

С. Г. Стёпин<sup>1</sup>, Е. Д. Скаковский<sup>2</sup>

## НЕОЖИДАННОЕ ПРОТЕКАНИЕ РЕАКЦИИ ИОЦИЧА

<sup>1</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет<sup>2</sup>Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси

*Взаимодействием фенилэтинилмагнийбромида с этилацетатом в условиях реакции Иоцича синтезирован 3-метил-1,5-дифенилпентадиин-2,4-ол-3, который проявляет высокую активность к осповакцине. При аналогичной реакции 2-метилбутин-3-ола-2 с этилмагнийбромидом и этилацетатом вместо ожидаемого 2,5,8-триметилнонадиин-2,6-триола-2,5,8 получен 2,5-диметилгептин-3-диол-2,5.*

*Ключевые слова: реакция Иоцича, ацетиленовые спирты, антивирусная активность.*

## ВВЕДЕНИЕ

Реакция Иоцича была открыта в 1902 г. Она является одним из важных методов получения ацетиленовых соединений и используется для синтеза ряда природных соединений [1, 2].

Соединения, содержащие одну или несколько тройных связей, проявляют разнообразную физиологическую активность. Ацетиленовые соединения проявляют более выраженную физиологическую активность, меньшую токсичность и легче усваиваются организмом, чем их олефиновые или насыщенные аналоги. Ацетиленовые спирты и их производные используются в качестве спотворных и противосудорожных средств (3-метилпентин-1-ол-3, этхлорвинол, этинамат) [3, 4]. Введение этинилкарбинольного фрагмента приводит к усилению анальгетических свойств и уменьшению токсичности производных пиперидона-4 [5]. Очень высокой эстрогенной активностью при пероральном применении обладает 17 $\alpha$ -этинил-эстра-3,17 $\beta$ -диол, который получают из эстрогена и ацетилена [6]. Нафтил-2-оксибут-2-инилморфолин используют для получения мази с антибактериальными свойствами [7]. Производные диацетилена и природные полиины обладают высокой антимицробной, фунгицидной и инсектицидной активностью и являются перспективными противоопухолевыми средствами. Среди синтетических производных диацетилена отмечены также противовирусная, антиаритмическая, спазмолитическая, холинолитическая, гипотензивная, сосудорасширяющая и другие виды активности [8].

Октадека-9-иноевая кислота обладает способностью связывать ДНК. Она инги-

бирует опосредуемое топоизомеразой связывание ДНК с фильтром, но не ингибирует опосредуемую ДНК-топоизомеразой релаксацию суперскрученной плазмидной ДНК. Кроме того, жирная кислота является слабым ингибитором ДНК-полимеразы. Липооксигеназа тромбоцитов может избирательно ингибироваться ацетиленовыми жирными кислотами. Октадека-17-иноевая кислота является эффективным ингибитором обеспечивающего связывание с субстратом «кармана» ЦИТ4А4. Октадека-5-иноевая кислота (таририновая кислота) ингибирует выделение яиц *C. tomentosicollis*. Ундека-10-иноевая кислота, которая является ингибитором цитохрома P4504A1, ингибирует специфичную для этаноламина реакцию замены фосфолипидного основания в микросомах печени крыс. Установлено, что целый ряд ацетиленовых жирных кислот, например, октадека-8,10,12-трииноевая кислота, являются сильными ингибиторами фермента циклооксигеназы и слабыми ингибиторами 5-липоксигеназы. Ацетиленовая жирная кислота, такая как эйкоза-5,8,11-трииноевая кислота, ингибирует глутатион-S-трансферазу печени млекопитающих [9].

Производные циклопропилацетилена являются эффективными лекарственными средствами против ВИЧ, (4S)-6-хлор-4-(циклопропилэтинил)-1,4-дигидро-4-(трифторметил)-2Н-3,1-бензоксазин-2-он (эфавиренц) является селективным нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ-1 [10].

