-толуолсульфокислотой [153, 154].



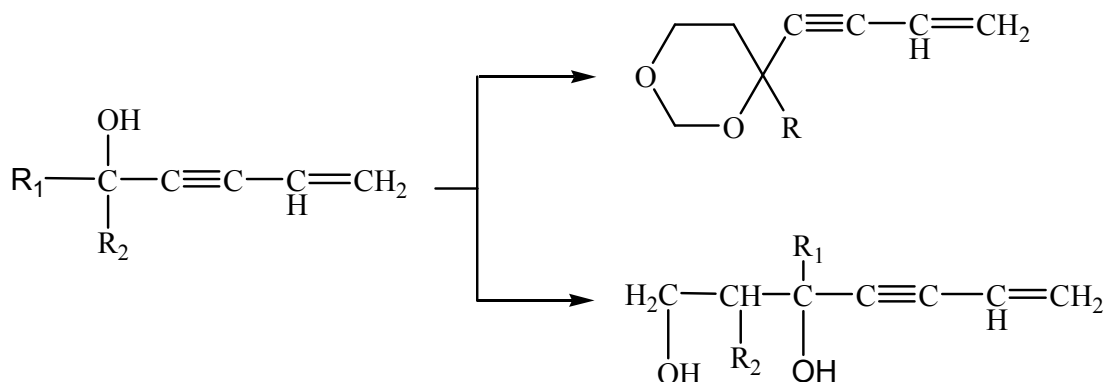
Ногайдели с сотрудниками [155], изучая процесс дегидратации α -гликолей енинового ряда, получил соответствующие α -окиси:



Известно, что ениновые α -гликоли легко подвергаются пинаколиновой перегруппировке в присутствии кислых катализаторов. Л.А. Антонова таким путем на основе ениновых α -гликолей получила ряд непредельных кетонов [156]:

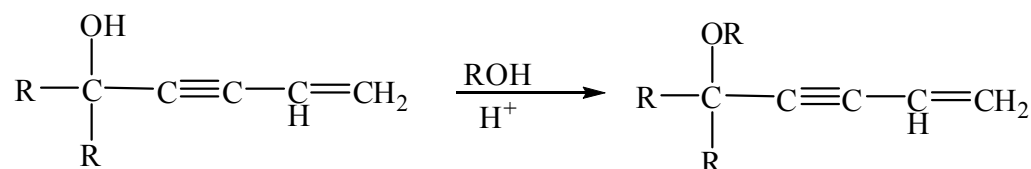


В работе [157] показано, что третичные винилацетиленовые карбинолы взаимодействуют с параформальдегидом в присутствии катионитов в H^+ -форме при $70-80^\circ\text{C}$ в течение 4-5 часов с образованием в основном диоксанов и незначительного количества 1,3-гликолей винилацетиленового ряда. Конденсация протекает по замещенной винильной группе диенина, промежуточно образующегося путем дегидратации исходного винилацетиленового карбинола в условиях реакции:

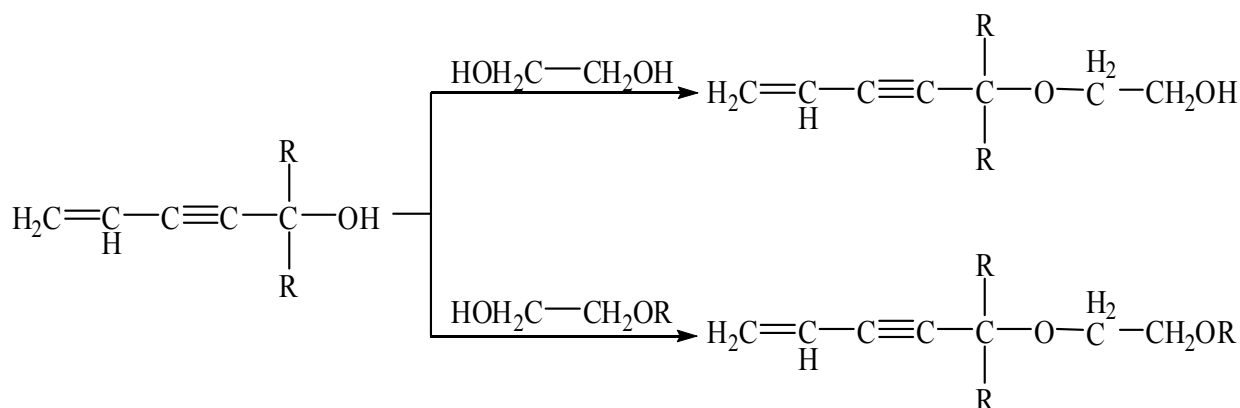


где: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$; $\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3$;

В работе [158] показано, что простые эфиры получены при обработке смеси третичных ениновых и насыщенных спиртов минеральными кислотами. Наиболее эффективно протекает реакция при использовании небольших количеств серной кислоты. При нагревании на водяной бане образование простых эфиров закончивается в течение нескольких часов.



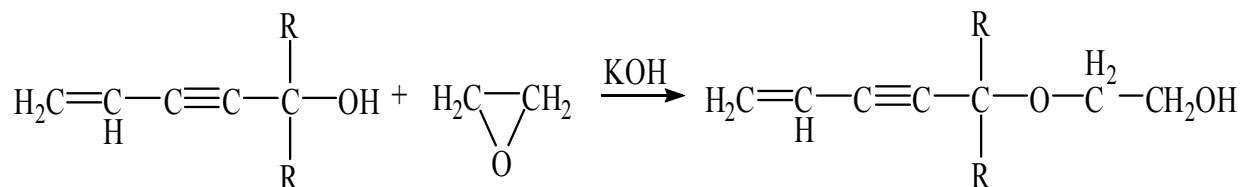
При использовании этиленгликоля и его моноалкиловых эфиров в реакциях с винилэтинилкарбинолом образование простых эфиров происходит преимущественно за счет одной из OH групп этиленгликоля.



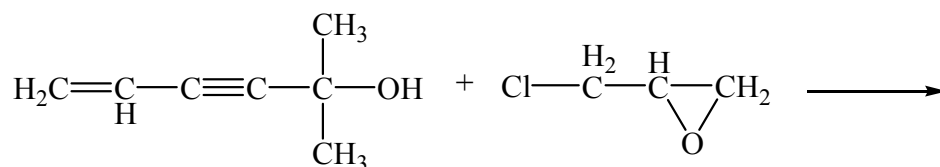
Авторами работ [159-163] показано, что простые эфиры первичного винилэтинилкарбинола легко получаются при взаимодействии винилэтинилмагнийбромида с α-хлорметиловыми эфирами:

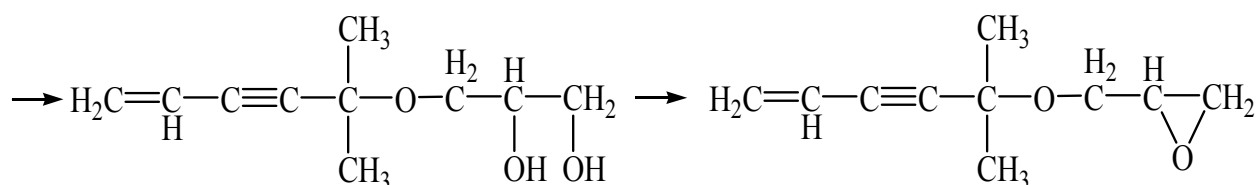


Окись этилена является доступным и высоко реакционноспособным соединением на основе которого могут быть получены простые моноэфиры этиленгликоля. Ниже представлена схема реакции, посредством которой получены простые эфиры этиленгликоля с винилацетиленовыми спиртами.

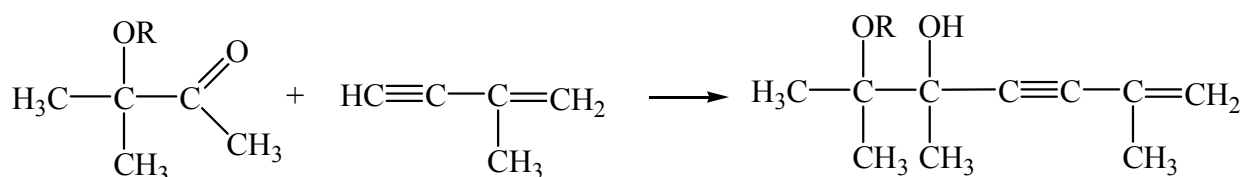


В случае эпихлоргидрина, имеющего два реакционно способных центра образование простых эфиров происходит за счет взаимодействия атома хлора с OH группой винилацетиленового спирта [165] как показано на схеме.





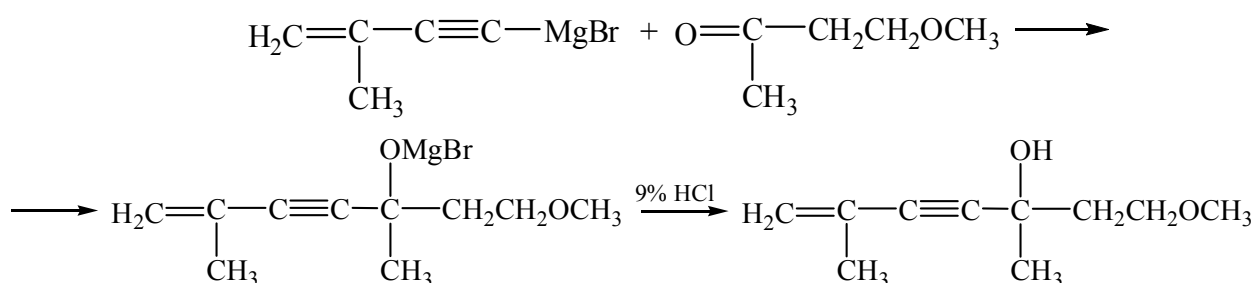
Моноэфиры дитретичных α -гликолей изопропенилацетиленового ряда получены 75-80%-ым выходом конденсацией кетоэфиров с изопропенилацетиленом в условиях реакции Фаворского при $-10 - -12^\circ\text{C}$ в присутствии 3 молей едкого кали в среде абсолютного эфира [166]:



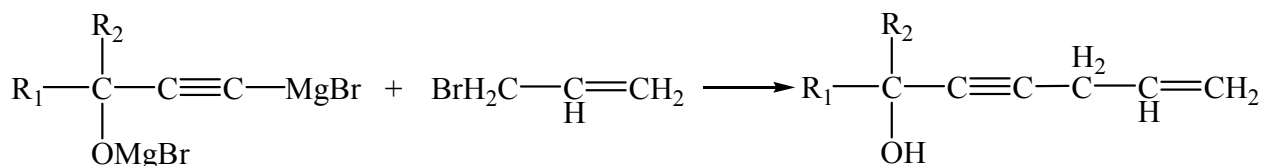
где: $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$;

Простые эфиры гликолей изопропенил ацетиленового ряда могут быть получены посредством конденсации магнийбромизопропенил ацетилена с соответствующими алкоксикетонами [167].

На ниже приведенной схеме приведен пример получения 2,5-диметил-7-метокси-1-гептен-3-ин-5-ола:



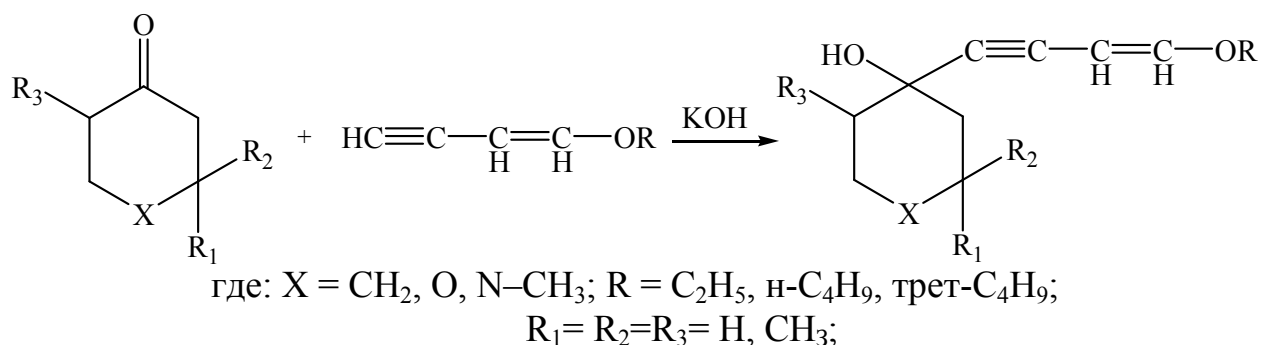
В работе [168] показан пример синтеза вирилацетиленовых спиртов с изолированными тройной и двойной связями через комплекс Юича по схеме:



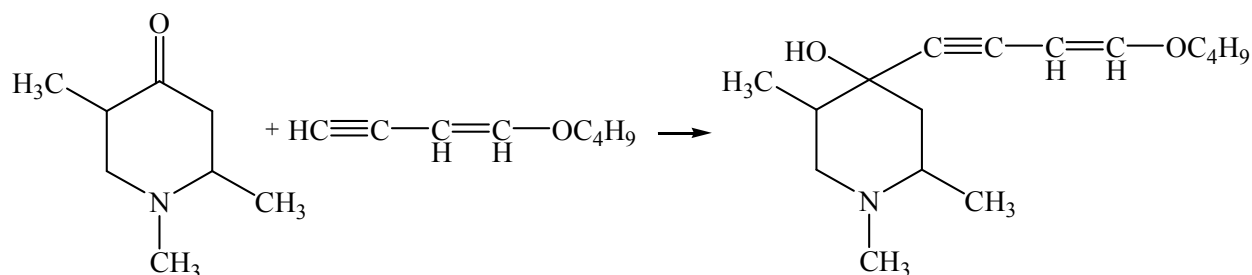
где: $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$;

Синтез ряда циклических производных алкоксиениновых спиртов описан в работах [169-170] путем конденсации 1-этокси- и 1-бутокс-1-бутен-3-инов с циклогексаноном, 2,2-диметилтетрагидропиран-4-оном и 1,2,5-триметилпипери-

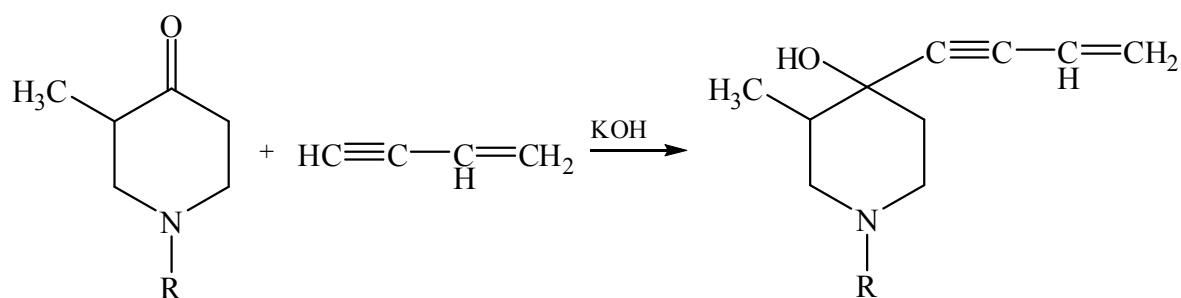
дин-4-оном в условиях реакции Фаворского в эфире.



В работах [171-172] сообщалось об исследовании в области стереохимии, связанных со взаимодействием н-бутоксипиперидина с 1,2,5-триметилпиперидоном-4. При проведении реакции в жидком аммиаке в присутствии порошкообразного KOH получена смесь стереоизомеров спиртов с общим выходом 90%:



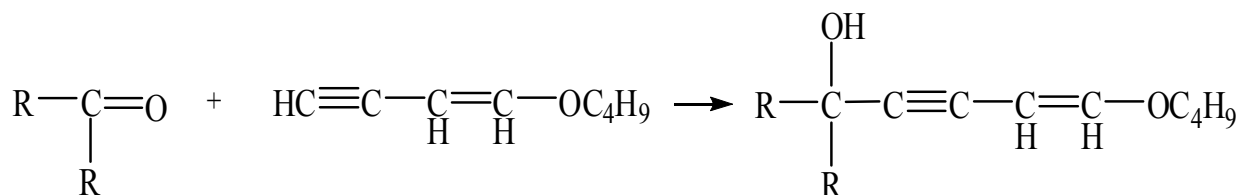
Аналогичные исследования по стереохимической направленности синтеза винилацетиленовых пиперидолов представлены в работе [173]. Синтез осуществлен путем конденсации метилпиперидонов-4 с винилацетиленом в результате, которого выделены пространственные изомеры 4-винилацетиленилпиперидолов-4.



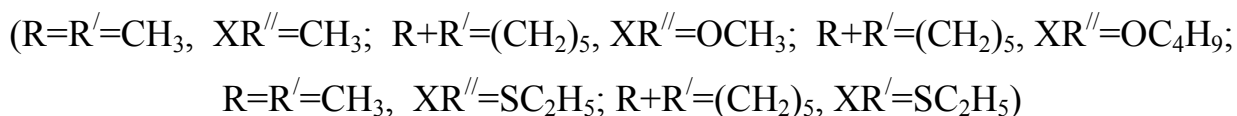
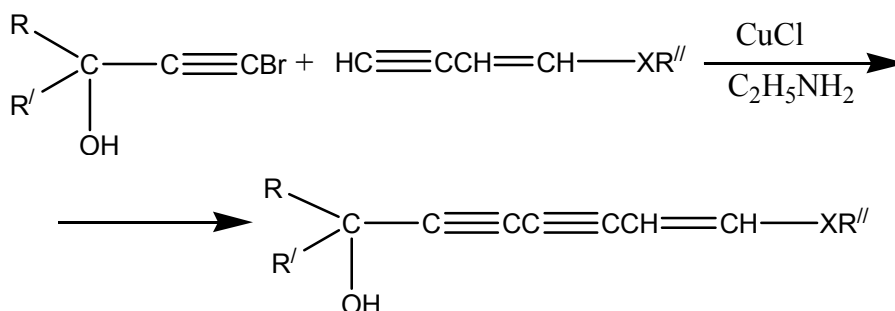
где: R = CH₃, C₂H₅, C₃H₇, CH₂C₆H₅;

Гетероциклические и алициклические кетоны использованы в работе [174] для синтеза простых эфиров третичных спиртов. Синтез осуществлен путем

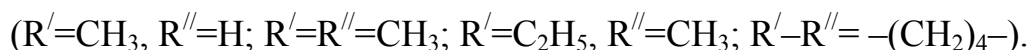
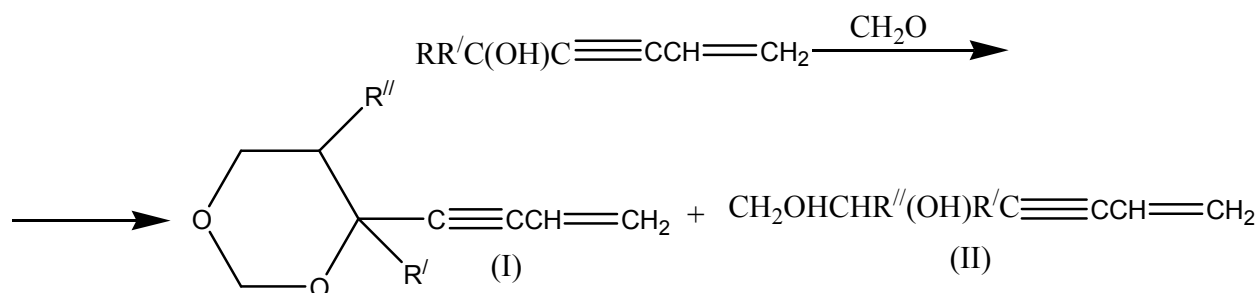
конденсации 4-н-бутоксипутен-3-ина-1 гетероциклическими и алифатическими кетонами с высоким выходом.



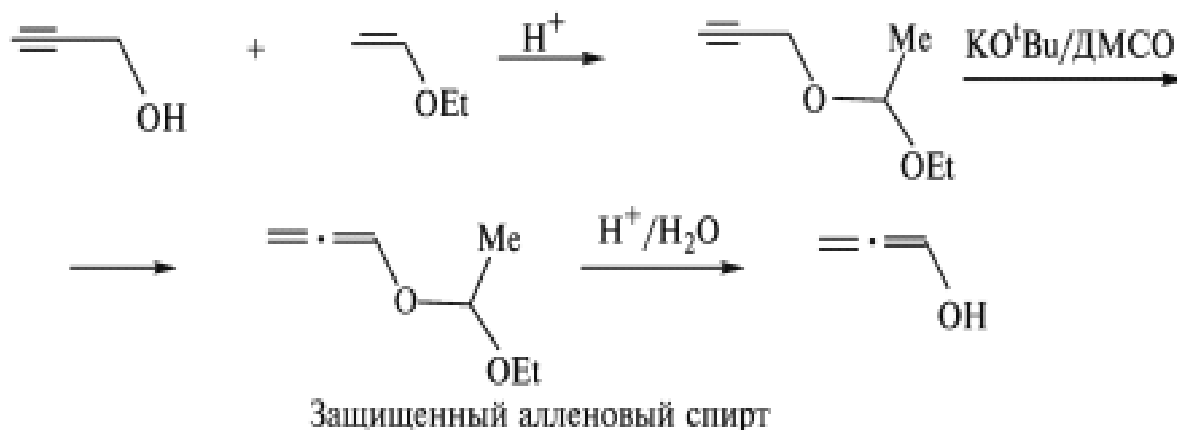
Синтез алкокси- и алкилтиопроизводных винилдиацетиленовых спиртов осуществлён путём несимметричной конденсации по В. Ходакевичу с применением бромзамещённых ацетиленовых спиртов [175]:



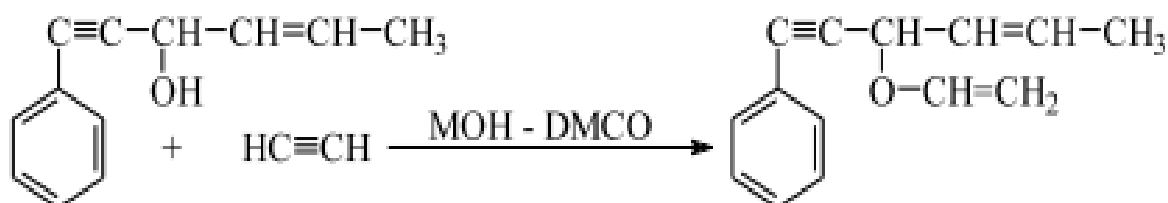
Вартанян С.А. с сотрудниками [176] установлено, что винилацетиленовые спирты вступают в реакцию конденсации с 40% формалином или параформальдегидом в присутствии катионов в H^+ -форме при 70-80° в течение 4-5 часов с образованием в основном *m*-диоксанов (I) и незначительного количества 1,3-гликолей (II) винилацетиленового ряда:



Широкое применение в тонком органическом синтезе, находит защищённый алленовый спирт, получаемый электрофильным присоединением пропаргилового спирта к виниловым эфирам с последующей прототропной изомеризацией полученного аддукта в алленовый ацеталь [177, 178]:



Буриевым Ф.Х. и др. [179] исследовано гомогенно-каталитическое винилирование ароматических ацетиленовых спиртов в присутствии высокоосновной системе щелочь-диметилсульфоксид. Изучено влияние различных факторов на выход виниловых эфиров и найдены оптимальные условия процесса. Строение синтезированных соединений доказана ПМР- и ИК-спектроскопией:

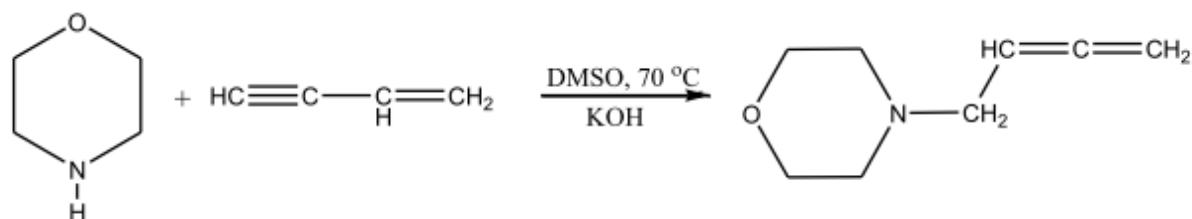


где: M = Li, Na и K

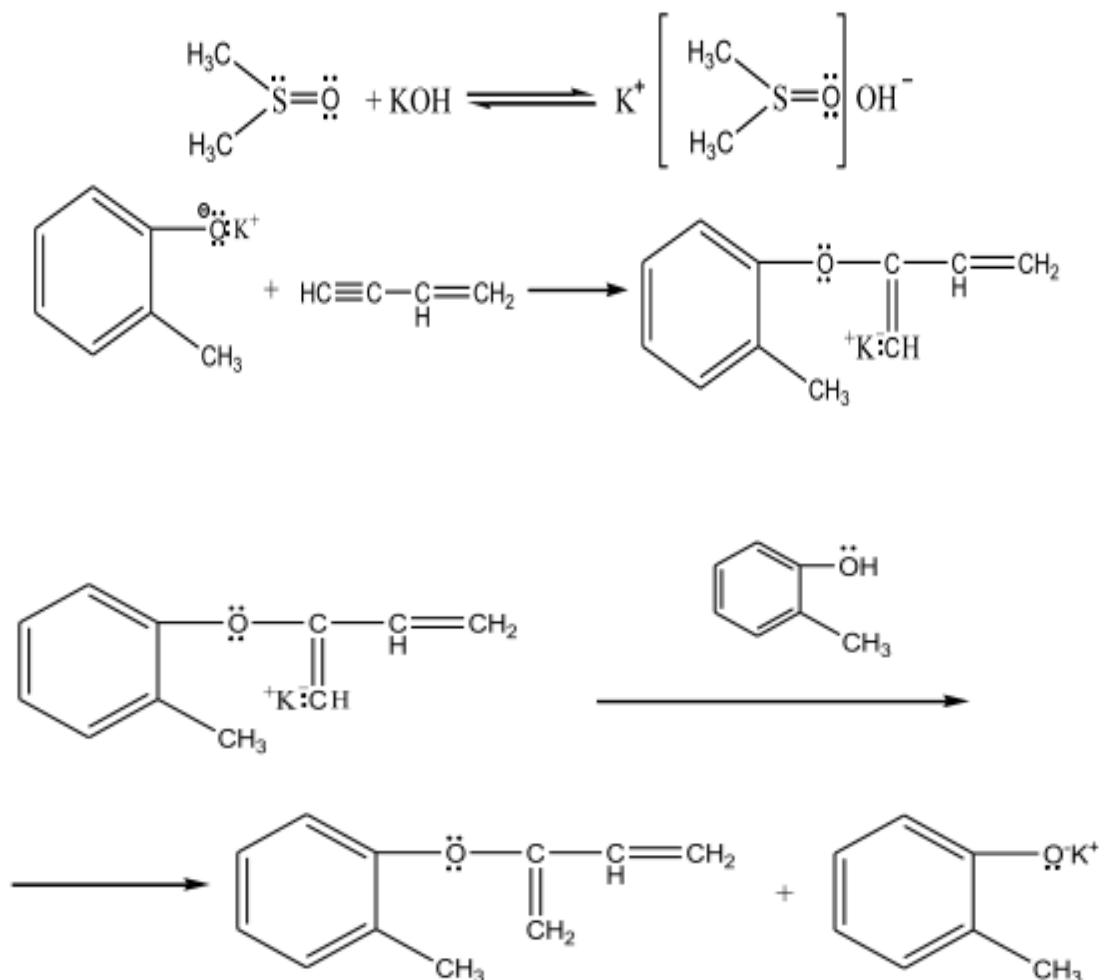
В работе [180] показано влияние растворителей и температуры на реакцию взаимодействия морфолина с винилацетиленом в щелочной среде. Был выбран альтернативный вариант растворителя для этой реакции. В качестве катализатора использован KOH.

В работе [181] изучено влияния катализаторов на реакцию морфолина на соединение с винилацетиленом. Катализаторы выполняются в двух различных системах, среди которых рекомендуется альтернативная. Реакцию проводили в гомогенной системе, так как в ней сравнению с реакцией в гетерогенной системе преобладал наиболее высокий выход N-морфолинбутадиен-2,3 и одновременно с этим уменьшалось время продолжительности реакции. Экспериментальным

путём было доказано что использование катализатора на основе (KOH) в количестве 15% (по массе морфолина) позволяет наиболее эффективно получить на время продолжительности данной реакции. Реакцию проводили по схеме:



Сегодня в химической промышленности мономеры, содержащие виниловые связи, заложили основу для полимеров с различными свойствами. Исходя из этого, были синтезированы на основе винилацетиленов виниловых эфиров орто- и пара-креазолов из метилфенолов. Для винилирования орто- и пара-креазолов была использована каталитическая система супер основания CsF-MOH-ДМСО (M=Li, Na, K). На основании полученных результатов доказано образование сложных виниловых эфиров орто и пара-креазолов [182].



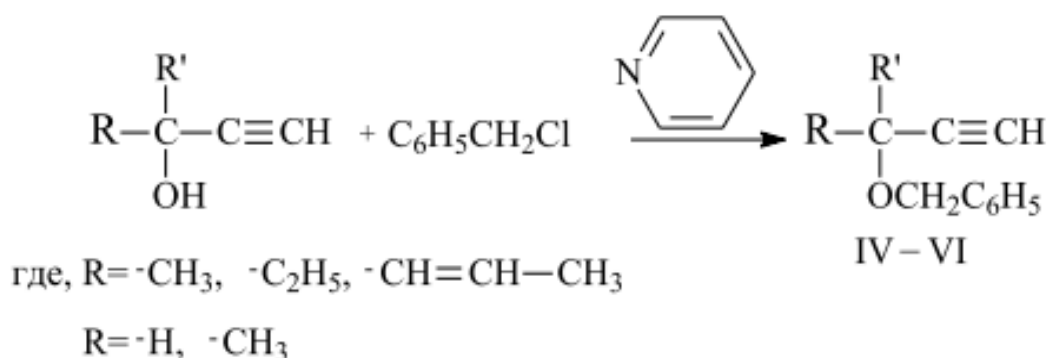
Ацетиленовые спирты и их производные нашли применение в органическом синтезе, в медицине в качестве болеутоляющих и седативных средств и биологически активных веществ в сельском хозяйстве [183-188].

Синтез простых и сложных эфиров ацетиленовых спиртов, представляет интерес для химии неопределённых соединений как исходная позиция для отработки на их основе методик получения более сложных структур.

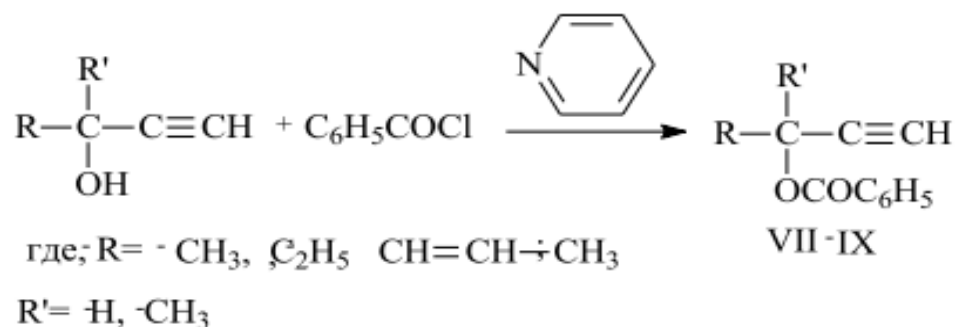
В работе [189] проведен анализ влияния температуры, молярного соотношения реагентов и катализатора на выход сложных эфиров на примере ацетиленового спирта и бензоилхлорида.

На основе полученных результатов было обнаружено, что гексан-4-ин-1-ол-3 более активен, чем 3-метилпентин-1-ол-3 в реакции образования эфиров ацетиленовых спиртов.

Также реакцией синтезированных гексен-4-ин-1-ол-3, 2-метилбутин-3-ол-2 и 3-метилпентин-1-ол-3 с хлористым бензилом в растворе бензола в присутствии пиридина в качестве катализатора были синтезированы их бензиловые эфиры:



Аналогичным образом, действием хлористого бензила на соответствующие ацетиленовые спирты в присутствии катализатора пиридина были синтезированы бензоиловые эфиры с высокими выходами согласно схеме:

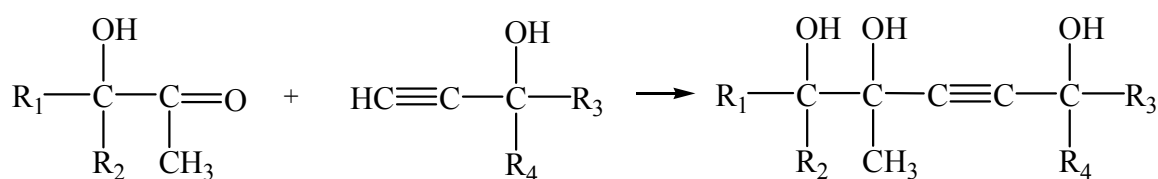


1.3 Синтез и некоторые превращения триолов ацетиленового и диацетиленового рядов

Первые представители тритретичных триолов ацетиленового ряда получены конденсацией третичных ацетиленовых спиртов с кетоспиртами в условиях реакции Фаворского [190], данные по химическим свойствам которых, в том числе реакции гидрирования, дегидратации и окисления приведены в работах [191-194].

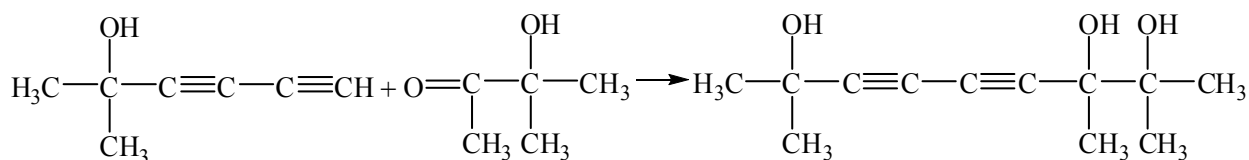
В аналогичных условиях [193] конденсацией диметилацетилкарбинола с пентин-1-олом-2 (или гексин-1-олом-3) получены вторично-дитретичные глицерины с выходом до 60%.

Общую схему получения тритретичных и вторично-дитретичных ацетиленовых триолов можно представить следующим образом:

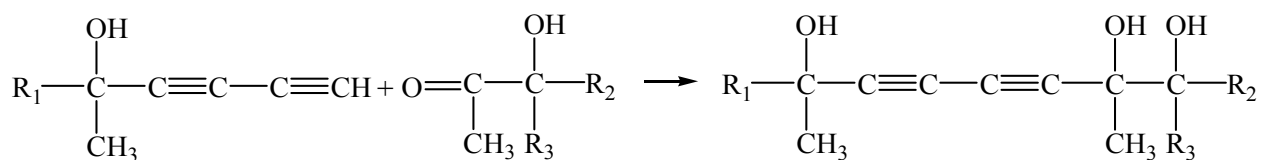


где: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}_1 + \text{R}_2 = \text{R}_3 + \text{R}_4 = (\text{CH}_2)_5$;

Данные по синтезу диацетиленовых триолов, первый представитель которых – 2,3,8-триметил-4,6-нонадиин-2,3,8-триол был синтезирован в 1969 году представлены в работах [196]. Реакцию проведена в присутствии порошкообразного едкого кали в среде сухого эфира при температуре $-10 - -15^\circ\text{C}$. Количество едкого кали взято из расчета 2 моля на моль исходного продукта в соответствии со схемой.

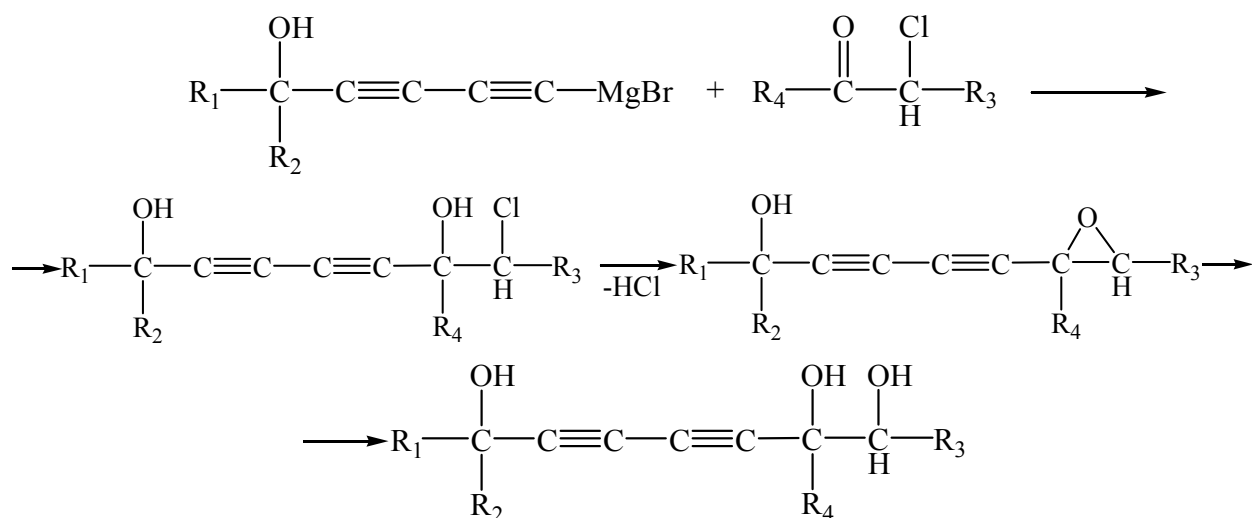


В работах [197, 198] представлены данные по синтезу многочисленных представителей диацетиленовых триолов в соответствии со схемой:



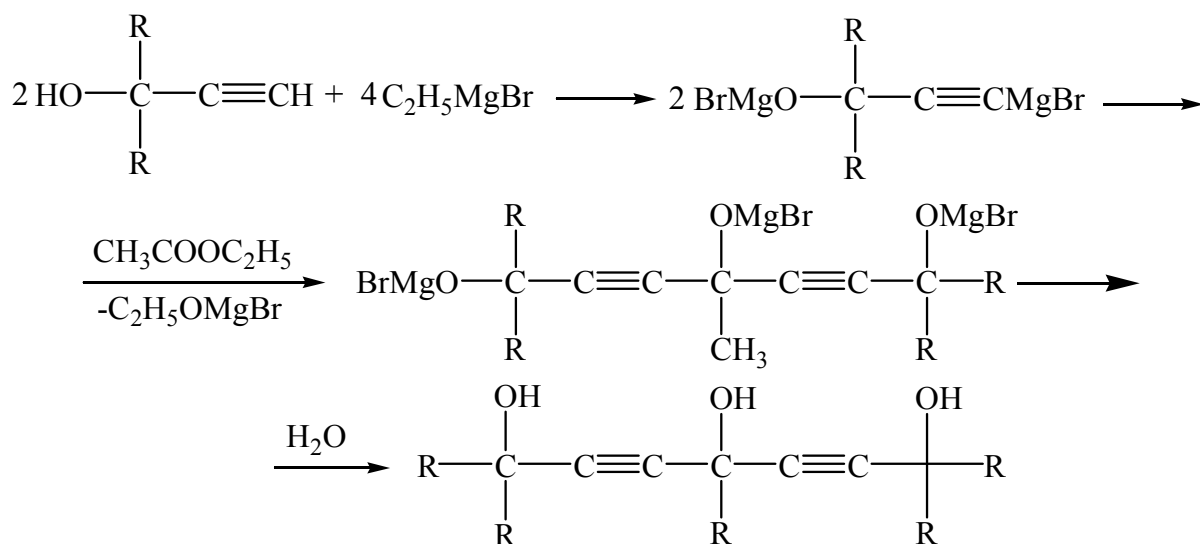
где: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}_2 + \text{R}_3 = (\text{CH}_2)_5$;

Известен способ получения [199] первично-дитретичных диацетиленовых триолов в условиях гидратации эпоксидиацетиленов в кислой среде:



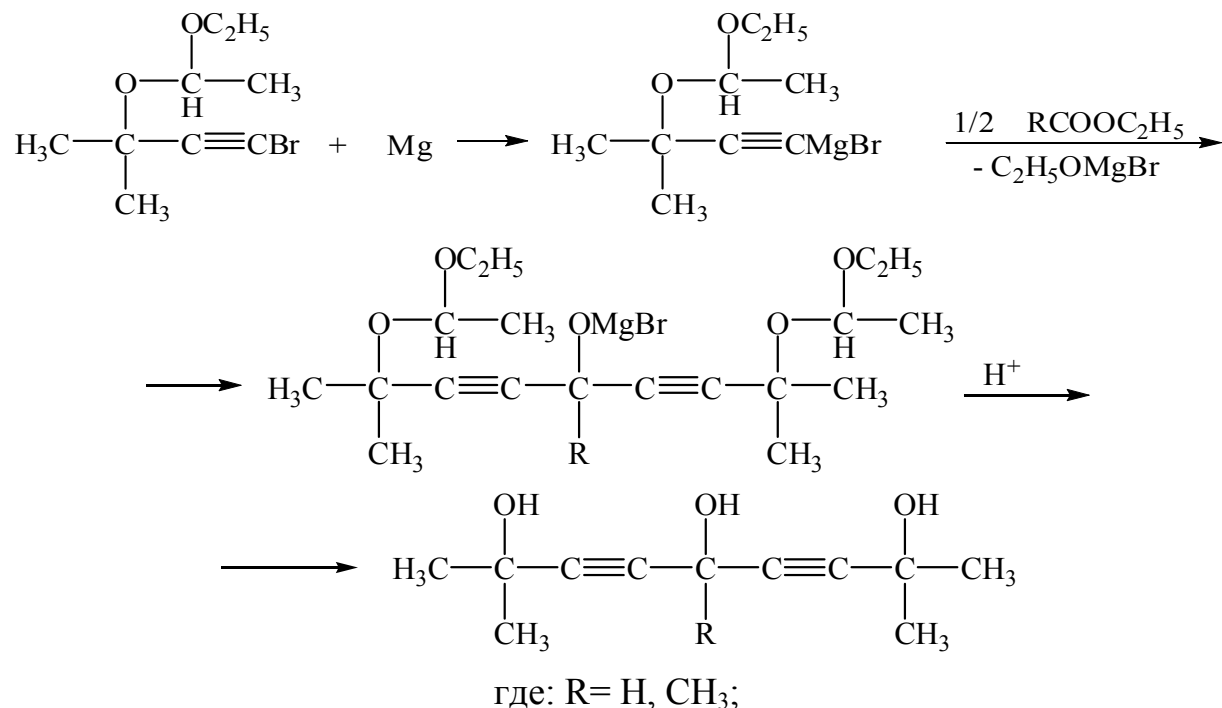
где: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}_3 = \text{H}, \text{CH}_3$; $\text{R}_4 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$;

Первая попытка получения диацетиленовых триолов с изолированными тройными связями из диметилэтинилкарбинола и уксусноэтилового эфира оказалась неудачной, и основной продукт выделить не удалось [200].

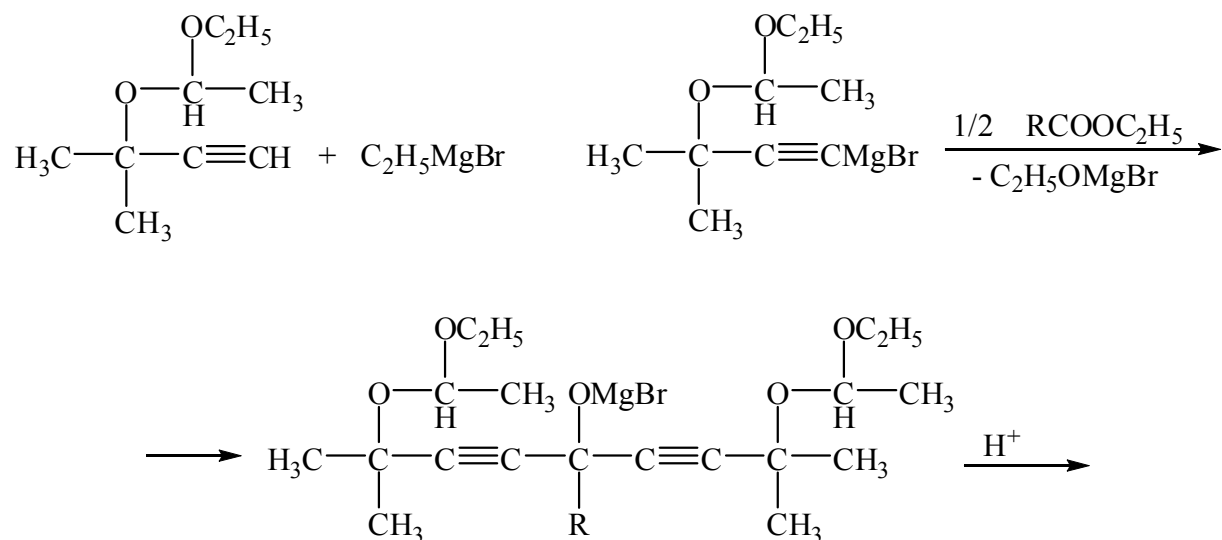


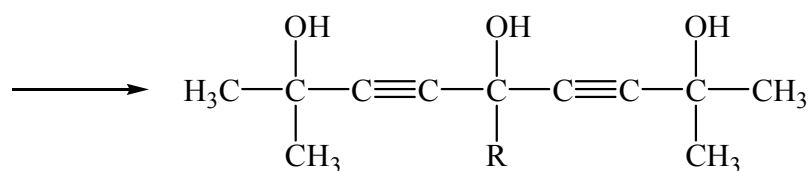
Вышеуказанная схема не учитывала реакционную способность галогенмагнийалкоголятной группы комплекса Гриньяра-Йоича.

Авторами работ [201, 202] проведена конденсация ацетального производного бромида диметилэтинилкарбинола с этиловым эфиром муравьиной и уксусной кислот в условиях реакции Гриньяра-Июича и получены вторично-дитретичный и тритретичный диацетиленовые триолы по схеме:



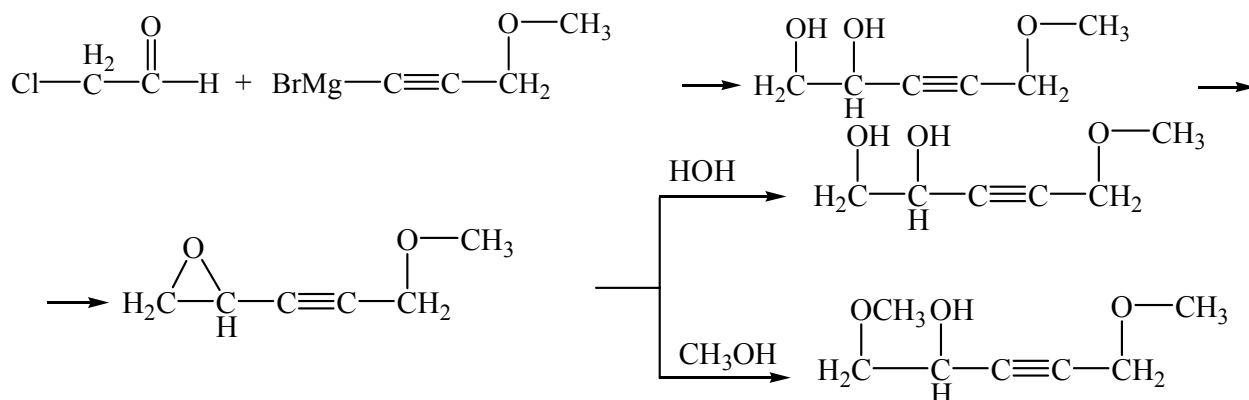
Из-за многостадийности синтеза и низкого выхода конечных продуктов в несколько видоизмененной форме реакция проведена авторами работы [202], которые для конденсации использовали не ацетальное производное бромида диметилэтинилкарбинола, а ацетальное производное диметилэтинилкарбинола, что значительно повышает выход целевых продуктов (до 70%):



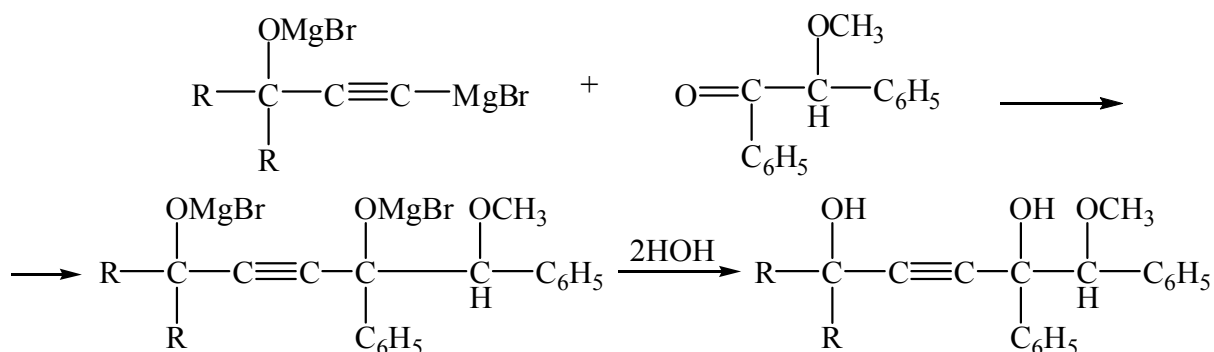


где: R = H, CH₃;

Определенный цикл работ посвящен синтезу простых эфиров ацетиленсодержащих соединений, интерес к которым обусловлен поиском биологически активных веществ. Описан [193], например, синтез простых моно- и диэфиров дивервично-вторичных ацетиленовых триолов с использованием магнийорганического производного метоксипропаргилового спирта и монохлоруксусного альдегида по схеме:



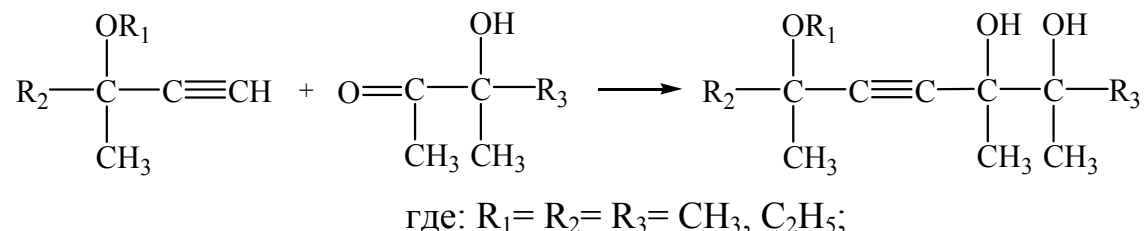
Конденсацией магнийгалоидпроизводных карбинолов с различными радикалами с метиловыми эфирами бензоина [203] можно синтезировать ряд моноэфиров ацетиленовых тритретичных глицеринов с 70-80% выходами:



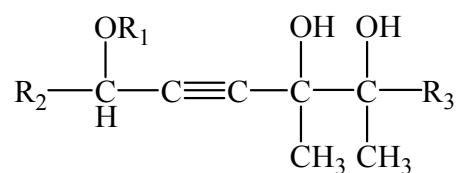
где: R = CH₃, C₂H₅, изо-C₃H₇, (CH₂)₅, (CH₂)₆;

Авторам работы [203] не удалось получить указанные эфиры в условиях реакции Фаворского, что связано с пониженной активностью карбонильного кислорода в бензоине. В противоположность этому, моноэфиры ацетиленовых триолов могут быть получены конденсацией простых эфиров ацетиленовых

спиртов с оксикетонами по реакции А.Е. Фаворского, как это представлено в работах [204, 205], а также различных представителей простых эфиров ацетиленовых триолов [195,197, 206-210] и продуктов их химических превращений:

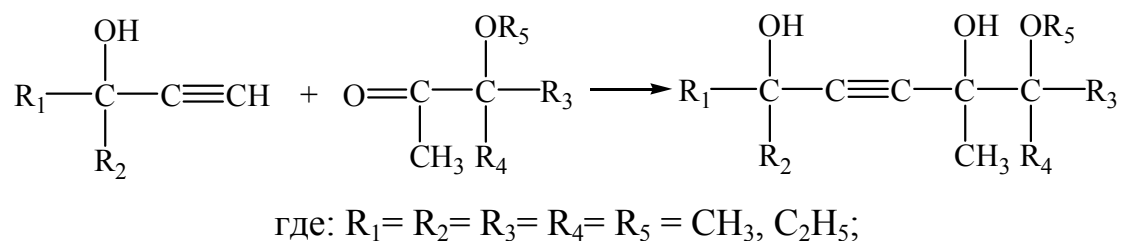


Конденсацией простых высших эфиров цропаргилового спирта и вторичных ацетиленовых спиртов с ацетонами третичных карбинолов в аналогичных условиях получены высшие моноэфиры первично-дитретичных и вторично-дитретичных ацетиленовых триолов[195, 208, 209], имеющих общую формулу:

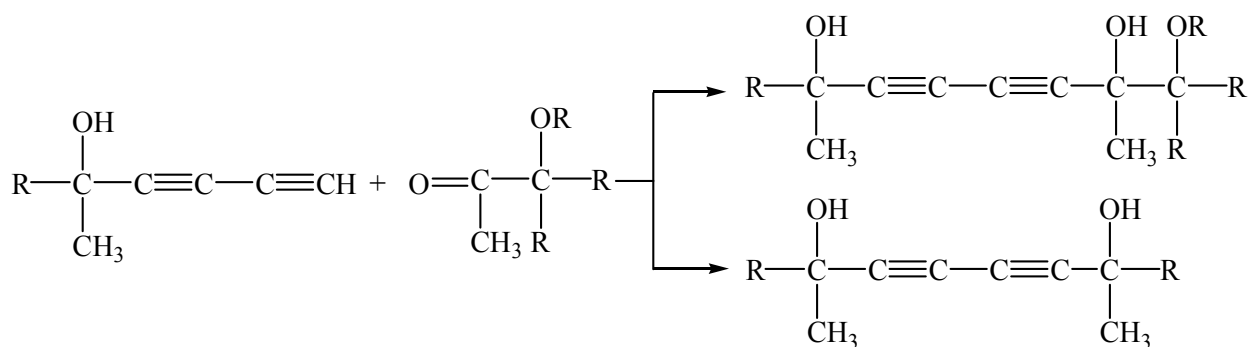


где: $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_8\text{H}_{17}, \text{C}_{10}\text{H}_{21}, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$; $\text{R}_2 = \text{H}, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7$; $\text{R}_3 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$;

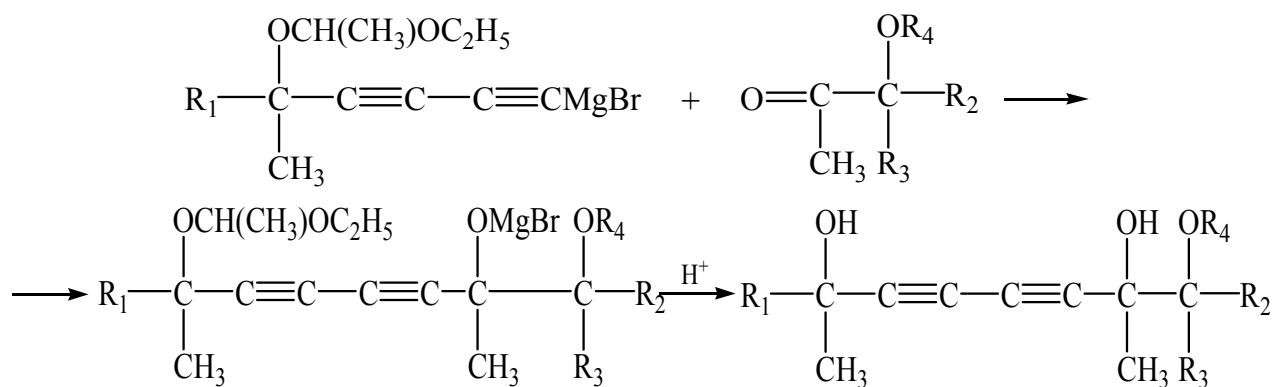
Конденсацией третичного ацетиленового карбинола с кетоэфирами в условиях реакции Фаворского были синтезированы α -моноэфиры ацетиленовых глицеринов [197]:



При синтезе простых моноэфиров диацетиленовых триолов [197, 198] конденсацией диацетиленового спирта с кетоэфирами по реакции Фаворского в качестве побочных продуктов образуются диацетиленовые гликоли:

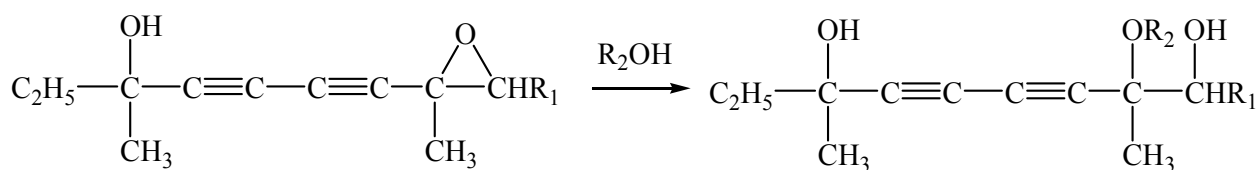


Поэтому с целью увеличения выхода основного продукта и избегания образования побочного продукта эти продукты были получены при конденсации комплексов Гриньяра-Июича, полученных из ацетали диацетиленового спирта с кетозэфирами:



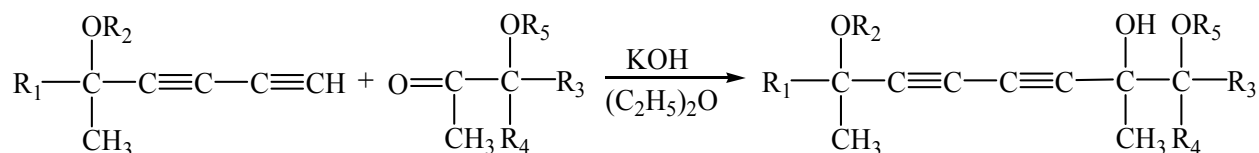
где: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}_3 + \text{R}_4 = (\text{CH}_2)_5$:

Простые моноэфиры могут быть получены путем раскрытия эпиксидного цикла спирта в присутствии эфира бора, как это показано на примере синтеза первично-дитретичных диацетиленовых триолов, содержащих эфирную группу в положении к тройной связи [199]. Выход в данном случае составляет 65-78%.



где: $\text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_9\text{H}_{19}$;

Для синтеза диацетиленовых диэфиров в работах [197,198] использована конденсация простого эфира диацетиленового спирта с кетозэфирами в условиях реакции Фаворского:

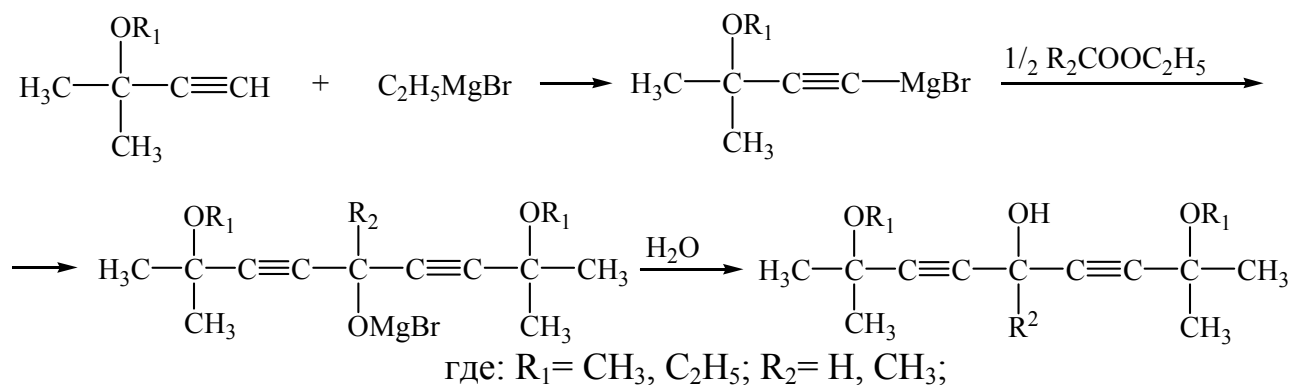


где: $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$; $R_3 + R_4 = (\text{CH}_2)_5$;

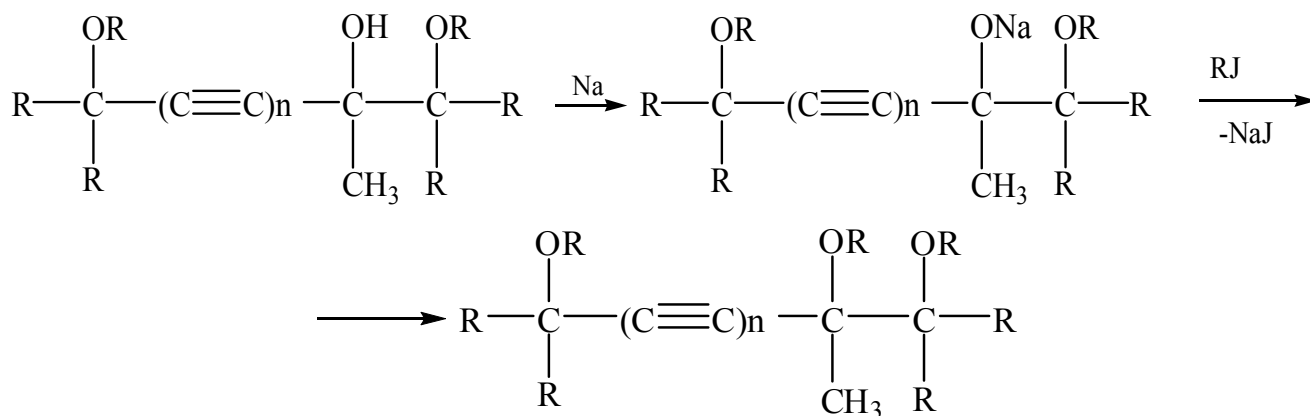
Однако, в этом случае реакция конденсации протекала медленно, в связи с чем предложена ее модификация и по реакции Гриньяра-Иоцича.

В литературе имеются сведения о синтезе и химических свойствах ацетиленовых гидроксидиэфиров, которые получены конденсацией кетоэфиров с простыми эфирами ацетиленовых карбинолов [206, 207, 211].

Для синтеза простых диэфиров тритретичных и вторично-дитретичных диацетиленовых триолов с изолированными тройными связями, как показано в работах [201, 202], может быть использована конденсация простых эфиров диметилэтинилкарбинола со сложными этиловыми эфирами карбоновых кислот по схеме:



Синтез простых триэфиров глицеринов ацетиленового и диацетиленового рядов [197, 198, 206, 207, 211] осуществлен действием иодистых алкилов на алкоголяты натрия ацетиленовых и диацетиленовых оксидиэфиров по схеме:



где: $n = 1, 2$;

1.4. Внутримолекулярные и конформационные особенности ацетиленовых соединений

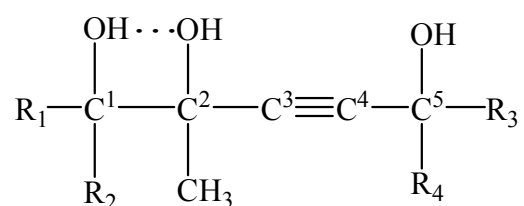
Физические и химические свойства веществ, а также проявляемая ими биологическая активность обусловлены пространственным строением органических молекул.

Пространственное строение полифункциональных и гетерофункциональных производных ацетиленового, диацетиленового и енинового рядов обусловлено особенностью строения входящих в них кратных связей, а также наличием внутримолекулярных водородных связей между донорно-акцепторными группами.

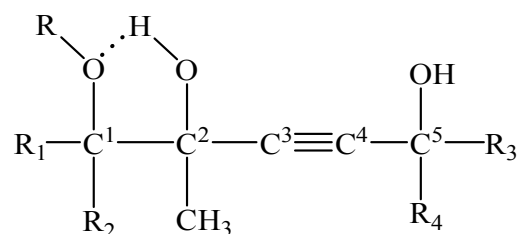
В последнее время, появились ряд сообщений по изучению внутримолекулярных водородных связей в непредельных триолах и их производных методом ИК- и ПМР- спектроскопии. Необходимость подобных исследований обусловлена прежде всего тем, что внутримолекулярные водородные связи могут в какой-то степени влиять на направление химических реакций. Так, в серии работ по изучению водородных связей в ацетиленовых триолах было показано, что в ряду третичных 1,2,5-триолов ацетиленового ряда при действии на них дегидратирующих средств образуются в основном α -гликоли изопропенилацетиленового ряда и частично, диеновые карбинолы [195]. Продукты реакции получались с различными выходами, что определяется, очевидно, природой радикалов.

Получение под действием дегидратирующих реагентов различных продуктов реакции свидетельствует о различной подвижности ОН-группы в ацетиленовых триолах. Объяснить это различие стабильностью ионов карбония, которые образуются при отщеплении гидроксильных групп, не удастся, поэтому в работе [212] была предпринята попытка изучения внутримолекулярных водородных связей в ацетиленовых триолах методом ИК-спектроскопии с использованием последовательного разбавления в CCl_4 . В этой работе показано, что при разбавлении раствора ацетиленового глицерина в CCl_4 от концентрации 0,2

моль/л до концентрации 0,0004 моль/л в ИК-спектре происходят изменения: полосы поглощения ОН-групп, соответствующие межмолекулярным водородным связям, исчезают, на основе этого полосы поглощения в области 3570-3575, 3560-3565, 3600-3605 см^{-1} отнесены к связанным внутримолекулярной водородной связью гидроксилам, а полосы 3607-3620 см^{-1} к свободным ОН-группам, и показано наличие внутримолекулярной водородной связи между 1,2-гидроксилами:

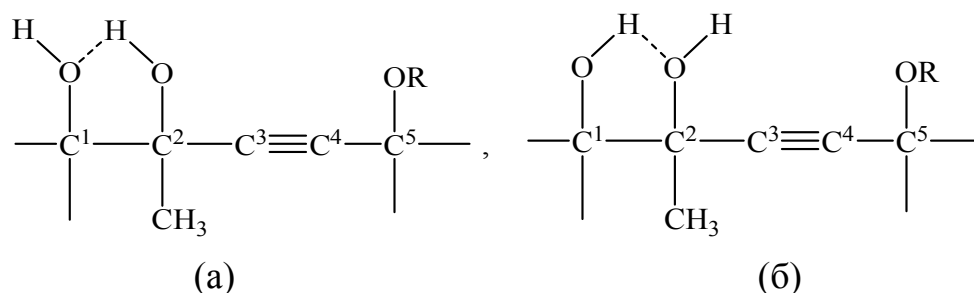


Характер меж- и внутримолекулярных водородных связей изучен по ИК-спектрам поглощения ряда ацетиленовых моно- и диэфиров [213] методом последовательного разбавления в растворах CCl_4 и C_2Cl_4 . В ИК-спектрах поглощения моноэфиров с эфирной группой при атоме углерода $-\text{C}^1$ при концентрации $\text{C}=0,002$ моль/л обнаружены полосы при 3550-3575 см^{-1} и 3615-3620 см^{-1} , первые из которых связаны с внутримолекулярными водородными связями, вторые - с свободными ОН-группами. ВВС в ацетиленовых моноэфирах может образоваться только между эфирной группой при C^1 и ОН-группой при C^2 в пятичленном цикле. Гидроксильная группа при C^5 , учитывая конфигурационную жесткость ацетиленовой связи, может участвовать только в межмолекулярных взаимодействиях.

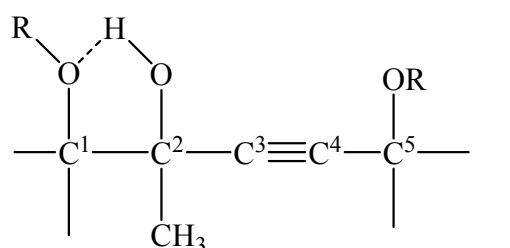


Если эфирная группа связана с пятым углеродным атомом, а обе гидроксильные группы находятся в α -положении к друг другу, имеет место существование двух внутримолекулярных водородсвязанных форм (а) и (б), в

которых обе OH-группы могут выступить попеременно в качестве акцептора и донора протонов:



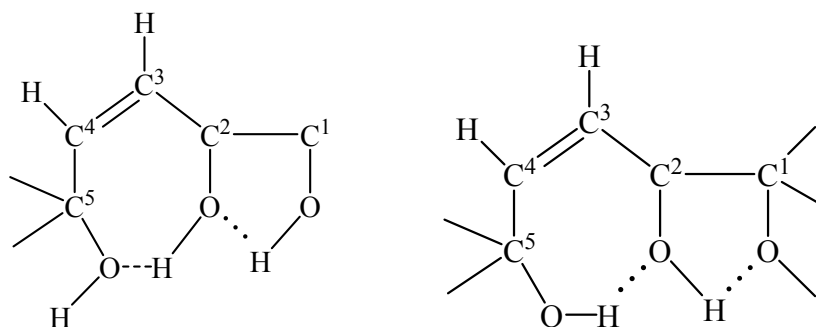
Изучение водородных связей в диэфирах [213] триолов ацетиленового ряда этим методом показало, что при концентрации $C=0,002$ моль/л в спектрах поглощения изучаемых соединений имеются две полосы: 3530-3565 и 3610-3620 см^{-1} , первая из которых свидетельствует о ВВС, а вторая - о свободных OH-группах. Донором протонов в диэфирах может быть только OH-группа при C^2 , тогда как акцептором могут быть OR- при C^1 и π -электроны тройной связи. Однако, в спектрах наблюдается только одна полоса поглощения 3530-3565 см^{-1} , связанная с ВВС типа $\text{RO}\dots\text{HO}$, которая приводит к образованию пятичленного цикла:



Исследование водородных связей в 1,2,5-триолах этиленового ряда и их эфирах методом ИК-спектроскопии проводилось в условиях, аналогичных предыдущим исследованиям, в растворах CCl_4 и C_2Cl_4 , а также в их естественном агрегатном состоянии в работах [214, 215].

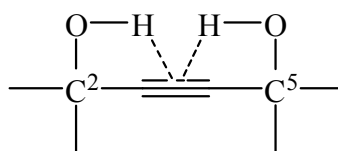
Исследуемые этиленовые триолы представлены в двух формах: цис- и транс-. Полосы поглощения при 3550-3555 см^{-1} в их спектрах отнесены к ВВС, образующимся между гидроксилами, находящимися в α -положении по аналогии с подобными взаимодействиями в 1,2,5-триолах ацетиленового ряда [212]. На основе данных этих исследований авторами обнаружена достаточно сильная внутримолекулярная водородная связь в цис-этиленовых 1,2,5-триолах и их

эфирах между донорно-акцепторными группами при C^2 и C^5 , способствующая образованию энергетически устойчивого циклического кольца и очень слабая водородная связь между донорно-акцепторными группами C^1 и C^2 :

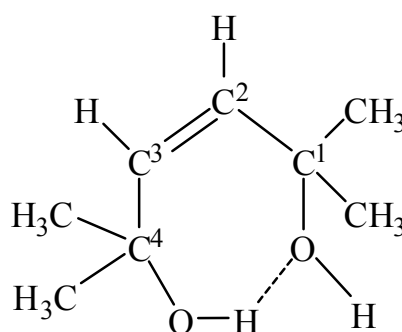


В транс-этиленовых 1,2,5-триолах и их эфирах образуются внутримолекулярные водородные связи и между донорно-акцепторными группами при C^1 и C^2 аналогично внутримолекулярным водородным связям в ацетиленовых 1,2,5-триолах и их эфирах [214, 215].

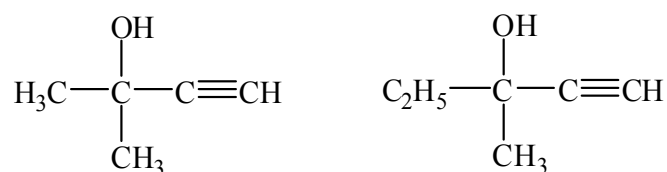
Изучение водородных связей в тетраметилбутиндиоле и транс-тетраметилбутендиоле показано [216], что при концентрации $C=0,002$ моль/л в спектрах обоих продуктов наблюдаются поглощения только свободных ОН при $3605-3607\text{ см}^{-1}$, что свидетельствует об отсутствии в ацетиленовых гликолях, триолах и их эфирах ВВС типа:



если не имеется дополнительно стабилизации протона гидроксила при C^2 . В цис-изомере этого гликоля при концентрации $0,002$ моль/л в спектре наблюдалось интенсивное поглощение при 3445 см^{-1} обусловленное ВВС и поглощение при 3600 см^{-1} свободные ОН-группы:



Авторами работы [217] показано, что внутримолекулярные водородные связи могут влиять на течение реакции Фаворского. Так, если концентрация β-ацетилпиперидола с различными ацетиленовыми спиртами

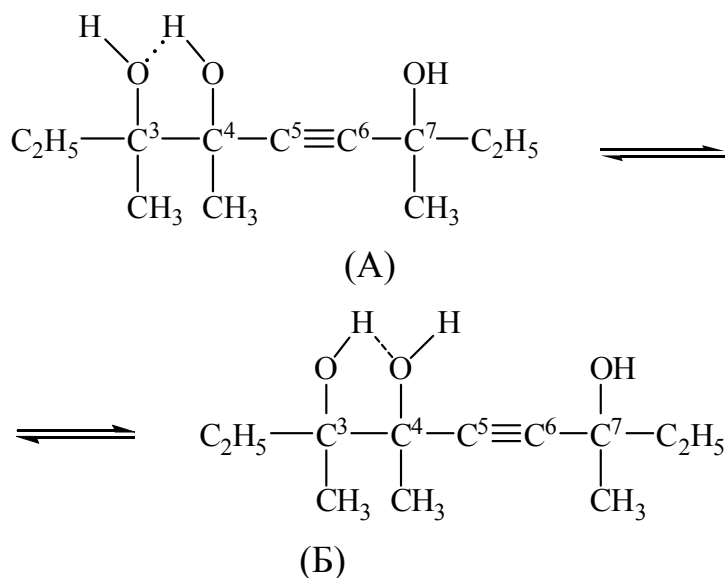


проходила с выходом 25-30%, то конденсация γ-ацетилпиперидола с теми же ацетиленовыми спиртами не проходила вообще.

