

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЙ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

Атаходжаева М.А., Жураева М.Э.

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПРОПАРГИЛОВЫХ
ЭФИРОВ МОНО- И ДИКАРБАМАТОВ**

Ташкент - 2024

УДК:

ББК:

Автор:

Атаходжаева М.А. – к.х.н., доцент кафедры медицинской и биологической химии ТГСИ

Жураева М.Э. – ассистент кафедры медицинской и биологической химии ТГСИ

Рецензенты:

1. Балтабаев У.А.- доктор химических наук, профессор кафедры медицинской и биологической химии ТГСИ

2. Шарипова Л.А.-Кандидат химических наук, доцент кафедры Химии, Джизакского политехнического института

В монографии автор систематизировала и проанализировала мировую литературы и итоги собственных исследований в области синтеза новых ацетиленовых моно- и дикарбаматов и на их основе получение ацетиленидов меди, серебра и ртути, гаммаид, гаммабромпропаргиловые карбаматы и их несимметричные ди-, тетраацетиленовые производные. Разработать оптимальные условия синтеза и изучить химические свойства полученных соединений проведением реакций циклизации (бензофураны, пиразолы), нитрозирования. Гидратации, бромирования, йодирования. В задачу исследований также входило изучение биологической активности полученных соединений, установление связи между строением и активностью, а также наметить возможные пути их применения.

В ходе выполнения данной работы синтезированы новые ацетиленовые карбаматы, их ацетилениды меди, серебра и ртути, несимметричные ди- и тетраацетиленовые производные и исследованы их химические и биологические свойства.

При изучении биологической активности выявлено, что некоторые впервые нами синтезированные соединения обладают противовоспалительной, фунгицидной, гербицидной активностью. Так,

соединения 3,3'-дйод-4,4'-бис-(метиленипиразолил)-гексаметилендикарбамат и 3-йод-4-(метиленипиразолил)-фенилкарбамат, особенно 3-йод-4-(метиленипиразолил)-2,4-дихлорфенилкарбамат обладают большей широтой противовоспалительного действия, чем известные противовоспалительные препараты - амидопирин, гидрокортизон. γ,γ -дйодципропаргиловый эфир гексаметилендикарбамата и γ -йодпропаргиловый эфир 2,4-дихлорфенилкарбамата обладают свойствами, характерными для мускариноподобных или антихолинэстеразных средств. Кроме того, γ,γ -дйодципропаргиловый эфир гексаметилендикарбамата проявляет высокую фунгицидную активность против стригущего лишая и от применения данного препарата экономический эффект может составить 28,5 тыс. руб. Пропаргиловый эфир 2,4-дихлорфенилкарбамата проявляет высокую гербицидную активность, он уничтожает ширину на 82,1%. При исследовании 3-йодпропинил-2-оксифенилкарбамата в качестве фунгицидного препарата его активность проявляется в задержке роста гриба вилта на 100%. Препарат 2,2-(Бисметилкарбамат-N,N гексаметилен)-ди-бензофуран обладает термостабилизирующей активностью для нитроцеллюлозы, он по своей активности в 2,6 раза превосходит известные термостабилизаторы нитроцеллюлозы.

В монографии представлен научная литература последних 10 лет.

Монография предназначена для научных сотрудников, докторантов, преподавателей кафедр стоматологического направления, студентов и магистров стоматологических факультетов высших учебных заведений.

ISBN:

ВВЕДЕНИЕ

Химия ацетиленовых карбаматов высокой реакционной способностью, позволяющей использовать эти соединения в качестве исходных и промежуточных продуктов для синтеза разнообразных классов биологически активных веществ, имеющих важное практическое значение [1-10].

К настоящему времени, работы посвященные синтезу и изучению производных ацетиленовых карбаматов незначительны. Имеются некоторые работы о синтезе ацетиленовых карбаматов на основе третичных ацетиленовых спиртов, двухатомных спиртов предельного и непредельного рядов. Недостаточно полно изучена реакционная способность полученных соединений. Не описаны медь-, серебро- и ртутьсодержащие производные, γ -йод, γ -бромпропаргиловые карбаматы, несимметричные производные карбаматов с ди- и тетраацетиленовой связью.

В связи с этим мы задались целью синтезировать новые ацетиленовые карбаматы и на их основе получить ацетилениды меди, серебра и ртути γ -йод, γ -бромпропаргиловые эфиры карбаматов и их несимметричные ди-, тетраацетиленовые производные. Разработать оптимальные условия синтеза и изучить химические свойства полученных соединений проведением реакций циклизации (бензофураны, пиразолы), нитрозирования, гидратации, бромирования, йодирования.

В задачу наших исследований также входило изучение биологической активности синтезированных соединений, установление взаимосвязи между строением и активностью, а также наметить возможные пути их практического применения.

В ходе выполнения данной работы синтезированы новые ацетиленовые карбаматы, их ацетилениды меди, серебра и ртути, несимметричные ди- и тетраацетиленовые производные, исследованы их химические и биологические свойства.

При изучении биологической активности выявлено, что некоторые впервые нами синтезированные соединения обладают противовоспалительной, фунгицидной, гербицидной активностью. Так,

соединения 3,3' -дийод-4,4' -бис-(метиленапиразолил)-гексаметилендикарбамат и 3-йод-4-(метиленапиразолил)-фенилкарбамат, особенно 3-йод-4-(метиленапиразолил)-2,4-дихлорфенилкарбамат обладают большей шириной противовоспалительного действия, чем известные противовоспалительные препараты - амидопирин, гидрокортизон. γ,γ -дийодципропаргиловый эфир гексаметилендикарбамата и γ -йодпропаргиловый эфир 2,4-дихлорфенилкарбамата обладают свойствами, характерными для мускариноподобных или антихолинэстеразных средств. Кроме того, γ,γ -дийодципропаргиловый эфир гексаметилендикарбамата проявляет высокую фунгицидную активность против стригущего лишая и от применения данного препарата экономический эффект может составить 28,5 тыс. руб. Пропаргиловый эфир 2,4-дихлорфенилкарбамата проявляет высокую гербицидную активность, он уничтожает ширину на 82,1%. При исследовании 3-йодпропинил-2-оксифенилкарбамата в качестве фунгицидного препарата его активность проявляется в задержке роста гриба вилта на 100%. Препарат 2,2 -(Бис-метилкарбамат-N,N-гексаметилен)-ди - бензофуран обладает термостаби- лизирующей активностью для нитроцеллюлозы, он по своей активности в 2,6 раза превосходит известные термостабилизаторы нитроцеллюлозы.

ГЛАВА I.

АЦЕТИЛЕНОВЫЕ МОНО-, ДИ- И ПОЛИКАРБАМАТЫ

(Обзор литературы)

Изоцианаты обладают высокой реакционной способностью. Они применяются для получения различных соединений, представляющих большой интерес как с теоретической, так и с практической точки зрения. Эту значимость можно ещё увеличить получением ацетиленовых карбаматов - продуктов взаимодействия изоцианатов с пропаргиловым спиртом.

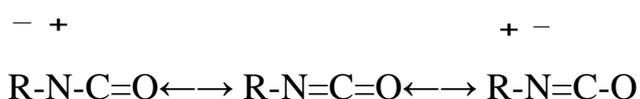
И прежде, чем перейти к рассмотрению химических свойств изоцианатов, мы сочли необходимым остановиться на строении N СО-группы и распределении электронной плотности в молекулах изоцианатов как в статическом, так и в динамическом состоянии, так как именно этими факторами во многом определяется характер реакций, в которые вступают изоцианаты.

Реакционная способность NCO-группы определяется её электронной структурой. А так как нас более всего интересует вопрос относительной реакционной способности связей N=C и C=O, то целесообразней всего пользоваться в качестве индексов реакционной способности порядками N=C и C=O, связей и полными π -электронными зарядами, атомов N, C, O. Именно эти факторы определяют реакционную способность связей в реакциях присоединения.

Изоцианатная группа - это кумулированная система с линейным расположением атомов и, следовательно, в ней можно выделить две ортогональные подсистемы π -орбиталей - π_x и π_y - орбиталь. Особо гледует сказать о неподеленной электронной паре азота π_{xN} , истинная гибридизация которой неизвестна. Вследствие разделения орбиталей по энергии, взаимодействие электронов на этой орбитали с электронами π -системы должно быть значительно больше, чем с локализованными электронами - σ -состава. На наличие такого π - π -сопряжения указывают укороченные длины связей N- C в молекулах RNCO и RNCS . Поэтому для изоцианатов

применяется модель, в которой орбиталь- π_{xN} рассматривается как квазил - орбиталь (рис. I). II

Некоторые сведения об электронном строении группы NCO получены / [12,13] в результате расчетов распределения π -электронной плотности в метил- и фенил- изоцианатах, выполненных методом самосогласованного поля в приближении Паризера - Парра - Попла. Имеются также данные об электронном строении некоторых изоцианатов, содержащих атомы фосфора и галоидов, полученные на основе расчетов по расширенному методу Хюккеля и методу CNDO/2. Результаты этих исследований показывают, в частности, что атом углерода группы NCO несет большой положительный заряд, и это обстоятельство определяет способность изоцианатов к присоединению нуклеофильных реагентов:



Однако, относительно превалирования отрицательного заряда на азоте или кислороде изоцианатной группы единое мнение отсутствует. Рак, по мнению Энтелиса и Нестерова [14], из факта уменьшения величины дипольного момента при переходе от алкилизоцианатов к изоциановой кислоте (табл. 1), т.е при увеличении диполя $R(\sigma^+) \longleftrightarrow (\sigma^-)$ от $\mu_C \rightarrow N=61$ до $\mu_N \rightarrow N=1.42$ можно сделать вывод, что момент NCO-группы имеет знак, обратный знаку момента связи, и следовательно, атом азота в NCO -группе более отрицателен, чем атом кислорода. Это соображение подтверждается также возрастанием дипольного момента при переходе от изоцианатов к изотиоцианатам, которые можно трактовать как результат замены атома кислорода в NCO -группе на менее электроотрицательную серу.

В последнее время появилось ряд работ, в которых расширенным методом Хюккеля проверен расчет электронной структуры ряда промежуточных комплексов в реакциях изоцианатов с нуклеофильными соединениями [15]

Таблица I

Дипольные моменты некоторых изоцианатов и изотиоцианатов

Соединения	HNCO	CH ₃ NCO	C ₂ H ₅ NCO	C ₆ H ₅ NCO
μ.дебай	1,59/7/	2,81/9/	2,81/9/	2,30/9/
Соединения	HNCS	CH ₃ NCS	C ₂ H ₅ NCS	C ₆ H ₅ NCS
μ.дебай	1,72/10/	3,18/9/	3,31/9/	3,0/9/

Расчет показывает, что в ходе реакции происходит большее ослабление связи N=C по сравнению со связью C=O. Темп изменения

Таблица 2

Расчитанные значения зарядов атомов в молекулах

	N _y	C _y	O _y	N _x	C _x	O _x	N	C	O
CH ₃ NCO	0.132	0.365	0.497	0.369	0.162	-0.207	-0,257	0,527	-0,29
C ₆ H ₅ NCOO	0,123	0,397	0,510	0,327	0,099	-0,240	0,204	0,465	-0,270

Электронной заселенности связи N=C выше, чем C=O, при сближении реагирующих частиц. Отрицательный заряд на атоме азота возрастает более резко, чем на атоме кислорода группы CO. Эти факты указывают на большую поляризуемость связи N=C по сравнению с C=O и свидетельствуют о том, что именно N=C должна легче рваться при атаке группы NCO нуклеофильным реагентом.

Таким образом, из квантово-химических расчетов видно, что изоцианатная группа имеет сложную электрофильно-нуклеофильную структуру с преобладанием электрофильной за счет большого положительного заряда на углероде NCO группы и следовательно, для изоцианатов наиболее характерными должны быть реакции присоединения к нуклеофильным реагентам. Но в некоторых случаях изоцианатная группа ведет себя как псевдогалоген и может замещаться на другой атом или группу атомов [16].

Существенное влияние на активность изоцианатной группы оказывали строение радикала R в молекулах RNCO. На основании экспериментальных данных можно сделать вывод, что электроноакцепторные заместители увеличивают реакционную способность изоцианатов в ре - акциях

присоединения к нуклеофильным реагентам, электронодонорные уменьшают. Ряд авторов считает, что эта закономерность объясняется соответственно увеличением и уменьшением положительного заряда на углероде NCO-группы. Так, С.Г.Энтелисом с сотрудниками [17] показано, что в случае замещенных арилизоцианатов плотность заряда на углеродном атоме (C_C) коррелирует с σ^+ константами заместителя. Увеличение доли положительного заряда σ^+ на этом атоме при введении в ядро электроноакцепторных заместителей и уменьшение σ^+ при введении электронодонорных заместителей согласуется с изменениями реакционной способности арилизоцианатов при изменении заместителя. Как видно из таблицы 3, возрастание дефицита электронной плотности на углеродном атоме группы NCO- приводит к увеличению константы скорости присоединения нуклеофильного реагента (CH_3OH) к изоцианатам.

Однако, в ряде работ для изоцианатной группы в статическом состоянии принимается и жесткая структура. На основании квантово-химических расчетов полагается, что зарядовая плотность на атомах NCO- группы не меняется при замене заместителя в молекуле $RNCO$. Влияние же заместителей на реакционную способность изоцианатов объясняется либо изменением длин связей в изоцианатной группе, либо различной стабилизацией переходного состояния в реакциях нуклеофильного присоединения к изоцианатам.

Таблица 3.

Распределение заряда (C_γ) на атомах C,N,O группы NCO и константы скорости реакций $A>NCO$ с CH_3OH

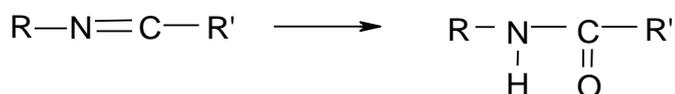
R	σ	$C_{\gamma C}$	$C_{\gamma N}$	$C_{\gamma O}$	$K^{25}CH_3OH_{л/Моль}$ сек
1	2	3	4	5	6
п- H_2	-0.66	1.313	-0.496	-1.099	-
п- CH_3	-0.17	1.325	-0.495	-1.096	-
м- CH_3	-0.07	1.329	-0.493	-1.096	$1.3 \cdot 10^{-5}$
H	0.00	1.329	-0.496	-1.096	$2.2 \cdot 10^{-5}$

п-Br	0.23	1.329	-0.495	-1.099	-
п-Cl	0.23	1.321	-0.495	-1.096	$9.2 \cdot 10^{-5}$

	A-		+ C		
м-Cl	0.37	1.329	-0.493	-1.096	$1.9 \cdot 10^{-4}$
п-CN	0.63	1.334	-0.493	-1.095	-
м-NO ₂	0.71	1.335	-0.493	-1.095	$1.9 \cdot 10^{-3}$

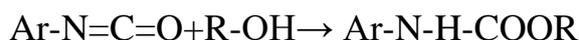
1.1. Реакционная способность изоцианатов.

К ним соединений, содержащих “активный водород”, протекающие по схеме:



Эти реакции достаточно хорошо изучены. Все изоцианаты легко гидролизуются водой [11-13,15], легко взаимодействуют с кислотами [12,13,15], спиртами и фенолами [II-15,17,18-25], меркаптанами II-[13-15] аммиаком, первичными и вторичными аминами -[13,15], гидрок- зиламином и его производными [13] оксимами [13], гидразином и его производными [12,13,15,26] гидразонами альдегидов и кетонов [13]. Изучены реакции изоцианатов с гидроперекисями [12,16], амидами кислот [13,15], сульфамидами, мочевинами и тиомочевидами, азотисто-водородной кислотой II-[13-15].

Общим способом получения эфиров карбаминовых кислот является реакция спиртов с изоцианатами» Этот метод разработан Гопкинсом в 1953 г.:

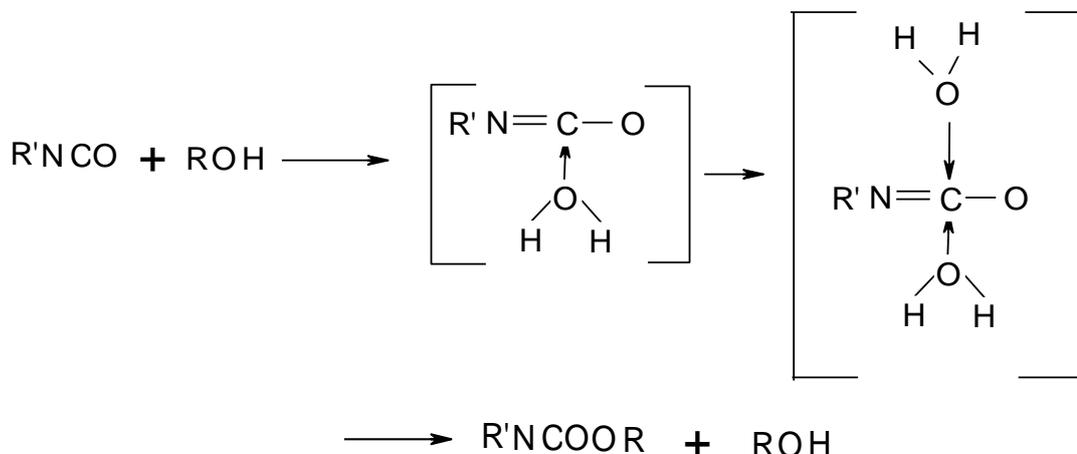


В большинстве случаев эта реакция идет при комнатной температуре, причем целевые продукты - эфиры арилкарбаминовых кислот-получаются практически с количественным выходом [16,17]»

Этот способ получения эфиров арилкарбаминовых кислот имеет большое практическое значение, ибо в этом случае получают очень чистые

продукты и отсутствуют сточные воды.

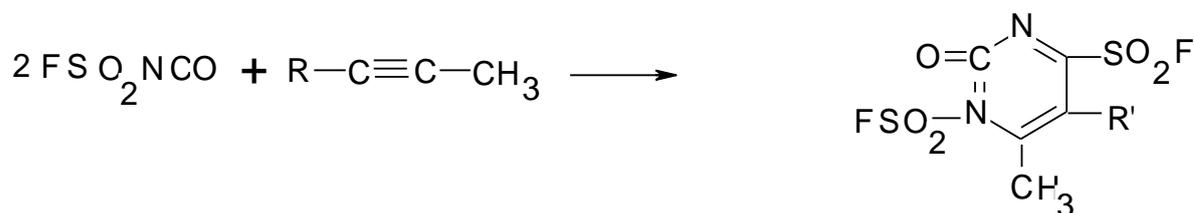
По предложению Бейкера реакция изоцианатов со спиртами протекает по нижеследующей схеме:



Особенности электронного строения изоцианатов позволяют предположить возможность ионных реакций с нуклеофильными агентами, атакующими кислород или азот.

Изоцианаты, вследствие электронного характера NCO-группы, активно взаимодействуют с непредельными соединениями [27,28-37].