Целью настоящей работы являлся синтез ацетиленовых спиртов: 3-метил-1,5-дифенилпентадиин-2,4-ола-3 (II) и 2,5,8-триметилнонадиин-2,6-триола-2,5,8-

потенциальных лекарственных средств. Однако, при попытке синтеза 2,5,8-триметилнонадиин-2,6-триола-2,5,8 было обнаружено необычное протекание реакции Иощича с образованием 2,5-диметилгептин-3-диола-2,5 (IV).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Инфракрасные спектры (ИК) синтезированных соединений записывали на ИК Фурье-спектрофотометре Protégé-460 фирмы Nicolet. Спектр 3-метил-1,5-дифенилпентадиин-2,4-ола-3 (II) снимали в таблетке бромида калия, спектр 2,5-диметилгептин-3-диола-2,5 (IV) – в тонком слое между стеклами бромида калия.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) снимали на спектрометре Tesla BS-587A. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  рабочая частота 100 МГц в дейтерохлороформе, химические сдвиги определяли относительно внутреннего стандарта – тетраметилсилана. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  записан с развязкой от протонов с рабочей частотой 20,2 МГц в дейтерохлороформе, внутренний стандарт тетраметилсилан.

**3-Метил-1,5-дифенилпентадиин-2,4-ол-3 (II).** В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещали 0,2 моль магниевой стружки, активированной йодом, и 40 мл абсолютного эфира. При перемешивании и охлаждении холодной водой в колбу прибавляли по каплям 0,205 моль раствора бромистого этила в 25 мл абсолютного эфира с такой скоростью, чтобы эфир равномерно кипел. Затем смесь довели до кипения и охладили. В течение 30 мин добавили раствор 0,2 моль фенилацетилена в 20 мл абсолютного эфира. Осторожно нагрели до кипения и охладили. При охлаждении ледяной водой прибавили раствор 0,1 моль этилацетата в 20 мл абсолютного эфира и оставили на

сутки. Смесь довели до кипения и охладили. Магнийорганическое соединение разлагали раствором хлорида аммония, экстрагировали эфиром и сушили над безводным сульфатом магния. Эфир упарили в вакууме. Остаток перекристаллизовали из бензола. Получены белые кристаллы, выход 82%, т. пл. 111–111,5°C [1].

### 2,5-Диметилгептин-3-диол-2,5 (IV).

В установку, аналогичную синтезу соединения II поместили 0,4 моль магниевой стружки, активированной йодом, прибавили 75 мл абсолютного эфира и при охлаждении водой комнатной температуры медленно добавляли раствор 0,41 моль бромистого этила в 40 мл абсолютного эфира. Затем смесь довели до кипения и охладили. В течение 30 мин добавили раствор 0,2 моль 2-метил-бутин-3-ола-2 в 20 мл абсолютного эфира. Осторожно нагрели до кипения и охладили. При охлаждении ледяной водой прибавили раствор 0,2 моль этилацетата в 20 мл эфира. Загустевшую массу оставили на сутки при комнатной температуре. Затем кипятили в течение часа. Смесь обработали раствором хлорида аммония, подкисленным соляной кислотой, экстрагировали эфиром, сушили над безводным сульфатом магния. Эфир удалили в вакууме. При удалении эфира наблюдается осмоление остатка. Остаток перегнали при пониженном давлении. Выход 23%, Т. кип. 107°C (7 мм рт. ст.) [11].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При взаимодействии фенилацетилена (I) с этилмагнийбромидом и этилацетатом в абсолютном эфире реакция Иощича происходит без каких-либо особенностей и приводит к 3-метил-1,5-дифенилпентадиин-2,4-олу-3 (II) (рисунок 1). Вначале образуется этилмагний бромид, который реагирует с фенилацетиленом с выделением этана и образованием фенилэтинилмагнийбро-

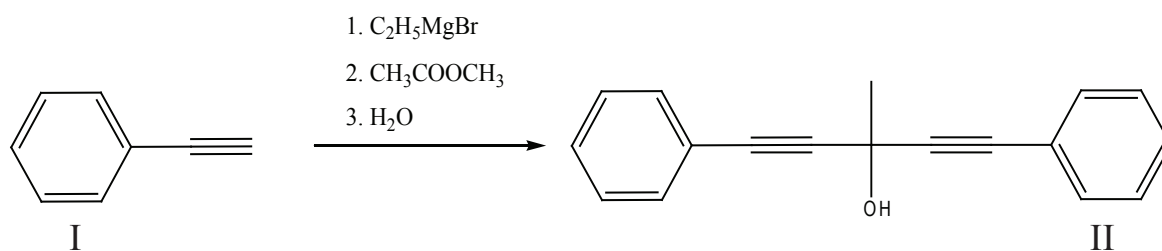


Рисунок 1 – Схема синтеза 3-метил-1,5-дифенилпентадиин-2,4-ола-3 (II)

мида. Реактив Иочича реагирует с этилацетатом с образованием диацетиленового спирта (II).