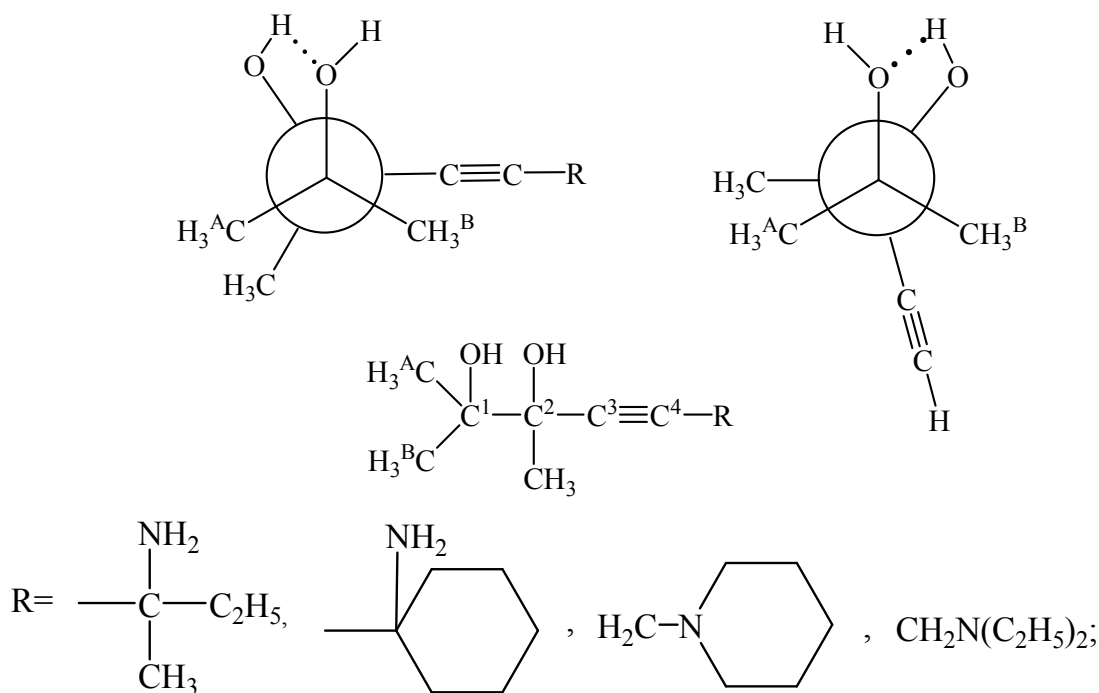
Причиной разной реакционной способности двух изомеров является наличие внутримолекулярной водородной связи в γ-ацетиленовых пиперидолах.

В последнее время помимо ИК-спектроскопии заметное место в изучении внутримолекулярных взаимодействий отводится ЯМР-спектроскопии. Об этом говорит большой поток публикаций в советских и зарубежных научных журналах [218-220].

В работах [218, 219] обсуждается вопрос о внутримолекулярной водородной связи ОН-группы, находящейся в α-положении к ацетиленовой связи. Для соединений, включающих ацетиленовую связь, необходимо учитывать способность электронов тройной связи к внутримолекулярной координации с группой ОН. В работе [221] исследована температурная зависимость спектра ПМР 3,4,7-триметил-5-нонин-3,4,7-триола и показано, что гидроксильные группы, образующие внутримолекулярную водородную связь, имеют разные химические сдвиги в спектрах ПМР, что позволило выяснить вопрос об участии каждой из них в образовании внутримолекулярной водородной связи. Полученная зависимость химического сдвига (δОН) от температуры показала, что одна из групп ОН имеет большой температурный градиент, что указывает на принадлежность ее к изолированной гидроксильной группе (C⁷). Близкие или несколько меньшие значения температурных градиентов ОН-групп при C³ и C⁴ указывают на то, что в химическом отношении они близки между собой, что может быть результатом обмена между двумя конформациями (А) и (Б).



Магнитная анизотропия ацетиленовой связи и ее влияние на соседние алкильные группы использована для выяснения особенности внутримолекулярных взаимодействий в аминокликолях ацетиленового ряда [222-224]. В качестве индикаторных групп, подверженных влиянию анизотропии ацетиленовой связи, авторами использованы геминальные метильные группы (CH_3^{A} и CH_3^{B}), которые, в зависимости от природы растворителя и температуры, имели разные химические сдвиги, как это представлено на схеме:



Авторы работы [222] наблюдали разницу в химических сдвигах CH_3^{A} и CH_3^{B} (8,5-9,5 Гц в CCl_4). При переходе от CCl_4 к более полярным растворителям ($\text{CD}_3)_2\text{CO}$ и CD_3OD происходит частичный разрыв внутримолекулярной

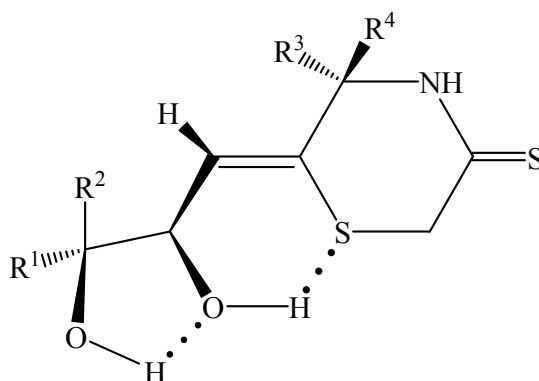
водородной связи, что приводит к свободному вращению по связи C^1-C^2 и усреднению окружения метильных групп, уменьшению вследствие этого величины $\Delta\nu$. Такая закономерность наблюдается и при повышении температуры.

Обнаруженная в работе [222] прямая зависимость $\Delta\nu$ от полярности растворителя, в работе [223] - от температуры, подтвердили предположение авторов, что основной вклад в различие метильных групп в спектрах ПМР вносит внутримолекулярная водородная связь.

Полученные данные [222, 223] по внутримолекулярным водородным связям использованы при изучении диастереомеров, образующихся, при замене одной из метильных групп алкильным радикалом [224]. В качестве модельных в этой работе были выбраны диастереомеры 3,4-диметил-7-пиперидино-5-гептин-3,4-диола и их ацетилированные аналоги, которые соответствуют четырем возможным комбинациям ассимметрических атомов углерода - SR, RS, SS, RR, причем в спектрах ПМР будут различаться только две пары диастереомеров (конформации 1(SR) и 2(SS)).

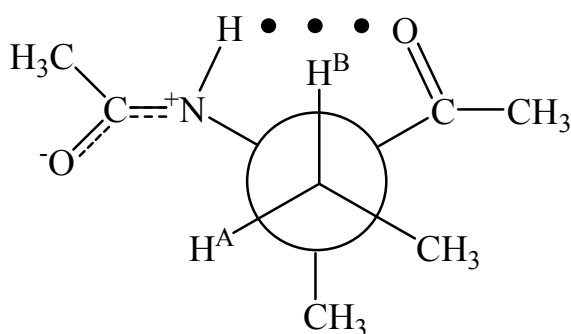
В спектре ПМР наблюдалось дезэкранирование как метильных групп, так и метиленовых протонов этильной группы в диастереомере, которому авторами приписана конфигурация SS, что согласуется с пространственной сближенностью этих протонов H^A и H^B ацетиленовой связи, что в свою очередь, подтверждает правильность отнесения конфигурации диастереомеров по двум индикаторным группам –метильной и метиленовым протонам этильной группы.

В работе [225] для сравнения магнитоанизотропных свойств ацетиленовой и этиленовой связей и изучения конформации производных аминокликолей – тиазолидинтионов проведено их исследование методом ПМР, и авторами обнаружены два типа внутримолекулярных взаимодействий – между соседними ОН-группами и ВВС, образованной в их транс-изомере протоном гидроксильной группы и атомом серы:



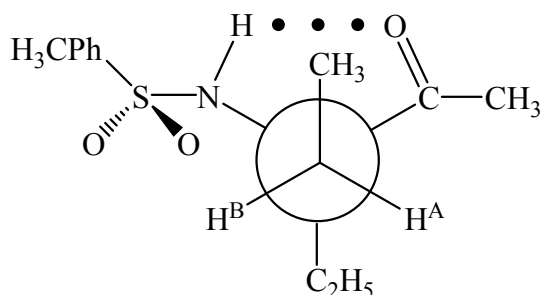
Одним из факторов, приводящих к стереоселективности реакции присоединения сероуглерода к ацетиленовым аминогликолям и преобладанию трансизомера в продуктах реакции [226], по мнению авторов может быть стабилизирующее влияние на образование (Z) изомера внутримолекулярных взаимодействий типа S...НО.

Предположение о наличии внутримолекулярной водородной связи между амидным протоном и кислородом кетогруппы в амидокетонах ацетиленовых аминогликолей было экспериментально подтверждено в работах [227, 228] изучением их спектров ПМР и ИК. В результате анализа спектров ПМР в зоне метиленовых протонов этильной группы авторами было отдано предпочтение нижеприведенной конфигурации, в которой протоны H^A и H^B находятся в одинаковом удалении от магнитно-анизотропной карбонильной группы:

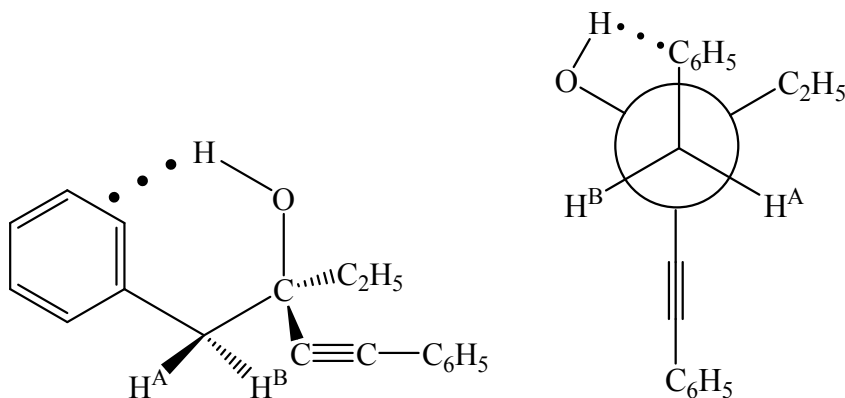


Изучение магнитоанизотропных свойств сульфогруппы в сульфамидокетонах ацетиленовых гликолей [229, 230] привело авторов к обнаружению внутримолекулярной водородной связи между амидным протоном и атомом кислорода кетогруппы и магнитной неэквивалентности метиленовых

протонов этильной группы, на основе анализа которой авторами предложена наиболее вероятная конформация сульфамидо кетонов:



В работе [231] проведен анализ концентрационной зависимости спектров ПМР 3,4-диметил-1-фенил-3,4-дигидрокси-1-пентена, 3-бензил-2-фенил-3-гидрокси-1-пентина, 1-фенил-этинил-1-гидроксициклопентана в CCl_4 . В 3-бензил-1-фенил-3-гидрокси-1-пентине обнаружена внутримолекулярная координация гидроксильной группы с π -электронами ароматического кольца, подтверждаемая концентрационной зависимостью химического сдвига группы OH в спектре ПМР, неэквивалентностью метиленовых протонов бензильной группы и данными ИК- спектров:



Таким образом, из приведенного обзора следует, что исследование внутримолекулярных взаимодействий между донорно-акцепторными группами и конформационных особенностей в соединениях ацетиленового ряда связано с их определенным вкладом в реакционную способность молекулы и их биологическую активность.

В области изучения конформационных особенностей и внутримолекуляр-

ных взаимодействий монобензиловых эфиров пиперидилсодержащих гликолей ацетиленового ряда по данным спектров ЯМР¹³C посвящены работы [232, 233].

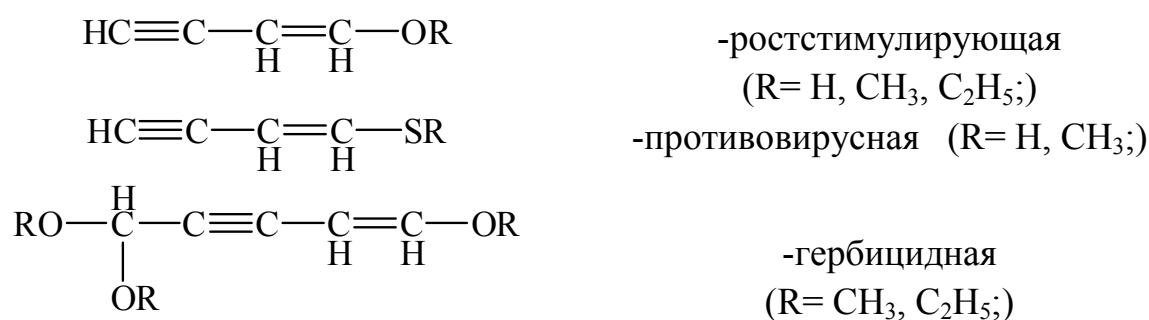
В работах [234, 235] исследован характер спектрального проявления слабых магнитных полей и конформации ацетиленовых аминокликолей, внутримолекулярные и анизотропные взаимодействия в ρ - и π -электронноизбыточных системах.

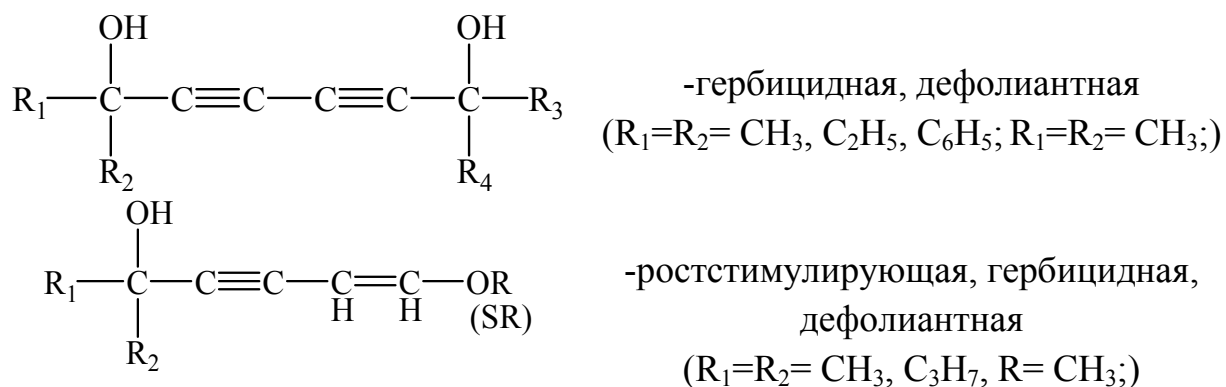
1.5. Некоторые данные о биологической активности непредельных гидроксилсодержащих соединений

Изучение связи между строением соединений и биологической активностью является, одной из наиважнейших проблем современной химической науки, так как накапливаемые при этом факты раскрывают природу тех биологических структур и процессов, которые лежат в основе физиологических явлений.

Ацетиленовые, ениновые и диацетиленовые гидроксилсодержащие соединения находят свое применение не только как промежуточные продукты в органическом синтезе, многие из них представляют и самостоятельный интерес. Они проявляют различную биологическую активность. Фактический материал, накопленный при изучении природных ацетиленовых соединений, показывает, что они представляют практический интерес как биологически активные вещества [236].

Изучая синтез и биологическую активность некоторых соединений енинового и диацетиленового рядов, авторы работы [237] показали, что для некоторых рядов синтезированных соединений характерна следующая фитоцидная активность:



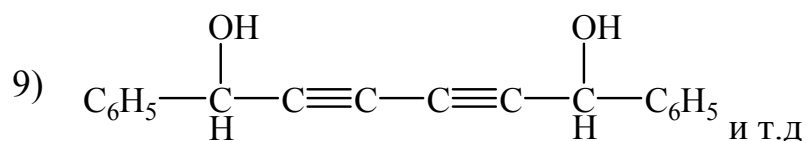


Среди моноацетиленовых производных найдены эффективные пестициды. В ряду ацетиленовых и диацетиленовых спиртов, гликолей и их производных найдены соединения с гербицидной активностью [238, 239].

Третичные ацетиленовые спирты алициклического ряда применяются в качестве стабилизаторов некоторых активных нематоцидов и гербицидов, которые неустойчивы к действию тепла и света [240].

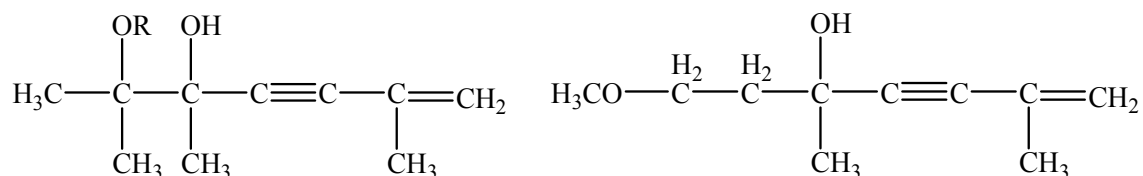
Авторы работы [241] обнаружили антимикробную активность ряда ениновых диацетиленовых спиртов и их эфиров:

- 1) $\text{HC} \equiv \text{C} - \underset{\text{H}}{\text{C}} = \underset{\text{H}}{\text{C}} - \text{OCH}_3$
- 2) $\text{HC} \equiv \text{C} - \underset{\text{H}}{\text{C}} = \underset{\text{H}}{\text{C}} - \text{SAlk}$
- 3) $\text{HC} \equiv \text{C} - \underset{\text{H}}{\text{C}} = \underset{\text{H}}{\text{C}} - \text{OCH}_2\text{OH}$
- 4) $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} \equiv \text{C} - \underset{\text{H}}{\text{C}} = \underset{\text{COOH}}{\text{C}} \begin{array}{l} \text{COOH} \\ \text{COOH} \end{array}$
- 5) $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} \equiv \text{C} - \underset{\text{H}}{\text{C}} = \underset{\text{H}}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{H} \end{array}$
- 6) $\text{C}_6\text{H}_5 - \underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\overset{\text{OH}}{\text{C}}} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{C} \equiv \text{C} - \underset{\text{H}}{\text{C}} = \underset{\text{H}}{\text{C}} - \text{COOH}$
- 7) $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} \equiv \text{C} - \text{C} \equiv \text{C} - \underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{OH}}{\text{C}}} - \text{CH}_3$



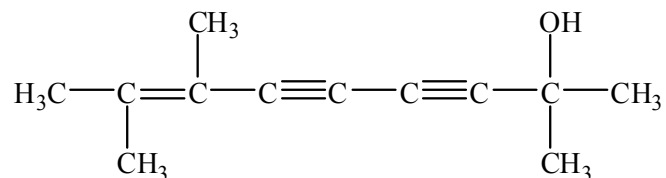
и некоторые закономерности, связанные с влиянием их строения на этот вид активности [241, 242]. В качестве подопытных организмов были взяты грамположительные и грамотрицательные бактерии, патогенные и апатогенные грибы и микобактерии. Степень активности соединений измерялась в сравнении с капиллином, обладающим, как известно, очень сильным фунгицидным и антимикробным действием. Отмечено, что синтетические аналоги капиллина более активны против грибов, чем против бактерий [236]. Тем не менее, обнаружена высокая бактериостатическая активность против микобактерий туберкулеза у нормальных бутильных и фенильных замещенных капиллина и капиллена [242].

Фармакологическое изучение α -гликолей изопропенилацетиленового ряда и их моноэфиров формулы:



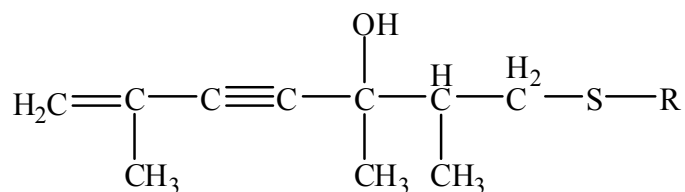
показало, что эти моноэфиры по токсичности близки друг к другу, их ЛД₅₀ находится в пределах 500-700 мг/кг. Наряду с отсутствием спазмолитических свойств и холинолитического действия, у соединений в концентрации 10^{-4} моль/л отмечался антигистамический эффект. Изучение 2,3,6-триметил-2-метоксигептен-6-ин-4-ола-3 вызывало несомненный интерес [243]. Соединение в дозе 10 мг/кг понизило артериальное давление крови в среднем примерно на 30-35 мм. рт. ст., в течение от 50 до 230 минут. С увеличением дозы гипотензивный эффект увеличивался. В дозе 25 мг/кг препарат снижал артериальное давление в среднем на 40-50 мм.рт.ст. с той же продолжительностью. Некоторые представители моноэфиров также проявили седативный, а также снотворный эффект [244].

Синтез производных винилацетиленов на основе ацетиленов 1,2-диолей и 1,2,5-триолов был осуществлен Ш. Мусантаевой [245]. Среди полученных автором препаратов наибольшей физиологической активностью обладало соединение с формулой:



Эксперименты по изучению противогрибкового и противомикробного действия показали, что это соединение обладает выраженной микостатической активностью по отношению некоторых грибов. Препарат оказывал губительное действие на патогенные штаммы золотистого и эпидермального стафилококка.

Выраженная лейкопозитическая активность была впервые обнаружена в алкилтиоизопренил ацетиленовых карбинолах [246]:



Аналогичный эффект был обнаружен [247] для ацетиленовых аминокислот, являющихся производными β -кетосульфидов.

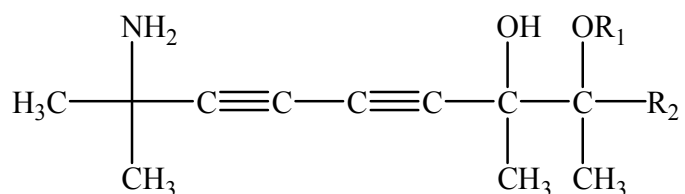
Кроме этого, алкилтиоизопренил ацетиленовые карбинолы проявляют противосудорожную, антибактериальную, наркотическую, гипотензивную, спазмолитическую и другие активности [248-253]. Эти соединения являются малотоксичными соединениями, обладающие депримирующим эффектом на центральную нервную систему [253]. В ряду исследованных карбинолов наблюдалось падение токсичности соединений с увеличением длины алкильного радикала. Для всех представителей этого ряда характерны наркотическое, гипотермическое и антигистаминное действие. Наиболее выраженной стороной фармакологического действия являлась противовоспалительная активность. При изучении фармакологической активности было обнаружено усиление активности последних по мере увеличения длины радикала при атоме серы.

Фармакологическое изучение простых моноэфиров α -, β -, ϵ -глицеринов ацетиленового ряда показало, что они оказывают положительное воздействие на лейкопоз. Наибольший эффект наблюдается у дециловый к моноэфиров [195]. 5-ацетиленовые эфиры также стимулируют образование лейкоцитов, при этом лучшие результаты получены для гексадецилового и октадецилового β -ацетиленового эфиров [195, 209].

Изучение фармакологической активности диацетиленовых триолов и их простых эфиров показало, что они оказывают положительный эффект на лейкопоз. Наибольший эффект наблюдался у 2,3,8-триметил-2-метокси-4,6-нонадиин-3,8-диол [198]. Среди диацетиленовых триолов также выявлены вещества, обладающие гипотензивными и седативными свойствами.

При выявлении биологической активности простых бензиловых эфиров третичных ацетиленовых спиртов, моно- и дибензиловых эфиров ацетиленовых глицеринов [210] установлено, что они обладают низкой токсичностью при ярко выраженном влиянии на сердечно-сосудистую систему. У некоторых из них явно выражен седативный эффект. Установлено, что удлинение цепи глицеринов снижает токсичность монобензиловых эфиров и уменьшает продолжительность гипотензивного эффекта.

Амины и аминоэфиры первично-дитретичных, тритретичных диацетиленовых глицеринов являются малотоксичными веществами и обладают гипотензивной, спазмолитической и антигистаминной активностью [254].

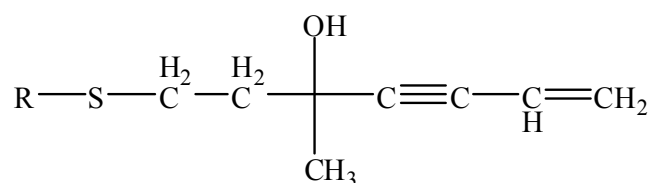


где: $\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$;

Максимальное снижение артериального давления 70-80 мм.рт.ст. достигнуто в дозах 5-25 мг/кг продолжительностью до 4 часов и более. Наибольший эффект достигался у 6,7-диметил-1-этиламино-2,4-октадиин-6,7-диол. Кроме того, оказалось, что данное соединение обладает гипогликемическим действием, снижает количество сахара в крови на 32% по отношению к контролю.

В работе [202] показано, что диацетиленовые триолы с изолированными тройными связями и их производные обладают умеренно выраженной острой токсичностью и проявляют гипотензивное, седативное, анальгезирующее, противовоспалительное и антибактериальное действие. Особый интерес вызвало изучение фармакологического действия 2,8-диметил-3-(пиперидил)-2,8-диэтокси-3-нонен-6-ин-5-она. Это соединение, LD_{50} которого $587,0 \pm 15,6$ мг/кг, обладало выраженным гипотермическим эффектом при большой широте фармакологического действия. У препарата обнаружены также седативные, анальгезирующее и противовоспалительное действия.

Гневашева Л.М., исследуя взаимодействие 2-метил-2-(2-алкилтио-этил)-1,3-диоксаланов с винилэтинилмагнийбромидом, в результате синтезировала и изучила фармакологические свойства алкилтиооксиэтиловых эфиров винилэтинилкарбинолов следующего строения:



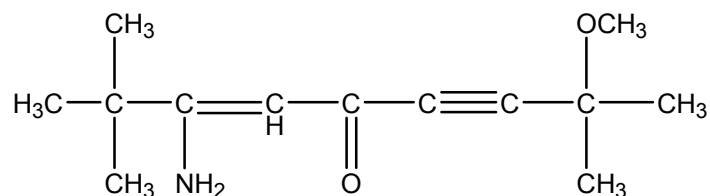
где: R = C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃;

Общим характерным действием для всех изученных соединений явилось их депримирующее действие. Препараты в небольших дозах обладали седативным эффектом, а в дозах свыше 100 мг/кг — вызывали сон, характер которого был физиологическим. Большие дозы угнетали дыхание [255].

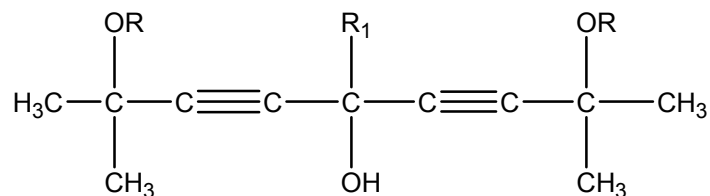
В работе [256] показано, что 3,4-диметил-5-тиоалкил-1-пентин-3-олы обладают противосудорожной активностью.

Фармакологические исследования кето- простого диэфира, а именно 2,8-диметокси-2,8-диметил-3,6-нонадиин-5-она показали в наличие у них седативной активности [257].

В работе [258] приводятся результаты исследований по выявлению антинаркотических свойств соединения общей формулы:

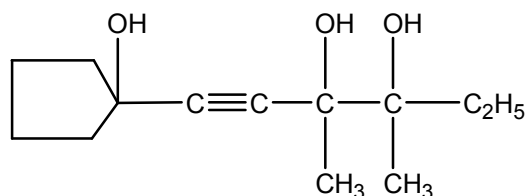


Фармакологические исследования диэфиров диацетиленовых триолов общей формулы:



выявили наличие у них седативной активности [259].

Изобретение [260] относится к биологически активному химическому соединению 3,4-диметил-6-(1'-оксициклопентил)-5-гексин-3,4-диолу формулы:



обладающему миорелаксирующим свойством, что позволяет указанное соединение применять в медицине.

Таким образом, анализ литературы показал, что в настоящее время имеются эффективные методы синтеза ениновых спиртов, гликолей, ацетиленовых и диацетиленовых триолов и их простых эфиров. Среди них найдены различные биологически активные и лекарственные вещества. Поэтому, исследования в области синтеза новых непредельных гидроксилсодержащих соединений и их гетерофункциональных производных, изучение химических свойств и биологической активности позволяет значительно расширить ассортимент лекарственных препаратов.

Не менее важным на данном этапе развития органической химии является расширение наших представлений о зависимости свойств от строения соединений. В этом плане, необходимым является изучение тонких деталей строения, включающих внутримолекулярные взаимодействия донорно-акцепторных групп.

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ, СТЕРЕОХИМИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОКСИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЕНИНОВОГО РЯДА

(обсуждение результатов)

2.1. Ениновые гидрокси-, и алкокси производные

Ацетиленсодержащие соединения обладают уникальными химическими свойствами, что в значительной мере обусловлено строением тройной связи. В пространстве, ограниченном ацетиленовой связью, создается избыток электронной плотности π -электронов, вследствие чего ацетиленовая связь может выступать в качестве донора при образовании ВВС (внутримолекулярной водородной связи) [261–264].

Так, при анализе продуктов метаболизма лекарственного средства «Карба-тин» было выявлено, что в стабилизации промежуточного комплекса существенную роль играет внутримолекулярная водородная связь, включающая протон ОН группы и ацетиленовую связь [265].

В реакции Фаворского ацетиленовая связь активируется за счет образования промежуточных π -комплексов с щелочными металлами [266].

Таким образом, круг меж- и внутримолекулярных взаимодействий, в которых ацетиленовая связь играет важную роль, довольно широк, а исследование прочности различных типов внутримолекулярных взаимодействий с участием ацетиленовой связи, влияние ВВС на конформационную стабильность и биологическую активность непредельных соединений представляет определенный интерес для стереохимии непредельных соединений.

2.1.1. Механизм перегруппировки 2-хлорметилоксирана при взаимодействии с ацетиленидами щелочных металлов

В настоящем разделе диссертационной работы представлены результаты

исследований по стереохимии ениновых производных, т.е. соединений, в которых ацетиленовая и этиленовая связи сопряжены. В этом контексте проведен анализ конформационных равновесий, характер и тип внутримолекулярных взаимодействий с участием ацетиленовой связи с применением метода ПМР и квантовохимических расчетов [267-269].

2.1.1.1. Анализ конформационной стабильности в условиях переходного состояния

Исходное соединение этого класса образуется в результате внутримолекулярной перегруппировки пропинилоксирана (3-этинил-1,2-эпоксипропана) – продукта взаимодействия 2-хлорметилоксирана с ацетиленидом лития, в результате перегруппировки которого образуются *Z*- и *E*-изомеры енинового спирта.

Так как прямых указаний на механизм данной перегруппировки в литературе отсутствует, проведен детальный анализ конформационного состояния 3-этинил-1,2-эпоксипропана, соединения, участвующего в образовании енинового спирта.

На примере 3-этинил-1,2-эпоксипропана мы имеем случай, когда две электронноизбыточные группировки – оксирановый цикл и ацетиленовая группа находятся вблизи друг к другу и могут оказывать влияние на стереохимию и направление структурной перестройки молекулы.

В работе [117] сообщалось, что при взаимодействии 2-хлорметилоксирана с ацетиленидом лития в жидком аммиаке, образующийся ацетиленсодержащий оксиран спонтанно трансформируется в смесь *Z*- и *E*-изомеров енинового спирта (2-пентен-4-ин-1-ола).

Авторами данной работы высказано предположение, что после замещения атома хлора на ацетиленовый радикал спонтанно происходит внутримолекулярная перегруппировка, приводящая к раскрытию цикла.

Однако, авторами не установлен механизм данной перегруппировки и не определены факторы, способствующие раскрытию эпоксидного цикла.

Процентное соотношение Z- и E-изомеров, образующихся в результате молекулярной перегруппировки в нашем случае, которое рассчитано по интегральной интенсивности сигналов спектров ПМР составляет 47%:53%, с преобладанием E-изомера. Общая схема образования Z- и E-изомеров енинового спирта может быть представлена схемой 1:

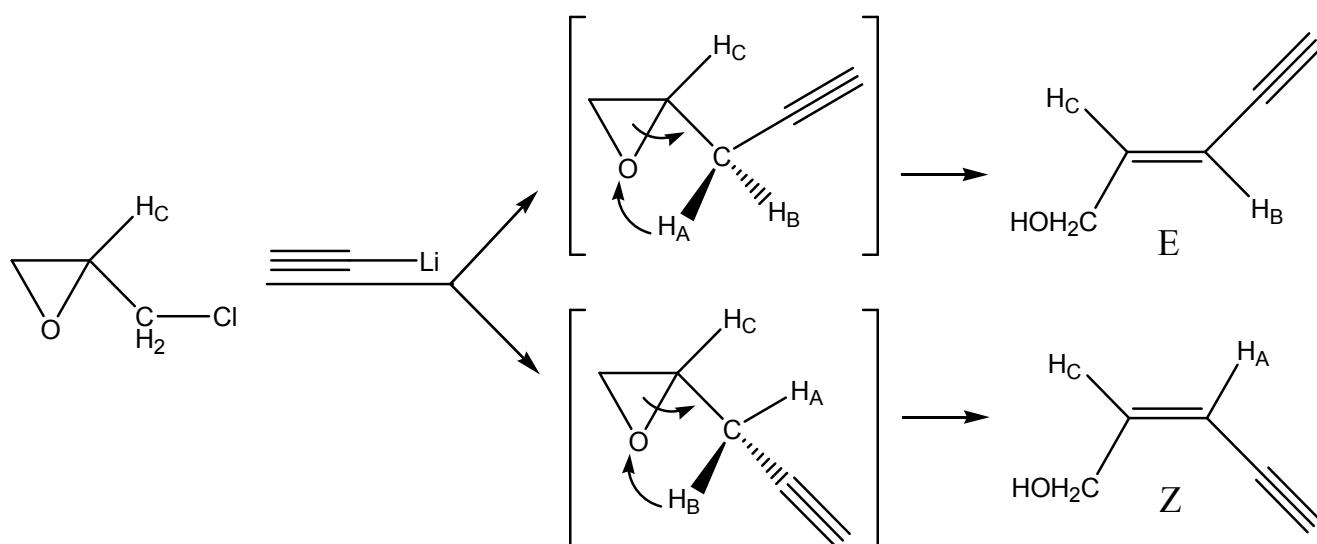


Схема 1. Схема образования изомерных ениновых спиртов.

Распределение электронной плотности можно отнести к определяющим факторам, которые вносят вклад в структурную перестройку молекулы. В связи с этим, нами проведен квантовохимический расчет распределения электронной плотности в молекуле интермедиата 3-этинил-1,2-эпоксипропана, с целью определения направления и возможных путей молекулярной перегруппировки [270-271].

Получены данные по индексу электронной плотности на атомах углерода, кислорода и водорода, которые представлены в таблице 1. Для удобства сквозная нумерация атомом начинается от атомов составляющих трехчленный цикл и далее к атомам, составляющих открытую углеродную цепь.

Анализ данных, представленных в таблице 1, показывает, что среди углеродных атомов наибольшей электронной плотностью обладает углеродный атом, обозначенный как (C-7).

Заряд этого атома составляет **-0.539029** и даже несколько превышает заряд атома кислорода **-0.413732**.

Связанные с углеродным атомом (С-7) атомы водорода (Н-8 и Н-9) имеющие положительный заряд **+0.234169** и **+0.247336** соответственно, который заметно превышает заряд протонов оксиранового цикла: **+0.214935**, **+0.204107**, **+0.209380** и близки по этому показателю к терминальному ацетиленовому атому водорода (Н-12) имеющему заряд **+0.243102** и обладающему, как известно, кислотными свойствами.

Хорошо известно, что терминальный ацетиленовый протон способен замещаться щелочными металлами и образовывать соответствующие соли. Близость величин положительного заряда у метиленовых протонов (Н-8 и Н-9), связанных с углеродным атомом (С-7) и заряда терминального атома водорода, позволяет сделать вывод, что в молекуле 3-этинил-1,2-эпоксипропана у протонов (Н-8 и Н-9) имеются кислотные свойства и высокая подвижность.

В связи с этим, в случае 3-этинил-1,2-эпоксипропана можно допустить возможность миграции протонов Н-8 и Н-9 в сторону атома кислорода при молекулярной перегруппировке.

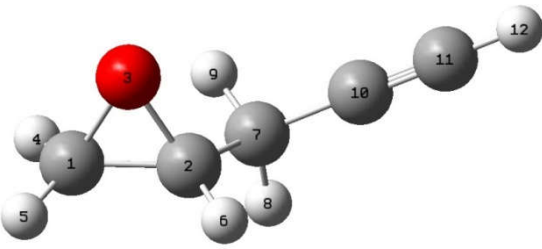
Инициировать этот процесс может электростатическое взаимодействие, возникающее между атомом кислорода (О-3, заряд **-0.413732**) и протонами Н-8 заряд **+0.234169** и Н-9 заряд **+0.247336**.

Молекулярные модели, расчетные минимумы энергии изомеров и рассчитанный минимум энергии для трех молекулярных структур, представленных в таблице 2 показывают, что молекула 3-этинил-1,2-эпоксипропана обладает меньшей стабильностью, вследствие избытка энергии, по сравнению с изомерными структурами, и имеет возможность трансформироваться в изомерные ениновые спирты.

Наиболее вероятные конформации, в которых протоны (Н-8 и Н-9) сближены с атомом кислорода, представлены в Ньюменовских проекциях на рисунке 1. Из представленных возможных конформаций, молекулярная перегруппировка может иметь место лишь в конформациях **a** и **b**, где атом кислорода сближен с протоном Н_А или Н_В (рисунок 1). Ацетиленовая группа в конформации (**c**) участия

в молекулярной перегруппировке принимать не может, т.к. не является донором протона.

Таблица 1. Расчетная электронная плотность атомов, составляющих 2-(пропинил-2) оксирана в единицах а.е.з.

Атомы и их нумерация на молекулярной модели	Малликеновы заряды атомов (а.е.з.)	Молекулярная модель 3-этинил-1,2-эпоксипропана
C(1)	-0.191753	
C (2)	0.000215	
C (7)	-0.539029	
C (10)	0.150901	
C (11)	-0.359631	
O (3)	-0.413732	
H (4)	0.204107	
H (5)	0.209380	
H (6)	0.214935	
H (8)	0.234169	
H (9)	0.247336	
H (12)	0.243102	

Вероятность образования каждого из изомеров определяется, по-видимому, величиной положительного заряда на протонах (Н-8 и Н-9).

Используя данные, представленные в таблица 1, определено, что отношение величин единиц зарядов протонов (Н-8 и Н-9) коррелирует с выходом Z- и E-изомеров, рассчитанного по спектрам ПМР.

Если принять сумму единиц зарядов протонов (Н-8 и Н-9) за 100%, то на долю протона (Н-9) выпадает 51.4%, а на долю (Н-8) 48.6%.

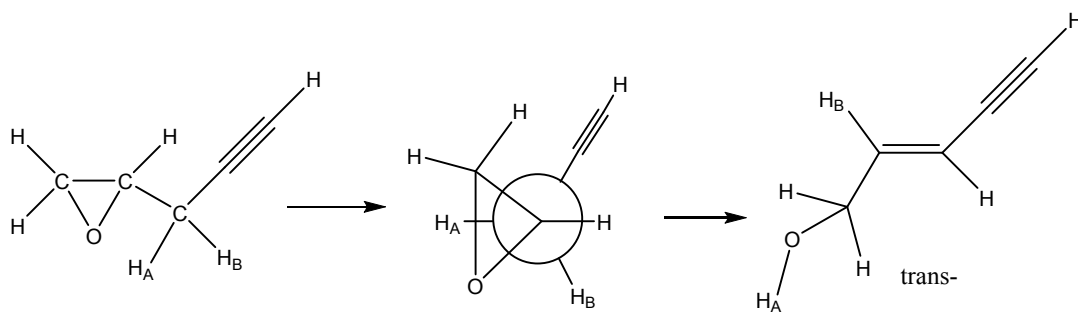
Таким образом, можно с определенной долей вероятности утверждать, что

при молекулярной перегруппировке вероятность образования Z- и E-изомеров будет следовать указанному выше соотношению.

Таблица 2. Молекулярные модели и расчетные минимумы энергии для 2-(пропинил- 2) оксирана и Z и E-изомеров 2-пентен-4-ин-1-ола.

Структурная формула	$E_{\min}$, (кДж/моль)	Молекулярная модель
	$-702,7847 \cdot 10^3$	
	$-702,8311 \cdot 10^3$	
	$-702,8359 \cdot 10^3$	

На практике, определенное по спектрах ПМР соотношение изомеров близко к расчетному и составляет 53%:47%.



a

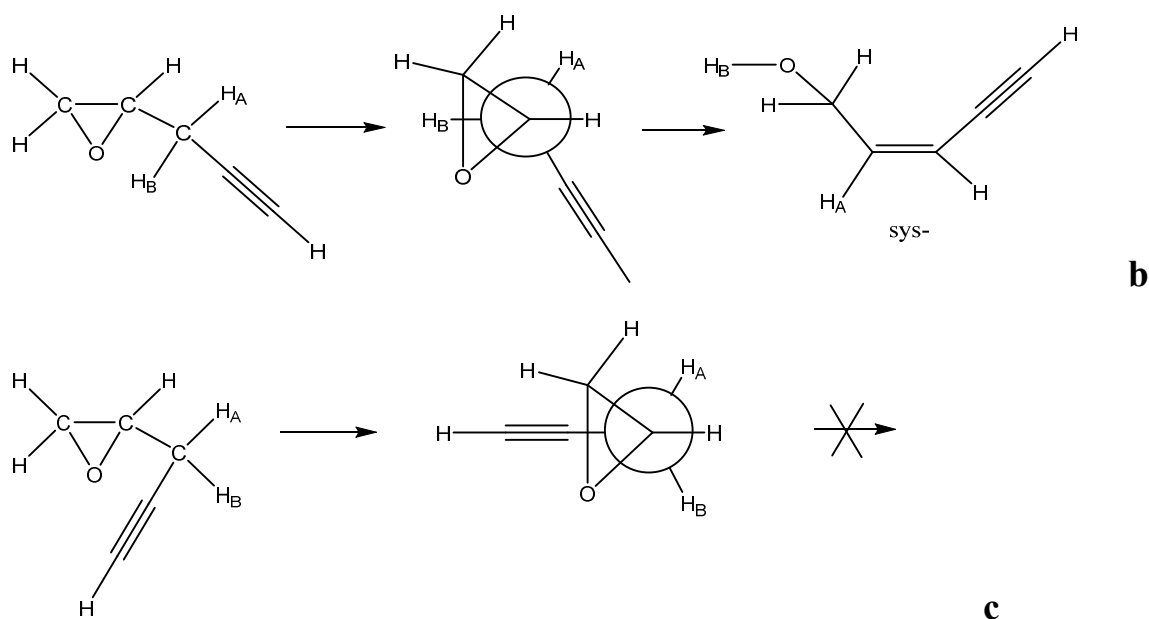


Рисунок 1. Ньюменовские проекции наиболее вероятных конформаций 2-(пропинил-2)-оксирана с различным расположением метиленовых протонов относительно атома кислорода

Важным показателем, определяющим взаимное расположение атомов и групп в конформациях, является диэдральный угол. В конформации **a** данный угол составляет $\varphi=84^\circ$, что обеспечивает максимальное сближение атома кислорода и протона Н-9, а расстояние между атомами кислорода О-3 и водорода Н-9 составляет 2.62Å.

В конформации **b**, при величине угла $\varphi=-85^\circ$ максимально приближенным к кислороду оказывается Н-8, а расстояние между атомами кислорода О-3 и водорода Н-8 составляет +2.64 Å.

В комплексе данные по диэдральному углу и расстоянию между протонами метиленовой группы и атомом кислорода так же указывают на большую вероятность образования Е-изомера.

Исходя из полученных для конформаций **a** и **b** расчетных данных по взаимной удаленности атома кислорода О-3 и протонов метиленовой группы можно полагать, что они находятся на расстоянии соизмеримым с расстоянием необходимым для образования водородной связи, а образование внутримолекулярной водородной связи является инициатором внутримолекулярной перегруппировки.

Из двух изомеров ениновых спиртов *Z*-изомер обладает большей энергетической стабильностью т.к. его минимум энергии меньше, чем у *E*-изомера.

2.1.1.2. Внутримолекулярные взаимодействия с участием π -электронов ацетиленовой связи

В спектрах ПМР *Z*- и *E*-изомеров 3-этинил-1,2-эпоксипропана сигналы ацетиленовых протонов различаются на 0.33 м.д. Магнитная анизотропия ацетиленовой связи является основным фактором, ответственным за аномальный химический сдвиг в спектрах ПМР протонов и групп в зависимости от их расположения в пространстве относительно ацетиленовой группы [272–274].

Различие в химических сдвигах сигналов ацетиленовых протонов в случае *Z*- и *E*-изомеров 2-пентен-4-ин-1-ола является следствием образования внутримолекулярной водородной связи (ВВС) между π -электронным облаком ацетиленовой связи и протоном ОН группы в ненапряженном шестичленном цикле.

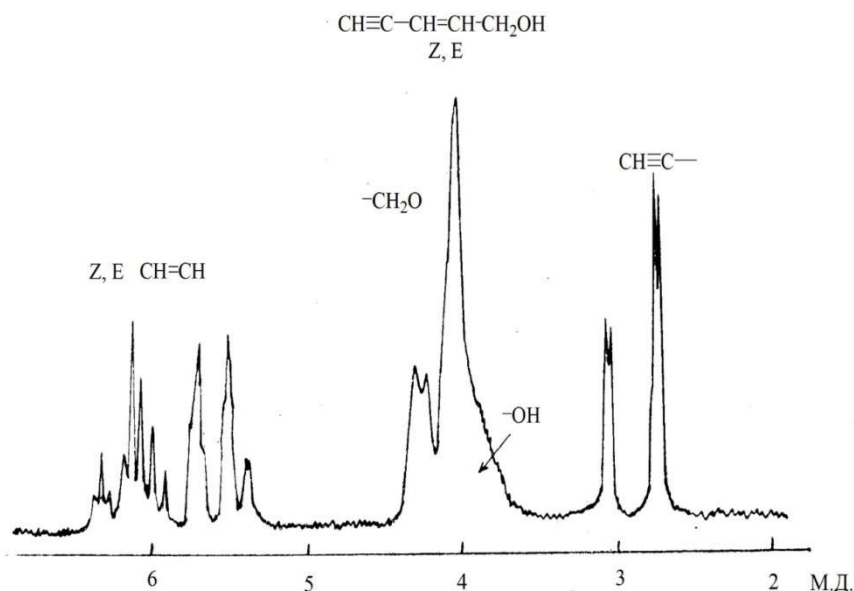


Рисунок 2. ПМР спектр *Z*-, *E*-2-пентен-4-ин-1-ол (80 МГц, CD_3Cl).

Квантово-химический расчет и молекулярные модели свидетельствуют о том, что в структуре *Z*-изомера взаимное расположение протона гидроксильной

группы и ацетиленовой связи находится на расстоянии в пределах $2.09 \text{ \AA}$, достаточном для образования ВВС.

При возникновении внутримолекулярной водородной связи часть электронной плотности ацетиленовой связи переносится на протон гидроксильной группы, вследствие чего магнитноанизотропные свойства ацетиленовой связи в *Z*-изомере могут уменьшиться.

Полагая, что магнитная анизотропия ацетиленовой связи в *E*-изомере не подвержена внешним воздействиям, можно принять химический сдвиг ацетиленового протона в *E*-изомере ($\delta=2.65$ м.д.) как соответствующий истинному значению химического сдвига, не подтверждённого внешним воздействием.

Исходя из такого постулата, удастся рассчитать какая часть электронной плотности ацетиленовой связи, передается на образование ВВС и обуславливает сдвиг в слабое поле сигнала от аналогичного протона в *Z*-изомере.

Расчет показывает, что разница в величине химического сдвига в $\Delta\nu 0.33$ м.д. соответствует снижению до 14% электронной плотности ацетиленовой связи.

2.1.1.3. Сравнительный анализ конформационной устойчивости ениновых гидроксипроизводных

Образование ВВС в *Z*-изомере так же прослеживается по протонам оксиметиленовой группы. При отсутствии ВВС КССВ (константа спин-спинового взаимодействия) протонов оксиметиленовой группы (OCH_2 -) с протонами H_A и H_B этиленовой связи в обоих изомерах следует ожидать эквивалентными или близкими по значениям. Однако, в спектрах ПМР наблюдается существенное различие КССВ (OCH_2 -) с протонами H_A и H_B этиленовой связи в обоих изомерах.

Как следует из спектра ПМР, близлежащий к оксиметиленовой группе протон H_B *Z*-изомера имеет КССВ с OCH_2 группой $J_{\text{CH}_2-\text{H}_\text{B}}=6.0$ Гц, а *E*-изомере $J_{\text{CH}_2-\text{H}_\text{B}}=4.0$ Гц.

Такое различие в значениях КССВ указывает на то, что ориентация протонов оксиметильной группы относительно протона H_B в обоих изомерах различна как следствие наличия ВВС в *Z*-изомере.

Отнесение сигналов от протонов H_A и H_B проведено на основе их КССВ с протонами оксиметиленовой группы (OCH_2-). В данном случае только протон, обозначенный как H_B слабopольной части **AB** системы имеет характерную триплетную структуру.

В *Z*-изомере енинового спирта при частичном переносе электронной плотности ацетиленовой связи на протон гидроксильной группы при образовании ВВС следует ожидать изменение кислотности терминального протона.

Как известно, в реакции конденсации ацетилена с кетонами, взаимодействие происходит только в условиях образования π -комплекса ацетиленовой компоненты с КОН. На образование π -комплекса существенное влияние должно оказывать уровень электронной плотности ацетиленовой связи.

Исходя из полученных данных по изменению электронной плотности ацетиленовой связи в изомерах, следует ожидать различный выход продуктов конденсации.

Данный эффект исследован на примере синтеза ениновых триолов.

2.1.2. Синтез *Z,E*-изомеров первично-дитретичных ениновых триолов с сопряжёнными кратными связями

В предыдущем разделе диссертации был установлен механизм раскрытия эпоксидного цикла при действии на эпихлоргидрин ацетиленида лития.

Полученные в результате перегруппировки изомеры енинового спирта являются исходным материалом для дальнейшего синтеза на их основе гидрокси и оксопроизводных.

Ацетиленовые гидроксипроизводные привлекают интерес исследователей в связи с их широким спектром биологической активности. В этом ряду определен-

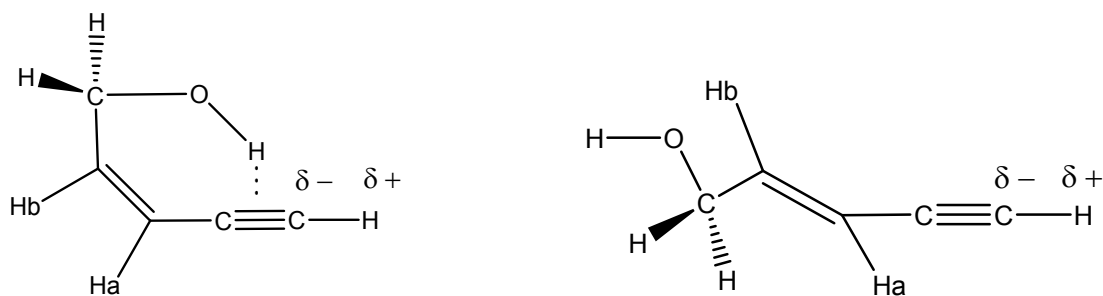
ное место занимают ацетиленовые триолы и их производные, впервые полученные академиком Никитиным В.И. с сотрудниками [190-195]. В последствие профессором Сабировым С.С. с сотрудниками синтезированы диацетиленовые триолы и их производные с сопряженными тройными связями [196-198], которые обладают различной фармакологической активностью.

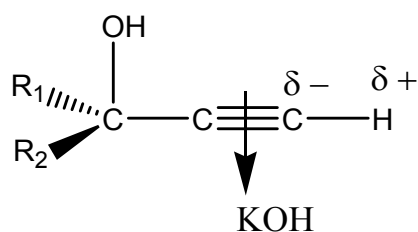
Указанные соединения с конформационной точки зрения обладают жёсткой линейной конфигурацией. Этот фактор ограничивает вероятность взаимодействия биологически активной молекулы с рецептором.

Для повышения мобильности молекул нами предложено ввести в структуру молекул двойную связь, и тем самым придать молекулам большую конформационную свободу сопряжённой системы за счет изменения ее геометрии.

При синтезе производных моноацетиленовых и диацетиленовых триолов с сопряженными связями в качестве ацетиленовой компоненты в реакции Фаворского используются соответственно ацетиленовые и диацетиленовые спирты, содержащие атомы водорода при тройной связи. В зависимости от заместителей, связанных с ацетиленовой группой следует ожидать различие в кислотности терминального водорода. Как следствие изменения кислотности терминального водорода способность к образованию промежуточного π -комплекса с КОН может иметь разную величину [190-198].

Использование в качестве ацетиленового компонента в реакции Фаворского Z, E-енинового спирта, обладающего атомом водорода при тройной связи с большей кислотностью приводит к увеличению реакционной способности енинового спирта в образовании промежуточного π -комплекса с КОН и с последующей конденсацией с кетокомпонентом:

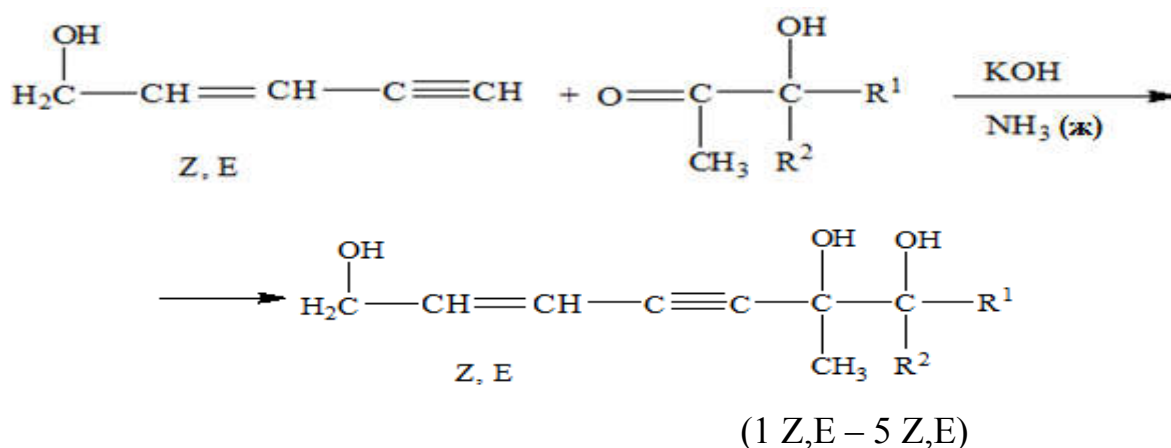




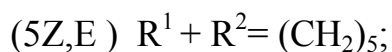
С другой стороны в химии ацетиленовых соединений синтез ениновых триолов с сопряженными кратными связями оставались до последнего времени неизвестными.

В связи с этим, основной задачей настоящей работы явилась разработка простого и удобного пути получения первично-дитретичных ениновых триолов и их производных на основе реакции Фаворского, изучение особенности строения и испытание синтезированных веществ на биологическую активность.

Для синтеза первично-дитретичных ениновых триолов мы использовали в качестве ацетиленового компонента реакции Фаворского первичный ениновый спирт - 2-пентен-4-ин-1-ол, полученный конденсацией эпихлоргидрина с ацетиленом лития в среде жидкого аммиака по методу Джонса [117] и по составу представляющий собой смесь *Z* (цис-) и *E* (транс-) изомеров, в соотношении 47 : 53 % (схема 1). Соотношение изомеров енинового спирта определяли по интегральной интенсивности спектров ПМР спектров (рисунок 2), а отнесение конфигурации проведено в соответствии с КССВ $J_{\text{транс}} > J_{\text{цис}}$ [275]. Конденсацией енинового спирта с гидроксикетонами нами получены геомерические изомеры первично-дитретичных ениновых триолов [264, 276, 277] по схеме:



где: (1 *Z,E*) $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$; (2 *Z,E*) $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^2 = \text{CH}_3$;
 (3 *Z,E*) $R^1 = \text{C}_3\text{H}_7$, $R^2 = \text{CH}_3$; (4 *Z,E*) $R^1 = \text{C}_4\text{H}_9$, $R^2 = \text{CH}_3$;

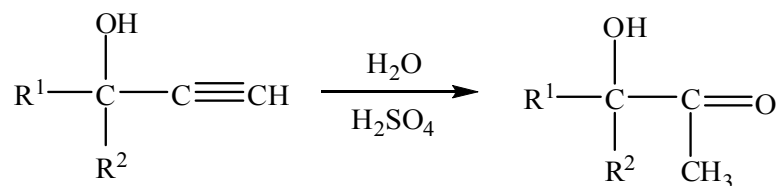


Реакцию проводили в среде жидкого аммиака при температуре $-30 - -35^\circ\text{C}$, в присутствии порошкообразного едкого кали, количество которого брали из расчета 2 моль на моль исходного енинового спирта. При указанных условиях конденсация прошла с образованием смеси Z- и E-изомеров с выходом 67 и 73% соответственно. Соотношение Z,E-изомеров определяли по интегральной интенсивности спектров ПМР (таблица 4), а отнесение конфигурации проведено в соответствии с КССВ.

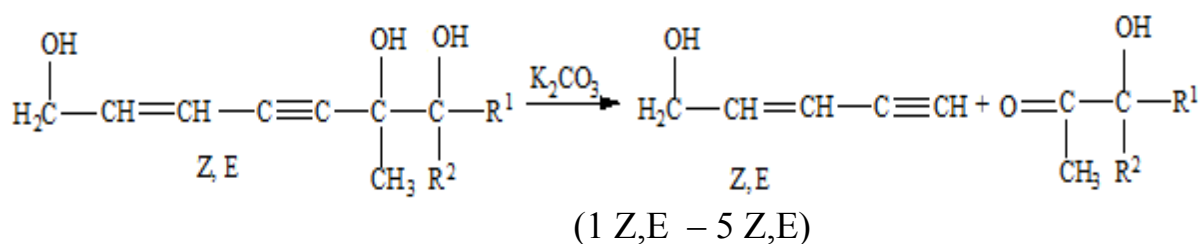
При вакуумной разгонке разделить Z-, E-изомеры не удалось. Разделение на индивидуальные Z- и E-изомеры осуществлено с помощью хроматографии на колонке с силикагелем. Для хроматографического разделения изомеров на колонке брали силикагеля 100 г на 1 г смеси продуктов.

Контроль за разделением веществ и индивидуальность геометрических изомеров устанавливали тонкослойной хроматографией на силикагеле, закрепленном гипсом в соответствующих системах.

Гидроксикетоны синтезированы гидратацией соответствующих ацетиленовых карбинолов по Кучерову в условиях, описанных в работе [193], с выходом 65-75%:



Характерным свойством ацетиленовых и диацетиленовых спиртов, гликолей и глицеринов, является их способность распадаться при нагревании в присутствии щелочных агентов на исходные продукты, что является одним из методов доказательства их строения. С этой целью полученные соединения подвергались расщеплению при нагревании в присутствии небольшого количества поташа в неглубоком вакууме. Как и следовало ожидать молекулы первично-дитретичных ениновых триолов распадались на исходные продукты - ениновый спирт и гидроксикетоны:



Идентификация продуктов расщепления проводилась по ИК- спектрам и наложением их на ИК- спектры известных соединений (таблица 6).

Состав геометрических изомеров, синтезированных первично-дитретичных ениновых триолов (1 Z,E – 5 Z,E) также подтверждены элементарным анализом, строение – ИК-, ПМР- спектрами (таблицы 3-5, рисунки 3-6).

В ИК- спектрах всех соединений выявлены полосы поглощения в области 3350-3400 см⁻¹, характеризующие валентные колебания группы OH, полосы поглощения в областях 1050-1090 и 1125-1180 см⁻¹, соответствующие соответственно колебаниям С–О первичных и третичных гидроксильных групп. Полосы поглощения в области 2100-2250 см⁻¹ в спектрах характеризуют колебания –С≡С– связей, поглощения в области 1620-1640 см⁻¹ относятся к валентным –С=С– колебаниям. В ИК- спектрах соединений (1Z – 5Z) наличие поглощения в области 730-780 см⁻¹ характеризовало их Z- конфигурацию, для соединений (1E – 5E), найденные полосы поглощения при 910-960 см⁻¹ характеризовали E-изомеры (рисунки 3,4).

Для спектров ПМР ениновых триолов (рисунки 5, 6) характерным и общим является наличие сигналов в области 5,4-6,15 м.д., обусловленных поглощением протонов (H_A, H_B; таблица 4) при двойной связи и сигналов в области 4,04-4,2 м.д., связанных с поглощением протонов оксиметиленовой группы. Для триолов можно отметить наличие сигналов от протонов гидроксильной группы в области 3,2-3,8 м.д. Более детально, спектры ПМР обсуждаются в разделе, посвященном изучению конформационного состояния ениновых триолов.

Основные параметры спектров ПМР и ИК представлены в таблицы 4, 5; ИК- и ПМР- спектры отдельных представителей приведены на рисунках 3-6.

Таблица 3. Выходы, физико-химические характеристики и данные элементного анализа ениновых триолов (1 Z,E – 5 Z,E)

№ соед.	Соединение	Выход, %, *	Т _{кип.} , °C / Р (мм. рт. ст.)	n _D ⁵⁰	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
					С	Н		С	Н
1Z	Z-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триол	67	154-155 (1)	1,5204	65,29	8,56	C ₁₀ H ₁₆ O ₃	65,22	8,69
1E	E-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триол		157-158 (1)	1,5231	65,10	8,76	C ₁₀ H ₁₆ O ₃	65,22	8,69
2Z	Z-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6,7-триол	75	160-161 (1)	1,5238	66,72	9,13	C ₁₁ H ₁₈ O ₃	66,67	9,09
2E	E-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6,7-триол		162-163 (1)	1,5259	68,54	8,94	C ₁₁ H ₁₈ O ₃	66,67	9,09
3Z	Z-6,7-диметил-2-декен-4-ин-1,6,7-триол	70	165-166 (1)	1,5261	69,01	9,53	C ₁₂ H ₂₀ O ₃	67,92	9,43
3E	E-6,7-диметил-2-декен-4-ин-1,6,7-триол		167-169 (1)	1,5273	67,90	9,35	C ₁₂ H ₂₀ O ₃	69,92	9,43
4Z	Z-6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-1,6,7-триол	69	171-172 (1)	1,5322	69,14	9,66	C ₁₂ H ₂₂ O ₃	69,03	9,73
4E	E-6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-1,6,7-триол		173-174 (1)	1,5334	68,94	9,81	C ₁₂ H ₂₂ O ₃	69,03	9,73
5Z	Z-6-(1-оксициклогексил)-2-гептен-4-ин-1,6,- диол	72	180-182 (1)	1,5476	69,60	9,84	C ₁₂ H ₂₀ O ₃	69,64	8,93
5E	Z-6-(1-оксициклогексил)-2-гептен-4-ин-1,6,- диол		183-185 (1)	1,5494	69,53	8,97	C ₁₂ H ₂₀ O ₃	69,64	8,93

Примечание, * – общий выход изомеров после вакуумной перегонки

Таблица 4. Параметры спектров ПМР первично-дитретичных ениновых триолов (1 Z,E – 5 Z,E)

№ соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.								КССВ, J, Гц				Соотнош. изомеров Z:E
	CH ₃ R)	CH ₂ (R)	C ⁷ CH ₃ *	C ⁶ H ₃	CH ₂ O	H _A	H _B	OH	H _A CH ₂ O	H _A CH ₂ O	H _A H _B	CH ₃ -CH ₂	
1Z	—	—	1,21 1,31	1,48	4,28	5,51	6,00	3,8	1,0	6,0	10,0	—	26:74
1E	—	—	1,21-1,31	1,43	4,01	5,68	6,20	3,8	1,3	4,0	15,0	—	
2Z	0,91	1,61	1,11-1,17	1,37	4,22	5,50	5,90	**	1,0	6,5	10,0	7,0	37:63
2E	0,91	1,61	1,11-1,17	1,37	4,02	5,60	6,15	**	1,3	4,5	15,0	7,0	
3Z	0,88	1,4-2,1	1,16-1,25	1,41	4,27	5,50	6,10	3,0	1,0	6,0	10,0	7,0	30:70
3E	0,88	1,4-2,1	1,11-1,25	1,41	4,12	5,66	6,27	3,0	1,3	4,0	15,0	7,0	
4Z	0,90	1,3-1,9	1,11-1,22	1,41	4,28	5,53	5,90	3,0	1,0	6,0	10,0	7,0	36:64
4E	0,90	1,3-1,9	1,11-1,22	1,41	4,11	5,68	6,20	3,0	1,3	4,0	15,0	7,0	
5Z	—	1,4-2,1	—	1,40	4,30	5,55	6,00	3,5	1,0	6,0	10,0	—	36:64
5E	—	1,4-2,1	—	1,40	4,12	5,70	6,25	3,5	1,3	4,0	15,0	—	

Примечание, * – в соединениях (1 Z,E) метильные группы химически неэквивалентны.