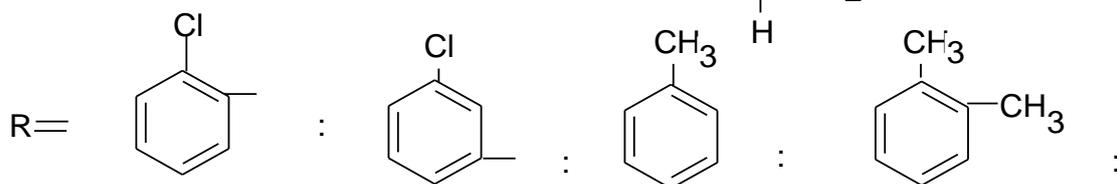
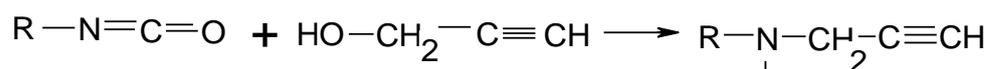
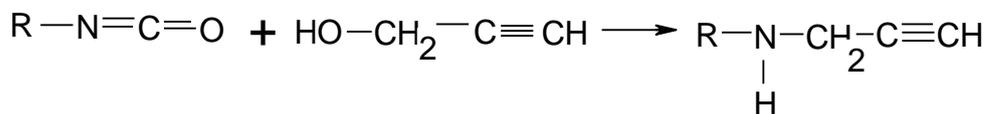
Реакции изоцианатов с соединениями с тройными углерод-углеродными связями изучены недостаточно. Фторсульфонилоизоцианат и бутин-2 в молекулярном соотношении 2:1 дают диметилурацил-бис-сульфонилфторид [38,39] // . Продукт такого же строения образует фтораульфондизоцианат с метилфенилацетиленом [39,40]:



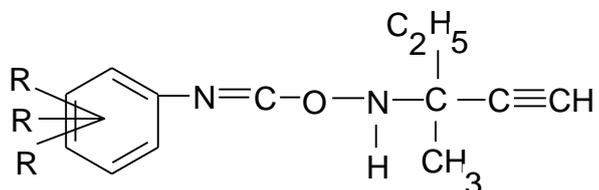
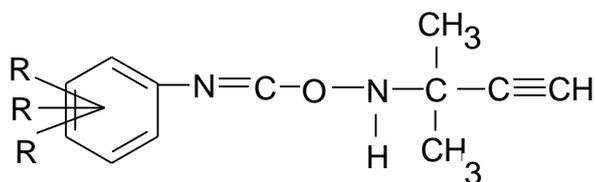
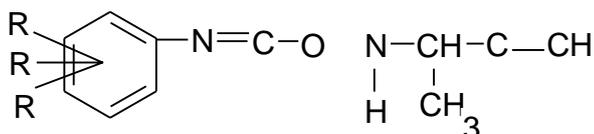
Хлорсульфонилоизоцианат с бутин-2 дает продукт, строение которого точно не установлено, с разной вероятностью это может быть структура азетиндинона или валентно изомерная структура с шестичленным кольцом [38,39]

При этом образуется галоидзамещенное производное ацетиленового карбамата. В работе не приводятся спектральные данные.

В работе [41] авторами описывается реакция получения производных карбаматов на основе пропаргилового спирта и различных галоидзамещенных арилизоцианатов:

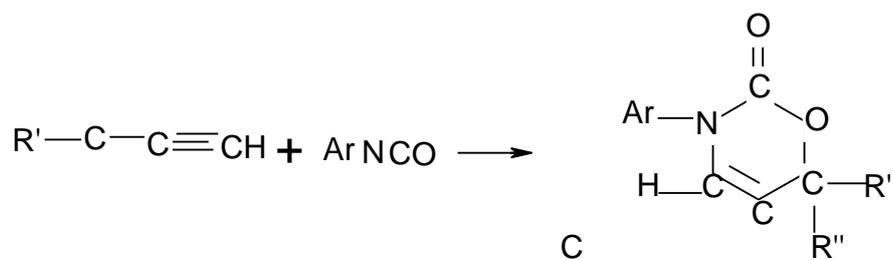


Помимо этого авторами проведена реакция взаимодействия замещенных арилизоцианатов с различными третичными ацетиленовыми спиртами:

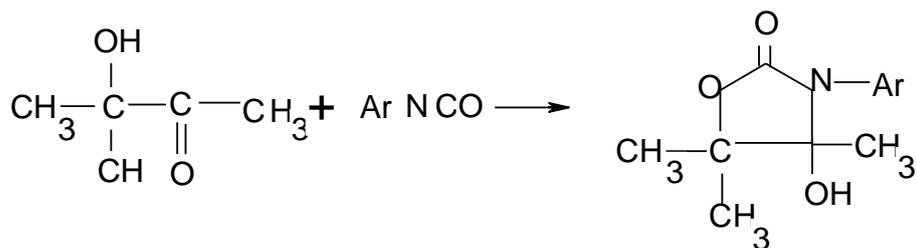


которые подтверждали бы их структуру.

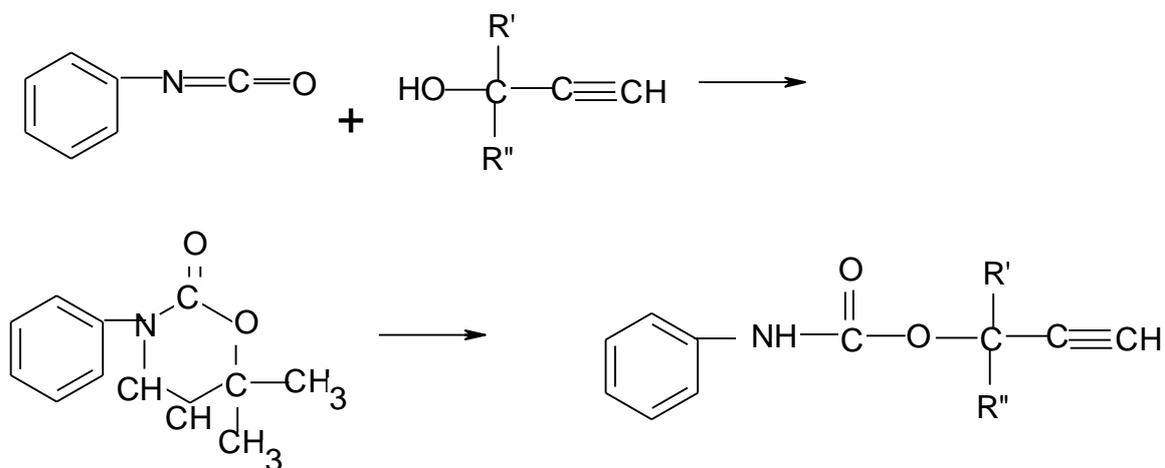
В работе [42] показана циклизация третичных ацетиленовых спиртов арилизоцианатом:



В случае же взятия кетоспирта образуется пятичленный цикл:

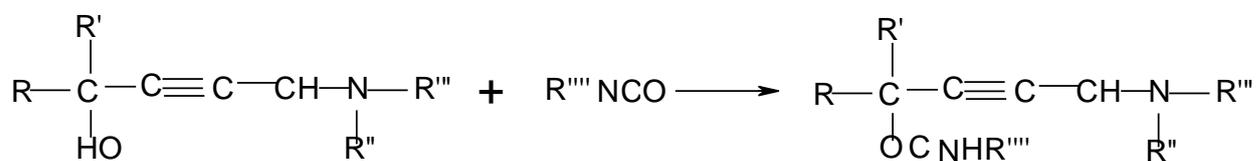


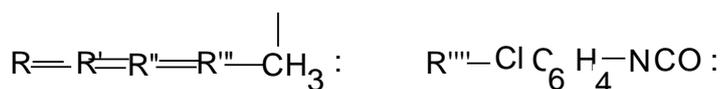
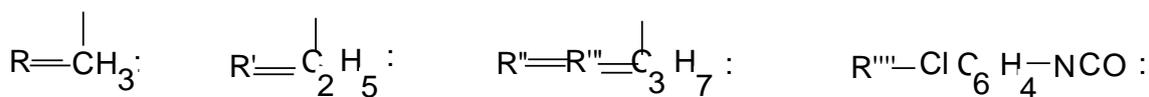
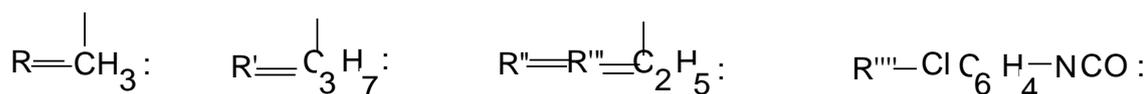
Авторы работы [43] описывают реакцию третичного ацетиленового спирта с арилизоцианатом.



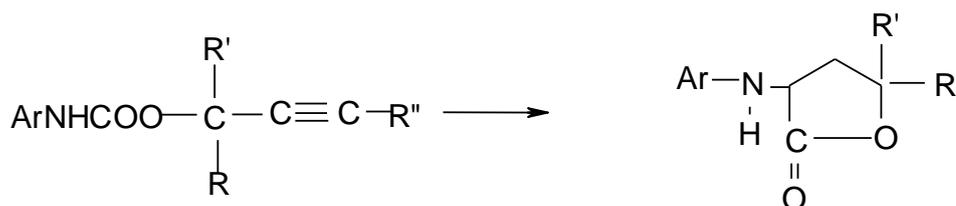
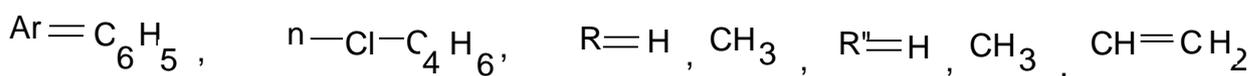
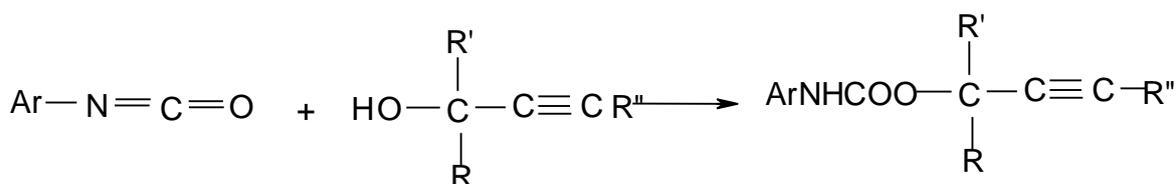
Ими показано, что в результате внутримолекулярной циклизации образуется неустойчивый промежуточный цикл, который распадаясь переходит в конечный продукт (IV).

В то же время, авторы не дают объяснения причины распада промежуточного цикла в результате чего образуется конечный продукт.





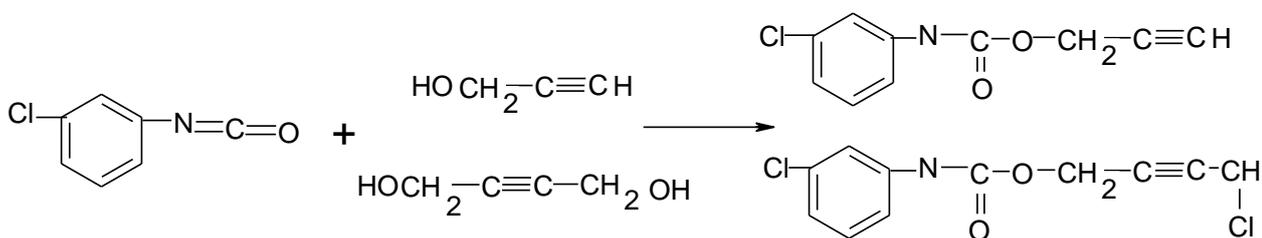
:



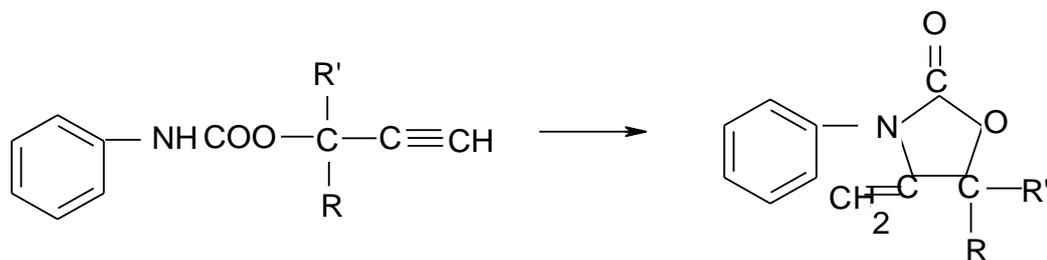
Хотя в литературе имеются противоречивые данные о шести- и пятичленном строении продуктов конденсации, в настоящей работе приведены новые аргументы в пользу оксазолидинового строения полученного соединения.

Наличие оксазолидинового кольца в продуктах гетероциклизации подтверждается данными ИК-спектров, а также некоторыми превращениями.

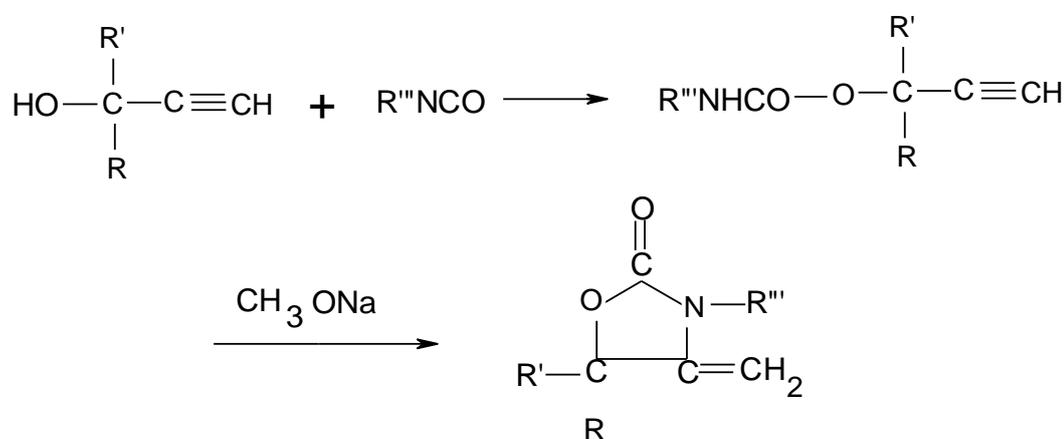
В работах [46-48] авторы описывают реакцию получения ацетиленовых карбаматов. Взаимодействием м-хлорфенилизотиоцианата с пропаргиловым спиртом и с 4-хлор-бутин-2-ол-1 были получены ацетиленовые карбаматы.



В работе [49] также показана возможность циклизации ацетиленовых карбаматов в 2-оксазолидоны:



Авторы работы [50,51] взаимодействием пропаргилового спирта с врилизотиоцианатом получили промежуточные производные карбаматов, которые действием CH_3ONa были переведены в оксазолидоны:



Авторы Johnson и другие [52] показали возможность получения полиуретанов полимеризацией карбаматов, полученных на основе 2-бутин-1,4-диола и гексаметилендиизоцианата:

Показана возможность реакции взаимодействия бутан-1,4-диола с гексаметилендиизоцианатом:

Соотношение бутандиола-1,4, бутин-2-диола-1,4 и гексаметилендиизоцианата, соответственно 80:20 и 20:80. Однако, к сожалению, авторы не объясняют причину такого соотношения исходных реагентов.

Как видно из приведенной литературы, область взаимодействия изоцианатов с непредельными соединениями ещё недостаточно изучена,

1.2. Биологические свойства ацетиленовых производных карбаматов

Известно, что сам пропаргиловый спирт, будучи простейшим представителем ацетиленовых спиртов, не обладает биологической активностью [I]. Однако, введением в его молекулу остатков карбаминовой кислоты можно получить его производные, которые обладали бы высокой биологической активностью.

Так, например производные карбамата 1,1-диметил-пропин-2-ол-1 обладают спазмолитическим действием.

Для большинства вторичных ацетиленовых спиртов, преимущественно с концевой тройной связью было обнаружено снотворное действие. Бочти все карбаматы этих спиртов отличаются гипнотической активностью, частично они обладают также антиконвульсивными свойствами, N-метилкарбамат-1-этинилпиклогептанол в равной степени имеет гипнотические и седативные свойства [53].

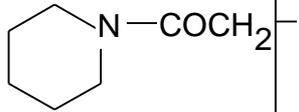
Этерификация метилэтинилкарбинола алифатическими и ароматическими кислотами приводит, в большинстве случаев, к появлению различной степени снотворной и седативной активности. Карбамат[2, 3, 4,54] этого карбинола в данном случае составляет исключение. Следовательно, было сделано заключение, что N-замещение в карбинолах может вызвать уменьшение или полную потерю снотворной активности [1,2,3,53]. Такое изменение формы действия связано, повидимому, с изменением коэффициента распределения или различием в дипольных моментах [55].

Из эфиров метилэтинилкарбинола N-замещенный карбамат, для которого было описано большое число способов получения [2-4,53,56, 57] нашел применение в терапии; он обладает, по сравнению со свободным спиртом, тем преимуществом, что это кристаллическое вещество, без запаха и вкуса. Снотворная активность и токсичность находятся, приблизительно, в том же порядке, как и в карбиноле. С другой стороны, в опытах на животных [2] и в клинических испытаниях [58] наблюдалось незначительное усиление и более продолжительное злоторное действие карбаматов по сравнению с самим карбинолом. При одновременном приеме фенобарбитала снотворный эффект повышался [59] и влиял на действие хлорпромацингидрохлорида

[60], тетрабена- зина, резерпина и этанола [61]. Он является антагонистом стрихнина [62]. Напротив, в трифлюнеродоле антагонизма не наблюдается [63]. Этот препарат применяется, как защитное средство в опытах на животных (мышьях) против акустических судорог [64,65-67]. При образовании язвы желудка, которая может быть вызвана "стрессом" у зрыс и частично предотвращена бутобарбиталом, он оказывает только -в значительное защитное действие [68]. Антиконвульсивное и седагдвное действие [2] в опытах на животных немного меньше, чем у енобарбитала, фенитоина и хлорпромацингидрохлорида [62,66].

Действие 3-этинил-1-ола значительно уменьшалось после этерификации, но усиливалось у карбаматов (табл.4,5). Карбаматы этого алкинола, которые у С-1 замещены разветвленным радикалом, действуют сильнее, чем неразветвленные соединения. Исключение составляет карбамат циклоалифатического ряда. Замещение при азоте приводит в большинстве случаев к уменьшению снотворных свойств, диэтилирование - к возврату эффекта [69].

Производные ацетиленовых карбаматов

№ Соединения	R ¹	R ²	№ Соединения	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	C ₂ H ₅ -O-C ₆ H ₄ -NHC=O
2	H	CH ₃	12	H	C ₆ H ₅ CH ₂ NHC=O
3	H	C ₃ H ₇	13	H	C ₆ H ₅ CH ₂ NHC=O
4	H	C ₁₂ H ₂₅	14	CH ₃	CH ₃
5	H	C ₆ H ₁₁	15	CH ₃	C ₂ H ₅
6	H	C ₆ H ₅	16	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
7	H	HO-CH ₂ -CH ₂ -	17	(-CH ₂) ₅ -	(-CH ₂) ₅ -
8	H	C ₂ H ₅ ООССН ₂ -	18	(-CH ₂) ₂ -O-(-CH ₂) ₂ -	(-CH ₂) ₂ -O-(-CH ₂) ₂ -
9	H	N ₂ NCОСН ₂ -			
10	H				

Большинство карбаматов этого ряда обладают схожим фармакологическим свойством. Соединение (X1Y) R¹R²=CH₃ обладает способностью сильно понижать кровяное давление.

На характер действия оказывает влияние галогенирование конечной метиновой группы. Введение атома галогена, в большинстве случаев, приводит к усилению антиконвульсивных свойств. Карбаматы так их галогенированных алкинолов имеют подобное, постепенно меняющееся действие [70].

