

На правах рукописи

ФАЙЗИЛОВ ИКРОМ УСМАНОВИЧ

**СИНТЕЗ, СТЕРЕОХИМИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ГИДРОКСИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
АЦЕТИЛЕНОВОГО И ЕНИНОВОГО РЯДА**

1.4.3 –органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора химических наук

Душанбе 2023

Работа выполнена в лаборатории «Органического синтеза» ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана» и на кафедре биоорганической и физколлоидной химии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»

Научный консультант: **Исобеаев Музафар Джумаевич** - доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией органического синтеза ГНУ «Институт химии имени В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана»

Официальные оппоненты: **Терентьев Александр Олегович** - доктор химических наук, профессор, член-корр. РАН, зам. директора ИОХ им. Зелинского РАН

Негребецкий Вадим Витальевич - доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и заведующий отделом медицинской химии и токсикологии Российского Национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова

Злотский Семён Соломонович - доктор химических наук, профессор, член-корр. АН Р. Башкортостан, заведующий кафедрой «Общей, аналитической и прикладной химии» ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет».

Ведущая организация: ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН

Защита состоится: «12» июня 2023 года в 9⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета **73.1.002.03** при ГНУ «Института химии имени В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана» по адресу: 734063, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Айни, 299/2. E-mail: dissovet@ikai.tj

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ГНУ «Института химии им. В.И. Никитина НАНТ» www.chemistry.tj

Автореферат разослан «_____» _____ 2023г.

**Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук**

Норова М.Т.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В настоящее время органическая химия переживает период, который можно охарактеризовать как углублённое изучение структурной особенности молекул, характера внутримолекулярных взаимодействий и стереохимии и выявления 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 гидрокси-, 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 различие 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, изучение 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 гетеро-

циклических 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-хлорметилоксирана 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 дигидроксиальдегидов 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 эпихлоргидрина (2-хлорметилоксирана) 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. Разработаны способы синтеза ениновых триолов и их простых моноэфиров с изолированными кратными связями и серосодержащие ацетиленовые триолы и их производные.

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 дигидроксиальдегидов 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 - дегидрохолевая кислота. 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 вопросов 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 пропинолксирана (3-этинил-1,2-эпоксипропана) и образования смеси Z- и E-изомеров ениновых

спиртов при реакции взаимодействия эпихлоргидрина с ацетилендами щелочных металлов.

2. Установление наличия 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 -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» (Дилижан, 1991 г.), I Всесоюзной конференции по теоретической и органической химии (Волгоград, 1992 г.), Международной научно-практической конференции, посвященной 1150-летию персидско-таджикского учёного-энциклопедиста, врача, алхимика и философа Абубакра Мухаммада ибн Закрия Рази (Душанбе, 2015), в Материалах Республиканской научно-практической конференции «Перспективы и развитие современной науки о нанохимии, нанотехнологии и синтез биологически активных веществ», (Душанбе, 2015), V-й ежегодной научно-практической конференции «Ломоносовские чтения», посвященной 260 летию МГУ им. М.В. Ломоносова, (Душанбе, 2015), Научно-практической конференции «VII Ломоносовские чтения», (Душанбе, 2017), Международной ежегодной научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», (Душанбе, 2017-2022), Международной научно-практической конфе-

ренции «Перспективы использования материалов устойчивых к коррозии в промышленности Республики Таджикистан» (Душанбе, 2018), VI-й республиканской научно-практической конференции (с участием иностранных учёных) «Проблемы и перспективы химии и химии товаров», (Андижан 2019), Международной конференции «Инновационные развитие нефтегазовой отрасли, современная энергетика и их актуальные проблемы», (Ташкент, 2020), Республиканской научно-теоретической конференции 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-международной научно-практической конференции «Проблемы и перспективы химии товаров и народной медицины», (Андижан 2020), Международной конференции «Актуальные проблемы химической технологии», (Ташкент, 2021), Международной научно-практической конференции «Современные проблемы химии, применение и их перспективы», посвящённой 60-летию кафедры органической химии и памяти д.х.н., профессора Халикова Ш.Х., ТНУ, (Душанбе, 2021), XVI Нумановских чтениях «Достижение химической науки за 30 лет государственной независимости Республики Таджикистан», посвящённой 75-летию Института химии В.И. Никитина, (Душанбе, 2021), II-международной конференций «Инновационная развития нефтегазовой отрасли. Современная энергетика и их актуальные проблемы», (Ташкент, 2021) I-международной научно-практической конференции «Перспективы исследований в области химии координационных 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. (Душанбе, 2022), Innovative approaches to the development of education-production cluster in the oil and gas field, (Tashkent, 2022), «Химия и медицина: от теории к практике», в Материалах республиканской научно-практической конференции с международным участием, (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, определении свойств и конформационной особенности, непосредственном выполнении экспериментов, обработке и анализе экспериментального материала, формулировке выводов работы, а также изыскании новых биологически активных соединений и установлении зависимостей в ряду «строение и активность», участии в подготовке материалов к публикации.

Объем и структура работы. Диссертация представляет собой рукопись объемом 280 страниц компьютерного набора, состоит из введения и 6 глав, посвященных обзору литературы, результатам собственных исследований и их обсуждению, экспериментальной части, выводов и приложения, включающего акт биологических испытаний некоторых гидроксид- и гетерофункциональных соединений ацетиленового и енинового ряда.

Диссертационная работа иллюстрирована 38 рисунками и 36 таблицами. Список использованной литературы включает 312 наименований.

Во введении обосновывается актуальность темы, изложены цель, научная новизна диссертации, практическая ценность работы и основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 (литературный обзор) приводятся литературные данные по синтезу и превращениям гидроксипроизводных ацетиленового и енинового ряда, данные по внутримолекулярным и конформационным особенностям ацетиленовых соединений, а также некоторые данные о биологической активности непредельных гидроксилсодержащих соединений.

В главах 2-5 (обсуждение результатов) приводятся результаты проведенных исследований по синтезу, стереохимии и фармакологической активности гидроксид- и гетерофункциональных производных ацетиленового и енинового рядов.

В главе 6 (экспериментальная часть) приведена характеристика исходных материалов, методов исследования, методики проведения синтеза новых гидроксид- и гетерофункциональных соединений ацетиленового и енинового ряда.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез, стереохимия и фармакологическая активность функционально замещенных производных ацетиленового и енинового рядов.

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

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 прямые указания на механизм данной перегруппировки в литературе отсутствуют, 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.

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

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

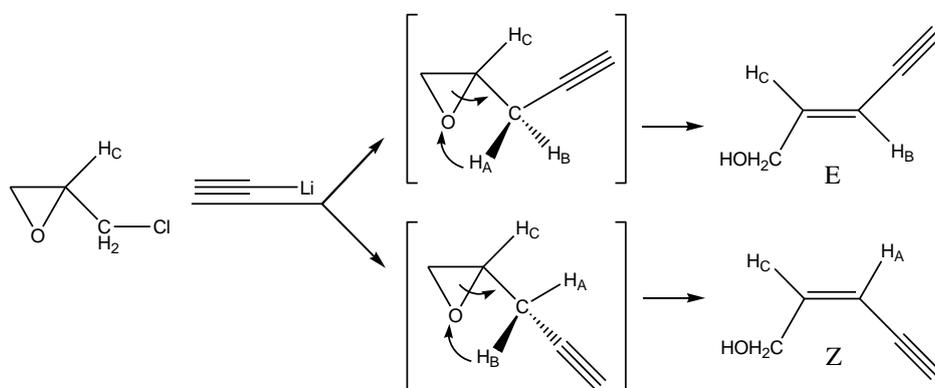


Схема 1. Механизм образования изомерных ениновых спиртов.

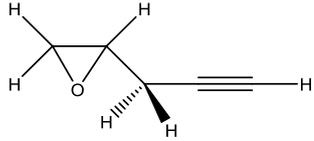
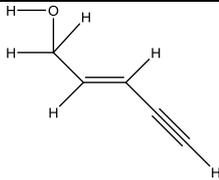
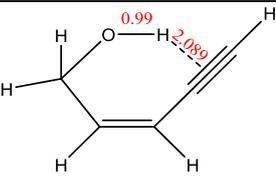
Получены данные по индексу электронной плотности на атомах углерода, кислорода и водорода, анализ которых показывает, что среди углеродных атомов наибольшей электронной плотностью (**-0.539029**) обладает углеродный атом, связанный с оксирановым циклом, что несколько превышает заряд атома кислорода (**-0.413732**).

Связанные с этим углеродным атомом атомы водорода обладают положительным зарядом (**+0.234169** и **+0.247336**), который заметно превышает заряд протонов оксиранового цикла: (**+0.214935**, **+0.204107**, **+0.209380**) и близки по этому показателю к терминальному ацетиленовому атому водорода, имеющему заряд **+0.243102** и обладающему, как известно, кислотными свойствами. Близость величин положительного заряда метиленовых протонов и терминального атома водорода, позволяет сделать вывод, что в молекуле 3-этинил-1,2-эпоксипропана у метиленовых протонов 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 (заряд **-0.413732**) и мети-

леновыми протонами. Сравнение расчетных минимумы энергии изомеров и исходного оксирана (таблица 1) указывают на то, что молекула 3-этинил-1,2-эпоксипропана обладает меньшей стабильностью по сравнению с изомерными ениновыми спиртами, что является одним из определяющих факторов, позволяющих оксирану трансформироваться в изомерные ениновые спирты.

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

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

Вероятность образования каждого из изомеров определяется, по-видимому, величиной положительного заряда на каждом из метиленовых протонов. Используя данные квантовохимических расчетов определено, что отношение величин единиц зарядов протонов коррелирует с выходом Z- и E-изомеров, рассчитанных по спектрам ПМР. Если принять сумму единиц зарядов протонов за 100%, то на долю одного протона выпадает 51.4%, а на долю второго 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. На практике, определенное по спектрах ПМР соотношение изомеров близко к расчетному и составляет 53%:47%.

Наиболее вероятные конформации, в которых метиленовые протоны 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 H_A или H_B . Ацетиленовая группа в конформации **c** участия в молекулярной перегруппировке принимать не может, т.к. не является донором протона.

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 $H-9$, а расстояние между атомами кислорода $O-3$ и водорода $H-9$ составляет 2.62Å .

В конформации **b**, при величине угла $\varphi=-85^\circ$ максимально приближенным к кислороду оказывается $H-8$, а расстояние между атомами кислорода $O-3$ и водорода $H-8$ составляет 2.64Å . В комплексе данные по диэдральному углу и расстоянию между протонами метиленовой группы и атомом кислорода так же указывают на большую вероятность образования *E*-изомера.

