

УДК 547.755.07 (088.8) + 547.882 + 547.333+547.582.5

НЕНАСИЧЕНІ АЛІФАТИЧНІ КАРБІНОЛИ (АМІНОКАРБІНОЛИ), ЇХ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ

Цмур Ю.Ю.

*Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний
університет»», 88000, м. Ужгород, вул. Фединця 53/1*

Розглянуті результати розробок автором способи синтезу аліфатичних ненасичених карбінолів (амінокарбінолів). Дослідження ненасичених амінокарбінолів показало, що не нуклеофільність електродонорних груп (аміногруп) у молекулах амінокарбінолів, а вигідна конформація молекул сприяє стереонаправленому синтезу з високими виходами насичених нітрогеновмісних гетероциклічних сполук способом галогенгетероциклізації. Вивчена стереохімія модельної сполуки 1,1-диметил-2-йодометил-3-гидроксипергідроіндоліній йодиду з використанням рентгеноструктурного аналізу.

І. ВСТУП

За останній період збільшився інтерес до карбінолів (амінокарбінолів) з двома і трьома ненасиченими радикалами, як надзвичайно реакційноздатних речовин. Крім звичайних реакцій, які характерні для ненасичених сполук і спиртів, вони володіють своєрідними хімічними властивостями. Так, наприклад, Керрол і Каймел запропонували витончений метод одержання ненасичених кетонів взаємодією третинних спиртів алілового типу з оцетооцтовим естером або дикетеном [1-4]. При цьому одержують цінні карбонільні сполуки ізопренового ряду, які використовуються для синтезу пахучих речовин, вітамінів та стероїдів [2]. Ненасичені амінокарбіноли є сприятливі для стереонаправленого синтезу з високими виходами важливих різноманітних похідних насичених нітрогеновмісних гетероциклів способом галогенгетероциклізації [5-10]. На основі модельних ненасичених аміноспиртів синтезовані нові перспективні препарати – похідні новокаїну, анестезину, естерів бензенової кислоти. Вивчення фізіологічної дії таких сполук дало можливість вивчити впливу кратних зв'язків на анестезуючу здатність препаратів [11]. У спеціалізованих фармакологічних лабораторіях: Сегедського університету, Угорська Народна Республіка (зав. кафедри проф. Мінкер Еміл), вишів

СРСР – 1-го Московського медінституту ім. І.М.Сеченова (зав. кафедри фармакології фармацевтичного факультету Кудрін О.М., д.м.н., проф.), Вінницького медінституту (зав.кафедри фармакології Столярчук О.О., д.м.н., проф.) проведений первинний скринінг (фармацевтичне дослідження на токсичність та фізіологічну дію) синтезованих автором з учнями значну кількість насичених похідних 3-гидроксипергідроіндолу. Дослідження виявили цінний матеріал кореляції між хімічною будовою і фармацевтичною дією цих сполук [11-14]. Характерне для них є те, що майже всі вони кристалічні продукти, розчинні у воді та спирті, що значно сприяє їх дальшому глибокому дослідженню як біологічно активних препаратів. Досліджений антимикробний спектр дії синтезованих нових похідних насичених нітрогеновмісних гетероциклічних сполук (приведених вище) по відношенню до 12 видів мікроорганізмів: кишкової палочки, сталіфококу білому, сталіфококу золотистому 209, палочки склереми, оземи Фрідлегндера, палочки синезеленого гноя, протею вульгарному, сарцине, сенної палочки, сибиреязвеної палочки та кандидам. Дослідження виявили, що характер дії речовин досить різноманітний на тест-мікроби, який знаходиться, наприклад для похідних 3-гидроксипергідроіндолу – в межах 25-39 мкг/мл [8, 14].

II. МОДЕЛЬНІ НЕНАСИЧЕНІ АЛІФАТИЧНІ КАРБІНОЛИ (СПИРТИ) І АМІНОКАРБІНОЛИ

IIa. Ненасичені аліфатичні карбіноли

В статі приведені розроблені нами способи синтезу модельних третинних аліфатичних ненасичених спиртів з двома і трьома ненасиченими радикалами (табл.1) [15-17] за допомогою магнійорганічного синтезу, з використанням методів Гільмана, Нормана [18, 19].

Карбінол II синтезували з використанням форону в одну і дві стадії. Неочікування було те, що при проведенні реакції між третинним бутилхлоридом і фороном в присутності магнію в одну стадію виходить карбінолу II майже у два рази менші (10-14%), ніж при одержанні його з тих же реагентів у дві стадії (21—26%). Важливо, що вихід карбінолу II становить 66%, якщо синтез з тими же реагентами проводити у дві стадії з використанням замість етеру як компонента реакції тетрагідрофурану. Аналогічні результати отримані і у наступних синтезах карбінолів з використанням форону. Для карбінолу XVII (табл.1): при проведенні реакції між фороном і бромагнійалілом в одну стадію вихід незначний (18%), але у дві стадії з попереднім отриманням бромагнійалілу по методу Гільмана [18], вихід карбінолу XVII також різко збільшується (52%).

Найбільш імовірний висновок, використання форону в магнійорганічному синтезі, як карбонільної сполуки: при високих концентраціях реактиву Гриньяра проходить приєднання в 1,2- положення більшої частини магнійорганічної сполуки до форону, тобто утворення карбінолу, а при малих концентраціях магнійорганічної сполуки (одна стадія) приєднання її переважно до форону проходить в 1,4- положення – утворюється кетон [26].

Вивчення спектрометричним методом стійкість з часом розчинів аліфатичних карбінолів з двома і трьома ненасиченими радикалами у кислотах різної природи і концентрації, при цьому встановлена наявність, залежно від їх будови, двох типів максимумів поглинання: при 290-300 нм, який відповідає алкілкарбонієвим іонам [8], і при 450-560 нм – цікавих та перспективних

для дослідження нових сполук неповністю встановленої нами їх будови [20].

IIb. Ненасичені аліфатичні амінокарбіноли

Нами розроблені способи синтезу раніш невідомих і складних за будовою аліфатичних амінокарбінолів з двома і трьома ненасиченими радикалами. Третинні аміноспирти з двома ненасиченими радикалами одержані магнійорганічним синтезом у дві стадії з використанням етилового естеру діетиламінооцтової кислоти [11, 21-24] (табл. 2). Невідомі раніш амінокарбіноли з трьома ненасиченими радикалами (XVI, табл.2) одержані нами, виходячи з естеру феніламінокротонової кислоти [21].

В різних наукових лабораторіях використовується в органічному синтезі *метод Цмура* [22-24] – введення в аміновмісну органічну молекулу алільного, вінільного, алкільного, арильного компонентів в одну стадію за допомогою магнійорганічного синтезу. В літературі [25] показано, що в більшості випадків при реакції Гриньяра з діалкіламінокетонами вихід нормальних продуктів реакції невисокий, внаслідок підвищення енолізації амінокетонів. Наші спеціальні дослідження [26] показали, що з підвищенням концентрації реактиву Гриньяра, в реакції з амінокетонами рівень енолізації амінокетонів збільшується. Енолізацію кетонів можна зменшити і тим самим збільшити вихід амінокарбінолів, використовуючи метод синтезу Цмура (схема 1). Так, синтез модельних ненасичених амінокарбінолів за методом автора статті дозволяє збільшити їх вихід на 20-40%, при цьому час проведення синтезів зменшується в 3-4 рази, у порівнянні з раніше відомим методом Гриньяра [11, 23, 24] (табл. 3). Наші модельні аміноспирти, виділені у вигляді рідин зі специфічними трав'яними, грибними або рибними запахами. Вони можуть бути використані як антисептичні засоби та для ферономної дії в боротьбі з лісовими короїдами [11]. Вивчення ІЧ-, ПМР-спектрів амінокарбінолів (схема 1) [22, 24] показало на утворення внутрімолекулярного водневого зв'язку ОН...D (конформація III). Водневий зв'язок є причиною зсуву частот ІЧ-спектрів у короткохвильову область $\Delta \nu = 90-25 \text{ см}^{-1}$.

Таблиця 1. Фізико-хімічна характеристика ненасичених аліфатичних карбінолів.

№ речовин	Назва карбінолу	Вихід (%)	Т. кип. °С (р в мм), т. пл. °С	n_D^{20}	d_4^{20}
I	2,4-диметил-3 тр.бутил-1,4-пентадієн-3-ол	64	57-58 (4)	1,4405	0,8550
II	2,6-диметил-4 тр.бутил-2,5-гептадієн-4-ол	23 13	86- 87,5(5), 77-78 (2)	1,4695	0,8835
III	4-тр.бутил-2,5-гептадієн-4-ол	80	68 (7)	1,4395	0,8416
IV	4-тр.бутил-1,6-гептадієн-4-ол	49	197,5 (746)	1,4670	0,8712
V	4-тр.бутил-2,5-гептадієн-4-ол	61	106(9), 92(5), т.пл. 28°C	–	–
VI	2,4-диметил-2-гептен-5-ін-4-ол	45	69-70 (5)	1,4758	0,8885
VII	4-метил-1,5-гептадієн-4-ол	48	52-53 (7)	1,4530	0,8206
VIII	2,4,6-триметил-2,5-гептадієн-4-ол	23	48-50(0,5) т.пл. 59°C	–	–
IX	1-аліл-2,5-диметил-3-циклопентен-1-ол	52	69-71 (7),	1,4710	0,8955
X	2,4-диметил-2-пентен-3-ол	39	92 (28)	1,4400 (22,5°C)	0,8398 (22,5°C)
XI	4-трет.бутил-4-гептанол	41	96-97 (14)	1,4205	0,9977
XII	4-пропеніл-2,5-гептадієн-4-ол	32	70-71 (10)	1,4648 (21°C)	0,8669 (21°C)
XIII	2,6-диметил-4-ізокротил-2,5-гептадієн-4-ол	46	73-74 (1)	1,4785	0,8730
XIV	2,6-диметил-4-пропініл-2,5-гептадієн-4-ол	29	89 (6)	1,4855	0,8767
XV	4-ізопропеніл-2,5-гептадієн-4-ол	6-7	39-41 (4)	1,4429	0,8718
XVI	4-пропініл-2,6-гептадієн-4-ол	25	146 (7) т.пл. 137°C	–	–
XVII	2,6-диметил-4-аліл-2,5-гептадієн-4-ол	52 18	67-68 (5), 90-92 (13)	1,4802 (16°C)	0,8941 (16°C)
XVIII	4-аліл-1,6-гептадієн-4-ол	58 15	72-73 (16), 192 (756)	1,4690 (21°C)	0,8812 (21°C)