Из ненасыщенных 1,3-диолов с двумя первичными гидроксильными группами были описаны эфиры карбаминовой кислоты 2-пропин-2-ил-2- - алкин-пропан-диола (табл. 6) психотропного действия.

Производные ацетиленовых карбаматов

№ Соединения	R	№ Соединения	R
1	CH ₃ - CH ₃	1	CH ₃ - C ₃ H ₇ -
2	C ₂ H ₅ - C ₂ H ₅ -	2	C ₂ H ₅ - C ₃ H ₇ -
3	n-C ₃ H ₇ - C ₃ H ₇ -	3	CH ₂ =CH-CH ₂ - C ₃ H ₇ -
4	n-C ₄ H ₉ - C ₃ H ₇ -	4	CH ₃ -CH ₂ -CH- CH ₃ - C ₃ H ₇ -
5	C ₆ H ₅ - C ₃ H ₇ -		
6	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ - CH ₂ - C ₃ H ₇ -		
7	4-Cl-C ₆ H ₄ - CH ₂ -		

Если в этих карбаматах типа мепробамата у азота имеется ещё алкильный радикал, то выявляется мускульнорелаксирующее действие [71].

N-Замещенные карбаматы ацетиленовых спиртов показывают равнозначные бактерицидные свойства. Здесь вещества с тройной связью обладают в 10-100 раз более высокой активностью по отношению к *Staphylococcus aureus* чем соответствующие насыщенные соединеня I.

Некоторые N-фенилкарбаматы 4-аминобутин-2-ол-2 оказывают регулирующее действие на кровяное давление [72].

Карбаматы 4-окси-4-алкинилпиперидина могут обладать анальгетическим, антитуссивным и частично слабым местно-анестезирующим действием [5-7].

Как видно из приведенной литературы, работы посвященные синтезу и изучению свойств производных ацетиленовых карбаматов незначительны.

Вместе с тем в них говорится только лишь о синтезе производных карбаматов на основе третичных ацетиленовых спиртов, двухатомных спиртов предельного и непредельного ряда и некоторые другие, Большинство полученных соединений имеют циклическое строение.

Недостаточно полно изучена реакционная способность ацетиленовых карбаматов, влияние тех или иных групп на процесс образования карбаматов, не полно изучена и биологическая активность полученных соединений, в частности не изучена зависимость биологической активности соединений от тех или иных групп.

В литературе нет сведений о синтезе медь-, серебросодержащих, γ -йод, γ -бромпроизводных, несимметричных ди-, тетраацетиленовых производных карбаматов,

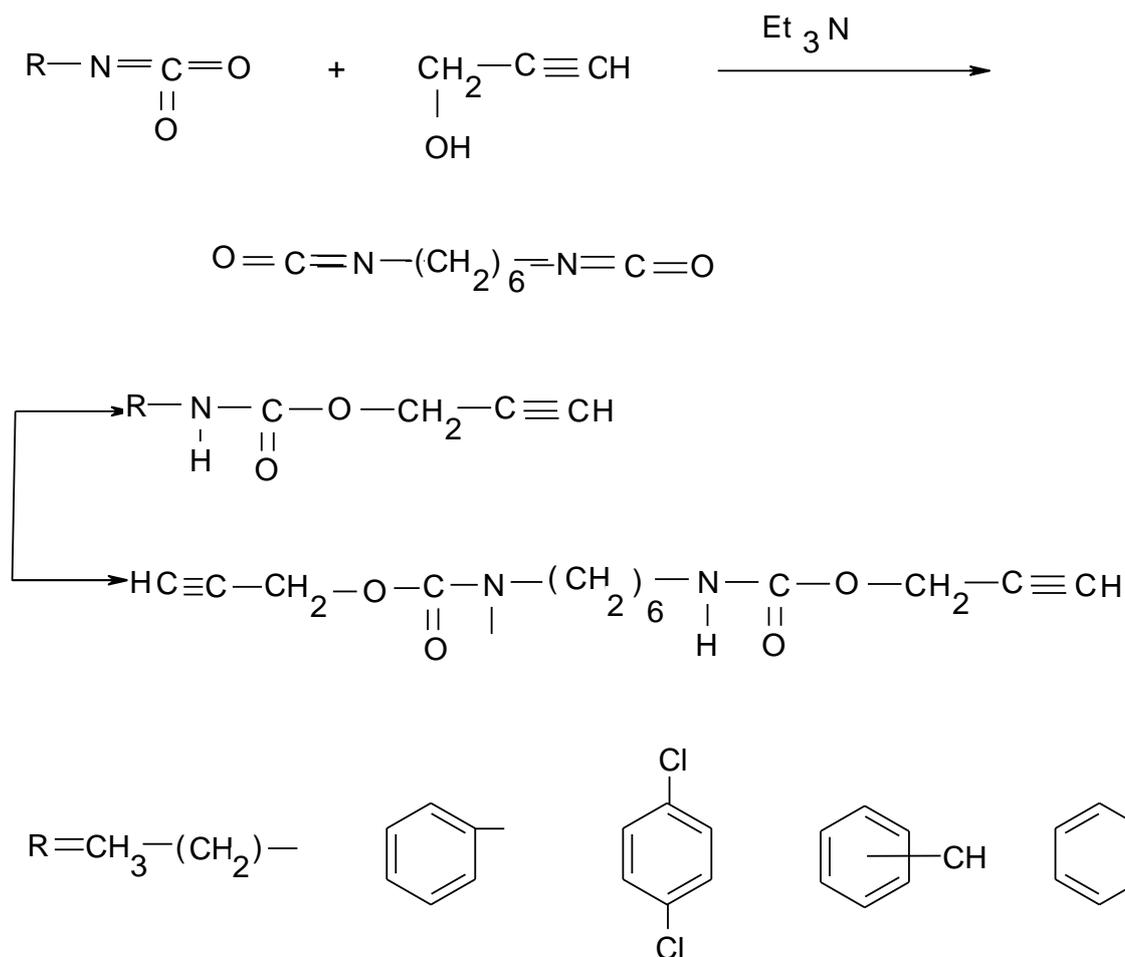
В связи с этим мы задались целью синтезировать новые ацетиленовые карбаматы и на их основе получить ацетилениды меда, серебра и ртути, γ -йод, γ -бромпропаргиловые эфиры карбаматов и их несимметричные ди-, тетраацетиленовые производные, разработать оптимальные условия синтеза и изучить химические свойства полученных соединений проведением реакций: циклизации (бензофураны, пиразолы), нитрозирования, гидратации, бромирования, йодирования,

В задачу наших исследований также входило изучение биологической активности синтезированных соединений, установление взаимосвязи между строением и активностью, а также наметить возможные пути их практического применения.

2. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Пропаргиловые эфиры моно- и дикарбаматов

Взаимодействием пропаргилового спирта с моно- и диизоцианатом в среде сухого бензола в присутствии триэтиламина по обычной хетодаке [45] с высоким выходом получены не описанные в литературе пропаргиловые эфиры моно- и дикарбаматов по схеме:



Физико-химические константы пропаргиловых эфиров моно- и дикарбаматов приведены в табл. 7

Для доказательства строения полученных соединений сняты их ИК- и ПМР-спектры.

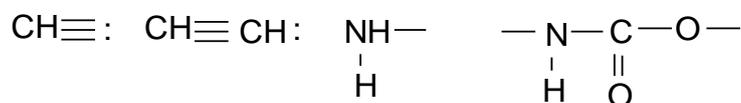
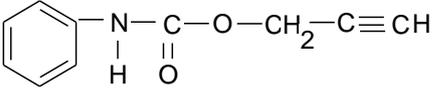
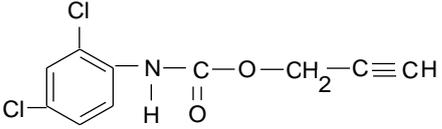
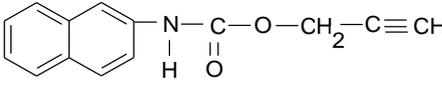
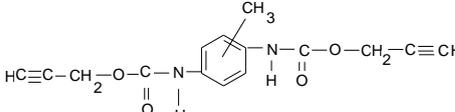
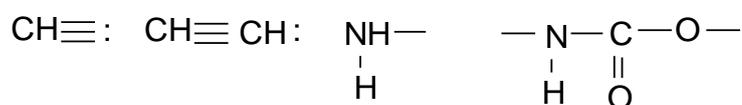


Таблица-7

Пропаргиловые эфиры моно и дикарбаматов

№	Соединение	Выход, %	Т. Разл °С	Найдено, %	Брутто формула	Вычислен		ИК-спектр, см ⁻¹	
						Сu	о%		
1		93	12 4- 12 5	7.87 7.93	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ N	8.00	171 0	332 0	
2		94	65- 66	5.66 5.72	C ₁₀ H ₇ Cl ₂ O ₂ N	5.73	171 0	332 0	
3		95	14 3- 14 5	5.92 5.96	C ₁₄ H ₁₁ O ₂ N	6.22	171 0	329 0	
4	CH ₃ -(CH ₂) ₁₇ -N(H)-C(=O)-O-CH ₂ -C≡CH	97	54- 55	3.72 3.76	C ₂₂ H ₄₁ O ₂ N	3.98	171 5	329 5	
5	HC≡C-CH ₂ -O-C(=O)-N(H)-(CH ₂) ₆ -N(H)-C(=O)-O-CH ₂ -C≡CH	98	79- 81	9.85 9.89	C ₁₄ H ₂₀ O ₄ N ₂	10.00	171 0	331 0	
6		97	94- 95	9.68 9.72	C ₁₅ H ₁₄ O ₄ N ₂	9.79	171 5	330 0	

При сравнении ИК-спектров пропаргиловых эфиров моно- и дикарбаматов (см.приложение) можно заметить, что смещение полос поглощений, характерных для



связей не наблюдается, это по-видимому объясняется тем, что на их колебания не влияет природа изоцианата.

В ПМР-спектре пропаргилового эфира фенилкарбамата (рис. 3) имеется триплетный сигнал протона ацетиленовой группы при 2,32 м.д. и дублет протонов метиленовой группы при 4,66 м.д. с константами спин-спинового распределения $U = 2$ гц. Мультиплетные сигналы в области 7,22 м.д. обусловлены протонами ароматического кольца. Уширенный сигнал при 6,76 м.д. соответствует протону группы NH.

В спектре ПМР пропаргилового эфира 2,4-дихлорфенилкарбамата рис-4 также имеются триплет и дублет при 2,32 и 4,55 м.д. с $U = 2$ гц и мультиплетные сигналы в области 7,0 - 8,2 м.д. Отношение интегральных интенсивностей составляет соответственно 1,0 : - 2,0 : 3,9, что позволяет утверждать наложение сигнала протона группы Она сигналы трех ароматических протонов.

Спектральные данные подтверждают предполагаемую структуру полученных соединений.

Синтезированные наш пропаргиловые эфиры моно- и дикарбаматов-ацетиленовые производные,. В связи с чем, они нами были использованы для синтеза ацетиленидов меди, серебра и ртути, а также γ -йод и бромпропаргиловых эфиров карбаматов, несимметричных ди- и тетраацетиленовых производных, новых производных моно- и дибензофуранов (схемы 1,2).

2.2. Органоацетилениды металлов.

Медьорганические соединения являются весьма активными реагентами в разнообразных синтезах, использование их во многих случаях имеет ряд преимуществ по сравнению с другими металлоорганическими соединениями. В последнее время особенно интенсивно развивается химия органоацетиленидов меда.

Первые сведения об ацетиленидах меди были опубликованы в 1859 году Бетгером. При пропускании светильного газа через аммиачный даствор полухлористой меда он получил красный осадок, впоследст - зяи названный ацетиленидом меда.

Долгое время использование ацетиленидов меда ограничивалось аналитическим определением алкинов-I, хотя возможности этого класса соединений гораздо шире [73].

Органоацетилениды меда легко получают при взаимодействии злкинов-1 с аммиачным раствором $CuCl$ или раствором $CuCl$ в ДМСО, ДМФ, N -метилпиперидине, смеси даалкиламин-спирт Производные ацетиленовых карбаматов [74] или гексаметилфосфортриамиде [75]. В настоящее время

разработаны способы синтеза разнообразных по структуре органоацетиленидов меда[76].

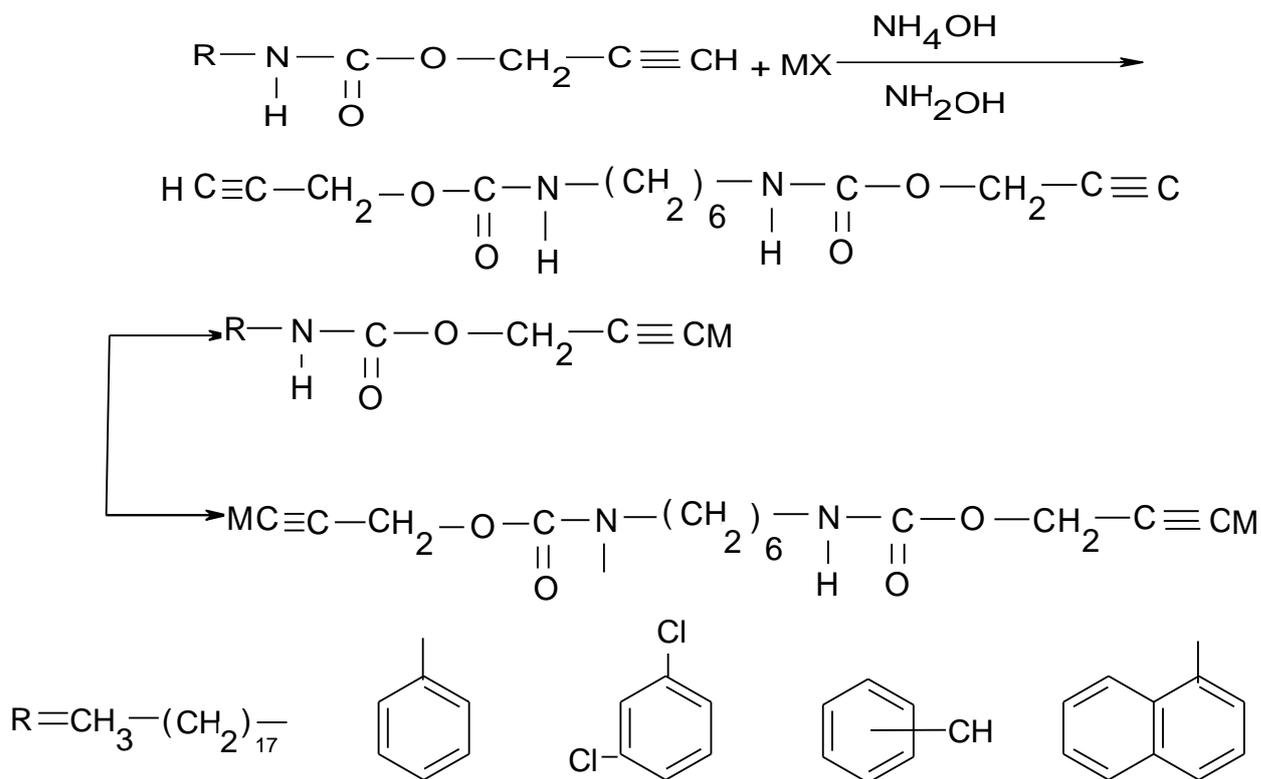
В протекании многочисленных реакций органоацетиленидов меда проявляются принципиальные различия. Это связано с тем, что поведение одновалентной меда не является таким определенным, как двухвалентной и активность органоацетиленидов меда зависит от типа используемого растворителя и координационных эффектов. В ряде случаев совершенно необходимо использование апротинных растворителей (ДМФ, ГМФТ, ДМСО) или нейтральных комплексообразователей (третичных фосфинов, тиоэфиров, пиридина). В других случаях требуется участие в реакции медьорганического аниона или гетерокупрата (1,4- -присоединение, аллилирование или ацилирование органоацетиленидов меда). Несомненно, механизм этих реакций пока ещё мало изученный, весьма различен по своей природе[73-77].

Подробный обзор работ в области производных органоацетиленидов меда, серебра дан в работах [73, 78, 79].

Как известно, воспаление является не единичным процессом, а обусловлено паталогическими изменениями в биохимических процессах, протекающих в живом организме. Спектр действия противовоспалительных веществ обусловлен разницей в концентрациях лечебной и смертельной дозы. Противовоспалительных веществ с широким спектром действия, для которых смертельная доза не установлена, насчитывается немного. Поэтому, нами с целью изучения реакционной способности атома водорода при углероде с тройной связью и поиска противовоспалительных веществ с широким спектром биологического действия, было осуществлено металлизирование пропаргильных эфиров моно- и дикарбаматов солями меди, серебра и ртути с последующим кодированием ацетиленидов элементарным йодом в среде эфира.