В спектрах соединений (2 Z,E – 4 Z,E) сигналы метильных групп соответствуют

Диастереомерам

** –CD₃OD

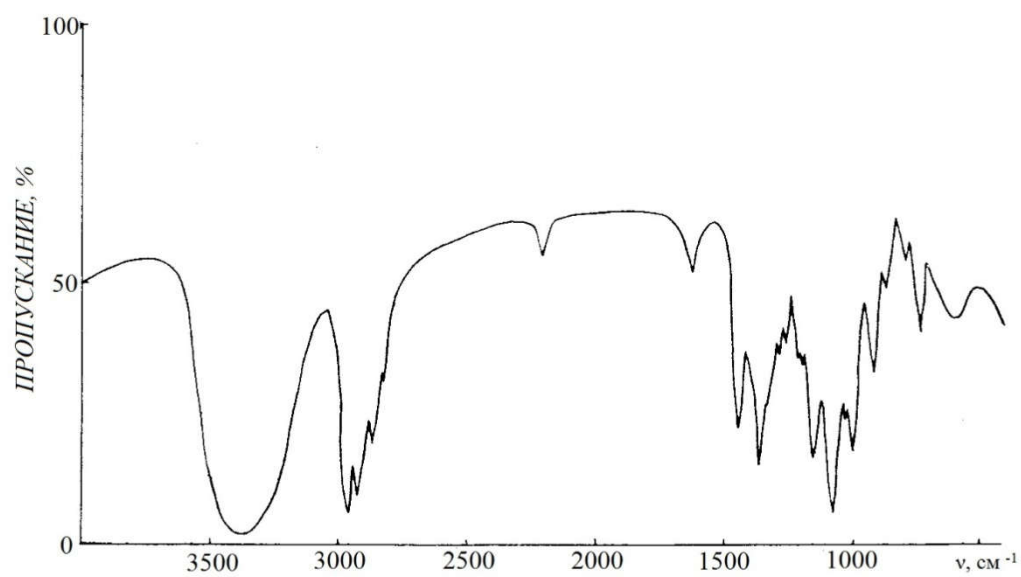
Таблица 5. Характеристические полосы поглощения в ИК- спектрах ениновых триолов (1 Z,E – 5 Z,E)

№ Соединения	Отношение полос (ν , см^{-1})				
	$\text{—C}\equiv\text{C—}$	—CH=CH—	ОН	С–О (перв. ОН)	С–О (трет. ОН)
1Z	2200	1620; 735	3400	1065	1150
1E	2200	1620; 945	3400	1065	1150
2Z	2190	1625; 790	3360	1095	1160
2E	2190	1625; 910	3365	1090	1160
3Z	2150	1630; 760	3350	1050	1165
3E	2150	1630; 940	3350	1050	1160
4Z	2180	1620; 730	3380	1075	1155
4E	2180	1620; 955	3380	1070	1155
5Z	2100	1640; 730	3400	1080	1180
5E	2100	1640;940	3400	1085	1180

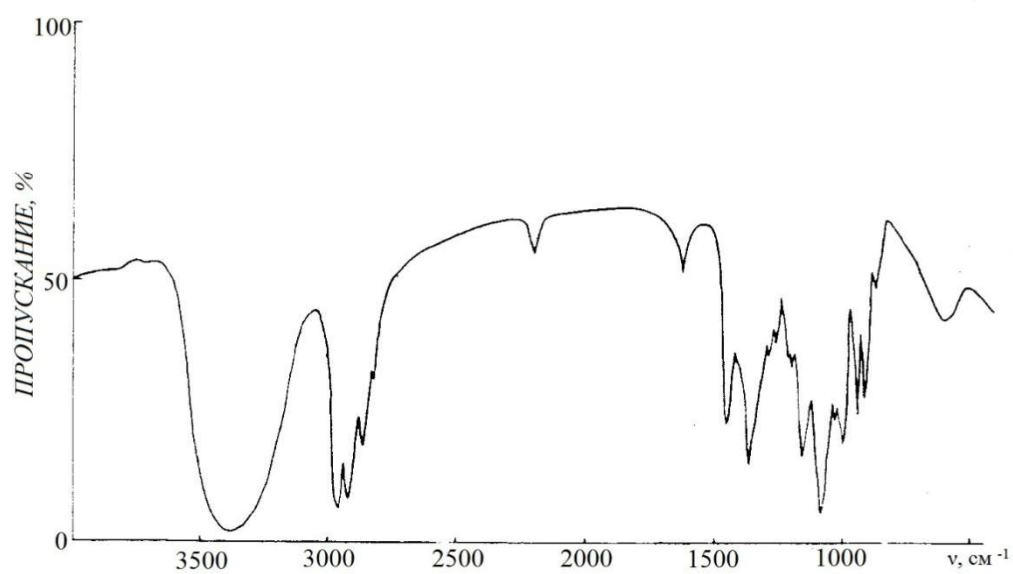
Таблица 6. Результаты расщепления первично-дитретичных
ениновых триолов *

№ соеди- нения	Соединение	Полученные вещества	T _{кип.} , °C / P (мм. рт. ст.)	n _D ⁵⁰
1 Z,E	6,7-диметил-2-октен- 4-ин-1,6,7-триол	3-гидрокси-3-метил-2- бутанон Эталон 2-пентен-4-ин-1-ол Эталон	136-137 138-140 74-75(19) 71-73(19)	1,4151 1,4160 1,4949 1,4930
2 Z,E	6,7-диметил-2-нонен- 4-ин-1,6,7-триол	3-гидрокси-3-метил - 2-пентанон Эталон 2-пентен-4-ин-1-ол Эталон	145-148 147-148 73-74(19) 71-73(19)	1,4214 1,4220 1,4942 1,4934
3 Z,E	6,7-диметил-2-декен- 4-ин-1,6,7-триол	3-гидрокси-3-метил - 2-гексанон Эталон 2-пентен-4-ин-1-ол Эталон	65-69(13) 64-65(13) 74-75(19) 71-73(19)	1,4241 1,4252 1,4940 1,4930
4 Z,E	6,7-диметил-2- ундекен-4-ин-1,6,7- триол	3-гидрокси 3-метил-2- гептанон Эталон 2-пентен-4-ин-1-ол Эталон	69-72(10) 71-72(10) 74-76(19) 71-73(19)	1,4323 1,4330 1,4947 1,4930
5 Z,E	6-(1-оксициклогек- сил)-2-гептен-4-ин- 1,6-диол	Метил(1-оксицикло- гексил)кетон Эталон 2-пентен-4-ин-1-ол Эталон	51-52(3) 52-53(3) 72-74(19) 74-73(19)	1,4689 1,4700 1,4934 1,4935

Примечания: * - расщеплению подвергали смеси
геометрических изомеров

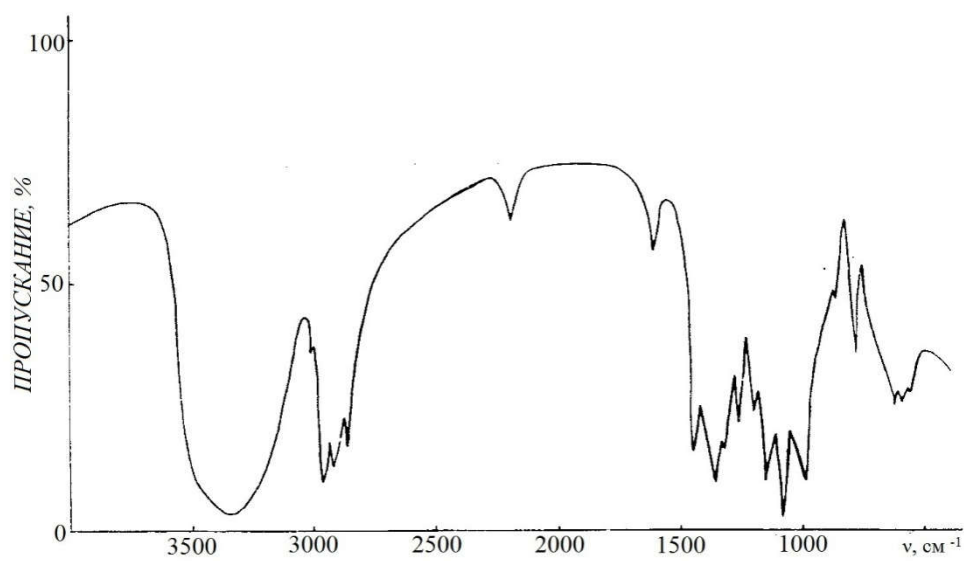


а

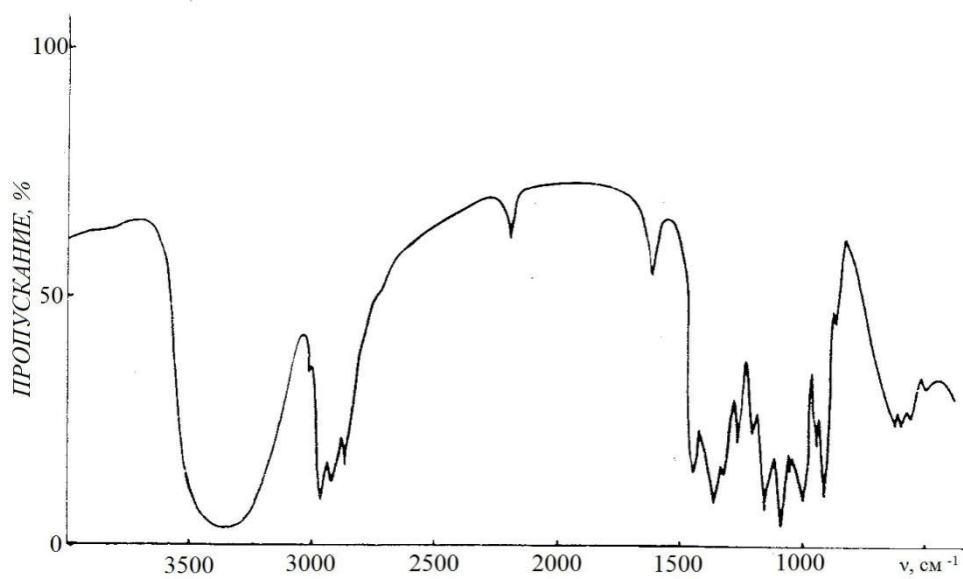


б

Рисунок 3. ИК- спектры: а) Z-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триол (1Z)
б) E-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триол (1E)

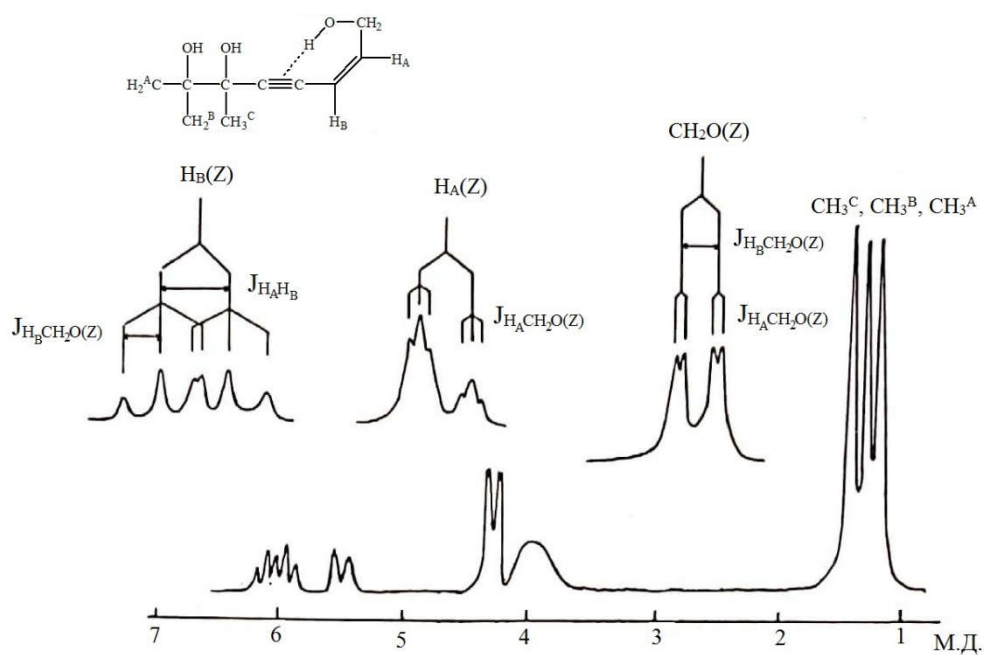


а

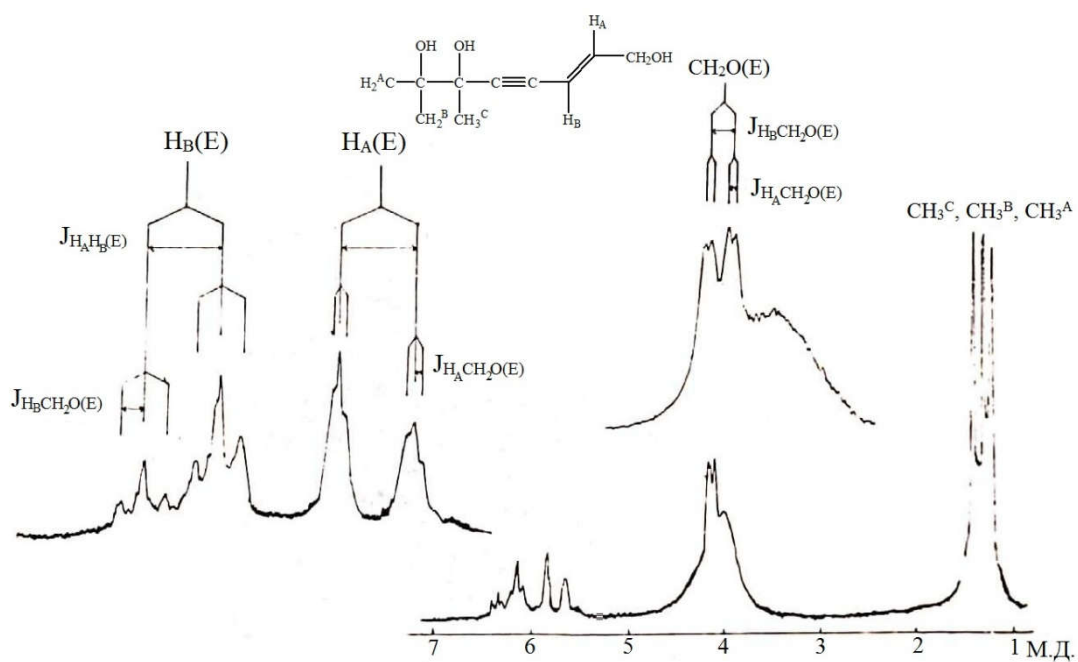


б

Рисунок 4. ИК- спектры: а) Z-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6,7-триол (2Z)
б) E-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6,7-триол (2E)

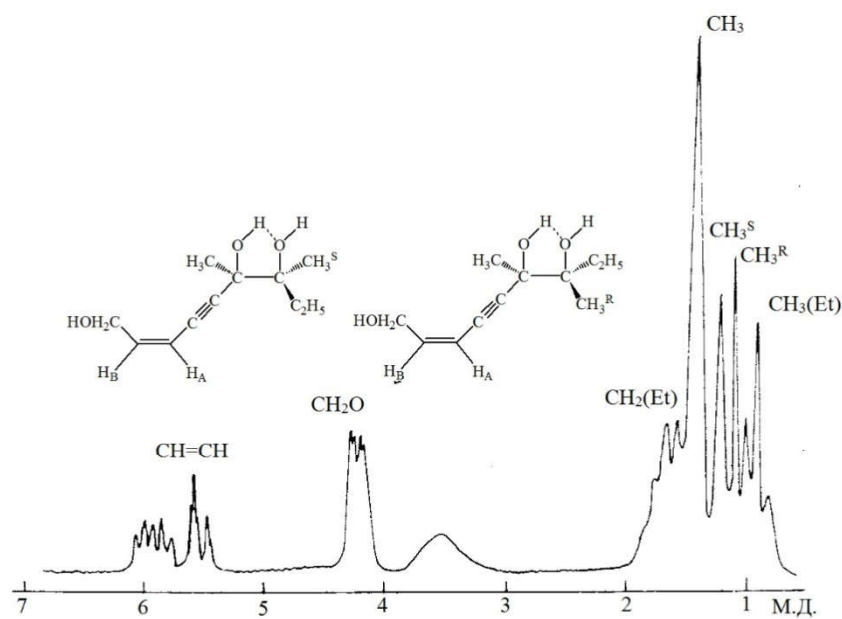


а

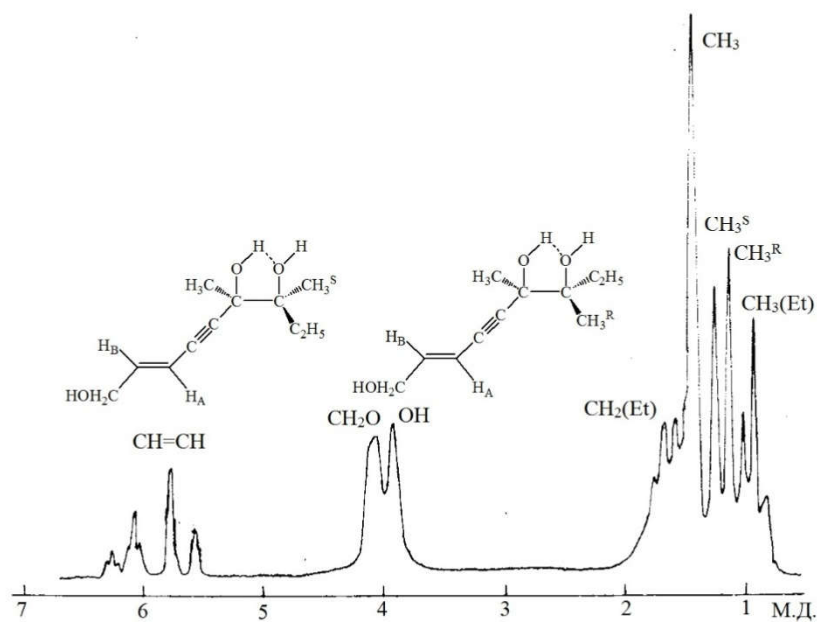


б

Рисунок 5. ПМР- спектры: а) Z-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триол (1Z)
 б) E-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триол (1E)



а



б

Рисунок 6. ПМР- спектры: а) Z-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6,7-триол (2Z)
 б) E-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6,7-триол (2E)

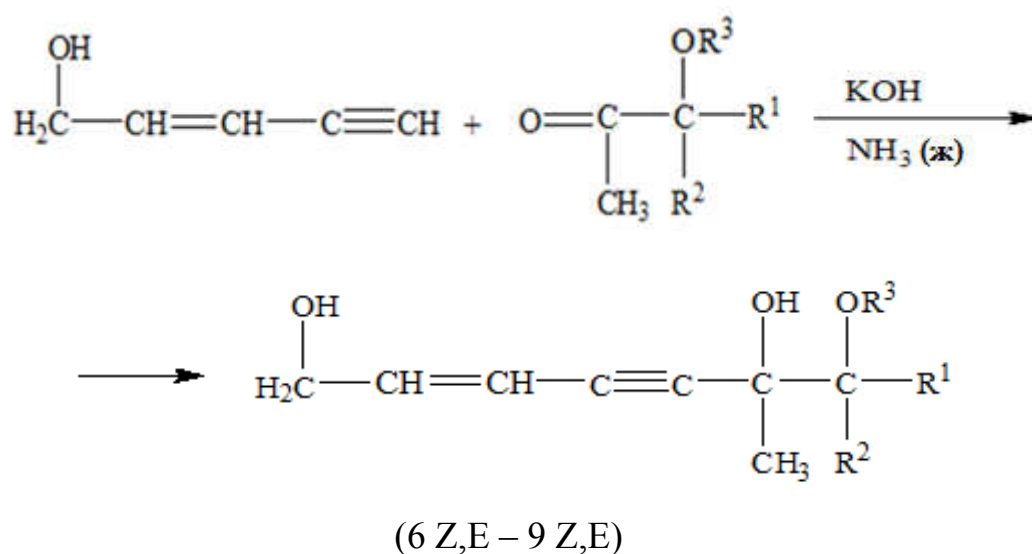
2.1.3. Синтез Z,E-изомеров простых моноэфиров первично-дитретичных ениновых триолов с сопряжёнными кратными связями

Результаты фармакологических испытаний показали, что полученные нами ениновые триолы обладают желчегонной активностью, превосходящей активность дигидрохолоевой кислоты - лекарственного средства, применяемого в медицинской практике [278, 279].

В продолжение работ в этом направлении исследована зависимость фармакологической активности в ряду ениновых алкоксипроизводных посредством замены гидроксильных групп на простые эфирные группы.

Синтез простых эфиров спиртов, гликолей, глицеринов сопряжен с определенными техническими проблемами. При каталитическом использовании серной кислоты в этерификации протекают параллельные реакции дегидратации и окисления. В щелочной среде гидроксипроизводные распадаются на исходные соединения.

В нашем случае простые моноэфиры первично-дитретичных ениновых триолов получены посредством введения в реакцию эфиров гидроксикетонов, которые введены в реакцию с геометрическими изомерами ениновых спиртов, в соответствии со схемой [264]:



где: (6 Z,E) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$; (7 Z,E) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$; $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$;
 (8 Z,E) $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$; (9 Z,E) $\text{R}^1 = \text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$;

Простые эфиры ацетилкарбинола получены гидратацией по Кучерову простого эфира ацетиленового карбинола в условиях близких к описанным в работе [193].

Конденсация смеси геометрических изомеров енинового спирта с алкоксикетонами, как в случае конденсации с гидроксикетонами, приводит к образованию *Z*- и *E*-изомеров простых моноэфиров первично-дитретичных ениновых триолов, соотношение которых определено по спектрам ПМР (таблица 7). Хроматографированием смеси изомеров на силикагеле нами получены индивидуальные *Z*- и *E*-изомеры этих простых эфиров (6 *Z*,*E* - 9 *Z*,*E*).

В этом случае, в отличие от конденсации енинового спирта с гидроксикетонами, количество вводимой в реакцию щелочи увеличили до 3-х молей на моль реагирующих веществ. Время реакции также возросло с введением в реакцию конденсации алкоксикетонов вдвое. Образование побочных продуктов, так же как и при синтезе ениновых триолов, не наблюдалось. Кроме простых моноэфиров первично-дитретичных ениновых триолов выделяли только непрореагировавшие соединения. Выход простых моноэфиров составляет 39-55%.

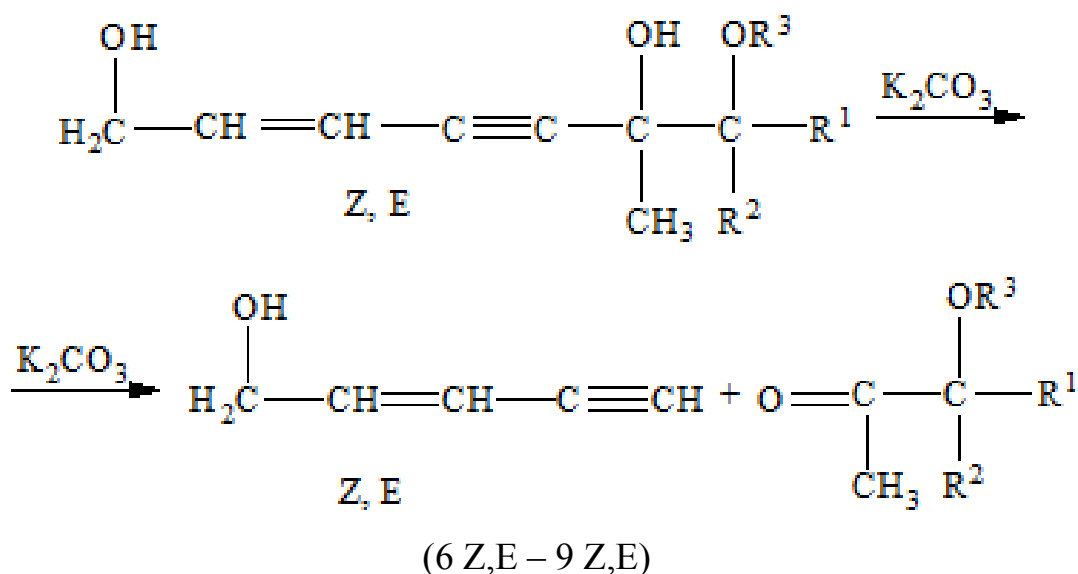
Таким образом, несмотря на увеличение количества щелочи и времени реакции при конденсации алкоксикетонов с ениновым спиртом наблюдается снижение выходов моноэфиров.

Уменьшение реакционной способности енинового спирта при конденсации с кетозэфирами в условиях реакции Фаворского, вероятно, можно объяснить инактивирующим действием алкоксигруппы на карбонильную систему кетокомпонента, в связи с чем требуется более жесткие условия проведения конденсации. Инактивирующее действие алкоксигруппы было экспериментально доказано в работе [198]. Сопоставление данных по соотношению геометрических изомеров в исходном ацетиленовом компоненте и в продуктах его конденсации с гидрокси- и алкоксикетонами (таблицы 3,8) позволяют сделать вывод, что доля *Z*-изомеров в продуктах реакции уменьшается.

Характерным свойством ацетиленовых и диацетиленовых простых моноэфиров гликолей и глицеринов, является их способность распадаться при

нагревании в присутствии щелочных агентов на исходные продукты, что является одним из методов доказательства их строения.

С этой целью полученные простые моноэфиры ениновых триолов также подвергались расщеплению при нагревании в присутствии небольшого количества поташа в неглубоком вакууме. Как и следовало ожидать молекулы простых моноэфиров первично-дитретичных ениновых триолов распадались на исходные продукты: ениновый спирт и алкоксикетоны:



Идентификация продуктов расщепления проводилась по ИК-спектрам и наложением их на ИК-спектры известных соединений (таблица 10).

Состав геометрических изомеров, синтезированных простых моноэфиров первично-дитретичных ениновых триолов (6 Z,E – 9 Z,E) также подтверждены элементарным анализом, строение – ИК-, ПМР- спектрами (таблицы 7–9, рисунки 7-10).

В ИК-спектрах всех соединений выявлены полосы поглощения в области 3350-3400 см⁻¹, характеризующие валентные колебания группы OH, полосы поглощения в областях 1050-1090 и 1125-1180 см⁻¹, соответствующие соответственно колебаниям C–O первичных и третичных гидроксильных групп. Полосы поглощения в области 2100-2250 см⁻¹ в спектрах характеризуют колебания –C≡C– связей, поглощения в области 1620-1640 см⁻¹ относятся к валентным –C=C– колебаниям.

В ИК- спектрах соединений (6Z – 9Z) наличие поглощения в области 730-780 см^{-1} характеризовало их Z- конфигурацию, для соединений (6E – 9E), найденные полосы поглощения при 910-960 см^{-1} характеризовали E- изомеры. Полосы поглощения в области 2825-2840 см^{-1} характеризуют колебания метоксильных и этоксильных групп в соединениях (6 Z,E – 9 Z,E) (рисунки 7,8).

Для спектров ПМР простых моноэфиров ениновых триолов (рисунки 9,10) характерным и общим является наличие сигналов в области 5,4-6,15 м.д., обусловленных поглощением протонов (H_A , H_B ; таблица 7) при двойной связи и сигналов в области 4,04-4,2 м.д., связанных с поглощением протонов оксиметиленовой группы. Для простых моноэфиров триолов можно отметить наличие сигналов от протонов гидроксильной группы в области 3,2-3,8 м.д. Более детально, спектры ПМР обсуждаются в разделе, посвященном изучению конформационного состояния ениновых триолов и их простых моноэфиров.

Основные параметры спектров ПМР и ИК представлены в таблицы 7-8; ИК- и ПМР- спектры отдельных представителей изображены на рисунки 7-10).

Физико-химические константы простых моноэфиров ениновых триолов представлены в таблица 7.

Таблица 7. Выходы, физико-химические характеристики и данные
элементного анализа простых моноэфиров ениновых триолов (6 Z,E - 9 Z,E)

№ соед.	Соединение	Выход, %, *	Т _{кип.} , °C / P (мм. рт. ст.)	n _D ⁵⁰	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
					С	Н		С	Н
6Z	Z-7-метокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6-диол	55	149-150 (1.5)	1,5182	66,74	8,99	C ₁₁ H ₁₈ O ₃	66,67	9,09
6E	E-7-метокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6-диол		149-150 (1.5)	1,5182	66,59	9,16	C ₁₁ H ₁₈ O ₃	66,67	9,09
7Z	Z-7-этоксид-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6-диол	42,5	Т _{пл.} = 45 °C	-	67,81	9,48	C ₁₂ H ₂₀ O ₃	67,92	9,43
7E	E-7-этоксид-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6-диол		Т _{пл.} = 45 °C	-	68,04	9,51	C ₁₂ H ₂₀ O ₃	67,92	9,43
8Z	Z-7-метокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6-диол	48	135-135 (1)	1,5017	68,01	9,33	C ₁₂ H ₂₀ O ₃	67,89	9,50
8E	E-7-метокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6-диол		137-139 (1)	1,5037	67,85	9,49	C ₁₂ H ₂₀ O ₃	67,89	9,50
9Z	Z-7-этоксид-6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-1,6-диол	39	126-127 (0,5)	1,4872	69,14	9,65	C ₁₃ H ₂₂ O ₃	69,03	9,73
9E	E-7-этоксид-6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-1,6-диол		129-130 (0,5)	1,4884	69,95	9,69	C ₁₃ H ₂₂ O ₃	69,03	9,73

Примечание: *общий выход смеси изомеров после вакуумной перегонки

Таблица 8. Параметры спектров ПМР простых моноэфиров ениновых триолов(6 Z,E - 9 Z,E)

№ соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.										КССВ, J, Гц				Соотнош. изомеров Z:E, %
	$\text{CH}_3(\text{R}^1)$	$\text{CH}_2(\text{R}^1)$	C^7CH_3	C^6H_3	CH_2O	H_A	H_B	OH	$\text{CH}_3(\text{OR}^3)$	$\text{CH}_2(\text{OR}^3)$	$\text{H}_A\text{CH}_2\text{O}$	$\text{H}_B\text{CH}_2\text{O}$	H_AH_B	$\text{CH}_3\text{-CH}_2$	
6Z	–	–	1,14-1,20	1,33	4,20	5,40	5,90	3,8	3,22	–	1,1	6,0	10,0	–	30:70
6E	–	–	1,14-1,20	1,33	4,04	5,60	6,15	3,8	3,22	–	1,5	4,5	15,0	–	
7Z	–	–	1,13-1,21	1,32	4,20	5,42	5,90	3,2	1,09	3,4	1,1	6,0	11,0	7,0	25:75
7E	–	–	1,13-1,21	1,32	4,04	5,62	6,12	3,2	1,09	3,4	1,5	4,5	16,0	7,0	
8Z	0,9	1,6	1,10-1,21	1,35	4,21	5,45	5,92	3,7	3,21	–	1,0	6,0	11,0	7,0	25:75
8E	0,9	1,6	1,10-1,21	1,35	4,05	5,63	6,13	3,7	3,28	–	1,5	4,5	16,0	7,0	
9Z	0,9	1,67	1,10-1,20	1,34	4,21	5,44	5,90	3,3	1,0	3,4	1,1	6,0	11,0	xx	34:66
9E	0,9	1,67	1,10-1,20	1,34	4,05	5,62	6,10	3,3	1,0	3,4	1,5	4,5	16,0	xx	

Примечания: * - для уширения линий за счет спин-спинового взаимодействия с OH- группой,
при определении КССВ использован растворитель CD_3Cl ;

** - КССВ определить не удалось, так как сигналы от CH_3 –групп перекрыты

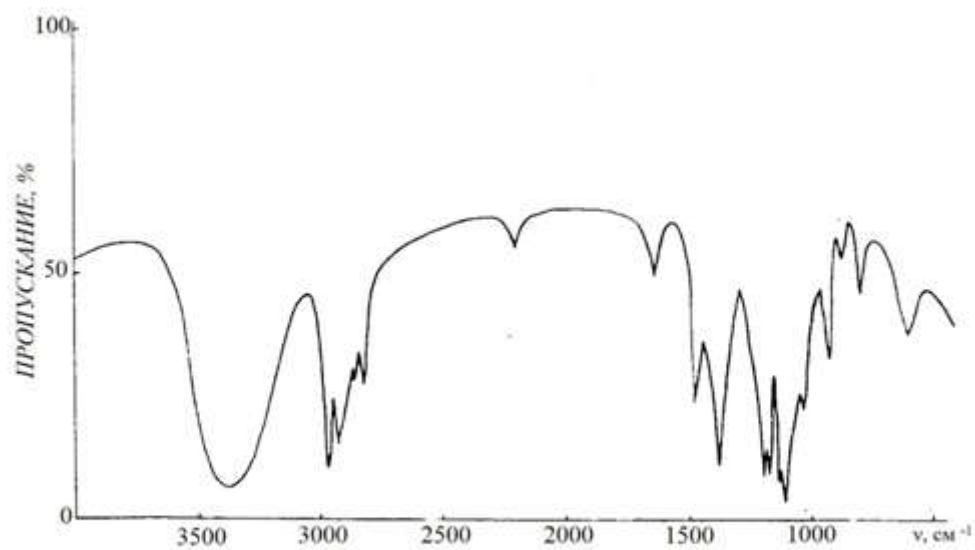
Таблица 9. Характеристические полосы поглощения в ИК- спектрах простых моноэфиров
ениновых триолов (6 Z,E - 9 Z,E)

№ соед.	Отнесение полос (ν , см^{-1})						
	$\text{—C}\equiv\text{C—}$	$\text{—}\underset{\text{H}}{\text{C}}=\underset{\text{H}}{\text{C}}\text{—}$	ОН	С–О (перв. ОН)	С–О (трет. ОН)	–OCH ₃	–OC ₂ H ₅
6Z	2210	1625; 780	3380	1090	1160	2825	–
6E	2210	1625; 960	3380	1090	1160	2825	–
7Z	2200	1630; 750	3400	1060	1155	–	2860
7E	2200	1630; 950	3400	1060	1155	–	2860
8Z	2150	1630; 740	3370	1065	1160	2830	–
8E	2180	1630; 960	3370	1065	1160	2830	–
9Z	2200	1620; 770	3390	1080	1150	–	2860
9E	2200	1620; 940	3390	1080	1150	–	2860

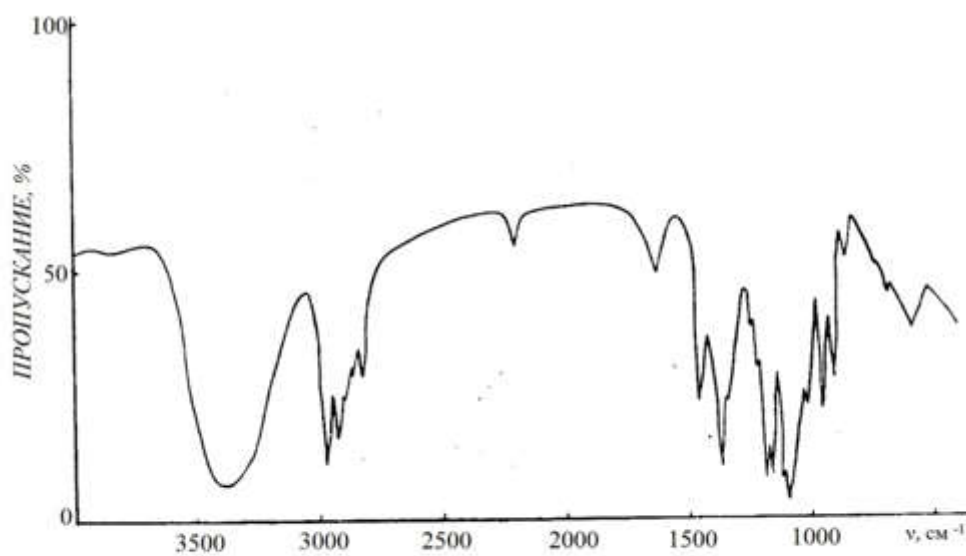
Таблица 10. Результаты расщепления простых моноэфиров
первично-дитретичных ениновых триолов * (6 Z,E – 9 Z,E)

№ соеди- нения	Соединение	Полученные вещества	T _{кип.} , °C / P (мм. рт. ст.)	n _D ⁵⁰
6 Z,E	6,7-диметил-7-метокси-2-октен-4-ин-1,6-диол	3-метокси-3-метил-2-бутанон Эталон 2-пентен-4-ин-1-ол Эталон	118-120 119-120 72-75(19) 71-73(19)	1,4036 1,4040 1,4937 1,4930
7 Z,E	6,7-диметил-7-этоксид-2-нонен-4-ин-1,6-диол	3-этоксид-3-метил-2-бутанон Эталон 2-пентен-4-ин-1-ол Эталон	130-132 132-133 73-75(19) 71-73(19)	1,4072 1,4081 1,4941 1,4930
8 Z,E	6,7-диметил-7-метокси-2-нонен-4-ин-1,6-диол	3-метокси-3-метил-2-пентанон Эталон 2-пентен-4-ин-1-ол Эталон	139-141 140-142 72-74(19) 71-73(19)	1,4147 1,4155 1,4939 1,4930
9 Z,E	6,7-диметил-7-этоксид-2-ундекен-4-ин-1,6-диол	3-этоксид-3-метил-2-пентанон Эталон 2-пентен-4-ин-1-ол Эталон	145-147 146-147 72-73 71-73(19)	1,4168 1,4176 1,4934 1,4930

Примечание: *- расщеплению подвергали смеси геометрических
изомеров

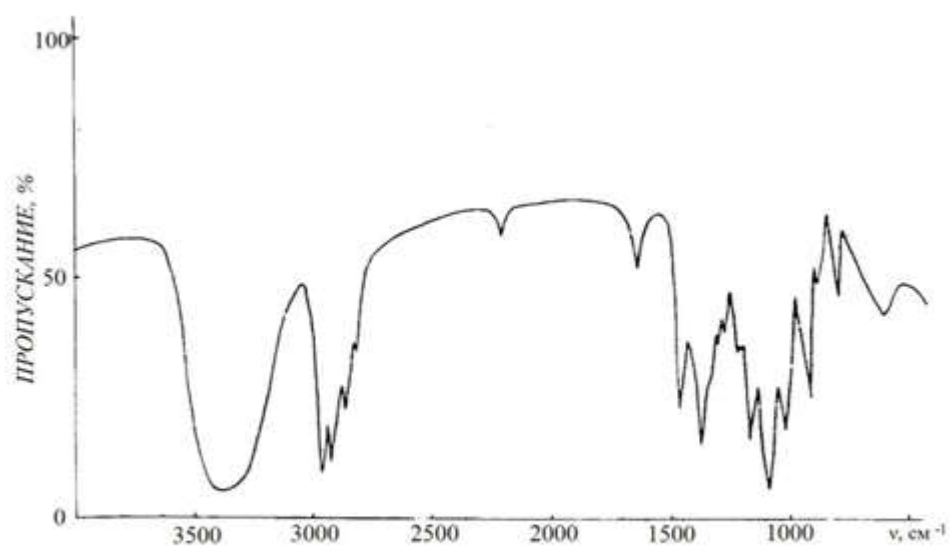


а

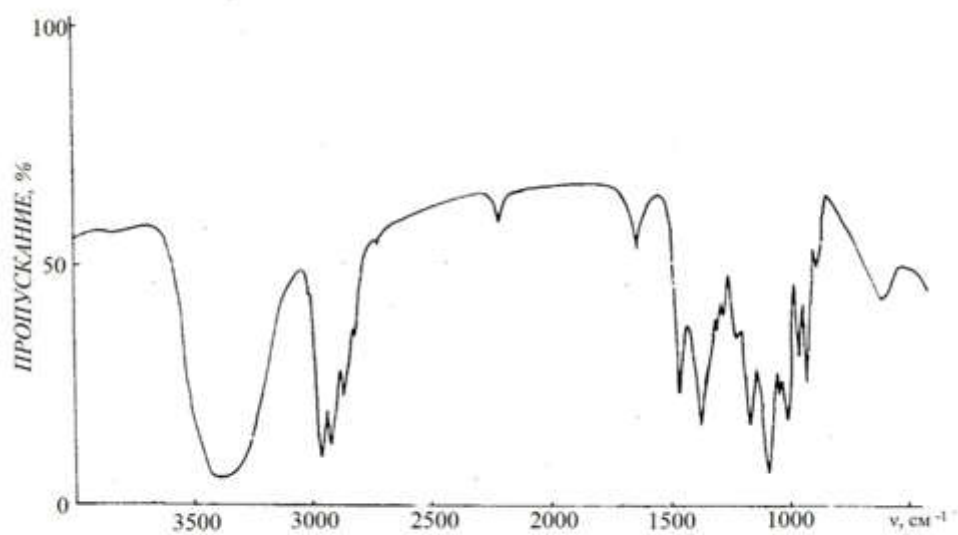


б

Рисунок 7. ИК- спектры: а) Z-6,7-диметил-7-метокси-2-октен-4-ин-1,6-диол (6Z)
б) E-6,7-диметил-7-метокси-2-октен-4-ин-1,6,-диол (6E)



а



б

Рисунок 8. ИК- спектры: а) Z-6,7-диметил-7-этоксн-2-нонен-4-ин-1,6-диол (9Z)
б) E-6,7-диметил-7-этоксн-2-нонен-4-ин-1,6-диол (9E)

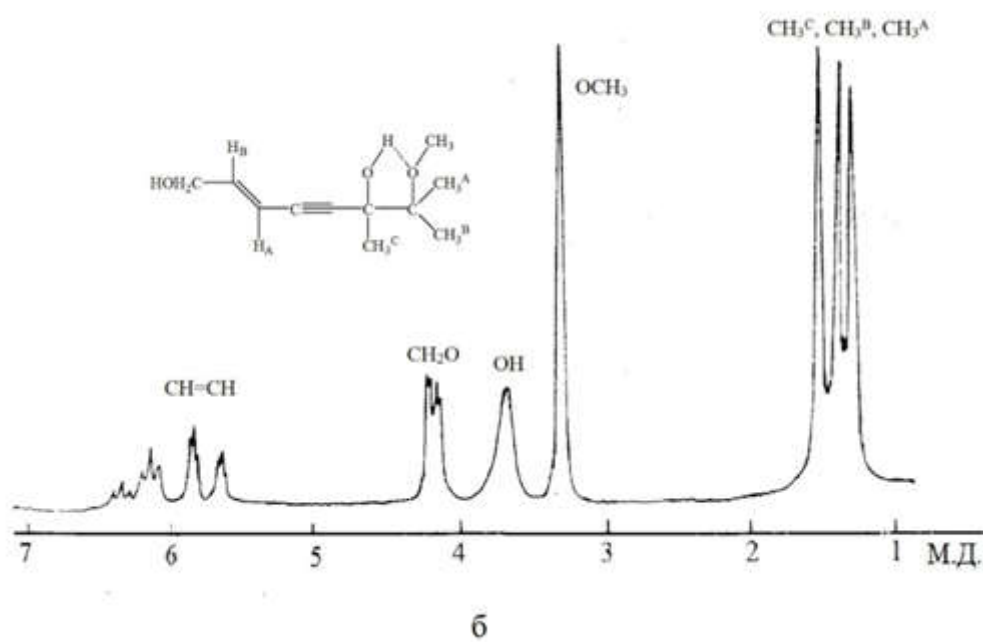
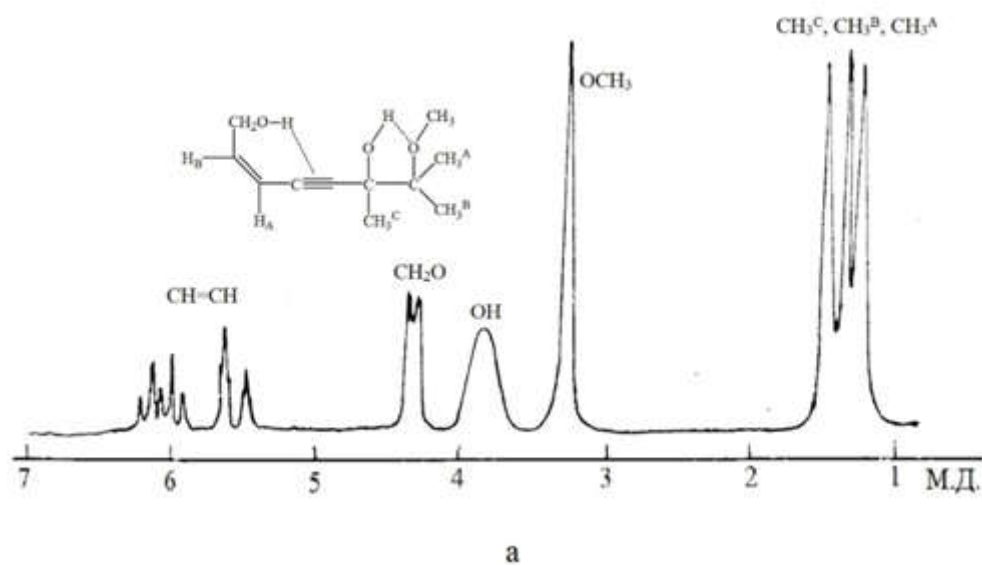
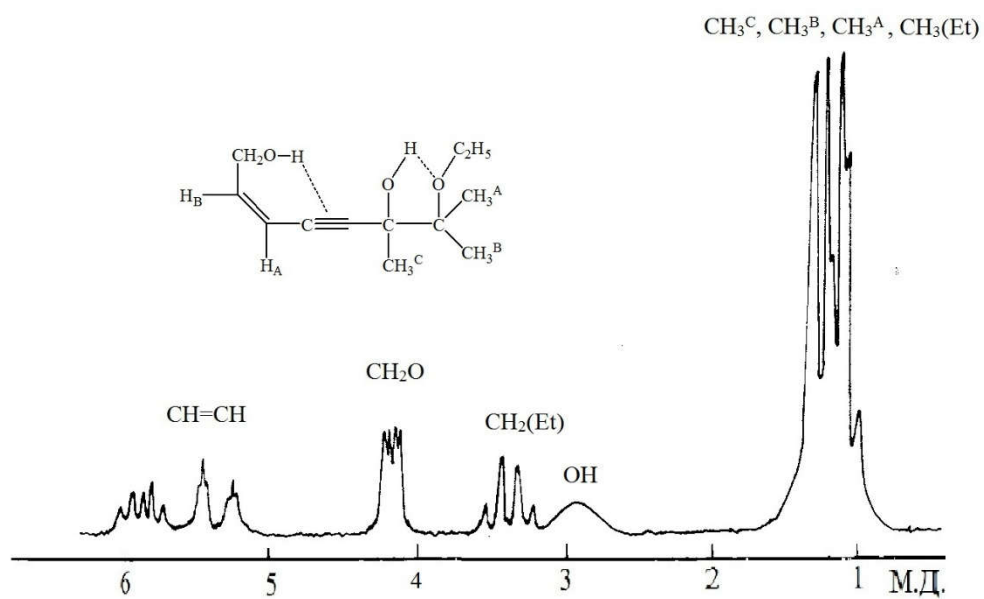
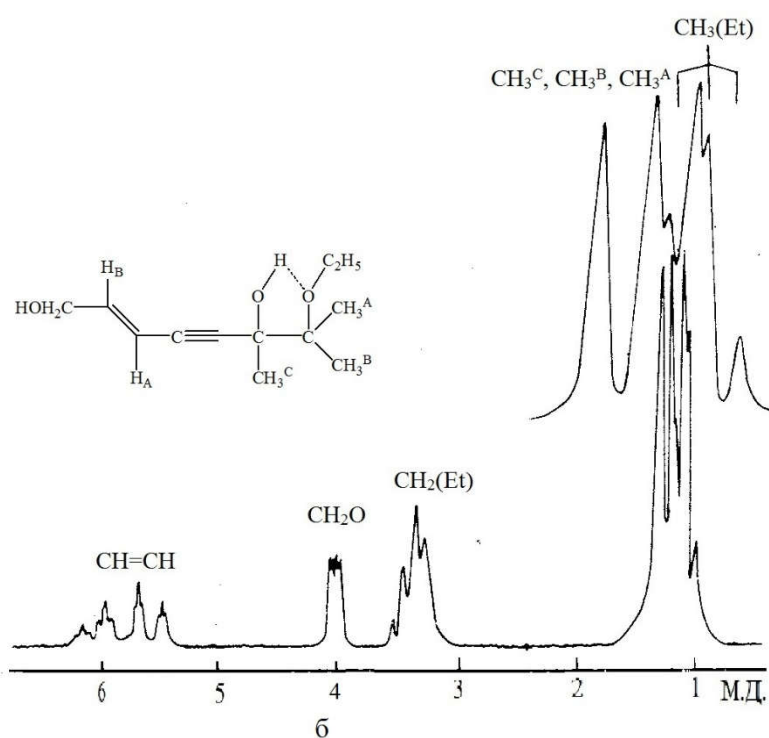


Рисунок 9. ПМР-спектры: а) Z-6,7-диметил-7-метокси-2-октен-4-ин-1,6,-диол (6Z)
 б) E-6,7-диметил-7-метокси-2-октен-4-ин-1,6-диол (6E)



a



б

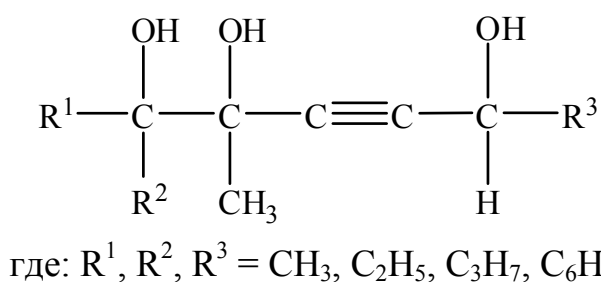
Рисунок 10. ПМР-спектры: а) *Z*-6,7-диметил-7-этокси-2-октен-4-ин-1,6-диол (7*Z*)
 б) *E*-6,7-диметил-7-этокси-2-октен-4-ин-1,6-диол (7*E*)

2.1.4. Гидрирование Z,E-изомеров первично-дитретичных ениновых триолов и их простых моноэфиров с сопряжёнными кратными связями

Следующим этапом наших исследований было проведение реакции гидрирования геометрических изомеров ениновых триолов и их простых моноэфиров.

Получение ранее неизвестных предельных производных ениновых триолов и их простых моноэфиров методом каталитического гидрирования предоставил возможность не только осуществить их синтез, но и выявить зависимость желчегонной активности вышеназванных соединений от степени ненасыщенности молекулы. Так же, выполненное нами изыскание поведения ениновых связей в условиях каталитического гидрирования на платиновом и палладиевом катализаторах обусловлено определением влияния конфигурации двойной связи на характер гидрирования этих соединений.

Прежде было показано, что [193, 195], что гидрирование α -, β -, ϵ -ацетиленовых триолов и их простых эфиров на платиновом и палладиевом катализаторах происходило только до этиленовых соединений, и реакция самопроизвольно останавливалась. Вторично-дитретичные ацетиленовые триолы представленные общей структурной формулой:



гидрируются как на платиновом, так и на палладиевом катализаторах последовательно до соответствующих этиленовых и ненасыщенных производных [195]. То обстоятельство, что одни соединения гидрируются до этиленовых, а другие – до насыщенных, авторы объясняли адсорбционной способностью гидрируемого соединения и ставили его в зависимости от конфигурации, которую молекула может принять на поверхность катализатора [193, 195].

В отличие от ацетиленовых триолов и их простых эфиров, диацетиленовые триолы с сопряженными тройными связями и их простые моно- и диэфиры

гидрируются в этих же условиях с образованием предельных аналогов. Простые моно- и диэфиры гидрируются с меньшей скоростью, а триэфиры на палладиевом катализаторе не гидрируются вообще [197, 198]. Авторы объясняют это пространственными затруднениями, обусловленными наличием алкоксильных групп.

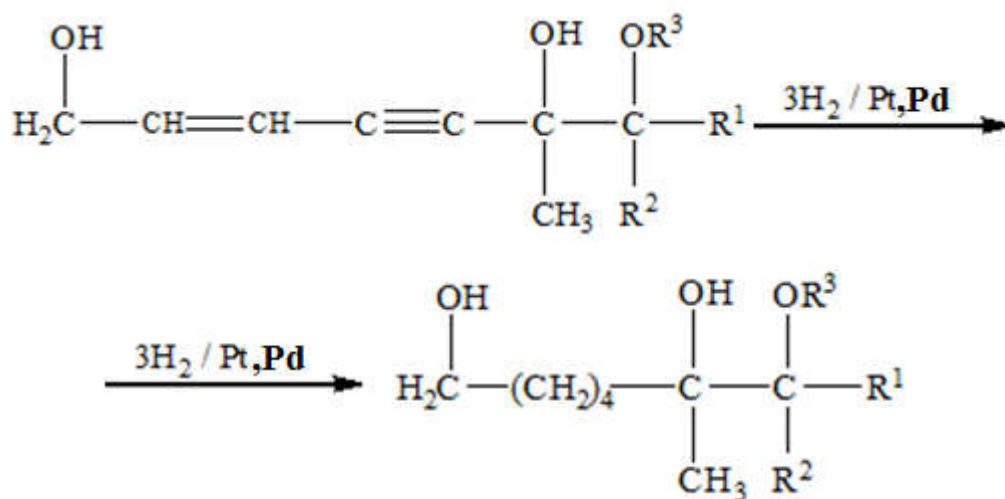
При проведении реакции каталитического гидрирования на платиновом и палладиевом катализаторах диацетиленовых триолов с изолированными тройными связями выявлено [202], что восстановление тройных связей у вторично-дитретичного триола и его простых диэфиров происходит до полного насыщения, а третичный триол и его простые диэфиры в этих условиях совсем не гидрируются. В работе [202] авторы это объясняют влиянием метильной группы на адсорбционную способность молекулы на поверхности катализатора, в результате чего ацетиленовая связь становится недоступной воздействию молекул водорода на поверхности катализатора.

Эти данные являются подтверждением определяющей роли стерических факторов при каталитическом гидрировании.

Реакцию каталитического гидрирования полученных нами геометрических изомеров первично-дитретичных ениновых триолов (1 Z,E – 5 Z,E) и их простых моноэфиров (6 Z,E – 9 Z,E) мы проводили в обычной «утке», установленной на вибромешалке. Растворителем использовали метанол или этанол, заранее перегнанный над щелочью. Для подсчета водорода использовали бюретку на 150 мл.

Наши исследования показали, что имеется аналогия между реакцией гидрирования диацетиленовых триолов и их простых эфиров с сопряженными тройными связями и ениновых триолов и их простых моноэфиров.

При изучении гидрирования соединений (1 Z,E – 9 Z,E) выявлено, что в этом случае гидрирование проходит до полного насыщения с образованием предельных триолов (10 – 14) и их простых моноэфиров (15 – 18) по схеме:



(10 – 18)

- где: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (10); $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (11);
 $\text{R}^1 = \text{C}_3\text{H}_7$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (12); $\text{R}^1 = \text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (13);
 $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (14); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$ (15);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ (16); $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$ (17);
 $\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ (18);

При сравнивая скорости гидрирования всех соединений (1 Z,E – 9 Z,E) на платиновом и палладиевом катализаторах нами выявлено, что скорость гидрирования на обоих катализаторах примерно одинакова, с небольшим преобладанием на платиновом катализаторе, однако скорость гирирования Z-изомеров (1Z – 9Z) намного медленнее, чем скорость гидрирования E- изомеров (1E – 9E) [264].

В качестве наглядного примера на рисунке 11 приведены графики гидрирования Z- и E-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триолов (1 Z,E) на платино-вом катализаторе.

Этот эффект на наш взгляд, можно объяснить тем, что внутримолекулярная водородная связь в Z- изомере между π -электронами ацетиленовой связи и OH- группой первичного атома углерода затрудняет подход к поверхности катализатора и блокирует ацетиленовую связь от восстановителя [264].

Для выяснения избирательного гидрирования после присоединения каждого моля водорода, осуществлялась качественная тонкослойная хроматография на силикагеле, закрепленном гипсом. В результате этого анализа избирательность гидрирования не было выявлено и не наблюдалась ни на каком из этапов гидри-

рования и на хроматографической пластинке проявляются смеси различных веществ.

Наблюдавшаяся нами особенность гидрирования ениновых триолов и их простых моноэфиров нами детально не изучена и для объяснения наблюдаемого необходимо более обстоятельное каталитическое и кинетическое изучение.

Состав полученных соединений (10-18) подтвержден элементным анализом, строение – ИК- и ПМР- спектрами. В ИК-спектрах не наблюдаются полосы поглощения, характерные для тройной связи ($2100-2250\text{ см}^{-1}$) и двойной ($1620-1640\text{ см}^{-1}$) связи (рисунки 12, 13). Основные физико-химические константы полученных соединений приведены в таблицы 11, 12.

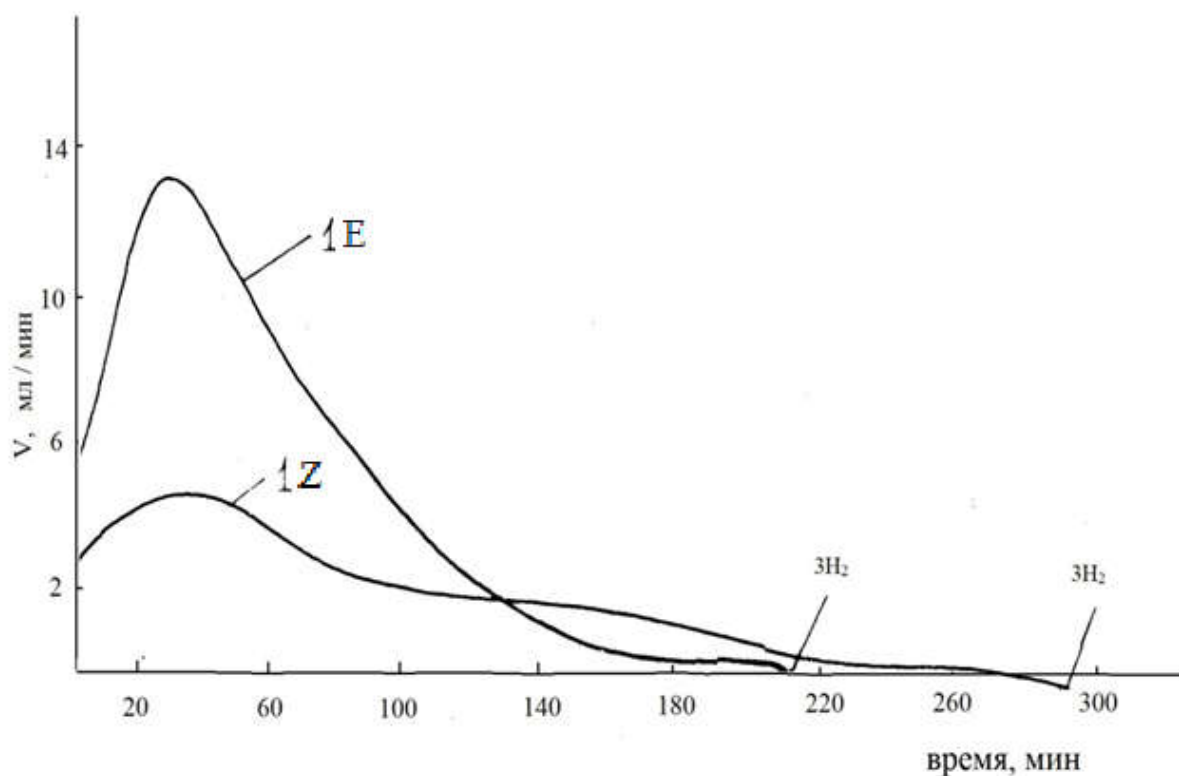


Рисунок 11. Кривые гидрирования 1Z- и 1E- изомеров 6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триола

[0,002 моля, PtO_2 (0.012 г), $23\text{ }^\circ\text{C}$, 695 мм. рт. ст., 20 мл $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$]

Таблица 11. Выходы, физико-химические характеристики и данные элементного анализа продуктов гидрирования ениновых триолов и их простых моноэфиров (10 – 18)

№ соед.	Соединение	Выход, %	Т _{кип.} , °С / Р (мм.рт. ст.)	n _D ⁵⁰	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
					С	Н		С	Н
10	6,7-диметилоктан -1,6,7-триол	82	140-141(1)	1,4896	63,09	11,65	C ₁₀ H ₂₂ O ₃	63,16	11,58
11	6,7-диметилнонан -1,6,7-триол	87	146-147(1)	1,4907	64,78	11,70	C ₁₁ H ₂₄ O ₃	64,71	11,76
12	6,7-диметилдекан -1,6,7-триол	75	159-160(1)	1,4984	65,96	11,98	C ₁₂ H ₂₆ O ₃	66,06	11,93
13	6,7-диметилундекан -1,6,7-триол	70	162-163(1)	1,5173	67,30	11,99	C ₁₃ H ₂₈ O ₃	67,24	12,07
14	6-(1-оксициклогексил)-гептан-1,6-диол	66,5	169-170(1)	1,5212	67,71	11,2	C ₁₃ H ₂₆ O ₃	67,83	11,30
15	6,7-диметил-7-метоксиоктан-1,6-диол	91	128-129(1,5)	1,4835	64,82	11,83	C ₁₁ H ₂₄ O ₃	64,71	11,76
16	6,7-диметил-7-этоксиоктан-1,6-диол	83,5	134-135(1,5)	1,4792	66,11	11,87	C ₁₂ H ₂₆ O ₃	66,06	11,93
17	6,7-диметил-7-метоксинонан-1,6-диол	77	121-122(1)	1,4765	65,98	12,01	C ₁₂ H ₂₆ O ₃	66,6	11,93
18	6,7-диметил-7-этоксинонан-1,6-диол	71,5	115-116(0,5)	1,4657	67,20	12,12	C ₁₃ H ₂₈ O ₃	67,24	12,07

Таблица 12 . Характеристичные полосы поглощения в ИК- спектрах предельных триолов (10 – 14) и их простых моноэфиров (15 – 18)

№ соед.	Отнесение полос (ν , см^{-1})				
	ОН	С – О (перв. ОН)	С – О (трет. ОН)	–OCH ₃	–OC ₂ H ₅
10	3390	1060	1150	–	–
11	3400	1065	1150	–	–
12	3400	1060	1165	–	–
13	3400	1055	1160	–	–
14	3350	1080	1180	–	–
15	3380	1085	1160	2825	–
16	3375	1060	1155	–	2835
17	3390	1065	1160	2830	–
18	3400	1080	1150	–	2835

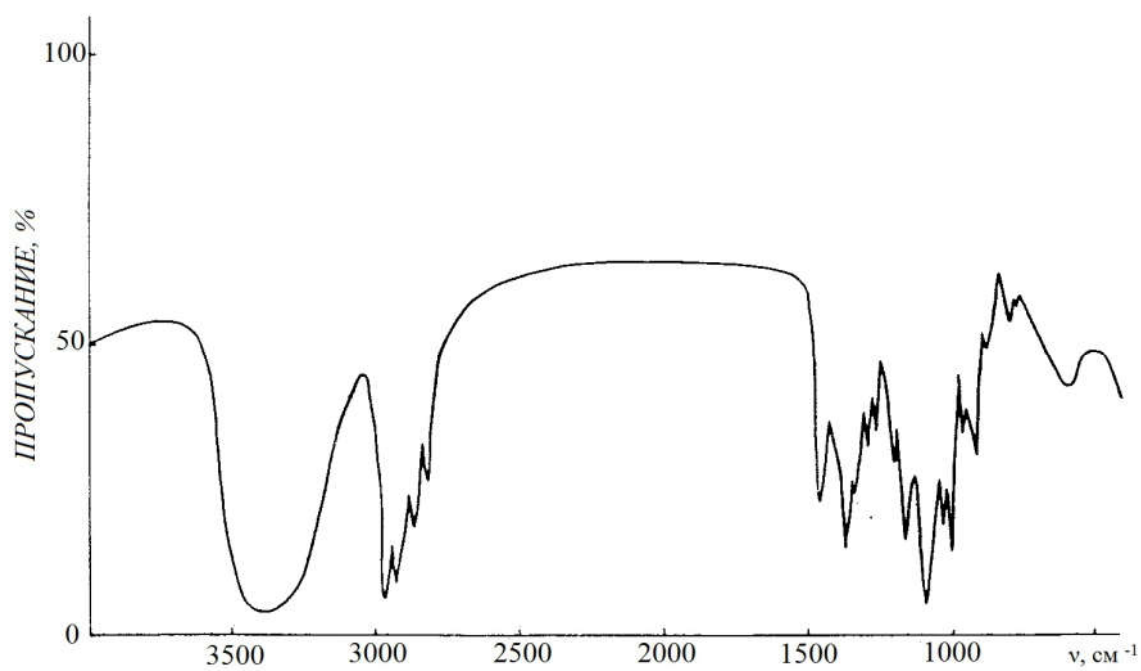


Рисунок 12. ИК- спектр 6,7-диметилоктан-1,6,7-триола (10)

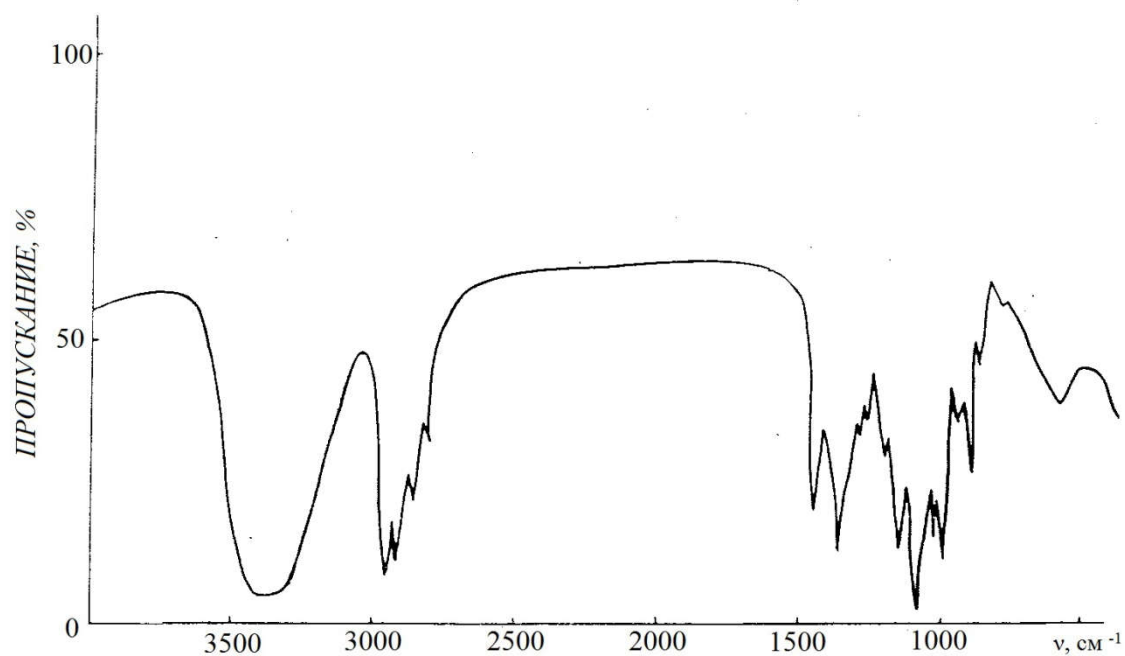


Рисунок 13. ИК-спектр 6,7-диметил-7-этоксинонан-1,6-диола (18)

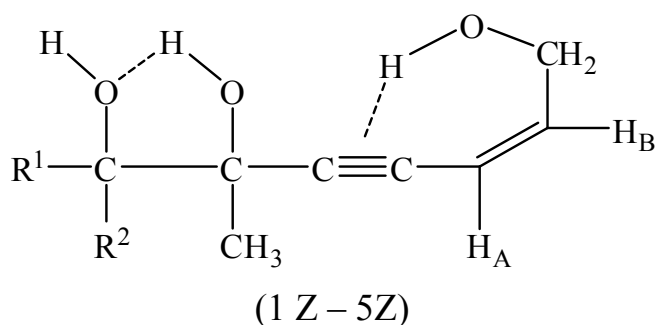
2.1.5. Стереохимия Z,E-изомеров ениновых триолов и их простых моноэфиров по данным ПМР и квантово-химических расчётов

Фармакологическая активность веществ является результатом сложения многих факторов, в числе которых особое место занимает образование промежуточных активных комплексов между рецептором и исследуемым веществом. Эффективность такого взаимодействия может определяться вторичной структурой фармакологически активной молекулы, в связи с чем выяснение конформационной особенности является, на наш взгляд, необходимой стадией исследования при направленном синтезе биологически активных веществ.

В случае первично-дитретичных ениновых триолов наличие протоно-акцепторных и протонодонорных групп позволяют сделать предположение о том, что конформация триолов в существенной мере будут определяться характером внутримолекулярных взаимодействий. С другой стороны, полученные при изучении фармакологической активности Z- и E- изомеров ениновых триолов значительной мере стимулировали проведение исследований по изучению внутримолекулярных взаимодействий и конформации Z- и E- изомеров ениновых триолов.

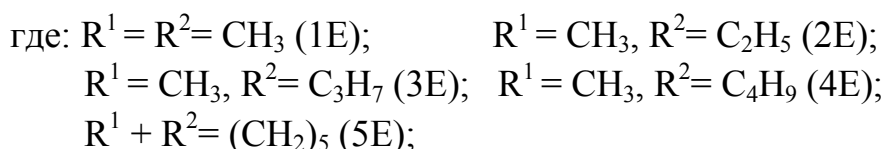
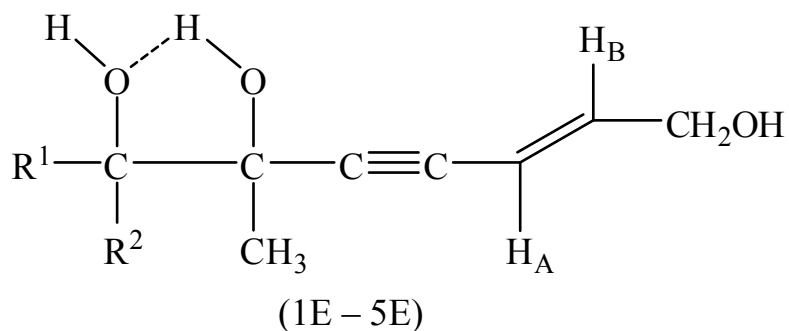
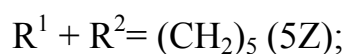
Наиболее информативным и простым для этих целей является метод ПМР, широкие возможности которого для изучения близких по структуре соединений продемонстрировали в ряде работ [221-230].

Структурные формулы исследованных нами ениновых триолов представлены ниже:



где: $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$ (1Z); $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (2Z);

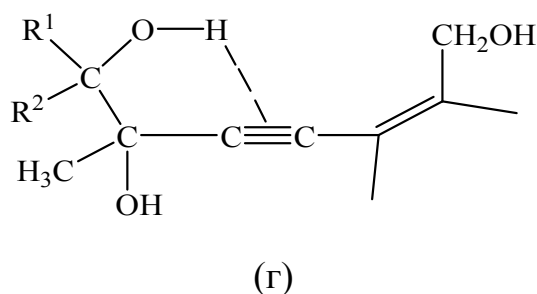
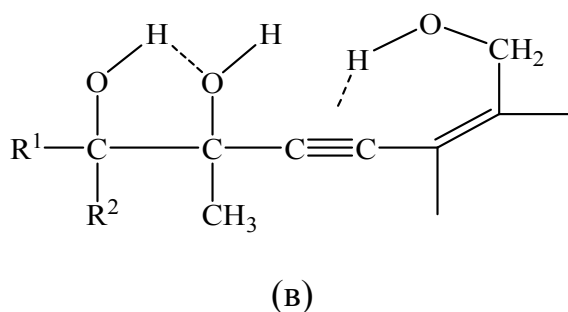
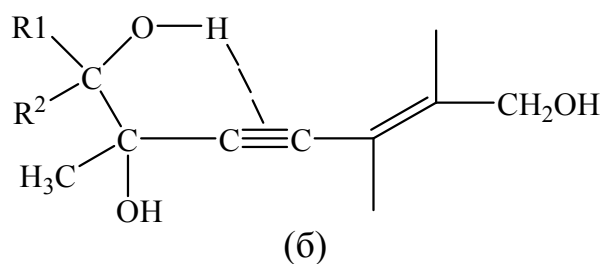
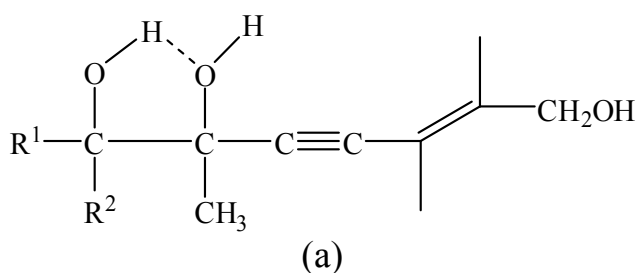
$R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_3\text{H}_7$ (3Z); $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_4\text{H}_9$ (4Z);



Параметры ПМР спектров этих соединений представлены в таблице 4.

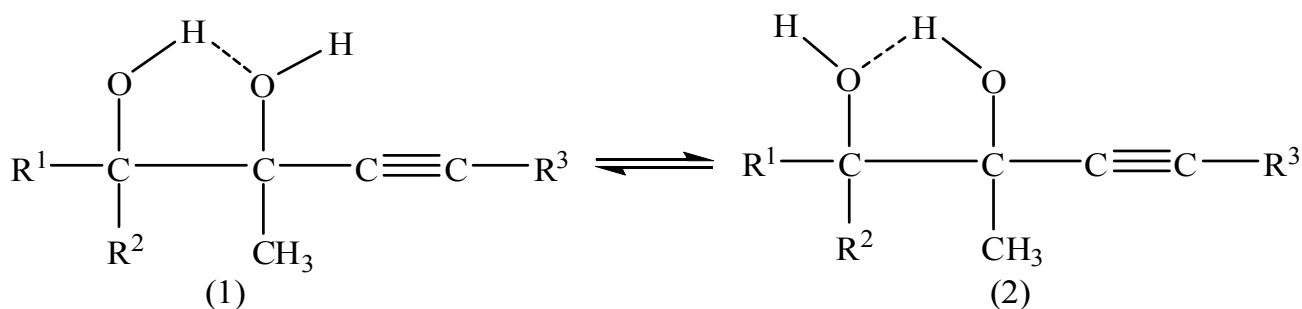
Наличие в исследуемых соединениях гидроксильных групп, находящихся вблизи друг к другу и ацетиленовой связи, позволяет сделать предположение о том, что внутримолекулярные водородные связи могут определять конформационное состояние ениновых триолов и влиять таким образом на химические свойства и на фармакологическую активность.

В связи с этим рассмотрим возможные варианты внутримолекулярных водородных связей, которые могут иметь место в исследуемых триолах:



В соответствии с результатами исследований внутримолекулярных взаимодействий методами ИК- и ПМР- спектроскопии в ацетиленовых триолах и

амногликолях [212, 221, 222], структурный фрагмент которых, включающий $C^1 - C^2$ углеродный атом, идентичен представленным выше и изученным нами ениновым триолам (1 Z,E – 5 Z,E), мы полагаем, что в этих соединениях между соседними ОН-группами имеется внутримолекулярная водородная связь в конформациях (а) и (в), причем как показано в работе [221] в данном случае имеет место равновесие типа:



В конформации (в) возможно также взаимодействие между гидроксильной группой и π -электронами ацетиленовой связи [264, 270]. На возможное существование в растворе конформаций (б) и (г) имеются указания в работе [212], где в ИК-спектрах ацетиленовых триолов в области поглощения групп ОН, связанных с внутримолекулярной водородной связью, имеется выступ, отнесенный к взаимодействию π -электронов ацетиленовой связи с протоном группы ОН, находящейся к ней в α -положении. На наш взгляд, более вероятно, что дополнительное внутримолекулярное взаимодействие образуется при участии ОН- группы, связанной с C^1 углеродным атомом.

На основе данных, представленных в работах [212, 221, 222, 264, 270], можно полагать, что для Е-изомера ениновых триолов имеет место равновесие между конформациями (а) и (б), а для Z-изомера более благоприятно существование конформации (в).

На рисунке 14 преставлен спектр ПМР исходного енинового спирта, откуда видно, что сигнал, соответствующий терминальному ацетиленовому протону Z-изомера появляется на 0,33 м.д. в более слабом поле чем аналогичный сигнал в Е-изомере. Такое большое различие в химических сдвигах ацетиленового протона

можно объяснить наличием ВВС между протоном гидроксильной группы и π -электронами ацетиленовой связи, в результате чего происходит частичный перенос электронной плотности с ацетиленовой связи на протон гидроксильной группы, сопровождающийся уменьшением магнитной анизотропии ацетиленовой связи.

Используя разницу в химических сдвигах терминального ацетиленового протона, наблюдаемую для Z- и E-изомеров, можно вычислить на какую величину произошло уменьшение магнитной анизотропии ацетиленовой связи в Z-изомере. Для этого используем выражение (1), полученное из уравнения Мак Коннела [280], соответствующее Z- и E-изомерам.

$$\Delta\delta_Z - \Delta\delta_E = \frac{3\cos^2\theta - 1}{3R^2} \Delta\chi_E - \chi_Z \quad (1)$$

где: индексы Z, E соответствуют изомерам.

Необходимая для расчёта величина R получена из графического представления изомеров по известным значениям углов и межатомных расстояний и составляет 1,87 Å, а магнитная анизотропия ацетиленовой связи E-изомера соответствует литературным данным [275]. Для Z-изомера рассчитанное значение $\Delta\chi = 26,8 \text{ см}^3/\text{моль}$, что составляет 95,3% от магнитной анизотропии ацетиленовой связи E-изомера. Так как изменение магнитных свойств пропорционально изменению электрических, можно полагать, что около 5% электронной плотности ацетиленовой связи Z-изомера направлено на образование внутримолекулярной водородной связи с OH-группой.

В спектрах ПМР соединений (1 Z,E – 5 Z,E) (рисунок 14) сигналы от метиленовых протонов Z- и E-изомеров представляют собой два дублета дублетов. Различие в химических сдвигах сигналов с OCH_2 групп превышает во всех случаях 0,2 м.д., что обусловлено по-видимому, их различной ориентацией относительно магнитноанизотропной ацетиленовой связи. Для выяснения причин, приводящих к различию в спектрах ПМР OCH_2 групп, проведён расчёт их анизотропного химического сдвига с использованием уравнения Мак Коннела [280]. Необходимые для расчёта геометрические параметры входящие в это уравнение, получены из схематического представления по известным величинам

углов и межатомных расстояний наиболее вероятных конформаций, при выборе которых учитывалась возможность образования внутримолекулярной водородной связи в *Z*-изомере и магнитная эквивалентность метиленовых протонов, которая реализуется при равноудалённости от магнитноанизотропных групп.

Для выяснения вопроса о преимущественной конформации ениновых триолов проведено сравнение расчётного анизотропного химического сдвига метиленовых протонов с наблюдаемым в спектрах ПМР. В связи с тем, что в спектрах ПМР геминальная неэквивалентность метиленовых протонов отсутствует, можно полагать, что этому условию отвечают четыре конформации, в которых протоны H_C и H_D располагаются симметрично относительно магнитноанизотропных ацетиленовой и этиленовой связей (рисунок 15).