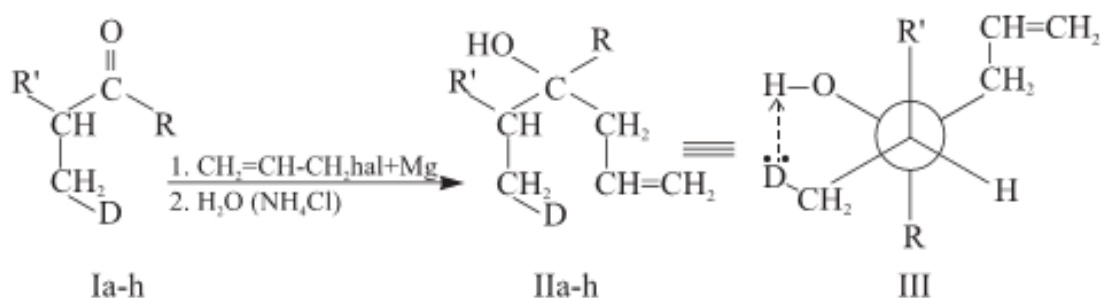
Таблиця 2. Фізико-хімічна характеристика ненасичених аліфатичних амінокарбінолів.

№ речовин	Назва амінокарбінолу	Вихід (%)	Т. кип. °С (р в мм), т. пл. °С	n_D^{20}	d_4^{20}
1	2	3	4	5	6
XIX	3-(діетиламінометил)-1,4-пентадієн-3-ол	52	65-67 (0,5), 73 (4)	1,4460	0,8790
XX	4-(діетиламінометил)-2,5-гептадієн-4-ол	55	78 (5)	1,4572	0,8767
XXI	4-(діетиламінометил)-1,6-гептадієн-4-ол	50	95 (8)	1,4590	0,8848
XXII	3-(діетиламінометил)-2,4-диметил-1,4-пентадієн-3-ол	67	77 (1)	1,4565	0,8780

Продовження табл. 2.

1	2	3	4	5	6
XXIII	4-(діетиламіном етил)-2,6-диметил-2,5-гептадієн-4-ол	56	85-86 (3)	1,4684	0,8836
XXIV	4-(діетиламінометил)-2,5-гептадіїн-4-ол	44	71 (3)	1,4430	0,8640
XXV	5-(діетиламінометил)-2,2,8,8-тетраметил-3,6-нонадіїн-5-ол	69	102-103 (1), 108-109 (2)	1,4569	0,8579
XXVI	2-(феніл аміно)-4-аліл-2,6-гептадієхн-4-ол	22	53 (4)	1,5502	0,9951

Схема 1



D = N(CH ₃) ₂	R = CH	R' = H	(IIa)
N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	H	(IIb)
N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	(IIc)
N(C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅	H	(IId)
N(C ₂ H ₅) ₂	R = R' = CH ₃		(IIe)
N(C ₄ H ₉) ₂	CH ₃	H	(IIf)
N(CH ₂) ₅	CH ₃	H	(IIg)
NO(CH ₂) ₄	CH ₃	H	(IIh)

Таблиця 3. Фізико-хімічна характеристика модельних ненасичених аліфатичних амінокарбінолів.

Аміно-карбінол	Вихід (%)	Т. кип. °С (р в мм), т. пл. °С	n_D^{20}	d_4^{20}	ІЧ-спектри, ν , см ⁻¹ , CCl ₄
1	2	3	4	5	6
IIa	60	95-96 (4)	1,4548	0,8954	3410 (OH), 1170 (OH тр.), 2950 і 1415 (CH ₃), 1660 (CH=CH)
IIb	54	148-149 (10)	1,5136	1,0588	3150 (OH), 1140 (OH тр.), 2780 і 1410 (CH ₃), 1680 (CH=CH), 1610 (C ₆ H ₅)
IIc	72	144-145 (7)	1,5188	1,0394	3350 (OH), 1115 (OH тр.), 2980 і 1455 (CH ₃), 1655 (CH=CH), 1620 (C ₆ H ₅)
IId	68	115-116 (14)	1,4715	0,9061	3360 (OH), 1160 (OH тр.), 2945 і 1460 (CH ₃), 1660 (CH=CH)

Продовження табл. 3.

1	2	3	4	5	6
Пе	67	105-106 (2)	1,4623	0,8759	3370 (ОН), 1160 (ОН тр.), 2945 і 1455 (СН ₃), 1660 (СН=СН)
Пф	62	99-100 (2)	1,4560	0,8594	3455 (ОН), 1165 (ОН тр.), 2960 і 1465 (СН ₃), 1660 (СН=СН)
Пг	81	113-115 (6)	1,4752	0,9286	3410 (ОН), 1170 (ОН тр.), 2960 і 1450 (СН ₃), 2850 і 1410 (СН ₂), 1650 (СН=СН)
Пh	62	131-132 (11)	1,4770	0,9832	3370 (ОН), 1155 (ОН тр.), 2955 і 1460 (СН ₃), 1670 (СН=СН)

III. СТЕРЕОНАПРАВЛЕНИЙ СИНТЕЗ НІТРОГЕНУМІСТНИХ НАСИЧЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

Як уже зазначалось, конформаційний стан синтезованих нами ненасичених амінокарбінолів є сприятливий для стеренаправленого синтезу важливих і різноманітних похідних насичених нітрогеновмісних гетероциклічних сполук способом галогенотетрациклізації [27]. Це підтверджено також дослідженнями кінетики йодогетероциклізації модельних ненасичених амінокарбінолів з різними замісниками у атома Нітрогену [28]. Дослідження показали, що не нуклеофільність електронодонорних груп D, а вигідна конформація, наприклад, 1-аліл-2-діалкіламіно-1-циклогексанолів (замісники циклогексанового кільця переважно розміщені: e,e –алільна і аміногрупи, а – гідроксильна група) сприяє стереоспецифічності синтезу з високими виходами відповідних похідних 3a-гідроксипергідролів (схема 4, табл. 6).

4-Гідроксипіперидини

У наступній роботі вивчена галогено-(йодо- та бромо-)гетероциклізація 1-діалкіламіно-3-гідрокси-5-гексену, в результаті чого одержані з високими виходами похідні 4-піперидолу [29] (схема 2, табл.4).

Вивчення хімії піперидину пов'язано з дослідженнями алкалоїдів [30]. Похідні піперидину знаходяться у вигляді амідів піперинової кислоти в алкалоїді піперині, що міститься в перці [31]. Серед похідних 4-

піперидолу найбільш важливими у фармакологічному відношенні є естери з різними замісниками в піперидиновому циклі і біля амінового Нітрогену [32, 33].

Так, синтетичний хлоргідрат пропіонату 1,2,5-триметилметил-феніл-4-піперидолу під назвою «Промедол» широко використовують як знеболюючий засіб при травмах, при підготовці до операції і після операційний період [31-33]. В акушерській практиці промедол вживають для знеболення і прискорення родів [31]. Промедол в декілька разів активніший морфіну в попередньо приведених лікувальних випадках, менш токсичний, не викликає звикання до нього, краще переноситься хворими. Певну роль відіграють економічні міркування – заміна вартісного природного продукту, яким є морфін, більш дешевими синтетичними препаратами [30, 31].

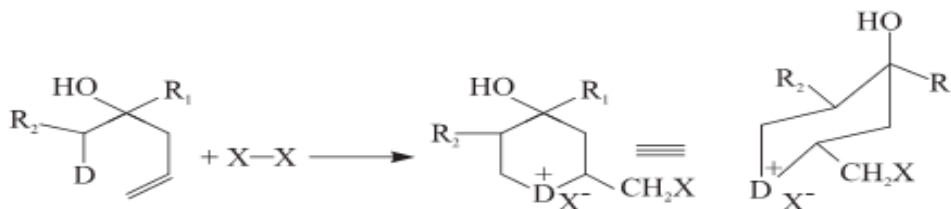
Гідроксипіролідини

Піролідиновий цикл входить до складу важливих амінокислот – проліну і гідрокси-проліну. Похідні гідроксипіролідину використовують для одержання лікарських препаратів [31, 34]. У рослинних алкалоїдах таких як, наприклад, тропін, кокаїн, хінін містяться сполуки піролідину [30]. Хімія гідроксипіролідину спіранового ряду важлива для вирішення проблем стереохімії [35]. Нами показано [36, 37], що приєднання галогенів до α -амінозаміщених алільвміщуючих амінокарбінолів приводить до утворення піролідинового циклу.

За аналогічним принципом синтезу похідних 4-піперидолу [29], одержані похідні: 3а-гідроксипергідроіндолу, 3-

гідроксипергідроіндолу, 3а-гідроксигексагідроіндолу, 4-гідроксидекагідроіноліну, 4а-гідроксидекагідроізохіноліну.

