Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 2, Issue 6, 2023 Traditional Medicine

YENIN ALDEGIDLARINING STEREOKIMYOSI: RENTGEN STRUKTURAVIY TAHLIL, YADRO-MAGNIT REZONANSI VA KVANT KIMYOVIY HISOBLAR NATIJALARI ASOSIDA

СТЕРЕОХИМИЯ ЕНИНОВЫХ АЛЬДЕГИДОВ: НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА, ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ

STEREOCHEMISTRY OF ENINE ALDEHYDES: BASED ON THE RESULTS OF X-RAY STRUCTURAL ANALYSIS, NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE AND QUANTUM CHEMICAL CALCULATIONS

Tohir Xasanboyevich Abdulloyev, *Tojikiston Milliy Fanlar Akademiyasi V.I.Nikitin nomidagi Kimyo instituti DIM*
Kimyo fanlari nomzodi, yetakchi ilmiy xodim

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol2.iss6.2023.246

Annotatsiya. *Ishda yenin dihidroksi-aldegidlarini sintez qilish sharoitlarini ishlab chiqish va ularning konformatsion barqarorligiga ta'sir qiluvchi omillarni aniqlash bo'yicha tadqiqot natijalari keltirilgan. Yenin dihidroksi-aldegidlarini olish uchun eng samarali oksidlovchi sifatida MnO_2 tanlandi. Asetilen, etilen bog'lari va karbonil guruhining tebranish chastotalarini har bir izomer uchun hisoblangan bog' uzunliklari va molekuladagi elektron zichligi taqsimlanishi bo'yicha kvant kimyoviy ma'lumotlar bilan taqqoslash shuni ko'rsatdiki, bog'larning tartibi pasayganda molekulalarning konformatsion erkinligi ortadi va bu valent tebranish chastotalarining yuqori chastotali sohalarga siljishiga olib keladi. O'rganilgan konformatsiyalar uchun elektron zichligining taqsimlanishi (Maliken zaryadlari) va konjugatsiya tizimiga jalb qilingan bog' uzunliklari hisoblandi. Natijada, uglerod-uglerod bog'larining tartibida o'zgarishlar aniqlangan.*

Kvant kimyoviy hisob-kitoblar natijalari asosida izomerik yenin dioksi-aldegidlarning IK va PMR spektrlaridagi yutilish chiziqlarini tasniflash mumkin bo'ldi. Tadqiqotlar Z-izomer dioksi-aldegidida konjugatsiya tizimining kompplanarligi buzilganligini ko'rsatdi. Aldegid protonining etilen bog'idagi yaqin proton bilan spin-spin o'zaro ta'sir konstantalaridagi (SSO'TK) farqlar yenin dioksi-aldegidlardagi kompplanarlik buzilishiga dalolat beradi.

Аннотация. В работе представлены результаты исследования, направленного на разработку условий синтеза ениновых дигидроксиальдегидов и установления факторов, ответственных за их конформационную устойчивость. Найден наиболее эффективный окислитель для получения ениновых дигидроксиальдегидов – MnO_2. Сопоставление частот колебаний ацетиленовой, этиленовой связей и карбонильной группы полученных для каждого из изомеров с учетом данных квантовохимических расчетов для длин соответствующих связей и распределения электронной плотности в молекулах изомеров показывают, что при уменьшении порядка связей появляется большая конформационная свобода молекул, и как следствие смешение частот валентных колебаний в высокую область. Для изученных конформаций рассчитано распределение электронной плотности (Маликеновы заряды) и длины связей, вовлеченных в сопряженную систему, в результате которых обнаружены изменения кратности углерод - углеродных связей.

Результаты исследований с использованием квантовохимических расчетов позволяет провести отнесение в ИК- и ПМР спектрах изомерных ениновых диоксиальдегидов и сделать вывод о нарушении компланарности сопряженной системы в Z-изомере диоксиальдегида. Так, различия КССВ альдегидного протона с близлежащим протоном этиленовой связи свидетельствует о нарушении компланарности сопряженной системы енинoновых диоксиальдегидов.

Annotation. *The study presents the research results aimed at developing conditions for synthesizing enyne dihydroxy aldehydes and identifying factors responsible for their conformational stability. The most effective oxidant for obtaining enyne dihydroxy aldehydes was found to be MnO_2. A comparison of the vibrational frequencies of acetylene, ethylene bonds, and the carbonyl group obtained for each of the isomers, considering quantum chemical calculations of the bond lengths and electron density distribution in the molecules, reveals that a decrease in bond order leads to greater conformational freedom of the molecules. Consequently, valence vibration frequencies are shifted to a higher region. For the studied conformations, the distribution of electron density (Mulliken charges) and the lengths of bonds involved in the conjugated system were calculated, uncovering changes in the multiplicity of carbon-carbon bonds.*

The results of the research using quantum chemical calculations allow for the assignment of IR and NMR spectra of the isomeric enynic dihydroxyaldehydes and the conclusion about the disruption of coplanarity in the conjugated system of the Z-isomer of the dihydroxyaldehyde. For instance, differences in the SSCC of the aldehyde proton with the nearby proton of the ethylene bond indicate a disruption of the coplanarity of the conjugated system in enynic dihydroxyaldehydes.

Kalit so‘zlar: *Yenin dioksi-aldegidlari, konjugatsiya tizimi, IK va PMR spektrlar, magnit anizotropiya, stereokimyo.*

Ключевые слова*: Ениновые диоксиальдегиды, сопряженная система, ИК- и ПМР спектры, магнитная анизотропия, стереохимия.*

Key words: *Enyne dihydroxyaldehydes, conjugated system, IR and PMR spectra, magnetic anisotropy, stereochemistry.*

Kirish. Bioorganik kimyoda biologik faol birikmalarni yo‘naltirilgan sintezini o‘rganishda muhim jihat sintez qilingan birikmalarning stereokimyosidir. Shuni ta’kidlash joizki, struktura va biologik faollik o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlikni aniqlashda, ko‘pincha ko‘rib chiqilayotgan strukturalarning lokal molekulyar xususiyatlaridan foydalaniladi. Odatda, struktura rejalashtirish jarayonida molekulaning struktur o‘xshashligi, uning alohida elementlari hamda molekuladagi ma’lum fragmentlarning mavjudligi hisobga olinadi [1-3].

Ushbu tadqiqotda stereokimyosi o‘rganilgan asetilen tutuvchi birikmalar o‘ziga xos kimyoviy xususiyatlarga ega bo‘lib, bu asosan uchlamchi bog‘ning tuzilishi bilan belgilanadi. Asetilen birikmalari, xususan, reaktsion qobiliyati to‘yingan uglevodorodlardan farq qiladigan geterotsikllar hosil qiluvchi reaktsiyalarda keng qo‘llaniladi [4-7].

Uchlamchi bog‘ bilan chegaralangan tor maydonda π-elektronlarning to‘planishi natijasida elektron zichligi ortadi va buning natijasida asetilen bog‘i asetilen hosilalarida ichki molekulyar vodorod bog‘ini hosil qilish uchun donor sifatida xizmat qiladi [8-11]. Shunga o‘xshash π-elektronlarning aromatik halqada ishtirok etuvchi ichki molekulyar o‘zaro ta’sirlari mualliflar [12] tomonidana qayd etilgan. Asetilen bog‘i platina va boshqa oraliq metallar bilan π-komplekslar hosil qilishga moyil [13].

Bizning tadqiqotimizda «Karbatin» [14] preparatining biotransformatsiyasi jarayonida inson oshqozoni muhitini modellashtiruvchi kislotali muhitda reaksiya Kucherov reaksiyasiga bo‘ysunmasligi va dioksolanlar hosil bo‘lishi yo‘nalishida kechishi ko‘rsatib berilgan. Ushbu reaksiyaning o‘ziga xosligi o‘tish bosqichida karboksil guruh protoni va asetilen bog‘ining π-elektron buluti o‘rtasidagi ichki molekulyar vodorod bog‘ining hosil bo‘lishi bilan izohlanadi. Ushbu ma’lumotlar biologik faol birikmalar tarkibiga kiruvchi asetilen guruhining kimyoviy reaksiyalarning yo‘nalishi va asetilen tutuvchi birikmalarning stereokimyosiga qanchalik ta’sir ko‘rsatishini ko‘rsatadi.

Bundan tashqari, mualliflar [15] avval adabiyotda qayd etilmagan alkiltioasetilen glikol'larini sintez qilish usullari keltirishgan. Ushbu usullar alkiltioasetilen spirtlarini alifatik ketonlar bilan Favorsk reaksiyasi sharoitida, absolut dietil efiri muhitida kondensatsiyalash orqali amalga oshirildi. Natijada alkiltioasetilen glikol'larining bir qator vakillari olindi. O'tkazilgan tadqiqotlarning ishonchliligi, ularni qayta Favorsk reaksiyasi sharoitida dastlabki mahsulotlar – alkiltioasetilen spirti va ketonlarga ajratish orqali tasdiqlandi.

Mualliflar [16] yenin spirtlari va glitserinlarni sintez qilish va ular bilan bog'liq kimyoviy o'zgarishlar, xususan, epoksid halqasini ichki molekulyar qayta guruhlanish orqali ochish jarayonlari haqida ma'lumotlar berishgan. Kvant kimyoviy hisoblar natijasi shuni ko'rsatdiki, dastlabki 3-etinil-1,2-epoksipropan molekulasida oksiran halqasiga yaqin bo'lgan metilen protonlari elektron zichligi yetishmasligiga ega. Ushbu parametr bo'yicha metilen protonlari terminal asetilen protoni bilan taqqoslanadi. Metilen protonlari va oksiran halqasi kislorodi o'rtasida ichki molekulyar vodorod bog'ining hosil bo'lishi ehtimoli, 3-etinil-1,2-epoksipropanning ichki molekulyar qayta guruhlanishi va Z- hamda E-izomerli enin spirtlari hosil bo'lishini belgilovchi omillardan biridir.

Farmakologik skrining jarayonida olingan yenin gidroksihosilalarining geometrik izomerlari tadqiq qilinar ekan, E-izomerning o't haydovchi faolligi Z-izomerdagiga nisbatan yuqoriligi aniqlangan [17, 18]. Bizning fikrimizcha, biologik faollikdagi farqlardan biri Z-izomerdagi ichki molekulyar vodorod bog'ining (IMVB) mavjudligi bilan bog'liq bo'lib, bunda -OH guruhi protoni va asetilen bog'ining π-elektron buluti o'zaro ta'sir qiladi.

Yenin triollarining farmakologik faolligi va stereokimyosi bo'yicha olingan ma'lumotlar, yenin triollardan organik birikmalarning yangi sinflarini olishga yo'naltirilgan tadqiqotlarni boshlashga turtki bo'ldi. Ushbu tanlov yenin triollar molekulalarida oksimetilen guruhi mavjudligi bilan belgilanadi, bu esa ma'lum sharoitlarda oksidlanishga uchrashi mumkin.