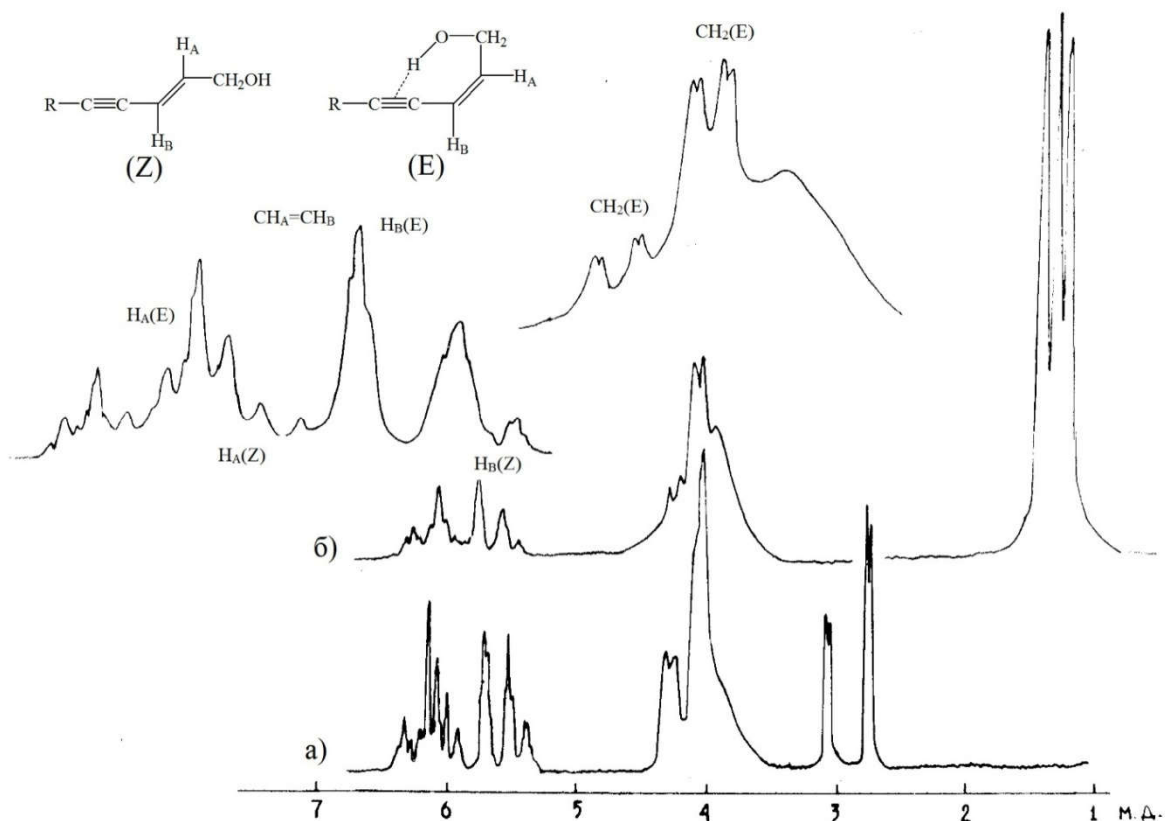
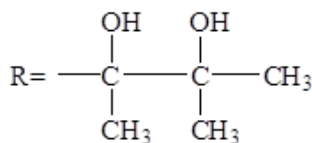


Рисунок 14. ПМР-спектры: а) исходного енинового спирта ($R = H$)

б) смеси *Z,E*-ениновых триолов (1 *Z,E*)



Для Z-изомера, на основе данных спектров ПМР исходного ениного спирта, можно предположить существование преимущественно одной конформации (II), представленной на рисунке 15. Для E-изомера при соблюдении условия геминальной эквивалентности метиленовых протонов можно предположить существование двух конформаций (III) и (IV), в которых группа OH находится вблизи и в удалении от этиленовой связи. В случае конформации (IV) (рисунок 15) имеются два дестабилизирующих фактора – электростатическое взаимодействие неподеленной электронной пары кислорода и π –электронов электронной связи, а также и пространственная сближенность протона H_B и группы OH, в связи с чем конформация (III) представляется энергетически более выгодой.

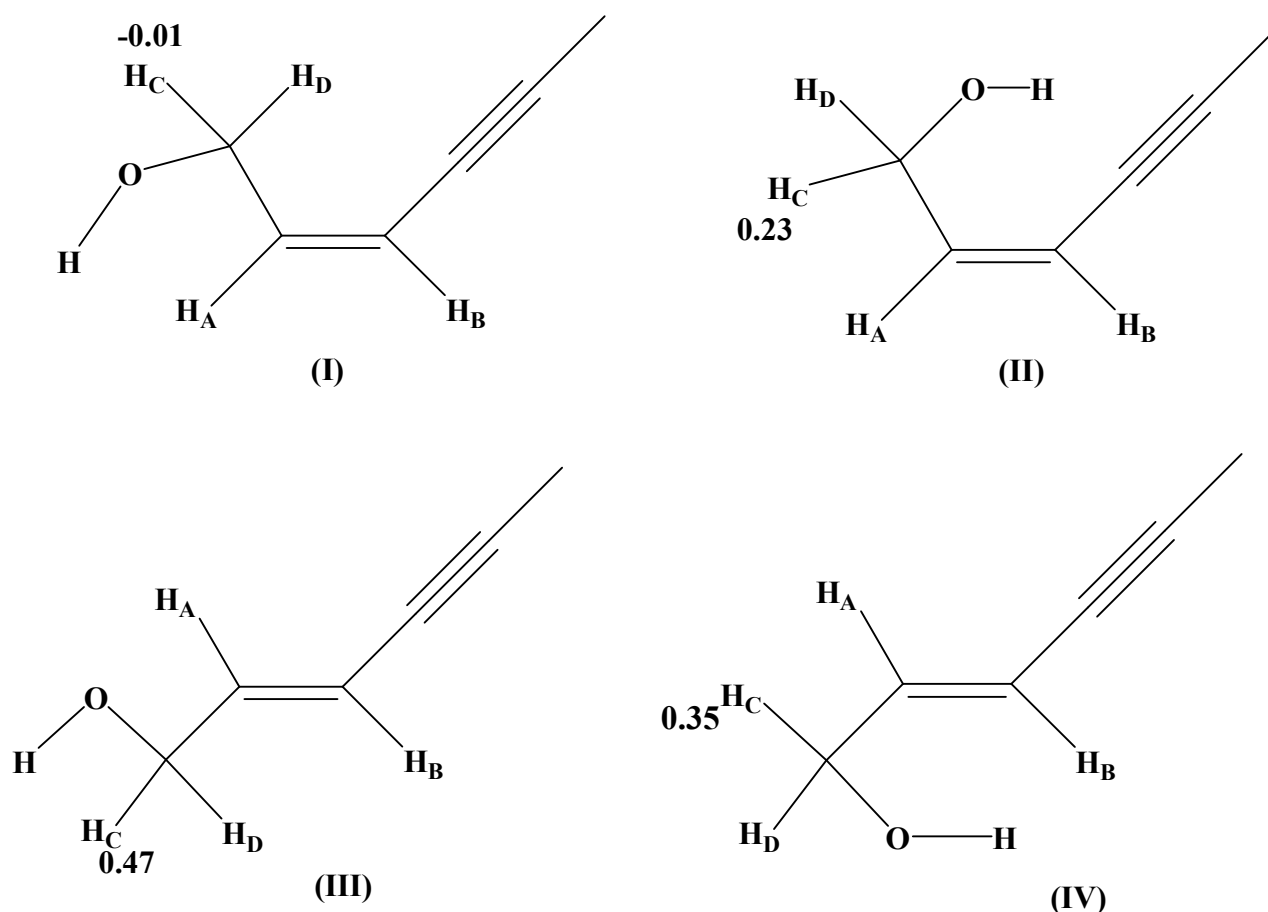


Рисунок 15. Возможные конформации ениновых триолов (1 Z,E –5 Z,E)

Эти данные подтверждаются также расчетом изменений в химическом сдвиге метиленовых протонов, вызванных наличием магнитноанизотропной ацетиленовой связи и представленных на рисунке 15 возле соответствующей группы. Расчетная разность химических сдвигов метиленовых протонов ($\Delta\delta = 0,24$ м.д.), полученная для конформаций (II) и (III), хорошо согласуется с наблюдаемой в спектрах ПМР, что позволяет рассматривать их в дальнейшем, как основные конформации.

Анализ КССВ метиленовых протонов с близлежащим к ним протоном H_A (рисунок 15), составляющие для Z-изомера 4,0 Гц, а для E-изомера 6,0 Гц, позволяют получить дополнительные сведения о конформации ениновых триолов. Условию различия КССВ Z- и E-изомеров может соответствовать только конформации (II), где метиленовые протоны находятся в цис-положении к протону H_A , что достигается при наличии внутримолекулярной водородной связи группы OH с π -электронным облаком ацетиленовой связи и конформация (III) с E- расположением метиленовых протонов и H_A .

Из представленных на рисунке 16 Ньюменовских проекций видно, что в конформации (II) двугранные углы между протонами H_A и протонами H_C , H_D равны примерно 60° , а в ротамере (Б), соответствующем конформации (III) – 120° . На основе угловой зависимости КССВ Карплуса [281] следует ожидать большую КССВ протона H_A с метиленовой группой в Z-изомере. т.е. $J_{CH'_2H'_A} < J_{CH_2H_A}$, что и наблюдается в спектре.

Таким образом, на основании изысканий характера проявлений магнитной анизотропии ацетиленовой связи на соседние протоны и анализа КССВ выявлено, что конформационное различие Z- и E-изомеров обуславливается внутримолекулярным взаимодействием группы OH с π -электронами тройной связи в Z-изомере [270,282].

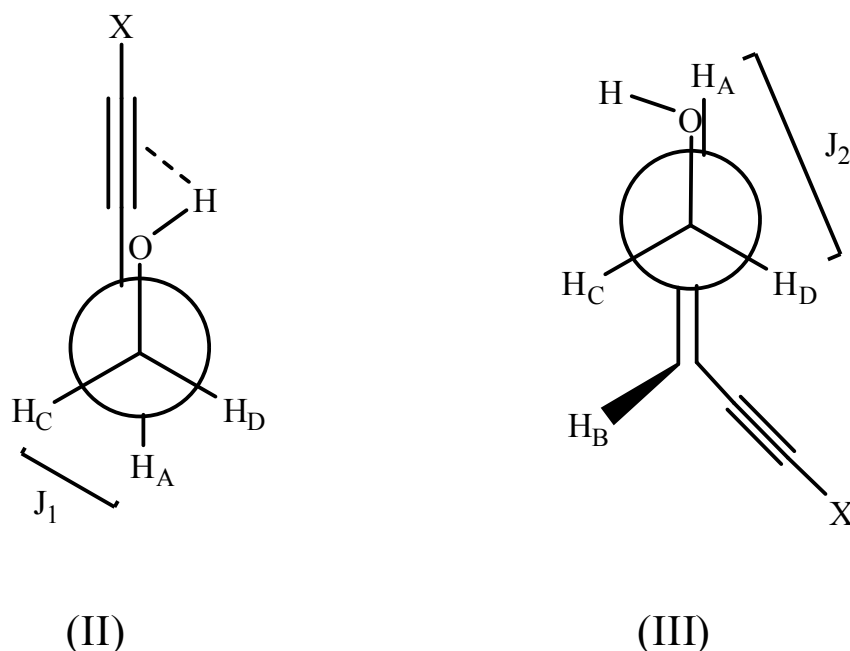
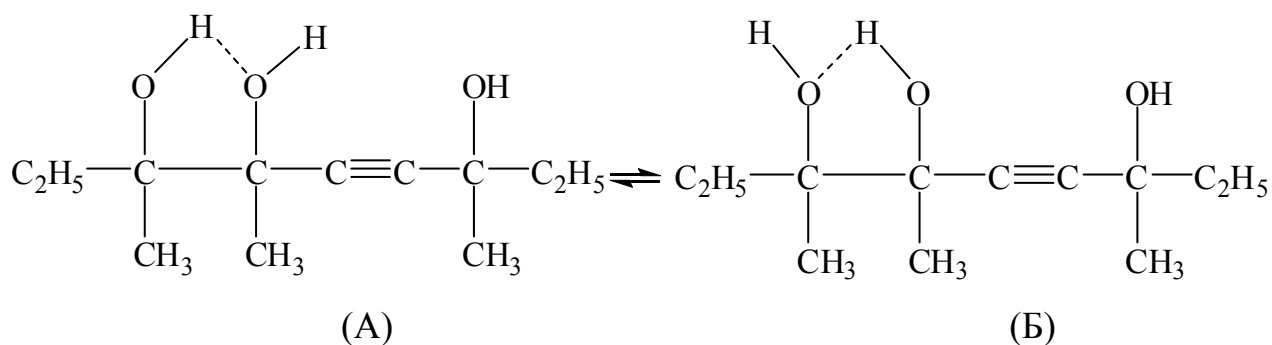


Рисунок 16. Ньюменовские проекции, полученные при вращении вокруг связи, соединяющей углеродные атомы метиленовой группы и этиленовой связи

Несмотря на то, что энтальпия водородной связи мала, в случае ениновых триолов (1 Z,E – 5 Z,E) имеется стабилизирующий внутримолекулярную водородную связь фактор. Геометрия этиленовой связи такова, что разрыв внутримолекулярной водородной связи группы OH с π -электронным облаком ацетиленовой связи не приведет к значительному удалению взаимодействующих частей молекулы друг от друга, в связи с чем вероятность существования Z-изомера в конформации, связанной внутримолекулярной водородной связью повышается. На наш взгляд, наблюдаемые различия реакционной способности Z- и E-изомеров по отношению к присоединению водорода может быть объяснена тем, что конформация (III, рисунок 15) E-изомера более удобна для адсорбции на катализаторе по сравнению с конформацией (II) Z-изомера.

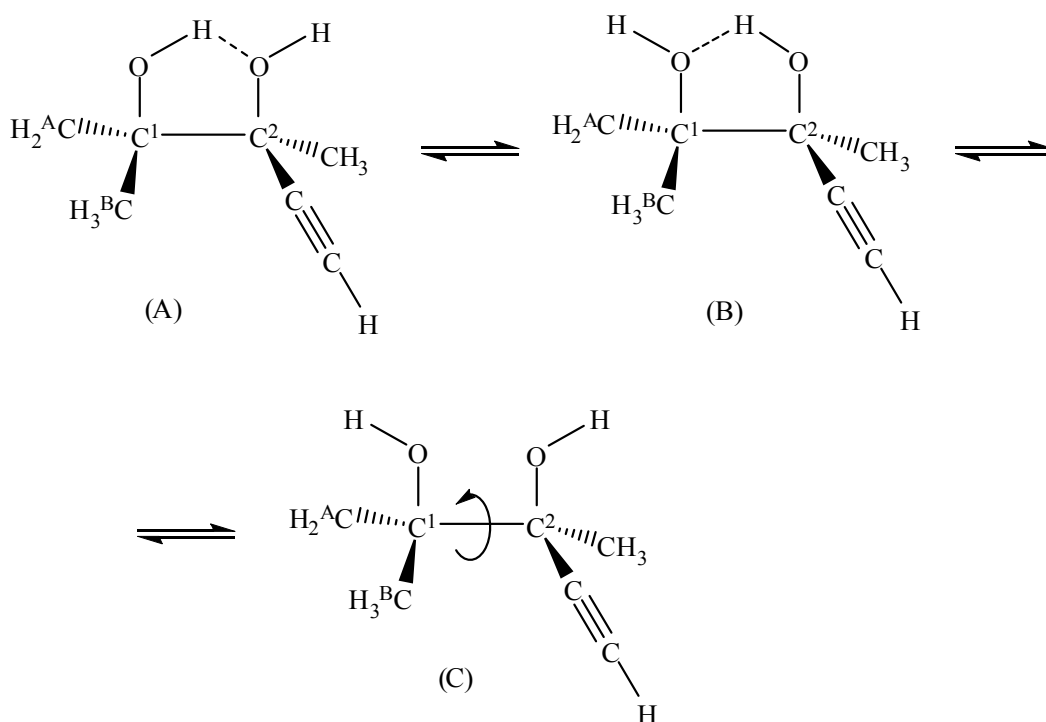
На основе измерения температурных сдвигов протонов гидроксильных групп в ацетиленовом триоле [221] установлено, что конформации (А) и (Б), представленные ниже, неэквивалентны в энергетическом плане и представлены в смеси неравным количеством с преобладанием конформации (Б).



Изучение некоторых деталей данного равновесия между конформациями (А) и (Б) в ениновых триолах и их простых моноэфира явилось предметом исследования, представленного в настоящем разделе [270,282].

Как следует из спектров ПМР (рисунок 17) ениновых триолов и их простых моноэфиров геминальные метильные группы, обозначенные как CH_3^{A} и CH_3^{B} и находящиеся в α -положении к асимметрическому атому углерода, неэквивалентны. Детально причины, приводящие к большому различию химических сдвигов, описаны в работе [221] и являются следствием наличия внутримолекулярных водородных связей между соседними гидроксильными группами к анизотропии ацетиленовой связи.

Основные конформации, которые имеют место при образовании ВВС между вицинальными гидроксильными группами можно представить следующим образом:



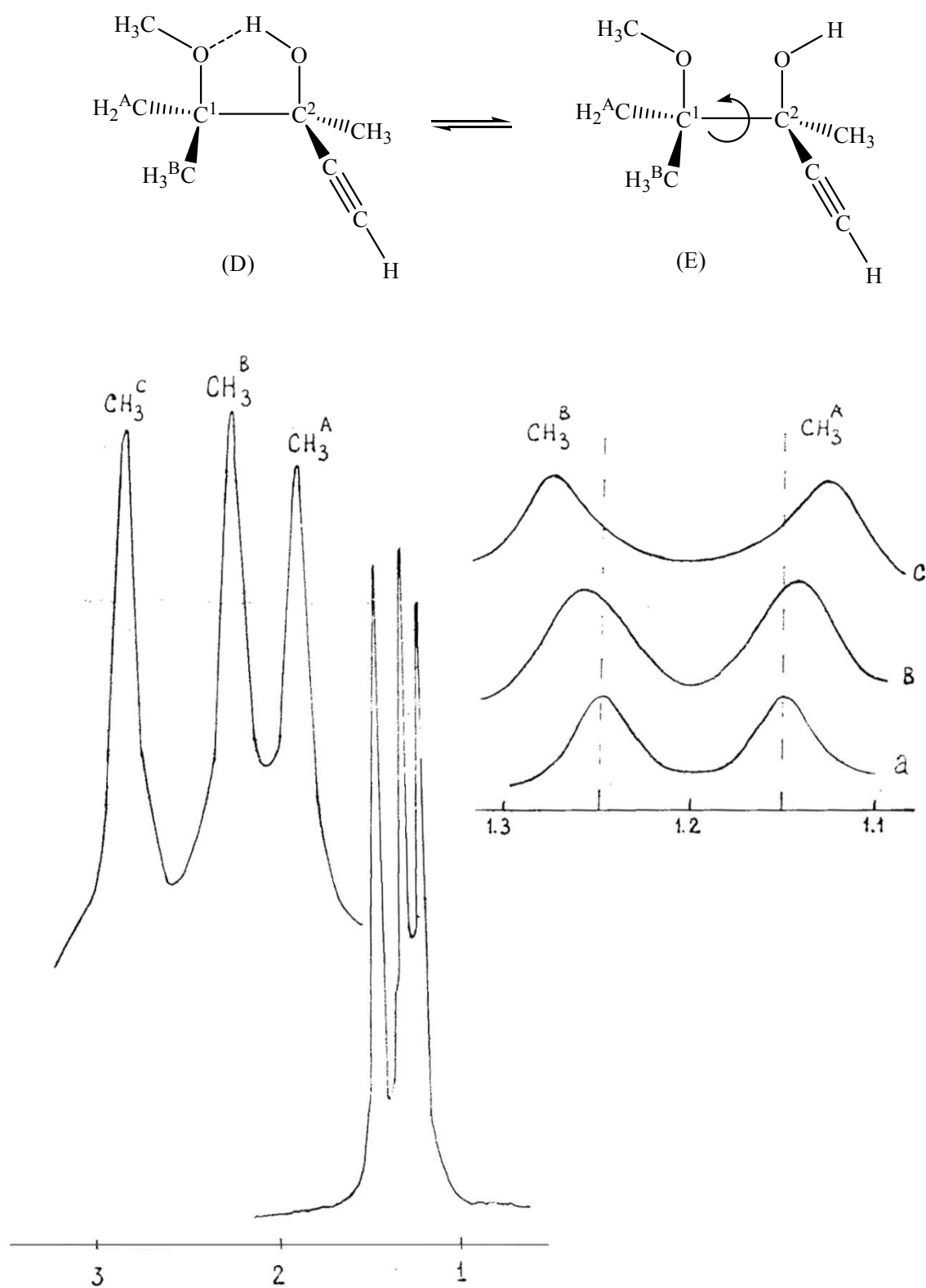


Рисунок 17. Сильнопольная часть спектра ПМР триола (1 Z,E). Вверху представлена область спектра, соответствующая CH_3^A и CB_3^B группами при концентрации: А) 1 моль/л; В) 0,5 моль/л; С) 0,1 моль/л;

Протон гидроксильной группы, связанный с C^2 атомом углерода, может принимать участие в межмолекулярных водородных связях при условии, что ВВС разорвана. При наличии межмолекулярных взаимодействий с участием этой гидроксильной группы следует ожидать усреднения окружения метильных групп CH_3^A и CH_3^B и уменьшения этого $\Delta\nu$, так как при отсутствии ВВС появляется большая свобода при вращении вокруг C^1-C^2 связи. При использовании растворителя со слабосольватирующими свойствами в (нашем случае $CDCl_3$) открывается возможность изучения самоассоциации и ее влияния на конформацию соединений.

В спектрах ПМР эфиров (6 Z,E) при концентрации 2 моль/л наблюдаются более низкие по сравнению с триолами (1 Z,E) значения $\Delta\nu$. При уменьшении концентрации до 0,1 моль/л $\Delta\nu$ становятся практически одинаковыми.

В таблице 13 представлена зависимость $\Delta\nu$ от концентрации. Большие значения $\Delta\nu$ триолов при высокой концентрации можно объяснить тем, что в образовании ВВС триолов принимает участие две гидроксильные группы, следовательно, вероятность существования ВВС в триолах выше, чем в эфирах.

Таблица 13. Зависимость диастереотопности ($\Delta\nu$) геминальных метильных групп ениновых триолов (1 Z,E) и их моноэфиров (6 Z,E) от их концентрации в $CDCl_3$

№ соед.	$\Delta\nu$					
	2 моль/л	1 моль/л	0,5 моль/л	0,1 моль/л	0,05 моль/л	0,02 моль/л
1 Z,E	7,4	7,5	7,8	8,1	8,3	8,4
6 Z,E	6,6	6,9	7,8	8,3	8,4	8,4

Диастереотопность метильных групп, возникающая в конформациях (А) и (В) при наличии ВВС должна быть одинаковой и близкой к предельному значению $\Delta\nu_{Lim}$, соответствующему изолированной молекуле, не подверженной внешним воздействиям.

$$\Delta\nu_A = \Delta\nu_B = \Delta\nu_{Lim}$$

В конформации (С) все ОН-группы участвуют в межмолекулярных взаимодействиях, и в результате свободного вращения вокруг C^1 - C^2 связи происходит усреднение окружения метильных групп и уменьшения $\Delta\nu$. В эфирах (6 Z,E) ВВС образована одной гидроксильной группой и легче подвержена внешним воздействиям. В растворе слабосольватирующего растворителя эфиров (6 Z,E) устанавливается при высокой концентрации равновесие между D и E формами. Наблюдаемое $\Delta\nu$ является усредненным и зависит от соотношения конформаций D и E.

Мы пытались получить зависимость между прочностью ВВС, характеризуемую величиной $\Delta\nu$ и степенью ассоциации, зависящей от концентрации. Для моноэфиров (6 Z,E) в пределах концентраций 2 моль/л – 0,2 моль/л $\Delta\nu$ увеличивается пропорционально уменьшению концентрации, а в дальнейшем $\Delta\nu$ остается постоянной до концентрации 0,025 моль/л.

Как видно из рисунок 17 стабилизация ВВС приводит к слабопольному смещению сигнала CH_3^B и высокопольному смещению сигнала CH_3^A . Взаимодействие между молекулами, влияющее на $\Delta\nu$ в случае эфиров (6 Z,E), может происходить только через гидроксил у C^2 атома углерода. При концентрации ниже 0,2 моль/л межмолекулярные взаимодействия с участием гидроксила C^2 атома углерода не имеют места.

Если принять $\Delta\nu$ разбавленного раствора соответствующей только конформации (D), то, используя $\Delta\nu$ при высоких концентрациях, можно определить процентное содержание конформации (E).

$$[E]\% = 100 - [D]\%$$

$$[D]\% = \frac{\Delta\nu_i}{\Delta\nu_\infty} \cdot 100$$

где: $\Delta\nu_\infty$ при бесконечном разбавлении,

$\Delta\nu_i$ при данной концентрации.

Зная соотношение конформаций (D) и (E) соответствующих процессу образования и разрыва ВВС, можно вычислить константу равновесия этого процесса по формуле:

$$K = \frac{[E]}{[D]}$$

где: $[D]$ и $[E]$ содержание конформаций в равновесной смеси, а зная константу равновесия можно определить изменение свободной энергии, используя известное выражение [283]:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

Данные по относительному содержанию конформаций $[D]$ и $[E]$, константам равновесия при разных концентрациях, а также изменение свободной энергии представлены в таблице 14.

Таблица 14. Энергетические характеристики ВВС соединений (1 Z,E; 6 Z,E) при $T = 298 \text{ K}$

№ соединений	2 моль/л				1 моль/л				0,5 моль/л				0,02 моль/л
	Δv	%*	K^{**}	ΔG° кДж/моль	Δv	%*	K^{**}	ΔG° кДж/моль	Δv	%*	K^{**}	ΔG° кДж/моль	Δv_∞
1 Z,E	4,4	88,1	0,135	4,96	7,5	89,3	0,119	5,27	7,8	92,9	0,076	6,38	8,4
6 Z,E	6,6	78,6	0,272	3,23	6,9	82,1	0,218	3,77	7,8	92,9	0,076	6,38	8,4

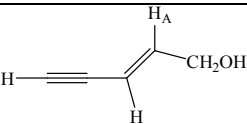
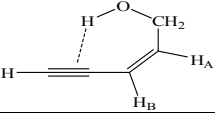
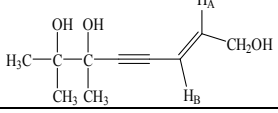
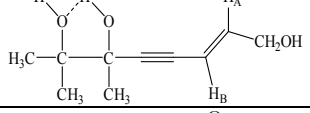
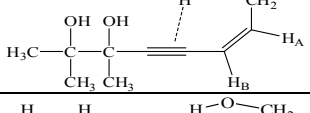
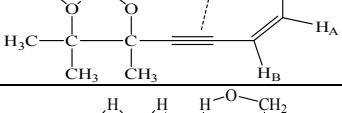
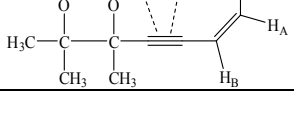
Примечание: * -соответствует содержанию конформаций, имеющих ВВС для соединения (6 Z,E)–конформация (Д).

Расчет производился следующим образом $\% = \frac{\Delta v_i}{\Delta v_\infty} \cdot 100\%$

** K–константа равновесия взаимного перехода конформаций

Наличие трех гидроксильных групп предполагает возможность внутримолекулярных взаимодействий по типу водородных связей. Возможные варианты таких взаимодействий показаны на структурных формулах, представленных в таблице 15 [267-270, 284, 285]. Конформационный анализ проведен с учетом квантово-химических расчетов возможных структур ениновых триолов. Во всех случаях включение в структуру ВВС значительно понижает минимум энергии молекул.

Таблица 15. Структурная формула, расчетная минимальная энергия соединений и соотношение Z,E – изомеров (%)

Структурная формула	^{A)} E _{min} (кДж/моль)	ΔE _{min} (кДж/моль)	Соотношение Z,E изомеров (%)
	-702,7862 · 10 ³	18,93389	53
	-702,8359 · 10 ³		47
	-160,8650 · 10 ⁴	16,00	63
	-160.8666 · 10 ⁴		
	-160.8688 · 10 ⁴	-	37
	-160.8680 · 10 ⁴	8,00	
	-160.8674 · 10 ⁴	14,00	

Соединения 1Z,E – 9Z,E исследованы на желчегонную активность на наркотизированных кошках (этамилал натрия 50мг/кг) по известной методике [278, 279].

Результаты исследований, представленные в виде диаграмм на рисунке 18 свидетельствуют, что активность E-изомеров ениновых производных до 10%

выше по сравнению с активностью Z-изомера (в процентном соотношении 56%: 44% в случае соединений 2 Z, E и 54.5% : 45.5 % в случае соединений 4 Z,E.)

Указанное различие в активности Z,E изомеров следует отнести к различию в характере внутримолекулярных взаимодействий в молекулах. Как показали эксперименты, ениновые триолы по своей желчегонной активности превосходят дегидрохоловую кислоту на 60-90%, а по широте фармакологического действия – более чем в 2,5 раза [286-288].

Вместе с тем, другим положительным моментом является то, что в отличие от дегидрохоловой кислоты ениновые триолы хорошо растворимы в воде и практически нетоксичны.

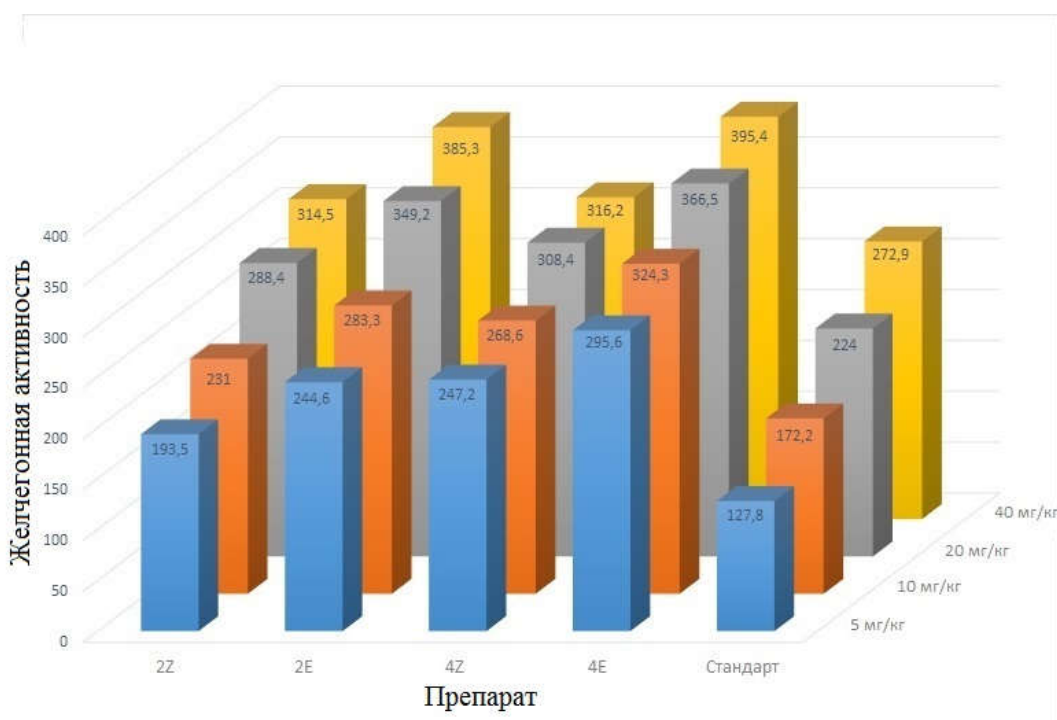


Рисунок 18. Диаграмма по желчегонной активности (%) геометрических изомеров ениновых триолов и дегидрохоловой кислоты от их дозы (мг/кг) при внутривенном пути введения препарата на кошках в остром опыте.

ГЛАВА 3. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕНИНОВЫХ ДИГИДРОКСИАЛЬДЕГИДОВ И ИХ ПРОСТЫХ МОНОЭФИРОВ С СОПРЯЖЁННЫМИ КРАТНЫМИ СВЯЗЯМИ И ТРИОЛОВ И ИХ ПРОСТЫХ МОНОЭФИРОВ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ КРАТНЫМИ СВЯЗЯМИ

3.1 Синтез Z,E–изомеров ениновых дитретичных дигидроксиальдегидов

Приведенный нами синтез ениновых триолов и их простых моноэфиров открыл путь к новым перспективным в фармакологическом отношении веществам.

Имея данные по фармакологической активности и стереохимии ениновых триолов, целесообразно было перейти от ениновых триолов к новым классам органических соединений. Выбор в данном случае определен тем, что в молекулах ениновых триолов имеется гидроксиметиленовая группа, способная в определенных условиях подвергаться окислению.

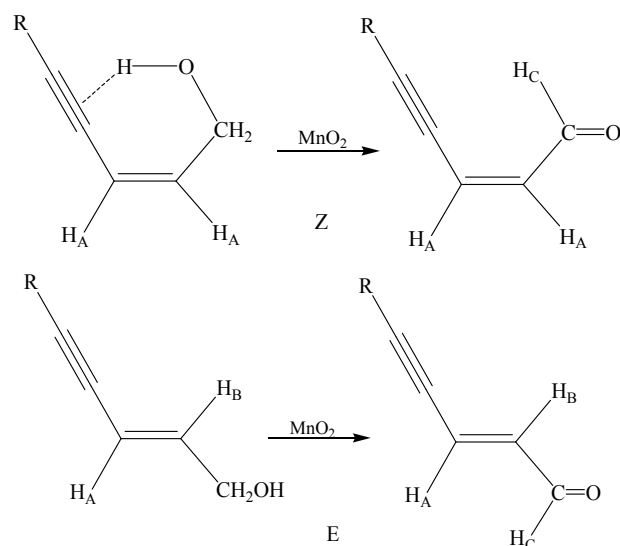
Таким образом, посредством реакции окисления первично-дитретичных ениновых триолов предполагалось получить ениновые дигидроксиальдегиды.

При анализе литературных источников выяснено, что окисление высоко сопряжённых систем представляет определенные трудности, в частности, применение сильных окислителей (KMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ и др.) может привести к таким нежелательным процессам, как расщепление молекул по кратным связям.

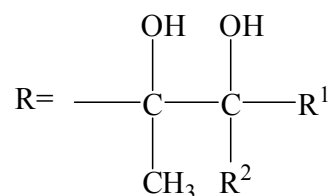
Использование в наших условиях пробных опытов более мягких окислителей (активная перекись никеля, перекись водорода, хромово-пиридиновый комплекс и хромовый ангидрид в серной кислоте) приводит к заметному осмолению исходных триолов.

Последующие работы показали, что лучшим окислителем для получения ениновых дигидроксиальдегидов является активированная двуокись марганца (MnO_2).

Реакцию окисления триолов двуокисью марганца проводилась в среде сухого диэтилового эфира или бензола при перемешивании и температуре 30-50°С с 5-7 – кратным количеством MnO_2 по схеме:



19 Z	$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$	19 E	$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$
20 Z	$\text{R}^1=\text{CH}_3, \text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$	20 E	$\text{R}^1=\text{CH}_3, \text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$
21 Z	$\text{R}^1=\text{CH}_3, \text{R}^2=\text{C}_3\text{H}_7$	21 E	$\text{R}^1=\text{CH}_3, \text{R}^2=\text{C}_3\text{H}_7$
22 Z	$\text{R}^1=\text{CH}_3, \text{R}^2=\text{C}_4\text{H}_9$	22 E	$\text{R}^1=\text{CH}_3, \text{R}^2=\text{C}_4\text{H}_9$
23 Z	$\text{R}^1=\text{R}^2=(\text{CH}_2)_5$	23 E	$\text{R}^1=\text{R}^2=(\text{CH}_2)_5$



Контроль за реакцией осуществлялся при помощи тонкослойной хроматографии на пластинке “Silufol” в системе бензол: этиловый спирт (9:1). Начало реакции отмечено через 30-40 минут по хроматограмме. Реакция окисления завершается по истечении 5 часов. В процессе реакции осмоления или других побочных процессов не наблюдается.

Полученные ениновые дигидроксиальдегиды представляют собой вязкие жидкости темно-желтого цвета. Выход продуктов составляет 53-75%. Состав и строение синтезированных соединений доказаны элементным анализом, снятием ИК- и ПМР-спектров [282].

Основные физико-химические константы полученных веществ, данные ИК- и ПМР-спектров представлены в таблицы 16, 17.

Таблица 16. Физико-химические характеристики и данные элементного анализа ениновых дигидроксиальдегидов (19 Z,E – 23 Z,E)

№ соединения	Соединение	Выход, %	Т _{кип.} , °С (р, мм рт. ст.)	n _D ⁵⁰	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
					С	Н		С	Н
19Z	Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль	67	146-147 (1)	1,5162	66,08	7,54	C ₁₀ H ₁₄ O ₃	65,93	7,69
19E	E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль	70	148-149 (1)	1,5175	66,12	7,61	C ₁₀ H ₁₄ O ₃	65,93	7,69
20Z	Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аль	66	150-152 (1)	1,5239	67,42	7,98	C ₁₁ H ₁₆ O ₃	67,35	8,16
20E	E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аль	69	154-156 (1)	1,5253	67,38	8,11	C ₁₁ H ₁₆ O ₃	67,35	8,16
21Z	Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-декен-4-ин-аль	73	158-159 (1)	1,5191	68,66	8,47	C ₁₂ H ₁₈ O ₃	68,57	8,57
21E	E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-декен-4-ин-аль	75,5	160-161 (1)	1,5218	68,45	8,61	C ₁₂ H ₁₈ O ₃	68,57	8,57
22Z	Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-аль	61	165-167 (1)	1,5138	69,48	9,08	C ₁₃ H ₂₀ O ₃	69,64	8,93
22E	E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-аль	64,5	169-170 (1)	1,5162	69,54	8,89	C ₁₃ H ₂₀ O ₃	69,64	8,93
23Z	Z-6,7-гидрокси-6-(1-оксициклогексил)-2-гептен-4-ин-аль	53	176,177 (1)	1,5461	69,97	8,23	C ₁₃ H ₁₈ O ₃	70,27	8,11
23E	E-6,7-гидрокси-6-(1-оксициклогексил)-2-гептен-4-ин-аль	58	180-181 (1)	1,5476	70,04	8,07	C ₁₃ H ₁₈ O ₃	70,27	8,11

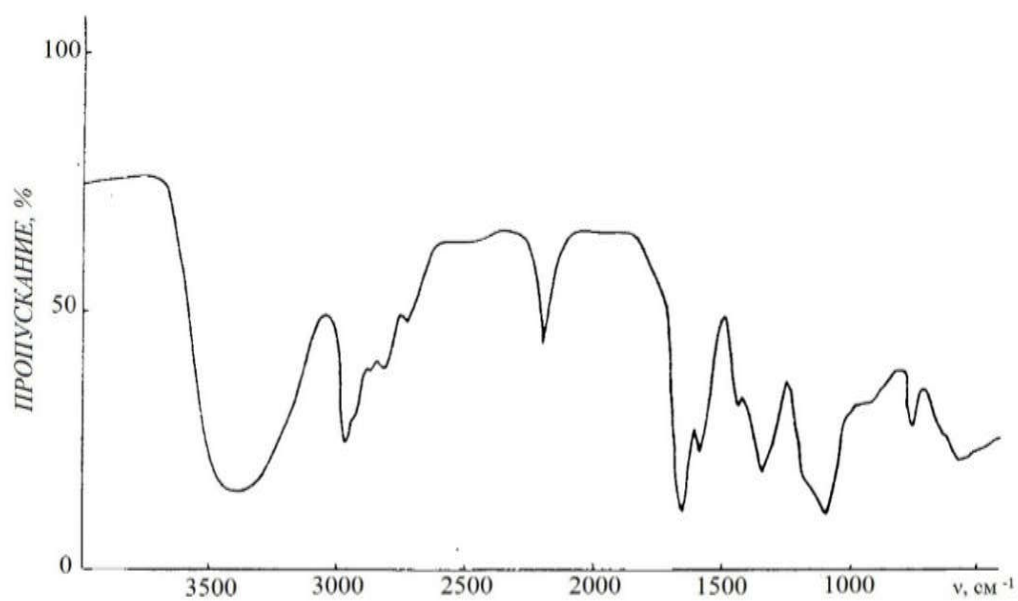
Таблица 17. Параметры спектров ПМР и ИК ениновых дигидроксиальдегидов (19 Z,E – 23 Z,E)

№ соединения	ПМР-спектры, м.д. (J, Гц), растворитель СДCl ₃	ИК-спектры (ν , см ⁻¹)			
		C $\equiv$ C	HC = CH	C = O	OH
19Z	1.44, 1.32, 1.23 (CH ₃), 3.1 (OH), 10.0д (H _C), J _{H_CH_B} =7,8, 6,53д (H _B), J _{H_AH_B} =10.0, 6,2д (H _A)	2200	1600 725	1670	3400
19E	1.44, 1.32, 1.23 (CH ₃), 3.1 (OH), 9.46д (H _C), J _{H_CH_A} =1.0, J _{H_CH_B} 6.6, 6.3д.д.(H _A), J _{H_AH_B} =15.0, 6,54д.д. (H _B)	2200	1600 940	1670	3400
20Z	1.44, 1.25*, 1.14*(CH ₃), 0,93 т (CH ₃ ,R), J _{CH₃CH₂} =7.0, 1.62 кв (CH ₂ ,Et), 3.25 (OH), 10.0д.д. (H _C)J _{H_CH_A} $\approx$ 0.7, J _{H_CH_A} $\approx$ 7.8, 6,61д.д. (H _B), J _{H_AH_B} $\approx$ 10.0, 6,35д.д. (H _A)	2180	1580 740	1640	3380
20E	1.44, 1.25*, 1.14*(CH ₃), 0,93 т (CH ₃ ,R), J _{CH₃CH₂} =7.0, 1.62 кв (CH ₂ ,Et), 3.25 (OH), 9.46д.д. (H _C)J _{H_CH_A} $\approx$ 1.0, J _{H_CH_B} $\approx$ 6.6, 6,62д.д. (H _B), J _{H_AH_B} $\approx$ 15.0, 6,23д.д. (H _A)	2180	1580 940	1640	3380
21Z	**	2190	1585 730	1655	3400
21E	**	2190	1585 940	1655	3400

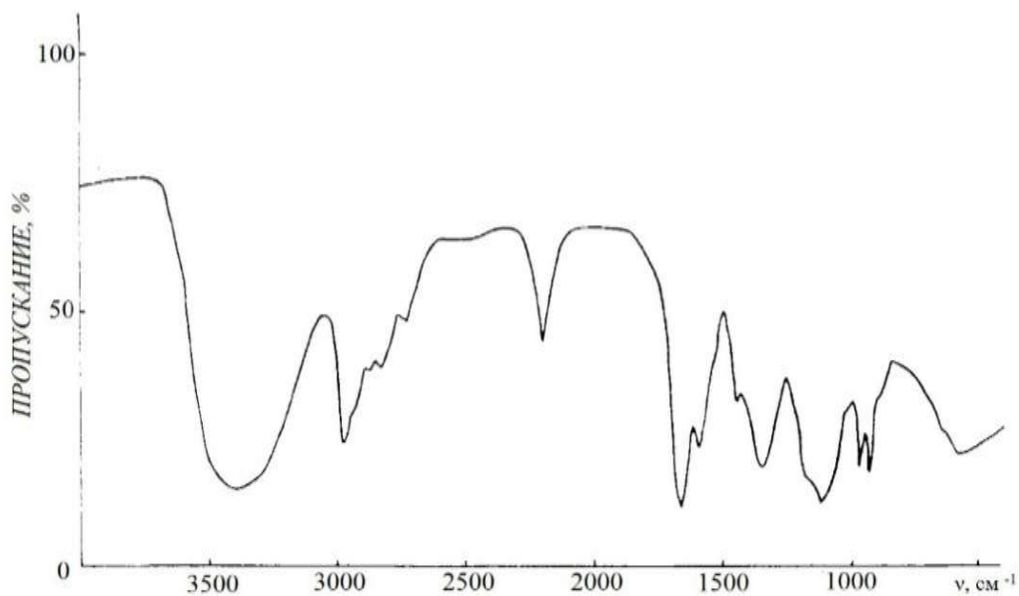
Продолжение таблицы 17

№ соединения	ПМР-спектры, м.д. (J, Гц), растворитель СДCl ₃	ИК-спектры (ν , см ⁻¹)			
		C $\equiv$ C	HC = CH	C = O	OH
22Z	1.45, 1.33 [*] , 1.16 [*] (CH ₃), 0,88 т (CH ₃ ,R), J _{CH₃CH₂} =7.0, 1.35-1.47м (CH ₂) ₃ , 3.63 (OH), 10.0д. (H _C)J _{H_AH_C} =7.8, 6.57д (H _B), 6.23д.д. (H _A), J _{H_AH_C} =7.8, J _{H_AH_B} =10.0	2180	1575 735	1645	3380
22E	1.45, 1.33 [*] , 1.16 [*] (CH ₃), 0,88 т (CH ₃ ,R), J _{CH₃CH₂} =7.0, 1.35-1.47м(CH ₂) ₃ , 3.63 (OH), 9.47д.д. (H _C)J _{H_AH_C} =1.0, J _{H_BH_C} ≈6.6, 6,58д.д. (H _B), J _{H_BH_C} =1.0, J _{H_AH_C} =15.0, 6,33д.д. (H _A)	2180	1575 945	1645	3380
23Z	1.45с (CH ₃), 1.1-2.0(CH ₂) ₅ , 3,5 (OH), 10.0д. (H _C)J _{H_BH_C} =7.8, 6.65д (H _B), 6.25д.д. (H _B), 6.25д.д. J _{H_AH_C} =7.8, J _{H_AH_B} =10.0	2200	1580 740	1640	3390
23E	1.45, (CH ₃), 1.1-2.0(CH ₂) ₅ , 3.5 (OH), 9.5д.д. (H _C)J _{H_AH_C} =1.0, J _{H_BH_C} =6.6, 6,67д.д. J _{H_AH_C} =15.0, 6,37д.д. (H _A)	2200	1580 740	1640	3390

Примечание. * - отмечены сигналы диастереомеров; ** - для соединений (21 Z,E) спектры ПМР не сняты

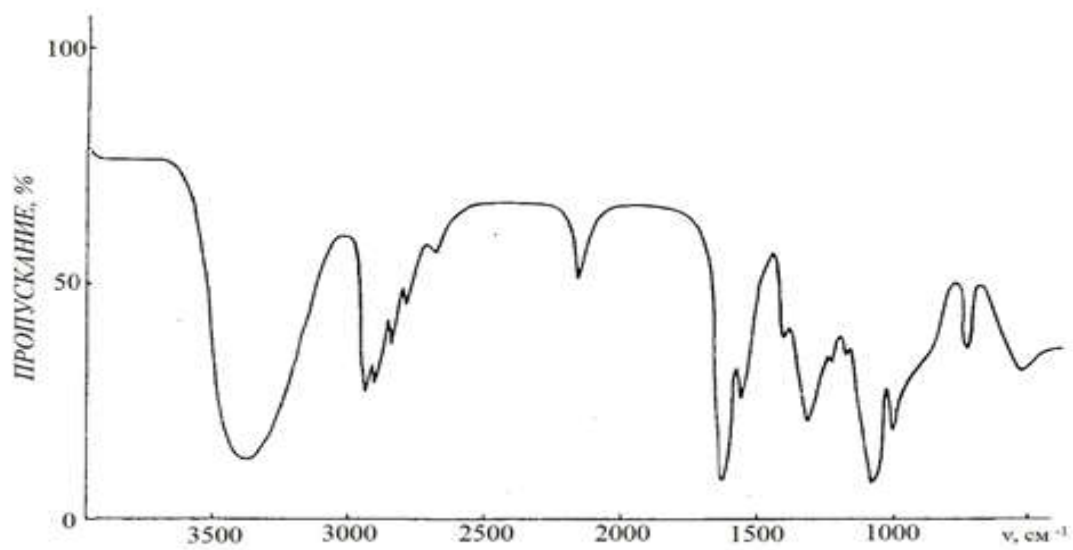


а

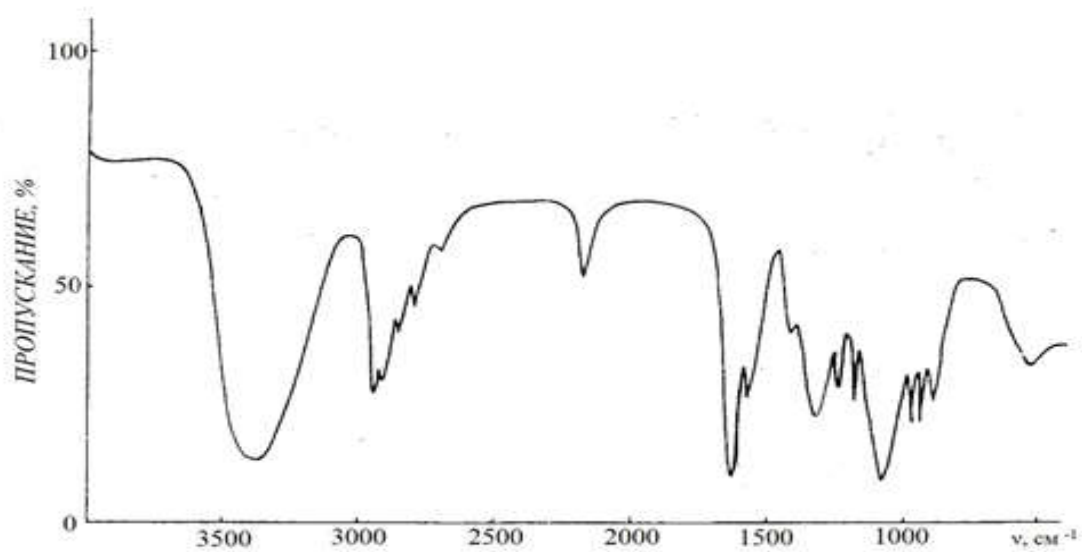


б

Рисунок 19. ИК-спектры: а) Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль (19Z)
б) E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль (19E)

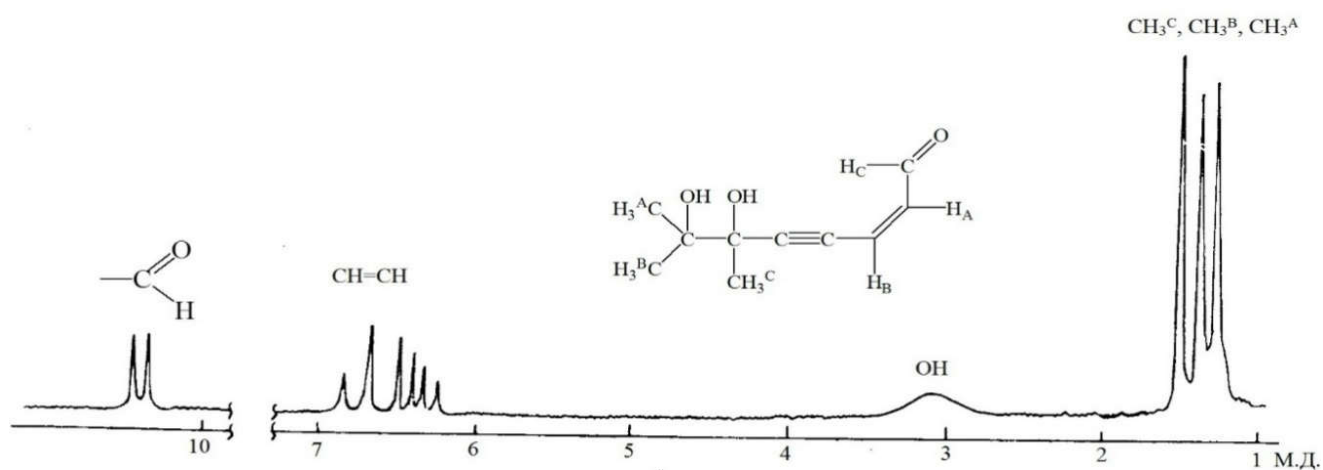


а

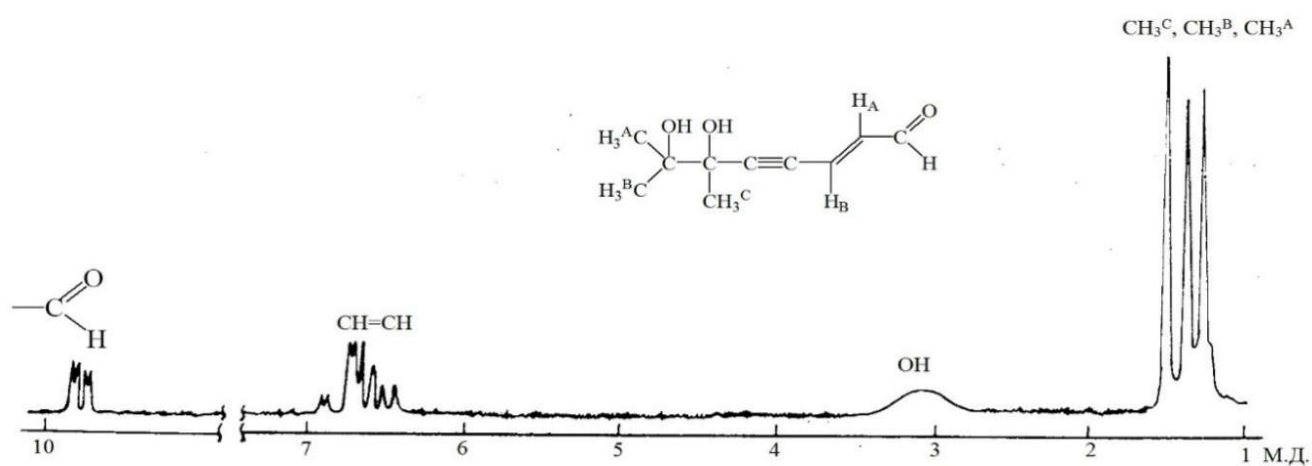


б

Рисунок 20. ИК-спектры: а) Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аль (20 Z)
б) E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аль (20 E)



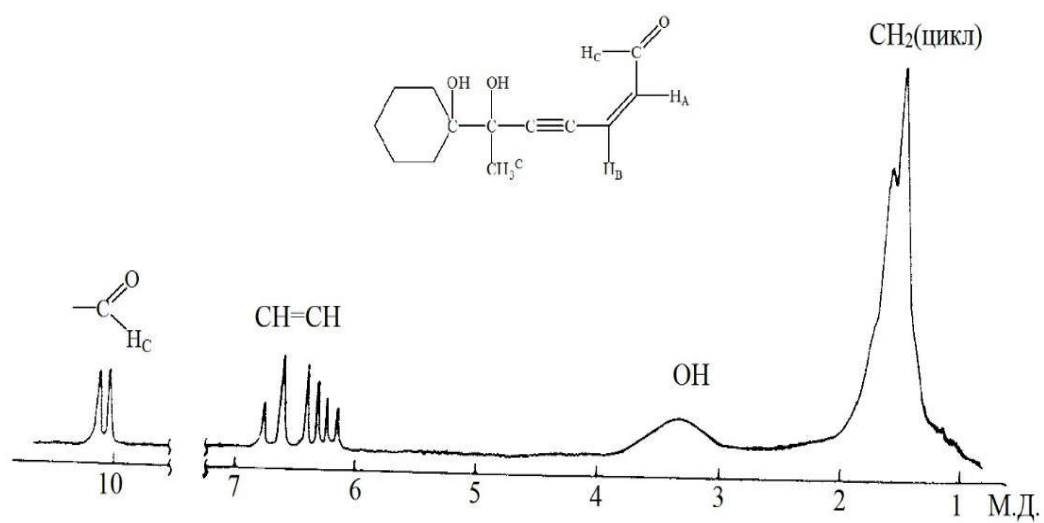
а



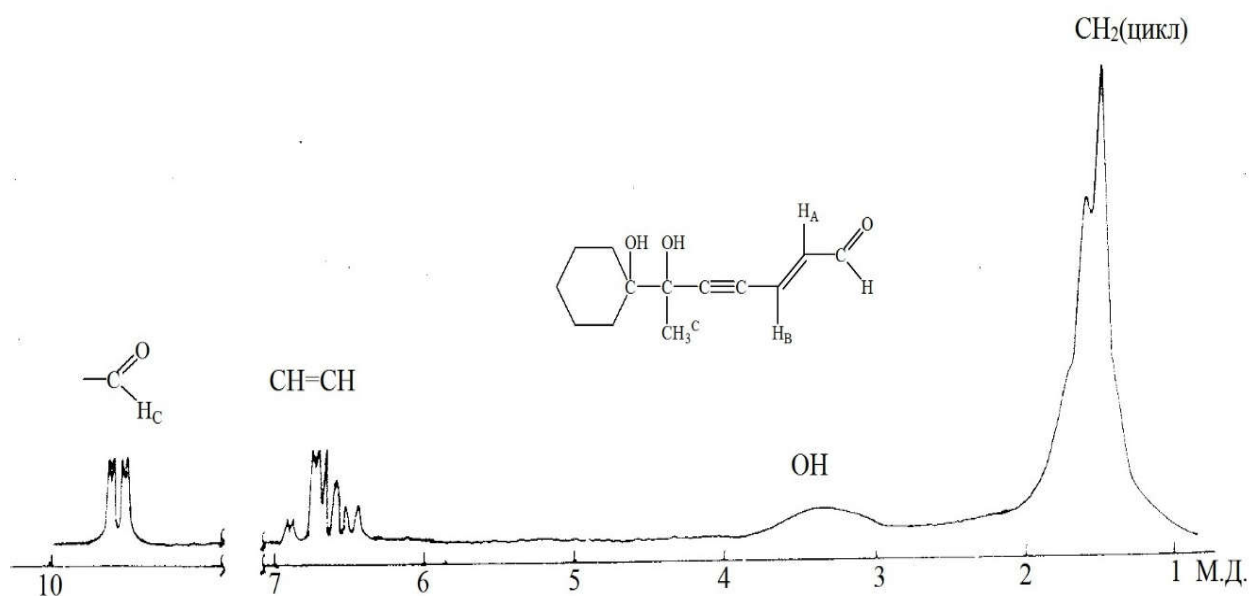
б

Рисунок 21. ПМР-спектры: а) *Z*-6,7-дигидрокси -6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль (19 *Z*)

б) *E*-6,7-дигидрокси -6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль (19 *E*)



а



б

Рисунок 22. ПМР-спектры: а) *Z*-6-окси-6-(1-оксициклогексил)-2-гептен-4-ин-аль (23*Z*),
 б) *E*-6-окси-6-(1-оксициклогексил)-2-гептен-4-ин-аль (23*E*)

В ИК-спектрах ениновых дигидроксиальдегидов (рисунки 19, 20) наблюдаются полосы поглощения $\text{—C}\equiv\text{C—}$ связи при $2150\text{--}2200\text{ см}^{-1}$, —C=C— связи при $1575\text{--}1500\text{ см}^{-1}$ и C=O связи при $1630\text{--}1670\text{ см}^{-1}$.

Более низкие значения частот этиленовой и карбонильной группы по сравнению с ениновыми триолами обусловлены эффектом сопряжения ениновой системы связей с карбонильной группой. Валентные колебания ОН дают широкую полосу в области $3380\text{--}3400\text{ см}^{-1}$.

В спектрах ПМР полученных соединений (рисунки 21, 22) отмечено появление сигналов в области 9,46 м.д. (Е – изомер) и 10,0 м.д. (Z – изомер), отнесенных к альдегидным протонам.

Более детально спектры ПМР рассмотрены ниже в разделе, касающемся стереохимии ениновых дигидроксиальдегидов.

Полученные соединения подвергнуты фармакологическому скринингу, по результатам которого выявлено, что ениновые дигидроксиальдегиды проявляют высокую антимикробную активность.

Установлено, что ениновые дигидроксиальдегиды эффективно действуют на патогенные штаммы золотистого стафилококка, стрептококка, палочки синезеленого гноя, дизентерийных микробов, энтеропатогенной кишечной палочки, сальмонеллы паратифа «В» и вульгарного протей, причем, бактерицидная активность Е-изомеров в 2-3 раза превышает этот показатель соответствующий Z-изомерам (Таблица 18).

Различие в антимикробной активности геометрических изомеров ениновых диоксиальдегидов может быть связано с различием в образовании вторичной структуры изомеров. Как показали дальнейшие исследование ИК- и ПМР спектров конформационные различия в структуре изомеров обусловлены различием в ориентации карбонильной группы относительно ацетиленовой связи и нарушением компланарности сопряженной системы в Е-изомере.

Таблица 18. Антимикробная активность дигидроксиальдегидов енинового ряда (мкг/мл)

№ соединения	Название соединений	Стафилококк золотистый	Стрептококк	Дизентерийные палочки	Палочки синезеленого гноя	Энтеропа-тогенная кишечная	Сальмонелы паратифа «В»	Вульгарный протей
19Z	Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль	3,1	6,25	0,5	0,75	0,75	1,5	1,5
19E	E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль	0,75	1,5	0,37	0,18	0,37	0,37	0,75
20Z	Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аль	1,5	1,5	0,75	0,37	0,75	0,75	0,75
20E	E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аль	0,75	0,75	0,37	0,18	0,37	0,37	0,37
21Z	Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-декен-4-ин-аль	1,5	1,5	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
21E	E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-декен-4-ин-аль	0,37	0,75	0,18	0,09	0,18	0,18	0,18
22Z	Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-аль	0,37	0,75	0,18	0,18	0,37	0,18	0,18
22E	E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-аль	0,18	0,37	0,9	0,09	0,18	0,09	0,09
23Z	Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-гептен-4-ин-аль	0,18	0,37	0,9	0,09	0,18	0,09	0,09
23E	E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-гептен-4-ин-аль	0,18	0,37	0,045	0,045	0,09	0,045	0,045

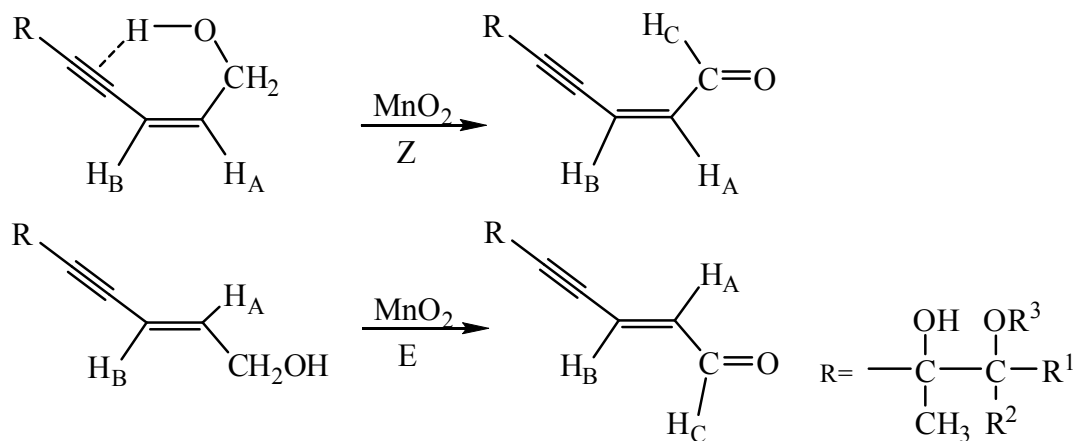
3.2. Синтез Z,E-изомеров простых моноэфиров дитретичных ениновых дигидроксиальдегидов

В продолжение исследований по синтезу и выявлению зависимости химической и фармакологической активности от структурных факторов в ряду ениновых триолов и их производных, проведен синтез простых моноэфиров Z,E-изомеров первично-дитретичных ениновых дигидроксиальдегидов путем окисления соответствующих простых моноэфиров ениновых триолов [289, 290].

Данная реакция проводилась при постоянном перемешивании исходных Z,E-изомерных простых моноэфиров дитретичных ениновых триолов с 5-7 кратным количеством MnO_2 в среде сухого диэтилового эфира или гексана при температуре 40-50⁰C.

Контроль за ходом реакции осуществлялся по тонкослойной хроматографии на силуфол в системе бензол:метанол в соотношении 8:2. Начало реакции отмечено по истечении 30-40 минут, а ее завершение образования нового продукта происходит в течение 5-6 часов. В процессе этой реакции окисления не наблюдается осмоления или других побочных эффектов.

Схему реакции можно представить следующим образом:



(24 Z) $R^1=R^2=R^3=CH_3$;

(25 Z) $R^1=R^2=CH_3$; $R^3=C_2H_5$;

(26 Z) $R^1=C_2H_5$, $R^2=R^3=CH_3$;

(27 Z) $R^1=R^3=C_2H_5$; $R^2=CH_3$;

(24 E) $R^1=R^2=R^3=CH_3$;

(25 E) $R^1=R^2=CH_3$; $R^3=C_2H_5$;

(26 E) $R^1=C_2H_5$, $R^2=R^3=CH_3$;

(27 E) $R^1=R^3=C_2H_5$; $R^2=CH_3$

Полученные моноэфиры Z,E первично-дитретичных ениновых дигидроксиальдегидов представляют собой вязкие жидкости светло-желтого цвета. Выход продуктов составляет 46-76,5%. Состав и строение синтезированных соединений (24 Z,E – 27 Z,E) доказаны элементным анализом, ИК- и ПМР-спектрами (таблицы 19-21, рисунки 23, 24).

В ИК-спектрах простых моноэфиров ениновых диоксиальдегидов наблюдаются полосы поглощения $\text{C} \equiv \text{C}$ – связи при $2180\text{--}2200\text{см}^{-1}$, $\text{C}=\text{C}$ – связи при $1580\text{--}1600\text{см}^{-1}$ и $\text{C}=\text{O}$ связи при $1640\text{--}1670\text{см}^{-1}$ (Рисунок 23).

Низкие значения частот поглощения этиленовой и карбонильной групп по сравнению с ениновыми триолами обусловлены эффектом сопряжения ениновой системы с карбонильной группой.

Валентные колебания ОН группы проявляются в виде широкой полосы поглощения в области $3380\text{--}3400\text{см}^{-1}$. Полосы поглощения в области $1155\text{--}1160\text{см}^{-1}$ соответствуют колебаниям С-О третичных гидроксильных групп.

Наличие полосы поглощения в области $725\text{--}745\text{см}^{-1}$ для соединений (24Z–27Z) характеризуют их Z-конфигурацию. Полосы поглощения при $940\text{--}945\text{см}^{-1}$ отнесенные к соединениям (24E–27E) характеризуют их E-конфигурацию.

Полосы поглощения в области $2825\text{--}2860\text{см}^{-1}$ характеризуют колебания метоксильных и этоксильных групп в соединениях (24 Z,E – 27 Z,E).

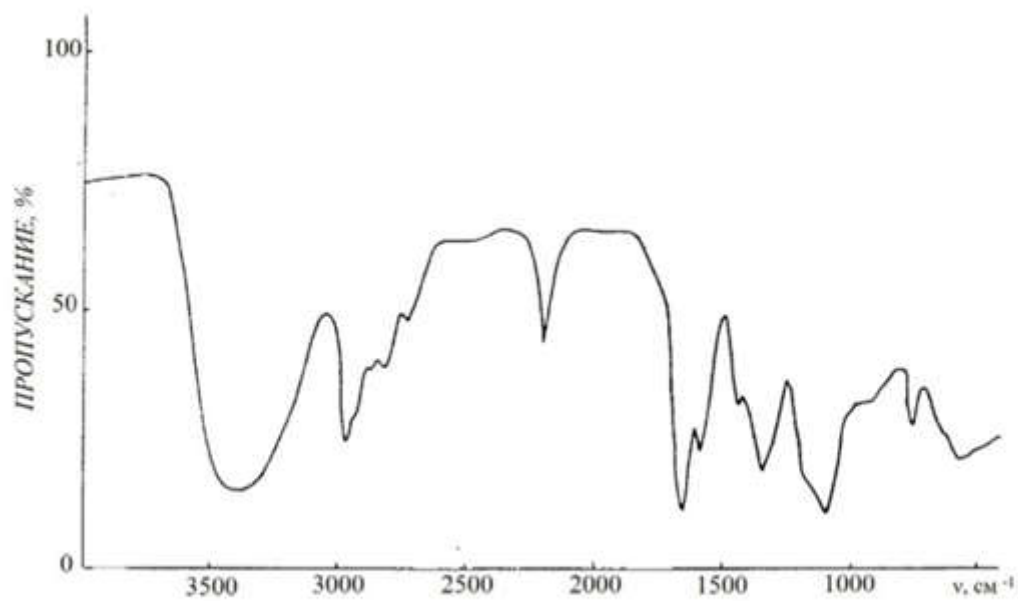
В спектрах ПМР полученных соединений отмечено появление сигналов в области 9.46 м.д. (E-изомер) и 10.0 м.д. (Z-изомер), соответствующих альдегидному протону (рисунок 24).

Фармакологические исследования простых моноэфиров ениновых дигидроксиальдегидов на биологическую активность показали, что эти соединения, как и ениновые дигидроксиальдегиды обладают выраженными антимикробными свойствами по отношению выше приведенных патогенных штаммов (таблица 24).

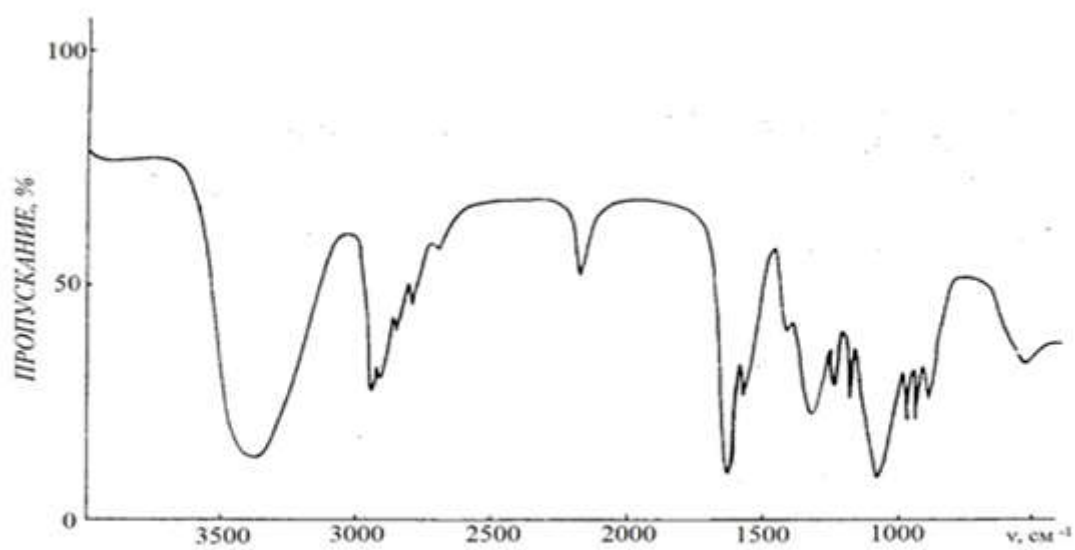
Изучение зависимости антимикробной активности от структурного фактора показало, что замена спиртовой группы на алкоксигруппу, приводила к заметному увеличению антимикробного действия [286, 291].

Таблица 19. Физико-химические характеристики и данные элементного анализа простых моноэфиров ениновых дигидроксиальдегидов (24 Z,E – 27 Z,E)

№ Сое дине ния	Соединение	Выход, %	Т _{кип.} , °С (мм.рт.ст)	n _D ⁵⁰	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
					С	Н		С	Н
24Z	Z-6-гидрокси-7-метокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль	62	138-139 (1)	1.5147	67.42	8.06	C ₁₁ H ₁₆ O ₃	67.35	8.16
24E	E- 6- гидрокси-7-метокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль	67	141-142 (1)	1.5156	67.23	8.21	C ₁₁ H ₁₆ O ₃	67.35	8.16
25Z	Z-6-гидрокси-7-этокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль	73	144-146 (1)	1.4942	68.64	8.62	C ₁₂ H ₁₈ O ₃	68.57	8.57
25E	E-6-гидрокси-7-этокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль	76,5	148-150 (1)	1.4997	68.50	8.51	C ₁₂ H ₁₈ O ₃	68.57	8.57
26Z	Z-6-гидрокси-7-метокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аль	57	153-156 (1)	1.4804	68.63	8.49	C ₁₂ H ₁₈ O ₃	68.57	8.57
26E	E-6-гидрокси-7-метокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аль	61	157-159 (1)	1.4898	68.53	8.64	C ₁₂ H ₁₈ O ₃	68.57	8.57
27Z	Z-6-гидрокси-7-этокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аль	46	161-163 (1)	1.4976	69.73	8.84	C ₁₃ H ₂₀ O ₃	69.64	8.93
27E	E-6-гидрокси-7-этокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аль	52	168-169 (1)	1.5018	69.59	8.97	C ₁₃ H ₂₀ O ₃	69.64	8.93



а



б

Рисунок 23. а) *Z*-6-гидрокси-7-этокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль (25)
б) *E*-6-гидрокси-7-этокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль (25)

Таблица 20. Основные частоты поглощения в ИК спектрах простых моноэфиров дитретичных ениновых дигидроксиальдегидов (24 Z,E – 27 Z,E)

№ Соединения	ИК- спектры (ν , см ⁻¹)						
	C $\equiv$ C	HC=CH	C=O	ОН	C-O (трет.ОН)	–OCH ₃	–OC ₂ H ₅
24Z	2200	1600 725	1670	3400	1160	2825	--
24E	2200	1600 940	1670	3400	1160	2825	--
25Z	2180	1580 740	1640	3380	1155	--	2860
25E	2180	1580 940	1640	3380	1155	--	2860
26Z	2190	1585 730	1655	3390	1160	2830	--
26E	2190	1585 940	1655	3390	1160	2830	--
27Z	2200	1575 735	1645	3380	1150	--	2860
27E	2200	1575 945	1645	3380	1150	--	2860

Таблица 21. Параметры ПМР спектров простых моноэфиров дитретичных
ениновых дигидроксиальдегидов (24 Z,E – 26 Z,E)

№ Соединения	ПМР- спектры, м.д. (J, Гц), растворитель CDCl ₃
24Z	1.44, 1.32, 1.23 (CH ₃), 3.1 (OH), 10.0 д.д. (H _C), $J_{H_C H_B} = 7.8$, 6.53д(H _B), $J_{H_A H_B} = 10.0$, 6.2д(H _A), 3.41 (OCH ₃)
24E	1.44, 1.32, 1.23 (CH ₃), 3.1 (OH), 9.46 д.д. (H _C), $J_{H_C H_A} = 1.0$, $J_{H_C H_B} = 6.6$, 6.3д.д. (H _A), $J_{H_A H_B} = 15.0$, 6.54д.д. (H _B), 3.41 (OCH ₃)
25Z	1.44, 1.32, 1.23 (CH ₃), 3.1 (OH), 10.0 д.д. (H _C), $J_{H_C H_B} = 7.8$, 6.53д(H _B), $J_{H_A H_B} = 10.0$, 6.2д(H _A), 1.09 т. (CH ₃), 3.4 кв. (OCH ₂)
25E	1.44, 1.32, 1.23 (CH ₃), 3.1 (OH), 9.46 д.д. (H _C), $J_{H_C H_A} = 1.0$, $J_{H_C H_B} = 6.6$, 6.3д.д. (H _A), $J_{H_A H_B} = 15.0$, 6.54д.д. (H _B), 1.09 т. (CH ₃), 3.4 кв. (OCH ₂)
26Z	1.44 , 1.25*, 1.14*(CH ₃), 0.93 т (CH ₃ , R), $J_{CH_3 CH_2} = 7.0$, 1.62 кв (CH ₂ , Et), 3.25(OH), 10.0д.д. (H _C), $J_{H_C H_A} \approx 0.7$, $J_{H_C H_B} = 7.8$, 6.61д.д. (H _B), $J_{H_A H_B} = 10.0$, 6,35д.д. (H _A), 3.42 (OCH ₃)
26E	1.44 , 1.25*, 1.14*(CH ₃), 0,93 т (CH ₃ , R), $J_{CH_3 CH_2} 7.0$, 1.62 кв (CH ₂ , Et), 3.25 (OH), 9.46д.д. (H _C), $J_{H_C H_A} = 1.0$, $J_{H_C H_B} = 6.6$, 6.62д.д. (H _B), $J_{H_A H_B} = 15.0$, 6,35д.д. (H _A), 3.42 (OCH ₃)
27Z	**
27E	**

Примечания. *- отмечены сигналы диастереомеров ; ** - для соединений (27 Z,E) спектры ПМР не сняты.