Схема 2



X = I (II a-j), Br (III a-d, f, k, j)

D = N(CH ₃) ₂ ,	R ₁ = CH ₃ ,	R ₂ = H	(IIa, IIIa)
N(CH ₃) ₂ ,	R ₁ = C ₆ H ₅ ,	R ₂ = H	(IIb, IIIb)
N(CH ₃) ₂ ,	R ₁ = C ₆ H ₅ ,	R ₂ = CH ₃ ,	(IIc, IIIc)
N(C ₂ H ₅) ₂ ,	R ₁ = CH ₃ ,	R ₂ = H	(IId, IIId)
N(C ₂ H ₅) ₂ ,	R ₁ = R ₂ = CH ₃ ,		(IIe)
N(C ₂ H ₅) ₂ ,	R ₁ = C ₆ H ₅ ,	R ₂ = H	(IIIf, IIIIf)
N(C ₄ H ₉) ₂ ,	R ₁ = C ₆ H ₅ ,	R ₂ = H	(IIg)
N(CH ₂) ₃ ,	R ₁ = CH ₃ ,	R ₂ = H	(IIh)
N(CH ₂) ₃ ,	R ₁ = C ₆ H ₅ ,	R ₂ = H	(IIIi)
N(CH ₂) ₃ ,	R ₁ = C ₆ H ₅ ,	R ₂ = CH ₃ ,	(IIIj)
NO(CH ₂) ₄ ,	R ₁ = CH ₃ ,	R ₂ = H	(IIIk, IIIk)
NO(CH ₂) ₄ ,	R ₁ = C ₆ H ₅ ,	R ₂ = H	(II l, III l)

Таблиця 4. Фізико-хімічна характеристика похідних 4-гідроксипіперидину.

Речовина	Вихід (%)	Т. пл. °С	Спектри ПМР, δ м.д., CD ₃ OD, зовн. станд. ГМДС	ІЧ-спектри, ν, см ⁻¹ , CCl ₄
1	2	3	4	5
IIa	79	183	5,09 (H, OH), 3,07 (6H, N(CH ₃) ₂), 3,33 (2H, CH ₂ -I)	3415 (OH), 1180 (OH тр.), 1090 (OHa), 2975 (CH ₃), 570 (C-I)
IIb	89	185	4,98 (H, OH), 3,50 (6H, N(CH ₃) ₂), 7,69 (5H, C ₆ H ₅), 3,82 (2H, CH ₂ -I)	3520 (OH), 1135 (OH тр.), 1050 (OHa), 1165 (C ₆ H ₅), 3020 (CH), 650 (C-I)
IIc	88	182	5,08 (H, OH), 3,06 (6H, N(CH ₃) ₂), 7,70 (5H, C ₆ H ₅), 3,56 (2H, CH ₂ -I)	3380 (OH), 1170 (OH тр.), 1040 (OHa), 1615 (C ₆ H ₅), 1350 (CH ₃ e), 655 (C-I)
IId	73	178-179	5,05 (H, OH), 2,95 (3H CH ₃), 3,62 (2H, CH ₂ -I)	3355 (OH), 1110 (OH тр.), 1020 (OHa), 1370 (CH ₃ e), 590 (C-I)
IIf	53	127	5,02 (H, OH), 2,83 (3H CH ₃), 3,92 (2H CH ₂ -I)	3370 (OH), 1160 OHтр.), 1040 (OHa), 1370 (CH ₃ e), 590 (C-I)
IIIi	53	127	5,08 (H, OH), 7,68 (5H, C ₆ H ₅), 3,66 (2H, CH ₂ -I)	3465 (H,OH), 1150 (OHтр.), 1030 (OH), 1620 (C ₆ H ₅), 590 (C-I)

Продовження табл. 4.

1	2	3	4	5
Пг	60	159-160	–	3460 (OH), 1160 (ОНтр.), 1040 (OH), 1350 (CH ₃ e), 590 (C-I)
Пh	85	169	5,10 (H, OH), 2,49 (3H CH ₃), 1,81-1,92 (сігма CH ₂), 3,63 (2H CH ₂ –I)	3410 (OH), 1145 (ОНтр.), 1050 (OH), 1375 (CH ₃ e), 660 (C-I)
Пi	47	214-216	5,08 (H, OH), 7,65 (5H, C ₆ H ₅), 3,72 (2H CH ₂ –I)	3420 (OH), 1160 (ОНтр.), 1030 (OH), 1660 (C ₆ H ₅), 580 C-I)
Пj	54	202-203	5,12 (H, OH), 7,92 (5H, C ₆ H ₅), 2,86 (3H CH ₃), 3,68 (2H CH ₂ –I)	3390 (OH), 1165 (ОНтр.), 1070 (OH), 1380 (CH ₃ e), 585 (C-I)
Пk	59	158-160	5,06 (H, OH), 2,49 (3H CH ₃), 3,78 (2H CH ₂ –I)	3345 (OH), 1165 (ОНтр.), 1070 (OH), 1335 (CH ₃ e), 530 (C-I)
Пl	55	153-154	5,16 (H, OH), 7,10-735 (5H, C ₆ H ₅), 3,68 (2H CH ₂ –I)	3360 (OH), 1120 (ОНтр.), 1030 (OH), 1610 (C ₆ H ₅), 650 (C-I)
Ша	69	136-137	5,15 (H, OH), 3,09 (6H, N(CH ₃) ₂), 7,50 (5H, C ₆ H ₅), 3,75 (2H CH ₂ –Br)	3390 (OH), 1125 (ОНтр.), 1080 (OH), 1375 (CH ₃ e), 670 (C-Br)
Шb	58	146-148	5,10 (H, OH), 3,45 (6H, N(CH ₃) ₂), 7,60 (5H, C ₆ H ₅), 3,80 (2H CH ₂ –Br)	3430 (OH), 1120 (ОНтр.), 1060 (OH), 1650 (C ₆ H ₅), 660 (C-Br)
Шc	61	139-141	5,12 (H, OH), 3,30 (6H, N(CH ₃) ₂), 3,69 (2H CH ₂ –Br)	3510 (OH), 1130 (ОНтр.), 1050 (OH), 1355 (CH ₃ e), 680 (C-Br)
Шd	70	180-181	5,36 (H, OH), 2,65 (3H CH ₃), 3,80 (2H CH ₂ –Br)	3460 (OH), 1150 (ОНтр.), 1040 (OH), 1360 (CH ₃ e), 670 (C-Br)
Шf	57	129-130	5,12 (H, OH), 7,65, 7,79 (5H, C ₆ H ₅), 3,69 (2H CH ₂ –Br)	3430 (OH), 1170 (ОНтр.), 1050 (OH), 1650 (C ₆ H ₅), 680 (C-Br)
Шk	82	126-127	–	3380 (OH), 1130 (ОНтр.), 1060 (OH), 1350 (CH ₃ e), 670 (C-Br)
Шl	65	153-154	–	3390 (OH), 1160 (ОНтр.), 1070 (OH) 1660 (C ₆ H ₅), 670 (C-Br)

Вплив природи електрофільного реагенту на реакцію галогенотетрациклізацію

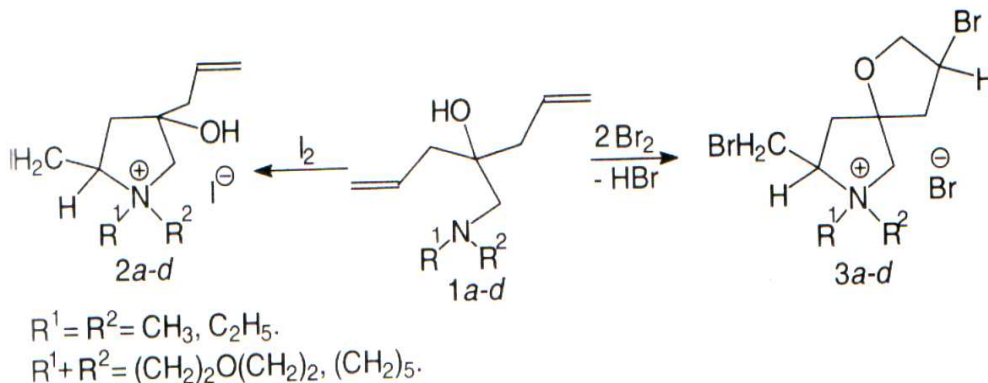
Заслуговує на увагу дослідження автора напрямів галогенотетрациклізації (йодо або бромо) 4,4-діалкіламінометил-1,6-гептадієн-4-олів, які містять одночасно дві електродонорні групи та два алільні подвійні зв'язки. Підтверджено [37], що залежно від природи електрофільного реагенту (йоду або

брому) гетероциклізація сполук Ia-d проходить у двох напрямках (схема 3). Йодогетероциклізація амінокарбінолів Ia-d проходить селективно за участю амінного Нітрогену і подвійного зв'язку одного з двох алільних замісників. При цьому одержують з високими виходами 1,1-діалкіл-2-йодометил-4-аліл-4-оксипіролідиний йодид (схема 3, 2a-d, табл.5). У випадку бромогетероциклізації амінокарбінолів Ia-d в реакції приймають

участь синхронно дві електронодонні аміно- і гідроксильні групи та подвійні зв'язки обох алільних замісників з одержанням 1,1-діетил-

2-бромометил-4-спіро-(2'-тетрагідро-4'-бromo-бромфурил) - піролідиній бромідів (3a-d, схема3, табл. 5).