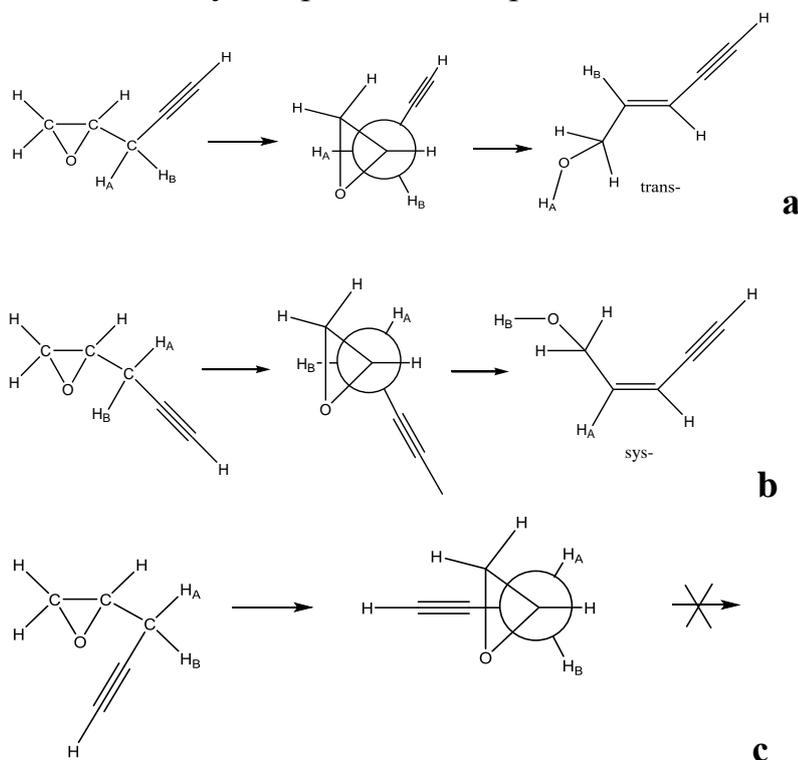


Рисунок 1. Ньюменовские проекции наиболее вероятных конформаций 2-(пропинил-2)-оксирана с различным расположением метиленовых протонов относительно атома кислорода

Исходя из полученных для конформаций **a** и **b** расчетных данных по взаимной удаленности атома кислорода $O-3$ 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.

1.1.1. Внутримолекулярные взаимодействия с участием π -электронов ацетиленовой связи

В спектрах ПМР (Рисунок 2) *Z*- и *E*-изомеров 2-пентен-4-ин-1-ол сигналы ацетиленовых протонов различаются на 0.33 м.д. Различие в химических сдвигах

сигналов ацетиленовых протонов в случае *Z*- и *E*-изомеров 3-этинил-1,2-эпокси-пропана является следствием образования внутримолекулярной водородной связи (ВВС) между π -электронным облаком ацетиленовой связи и протоном ОН группы в ненапряженном шестичленном цикле.

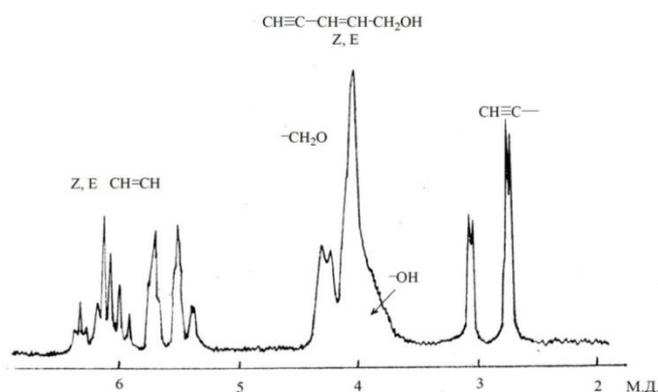


Рисунок 2. ПМР спектр *Z*-, *E*-2-пентен-4-ин-1-ол, CD_3Cl .

Квантовохимический 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 \AA , достаточном для образования ВВС. При возникновении внутримолекулярной водородной связи часть электронной плотности ацетиленовой связи переносится на протон гидроксильной группы, вследствие чего магнитно-анизотропные 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 подверженного 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 0.33 м.д. соответствует снижению до 14% электронной плотности ацетиленовой связи.

1.1.2. Сравнительный анализ конформационной устойчивости ениновых гидроксипроизводных

Образование ВВС в *Z*-изомере так же прослеживается по протонам оксиметиленовой группы. При отсутствии ВВС константа спин-спинового взаимодействия (КССВ) 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 про-

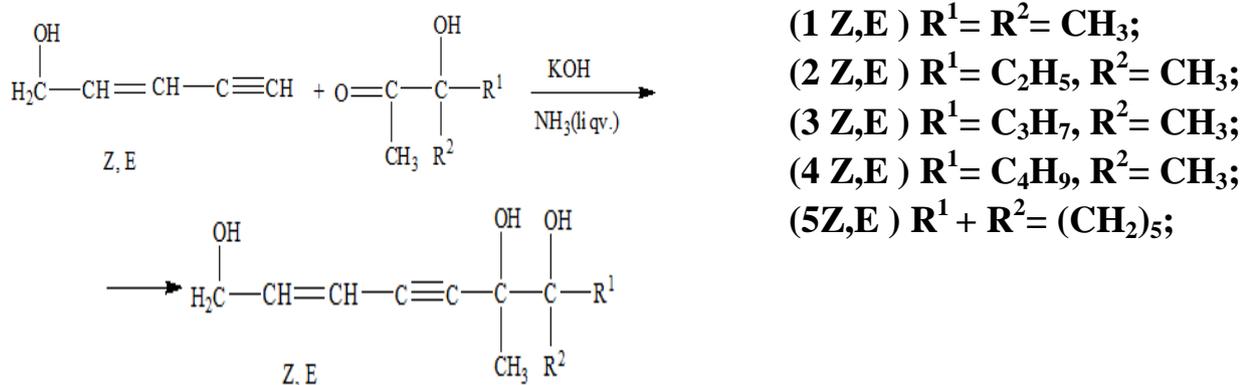
тон H_B Z-изомера имеет КССВ с OCH_2 группой $J_{CH_2-H_B}=4.0$ Гц, а E- изомере $J_{CH_2-H_B}=6.0$ Гц. Такое различие в значениях КССВ указывает на то, что ориентация протонов оксиметильной группы относительно протона H_B в обоих изомерах различна как следствие наличия ВВС в Z-изомере. Отнесение сигналов от протонов H_A и H_B проведено на основе их КССВ с протонами оксиметиленовой группы. В данном случае только протон, обозначенный как H_B слабопольной части АВ 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 оказать 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.

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

Использование Z, E-енинового спирта в реакции Фаворского следует ожидать различие в реакционной способности изомеров, вследствие различной вероятности образования промежуточного π -комплекса с КОН. В данном разделе представлены данные по исследованию реакционной способности изомеров енинового спирта при взаимодействии с кетоспиртами.

Конденсацией смеси Z,E-изомеров енинового спирта с гидроксикетонами нами получены геометрические изомеры первично-дитретичных ениновых триолов. Реакцию проводили в среде жидкого аммиака при температуре -35°C в присутствии порошкообразного едкого кали, количество которого брали из расчета 2 моля на моль исходного енинового спирта. При указанных условиях конденсация протекает с образованием смеси Z и E-изомеров ениновых триолов с выходом 67-75% соответственно. Соотношение Z,E-изомеров определялось по интегральной интенсивности спектров ПМР, а отнесение конфигурации проведено в соответствии с КССВ.



- (1 Z,E) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$;
 (2 Z,E) $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$;
 (3 Z,E) $\text{R}^1 = \text{C}_3\text{H}_7$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$;
 (4 Z,E) $\text{R}^1 = \text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$;
 (5Z,E) $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$;

Разделение на индивидуальные Z и E-изомеры осуществлено на колоночной хроматографии с силикагелем. Контроль за разделением веществ и индивидуальность геометрических изомеров устанавливали тонкослойной хроматографией на силикагеле. Состав геометрических изомеров, синтезированных первично-дитретичных ениновых триолов (1 Z,E – 5 Z,E) подтверждены элементарным анализом, строение – ИК-, ПМР- спектрами и расщеплением по обратной реакцией Фаворского на исходные реагенты в присутствии небольшого количества поташа.

Результаты фармакологических испытаний показали, что полученные нами ениновые триолы обладают желчегонной активностью, превосходящей по активности дигидрохоловую кислоту - лекарственного средства, применяемого в медицинской практике.

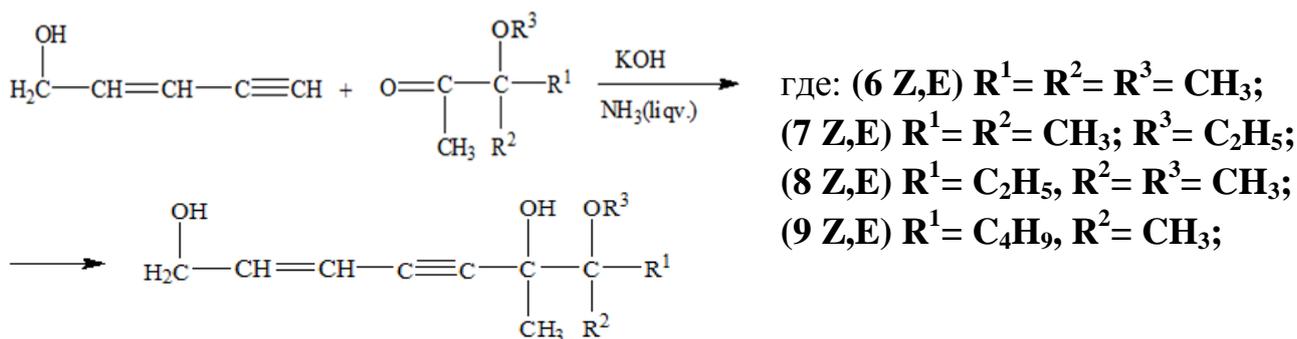
1.3 Синтез Z,E-изомеров простых моноэфиров ениновых триолов с сопряжёнными кратными связями

В продолжение работ в этом направлении проведен синтез ениновых алкоксипроизводных посредством конденсации смеси геометрических изомеров енинового спирта с кетоэфирами. Соотношение Z- и E-изомеров простых моноэфиров первично-дитретичных ениновых триолов определено по спектрам ПМР. Хроматографированием смеси изомеров на колонке с силикагелем выделены индивидуальные Z- и E-изомеры этих простых эфиров (6 Z,E - 9 Z,E).

В данном случае, количество вводимой в реакцию щелочи достигало 3 молей на моль реагирующих веществ. Время протекания реакции возросло вдвое по сравнению с реакцией получения ениновых триолов. Выход ениновых простых моноэфиров составляет 39-55%.

В целом реакционная способность кетоэфиров несколько меньше по сравнению с гидроксикетонами. Состав геометрических изомеров, синтезированных ениновых триолов (1 Z,E –5 Z,E) и их простых моноэфиров первично-дитретичных ениновых триолов (6 Z,E – 9 Z,E) подтверждены элементарным анализом, стро-

ение – ИК-, ПМР- спектрами и расщеплением на исходные реагенты в присутствии небольшого количества поташа по обратной реакции Фаворского.



В ИК- спектрах синтезированных соединений проявляются полосы поглощения в области 3350-3400 см^{-1} , характеризующие валентные колебания группы OH, полосы поглощения в областях 1050-1090 и 1125-1180 см^{-1} , отнесены к 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–9Z) наличие поглощения в области 730-780 см^{-1} характеризовало их Z-конфигурацию, для соединений (1E–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 (6Z,E–9Z,E).