Таблица 24. Антимикробная активность простых моноэфиров дигидроксиальдегидов енинового ряда (мкг/мл)

№ соединения	Название соединений	Стафилококк золотистый	Стрептококк	Дизентерийные палочки	Палочки синезеленого гноя	Энтеропа-тогенная кишечная	Сальмонелы паратифа «В»	Вульгарный протей
24Z	Z-6-гидрокси-6,7-диметил-7-метокси-2-октен-4-ин-аль	2,9	6,21	0,46	0,70	0,70	1,2	1,1
24E	E-6-гидрокси-6,7-диметил-7-метокси-2-октен-4-ин-аль	0,72	1,2	0,34	0,16	0,34	0,34	0,71
25Z	Z-6-гидрокси-6,7-диметил-7-этокси-2-октен-4-ин-аль	1,2	1,2	0,71	0,34	0,70	0,70	0,71
25E	E-6-гидрокси-6,7-диметил-7-этокси-2-октен-4-ин-аль	0,72	0,73	0,35	0,15	0,33	0,33	0,34
26Z	Z-6-гидрокси-6,7-диметил-7-метокси-2-нонен-4-ин-аль	1,2	1,2	0,71	0,70	0,71	0,71	0,71
26E	E-6-гидрокси-6,7-диметил-7-метокси-2-нонен-4-ин-аль	0,35	0,71	0,15	0,07	0,15	0,15	0,15
27Z	Z-6-гидрокси-6,7-диметил-7-этокси-2-нонен-4-ин-аль	0,31	0,71	0,16	0,15	0,32	0,15	0,15
27E	E-6-гидрокси-6,7-диметил-7-этокси-2-нонен-4-ин-аль	0,15	0,35	0,7	0,07	0,15	0,07	0,07

3.3. Структурная организация изомерных ениновых дигидроксиальдегидов по данным ИК-, ПМР спектров и квантово-химических расчётов

В спектрах ПМР полученных соединений (рисунки 21, 22, 25) отмечено появление сигнала в области 9,46 м.д. (Е – изомер) и 10,0 м.д. (Z – изомер), соответствующего, альдегидному протону, что позволяет также о стереохимических различиях ениновых дигидроксиальдегидов, детальное рассмотрение которых и анализ спектральных различий изомеров представлен ниже.

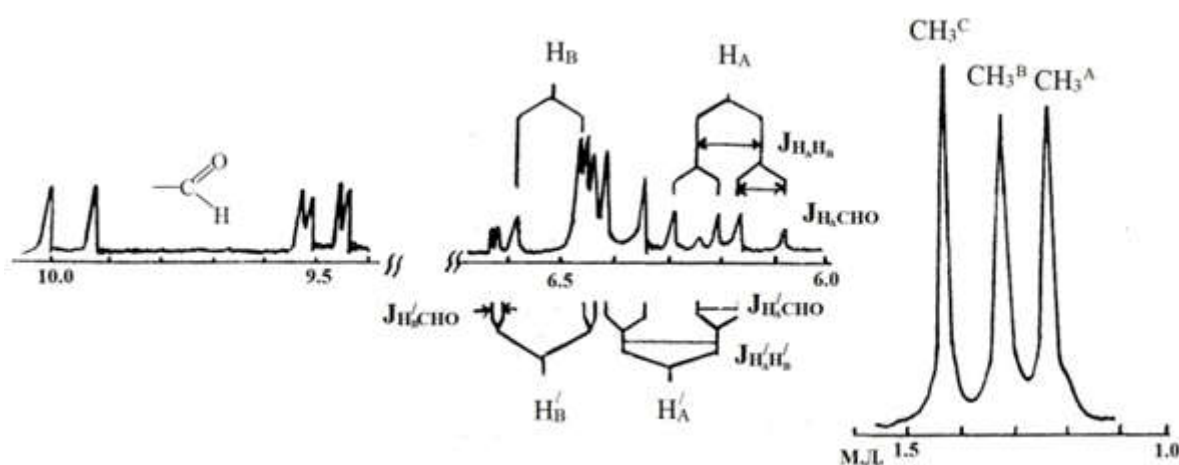


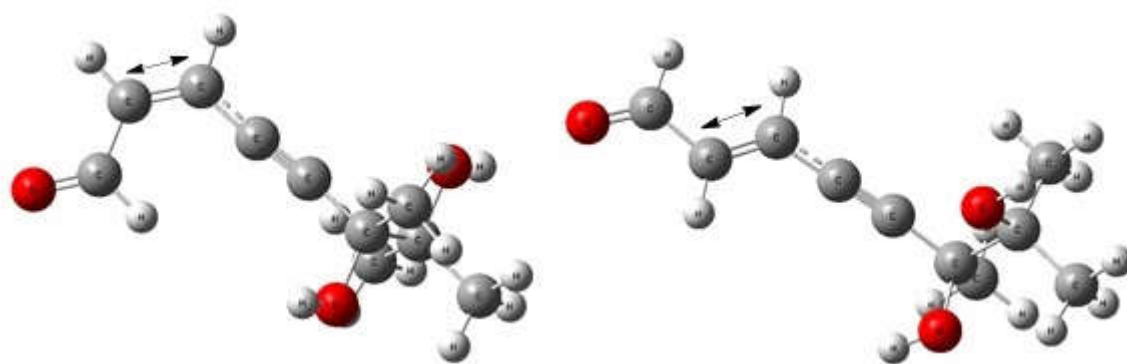
Рисунок 25. ПМР-спектр смеси Z-, E-изомеров 6,7-дигидрокси-6,7-диметил октен-2-ин-4-аля (19 Z,E)

Одной из причин наблюдаемого различия в ИК-спектрах изомеров ениновых дигидроксиальдегидов (рисунки. 22, 25) являются изменения в сопряженной системе связей под влиянием альдегидной группы. В результате следует ожидать перераспределение электронной плотности и изменение порядка кратных связей, а также не исключается нарушение компланарной сопряженной системы.

Для выяснения характера структурных изменений, происходящих в ениновых дигидроксиальдегидов проведен анализ ИК спектров путем сопоставления частот колебаний ацетиленовой, этиленовой связей и карбонильной группы полученных для каждого из изомеров с учетом данных квантовохимических расчетов для длин соответствующих связей и распределения электронной плотности в мо-

лекулах. При уменьшении порядка связей появляется большая конформационная свобода молекул и как следствие смещение частот валентных колебаний в высокую область [292, 293].

На рисунок 26 представлены молекулярные модели конформаций, соответствующих минимуму энергии Z- и E-изомеров дигидроксиальдегидов (19Z и 19E), откуда следует, что карбонильная группа в обоих изомерах находится в удалении от электронноизбыточных этиленовой и ацетиленовых групп.

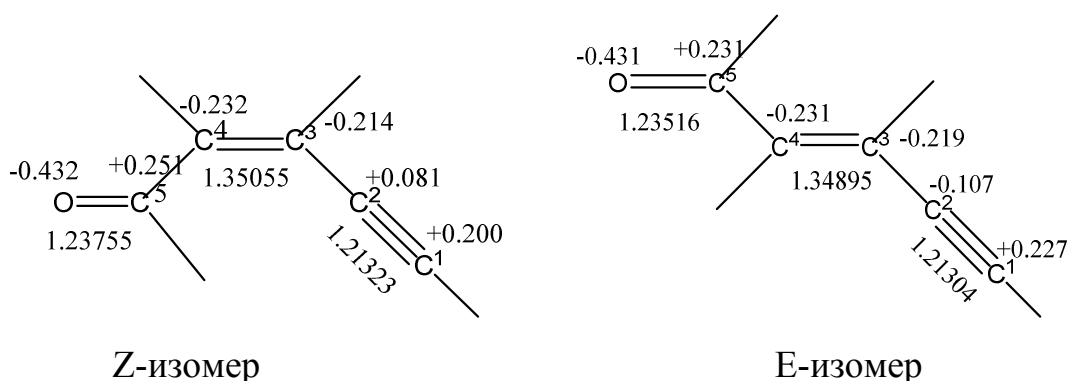


19 Z –изомер

19 E –изомер

Рисунок 26. Конформации молекулярных моделей, соответствующих минимуму энергии изомеров дигидроксиальдегидов.

Для конформаций, представленных выше рассчитано распределение электронной плотности (Маликеновы заряды) и длины связей, вовлеченных в сопряженную систему.



Z-изомер

E-изомер

Рисунок 27. Распределение электронной плотности и длина связей (Å) в структурном фрагменте молекул, вовлеченных в сопряженную систему.

При сравнении углерод-углеродных длин связей, которые характерны для структурных фрагментов, не имеющих сопряжения ($C\equiv C$ 1.21 Å, $C=C$ 1.34 Å и $C=O$ 1.22 Å) с таковыми для ениновых дигидроксиальдегидов, можно отметить некоторое отличие длин связей в изомерах, а также появление «блуждающей» полуторной связи соединяющей С-2 и С-3 углеродные атомы ацетиленовой и этиленовой групп.

В связи с обнаруженным изменением кратности углерод-углеродных связей целесообразно было провести корреляцию частот колебаний, проявляющихся в ИК-спектрах с расчетными длинами связей. С учетом того, что длина связи изолированной ацетиленовой связи составляет 1.21 Å, можно полагать, что высокочастотные колебания $C\equiv C$ валентной связи при 2150 - 2200 см^{-1} принадлежат Е-изомеру (длина связи 1.21323 Å), а валентные колебания при 2315-2345 см^{-1} принадлежат Z-изомеру (длина связи 1.21304 Å).

Расчитанные длины этиленовой связи Z- и Е-изомеров дигидроксиальдегидов (1.34895 (Е) и 1.35055 (Z)) значительно превосходят таковые для изолированной этиленовой связи - 1.34 Å. Следуя принципу зависимости частоты колебаний от длины связи и принимая расчетные данные для этиленовой связи изомеров, представленных на рисунке 27, можно полагать, что высокочастотную полосу поглощения при 935-950 см^{-1} имеет Е-изомер (длина связи 1.34895 Å), а низкочастотную полосу поглощения 725-740 см^{-1} следует отнести к колебаниям двойной связи Z-изомера (длина связи 1.35055 Å).

Тенденция смещения валентных колебаний в высокочастотную часть спектра при увеличении длины связи подтверждается по результатам компьютерных расчетов ИК-спектров, которые показывают, что пики симметричных валентных колебаний этиленовых протонов Е-изомера (888 см^{-1}) следует ожидать в высокочастотной области, а для Z-изомера в низкочастотной (828 см^{-1}).

Карбонильная группа изомеров дигидроксиальдегидов при вовлечении в сопряженную систему с π -электронным облаком этиленовой и ацетиленовой связей в разной степени меняет длину $C=O$ связи, что позволяет, как и в ранее рассмотренных случаях провести отнесение полос поглощения в ИК- спектрах.

При сравнении длины связи изолированной карбонильной группы ($1.22\text{\AA}$) с рассчитанной длиной карбонильной группы исследуемых соединений, можно заключить, что полоса поглощения при 1670 см^{-1} соответствует деформационным колебаниям карбонильной группы Е-изомера (длина связи $1.23516\text{ \AA}$), а полоса поглощения при 1630 см^{-1} Z-изомеру (длина связи $1.237555\text{ \AA}$).

Валентные колебания ОН группы обоих изомеров проявляются в виде широкой полосы поглощения при $3380\text{--}3400\text{ см}^{-1}$.

Дополнительные данные, касающиеся стереохимии молекул Z- и Е-изомеров дигидроксиальдегидов получены при рассмотрении спектров ПМР.

Конформация дигидроксиальдегидов (19 Z,E – 23 Z,E) определяется, повидимому, двумя факторами – компланарностью сопряжений системы и электрическим отталкиванием электронной пары кислорода и π -электронов ненасыщенной связи, что должно в свою очередь привести к удалению карбонильной группы от ацетиленовой и этиленовой связей. Такое предположение подтверждается по спектрам ПМР.

Представленное на рисунке 28 схематическое расположение групп, выполненное с учетом углов и межатомных расстояний, показывает, что в конформации для Z-изомера альдегидный протон H_C попадает в зону дезэкранирования магнитноанизотропной ацетиленовой связи, следовательно, сигнал от него необходимо ожидать в более слабом поле, чем аналогичный сигнал (Е) изомера, что и наблюдается в действительности. Как следует из спектра ПМР соединения (19 Z,E), представленного на рисунке 25 и данных таблицы 17, различие химических сдвигов альдегидных протонов составляет $0,54\text{ м.д.}$

Конфигурации Z- и Е-дигидроксиальдегидов приписаны на КССВ вицинальных протонов при двойной связи, которые оказались близкими к наблюдаемым в исходных триолах, описанных в предыдущих работах [282, 284]. Доказательством образования альдегидов является появление в спектрах ПМР сигналов в области 9.46 м.д. (Е-изомер) и 10.0 м.д. (Z-изомер).

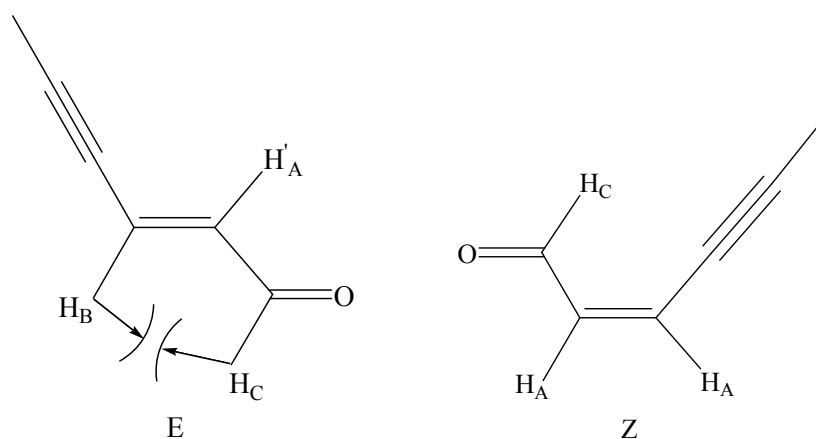


Рисунок 28. Схематическое расположение групп в Z, E изомерных ениновых дигироксиальдегидах, выполненное с учётом известных величин углов и межатомных расстояний

Исходя из представленных на рисунке 28 и рассчитанных молекулярных моделей следует, что альдегидный протон Z-изомера находится на расстоянии (2,85842 Å) от центра ацетиленовой связи и попадает в зону дезэкранирования магнитноанизотропной ацетиленовой связи. Такое состояние должно привести к смещению сигнала альдегидного протона в более слабом поле.

Наблюдаемое в спектрах ПМР заметное различие в химических сдвигах альдегидных протонов Z,E-изомеров использовано для представления нового, независимого способа расчета магнитной анизотропии ацетиленовой связи ($\Delta\chi$).

Исходя из уравнения Мак Коннела [280], с помощью небольших преобразований можно получить соотношение:

$$\Delta\chi = \frac{\Delta\delta 3R^2}{(3\cos^2\theta - 1)} \quad (1)$$

Возможное угловое смещение, рассчитанное с использованием уравнения Карплуса [281], составляет 28°. $\Delta\delta$ соответствует разности химических сдвигов альдегидных протонов Z- и E-изомеров. Предполагается, что в данном случае протон H_C E-изомера не подвержен анизотропному действию ацетиленовой связи, так как находится от нее на расстоянии 5,4 Å (рисунок 28).

Параметр (R), входящий в уравнение (1), получен путем квантово-химических расчетов, а также из графического представления Z,E-изомера по известным величинам углов и межатомных расстояний.

Полученная нами величина магнитной анизотропии ацетиленовой связи $\Delta\chi = 3,6 \cdot 10^{-5} \text{ см}^3/\text{моль}$ находится в хорошем соответствии с известной в литературе. Небольшое различие в величинах магнитной анизотропии ацетиленовой связи в ениновых соединениях обусловлено вовлечением π -электронов ацетиленовой связи в сопряжение с π -электронами этиленовой и карбонильной группами.

Сопряженная система, обладает минимальной энергией при условии, если все структурные элементы этой системы находятся в одной плоскости. Такое состояние компланарности представлено на рисунке 28, откуда следует ожидать идентичных КССВ альдегидного протона с близлежащим протоном этиленовой связи для обоих изомеров. Однако, в спектрах ПМР указанная КССВ для Z-изомера ($J_{H_C, H_A} = 8,0 \text{ Гц}$) превышает аналогичную КССВ ($J_{H_C, H_A} = 6,6 \text{ Гц}$) Е-изомера, что возможно только при нарушении компланарности сопряженной связи. Такая ситуация реализуется за счет стерического взаимодействия в Е-изомере, альдегидного протона с этиленовым протоном находящегося у углерода С-3 (рисунок 28).

На рисунке 29 представлены Ньюменовские проекции дигидроксиальдегидов, полученные при вращении вокруг связи, соединяющей карбонильный углерод и этиленовую группу, рассмотрение которых позволит объяснить наблюдаемые различия в величинах КССВ альдегидного протона с близлежащим протоном этиленовой связи.

Проведенное исследование с использованием квантовохимических расчетов позволило провести отнесение в ИК- и ПМР спектрах изомерных ениновых дигидроксиальдегидов и сделать вывод о нарушении компланарности сопряженной системы в Е-изомере дигидроксиальдегида.

Изучение зависимости антимикробной активности от пространственной структуры показало, что Е-изомеры в 2-3 раза более активны, чем соответствующие Z-изомеры (таблица 24).

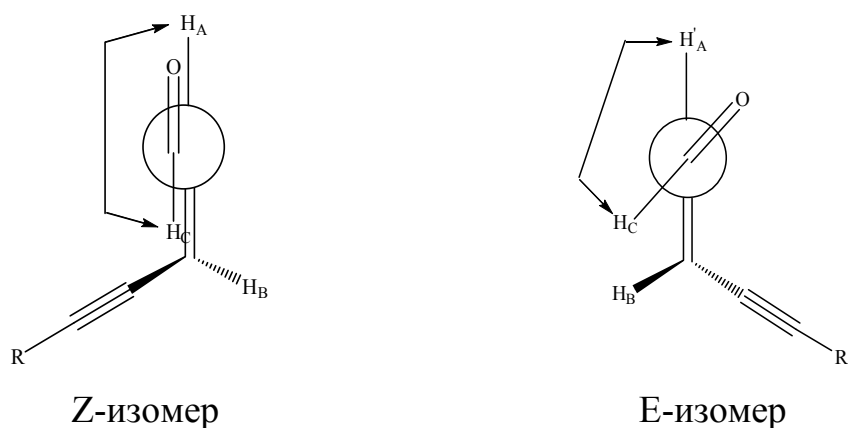


Рисунок 29. Ньюменовские проекции дигидроксиальдегидов, полученные при вращении вокруг связи, соединяющей карбонильный углерод и этиленовую группу.

3.4. Синтез тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями

Гидроксилсодержащие ацетиленовые, диацетиленовые и винилацетиленовые соединения и их производные проявляют гипотензивную, спазмолитическую, противовоспалительную, снотворную, желчегонную, антимикробную активность [250, 252, 294, 295].

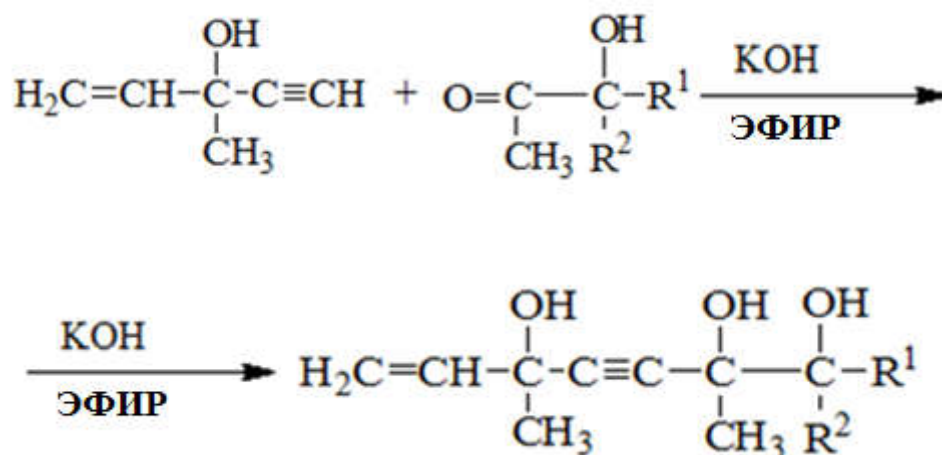
Ранее нами проведен синтез Z,E-изомеров первично-дитретичных ениновых триолов с сопряженными кратными связями [264], проведено разделение их на индивидуальныe Z- и E-изомеры и выявлена их высокая желчегонная и противовоспалительная активность. По желчегонной активности они значительно на 60-90% превосходят дегидрохоловую кислоту.

Данные триолы хорошо растворимы в воде, нетоксичны (ЛД=1350-1750 мг/кг) и имеют низкий индекс безопасности ($K = \text{ЛД}_{50}/\text{ЭД}_{50} = 300-480$) [278, 279].

Установлено так же, что E-изомер обладает большей желчегонной активностью, что обсуждено как следствие конформационного различия, обусловленного характером внутримолекулярных взаимодействий [286, 287].

Для выяснения степени влияния сопряжения кратных связей на конформационную стабильность и фармакологические свойства разработан способ синтеза ениновых триолов с изолированными кратными связями. [296].

Синтез тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями осуществлен путём конденсации 3-метил-4-пентен-1-ин-3-ола с гидроксикетонами в условиях реакции Фаворского в среде абсолютного эфира, в присутствии порошкообразного едкого кали, при температуре -8°C и постоянным перемешиванием реакционной массы. Ниже приведена схема получения указанных тритретичных ениновых триолов:

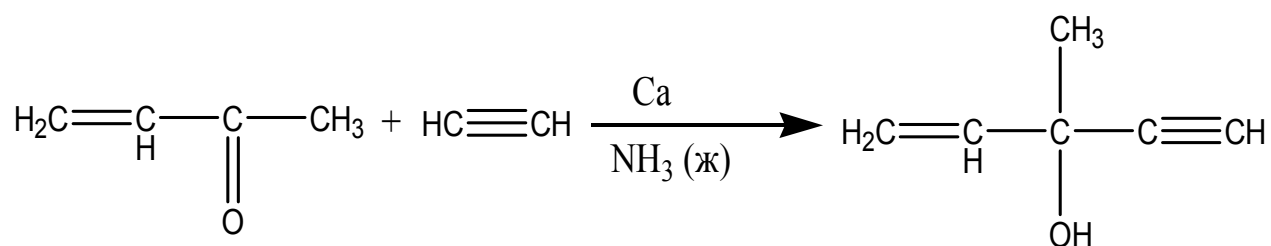


(28-32)

- (28) $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$; (29) $\text{R}^1=\text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}^2=\text{CH}_3$;
 (30) $\text{R}^1=\text{n-C}_3\text{H}_7$; $\text{R}^2=\text{CH}_3$; (31) $\text{R}^1=\text{n-C}_4\text{H}_9$; $\text{R}^2=\text{CH}_3$;
 (32) $\text{R}^1+\text{R}^2=(\text{CH}_2)_5$;

Едкое кали брали из расчета 2-3 моля на 1 моль реагирующих веществ. Получен ряд тритретичных ениновых триолов (28-32), состав и строение которых установлен на основе спектральных данных и элементного анализа. Основные физико-химические характеристики и данные элементного анализа приведены в таблице 25.

Исходный ениновый спирт 3-метил-4-пентен-1-ин-3-ол получен по методике описанной в работе [297]:



В ИК-спектрах синтезированных соединений наблюдается полосы поглощения в области $3350\text{--}3400\text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям группы OH. Поглощение в области $1125\text{--}1165\text{ см}^{-1}$ соответствуют колебаниям третичных гидроксильных групп. Имеются так же полосы поглощения в области $2100\text{--}2250\text{ см}^{-1}$, обусловленные колебаниями тройной связи и в области $1650\text{--}1680\text{ см}^{-1}$ колебаниями двойной связи (Рисунок 30).

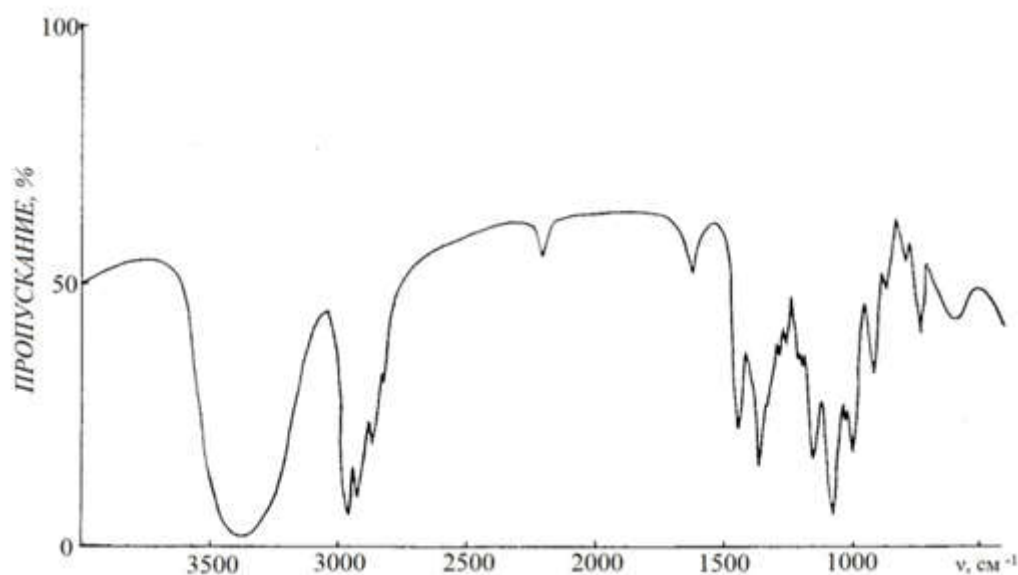
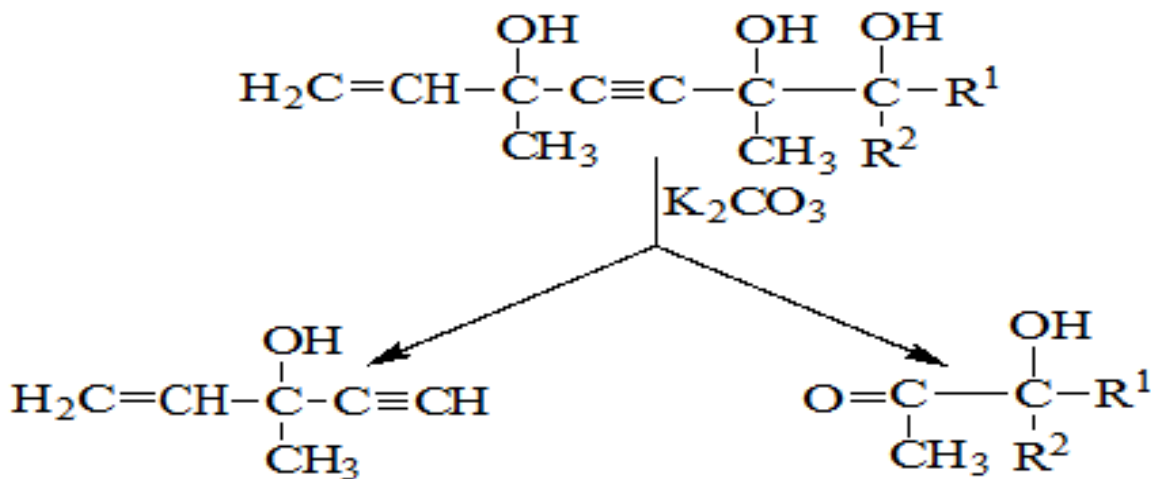


Рисунок 30. ИК-спектр: 3,6,7-триметил-1-нонен-4-ин-3,6,7-триол (29)

Таблица 25. Выходы, физико-химические характеристики и данные элементного анализа
тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями (28-32)

№ Соед.	Соединение	Выход %	Т.кип. °С (мм.рт.ст.)	n _D ⁵⁰	Вычислено, %		Формула	Найдено, %	
					С	Н		С	Н
28	3,6,7-триметил-1-октен-4-ин- 3,6,7-триол	64	148-150 (1)	1.5146	66.67	9.09	C ₁₁ H ₁₈ O ₃	66.52	10.02
29	3,6,7-триметил-1-нонен-4-ин- 3,6,7-триол	73	151-153 (1)	1.5196	67.92	9.43	C ₁₂ H ₂₀ O ₃	67.86	9.12
30	3,6,7-триметил-1-декен-4-ин- 3,6,7-триол	67.5	158-159 (1)	1.5224	69.03	9.73	C ₁₃ H ₂₂ O ₃	68.96	9.69
31	3,6,7-триметил-1-ундекен-4-ин- 3,6,7-триол	59	164-166 (1)	1.5273	70.00	10.00	C ₁₄ H ₂₄ O ₃	69.85	10.18
32	6-(1-гидроксициклогексил)-1- гексен-4-ин-3,6-диол	56	172-173 (1)	1.5304	70.59	9.24	C ₁₄ H ₂₂ O ₃	70.64	9.11

Достоверность полученных триолов так же доказана путём расщепления их на исходные продукты-ениновый спирт и гидроксикетоны в присутствии небольшого количества поташа при нагревании под небольшим остаточным давлением обратной реакцией Фаворского.

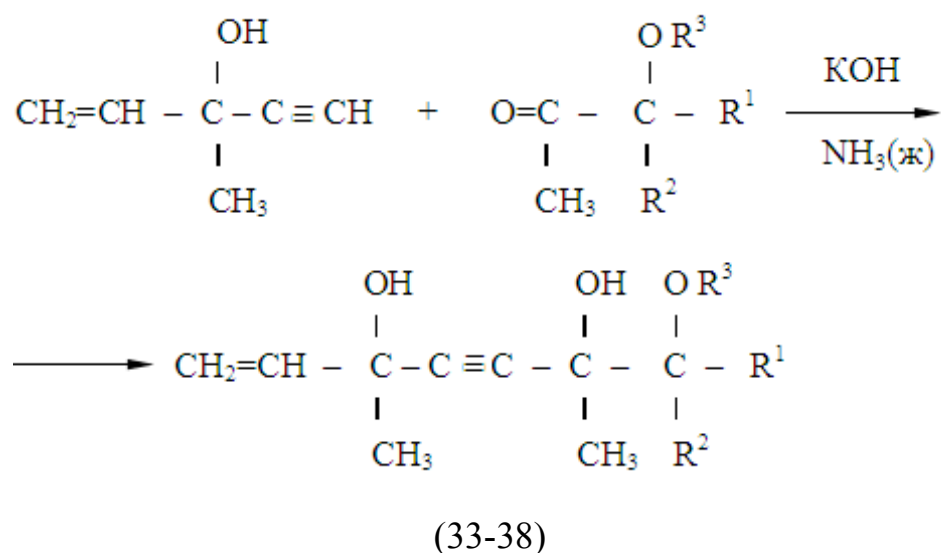


Идентификация продуктов расщепления проводилась по ИК-спектрам.

3.5. Синтез простых моноэфиров тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями

Сравнительное исследование фармакологических свойств показало, что ениновые триолы с изолированными кратными связями по желчегонной способности менее активны в сравнении с структурными аналогами с сопряженными кратными связями, но проявили выраженные седативные свойства, что стимулировало получение простых моноэфиров ениновых триолов с изолированными кратными связями [298, 299].

Ниже приведена принципиальная схема синтез простых моноэфиров тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями путём конденсации 3-метил-4-пентен-1-ин-3-ола с алкоксикетонами по схеме:



где: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$ (33);

$\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$ (34);

$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$, (35);

$\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (36);

$\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ (37);

$\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ (38);

Реакцию проводили в среде жидкого аммиака при температуре $-30 - 35^\circ\text{C}$ в присутствии порошкообразного едкого кали, количество которого взято из расчета 3-4 моль на один моль реагирующих веществ, несколько выше, чем в случае конденсации гидроксикетонов. Время реакции также увеличивалось вдвое в случае с введением в реакцию конденсации алкоксикетонов. Образование побочных продуктов не отмечено. Выход простых моноэфиров составляет 35-55%, что несколько меньше по сравнению с выходом ениновых триолов [296].

Меньшая реакционная способность алкоксикетонов в условиях реакции Фаворского, является следствием инактивирующей способности алкоксигруппы, которое экспериментально доказано в работе [198].

Состав и строение полученных соединений установлено по данным спектрального и элементного анализов. Основные физико-химические характеристики и данные элементного анализа приведены в таблице 26.

В ИК-спектрах синтезированных соединений обнаружены полосы поглощения в области $3350 - 3400 \text{ см}^{-1}$, характеризующие валентные колебания группы OH, полосы поглощения $1150 - 1180 \text{ см}^{-1}$, соответствующие колебаниям

Таблица 26. Выходы, физико-химические характеристики и данные элементного анализа простых моноэфиров ениновых триолов с изолированными кратными связями (33-38)

№ соединения	Соединение	Выход, %	Т.кип. °С(мм. рт.ст.)	n_D^{50}	Вычислено, %		Формула	Найдено, %	
					С	Н		С	Н
33	7-метокси-3,6,7-триметил-1-октен-4-ин-3,6-диол	48	138-140 (1)	1.5207	67.92	9.43	$C_{12}H_{20}O_3$	67.79	10.08
34	7-метокси-3,6,7-триметил-1-нонен-4-ин-3,6-диол	55	144-146 (1)	1.5286	69.03	9.73	$C_{13}H_{22}O_3$	68.87	9.86
35	7-этокси-3,6,7-триметил-1-октен-4-ин-3,6-диол	46	151-152 (1)	1.5172	69.03	9.73	$C_{13}H_{22}O_3$	68.82	9.84
36	7-этокси-3,6,7-триметил-1-нонен-4-ин-3,6-диол	47.5	156-157 (1)	1.5244	70.00	10.0	$C_{14}H_{24}O_3$	69.86	10.16
37	6-(1-метоксициклогексил)-3,6-диметил-1-гексен-4-ин-3,6-диол	48	182-184 (1)	1.5332	71.43	9.52	$C_{15}H_{24}O_3$	71.29	9.65
38	6-(1-этоксициклогексил)-3,6-диметил-1-гексен-4-ин-3,6-диол	35	190-194 (1)	1.5391	72.18	9.77	$C_{16}H_{26}O_3$	72.04	9.90

С-О третичных гидроксильных групп. Полосы поглощения в области 2825 – 2840 см^{-1} характеризуют колебания метоксильных и этоксильных групп. Полосы поглощения в области 2100 – 2250 см^{-1} в спектрах характеризуют колебания $-\text{C} \equiv \text{C}-$ связей, поглощение в области 1620-1640 см^{-1} относятся к валентным колебаниям $-\text{C}=\text{C}-$ связей (Рисунок 31).

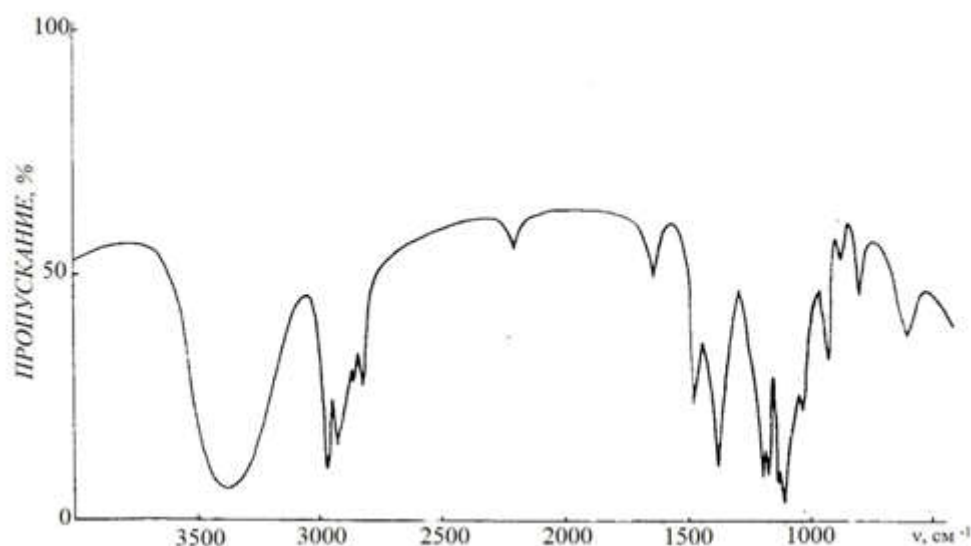
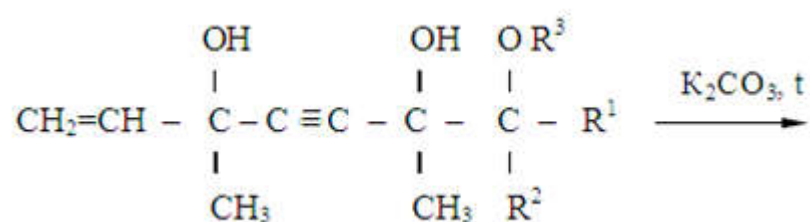
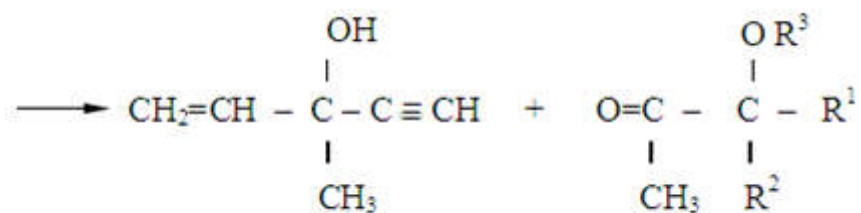


Рисунок 31. Ик-спектр: 7-метокси-3,6,7-триметил-1-октен-4-ин-3,6-диол (33)

Характерным свойством ацетиленовых, диацетиленовых и винилацетиленовых спиртов, гликолей и глицеринов является способность их распадаться при нагревании в присутствии щелочных агентов на исходные продукты, что является одним из методов доказательства их строения. С этой целью полученные соединения подвергались расщеплению при нагревании в присутствии небольшого количества поташа в слабом вакууме. Как и следовало ожидать, простые моноэфиры в этих условиях распадались на исходные продукты – ениновый спирт и алкоксикетоны:





Идентификация продуктов расщепления проводилась по ИК –спектрам.

3.6. Гидрирование тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями

Используя метод каталитического гидрирования, осуществлен синтез ранее неизвестных предельных производных ениновых триолов с изолированными кратными связями, а также выявлена зависимость фармакологической активности этих веществ от степени ненасыщенности молекулы. Также, проведенное нами исследование поведения ениновых связей в условиях реакции каталитического гидрирования на платиновом и палладиевом катализаторах связано с выявлением влияния конфигурации двойной связи на характер гидрирования этих соединений.

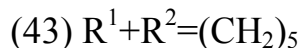
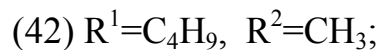
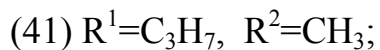
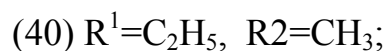
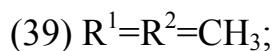
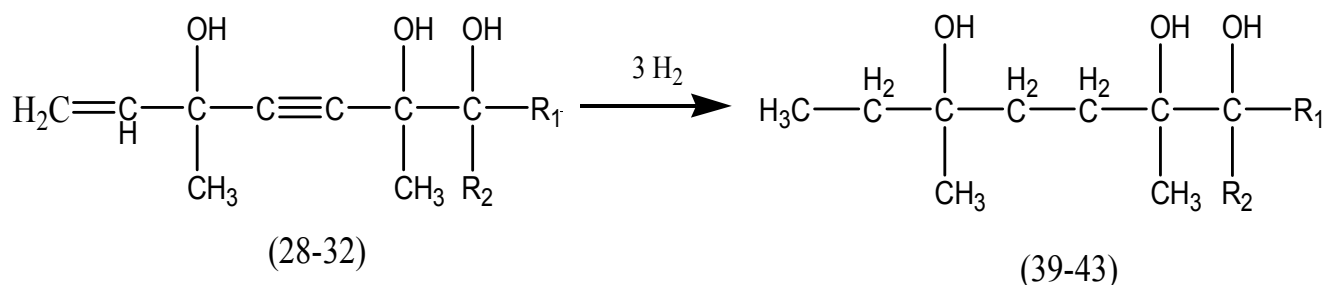
Авторами работ [197,198] было показано, что диацетиленовые триолы с сопряжёнными тройными связями и их простые моно- и диэфиры гидрируются в этих условиях с образованием предельных аналогов. С меньшей скоростью гидрируются простые моно- и диэфиры, а триэфиры на палладиевом катализаторе совсем не гидрируются.

При каталитическом гидрировании на платиновом и палладиевом катализаторах диацетиленовых триолов с изолированными тройными связями выявлено [202], что восстановление тройной связи у вторично-дитретичного триола и его простых диэфиров происходит до полного насыщения, а третичный триол и его простые диэфиры в этих условиях не гидрируются вообще. Авторы это объясняют влиянием метильной группы на адсорбцию молекулы на поверхности катализатора, в результате чего ацетиленовая связь становится

недоступной воздействию активных молекул водорода поверхности катализатора.

Ранее нами было установлено, что ениновые триолы и их простые моноэфиры, как и диацетиленовые триолы с сопряжёнными тройными связями гидрируются до насыщения с образованием предельных продуктов [264].

В результате проведенной реакции гидрирования показано, что имеется аналогия реакций гидрирования ениновых триолов с сопряжёнными кратными связями и их простых эфиров и ениновых триолов с изолированными кратными связями [302]. Установлено, что в данном случае гидрирование протекает до насыщения с образованием предельных триолов (39-43) по схеме:



При сравнении скорости гидрирования изучаемых соединений (28-32) на платиновом и палладиевом катализаторах было выявлено, что скорость гидрирования на обоих катализаторах незначительно отличается, с некоторым преобладанием на платиновом катализаторе. Избирательность гидрирования мы выяснили после поглощения каждого моля водорода путем качественной тонкослойной хроматографии на закрепленном гипсом силикагеле. Результат контроля показал, что ни на каком из этапов гидрирования не наблюдалось избирательного гидрирования, а на хроматографической пластине проявляются смеси различных веществ.

Особенность гидрирования ениновых триолов значительно конкретно не изучалась, и разъяснение наблюдений требует более подробного каталитического и кинетического исследования.

Состав полученных соединений (39-43) подтверждён элементным анализом, строение ИК-спектрами. В ИК-спектрах отсутствуют поглощения, характерные для тройной ($2100-2250\text{ см}^{-1}$) и двойной ($1620-1640\text{ см}^{-1}$) связей. (Рисунок 32). Основные физико-химические константы полученных соединений приведены в таблице 27.

3.7. Исследование спектральных проявлений водородных связей в тритретичных ениновых триолах с изолированными кратными связями.

Сtereoхимия полифункциональных производных ацетиленового, енинового и диацетиленового рядов определяется особенностью строения составляющих их кратных связей, а также при наличии донорно-акцепторных групп внутримолекулярными связями.

Проявляемая органическими молекулами биологическая активность, определяется не только физическими и химическими свойствами веществ, но и их пространственным строением.

Данный раздел работы посвящен изучению ИК-спектрального проявления водородных связей в ениновых триолах с кратными связями общей формулы:

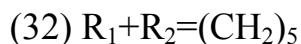
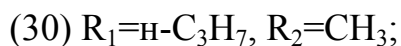
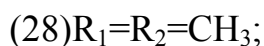
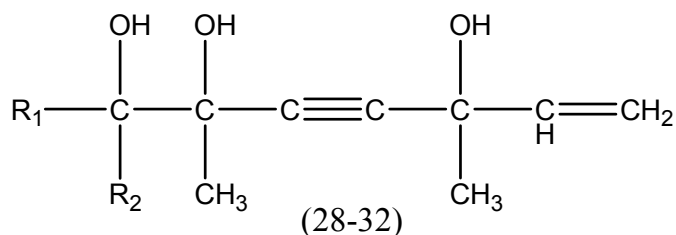
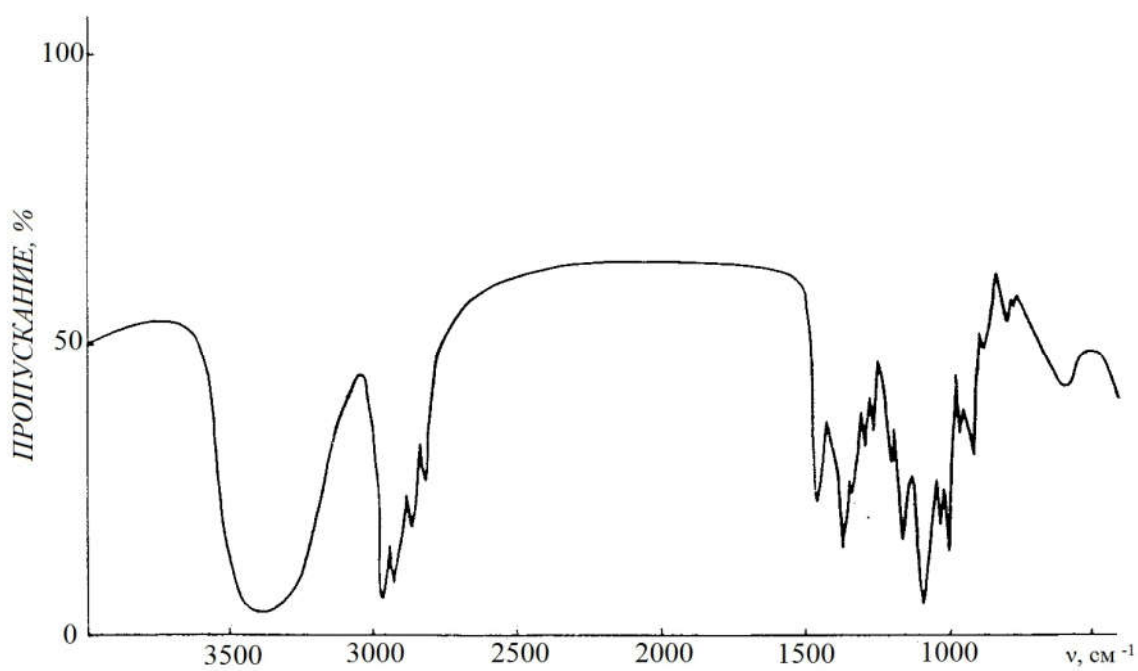
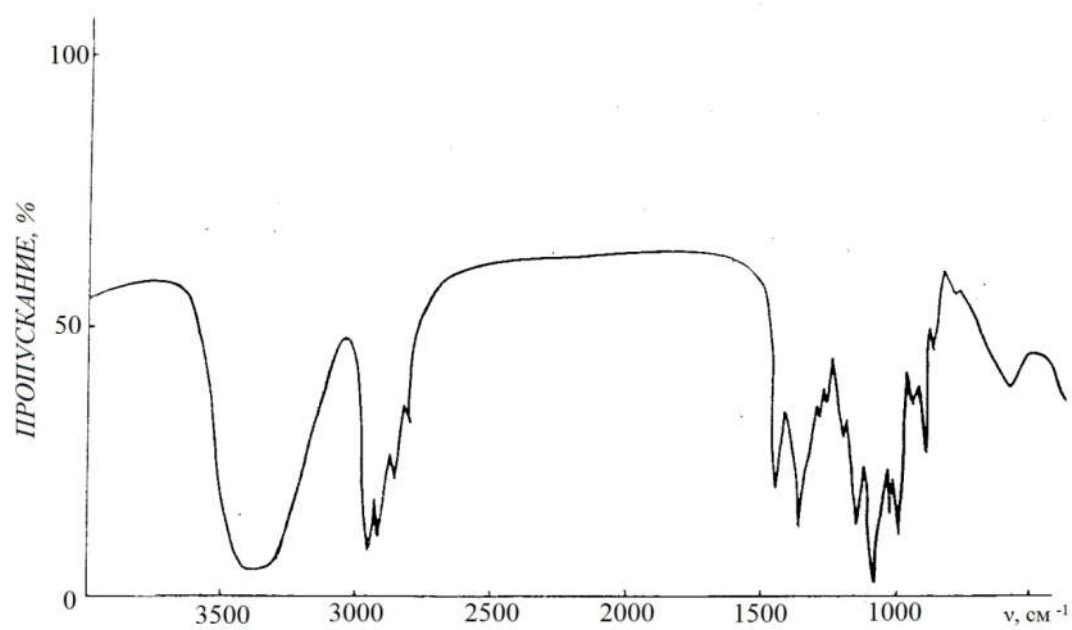


Таблица 27. Выходы, физико-химические характеристики и данные
элементного анализа продуктов гидрирования тритретичных ениновых
триолов с изолированными кратными связями

№ Соед.	Соединение	Выход %	Т.кип.°С (мм.рт.ст.)	n _D ⁵⁰	Вычислено, %		Формула	Найдено, %	
					С	Н		С	Н
39	2,3,6-триметиллоктан-2,3,6-триол	78	134-136 (1)	1.4652	64,70	11,76	C ₁₁ H ₂₄ O ₃	64,58	11,84
40	3,4,7-триметилнонан-3,4,7-триол	81	140-142 (1)	1.4766	66,05	11,92	C ₁₂ H ₂₆ O ₃	65,95	11,98
41	3,6,7-триметилдекан-3,6,7-триол	79	147-149 (1)	1.4808	67,24	12,06	C ₁₃ H ₂₈ O ₃	67,14	12,13
42	3,6,7-триметилундекан-3,6,7-триол	68	154-156 (1)	1.4912	68,29	12,19	C ₁₄ H ₃₀ O ₃	68,18	12,28
43	6-(1-гидроксициклогексил)-гексан-3,6-диол	64	165-167 (1)	1.5073	68,85	11,47	C ₁₄ H ₂₈ O ₃	68,75	11,55



(a)



(б)

Рисунок 32. (а) ИК- спектр 2,3,6-триметилоктан-2,3,6-триол (39)

(б) ИК-спектр 6-(1-гидроксициклогексил)-гексан-3,6-диол (43)

ИК-спектры данных соединений изучались в растворе CCl_4 и в их естественном жидком состоянии в кювете из CaF_2 в слое 12-15 мкм на спектрометре UR-20 в области $2600\text{--}4000\text{ см}^{-1}$.

В спектре растворов всех соединений при концентрации 0,02 моль/л в CCl_4 наблюдаются три полосы поглощения с максимумами в областях $3385\text{--}3410$, $3572\text{--}3578$ и $3608\text{--}3620\text{ см}^{-1}$. Понижение концентрации раствора приводит к снижению интенсивности полос в области $3385\text{--}3410\text{ см}^{-1}$ и далее к их последующему исчезновению. Это позволяет отнести данное поглощение за счёт гидроксильных групп, участвующих в образовании междумолекулярной водородной связи [300, 301].

При концентрации 0,0004 моль/л в исследуемых соединениях практически отсутствуют междумолекулярные взаимодействия, а в спектрах наблюдается две полосы поглощения – $3572\text{--}3578\text{ см}^{-1}$ с плечом в области $3560\text{--}3578\text{ см}^{-1}$ и $3608\text{--}3620\text{ см}^{-1}$. Поглощения в области $3572\text{--}3578\text{ см}^{-1}$ указывает на существование внутримолекулярной водородной связи, а полосы поглощения в области $3608\text{--}3620\text{ см}^{-1}$ относятся к свободным гидроксильным группам, что согласуется с литературными данными (Рисунок 33., Таблица 28.).

В изученных нами соединениях тройная связь вносит существенную корреляцию на взаимодействие между гидроксильными группами, при которой невозможно образование внутримолекулярной водородной связи между любыми из имеющих ОН-групп. Очевидно, что внутримолекулярное взаимодействие между ОН-группами в ениновых триолах аналогично взаимодействию в $\alpha, \beta, \varepsilon$ – триолах ацетиленового ряда. В исследуемых соединениях расстояние $\text{ОН} \cdots \text{О}$ между $\alpha - \beta$ – гидроксильными группами составляет 0,18 нм. Известно, что максимальное расстояние при котором возможно образование водородных связей равно 0,28 нм. Следовательно, расстояние $\text{ОН} \cdots \text{О}$ между $\alpha -$ и $\beta -$ гидроксильными группами в ениновых триолах является достаточным для образования водородных связей.

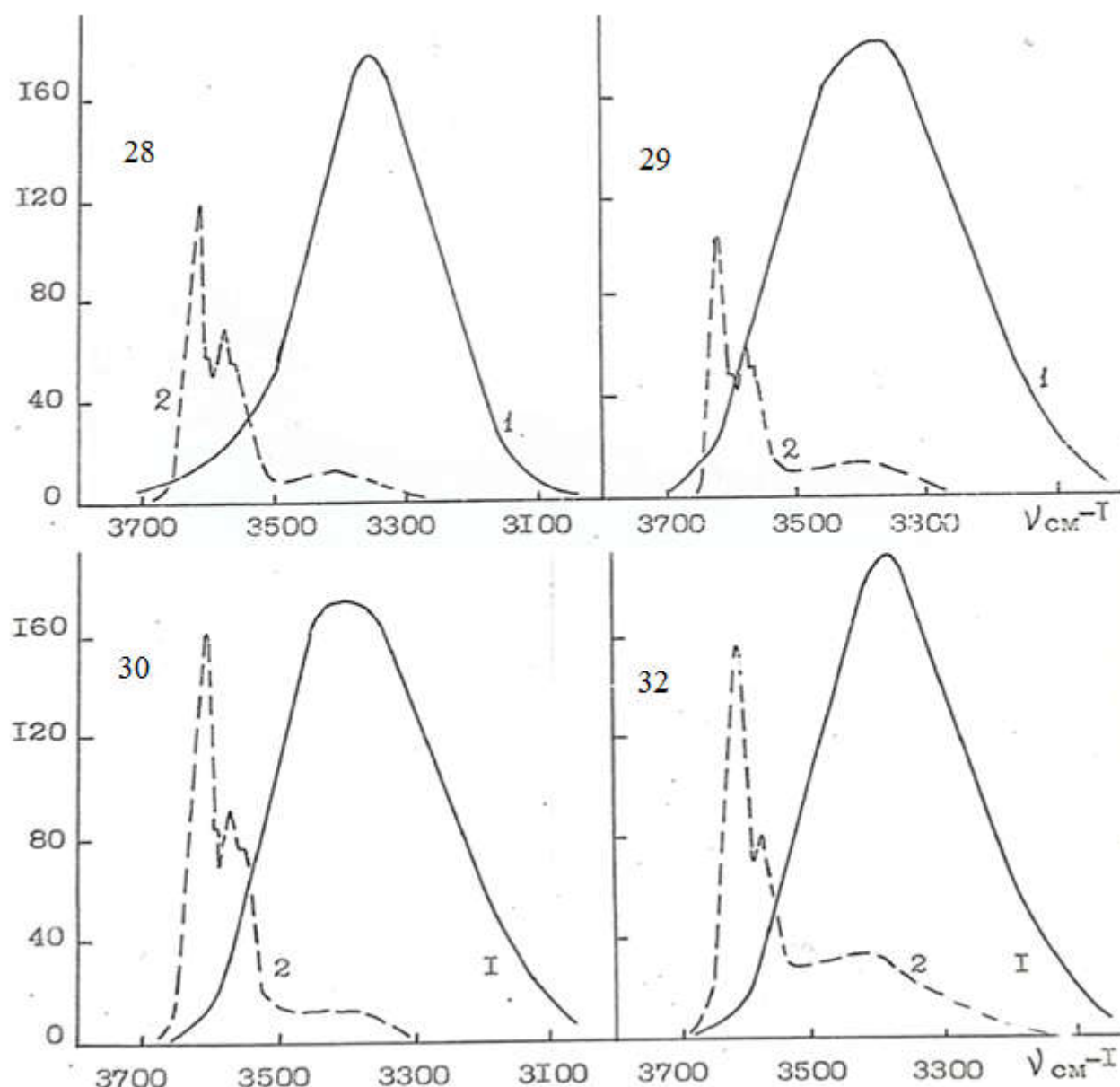


Рисунок 33. Ик-спектры поглощения ениновых триолов с изолированными кратными связями. (28-30, 32). 1- В естественном агрегатном состоянии, 2- в растворе CCl_4 при $C=0,0004$ моль/литр.

Подсчёт длины связи $\text{OH}\cdots\text{O}$ между вицинальными гидроксилами в случае, когда азимутальный угол φ между двумя соседними связями C-O равен 0, даёт исходя из аддитивных величин длин и углов связей величину, равную 0,18 нм. В этом случае взаимодействие должно было бы быть максимальным, однако, небольшая величина $\Delta\nu_{\text{OH}} = 30 - 45 \text{ см}^{-1}$ свидетельствует не в пользу максимального взаимодействия и очевидно, подчиняется закономерностям, которые наблюдались

Таблица 28. ИК—спектральные характеристики полос валентных колебаний
ОН-групп ениновых триолов с изолированными кратными связями

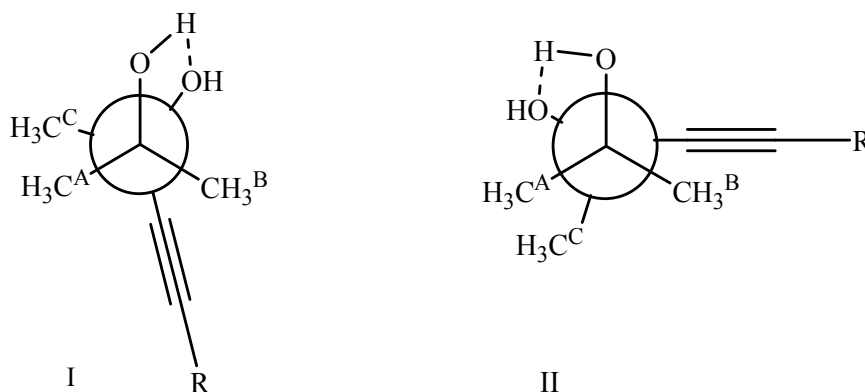
№	Соединение	ν макс. см ⁻¹			$\Delta\nu$, см ⁻¹ , МВС	$\Delta\nu$, см ⁻¹ , ВВС	$\Delta\nu$, 1/2 см ⁻¹ , ВВС	$\Delta\nu$, 1/2 см ⁻¹ , своб. (мон.)
		в естественном виде	В растворе CCl ₄ , C=0,0004 м/л					
			ВВС	своб.				
28	6,7-диметил-1-октен-4-ин- 3,6,7-триол	3345	3570 3565 3600	3615	265	45 50 15	45,5	24,5
29	6,7-диметил-1-нонен-4-ин- 3,6,7-триол	3365	3570 3565 3600	3610	245	40 55 10	45	23,5
30	6,7-диметил-1-декен-4-ин- 3,6,7-триол	3375	3570 3565 3605	3620	240	50 55 15	45,43	24
32	6-(1-оксицикло-гексил)-1- гептен -4-ин-3,6-диол	3370	3575	3610	240	35	43,5	25,5

Методика синтеза и спектры ПМР этих аминокликолей ацетиленового ряда приведены в работе [224].

В качестве теста на ВВС использована магнитная неэквивалентность геминальных метильных групп ($\Delta\nu_{\text{CH}_3^{\text{A}},\text{CH}_3^{\text{B}}}$) в спектрах ПМР, находящихся вблизи атома углерода, одним из заместителей которого является магнитоанизотропная ацетиленовая связь.

ВВС вносит существенный вклад в наблюдаемую магнитную неэквивалентность метильных групп, доказательством чего служит прямая зависимость $\Delta\nu$ от полярности (диэлектрической постоянной) растворителя и температуры. В полярных растворителях, где имеется вероятность частичного разрыва ВВС $\Delta\nu_{\text{CH}_3^{\text{A}},\text{CH}_3^{\text{B}}}$ меньше чем в неполярных.

Аномально высокое значение $\Delta\nu_{\text{CH}_3^{\text{A}},\text{CH}_3^{\text{B}}}$ возникает в скошенных конформациях в результате магнитоанизотропного влияния ацетиленовой связи на одну из метильных групп (CH_3^{B}), как показано ниже в Ньюменовских проекциях I и II, допускающих образование ВВС между соседними ОН группами:



Имеющаяся возможность расчета анизотропных химических сдвигов метильных групп, которые возникают под воздействием ацетиленовой связи, позволяет получить расчетное $\Delta\delta$ при сравнении с наблюдаемым в спектре ПМР $\Delta\nu$ метильных групп, и соответственно сделать выводы о пространственном расположении групп. Необходимые для расчета анизотропного химического сдвига параметры нами были получены как на основе схематического расположения групп, выполненного по известным значениям углов и межатомных расстояний, а также по молекулярным моделям [303, 304].

На рисунке 34 представлено графическое изображение конформации, соответствующей структурному фрагменту, включающему C^1-C^2 атомы углерода выполненное с учетом валентных углов и межатомных расстояний в аминокликолях. На основе измерений R и θ в заслоненной конформации, можно вычислить, что для CH_3^B будет иметь место дезэкранирование до 1,1 м.д., а для CH_3^A экранирование до 0,2 м.д. Эти значения, а также разность химических сдвигов CH_3^A и CH_3^B , рассчитанная на основе анизотропных химических сдвигов, значительно превосходят наблюдаемую в спектрах ПМР $\Delta\nu_{CH_3^A, CH_3^B} = 0,2$ м.д. Последующие измерения θ и R при значении φ от 0° до 60° на молекулярных моделях и расчет на их основе анизотропного химического сдвига, позволит получить графическую зависимость $\Delta\delta_{CH_3^A}$ и CH_3^B от угла φ .

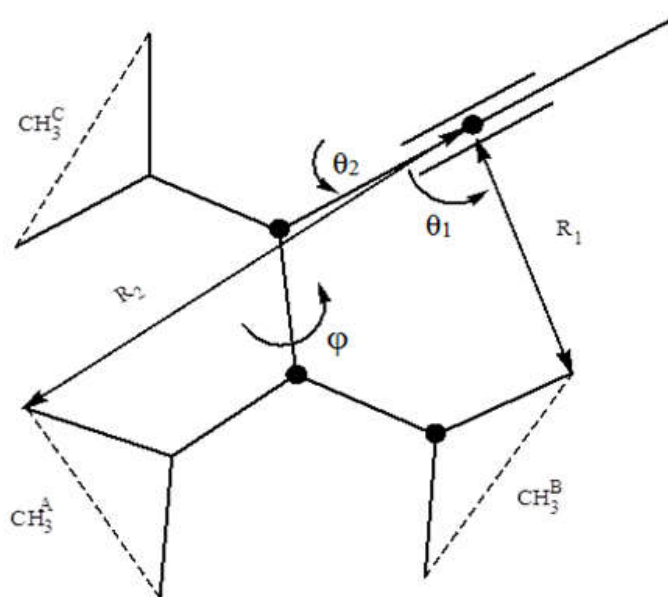


Рисунок 34. Схематическое расположение групп в плоскости, выполненное с учетом межатомных расстояний и валентных углов в ацетиленовых аминокликолях.

На основе этой модели, полуэмпирическим методом по уравнению Мак Коннела [280] был рассчитан анизотропный химический сдвиг ($\Delta\delta$) и разность химических сдвигов метильных групп $\Delta\nu_{CH_3^A, CH_3^B}$.

Для CH_3^B наблюдается высокая чувствительность химического сдвига к изменению пространственного расположения метильной группы относительно

ацетиленовой связи. При этом происходит изменение θ и R , которые представлены в таблице 29.

Таблица 29. Расчетный сдвиг метильных групп CH_3^A и CH_3^B

φ	$R_{\text{CH}_3^B}$	$\theta_{\text{CH}_3^B}$	$R_{\text{CH}_3^A}$	$\theta_{\text{CH}_3^A}$	$\Delta\delta_{\text{CH}_3^B}$	$\Delta\delta_{\text{CH}_3^A}$	$^{*)}\Delta\nu_{\text{CH}_3^A, \text{CH}_3^B}$
0	1.91	78	4.63	3	-1.13	0.187	1.32
10	1.96	71	4.60	4	-0.805	0.190	0.99
20	2.05	68	4.56	9	-0.627	0.188	0.82
30	2.16	64	4.50	15	-0.390	0.184	0.57
40	2.33	58	4.36	20	-0.116	0.185	0.30
50	2.80	50	4.13	26	0.101	0.188	0.08
60	2.93	45	4.06	28	0.180	0.186	0.006

$$^{*)}\Delta\nu_{\text{CH}_3^A, \text{CH}_3^B} = \Delta\delta_{\text{CH}_3^A} - \Delta\delta_{\text{CH}_3^B}$$

Для CH_3^A во всем интервале измерений наблюдается монотонное падение экранирования. Вычислив разность анизотропных химических сдвигов можно на основе спектров ПМР сделать заключение, что в случае исследованных вицинальных систем реализуется преимущественно гош-конформация, а значения φ могут быть между $60^\circ > \varphi > 50^\circ$.

Два фактора, которые могут быть приняты во внимание в связи с рассмотрением анизотропных взаимодействий – влияние анизотропии сигма связей $\text{C}^2\text{-OH}$ и $\text{C}^2\text{-CH}_3^C$.

В первом случае, в конформации I воздействию магнитных полей связи $\text{C}^2\text{-OH}$ подвержена CH_3^B группа, а в конформации II – CH_3^A . По-видимому, взаимный переход от конформации I к II намного быстрее, чем шкала ЯМР. В связи с чем, влияние анизотропии связи $\text{C}^2\text{-OH}$ на CH_3^A и CH_3^B не оказывает влияние на $\Delta\delta$ этих групп. Если рассматривать влияние $\text{C}^2\text{-CH}_3$ связи на химические сдвиги геминальных групп, то следует ожидать действие дополнительных магнитных полей только на CH_3^A группу. Расчетное изменение химических сдвигов CH_3^A , вызванных анизотропией связи $\text{C}^2\text{-CH}_3^A$ показывает, что этим влиянием можно

пренебречь. Таким образом, комплексное рассмотрение магнитных эффектов всех этих групп показывает, что основным фактором, ответственным за различие геминальных метильных групп CH_3^A и CH_3^B , является их пространственная ориентация относительно ацетиленовой связи, обладающей большой магнитной анизотропией, в условиях ограниченной конформационной свободы, вызванной наличием ВВС между вицинальными ОН группами.

На рисунке 35 представлена зависимость рассчитанных значений анизотропного химического сдвига $\Delta\delta$ каждой из геминальных метильных групп от величины углов θ_1 и θ_2 образованных прямой, исходящей из центра ацетиленовой связи до края сферы, ограниченной протонами этих групп.

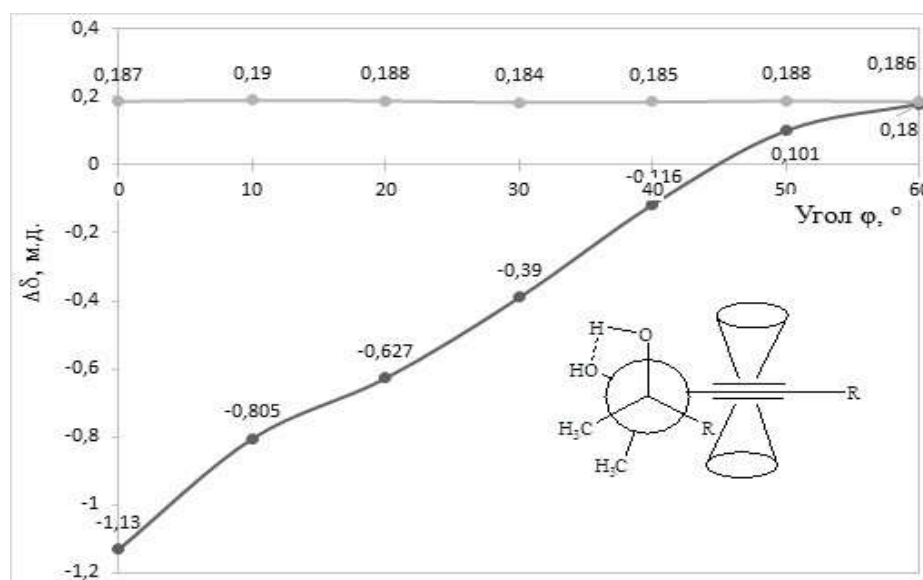


Рисунок 35. Зависимость расчетного химического сдвига геминальных метильных групп от угла ϕ . Верхняя кривая соответствует группе CH_3^A , а нижняя $-\text{CH}_3^B$.

Из представленной зависимости (Рисунок 35.) следует, что разность анизотропных химических сдвигов метильных групп может достигать величины свыше 1.1 м.д. Такая ситуация может возникнуть в гипотетической заслоненной конформации. В нашем случае, наблюдаемая в спектрах ПМР величина $\Delta\nu_{\text{CH}_3^A, \text{CH}_3^B}$ составляет 0.1 м.д., что исходя из представленной на рисунке 35 зависимости соответствует преимущественно гош- конформации, а значения ϕ находится в пределах $55^\circ - 60^\circ$.

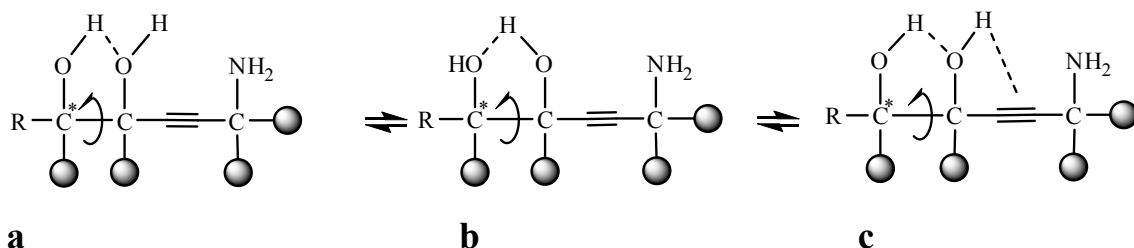
По молекулярным моделям измерены расстояния между образующими ВВС донорно-акцепторными группами. В заслоненной конформации, эти группы сближены на расстояние до $1.6\text{\AA}$, при 30° это расстояние равно $1.8\text{\AA}$, а при 60° – $2.0\text{\AA}$.

Такая ситуация характерна для не замещенных систем. В случае аминокликолей близость метильных групп CH_3^{A} и CH_3^{B} (с учетом Ван-дер-Вальсовых радиусов) должна привести к их взаимному удалению, что является основной причиной перехода к гош-конформации.

Совершенствование программного обеспечения для расчетов применительно к квантовой химии, позволяет получить дополнительную информацию о конформационном состоянии молекул.

Для получения более полной информации о конформационном состоянии ацетиленовых аминокгликолей проведен расчет минимума энергии и угловое распределение в этих структурах с использованием гибридного метода теории функционала плотности DFT/B3LYP (Becke, Lee, Yang, Parr) с базисами 3-21 G программы «Gaussian» [305, 306].

В модельных структурах 44-47, на основе которых проведен расчет минимума энергии и угловое распределение, один из заместителей, обозначенный как R последовательно замещается на атом водорода и алкильные радикалы: R=H 44a, 44b, 44c; CH₃ 45a, 45b, 45c; C₂H₅ 46a, 46b, 46c; C₃H₇ 47a, 47b, 47c, что позволяет оценить влияние эффективного объема заместителя на конформационную и энергетическую стабильность аминокликолей.



R= H **44a, 44b, 44c**; CH₃ **45a, 45b, 45c**; C₂H₅ **46a, 46b, 46c**; C₃H₇ **47a, 47b, 47c**;

Помимо этого, в каждой из представленных выше конформаций **a,b** и **c** имеется вероятность образования ВВС между ОН группами, а также одной из ОН групп с электроноизбыточной ацетиленовой связью.