Моно- и диацетилениды меди, серебра пропаргильных эфиров получены по обычной методике [73-76], взаимодействием пропаргилкарбаматов с

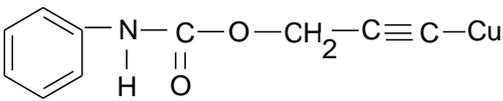
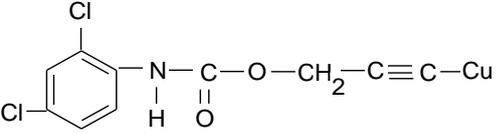
аммиачным раствором полухлористой меди и нитрата серебра в присутствии незначительных количеств гидроксилamina солянокислого по схеме:



В табл. 8 приведена характеристика ацетиленидов меди, серебра. Из таблиц видно, что растворителях. Однако, ацетилениды пропаргиловых эфиров, содержащие сложноэфирные группы, уже слабо растворимые

Таблица 8

Ацетилениды меди пропаргиловых эфиров моно- и дикарбаматов

№	Соединение	Выход, %	Т. Разл. °С	Найдено, %	Брутто формула	Вычислено%	ИК-спектр, см ⁻¹	
1	 эфир	94	13 9	26. 32. 26. 36	C ₁₀ H ₈ O ₂ NCu	26.58	169 0	194 5
2		96	17 0	20. 42 20. 46	C ₁₀ H ₆ Cl ₂ O ₂ NCu	20.58	170 0	194 0

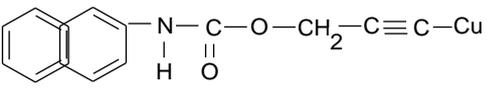
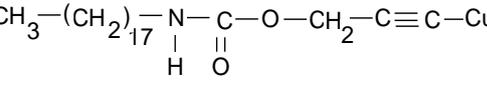
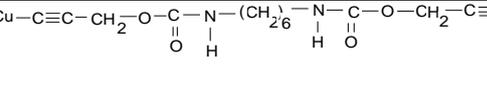
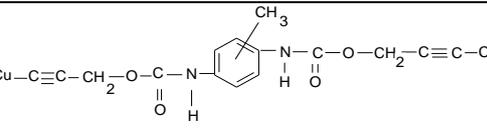
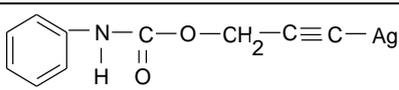
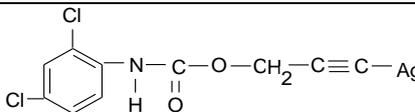
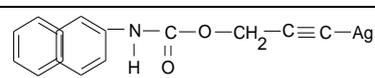
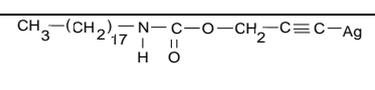
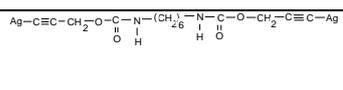
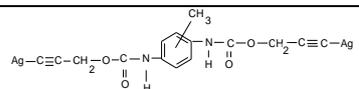
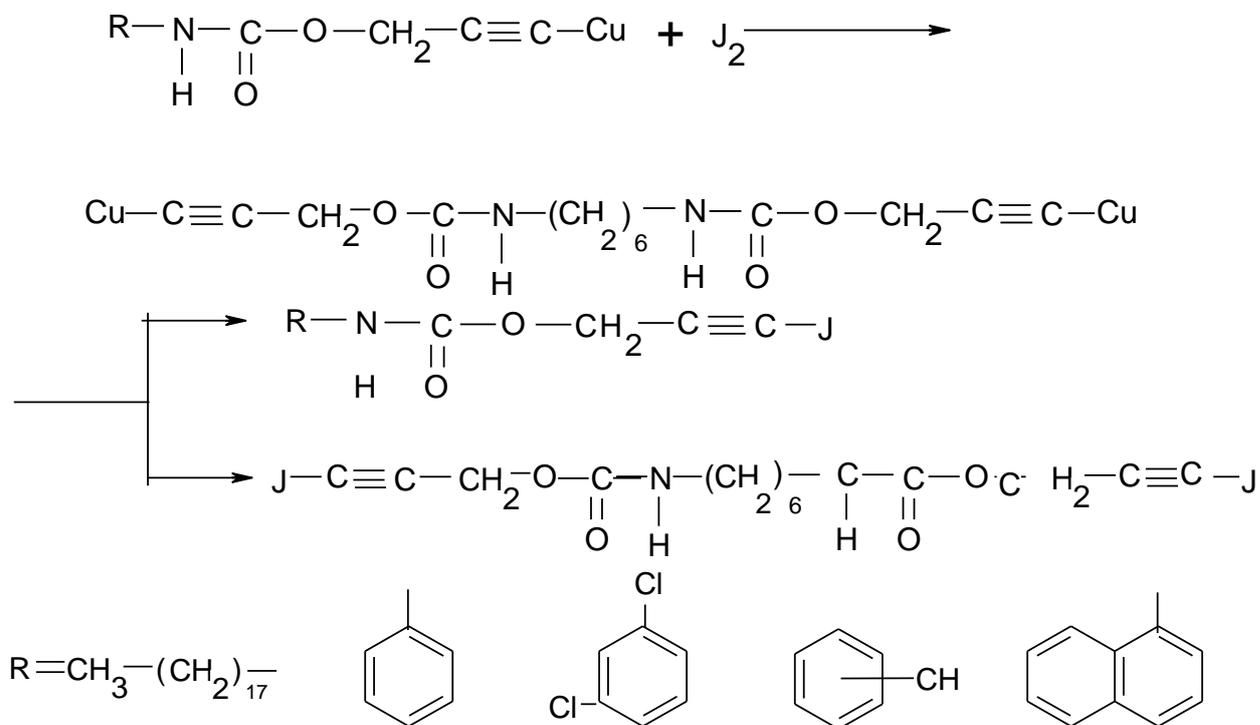
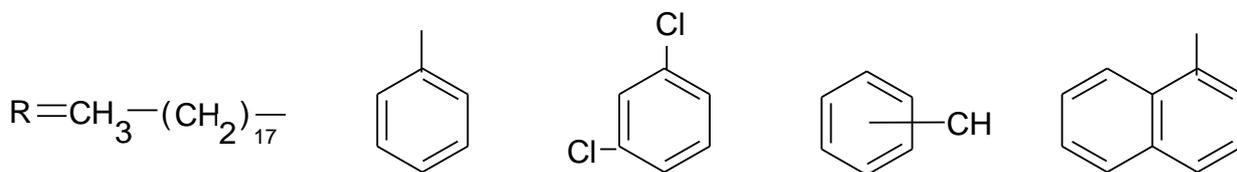
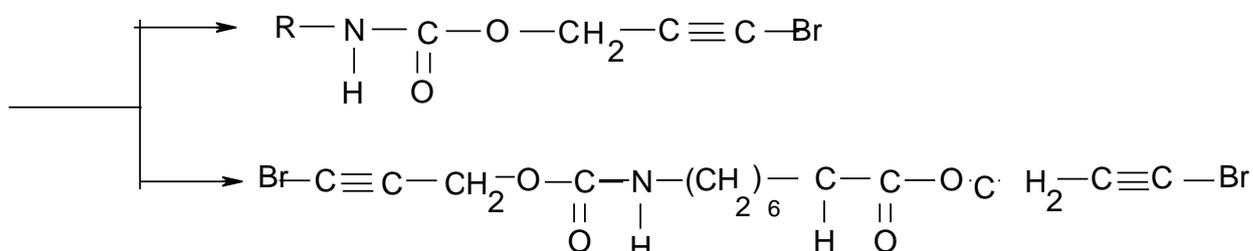
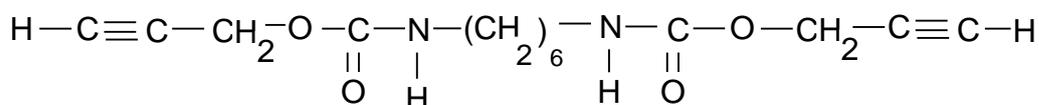
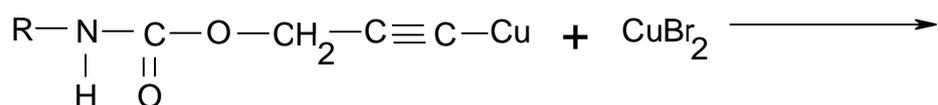
3	 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NCu}$	97	17 5	21. 63 21. 66	C ₁₄ H ₁₀ O ₂ NCu	21.95	171 0	193 0
4	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{17}-\text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cu}$ 	95	14 5	15. 15 15. 19	C ₂₂ H ₄₀ O ₂ NCu	15.25	170 0	193 5
5	$\text{Cu}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{N}-(\text{CH}_2)_{26}-\text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cu}$ 	97	15 0	31. 02 31. 06	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₂ Cu	31.18	168 0	193 0
6	$\text{Cu}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cu}$ 	98	16 5	30. 28 30. 30	C ₁₅ H ₁₃ O ₄ N ₂ Cu ₂	30.65	169 0	194 0

Таблица-9,

Ацетилениды серебра пропаргиловых эфиров моно- и дикарбаматов

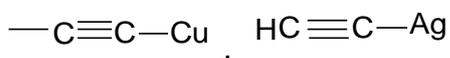
№	Соединение	Выход, %	Т. Разл. °С	Найдено, %	Брутто формула	Вычислено% Cu	ИК-спектр, см ⁻¹	
1		93	167	38.18 38.23	C ₁₀ H ₈ O ₂ NAg	26.58	169 0	194 5
2		94	180	30.62 30.67	C ₁₀ H ₆ Cl ₂ O ₂ NAg	20.58	170 0	194 0
3		96	175	32.47 32.51	C ₁₄ H ₁₀ O ₂ NAg	21.95	171 0	193 0
4		94	145	23.46 23.50	C ₂₂ H ₄₀ O ₂ NAg	15.25	170 0	193 5
5		96	170	43.53 43.57	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₂ Ag ₂	31.18	168 0	193 0
6		97	220	43.07 43.12	C ₁₅ H ₁₂ O ₄ N ₂ Ag ₂	30.65	169 0	19 0





Строение синтезированных соединений доказано методом ИК-спектроскопии.

В ИК-спектрах ацетиленидов меди и серебра имеются полосы поглощения, характерные для связей, также для NH-карбаматной группы.



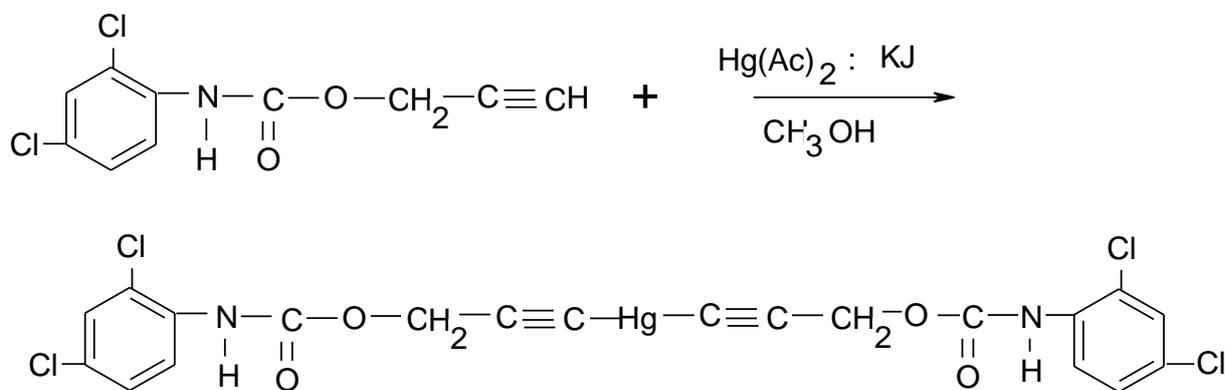
В спектре диацетиленида меди дипропаргилового эфира гексамети проявляются в области 1680 см^{-1} в спектре (рис. 6) ацетиленида серебра пропаргилового эфира пенилкарбамата обнаружена полоса поглощения в области 1927 см^{-1} характерная колебаниям $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{Ag}$ связи, в области 3330 см^{-1} проявляется колебание NH-группы, а полоса поглощения в области 1710 см^{-1} обусловлена валентным колебанием карбаматной группы.

Полученные ацетилениды меди пропаргиловых эфиров карбаматов в дальнейшем нами использованы в синтезе γ -йодпропаргиловых эфиров карбаматов и производных бензофурана, с целью получения биологически активных соединений, т.к. из литературы известно, что наличие в молекуле йода и бензофуранового кольца способствует увеличению их активности,

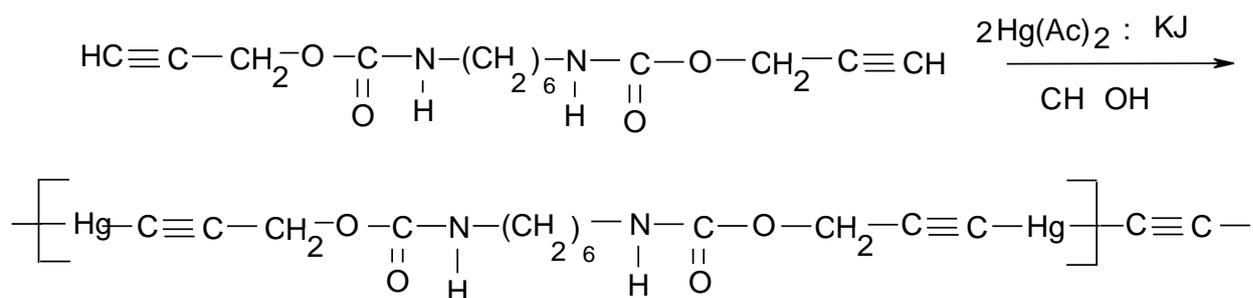
Меркурирование пропаргиловых эфиров карбаматов.

Ацетиленовые производные ртути мало изучены [80], а о соединениях с пропаргильными радикалами, вообще сведений не имеется.

Оказалось, что пропаргильные эфиры легко реагируют с солями ртути в среде органических растворителей с образованием соответствующих пропаргильных производных ртути, с выходом 80-95%.



Дипропаргильные эфиры карбаматов в этой реакции образуют полимеры

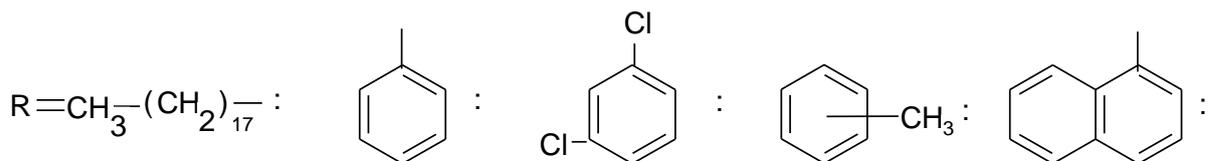
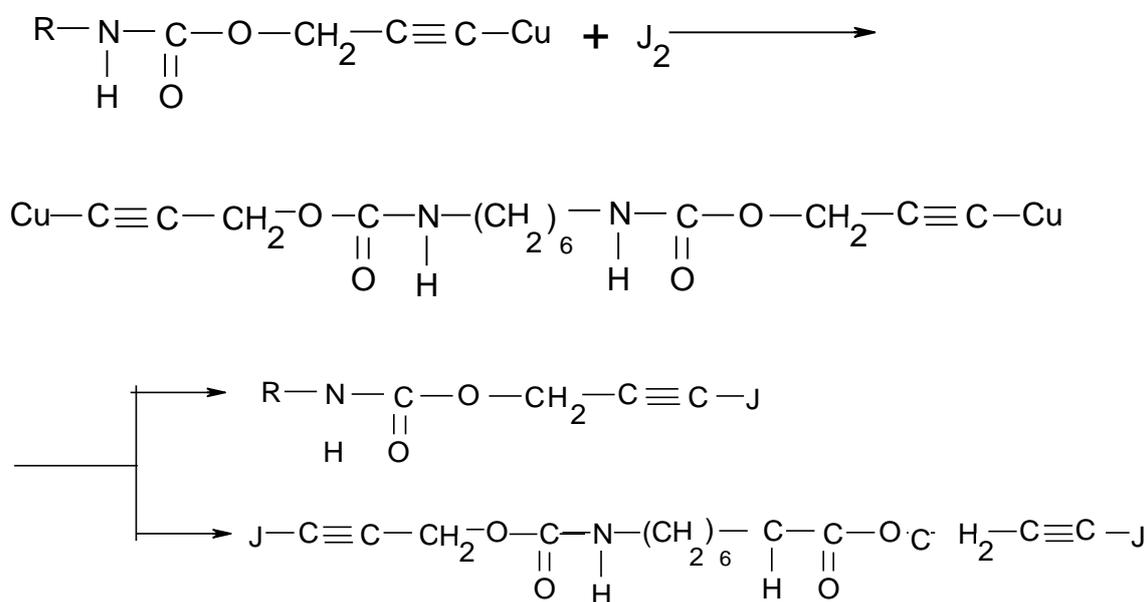


Строение полученных меркурированных пропаргильных подтверждено элементным анализом и ИК-спектроскопией. В ИК-спектрах имеются полосы поглощений частотой 2130 - 2160 см⁻¹ соответствующие валентным колебаниям связи $\text{—C}\equiv\text{C—}$, $\text{HC}\equiv$ а также полосы поглощения, относящиеся к остальным функциональным группам, имеющимся в соответствующем соединении»

2.3. (γ-йодпропаргильные эфиры моно- и дикарбаматов

Согласно литературным данным [81,82] способ получения γ-йодпропаргильных эфиров гипогалоидным методом является многостадийным и дорогостоящим, выхода целевых продуктов невысокие, к тому же, сведений о возможности синтеза γ-йодпропаргильных эфиров карбаматов этим способом в литературе нет.

В связи с этим, нами впервые разработан способ получения γ -галлоидпропаргиловых эфиров карбаматов путем прямого замещения меди юответствующих ацетиленидов на галоид [88] по схеме:



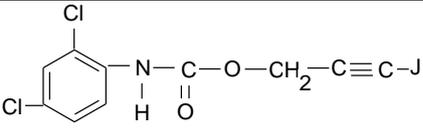
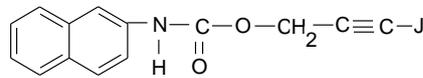
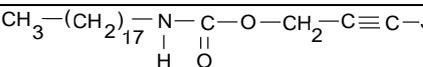
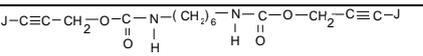
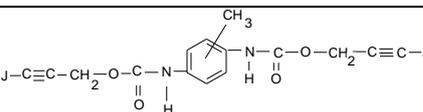
Реакцию ацетиленидов меди с йодом проводили в среде серного эфира, при интенсивном перемешивании и комнатной температуре. Выход γ -йодпропаргиловых эфиров карбаматов составляет [82-93] (таб-10).

В ИК-спектрах γ -йодпропаргиловых эфиров моно- и дикарбаматов

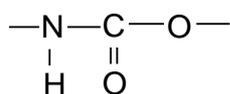
Таблица-10

У-Йодпропаргиловые эфиры моно- и дикарбаматов

№	Соединение	Выход %	Т.п л. С	Над	Брутто формула	Бычис лено %	ИК-спектр, см ⁻¹	
				ено %			Гал	N
1	 - $\begin{array}{c} \text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$	91	134 - 135	41.8 7 41.9 1	C ₁₀ H ₈ O 2NJ	42.19	1700	2205

2		93	101 - 102	34.2 2 34.2 5	$C_{10}H_6O$ $2NCl_2J$	34.32	1710	2210
3		93	123 - 124	36.0 5 36.1 2	$C_{14}H_{10}$ O_2NJ	36.18	1710	2210
4		91	78- 80	26.5 0 26.5 3	$C_{22}H_{40}$ O_2NJ	26.62	1705	2210
5		82	110 - 111	47.6 2 47.6 7	$C_{14}H_{19}$ $O_4N_2J_2$	47.74	1670	2200
6		90	86- 88	47.1 3 47.1 7	$C_{15}H_{12}$ $O_4N_2J_2$	47.21	1710	2200

имеются в области 3280 см^{-1} характеризует колебания NH-группы, т голоса поглощения в области 1710 см^{-1} обусловлена валентными колебаниями



группы (рис.7).

Для более наглядного доказательства структуры полученных γ -йодпропаргиловых эфиров карбаматов можно сравнить спектры пропаргилового эфира, ацетиленида меди и γ -йодпропаргилового эфира.

Так, в ИК-спектре пропаргилового эфира 2,4-дихлорфенилкарбамата в области 3320 см^{-1} наблюдается полоса поглощения, характерная для концевой

метинной связи, в то время, как в спектре ацетиленида меда и γ -йодпропаргилового эфира, полученных на его основе, эта полоса исчезает. Это говорит о том, что реакция йодирования и металлизации идет именно за счет концевой подвижного атома водорода, что подтверждается появлением новых полос поглощения в области 1940-1960 см^{-1} , характерных для $\text{—C}\equiv\text{C—Cu}_V$ области 2210 см^{-1} - для $\text{—C}\equiv\text{C—J}$.

Полученные γ -йодпропаргиловые эфиры моно- и дикарбаматов в последующем нами впервые были использованы для синтеза новых производных карбаматов - несимметричных ди- и тетраацетиленовых карбаматов, а также при синтезе новых производных пиразола.