Для спектров ПМР ениновых триолов и их простых моноэфиров характерным и общим является наличие сигналов в области 5,4-6,15 м.д., обусловленных поглощением протонов (H_A , H_B ;) при двойной связи и сигналов в области 4,04-4,2 м.д., связанных с поглощением протонов гидроксиметиленовой группы. Для ениновых триолов и их простых моноэфиров можно отметить наличие сигналов от протонов гидроксильной группы в области 3,2-3,8 м.д. (Рисунок 3).

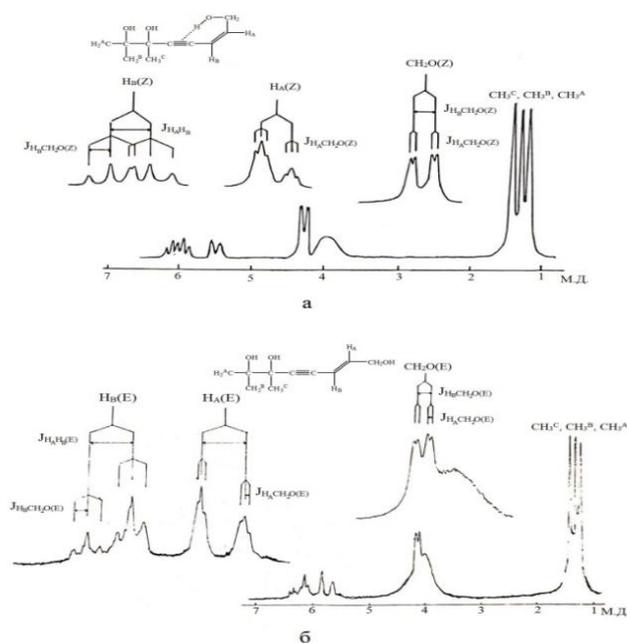


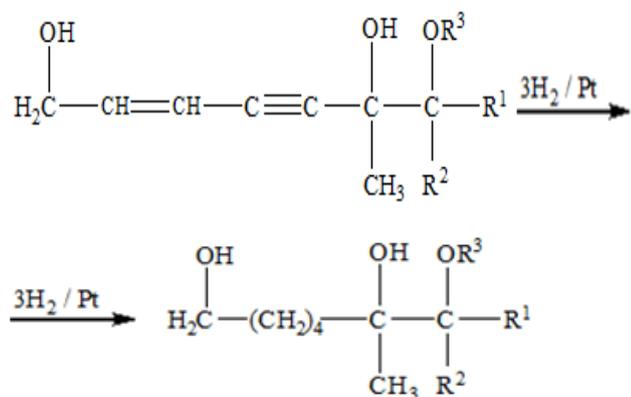
Рисунок 3. ПМР- спектры:
 а) Z-6.7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триол (1Z)
 б) E-6.7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триол (1E)

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

Каталитическим гидрированием Z,E триолов и моноэфиров енинового ряда осуществлён синтез их насыщенных аналогов.

Предполагалось, что данные о желчегонной активности насыщенных соединений позволяют сделать выводы о степени влияния структурного фактора триолов и моноэфиров различной степени насыщенности на фармакологическую активность.

Гидрирование исходных геометрических изомеров ениновых триолов (1 Z,E –5 Z,E) и их простых моноэфиров (6Z,E–9Z,E) проведено в «утке», установленной на вибротриале в растворе метанола или этанола перегазированного над щелочью. Расход водорода рассчитывался по показаниям бюретки. В этих условиях гидрирование протекает до образования предельных триолов (10–14) и их простых моноэфиров (15 – 18) по схеме:



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);

Найдено, что гидрирования соединений на платиновом и палладиевом катализаторах протекает с небольшим преобладанием по скорости на платиновом катализаторе. В случае гидрирования геометрических изомеров наблюдается большая скорость гидрирования E-изомеров (Рисунок 4).

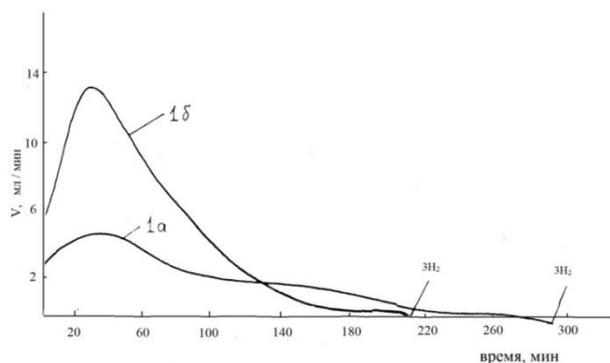


Рисунок 4. Кривые гидрирования 1Z- и 1E- изомеров 6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триола [0,002 моля, PtO₂ (0.012 г), 23 °С, 695 мм. рт. ст., 20 мл C₂H₅OH]

Наблюдаемое явление можно объяснить наличием ВВС в Z-изомере с образованием псевдо циклического промежуточного продукта, влияющего на процессы гидрирования. Состав полученных соединений (10-18) подтвержден элемент-

ным анализом, строение ИК- и ПМР- спектрами. В ИК-спектрах отсутствуют полосы поглощения, характерные для тройной (2100-2250 см⁻¹) и двойной (1620-1640 см⁻¹) связям.

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

Данные по реакционной способности и фармакологической активности ениновых триолов и их моноэфиров свидетельствуют о необходимости проведения детальных исследований в области стереохимии.

В качестве индикаторной группы в ениновых триолах, позволяющей получать информацию о конформационных изменениях в молекуле может быть использована магнитоанизотропная ацетиленовая связь и её влияние на соседние группы.

В спектрах ПМР соединений (1 Z,E – 5 Z,E) (рисунок 5) сигналы от метиленовых протонов Z- и E-изомеров представляют собой два дублета дублетов. Различие в химических сдвигах сигналов ОСН₂ групп превышает во всех случаях 0,2 м.д., что обусловлено, по-видимому их различной ориентацией относительно магнитоанизотропной ацетиленовой связи. Для выяснения причин, приводящих к различию в спектрах ПМР ОСН₂ групп, проведён расчёт их анизотропного химического сдвига с использованием уравнения Мак Коннела. 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.

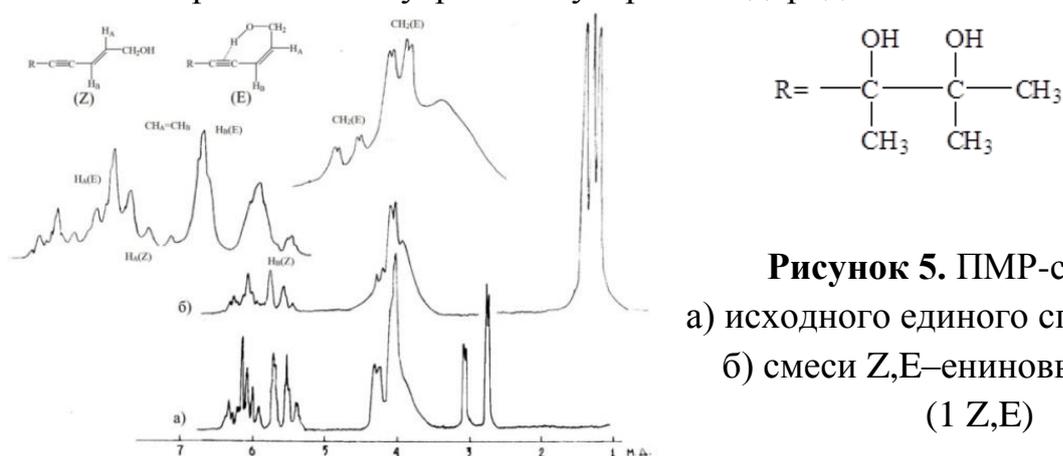


Рисунок 5. ПМР-спектры:
 а) исходного единого спирта (R = H)
 б) смеси Z,E-ениновых триолов (1 Z,E)

Данные о преимущественной конформации ениновых триолов получены при сравнение расчётного анизотропного химического сдвига метиленовых протонов геометрических изомеров. На рисунке 6 представлены 4 конформации, в которых метиленовые протоны располагаются относительно магнитоанизотропных ацетиленовой и этиленовой связей.

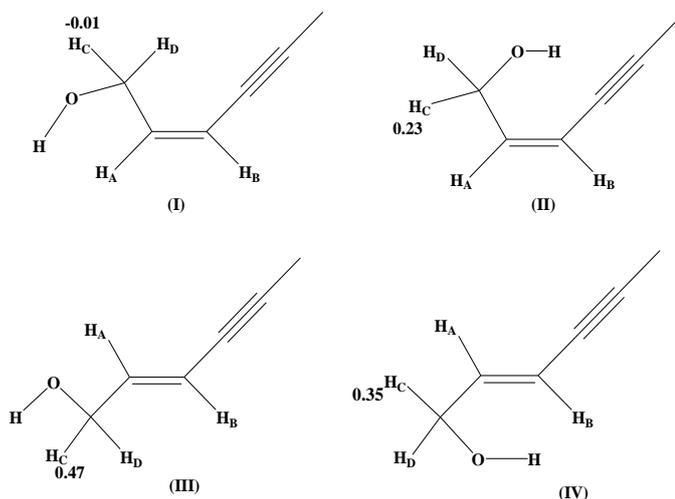


Рисунок 6. Возможные конформации ениновых триолов (1 Z,E –5 Z,E)

Для Z-изомера, на основе данных спектров ПМР исходного ениного спирта, можно предположить существование преимущественно одной конформации (II), представленной на рисунке 6, для E-изомера при соблюдении условия геминальной эквивалентности метиленовых протонов можно предположить существование двух конформаций (III) и (IV), в некоторых группа OH находится вблизи и в удалении от этиленовой связи.

В случае конформации (IV) (рисунок 6) имеются два дестабилизирующих фактора – электростатическое взаимодействие неподеленной электронной пары кислорода и π -электронов ацетиленовой связи, а также пространственная сближенность протона H_B и группы OH, в связи с чем конформация (III) представляется энергетически более выгодной.

Эти данные подтверждаются расчетом изменений в химическом сдвиге метиленовых протонов, вызванных наличием магнитноанизотопной ацетиленовой связи и представленных на рисунке 6 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.

Анализ КССВ метиленовых протонов с близлежащему к ним протону H_A , 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 транс расположением метиленовых протонов H_A .

Из представленных на рисунке 7 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 (B), соответствующем конформации (III) – 120° . На

основе угловой зависимости КССВ Карплуса 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.

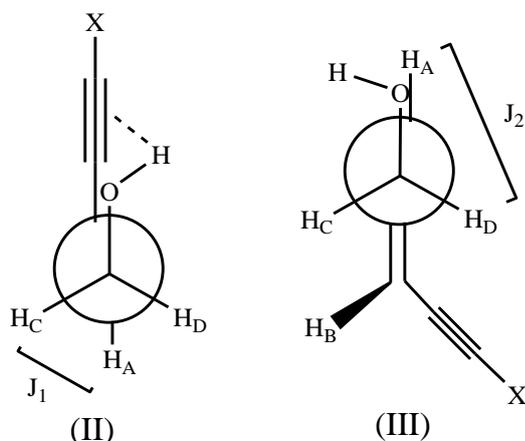


Рисунок 7. Ньюменовские проекции, полученные при вращении вокруг связи, соединяющей углеродные атомы метиленовой группы и этиленовой связи

Таким образом, на основании анализа 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 (Рисунок 7).