Natijalar va ularning muhokamasi. Mazkur hisobotda yenin digidroksi aldegidlarini sintez qilish sharoitlarini ishlab chiqish va ularning konformatsion barqarorligiga ta'sir etuvchi omillarni aniqlash bo'yicha o'tkazilgan tadqiqot natijalari keltirilgan.

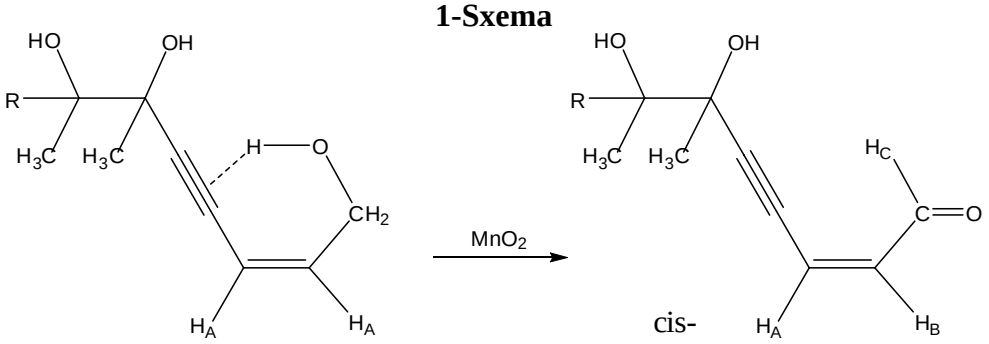
Adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatdiki, yuqori darajada konyugirlangan tizimlarning oksidlanishi ma'lum qiyinchiliklarga duch keladi. Xususan, kuchli oksidlovchilar, masalan, $KMnO_4$, $K_2Cr_2O_7$ va boshqalardan foydalanish, molekuladagi ko'p bog'larni o'z ichiga olgan istalmagan va nazorat qilib bo'lmaydigan oksidlanish jarayonlariga olib keladi. Yumshoqroq oksidlovchilar (faol nikel peroksidi, vodorod peroksidi, xrom-piridin kompleksi, xrom angidridi sulfat kislotada) qo'llanganda esa sezilarli darajada smolalanish kuzatiladi.

Keyingi eksperimentlar shuni ko'rsatdiki, yenin digidroksi aldegidlarini olish uchun eng samarali oksidlovchi faollashtirilgan marganets dioksidi (MnO_2) hisoblanadi.

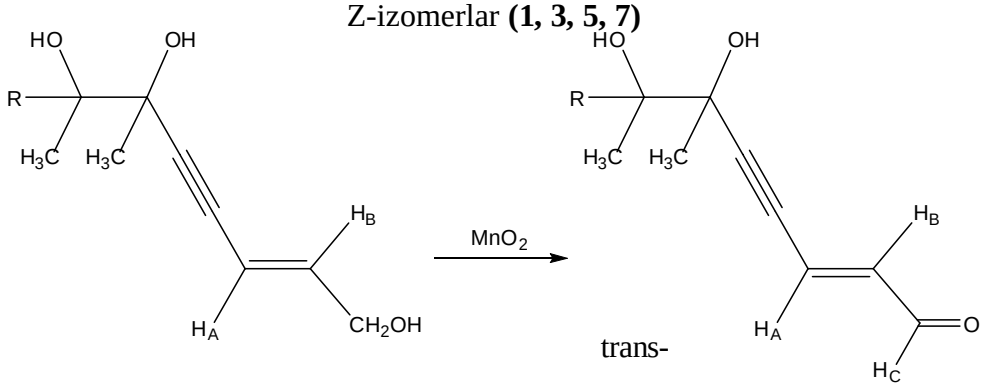
Triollarning marganets dioksidi bilan oksidlanishi quruq efir yoki benzol muhitida, 40°C haroratda va MnO_2 ning 5 karra ortiqcha miqdori bilan aralashtirilgan holda amalga oshirildi. Reaksiyaning boshlanishi, benzol:etil spirti (9:1) sistemada, kremniy gelida yupqa qatlamli xromatogrammada dog' paydo bo'lishi bilan 30-40 daqiqa ichida qayd etildi. Reaksiya 5 soat davomida yakunlandi va bu jarayonda smolalanish yoki boshqa nojo'ya jarayonlar kuzatilmadi.

Quyida sintez qilingan dioksi-aldegidlarning struktura formulasi va ularning sintezining prinsipial sxemasi keltirilgan.

1-Sxema



Z-izomerlar **(1, 3, 5, 7)**



E-izomerlar **(2, 4, 6, 8)**

Bu yerda: R = CH_3 **(1, 2);** R = C_2H_5 **(3 ,4);** R = C_3H_7 **(5, 6)**; R = C_4H_9 **(7, 8);**

Olingan yenin dioksi-aldegidlari quyuq sariq rangli yopishqoq suyuqlikdir. Sintez qilingan birikmalarning unumi 53-75% oralig‘ida bo‘lib, ularning tarkibi va tuzilishi element tahlili, IQ (infraqizil) va PMR (proton-magnit rezonans) spektrlari yordamida tasdiqlangan.

Shuningdek, mualluflar [19] ishida stereoizomerik va tautomerik shakllarning fazoviy va elektron tuzilishi hamda jarayonlarning energetikasi bo‘yicha hisoblash modellashtirish muvaffaqiyatli amalga oshirilgani ta’kidlanadi. Ushbu tadqiqot N-(tio)fosforil(tio)benzamidlar bilan bog‘liq bo‘lib, PMR tajriba natijalariga mos kelish jihatidan o‘rganilgan.

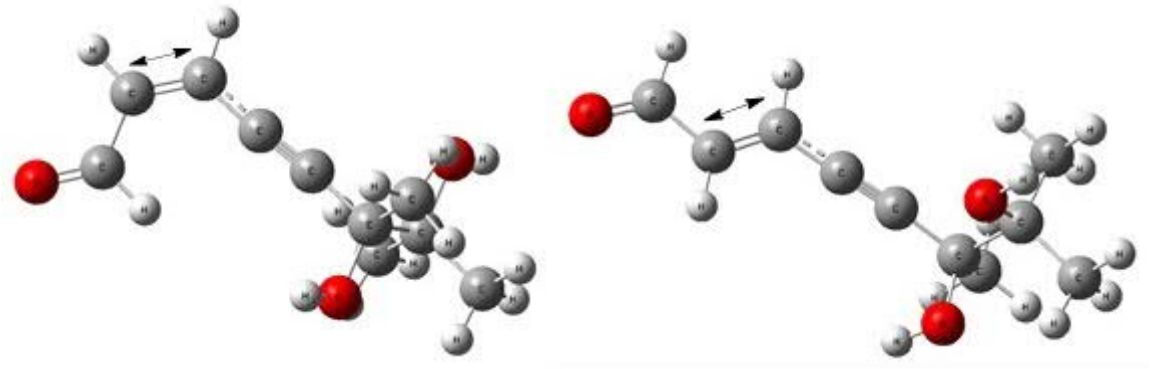
Olimlarning [20, 21] ishlarida esa molekulyar tuzilish, geometrik parametrlar, atomlardagi zaryadlar hisob-kitobi va 4-xlormetil-1,3-dioksolanlarning tebranish spektrlari kvant kimyoviy jihatdan o‘rganilgan. Ushbu tadqiqotlar eksperimental ma’lumotlar bilan mos kelishi, shuningdek, triazol hosilalari tuzilishining molekulalararo vodorod bog‘lanishining (MAVB) hosil bo‘lish samaradorligiga ta’siri o‘rganilgan.

IK-spektrda asetilen, etilen bog‘lari va karbonil guruhiga xos bo‘lgan yutilish chiziqlari sohasida Z- va E-konfiguratsiyaga ega dioksi-aldegidlar uchun farqlar kuzatildi. Yenin dioksi-aldegid izomerlarining IK-spektrlaridagi kuzatilgan farqlarning asosiy sabablaridan biri aldegid guruhining ta’siri ostida bog‘langan tizimning o‘zgarishlaridir. Natijada elektron zichligining qayta taqsimlanishi, ko‘p bog‘lar tartibining o‘zgarishi va komplanar bog‘langan tizimning buzilishi ehtimol qilinadi.

Yenin dioksi-aldegidlardagi strukturaviy o‘zgarishlarning xususiyatlarini aniqlash uchun IK-spektrlarning tahlili o‘tkazildi. Ushbu tahlil har bir izomer uchun asetilen, etilen bog‘lari va karbonil guruhining tebranish chastotalarini kvant kimyoviy hisob-kitoblar yordamida bog‘larning uzunliklari va molekuladagi elektron zichligi taqsimlanishi bilan taqqoslash orqali amalga oshirildi.

Bog‘lar tartibining pasayishi molekulalarning konformatsion erkinligini oshiradi va natijada valent tebranish chastotalarining yuqori sohalarga siljishiga olib keladi.

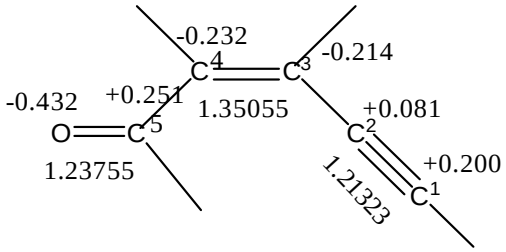
1-rasmda Z- va E-izomerlarga (**1** va **2**) tegishli bo‘lgan dioksi-aldegidlarning minimal energiyaga ega konformatsiyalari molekulyar modellar shaklida keltirilgan. Ushbu modellar karbonil guruhining har ikkala izomerdagi elektron ortiqchaligi mavjud bo‘lgan etilen va asetilen guruhlaridan uzoqda joylashganligini ko‘rsatadi.



Z –izomer (**1**) E –izomer (**2**)

1-rasm. Dioksi-aldegid izomerlarining minimal energiyaga mos keladigan molekulyar modellar konformatsiyalari.

Yuqorida keltirilgan konformatsiyalar uchun konjugatsiya tizimiga jalb etilgan bog‘larning uzunliklari va elektron zichligining taqsimoti (Maliken zaryadlari) hisoblab chiqilgan [22, 23].



Z-izomer E-izomer

2-rasm. Molekulalarning konjugatsiya tizimiga jalb etilgan strukturaviy fragmentidagi elektron zichligining taqsimoti va bog‘ uzunliklari (Å).

Uglerod-uglerod bog‘lari uzunliklarini, konjugatsiyaga ega bo‘lmagan strukturaviy fragmentlarga xos bo‘lgan qiymatlar bilan (C≡C – 1.21 Å, C=C – 1.34 Å va C=O – 1.22 Å) taqqoslashda yenin dioksi-aldegid izomerlarida bog‘ uzunliklarida ma’lum bir farqlar kuzatildi. Shuningdek, asetilen va etilen guruhlarining C-2 va C-3 uglerod atomlarini bog‘lovchi "ko‘chib yuruvchi" yarimtartibli bog‘ paydo bo‘lishi qayd etildi.