Влияние ВВС на энергетику молекулы и вращение по углерод-углеродной связи гликолевого фрагмента является предметом квантовохимических расчетов. Полученные расчетные данные по минимуму энергии молекул и угловому распределению представлены в таблице 30.

Таблица 30 Расчетные значения минимальной энергии ($E_{\min.}$) и угла (φ) ацетиленовых аминокликолей

Соединения (№)	Физические характеристики	Возможные конформации аминокликолей 44-47		
		a	b	c
44	$\varphi, ^\circ$	55.26	54.03	55.24
	$E_{\min.}, \text{кДж/моль}$	-1448.58	-1448.58	-1448.58
45	$\varphi, ^\circ$	56.36	54.31	56.34
	$E_{\min.}, \text{кДж/моль}$	-1550.51	-1550.51	-1550.51
46	$\varphi, ^\circ$	56.16	54.60	56.17
	$E_{\min.}, \text{кДж/моль}$	-1652.42	-1652.43	-1652.42
47	$\varphi, ^\circ$	56.14	54.62	56.17
	$E_{\min.}, \text{кДж/моль}$	-1754.34	-1754.35	-1754.34

Как следует из данных, представленных в таблице 30 «утяжеление» молекулы аминокликолей 44-47, т.е. введение в молекулу алкильной группы, отличающейся от предыдущей на метиленовую группу, приводит к повышению $E_{\min}$ как это представлено на рисунке 36.

Заметная чувствительность угла φ от размера углеводородного радикала проявляется только при введении первой метиленовой группы, т.е. при переходе от метильного к этильному радикалам. При рассмотрении конформации **a**, **b** и **c** представленных выше, то конформация **a** заметно большее влияние заместителя на угол φ . Для конформации **c** отмечено близкое к прямолинейному увеличение угла φ в зависимости от «тяжести» радикала (Рисунок 36).

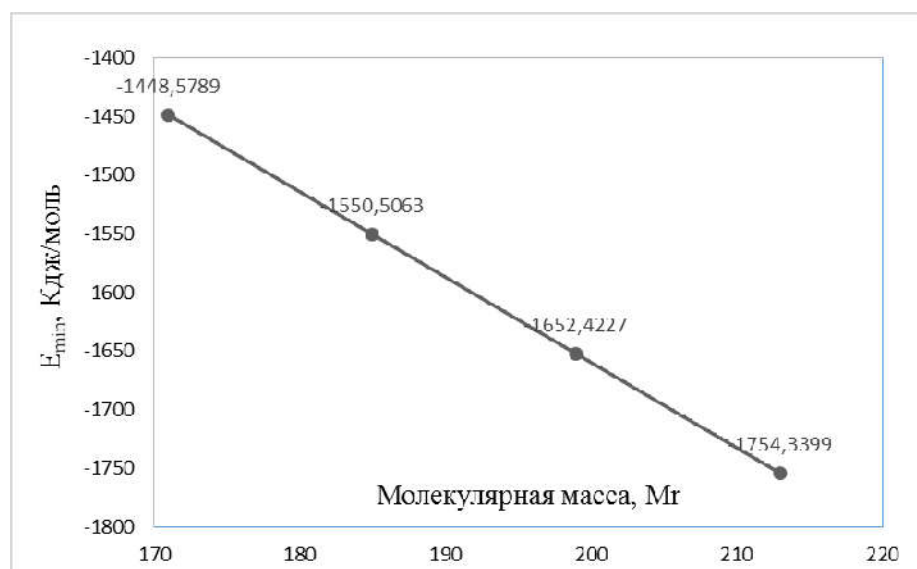


Рисунок 36. Изменение энергии устойчивости молекул в зависимости от «утяжеления» алкильной группы (R) аминокгликолей на примере соединений (44-47a).

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ КЕТОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ В РЕАКЦИЯХ С АЦЕТИЛЕНОВЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

4.1. Взаимодействие кетонов и гидроксикетонов с алкилтиоацетиленовыми спиртами

4.1.1. Синтез дитретичных алкилтиоацетиленовых гликолей

В настоящее время в области химии ацетиленовых соединений разработаны способы синтеза поли- и гетерофункциональных соединений ацетиленового, диацетиленового и винилацетиленового ряда. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества обладающие различными фармакологическими свойствами [1-4]. Однако в литературе отсутствуют данные по синтезу серосодержащих гликолей и триолов ацетиленового ряда и их производных. Эти виды соединений по существу представляют новый класс химии гетерофункциональных производных ацетиленового ряда.

Серосодержащие гликоли ацетиленового ряда, на наш взгляд, представляют

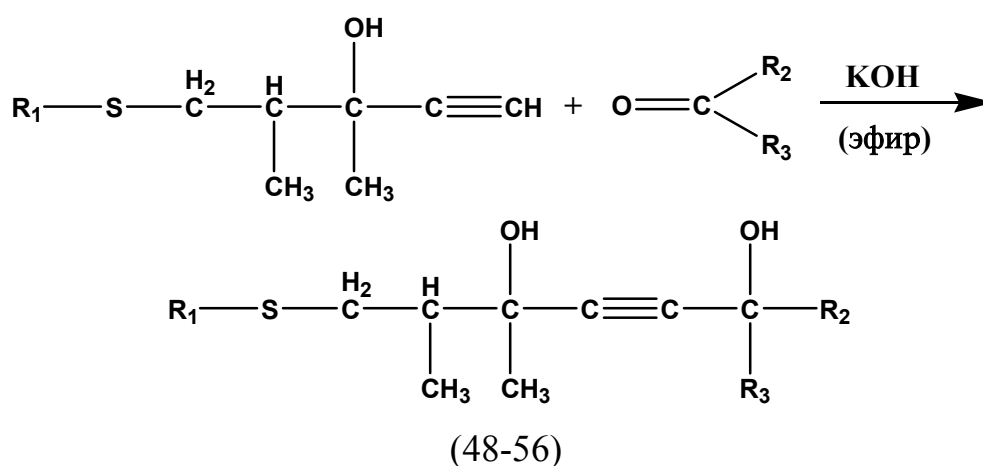
интерес с теоретической точки зрения, так как атом серы по электронному строению внешней оболочки является аналогом кислорода, однако, по электроотрицательности заметно уступает кислороду. Известно, так же, что гетерофункциональные соединения, имеющие в своем составе атом серы, обладают хорошей способностью к комплексообразованию с биогенными металлами.

При планировании синтеза новых лекарственных средств, следует иметь ввиду, что способность к комплексообразованию исследуемого соединения с субстратом, является положительным фактором.

В дополнении к указанным выше свойствам серосодержащих соединений, наличие в структуре электроноизбыточной ацетиленовой группы может в значительной мере влиять на биологическую активность исследуемых субстанций.

В настоящем этапе работы представлены результаты исследования по синтезу серосодержащих гликолей ацетиленового ряда, в структуре которых совместно присутствует алкилтио- и ацетиленовая группы [307, 308].

Синтез алкилтиоацетиленовых гликолей осуществлён путём конденсации ацетиленовых карбинолов, содержащих алкилтиогруппу с алифатическими кетонами в условиях реакции Фаворского:



$\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{CH}_3$, (48);

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}_3 = \text{CH}_3$, (49);

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5$, (50);

$\text{R}_1 = \text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{CH}_3$, (51);

$\text{R}_1 = \text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}_3 = \text{CH}_3$, (52);

$\text{R}_1 = \text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5$, (53);

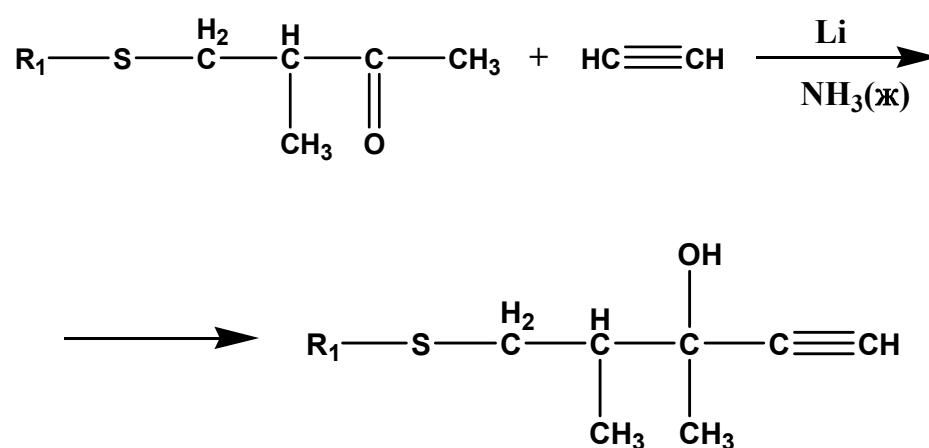
$R_1 = \text{н-C}_4\text{H}_9$, $R_2=R_3 = \text{CH}_3$, (54);

$R_1 = \text{н-C}_4\text{H}_9$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_3 = \text{CH}_3$, (55);

$R_1 = \text{н-C}_4\text{H}_9$, $R_2=R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$, (56);

Реакцию проводили в среде абсолютного диэтилового эфира при температуре $-(6-8)^\circ\text{C}$ в присутствии порошкообразного едкого кали, количество которого взято из расчёта 2-3 моль на один моль реагирующих веществ. Выход алкилтиоацетиленовых гликолей составляет 65-75 %.

В этой реакции в качестве ацетиленового компонента использовали алкилтиоацетиленовые спирты полученные в соответствии работы [252] конденсацией алкилтиокетона с ацетиленидом лития в жидком аммиаке:



$R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{н-C}_3\text{H}_7$, $\text{н-C}_4\text{H}_9$;

Состав и строение полученных алкилтиоацетиленовых гликолей установлен на основе спектральных данных и элементного анализа. Данные по физико-химическим характеристикам и данные элементного анализа приведены в таблице 31.

В ИК-спектрах всех синтезированных соединений обнаружены полосы поглощения в области $3340-3400\text{ см}^{-1}$, характеризующие валентные колебания группы OH, полосы поглощения $1140-1190\text{ см}^{-1}$, соответствующие колебаниям C—O третичных гидроксильных групп. Полосы поглощения в области $2100-2240\text{ см}^{-1}$ в спектрах характеризуют колебания $-\text{C}\equiv\text{C}-$ связей, слабые поглощения в области $570-650\text{ см}^{-1}$ относятся к колебаниям RS— связей.

Таблица 31. Физико-химические свойства алкилтиоацетиленовых гликолей (48-56)

№ Соед.	Название соединения	Выход, %	Т _{кип.} , °C (мм.рт.ст.)	n _D ⁵⁰	Вычислено, %			Формула	Найдено, %		
					С	Н	С		С	Н	С
48	7-этилтио-2,5,6-триметил-3-гептин-2,5-диол	72	110 (2)	1.4972	62.61	9.56	13.91	C ₁₂ H ₂₂ O ₂ S	62.47	9.70	13.77
49	8-этилтио-3,6,7-триметил-4-октин-3,6-диол	75	118 (2)	1.4987	63.93	9.84	13.11	C ₁₃ H ₂₄ O ₂ S	63.78	10.01	12.96
50	8-этилтио-6,7-диметил-3-этил-4-октин-3,6-диол	70	128 (2)	1.4996	65.12	10.08	12.40	C ₁₄ H ₂₆ O ₂ S	64.95	10.24	12.27
51	7-н-пропилтио-2,5,6-триметил-3-гептин-2,5-диол	66	116 (2)	1.5024	63.93	9.84	13.11	C ₁₃ H ₂₄ O ₂ S	63.69	10.06	12.96
52	8-н-пропилтио-3,6,7-триметил-4-октин-3,6-диол	69	123 (2)	1.5077	65.12	10.08	12.40	C ₁₄ H ₂₆ O ₂ S	64.87	10.31	12.24

Продолжение таблицы 31.

№ Соед.	Название соединения	Выход, %	T _{кип.} , °C (мм.рт.ст.)	n _D ²⁰	Вычислено, %			Формула	Найдено, %		
					C	H	S		C	H	S
53	8-н-пропилтио-6,7-диметил-3-этил-4-октин-3,6-диол	64	131 (2)	1.5106	66.12	10.29	11.76	C ₁₅ H ₂₈ O ₂ S	65.95	10.47	11.59
54	7-н-бутилтио-2,5,6-триметил-3-гептин-2,5-диол	63	137 (2)	1.5114	65.12	10.08	12.40	C ₁₄ H ₂₆ O ₂ S	64.91	10.29	12.22
55	8-н-бутилтио-3,6,7-триметил-4-октин-3,6-диол	68	144 (2)	1.5148	66.12	10.29	11.76	C ₁₅ H ₂₈ O ₂ S	65.88	10.51	11.61
56	8-н-бутилтио-6,7-диметил-3-этил-4-октин-3,6-диол	65	141 (1)	1.5176	67.13	10.49	11.19	C ₁₆ H ₃₀ O ₂ S	66.94	10.64	11.03

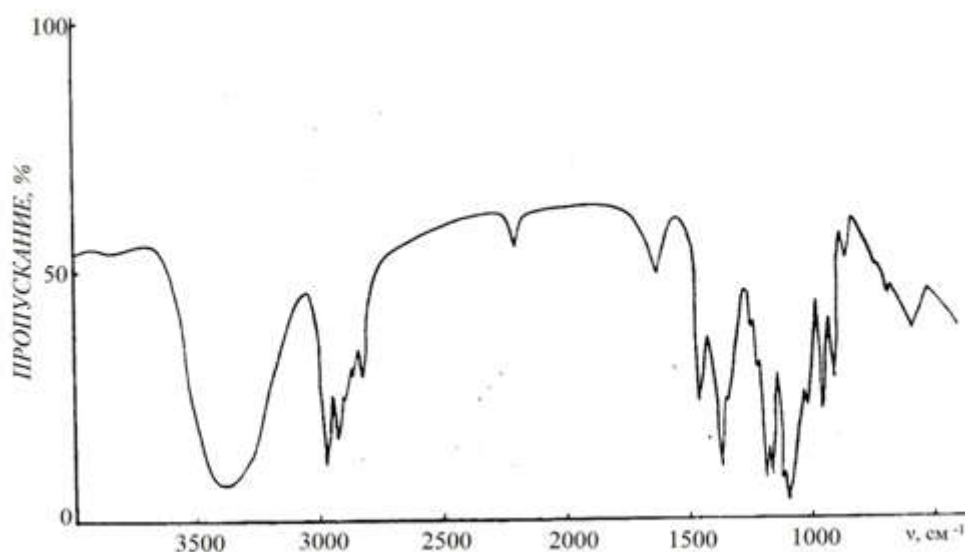
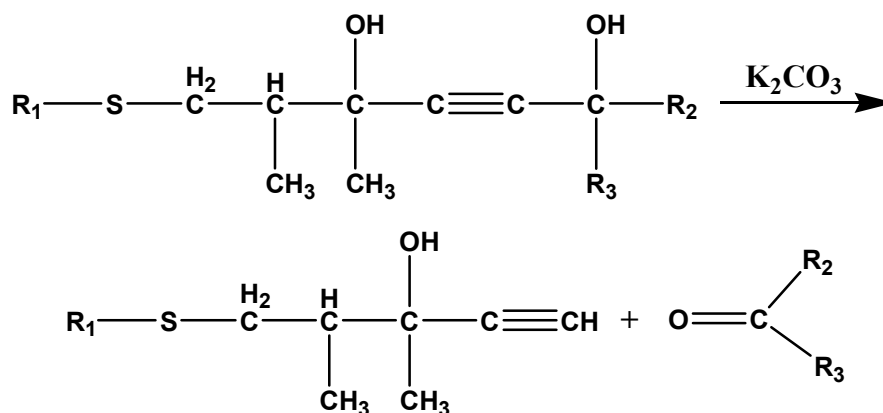


Рисунок 37 ИК-спектр 8-этилтио-6,7-диметил-3-этил-4-октин-3,6-диол (50)

Одним из характерных свойств ацетиленовых спиртов, гликолей и триолов является способность их распадаться при нагревании в присутствии щелочных агентов на исходные продукты, что является одним из методов доказательства их строения. С этой целью полученные соединения подвергались расщеплению при нагревании в присутствии небольшого количества поташа в слабом вакууме.

Как и следовало ожидать, в этих условиях алкилтиоацетиленовые гликоли распались на исходные продукты— алкилтиоацетиленовый спирт и кетон:



Идентификация продуктов расщепления проводилась по ИК-спектрам продуктов расщепления.

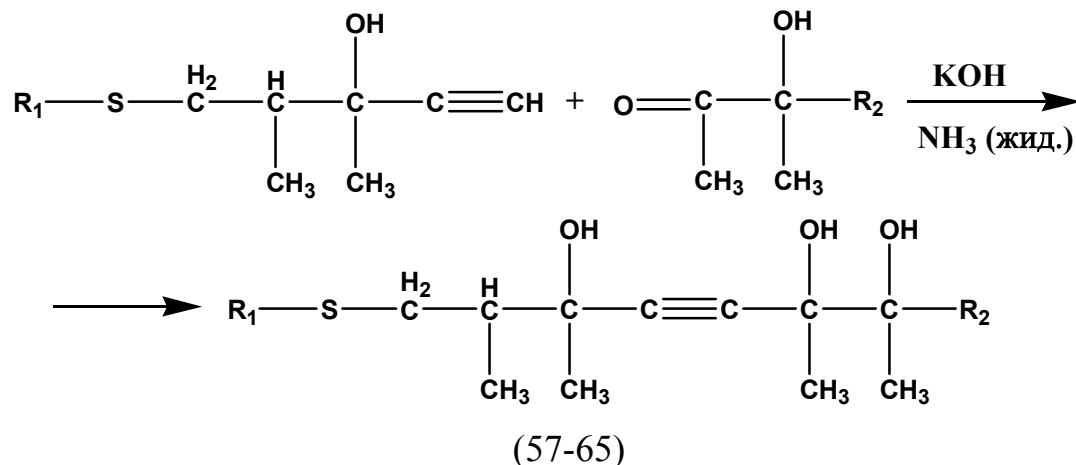
Фармакологические исследования алкилтиоацетиленовых гликолей

показали, что они обладают антибактериальными свойствами и эффективно действуют на патогенные штаммы золотистого стафилококка, стрептококка, палочки сине-зелёного гноя, дизентерийных микробов энтеропатогенной кишечной палочки и сальмонеллы паратифа «В» и вульганного протей.

4.1.2. Синтез тритретичных алкилтиоацетиленовых триолов.

В продолжении исследований по разработке способа синтеза новых ранее неизвестных в литературе представителей серосодержащих гетерофункциональных производных триолов ацетиленового ряда нами разработан способ получения алкилтиоацетиленовых триолов ацетиленового ряда и изыскание на их основе новых фармакологических активных соединений.

Синтез тритретичных алкилтиоацетиленовых триолов осуществлён конденсацией алкилтиоацетиленовых карбинолов соответственно с гидроксикетонами по реакции Фаворского:



$\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ (57);

$\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{H-C}_3\text{H}_7$ (59);

$\text{R}_1 = \text{H-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$, (61);

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H-C}_3\text{H}_7$, (63);

$\text{R}_1 = \text{H-C}_4\text{H}_9$, $\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, (65);

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, (58);

$\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{H-C}_4\text{H}_9$, (60);

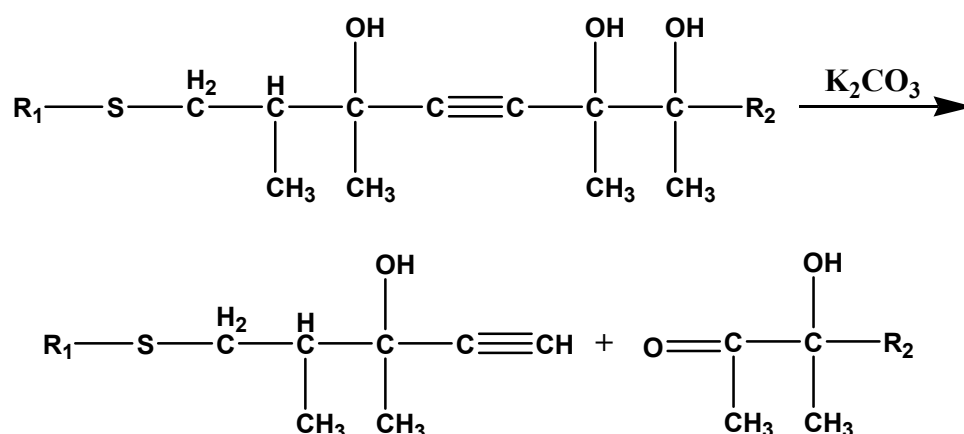
$\text{R}_1 = \text{H-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, (62);

$\text{R}_1 = \text{H-C}_4\text{H}_9$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$, (64);

Реакцию проводили в среде жидкого аммиака при температуре $-(30-35)^{\circ}\text{C}$ в присутствии порошкообразного едкого кали, количество которого брали из расчета 2-3 моля на один моль реагирующих веществ [309].

Выход алкилтиоацетиленовых триолов составляет 55-70%. При проведении реакции конденсации в условиях реакции Фаворского в среде абсолютного диэтилового эфира при $-(5-8)^{\circ}\text{C}$ данная конденсация не имеет места. Возможно, определенную роль в успешном завершении реакции играет высокая полярность среды за счет аммиака в образовании переходного состояния.

Состав и строение полученных соединений установлены на основе спектральных данных, элементного анализа и проведением обратной реакции Фаворского, при которой алилтиоацетиленовые триолы распадались на исходные вещества:



Физико-химические параметры синтезированных триолов и приведены в таблице 32.

Таблица 32. Физико-химические свойства алкилтиоацетиленовых триолов (57-65)

№ Соед.	Название соединения	Выход, %	Т.кип. °С (мм.рт. ст.)	n_D^{50}	Вычислено, %			Формула	Найдено, %		
					С	Н	С		С	Н	С
57	8-этилтио-2,3,6,7-тетраметил-4-октин-2,3,6-триол	68	136-137 (1)	1.5246	61.31	9.49	11,68	$C_{14}H_{26}O_3S$	61.16	9.65	11,53
58	9-этилтио-3,4,7,8-тетраметил-5-нонин-3,4,7-триол	70	144-145 (1)	1.5273	62.50	9.72	11,11	$C_{15}H_{28}O_3S$	62.33	9.87	10,98
59	10-этилтио-4,5,8,9-тетраметил-6-декин-4,5,8-триол	64	151-152 (1)	1.5294	63.58	9.93	10,60	$C_{16}H_{30}O_3S$	63.44	10.07	10,45
60	11-этилтио-5,6,9,10-тетраметил-7-ундекин-5,6,9-триол	52	164-165 (1)	1.5326	64.56	10.13	10,13	$C_{17}H_{32}O_3S$	64.41	10.28	9,97
61	8-н-пропилтио-2,3,6,7-тетраметил-4-октин-2,3,6-триол	56	155-156 (1)	1.5308	62.50	9.72	11,11	$C_{15}H_{28}O_3S$	62.37	9.91	11,01

Продолжение таблицы 32.

№ Соед.	Название соединения	Выход, %	Т.кип. °С (мм.рт. ст.)	n_D^{50}	Вычислено, %			Формула	Найдено, %		
					С	Н	С		С	Н	С
62	9-н-пропилтио-3,4,7,8-тетраметил-5-нонин-3,4,7-триол	61	169-170 (1)	1.5361	63.58	9.93	10,60	$C_{16}H_{30}O_3S$	63.40	10.05	10,49
63	10-н-пропилтио-4,5,8,9-тетраметил-6-декин-4,5,8-триол	55	178-179 (1)	1.5349	64.56	10.13	10,13	$C_{17}H_{32}O_3S$	64.39	10.08	9,97
64	8-н-бутилтио-2,3,6,7-тетраметил-4-октин-2,3,6-триол	59	175-177 (1)	1.5388	63.58	9.93	10,60	$C_{16}H_{30}O_3S$	63.42	10.12	10,43
65	9-н-бутилтио-3,4,7,8-тетраметил-5-нонин-3,4,7-триол	63	186-187 (1)	1.5396	64.56	10.13	10,13	$C_{17}H_{32}O_3S$	64.39	10.22	10,01

В ИК-спектрах всех синтезированных соединений (Рисунок 38) обнаружены полосы поглощения в области $3340\text{--}3400\text{ см}^{-1}$, характеризующие валентные колебания группы OH, полосы поглощения $1140\text{--}1190\text{ см}^{-1}$, соответствующие колебаниям C–O третичных гидроксильных групп. Полосы поглощения в области $2100\text{--}2240\text{ см}^{-1}$ в спектрах характеризуют колебания $\text{—C}\equiv\text{C—}$ связей, слабые поглощения в области $570\text{--}650\text{ см}^{-1}$ относятся к колебаниям RS– связей.

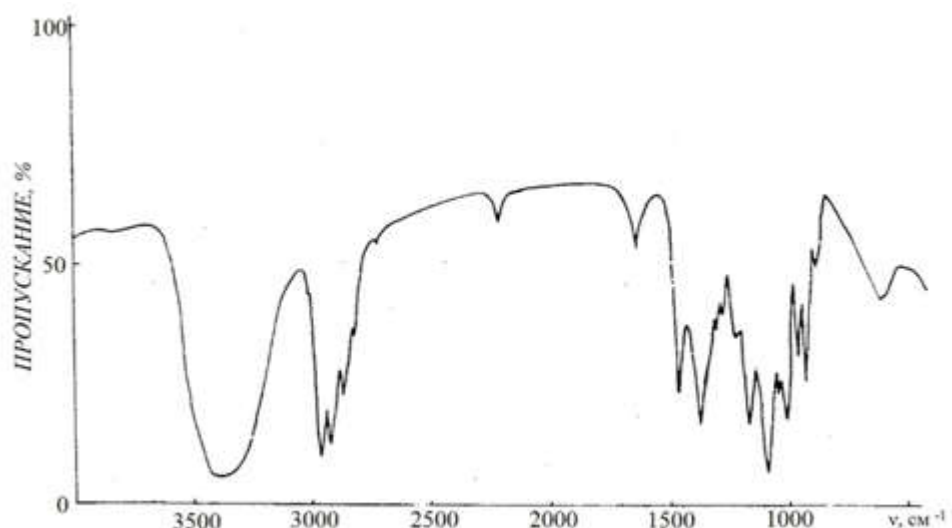
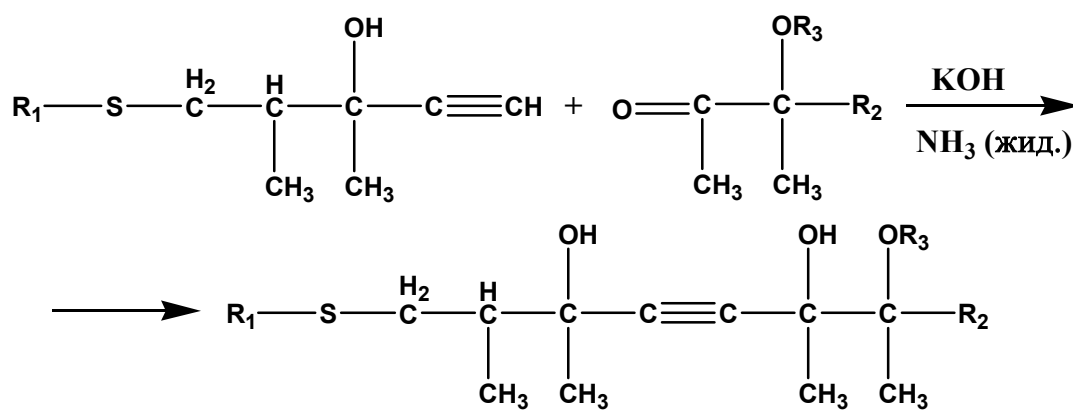


Рисунок 38. ИК-спектр 10-этилтио-4,5,8,9-тетраметил-6-декин-4,5,8-триол (59)

4.1.3. Синтез простых моноэфиров тритретичных алкилтиоацетиленовых триолов

Фармакологические испытания алкилтиоацетиленовых триолов выявили наличие антибактериальных свойств. В связи с этим целесообразно было разработать способ получения близкие к алкилтиоацетиленовым триолам производные и изучить влияние структурного фактора на активность. В данном случае выбраны простые моноэфиры алкилтиоацетиленовых триолов.

Синтез простых моноэфиров тритретичных алкилтиоацетиленовых триолов осуществлён конденсацией алкилтиоацетиленовых карбинолов с алкоксикетонами по реакции Фаворского в среде жидкого аммиака:



(66-77)

 $\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{R}_2=\text{R}_3 = \text{CH}_3, (66);$ $\text{R}_1=\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{R}_3 = \text{CH}_3, (67);$ $\text{R}_1=\text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{R}_2 = \text{CH}_3, (68);$ $\text{R}_1=\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5, (69);$ $\text{R}_1 = \text{n-C}_3\text{H}_7, \text{R}_2=\text{R}_3 = \text{CH}_3, (70);$ $\text{R}_1 = \text{n-C}_3\text{H}_7, \text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{R}_3 = \text{CH}_3, (71);$ $\text{R}_1 = \text{n-C}_3\text{H}_7, \text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5, (72);$ $\text{R}_1 = \text{n-C}_3\text{H}_7, \text{R}_2=\text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5, (73);$ $\text{R}_1 = \text{n-C}_4\text{H}_9, \text{R}_2=\text{R}_3 = \text{CH}_3, (74);$ $\text{R}_1 = \text{n-C}_4\text{H}_9, \text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{R}_3 = \text{CH}_3, (75);$ $\text{R}_1 = \text{n-C}_4\text{H}_9, \text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5, (76);$ $\text{R}_1 = \text{n-C}_4\text{H}_9, \text{R}_2=\text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5, (77);$

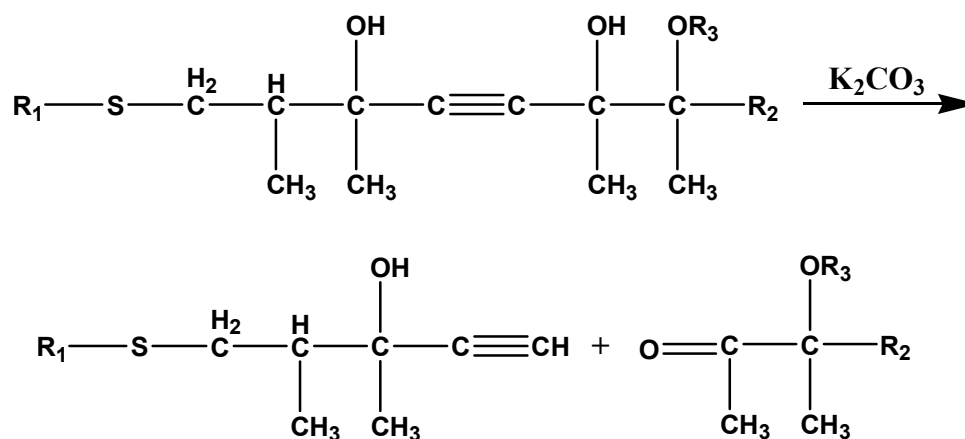
Реакцию проводили в среде жидкого аммиака при температуре $-(30-35)^\circ\text{C}$ в присутствии порошкообразного едкого кали, количество которого брали из расчета 4 моля на один моль реагирующих веществ [310].

Выход простых моноэфиров алкилтиоацетиленовых триолов составляет 35-45%. При проведении реакции конденсации в условиях реакции Фаворского в среде абсолютного диэтилового эфира при $-(5-8)^\circ\text{C}$ данная конденсация не имеет места. Возможно, определенную роль в успешном завершении реакции играет высокая полярность среды за счет аммиака в образовании переходного состояния.

Несмотря на увеличение количества щёлочи и времени реакции при конденсации алкоксикетонов с алкилтиоацетиленовым карбинолом наблюдается снижение выходов моноэфиров. Уменьшение реакционной способности алкилтиоацетиленового карбинола при этом в условиях реакции Фаворского, вероятно можно объяснить инактивирующим действием алкоксигруппы на карбонильную систему кетокомпонента, в связи с чем требуется более жёсткие

условия проведения конденсации. Инактивирующее действие алкоксигруппы было экспериментально доказано в работе [264].

Состав и строение полученных соединений установлены на основе спектральных данных и элементного анализа (Таблица 33), а также как в случае алкилтиоацетиленовых триолов обратной реакцией Фаворского:



В ИК-спектрах всех синтезированных соединений обнаружены полосы поглощения в области 3340-3400 см^{-1} , характеризующие валентные колебания группы OH, полосы поглощения 1140-1190 см^{-1} , соответствующие колебаниям C–O третичных гидроксильных групп. Полосы поглощения в области 2825 – 2840 см^{-1} характеризуют колебания метоксильных и этоксильных групп. Полосы поглощения в области 2100-2240 см^{-1} в спектрах характеризуют колебания $-\text{C}\equiv\text{C}-$ связей, слабые поглощения в области 570-650 см^{-1} относятся к колебаниям RS–связей.

Фармакологические исследования полученных алкилтиоацетиленовых триолов и их простых моноэфиров показали, что они обладают более высокими антибактериальными свойствами, чем алкилтиоацетиленовые гликоли и эффективно действуют на различных видов патогенных микроорганизмов.

Таблица 33. Физико-химические свойства простых моноэфиров алкилтиоацетиленовых триолов (66-77)

№ Соед.	Название соединения	Выход, %	T _{кип.} , °C (мм.рт. ст.)	n _D ²⁰	Вычислено, %			Формула	Найдено, %		
					C	H	S		C	H	S
66	2-метокси-8-этилтио-2,3,6,7-тетраметил-4-октин-3,6-диол	54	128-130 (1)	1.5094	62.50	9.72	11.11	C ₁₅ H ₂₈ O ₃ S	62.32	9.85	10.92
67	3-метокси-9-этилтио-3,4,7,8-тетраметил-5-нонин-4,7-диол	63	135-136 (1)	1.4914	63.58	9.93	10.60	C ₁₆ H ₃₀ O ₃ S	63.39	10.08	10.43
68	2-этоксид-8-этилтио-2,3,6,7-тетраметил-4-октин-3,6-диол	59	139-140 (1)	1.4821	63.58	9.93	10.60	C ₁₆ H ₃₀ O ₃ S	63.42	10.03	10.41
69	3-этоксид-9-этилтио-3,4,7,8-тетраметил-5-нонин-4,7-диол	53	144-145 (1)	1.5102	64.56	10.13	10.13	C ₁₇ H ₃₂ O ₃ S	64.38	10.25	9.96

Продолжение таблицы 33.

№ Соед.	Название соединения	Выход, %	T _{кип.} , °C (мм.рт.ст.)	n _D ²⁰	Вычислено, %			Формула	Найдено, %		
					C	H	S		C	H	S
70	2-метокси-9-н-пропилтио-3,4,7,8-тетраметил-4-октин-3,6-диол	49	149-151 (1)	1.5148	63.58	9.93	10.60	C ₁₆ H ₃₀ O ₃ S	63.39	10.73	10.42
71	3-метокси-9-н-пропилтио-3,4,7,8-тетраметил-5-нонин-4,7-диол	51	162-163 (1)	1.5214	64.56	10.13	10.13	C ₁₇ H ₃₂ O ₃ S	64.39	10.27	9.94
72	2-метокси-8-н-пропилтио-2,3,6,7-тетраметил-4-октин-3,6-диол	46	153-154 (1)	1.5308	64.56	10.13	10.13	C ₁₇ H ₃₂ O ₃ S	64.33	10.31	9.89
73	3-этокси-9-н-пропилтио-3,4,7,8-тетраметил-5-нонин-4,7-диол	48	166-167 (1)	1.5376	65.45	10.30	9.70	C ₁₈ H ₃₄ O ₃ S	65.27	11.22	9.54

Продолжение таблицы 33.

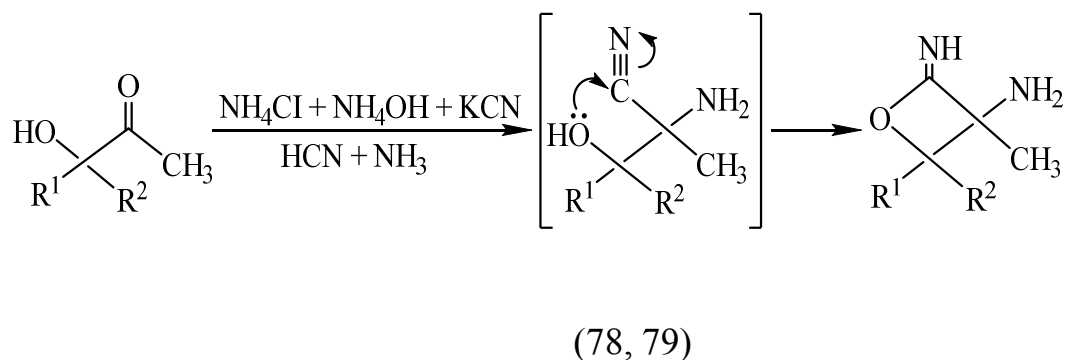
№ Соед.	Название соединения	Выход, %	T _{кип.} , °C (мм.рт.ст.)	n _D ²⁰	Вычислено, %			Формула	Найдено, %		
					C	H	S		C	H	S
74	2-метокси-8-н-бутилтио-2,3,6,7-тетраметил-4-октин-3,6-диол	46	153-154 (1)	1.5288	64.56	10.13	10.13	C ₁₇ H ₃₂ O ₃ S	64.38	10.42	9.98
75	3-метокси-9-н-бутилтио-3,4,7,8-тетраметил-5-нонин-4,7-диол	42	169-170 (1)	1.5346	65.45	10.30	9.70	C ₁₈ H ₃₄ O ₃ S	65.31	10.98	9.61
76	2-этокси-8-н-бутилтио-2,3,6,7-тетраметил-4-октин-3,6-диол	39	164-165 (1)	1.5278	65.45	10.30	9.70	C ₁₈ H ₃₄ O ₃ S	65.28	10.86	9.57
77	3-этокси-9-н-бутилтио-3,4,7,8-тетраметил-5-нонин-4,7-диол	35	178-180 (1)	1.5344	66.28	10.47	9.30	C ₁₉ H ₃₆ O ₃ S	66.11	10.58	9.14

4.2. Кетоны, гидроксикетоны и их эфиры в синтезе гетероциклических соединений

В отличие от галогенпроизводных в синтетическом плане гидроксикетоны ацетиленовых спиртов являются довольно устойчивыми и более доступны. Два реакционных центра, локализованных на оксо- и гидроксигруппах углеродных атомах, обуславливают их реакционную способность.

В данном разделе представлены данные, касающиеся взаимодействия α -гидроксикетонов и их эфиров с цианидом калия в щелочной среде.

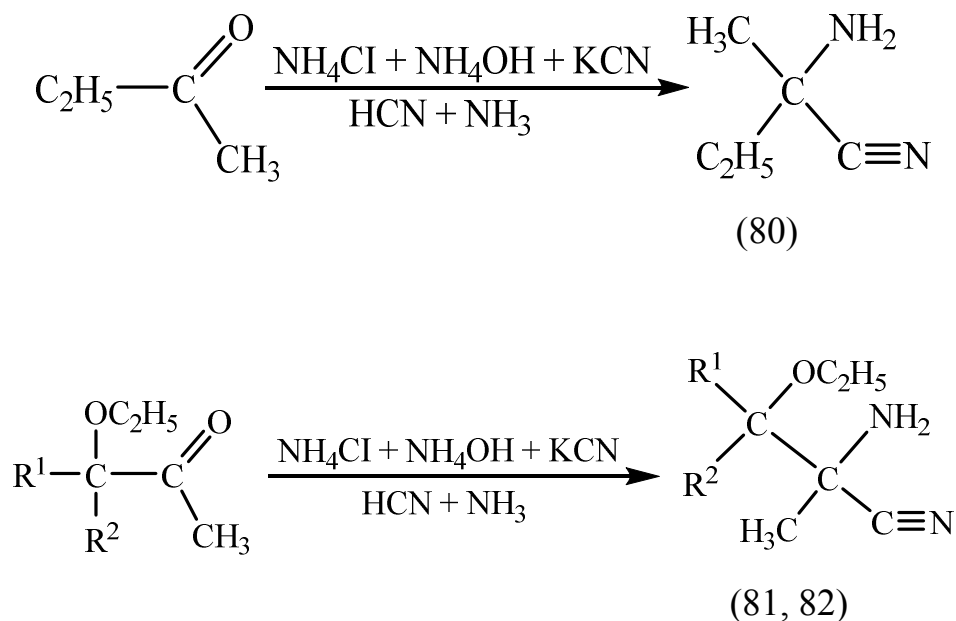
Установлено [311-312], что в случае использования незамещенных α -гидроксикетонов реакция протекает по тандемной последовательности, т.е. из первоначально образующихся промежуточных оксиаминитрилов, путём внутримолекулярного присоединения атома водорода гидроксильной группы к нитрильному углеродному центру с образованием аминооксетаниминов (78, 79), аналогично [312], со схемой:



где, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = -\text{CH}_3$ (78), $\text{R}^1 = -\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = -\text{C}_2\text{H}_5$ (79)

В ИК-спектрах для циклических продуктов наблюдается полосы поглощения в области 1130, 1062 и 3400, 1688 см^{-1} , которые отнесены к эндоциклическим С-О-С и экзоциклическим С=NH связям, что свидетельствует об образовании новых циклических аминооксетаниминов (78, 79). При этом полосы поглощения, характерные для ОН и CN группам, которые наблюдались в исходных α -оксикетонах, отсутствуют.

В случае использования метилэтилкетона и α -гидроксикетонов, получены аминонитрил (80) и этоксизамещенные аминонитрилы (81, 82) по схеме:



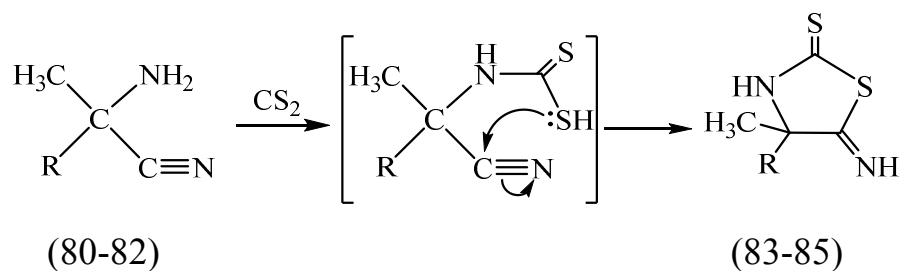
где, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = (\text{CH}_3)_2$ (81), $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (82).

В ИК спектре для амино- и этоксиаминонитрилов (80-82) наблюдаются характерные полосы поглощения в области 3200, 3500 и 2240 см^{-1} , которые отнесены к NH_2 и CN группам.

Таким образом, синтезированные амино- и этоксиаминонитрилы (80-82) и их циклические аналоги (78, 79) оказались реакционноспособными базовыми соединениями для построения на их основе тиазолидиновых гетероциклов, и характеризуются наличием в них ряда функциональных NH_2 -, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ -, CN - и $=\text{NH}$ групп.

Выход амино- и этоксиаминонитрилов (78, 79) и аминооксетаниминов (80-82) составил от 60 до 95%, и представляют собой прозрачные жидкости, а некоторые из этих веществ имеют незначительный запах синильной кислоты. Вышеназванные вещества выделены путём экстрагирования эфиром из реакционной среды. Их физико-химические характеристики представлены в экспериментальной части.

Исходя из наличия amino- (80) и этоксиаминонитрилов (81, 82) по аналогии с выше рассмотренным случаем можно предположить, что их циклизация с CS₂ будет проходить с образованием иминотиазолидинтионов (83-85). Для аминонитрилов (80-82) в переходном состоянии тиольная группа атакует нитрильную группу по схеме:



где, R = C₂H₅ (80-83), R = (CH₃)₂C-OC₂H₅ (81-84),
R = C(CH₃)(C₂H₅)-OC₂H₅ (82-85).

Полученные иминотиазолидинтионы (83-85) являются кристаллическими веществами жёлтого цвета.

В ИК-спектрах соединений (83-85) наблюдается исчезновение полосы поглощения в области 2240, 1690, 3500 см⁻¹, отнесённых к CN, C=N и NH₂ группам исходных аминонитрилов (80-82), а полосы поглощения наблюдаемое в области 1236-1213, 3154-3046, 2914-2842, 1137-1039, 2993-2934 см⁻¹ отнесены к валентным колебаниям C=S, NH, NH₂ и C-O-C, C=NH связей, соответственно.

Доказательством получения соединений (83-85) также могут служить данные ПМР-спектр (рисунок 39).

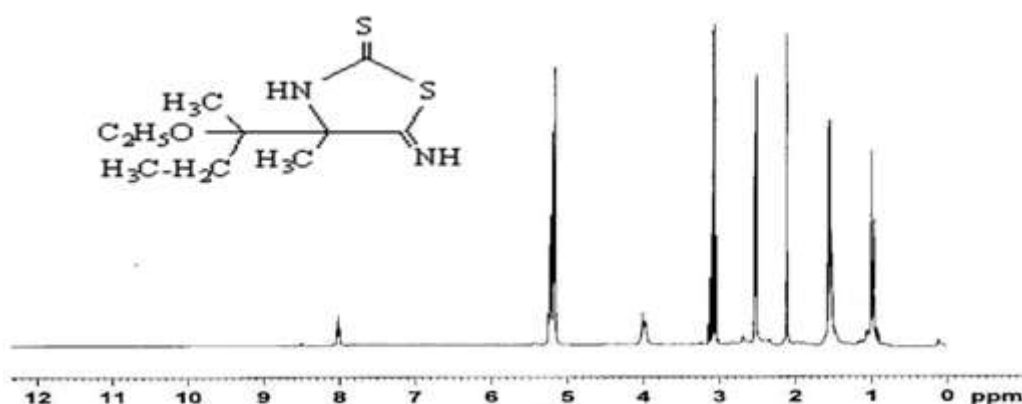


Рисунок 39. ПМР спектр (400 МГц) 4-(2-этоксипутан-2-ил)-5-имино-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тион (85) в растворе CDCl₃.

ГЛАВА 5. ОБОБЩЁННЫЕ ДАННЫЕ ПО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ АЦЕТИЛЕНОВОГО И ЕНИНОВОГО РЯДА

Настоящая глава посвящена обобщению данных по фармакологической активности в ряду синтезированных гидрокси, оксо- и гетерофункциональных соединений, основным фрагментом которых является ацетиленовая связь.

Помимо этого рассмотрена связь активности в зависимости от пространственного строения изомеров и наличия в них внутримолекулярных взаимодействий.

Фармакологическая активность синтезированных соединений изучалась на белых мышах, крысах, кошках, кроликах, морских свинках. Соединения вводились внутривенно, внутривенно в виде 1-5 %-ных водных растворов, а также на твине-80. Токсичность соединений изучалась в возрастающих дозах. Острая токсичность рассчитывалась по методу Кербера.

5.1. Сравнительный анализ по желчегонной активности в ряду геометрических Z,E-изомеров ениновых триолов и их простых моноэфиров

Данные по изучению фармакологической активности и острой токсичности ениновых триолов и их некоторых производных приведены в таблице 34. Как следует из представленных в таблице экспериментальных данных, все изученные соединения практически нетоксичны.

Желчегонную активность изучалась на наркотизированных кошках (этаминал натрия – 50мг/кг) по известной методике.

Все изученные ениновые триолы и их производные (таблица 34) обладают в разной степени выраженности желчегонной активностью. Соединения этого ряда в дозах 5-10 мг/кг увеличивают отток желчи из общего желчного протока в среднем на 200-250 %. по отношению к контролю. Изучалась сравнительная

желчегонная активность ениновых триолов и их некоторых производных (таблица 35) и применяемого в настоящее время в клинике препарата – дегидрохолевой кислоты. Наиболее активными из изученных соединений оказались Z,E-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6,7-триолы (2 Z,E) и Z,E-6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-1,6,7-триолы (4 Z,E) [278, 279].

Как показали эксперименты, ениновые триолы по своей желчегонной активности превосходят дегидрохолевую кислоту на 60-90%, а по широте фармакологического действия – более чем в 2,5 раза. В отличие от дегидрохолевой кислоты ениновые триолы хорошо растворимы в воде и практически нетоксичны.

Вышеизложенное послужило основанием для глубокого фармакологического изучения этих соединений. Данные исследований представлены в таблице 35.

Как следует из данных таблицы 35 транс-изомеры ениновых триолов (2E, 4E) оказались активнее соответствующих цис-изомеров (2 Z, 4 Z) по желчегонному эффекту, а так же по широте фармакологического действия.

На наш взгляд, различие в фармакологической активности изомеров обусловлено наличием в молекуле Z-изомера ВВС между π -электронами и первичной ОН-группой, которая в следствие такого взаимодействия фактически блокирует эту группу и понижает вероятность взаимодействия исследуемого препарата с рецептором организма ответственным за желчевиделения.

Введение в молекулу ениновых триолов вместо одной третичной гидроксильной группы метоксильных или этоксильных групп (простые эфиры 6 Z,E – 9 Z,E), а также замена алкильных радикалов на циклогексильный приводит к снижению желчегонной активности и повышает их токсичность (таблица 34).

Интересным фактом, является также полное отсутствие в насыщенных производных ениновых триолов желчегонной активности.

В качестве дополнительного параметра фармакологической активности исследована противовоспалительное действие ениновых триолов и их производных. Эксперименты проведены на белых крысах на моделях экспериментальных артритов, вызванных субплантарным введением растворов формалина, декстрана,

Таблица 34. Фармакологические свойства ениновых триолов и их некоторых производных

№ соединения	Формула соединения	ЛД ₅₀ , мг/кг	Желчегонная активность	Противоспаечное действие	Антигистаминное действие	Гипотензивное действие	Воздействие на ЦНС
1	2	3	4	5	6	7	8
1Z	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \qquad \qquad \text{OH} \\ \quad \qquad \qquad \\ \text{Z- H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{H}}{\text{C}}=\underset{\text{H}}{\text{C}}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1750 $\pm$ 39,67	+++	+++	++	+	+
1E	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \qquad \qquad \text{OH} \\ \quad \qquad \qquad \\ \text{E- H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{H}}{\text{C}}=\underset{\text{H}}{\text{C}}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1756 $\pm$ 38,44	+++	+++	++	+	+
2Z	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \qquad \qquad \text{OH} \\ \quad \qquad \qquad \\ \text{Z- C}_2\text{H}_5-\text{C}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{H}}{\text{C}}=\underset{\text{H}}{\text{C}}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1733 $\pm$ 4,86	+++	+++	++	+	+
2E	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \qquad \qquad \text{OH} \\ \quad \qquad \qquad \\ \text{E- C}_2\text{H}_5-\text{C}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{H}}{\text{C}}=\underset{\text{H}}{\text{C}}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1730,5 $\pm$ 37,04	+++	++	+	+	+

продолжение таблицы 34

1	2	3	4	5	6	7	8
3Z	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{Z- C}_3\text{H}_7\text{—C—C—C}\equiv\text{C—C=CH—CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1650 $\pm$ 38,78	+++	++	+	+	+
3E	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{E- C}_3\text{H}_7\text{—C—C—C}\equiv\text{C—C=CH—CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1652,3 $\pm$ 37,90	+++	++	+	+	+
4Z	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{Z- C}_4\text{H}_9\text{—C—C—C}\equiv\text{C—C=CH—CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1550 $\pm$ 37,86	+++	++	+	+	+
4E	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{E- C}_4\text{H}_9\text{—C—C—C}\equiv\text{C—C=CH—CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1550 $\pm$ 38,64	++	++	+	+	+
5Z	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{Z- } \langle \text{C}_6\text{H}_{10} \rangle \text{—C—C—C}\equiv\text{C—C=CH—CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1350,4 $\pm$ 38,44	++	+	+	+++	++
5E	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{E- } \langle \text{C}_6\text{H}_{10} \rangle \text{—C—C—C}\equiv\text{C—C=CH—CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1368,8 $\pm$ 38,28	++	++	+	++	++

продолжение таблицы 34

1	2	3	4	5	6	7	8
6Z	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3\text{OH} \\ \quad \\ \text{Z- H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{H}}{\text{C}}=\underset{\text{H}}{\text{C}}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}_2} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1433,4 $\pm$ 38,29	++	++	+	+	+
6E	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3\text{OH} \\ \quad \\ \text{E- H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{H}}{\text{C}}=\underset{\text{H}}{\text{C}}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}_2} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1432,5 $\pm$ 37,44	++	++	+	+	+
7Z	$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5\text{OH} \\ \quad \\ \text{Z- H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{H}}{\text{C}}=\underset{\text{H}}{\text{C}}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}_2} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1390,5 $\pm$ 37,72	++	+++	+	+	+
7E	$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5\text{OH} \\ \quad \\ \text{E- H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{H}}{\text{C}}=\underset{\text{H}}{\text{C}}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}_2} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1394,3 $\pm$ 38,33	++	++	+	+	+
8Z	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \quad \text{OH} \\ \quad \\ \text{Z- C}_2\text{H}_5-\text{C}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{H}}{\text{C}}=\underset{\text{H}}{\text{C}}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}_2} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1372,4 $\pm$ 37,82	++	++	+	+	+
8E	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \quad \text{OH} \\ \quad \\ \text{E- C}_2\text{H}_5-\text{C}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{H}}{\text{C}}=\underset{\text{H}}{\text{C}}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}_2} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1372,8 $\pm$ 37,49	++	+	+	+	+

продолжение таблицы 34

1	2	3	4	5	6	7	8
9Z	$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5 \quad \text{OH} \quad \text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{Z- C}_2\text{H}_5 - \text{C} - \text{C} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{C} = \text{C} - \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1280±38,56	++	++	+	+	+
9E	$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5 \quad \text{OH} \quad \text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{E- C}_2\text{H}_5 - \text{C} - \text{C} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{C} = \text{C} - \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1280±38,08	++	++	+	+	+
10	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1854±38,61	-	+	-	+	-
11	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{C}_2\text{H}_5 - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1792±37,47	-	+	-	+	-

Примечание: +++ - сильно выражено; ++ -умеренно; + - слабо выражено.

Таблица 35. Сравнительные данные желчегонной активности геометрических изомеров ениновых триолов и дегидрохоловой кислоты от их дозы при внутривенном пути введения препарата на кошках в остром опыте

№ соединения	Соединение	Доза препарата вызывающего отток желчи из общего желчного протока в %, по отношению к контролю, мг/кг				Индекс безопасности $K = \frac{LD_{50}}{ЭД_{50}}$
		5	10	20	40	
2Z	Z-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6,7-триол	193,5	231	288,4	314,5	300
2E	E-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6,7-триол	244,6	283,3	349,2	385,3	340
4Z	Z-6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-1,6,7-триол	247,2	268,6	308,4	316,2	360
4E	E-6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-1,6,7-триол	295,6	324,3	366,5	395,4	480
-	Дегидролхоловая кислота	127,8	172,2	224,0	272,9	142,5

гистамина и серотонина, а также по методике изучения влияния препаратов на реактивность капилляров кожи.

Все исследуемые соединения в разной степени выраженности обладают противовоспалительной активностью, снижая формалиновое, декстраниновое, сератониновое и гистаминовое воспаления, начиная с периода фазы нарастания отека и высоты развития. Все исследуемые вещества способствуют регенерации пораженных мест.

Таким образом, полученные данные по фармакологической активности позволяют сделать первичные выводы о влиянии структурного фактора на величину желчегонной активности и сделать выбор по созданию перспективных лекарственных средств. В соответствии с этим соединения (2 Z,E) и (4 Z,E) прошли полное доклиническое изучение, показывающее отсутствие у них свойств, препятствующих созданию на их основе медицинских препаратов.

5.2. Сравнительный анализ по антимикробной активности геометрических Z,E-изомеров ениновых дигидроксиальдегидов и их простых моноэфиров

Исходя из общей, поставленной задачи по поиску возможных корреляционных соотношений в ряду «Структура активность» проведено исследование по фармакологической активности ениновых дигидроксиальдегидов, полученных путем окисления первично-дитретичных ениновых триолов. Как оказалось желчегонная активность полностью исчезает.

Исходя из этого, одним из объяснений кардинального изменения биологической активности полученных диоксиальдегидов может быть исключение первичной гидроксильной группы из взаимодействия препарата с соответствующим рецептором.

Как оказалось, ениновые дигидроксиальдегиды и их простые моноэфиры обладают высокой антимикробной активностью. Оценка активности проводили с использованием свежих культур различных видов патогенных микроорганизмов, путем добавления исследуемых соединений в жидкую патогенную среду Гиссе из

расчета содержания в 1 мл от 4 до 20000 мкг микробных тел. Учет бактериостатического действия проводили через 24 часа, учет бактерицидного – через 72 часа.

Установлено, что препараты влияют на содержание штаммов золотистого стафилококка, стрептококка, палочки сине-зелёного гноя, дизентерийных микробов, энтеропатогенной кишечной палочки, сальмонелы парафина “В” и вульгарного протей (таблицы 18, 24).

Установлено, что последовательное увеличение алкильного радикала на одну метиленовую группу в ряду ениновых дигидроксиальдегидов и замены одной из гидроксильных групп на метокси и этокси групп усиливает антимикробное действие препаратов, причём транс-изомеры были всегда более активными в 2-3 раза, чем соответствующие цис-изомеры (таблица 18, 24). Антимикробное действие так же более выражены у соединений (23 Z,E) в которых алифатические радикалы были заменены на циклогексиловый радикал.

Различие в антимикробной активности Z и E-изомером связано, по-видимому, в особенности строения изомеров.

Как следует из данных спектрального анализа компланарность сопряжённой системы в E-изомере, нарушена, что может влиять на образующие лабильные комплексы рецептора и препарата.

5.3. Фармакологическая активность ениновых триолов и их простых моноэфиров с изолированными кратными связями

Для получения более полной информации о степени влияния непредельных групп на их фармакологическую активность были синтезированы и исследована фармакологическая активность ениновых триолов с изолированными кратными связями.

Ниже представлены данные, касающиеся данного исследования. Фармакологическая активность ениновых триолов с изолированными кратными связями изучалась на белых мышцах, крысах, кошках и кроликах. Препараты вводились

внутрибрюшинно и внутривенно в виде 1, 2, 5%-ных водных растворов, а также на твине-80.

Токсичность препаратов изучалась в дозах 50-850 мг/кг в расчете на кг массы животного. Общим характерным действием практически для всех изученных препаратов является их депримирующее действие. Данные токсичности и некоторые фармакологические свойства препаратов приведены в таблице 36. Откуда видно, что токсичность препаратов находится в пределах 230-750 мг/кг.

Результаты исследований по токсичности ениновых триолов и их простых моноэфиров свидетельствуют от их малотоксичности.

При сравнении фармакологической активности по параметру желчегонной активности двух изомерных структур, содержащих ениновые группы, можно сделать вывод о том, что ениновые триолы с изолированными кратными связями намного уступают ениновым триолам с сопряжёнными кратными связями. При этом, ениновые триолы с изолированными ениновыми группами являются более токсичными.

Седативное действие ениновых триолов и их моноэфиров изучалось на мышах и крысах. Установлено, что соединения (33, 35, 36) в дозах 50-100 мг/кг вызывают угнетение двигательной активности и сужение глазной щели у мышей продолжительностью от 60 минут до 5 часов, что является показателем седативное действие этих соединений. Для простых моноэфиров ениновых триолов с изолированными связями седативная активность проявляется в большей мере по сравнению с ениновыми триолами.

Таблица 36. Фармакологические свойства ениновых триолов с изолированными кратными связями и их простых моноэфиров

№ соединения	Формула соединения	ЛД ₅₀ , мг/кг	Желчегонная активность	Седативный эффект	Противоспалительное действие	Гипотензивное действие	Гипотермический эффект
1	2	3	4	5	6	7	8
28	3,6,7-триметил-1-октен-4-ин-3,6,7-триол	750 $\pm$ 39,67	++	++	+	-	-
29	3,6,7-триметил-1-нонен-4-ин-3,6,7-триол	756 $\pm$ 38,44	++	++	+	-	-
31	3,6,7-триметил-1-ундекен-4-ин-3,6,7-триол	730 $\pm$ 37,04	++	++	+	-	-
32	6-(1-гидроксициклогексил)-1-гексен-4-ин-3,6-диол	340 $\pm$ 24,12	-	+	-	+	-
33	7-метокси-3,6,7-триметил-1-октен-4-ин-3,6-диол	620 $\pm$ 28,32	+	+++	+	+	+
35	7-этокси-3,6,7-триметил-1-октен-4-ин-3,6-диол	585 $\pm$ 37,08	+	+++	+	+	+
36	7-этокси-3,6,7-триметил-1-нонен-4-ин-3,6-диол	562 $\pm$ 33,24	+	+++	+	+	+
37	6-(1-метоксициклогексил)-3,6-диметил-1-гексен-4-ин-3,6-диол	230 $\pm$ 35,31	-	+	+	+	-

Примечание: +++ - сильно выражено; ++ -умеренно; + - слабо выражено.

ГЛАВА 6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

Чистота всех синтезированных соединений проверялась тонкослойной хроматографией на силикагеле, закреплённом гипсом (25 г силикагеля, 13 г гипса), на пластинках “Silufol” в системах:

А. Хлороформ + серный эфир (10:3)

Б. Гексан + серный эфир (1:6)

В. Гексан + этанол (7:2)

Г. Бензол + метанол (3:2)

Д. Гексан + серный эфир (8:3)

Е. Хлороформ + серный эфир (7:1)

Ж. Гексан + этанол (2:1)

З. Толуол + серный эфир (4:1)

И. Толуол + метанол (3:1)

К. Бензол + этанол (9:1)

Хроматограммы проявлялись парами йода.

ИК–спектры синтезированных соединений снимали на приборе “UR–20” и “Spreord” на жидкой плёнке. Спектры ПМР сняты на спектрометре “Tesla BS-4870” с рабочей частотой 80 МГц в растворе CDCl_3 с ГМДС в качестве внутреннего стандарта.

Спектры ЯМР сняты на спектрометрах Bruker AMX 400 и Avance 600, в растворе DMSO-d_6 , концентрация исследуемых образцов составляла 5%, химические сдвиги измерены относительно ГМДС, используемого в качестве внутреннего стандарта. Температуру плавления определяли на приборе “Boethius” с температурным шагом 4°C/мин.

При синтезах использовали абсолютированные растворители и свежеперегнанные исходные продукты, константы которых соответствовали литературным данным.

1. Синтез геометрических изомеров первично–дитретичных ениновых триолов (1 Z,E – 5 Z,E).

Исходный ениновый спирт: Z,E-2-пентен-4-ин-1-ол, $T_{\text{кип.}}=71-73^{\circ}\text{C}$ (19 мм рт. ст.), $n_D^{20}=1,4930$. Получен конденсацией эпихлоргидрина с ацетиленидом лития в среде жидкого аммиака по методике, описанной Джонсом [117]. По данным анализа спектров ПМР соотношение Z,E изомеров составляли соответственно 47:53.

Исходные гидроксикетоны: 3-гидрокси-3-метил-2-бутанон $T_{\text{кип.}}=138-140^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20}=1,4160$; 3-гидрокси-3-метил-2-пентанон, $T_{\text{кип.}}=147-148^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20}=1,4220$; 3-гидрокси-3-метил-2-гексанон, $T_{\text{кип.}}=64-65^{\circ}\text{C}$ (13 мм рт. ст.), $n_D^{20}=1,4252$; 3-гидрокси-3-метил-2-гептанон, $T_{\text{кип.}}=71-72^{\circ}\text{C}$ (10 мм рт. ст.), $n_D^{20}=1,4330$; метил-(1-гидроксициклогексил) кетон, $T_{\text{кип.}}=52-53^{\circ}\text{C}$ (3 мм рт. ст.), $n_D^{20}=1,4700$ получены гидратацией соответствующих ацетиленовых спиртов по Кучерову в условиях, описанных в работе [193].

Ениновые триолы. Общий метод. 0,15 моля енинового спирта в 20мл безводного эфира по каплям добавляли в течение 1 часа при сильном перемешивании к эмульсии 14г порошкообразного едкого кали в 200мл жидкого аммиака. Перемешивали 1–2 часа, затем в реакционную смесь в течение 3–х часов по каплям прибавляли 0,15 моля гидроксикетона в 30мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали ещё 10–12 часов и оставляли до полного испарения аммиака. Образовавшийся комплекс разлагали водой, эфирный слой отделяли от воднощелочного, который экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализовали углекислотой, сушили сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали соответствующие смеси геометрических изомеров (1 Z,E – 5 Z,E), хроматографированием которых на силикагеле получали индивидуальные Z- и E-изомеры. Элюент–хлороформ–эфир, 3:2 (1 Z,E); эфир–гексан (2 Z,E); гексан–этанол, 7:4 (3 Z,E); гексан–метанол, 2:3 (4 Z,E); эфир–гексан, 1:1 (5 Z,E),

Индивидуальность ениновых триолов (1 Z,E – 5 Z,E) подтверждали тонко-слойной хроматографией в системах А-D на силикагеле и в системе К на пластинках “Silufol”.

Пример 1

Синтез Z,E -6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триолов (1 Z,E)

12,3 г (0,15 моля) енинового спирта в 20 мл безводного эфира по каплям прибавляли в течение 1 часа при сильном перемешивании к эмульсии 14 г порошкообразного едкого кали в 200 мл жидкого аммиака. Перемешивали в течение 1–2 часов, затем в реакционную смесь в течение 3-х часов по каплям прибавляли 15,3 г (0,15 моля) 3-метил-3-гидрокси-2-бутанона в 30 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали еще 10–12 часов и оставляли до полного испарения аммиака, после чего к полученной массе добавляли 100 мл эфира. Образовавшийся комплекс разлагали водой, эфирный слой отделяли от воднощелочного, который экстрагировали несколько раз эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализовали углекислотой и сушили прокалённым сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали:

первая фракция – исходные вещества 5,2 г

вторая фракция – 18,5 г (67%) $T_{\text{кип.}}=154-158^{\circ}\text{C}$ (1 мм рт. ст.) оказалась смесью геометрических изомеров (1 Z,E) с соотношением Z/E=26%:74% (по данным спектров ПМР).

Для получения индивидуальных геометрических изомеров 6 г смеси изомеров разделили в хроматографической колонке с силикагелем, который брали из расчёта 100 г на 1 г вещества. Элюировали смесью – хлороформ–эфир (3:2). Контроль за разделением веществ осуществляли хроматографией на тонком слое силикагеля в системе А. Получено: 1,25 г Z–6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триола (1Z) с $T_{\text{кип.}}=154-155^{\circ}\text{C}$ (1 мм рт. ст.), $n_D^{50}=1,5204$, $R_f=0,43$ и 4,1 г E–6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триола (1E) с $T_{\text{кип.}}=157-158^{\circ}\text{C}$ (1 мм рт. ст.), $n_D^{50}=1,5231$, $R_f=0,39$.

(Z) Найдено, %: C–65,29; H–8,56

Вычислено, %: С–65,22; Н–8,69

(Е) Найдено, %: С–65,10; Н–8,76

Вычислено, %: С–65,22; Н–8,69

Расщепление Z, E–6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триолов (1 Z,E)

1,5 г смеси изомеров ениновых триолов в присутствии 0,25 г поташа нагревали в колбе Фаворского. Продукты реакции собирали в приёмник (под небольшим вакуумом), охлаждаемый льдом и солью. При фракционированной разгонке получено 0,4 г 3-гидрокси-3-метил-2-бутанона (без вакуума) $T_{\text{кип.}}=136-137^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20}=1,4151$. Остаток разгоняли под вакуумом, в результате чего получено 0,8 г енинового спирта с $T_{\text{кип.}}=74-75^{\circ}\text{C}$ (19 мм. рт. ст.).

Выход продуктов очень незначительный, в колбе остаётся смолистое вещество. Идентификация продуктов расщепления показана в таблице. 6.

Пример 2.

Синтез Z, E-6-(1-гидроксициклогексил)-2-гептен-4-ин-1,6-диолов (5 Z,E)

Методика аналогична предыдущей, но в качестве карбонильного компонента использовали гидроксикетон – метил(1-гидроксициклогексил) кетон (22,5 г). После разгонки в вакууме получено 25,05 г (72%) смеси Z-, E-изомеров (5 Z,E) с $T_{\text{кип.}}=180-185^{\circ}\text{C}$ (1 мм рт.ст.) и с соотношением изомеров Z:E=36%:64% (по данным спектров ПМР).

Для получения индивидуальных Z-, E-изомеров 8 г смеси изомеров разделили на хроматографической колонке. Элюент – эфир-гексан (1:1). Получено: 2,2 г Z-6-(1-гидроксициклогексил)-2-гептен-4-ин-1,6-диола (5Z) с $T_{\text{кип.}}=180-182^{\circ}\text{C}$ (1 мм рт. ст.), $n_D^{50}=1,5476$, $R_f=0,36$ в системе Д и 4,85 г E-6-(1-гидроксициклогексил)-2-гептен-4-ин-1,6-диола (5E) с $T_{\text{кип.}}=183-185^{\circ}\text{C}$ (1 мм. рт. ст.), $n_D^{50}=1,5491$, $R_f=0,27$.

(Z) Найдено, %: С–69,60; Н–8,84

Вычислено, %: С–69,64; Н–8,93

(E) Найдено, %: С–69,53; Н–8,97

Вычислено, %: С–69,64; Н–8,93

Расщепление Z-, E-6-(1-гидроксициклогексил)-2-гептен-4-ин-1,6-диолов (5 Z,E)

Условия расщепления Z,E-6-(1-гидроксициклогексил)-2-гептен-4-ин-1,6-диолов (5Z,E) те же, что и в примере 1. Идентификация продуктов расщепления показана в таблице 6.

2. Синтез геометрических изомеров простых моноэфиров первично-дитретичных ениновых триолов (6 Z,E – 9 Z,E)

Исходные алкоксикетоны: 3-метокси-3-метил-2-бутанон, $T_{\text{кип.}}=119-120^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20}=1,4040$; 3-этоксис-3-метил-2-бутанон, $T_{\text{кип.}}=132-133^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20}=1,4081$; 3-метокси-3-метил-2-пентанон, $T_{\text{кип.}}=140-142^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20}=1,4155$; 3-этоксис-3-метил-2-пентанон $T_{\text{кип.}}=146-147^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20}=1,4176$ Получены гидратацией соответствующих ацетиленовых эфиров по Кучерову в условиях, описанных в работе [193].

Простые моноэфиры ениновых триолов. Общий метод.

0,15 моля енинового спирта в 20 мл безводного эфира по каплям добавляли в течение 1 часа при сильном перемешивании к эмульсии 20 г порошкообразного едкого кали в 300 мл жидкого аммиака. Перемешивали 4 часов по каплям прибавляли 0,15 моля алкоксикетона в 50 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали ещё 20-24 часа с перерывом на ночь и оставляли до полного испарения аммиака. Образовавшийся комплекс разлагали водой, эфирный слой отделяли от водно-щелочного, который экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализовали углекислотой, сушили сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали соответствующие смеси геометрических изомеров (6 Z,E – 9 Z,E), хроматографированием которых на силикагеле получали индивидуальные Z- и E-изомеры. Элюент – хлороформ–эфир, 5:3 (6 Z,E); гексан–этанол, 3:1 (7 Z,E); эфир–гексан, 4:3 (8 Z,E); эфир–гексан, 2:1 (9 Z,E).

Пример 1.**Синтез Z-, E-7-метокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6-диолов (5 Z,E)**

12,3 г (0,15 моля) енинового спирта в 20 мл безводного эфира по каплям прибавляли в течение 1 часа при сильном перемешивании к эмульсии 20 г порошкообразного едкого кали в 300 мл жидкого аммиака. Перемешивали в течение 1–2 часа, затем в реакционную смесь в течение 4 часов по каплям прибавляли 17,4 г (0,15 моля) 3-метокси-3-метил-2-бутанона в 50 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали ещё 20–24 часа с перерывом на ночь и оставляли до полного испарения аммиака. После этого образовавшийся комплекс разлагали водой, предварительно добавив в смесь 100 мл эфира. Затем эфирный слой отделяли от водно-щелочного, который экстрагировали несколько раз эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализовывали углекислотой и сушили прокалённым сернокислотным магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали:

первая фракция – исходные вещества 13г,

вторая фракция – 16,33 г вещества (55%) с $T_{\text{кип.}}=149-153^{\circ}\text{C}$ (1,5 мм рт. ст.) оказалась смесью геометрических изомеров (6 Z,E) с соотношением Z,E=30%:70% (по данным спектров ПМР).

С целью получения индивидуальных геометрических изомеров 7,5 г смеси изомеров разделили в хроматографической колонке с силикагелем, который брали из расчёта 100 г на 1 г вещества. В качестве элюента применили смесь хлороформ-эфир (5:3). Контроль за разделением веществ осуществляли хроматографией на тонком слое силикагеля в системе Е. Получено: 1,9 г Z-7-метокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6диола (6Z) с $T_{\text{кип.}}=149-150^{\circ}\text{C}$ (1,5 мм рт. ст.), $n_D^{50} = 1,5182$, $R_f=0,68$ и 4,85 г E–7-метокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6-диола (6E) с $T_{\text{кип.}}=151-152^{\circ}\text{C}$ (1,5 мм рт. ст.), $n_D^{50} = 1,5195$, $R_f=0,62$.