Несмотря на то, что энтальпия водородной связи мала, в случае ениновых триолов (1 *Z,E* – 5 *Z,E*) имеется стабилизирующий ВВС 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, включающей ВВС повышается. Наличие трех гидроксильных групп предполагает различные варианты таких взаимодействий.

В таблице 2 представлены данные квантовохимических расчетов для серии конформаций, в которых возможно образование ВВС. Во всех случаях, включение в структуру ВВС значительно понижает минимум энергии молекул.

2. Синтез и стереохимия ениновых дигидроксиальдегидов, их простых моноэфиров с сопряжёнными кратными связями

2.1 Синтез *Z,E*-изомеров ениновых дитретичных дигидроксиальдегидов

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 и их простых моноэфиров имеется гидроксиметиленовая группа, способная в определенных условиях подвергаться окислению.

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

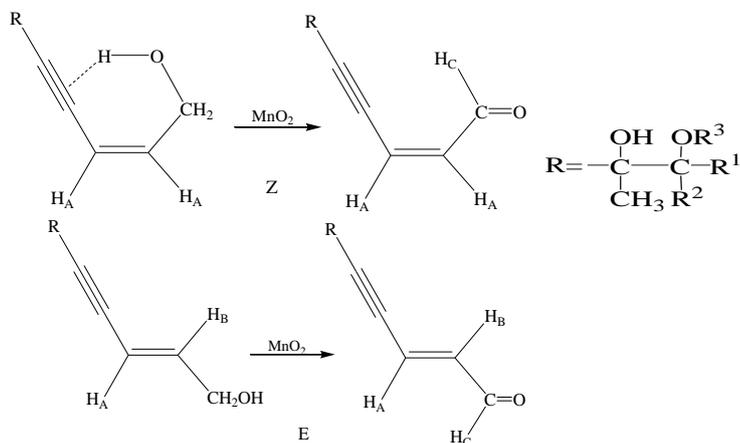
При анализе литературных источников выяснено, что окисление высокосопряжённых систем представляет определенные трудности, в частности, применение сильных окислителей (KMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ и др.) может привести к таким нежелательным процессам, как расщепление молекул по кратным связям.

Таблица 2. Структурные формулы, расчетная минимальная энергия соединений и соотношение Z,E – изомеров (%)

Структурная формула	^{A)} E_{\min} (кДж/моль)	ΔE_{\min} (кДж/моль)	Соотношение Z,E изомеров (%)
	$-702,7862 \cdot 10^3$	18,93389	53
	$-702,8359 \cdot 10^3$		47
	$-160,8650 \cdot 10^4$	16,00	63
	$-160,8666 \cdot 10^4$		37
	$-160,8688 \cdot 10^4$	8,00	-
	$-160,8680 \cdot 10^4$		37
	$-160,8674 \cdot 10^4$		14,00

Использование в наших пробных опытах 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).

Реакция окисления триолов и их простых моноэфиров 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,E) $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$
 (20 Z,E) $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$
 (21 Z,E) $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{C}_3\text{H}_7$
 (22 Z,E) $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{C}_4\text{H}_9$
 (23 Z,E) $R^1, R^2 = (\text{CH}_2)_5$;
 (24 Z,E) $R^1=R^2=R^3=\text{CH}_3$;
 (25 Z,E) $R^1=R^2=\text{CH}_3; R^3=\text{C}_2\text{H}_5$;
 (26 Z,E) $R^1=\text{C}_2\text{H}_5, R^2=R^3=\text{CH}_3$;
 (27 Z,E) $R^1=R^3=\text{C}_2\text{H}_5; R^2=\text{CH}_3$;

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 и их простые моноэфиры представляют собой вязкие жидкости темно-желтого цвета. Выход продуктов составляет 46-76,5%. Состав и строение синтезированных соединений доказаны элементным анализом, снятием ИК- и ПМР-спектров.

В ИК-спектрах ениновых дигидроксиальдегидов наблюдаются полосы поглощения $-\text{C}\equiv\text{C}-$ связи при $2150-2200 \text{ см}^{-1}$, $-\text{C}=\text{C}-$ связи при $1575-1500 \text{ см}^{-1}$ и $\text{C}=\text{O}$ связи при $1630-1670 \text{ см}^{-1}$. Валентные колебания ОН группы проявляются в виде широкой полосы поглощения в области $3380-3400 \text{ см}^{-1}$. Полосы поглощения в области $1155-1160 \text{ см}^{-1}$ соответствуют колебаниям С-О третичных гидроксильных групп. Наличие полосы поглощения в области $725-745 \text{ см}^{-1}$ для соединений (24Z–27Z) характеризуют их Z-конфигурацию. Полосы поглощения при $940-945 \text{ см}^{-1}$ отнесенные к соединениям (24E–27E) характеризуют их E-конфигурацию. Полосы поглощения в области $2825-2860 \text{ см}^{-1}$ характеризуют колебания метоксильных и этоксильных групп в соединениях (24 Z,E – 27 Z,E). Более низкие значения частот этиленовой и карбонильной группы по сравнению с ениновыми триолами обусловлены эффектом сопряжения ениновой системы связей с карбонильной группой.

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

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

Полученные соединения подвергнуты фармакологическому скринингу, по результатам которого выявлено, что ениновые дигидроксиальдегиды и их прос-

тые моноэфиры проявляют высокую антимикробную активность. Бактерицидная активность E-изомеров в 2-3 раза превышает этот показатель соответствующий Z-изомерам.

2.2. Структурная организация изомерных ениновых дигидроксиальдегидов по данным ИК-, ПМР спектров и квантовохимических расчётов

В спектрах ПМР полученных соединений (рисунок 8) отмечено появление сигнала в области 9,46 м.д. (E – изомер) и 10,0 м.д. (Z – изомер), соответствующего, альдегидному протону. Сигналы от протонов при двойной связи и альдегидных протонов в спектрах ПМР (рисунок 7) Z- и E-изомеров ениновых дигидроксиальдегидов заметно различаются, что позволяет анализировать их без предварительного разделения. Стереохимические различия ениновых дигидроксиальдегидов и детальное рассмотрение спектральных различий изомеров представлено ниже.

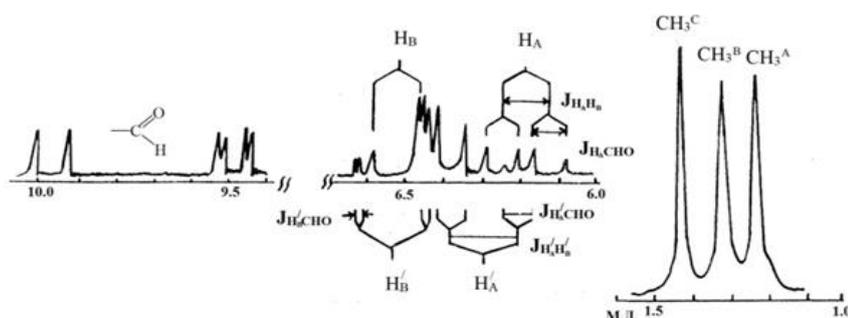


Рисунок 8. ПМР-спектр смеси Z,E-изомеров 6,7-дигидрокси-6,7-диметил-октен-2-ин-4-аль (19 Z,E)

На рисунке 9 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.

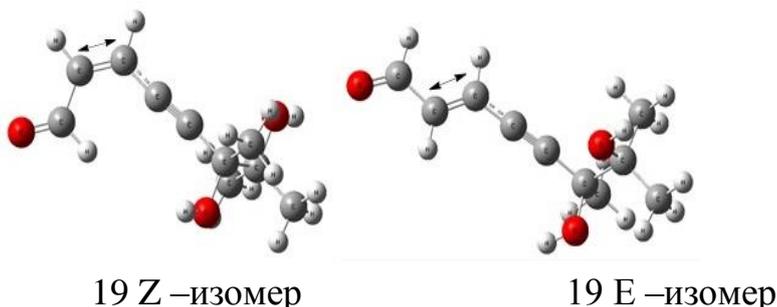


Рисунок 9. Конформации молекулярных моделей, соответствующих минимуму энергии изомеров дигидроксиальдегидов.

Для конформаций, представленных выше, рассчитано распределение электронной плотности (Маликеновы заряды) и длины связей, вовлеченных в сопряженную систему (рисунок 10).

При сравнении углерод-углеродных длин связей, которые характерны для структурных фрагментов, не имеющих сопряжения ($C\equiv C$ 1.21 Å, $C=C$ 1.34Å 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 C-2 и C-3 углеродные атомы ацетиленовой и этиленовой групп.

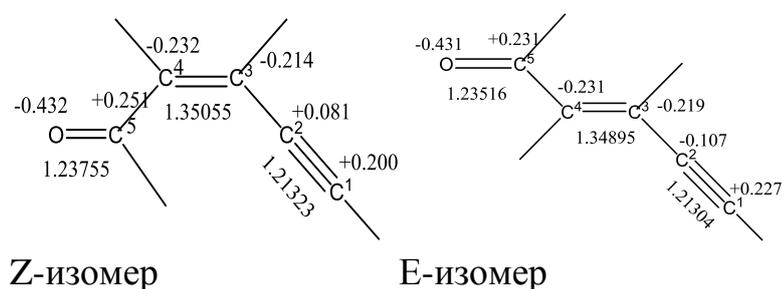


Рисунок 10. Распределение электронной плотности и длина связей (Å) в структурном фрагменте молекул, вовлеченных в сопряженную систему.

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≡C валентной связи при 2150 - 2200 см⁻¹ принадлежат E-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 E-изомеров дигидроксиальдегидов (1.34895 (E) 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 10, можно полагать, что высокочастотную полосу поглощения при 935-950 см⁻¹ имеет E-изомер (длина связи 1.35055 Å), а низкочастотную полосу поглощения 725-740 см⁻¹ следует отнести к колебаниям двойной связи Z-изомера (длина связи 1.34895 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 E-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 Å) с рассчитанной длиной карбонильной группы исследуемых соединений, можно заключить, что полоса поглощения при 1670 см⁻¹ соответствует деформацион-

ным колебаниям карбонильной группы E-изомера (длина связи 1.237555 Å), а полоса поглощения при 1630 см⁻¹ Z-изомеру (длина связи 1.23516 Å).

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

Конформация дигидроксиальдегидов (19 Z,E – 20 Z,E) определяется, по-видимому, двумя факторами – компланарностью сопряжений системы и электростатическим отталкиванием электронных пар 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 11 схематическое расположение групп, выполненное с учетом углов и межатомных расстояний, показывает, что в конформации (II) альдегидный протон H_C попадает в зону дезэкранирования магнитноанізотропной ацетиленовой связи, следовательно, сигнал от него необходимо ожидать в более слабом поле, чем аналогичный сигнал (E) изомера, что и наблюдается в действительности (рисунок 10). Как следует из спектра ПМР соединения (19 Z,E), представленного на рисунке 8, различие химических сдвигов альдегидных протонов составляет 0,54 м.д.