2.4 . γ -бромпропаргиловые эфиры моно- и дикарбаматов

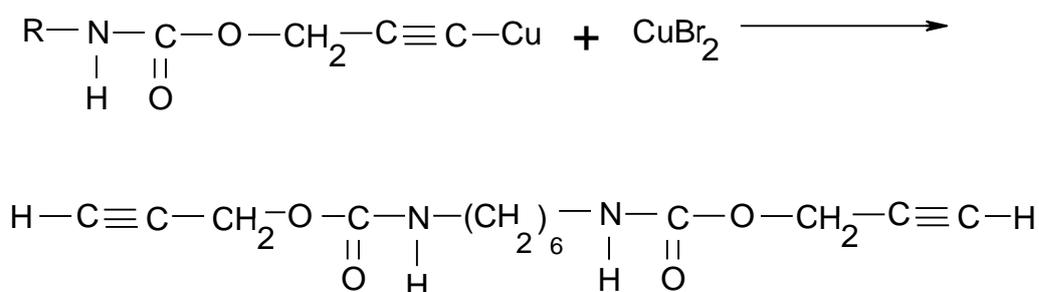
С целью изучения реакционной способности концевой водорода в пропаргиловых эфирах и с целью доказательства их строения, нами была проведена реакция бромирования /84/.

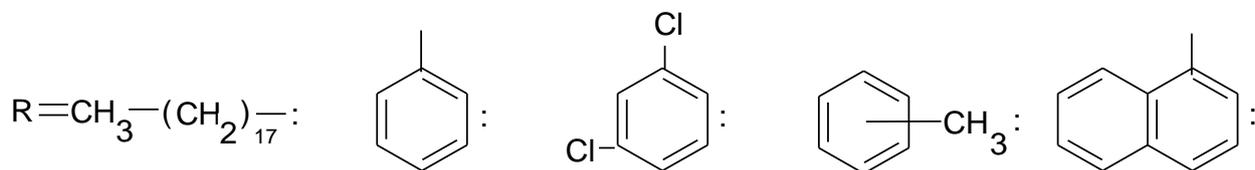
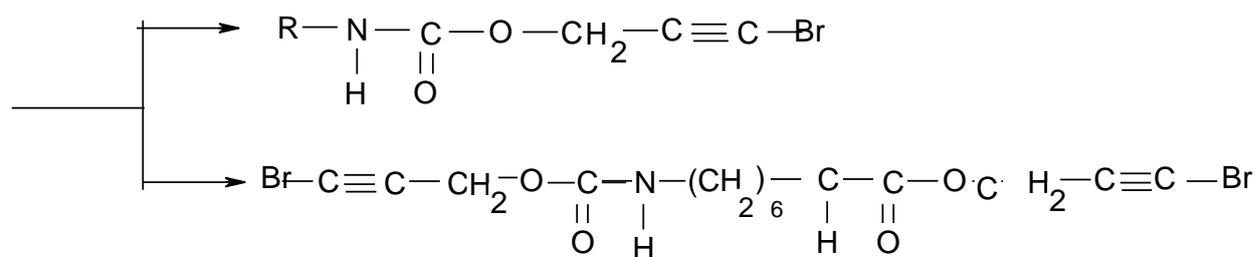
Замещение ацетиленового водорода в пропаргиловых эфирах карбаматов бромом проводится с участием эквимольных количеств пропаргилкарбаматов и CuBr_2 в среде органического растворителя.

Следует отметить, что данный метод бромирования применительно пропаргилкарбаматам использован нами впервые. В отличие от гипогалоидного метода /85/, он более доступен, т.к. реакция протекает 2 одну стадию при комнатной температуре.

Бромирование проводили при комнатной температуре в среде метанола

по схеме:





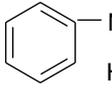
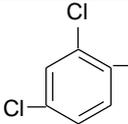
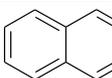
Физико-химические характеристики γ -бромпропаргиловых эфиров моно- и дикарбаматов приведены в табл. II,

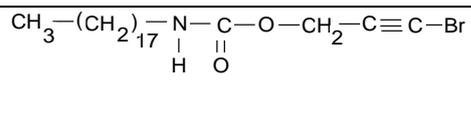
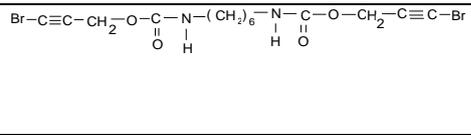
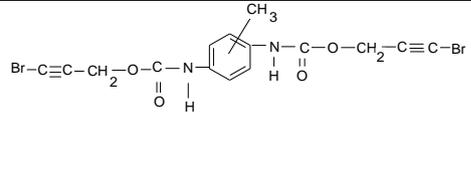
Строение доказано данными элементного анализа и ИК-спектроскопией.

Спектры всех что говорит о протекании реакции бромирования именно за счет подвижного водорода.

Таблица 11

γ -Бромпропаргиловые эфиры моно- и дикарбаматов

№	Соединение	Выход %	Т.п л. С	Надежно %	Брутто формула	Бычислено %	ИК-спектр, см ⁻¹	
							Br	$\begin{array}{c} -\text{N}-\text{C}- \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$ \quad $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$
1	 -N-C-O-CH ₂ -C≡C-Br H O	78	91-92	31.32 31.37	C ₁₀ H ₈ O ₂ NBr	31. 45	171 0	2210
2	 -N-C-O-CH ₂ -C≡C-Br H O	80	47-48	24.61 24.66	C ₁₀ H ₆ O ₂ BrCl ₂ N	24. 76	171 0	2215
3	 -N-C-O-CH ₂ -C≡C-Br H O	79	112-113	26.25 26.28	C ₁₄ H ₁₀ O ₂ NBr	26. 31	170 0	2210

4	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{17}-\text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ 	81	72- 74	18.52 18.55	C ₂₂ H ₄₀ O ₂ NBr	18. 60	170 5	2220
5	$\text{Br}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ 	82	63- 65	36.39 36.42	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₂ Br ₂	36.4 4	170 0	2230
6	$\text{Br}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ 	80	75- 76	35.95 35.97	C ₁₅ H ₁₂ O ₄ N ₂ Br ₂	36.0 3	170 5	2222

При сравнении спектра γ,γ' -дибромдипропаргилового эфира со спектром γ,γ' -дийоддипропаргилового эфира гексаметилендикарбамата можно обнаружить, что проявляемая полоса поглощения в спектре, γ,γ' -дибромдипропаргилового эфира гексаметилендикарбамата в области 3340 см^{-1} , характерная колебаниям NH-группы, в спектре γ,γ' -йоддипропаргилового эфира гексаметилендикарбамата сдвигается в низкочастотную область 3310 см^{-1} , колебание $-\text{C}\equiv\text{C}-$ связи в спектре вдвигается в область 2200 см^{-1} , в то время, как в спектре γ,γ' -дибромдипропаргилового эфира гексаметилендикарбамата эта связь проявляется в области 2230 см^{-1} .

Такое смещение полос, характерных для этих двух групп объясняется, по-видимому, соответственно ряду активности галогенов:



Полученные нами γ -бромпропаргиловые эфиры моно- и дикарбаматов, в дальнейшем, были нами использованы для изучения их биологической активности и синтеза на их основе новых производных ацетиленовых карбаматов.

2.5. Несимметричные ди- и тетраацетиленовые производные карбаматов

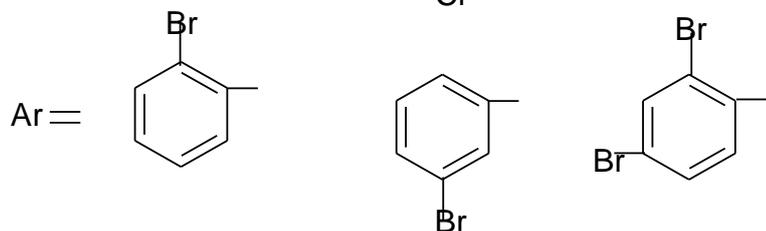
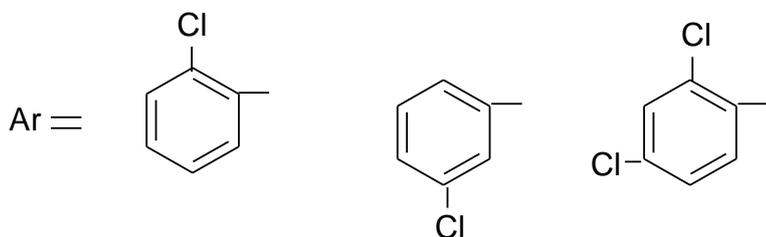
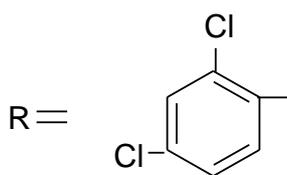
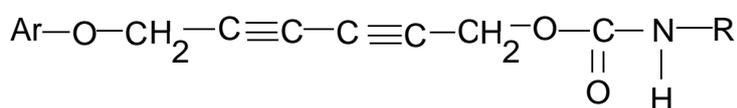
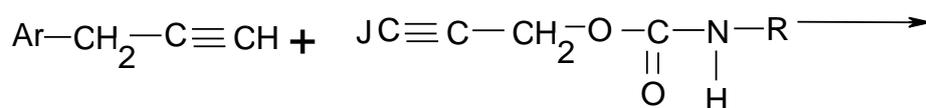
Синтезу и исследованию ацетиленовых производных различных органических веществ посвящено много работ. При изучении вышеназванных соединений были использованы различные методы: метод Глазера /86/, метод Залькинда и Фундилера /87/, метод Эглинтонна /88-90/, метод Ходкевича-Кадью /91,92/. Используя эти методы, авторы получили диацетиленсодержащие производные различных органических соединений: углеводородов /93-96/,

спиртов /97-98, 99-101/, эфиров /102, 103-107/, азотсодержащих диацетиленов /108-110/ и другие.

Из этих методов, нами использован метод Ходкевича-Кадью /III, 112/ для получения несимметричных ди- и тетраацетиленовых производных карбаматов, в котором ацетиленовый водород одного из компонентов замещается галоидом второго компонента. Выбор такого метода обусловлен тем, что он дает возможность получать несимметричные ди- и полиацетиленовые соединения с заданным строением и с высоким выходом.

Для синтеза диацетиленовых диэфиров производных карбаматов в качестве ацетиленового компонента использованы пропаргиловые эфиры галоидзамещенных фенолов, а в качестве галоидацетиленового компонента γ -йодпропаргиловые эфиры моно- и дикарбаматов. Катализатором служили галоидные соли одновалентной меди [113-116].

Реакция протекает по следующей схеме:

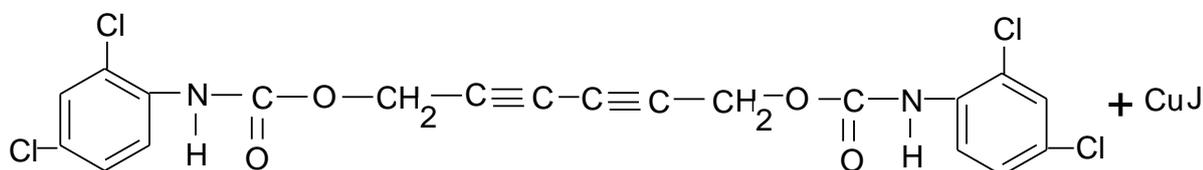
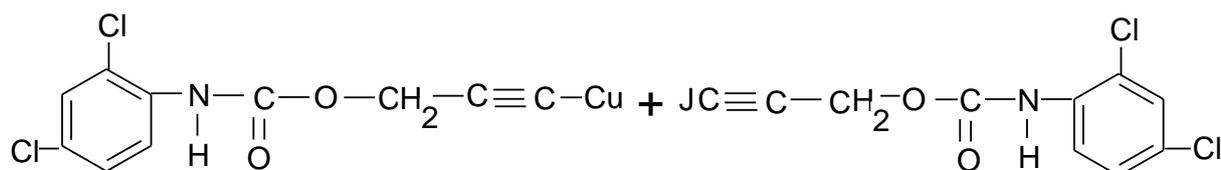
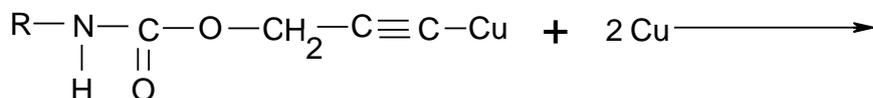
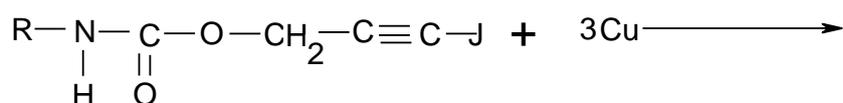


Реакцию проводили в токе азота, в системе органических растворителей MeOH : эфир : ДМФА. При выборе растворителя для указанной реакции учитывали следующие критерии: устойчивость в используемой области температур, способность хорошо растворять исходные вещества и продукты реакции, отсутствие химического взаимодействия растворителя с исходными веществами и продуктами реакции, отсутствие отрицательного влияния на активность катализатора, степень чистоты растворителя, а также влияние растворителя на механизм замещения.

Протонные растворители в отличие от диполярных апротонных (ДМФА)

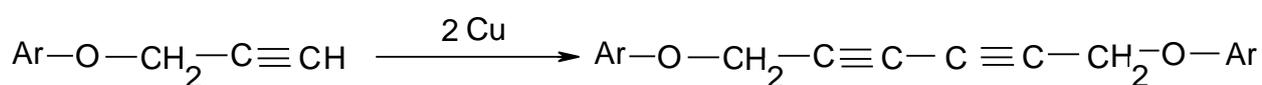
понижают нуклеофильность анионов, но одновременно, способствуют ионизации поляризованных связей. Предполагается, что самой медленной стадией данной реакции является удаление протона основанием, а поэтому эта реакция должна идти быстрее в диполярных апротонных растворителях.

Таким образом, указанный выбор растворителей позволяет создать условия, при которых наблюдается максимальный выход продуктов реакции. Галоидный компонент в реакцию необходимо вводить постепенно, так как в случае добавления большими порциями, увеличивается его концентрация в реакционной среде, что способствует протеканию побочной реакции:



С целью предотвращения окисления одновалентной меди до двухвалентной, реакцию проводили в токе азота и в реакционную смесь, в качестве восстановителя, добавляли гидроксилламин солянокислый. В качестве катализаторов применяли различные галоидные соли одновалентной меди: $\text{Cu}_2\text{Cl}_2, \text{Cu}_2\text{Br}_2, \text{Cu}_2\text{I}_2$. Остановлено, что из этих катализаторов, самым подходящим является полухлористая медь, т.е. с увеличением полярности связи у солей меди каталитическая активность увеличивается $\text{Cu}_2\text{I}_2 < \text{Cu}_2\text{Br}_2 < \text{Cu}_2\text{Cl}_2$

Применение катализатора в избытке не приводит к желаемому результату, так как это сопровождается протеканием побочной реакции:



В конденсациях, в качестве галоидпропаргилового компонента, использовались γ -йодпропаргиловые эфиры производных карбаматов.

Результаты показали, что лучшим из применяемых оснований являются первичные амины. При применении пропил- и бутиламинов, несимметричный диацетилен образуется с выходом до 82%, а при применении диэтиламина - до 17%, а триэтиламина - всего 15%. Найдено, что для димеризации γ -йодпропаргиловых эфиров карбаматов с пропаргиловыми эфирами замещенных фенолов оптимальная температура 20°C .

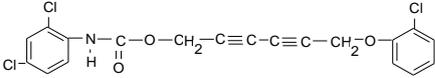
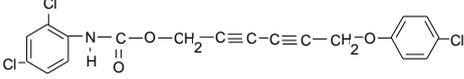
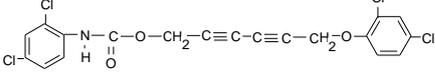
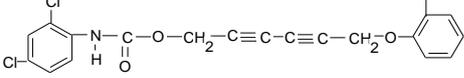
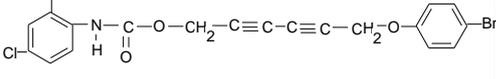
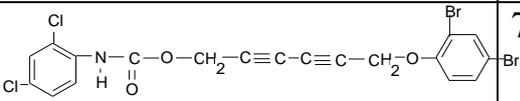
Например, как видно из (рис-9) димеризация производных карбаматов при температуре ниже 20°C протекает с низким выходом. Это, по видимому, объясняется уменьшением реакционной способности реагентов. Повышение температуры (35°) также сопровождается снижением выхода из-за частичного осмоления продуктов реакции.

В таблице (12) приведены физико-химические характеристики несимметричных диацетиленовых производных карбаматов.

Нами изучено влияние различных галоидов и количества заместителей

Таблица 12

Несимметричные диацетиленовые производные карбаматов

№	Соединение	Выход %	Т.пл. С	Наден		Брутто формула	Бычислен	
				о %	N		о %	N
1		80.5	118-119	3.35 3.37		$C_{19}H_{12}O_3NC$ I_3	3.42	
2		79.8	115-116	3.45 3.49		$C_{19}H_{12}O_3NC$ I_3	3.52	
3		81.3	72-73	3.07 3.10		$C_{19}H_{11}O_3NC$ I_4	3.16	
4		76.6	95-96	2.92 2.96		$C_{19}H_{12}O_3N$ Cl_2Br	3.09	
5		77.4	149-150	2.51 2.56		$C_{19}H_{11}O_3N$ Cl_2Br_2	2.63	
6		78.5	123-124	2.17 2.21		$C_{19}H_{10}O_3N$ Cl_2Br_3	2.29	

телей в ароматическом ядре у пропаргиловых эфиров производных фенолов на выход целевого продукта.

Установлено, что выход продукта в зависимости от природы галогена в бензольном кольце изменяется в порядке $Cl > Br$. Это обусловлено, вероятно различием в их электроотрицательности, изменяющейся в том же порядке (С1-4,0 эл.-в., В -2,8 эл.-в.), что увеличивает подвижность этинильного водорода, облегчая образование ацетиленида меда в случае хлорзамещенных пропаргиловых эфиров фенолов. Увеличение количества атомов галоидов в ароматическом ядре способствует повышению выхода.

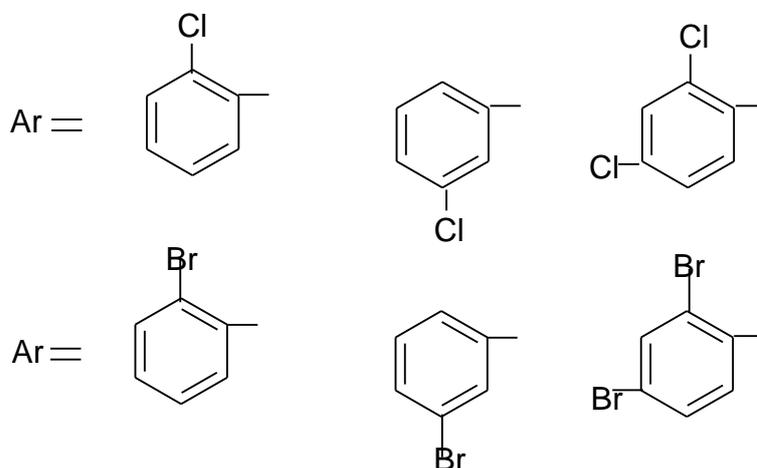
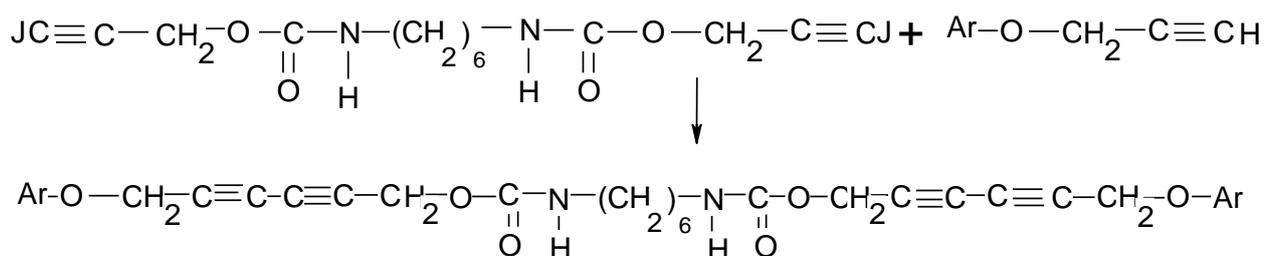
Увеличение значений σ^+ на этинильном углероде, связанного с йодом, благоприятствует протеканию реакции, которая вероятнее всего идет, как нуклеофильное замещение.