Uglerod-uglerod bog‘lari tartibining o‘zgarishi aniqlanganligi sababli, IK-spektrdagi tebranish chastotalarini bog‘ uzunliklarining hisoblangan qiymatlari bilan korrelyatsiya qilish maqsadga muvofiq bo‘ldi. Izolyatsiyalangan asetilen bog‘ining uzunligi 1.21 Å ekanligini hisobga olgan holda, C≡C valent bog‘ining yuqori chastotali tebranishlari (2150-2200 sm^{-1}) E-izomerga (bog‘ uzunligi 1.21323 Å), 2315-2345 sm^{-1} dagi valent tebranishlar esa Z-izomerga (bog‘ uzunligi 1.21304 Å) tegishli ekanligini taxmin qilish mumkin.

Hisoblangan etilen bog‘lari uzunliklari Z- va E-izomerlar uchun (1.35055 Å (Z) va 1.34895 Å (E)) izolyatsiyalangan etilen bog‘ining uzunligi (1.34 Å) bilan solishtirganda ancha yuqoridir.

Tebranish chastotalarining bog‘ uzunligiga bog‘liqligi tamoyiliga muvofiq holda va 2-rasmda keltirilgan izomerlar etilen bog‘lari uchun hisoblangan ma’lumotlarni inobatga olgan holda, yuqori chastotali yutilish chizig‘i (935-950 sm^{-1}) Z-izomerga (bog‘ uzunligi 1.35055 Å), past chastotali yutilish chizig‘i (725-740 sm^{-1}) esa E-izomerning (bog‘ uzunligi 1.34895 Å) valent bog‘ tebranishlariga tegishli ekanligini taxmin qilish mumkin.

Bog‘ uzunligi oshishi bilan valent tebranishlarning spektrning yuqori chastotali qismiga siljish tendensiyasi kompyuterda hisoblangan IQ-spektrlar natijalari bilan tasdiqlanadi. Hisob-kitoblarga ko‘ra, Z-izomerning etilen protonlarining simmetrik valent tebranishlari uchun cho‘qqilar yuqori chastotali sohada (888 sm^{-1}) kutiladi, E-izomer uchun esa past chastotali sohada (828 sm^{-1}) kuzatiladi.

Dioksi-aldegid izomerlarining karbonil guruhi etilen va asetilen bog‘larining π-elektron buluti bilan konjugatsiyaga kirishganida C=O bog‘ining uzunligini turlicha darajada o‘zgartiradi. Bu, oldin ko‘rib chiqilgan holatlar kabi, IQ-spektrlaridagi yutilish chiziqlarini aniqlash va tasniflash imkonini beradi.

Izolyatsiyalangan karbonil guruhining bog‘ uzunligi (1.22 Å) bilan tadqiq qilinayotgan birikmalar karbonil guruhining hisoblangan bog‘ uzunliklarini taqqoslash natijasida, 1670 sm^{-1} chastotadagi yutilish chizig‘i E-izomerning karbonil guruhi deformatsion tebranishlariga (bog‘ uzunligi 1.2375 Å), 1630 sm^{-1} chastotadagi yutilish chizig‘i esa Z-izomerning karbonil guruhi tebranishlariga (bog‘ uzunligi 1.2351 Å) mos kelishini xulosa qilish mumkin. O-H guruhining valent tebranishlari ikkala izomer uchun ham 3380-3400 sm^{-1} oralig‘ida keng yutilish chizig‘i ko‘rinishida namoyon bo‘ladi.

Z- va E-izomerlarning dihidroksi-aldegid molekulalari stereokimyosi bo‘yicha qo‘shimcha ma’lumotlar PMR spektrlarini tahlil qilish orqali olindi. Z- va E-dihidroksi-aldegidlarning konfiguratsiyalari, avvalgi tadqiqotlarda tasvirlangan boshlang‘ich triollarda kuzatilgan qiymatlarga yaqin bo‘lgan juftlashgan protonlarning spin-spin o‘zaro ta’sir konstantasi (SSO`TK) asosida belgilandi [24, 25].

Aldegidlar hosil bo‘lganini tasdiqlovchi dalil sifatida PMR spektrlarida 9.46 m.u. (E-izomer) va 10.0 m.u. (Z-izomer) sohalarida signal paydo bo‘lishi keltiriladi. 2-rasmda ko‘rsatilgan hisoblangan molekulyar modellarga asoslanib, Z-izomerning aldegid protoni asetilen bog‘ining markazidan 2,85842 Å masofada joylashgani va asetilen bog‘ining magnit anizotropik xususiyatlari tufayli desekranlanish zonasiga tushishini ko‘rish mumkin. Ushbu holat aldegid protonining signalini zaifroq maydon tomon siljishiga olib kelishi kerak.

PMR spektrlarida kuzatilgan Z- va E-izomerlarning aldegid protonlari kimyoviy siljishlaridagi sezilarli farq asetilen bog‘ining magnit anizotropiyasi ($\Delta\chi$) uchun yangi, mustaqil hisoblash usulini taklif qilishda foydalanildi.

Mak-Konnell tenglamasidan [26] foydalanib, kichik o‘zgartirishlar orqali quyidagi bog‘lanishni olish mumkin:

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

Karplus tenglamasi [27] yordamida hisoblangan mumkin bo‘lgan burchakli siljish 28° ni tashkil etadi. Δδ Z- va E-izomerlarning aldegid protonlari kimyoviy siljishlaridagi farqqa mos keladi. Ushbu holatda $H_C{}^1$ protoni E-izomerida asetilen bog‘ining anizotropik ta’siriga duchor bo‘lmaydi, chunki u asetilen bog‘idan 5,4 Å masofada joylashgan (2-rasm).

(1)-tenglamaga kiruvchi R parametri kvant kimyoviy hisob-kitoblar va Z-izomerning burchak va atomlararo masofalar bo‘yicha grafik tasviridan olingan.

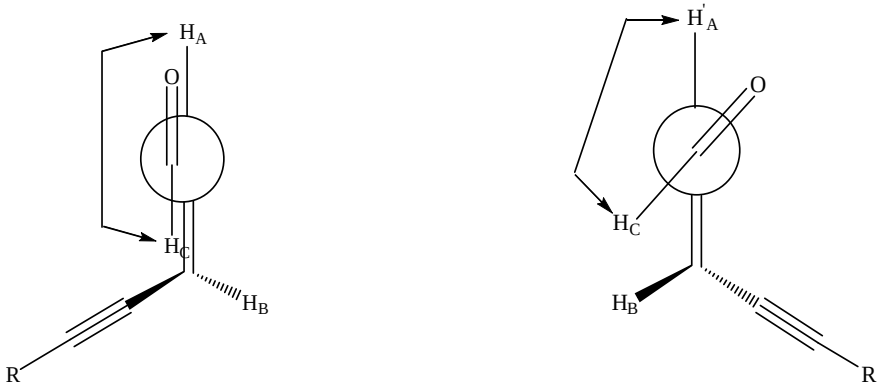
Olingan asetilen bog‘ining magnit anizotropiyasi qiymati $\Delta\chi = 3{,}6 \times 10^{-5}$ sm^3/mol bo‘lib, adabiyotlarda keltirilgan qiymatlar bilan yaxshi mos keladi. Yenin birikmalarida asetilen bog‘ining magnit anizotropiyasi qiymatlaridagi kichik farq π-elektronlarning asetilen bog‘i bilan etilen va karbonil guruhlarning π-elektronlari o‘rtasidagi konjugatsiyaga jalb etilganligi bilan izohlanadi.

Konyugatsiya tizimi minimal energiyaga faqat barcha strukturaviy elementlari bitta tekislikda joylashgan holatda ega bo‘ladi. Bunday kompplanar holat 2-rasmda ko‘rsatilgan bo‘lib, u Z- va E-izomerlar uchun aldegid protonining etilen bog‘idagi yaqin proton bilan bir xil spin-spin o‘zaro ta’sir konstantalari (SSO`TK) kutilishini ko‘rsatadi.

Biroq, PMR spektrlarida Z-izomer uchun SSO`TK (J_(H_c, H_A) = 8,0 Gts) E-izomer uchun mos SSO`TK (J_(H_c', H_A') = 6,6 Gts) dan yuqoriroq ekanligi qayd etilgan. Bunday farq faqat konjugatsiya tizimining kompplanarligi buzilgan holatdagina yuzaga keladi. Bu holat E-izomerda

sterik o‘zaro ta’sir natijasida yuzaga keladi, bunda aldegid protonu C-3 uglerodida joylashgan etilen protonu bilan yaqinlashadi (2-rasm).

3-rasmda dioksi-aldegidlarning Nyumen proyeksiyalari, karbonil uglerodi va etilen guruhi orasidagi bog‘ atrofida aylanish natijasida olingan. Ushbu proyeksiyalar aldegid protonining etilen bog‘idagi yaqin proton bilan SSO`TK qiymatlaridagi kuzatilgan farqlarni izohlashga yordam beradi.



Z-изомер E-изомер

Rasm 3. Karbonil uglerodi va etilen guruhini bog‘lovchi bog‘ atrofida aylanish orqali olingan dioksi-aldegidlarning Nyumen proyeksiyalari.

Kvant kimyoviy hisob-kitoblar yordamida o‘tkazilgan tadqiqotlar izomerik yenin dioksi-aldegidlarning IQ- va PMR spektrlaridagi yutilish chiziqlarini tasniflash imkonini berdi. Ushbu tahlillar Z-izomer dioksi-aldegidida konjugatsiya tizimining kompplanarligi buzilganligini aniqlashga imkon berdi.

Xulosa. Taqdim etilgan sxemada yuqori darajada konjugatsiyalangan tizimning stereokimyoviy xususiyatlarini o‘rganish bo‘yicha kompleks tadqiqot natijalari ko‘rsatilgan. Ushbu tizim etilen, asetilen bog‘lari va karbonil guruhining π-elektronlarini o‘z ichiga oladi. Kvant kimyoviy hisob-kitoblar asosida dioksi-aldegid molekulalaridagi atomlararo masofalar uzunliklari aniqlandi. Ushbu ma’lumotlar Z- va E-izomerlar uchun IK-spektorlardagi yutilish chiziqlarini tasniflash hamda asetilen bog‘ining magnit anizotropiyasini ($\Delta\chi$) hisoblash uchun ishlatildi. Aldegid protoni va etilen bog‘ining yaqin protoni o‘rtasidagi spin-spin o‘zaro ta’sir (SSO'T) farqlari, yenin dioksi-aldegidlaridagi konjugatsiya tizimining kompplanarligi buzilganligini ko‘rsatadi.