Схема 3



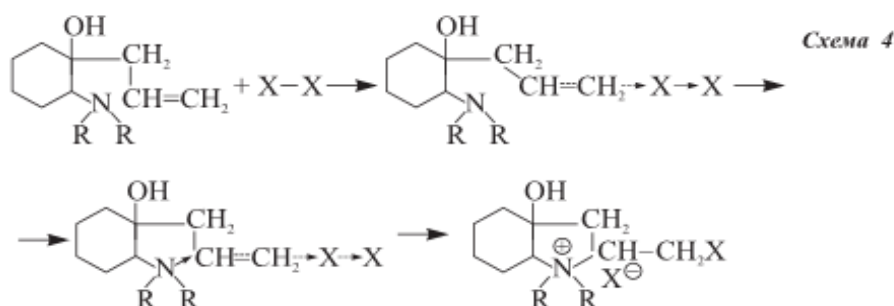
Таблиця 5. Фізико-хімічна характеристика похідних гідроксипіролідину.

Речовина	Вихід (%)	Т.пл. °С	Спектри ПМР, δ м.д., CD ₃ OD, зовн. станд. ГМДС			ІЧ-спектри, ν, см ⁻¹ , КВr
			-OH	-CH ₂ NaI	-CH=CH ₂	
2a	73-78	102-103	5,15 (H, OH)	3,92 (2H, CH ₂ I)	5,30 (2H, =CH ₂), 5,62 (H, =CH)	3340 (OH), 3080 (CH=), 2975 (=CH ₂), 2850, 1490 (CH ₂), 1650 (CH=CH), 1180 (CH ₂ I), 580 (C-I)
2b	63-70	141-142	5,20 (H, OH)	3,82 (2H, CH ₂ I)	5,46 (2H, =CH ₂), 5,85 (H, =CH)	3310 (OH), 3050 (CH=), 2980 (=CH ₂), 2880, 1480 (CH ₂), 1640 (CH=CH), 1165 (CH ₂ I), 580 (C-I)
2c	54-59	86-87	5,12 (H, OH)	3,63 (2H, CH ₂ I)	5,44 (2H, =CH ₂), 5,98 (H, =CH)	3320 (OH), 3090 (CH=), 2970 (=CH ₂), 2890, 1460 (CH ₂), 1660 (CH=CH), 1175 (CH ₂ I), 550 (C-I)
2d	46-51	66-68	5,10 (H, OH)	3,90 (2H, CH ₂ I)	5,48 (2H, =CH ₂), 5,76 (H, =CH)	3330 (OH), 3070 (CH=), 2965 (=CH ₂), 2870, 1465 (CH ₂), 1665 (CH=CH), 1170 (CH ₂ I), 590 (C-I)
3a	21-24	41-44	–	3,70 (2H, CH ₂ Br), 4,10 (H, CHBr)	–	2830, 1450 (CH ₂), 1255 (CH ₂ Br), 730 (C-Br)
3b	18-22	48-52	–	3,74 (2H, CH ₂ Br), 4,30 (H, CHBr)	–	2855, 1465 (CH ₂), 1260 (CH ₂ Br), 720 (C-Br)
3c	12-18	36-39	–	3,60 (2H, CH ₂ Br), 4,20 (H, CHBr)	–	2870, 1440 (CH ₂), 1270 (CH ₂ Br), 690 (C-Br)
3d	16-20	24-28	–	3,72 (2H, CH ₂ Br), 4,20 (H, CHBr)	–	2865, 1470 (CH ₂), 1275 (CH ₂ Br), 695 (C-Br)

3а-Гідроксипергідроіндоли

Серед гетероциклічних сполук похідні індолу займають провідне місце. Це пояснюється тим, що багато із них використовується в медицині, ветеринарії і сільському господарстві [38]. Загальновідомі, наприклад, індігоїдні барвники. Відомий вчений із світовим іменем доктор хімічних наук, професор Кост О.М. [39], багато досліджень приділяв хімії індолу. Він писав: «Індолу та його численним похідним (триптофану, індолілоцтовій кислоті, триптамін і серотіну, численним природним індолиним алкалоїдам) належить значна роль у підтримці життєдіяльності тваринних та рослинних організмів. Багато похідних індолу використовуються у медичній практиці, як, наприклад, резерпін, індопан, димекарбін. Все це дозволяє зрозуміти, чому інтерес до хімії і фармакології індолу та його похідних зростає з кожним роком». Гідровані похідні індолу особливо гідроксипергідроіндоли мало досліджені. Більшість способів одержання окта- і гексагідроіндолів та їх похідних засновано на гідруванні індолу та його заміщених. Пірольне кільце в індолі гідрується в більш м'яких

умовах у порівнянні з бензеновим кільцем [40]. Одержання пергідроіндолів, як правило, проводиться в більш жорстких умовах за наявності селективного нікелевого каталізатора [40]. Каталітичне гідрування – приводить до цис-сполучення циклів. Нами вперше показано [6-10], що галогено (йодо, бром) гетероциклізація модельних 1-аліл-2-діалкіламіно-1-цикло-гексанолів є стереоспецифічною і приводить до синтезу майже з кількісними виходами 1,1-діалкіл-2-галогенометил-3а-гідроксипергідроіндоліній галогенідів (схема 4, табл. 6). Цьому сприяє, як ми уже відмічали, вигідна конформація амінокарбінолів, реактивність яких в реакції гетероциклізації визначається не нуклеофільністю аміногруп, а вигідним конформаційним станом молекули карбінолу: замісники циклогесанового кільця переважно розміщені: е,е – алільна і аміногрупи, а – гідроксильні групи. Отже, досягнута стереоспецифічність синтезу. Досліджена їх будова, хімія, стереохімія, конформаційний стан сучасними фізико-хімічними методами, в тому числі і рентгеноструктурним аналізом [9, 41].



X^- = галоген, NR_2 – залишок діалкіламіну або циклічного аміну, наприклад піперидину.

$N(CH_3)_2$ (Ia,b), $N(C_2H_5)_2$ (IIa,b), $NO(CH_2)_4$ (IIIa,b), $N(CH_2)_5$ (IVa,b), $N(CH_2)_6$ (Va,b) $X=I$,

Br, a=I, b=Br

Таблиця 6. Фізико-хімічна характеристика похідних 3а-гідроксипергідроіндолів.

Речовина	Вихід (%)	Т. пл. °C	Спектри ПМР, δ м.д., DMSO-D ₆ , 80 °C	ІЧ-спектри, ν , cm^{-1} , CCl ₄
1	2	3	4	5
Ia	97	183	5,09 (H, OH), 3,07 (6H N(CH ₃) ₂), 3,33 (2H, CH ₂ I)	3350 (OH), 3010, 1340 (C-H), 650 (C-I)
IIa	98	156	5,12 (H, OH), 3,34 (2H, CH ₂ I)	3380 (OH), 3020, 1350 (C-H), 650 (C-I)
IIIa	95	159	5,08 (H, OH), 3,49 (2H, CH ₂ I)	3360 (OH), 3030, 1330 (C-H), 630 C-I)

Продовження табл. 6.

1	2	3	4	5
IVa	92	144	5,08 (H, OH), 3,43 (2H, CH ₂ I)	3330 (OH), 3030, 1340 (C-H), 650 C-I)
Va	89	131	5,10 (H, OH), 3,63 (2H, CH ₂ I)	3340 (OH), 3010, 1360 (C-H), 640 C-I)
Ib	67	172	5,15 (H, OH), 3,09 (6H N(CH ₃) ₂), 3,89 (2H, CH ₂ Br)	3350 (OH), 3030, 1360 (C-H), 690 (C-Br)
Iib	62	216	5,20 (H, OH), 3,30 (2H, CH ₂ Br)	3300, 3380(OH), 3030, 1360 (C-H), 640 (C-Br)
IIIb	71	198	5,18 (H, OH), 3, 42(2H, CH ₂ Br)	3340 (OH), 3030, 1335 (C-H), 640 (C-Br)
Ivb	66	112	5,33 (H, OH), 3,56 (2H, CH ₂ Br)	3270 (OH), 3000, 1330 (C-H), 660 (C-Br)
Vb	75	161-162	5,36 (H, OH), 3,69 (2H, CH ₂ Br)	3260 (OH), 3005, 1355 (C-H), 660 (C-Br)

Синтез модельної сполуки Ia – 1,1-диметил-2-йодометил-3а-гідроксипергідроіндоліній йодиду

Проблема стереохімії і особливо структурній будові функціональних похідних пергідроіндолу є завжди актуальною [38, 42-45]. Вважалось, що стереохімія пергідроіндолу, імовірно, аналогічна стереохімії пергідоріндану щодо якого встановлено, що при замиканні п'ятичленного циклу в 1,2-сполучення з шестичленным циклом цис-циклізація проходить значно легше ніж транс-циклізація [40]. Синтетичні методи одержання похідних пергідроіндолу утворюють суміш цис-транс діастереоізомерів, які містять в переважній більшості не більше 70% цис-ізомерів [38,40,43,45]. Йодогетероциклізація 1-аліл-2-диметиламіно-1-циклогексанолу забезпечує також замикання п'ятичленного циклу в 1,2-сполучення з шестичленным циклом з утворенням 1,1-диметил-2-йод-метил-3а-гідроксипергідроіндоліній йодиду (сполука Ia, табл. 6) [10].

Рентгеноструктурний аналіз модельної сполуки Ia

З метою встановлення абсолютної конформації сполуки Ia, нами проведені дослідження її кристалічної структури за допомогою рентгеноструктурного аналізу. Результати дослідження показали (рис. 1, 2)

[8, 9, 41], що структура сполуки Ia являє собою упаковку катіонів [C₁₁H₂₁ONI]⁺ з введенням атомів J. Шестичленний цикл катіона має конфігурацію крісла, і піролідиновий цикл – скрученого конверта. Цикли мають транс-сполучення. Конформація зв'язків атомів N не площинна. Йодометильна група в положенні 2(e) перебуває в цис-конформації по відношенні до гідроксильної групи OH(a). Найменша віддаль J...J дорівнює 3,670(1)Å. Між аніоном J⁻ і атомом H гідроксильної групи OH існує досить міцний водневий зв'язок (2,635 Å), який сприяє міцності кристалів.