Конфигурации Z- и E-дигидроксиальдегидов приписаны на основе КССВ вицинальных протонов при двойной связи, которые оказались близкими к наблюдаемым в исходных триолах. Доказательством образования альдегидов является появление в спектрах ПМР сигналов в области 9.46 м.д. (E-изомер) и 10.0 м.д. (Z-изомер).

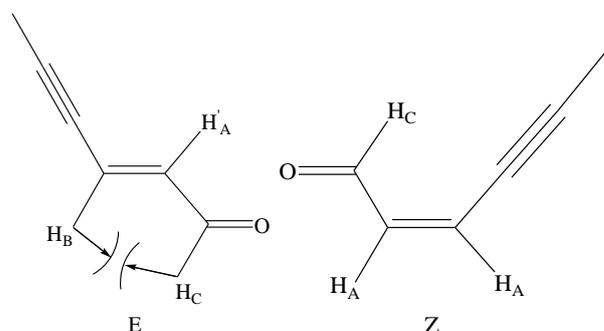


Рисунок 11. Схематическое расположение групп в Z, E-изомерных ениновых дигидроксиальдегидах, выполненное с учётом известных величин углов и межатомных расстояний

Исходя из представленных на рисунке 11 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 магнитноанізотропной 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 ($\Delta\chi$).

Возможное угловое смещение, рассчитанное с использованием уравнения Карплуса, составляет 28° . $\Delta\delta$ соответствует разности химических сдвигов альдегидных протонов Z- и E-изомеров. Предполагается, что в данном случае протон H_C^1 E-изомера не подвержен анизотропному действию ацетиленовой связи, так как находится от нее на расстоянии $5,4 \text{ \AA}$.

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 11, 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 ($J_{H_C, H_A} = 6,6 \text{ Гц}$) E-изомера, что возможно только при нарушении компланарности сопряженной связи. Такая ситуация реализуется за счет стерического взаимодействия в E-изомере, альдегидного протона с этиленовым протоном находящегося у углерода C-3.

На рисунке 12 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 Z-изомере дигидроксиальдегида.

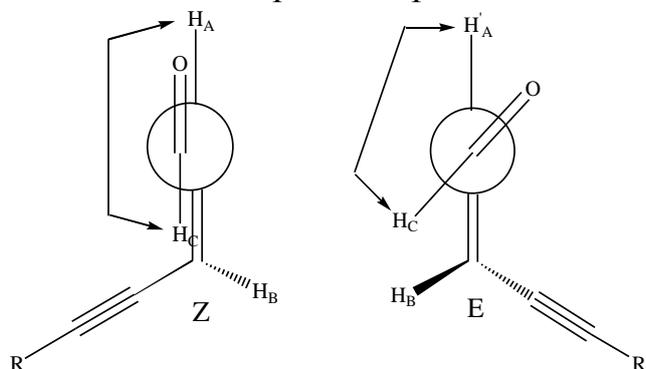


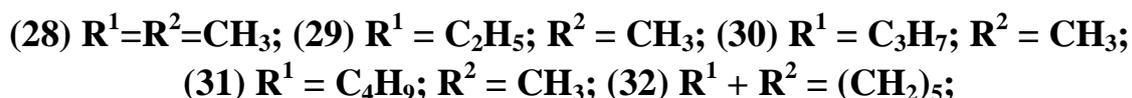
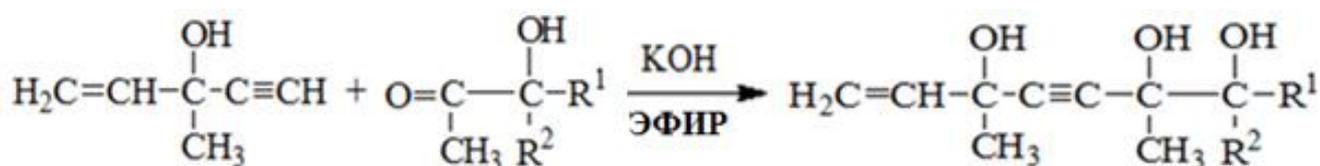
Рисунок 12. Ньюменовские проекции дигидроксиальдегидов, полученные при вращении вокруг связи, соединяющей карбонильный углерод и этиленовую группу.

Изучение зависимости антимикробной активности от пространственной структуры показало, что E-изомеры в 2-3 раза более активны, чем соответствующие Z-изомеры. Это различие может быть связано с различием в образовании вторичной структуры изомеров.

2.3. Синтез тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями

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

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 постоянном перемешивании реакционной массы. Едкое кали брали из расчета 2-4 моля на 1 моль реагирующих веществ. Получен ряд тритретичных ениновых триолов (28-32), состав и строение которых установлено на основе спектральных данных и элементного анализа, а также обратной реакцией Фаворского.

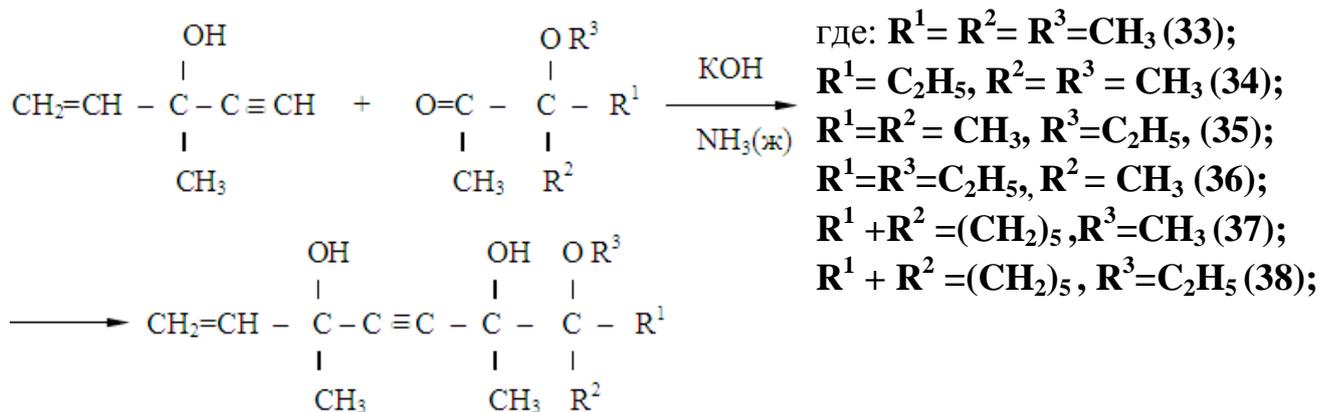


В ИК спектрах синтезированных соединений наблюдается полосы поглощения в области $3350\text{-}3400\text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям группы OH. Поглощение в области $1125\text{-}1165\text{ см}^{-1}$ соответствуют колебаниям третичных гидроксильных групп. Имеются так же полосы поглощения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

2.4. 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 по противовоспалительным свойствам превосходят их, а также они проявили седативные свойства, что стимулировало получение простых моноэфиров ениновых триолов с изолированными кратными связями.

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



Реакцию проводили в среде жидкого аммиака при температуре $-30 - 35$ °С 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. Выход простых моноэфиров составляет 35-55%, что несколько меньше по сравнению с выходом ениновых триолов.

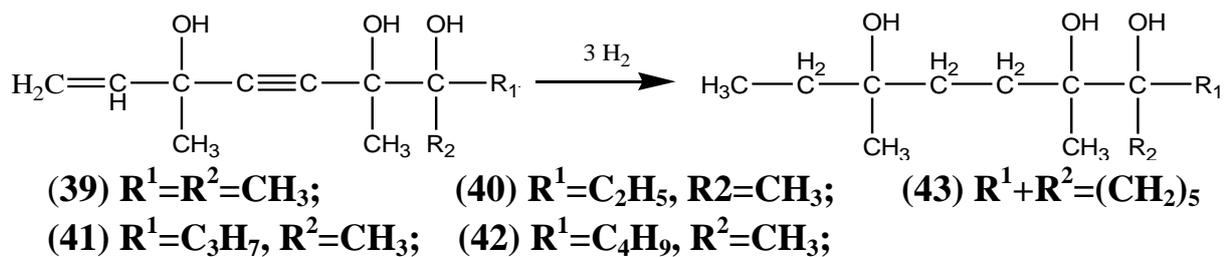
Состав и строение полученных соединений установлено по данным спектрального и элементного анализа, а также обратной реакцией Фаворского.

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

2.5. Гидрирование тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями

Используя метод каталитического гидрирования, осуществлен синтез ранее неизвестных предельных производных ениновых триолов с изолированными кратными связями, с целью выявления зависимости фармакологической активности этих веществ от степени ненасыщенности молекулы.

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

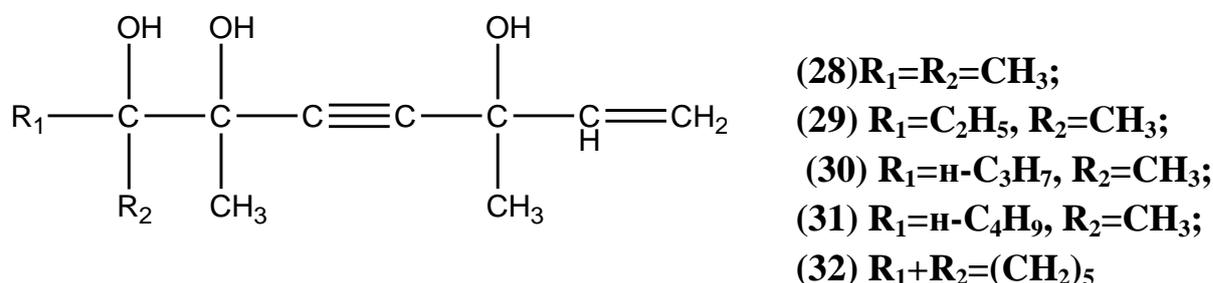


Состав и строение полученных соединений (39-43) подтвержден элементным анализом, ИК-спектрами. В ИК-спектрах отсутствуют поглощения, характерные для тройной (2100-2250 cm^{-1}) и двойной (1620-1640 cm^{-1}) связей.

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

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

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



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 2600-4000 cm^{-1} . В ИК-спектре растворов всех соединений при концентрации 0,02 моль/л в CCl_4 наблюдаются три полосы поглощения с максимумами в областях 3385-3410, 3572-3578 и 3608-3620 cm^{-1} . Понижение концентрации раствора приводит к снижению интенсивности полос в области 3385-3410 cm^{-1} и далее к их последующему исчезновению. Это позволяет отнести данное поглощение к гидроксильным группам, участвующим в образовании межмолекулярной водородной связи.

При концентрации 0,0004 моль/л в ИК-спектрах исследуемых соединений практически отсутствуют межмолекулярные взаимодействия, а в их спектрах наблюдается две полосы поглощения – 3572-3578 cm^{-1} с плечом в области 3560-3578 cm^{-1} и 3608-3620 cm^{-1} . Поглощения в области 3572-3578 cm^{-1} указывает на

существование внутримолекулярной водородной связи, а полосы поглощения в области $3608-3620 \text{ см}^{-1}$ относятся к свободным гидроксильным группам, что согласуется с литературными данными (Рисунок 13., Таблица 3.).