Eksperimental qism. Sintez qilingan birikmalarning tozaligi yupqa qatlamli xromatografiya yordamida tekshirildi. Xromatografiya kremniy gelida, gips bilan mustahkamlangan holda (25 g kremniy geli, 13 g gips) benzol:etanol (9:1) tizimida amalga oshirildi. Xromatogrammalar yod bug‘lari yordamida aniqlangan.

IQ-spektrlar “Perkin–Elmer Spectrum–65” spektrofotometrida 400–4000 sm^{-1} oralig‘ida yozib olindi. PMR spektrlar “Bruker AM–300” spektrometrida, erituvchi sifatida $CDCl_3$, ichki standart sifatida esa TMS (tetrametilsilan) qo‘llanilib, olingan.

Element tahlili “Perkin–Elmer–2400” analizatorida bajarildi.

Suyuqlanish harorati “Boethius” asbobida, harorat gradiyenti 4°C/min bo‘lgan sharoitda o‘lchandi.

Geometrik izomerlar - yenin dioksi-aldegidlarning sintezi (1-8): Umumiy usul

0,08 mol birlamchi-dipertik yenin trioli 100 ml efir (yoki benzol) eritmasida aralashtirilib, 60 g faollashtirilgan marganets dioksidi (MnO_2) qo‘shildi. Aralashma 40°C haroratda 5 soat davomida aralashtirildi. Ayrim hollarda reaksiya to‘liq yakunlanishi uchun reaktsion massa 70°C haroratda 1 soat davomida ushlab turildi. Oksidlanish reaktsiyasi, yupqa qatlamli xromatografiyada xos dog‘ paydo bo‘lishi orqali kuzatib borildi.

Reaksiya tugagach, cho‘kma ko‘p marotaba efir bilan yuvilib ajratildi. Efirli eritma magniy sulfat yordamida quritildi. Efirni uchirib yuborgandan so‘ng, qolgan modda vakuumda distillatsiya qilindi.

a) Z-6,7-digidroksi-6,7-dimetil-2-nonen-4-in-al (3) sintezi

15,84 g (0,08 mol) Z-6,7-dimetil-2-nonen-4-in-1,6,7-triol 100 ml efir eritmasida aralashtirilgan holda, unga 60 g faollashtirilgan marganets dioksidi (MnO_2) asta-sekin qo‘shildi. Aralashma 40°C haroratda 5 soat davomida aralashtirildi. Oksidlanish jarayoni yupqa qatlamli xromatografiya yordamida, benzol:etanol (9:1) tizimida kuzatib borildi.

Yenin triolining xromatografik plastinkadagi dog‘i to‘liq yo‘qolgach, aralashtirish to‘xtatildi. Reaksiya massasi xona haroratiga qadar sovutilib, cho‘kma ajratildi va ko‘p marta efir bilan yuvildi. Efirli yuvindilar magniy sulfat bilan quritildi. Efirni bug‘latib yuborgandan so‘ng qolgan modda vakuumda distillatsiya qilindi.

Natijada 10,35 g (66% chiqish) Z-6,7-digidroksi-6,7-dimetil-2-nonen-4-in-al (3) olindi.

Qaynash harorati: 150–152°C (1 mm simob ustuni bosimi ostida).

n_D^{50}: 1,5239

R_f: 0,36

Topilgan tarkib (%):

C: 67,42

H: 7,98

Hisoblangan tarkib (%):

C: 67,35

H: 8,16

b) E-6,7-digidroksi-6,7-dimetil-2-nonen-4-in-al (4) sintezi

Yuqorida keltirilgan uslubga muvofiq, 9,9 g (0,05 mol) E-6,7-dimetil-2-nonen-4-in-1,6,7-triol, 60 ml efir eritmasida aralashtirilib, unga 36 g faollashtirilgan marganets dioksidi (MnO_2) qo‘shildi. Natijada 6,76 g (69% chiqish) E-6,7-digidroksi-6,7-dimetil-2-nonen-4-in-al (4) olindi.

Qaynash harorati: 154–156°C (1 mm simob ustuni bosimi ostida).

n_D^{50}: 1,5253

Rf: 0,31

Topilgan tarkib (%):

C: 67,38

H: 8,11

Hisoblangan tarkib (%):

C: 67,35

H: 8,16

Введение

Для биоорганической химии при постановке исследований по направленному синтезу биологически активных соединений важным аспектом является стереохимия синтезированных соединений. Необходимо отметить, что при построении взаимосвязи между структурой и биологической активностью, часто используют локальные молекулярные характеристики рассматриваемых структур. Так большинство случаев планирования структуры включает в себя структурное сходство молекулы, ее изолированных элементов, наличие определенных фрагментов молекулы [1-3].

Ацетилен содержащие соединения, исследованию стереохимии которых посвящена данная работа, обладают уникальными химическими свойствами, что в значительной мере обусловлено строением тройной связи. Ацетиленовые соединения широко вовлекаются в реакции, приводящие, в частности к гетероциклам, отличающиеся по реакционной способности от непредельных сопряжённых углеводородов [4-7].

Благодаря концентрации π-электронов в узком пространстве, ограниченном ацетиленовой связью, создается избыток электронной плотности и вследствие этого

ацетиленовая связь, выступает в качестве донора для образования внутримолекулярной водородной связи в ацетиленовых производных [8-11]. Аналогичные внутримолекулярные взаимодействия с участием π-электронов ароматического кольца отмечены в работе [12]. Ацетиленовая связь имеет склонность к образованию π-комплексов с платиной и другими переходными металлами [13].

В нашей работе [14] показано, что в процессе биотрансформации лекарственного средства «Карбатин» в кислой среде, моделирующей среду желудка человека, направление реакции не подчиняется реакции Кучерова, а протекает в сторону образования диоксоланов. Такая особенность реакции обусловлена образованием на переходной стадии внутримолекулярной водородной связи между протоном карбоксильной группы и π-электронным облаком ацетиленовой связи. Представленные данные показывают уровень того, насколько ацетиленовая группа, входящая в состав биологически активных соединений, может влиять на направление химических реакций ацетилен содержащих соединений и их стереохимию.

Кроме того, в работе [15] приведены способы синтеза ранее неизвестных в литературе алкилтиоацетиленовых гликолей путем конденсации алкилтиоацетиленовых спиртов с алифатическими кетонами в условиях реакции Фаворского в среде абсолютного диэтилового эфира и получены ряд представителей алкилтиоацетиленовых гликолей. Достоверность проведенных исследований доказано путем расщепления их на исходные продукты – алкилтиоацетиленовый спирт и кетоны в условиях обратной реакции Фаворского.

В работе [16] сообщалось о синтезе ениновых спиртов и глицеринов, и связанных с этим комплексом химических превращений, включающих раскрытие эпоксидного кольца посредством внутримолекулярной перегруппировки. Проведенный квантовохимический расчет распределения электронной плотности в молекуле исходного 3-этинил-1,2-эпоксипропана показал, что близлежащие к оксирановому циклу метиленовые протоны имеют дефицит электронной плотности. По этому параметру метиленовые протоны сравнимы с терминальным ацетиленовым протоном. Возможность образования внутримолекулярной водородной связи между метиленовыми протонами и кислородом оксиранового цикла является одним из факторов, определяющих внутримолекулярную перегруппировку 3-этинил-1,2-эпоксипропана с образованием Z- и E-изомеров енинового спирта.

При фармакологическом скрининге полученных геометрических изомеров ениновых гидроксипроизводных было выявлено, что желчегонная активность E-изомера превышает активность Z-изомера [17, 18]. Одной из причин различия в биологической активности на наш взгляд связано с наличием в Z-изомере внутримолекулярной водородной связи (ВВС), включающей протон ОН группы и π-электронное облако ацетиленовой связи.

Полученные данные по фармакологической активности и стереохимии ениновых триолов, стимулировали начало исследований по переходу от ениновых триолов к новым классам органических соединений.

Выбор в данном случае определен тем, что в молекулах ениновых триолов имеется оксиметиленовая группа, способная в определенных условиях подвергаться окислению.

Результаты и обсуждение

В настоящем сообщении представлены результаты исследования, направленного на разработку условий синтеза ениновых дигидроксиальдегидов и установления факторов, ответственных за их конформационную устойчивость.

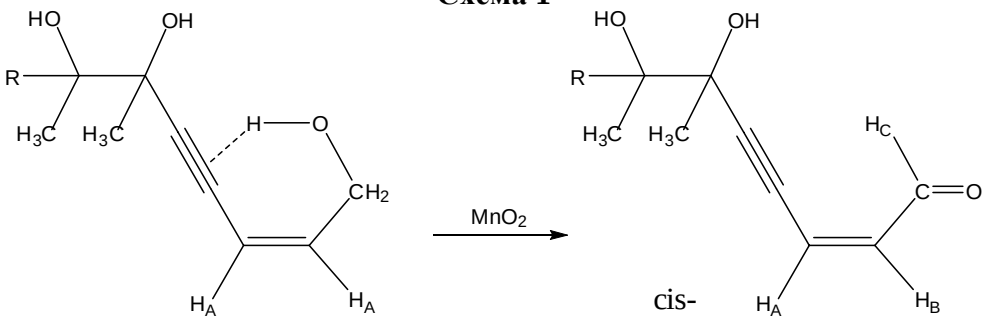
Анализ литературных данных показал, что окисление высоко сопряжённых систем связан с определенными трудностями. В частности, применение сильных окислителей таких как $KMnO_4$, $K_2Cr_2O_7$ и др. приводит к появлению нежелательных и не контролируемых окислительных процессов, затрагивающих кратные связи молекулы. При использовании более мягких окислителей (активная перекись никеля, перекись водорода, хромово-пиридиновый

комплекс, хромовый ангидрид в серной кислоте) приводит к заметному осмолению. Последующие эксперименты показали, что наиболее эффективным окислителем для получения ениновых дигидроксиальдегидов, является активированная двуокись марганца – MnO_2.

Окисления триолов двуокисью марганца проводили в среде сухого эфира или бензола при температуре 40^0 С при перемешивании с 5 кратным избытком MnO_2. Начало реакции отмечено через 30-40 мин. по появлению пятна на тонкослойной хроматограмме на силикагели, в системе бензол: этиловый спирт (9:1). Реакция завершается в течение 5 часов, в процессе которой не отмечено осмоления или других побочных процессов.