Структуры полученных соединений доказаны ИК-спектроскопией и ваннными элементного анализа.

Для ИК-спектров всех несимметричных диацетиленовых диэфиров производных карбаматов характерно наличие следующих полос поглощений в областях: 1700-1740 см⁻¹ для карбаматной группы, а в 2130- - 2200 см⁻¹ для сопряженной —C≡C—C≡C— связи, в 3290-3340 см⁻¹- для NH-группы.

Следует отметить, что в спектре всех полученных несимметричных диацетиленовых диэфиров производных карбаматов отсутствуют полосы поглощений, характерные валентным колебаниям концевой метинной связи, что подтверждает образование предполагаемых продуктов.

В аналогичных условиях, по методу Ходкевича-Кадью, получены тетраацетиленовые производные карбаматов по схеме:



Физико-химические характеристики тетраацетиленовых производных карбаматов приведены в таблице 13.

Структура полученных соединений доказана ИК-спектроскопией и паяными элементного анализа.

На (рис 10-12) приведены ИК-спектры некоторых несимметричных тетраацетиленовых производных карбаматов. Так, в ИК-спектре (рис. 10) бис-(2-

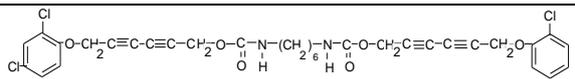
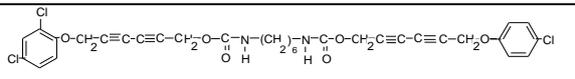
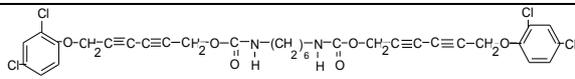
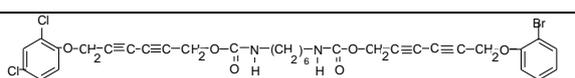
хлорфенокси-гексадин-2,4,2',4')-гексаметилендикарбамата в области 2170 см⁻¹ присутствует карбаматной группы, а валентные колебания NH-группы проявляются в области 3320 см⁻¹

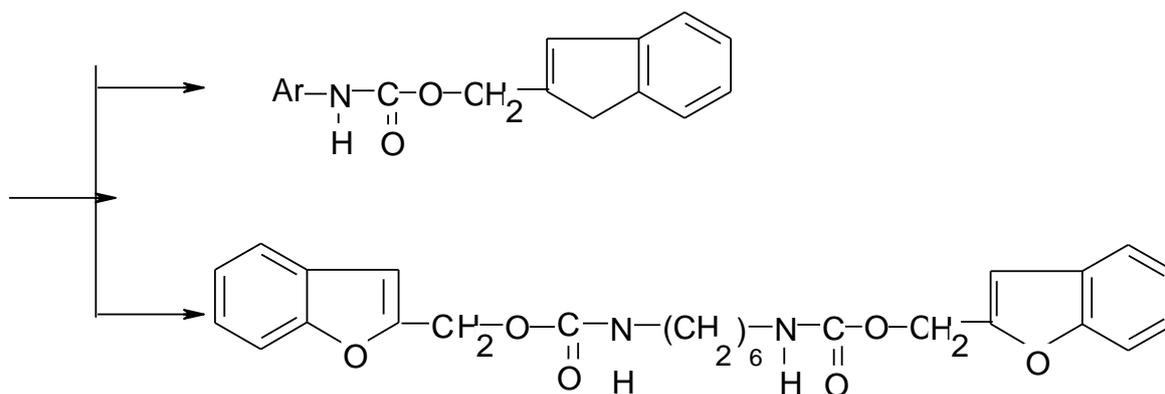
В спектре бис-(2,4-дихлорфенокси-2,4,2',4')-гексаметилендикарбамата (рис.11) валентные колебания сопряженной ацетиленовой связи проявляются в области 2190 см⁻¹ полоса поглощения в области 1720 см⁻¹ соответствует колебаниям карбаматной группы, а полоса поглощения в области 3325 см⁻¹ характерна валентным колебаниям NH-группы.

В ИК-спектре (рис.12) бис-(2,4,6-трихлорфенокси-гексадин-2,4,2',4')-гексаметилендикарбамата наблюдается полоса поглощения в области 3330 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям NH-группы, а валентные колебания —C≡C— связей проявляются в области 2200 см⁻¹, полоса поглощения, характерная карбаматной группе наблюдается в области 1725 см⁻¹. Если же сравнить эти три спектра, то можно заметить, что с увеличением количества атомов хлора, валентные колебания NH-группы и ацетиленовой связи сдвигаются в более высокочастотную область. Такой сдвиг, по-видимому, связан с электроно-акцепторным действием галогена.

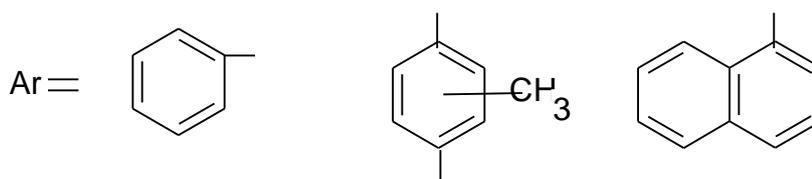
Таблица 13

Несимметричные тетраацетиленовые производные карбаматов

№	Соединение	Выход %	Т.пл. С	Над	Брутто формула	Быч
				ено %		исле но %
				N		N
1		73,2	115-	4,42 4,47	C ₃₂ H ₃₀ O ₆ N ₂ Cl ₂	4,59
2		75,4	90-1	4,06 4,06	C ₃₂ H ₂₈ O ₆ N ₂ Cl ₄	4,12
3		80,5	106-7	3,68 3,74	C ₃₂ H ₂₆ O ₆ N ₂ Cl ₆	3,76
4		72,3	95-7	4,00	C ₃₂ H ₃₀ O ₆ N ₂ Br ₂	4,01



где:



Для выявления оптимальных условий проведения реакции межмолекулярной циклизации диацетиленидов меди дипропаргильовых эфиров карбаматов с о-йодфенолом изучено влияние температуры на выход продуктов реакции. Исследования показали, что реакцию циклизации ацетиленидов меди пропаргильовых эфиров карбаматов в среде пиридина в течение 8-10 часов целесообразно проводить при температуре 110-115°C. Повышение температуры вызывает частичное разложение и осмоление продуктов реакции.

Физико-химические характеристики представлены в табл.14.

В ходе реакции нами установлено, что образование бензофуранового кольца идет за счет тройной связи, которая подтверждается ПМР-спектроскопией и данными элементного анализа.

Характерной особенностью ПМР-спектров этих соединений является наличие 2-х синглетов с интегральной интенсивностью 1:2. Синглет в области 5,09 - 5,22 м.д. принадлежит протонам -O-CH₂ группы, а синглет меньшей интенсивности в области 6,60 - 6,65 м.д. относится к протону фуранового кольца

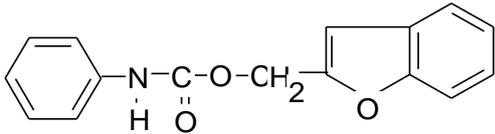
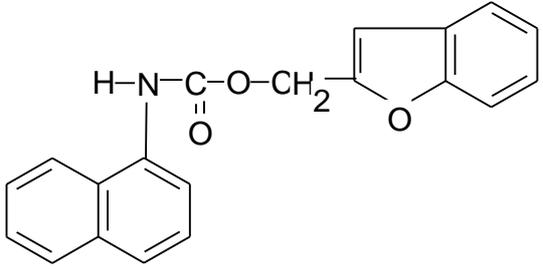
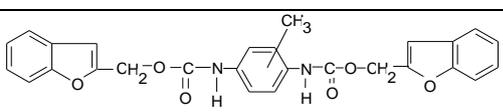
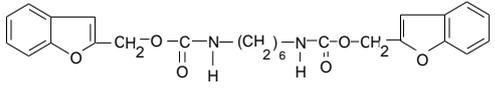


Сигналы ароматических протонов подвержены анизотропии и смещены в более слабые поля. Их интегральная интенсивность соответствует предложенным структурам.

Таким образом, легкость образования бензофуранового кольца через ацетилениды меди позволяет получить новые соединения с разнообразной структурой и активностью.

Таблица-14

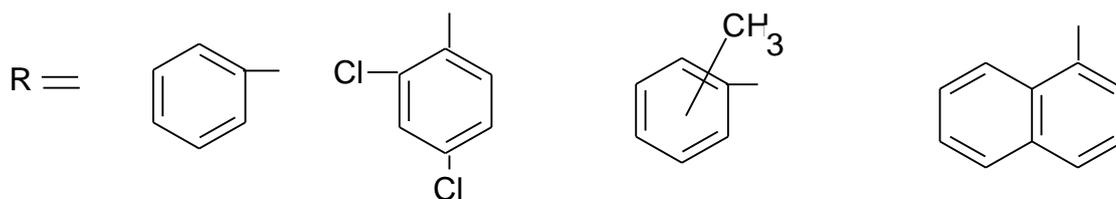
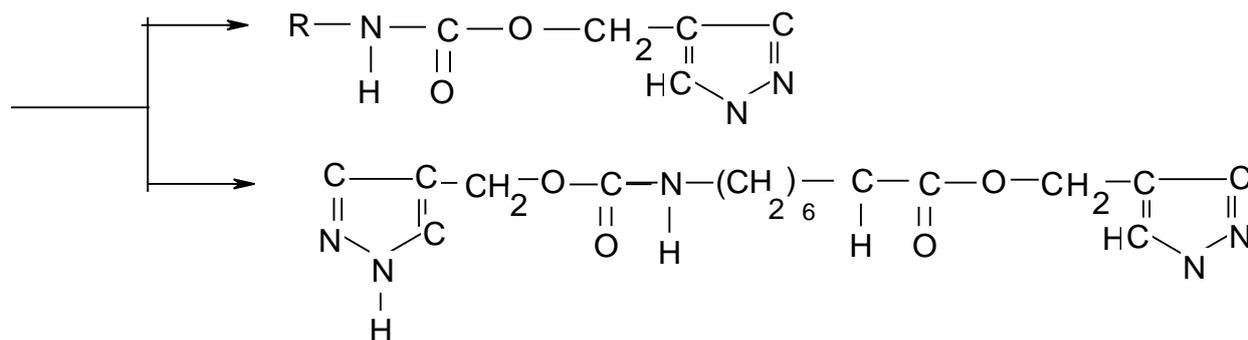
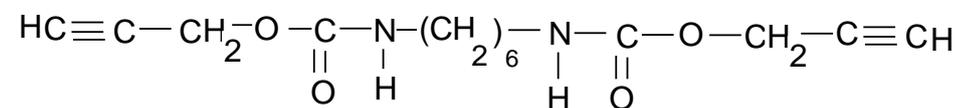
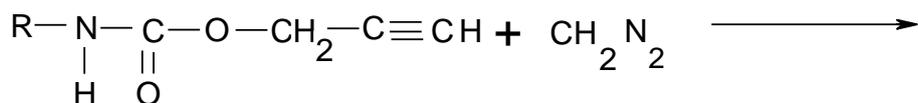
Производные бензофуранов моно- и дикарбаматов

№	Соединение	Выход %	Т.пл. С	Над	Брутто формула	Бычи
				но %		слено %
				N		N
1		80.1	151-152	5.12 5.17	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃	5.24
2		76.3	112- 113	4.32 4.36	C ₂₀ H ₁₅ NO ₃	4.41
3		86.2	250- 251	5.91 5.95	C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₆	5.96
4		82.0	127- 129	5.63 5.68	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₆	5.73

2.6.2. Производные пиразолил-моно- и дикарбаматов

Авторами работы [120] показано, что изоцианаты способны вступать в реакции с пиразолами, образуя скрытые (блокированные) дитиоцианаты. Однако, в литературе нет сведений о реакции взаимодействия производных карбаматов с диазометаном. Поэтому, с целью доазотелства наличия ацетиленовой связи в

пропаргилкарбаматах, нами проведена реакция 1,3-диполярного циклопри- соединения диазометаза к пропаргилловым эфирам моно- и дакарбаматов по схеме:



Физико-химически характеристики производных пиразолил-моно и дикарбаматов приведены в табл. 15.

Реакцию проводили в присутствии абсолютного эфира при комнатной температуре.

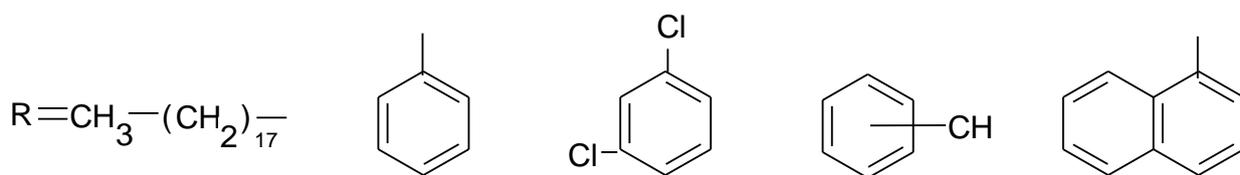
2.6.3. Производные йодсодержащих пиразолил-моно-и дакарбаматов

Реакции цикли задай подвергли и γ -йодпропаргилловые эфиры моно- и дикарбаматов. Реакцию проводили по следующей схеме :

Таблица-15

Производные пиразолил-моно- и дикарбаматов

№	Соединение	Выход %	Т.пл. С	Наден	Брутто формула	Бычи
				о %		слено %
				N		N



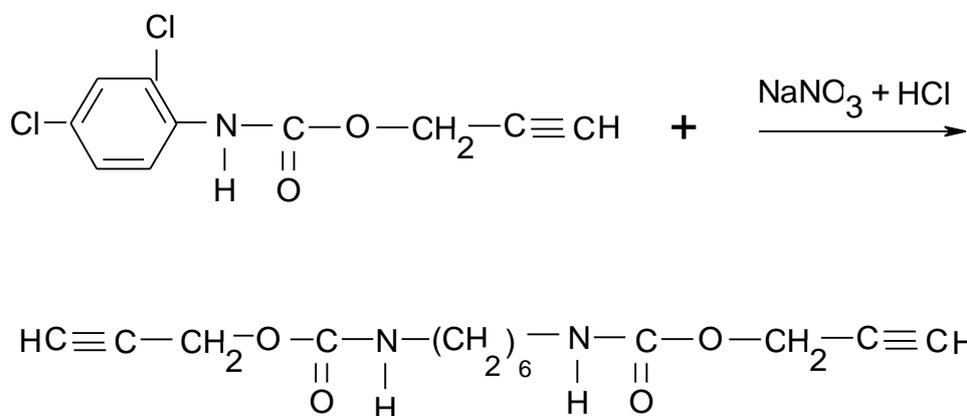
Физико-химические характеристики полученных соединений представлены в табл. 16.

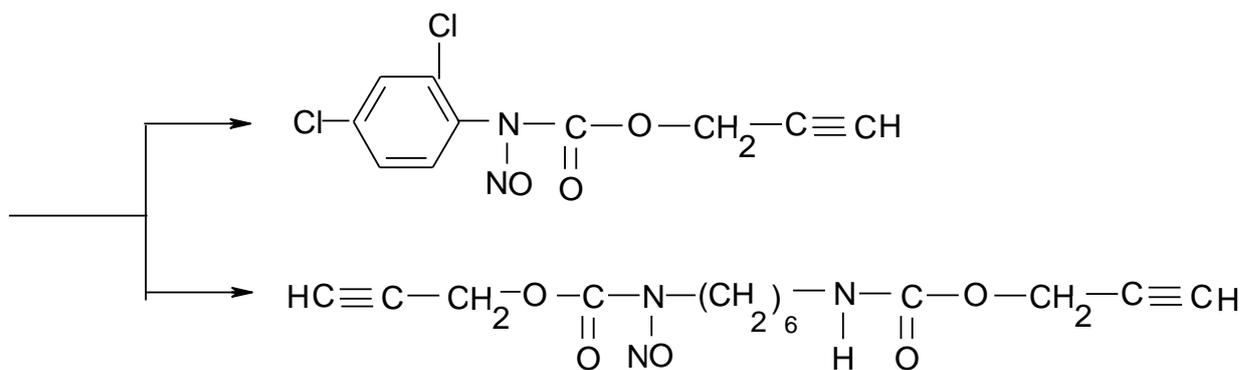
С целью доказательства образования пиразольного цикла были сняты ИК- и ПМР-спектры синтезированных соединений, В ИК-спектре в области 1520 см^{-1} присутствует полоса поглощения, соответствующая валентным колебаниям пиразольного кольца. Колебания NH-группы наблюдаются в области 3300 см^{-1} .

Синтезированные нами новые производные пиразолов на основе моно- и дипропаргиловых эфиров карбаматов и их γ -йодпроизводных использованы нами для исследования на биологическую активность.

2.6.4. Нитрозопроизводные моно- и дикарбаматов

С целью доказательства подвижности водорода у азота карбаматной группы в пропаргиловых эфирах моно- и дикарбаматов, нами проведена реакция нитрозирования полученных соединений по схеме:





Сравнивая влияние строения радикалов в пропаргиловых эфирах карбаматов на подвижность атома водорода, связанного с атомом азота.

№	Соединение	Выход %	Т.пл . С	Надено %		Брутто формул а	Бычислено %	
				N	J		N	J
1		96.0	92-9	12.0 0 11.9 7	36.4 3 36.4 8	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₂ J	12.10	36.59
2		94.3	73-75	9.98 10.0 0 7	30.3 3 30.2 7	C ₁₁ H ₈ N ₃ O ₂ Cl ₂ J	10.09	30.52
3		91.0	89-90	10.6 4 10.5 9	32.0 1 31.9 2	C ₁₅ H ₁₂ N ₃ O ₂ J	10.68	32.31
4		93.5	41-43	8.09 8.12 24.3 7	24.3 2 24.3 7	C ₂₃ H ₄₂ N ₃ O ₂ J	8.15	24.47
5		95.6	59-60	13.4 2 13.5 7	40.9 4 41.0 6	C ₁₆ H ₂₂ N ₆ O ₄ J ₂	13.63	41.23
6		93.8	54-56	13.0 1	40.5 4	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ O ₄ J ₂	13.50	40.83

				12.9	40.7			
				8	2			

можно сделать следующее заключение: водород у азота более подвижен в случае если азот связан с бензольным ядром с двумя атомами хлора в о- и п-положениях, нежели с гексаметиленовой группой. Это объясняется очевидно, наличием эффекта сопряжения свободной электронной пары азота с π -электронами бензольного ядра, который усиливается благодаря отрицательному индукционному эффекту 2-х атомов хлора в бензольном ядре.