Диацетиленовый спирт (II) представляет собой кристаллическое соединение с узким интервалом температуры плавления. Его строение подтверждено спектральными данными. В ИК – спектре присутствуют полосы поглощения, характеристические для метильной группы, ароматического ядра, тройной связи и гидроксильной группы  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3496 – валентные колебания OH, связанных межмолекулярными водородными связями; 3080, 3048, 3052 – валентные колебания CH связей бензольного ядра; 2960 – асимметричные валентные

колебания  $\text{CH}_3$  группы; 2240 – валентные колебания  $\text{C}\equiv\text{C}$  для дизамещенных ацетиленов; 1600, 1488 – валентные колебания  $\text{C}=\text{C}$  бензольного ядра; 1348 – деформационные колебания  $\text{CH}_3$ ; 1140 – валентные колебания C-O для третичных спиртов.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$ , м.д.: 1,95 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,82 с (1H, OH), 7,25-7,48 м (10H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

Однако, при реакции 2-метилбутин-3-ола-2 (III) с двумя молями этилмагнийбромида и одним молем этилацетата в аналогичных условиях вместо ожидаемого 2,5,8-триметилнонадиин-2,6-триола-2,5,8 получен 2,5-диметилгептин-3-диол-2,5 (IV) (рисунок 2).

Ацетиленовый гликоль образуется с

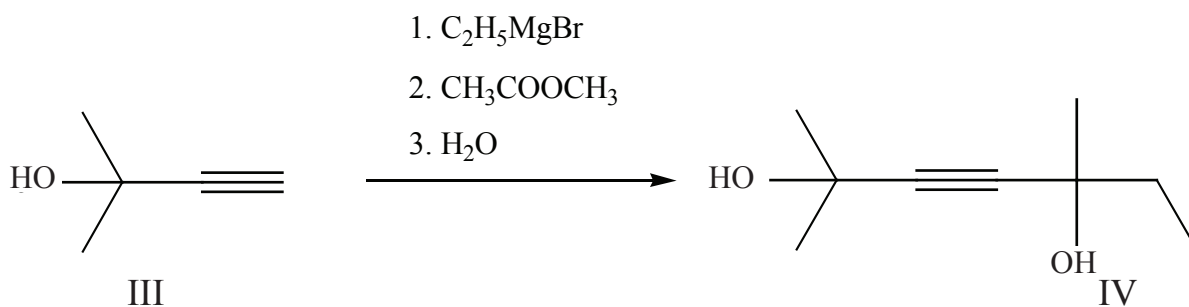


Рисунок 2 – Схема синтеза 2,5-диметилгептин-3-диола-2,5 (IV)

низким выходом и представляет собой высококипящую жидкость. Его строение подтверждено данными ИК- и ЯМР-спектроскопии. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3230 – валентные колебания OH, связанных межмолекулярными водородными связями; 2870 – симметричные валентные колебания  $\text{CH}_3$ ; 2850 – симметричные валентные колебания  $\text{CH}_2$ ; 2290 – валентные колебания  $\text{C}\equiv\text{C}$  для дизамещенных ацетиленов; 1380, 1360 – дублет асимметричных деформационных колебаний *гем*-диметильных групп; 1135 – валентные колебания C-O для третичных спиртов.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.): 0,98 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,0$  Гц), 1,41 с (3H,  $\text{C}-\text{CH}_3$ ), 1,47 с (6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,63 кв (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,0$  Гц), 3,03 уширенный с (2H, 2OH).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.): 88,6 –  $\underline{\text{C}}$  –  $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$ ; 86,0 –  $\underline{\text{C}}$  –  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ; 69,0 –  $\underline{\text{C}}$  –  $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$ ; 65,4 –  $\underline{\text{C}}$  –  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ; 37,1 –  $\text{CH}_2$ ; 32,1 –  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ; 29,7 –  $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$ ; 9,8 –  $\text{CH}_2$  –  $\text{CH}_3$ .

Необычное протекание магнийорганического синтеза, в случае ацетиленового спирта (III), объясняется, по-видимому,

следующим образом. Для того, чтобы «защитить» гидроксильную группу спирта (III) от взаимодействия с магнийорганическими соединениями, был взят избыток этилмагнийбромида. Молярные соотношения: этилмагнийбромид – спирт (III) 2:1. При взаимодействии 2 молей этилмагнийбромида с 1 молем ацетиленового спирта (III) часть этилмагнийбромида, возможно, не вступила в реакцию с гидроксильной группой ацетиленового спирта (III) и присоединилась к карбонильной группе этилацетата вместо магнийорганического производного ацетиленового спирта (III). Возможно также замещение этоксигруппы в промежуточном соединении 2,5-диметил-2-этоксигексин-3-диола-2,5 на этильный радикал.