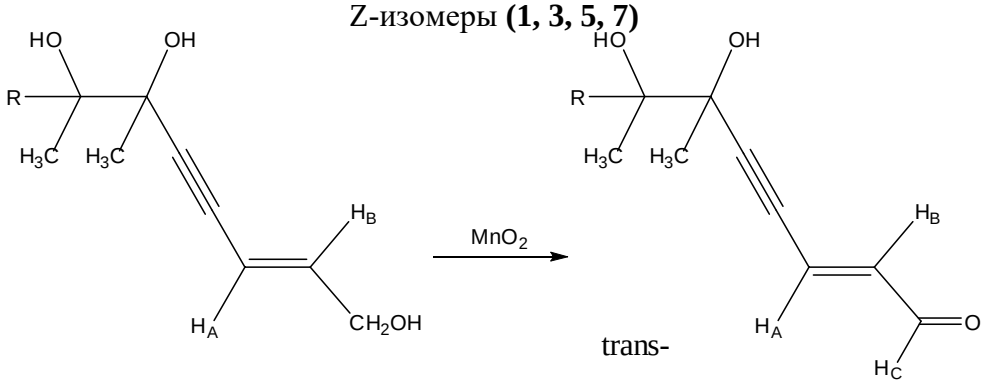
Ниже представлена структурная формула синтезированных диоксиальдегидов и принципиальная схема их синтеза.

Схема 1



cis-

Z-изомеры **(1, 3, 5, 7)**



trans-

E-изомеры **(2, 4, 6, 8)**

где: R = CH_3 **(1, 2);** R = C_2H_5 **(3 ,4);** R = C_3H_7 **(5, 6)**; R = C_4H_9 **(7, 8);**

Полученные ениновые диоксиальдегиды представляют собой вязкие жидкости темно-желтого цвета. Выход синтезированных соединений находится в пределах 53-75 %, их состав и строение доказаны элементным анализом, ИК- и ПМР спектрами.

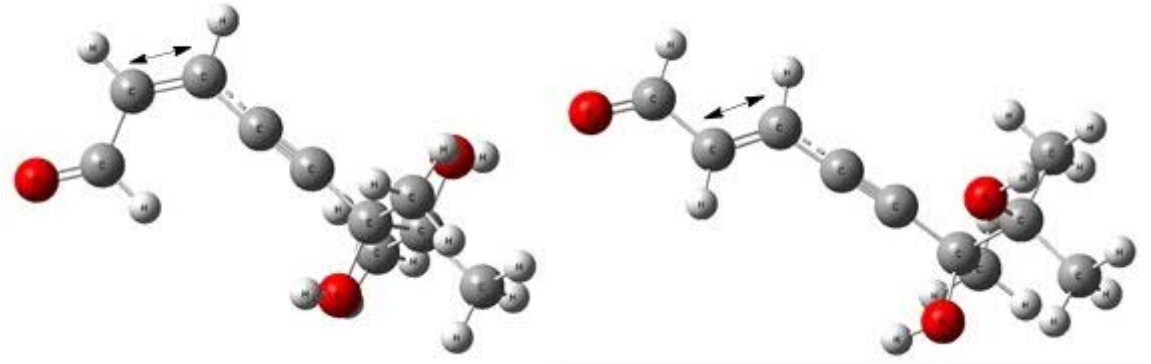
Так, необходимо отметить, что в работе [19] предпринята успешная попытка расчетного моделирования пространственной и электронной структур стереоизомерных и таутомерных форм, а также энергетики происходящих процессов в родственных N-(тио)фосфорил(тио)бензамидах, с точки зрения соответствия результатам эксперимента ЯМР. В работах [20, 21] проведена квантово-химическое изучение молекулярной структуры, геометрических параметров, расчета зарядов на атомах и колебательных спектров 4-хлорметил-1,3-диоксолана и их соответствия с экспериментальными данными, а также влияние структуры молекул производных триазола на эффективность образования межмолекулярной водородной связи (МВС).

В ИК-спектре в области полос поглощения характерных для ацетиленовой, этиленовой связей и карбонильной группы отмечено различие для диоксиальдегидов, имеющих Z- и E-конфигурации.

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

Для выяснения характера структурных изменений, происходящих в ениновых диоксиальдегидов проведен анализ ИК спектров путем сопоставления частот колебаний ацетиленовой, этиленовой связей и карбонильной группы полученных для каждого из изомеров с учетом данных квантовохимических расчетов для длин соответствующих связей и распределения электронной плотности в молекулах. При уменьшении порядка связей появляется большая конформационная свобода молекул, и как следствие смешение частот валентных колебаний в высокую область.

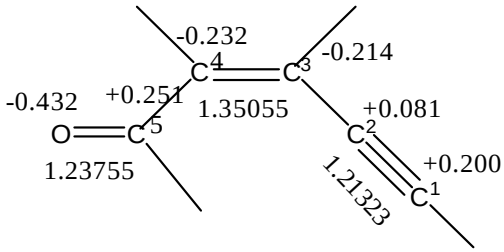
На рис. 1 представлены молекулярные модели конформаций, соответствующих минимуму энергии Z- и E-изомеров диоксиальдегидов (**1** и **2**), откуда следует, что карбонильная группа в обоих изомерах находится в удалении от электронноизбыточных этиленовой и ацетиленовых групп.



Z –изомер (**1**) E –изомер (**2**)

Рис.1. Конформации молекулярных моделей, соответствующих минимуму энергии изомеров диоксиальдегидов.

Для конформаций, представленных выше рассчитано распределение электронной плотности **(**Маликеновы заряды) и длины связей, вовлеченных в сопряженную систему [22, 23].



Z-изомер E-изомер

Рис.2. Распределение электронной плотности и длина связей (Å) в структурном фрагменте молекул, вовлеченных в сопряженную систему.

При сравнении углерод-углеродных длин связей, которые характерных для структурных фрагментов, не имеющих сопряжения (C≡C 1. 21 Å, C=C 1.34 Å и C=O 1.22 Å) с таковыми для ениновых диоксиальдегидов, можно отметить некоторое отличие длин связей в изомерах, а также появление «блуждающей» полуторной связи, соединяющей С-2 и С-3 углеродные атомы ацетиленовой и этиленовой групп.

В связи с обнаруженным изменением кратности углерод - углеродных связей целесообразно было провести корреляцию частот колебаний, проявляющихся в ИК- спектрах

с расчетными длинами связей. С учетом того, что длина связи изолированной ацетиленовой связи составляет 1.21 Å, можно полагать, что высокочастотные колебания C≡C валентной связи при 2150 - 2200 $см^{-1}$ принадлежат Е-изомеру (длина свяи 1.21323 Å), а валентные колебания при 2315-2345 $см^{-1}$ принадлежат Z-изомеру (длина связи 1.21304 Å).

Расчитанные длины этиленовой связи Z- и Е-изомеров диоксиальдегидов (1.34895 (Е) и 1.35055 (Z)) значительно превосходят таковые для изолированной этиленовой связи - 1.34 Å**.** Следуя принципу зависимости частоты колебаний от длины связи и принимая расчетные данные для этиленовой связи изомеров, представленных на рис. 2., можно полагать, что высокочастотную полосу поглощения при 935-950 $см^{-1}$ имеет Z-изомер (длина связи 1.35055Å), а низкочастотную полосу поглощения 725-740 $см^{-1}$ следует отнести к колебаниям двойной связи Е-изомера (длина связи 1.34895Å).

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 **Z**-изомера (888 $см^{-1}$**)** следует ожидать в высокочастотной области, а для Е-изомера в низкочастотной (828 $см^{-1}$).

Карбонильная группа изомеров диоксиальдегидов 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 соединениях, можно заключить, что полоса поглощения при 1670 $см^{-1}$ соответствует деформационным колебаниям карбонильной группы Е-изомера (длина связи 1.237555 Å), а полоса поглошения при 1630 $см^{-1}$ Z-изомеру (длина связи 1.23516 Å).

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

Дополнительные данные, касающиеся стереохимии молекул Z- и Е-изомеров дигидроксиальдегидов получены при рассмотрении спектров ПМР. Конфигурации Z- и Е-дигидроксиальдегидов приписаны на основе констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) вицинальных протонов при двойной связи, которые оказались близкими к наблюдаемым в исходных триолах, описанных в предыдущих работах [24, 25]. Доказательством образования альдегидов является появление в спектрах ПМР сигналов в области 9.46 м.д. (Е-изомер) и 10.0 м.д. (Z-изомер).

Исходя из представленных на рис.2., рассчитанных молекулярных моделей следует, что альдегидный протон Z–изомера находится на расстоянии (2,85842 Å) от центра ацетиленовой связи и попадает в зону дезэкранирования магнитноанизотропной ацетиленовой связью. 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-, Е-изомеров использовано для представления нового, независимого способа расчета магнитной анизотропии ацетиленовой связи ($\Delta\chi$).

Исходя из уравнения Мак Коннела [26], с помощью небольших преобразований можно получить соотношение:

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

Возможное угловое смещение, рассчитанное с использованием уравнения Карплуса [27], составляет 28^o. Δδ соответствует разности химических сдвигов альдегидных протонов Z-

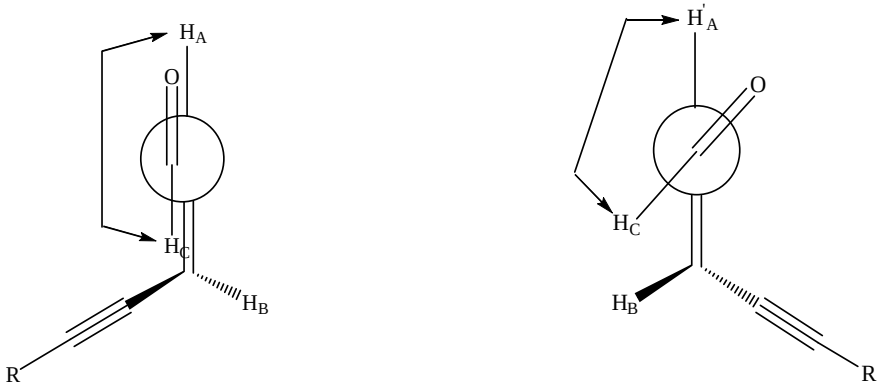
и Е-изомеров. Предполагается, что в данном случае протон H_C^1 Е-изомера не подвержен анизотропному действию ацетиленовой связи, так как находится от нее на расстоянии 5,4 Å (рис.2).

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

Полученная нами величина магнитной анизотропии ацетиленовой связи Δ_χ= 3,6 ·10^{-5} $см^3$/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 рис. 2, 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 Гц) превышает аналогичную КССВ ($J_{H_C,H_{A'}}$= 6,6 Гц) Е-изомера, что возможно только при нарушении компланарности сопряженной связи. Такая ситуация реализуется за счет стерического взаимодействия в Е-изомере, альдегидного протона с этиленовым протоном находящегося у углерода С-3 (рис. 2.).

На рис. 3 представлены Ньюменовские проекции диоксиальдегидов, 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.



Z-изомер Е-изомер

Рис.3. Ньюменовские проекции диоксиальдегидов, полученные при вращении вокруг связи, соединяющей карбонильный углерод и этиленовую группу.