(Z) Найдено, %: С–66,74; Н–8,99

Вычислено, %: С–66,67; Н–9,09

(E) Найдено, %: С–66,59; Н–9,16

Вычислено, %: С–66,67; Н–9,09

Расщепление Z,E-7-метокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6-диолов (6 Z,E)

3 г смеси изомеров простых моноэфиров ениновых триолов (6 Z,E) в присутствии 0,3 г поташа нагревали в колбе Фаворского. Продукты реакции расщепления собирали под небольшим остаточным давлением в приёмник, охлаждаемый льдом с солью. При фракционированной разгонке получены 0,5 г 3-метокси-3-метил-2-бутанон (без вакуума) с $T_{\text{кип.}}=118-120^{\circ}\text{C}$ (19), $n_{\text{D}}^{20}=1,4033$, и 0,65 г енинового спирта с $T_{\text{кип.}}=72-75^{\circ}\text{C}$ (19), $T_{\text{кип.}}=1,4937$. Выход продуктов незначителен.

Идентификация продуктов расщепления показана в таблице 10.

Пример 2.

Синтез Z,E-7-этоксид-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6-диолов (9 Z,E)

По аналогичной методике предыдущего примера из 12,3 г (0,15 моля) енинового спирта и 21,6 г (0,15 моля) карбонильного компонента – 3-этоксид-3-метил-2-пентанона после разгонки в вакууме получили 13,2 г (39%) смеси Z,E-изомеров (9 Z,E) с $T_{\text{кип.}}=125-130^{\circ}\text{C}$ (0,5 мм. рт. ст.) и с соотношением Z,E=34%:66% (по данным спектров ПМР).

Для получения индивидуальных Z,E-изомеров 5,8 г смеси изомеров разделили на хроматографической колонке. Элюент – эфир-гексан (2:1). Контроль за разделением веществ осуществляли хроматографией на тонком слое силикагеля в системе И.

Получено: 1,82 г Z-7-этоксид-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6-диола (9Z) с $T_{\text{кип.}}=126-127^{\circ}\text{C}$ (0,5 мм.рт.ст.), $n_{\text{D}}^{50}=1,4872$, $R_{\text{f}}=0,52$ и 3,9 г. E-7этоксид-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6-диола (9E) с $T_{\text{кип.}}=129-130^{\circ}\text{C}$ (0,5 мм.рт.ст.), $n_{\text{D}}^{20}=1,4884$; $R_{\text{f}}=0,45$.

(Z) Найдено, %: С–69,14; Н–9,65

Вычислено, %: С–69,03; Н–9,73

(E) Найдено, %: С–68,95; Н–9,69

Вычислено, %: С–69,03; Н–9,73

Расщепление Z-, E-7-этокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6-диолов (9 Z,E)

Условие расщепления Z-, E-7-этокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6-диолов (9 Z,E) те же, что и в примере 1. Идентификация продуктов расщепления приведена в таблице 10.

3. Синтез первично–дитретичных предельных триолов и их моноэфиров (10–18).

Общий метод. Гидрирование ениновых триолов и их простых моноэфиров проводили в “утке”, снабженной вибровстряхивателем, при комнатной температуре и давлении 690–695 мм рт. ст. в среде метанола или этанола, предварительно разогнанного над щелочью. В качестве катализатора использованы окись платины (IV), приготовленная по Адамсу, или палладий, осаждённый на мелу. Катализатор предварительно восстанавливали водородом, а затем добавляли гидрируемый продукт. По окончании поглощения водорода катализатор отфильтровывали, растворитель отгоняли, и оставшийся продукт гидрирования разгоняли в вакууме.

Катализатор PtO₂ брали из расчёта 6 г на 1 моль гидрируемого соединения, а Pd/CaCO₃ – 8 г на 1 моль.

Индивидуальность предельных аналогов ениновых триолов и их простых моноэфиров (10-18) подтверждали тонкослойной хроматографией в системах А–И на силикагеле. Таблица 11.

Пример 1. Синтез 6,7-диметилоктан-1,6,7-триола (10)

а) На платиновом катализаторе

3,68 г (0,02 моля) Z-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триола (1Z) растворяли в 60 мл этанола, предварительно разогнанного над щёлочью, помещали в “утку” при комнатной температуре 18 °С и давлении 695 мм.рт.ст., добавляя предварительно 0,12 г восстановленной окиси платины.

Рассчитанный объём водорода до предельного триола – 1567 мл. После поглощения 1570 мл водорода реакция прекратилась. Катализатор отфильтровывали, этанол отогнали, и остаток разгоняли в вакууме.

Выделили 3,1 г (82%) желаемого продукта (10) $C_{10}H_{22}O_3$.

$T_{кип.} = 140-141^{\circ}C$ (1 мм.рт.ст.), $n_D^{50} = 1,4896$. Продолжительность гидрирования составила 295 минут.

Найдено, %: С–63,09; Н–11,65

Вычислено, %: С–63,16; Н–11,53

При гидрировании Е–6,7-диметил-2-октене-4-ин-1,6,7-триола (1Е) в тех же условиях получен идентичный продукт гидрирования лишь с той разницей, что время восстановления кратных связей составило 210 минут.

б) На палладиевом катализаторе.

2,76 г (0,015 моля) Z-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триола (1Z) гидрировали на 0,12 г катализаторе палладия на мелу в 60 мл метанола в тех же условиях. Рассчитанный объём водорода до предельного триола – 1174 мл. После поглощения 1180 мл водорода реакция прекратилась. Катализатор отфильтровывали, метанол отогнали, остаток разогнали в вакууме. Продолжительность гидрирования составила 318 минут.

При гидрировании Е-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триола (1Е) на этом же катализаторе при тех же условиях получен идентичный продукт восстановления лишь с той разницей, что время восстановления кратных связей составило 194 минуты.

Продукты, выделенные при гидрировании геометрических изомеров 6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триолов (1 Z,E), как на платиновом, так и на палладиевом катализаторах – идентичны. Индивидуальность соединения (10) подтверждали тонкослойной хроматографией на силикагеле в системе А ($R_f=0,56$).

Пример 2. Синтез 6,7-диметил-7-этоксинonan-1,6-диол (18)

а) На платиновом катализаторе

2,32 г (0,01 моля) *Z*-7-этоксидиметил-2-нонен-4-ин-1,6-диола (9*Z*) гидрировали на 0,06 г катализатора – окиси платины – в 40 мл метанола в “утке” при температуре 22 °С и давлении 693 мм рт. ст. Рассчитанный объём водорода до предельного моноэфира – 796,5 мл. После поглощения 802 мл водорода реакция прекратилась. Катализатор отфильтровывали, метанол отогнали, остаток разгоняли в вакууме. Выделено 1,66 г (71,5%) целевого продукта (18) $C_{13}H_{28}O_3$. $T_{кип.} = 115-116^{\circ}C$ (0,5 мм рт. ст.), $n_D^{50} = 1,4657$. Продолжительность восстановления составила 252 минуты.

Найдено, %: С–67,20; Н–12,12

Вычислено, %: С–67,24; Н–12,07

При гидрировании *E*-6,7-диметил-7этоксидиметил-2-нонен-4-ин-1,6-диола (9*E*) в тех же условиях получен идентичный продукт восстановления (18). Время восстановления кратных связей составило 179 минут.

б) На палладиевом катализаторе

4,64 г (0,02 моля) *Z*-7-этоксидиметил-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6-диола (9*Z*), растворенного в 60 мл этанола, предварительно разогнанного над щёлочью, помещали в “утку” при температуре 23 °С и давлении 693 мм.рт.ст., добавляли заранее 0,12 г палладия на мелу и предварительно восстановленного водородом.

По расчёту на гидрирование до предельного продукта должно пойти 1593 мл водорода по расчёту, а экспериментального израсходовалось 1601 мл водорода, и дальнейшее поглощение газа прекратилось. Время реакции – 289 минут. Катализатор отфильтровывали, этанол отогнали, оставшийся продукт разогнали в вакууме.

Выделили 3,2 г (69%) целевого продукта, который идентичен продукту (18), описанному выше.

При гидрировании *E*-7-этоксидиметил-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6-диола (9*E*) в тех же условиях с тем же катализатором получено соединение (18) с той лишь разницей, что время восстановления составило 203 минуты.

Продукты, полученные при гидрировании Z,E-изомеров соединения (9 Z,E), как на платиновом, так и на палладиевом катализаторах, идентичны.

Индивидуальность соединения (18) подвергали тонкослойной хроматографии на силикагеле в системе И ($R_f=0,61$).

4. Синтез геометрических изомеров дитретичных ениновых дигидроксиальдегидов (19 Z,E – 23 Z,E).

Общий метод. К раствору 0,08 моля первично–дитретичного енинового триола в 100 мл эфира (бензола) при перемешивании добавили 60 г активной двуокиси марганца. Смесь перемешивали 5 часов при температуре 30–35⁰С. В некоторых случаях для полноты реакции еще нагревали до 70⁰С в течении часа. Ход реакции окисления контролировали тонкослойной хроматографией на «Silufol»–е в системе К. По окончании реакции осадок отделяли многократной промывкой эфиром, эфирный раствор высушивали сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняли в вакууме.

Пример 1. а) Синтез Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аля (20Z)

К раствору 15,84 г (0,08 моля) Z-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6,7-триола (2Z) в 100 мл эфира при перемешивании добавляли 60 г активной двуокиси марганца, смесь перемешивали в течении 5-ти часов при температуре 35–40⁰С. Ход реакции окисления контролировали тонкослойной хроматографией на «Silufol»–е в системе К. После полного исчезновения на хромофорной пластинке пятна от енинового триола прекратили перемешивание. Смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок отделяли, многократно промывали эфиром, и эфирный раствор продукта высушивали сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняли в вакууме.

Разгонкой в вакууме получено 10,35 г (66%) Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аля (20Z) с $T_{кип.}=150–152^0C$ (1 мм. рт.ст.), $n_D^{50}=1,5239$; $R_f=0,36$.

Найдено, %: С – 67,42; Н – 7,98

Вычислено, %: С 67,35; Н – 8,16

б) Синтез Е-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аля (20Е)

Анологично вышеизложенному методу из 9,9 г (0,05 моля) Е-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6,7-триола (2Е) в 60 мл эфира и 36 г активной двуокиси марганца получено 6,76 г (69 %) Е-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аля (20Е) с $T_{\text{кип.}}=154-156^{\circ}\text{C}$ (1 мм рт. ст.), $n_D^{50} = 1,5253$; $R_f = 0,31$.

Найдено, %: С – 67,38; Н – 8,11

Вычислено, %: С – 67,35; Н – 8,16

Пример 2. а) Синтез Z-6-гидрокси-6-(1-оксициклогексил)-2-гептен-4-ин-аля (23Z)

К раствору 11,2 г (0,05 моля) Z-6-гидрокси-6-(1-оксициклогексил)-2-гептен-4-ин-1,6-диола (5Z) в 60 мл бензола при перемешивании добавили 50 г активной двуокиси марганца, и смесь перемешивали в течении 7 часов при температуре 60–70 °С. Ход реакции окисления контролировали хроматографией «Silufol» в системе К. После окончания реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок отделяли, многократно промывали осадок эфиром, и органический раствор продукта реакции высушивали сульфатом магния. После отгонки эфира и бензола остаток перегоняли в вакууме и получили 5,9 г (53%) Z-6-гидрокси-6-(1-оксициклогексил)-2-гептен-4-ин-аля (23Z) с $T_{\text{кип.}}=176-177^{\circ}\text{C}$ (1 мм. рт.ст.), $n_D^{50} = 1,5461$, $R_f = 0,49$.

Найдено, %: С – 69,97; Н – 8,23

Вычислено, %: С – 70,27; Н – 8,11

б) Синтез Е-6-гидрокси-6-(1-оксициклогексил)-2-гептен-4-ин-аля (23Е)

Аналогично из 11,2 г (0,05 моля) Е-6-(1-оксициклогексил)-2-гептен-4-ин-1,6-диола (5Е) в 60 мл и 50 г активной двуокиси марганца получено 6,43 г (58%) Е-

6-гидрокси-6-(1-оксициклогексил)-2-гептен-4-ин-аль (23E) с $T_{\text{кип.}}=180-181^{\circ}\text{C}$ (1 мм.рт.ст.), $n_D^{50}=1,5476$; $R_f=0,41$.

Найдено, %: С – 70,04; Н – 8,07

Вычислено, %: С – 70,27; Н – 8,11

Индивидуальность полученных дитретичных геометрических изомеров подтверждали ТСХ в системах А–Д на силикагеле и в системе К – на пластинках «Silufol» (Таблица 16).

5. Синтез Z,E-изомеров простых моноэфиров дитретичных ениновых дигидроксиальдегидов (24 Z,E – 27 Z,E).

Общий метод. К раствору 0,08 моль простого моноэфира ениного триола в 100мл эфира при перемешивании добавляли 60г активной двуокиси марганца, смесь перемешивали в течение 5 ч при температуре $40-50^{\circ}\text{C}$. Ход реакции окисления контролировали тонкослойной хроматографией на «Silufol»-е в системе бензол:метанол (8:2). После полного исчезновения на хроматографической пластинке пятна от простого моноэфира енинового триола прекратили перемешивание. Смесь охладили до комнатной температуры, осадок отделяли, многократно промывали эфиром и эфирный раствор продукта высушивали сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняли в вакууме.

Пример 1. а) Синтез Z-6-гидрокси-7-метокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль (24Z)

К раствору 15,84 г (0,08 моля) Z-7-метокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6-диол (6Z) в 100 мл эфира при перемешивании добавляли 65 г активной двуокиси марганца, смесь перемешивали в течении 6-ти часов при температуре $35-40^{\circ}\text{C}$. Ход реакции окисления контролировали тонкослойной хроматографией на «Silufol»-е в системе К. После полного исчезновения на хроматофорной пластинке пятна от простого моноэфира енинового триола прекратили перемешивание. Смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок отделяли, многократно

промывали эфиром, и эфирный раствор продукта высушивали сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняли в вакууме.

Разгонкой в вакууме получено 9,72 г (62%) Z-6-гидрокси-7-метокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль (24Z) с $T_{\text{кип.}}=138\text{--}139^{\circ}\text{C}$ (1 мм. рт.ст.), $n_D^{50}=1,5147$;

Найдено, %: С – 67,42; Н – 8,06

Вычислено, %: С 67,35; Н – 8,16

б) Синтез Z-6-гидрокси-7-метокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль (24E)

Аналогично выше изложенному методу из 15,84 г (0,08 моля) E-7-метокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6-диол (6E) в 100 мл эфира и 65 г активной двуокиси марганца получено 10,51 г (67 %) Z-6-гидрокси-7-метокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль (24E) с $T_{\text{кип.}}=141\text{--}142^{\circ}\text{C}$ (1 мм рт. ст.), $n_D^{50}=1,5156$;

Найдено, %: С – 67,23; Н – 8,21

Вычислено, %: С – 67,35; Н – 8,16

Пример 2. а) Синтез Z-6-гидрокси-7-этокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль (25Z)

К раствору 16,96 г (0,08 моля) Z-7-этокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6-диол (7Z) в 100 мл эфира при перемешивании добавляли 65 г активной двуокиси марганца, смесь перемешивали в течении 6-ти часов при температуре $35\text{--}40^{\circ}\text{C}$. Ход реакции окисления контролировали тонкослойной хроматографией на «Silufol»-е в системе К. После полного исчезновения на хроматофорной пластинке пятна от простого моноэфира енинового триола прекратили перемешивание. Смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок отделяли, многократно промывали эфиром и эфирный раствор продукта высушивали сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняли в вакууме.

Разгонкой в вакууме получено 12,264 г (73%) Z-6-гидрокси-7-этокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль (25Z) с $T_{\text{кип.}}=144\text{--}146^{\circ}\text{C}$ (1 мм. рт.ст.), $n_D^{50}=1,4942$; (Таблица 19).

Найдено, %: С – 68,64; Н – 8,62

Вычислено, %: С 68,57; Н – 8,57

б) Синтез Е-6-гидрокси-7-этокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль (25Е)

Анологично выше изложенному методу из 16,96 г (0,08 моля) Е-7-этокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6-диол (7Е) в 100 мл эфира и 65 г активной двуокиси марганца получено 12,852 г (67 %) Е-6-гидрокси-7-этокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль (25Е) с $T_{\text{кип.}}=148-150^{\circ}\text{C}$ (1 мм рт. ст.), $n_D^{50} = 1,4997$;

Найдено, %: С – 68,50; Н – 8,51

Вычислено, %: С – 68,57; Н – 8,57

6. Синтез тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями (28-32).

Исходный ениновый спирт: 3-метил-4-пентен-1-ин-3-ол, $t_{\text{кип.}} 57,5-59^{\circ}\text{C}$ (50 мм.рт.ст.), $n_D^{20} 1.4455$ получен по[297].

Ениновые триолы. Общий метод. 0.15 моля енинового спирта в 20мл безводного эфира по каплям добавляли в течении 1ч при сильном перемешивании к эмульсии 17г сухого КОН в 200 мл абсолютного диэтилового эфира при -5°C . Далее в реакционную смесь по каплям в течение 2 часов прибавляли 0.15 моля гидроксикетона в 30 мл абсолютного диэтилового эфира. Реакционную смесь перемешивали еще 9-10 часов. Образовавшийся комплекс разлагали водой, эфирный слой отделяли от водно – щелочного, экстрагировали его эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализовывали углекислотой, сушили серноокислым магнием. После отгонки растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали соответствующие ениновые триолы (Таблица 25).

Пример 1. Синтез 6,7-диметил-1-нонен-4-ин-3,6,7-триол (29)

14.4 гр (0.15 моля) енинового спирта в 20мл безводного эфира по каплям добавляли в течении 1ч при сильном перемешивании к эмульсии 17г порошкообразного едкого кали в 200мл абсолютного эфира при -8°C . Затем в реакционную смесь в течение 2 часов по каплям прибавляли 17,4 гр (0.15 моля) 3-гидрокси-3-метил-2-пентанона в 30мл абсолютного эфира. Реакционную смесь перемешивали еще 9-10 часов. Образовавшийся комплекс разлагали водой, эфирный слой отделяли от

водно – щелочного, который экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализовывали углекислотой, сушили сернокислым магнием. После отгонки растворителя остаток перегоняли в вакууме.

Разгонкой в вакууме получено 23,214 г (73%) ениновый триол (29) с $T_{\text{кип.}} = 151-153^{\circ}\text{C}$ (1 мм. рт.ст.), $n_D^{50} = 1,5196$;

Найдено, %: С – 67,86; Н – 9,12

Вычислено, %: С 67,92; Н – 9,43

Пример 2 Синтез 3,6,7-триметил-1-ундекен-4-ин-3,6,7-триол (31)

По аналогичной методике предыдущего примера из 14,4 г (0,15 моля) енинового спирта и 21,6 г (0,15 моля) карбонильного компонента 3-гидроси-3-метил-2-пентанона после разгонки в вакууме получили 21,14 г (59%) с $T_{\text{кип.}} = 164-166^{\circ}\text{C}$ (1 мм.рт.ст.), $n_D^{50} = 1,5273$;

Найдено, %: С – 69,85; Н – 10,18

Вычислено, %: С 70,00; Н – 10,00

7. Синтез простых моноэфиров ениновых триолов с изолированными кратными связями (33-38).

Простые моноэфиры ениновых триолов. Общий метод: 0.15 моля енинового спирта в 20 мл безводного эфира по каплям добавляли в течении 1 часа при сильном перемешивании к эмульсии 25 г порошкообразного едкого кали в 300 мл жидкого аммиака. Перемешивали в течении 1-2 ч., затем в реакционную смесь в течение 4 ч по каплям прибавили 0.15 моль алкоксикетона в 50 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали еще 20-24 ч с перерывом на ночь и оставили до полного испарения аммиака. Образовавшийся комплекс разлагали водой, экстрагировали эфиром, эфирные вытяжки объединили, нейтрализовали углекислотой, сушили сернокислым магнием. После удаления растворителя оста-

ток перегоняли в вакууме и получали соответствующие простые моноэфиры ениновых триолов (Таблица 26).

Пример 1. Синтез 7-метокси-3,6,7-триметил-1-октен-4-ин-3,6-диол (33)

14,4 г. (0,15 моля) енинового спирта в 20 мл безводного эфира по каплям добавляли в течении 1 часа при сильном перемешивании к эмульсии 25 г порошкообразного едкого кали в 300 мл жидкого аммиака. Перемешивали в течении 1-2 ч., затем в реакционную смесь в течение 4 ч по каплям прибавили 17,4 г (0,15 моль) 3-метокси-3-метил-2-бутанона в 50 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали еще 20-24 ч с перерывом на ночь и оставили до полного испарения аммиака. Образовавшийся комплекс разлагали водой, экстрагировали эфиром, эфирные вытяжки объединили, нейтрализовали углекислотой, сушили сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме.

Разгонкой в вакууме получено 15,264 г (48%) ениновый триол (33) с $T_{\text{кип.}} = 138-140^{\circ}\text{C}$ (1 мм. рт.ст.), $n_D^{50} = 1,5207$;

Найдено, %: С – 67,79; Н – 10,08

Вычислено, %: С 67,92; Н – 10,43

Пример 2 Синтез 7-этоксис-3,6,7-триметил-1-нонен-4-ин-3,6-диол (36)

По аналогичной методике предыдущего примера из 14,4 г (0,15 моля) енинового спирта и 21,6 г (0,15 моля) карбонильного компонента 3-этоксис-3-метил-2-пентанон после разгонки в вакууме получили 17,1 г (47,5 %) с $T_{\text{кип.}} = 156-157^{\circ}\text{C}$ (1 мм.рт.ст.), $n_D^{50} = 1,5244$;

Найдено, %: С – 69,86; Н – 10,16

Вычислено, %: С 70,00; Н – 10,02

Расщепление ениновых триолов с сопряжёнными кратными связями и их простых моноэфиров. Смесь из 3 г исследуемого вещества и 0,3 г поташа

нагревали в колбе Вюрца и при небольшом остаточном давлении отгоняли жидкие продукты. При дальнейшем фракционировании были получены исходные ениновый спирт и соответственно гидроксикетон или алкоксикетон.

Идентификация продукта расщепления проводилась по ИК-спектрам.

8. Синтез тритретичных предельных триолов (39-43).

Общий метод. Гидрирование тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями проводили в “утке”, снабженной вибровстряхивателем, при комнатной температуре и давлении 690–695 мм рт. ст. в среде метанола или этанола, предварительно разогнанного над щелочью. В качестве катализатора использованы окись платины (IV), приготовленная по Адамсу, или палладий, осаждённый на мелу. Катализатор предварительно восстанавливали водородом, а затем добавляли гидрируемый продукт. По окончании поглощения водорода катализатор отфильтровывали, растворитель отгоняли и оставшийся продукт гидрирования разгоняли в вакууме (Таблица 27).

Катализатор PtO_2 брали из расчёта 6 г на 1 моль гидрируемого соединения, а Pd/CaCO_3 – 8 г на 1 моль.

Индивидуальность предельных аналогов ениновых триолов с изолированными кратными связями (39-43) подтверждали тонкослойной хроматографией в системах А–И на силикагеле.

Пример 1. Синтез 2,3,6-триметилоктан-2,3,6-триол (39)

а) На платиновом катализаторе

3,96 г (0,02 моля) 3,6,7-триметил-1-октен-4-ин-3,6,7-триол (28) растворяли в 60 мл этанола, предварительно разогнанного над щёлочью, помещали в “утку” при комнатной температуре 18 °С и давлении 695 мм.рт.ст., добавляя предварительно 0,12 г восстановленной окиси платины.

Рассчитанный объём водорода до предельного триола – 1567 мл. После поглощения 1570 мл водорода реакция прекратилась. Катализатор отфильтровывали, этанол отогнали, и остаток разгоняли в вакууме.

Выделили 3,18 г (78%) желаемого продукта (39) $C_{11}H_{24}O_3$. $T_{кип.}=134-136^{\circ}C$ (1 мм.рт.ст.), $n_D^{50}=1,4652$. Продолжительность гидрирования составила 315 минут.

Найдено, %: С–64,58; Н–11,84

Вычислено, %: С–64,70; Н–11,76

б) На палладиевом катализаторе.

2,97 г (0,015 моля) 3,6,7-триметил-1-октен-4-ин-3,6,7-триол (28) гидрировали на 0,12 г катализаторе палладии на мелу в 60 мл метанола в тех же условиях. Рассчитанный объём водорода до предельного триола – 1174 мл. После поглощения 1180 мл водорода реакция прекратилась. Катализатор отфильтровывали, метанол отогнали, остаток разогнали в вакууме. Продолжительность гидрирования составила 350 минут.

Выделили 2,3 г (75%) целевого продукта, который идентичен продукту (39), описанному выше.

Пример 2. Синтез 3,6,7триметилундекан-3,6,7-триол (42)

а) На платиновом катализаторе

2,4 г (0,01 моля) 3,6,7-триметил-1-ундекен-4-ин-3,6,7-триол (31) гидрировали на 0,06 г катализатора – окиси платины – в 40 мл метанола в “утке” при температуре $22^{\circ}C$ и давлении 693 мм рт. ст. Рассчитанный объём водорода до предельного моноэфира – 796,5 мл. После поглощения 802 мл водорода реакция прекратилась. Катализатор отфильтровывали, метанол отогнали, остаток разгоняли в вакууме. Выделено 1,67 г (68%) целевого продукта (42) $C_{14}H_{30}O_3$. $T_{кип.}=154-156^{\circ}C$ (1 мм.рт.ст.), $n_D^{50}=1,4912$. Продолжительность восстановления составила 270 минуты.

Найдено, %: С–68,18; Н–12,28

Вычислено, %: С–68,29; Н–12,19

б) На палладиевом катализаторе

4,8 г (0,02 моля) 3,6,7-триметил-1-ундекен-4-ин-3,6,7-триол (31), растворенного в 60 мл этанола, предварительно разогнанного над щёлочью, помещали в “утку” при температуре 23 °С и давлении 693 мм. рт. ст., добавляли заранее 0,12 г палладия на мелу и предварительно восстановленного водородом.

По расчёту на гидрирование до предельного продукта должно пойти 1593 мл водорода по расчёту, а экспериментального израсходовалось 1601 мл водорода, и дальнейшее поглощение газа прекратилось. Время реакции – 335 минут. Катализатор отфильтровывали, этанол отогнали, оставшийся продукт разогнали в вакууме.

Выделили 3,45 г (70%) целевого продукта, который идентичен продукту (42), описанному выше.

9. Синтез алкилтиоацетиленовых гликолей (44-52).

Исходные алкилтиоацетиленовые спирты: 5-этилтио-3,4-диметил-1-пентин-3-ол, $T_{\text{кип.}}=81-82$ °С (2 мм.рт.ст.), n_D^{20} 1,4823; 5-н-пропилтио-3,4-диметил-1-пентин-3-ол, $T_{\text{кип.}}=106-108$ °С (2 мм.рт.ст.), n_D^{20} 1,4872; 5-н-бутилтио-3,4-диметил-1-пентин-3-ол, $T_{\text{кип.}}=125-126$ °С (8 мм.рт.ст.), n_D^{20} 1,4910 получены по [252] конденсацией алкилтиокетона с ацетиленидом лития в жидком аммиаке.

Исходные кетоны: пропанон, т.кип. 56 °С; бутанон, т.кип. 80 °С; 3-пентанон, $T_{\text{кип.}}=103$ °С.

Общий метод: 0.15 моля алкилтиоацетиленового спирта в 30 мл безводного эфира при охлаждении (NaCl+ лёд) по каплям добавляли в течение 1.5 час при сильном перемешивании к эмульсии 17 г порошкообразного едкого кали в 250 мл эфира. Перемешивали ещё в течение 1-2 часа, затем в реакционную смесь в течение 3 часов по каплям прибавили 0,15 моль кетона в 50 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали ещё при температуре $-(6-8)$ °С в течение 8-10 часов с перерывом на ночь. Образовавшийся комплекс разлагали водой. Экстра-

гировали эфиром, эфирные вытяжки объединяли и нейтрализовали углекислотой, сушили сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали соответствующие алкилтиоацети-леновые гликоли (Таблица 31).

Пример 1. Синтез 7-этилтио-2,5,6-триметил-3-гептин-2,5-диола (44).

В трехгорлую колбу снабженную механической мешалкой и капельными воронками помещают 17 г порошкообразного едкого кали в 250 мл сухого диэтилового эфира, перемешивают смесь в течение 1 часа. При охлаждении до -6°C (NaCl + лёд) и при сильном перемешивании в течение 1,5 часов к полученной эмульсии добавляют 25,8 г (0,15 моль) 5-этилтио-3,4-диметил-1-пентин-3-ола. Перемешивают ещё 1-2 часа, затем в реакционную смесь в течение 3 часов по каплям прибавляют раствор 9 г (0,15 моль) пропанона в 50 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивают ещё при температуре -6°C в течение 8 часов с перерывом на ночь. Образовавшийся комплекс разлагают водой. Экстрагируют эфиром, эфирные вытяжки объединяют и нейтрализуют углекислотой, сушат сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняют в вакууме и получают 24,84 г 7-этилтио-2,5,6-триметил-3-гептин-2,5-диола, $T_{\text{кип.}}=110^{\circ}\text{C}$ (2 мм.рт.ст.), $n_D^{50}=1,4972$. Выход: 72 %

Найдено, %: С – 62,47; Н – 9,70; S – 13,77

Вычислено, %: С – 62,61; Н – 9,56; S – 13,91

Пример 2. Синтез 8-н-пропилтио-3,6,7-триметил-4-октин-3,6-диола (48)

В трехгорлую колбу снабженную механической мешалкой и капельными воронками помещают 21 г порошкообразного едкого кали в 300 мл сухого диэтилового эфира, перемешивают смесь в течение 1 часа. При охлаждении до -8°C (NaCl + лёд) и при сильном перемешивании в течение 2 часов к полученной эмульсии добавляют 27,9 г (0,15 моль) 5-н-пропилтио-3,4-диметил-1-пентин-3-ола.

Перемешивают ещё 2 часа, затем в реакционную смесь в течение 3 часов по каплям прибавляют раствор 10,8 г (0,15 моль) бутанона в 70 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивают ещё при температуре -8°C в течение 8 часов с перерывом на ночь. Образовавшийся комплекс разлагают водой. Экстрагируют эфиром, эфирные вытяжки объединяют и нейтрализуют углекислотой, сушат сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняют в вакууме и получают 26,7 г 8-н-пропилтио-3,6,7-триметил-4-октин-3,6-диола, $T_{\text{кип.}}=123^{\circ}\text{C}$ (2 мм.рт.ст.), $n_D^{50}=1,5077$. Выход: 69 %

Найдено, %: С – 64,87; Н – 10,31; S – 12,24

Вычислено, %: С – 65,12; Н – 10,08; S – 12,40

Соединения 45,46,47,49,50,51,52 получают по вышеприведенной методике синтеза.

Расщепление алкилтиоацетиленовых гликолей. Общий метод. Смесь 0,02 моль исследуемого гликоля и 0,5 г поташа нагревали в колбе Вюрца и с использованием небольшого остаточного давления отгоняли жидкие продукты. При дальнейшем фракционировании были получены исходный алкилтиоацетиленовый спирт и кетон.

Пример: Расщепление 8-н-пропилтио-6,7-диметил-3-этил-4-октин-3,6-диола (49)

5,44 г (0,02 моль) алкилтиоацетиленового гликоля (49) в присутствии 0,5 г поташа нагревают в колбе Вюрца. Продукты реакции собирают в приёмник (под небольшим вакуумом), охлаждаемый льдом и солью. При фракционированной разгонке без вакуума получают 0,94 г 3-пентанона ($T_{\text{кип.}} 103^{\circ}\text{C}$). Остаток разгоняют под вакуумом, в результате чего получают 1,36 г 5-н-пропилтио-3,4-диметил-1-пентин-3-ола ($T_{\text{кип.}} 106-108^{\circ}\text{C} / 2 \text{ мм. рт.ст.}$).

Условия расщепления остальных алкилтиоацетиленовых гликолей те же, что для соединения (49). Идентификация продуктов расщепления устанавливают по их ИК-спектрам.

10. Синтез тритретичных алкилтиоацетиленовых триолов (53-61).

Алкилтиоацетиленовые триолы. Общий метод. 0,15 моля алкилтиоацетиленового спирта в 20мл безводного эфира по каплям добавляли в течение 1,5 часа при сильном перемешивании к эмульсии 17г порошкообразного едкого кали в 250 мл жидкого аммиака. Перемешивали 1–2 часа, затем реакционную смесь в течение 3-х часов по каплям прибавляли 0,15 моля гидроксикетона в 30мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали ещё 12 часов и оставляли до полного испарения аммиака. Образовавшийся комплекс разлагали водой, эфирный слой отделяли от воднощелочного, который экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализовали углекислотой, сушили сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали соответствующие алкилтиоацетиленовые триолы (Таблица 32).

Пример 1. Синтез 9-этилтио-3,4,7,8-тетраметил-5-нонин-3,4,7-триол (54).

25,8 г (0,15 моля) 5-этилтио-3,4-диметил-1-пентин-3-ола в 20мл безводного эфира по каплям добавляли в течение 1,5 часа при сильном перемешивании к эмульсии 17г порошкообразного едкого кали в 250мл жидкого аммиака. Перемешивали 1–2 часа, затем реакционную смесь в течение 3-х часов по каплям прибавляли 17,4 г (0,15 моля) 3-гидрокси-3-метил-2-пентанона в 30мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали ещё 12 часов и оставляли до полного испарения аммиака. Образовавшийся комплекс разлагали водой, эфирный слой отделяли от воднощелочного, который экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализовали углекислотой, сушили сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали 30,24 г 9-этилтио-3,4,7,8-тетраметил-5-нонин-3,4,7-триол, $T_{\text{кип.}}=144-145^{\circ}\text{C}$ (1 мм.рт.ст.), $n_D^{50}=1,5273$. Выход: 70 %

Найдено, %: С – 62,32; Н – 9,87; S – 10.98

Вычислено, %: С – 62,50; Н – 9,72; S – 11.11

Пример 2. Синтез 8-н-пропилтио-2,3,6,7-тетраметил-4-октин-2,3,6-триол (57).

27,9 г (0,15 моля) 5-н-пропилтио-3,4-диметил-1-пентин-3-ола в 30мл безводного эфира по каплям добавляли в течение 1,5 часа при сильном перемешивании к эмульсии 17г порошкообразного едкого кали в 250мл жидкого аммиака. Перемешивали 1–2 часа, затем реакционную смесь в течение 3-х часов по каплям прибавляли 15,3 г (0,15 моля) 3-гидроксипропан-2-она в 30мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали ещё 12 часов и оставляли до полного испарения аммиака. Образовавшийся комплекс разлагали водой, эфирный слой отделяли от воднощелочного, который экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализовали углекислотой, сушили сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали 24,19 г 8-н-пропилтио-2,3,6,7-тетраметил-4-октин-2,3,6-триол, $T_{\text{кип.}}=155-156^{\circ}\text{C}$ (1 мм.рт.ст.), $n_D^{50}=1,5308$. Выход: 56 %

Найдено, %: С – 62,37; Н – 9,91; S – 11.01

Вычислено, %: С – 62,50; Н – 9,72; S – 11.11

Пример 3. Синтез 8-н-бутилтио-2,3,6,7-тетраметил-4-октин-2,3,6-триол (60).

30 г (0,15 моля) 5-н-бутилтио-3,4-диметил-1-пентин-3-ола в 35мл безводного эфира по каплям добавляли в течение 1,5 часа при сильном перемешивании к эмульсии 21г порошкообразного едкого кали в 250мл жидкого аммиака. Перемешивали 1–2 часа, затем реакционную смесь в течение 3-х часов по каплям прибавляли 15,3 г (0,15 моля) 3-гидроксипропан-2-она в 30мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали ещё 12 часов и оставляли до полного испарения аммиака. Образовавшийся комплекс разлагали водой, эфирный слой отделяли от воднощелочного, который экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализовали углекислотой, сушили сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали 26,72 г 8-н-бутилтио-

2,3,6,7-тетраметил-4-октин-2,3,6-триол, $T_{\text{кип.}}=175-177^{\circ}\text{C}$ (1 мм.рт.ст.), $n_D^{50}=1,5388$.

Выход: 59 %

Найдено, %: С – 63,42; Н – 10,12; S – 10.43

Вычислено, %: С – 63,58; Н – 9,93; S – 10.60

Расщепление тритретичных алкилтиоацетиленовых триолов. Общий метод. Смесь 0,02 моль исследуемого гликоля и 0,5 г поташа нагревали в колбе Вюрца и с использованием небольшого остаточного давления отгоняли жидкие продукты. При дальнейшем фракционировании были получены исходный алкилтиоацетиленовый спирт и алкоксикетон.

Пример: Расщепление 10-этилтио-4,5,8,9-тетраметил-6-декин-4,5,8-триол (55)

6,04 г (0,02 моль) алкилтиоацетиленового триола (55) в присутствии 0,5 г поташа нагревают в колбе Вюрца. Продукты реакции собирают в приёмник (под небольшим вакуумом), охлаждаемый льдом и солью. При фракционированной разгонке в вакууме получают 1,32 г 3-гидрокси-3-метил-2-гексанон ($T_{\text{кип.}}=164-165^{\circ}\text{C}$ 13 мм.рт.ст.). Остаток разгоняют под вакуумом, в результате чего получают 1,72 г 5-этилтио-3,4-диметил-1-пентин-3-ол, ($T_{\text{кип.}}=81-82^{\circ}\text{C}$ / 2 мм.рт.ст.).

Условия расщепления остальных алкилтиоацетиленовых триолов те же, что для соединения (55). Идентификация продуктов расщепления устанавливают по их ИК-спектрам.

11. Синтез простых моноэфиров алкилтиоацетиленовых триолов (62-73)

Простые моноэфиры алкилтиоацетиленовых триолов. Общий метод. 0,15 моля алкилтиоацетиленового спирта в 25 мл безводного эфира по каплям добавляли в течение 1 часа при сильном перемешивании к эмульсии 22,5 г порошкообразного едкого кали в 300 мл жидкого аммиака. Перемешивали 4 часов по каплям прибавляли 0,15 моля алкоксикетона в 50 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали ещё 20-24 часа с перерывом на ночь и оставляли до пол-

ного испарения аммиака. Образовавшийся комплекс разлагали водой, эфирный слой отделяли от воднощелочного, который экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализовали углекислотой, сушили сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали соответствующие простые моноэфиры алкилтиоацетиле-новых триолов (Таблица 33).

Пример 1. Синтез 2-метокси-8-этилтио-2,3,6,7-тетраметил-4-октин-3,6-диол (62).

25,8 г (0,15 моля) 5-этилтио-3,4-диметил-1-пентин-3-ола в 25 мл безводного эфира по каплям добавляли в течение 1 часа при сильном перемешивании к эмульсии 22,5 г порошкообразного едкого кали в 300 мл жидкого аммиака. Перемешивали 4 часов по каплям прибавляли 24,9 г (0,15 моля) 3-метокси-3-метил-2-бутанона в 50 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали ещё 20-24 часа с перерывом на ночь и оставляли до полного испарения аммиака. Образовавшийся комплекс разлагали водой, эфирный слой отделяли от водно-щелочного, который экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализовали углекислотой, сушили сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали 23,33 г 2-метокси-8-этилтио-2,3,6,7-тетраметил-4-октин-3,6-диол, $T_{\text{кип.}}=128-130^{\circ}\text{C}$ (1 мм.рт.ст.), $n_{\text{D}}^{20}=1,5094$. Выход: 54 %

Найдено, %: С – 62,32; Н – 9,85; S – 10.92

Вычислено, %: С – 62,50; Н – 9,72; S – 11.11

Пример 2. Синтез 3-этокси-9-этилтио-3,4,7,8-тетраметил-5-нонин-4,7-диол (65).

25,8 г (0,15 моля) 5-этилтио-3,4-диметил-1-пентин-3-ола в 25 мл безводного эфира по каплям добавляли в течение 1 часа при сильном перемешивании к эмульсии 22,5 г порошкообразного едкого кали в 300 мл жидкого аммиака. Перемешивали 4 часов по каплям прибавляли 21,6 г (0,15 моля) 3-этокси-3-метил-

2-пентанона в 50 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали ещё 20-24 часа с перерывом на ночь и оставляли до полного испарения аммиака. Образовавшийся комплекс разлагали водой, эфирный слой отделяли от воднощелочного, который экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализовали углекислотой, сушили сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали 25,12 г 3-этокси-9-этилтио-3,4,7,8-тетраметил-5-нонин-4,7-диол л, $T_{\text{кип.}}=144-145^{\circ}\text{C}$ (1 мм. рт. ст.), $n_D^{20}=1,5102$. Выход: 53 %

Найдено, %: С – 64,38; Н – 10,25; S – 9.96

Вычислено, %: С – 64,56; Н – 10,13; S – 10.13

Пример 3. Синтез 2-метокси-8-н-пропилтио-2,3,6,7-тетраметил-4-октин-3,6-диол (68).

27,9 г (0,15 моля) 5-н-пропилтио-3,4-диметил-1-пентин-3-ола в 30 мл безводного эфира по каплям добавляли в течение 1 часа при сильном перемешивании к эмульсии 22,5 г порошкообразного едкого кали в 300 мл жидкого аммиака. Перемешивали 5 часов по каплям прибавляли 17,4 г (0,15 моля) 3-метокси-3-метил-2-бутанона в 50 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали ещё 20-24 часа с перерывом на ночь и оставляли до полного испарения аммиака. Образовавшийся комплекс разлагали водой, эфирный слой отделяли от воднощелочного, который экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализовали углекислотой, сушили сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали 21,80 г 2-метокси-8-н-пропилтио-2,3,6,7-тетраметил-4-октин-4,6-диол $T_{\text{кип.}}=153-154^{\circ}\text{C}$ (1 мм. рт. ст.), $n_D^{20}=1,5308$. Выход: 53 %

Найдено, %: С – 64,33; Н – 10,31; S – 9.89

Вычислено, %: С – 64,56; Н – 10,13; S – 10.13

Пример 4. Синтез 2-этокси-8-н-бутилтио-2,3,6,7-тетраметил-4-октин-3,6-диол (72).

30 г (0,15 моля) 5-н-бутилтио-3,4-диметил-1-пентин-3-ола в 35 мл безводного эфира по каплям добавляли в течение 1 часа при сильном перемешивании к эмульсии 22,5 г порошкообразного едкого кали в 300 мл жидкого аммиака. Перемешивали 4 часов по каплям прибавляли 21,6 г (0,15 моля) 3-этоксипропан-2-ола в 50 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали ещё 20-24 часа с перерывом на ночь и оставляли до полного испарения аммиака. Образовавшийся комплекс разлагали водой, эфирный слой отделяли от воднощелочного, который экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализовали углекислотой, сушили сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали 19,31 г 2-этоксипропан-2-ола, $T_{\text{кип.}}=164-165^{\circ}\text{C}$ (1 мм. рт. ст.), $n_D^{20}=1,5278$. Выход: 39 %

Найдено, %: С – 65,28; Н – 10,86; S – 9.57

Вычислено, %: С – 65,45; Н – 10,30; S – 9.70

Расщепление простых моноэфиров алкилтиоацетиленовых триолов.
Общий метод. Смесь 0,02 моль исследуемого гликоля и 0,5 г поташа нагревали в колбе Вюрца и с использованием небольшого остаточного давления отгоняли жидкие продукты. При дальнейшем фракционировании были получены исходный алкилтиоацетиленовый спирт и алкоксикетон.

Пример: Расщепление 3-метокси-9-этилтио-3,4,7,8-тетраметил-5-нонин-4,7-диол (63)

6,04 г (0,02 моль) простого моноэфира алкилтиоацетиленового триола (63) в присутствии 0,5 г поташа нагревают в колбе Вюрца. Продукты реакции собирают в приёмник (под небольшим вакуумом), охлаждаемый льдом и солью. При фракционированной разгонке без вакуума получают 1,3 г 3-метокси-3-метил-2-пентанон ($T_{\text{кип.}} 140-142^{\circ}\text{C}$). Остаток разгоняют под вакуумом, в результате чего получают 1,72 г 5-этилтио-3,4-диметил-1-пентин-3-ола, ($T_{\text{кип.}}=81-82^{\circ}\text{C}$ / 2 мм.рт. ст.).

Условия расщепления остальных простых моноэфиров алкилтиоацетиленовых триолов те же, что для соединения (63). Идентификация продуктов расщепления устанавливают по их ИК-спектрам.,

12. Синтез аминонитрилы (78-82) и 5-имино-1,3-тиазолидин-2-тионов и их конденсированных производных (83-85)

Пример 1: Синтез 2-амино-(бутан-2-ил) нитрил (80). К раствору 29.42 г (0,55 моль) NH_4Cl и 36 г (0,55 моль) KCN в 25%-ного раствора аммиака (100 мл), непрерывно перемещивая добавили 40.16 г (0,55 моль) метилэтилкетона. Реакционную смесь нагревали при 50-60°C в течение 5 ч. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром, затем растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток разгоняли при т. к. в. = 80°C/10 мм. Получено 35.04 г (65%) соединения (80). Прозрачная жидкость, $n_D^{20}=1.4241$. $R_f = 0.54$ (элюент этанол). $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2$ (98.05).

ИК спектр, ν , cm^{-1} 3200 (NH_2), 2235 (CN).

Пример 2: Синтез 2-амино-3-метил-3-этоксипентан-2-ил нитрил (82).

Соединение (80) аналогично получено из 79.2 г (0,55 моль) 3-Метил-3-этоксипентанона-2 (при т. к. в. = 55°C/5 мм) 88.82 г (95%) соединения (82). Прозрачная жидкость, $n_D^{20}=1.4260$. $R_f = 0.59$ (элюент этанол). $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (170.08).

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1140-1065 (C-O), 3200 (NH_2), 2235 (CN).

Пример 3: Синтез 4-имино-2,2,3-триметиллоксетан-3-амин (78).

Соединение (80) аналогично получено из 56.1 г (0,55 моль) 3-метил-3-гидроксибутанона-2 (т. кип. вак. = 70°C/5 мм) 42.24 г (60%) соединения (78). Прозрачная жидкость, $n_D^{20}=1.4350$. $R_f = 0.68$ (элюент этанол). $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (128.05).

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1141-1070 (C-O), 3200-2980 (NH_2), 1650 $\text{C}=\text{N}$.

Пример 4: Синтез 4-имино-2,3-диметил-2-этилоксетан-3-амин (79).

Соединение (80) аналогично получено из 63.8 г (0,55 моль) 3-метил-3-гидрокси-пентанона-2, получали (т. кип. вак. =65°C/5 мм) 50.16 г (60%) соединения (79). Прозрачная жидкость, $n_D^{20}=1.4355$. $R_f=0.70$ (элюент этанол). $C_7H_{14}N_2O$ (52.06). ИК спектр, ν , cm^{-1} 1139-1064 (C-O), 3150-2975 (NH_2), 1645 (C=N).

Пример 5: Синтез 4-этил-5-имино-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тион (83).

К раствору 0.98 г (0,010 моль) 2-амино-2-метилбутаннитрила (78) в 96%-ного спирта (40 мл) прибавили 0.76 г (0,010 моль) CS_2 и нагревали в присутствии каталитического количества пиридина при 70-80°C в течение 6 ч. Растворитель выпаривали и хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюент (гексан-ДМСО 1:1). Получали 1.29 г. (74%) соединения (83), с т. пл. 140°C, светло-желтые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1272-1236 (C=S), 3098(NH), 1541 (N-C), 1660 (C=N), 753 (C-S).

Спектр ЯМР 1H CD_3Cl_3 δ , м.д. (J, Гц): 0.96 т (3H, $\underline{CH}_3$ от C^4 Et), 3.08-3.12 м (2H, $\underline{CH}_2$ от C^4 Et), 1.56 с (3H, $\underline{CH}_3$ от C^4), 4.01 с (1H, NH), 8.02 с (1H, $C^5=NH$).

Спектр ЯМР ^{13}C ДМСО- D_6 δ , м.д.: 199.7 (C^2), 163.7 (C^5), 73.4 (C^4), 26.1 ($C^4 \underline{CH}_2$ от Et), 20.0 ($C^4 \underline{CH}_3$), 7.6 ($C^4 \underline{CH}_3$ от Et).

Найдено (%): C 41.31, H 5.69, N 16.02, S 36.71. $C_6H_{10}N_2S_2$ (174.06).

Вычислено (%): C 41.40, H 5.75, N 16.09, S 36.78.

Пример 6: Синтез 4-(2-этоксипропан-2-ил)-5-имино-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тион (84).

Получено аналогично (83) из 1.56 г (0,010 моль) 2-амино-3-этоксипропан-2-ил-2,3-диметилбутаннитрила (79) и 0.76 г (0,010 моль) CS_2 . Получено 1.97 г (85%) соединения (84) с т. пл. =254°C, светло-жёлтые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1215-1186 (C=S), 3070 (NH), 1546 (N-C), 1142-1066 (C-O), 1562 (C=N), 770 (C-S).

Спектр ЯМР ^1H CD_3Cl_3 δ , м.д. (J, Гц): 1.54 с (3H, CH_3 от C^4), 2.15 с (6H, C^4 (CH_3)₂ от i-Pr), 2.45 т (3H, C^4 CH_3 от EtO), 5.12-5.16 м (2H, C^4 CH_2 от EtO), 4.00 с (1H, от N^3), 8.00 с (1H, $\text{C}^5=\text{NH}$).

Спектр ЯМР ^{13}C DMCO-D_6 δ , м.д.: 199.7 (C^2), 163.7 (C^5), 85.7 (C^4), 82.8 (C^4 от i-Pr), 55.7 (C^4 CH_2 от EtO), 19.4 (C^2 CH_3 от i-Pr), 15.8 (C^4 CH_3 от EtO), 11.6 (C^4 от CH_3).

Найдено (%): C 46.49, H 6.78, N 12.00, S 27.49. $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}$ (232.08).

Вычислено (%): C 46.57, H 6.89, N 12.06, S 27.58.

ВЫВОДЫ

1. Разработан общий подход по синтезу и стереохимии гидрокси- и гетерофункциональных соединений ацетиленового и енинового ряда и проведена корреляция структурных параметров синтезированных соединений с фармакологической активностью.

2. Впервые представлен механизм конверсии 2-хлорметилоксирана в ениновые спирты под действием ацетиленидов щелочных металлов. Показано, что соотношение образующихся *Z,E*-изомеров ениновых спиртов зависит от величины заряда на метиленовых протонах ацетиленида.

3. Разработаны условия синтеза и выделения индивидуальных *Z,E*-изомеров ениновых триолов и их простых моноэфиров с сопряженными кратными связями. Получены данные, свидетельствующие о различии изомеров в конформационном плане. Для *Z*-изомера ениновых спиртов и триолов характерным является наличие внутримолекулярной водородной связи, включающей протон гидроксильной группы и π -электронное облако ацетиленовой связи.

4. Проведено каталитическое гидрирование ениновых триолов и их простых моноэфиров на платиновом и палладиевом катализаторах до предельных аналогов. Показано, что *Z,E*-ениновые изомеры при этом имеют различную реакционную способность.

5. Окислением *Z,E*-ениновых триолов и их простых моноэфиров получены соответствующие *Z,E*-изомеры ениновых дигидроксиальдегидов и их простые моноэфиры с использованием активированной двуокиси марганца. Показано, что в структурном плане различие изомеров связано с взаимодействием карбонильной группы с соседним этиленовым протоном, что приводит к нарушению копланарности сопряжённой системы ениновых дигидроксиальдегидов.

6. Синтезирован ряд ениновых триолов и их простых моноэфиров с изолированными кратными связями. Данные соединения являются структурными аналогами ениновых триолов с сопряжёнными кратными связями, которые позволили

получить информацию о влиянии структурного фактора на характер внутримолекулярных взаимодействий и фармакологических свойств.

7. Получены данные, касающиеся характера внутримолекулярных взаимодействий в ениновых триолах с изолированными кратными связями и ацетиленовых дигидроксиаминов с применением квантовохимических расчетов, ИК- и ПМР-спектроскопии.

8. Алкилтиоацетиленовые спирты и продукты гидратации ацетиленовых спиртов и их простых эфиров использованы для разработки условий синтеза на их основе различных производных, таких как алкилтиоацетиленовые гликоли, триолы и их простые моноэфиры, аминонитрилы и гетероциклические соединения.

9. Фармакологические скрининг ениновых триолов и их производных выявил наличие у данного класса соединений желчегонной активности. Показано, что Е-изомеры более активны по сравнению с Z-изомерами. По желчегонной активности и широте фармакологического действия Е-изомеры превосходят известный лекарственный препарат – дегидрохоловую кислоту, являются, нетоксичны и хорошо растворимы в воде. Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие антибактериальной, противовоспалительной, седативной и другими видами фармакологической активности при низкой токсичности.

Список сокращений и условных обозначений

Z,E – цис-, транс- изомеры

ВВС – внутримолекулярные водородные связи

ИК – инфракрасная спектроскопия

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ПМР – протонный магнитный резонанс

$\Delta\chi$ – магнитная анизотропия

$\Delta\delta$ – химический сдвиг (м.д.)

$\Delta\nu$ – магнитная неэквивалентность групп

КССВ – константа спин-спинового взаимодействия

БАВ – биологически активные вещества

ТГФ – тетрагидрофуран

ДМСО – диметилсульфоксид

Me – метил

Et – этил

Pr – пропил

i – Pr – изо-пропил

Bu – бутил

Ph – фенил

Bn – бензил

Ar – арил

ГМФТ – гексаметилфталат

ЛД – летальная доза

ЭД – эффективная доза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котляревский И.Л. Реакции ацетиленовых соединений / И.Л. Котляревский, М.С. Шварцберг, Л.Б. Фишер. – Новосибирск: Изд-во. «Наука», Сибирское отделение. – 1967. – 356 с.
2. Шостаковский М.Ф. Химия диацетилена / М.Ф. Шостаковский, А.В. Богданова. – М.: Изд-во. «Наука». – 1971. – 524 с.
3. Вийе Г.Г. Химия ацетиленовых соединений / Под редакцией Г.Г. Вийе. Перевод с английского Э.П. Серебрякова, В.А. Смита и М.В. Маврова. – М.: Изд-во. «Химия». – 1973. – 415 с.
4. Щелкунов А.В. Синтез и взаимные превращения монозамещенных ацетиленов / А.В. Щелкунов, Р.Л. Васильева, А.А. Кричевский – Алма-Ата: Наука, Казах. ССР. 1976. – 234 с.
5. Трофимов Б.А. Гетероатомные производные ацетилена / Б.А. Трофимов М.: Изд-во «Наука». – 1981. – 319 с.
6. Атавин А.С. Синтез ацетиленовых спиртов на основе β -окисей и комплексов Иочича / А.С. Атавин, Н.В. Егоров. // Химия ацетилена. М.: Изд-во. «Наука». – 1968. – С. 17-20.
7. Егоров Н.В. Синтез первичных и вторичных кремнийсодержащих ацетиленовых спиртов. / Н.В. Егоров, А.С. Атавин. // Химия ацетилена. М.: Изд-во. «Наука». – 1968. – С. 138-140.
8. Комаров Н.В. Взаимодействие станнанолюв, гексаалкилдистанноксанов и диалкилоловооокисей с ацетиленовыми спиртами и их производными / Н.В. Комаров, В.К. Мисюнас, А.М. Складнова. // Химия ацетилена. М.: Изд-во. «Наука». – 1968. – С. 178-181.
9. Ложеницына А.С. Синтез и некоторые превращения первично-третичных ацетиленовых гликолей. / А.С. Ложеницына, Г.Г. Чичкарева, В.М. Власов. // Химия ацетилена. М.: Изд-во. «Наука». – 1968. – С. 25-29.

10. Васильева А.А. Ацетильная защита в синтезе ацетиленовых гликолей и спиртов. / А.А. Васильева, Е.Б. Олейникова, Г.П. Тюменцова, Ю.М. Скворцов, В.М. Власов. // Химия ацетилена. М.: Изд-во. «Наука». – 1968. – С. 22-24.
11. Кузнецова Т.С. О реакционной способности ацетиленовых ацетилей и некоторых винилацетиленовых эфиров/ Т.С. Кузнецова, Г.Г. Балезина, В.Г. Чернова, Р.Н. Кудякова, В.М. Власов.// Химия ацетилена. М.: Изд-во. «Наука». – 1968. – С. 124-128.
12. Diederich F. Acetylene Chemistry /F. Diederich, P.J. Stang, R.R. Tykwinsky. Verlag, Weinheim: Wiley – VCH, 2005. – 508 p.
13. Трофимов Б.А. Ацетилен: Новые возможности классических реакции / Трофимов Б.А., Н.К. Гусарова // Успехи химии. – 2007, – Т.6, № 6. – С. 550-570.
14. Трофимов Б.А. Суперосновные катализаторы и реагенты: Концепция, применение, перспективы / Б.А.Трофимов // Современные проблемы органической химии. СПб.: ВВМ, – 2004. – Вып. 14 – С. 131-175.
15. Трофимов Б.А. Реакции ацетиленов в суперосновных средах итоги последних лет. / Б.А.Трофимов, Е.Ю. Шмидт // Успехи химии. – 2014. – Т. 83. № 7. – С. 600-619.
16. Трофимов Б.А. Идеи академика А.Е. Фаворского в современной химии ацетилена / Б.А.Трофимов – Современные проблемы органической химии. СПб.: ЛЕМА, 2010. – Вып. 15. – С. 23-48.
17. Trofimov B.A. Synthesis and Thermal Stability of O-Vinylketoximes / B.A. Trofimov, A.J. Mikhakeva, A.M. Vasil'tsov et al.// Synthesis. – 2000. № 8. – P. 1125-1132.
18. Опарина Л.А. Нуклеофильные присоединение к ацетиленам в сверхосновных каталитических системах. XIV. Винилирование диолов в системе CsF-NaOH / Л.А. Опарина, М.Я. Хилько, Н.А. Чернышева и др.// ЖОрХ. 2005. Т. 41. Вып. 5. – С. 677-683.
19. Трофимов Б.А. Сверхосновная каталитическая система CsF-NaOH-ДМСО в синтезе 1,2-дивинилоксипропенов из глицерина и ацетилена / Б.А. Трофимов,

- С.Ф. Малышева, Н.К. Гусарова и др. // ЖОрХ. – 2003. – Т. 39. – Вып. 9. – С. 1428-1429.
20. Trofimov B.A. Structural Study of 2,3,4,6-tetra(O-vinyl)methyl- α -D-glucopyranoside / B.A. Trofimov, L.A. Oparina, L.B. Krivdin et al. // J. Mol. Structure. – 2006. – Vol. 791. – P. 1-9.
21. Трофимов Б.А. Новая технология получения простых виниловых эфиров на базе ацетилена / Б.А. Трофимов, Л.Н. Паршина, Л.А. Опарина // Наука производству. – 2003. – № 6. – С. 2-3.
22. Трофимов Б.А. Способ получения пропаргилового спирта. / Б.А. Трофимов, А.И. Михалева, Р.Н. Нестеренко и др. // пат. РФ № 1832674. Заявл. 1989; опубл. – 1995. – Бюл. № 6.
23. Михалева А.И. Технология винилирования азолов / А.И. Михалева, А.М. Васильцов, Л.Н. Собенина и др. // Химия. – 2004. – № 4 – С. 42-43.
24. Михалева А.И. Новая технология этинилирования карбонильных соединений / А.И. Михалева, А.М. Васильцов, Л.Н. Собенина и др // Наука производству. – 2003. – № 6. – С. 28-29.
25. Михалева А.И. Улучшенная технология синтеза цитраля / А.И. Михалева, А.М. Васильцов, Л.Н. Собенина и др. // Наука производству. – 2003. – № 6. – С. 18-19.
26. Buncl E. Physical Organic Chemistry of Reactions in dimethyl Sulphoxide / E. Buncl, H. Wilson // Advances in Physical Organic Chemistry. – 1977. – Vol. 14 – P. 133-202.
27. Bell R.P. Acids and Bases: Their Quantitative Behavior. 2 ed. / R.P. Bell // – Methuen & Co. Ltd, 1969. – P. 36.
28. Белл Р.П. Протон в химии. / Белл Р.П. – М.: Мир, 1977. – 83с.
29. Крам Д. Основы химии карбанионов. / Д. Крам // Москва: Мир, 1967. – С. 41-44.
30. Гордон Дж. Органическая химия растворов электролитов. / Дж. Гордон // – М.: Мир, 1979. – 400 с.

31. Трофимов Б.А. Суперосновные катализаторы и реагенты: Концепция, применение, перспективы / Б.А. Трофимов // Современные проблемы органической химии. – СПб.: ВВМ. 2004. -Вып 14. – С. 131-175.
32. Tedeschi R.J. The Mechanism of Base-Catalyzed Ethynylation in Donor Solvents / R.J. Tedeschi // J. Org. Chem. – 1965. – Vol. 30. – P. 3045-3049.
33. Brown C.A. Saline Hydrides and Superbases in Organic Reactions. IX. Acetylene Zipper. Exceptionally Facile Contrarthermodynamic Multipositional Isomerization of Alkynes with Potassium 3-Aminopropylamide / C.A. Brown, A. Yamashita // J. Am. Chem. Soc. – 1975. – P. 891-892.
34. Balova I.A. A Convenient Synthesis of Functionalised 1-Aryl-1,3-alkadiynes / I.A. Balova, V.N. Sorokoumov, S.N. Morozkina, O.V. Vinogradova, D.W. Knigh, S.F. Vasilevsky // Eur. J. Org. Chem. – 2005. – P. 882-888.
35. Hannoush R.N. Imaging the Lipidome: ω -Alkynyl Fatty Acids for Detection and Cellular Visualization of Lipid-Modified Proteins / R.N. Hannoush, Arenas- N. Ramirez // ACS Chemical Biology. – 2009. – Vol. 4. № 7. –P. 581-587.
36. Konno H. Syntheses of Two Possible Diastereoisomers of the Epoxy Lactone Proposed for an Annonaceous. Acetogenin, Epoxyrollin A/ H. Konno, A. Tanaka, H. Makabe, T. Oritain // Tetrahedron. – 1996. – Vol. 52. № 28. – P. 9399-9408.
37. Ремизова Л.А. Изомеризация третичный (3-ацетиленовых аминов под действием 3-аминопропиламида натрия) / Л.А. Ремизова, В.П. Андреев, В.А. Гиндин и др. // ЖОрХ. – 1980. – Т. 16, вып. 4. – С. 726-730.
38. Мостаманди А. Изомеризация третичных ацетиленовых аминов влиянием 2-аминоэтиламида лития в этилендиамина / А. Мостаманди, Л.А. Ремизова, Л.В. Якимович, И.А. Фаворская // ЖОрХ. – 1981. – Т. 17, вып. 6. – С. 1166-1169.
39. Балова И.А. Прототропная изомеризация диацетиленовых соединений / И.А. Балова, Л.А. Ремизова, И.А. Фаворская // ЖОрХ. – 1986. – Т. 22, вып. 11. – С. 2459-2460.
40. Домнин И.Н. Синтез и свойства диацетиленовых азидов. / И.Н. Домнин, Л.А. Ремизова // ЖОрХ. – 2009. – Т. 45, вып. 8. – С. 1138-1142.

41. Trofimov B.A. Base-Catalyzed Stereoselective Vinylation of Ketones with Arylacetylenes: A New C(sp³)-C(sp²) Bond-Forming Reaction / B.A. Trofimov, E.Yu. Schidt, I.A. Ushakov et al. // Chem. Eur. J. – 2010. – Vol. 16 – P. 8516-8521.
42. Трофимов Б.А. Суперосновная система CsOH/ДМСО как катализатор нуклеофильного присоединения ацетофенона к фенилацетилену / Б.А. Трофимов, Е.Ю. Шмидт, Н.В. Зорина, А.И. Михалева // ЖОрХ. – 2010. – Т. 80, № 7. – С. 1219-1220.
43. Трофимов Б.А. Нуклеофильное присоединение ацетофенона к 1,4-диэтинилбензолу / Б.А. Трофимов, Е.Ю. Шмидт, Н.В. Зорина, А.И. Михалева // ЖОрХ. – 2010. – Т. 46, № 9. – С. 1410-1411.
44. Трофимов Б.А. Неожиданная реакция 2-ацетилтиофена с фенилацетиленом в суспензии КОН/ДМСО / Б.А. Трофимов, Е.Ю. Шмидт, Н.В. Зорина и др. // ХГС. – 2010. – № 5. – С. 778-780.
45. Trofimov B.A. Transition Metal-Free Stereoselective α -Vinylolation of Cyclic Ketones With Arylacetylenes in the Superbasic Catalytic Triad Polassium Hydroxide / tert Butanol / Dimethylsulfoxide / B.A. Trofimov, E.Yu. Schidt, N.V. Zorina et al. // Adv. Synth. Catal. – 2012. – Vol. 354 – P. 1813-1818.
46. Trofimov B.A. Transition Metal-Free Superbase-Promoted Stereoselective α -Vinylolation of Ketones with Arylacetylenes: A General Strategy for Synthesis of β, γ -Unsaturated Ketones / B.A. Trofimov, E.Yu. Schidt, N.V. Zorina et al. // J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 77. № 16. – P. 6880-6886.
47. Tedeschi R.J. Acetylene / R.J. Tedeschi // Encyclopedia of Physical Science and Technology: 3rd ed. / ed. R.A. Meyers. – San Diego: Acad. Press Inc., – 2001. – Vol. 1. – P. 55-89.
48. Фаворская И.А. Синтез вторичных ацетиленовых спиртов по методу Фаворского в гексаметаполе / И.А. Фаворская, З.А. Шевченко, И.М. Кошкина // ЖОрХ – 1967. – Т.3. – вып. 11. – С. 2075.
49. Frantz D.E. Facile Enantioselective of Propargylic Alcohols by Direct Addition of Terminal Alkynes to Aldehydes / D.E. Frantz, R. Fassler, E.M. Carreira // JACS. – 2000. – Vol. 122, – № 8. – P.1806-1807.

50. Tyrell E. Asymmetric Alkynylation Reactions of Aldehydes Using a $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ -Ciral Ligand-Base System / E. Tyrell // *Curr. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 13. – № 15. – P.1540-1552.
51. Mao J., Xi G. Novel Chiral Catalysts for Asymmetric Addition of Terminal Alkynes to Aldehydes / J. Mao, G. Xi // *Curr. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 13. – № 15. – P.1553-1564.
52. Lin L. Recent Advance in Asymmetric Alkynylation Ketones / L. Lin, R. Wang // *Curr. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 13. – № 15. – P.1565-1576.
53. Trofimov B.A. Acetylene and its derivatives in Reactions with Nucleophiles: Recent Advances and Current Trends / B.A. Trofimov // *Curr. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 6. – № 13. – P.1121-1162.
54. Трофимов Б.А. Идеи академика А.Е. Фаворского в современной химии ацетилена / Б.А. Трофимов // *Современные проблемы органической химии.* – СПбю: ЛЕМА, 2010. – Вып. 15. – С. 23-48.
55. Тарасова О.А. Гидратационная тримеризация ацетилена в суперосновных средах. III. Винилирование ацетиленовых спиртов как промежуточная стадия процесса / О.А. Тарасова, Б.А. Трофимов, А.В. Афонин и др. // *ЖОрХ.* – 1991. Т. 27. № 6. – С. 1127-1180.
56. Тарасова О.А. Гидратационная тримеризация ацетилена в суперосновных средах. IV. Виноксиалькины, –аллены и -1,3-диены из альдегидов и ацетилена в одну препаративную стадию / О.А. Тарасова, Б.А. Трофимов, В.В. Кейко, С.В. Амосова // *ЖОрХ.* – 1991. – Т. 27. – № 6. – С. 1180-1183.
57. Трофимов Б.А. Синтез третичных ацетиленовых спиртов и их эфиров в системе $\text{KOH} - \text{DMCO}$ / Б.А. Трофимов, Л.Н. Собенина, С.Е. Коростова и др. // *ЖПХ.* – 1987. – № 6. – С. 1366-1370.
58. Trofimov B.A. One-Pot Assemble of 7-Methylene-6,8-Dioxa-bicyclo-[3.2.1]-octanes, Congeners of Frontain, from Ketones and Acetylene / B.A. Trofimov, E.Yu. Schmidt, I.A. Ushakov et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – P. 5142-5145.
59. Schmidt E.Yu. 15-[(Z)-Phenylmethylidene]-7.14-dioxadispiro-[5.1.5.2]-penta-decanes: Stereoselective One-Pot Assembly from Cyclohezanones and Phenylacety-

- lene in a KOH/DMSO Suspension/ E.Yu. Schmidt, N.V. Zorina, E.V. Skital'tseva et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 3772-3775.
60. Vikovskaya N.M. Methanol Vinylation Mechanism in the KOH/DMSO/CH₃OH/C₂H₂ System / N.M. Vikovskaya, E.Yu. Larionova, V.B. Kobychiev et. al. // *International Journal of Quantum Chemisry* – 2011. – Vol. 111. – P. 2519-2594.
61. Ларионова Е.Ю. Неэмпирическое квантово-химическое исследование механизмов реакций в системе C₂H₂/ CH₃OH/KOH/ДМСО/ Е.Ю. Ларионова, Н.М. Витковская, В.Б. Кобычев, Б.А. Трофимов // *ЖСХ.* – 2010. – Т. 51. – № 3. – С. 451-458.
62. Ларионова Е.Ю. Теоретическое исследование реакции винилирования метанола, метантиола и ацетоксима ацетиленом в суперосновной каталитической системе KOH/ДМСО / Е.Ю. Ларионова, Н.М. Витковская, В.Б. Кобычев и др.// *ДАН.* –2011. Т. 438. № 6. – С. 765-767.
63. Trofimov B.A. Facile Annelation of Pyridines with Nitriles of α,β -Acetylenic γ -Hydroxyacids / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, S.A. Zhivet'ev et al. // *Tetra Hedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, – № 6. – P. 1093-1096.
64. Trofimov B.A. Reaction of 3-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-propynenitrile with Tris-[2(4-pyridyl)ethyl]phosphine Oxide / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, S.I. Shaikhudinova et al. // *Synthesis.* – 2002. – № 7. – P. 853-855.
65. Andriyankova L.V. Cascade Cyclization of Quinoline and Quinoxaline with Nitriles of α,β -Acetylenic γ -Hydroxy Acids / L.V. Andriyankova, A.G. Mal'kina, A.V. Afonin, B.A. Trofimov // *Mendeleev Commun.* – 2003. – № 4. – P. 186-188.
66. Trofimov B.A. Reaction of Anabasine Alkaloids / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, R.T. Tlegenov et al // *Mendeleev Commun.* – 2005. – № 1. – P. 33-35.
67. Andriyankova L.V. Regio- and Stereoselective Annelation of Phenanthridines with α,β -Acetylenic γ -Hydroxyacid Nitriles / L.V. Andriyankova, A.G. Mal'kina, L.P. Nikitina et al. // *Tetrahedron.* – 2005. – Vol. 61. – P. 8091-8034.
68. Trofimov B.A. Reaction of Pyridine with Phenylcyano acetylene: A New Route to Functionalized Polyconjugated 1,4-Dihydropyridine Systems / B.A. Trofimov, L.V.

- Andriyankova, A.G. Mal'kina et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. – № 6. – P. 1581-1585.
69. Trofimov B.A. Annulation of Benzimidazoles with α,β -Acetylenic γ -Hydroxyacid Nitriles and Hydrolytic Rearrangement of the Cycloadducts on Alumina / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, A.G. Mal'kina et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – № 6. – P. 1018-1025.
70. Trofimov B.A. Stereoselective C(2)-Vinylolation of 1-Substituted Imidazoles with 3-Phenyl-2-propynenitrile. / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, Belyaeva K.V. et al. // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73. № 22. – P. 9155-9157.
71. Trofimov B.A. (Z)-1-Organyl-2-(2,4-dicyno-1,3-diphenyl-1,3-butadienyl)-imidazoles from 1-Substituted Imidazoles with Phenylcyanoacetylene / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, K.V. Belyaeva et al. // *Mendeleev Commun.* – 2009. – № 19. – P. 42-44.
72. Mal'kina A.G. Cyanide ion addition to α,β -acetylenic γ -hydroxyacid nitriles / A.G. Mal'kina, O.A. Shemyakina, V.V. Nosyreva et al. // *Synthesis*. – 2006. – P. 637-640.
73. Mal'kina A.G. Transformations of Cyanoacetylenic Alcohols in the Presence of Cyanide ion / A.G. Mal'kina, O.A. Shemyakina, V.V. Nosyreva et al. // *Mendeleev Commun.* – 2006. – № 4. – P. 228-230.
74. Arai S. Palladium-Catalyzed Cleavage of Carbon-carbon Triple Bonds under Aerobic Conditions / S. Arai, T. Sato, Y. Koike, M. Hayashi, A. Nishida // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – Vol. 48. – P. 4528-4531.
75. Velmathi S. Microwave Assisted Ligand Free Palladium Catalyzed Synthesis of β -Arylalkenyl Nitriles Using Water as Solvent / S. Velmathi, R. Vijayaraghavan, R.P. Pal, A. Vinu // *Catal Lett.* – 2010. – Vol. 135. – P. 148-151.
76. Nakao Y. Heteroatom-directed Alkylcyanation of Alkynes / Y. Nakao, A. Yada, T. Hiyama // *Catal Lett.* – 2010. – Vol. 132. – P. 10024-10026.
77. Носырева В.В. Цианоацетилен и его производные. XXIV. Нуклеофильное присоединение тетразола к цианоацетиленам / В.В. Носырева, А.Г. Малькина, О.А. Шемякина и др. // *ЖОрХ.* – 2005. – Т. 41, – № 8. – С. 1225-1230.