Несмотря на то, что данная реакция идет с невысоким выходом, она является новым способом получения ацетиленовых гликолей, так как сложные эфиры являются более доступными реагентами, чем кетоны.

3-Метил-1,5-дифенилпентадиин-2,4-ол-3 проявил антивирусное действие по отношению к осповакцине на уровне

++++. 2,5-Диметилгептин-3-диол-2,5 имеет метилэтилэтинилкарбинольную фармакофорную группу, присутствующую в молекуле известного снотворного и противосудорожного средства 3-метилпентин-1-ола-3.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакцией Иощича из фенилэтинилмагнийбромиды и этилацетата синтезирован диацетиленовый спирт 3-метил-1,5-дифенилпентадин-2,4-ол-3. Обнаружено необычное протекание реакции Иощича при реакции магнийорганического производного 2-метил-бутин-3-ола-2 с этилацетатом. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК- и ЯМР-спектроскопии.

### SUMMARY

S. G. Stepin, E. D. Skakovski  
UNEXPECTED COURSE  
OF IOICICH REACTION

3-Methyl-1,5diphenylpentadiyn-2,4-ol-3 was synthesized by interaction of phenylethynylmagnesiumbromide with ethyl acetate in Iocich reaction, that has high antiviral activity for variolovaccine. In the course of analogous reaction of 2-methylbutyn-3-ol-2 with ethyl magnesiumbromide and ethyl acetate 2,5-dimethylheptyn-3-diol-2,5 was received instead of the expected 2,5,8-trimethylnonadiyn-2,6-triol-2,5,8.

Keywords: Iocich reaction, acetylene alcohols, antiviral activity.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Иощич, Ж. И. Ж. И. Иощич о ацетиленовых соединениях / Ж. И. Иощич // Журнал русского химического общества. – 1902. – Т. 34. – С. 100–102.
2. Реакции и методы исследования органических соединений. Кн. 4 : Л. Д. Бергелсон. Реакция Иощича: сб. статей под ред. В. М. Родионова. – М.; Л.: Госхимиздат. – 1956. – 319 с.
3. Барлоу, Р. Введение в химическую фармакологию / Р. Барлоу. – М., ИИЛ, 1959. – 463 с.

4. Вартамян, Р. С. Синтез основных лекарственных средств / Р. С. Вартамян. – М., Медицинское информационное агентство, 2004. – 845 с.

5. Синтез, строение и биологические свойства 1-(2-этоксипентил)-4-(3-феноксипентил)-4-[(2-метилпиридил-5)этинил]пиперидина / К. Канитар [и др.]; Химический журнал Казахстана. – 2013. – № 3. – С. 25–32.

6. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. В 2 т. / М. Д. Машковский. – М.: ООО Издательство Новая Волна, Издатель С. Б. Дивов, 2001. Т. 1. – 540 с.; Т. 2. – 608 с.

7. Омырзаков, М. Т. Разработка новой мази на основе нафтоксибутинил морфолина / М. Т. Омырзаков, Д. К. Кияшев // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://razrabotka-novoy-mazi-na-osnove-naftoksibutininil-morfolina.pdf>. – Дата доступа: 14.07.2015.

8. Шостаковский, М. Ф. Химия диацетиленов / М. Ф. Шостаковский, А. В. Богданова. – М., «Наука», 1971. – 524 с.

9. Каталог научных публикаций Sci-Pub. Ацетиленовые производные, ингибирующие липоксигеназу / Dee W. Brooks [et al.] // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://sci-pub.info/ref/241665>. – Дата доступа: 12.07.2015.

10. Энциклопедия лекарств. Эфавиренз (Efavirenz): инструкция, применение и формула / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_2757.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2757.htm). – Дата доступа: 15.10.2015.

11. Котляревский, И. Л. Реакции ацетиленовых соединений / И. Л. Котляревский, М. С. Шварцберг, Л. Б. Фишер. – Новосибирск, «Наука», 1967. – 354 с.

### Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,  
УО «Витебский государственный  
ордена Дружбы народов  
медицинский университет»,  
кафедра органической химии,  
тел. раб. 8(0212)370828,  
e-mail: : stepins@tut.by,  
Стёпин С. Г.

Поступила 02.11.2015 г.