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

Выводы

Представлена схема синтеза и результаты комплексного исследования стереохимических особенностей высоко сопряженной системы, включающей π-электроны этиленовой, ацетиленовой связи и карбонильной группы. На основе квантовохимических расчетов получены длины межатомных расстояний в молекулах диоксиальдегидов, которые использованы для отнесения полос поглощения в ИК- спектрах Z- и Е-изомеров ениновых диоксиальдегидов, расчета магнитной анизотропии ацетиленовой связи ($\Delta\chi$). Различия КССВ альдегидного протона с близлежащим протоном этиленовой связи свидетельствует о нарушении компланарности сопряженной системы енинoновых диоксиальдегидов.

Экспериментальная часть

Чистота синтезированных соединений контролировалась по тонкослойной хроматографии на силикагеле, закреплённом гипсом (25 г силикагеля, 13 г гипса) в системе бензол:этанол (9:1). Хроматограммы проявлялись парами йода.

ИК спектры записывали на спектрофотометре «Perkin–Elmer Spectrum–65» в интервале 400–4000 $см^{-1}$. Спектры ПМР получены на спектрометре «Bruker AM–300» в растворе $CDCl_3$, внутренний стандарт – TMS. Элементный анализ выполнен на анализаторе «Perkin–Elmer–2400».

Температура плавления определялась на приборе “Boethius” с температурным градиентом 4 ºС/мин.

Синтез геометрических изомеров дитретичных ениновых диоксальдегидов (1-8). Общий метод

К раствору 0.08 моля первично–дитретичного енинового триола в 100 мл эфира (бензола) при перемешивании добавили 60 г активной двуокси марганца. Смесь перемешивали 5 часов при температуре 40 ºС. В некоторых случаях для полноты реакции реакционная масса выдерживалась при температуре 70 ºС в течении 1 часа. Ход реакции окисления контролировали по появлению характерного пятна на тонкослойной хромотографии. По окончании реакции осадок отделяли многократной промывкой эфиром, эфирный раствор высушивали сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняли в вакууме.

а) Синтез Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аля (3)

К раствору 15.84 г (0,08 моля) Z-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6,7-триола в 100 мл эфира при перемешивании добавляли 60 г активной двуокси марганца, смесь перемешивали в течении 5-ти часов при температуре 40 ºС. Ход реакции окисления контролировали по тонкослойной хроматографии в системе бензол:этанол (9:1). После полного исчезновения на хромотофорной пластинке пятна от енинового триола перемешивание прекращали. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, осадок отделяли, многократно промывали эфиром, а эфирный вытяжки сушивали сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняли в вакууме.

Разгонкой в вакууме получено 10.35 г (выход 66%) Z-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аля (**3**), $T_{кип.}$= 150 – 152 ºС (1 мм. рт. ст.), n_D^{50} =1,5239; R_f = 0,36.

Найдено, %: C - 67,42; H - 7,98

Вычислено, %: C - 67,35; H - 8,16

б) Синтез E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аля (4)

Анологично представленной выше методике из 9.9 г (0.05 моля) E-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6,7-триола в 60 мл эфира и 36 г активной двуокиси марганца получено 6.76 г (выход 69 %) E-6,7-дигидрокси-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-аля (**4**) $T_{кип.}$=154-156 ºС (1 мм рт. ст.), n_D^{50} = 1,5253; R_f = 0,31.

Найдено, %: C - 67,38; H - 8,11

Вычислено, %: C - 67,35; H - 8,16

Introduction

For bioorganic chemistry, when setting up studies on the targeted synthesis of biologically active compounds, an important aspect is the stereochemistry of the synthesized compounds. It should be noted that when constructing the relationship between structure and biological activity, local molecular characteristics of the structures under consideration are often used. Thus, most cases of structure planning include the structural similarity of the molecule, its isolated elements, and the presence of certain fragments of the molecule [1-3].

Acetylene-containing compounds, the study of the stereochemistry of which is devoted to this work, have unique chemical properties, which is largely due to the structure of the triple bond. Acetylene compounds are widely involved in reactions leading, in particular, to heterocycles, which differ in reactivity from unsaturated conjugated hydrocarbons [4-7].

Due to the concentration of π-electrons in a narrow space limited by the acetylene bond, an excess of electron density is created and, as a result, the acetylene bond acts as a donor for the formation of an intramolecular hydrogen bond in acetylene derivatives [8-11]. Similar intramolecular interactions involving π-electrons of the aromatic ring are noted in [12]. The acetylene bond tends to form π-complexes with platinum and other transition metals [13].

In our work [14], it was shown that in the process of biotransformation of the drug "Carbatin" in an acidic medium simulating the environment of the human stomach, the direction of the reaction does not obey the Kucherov reaction, but proceeds towards the formation of dioxolanes. This feature of the reaction is due to the formation of an intramolecular hydrogen bond between the proton of the carboxyl group and the π-electron cloud of the acetylene bond at the transition stage. The presented data show the extent to which the acetylene group, which is part of biologically active compounds, can influence the direction of chemical reactions of acetylene-containing compounds and their stereochemistry.

In addition, the work [15] presents methods for synthesizing previously unknown alkylthioacetylene glycols by condensing alkylthioacetylene alcohols with aliphatic ketones under Favorskii reaction conditions in absolute diethyl ether, and a number of alkylthioacetylene glycols were obtained. The reliability of the studies was proven by splitting them into the starting products - alkylthioacetylene alcohol and ketones under the conditions of the reverse Favorskii reaction.

The work [16] reported on the synthesis of enyne alcohols and glycerols, and the associated complex of chemical transformations, including the opening of the epoxy ring by intramolecular rearrangement. The quantum chemical calculation of the electron density distribution in the molecule of the initial 3-ethynyl-1,2-epoxypropane showed that the methylene protons adjacent to the oxirane ring have a deficit of electron density. In this parameter, methylene protons are comparable to the terminal acetylene proton. The possibility of forming an intramolecular hydrogen bond between methylene protons and the oxygen of the oxirane ring is one of the factors determining the intramolecular rearrangement of 3-ethynyl-1,2-epoxypropane with the formation of Z- and E-isomers of enyne alcohol.

During the pharmacological screening of the obtained geometric isomers of enine hydroxy derivatives, it was revealed that the choleretic activity of the E-isomer exceeds that of the Z-isomer [17, 18]. In our opinion, one of the reasons for the difference in biological activity is associated with the presence of an intramolecular hydrogen bond (IHB) in the Z-isomer, including the proton of the OH group and the π-electron cloud of the acetylene bond.

The obtained data on the pharmacological activity and stereochemistry of enine triols stimulated the beginning of studies on the transition from enine triols to new classes of organic compounds.

The choice, in this case, was determined by the fact that the molecules of enine triols contain an oxymethylene group, which is capable of undergoing oxidation under certain conditions.

Results and discussion.

This report presents the results of a study aimed at developing conditions for the synthesis of enine dihydroxyaldehydes and establishing the factors responsible for their conformational stability.

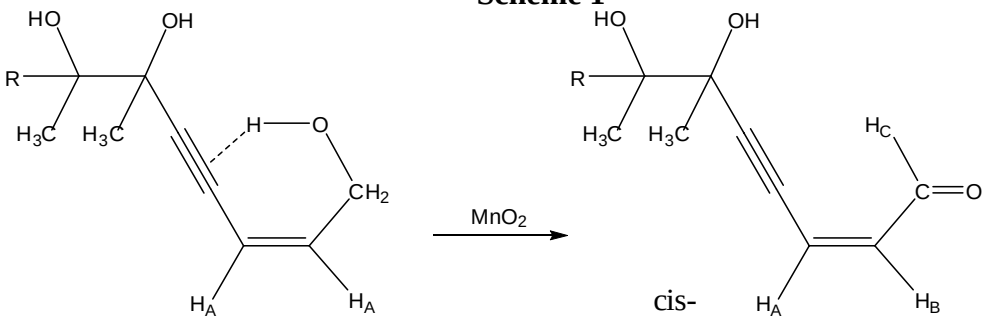
A review of the literature data showed that oxidation of highly conjugated systems is associated with certain difficulties. In particular, the use of strong oxidizing agents such as $KMnO_4$, $K_2Cr_2O_7$, etc. leads to the appearance of undesirable and uncontrolled oxidation processes affecting multiple bonds of the molecule. When using milder oxidizing agents (active nickel peroxide, hydrogen peroxide, chromium-pyridine complex, chromic anhydride in sulfuric acid), noticeable

resinification occurs. Subsequent experiments showed that the most effective oxidizing agent for obtaining enine dihydroxyaldehydes is activated manganese dioxide - MnO_2.

The oxidation of triols with manganese dioxide was carried out in a medium of dry ether or benzene at a temperature of 40^0 C with stirring with a 5-fold excess of MnO_2. The onset of the reaction was noted after 30-40 min. by the appearance of a spot on a thin-layer chromatogram on silica gel, in the benzene: ethyl alcohol (9:1) system. The reaction was completed within 5 hours, during which no resinification or other side processes were noted.

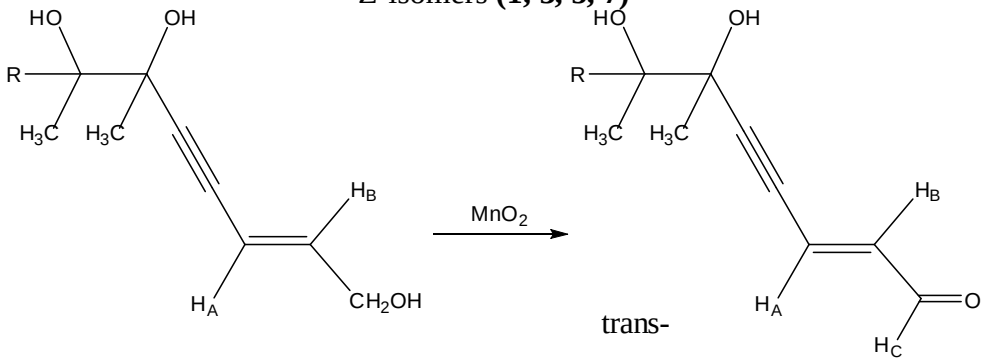
The structural formula of the synthesized dihydroxyaldehydes and the basic scheme of their synthesis are presented below.

Scheme 1



cis-

Z-isomers **(1, 3, 5, 7)**



trans-

E-isomers **(2, 4, 6, 8)**

here: R = CH_3 **(1, 2);** R = C_2H_5 **(3 ,4);** R = C_3H_7 **(5, 6)**; R = C_4H_9 **(7, 8);**

The obtained enyne dihydroxyaldehydes are viscous liquids of dark yellow color. The yield of the synthesized compounds is within 53-75%, and their composition and structure are proven by elemental analysis, IR, and PMR spectra.