Цілком імовірно, що такий зв'язок є причиною зсуву ІЧ-спектрів OH, в подібних сполуках, в короткохвильову область ν OH = 3260-3380 см⁻¹. У молекулі Ia (рис.1, 2) є три асиметричні центри (відмічені зірочкою). Число можливих стереоізомерів – вісім, а відповідних рацематів – чотири: I – 1-2 цис-цис; II – 3-4 цис-транс; III – 5,6 транс-цис; IV – 7-8 транс-цис. Залежно від сполучення кілець – циклогексанового і піролідинового, а також розміщення замісника у положенні 2 по відношенню до гідроксильної групи OH, яка знаходиться в положенні 3а, можливі цис- або транс-ряди у молекулі сполуки 1 (рис.1). На основі рентгеноструктурного аналізу, дослідження ІЧ-, ПМР-спектрів [41] нами підтверджено, що абсолютна конформація модельної сполуки Ia – рацемат III 5-6 транс-цис (рис 1, 2).

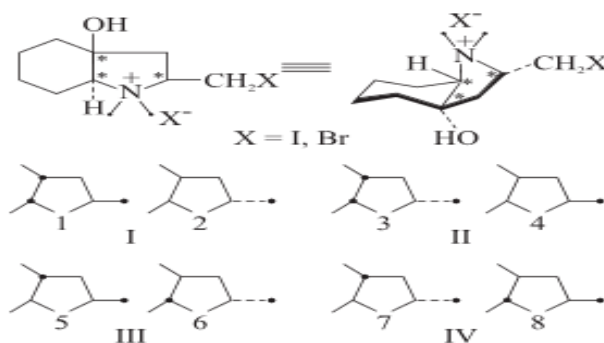


Рис. 1. Абсолютна конфорація 1,1-діалкіл-2-галогенометил-3-гідроксипергідріндоліній галогенідів

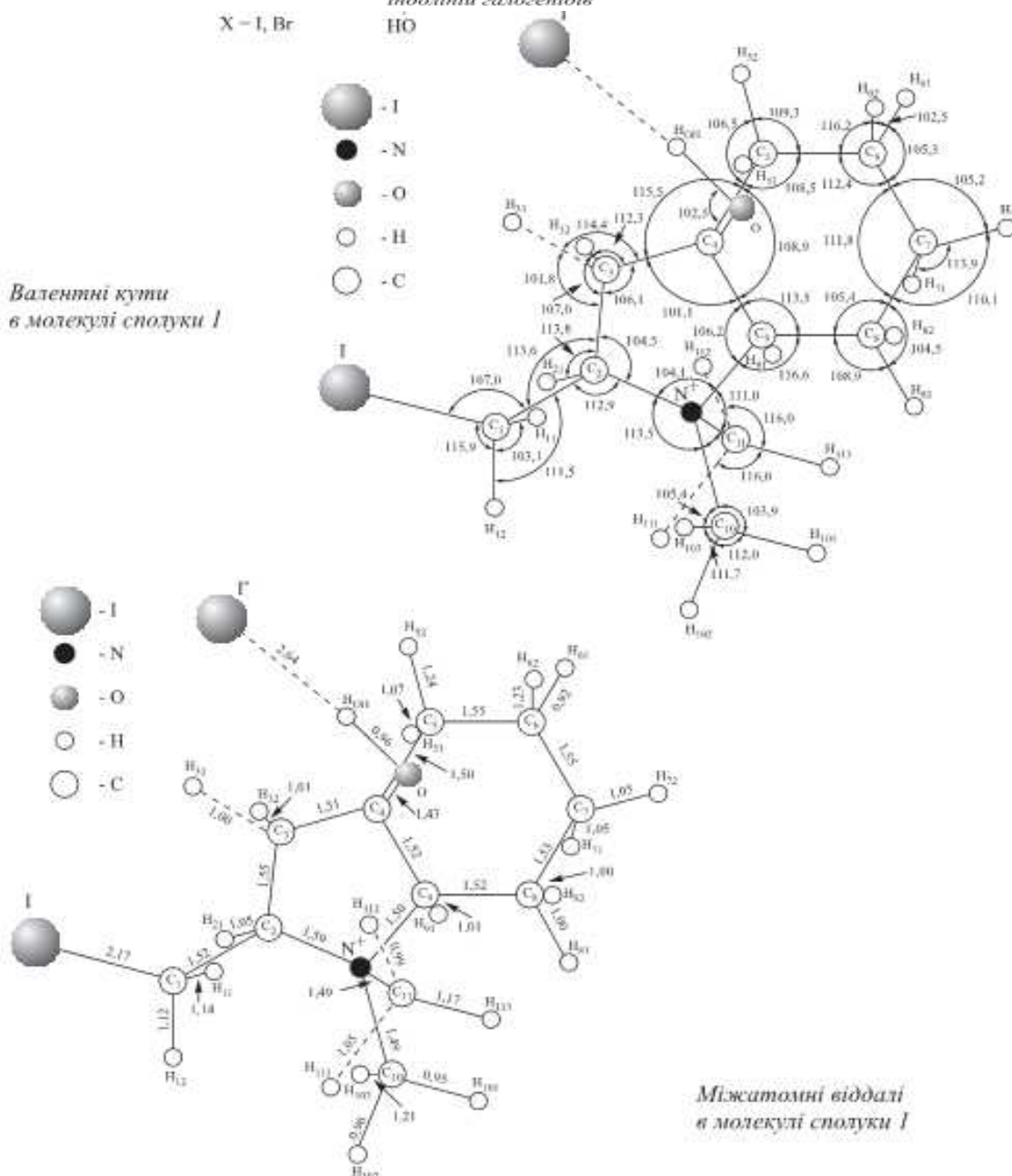
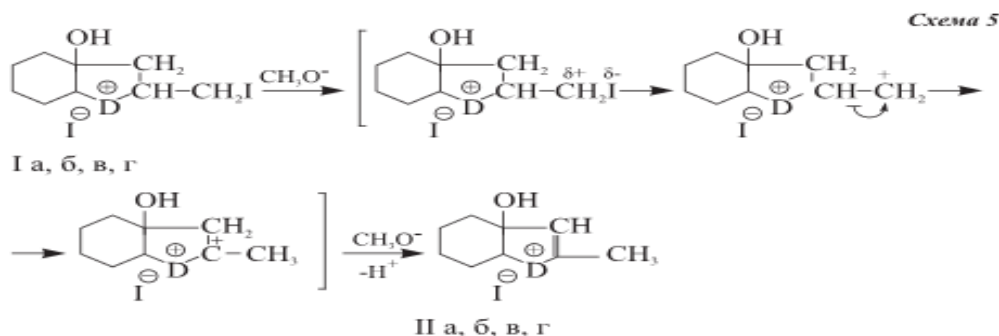


Рис. 2. Фрагменти рентгеноструктурних досліджень молекули 1,1-диметил-2-йодометил-3-гідроксипергідріндоліній йодиду (сполука Ia).

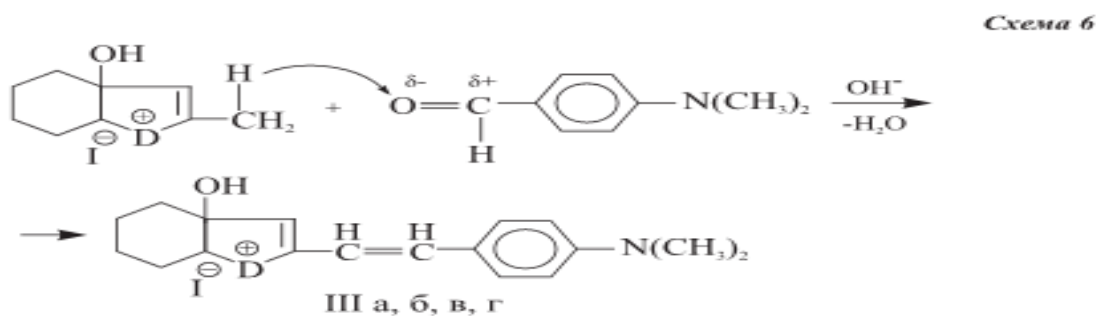
3а-Гідроксигексагідроіндоли

Автором статі вперше показано [46], що реакція 1,1-діалкіл-2-йодометил-3а-гідроксипергідроіндоліній йодидів (Iа-г) (схема 5) з нуклеофільними реагентами приводить до утворення з добрими виходами раніше невідомих 1,1-діалкіл-2-метил-3а-окси-3а,4,5,6,7,7а-гексаіндоліній йодидів (IIа-г), (табл. 7), які містять одночасно гідроксильну групу у місткового атома

вуглецю 3а, подвійний зв'язок у пірольному кільці і реакційноздатну α -метильну групу (схема 5, табл.7). Будова похідних гексагідроіндолу (II) підтверджена також їх реакцію зі *n*-диметилбензальдегідом з утворенням майже кількісними виходами кольорових кристалічних продуктів конденсації (IIIа-г) (схема 6, табл. 8).



D = N(CH₃)₂ (Iа, IIа, IIIа), N(C₂H₅)₂ (Iб, IIб, IIIб), N(CH₃)₅ (Iв, IIв, IIIв), NO(CH₂)₄ (Iг, IIг, IIIг)



Таблиця 7. Фізико-хімічна характеристика 3а-гідроксигексагідроіндолів.