78. Шемякина О.А. Регио- и стереонаправленность присоединения тетразола к α,β -ацетиленовым γ -гидроксинитрилам: Синтез 1- и 2-(Z)-(1-гидроксиалкил-2-цианозтенил)тетразолов / О.А. Шемякина, А.Г. Малькина, А.И. Албанов, Б.А. Трофимов // ХГС. – 2011. – № 4. – С. 566-572.
79. Trofimov B.A. Chemo-, Regio-, and Stereospecific Addition of Adenine and 8-Azadenine to α,β -acetylenic γ -hydroxynitriles: a short-cut to novel acyclic adenosine analogues / B.A. Trofimov, A.G. Mal'kina, V.V. Nosyreva et al. // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – P. 1699-1705.
80. Mal'kina A.G. Chemo- and Regioselective Modification of D,L-phenylalanine with α -Cyanoacetylenic Alcohols in Water / A.G. Mal'kina, A.P. Borisova, V.V. Nosyreva et al. // Arkivoc. – 2011. – Pt. 9. – P. 281-288.
81. Шагун В.А. Спектральное и квантовохимическое исследование взаимодействия фенил- α -аланина с 4-гидрокси-4-метил-2-пентино-нитриолом / В.А. Шагун, В.И. Смирнов, Л.М. Синеговская и др. // Известия АН. Сер. хим. – 2011. – № 12. – С. 2405-2410.
82. Trofimov B.A. Chemo- and regiospecific modification of D,L-tryptophan by reaction with α,β -acetylenic γ -hydroxynitriles/ B.A. Trofimov, A.G. Mal'kina, A.P. Borisova et al. // Synthesis. – 2010. – P. 3174-3178.
83. Trofimov B.A. Expedient Synthesis of Pyrazoles Substituted with Amino, Hydroxyl and Thioamide Groups / B.A. Trofimov, A.G. Mal'kina, A.P. Borisova et al. // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49. – P. 3104-3107.
84. Landor S.R. Copper (I) Complex from 1-bromopropyn-3-ols, dimethyl Formamide and Copper (I) Cyanide and Conversion to Hydroxyacetylenic Nitriles and Hexadiynediols/ S.R. Landor, B. Demerliou, R. Grzeskowiak, D. Pavey // J. Organometal. Chem. – 1975. – Vol. 93, – № 1. – P. 129-137.
85. Trofimov B.A. Reaction of 3-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-Propynenitrile with Tris-[2(4-pyridyl)ethyl]phosphine oxide / B.A. Trofimov, L.V. Andryankova, S.I. Shaikhudinova et al. // Synthesis. – 2002. – № 7. – P. 853-855.
86. Аликулов Р.В. Синтез нового производного колхамина с диметилэтинилкарбинолом / Р.В. Аликулов, С.А. Маулянов, Э. Тургунов, Б.Ю. Рузиев, Д.М. Атаму-

- радова, Г.А. Умирова // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* – 2019. – № 9 – С. 50-51.
87. Аликулов Р.В. Синтез нового производного колхамина с пропенилэтинилкарбинолом / Р.В. Аликулов, Ю.А. Гладиев, Б.Ю. Рузиев, Д.М. Атамурадова, Л. Имамова, Г.Т. Нуралиев // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* – 2019. – № 12 – С. 80-81.
88. Абдурахманова С.С. Синтез ароматических ацетиленовых спиртов с использованием катализатора трифторсульфоната цинка и олова / С.С. Абдурахманова, Г.К. Отамухамедова, О.Э. Зияддулаев, С.И. Тиркашева // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* – 2021. № 3 – С. 7-11.
89. Абдурахманова С.С. Синтез ацетиленовых спиртов в гомогенных условиях в присутствии жидкого аммиака/ С.С. Абдурахманова, О.Э. Зияддуллаев, С.Б. Саматов, О.Э. Байтемиров // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* – 2022. – № 4 –С. 16-22.
90. Зияддуллаев О.Э. Синтез ацетиленовых спиртов на основе терминал алкинов и кетонов в присутствии различных катализаторов / О.Э. Зияддуллаев, С.С. Абдурахмонова, С.И. Тиркашева, Л.К. Аблакулов // Всероссийской конференции «Марковниковское чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» – 2021. – Сочи (Россия). – С. 113-115.
91. Abdurakhmanova S. Synthesis of Aromatic Acetylene Alcohols on the basis of various aldehydes in the catalytic system $\text{ZnEt}_2/\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ / S. Abdurakhmanova, O. Ziyadullaev, A. Ikramov, M. Saliyeva // *Journal of critical reviews.* – 2020. – Vol. 7. – Issue 19. – P. 1488-1499.
92. Ziyadullaev O.E. Theoretical foundations catalytic synthesis of aromatic acetylene alcohols. / O.E. Ziyadullaev, S.S. Abdurakhmanova, S.V. Turabdzhanov // International conference «Mechanisms of congress on general reactions». – Kaliningrad (Russia). – 2016. – P. 170.
93. Журабоев Ф.М. Синтез ацетиленового аминспирта и его производных / Ф.М. Журабоев, С. Зокиров, С.Э. Нурматов // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* – 2021. – № 10 –С. 44-47.

94. Журабоев Ф.М. Синтез ацетиленового аминспирта на основе этаноламина и 2-метилбут-3-ин-2-ола / Ф.М. Журабоев, С.Э. Нурматов // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн. Россия Москва.* – 2021. № 6
95. Солиев М.И. Реакция винилирования тимола с ацетиленом в суперосновной среде. / М.И. Солиев, А.К. Охундадаев, С.Э. Нурмонов, И. Абидов // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* – 2020. – № 10 –С. 45-49.
96. Trofimov B.A. Base-Catalyzed vinylation of tertiary propargylic alcohols with acetylene: a First Exampels / B.A. Trofimov, E.Yu. Schmidt, E.V. Sfital'tseva, et. al. // *Mendeleev Commun.* – 2012. – Vol. 22. – № 2. – P. 62-63.
97. Витовская Н.М. Квантово-химическая модель реакции нуклеофильного присоединения метанола и метантиола к ацетилену в суперосновной системе КОН-ДМСО / Н.М. Витовская, Е.Ю. Ларионова, А.Д. Скитневская и др. // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 2013. – № 1. – С. 27-34.
98. Витовская Н.М. Теоретическая оценка некоторых взаимодействий в системе ацетиленгидроксид щелочного металла-ДМСО / Н.М. Витовская, В.Б. Кобычев, Е.Ю. Ларионова и др.// *Журн. структур. химии.* – 2009. – Т. 50. – № 1. – С. 24-32.
99. Юсупова Л.А. Синтез виниловых эфиров на основе 2,5-дифенил-гексин-3-диола-2,5 и ацетилена. / Л.А. Юсупова, С.Э. Нурмонов, Г.М. Абсалямова, Г.К. Ибрагимова, С.А. Зохиждонов // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* – 2022. – № 5 –С. 7-12.
100. Юсупова Л.А. Синтез виниловых эфиров на основе метилэтилкетона и циклогексанона / Л.А. Юсупова, С.Э. Нурмонов, Ё.Т. Эргашев // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* – 2020. – часть 2 –С. 30-33.
101. YusupovaL. Development of theh nology for production of acetylenediols and vinylethers. / L. Yusupova, S. Obidov, S. Andaev, D. Qahorov // *«Universum: M.: Технические науки научн. журн.*– 2021. – часть 6 – С. 75-83.
102. Зиядуллаев О.Э. Синтез ацетиленовых спиртов на основе терминал алкинов и кетонов в присутствии различных катализаторов / О.Э. Зиядуллаев, Г.К.

- Отамухамедова, С.Б. Саматов, О.Э. Байтемиров // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* – 2021. – № 6 – С. 13-19.
103. Отамухамедова Г.К. Энантиоселективное алкилирование некоторых циклических кетонов с помощью 3,3-дифенилбинафтолат дилития / Г.К. Отамухамедова, О.Э. Зиядуллаев, Е.Ю. Шмидт, Т. Маниеский, А. Икрамов // *Химия и химическая технология*, 2019. № 4. – С. 30-36.
 104. Sum Y.N. Synthesis of Acetylenic Alcohols with Calcium Carbide as the Acetylene Source / Y.N. Sum, D. Yu, Y Zhang // *Green Chemistry* – Vol. 15 – 2013. – P. 2718-2721.
 105. Трофимов Б.А. Реакции ацетиленов с суперосновных средах – итоги последних лет. / Б.А. Трофимов, Е.Ю. Шмидт // *Успехи химии* – Том 83 (7) – 2014 – С. 600-619.
 106. Heibran J.M. Some reactions pf the acetylenic – ethylrnic corbinols / J.M. Heibran, E.R.H. Jones, Julia // *J. Chem. Soc.* – 1949. – P. 1430 – 1441.
 107. Herbion J.M. The oxidation of primary acetyleni carbinols and glycols / J.M. Herbion, F.R.H. Jones, F. Sondheimer // *J. Chem. Soc.*–1949. – P. 604– 610.
 108. Jones E.R.H. Acetylene and acetylenic compounds in organic. Syntheesis / E.R.H. Jones // *J. Chem. Soc.* – 1950. – P. 754–768.
 109. Heibran. Condensation between methyl probargyl ether and α , β –unsaturated aldehydes / Heibran, E.R.H. Jones, R.N. Losey // *J. Chem. Soc.* –1946. -P. 54–63.
 110. Herbion J.M. The hydration of some acetylenyl carbinols derived from α , β –unsaturated aldehydes / J.M. Herbion, E.R.H. Jones, P. Smith, B.C.L. Veedon // *J. Chem. Soc.* – 1946. – P. 54 – 63.
 111. Jones E.R.H. The Properties of penta-1,3-diyne / E.R.H. Jones, M.C. Whiting // *J. Chem. . Soc.* – 1953. – P.3317-3325.
 112. Назаров И.Н. Аллильная и триеновая изомеризация 1,6-гептадиен-3-ин-5-ола, 1,3,6-гептатриен-5-олаи 1,3,6-октатриен-5-ола / И.Н. Назаров, Л.Б. Фишер // *ЖОХ.* – 1950. – Т.20. – С. 1107 – 1113.

113. Jones E.R.H. Reactions of 2-chlorohex-3-en-5-yne and related compounds with ammonia and amines / E.R.H. Jones, E.N. Lasey, R. Smith // J. Chem. Soc. – 1946. – P.940-948.
114. Isler O. Über die Ester und Äther des Synthetischen Vitamins A / O. Isler, W. Huber, A. Ronco, M. Kafler // Helv. Chim. Acta. – 1949. – 32 – P. 489-505.
115. Шостаковский М.Ф. Химия диацетиленов. / М.Ф. Шостаковский, А.В. Богданова. М.: Наука, – 1971. – гл.4. – С. 261-338.
116. Jones E.R.H. The reactions between nickel carbonyl and disubstituted acetylenes / E.R.H. Jones, T.Y. Shen, M.C. Whiting // J. Chem. Soc. – 1951. – P.763-765.
117. Haynes L.J. The Reaction Between Epichlorohydrin and Sodium Acetylide. A novel route to the Ethynyl-substituted Alkanol, Pent-2-en-4-yn-1-ol / L.J. Haynes, J. Hilborn, E.R.H. Jones, F. Sondheimer // J. Chem. Soc. – 1947. – P.1583-1593.
118. Bohlmann F. Synthese des J somycomycins and ähnlicher triacetylenverbindungen / F. Bohlmann // Chem. Ber. – 1954. – 87 – №.5. – P.712-723.
119. Мязорг У. О синтезе изомерно чистых енинолов / У. Мязорг, Э. Мыттус, Л. Бергман // Тез.докл. VI Всесоюз. конф. по химии ацетилена и его производных. – Баку, – 1979. – Т.1. – С. 179-180.
120. Бондарев Г.Н. Бромирование и гидробромирование ениновых спиртов и кетонов / Г.Н. Бондарев, А.А. Петров // ЖОрХ. – 1968. – Т.4, – вып.1. – С. 32-36.
121. Первеев Ф.Я. Изомеризация α -окисей ацетиленового ряда с окисным кольцом в β -положении к тройной связи в щелочных условиях / Ф.Я. Первеев, Л.Н. Гонобоблев // ЖОрХ. – 1967. – Т.3, вып.12. – С. 2248-2249.
122. Малиновский М.С. Реакции изомеризации α -окисей ацетиленовых соединений / М.С. Малиновский, М.П. Хмель // ЖОрХ. – 1968. – Т.4, – вып. 1. – С. 25 – 29.
123. Charpentier J.P. Synthesis of α_1, α_1 – difunctional conjugated enynes / J.P. Charpentier, D. Mesnard, L. Miginiac // Organic Preparations and Procedures Inc. – 1980. – 12. – P. 213 – 218.
124. Копепхавер Дж. «Химия ацетилена» / Дж. Копепхавер, М. Бигелоу // под ред. А.А. Петрова – ИЛ, 1954. – С.126 – 138.

125. Шостаковский М.Ф. Взаимодействие диацетилена с некоторыми гидроксилсодержащими соединениями / М.Ф. Шостаковский, А.В. Богданова, Г.К. Красильникова // Докл. АН СССР. –1957. –Т. 114. – С.1250 – 1253.
126. Шостаковский М.Ф. Взаимодействие диацетилена с фенолами, тиофенолом и бензоловым спиртом / М.Ф. Шостаковский, А.В. Богданова, Г.И. Плотникова // Докл. АН СССР. – 1959. – Т.124. – С. 107-110.
127. Шостаковский М.Ф. Реакции этинилвиниловых и тиоэтинилвиниловых эфиров с карбонильными соединениями / М.Ф. Шостаковский, А.В. Богданова, Г.И. Плотникова // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1961. – С. 905-909.
128. Herberts Th. Studien zur chemie der acetylene, 1.Mitteil: Von diacetylen ausgehende synthesen / Th. Herberts // Chem. Ber. –1952. – 85. – P. 475-482.
129. Weygand F. 2-Desoxy-D4-ribose und 2-Desoxy-D4-xylose aus 1-Methoxybuten-1-in-3 / F. Weygand, H. Leube // Chem. Ber. –1951. – 84 – P. 545 – 556.
130. Bohlmann F. Konstitution und Lichtabsorption, II. Mitteil: Diacetylen – Verbindungen / F. Bohlmann // Chem. Ber. – 1951. – 84. – P. 545-556.
131. Inhoffen H.H. Synthesen in der Carotinoid – Reihe, x 7.7'-Bis-desmethyl- β -carotin / H.H. Inhoffen, F. Bohlmann, G. Rummert // Ann. – 1950. – 569. – P. 226-231.
132. Inhoffen H.H. Synthesen in der Carotinoid – Reihe, XIV. Aufbau des β -Carotins / H.H. Inhoffen, H. Pommer, F. Bohlmann // Ann – 1950. – 569. P. 237-246.
133. Богданова А.В. Синтез и превращения первичных и вторичных диацетиленовых гликолей и алкокси – и алкилтиоениновых спиртов / А.В. Богданова, Г.П. Кучатова–Шемякина, Т.М. Ушакова, Г.И. Козуб // ЖОрХ. – 1967. – Т.3. вып.4. – С. 673-681.
134. Богданова А.В. Синтез первичных, вторичных и третичных алкоксиспиртов енинового ряда / А.В. Богданова, А.Н. Долгих, М.Ф. Шостаковский // Изв. АН СССР. сер. хим. – 1965. – С. 359-366.
135. Pippen E.H. Convenient method for Synthesizing normal aliphatic 2,4-dinitrals / E.H. Pippen, M.A. Nonaha // J. Org. Chem. – 1958. – 23. P. 1580-1582.

136. Luttrighaus A. p-Phenylen-bis-poly-enide / A. Luttrighaus, G. Scill // Chem. Ber. – 1960. – 93. – P. 3048-3055.
137. Kosower E. M. Some Unsaturated Imines / E.M. Kosower, Th.S. Sörensen // J. Org. Chem. – 1963. – 28. – P. 692-695.
138. Богданова А.В. Синтез и некоторые превращения третичных диацетиленовых гликолей, алкокси- и алкилтиоениновых спиртов / А.В. Богданова, Г.П. Кучатова-Шемякина, А.Н. Волков, Т.А. Иванова // ЖОрХ. – 1966. – Т.2, вып.5. – С. 831.843.
139. Назаров И.Н. Избранные труды. / И.Н. Назаров // М.: изд-во. АН СССР, 1961. – С. 99.375.
140. Вартанян С.А. Химия винилацетилена и его производных. / С.А. Вартанян // – Ереван: изд. АН Арм. ССР, 1966. С. 200-218.
141. Котляревский И.Л. Реакции ацетиленовых соединений. / И.Л. Котляревский, М.С. Шварцберг, Л.Б. Фишер // – Новосибирск: Наука, 1967. – С.67-126.
142. Назаров И.Н. Конденсация винил- и изопропиленилацетилена с кетонами в винилэтилкарбинолов / И.Н. Назаров // Изв. АН СССР, сер. хим.– 1940. С.447-452.
143. Назаров И.Н. Об изомеризации третичных винилэтилкарбинолов / И.Н. Назаров, Т.Д. Нагибинова, И.И. Зарецкая // Изв. АН СССР, сер.хим.– 1940. С.447-452.
144. Назаров И.Н. Превращения 2,2-диметил-4-винилэтинилтетрагидропиранола-4 / И.Н. Назаров, И.В. Торгов // ЖОХ. – 1948. – Т.18. – С. 1338-1345.
145. Назаров И.Н. Конденсация винилацетилена с оксикетонами и тетрагидро- γ -пиронами / И.Н. Назаров, И.В. Торгов // Изв. АН СССР, сер. хим.– 1943. – С. 129-138.
146. Вартанян С.А. Конденсация винилацетилена и Δ' -этинилциклогексена с альдегидами и кетонами в присутствии порошкообразного едкого кали без растворителей и механизмы этой реакции / С.А. Вартанян, И.А. Чухаджян, В.Н. Жамагорцян // Изв. АН СССР, сер. хим.– 1959. – Т. 12. – С.107-116.

147. Назаров И.Н., Вартанян С.А. Синтезы на основе дивинилацетилена. Превращения 2-метил-4-винилэтил-4-пиранола / И.Н. Назаров, С.А. Вартанян // ЖОХ. – 1951. – Т. 20. – С.374-382.
148. Назаров И.Н. Синтез 4-винилэтилин-4-гидроксипиперидинов путём конденсации винилацетилена с γ -пиперидинами / И.Н. Назаров, В.Я. Райгородская, В.А. Руденко // Изв. АН СССР, сер. хим.-1949. -С.68-75.
149. Назров И.Н. Синтез 1,2,5-триметил-4-пиперидолов и их сложных эфиров / И.Н. Назров, В.Я. Райгородская, В.А. Руденко // Изв. АН СССР, сер. хим.– 1949. – С.504-521.
150. Назаров И.Н. Синтез и превращения 1,2,6,6-тетраметил-7-окси-4-кетодакагидрохинолина / И.Н. Назаров, С.А. Вартанян // ЖОХ. – 1952. – Т.22. – С.1410-1417.
151. Назаров И.Н. Конденсация винилацетилена тетрогидро- γ –тиопироно-нами. Синтез 4-винилэтилинтетрагидротиопиран-4-олов / И.Н. Назаров, А.И. Кузнецов, И.А. Гурвич // ЖОрХ. – 1950. – Т.20. – С.373-384.
152. Назаров И.Н. Синтез и превращения 3-винилтетрагидрофуран-3-олов / И.Н. Назаров, С.Г. Мацоян, С.А. Вартанян, В.Н. Жамагорцян // ЖОрХ. – 1957. – Т.27. – С.2961-2969.
153. Никитин В.И. Дегидратация 2,3,6-триметилноктин-5-триоа-3,4,7 / В.И. Никитин, Е.М. Глазунова // ЖОрХ. – 1960. – Т.30. –С.3970-3915.
154. Никитин В.И. Дегидратация 3,4,7-триметилноктин-5-триола-3,4,7 / В.И. Никитин, А.Х. Хаматов // ЖОрХ. – 1954. – Т.24. – С.1390-1397.
155. Ртвешашвили Н.А. Синтез и некоторые превращения α -гликолей винилацетиленового ряда: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03. / Ртвешашвили Н.А. – Тбилиси., 1964. – 154 с.
156. Антонова А.А. Синтез и превращения двутретичных α -гликолей винилацетиленового ряда: дис. . . . канд. хим. наук.: 02.00.03. / Антонова А.А. – Ленинград., 1960. – 149 с.
157. Вартанян С.А. Взаимодействие формалина и параформальдегида с винилацетиленовыми спиртами и ацетиленовыми гликолями в присутствии

- кислых агентов / С.А. Вартанян, С.К. Пиренян, Р.В. Токмаджян, Л.О. Аветян // Химия ацетилена М.: Наука, – 1968. – С. 119-124.
158. Назаров И.Н. Простые эфиры винилэтилинкарбинолов / И.Н. Назаров // Изв. АН СССР, сер. хим. – 1938. – С.706-718.
159. Назаров И.Н. Гидрирование третичных винилэтинилкарбинолов / И.Н. Назаров, Л.Б. Фишер // Изв. АН СССР, сер. хим. – 1944. – С. 71-78.
160. Назаров И.Н. Перегруппировка 1,3-диеновой системы. Обратимая изомерия 1,3-диеновых спиртов с перемещением гидроксильной группы в дельта-положение / И.Н. Назаров, Я.М. Янбиков // Изв. АН СССР, сер. хим. – 1945. – С. 631-638.
161. Назаров И.Н. Обратимые перегруппировки 1,3-диеновой системы в реакциях обмена. Хлориды 1,3-диеновых спиртов / И.Н. Назаров, Л.Б. Фишер // Изв. АН СССР, сер.хим. – 1948. – С. 311-315.
162. Назаров И.Н. Изомеризация диалкилвинилкарбинолов в реакциях этерификации. Метилловые эфиры α,α - и γ,γ -диалкилаллиловых спиртов / И.Н. Назаров, И.Н. Азербай, В.Н. Ракчеева // ЖОХ. – 1948. – Т.18. – С. 407-413.
163. Назаров И.Н. Действие хлористого водорода на α,α - и γ,γ -диметилаллилкарбинолы и изомерные превращения α,α - и γ,γ -диметилаллилхлоридов в реакциях обмена / И.Н. Назаров, И.Н. Азербай // ЖОХ. – 1948. – Т.18. – С.414-423.
164. Назаров И.Н. Действие окси этилена на винилэтинилкарбинолов в органическими кислотами / И.Н. Назаров, В.М. Романов // Изв. АН СССР, ОХН. – 1940. – №2. – С.189.194.
165. Акопян Л.А. Синтез глицидиловых эфиров винилэтинилкарбинолов / Л.А. Акопян, М.Г. Аветян, С.Г. Мацоян // Изв. АН Арм.ССР, х.н. –т. 17 –1964. – С.703-705.
166. Никитин В.И. Получение и изомеризация оксидиэфиров изопропенилацетиленового ряда / В.И. Никитин, С.А. Вартанян, Ю.Е. Саркисов, Г.А. Коротаева // Труды III конф. М.: Наука: По химии ацетилена. – 1972. –76 с.
167. Саркисов Ю.Е. Синтез 2,5-диметил-7-метокси-1-гептен-3-ин-5-ола и некоторые его превращения / Ю.Е. Саркисов, С.А. Вартанян, В.И. Никитин //

- Доклады IV Всесоюз. Конф. По химии ацетилена. – Алма-Ата. – 1972., Т.1. – С. 211-216.
168. Blanc – Guence J. Isomerisation d'un enyne-1.4 par action de l'amidure de lithium dans l'ammoniac liquide / J. Blanc – Guence, M. Duchow, M. Mioegue // Bull. Soc. chim. France. – 1964 – P. 603-609.
 169. Азербает И.Н.. Взаимодействие этоксибутина, содержащегося в азеотропной смеси, с карбонильными соединениями / И.Н. Азербает, Н.Б. Ержанов, Т. Садыков, М.А. Мусин, Н.П. Полатбеков, Н.Б. Корольков // Изв. АН Каз. ССР, сер. хим. – 1975. – №6. – С.66-70.
 170. Азербает И.Н. Разработка условий взаимодействий этоксибутина с карбонильными соединениями / И.Н. Азербает, М.А. Мусин, Т. Садыков, К.Б. Ержанов, Н.В. Корольков, А.Н. Беляев // Тез. докл. V Всесоюз. конф. по химии ацетилена. – Тбилиси. – 1975. – С.487.
 171. Ержанов К.Б. Стереохимия взаимодействия н-бутоксипиперидина по карбонильной группе 1,2,5-триметилпиперидина-4 / К.Б. Ержанов, Т. Садыков, М.А. Мусин // Тез. докл VI Всесоюз. конф. по химии ацетилена и его производных. – Баку. 1979. – Т.2. – С.82.
 172. Ержанов К.Б. Стереохимия присоединения буюксипропаргилов и алкоксибутинов по карбонильной группе гетероциклических кетонв / К.Б. Ержанов, М.А. Мусин, Т. Садыков, Н.П. Полатбеков // Природные и синтетические биологические активные вещества. Труды ИХХ АН. Каз. ССР. – Алма-Ата: Наука, – 1980. – Т.52. – С.40-51.
 173. Чанышева И.С. Спектроскопические исследования конфигурации некоторых N-замещенных 4-винилацетиленилпиперидолов-4 / И.С. Чанышева, А.Ш. Шарифканов, А.М. Газалиев // Тез. докл VI Всесоюз. конф. по химии ацетилена и его производных. – Баку. – 1979. – Т.2. – С.104-105.
 174. Ескаиров М.Е. Синтез и циклизация н-буюксипутиновых спиртов / М.Е. Ескаиров, Р.Я. Муций, Н.Т. Новикова, К.Б. Ержанов // Тез. докл VII Всесоюз. конф. по химии ацетилена. – Ереван. – 1964. – Т.2. – С.125.

175. А.Н. Волков Алкокси- и алкилтиоеениновые и ендииноыые спирты. / А.Н. Волков, А.В. Богданова, А.Н. Долгих, М.Ф. Шостаковский. // Химия ацетилена. М.: Из-во. «Наука». – 1968. – С. 29-34.
176. Вартанян С.А. Взаимодействие формалина и параформальдегида с винилацетиленовыми спиртами и ацетиленовыми гликолями в присутствии кислых агентов. / С.А. Вартанян, С.К. Пиренян, Р.В. Токмаджян, Л.О. Аветян. // Химия ацетилена М.: Из-во. «Наука». — 1968. – С. 119-124.
177. Nedolya N.A. A New Approach to Densely Functionalised Azepines and Dihydroazepines/ N.A. Nedolya, O.A. Tarasova, A.I. Albanov et al. // Mendekeev Commun. – 2008. – Vol. 18. – № 3. – P. 164-166.
178. Недоля Н.А. Первый пример синтеза 3-гидрокси-2-тиофенаминов / Н.А. Недоля, О.А. Тарасова, Л. Брандема, Б.А. Трофимов // ЖОрХ. – 2009. – Т. 45, – вып. 4. – С. 639-641.
179. Буриев Ф.Х. Винилирование 1-фенилгексин-4-ин-1-ола-3 ацетиленом / Ф.Х. Буриев, О.Э. Зиядуллаев // Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн. – 2020. – № 4 – С. 57-62.
180. Жумаев Ж.Х. Влияние растворителей на процесс взаимодействия морфолина с винилацетиленом / Ж.Х. Жумаев, Н.У. Шарипова // Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн. – 2020. – № 11 – С. 4-7.
181. Жумаев Ж.Х. Влияние природы и количества катализатора при синтезе морфолиновых ненасыщенных продуктов при участии винилацетилена / Ж.Х. Жумаев, В. Ахмедов, Н.У. Шарипова // Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн. – 2021. – № 2 –С. 58-61.
182. Назаров Ш. Синтез мономеров при участии винилацетилена из одноатомных фенолов содержащих ариловую группу. / Ш. Назаров, В. Ахмедов, Б. Олимов, С. Хаитов // Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн. – 2020. – № 11. –С. 11-15.
183. Дикусар Е.А. Третичные ацетиленовые спирты на основе 1-октадецине / Е.А. Дикусар, Н.Г. Козлов, К.Л. Мойсейчук, В.И. Поткин // ЖОрХ. – 2002. – № 38 – С. 1144-1149.

184. Поктин В.И. Третичные ацетиленовые спирты и диолы на основе фенилацетилена и 2-метил-3-бутин-2-ола / В.И. Поктин, Е.А. Дикусар, Н.Г. Козлов // ЖОрХ. – 2002. – № 9 –С. 1320-1322.
185. Ammal S. Ch. Synergistic dimetallic effects in propargylic substitution reaction catalyzed by thiolate-bridged diruthenium complex / S.Ch. Ammal, N. Yoshikai, Y. Nishibayashi, E. Nakamura // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127, – № 26. –P. 9428-9438.
186. Trrell E. Asymmeticalkynylation. Reactions of aldehydes using a Zn(OTf)₂-Chiral Ligand-base System / Trrell E. // Curr. Org. Chem. – 2009. – Vol. 13, – № 15. – P. 1540-1552.
187. Тургунов Э. Синтез сложных эфиров ариацетиленовых спиртов. / Э. Тургунов // Узб. хим. журн. – №. 5. – С. 31-33.
188. Содиков М.К. Аминодиены-полифункциональные мономеры. / Содиков М.К., Тургунов Э., Шарипов Ш.Р., Кучарова С.А. // Материалы респ. конф. с международным участием «Зелёная химия в интересах устойчивого развития». – Самарканд. – 2012. – С. 287.
189. Содиков М.К. Синтез простых и сложных эфиров ацетиленовых спиртов. / М.К. Содиков, С.Р. Хужаназарова, Э. Тургунов /// Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн. – 2021. – № 7 – С. 85-90.
190. Никитин В.И. Третичные термохатомые спирты ацетиленового ряда и их превращения. II. Синтез 2,3,6-триметил-гептин-4-триола-2,3,6 / В.И. Никитин // ЖОХ. – 1945. – Т.14. – С.408-419.
191. Никитин В.И. Третичные трёхатомные спирты ацетиленового ряда и их превращения. II. Синтез 3,4,7-триметилноктин-5-триола-3,4,7, и 2,5-диметил-5-(1-оксициклогексил)-бутин-3-ола-2 / В.И. Никитин, С.Д. Савранская // ЖОХ. – 1953. – Т.23, вып.7. – С.1146-1153.
192. Никитин В.И. Третичные трёхатомные спирты ацетиленового ряда и их превращения. III. Синтез 3,4,7-триметилнонин-5-триола-3,4,7, 2-метил-5-(1-оксициклопентил)-гексин-3-диол-2,5 и их превращения. / В.И. Никитин, С.Д. Савранская // ЖОрХ. – 1995.– Т. 26.– С. 1106–1113.

193. Никитин В. И. Третичные глицерины ацетиленового и этиленового рядов и их химические превращения. / В.И. Никитин // – Душанбе: АН Тадж. ССР, 1961. – 258 с.
194. Глебова Н.В. Ацетиленовые и этиленовые третичные глицерины, и изучение их этерификации в присутствии кислых реагентов. / Н.В. Глебова, Е.М. Глазунова, И.И. Червин, В.И. Никитин, К.Х. Хайдаров // Тез. докл. IV Всесоюз. конф. по химии ацетилена. – Алма-Ата. – 1972. – Т.1. – С. 179 – 185.
195. Глазунова Е.М. Исследование в области α , β , ϵ -глицеринов ацетиленового и этиленового рядов и их эфиров: дис. ... докт. хим. наук.: 02.00.03 / Глазунова Елена Михайловна. – Душанбе. 1971. – 345 с.
196. Сабилов С.С. Синтез трехатомных третичных спиртов диацетиленового ряда / С.С.Сабилов, М.Д. Бабаханова, В.И. Никитин // Докл. АН Тадж. ССР. – 1969. – Т. 12. – №11. – С. 19 – 21.
197. Сабилов С.С. Исследование в области простых эфиров и аминокэфиров, спиртов, гликолей и глицеринов ацетиленового и диацетиленового ряда: дис. ... докт. хим. наук. Сабилов Султон Сабилович – Душанбе, 1974. – 468 с.
198. Садриддинов Ф.С. Синтез тритретичных диацетиленовых и предельных триолов, их простых моно-, ди- и триэфиров: дис. ... канд. хим. наук.: 02.00.03. Садриддинов Файзиддин Садриддинович. – Душанбе. – 1976. – 126 с.
199. Куприянова Т.И. Синтез и превращения эпоксипроизводных диацетиленового ряда / Т.И. Куприянова, В.В. Татарчук // Докл. IV Всесоюз. конф. по химии ацетилена. – Алма-Ата. – 1972. – Т.1. – С. 191 – 197.
200. Журавлева Л.Е. Этритит диацетиленового ряда и его каталитическое гидрирование: дис. ... канд. хим. наук.: 02.00.03. Журавлева Лариса Егоровна. – Ленинград. – 1947. – 95 с.
201. Сабилов С.С. Синтез диацетиленовых триолов, их простых диэфиров с изолированными тройными связями и их гидрирование / С.С. Сабилов, С.Ш. Шукуров, М.П. Мухамедкулова, Т.И. Сверчкова // ЖОрХ. – 1979. – Т.15, – вып.5. – С. 906 – 910.

202. Мухамедкулова М.П. Синтез диацетиленовых триолов с изолированными тройными связями и некоторые их превращения: дис. ...канд. хим. наук.: 02.00.03. Мухамедкулова Мавлуда Пулатовна. – Душанбе. – 1983. – 139 с.
203. Гвардцители И.М. Синтез и каталитическое гидрирование некоторых несимметричных ацетиленовых метокси- γ -гликолей / И.М. Гвардцители, Р.Ю. Папава // Труды Тбилисского Госуниверситета, сер. хим. – 1959. – Т.74. – С. 135 – 148.
204. Никитин В.И. Простые ди- и триэфиры, их гидрирование / В.И. Никитин, Е.М. Глазунова, С.С. Сабилов, И.Н.Григина // ЖОрХ. – 1967. – Т.3, – вып. 12. – С. 2112 – 2116.
205. Никитин В.И. Простые моноэфиры, их гидрирование / В.И. Никитин, Е.М. Глазунова, С.С. Сабилов, И.Н. Григина // ЖОрХ. –1996. – Т. 2. – С.1969 – 1973.
206. Самиев М.С. Синтез простых и смешанных эфиров глицеринов ацетиленового ряда с алициклическими радикалами и их гидрирование: дис. ...канд. хим. наук.: 02.00.03. Самиев Машариф Самиевич. – Душанбе. – 1967. – 127 с.
207. Ибрагимов А. Синтез простых моно-, ди- и триэфиров глицеринов ацетиленового ряда с ароматическими радикалами и их химические превращения: дис. ...канд. хим. наук.: 02.00.03. Ибрагимов А. – Душанбе – 1968. – 101 с.
208. Потапова И.М. Простые моноэфиры ацетиленовых глицеринов и первично–дитретичного вторично–дитретичного рядов: дис. ...канд. хим. наук.: 02.00.03. / Потапова И.М. – Душанбе, 1970. – 106 с.
209. Кондратьева Л.А. Простые эфиры β -ацетиленовых спиртов и α , β , ϵ -глицеринов ацетиленового ряда, их получение и свойства: дис. ... канд. хим. наук.: 02.00.03. Кондратьева Л.А. – Душанбе. – 1972. – 98 с.
210. Федулов В.П. Простые бензиловые эфиры α , β , ϵ -ацетиленовых глицеринов и их превращения: дис. ...канд. хим. наук.: 02.00.03. Федулов В.П. – Душанбе. – 1967. – 89 с.

211. Сабилов С.С. Синтез простых моно-, ди- и триэфиров глицеринов ацетиленового и этиленового рядов: дис. ...канд. хим. наук.: 02.00.03. Сабилов Султон Сабилович – Душанбе. – 1967. – 92 с.
212. Григина И.Н. Спектроскопические исследования проявлений водородных связей в α , β , γ -глицеринах ацетиленового ряда / И.Н. Григина, Р. Марупов, Е.М. Глазунова // Ж. прикладн. спектроскоп. – 1975. – №23, – вып.4. – С. 687 – 691.
213. Григина И.Н. Спектроскопическое исследование проявлений водородных связей в моно- и диэфирах 1,2,5-триолов ацетиленового ряда / И.Н. Григина, Р. Марупов, Е.М. Глазунова, Ш. Самиев, Ю.Е. Сарсиков, В.П. Федулов // Изв. АН Тадж. ССР, отд. физ-мат. и геол.-хим. наук. – 1978. – №2. – С. 27 – 32.
214. Григина И.Н. Спектроскопическое исследование проявлений водородных связей в α , β , ϵ -глицеринах ацетиленового ряда / И.Н. Григина, Р. Марупов, Е.М. Глазунова // Ж. прикладн. спектроскоп. – 1975. - №23. – вып.5. – С. 872 – 876.
215. Marupov R. Hydrogen bond in mono- and diethers 1,2,5-triols of ethylene and acetylene combinations / R. Marupov, I.N. Grigina, E.M. Glasunova // Proceedings of the 3-rd Conference on applied chemistry unit operations processes. – Hungary – 1977 – P. 49 – 54.
216. Григина И.Н. Водородные связи в тетраметилбутандиоле и его этиленовых производных / И.Н. Григина, И.М. Потапова, Е.М. Глазунова // Докл. АН Тадж. ССР. – 1978. – Т. 21. – №8. – С. 32 – 35.
217. Григина И.Н. Водородные связи в β - и γ -ацетилпипиридолах / И.Н. Григина, Т.С. Ядрицева, Г.С. Санюкович, Е.М. Глазунова // Докл. АН Тадж. ССР. – 1984. – Т.27. – С.149 – 151.
218. Visser T. Structural information from OH-stretching vibrations. XIV. The Influence of local interactions of the OH-stretching frequency in alcohols with antriple bond / T. Visser, J.H. van der Maas // Spectrochim. Acta. – 1984. – V.40. – №10. – P. 959 – 962.

219. Visser T. Structural information from OH-stretching frequencies, XI. The orientation of the hydroxyl group in tertiary-ethynyl alcohols / T. Visser, J.H. van der Maas // *Spectrochim. Acta.* – 1983. – Vol. 39. – №3. – P. 241 – 244.
220. Abu Khaled M. Detections of Hydrogen Bonding in Peptides by the C, ¹H, Nuclear Overhauser Effect / M. Abu Khaled, Charles L. Watkins.// *J.Am. Chem. Soc.* – 1983. – Vol.105. – P.3363 – 3365.
221. Исобаев М.Д. Температурные градиенты химических сдвигов гидроксильных групп в ацетиленовом триоле / М.Д. Исобаев, Е.М. Глазунова, И.Н. Григина // *ЖОрХ.* – 1987. – Т. 23. – вып. 2. – С. 302 – 305.
222. Исобаев М.Д. Влияние внутримолекулярных водородных связей на конформационное состояние хиральных аминокликолей ацетиленового ряда / М.Д. Исобаев, Э.Ф. Венгер, Е.М. Глазунова // *ЖОрХ.* – 1984. – Т. 20. – вып. II. – С. 2302 – 2306.
223. Исобаев М.Д. ЯМР хиральных молекул. III. Взаимодействие геминальных метильных групп в ацетиленовом аминокликоле / М.Д. Исобаев, Э.Ф. Венгер, Е.М. Глазунова // *ЖОрХ.* – 1986. Т. 22. – вып. 5. – С. 983 – 986.
224. Исобаев М.Д. ЯМР хиральных молекул. IV. Диастереомерная анизотропия в спектрах ПМР ацетиленовых аминокликолей / М.Д. Исобаев, Э.Ф. Венгер, Е.М. Глазунова // *ЖОрХ.* – 1987. – Т.23 – вып. 2. – С. 298 – 302.
225. Исобаев М. Д. ЯМР хиральных молекул. II. Внутримолекулярные взаимодействия в тиазолидинтионах / М.Д. Исобаев, Э.Ф. Венгер, Е.М. Глазунова // *ЖОрХ.* – 1986. – Т.22. – вып. 5. С. 978 – 983.
226. Исобаев М.Д. Факторы, определяющие стереоселективность образования тиазолидинтионов / М.Д. Исобаев, Э.Ф. Венгер, Е.М. Глазунова // *Синтез и реакционная способность органических соединений серы: Тез. докл. XVII Всесоюз. конф.* – Тбилиси. – 1989. – С. 137.
227. Исобаев М.Д. ЯМР хиральных молекул. V. Внутримолекулярные и анизотропные взаимодействия в аминокетонах / М.Д. Исобаев, Э.Ф. Венгер, Е.М. Глазунова, И.И. Григина // *ЖОрХ.* – Т. 25, вып. 1. – С. 139-143.

228. Исобаев М.Д. Внутримолекулярные взаимодействия и конформация этиленовых аминокгликолей по данным ИК и ПМР спектроскопии / М.Д. Исобаев, Э.Ф. Венгер, М. Самиев, И.Н. Григина, Е.М. Глазунова // Журн. Прикладной спектроскопии. – 1990. Т. 53. – № 5. – С. 789-793.
229. Исобаев М.Д. ЯМР хиральных молекул. VIII. Магнитноанизотропные свойства сульфогруппы и конформация сульфамидокетонов / М.Д. Исобаев, Э.Ф. Венгер, И.Н. Григина, Е.М. Глазунова // ЖОрХ. – 1989. – Т. 26. – вып. II. – С. 2358 – 2362.
230. Исобаев М.Д. Синтез модельных сульфамидов с пониженной конформационной свободой / М.Д. Исобаев, Э.Ф. Венгер, Е.М. Глазунова // Синтез и реакционная способность органических соединений серы: Тез. докл. XVII Всесоюз. конф. – Тбилиси. – 1989. – С.252.
231. Исобаев М.Д. ЯМР хиральных молекул. VII. Внутримолекулярная координация с участием π -электронов ароматического кольца / М.Д. Исобаев, Е.М. Глазунова, Н.В. Глебова, Д.К. Хасанова, И.Н. Григина // ЖОрХ. – 1989. – Т. 25. – вып. 6. – С. 1184 – 1188.
232. Исобаев М.Д. Конформация монобензиловых эфиров пиперидил-содержащих гликолей ацетиленового ряда по данным спектров ЯМР¹³C. / М.Д. Исобаев, Г.С. Санюкович, М. Туречкова, Е.М. Глазунова // Изв. АН СССР, серия химическая. – 1991. – № 12. – С. 2780-2785.
233. Исобаев М.Д. Конформация эпимерных 1,2,5-триметилпиперидолов по данным спектров ЯМР¹³C. / М.Д. Исобаев, Д.К. Хасанова, Г.С. Санюкович, Е.М. Глазунова // 1 Всесоюзная конференция по теоретической органической химии. – Тез. докл. – Волгоград. – 1991. – С. 439.
234. Исобаев М.Д. Электронноизбыточные системы. Исследование характера спектрального проявления слабых магнитных полей и конформации ацетиленовых аминокгликолей. / М.Д. Исобаев, Э.Ф. Венгер, М.Э. Зарипова, Е.М. Глазунова // Изв. АН России, серия химическая. – 1992. № 9. – С. 2097-2103.

235. Исобаев М.Д. Спектральное проявление слабых магнитных полей и внутримолекулярные взаимодействия в Р- и π -электронноизбыточных системах. / М.Д. Исобаев // Материалы научной конф. посвященной памяти академ. И.У. Нуманова. Тез. Докл. – Душанбе. – 1994. – С. 56-58.
236. Шемякин М.М. Химия антибиотиков. / М.М. Шемякин, А.С. Хохлов, М.Н. Колосов, Л.Д. Бергельсон, В.К. Антонов // М.: Изд-во. АН СССР. – 1961. – Т. 1. – 150 с.
237. Богданова А.В. Синтез физиологически активных веществ на основе диацетиленов // Химия ацетиленов. / Богданова А.В., Кучатова–Шемякина Г.П., Волков А.И., Ушакова Т.М. // М.: Наука, 1968, - С.424 – 427.
238. Маканов У. Синтезы новых пестицидов на основе ацетиленовых и диацетиленовых спиртов: автореф. дис. ... канд. хим. наук.: 02.00.03. Маканов У. – Алма–Ата, 1967. – 16 с.
239. Басымбеков М. Синтез и исследования несимметричных ацетиленовых и диацетиленовых гликолей гетероциклического ряда: автореф. дис. ... канд. хим. наук.: 02.00.03. Басымбеков М. – Алма–Ата, 1967. – 18 с.
240. Пат. США 3028438 (1962). Mahan J.E. Kleinschmidt. / РЖ. Хим. – 1964. – 1Н337П.
241. Reisch J. Arzneim Forsch. / J. Reisch, W. Spietznez, K.E. Schulte // 1967. – Vol. 17. –Р. 816.
242. Соловьев В.Н. Антибиотики. / В.Н. Соловьев, Г.А. Конжев, В.С. Зуева, И.Р. Бальнъ, Н.В. Чумаченко, Э.М. Соколова, В.Ф. Кучеров, Б.П. Гусев // 1965. – Т.10. – С.156 – 174.
243. Саркисов Ю.Е. Исследование в области α -гликолей оксиэфиров изопропенилацетиленового ряда: дис. ... канд. хим. наук.: 02.00.03. Саркисов Юрий Екишевич – Душанбе – 1972. – С.63 – 64.
244. Саркисов Ю.Е. Получение простых моноэфиров гликолей изопропенилацетиленового ряда / Ю.Е. Саркисов, Г.С. Санюкович, Е.М. Глазунова, В.И. Никитин // Химия в Таджикистане. – Душанбе: Ирфон. –1974. – С.31–34.

245. Мусантаева Ш. Синтез производных винилацетилена на основе ацетиленовых 1,2-диолов и 1,2,5-триолов: автореферат. дис. ... канд. хим. наук.: 02.00.03. Мусантаева Ш. – Алма-Ата, 1977. –17 с.
246. А.с. 930877 (СССР). Алкилтиоизопропенилацетиленовые карбинолы, обладающие лейкоцитарной активностью / С.С. Сабиров, А.В. Гулин, Н.Б. Бердыев, З. Шакирова – 1982.
247. А.с. 755390 (СССР). Ацетиленовые аминоспирты, обладающие лейкоцитарной активностью / С.Ш. Шукуров, С.С. Сабиров Х.Н., Негматуллаев, М.Б. Бердыев, Л.В. Адамчук – 1979.
248. А.с. 772107 (СССР). 3,4-диметил-5-тиоалкин-1-пентин-3-олы, обладающие противосудорожной активностью / С.С. Сабиров, С.Ш. Шукуров, Х.Н. Негматуллаев, К.Х. Хайдаров, А.Е. Везен. – Оpubл. в Бюлл. изоб. – 1980. – № 38.
249. А.с. 1018370 (СССР). Алкилтиоизопропенилацетиленовые карбинолы, обладающие антибактериальными свойствами / С.С. Сабиров, А.В. Гулин, Н.В. Пушкарь, М.И. Орзуев – 1983.
250. А.с. 928767 (СССР). Алкилтиоизопропенилацетиленовые карбинолы, проявляющие наркотическое, гипотензивное и противосудорожное действие / С.С. Сабиров, К.Х. Хайдаров, А.В. Гулин– 1982.
251. Бабаханова М.Д. Синтез и превращения высших простых эфиров ацетиленовых карбинолов и несимметричных γ –гликолей: дис. ... канд. хим. наук.: 02.00.03. Бабаханова Мархабо Джураевна – Душанбе. –1979. –108 с.
252. Гулин А.В. Синтез и нейтропная активность серосодержащих винилацетиленовых карбинолов / А.В. Гулин, С.С. Сабиров, К.Х. Хайдаров // Хим. фарм. журн. – 1986. – Т.20. – №2. – С. 154-157.
253. Гулин А.В. Фармакологическое изучение некоторых производных кетонсульфидов: автореф. дис. ... канд.хим.наук.: 02.00.03. Гулин Александр Владимирович – Ташкент, 1982. - С. 21.
254. Сверчкова Т.И. Синтез аминов и аминоэфиров первичнодитретичных, тритретичных диацетиленовых глицеринов и их некоторые превращения: дис.

- ... канд.хим.наук.: 02.00.03. Сверчкова Таисия Игнатьевна –Душанбе. – 1977. – 167 с.
255. Гневашева Л.М. Синтез, превращение β -алкилтиобутенов и изучение свойств их производных: автореф. дис. ... канд.хим.наук.: 02.00.03. Гневашева Людмила Михайловна – Душанбе. – 1987. – 18 с.
256. А.с. 772107 (СССР). 3,4-диметил-5-тиоалкил-1-пентин-3-олы, обладающие противосудорожной активностью / С.С. Сабилов, С.Ш. Шукуров, Х.Н. Негматуллаев, К.Х. Хайдаров, А.Е. Везен – 1979. – 8 с.
257. А.с. 1067792 (СССР). 2,8-диметокси-2,8-диметил-3,6-нонадиин-5-он, обладающие седативной активностью / С.С. Сабилов, М.П. Мухаммедкулова, К.Х. Хайдаров, А.Е. Везен – 1981. – 8 с.
258. А.с. 1059838 (СССР). Аминокетоны ениновых простых диэфиров, обладающие антинаркотическими свойствами / С.С. Сабилов, М.П. Мухаммедкулова, К.Х. Хайдаров, А.Е. Везен– 1983. – 7 с.
259. А.с. 997398 (СССР). Простые диэфиры диацетиленовых триолов, обладающие седативной активностью / С.С. Сабилов, М.П. Мухаммедкулова, К.Х. Хайдаров, А.Е. Везен– 1981. – 9 с.
260. А.с. 1626608 (СССР). 3,4-диметил-6-(1'-оксициклопентил)-5-гексин-3,4-диол, обладающий миорелаксирующим свойством / К.Х. Хайдаров, Ю.Е. Саркисов, М.П. Евдакимова и др. – 1990. – 9 с.
261. Coleen T.N. Hydrogen bonding from a valence bond theory perspective: the role of covalency / T.N. Coleen, L.J. Croix, M.G. John // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2018. Vol. 20. – P. 20963-20969 –DOI: 10.1039/C8CP03920H.
262. Вийе Г.Г. Химия ацетиленовых соединений / Г.Г. Вийе – М.: Химия. 1973. – С. 58-60.
263. Москва В.А. Водородная связь в органической химии / В.А. Москва // Соревновательный образовательный журнал. – 1999. –№ 2. – С. 58-64.
264. Сабилов С.С. Синтез первично-третичных триолов, их простых моноэфиров и их гидрирование / С.С. Сабилов, И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев // ЖОрХ. – 1986. – Т 22. – Вып. 5. – С. 987-992.

265. Хайдаров К.Х. Характеристика действия карбаматов ацетиленового и дигидропиранилового рядов на центральную нервную систему: дисс. ... д-ра. мед. наук.: 14.00.25. / Хайдаров Карим Хайдарович. – Пермь, –1972. – 263 с.
266. Тёмкин О.Н. Химия ацетилена. «Ацетиленовое дерево» в органической химии XXI века / О.Н. Тёмкин // Соровский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7. – № 6. – С. 33-41.
267. Исобаев М.Д. Стереохимия гидроксипроизводных и корреляция данных квантово-химических расчётов с параметрами ПМР спектров / М.Д. Исобаев, И.У. Файзилов, Т.Х. Абдуллаев // Вестник таджикского национального университета. Серия естественных наук. – 2021. – Т. 2. – № 2. – С. 153-165.
268. Файзилов И.У. Квантово-химический расчёт, ИК- и ПМР спектры ениновых оксипроизводных / И.У. Файзилов, Т.Х. Абдуллаев, М.Д. Исобаев // Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования. Материалы 68-годовой международной научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – Душанбе. – 2020. – Т. 3. – С. 492-494.
269. Файзилов И.У. Внутримолекулярные взаимодействия в ениновых гидроксипроизводных по данным ПМР и кванто-химических расчётов / И.У. Файзилов, Т.Х. Абдуллаев, М.Д. Исобаев, А.А. Абдиразоков // Сборник статей II международной научно-практической конференции на тему «Современные проблемы химии, применение и их перспективы», посвящённая 60-летию кафедры органической химии и памяти д.х.н., профессора Халикова Ширикбека Халиковича – Душанбе. ТНУ. – 2021. – С. 155-162.
270. Исобаев М.Д. К вопросу о механизме перегруппировки пропинилоксирана / М.Д. Исобаев, И.У. Файзилов, Т.Х. Абдуллаев, М.И. Джумаева // ЖОрХ. – 2021. – Т. 57. – № 11. – С. 1614-1623. [Isobaev M.D. On the mechanism of propynyloxirane rearrangement / M.D. Isobaev, I.U. Fayzilov, T.Kh. Abdullaev, M.I. Ju-maeva // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 57. – № 11. – P. 1853-1860.]

271. Исобаев М.Д. Стереохимия молекулярной перегруппировки производных эпихлоргидрина / М.Д. Исобаев, И.У. Файзилов, Т.Х. Абдуллаев, М.И. Джумаева, К.Х. Хайдаров // Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием учёных на тему «Актуальные проблемы химической технологии». – Ташкент. – 2021. – С. 70-72.
272. Исобаев М.Д. Спектральное проявление слабых магнитных полей и стереохимия электронноизбыточных систем: дисс. ... д-ра. хим. наук.: 02.00.03. Исобаев Музаффар Джумаевич. – Душанбе. – 1997. – 253 с.
273. Исобаев М.Д. Внутримолекулярные и анизотропные взаимодействия в вицинальных системах / М.Д. Исобаев, Т.Х. Абдуллаев, Э.Ф. Венгер, Е.М. Глазунова // Доклады АН Республики Таджикистан – 1994. – Т. 37. – С. 35-41.
274. Пулатов Э.Х. Сравнительная реакционная способность оксикетонов и их производных с N,S-нуклеофилами / Э.Х. Пулатов, М.Д. Исобаев, Б.Г. Мавлонов, Т.Х. Абдуллаев // Изв. РАН. Серия хим. – 2018. – № 6. – С. 1106-1109.
275. Ионин Б.И. ЯМР спектроскопия в органической химии / Б.И. Ионин, Б.А. Ершов // М.: «Химия». – 1967. – 229 с.
276. Сабилов С.С. Синтез первично-дитретичных ениновых триолов / С.С. Сабилов, И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев, М.Д. Бабаханова // Докл. АН ТаджССР. – 1984. – Т. 27 – № 6. – С. 323-326.
277. Сабилов С.С. Синтез геометрических изомеров ениновых триолов, их простых моноэфиров / С.С. Сабилов, И.У. Файзилов // Тез. докл. УП Всесоюз. конф. по химии ацетилена, – Ереван. – 1984. – С.123
278. А.С. 1072409 (СССР). Ениновый триол, обладающий желчегонной активностью. / С.С. Сабилов, И.У. Файзилов, К.Х. Хайдаров, У. Алиджонов – 1983. – 5 с.
279. А.С. 1128548 (СССР). 6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-1,6,7-триол, обладающий желчегонной активностью. / С.С. Сабилов, И.У. Файзилов, К.Х. Хайдаров, У. Алиджонов – 1984. – 6 с.

280. Mc. Connel H.M. Theory of Nuclear Magnetic Shielding in Molecules. Long Range Dipolar Shielding of Protons / H.M. Mc. Connel // J. Chem. Phys. – 1957. – Vol. 27. – P. 226-229.
281. Karplus M. Vicinal Proton Coupling in Nuclear Magnetic Resonance. / M. Karplus // J. Am. Chem. Soc. – 1963. – Vol. 85. – P. 2870-2871.
282. Исобаев М.Д. Конформация изомерных Z,E ениновых триолов и диоксиальдегидов. / М.Д. Исобаев, И.У. Файзилов, С.С. Сабиров // Теоретическая и экспериментальная химия. – 1990. – № 6. – С. 681-688.
283. Киреев В.А. Курс физической химии. / В.А. Киреев // М.: Химия. – 1975. – 437 с.
284. Исобаев М.Д. Корреляция данных ПМР и квантовохимических расчётов для возможных конформаций ениновых триолов. / М.Д. Исобаев, Т.Х. Абдуллаев, И.У. Файзилов // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Перспективы использования материалов устойчивых к коррозии в промышленности Республики Таджикистан». – Душанбе. – 2018. – С. 206-208.
285. Isobaev M.D. Donor activity of acetilene bond in the formation of shortliving hydrogen bond complexes. / M.D. Isobaev, I.U. Fayzilov, T.Kh. Abdullaev // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Перспективы развития исследований в области химии координационных соединений и аспекты их применения», посвящённой памяти профессора Баситовой Саодат Мухаммедовны, 80-летию со дня рождения и 60-летию педагогической и научно-исследовательской деятельности доктора химических наук, профессора Азизкуловой Онаджон Азизкуловны. – Душанбе. – 2022. – С. 36-38.
286. Файзилов И.У. Структурный фактор в реакционной и биологической активности поли- и гетерофункциональных ениновых производных. / И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев, К.Х. Хайдаров // Сборник материалов международной научно-практической конференции, посвящённая 1150-летию персидско-таджикского учёного-энциклопедиста, врача, алхимика и философа Абу Бакра Мухаммада ибн Закария Рази. – Душанбе. – 2015. – С. 40-42.

287. Файзилов И.У. Влияние внутримолекулярных взаимодействий и конформационных особенностей на желчегонную активность Z,E-изомеров ениновых триолов. / И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев // Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире. Сборник научных статей 65-годовой международной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино. – Душанбе. – 2017. – Т. 2. – С. 488-493.
288. Isobaev M.J. Stereochemistry and biologically activity of unsaturated and heterocyclic compounds / M.J. Isobaev, I.U. Fayzilov // «Химия и медицина: от теории к практике». Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием. – Узбекистан, Бухара. – 2022. – С. 85-87.
289. Файзилов И.У. Синтез Z,E-изомеров простых моноэфиров дитретичных ениновых дигидроксиальдегидов / И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев, М.И. Сабуров // Известия АН Республики Таджикистан. Отд. физ.-мат., хим., геол. и техн. наук. – Душанбе. – 2015. – №.1. – С. 106-112.
290. Файзилов И.У. Синтез геометрических изомеров простых моноэфиров дитретичных дигидроксиальдегидов енинового ряда. / И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев, А.А. Абдиразоков, В.М. Матвеев // Материалы научно-практической конференции «VII Ломоновские чтения». – Душанбе. – Филиал МГУ им. М.В. Ломоносова. – 2017. – С. 57-58.
291. Файзилов И.У. Структурный фактор в биологической активности простых моноэфиров дигидроксиальдегидов енинового ряда. / И.У. Файзилов, А.А. Абдиразоков // Роль и место инновационных технологий в современной медицине. Материалы 66-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённые «Году развития туризма и народных ремесел». – Душанбе. – 2018. – Т. 2. – С. 279-281.
292. Исобаев М.Д. Стереохимия альдегидов по данным ИКС, ПМР и квантовохимических расчётов. / М.Д. Исобаев, И.У. Файзилов, Т.Х. Абдуллаев // Вестник таджикского национального университета. Серия естественных наук. – Душанбе. – 2022. – № 3. – С. 302-313.

293. Isobaev M.D. Synthesis of highly conjugated systems correlation of structural peculiarity and spectral parameters. / M.D. Isobaev, I.U. Fayzilov, T.Kh. Abdullaev // Proceedings of the 2-international conference «Innovations in the oil and gas Industry, modern power engineering and actual problems». – Tashkent. – 2021. – P. 178-180.
294. Богданова А.В. Синтез физиологически активных веществ на основе диацетиленов. / А.В. Богданова, Г.П. Шемякина, А.И. Волков, Т.М. Ушакова // Химия диацетиленов. – М.: Наука. – 1968. – С. 424-427.
295. Хайдаров К.Х. Сравнительное изучение противосудорожного препарата карбатин: монография / К.Х. Хайдаров. – Душанбе. – Изд-во «Дониш». – 2013. – 151 с.
296. Файзилов И.У. Синтез тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями. / И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев, Э.Х. Пулатов, К.Х. Хайдаров // Известия АН Республики Таджикистан. Отд. физ.мат., хим., геол. и техн. наук. – Душанбе. – 2014. №.2. – С. 26-29.
297. Шелкунов А.В. Синтез и взаимные превращения монозамещённых ацетиленов. / А.В. Шелкунов, Р.Л. Васильев, Л.А. Кричевский // Алма-Ата: Наука. КазахССР. – 1976. – С. 83-85.
298. Файзилов И.У. Моноэфир триолов с изолированными кратными связями / И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев, А.А. Абдиразоков // Вестник таджикского национального университета. Серия естественных наук. – Душанбе. – 2020. – № 3. – С. 268-272.
299. Файзилов И.У. Синтез тритретичных ениновых триолов и их простых моноэфиров с изолированными кратными связями. / И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев, А.А. Абдиразоков // Сборник статей республиканской научно-теоретической конференции на тему «Основы развития и перспективы химической науки в Республике Таджикистан», посвящённой 60-летию химического факультета и памяти д.х.н., профессора, академика АН РТ Нуманова Ишанкула Усмановича. – Душанбе. – 2020. – С. 149-153.

300. Файзилов И.У. Водородные связи в тритретичных ениновых триолах с изолированными связями. / И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев, А.А. Абдиразоков, Р.Ё. Шарипова // Материалы республиканской научно-практической конференции «Перспективы и развитие современной науки о нанохимии, нанотехнологии и синтез биологически активных веществ». – Душанбе. – ТНУ, химический факультет. – 2015. – С. 12-16.
301. Файзилов И.У. Спектральное проявление водородных связей в тритретичных ениновых триолах с изолированными кратными связями. / И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев, А.А. Абдиразоков // Материалы научно-практической конференции «VII Ломоновские чтения». – Душанбе. – Филиал МГУ им. М.В. Ломоносова. – 2017. – С. 58-62.
302. Файзилов И.У. Гидрирование тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями. / И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев, А.А. Абдиразоков // Материалы научно-практической конференции (67-ой годичной), посвящённой 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – Душанбе. – 2019. – Т. 3. – С.295-299.
303. Исобаев М.Д. Конформационное состояние ацетиленовых аминокликолей по данным ПМР и квантовохимических расчётов. / М.Д. Исобаев, Т.Х. Абдуллаев, И.У. Файзилов, К.Х. Хайдаров // Научный вестник – Узбекистан, Андижан. – 2019. – № 3. – С. 5-12.
304. Исобаев М.Д. Квантовохимические расчёты состояния ацетиленовых аминокликолей и их корреляция по данным ПМР. / М.Д. Исобаев, Т.Х. Абдуллаев, И.У. Файзилов, К.Х. Хайдаров // Материалы VI республиканской научно-практической конференции «Проблемы и перспективы химии и химии товаров» с участием иностранных учёных. – Узбекистан, Андижан. – 2019. – С. 178-182.
305. Серба П.В. Квантово-химические расчеты в программе GAUSSIAN по курсу «Физика низкоразмерных структур». / П.В. Серба, С.П. Мирошниченко, Ю.Ф. Блинов // –Таганрог. – ТТИ ЮФУ. – 2012. –100 с.

306. Frisch M.J. etc. Gaussian Inc., Wallingford CT. / URL: researchgate.net/publication/220020584_Gaussian // –Gaussiang Inc Walingford CT. – 2009.
307. Файзилов И.У. Алкилтиоацетиленовые гликоли перспективные полупродукты на основе доступных реагентов. / И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев, А.А. Абдиразоков // Материалы VII-международной научно-практической конференции «Проблемы и перспективы химии товаров и народной медицины». – Узбекистан, Андижан. – 2020. – С. 196-199.
308. Файзилов И.У. Алкилтиоацетиленовые гликоли. / И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев, М.Т. Абдуллаев, А.А. Абдиразоков // Вестник таджикского национального университета. Серия естественных наук. – Душанбе. – 2022. – № 1. – С. 243-251.
309. Файзилов И.У. Синтез алкилтиоацетиленовых триолов на основе серосодержащих ацетиленовых спиртов и гидроксидов. / И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев, Т.Х. Абдуллаев, Р.Ё. Шарипова // Сборник материалов XVI-х Нумановских чтений: «Достижение химической науки за 30 лет государственной независимости Республики Таджикистан, посвящённой 75-летию Института химии имени В.И. Никитина» АН РТ. – Душанбе. – 2021. – С. 164-167.
310. Файзилов И.У. Синтез простых моноэфиров алкилтиоацетиленовых триолов. / И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев, А.А. Абдиразоков – Сборник статей 69-й годичной международной научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино, «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины» посвящённая 30-летию Государственной независимости РТ и годам развития села, туризма и народных ремесел. – Душанбе. – 2021. – Т.2. – С. 216-220.
311. Скворцов Ю.М. 2-Имино-4-амино-5,5-диалкил-2,5-дигидрофураны / Ю.М. Скворцов, А.Г. Малькина, Б.А. Трофимов, А.Н. Волков, В.М. Бжезовский // ЖОрХ. – 1981. – Т. 17. – Вып. 4. – С. 884-885.

312. Пулатов, Э.Х. Аминонитрилы в построении тиазолидиновых гетероциклов / Э.Х. Пулатов, М.Д. Исобаев, Б.Г. Мавлонов, И.У. Файзилов // Известия АН РТ. Отд. физ-мат. хим. и геол. наук. – 2014. – №1. – С. 88-93.

ПРИЛОЖЕНИЯ

«У Т В Е Р Ж Д А Ю»

проректор по науке и издательской работе
ГОУ «ГМУ им. Абуали ибни Сино»,
доктор медицинских наук, профессор
Мухаббатзода Дж.К.

« 24 » октября 2022г.

АКТ

О проведении испытаний на биологическую активность
геометрических Z, E-изомеров дигидроксиальдегидов
енинового ряда и их простых моноэфиров

Исследование на антимикробную активность, синтезированных на кафедре биоорганической и физколлоидной химии ениновых дигидроксиальдегидов (10 соединений) и их простых моноэфиров (8 соединений) проведено в Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОУ «Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино».

Материалы и методы исследования.

Исследуемые образцы из числа синтезированных соединений готовились путем последовательного разведения в жидкой питательной среде Гисса, с содержанием испытуемого препарата в 1 мл раствора от 4 мкг до 20000 мкг в 14 пробирках. 15 пробирка служила контролем испытуемой культуры.

В каждую пробку засеивалась свежая культура одного из испытуемых видов микроорганизмов, выращенного на мясо-пептонном агаре. Во всех случаях микробная нагрузка была одинаковой 20000 микробных тел в 1 мл. Посевы инкубировались при температуре 36-37 °С. Для получения бактериостатического действия отсев культуры на мясо-пептонный агар производился через 24 часа инкубации, а для выяснения бактерицидного действия через 72 часа. В качестве контроля проведены аналогичные эксперименты с использованием метиленовой сини и сульфодимезина.

Проведённые эксперименты показали, что представленные вещества проявляли бактериостатическое и бактерицидное действие в отношении взятых в эксперимент микробных культур: золотистого стафилококка, стрептококка, палочки сине-зелёного гноя, дизентерийных микробов, энтеропатогенной кишечной палочки, сальмонеллы паратифа «В» и вульгарного протей. Сравнительные данные антимикробной активности приведены в таблице 1 и 2.

**Директор ЦНИЛ ГОУ «ТГМУ
им. Абуали ибни Сино»**



Ганиев Х.А.

Таблица 1. Антимикробная активность дигидроксиальдегидов енинового ряда (мкг/мл)

№ соединения	Название соединений	Стафилококк 30-л	Лопистый кокк	Стрептококк	Лизентерийные палочки	Палочки синезеленого цвета	Энтерококк	Кишечная палочка	Сальмонелла	Ратифа «В»	Вульгарный протей
19Z	Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль	3,1	6,25	0,5	0,75	0,75	0,75	0,75	1,5	1,5	1,5
19E	E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-октен-4-ин-аль	0,75	1,5	0,37	0,37	0,18	0,37	0,37	0,37	0,75	0,75
20Z	Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аль	1,5	1,5	0,75	0,75	0,37	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
20E	E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аль	0,75	0,75	0,37	0,37	0,18	0,37	0,37	0,37	0,37	0,37
21Z	Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-декен-4-ин-аль	1,5	1,5	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
21E	E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-декен-4-ин-аль	0,37	0,75	0,18	0,18	0,09	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
22Z	Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-аль	0,37	0,75	0,18	0,18	0,18	0,37	0,37	0,18	0,18	0,18
22E	E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-аль	0,18	0,37	0,9	0,9	0,09	0,18	0,18	0,09	0,09	0,09
23Z	Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-гептен-4-ин-аль	0,18	0,37	0,9	0,9	0,09	0,18	0,18	0,09	0,09	0,09
23E	E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-гептен-4-ин-аль	0,18	0,37	0,045	0,045	0,045	0,09	0,09	0,045	0,045	0,045

Таблица 2. Антимикробная активность простых моноэфиров дигидроксиальдегидов енинового ряда (мкг/мл)

№ соединения	Название соединений	Стафилококк 30-л	Стрептококк	Лизентерийные палочки	Палочки синезеленого цвета	Энтерококк	Кишечная палочка	Сальмонелла	Вульгарный протей
24Z	Z-6-гидрокси-6,7-диметил-7-метокси-2-октен-4-ин-аль	2,9	6,21	0,46	0,70	0,70	0,70	1,2	1,1
24E	E-6-гидрокси-6,7-диметил-7-метокси-2-октен-4-ин-аль	0,72	1,2	0,34	0,16	0,34	0,34	0,34	0,71
25Z	Z-6-гидрокси-6,7-диметил-7-этоксид-2-октен-4-ин-аль	1,2	1,2	0,71	0,34	0,70	0,70	0,70	0,71
25E	E-6-гидрокси-6,7-диметил-7-этоксид-2-октен-4-ин-аль	0,72	0,73	0,35	0,15	0,33	0,33	0,33	0,34
26Z	Z-6-гидрокси-6,7-диметил-7-метокси-2-нонен-4-ин-аль	1,2	1,2	0,71	0,70	0,71	0,71	0,71	0,71
26E	E-6-гидрокси-6,7-диметил-7-метокси-2-нонен-4-ин-аль	0,35	0,71	0,15	0,07	0,15	0,15	0,15	0,15
27Z	Z-6-гидрокси-6,7-диметил-7-этоксид-2-нонен-4-ин-аль	0,31	0,71	0,16	0,15	0,32	0,32	0,15	0,15
27E	E-6-гидрокси-6,7-диметил-7-этоксид-2-нонен-4-ин-аль	0,15	0,35	0,7	0,07	0,15	0,15	0,07	0,07

« 14 » 11 2022г.

Раджабов У.Р.

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
OLIY TA' LIM, FAN VA
INNOVATSIYALAR VAZIRLIGI

ZAHIRIDDIN MUHAMMAD BOBUR
NOMIDAGI
**ANDIJON DAVLAT
UNIVERSITETI**



MINISTRY OF HIGHER EDUCATION,
SCIENCE AND INNOVATIONS OF THE
REPUBLIC OF UZBEKISTAN

**ANDIJAN STATE
UNIVERSITY**
NAMED AFTER ZAKHIRIDDIN
MUKHAMMAD BOBUR

170100, Andijon shahri, Universitet ko'chasi, 129-uy. Tel.: (74) 223-88-30, faks: (74) 223-84-33, e-mail: agsu_info@edu.uz

2023 " 6 " 02

№ 3901-3/8

В диссертационный совет по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук и доктора наук при ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина Национальной АН Таджикистана»

СПРАВКА

Результаты диссертационной работы Файзилова И.У. на тему: «Синтез, стереохимия и биологическая активность гидроксид- и гетерофункциональных соединений ацетиленового и енинового ряда» по разделу синтеза дигидроксидальдегидов енинового ряда внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую работу на кафедре Химии Андижанского государственного университета. Данные по стереохимии адаптированы к конкретным синтезированным соединениям и вошли в материалы методических разработках кафедры.

Ректор



А.С. Юлдашев

Исполнитель:
Зав.кафедрой Химии Атаханов К.К.
тел: 8934263600

«УТВЕРЖДАЮ»

директор Научно-исследовательского
института ТНУ д.х.н., профессор
Раджабзода С.И.

«10» ноября 2022г.

АКТ

О ВНЕДРЕНИИ

Мы ниже подписавшиеся заведующий отделом естественных, фармацевтических, точных и математических наук, к.ф.-мат.н Акназарова Ш.И., заместитель директора НИИ ТНУ, к.х.н., Аловиддинзода Р.А., заведующего лабораторией «Химия глицерина» Саидова Ш. составили настоящий акт о внедрении результатов научно-исследовательской работы по разработке препаративных методов синтеза новых производных гидроксид- и гетерофункциональных соединений ацетиленового ряда на основе эпоксидных соединений и установлении структурной особенности их с применением ЯМР-спектроскопии и квантовохимических расчётов.

Материалы докторской диссертации Файзилова И.У. на тему: «Синтез, стереохимия и биологическая активность гидроксид- и гетерофункциональных соединений ацетиленового и винилового ряда» успешно внедрены поэтапно в период с 2016 по 2022 г.г. в Научно-исследовательском институте и на кафедре органической химии ТНУ в научно-исследовательской работе по синтезу новых органических соединений и при чтении лекций и на практических занятиях по курсу органической химии по разделу непредельных соединений.

Заведующий отдела
к.ф.-мат.н,
Заместитель директора
к.х.н.

Заведующий лаборатории

Акназарова Ш.И.

Аловиддинзода Р.А.

Саидова Ш.