Thus, it should be noted that in the work [19] a successful attempt was made to calculate the modeling of the spatial and electronic structures of stereoisomeric and tautomeric forms, as well as the energy of the processes occurring in related N-(thio)phosphoryl(thio)benzamides, from the point of view of compliance with the results of the NMR experiment. In the works [20, 21] a quantum-chemical study of the molecular structure, geometric parameters, calculation of charges on atoms and vibrational spectra of 4-chloromethyl-1,3-dioxolane and their compliance with experimental data, as well as the effect of the structure of triazole derivative molecules on the efficiency of intermolecular hydrogen bond (IHB) formation were carried out.

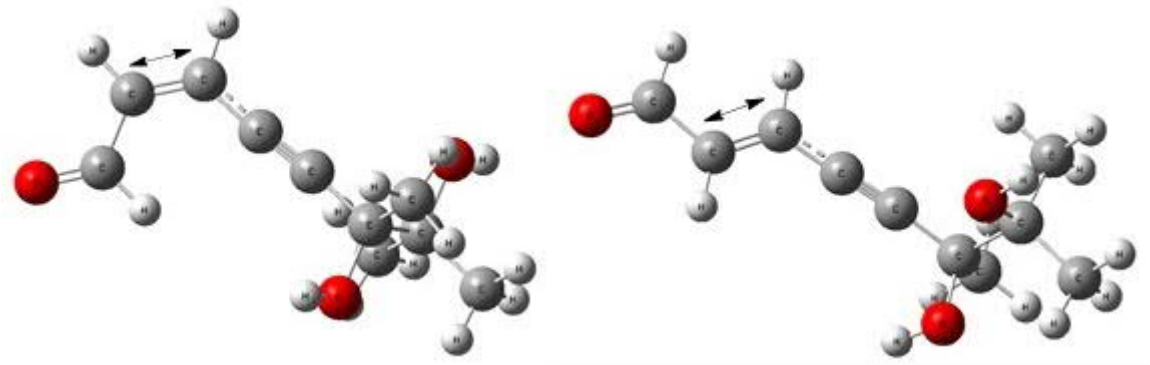
In the IR spectrum in the region of absorption bands characteristic of acetylene, ethylene bonds, and carbonyl group, a difference is noted for dihydroxy aldehydes with Z- and E-configurations.

One of the reasons for the observed difference in the IR spectra of isomers of enine dihydroxyaldehydes is changes in the conjugated bond system under the influence of the aldehyde

group. As a result, one should expect a redistribution of electron density and a change in the order of multiple bonds, and a violation of the coplanar conjugated system is not excluded.

To clarify the nature of the structural changes occurring in enyne dihydroxyaldehydes, an analysis of the IR spectra was performed by comparing the vibration frequencies of the acetylene, ethylene bonds, and the carbonyl group obtained for each of the isomers, taking into account the data of quantum chemical calculations for the lengths of the corresponding bonds and the distribution of electron density in the molecules. With a decrease in the order of the bonds, greater conformational freedom of the molecules appears, and as a consequence, the frequencies of the valence vibrations are mixed into the high region.

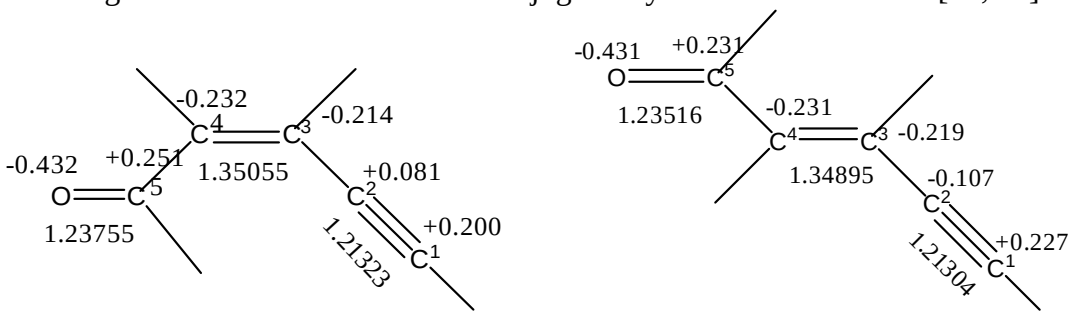
Fig. 1 shows the molecular models of conformations corresponding to the minimum energy of the Z- and E-isomers of dihydroxy aldehydes (1 and 2), from which it follows that the carbonyl group in both isomers is located at a distance from the electron-excessive ethylene and acetylene groups.



Z-isomer **(1)** E-isomer **(2)**

Fig. 1. Conformations of molecular models corresponding to the minimum energy of dihydroxyaldehyde isomers.

For the conformations presented above, the distribution of electron density (Maliken charges) and the lengths of bonds involved in the conjugated system were calculated [22, 23].



Z- isomer E-isomer

Fig. 2. Distribution of electron density and bond length (Å) in the structural fragment of molecules involved in the conjugated system.

When comparing the carbon-carbon bond lengths that are characteristic of structural fragments that do not have conjugation (C≡C 1.21 Å, C=C 1.34 Å and C=O 1.22 Å) with those of enyne dioxyaldehydes, one can note some difference in the bond lengths in the isomers, as well as the appearance of a "wandering" one-and-a-half bond connecting the C-2 and C-3 carbon atoms of the acetylene and ethylene groups.

In connection with the detected change in the multiplicity of carbon-carbon bonds, it was advisable to correlate the vibration frequencies that appear in the IR spectra with the calculated bond lengths. Taking into account that the bond length of an isolated acetylene bond is 1.21 Å, it can be assumed that the high-frequency vibrations of the C≡C valence bond at 2150 - 2200 cm^{-1} belong to the E-isomer (bond length 1.21323 Å), and the stretching vibrations at 2315-2345 cm^{-1} belong to the Z-isomer (bond length 1.21304 Å).

The calculated lengths of the ethylene bond of the Z- and E-isomers of dihydroxyaldehydes (1.34895 (E) and 1.35055 (Z)) significantly exceed those for an isolated ethylene bond - 1.34 Å. Following the principle of the dependence of the vibration frequency on the bond length and accepting the calculated data for the ethylene bond of the isomers shown in Fig. 2., it can be assumed that the high-frequency absorption band at 935-950 cm^{-1} has the Z-isomer (bond length 1.35055 Å), and the low-frequency absorption band 725-740 cm^{-1} should be attributed to vibrations of the double bond of the E-isomer (bond length 1.34895 Å).

The tendency for the stretching vibrations to shift to the high-frequency part of the spectrum with increasing bond length is confirmed by the results of computer calculations of the IR spectra, which show that the peaks of the symmetric stretching vibrations of the ethylene protons of the **Z**-isomer (888 cm^{-1}) should be expected in the high-frequency region and for the E-isomer in the low-frequency region (828 cm^{-1}).

The carbonyl group of dihydroxyaldehyde isomers, when involved in a conjugated system with a π-electron cloud of ethylene and acetylene bonds, changes the length of the C=O bond to varying degrees, which allows, as in the previously considered cases, to assign absorption bands in the IR spectra.

When comparing the bond length of an isolated carbonyl group (1.22 Å) with the calculated length of the carbonyl group in the compounds under study, we can conclude that the absorption band at 1670 cm^{-1} corresponds to the deformation vibrations of the carbonyl group of the E-isomer (bond length 1.237555 Å), and the absorption band at 1630 cm^{-1} to the Z-isomer (bond length 1.23516 Å).

The stretching vibrations of the O-H group of both isomers appear as a broad absorption band at 3380-3400 cm^{-1}.

Additional data concerning the stereochemistry of the molecules of the Z- and E-isomers of dihydroxyaldehydes were obtained by examining the PMR spectra. The configurations of the Z- and E-dihydroxy aldehydes were assigned based on the spin-spin interaction constants (SSICs) of the vicinal protons at the double bond, which turned out to be close to those observed in the initial triols described in previous studies [24, 25]. Evidence of the formation of aldehydes is the appearance of signals in the PMR spectra in the region of 9.46 ppm (E-isomer) and 10.0 ppm (Z-isomer).

Based on the calculated molecular models presented in Fig. 2, it follows that the aldehyde proton of the Z-isomer is located at a distance of (2.85842 Å) from the center of the acetylene bond and falls into the zone of deshielding by the magnetically anisotropic acetylene bond. This condition should lead to a downfield shift of the aldehyde proton signal.

The noticeable difference in the chemical shifts of the aldehyde protons of the Z-, E-isomers observed in the PMR spectra is used to present a new, independent method for calculating the magnetic anisotropy of the acetylene bond ($\Delta\chi$).

Based on the McConnell equation [26], with the help of small transformations, one can obtain the relationship:

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

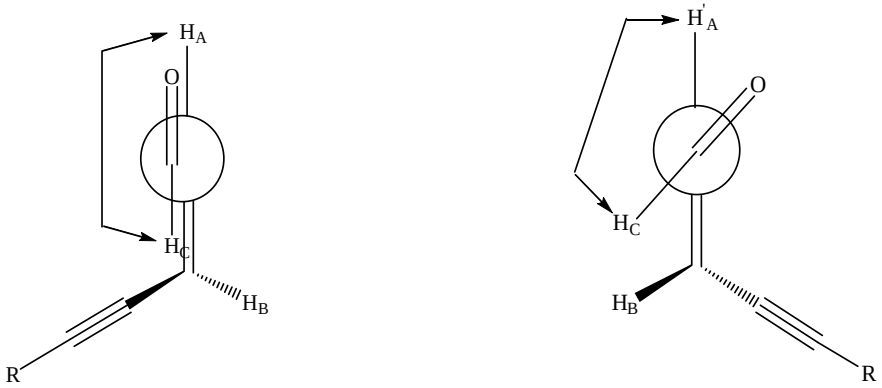
The possible angular shift calculated using the Karplus equation [27] is 28°. Δδ corresponds to the difference in chemical shifts of the aldehyde protons of the Z- and E-isomers. It is assumed that in this case the H_C^1 proton of the E-isomer is not subject to the anisotropic effect of the acetylene bond, since it is located at a distance of 5.4 Å from it (Fig. 2).

Parameter (R), included in equation (1), was obtained by quantum-chemical calculations, as well as from a graphical representation (Z) of the isomer based on the known values of angles and interatomic distances.

The value of magnetic anisotropy of the acetylene bond Δ_χ= 3,6 ·10^{-5} cm^3/mol obtained by us is in good agreement with that known in the literature. The small difference in the values of magnetic anisotropy of the acetylene bond in enyne compounds is due to the involvement of the π-electrons of the acetylene bond in conjugation with the π-electrons of the ethylene and carbonyl groups.