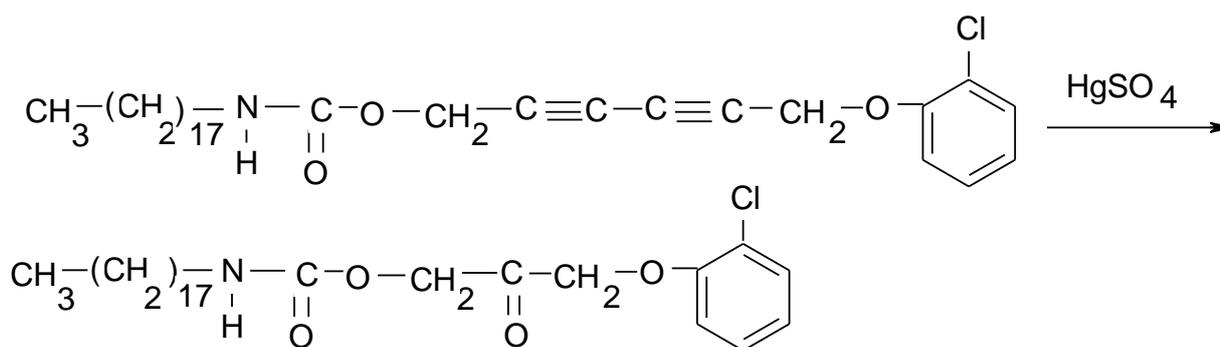
Строение доказывали элементным анализом и ИК-спектроскопией.

2.6.5. Реакции присоединения

Гидратация

В настоящее время достаточно хорошо изучена гидратация ацетиленов [121, 122] в присутствии ртутных солей. В условиях кислотной гидратации образуются в случае диацетиленов β, β -дикетоны.

Нами проведена реакция гидратации несимметричного диацетиленового диэфира октадецилкарбамата. Реакцию проводили в метаноле в присутствии сернокислой ртути и серной кислоты по схеме:



Полученный дикетон представляет собой вязкую массу, которая постепенно закристаллизовывается.

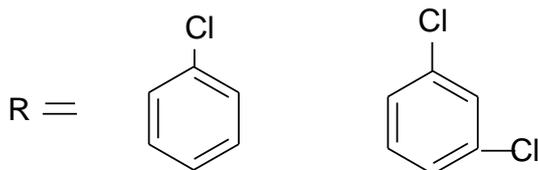
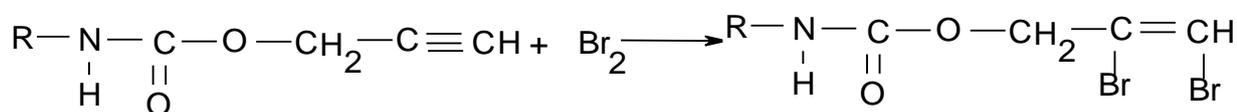
Для доказательства структуры полученного продукта снят ИК- спектр. В ИК-спектре дикетона исчезает полоса поглощения в области 2180 см^{-1}

соответствующая сопряженной связи $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-$ и появляется новая полоса поглощения, характерная для $\begin{array}{c} -\text{C}- \\ || \\ \text{O} \end{array}$ связи в области $1750 - 1730 \text{ см}^{-1}$.

Бромирование

Известно много работ, посвященных электрофильному присоединению брома к алкенилацетиленам /123, 124/, к полиинам /125/ и другим ацетиленовым соединениям.

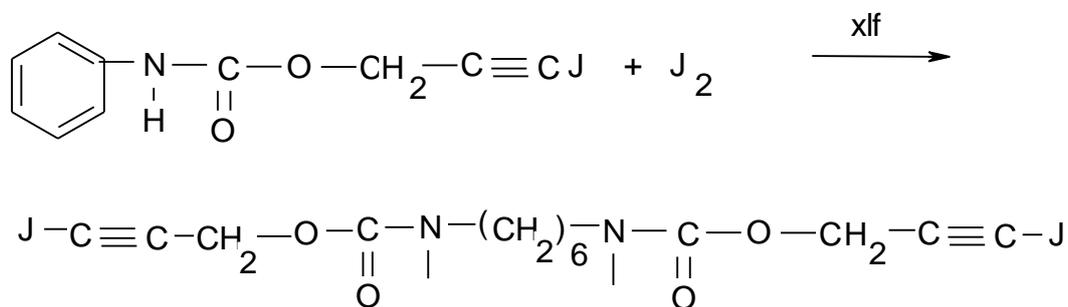
Нами изучено электрофильное присоединение брома к синтезированным пропаргилкарбаматам:



Йодирование

В работе /127/ авторами проведена реакция присоединения йода к ацетиленовым соединениям. В настоящей работе нами также была предпринята попытка использовать этот метод применительно к нашим соединениям.

Реакцию йодирования проводили в среде хлороформа по схеме:



Таким образом, проведением реакций присоединения, в частности, Локированием, йодированием, гидратацией ещё раз подтверждается структура полученных соединений. Все эти реакции протекают именно за счет тройной связи, о чем свидетельствует отсутствие в спектрах полос поглощений,

соответствующих тройной связи, которые хорошо наблюдаются в спектрах исходных соединений.

3. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Результаты испытаний на фармакологические, фунгицидные, антимикробные, гербицидные, противовилтовые, стабилизирующие свойства синтезированных препаратов.

Как следует из приведенных выше данных, нами впервые синтезировано более 60 новых препаратов, относящихся к производным карбаматов.

Помимо разработки рациональных методов получения, изучения структуры, химических свойств новых соединений были проведены экспериментальная и организационные работы по испытанию этих веществ. В этой работе участвовали различные научно-исследовательские институты, лаборатории и кафедры.

3.1. Фармакологические свойства

В литературе [1,2-4, 5-7] имеются данные о фармакологической активности производных карбаматов. Из производных карбаматов в медицинской практике широко используются такие препараты, как мепротан, андоксин и ряд других. Введение в молекулу производных карбаматов таких функциональных групп, как $-\text{OCH}_2$, $-\text{C}=\text{C}$, галоген, способствует повышению фармакологической активности этих соединений, а наличие же тройной связи способствует снижению токсичности соединений.

Исходя из вышеуказанного, мы задавались целью изучить фармакологические свойства производных пропаргилкарбаматов. Испытание синтезированных нами соединений проводилось на кафедре фармакологии Ташкентского государственного медицинского института. Общее действие и токсичность препаратов изучали на белых мышах при подкожном введении 5%-ного масляного (хлопковое масло) раствора.

Под руководством проф. Закирова У.Б. LD_{50} препаратов, вычисленная по методу Литчфильда и Уилкоксона, составляет для γ,γ -дийоддипропаргилового

эфира гексаметилендикарбамата - 1120 (574,3 + 2184,0) мг/кг, а для 3-йодпрогаргил 2,4-дихлорфенилкарбамата - 2200 (1495,9 + 3234) мг/кг при $p = 0,05$.

При введении препаратов наблюдалось усиленное пото- и слюноотделение, что является характерным для мускариноподобных веществ.

В связи с этим изучалось взаимодействие этих препаратов с ареколином, никотином и атропином.

При изучении влияния препаратов на ареколиновый тремор, комбинированное применение γ,γ -дийоддипропаргилового эфира гексаметилендикарбамата в дозах 50 и 100 мг/кг с ареколином приводило к выраженному и продолжительному (13 минут) тремору, усиленному слюно потоотделению. Аналогичные явления обнаруживались при совместном применении 3-йодпропаргилового эфира 2,4-дихлорфенилкарбамата (100-200 мг/кг) с ареколином, но они выражены в меньшей степени по сравнению с предыдущим препаратом.

При изучении влияния этих же препаратов на действие никотина веществ стимулирующих (корозол) ЦНС, они усиливают их действие.

Выявлено, что исследуемые препараты ослабляют снотворный эффект гексенала.

Таким образом, полученные данные показывают, что испытуемые препараты обладают низкой токсичностью, активизируют слюно-и потоотделение, усиливают действие стимуляторов ЦНС - ареколина, ни - истина и каразола и ослабляют снотворный эффект гексенала. Действие препаратов ослабляется атропином. Это свидетельствует о том, что-препарат γ,γ - дийоддипропаргиловый эфир гексаметилендикарбамата и 3-йодпропаргиловый эфир 2,4-дихлорфенилкарбамата обладают свойствами, характерными для мускариноподобных или антихолин-остерозных средств.

В процессе фармакологического исследования новых пиразолсодержащих производных карбаматов установлено, что в фармакодинамике этих соединений главным является их противовоспалительный эффект, В связи с этим, основное внимание было уделено изучению противовоспалительного действия препаратов. Воспаление вызывали формалином. Как известно, эта методика

весьма широко используется в экспериментальной фармакологии для выявления и углубленного изучения противовоспалительных свойств новых соединений .

В этом отношении сравнительно активными оказались: 4-(метиленапиразолил)-нафтилкарбамат, 4-(метиленапиразолил)-2,4-дихлорфенилкарбамат, 3,3¹-дидод-4,4¹-бис(метиленапиразолил)-гексаметилендикарбамат, 3-йод-4-(метиленапиразолил)-фенилкарбамат и 3-йод-4-(метиленапиразолил)-пиразол.

В то-же самое время, амидопирин вызывает торможение воспаления на 22,5%, а гидрокортизон - на 29%.

Сопоставление полученных данных показывает, что соединения 3,3¹-дидод-4,4¹-бис(метиленапиразолил)-гексаметилендикарбамат, 3-йод-4-(метиленапиразолил)-фенилкарбамат и 4-(метиленапиразолил)-2,4-дихлорфенилкарбамат оказывают несколько более выраженный противовоспалительный эффект, чем известные препараты - амидопирин, гидрокортизон.

Для правильности оценки эффективности этих новых соединений необходимо было изучение их токсичности . Каждую дозу испытывали на 6-ти животных. Соединения 4-(метиленапиразолил)-2,4-дихлорфенилкарбамат, 3,3¹-дидод-4,4¹-бис(метиленапиразолил)-гексаметилендикарбамат и 3-йод-4-(метиленапиразолил)-фенилкарбамат, а также амидопирин и гидрокортизон, вводили через рот с помощью металлического зонда. За поведением животных наблюдали в течение 24 часов. Полученные данные обрабатывали статистически по методу Литчфилда и Уилкоксона. Было найдено, что средняя смертельная доза (ЛД₅₀) соединения 3,3¹-дидод-4,4¹-бис(метиленапиразолил)-гексаметилендикарбамата составляет 730,0 (613,4:7 868,7) мг/кг, а(ЛД₅₀) соединения 3-йод-4-(метиленапиразолил)-фенилкарбамат - 820,0 (734,5 : 926,0) мг/кг при P = 0,05. Определить среднюю смертельную дозу соединения 4-(метиленапиразолил)-2,4-дихлорфенилкарбамата не удалось, так как оно в дозе 1000 мг/кг и выше не вызывало гибели животных. В аналогичных условиях вычислили ЛД₅₀, амидопирин и гидрокортизона, она оказалась равная 225 мг/кг и 228 мг/кг, соответственно.

Сравнение полученных данных показывает, что соединения 4-(метеленпиразолил)-2,4-дихлорфенилкарбамат, 3,3¹-дийод-4,4¹-бис(метеленпиразолил)-гексаметилендикарбамат и 3-йод-4-(метиленипиразолил)-фенилкарбамат в несколько раз менее токсичны, чем амидопирин и гидрокортизон.

На основании эффективных противовоспалительных доз и ЛД₅₀ установили широту противовоспалительного действия каждого препарата. Оказалось, что новые соединения 3,3¹-дийод-4,4¹-бис(метиленипиразолил)-гексаметилендикарбамат; 3-йод-4-(метиленипиразолил)-фенилкарбамат, особенно 4-(метиленипиразолил)-2,4-дихлорфенилкарбамат обладают большей широтой противовоспалительного действия, чем известные противовоспалительные препараты - амидопирин, гидрокортизон и представляют определенный практический интерес.

3.2. Фунгицидная активность

Наличие таких групп, как $-(CH_2)_6-$, $-O-CH_2-$, $-NH-CO-$, тройной связи и галогена в совокупности, способствует увеличению биологической активности синтезированных нами соединений.

На животноводческой ферме проведено испытание нового производного карбаматов γ,γ -дийодципропаргилового эфира гексаметилендикарбамата на фунгицидную активность против стригущего лишая.

В настоящее время, данное заболевание широко распространено среди животных. При этом заболевании, на каком-либо участке кожного покрова, появляется воспалительного характера небольшое пятно, которое увеличиваясь в размере, достигает большой величины, что в свою очередь приносит большой материальный ущерб государству.

Поэтому, на животноводческой ферме проведено испытание нового соединения на течение распространенного заболевания - стригущего лишая.

Препарат исследовался в виде 1-2%-ной мази на ланолиновой основе. Лечение телят, 6-7 месячного возраста, проводили смазыванием лишайного пятна, с предварительной очисткой и стрижкой шерсти, препаратом двукратно, с интервалом в двое суток. Степень поражения лишаями в области головы по

одному-две штуки, размером 2-2,5 см. Параллельно, для сравнения лечения телят такого же возраста, с такой же степенью поражения, проводили известным препаратом - 2%-ной мазью "Юглон".

При лечении известным препаратом улучшение кожного покрова наблюдалось через 12-19 дней, при этом обнаружено смягчение кожи, происходило отторжение струпьев, появлялась темная или светлая кожа, но при последующих применениях на прежних местах появлялись новые лишайные пятна белого цвета.

В то время, как при лечении новым препаратом, после двукратного смазывания мазью, на 5-ый день обнаружено смягчение кож, отторжение остатков струпьев, наблюдалось появление безволосного покрова кожи розового цвета. Окончательное излечение наступало на 8-й день лечения. Появлялось отторжение струпьев, размягчение ко жи с появлением волосистого покрова, полностью нормализовалась патологически измененная кожа.

3.2.1. Противогрибковые свойства

Испытания на противогрибковую активность синтезированных налет новых ацетиленовых карбаматов проведены на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии Ташкентского ордена Трудового Красного Знамени государственного медицинского института.

Фунгицидные и фунгистатические дозы устанавливались в соответствии приказа Минздрава СССР от 13 марта 1975 года "Об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препарата! методом разведения в бульоне".

Фунгицидное действие препаратов исследовалось на следующих видах грибов. *Penicillium waksmani*, *Trichoderma*, *Ronihgc*, *Alternaria*, *Fenius*, *Aspergillus flavus*, *Fosarium moniliforme*.

Среди испытанных соединений, наиболее эффективным оказался - йодпропаргиловый эфир фенилкарбаглата. Навеска препарата в I мг при испытании в агаровом геле подавляла рост вышеуказанных грибов в зоне 20-38 мм.

Методом разведений в бульоне (жидкая среда Чапека) установили фунгистатическое действие γ -йодпропаргилового эфира фенолкарбамата в разведениях 1:4000-8000-16000-64000, в которых содержание препарата составляло 1250 - 626 - 362,5 - 90,625 мкг на мг питательной среды, соответственно, в отношении. *Penicillium waksmani*, *Trichoderma*, *Ronihgc*, *Alternaria*, *Fenius*, *Aspergillus flavus*, *Fosarium moniliforme*.

Таким образом, впервые синтезированный γ -йодпропаргиловый эфир фенолкарбамата обладает противогрибковым действием.

3.2.2. Противовилтовые свойства

В хлопкосеющих районах, как Советского Союза, так и зарубежных стран, хлопчатник заражает вилт - заболевание трахеомикозного типа. Возбудителями этой болезни являются почвенные грибы *Verticillium dahliae* (факультативные паразиты), проникающие в растение через почву. Ввиду того, что радикальных мер борьбы с этим видом заболевания ещё не найдено, вилт все ещё распространяется, причиняя крупный ущерб хлопководству.

Вертициллезное увядание - опасная болезнь, поражающая длинноволокнистые сорта хлопчатника. Она резко снижает количество и качество урожая хлопка-сырца. Размеры потерь урожая находятся в прямой связи со сроками поражения растений: чем раньше произошло заражение, тем выше потери урожая, при позднем заражении, снижаются и потери.

Одним из наиболее эффективных методов борьбы с возбудителями вилта является химический. Химические препараты для борьбы с вертициллезным вилтом хлопчатника изыскиваются в течении ряда лет. Так как наши препараты обладают фунгицидными свойствами, сочли необходимым провести испытания этих препаратов на противовилтовую активность. Изучение проводилось в лабораторных условиях в институте экспериментальной биологии растений АН УзССР. При исследовании 3-йодпропинил-2-оксифенолкарбамата, в качестве фунгицидного препарата, проявляется его активность в задержке роста гриба вилта на 100%.

3.3. Гербицидные свойства карбаматов

В настоящее время, в качестве гербицидов применяют монурон, да урон, симазин, атразин, метурин и др. /128-132/.

Обнаружено, что ацетиленовые соединения, содержащие тройную связь, проявляют гербицидную активность /133-137/. Среди этих соединений и производные карбаматов также являются активными инсектицидами и гербицидами.

Так, например, бутинилкарбамат рекомендован в качестве гербицида /8,9/, пропаргоксифенил-N-метилкарбаматы предложены в качестве пестицидов /10/.

Можно было ожидать, что синтезированные нами производные пропаргилкарбаматов также обладают гербицидной активностью. Испытание этих препаратов проводилось в лаборатории поисков физиологически активных соединений института экспериментальной биологии растений АН УзССР.

Первичные гербицидные свойства препаратов устанавливались высевом различных растений в четырехугольных сосудах, размером 30x40x20 см, емкостью 20 кг почвы (почва серозем). Влажность почвы поддерживалась постоянной (65% от полной влагоемкости) ежедневными поливами. Объектом исследований слушали: в качестве культурных растений - хлопчатник, кукуруза; сорных - куриное просо, ширица волосистая. В день посева семян, поверхность почвы в сосудах обрабатывалась препаратом из расчета 6-10 кг/га. В тех же условиях в контрольные сосуды высевались семена без обработки препаратами. Учет проводили после 100%-ного появления всходов в контрольных сосудах (Наблюдения ежедневные). Повторность опыта четырехкратная. Эффективность препарата определялась путем подсчета количества порченных растений, а также по изменению веса подземной массы сорных растений.

В результате проведенных испытаний установлено, что исследуемое соединение I-пропинил 2,4-дихлорфенилкарбамат обладает гербицидной активностью избирательного действия, уничтожая ширицу на 82,1%, усиливая при этом интенсивность роста культурных растений, в частности хлопчатника.

3.4. Термостабилизирующие свойства

Широко известны стабилизаторы нитроцеллюлозы: дифениламин, ванилин, производные мочевины, которые увеличивают её химическую стойкость, связывая продукты её разложения, ускоряющие распад при нагревании /138.

Авторы этих работ отмечают, что наличие в молекуле -NH-CO- группы способствует проявлению стабилизирующей активности нитроцеллюлозы. Вследствии того, что вышеуказанная группировка входит и в состав синтезированных нами соединений, поэтому мы сочли необходимым изучить их стабилизирующее действие.

Испытание на термостабилизирующие свойства проводилось на кафедре физической химии, химического факультета ТашГУ им. В.И.Ленина. При нагревании исходной нитроцеллюлозы при температуре 150°C, за 2 часа прогрева на воздухе, потеря в весе составляет 12,8%. При введении в состав нитроцеллюлозы до 3 вес.% 2,2-(бис-метилкарба- мат- N, N -гексаметилен)-добензофурана /139/ в аналогичных условиях, потеря в весе составляет 4,8%. Найденное значение в 2,6 раза меньше по сравнению с потерей в весе, наблюдаемой для исходной нитроцеллюлозы.