Речовина	Вихід (%)	Т. пл. °С (ацетон)	Спектри ПМР, δ м.д., CD ₃ OD, зовн. станд. ГМДС	ІЧ-спектри, ν , см ⁻¹ , KBr
IIа	62	196	5,09 (H, OH), 3,11(6H N(CH ₃) ₂), 2,78 (H, CH (7a)), 1,9 (3H, CH ₃ (2)), 1,1-1,6 (8H, (CH ₂) ₄)	3300 (OH), 1150 (OH тр.), 1676 (CH=CH), 2900, 1390 (CH ₃)
IIб	55	176	5,12 (H, OH), 3,04(10H N(C ₂ H ₅) ₂), 2,82 (H, CH (7a)), 1,9 (3H, CH ₃ (2)), 1,2-1,5 (8H, (CH ₂) ₄)	3300 (OH), 1150 (OH тр.), 1676 (CH=CH), 2900, 1390 (CH ₃)
IIв	51	181	5,12 (H, OH), 2,76 (H, CH (7a)), 1,8 (3H, CH ₃ (2)),	3340 (OH), 1160 (OH тр.), 1 1682 (CH=CH), 2980, 1380 (CH ₃)
IIг	46	177	5,15 (H, OH), 2,76 (H, CH (7a)), 1,8 (3H, CH ₃ (2)),	3330 OH), 1160 (OH тр.), 1 1680 (CH=CH), 2970, 1380 (CH ₃)

Таблиця 8. Похідні 3а-гідроксигексагідроіндолів.

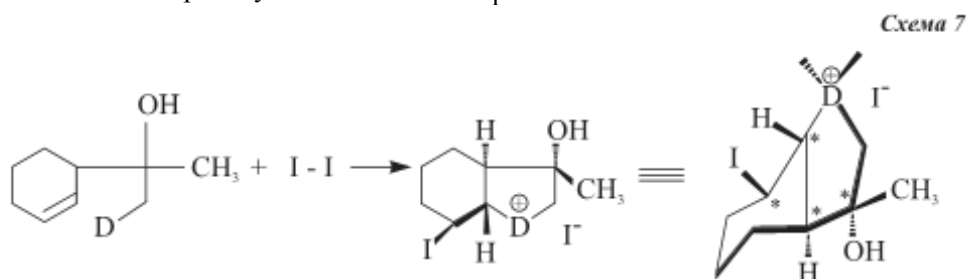
Речовина	Вихід (%)	Т. пл. °С (етанол)	УФ-спектри, етанол	
			λ_{\max} , нм	ϵ_{\max}
Ша	92	196	355, 415	1921, 1325
Шб	95	176	345, 391,	355, 410 2130, 413
Шв	91	181	355	2301
Шг	86	177	350	2093

3-Гідроксипергідроіндоли

Як результат наших подальших досліджень гідроксипохідних пергідроіндолів [47], нижче наведено стереонаправлений синтез майже з кількісними виходами нової групи 3-гідроксипергідроіндолів з гемідіальним групуванням в атома Нітрогену, які містять

одночасно гідроксильну та метильну групи в положенні 3 і реакційноздатний атом галогену в положенні 7 (схема 7).

Серед восьми можливих рацемічних сполук найбільш імовірно транс-сполучення циклів з аксіальним розташуванням гідроксильної групи і екваторіальним розташуванням метильної групи в положенні 3 та атому йоду в положенні 7 (схема 7, табл.9). Поміж аніоном Г і атомом Н гідроксильної групи існує міцний зв'язок, який сприяє утворенню кристалічної структури сполук, а також є причиною зсуву частот ІЧ-спекрів ОН групи в короткохвильову область $\Delta\nu$ ОН = 350-210. Дослідження показали, що ці сполуки мають значну мікробіологічну активність і є перспективними для вивчення їх фізіологічної активності.



D = NR₂ – залишок діалкіламіну або циклічного аміну, наприклад піперидину.

D = N(CH₃)₂ (I), N(C₂H₅)₂ (II), NO(CH₂)₄ (III), N(CH₂)₅ (IV), N(CH₂)₆ (V)

Таблиця 9. Фізико-хімічна характеристика 3-гідроксипергідроіндолів.

Речовина	Вихід (%)	Т. пл. °С (метанол-ацетон) 1:1	ІЧ-спектри, ν , см ⁻¹ , KBr
I	94	148	3340 (ОН), 1150, 1460 (ОН тр.), 1110 (Она), 1380 (CH ₃ (e)), 590 (C-I(e))
II	97	144	3250 (ОН), 1160, 1450 (ОН тр.), 1030 (Она), 1380 (CH ₃ (e)), 610 (C-I(e))
III	96	156	3385 (ОН), 1130, 1450 (ОН тр.), 1030 (Она), 1380 (CH ₃ (e)), 550 (C-I(e))
IV	94	150	3270 (ОН), 1160, 1460 (ОН тр.), 1030 (Она), 1380 (CH ₃ (e)), 580 (C-I(e))
V	95	127	3250 (ОН), 1140, 1460 (ОН тр.), 1040 (Она), 1380 (CH ₃ (e)), 580 (C-I(e))

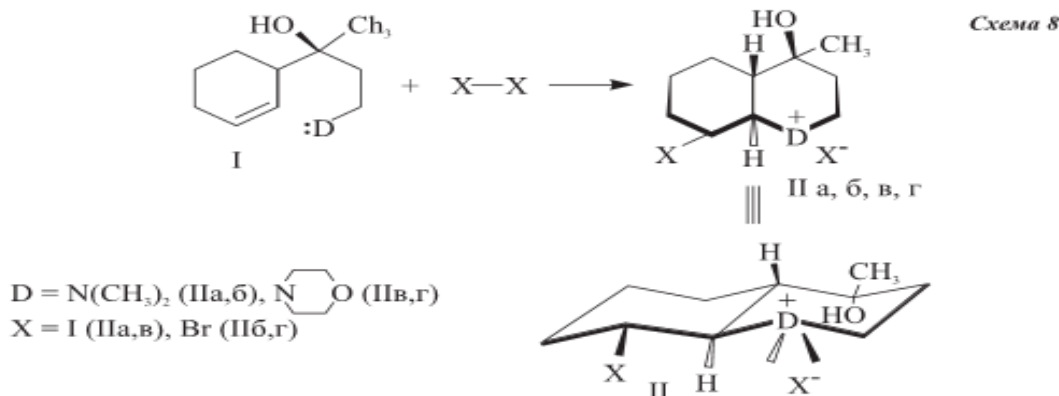
4-Гідроксидекагідрохінолін

Природні та синтетично одержані похідні хіноліну є цінними лікарськими препаратами [48], ефективними реперентами

для захисту людей і тварин від нападу різних видів комах та кліщів – переносників важкої вірусної мозкової хвороби енцефаліту [49]. Для лікування малярії використовують

природні алкалоїди: цинхонін, хінін, а також синтетичні препарати – плазмохін, пентахін, хлорохін [30]. Функціональні похідні 4-оксидекагідрохіноліну проявляють місцево-анастезуючу, протизапальну, протигістамінну активність, понижують кров'яний тиск [30, 50]. Більшість похідних декагідрохіноліну одержують з відповідних сполук хіноліну гідруванням над нікелевим каталізатором у жорстких умовах (220°C, 7-8 МПа) [48, 49, 50]. Хінолін та його алкілпохідні при взаємодії з мурашиною кислотою відновлюються майже з кількісними виходами до 1,2,3,4-тетрагідрохінолінів [51]. Відома серія робіт синтезу заміщених 2-алкіл-4-алкілалкеніл)-4-гідроксидекагідрохінолінів та їх похідних. Більшість із них одержано за багатостадійною схемою Назарова. Деякі з цих сполук проявляють

біологічну активність і належать до транс-4-гідроксидекагідрохінолінів [50]. Галогено (йодо або бромо)-гетероциклізація 1-діалкіл-аміно-3-(2'-циклогексеніл)-3-бутанолів (сполук I, схема 8), за розробленою нами методикою [5, 6], забезпечує одержання з високими виходами 1,1-діалкіл-4-метил-4-гідрокси-8-галогенодекагідрохіноліній галогенідів (табл. 10) з транс-сполученням циклів з аксіальним розташуванням ОН групи і екваторіальним – СН₃ у положенні 4 та галогену в положенні 8. Поміж аніонами J⁻ або Br⁻ і атомом Н гідроксильної групи ОН існує досить стабільний водневий зв'язок, який сприяє утворенню кристалічної структури сполук II (схема 8), а також є причиною зсуву частот ІЧ-спектрів у короткохвильову область Δν ОН=190-240 см⁻¹ (табл. 10) [52].



Таблиця 10. Фізико-хімічна характеристика 4-гідроксидекагідрохінолінів.