The conjugated system has a minimum energy provided that all structural elements of this system are in the same plane. This state of coplanarity is shown in Fig. 2, from which one should expect identical SSIC of the aldehyde proton with the nearby proton of the ethylene bond for both isomers. However, in the PMR spectra, the specified SSIC for the Z-isomer (J_{H_C,H_A} = 8.0 Hz) exceeds the similar coupling constant (J_{H_C,H_A}= 6.6 Hz) of the E-isomer, which is possible only if the coplanarity of the conjugated bond is violated. This situation is realized due to the steric interaction in the E-isomer of the aldehyde proton with the ethylene proton located at carbon C-3 (Fig. 2).

Figure 3 shows the Newman projections of dihydroxyaldehydes obtained by rotation around the bond connecting the carbonyl carbon and the ethylene group, the consideration of which will allow us to explain the observed differences in the values of the SSIC of the aldehyde proton with the nearby proton of the ethylene bond.



Z-isomer E-isomer

Fig. 3. Newman projections of dihydroxyaldehydes obtained by rotation around the bond connecting the carbonyl carbon and the ethylene group.

The conducted study using quantum chemical calculations allowed us to classify isomeric enyne dihydroxyaldehydes in IR and PMR spectra and to draw a conclusion about the violation of the coplanarity of the conjugated system in the Z-isomer of dihydroxyaldehyde.

Conclusion

The paper presents a synthesis scheme and the results of a comprehensive study of the stereochemical features of a highly conjugated system including π-electrons of the ethylene, acetylene bond and carbonyl group. Based on quantum-chemical calculations, the lengths of interatomic distances in dioxyaldehyde molecules were obtained, which were used to assign absorption bands in the IR spectra of Z- and E-isomers of enyne dioxyaldehydes and calculate the magnetic anisotropy of the acetylene bond ($\Delta\chi$). Differences in the SSIC of the aldehyde proton with the nearby proton of the ethylene bond indicate a violation of the coplanarity of the conjugated system of enyne dioxyaldehydes.

Experimental part

The purity of the synthesized compounds was controlled by thin-layer chromatography on silica gel fixed with gypsum (25 g silica gel, 13 g gypsum) in the benzene:ethanol (9:1) system. The chromatograms were developed with iodine vapor.

IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum-65 spectrophotometer in the range of 400–4000 cm^{-1}. NMR spectra were obtained on a Bruker AM-300 spectrometer in a CDCl3 solution, the internal standard was TMS. Elemental analysis was performed on a Perkin-Elmer-2400 analyzer.

The melting point was determined on a Boethius device with a temperature gradient of 4 ^{o}C/min.

Synthesis of geometric isomers of ditertiary enyne dioxaldehydes (1-8). General method

To a solution of 0.08 mol of primary-ditertiary enyne triol in 100 ml of ether (benzene) 60 g of active manganese dioxide was added with stirring. The mixture was stirred for 5 hours at a temperature of 40°C. In some cases, to ensure completeness of the reaction, the reaction mass was maintained at a temperature of 70 °C for 1 hour. The progress of the oxidation reaction was monitored by the appearance of a characteristic spot on thin-layer chromatography. Upon completion of the reaction, the precipitate was separated by repeated washing with ether, the ether solution was dried with magnesium sulfate. After distilling off the ether, the residue was distilled in a vacuum.

a) Synthesis of Z-6,7-dihydroxy-6,7-dimethyl-2-nonen-4-yne-al (3)

60 g of active manganese dioxide were added to a solution of 15.84 g (0.08 mol) of Z-6,7-dimethyl-2-nonen-4-yne-1,6,7-triol in 100 ml of ether with stirring, the mixture was stirred for 5 hours at a temperature of 40 °C. The progress of the oxidation reaction was monitored by thin-layer chromatography in the benzene:ethanol (9:1) system. After the stain from the enyne triol completely disappeared on the chromatophore plate, stirring was stopped. The reaction mixture was cooled to room temperature, the precipitate was separated, washed repeatedly with ether, and the ether extract was dried with magnesium sulfate. After distilling off the ether, the residue was distilled in a vacuum.

Distillation in a vacuum yielded 10.35 g (yield 66%) of Z-6,7-dihydroxy-6,7-dimethyl-2-nonen-4-yn-al (3), T_{bp} = 150-152 ºC (1 mmHg)., n_D^{50} =1,5239; R_f = 0,36.

Found, %: C - 67.42; H - 7.98

Calculated, %: C - 67.35; H - 8.16

b) Synthesis of E-6,7-dihydroxy-6,7-dimethyl-2-nonen-4-yne-al (4)

Similarly to the above method, 6.76 g (yield 69%) of E-6,7-dihydroxy-6,7-dimethyl-2-nonen-4-yne-1,6,7-triol (4) was obtained from 9.9 g (0.05 mol) of E-6,7-dihydroxy-6,7-dimethyl-2-nonen-4-yne-al in 60 ml of ether and 36 g of active manganese dioxide. T_{bp} = 154-156 ºC (1 mm Hg), n_D^{50} =1.5253; R_f = 0.31.

Found, %: C - 67.38; H - 8.11

Calculated, %: C - 67.35; H - 8.16

Reference:

1. Артеменко Н.В., Баскин И.И, Паюлин В.А., Зефиров Н.С. прогнозирование физических свойств органических соединений при помощи искусственных нейронных сетей в рамках подструктурного подхода // Докл. АН, 2001. т. 381, №2, с. 203-206.
2. Lagunin A., Stepanchikova A., Filimonov D., Porokov V. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. // Bioinformatcs, 2000. V. 16, №8, P.747-748.
3. Радченко Е.В., Палюлин В.А., Зефиров Н.С. Локальные молекулярные характеристики в анализе количественной связи "структура-активность" // Росс. хим. журн. (общества им. Д.И. Менделеева), том 50, № 2, 2006, с. 76-85.
4. Brandsma L. Preparative acetylenic chemistry: revised 2-nd edition. Amsterdam; London; New York: Elsevier, 1988, 322 p.
5. Остроумов И.Г., Цилько А. Е., Маретина И. А., Петров А.А. Взаимодействие 1-диалкиламино-1-бутин-3-онов с гидразинами и замещёнными гидразинами // Журн. орган. химии. 1987. Т. 23. с. 1635–1644.
6. Маретина И. А., Цилько А. Е., Зайченко Ю.А. Синтез гетероциклов на основе диацетилена и би-нуклеофилов // Усп. химии., 1981. Т. 50, с. 1252–1271.
7. Шрот В. Аспекты и перспективы химии органических гетероциклов // ХГС. 1985. Т. 11.С. 1443–1470.

8. Днепровский А.С., Темникова Т.И. Теоретические основы органической химии. Л: Химия, 1991. С. 560.
9. Водородная связь. Ред. Н.Д. Соколова. М.: Наука, 1981. 288 с.
10. *Пиментел Дж., Мак-Клелан О. Водородная связь. М.: Мир, 1964, 462 с.*
11. Nemes, C. T., Laconsay, C. J., & Galbraith, J. M. (2018). Hydrogen bonding from a valence bond theory perspective: the role of covalency. Physical Chemistry Chemical Physics, 20(32), 20963–20969. doi:10.1039/c8cp03920h
12. Файзилов И.У., Исобаев М.Д., Пулатов Э.Х., Хайдаров К.Х. Синтез тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями // Изв. Акад. наук Р. Таджикистан, 2014, 155 (2). С. 26–29.
13. Методы элементорганической химии. Типы металлорганических соединений переходных металлов. Ред. А.Н. Несмеянова М.: Наука, 1975. С. 217.
14. Исобаев М.Д., Пулатов Э.Х., Абдуллаев Т.Х., Турдиалиев М.З., Мавлонов Б.Г., Джумаева М.И. Альтернативные пути синтеза диоксоланов и тиадиазинов // ЖОрХ, 2021. 57 (3), С. 391–399.
15. Файзилов И.У., Исобаев М.Д., Абдуллаев М.Т., Абдиразоков А.А. Алкилтиоацетиленовые гликоли // Вестник ТНУ. Серия естественных наук, 2022, № 1, с. 243-251.
16. М.Д. Исобаев, И.У. Файзилов, Т.Х. Абдуллаев, М.И. Джумаева К вопросу о механизме перегруппировки пропинилоксирана // ЖОрХ, 2021, 57(11), Р. 1614-1623. DOI: 10.31857/S0514749221110070
17. Сабиров С.С., Файзилов И.У., Хайдаров К.Х., Алиджонов У. Ениновый триол, обладающий желчегонной активностью – А.с. 1072409 (1983). СССР.
18. Сабиров С.С., Файзилов И.У., Хайдаров К.Х., Алиджонов У. 6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-1,6,7-триол, обладающий желчегонной активностью – А.с. 1128548 (1984). СССР.
19. Каратаева Ф.Х. полуэмпирические расчеты структуры и внутримолекулярной динамики N-диизопропокси(тио)фосфорил-(тио)ацетамидов // ЖОХ. 2006. Т. 76, Вып. 1. С. 95–101.
20. Абдулов Х.Ш., Муллоев Н.У., Ходиев М., Юсупова Дж., Н.Л. Лаврик Квантово-химическое определение молекулярной структуры 4- хлорметил-1,3-диоксолана и расчет его колебательного спектра // Вестн. Тадж. Нац. Унив., Серия ест. наук, 2019. №1, С. 169-174.
21. Муллоев Н.У., Ходиев М.Х., Исломов З.З., Лаврик Н.Л. Влияние структуры молекул производных триазола на эффективность образования межмолекулярной Н-связи // ЖСХ. 2020, Т. 61, №2, С. 246-251.
22. Frisch V., Trucks G.W., Schiegel H.B. et al. Gaussian 03. Revision B.03 // Pittsburgh: Gaussian Inc, 2003. - p. 20.
23. J. B. Foresman and Æ. Frisch, Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, 2nd ed. // Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1996
24. Исобаев М.Д., Венгер Э.Ф., Абдуллаев Т.Х., Глазунова Е.М. Внутримолекулярные и анизотропные взаимодействия в вицинальных системах // Докл. АН Респ. Тадж., 1994. Т. 37(7-8), С. 35–41.
25. Pulatov E.Kh., Isobaev M.J., Mavlonov B.G., Abdullaev T.Kh. Comparative reactivity of oxyketones and their derivatives in the reactions with N,S-nucleophiles // Russ. Chem. Bull. 2018, 67. P. 1106–1109. doi 10.1007/s11172-018-2188-2.
26. Mc. Connel H.M. Theory of Nuclear Magnetic Shielding in Molecules / Long Range dipolar Shielding of Protons // J. Chem. Phys., 1957. V. 27, P. 226-229.
27. Karplus M. J. icinal Proton Coupling in Nuclear Magetic Resonanse // Am. Chem. Soc., 1963. V. 85. P. 2870-2871.

Author Biography

Tohir Kh. Abdulloev, *State Scientific Institution Institute of Chemistry named after V.I. Nikitin of the National Academy of Sciences of Tajikistan*

PhD in Chemistry, Leading Researcher