Следует подчеркнуть, что испытанное нами вещество значительно превосходит по стабилизирующему действию известные стабилизаторы для нитроцеллюлозы. Так, например, в присутствии ванилина потеря в весе в идентичных условиях составляет 5,6%, дифениламина - 9,5%, производных мочевины № 13%.

Таким образом найдено, что синтезированные нами соединения в несколько раз превосходят по термостабилизирующей активности известные стабилизаторы для нитроцеллюлозы.

3.5. Ингибирующие свойства

Одним из основных факторов, снижающих надежность и долговечность машин и оборудования, является коррозия металлов.

После испытания, образцы очищались мягкой карандашной резинкой, снова промывали, сушили и взвешивали. Повторность опыта трехкратная.

Химический состав стали марки Ст-3

Марка стали	Химический состав, %						
	C	P	S	Si	Mn	Ni	Cr
Сталь-3	0,22	0,02	0,06	0,05	0,39	0,20	0,10

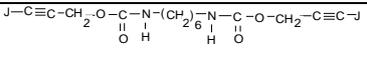
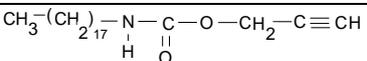
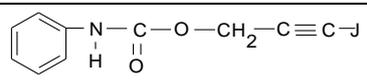
Опыты проводили в сосудах с обратным холодильником.

Результаты влияния производных ацетиленовых карбаматов на коррозию стали марки Ст-3 при 10-часовых испытаниях в 20%-ном растворе фосфорной кислоты, при температуре 60°C приведены в таблице 17 $P = 2694,72$ мг, $T = 10$ часов.

Результаты исследования показали, что соединение γ -йодпропаргиловый эфир октадецилкарбамата защищает сталь марки Ст-3, в данном случае, на 75,16%.

Таблица-17

Ингибирующее свойство производных карбаматов (H_3PO_4)

№	Соединение	Масса образца стали до опыта Г,мг	Поверхность образцов S мм ²	Уменьшение массы образца стали в результате опыта мг	Скорость коррозии P= г/м ² сутк и	Защитное действие ингибитора сохранение массы образца в результате опыта %
1	H_3PO_4	2694.72				
2	Катапин	21,5900	2473,0	0,3149	305,60	88,66
3		22.0901	2405.3	1.1395	11.37.13	57.80
4		18,1005	2242,8	0,6253	669,32	75,16
5		20,5402	2413,6	1,8349	1824,26	32,30

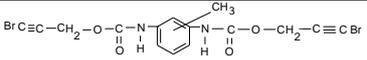
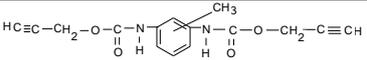
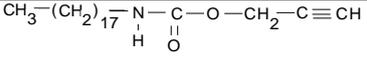
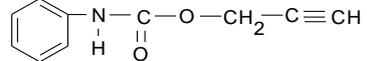
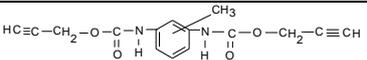
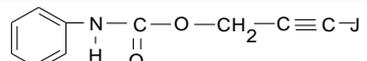
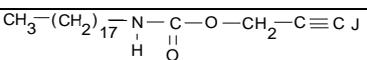
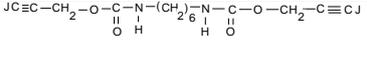
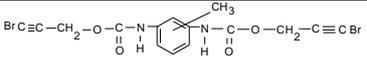
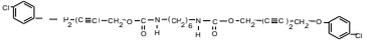
6		22,2002	2478,0	1,0698	1036,13	61,55
7		19,8304	2378,6	2,1261	2143,86	20,44

Таблица 18

Ингибирующее свойство производных карбаматов (H₂SO₄)

№	Соединение	Масса образца стали до опыта Г,мг	Поверхность образцов S мм ²	Уменьшение массы образца стали в результате опыта мг	Скорость каррозии P= г/м ² сутк и	Защитное действие ингибитора сохранение массы образца в результате опыта %
I	II	III	IV	V	VI	VII
1	H ₂ SO ₄			2290,3	6025,69	
2	Катапин	19,1204	2328,0	0,0546	55,29	99,06
3		21,0607	2408,0	4,1053	4091,66	32,10
4		20,0306	2366,0	4,8303	4899,71	18,69
5		19,1702	2560,0	4,1194	3861,94	35,91
6		20,5006	2416,2	2,2154	2200,73	63,48
7		20,7408	2237,5	5,4299	5825,55	3,33
8		20,2700	2514,3	0,4852	463,20	92,31

9		20,9907	2398,6	4,5451	4548,89	24,51
10		21.6002	2560,0	1,4996	1405,93	76,67

Наибольшее защитное действие имеет промышленно-используемый ингибитор - каталин 99,06%. Синтезированные же нами соединения немногим уступают ему. Наилучшим из них в этой среде оказался, γ,γ -дидодипропаргиловый эфир гексаметилендикарбамата, а также бис-(п-хлорфенокси-гексадин-2,4,2¹,4¹)-гексаметилендикарбамата.

Подводя итоги, можно сказать, что в 20%-ной фосфорной кислоте хорошее ингибиторное свойство показал γ -йодпропаргиловый эфир сктадецилкарбамата (75,16%).

В 20%-ной серной кислоте хорошее защитное действие показал промышленный ингибитор - катапин. Из вновь синтезированных нами веществ наиболее высокоэффективными ингибиторами являются γ,γ -дидодипропаргиловый эфир гексаметилендикарбамата - 92,31% и бис-(п-хлорфенокси-гексадин-2,4,2¹,4¹)-гексаметилендикарбамата.

Таким образом, в результате проведенных испытаний установлено, что синтезированные нами соединения проявляют фармакологическую, фунгицидную, противовилтовую, термостабилизирующую, гербицидную и ингибирующую активность. Вместе с тем они и малотоксичны. Всему этому способствует наличие в их молекуле остатков пропаргильной группы, эфирной, а также карбаматной группировки и в особенности тройной связи.

Список использованной литературы

1. Velikorodov A.V., Shustova Ye.A. Sintez i nekotoryye prevrashcheniya [4-(oksoatsetil) fenil] karbomaty [Synthesis and some transformations [4-(oxoacetyl)phenyl]carbomates]. Journal of Organic Chemistry. 2017, vol. 53, no.1, pp. 86-89.

2. Stepina N.N., Nosachev S.V. Sintez i gerbitsidnaya aktivnost' zameshchennykh 4-dinitrometil-1,2,3-triazolov [Synthesis and herbicidal activity substituted 4-dinitromethyl-1,2,3-triazoles]. *Uspekhi sovremennoy nauki*, 2016, no. 3, pp. 44-49.
3. Dzhurayev A.D., Baltabayev Yu.A., Aripov S.A. Sintez i elektronnaya striktura azotsoderzhashchikh 5-chlennykh geteroaromaticheskikh sistem [Synthesis and electronic structure of nitrogen-containing 5-membered heteroaromatic systems]. *Chemistry and chemical Engineering*, 2016, no. 4, pp. 24—27.
4. Dzhurayev A.D., Madiksanov N., Makhsumov A.G. Khimiya diatsetilena. Nekotoryye sposoby polucheniya proizvodnykh pirazola [Chemistry of diacetylene. Some methods for the preparation of pyrazole derivatives]. *Nauchnoye uvedomleniye, AGU*, 2012, no. 3, pp. 32-34.
5. Sangole M.T., Deshmukh S.P. Synthesis and antimicrobial activity of novel N-maltosylated thiocarbamides, benzothiazolyl thiocarbamides and thiocarbamates. *Journal of the Indian Chemical Society*, 2012, vol. 89, no. 5, pp. 689-694.
6. Nishikawa T., Urabe D.I., Tomita M.I., Tsujimoto T., Iwabuchi T., Isobe M. One-Pot Transformation of Trichloroacetamide into Readily Peptectable Carbamates. *Org. Lett.*, 2006, vol. 8, no. 15, pp. 3263-3265.
7. Vikishuk. N.N., Popov L.I. Sintez novykh slozhnykh efirov triazolkarbonovykh kislot i ikh aminoliz [The synthesis of new esters of triazolecarboxylic acids and their aminolysis]. *Zhurnal organicheskoy khimii*, 2019, vol. 55, no. 2, pp. 287-293.
8. Pokhodilo N.T., Tulichak M.A. Nekotoryye aspekty reaktsii 1,3-dipolyarnogo tsikloprisoyedineniya azidov k alkinam [Some aspects of

the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition of azides to alkynes]. Zhurnal organicheskoy khimii, 2019, vol. 55, no. 9, pp. 1393-1405.

9. Vasin V.S., Koldieva T.Yu. Synthesis and chemical transformations of derivatives of 6-amino-2- (hydroxyphenyl) -7-chloro-2-benzotriazole-4-carboxylic acid. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2012, No. 10, pp. 1620-1628.

10. Anisimova N.A., Slobodchikova Ye.K., Kuyayeva A.A. 1-Brom-1-nitro-3,3,3-triflorpropen: sintez i vzaimodeystviye s fenilazidom [1-bromo-1-nitro-3,3,3-trifluoropropene: synthesis and interaction with phenylazide]. Zhurnal organicheskoy khimii, 2016, vol. 52, no. 10, pp. 1391-1396.

11. Bukhvalova S.YU., Ivanov M.A., Malysheva YU.B. Sintez polimetoksisameshchennykh triazolsoderzhashchikh benzoksazepinov [Synthesis of polymethoxysubstituted triazole-containing benzoxazepines]. Zhurnal organicheskoy khimii, 2019, vol. 52, no. 10, pp. 1489-1496.

12. Golovanov A.A., Odin I.S. Sintez 4,5-digidro-1-pirazol-5-ilzameshchennykh 1,2,3-triazolov [Synthesis of 4,5-dihydro-1-pyrazol-5-yl substituted 1,2,3-triazoles]. Zhurnal organicheskoy khimii, 2015, vol. 51, no. 3, pp. 460-461.

13. Golobkova T.V., Vereshchagin L.I., Proydakov A.G., Kizhnyayev V.N. Epikhlorgidrin kak predshestvennik funktsional'nozameshchennykh 1,2,3-triazolov i tetrazolov [Epichlorohydrin as a precursor to functionally sub

14. Шварц Г. Я., Сюбаев Р. Д. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению новых нестероидных противовоспалительных препаратов // Ведомости Научного центра экспертизы и госконтроля лекарственных средств МЗ РФ. 2000. № 1. С. 44-50.

15.Зверева Е.Ю. Изучение противовоспалительных свойств липоевой кислоты и разработка ее лекарственной формы для наружного применения: Автореф. дис. канд. фарм. наук / казанский государственный медицинский университет. Тюмень, 2006. - 22с.

16.Мосесова Н.С.,ковалева В.Л., Ларенцова Л.И. Экспериментальное исследование противовоспалительных свойств мексидола // Сборник трудов III Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии». Москва. 2006. С. 108-110.

17.Шварц Г. Я., Сюбаев Р. Д. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению новых нестероидных противовоспалительных препаратов // Ведомости Научного центра экспертизы и госконтроля лекарственных средств МЗ РФ. 2000. № 1. С. 44-50.

18.Якубходжаева М. Р. Синтез и биологическая активность 1, 2, 3-триазолов на основе ацетеленсодержащих производных карбаматов //MedUnion. – 2023. – Т. 2. – №. 1. – С. 286-291.

19.Abdukahhor D. et al. Synthesis of 1, 2, 3-triazoles based on propargyl ethers of carbamate //Chemistry and chemical engineering. – 2020. – Т. 2020. – №. 2. – С.

20.Calder P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: new twists in an old tale // Biochimie. 2009. Vol. 91. No. 6. P. 791-795.

21.Costenbader K.H., Kang J.FL, Karlson E.W. Antioxidant intake and risks of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in women // Am J Epidemiol. 2010. No. 172(2). P. 205-216.

22.Антиоксидантная эффективность альфа-липоевой кислоты при обратимой ишемии мозга / М.М. Одинак [и др.] // ConsiliumMedicum. 2007. Т. 7. № 8. С.179-183.

23.Антиоксидантные свойства косметических композиций с дитиооктановой кислотой / Романова Ю.А. [и др.] // Вестник казанского технологического университета. 2010. № 10. С. 52-56.

24. Балабанова Р.М., Шекшина Е.В. Ревматоидный артрит: новые подходы к старой проблеме // - Москва. Здоровье, 2005. - 64с.
25. Барабой В.А. Альфа-липоевая - дигидролипоевая кислоты - активная биоантиоксидантная и биорегуляторная система // Укр. біохіМ. журн. 2005. Т. 77, № 3. С. 20-26.
26. Бронштейн Ю. Терапевтическая стратегия: антиоксиданты и другие // Международный неврологический журнал. 2007. № 4. С. 125-131.
27. Визель А.О. Новый аспект фармакологического подхода к соединениям фосфора. Димефосфон / А.О. Визель, Р.С. Гараев [отв. ред. О.Г. Синяшин] И казань: Печать-Сервис-XXI век, 2012. 2-е изд. 189 с.
28. Гехт А.Б., Соловьева Э.Ю., Чепцов В.Б. Антиоксидантная терапия в неврологической практике И Здоров'яУкраїни. 2006. № 17. С. 27-28.
29. Димефосфон проявляет противовоспалительную и антиоксидантную активность на модели хронического аутоиммунного воспаления / Валеева И.Х. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. № 3. С. 13-16.
30. Жукова И.В. Медико-социальное обоснование потребности в консультативной помощи больных ревматоидным артритом в условиях стационара: Автореф. дис.... канд. мед. наук / РГМУ. Москва, 2011. - 30с.
31. Залялютдинова Л.Н., Бальцежак С.С., Галиуллина Р.М. Оценка клинической эффективности липоевой кислоты при интеллектуальной недостаточности у детей школьного возраста И Успехи современного естествознания. 2008. №6. С. 91
32. Зверева Е.Ю. Изучение противовоспалительных свойств липоевой кислоты и разработка ее лекарственной формы для наружного применения: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук / казанский государственный медицинский университет. Тюмень, 2006. - 22с.

33.Изменение активности матриксных металлопротеиназ нормальных и трансформированных фибробластов мышцы при действии антиоксидантов / И.В. Воронкина [и др.] // Цитология. 2008. Т. 50. № 10. С. 877-881.

34.клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. Под ред. Ю.Д. Игнатова, В.Г. кукеса, В.И. Мазурова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 256с.

35.комиссинская И.Г., Степченко А.А., Ворона И.С.Фармакоэкономические аспекты лечения ревматоидного артрита // курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2008. № 3. С. 122-129.

36.комплексная оценка качества жизни больных ревматоидным артритом / И.А. Андрианова [и др.] // Науч.-практич. ревматол. 2003. № 2. С. 72-81.

37.коржевский Д.Э. краткое изложение основ гистологической техники для врачей и лаборантов-гистологов. СПб: кроф, 2005. - 48 с.

38.Лиля А.М. Социально-экономические аспекты лечения ревматических болезней // Рус. Мед. Журн. 2006. № 5. С. 1033-1039.

39.Мосесова Н.С., ковалева В.Л., Ларенцова Л.И. Экспериментальное исследование противовоспалительных свойств мексидола // Сборник трудов III Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии». Москва. 2006. С. 108-110

40.Насонов, Е.Л., каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит // Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Гл. 12. С. 290-331.

41.Ноотропные свойства липоевой кислоты / Л. Н. Залялютдинова, и др. И Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: мат. 5-й Международной конф. (клязьма, 1-4 июня 2010 г.). Москва, 2010. С.42

42.Оценка противовоспалительного и фотопротективного действия лекарственных препаратов при местном применении на модели

ультрафиолетовой эритемы / Л.Н. Залялютдинова, Н.М. Насыбуллина, Р.Р. Зверев, Е.Ю. Захматова // Современные наукоёмкие технологии. 2004. № 4. С.35.

43.Пальцев М.А., Пономарев А.Б., Берестова А.В. Атлас по патологической анатомии .- М.: Медицина, 2003. - С.384-385

44.Пахт А.В., Манизер Н.М. Особенности обработки костной ткани // Библиотека патологоанатома. 2008. № 89. С. 6-11.

45.Проблемы выявляемое™ болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани при проведении дополнительной диспансеризации работающего населения / Н.А. Баянова и др. // Заместитель главного врача. 2012. №9. С. 48-54.

46.Противовоспалительные свойства ноопепта (дипептидного ноотропа ГВС-111) / Л.П. коваленко и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. №2. С. 53-55

47.Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга / Э.Ю. Соловьева [и др.] И Журн. неврол. психиат. 2008. Т. 108. № 6. С. 37-42.

48.Состояние специализированной ревматологической помощи детям и взрослым в Российской Федерации. Проект федеральной целевой программы «Ревматические болезни 2008-2012 гг» (по материалам доклада на заседании президиума РАМН, 17 января 2007 года) / А.А. Баранов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т.6. № 1. С. 6-8.

49.Сравнительная оценка противовоспалительной активности кислоты липоевой и диклофенака натрия / Л.Н. Залялютдинова и др. // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: тез.докл. II междунар. конф. (Минск, 2-3 апреля 2004 г.). Минск, 2004. С. 110

50. Фардиева Р.М., Залялютдинова Л.Н., Гайнетдинова А.Н. Изучение влияния липоевой кислоты на интеллектуально-мнестические функции мозга у добровольцев // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 2. С. 186-187
51. Фуллерен С₆₀ обладает иммуномодулирующей активностью при адьювантном артрите у крыс / Л. Э. Веснина [и др.] // *Эксп клин Фармакол*. 2012. № 75(8). С. 15-20.
52. Шварц Г. Я., Сюбаев Р. Д. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению новых нестероидных противовоспалительных препаратов // *Ведомости Научного центра экспертизы и госконтроля лекарственных средств МЗ РФ*. 2000. № 1. С. 44-.
53. Шулутко Б.И. Ревматоидный артрит // *Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней / под ред. Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко*. СПб. : ООО «Медкника ЭЛБИ-СПб»; Ренкор, 2009. Гл. 7.6. С. 478-489.
54. Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Инвалидность взрослого населения России, обусловленная ревматическими заболеваниями // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 26. С. 1946-1950.
55. Якупова С.П, Шамсутдинова Н.Г. Особенности распространенности и клинического течения ревматоидного артрита в Республике Татарстан у городских и сельских пациентов // *Практическая медицина*. 2011. № 52. С. 111–113
56. Бурчинский С.Г. Альфа-липоевая кислота и современные стратегии нейропротекции [Электронный ресурс] // *Международный неврологический журнал*. 2009. № 1(23). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/8106> (дата обращения: 4.04.2013)
57. Стаховская В., Алехин А.В., Гусева О.И. клиническое применение препаратов липоевой кислоты [Электронный ресурс] // *Справочник поликлинического врача*. 2007. № 5. URL: <http://www.consilium->

medicum.com/magazines/polik/handbook/article/10148 (дата обращения:
4.04.13)

58. A modified cysteinyl-labeling assay reveals reversible oxidation of protein tyrosine phosphatases in angiomyolipoma cells / B. Boivin et al. // Proc Natl Acad Sci USA. 2008. No. 105. P. 9959-9964.

59. A simultaneous onset of organizing pneumonia and rheumatoid arthritis, along with a review of the literature I S. Mori et al. 11 Mod Rheumatol. 2008. No. 18. P. 60-66.