В изученных нами соединениях тройная связь вносит существенную коррекцию в характер взаимодействия между гидроксильными группами, образованию внутримолекулярной водородной связи ОН-группами. В исследуемых соединениях расстояние $\text{OH}\cdots\text{O}$ между $\alpha - \beta$ -гидроксильными группами составляет $0,18 \text{ нм}$.

Расчёт длины связи $\text{OH}\cdots\text{O}$ между вицинальными гидроксилами в случае, когда азимутальный угол φ между двумя соседними связями С-О равен 0 , даёт исходя из аддитивных величин длин и углов связей величину, равную $0,18 \text{ нм}$. В этом случае взаимодействие должно было бы быть максимальным, однако, небольшая величина $\Delta\nu_{\text{ОН}} = 30 - 45 \text{ см}^{-1}$ свидетельствует не в пользу максимального взаимодействия и очевидно, подчиняется закономерностям, которые наблюдались Куном в 1,2-диолах. Внутримолекулярное взаимодействие между β и ϵ гидроксильными группами невозможно, так как расстояние между ними согласно расчётам равно $0,49 \text{ нм}$.

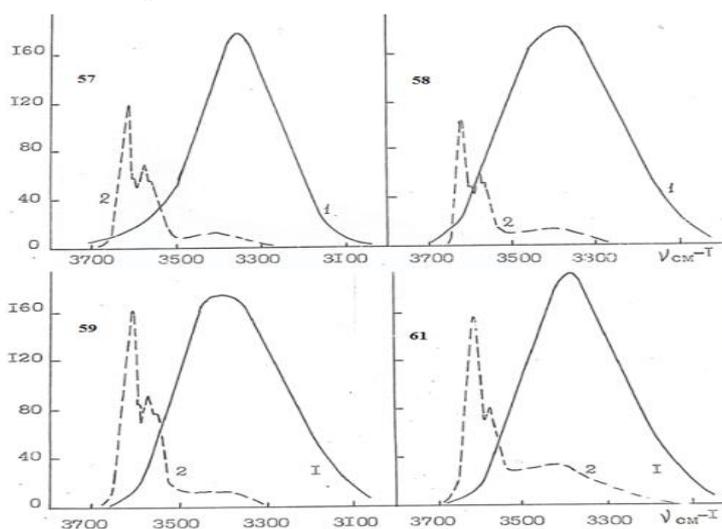
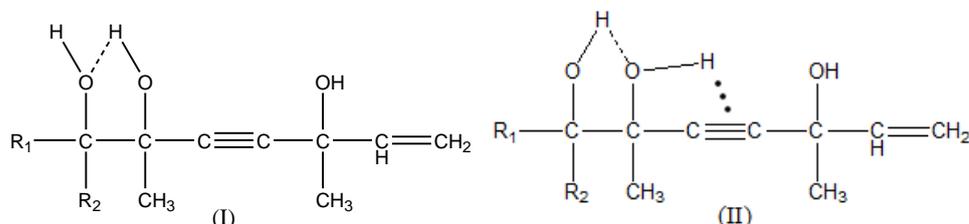


Рисунок 13. ИК-спектры поглощения ениновых триолов с изолированными кратными связями. (28-30, 32).

1-В естественном агрегатном состоянии,
2-В растворе CCl_4 при $C=0,0004$ моль/ литр.

Таким образом, водородные связи между $\alpha -$ и $\beta -$ гидроксильными группами могут образоваться в двух формах:



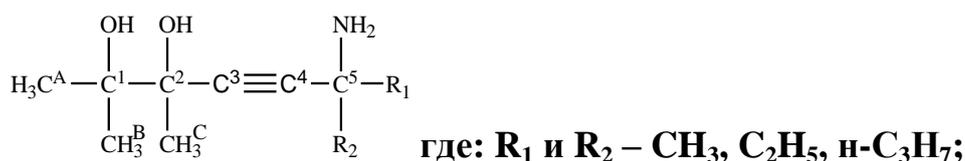
При осуществлении формы II возможно взаимодействие атома водорода - гидроксильными группами с π -электронами тройной связи. Полосы поглощения ИК-спектров изученных соединений в области $3560-3565 \text{ см}^{-1}$ $3572-3578 \text{ см}^{-1}$ возможно связано с реализацией обеих форм.

Таблица 3. Полосы валентных колебаний ОН-групп в ИК-спектрах 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 ССl 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-оксициклогексил)-1-гептен-4-ин-3,6-диол	3370	3575	3610	240	35	43,5	25,5

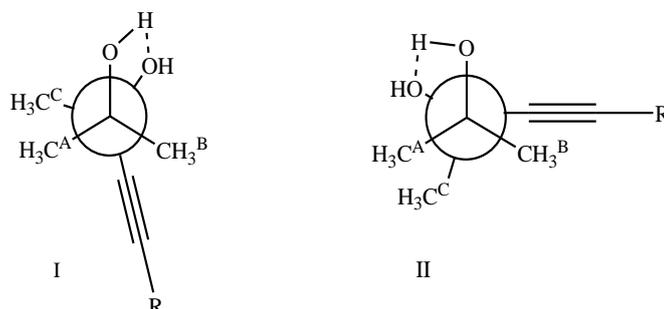
2.7. Исследование характера внутримолекулярных взаимодействий в ацетиленовых гидрокси- и аминопроизводных методом ПМР и квантовохимических расчётов

Ниже представлены данные, касающиеся совместного применения метода ПМР и квантовохимических расчетов для получения информации о влиянии ВВС на конформационное состояние ацетиленовых аминокликолей, являющихся структурными аналогами синтезированных нами ениновых триолов и их производных:



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.

Аномально высокое значение $\Delta\nu_{\text{CH}_3^A, \text{CH}_3^B}$ возникает в скошенных конформациях в результате магнитноанизотропного 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:



На рисунке 14 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 заклоненной 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 $\Delta\nu_{\text{CH}_3^A, \text{CH}_3^B} = 0,2$ 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 $\Delta\delta_{\text{CH}_3^A}$ и CH_3^B от угла φ .

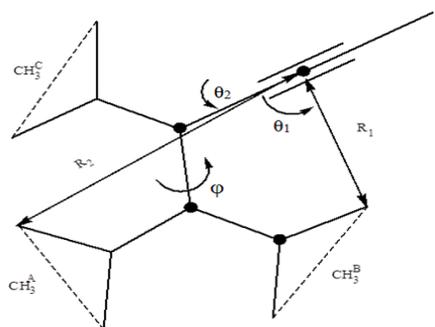


Рисунок 14. Схематическое расположение групп в плоскости, выполненное с учетом межатомных расстояний и валентных углов в ацетиленовых аминокликолях.

На основе этой модели, полуэмпирическим методом по уравнению Мак-Конелла был рассчитан анизотропный химический сдвиг ($\Delta\delta$) и разность химических сдвигов метильных групп $\Delta\nu_{\text{CH}_3^A, \text{CH}_3^B}$.

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 , представленные в таблице 4.

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 $60^\circ > \varphi > 50^\circ$.

Таблица 4. Расчетный химический сдвиг метильных групп CH_3^{A} и CH_3^{B}

φ	$R_{\text{CH}_3^{\text{B}}}$	$\theta_{\text{CH}_3^{\text{B}}}$	$R_{\text{CH}_3^{\text{A}}}$	$\theta_{\text{CH}_3^{\text{A}}}$	$\Delta\delta_{\text{CH}_3^{\text{B}}}$	$\Delta\delta_{\text{CH}_3^{\text{A}}}$	$^{*)}\Delta\nu_{\text{CH}_3^{\text{A}},\text{CH}_3^{\text{B}}}$
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

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

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

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 $\text{C}^2\text{-CH}_3^{\text{A}}$ 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 15 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.

Из представленной зависимости следует, что разность анизотропных хими-

ческих 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 15 зависимости соответствует преимущественно гош-конформации, а значения φ находится в пределах $55^\circ - 60^\circ$.

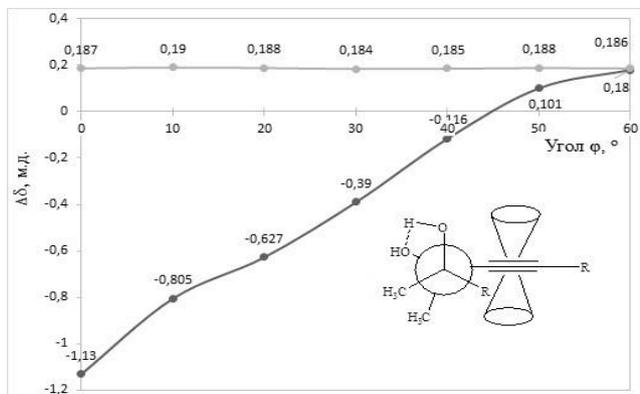


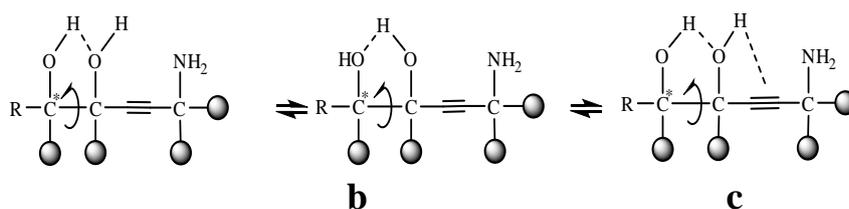
Рисунок 15. Зависимость расчетного химического сдвига геминальных метильных групп от угла φ . Верхняя кривая соответствует группе CH_3^A , а нижняя $-\text{CH}_3^B$.

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

Такая ситуация характерна для незамещенных 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.

Для получения более полной информации о конформационном состоянии ацетиленовых аминокликолей 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».

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; CH_3 45a, 45b, 45c; C_2H_5 46a, 46b, 46c; C_3H_7 47a, 47b, 47c, что позволяет оценить влияние эффективного объема заместителя на конформационную и энергетическую стабильность аминокликолей.



R= H 44a, 44b, 44c; CH_3 45a, 45b, 45c; C_2H_5 46a, 46b, 46c; C_3H_7 47a, 47b, 47c;

Помимо этого, в каждой из представленных выше конформаций a, b и c име-

ется вероятность образования ВВС между ОН группами, а также одной из ОН групп с электронноизбыточной 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 5. Как следует из данных, представленных в таблице 5 «утяжеление» молекулы аминокгликолей 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 16. 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, следует что, конформация **a** имеет заметно большее влияние заместителя на угол φ .

Таблица 5. Расчетные значения минимальной энергии (E_{\min}) и угла (φ) ацетиленовых аминокгликолей

Соед. (№)	Физические характеристики	Возможные конформации аминокгликолей 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

Для конформации **c** отмечено близкое к прямолинейному увеличение угла φ в зависимости от «тяжести» радикала (Рисунок 16).