Речовина	Вихід (%)	Т. пл. °С	Спектри ПМР, δ м.д., CD ₃ OD, зовн. станд. ГМДС	ІЧ-спектри, ν, см ⁻¹ , KBr
IIa	84	144-145	4,98(Н, ОН), 3,09(6Н N(CH ₃) ₂), 2,65 (Н, СН (4a)), 2,88 (Н, СН(8a)), 1,2-2,1 (10 Н, (СН ₂) ₅), 4,35 (Н, СН-I)	3360 (ОН), 1155, (ОН тр.), 1080 (ОНa), 1380 (СН ₃ (e)), 2862 (СН ₂), 590 (C-I(e))
IIb	77	148-150	5,15(Н, ОН), 3,09(6Н N(CH ₃) ₂), 2,65 (Н, СН (4a)), 2,88 (Н, СН(8a)), 1,2-2,1 (10 Н, (СН ₂) ₅), 4,35 (Н, СН-Br)	3380 (ОН), 1180, (ОН тр.), 1040 (ОНa), 1340 (СН ₃ (e)), 2885 (СН ₂), 730 (C-Br-(e))
IIv	81	153-155	5,02(Н, ОН), 2,65 (Н, СН (4a)), 2,74(Н, СН(8a)), 1,2-2,1 (18 Н, (СН ₂) ₉), 4,22 (Н, СН-I)	3370 (ОН), 1160, (ОН тр.), 1090 (ОНa), 1380 (СН ₃ (e)), 2890 (СН ₂), 620 (C-I(e))
IIг	72	164-166	5,08 (Н, ОН), 2,65 (Н, СН (4a)), 2,88 (Н, СН(8a)), 1,2-2,1 (18 Н, (СН ₂) ₉), 4,12 (Н, СН-Br)	3410 (ОН), 1175, (ОН тр.), 1030 (ОНa), 1360 (СН ₃ (e)), 2850 (СН ₂), 740 (C-Br-(e))

Наші дослідження сполук II (табл. 10) на антимікробну активність з 12 видами мікроорганізмів показали, що високу

антимікробну дію проявляють сполуки проти грибка кандиди, білого сталіфококу та золотистого сталіфококу 209. Перспективною

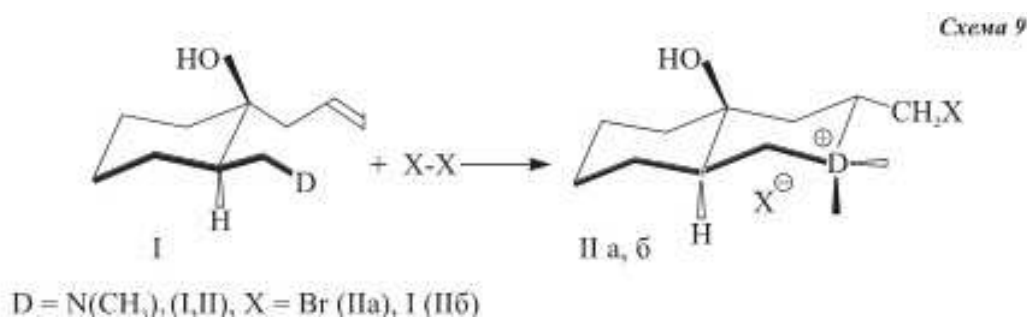
сполукою є 1,1,4-триметил-4-гідрокси-8-йододекагідрохіноліній йодид (Па), бактерицидна концентрація якого щодо цих мікроорганізмів перебуває в межах від 19,5 до 39 мкг/мл [54].

4а-Гідроксидекагідроізохіноліни

Похідні пергідроізохіноліну входять до складу природних алкалоїдів: *опійних* (морфін, папаверин), *кукаре* (кукарин), *сальсолінових* (сальсолін) [30]. Деякі синтетичні гідроксипохідні гідрованих систем ізохіноліну володіють місцевою анестезуючою, протизапальною активністю, понижують кров'яний тиск [52]. Такі

алкалоїди та їх синтетичні замінники знаходять використання як лікарські препарати [48]. Більшість способів одержання пергідроізохінолінів з невисокими виходами ґрунтуються на каталітичному гідрованні похідних ізохіноліну [48, 52].

Нами показано [53, 54], що реакція електрофільного приєднання галогенів (бromу або йоду) до 1-аліл-2-діалкіламінометил-1-циклогексанолів є стереоспецифічною і приводить до синтезу майже з кількісними виходами 2,2-діалкіл-3-галогенометил-4а-гідроксиізохіноліній галогенідів (сполук II) з *транс*-сполученням циклів (схема 9, табл. 11).



Таблиця 11. Фізико-хімічна характеристика 4а-гідроксидекагідроізохінолінів.

Речовина	Вихід (%)	Т. пл. °С (ацетон)	Спектри ПМР, δ м.д., ДМСО-д6, зовн. станд. ГМДС	ІЧ-спектри, ν, см ⁻¹ , КВr
Па	83-88	166-167	5,12(Н, ОН), 3,05 (6Н N(CH ₃) ₂ , (4а)), 2,88 (Н, СН(8а)), 1,3-2,1 (12 Н, (СН ₂) ₆), 3,89 (Н, СН-Br)	3360 (Н, ОН), 1135, (ОН тр.), 1030 (ОНа), 2860 (СН ₂), 690 (2Н С-Br(е))
Пб	78-85	211	5,15 (Н, ОН), 3,09 (6Н N(CH ₃) ₂), 2,65 (Н СН(4а)), 2,88 (Н, СН (8а)), 1,2-2,1 (18 Н, (СН ₂) ₆), 3,93 2Н, СН ₂ -I)	3370 (Н, ОН), 1180 (ОН тр.), 1030 (ОНа), 1360 (СН ₃ (е)), 2870 (СН ₂), 740 (2Н, С-I (е))

Аргументація високих виходів цільових продуктів реакції, як ми раніш вказували – це є вигідний конформаційний стан молекули амінокарбінолу I (схема 9), а стабільний водневий зв'язок Х⁻ з атомом Н

гідроксильної групи сприяє утворенню кристалічної структури сполук II, а також є причиною зсуву ІЧ-спектрів ОН-групи в короткохвильову область Δν ОН = 240-230 см⁻¹.

НОВІ ПОХІДНІ НОВОКАЇНУ ТА АНЕСТЕЗИНУ

На основі модельних ненасичених аміноспиртів синтезовані нові препарати – похідні новокаїну, анестезину, естерів бензенової кислоти [13, 54]. Наводимо фрагмент проведеної роботи. Попередні фармакологічні дослідження, тобто вивчення

токсичності й анестезуючих властивостей таких нових речовин (первинний скринінг), а також модельних ненасичених аміноспиртів дало можливість вперше зробити важливі кроки для перспективного глибокого дослідження можливого використання даних

речовина як фармакологічних препаратів. Найбільш перспективними для такого вивчення є: хлоргідрат бензойного естеру 5-(N,N-диметиламінометил)-2,2,8,8-тетра-

метил-3,6-нонадіін-5-олу (препарат № 3) і хлоргідрат-5-(діетиламінометил)-2,2,8,8-тетраметил-3,6-нонадіін-5-олу (препарат № 5).

Таблиця 12. Препарати – похідні новокаїну, анестезину, естерів бензойної кислоти.

Новокаїн	
Препарат 1	
Препарат 2	
Препарат 3	
Препарат 4	
Препарат 5	

Препарат 1 – хлоргідрат п-амінобензойного естеру 4-(діетиламінометил)-2,5-гептадіін-4-олу – жовтий порошок з $T_{\text{пл}}$ вище 300°C , розчинний у спирті, воді;

Препарат 2 – хлоргідрат п-амінобензойного естеру 4-третбутил-2,5-гептадіін-4-олу – жовтий порошок з $T_{\text{пл}}$ вище 300°C , розчинний у спирті, воді;

Препарат 3 – хлоргідрат бензойного естеру 5-(диметиламінометил)-2,2,8,8-тетраметил-3,6-нонадіін-5-олу;

Препарат 4 – хлоргідрат бензойного естеру 4-(діетиламінометил)-2,6-диметил-2,5-гептадієн-4-олу;

Препарат 5 – хлоргідрат 5-(діетиламінометил)-2,2,8,8-тетраметил-3,6-нонадіін-5-олу.

Три останні препарати – кристалічні речовини, добре розчинні у воді і спирті і мають $T_{\text{пл}}$ 163-164, 107-108, 156°C відповідно.

Література

1. Лейси Р.Н. Кетен в органическом синтезе // «Успехи в органической химии». – М., 1964. – т. 2. – С. 204-254.
2. Ислер О., Шудель П. Методы синтеза в области каротиноидов и витамина А // «Успехи в органической химии». – М., 1966. – т. 4. – С. 124-238.
3. Даев Н.А., Дашунин В.М. Исследование взаимодействия гликолей с ацетоуксусным эфиром и дикетеном // VIII Менделеевский Съезд по общей и прикладной химии. Секция органической химии и технологии. – М., 1959. – С. 174-176.
4. Яновская Л.А. Синтез непредельных кетонов конденсацией β,γ -ненасыщенных спиртов с эфирами β -кетокислот или пиролизом ацетоацетатов β,γ -ненасыщенных спиртов (реакция Кэрроя-Каймела) // Реакции и методы исследования органических соединений. – М., 1963. – Книга 12. – С.258-308
5. А.С. 482450 СССР. Способ получения 1,1-диалкил-3-метил-3-окси-7-йодпергидроиндолиний

йодидов / Цмур Ю.Ю., Иваник В.И. // Б.И. № 32, 1975.

6. А.С. 513031 СССР. Способ получения 1,1-диалкил-2-галогидметил-3а-оксипергидроиндолиний галогенидов / Цмур Ю.Ю., Иваник В.И. // Б.И. № 17, 1976.

7. Цмур Ю.Ю., Иваник В.И. Производные 3-оксипергидроиндола // АН СССР. – Всесоюзная конференция «Химия, биохимия и фармакология производных индола». Тезисы докладов. – Тбилиси, 1986. – С. 213.

8. Tsmour Yu.Yu. Synthesis and stereochemistry of 3a-oxyperhydroindole. X-th Symposium the chemistry of heterocyclic Compound. Košice (Czechoslovakia). – August 13-17. – 1990. – P. 175.

9. Цмур Ю.Ю., Кост А.Н., Иваник В.И. Стереохимия производных 3а-оксипергидроиндола // АН СССР. – Всесоюзная конференция «Химия, биохимия и фармакология производных индола». Тезисы докладов. – Тбилиси, 1991. – С. 47.

10. Цмур Ю.Ю. Насичені гетероцикли. Синтез діалкіл-2-галогенометил-3а-оксипергидроіндолиний

галогенідів // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Сер. «Хімія». – 1998. – Вип. 3. – С. 106-108.

11. Цмур Ю.Ю., Шило В.А. Непредельные третичные аминоспирты. II. Соединения с потенциально местноанестезирующими свойствами // Журн. орган. химии. – 1965. – № 1. – С. 1959-1963.