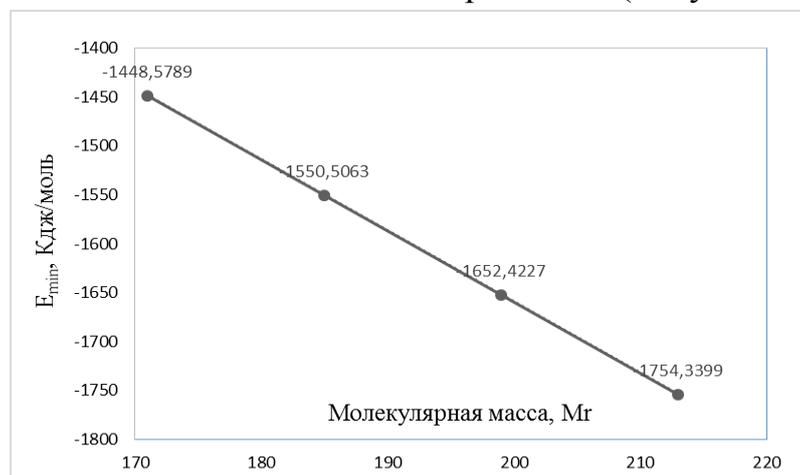


Рисунок 16. Изменение энергии устойчивости молекул в зависимости от «утяжеления» алкильной группы (R) аминокгликолей на примере соединений (44-47а).

3. Исследование реакционной способности кетонов и их производных в реакциях с ацетиленовыми соединениями

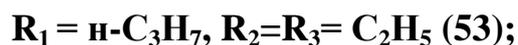
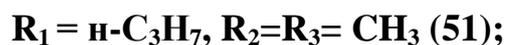
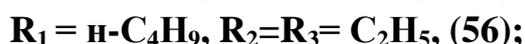
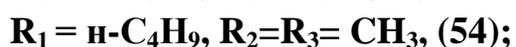
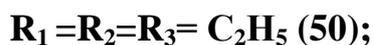
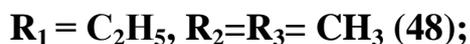
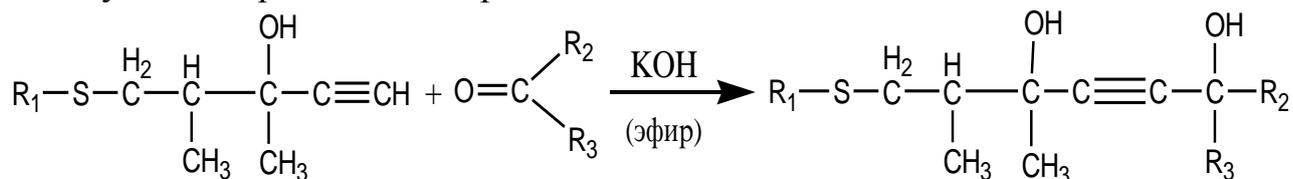
3.1. Взаимодействие кетонов и гидроксикетонов с алкилтиоацетиленовыми спиртами

В литературе отсутствуют данные по синтезу серосодержащих гликолей и триолов ацетиленового ряда и их производных. Данные соединения по существу представляют новый класс химии гетерофункциональных производных ацетиленового ряда.

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

3.1.1. Синтез алкилтиоацетиленовых гликолей

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



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 качестве ацетиленовой компоненты использовали алкилтиоацетиленовые спирты полученные конденсацией алкилтиокетона с ацетиленидом лития в жидком аммиаке.

Состав и строение полученных алкилтиоацетиленовых гликолей установлен на основе спектральных данных и элементного анализа, а также по обратной реакции Фаворского.

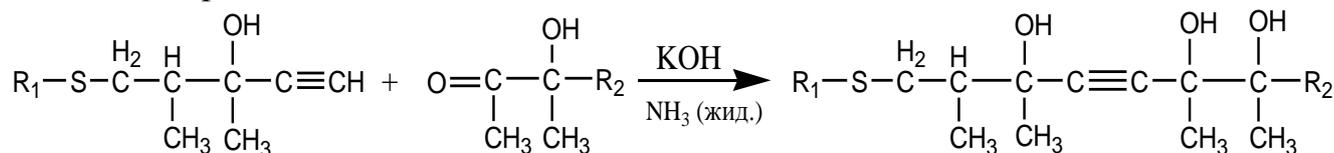
В ИК- спектрах синтезированных соединений обнаружены полосы поглощения в области $3340-3400\text{ см}^{-1}$, характеризующие валентные колебания группы

ОН, полосы поглощения $1140-1190\text{ см}^{-1}$, соответствующие колебаниям С–О 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.

Фармакологические исследования алкилтиоацетиленовых гликолей показали, что они обладают антибактериальными свойствами.

3.1.2. Синтез алкилтиоацетиленовых триолов.

Синтез тритетичных 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);

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

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

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

$\text{R}_1 = \text{n-C}_3\text{H}_7, \text{R}_2 = \text{CH}_3$, (61); $\text{R}_1 = \text{n-C}_3\text{H}_7, \text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, (62);

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

$\text{R}_1 = \text{n-C}_4\text{H}_9, \text{R}_2 = \text{CH}_3$, (64); $\text{R}_1 = \text{n-C}_4\text{H}_9, \text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, (65);

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

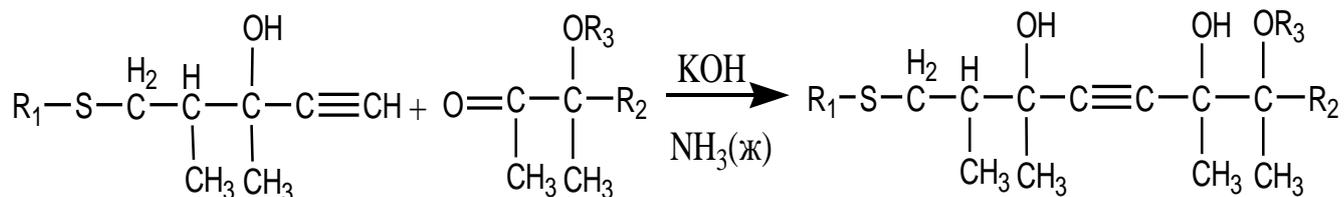
Выход алкилтиоацетиленовых триолов составляет 55-70%. Состав и строение полученных соединений установлены на основе спектральных данных, элементного анализа и проведения обратной реакции Фаворского.

В ИК-спектрах всех синтезированных соединений обнаружены полосы поглощения в области $3340-3400\text{ см}^{-1}$, характеризующие валентные колебания группы ОН, полосы поглощения $1140-1190\text{ см}^{-1}$, соответствующие колебаниям С–О 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.

3.1.3. Синтез простых моноэфиров алкилтиоацетиленовых триолов

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

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



R₁ = C₂H₅, R₂=R₃ = CH₃ (66);

R₁=R₃ = C₂H₅, R₂ = CH₃ (68);

R₁ = н-C₃H₇, R₂=R₃ = CH₃ (70);

R₁ = н-C₃H₇, R₂ = CH₃, R₃ = C₂H₅ (72);

R₁ = н-C₄H₉, R₂=R₃ = CH₃ (74);

R₁ = н-C₄H₉, R₂ = CH₃, R₃ = C₂H₅ (76);

R₁=R₂ = C₂H₅, R₃ = CH₃ (67);

R₁=R₂= R₃ = C₂H₅ (69);

R₁ = н-C₃H₇, R₂ = C₂H₅, R₃ = CH₃ (71);

R₁ = н-C₃H₇, R₂=R₃ = C₂H₅ (73);

R₁ = н-C₄H₉, R₂ = C₂H₅, R₃ = CH₃, (75);

R₁ = н-C₄H₉, R₂=R₃ = C₂H₅, (77);

Реакцию проводили в среде жидкого аммиака при температуре -(30–35) °С в присутствии порошкообразного едкого кали, количество которого брали из расчёта 4 моля на один моль реагирующих веществ. Выход простых моноэфиров алкилтиоацетиленовых триолов составляет 35-45%.

Состав и строение полученных соединений установлен на основе спектральных данных, элементного анализа и по обратной реакции Фаворского.

В ИК- спектрах синтезированных соединений обнаружены полосы поглощения в области 3340-3400 см⁻¹, характеризующие валентные колебания группы ОН, полосы поглощения 1140-1190 см⁻¹, соответствующие колебаниям С–О 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 –С≡С– связей, слабые поглощения в области 570-650 см⁻¹ относятся к колебаниям RS– связей.

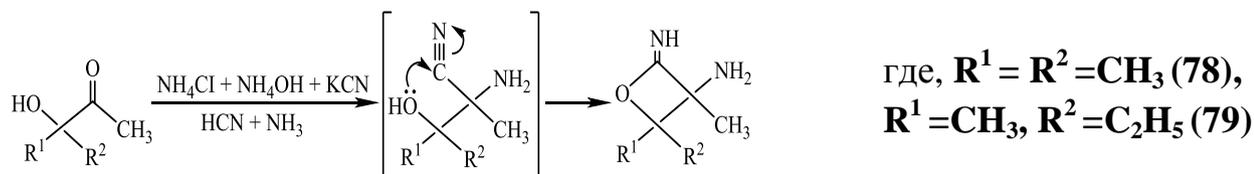
Фармакологические исследования полученных алкилтиоацетиленовых триолов и их простых моноэфиров показали, что они обладают более высокими антибактериальными свойствами, чем алкилтиоацетиленовые гликоли и эффективно действуют на различные виды патогенных микроорганизмов.

3.2. 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 окси углеродных атомах, обуславливают их реакционную способность.

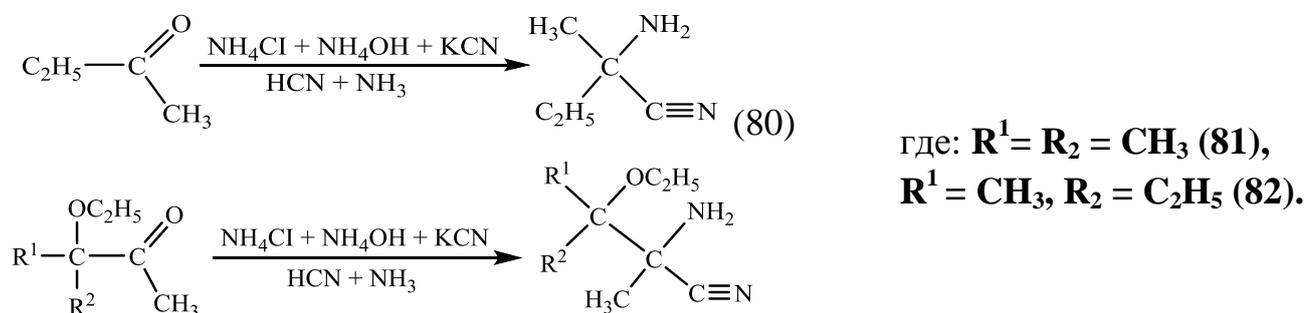
В данном разделе представлены данные, касающийся взаимодействия α -гидроксикетонов и их эфиров с цианидом калия в щелочной среде.

Установлено, 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 аминоксетаниминов (78, 79), в соответствии со схемой:



В ИК-спектре для циклических продуктов наблюдается полосы поглощения в области 1130, 1062 и 3400, 1688 cm^{-1} , которые отнесены к эндоциклическим С-О-С и экзоциклическим С=NH связям, что свидетельствует об образовании новых циклических аминоксетаниминов (78, 79). Полосы поглощения, наблюдаемые в области 3600 cm^{-1} и 2240 cm^{-1} , характеризуют ОН и CN группы, которые наблюдались в исходных α -оксикетонах, отсутствуют.