12. Цмур Ю.Ю., Минкер Эмил, Кобор Энее, Иваник В.И., Шершун В.Ю. Изучение фармакологической активности производных За-оксипергидроиндола // АН СССР. – II Всесоюзная конференция «Химия, биохимия и фармакология производных индола». Тезисы докладов. – Тбилиси, 1991. – С. 77-78.

13. Цмур Ю.Ю., Шершун В.Ю., Шершун О.І Дослідження токсичності і анестезуючих властивостей нових похідних новокаїну, анестезину, ефірів бензойної кислоти і ненасичених аліфатичних аміноспиртів // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія «Хімія». – 1997. – Вип. 2. – С.123-127.

14. Цмур Ю.Ю., Иваник В.И., Буянов В.Н., Жигачев В.Е. Антибактериальное действие производных За-оксипергидроиндола // АН СССР. – I Всесоюзная конференция «Химия, биохимия и фармакология производных индола». Тезисы докладов. – Тбилиси, 1986. – С. 213.

15. Цмур Ю.Ю., Дашкевич Б.М. Галохромные непредельные третичные спирты жирного ряда // Журн. орган. химии. – 1963. – т. 33. – С. 1357-1360.

16. Дашкевич Б.Н., Цмур Ю.Ю. Синтез третичных галохромных спиртов без бензольных ядер // Изв. высш. учеб. завед. Химия и хим. тех. – 1960. – т. III. – С. 754-757.

17. Дашкевич Б.Н., Цмур Ю.Ю., Шолом В.П. Синтез третичных спиртов, обладающих свойством галохроми // Укр. хим. журн. – 1961. – т. 27. – С. 479-480.

18. Gilman H. The conditions of receiving allylmagnesium bromide with high yeild // J. Am. Chem. Soc. – 1929. – V. 51. – P. 1577.

19. Норманн Г. Алкенилмагнийгалогениды // «Успехи в органической химии». – М., 1964. – т. 2. – С. 5-61.

20. Цмур Ю.Ю. Спектры поглощения кислотных растворов непредельных алифатических третичных спиртов // АН УССР: Киев. – 8-я Украинская конференция по органической химии, 1963. – С. 108.

21. Цмур Ю.Ю., Дашкевич Б.М. Непредельные третичные аминоспирты и их хлориды // Журн. орган. химии. – 1963. – т. 33. – С. 3630-3633.

22. Цмур Ю.Ю. Синтез і конфірмаційний аналіз 1-аліл-2-діалкіламіноциклогексанолів // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія «Хімія». – 1998. – Вип. 3. – С. 109-111.

23. А.С. 267639 СССР. Способ получения диалкиламинометил диаллил(аллил) карбинолов / Цмур Ю.Ю. // Б.И. № 13, 1970.

24. Цмур Ю.Ю. Ненасичені третинні спирти. Синтез і конформаційний аналіз 6-алкіламіно-4,5-диметил-(бензеніл)-4-гідрокси-1-гексен // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія «Хімія». – 2008. – Вип. 20. – С. 70-73.

25. Baltzly Ricard, Billinghamst Yohn W. On the reaction of Grignard reagents with β -tertiari aminoketones // J. organ. chem. – 1965. – V. 30. – P. 4330-4332.

26. Цмур Ю.Ю. Конденсация ацетона в окись мезитила и форон под влиянием броммагний-алкоголятов // Журн. прикл. химии. – 1961. – т. 34. – С. 1628-1630.

27. Станинец В.И., Шилов Е.А. Реакции присоединения с внутримолекулярным образованием цикла // Успехи химии. – 1971. – т. 40. – С. 491.

28. Цмур Ю.Ю., Геваза Ю.І., Станинец В.І. Насичені гетероцикли. II. Кінетика йодогетероциклізації 1-аліл-2-діалкіламіно-1-цикло-гексанолів // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія «Хімія». – 1999. – Вип. 4. – С. 110-115.

29. Цмур Ю.Ю., Шершун В.Ю. Насичені гетероцикли. X. Синтез, конформаційний аналіз та антимікробна дія похідних 4-піперидолу // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія «Хімія». – 2007. – Вип. 18. – С. 142-145.

30. Messegue Maurice. Des homes et des plantes. – Paris: Opera Mundi, 1970. – 543 p.

31. Государственная фармакопея. – М.: Химиздат, 1987.

32. Англ. пат. 963639.–1964. Способ получения новых производных пиперидина // РЖХимия, 1966, 19Н306 П.

33. А.С. 340168 СССР. Способ получения 1-фенил-(4,4-диарилбутил)-4-оксипипергиндолов, обладающих фармакологической активностью Бельгия Янсефармасетика // Б.И. № 17, 1972.

34. Пат. 3118907 США. 3-Substituted-3-pyrrolidinols / Wu Y.H., Feldkamp R.F., Gould W.A. // С.А.60, 1964, 9247.

35. Потапов В.М. Стереохимия. – М.: Мир, 1988. – 463с.

36. Цмур Ю.Ю. Насичені гетероцикли. VII. Похідні гідроксипіролідину // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія «Хімія». – 2001. – Вип. 6. – С. 177-179.

37. Цмур Ю.Ю. Насичені гетероцикли. IX. Похідні піролідину // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія «Хімія». – 2003. – Вип. 10. – С. 75-77.

38. Nagranjan K. Recent developments in the chemistry of perhydroindoles and perhydrocinolines // Proc. Indian. Acad. Sci. – 1984. – Vol. 93, № 6. – P. 1079-1097.

39. Памяти Алексея Николаевича Коста // Химия гетероцикл. соед. – 1980. – № 9. – С. 1155-1180.
40. Кирюшкина Г.В. Синтез и стереохимическое исследование некоторых бициклических азотсодержащих соединений // Автореф. дисс. канд. хим. наук. – МГУ, 1966. – 17 с.
41. Цмур Ю.Ю., Иваник В.И., Кост А.Н. Насыщенные гетероциклы. III. Стереохимия похідних 3а-оксипергідріндолу // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія «Хімія». – 1999. – Вип. 4. – С. 116-120.
42. Mathias P., Meres Subhaush A, Nerukar, Wolaszek E.I. Bisquaternary ammonium indolines and perhydroindoles in gonglionic blockade // J. Am. Chem. Soc. – 1967. – V. II. – P. 106-111.
43. Пат. 7122.019 Японія (СІ С07D.А61) 1-Methyl-3a(3,4-dimethoxyphenyl)-2,6-dioxo-octahydroindole / Oishi, Atsuro, Kugita // 1971, С.А. – v.75. – 76609z.
44. Mokotoff M. Azabicyclo chemistry. III. Reduction and concomitant hydrogenolysis of 1,1-methyl-1,7-methoxy-indole. Stereochemical assignment // J. Het. Chem. – 1973. – v. 10. – P. 1063.
45. Mokotoff M., Sprecher R.F. Azabicyclo chemistry. Synthesis and stereochemistry of 7 substituted cis-octahydroindoles prepared via a nitrenium intermediate // Tetrahedron. – 1974. – v. 30, № 16. – P. 2623-2626.
46. Цмур Ю.Ю. Насыщенные гетероциклы. V. Похідні гексагідріндолу // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія «Хімія». – 2000. – Вип. 5. – С. 100-102.
47. Цмур Ю.Ю. Насыщенные гетероциклы. Синтез 1,1-діалкіл-3-метил-3-окси-7-йодопергідріндоліній йодидів // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія «Хімія». – 1999. – Вип. 4. – С. 121-123.
48. Ахрем А.А., Кузьмицкий Б.Б., Ухова Л.И., Ускова Н.Ф. К фармакологии некоторых производных декагидрохинолина // ДАН СССР. – 1966. – т. 169, № 3. – С. 951-959.
49. А.С. 111935 СССР. Способ получения 1-формил- и 1-ацетилтетрагидрохинолинов как инсекто- и акарирепелентов “Кюзол” / Золотарев У.Х., Калькутская Т.В., Кост А.Н., Юдин Л.Г. // от 16.09.1957.
50. Унковский Б.В., Малина Ю.Ф., Бойко И.П., Соколова Т.Д., Зайцева М.Г. Синтез и пространственное строение стереоизомерных 1-метил-2-метил- и 1,2-диметил-4-этинил-4-оксидекахинолинов // Журн. орган. химии. – 1967. – т. 3. – С. 757-765.
51. Юдин Л.Г. Синтез и некоторые реакции тетрагидрохинолинов // Автореф. дисс. канд. хим. наук. – МГУ, 1959. – 11 с.
52. Omoto T. Syntheses of decahydroisoquinoline derivatives // J. Pharm. Soc. Japan. – 1960. – v. 80. – P. 132-137.
53. Цмур Ю.Ю. Насыщенные гетероциклы. VI. Синтез 2,2-діалкіл-3-галогенметил-4а-оксипергідрізохінолінній галогенідів // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія «Хімія». – 2000. – Вип. 5. – С. 103-106.
54. Цмур Ю. Творче життя. – Ужгород: ІВА, 2012. – 256 с.

UMSATURATED ALIPHATIC CARBINOLS (AMINOCARBINOLS) AND ITS HETEROCYCLES

Tsmour Yurie

The author examined the results of research on unsaturated aliphatic carbinols (aminocarbinols) with 2 and 3 unsaturated residues. Spectrophotometric analysis of the time stability of such alcohol solutions in acids of different types and concentrations created a possibility to solve several theoretical and applied chemistry problems.

The conformational condition of synthesized model unsaturated aminocarbinols is favorable for stereo-directed synthesis with high output results of different important derivative substances of saturated Nitrogen-containing heterocyclic compounds using the method of halogenheterocyclisation. The primary screening exposed valuable results concerning the correlation between chemical constitution and pharmacological and microbiological action of synthesized new derivative substances of saturated Nitrogen-containing heterocyclic compounds. Most of them are crystal products, which are soluble in water and alcohol.