В случае использования метилэтилкетона и α -этилоксикетона, получены аминитрил (80) и этоксизамещенные аминитрилы (81, 82) по схеме:



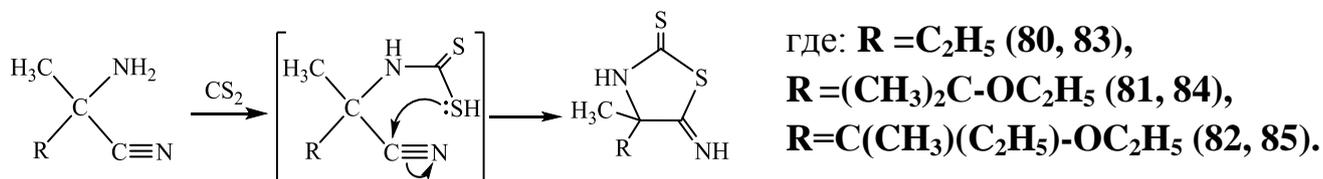
В ИК спектре для амино- и этоксиаминитрилов (80-82) наблюдаются характерные полосы поглощения в области 3200, 3500 и 2240 cm^{-1} , которые отнесены к NH_2 и CN группам.

Таким образом, синтезированные амино- и этоксиаминитрилы (80-82) и их циклические аналоги (78, 79) являются базовыми 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 =NH групп.

Выход амино- и этоксиаминитрилов (78, 79) и аминоксетаниминов (80-82) составляет от 60 до 95%. Конечные продукты представляют собой прозрачные жидкости. Некоторые из этих веществ имеют незначительный запах синильной

кислоты. Вышеназванные вещества выделены путём экстрагирования эфиром из реакционной среды.

Исходя из наличия амино- (80) и этоксиаминонитрилов (81, 82) по аналогии с выше рассмотренным случаем можно предположить, что их циклизация с CS_2 будет проходить с образованием иминотиазолидинтионов (83-85). Для аминокнитрилов (80-82) в переходном состоянии тиольная группа атакует нитрильную группу по схеме:



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

В ИК-спектрах соединений (83-85) наблюдается исчезновение полосы поглощения в области 2240, 1690, 3500 cm^{-1} , отнесённых к CN, C=N и NH_2 группам исходных аминокнитрилов (80-82), а полосы поглощения наблюдаемое в области 1236-1213, 3154-3046, 2914-2842, 1137-1039, 2993-2934 cm^{-1} отнесены к валентным колебаниям C=S, NH, NH_2 и C-O-C, C=NH связей, соответственно.

4. Обобщённые данные по фармакологической активности поли- и гетерофункциональных соединений ацетиленового и енинового ряда

Желчегонная активность изучалась на наркотизированных кошках (этамил натрия – 50мг/кг) по известной методике. Все изученные ениновые триолы и их производные 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 и применяемого в настоящее время в клинике препарата – дегидрохолевая кислота. 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) (таблица 6).

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

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

(LD₅₀=1350-1750 мг/кг) и имеют низкий индекс безопасности (K=LD₅₀/ ЭД₅₀=300-480).

Таблица 6. Сравнительные данные по желчегонной активности геометрических изомеров ениновых триолов и дегидрохолевой кислоты при внутривенном введении 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
-	Дегидролхолевая кислота	127,8	172,2	224,0	272,9	142,5

Как следует из данных таблицы 6 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.

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

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.

Интересным фактом является также полное отсутствие в насыщенных производных ениновых триолов желчегонной активности. В качестве дополнительно-

го параметра фармакологической активности исследовано противовоспалительное действие ениновых триолов и их производных. Все исследуемые соединения в разной степени выраженности обладают противовоспалительной активностью.

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.

4.2. 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 диоксиальдегидов, полученных путем окисления ениновых триолов.

Как оказалось желчегонная активность у синтезированных ениновых диоксиальдегидов исчезает полностью. Исходя из этого, одним из выводов по кардинальному изменению фармакологической активности полученных дигидроксиальдегидов может быть исключение первичной гидроксильной группы из взаимодействия препарата с рецептором.

Как оказалось, ениновые дигидроксиальдегиды и их простые моноэфиры обладают высокой антимикробной активностью. Оценка активности проводили с использованием свежих культур различных видов патогенных микроорганизмов.

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 проявляют большую активность в 2-3 раза, чем соответствующие цис-изомеры.

Антимикробное действие является более выраженным у соединений (23 Z,E) в котором алифатический радикал замещен на циклогексильный.

Различие в антимикробной активности Z и E-изомером связано, по-видимому, в особенности строения изомеров. Как следует из данных спектрального анализа копланарность сопряжённой системы в E-изомере нарушена, что может влиять на образующие в лабильные комплексы рецептора и препарата.

4.3. 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 была исследована фармакологическая активность ениновых триолов с изолированными кратными связями.

Общим характерным действием практически для всех изученных препаратов является их депримирующее действие. Из приведенных в таблице 7 данных следует о их низкой токсичности (в пределах 230-750 мг/кг).

Таблица 7. Фармакологические свойства ениновых триолов с изолированными кратными связями и их простых моноэфиров

№ соединения	Формула соединения	ЛД ₅₀ , мг/кг	Желчегонная активность	Седативный эффект	Противовоспалительное действие
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-гидроксицикло-гексил)-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-метоксицикло-гексил)-3,6-диметил-1-гексен-4-ин-3,6-диол	230 \pm 35,31	-	+	+

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

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 и 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.

Для простых моноэфиров ениновых триолов с изолированными связями седативная активность проявляется в большей мере по сравнению с ениновыми триолами.

ВЫВОДЫ

1. Разработан общий подход по синтезу и стереохимии гидроксид- 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 сопряжёнными 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. Фармакологическое исследование 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 – дегидрохолевую кислоту, являются не токсичными и хорошо растворимы в воде. Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие антибактериальной, противовоспалительной, седативной и другими видами фармакологической активности при низкой токсичности.

Основные результаты диссертации отражены в следующих публикациях.

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК РФ:

1. 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. (Bulletin of Tajik National University, series of Natural Sciences, <http://vestnik-tnu.co>). – Душанбе. – 2022. – № 3. – С. 302-313.
2. **Файзилов И.У.** Алкилтиоацетиленовые гликоли. / И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев, М.Т. Абдуллаев, А.А. Абдиразоков // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. (Bulletin of Tajik National University, series of Natural Sciences, <http://vestnik-tnu.co>) – Душанбе. – 2022. – № 1. – С. 243-251.
3. Исобаев М.Д. Стереохимия гидроксипроизводных и корреляция данных квантовохимических расчётов с параметрами ПМР спектров / М.Д. Исобаев, **И.У. Файзилов**, Т.Х. Абдуллаев // Вестник таджикского национального университета. Серия естественных наук, (Bulletin of Tajik National University, series of Natural Sciences, <http://vestnik-tnu.co>)- 2021. – Т. 2. – № 2. – С. 153-165.
4. Исобаев М.Д. К вопросу о механизме перегруппировки пропинолксирана / М.Д. Исобаев, **И.У. Файзилов**, Т.Х. Абдуллаев, М.И. Джумаева // Журнал органической химии – 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. Jumaeva // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 57. – № 11. – p. 1853-1860.

5. **Файзилов И.У.** Моноэфиры триолов с изолированными кратными связями / И.У. Файзилов, М.Д. Исобаев, А.А. Абдиразоков // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук, (Bulletin of Tajik National University, series of Natural Sciences, vestnik–tnu.com)– 2020. – № 3. – С. 268-272.

6. 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 (Scientific Bulletin, Chemical Research) – Андижанского университета. Узбекистан – 2019. – № 3. – С. 5-12.

7. **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.

8. **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.

9. 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.

10. 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.

11. Сабиров С.С. Синтез первично-дитретичных триолов, их простых моноэфиров и их гидрирование / С.С. Сабиров, **И.У. Файзилов**, М.Д. Исобаев // Журнал органической химии – 1986. – Т 22. – Вып. 5. – С. 987-992.

12. Сабиров С.С. Синтез первично-дитретичных ениновых триолов / С.С. Сабиров, **И.У. Файзилов**, М.Д. Исобаев, М.Д. Бабаханова // Доклады АН Тадж ССР. – 1984. – Т. 27 – № 6. – С. 323-326.

Авторские свидетельства:

13. А.С. 1128548 (СССР). 6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-1,6,7-триол, обладающий желчегонной активностью. / С.С. Сабиров, **И.У. Файзилов**, К.Х. Хайдаров, У. Алиджонов – 1984. – 6 с.

14. А.С. 1072409 (СССР). Ениновый триол, обладающий желчегонной активностью. / С.С. Сабиров, **И.У. Файзилов**, К.Х. Хайдаров, У. Алиджонов – 1983. – 5 с.

Статьи, опубликованные в материалах конференций:

15. Исобаев М.Д. Сравнительный анализ влияния заместителей на характер внутримолекулярных взаимодействий в ацетиленовых производных / М.Д. Исобаев, **И.У. Файзилов**, Т.Х. Абдуллаев, А.А. Абдиразоков // Сборник статей 70 юбилейной научно-практической конференции с международным участием ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», «Современная медицина: традиции и инновации». – Душанбе. – 25 ноября 2022. – С. 186-189.
16. Isobaev M.D. Innovative aspects the synthesis of en/in and heterocyclic compounds / M.D. Isobaev, **I.U. Fayzilov** // «Innovative approaches to the development of education-production cluster un the oil and gas field» proceedings of the international conference. – Tashkent, Uzbekistan – 30 april, 2022 – P. 125-127.
17. Isobaev M.D. Stereochemistry and biologically activity of unsaturated and heterocyclic compounds / M.D. 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.
18. Isobaev M.D. Donor activity of acetilene bond in the formation of shortliving hydrogen bond complexes. / M.D. Isobaev, **I.U. Fayzilov**, Т.Кh. Abdullaev // Сборник материалов муждународной научно-практической конференции «Преспективы 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 педакогической и научно-исследовательской деятельности доктора химических наук, профессора Азизкуловой Онаджон Азизкуловны. – Душанбе. – 2022. – С. 36-38.
19. **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 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвященная 30-летию государственной независимости РТ и годам развития села, туризма и народных ремесел. – Душанбе. – 2021. – Т. 2. – С. 216-220.
20. 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.
21. **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 чите-

ний: «Достижение химической науки за 30 лет государственной независимости Республики Таджикистан, посвящённой 75-летию ГНУ «Института химии имени В.И. Никитина» НАНТ. – Душанбе. – 2021. – С. 164-167.

22. 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.

23. **Файзилов И.У.** Внутримолекулярные взаимодействия в ениновых гидроксипроизводных по данным ПМР и квантохимических 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.

24. **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.

25. **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.

26. **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.

27. 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.

28. **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.

29. **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.

30. 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.

31. **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.

32. **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.

33. **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. 54-58.

34. **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.

35. **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 Абубакра Мухаммада ибн Закария Рази. – Душанбе. – 2015. – С. 40-42.

36. 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.