

Національна академія наук України
Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс
«Інститут монокристалів»

На правах рукопису

БАБАК МИКОЛА ЛЕОНІДОВИЧ

УДК 547.918:547.914

**СИНТЕЗ ХІРАЛЬНИХ ДОБАВОК ДЛЯ РІДКОКРИСТАЛІЧНИХ
КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ ДІАНГІДРОГЕКСИТОЛОВОЇ ТА
ЛУПАНОВОЇ МОЛЕКУЛЯРНИХ ПЛАТФОРМ**

02.00.03 – органічна хімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Науковий керівник:
Ліпсон Вікторія Вікторівна,
доктор хімічних наук, професор

Харків – 2016

ЗМІСТ

	Стор.
СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ХІРАЛЬНІ ДОБАВКИ ДЛЯ ХОЛЕСТЕРИЧНИХ РІДКОКРИСТАЛІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ: СТРУКТУРА, СПОСОБИ СИНТЕЗУ (огляд даних літератури)	12
1.1 Найбільш поширені структурні типи хіральных добавок	12
1.2 Синтез похідних 1,4:3,6-діангідрогекситолів	24
1.3 Синтез похідних алобетулону	31
Висновок до розділу 1	37
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ І СТРУКТУРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ХІРАЛЬНИХ ДОБАВОК ДО РІДКОКРИСТАЛІЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ НОВИХ 2,5- <i>o</i> -АРИЛ(АРОЇЛ)ПОХІДНИХ 1,4:3,6-ДІАНГІДРОГЕКСИТОЛІВ	39
2.1 Етери, естери та змішані етер-естери 1,4:3,6-діангідрогекситолів	39
2.2 2,5- <i>o</i> -Арил(ароїл)-1,4:3,6-діангідрогекситоли та зв'язок особливостей їх молекулярної будови зі здатністю до індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури у нематичному розчиннику	42
2.3 Експериментальна частина	46
Висновки до розділу 2	55
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ І СТРУКТУРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ 2(5-АРИЛ-1 <i>H</i> - ПРОЛО[3,4- <i>d</i>]ТРИАЗОЛІЛ-4,6-ДІОН-1,4:3,6-ДІАНГІДРОГЕКСИ- ТОЛІВ	57
3.1 1,3-Диполярне циклоприєднання азидів діангідрогекситолів до <i>N</i> -арилмалеїнімідів	58

3.2	Визначення здатності до закручування 2(5-арил-1 <i>H</i> -піроло-[3,4- <i>d</i>]-триазоліл-4,6-діон)-1,4:3,6-діангідрогекситолів у нематичному розчиннику 5СВ	66
3.3	Експериментальна частина	67
	Висновки до розділу 3	82
	РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ І СТРУКТУРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ХІРАЛЬНИХ ДОБАВОК ДО РІДКОКРИСТАЛІЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ α,β-НЕНАСИЧЕНИХ КЕТОНІВ ЛУПАНОВОГО РЯДУ	84
4.1	α,β -Ненасичені кетони на основі алобетулону	84
4.2	Визначення здатності до закручування 2-іліденових похідних алобетулону	90
4.3	Модифікація структури 2-іліденових похідних алобетулону	91
4.4	З'ясування взаємозв'язку між просторовою будовою і величиною $ \beta $ 2-іліденових похідних алобетуліну з частково насиченим цинамоїльним фрагментом	94
4.5	Синтез пірол-2-іл- та піразол-4-ілметиліденпохідних алобетулону	101
4.6	Зв'язок між формою молекул і здатності до закручування похідних алобетулону	109
4.7	Визначення здатності до селективного відбиття світла та фотостабільності нових хіральных добавок на основі алобетуліну	113
4.8	Експериментальна частина	118
	Висновки до розділу 4	137
	ВИСНОВКИ	139
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	141

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

д	дублет
д.д	дублет дублетів
ДМСО (DMSO)	диметилсульфоксид
ДМФА/DMF	диметилформамід
ДЦГК	N,N'-дициклогексилкарбодіімід
град	градус
ІЧ	інфрачервоний
КССВ	константа спін-спінової взаємодії
м	мультиплет
м.ч.	мільйонна частка
РСД	рентгеноструктурне дослідження
РК	рідкокристалічний
с	синглет
т	триплет
ТМС	тетраметилсилан
ТШХ	тонкошарова хроматографія
УФ	ультрафіолетовий
ХД	хіральна добавка
ЯМР ¹³C	ядерний магнітний резонанс на атомах карбону
ЯМР ¹H	ядерний магнітний резонанс на протонах
5ЦБ (5CB)	4'-пентил-4-ціанобіфеніл
AIBN	азобісізобутиронітрил
Alk	алкіл, C _n H _{2n+1}
ax	аксіальний
Bn	бензил
Bu	бутил

COSY	кореляційна спектроскопія
DBU	1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCM	дихлорметан
DEAD	діетилазодикарбоксилат
DIAD	діізопропілазодикарбоксилат
DMAP	N,N'-диметиламінопіридин
DME	диметоксиетан
eq	екваторіальний
Im	імідазоліл
HMDS	гексаметилдисилазан
HMPA	гексаметапол
LDA	літійдіізопропіламід
MEM	метоксиметилен
MMPP	монопероксифталат магнію
Ms	метансульфоніл
MTBE	<i>трет</i> -бутилметиловий етер
NIS	N-йодосукцинімід
NOE	ядерний ефект Оверхаузера
NOESY	спектроскопія ядерного ефекту Оверхаузера
PE	петролейний етер з т.кип. 40-60 °C
TBAI	тетра- <i>n</i> -бутиламонію йодид
TBAB	тетра- <i>n</i> -бутиламонію бромід
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламмонію флуорид
TBDPS	<i>трет</i> -бутилдифенілсиліл
TBS	<i>трет</i> -бутилдиметилсиліл
TFA	трифторацетатна кислота
Tf	трифторметилсульфоніл
THF	тетрагідрофуран
Ts	<i>n</i> -толілсульфоніл

ВСТУП

Актуальність теми. Модифікація природних хіральних сполук під потреби медичної хімії і матеріалознавства є невід'ємною частиною функціонально орієнтованого дизайну органічних молекул з наперед заданими властивостями. Бурний розвиток оптоелектроніки, зокрема, дрібних пристроїв (електронний папір і книги, торговельні знаки, рекламні та інформаційні табло, екрани для цифрових навігаторів тощо), обумовлює розширення областей використання дисплеїв на основі хірально-нематичних (холестеричних) рідкокристалічних (РК) сумішей з селективним відбиттям світла у видимій області спектра. Такі пристрої характеризуються, в порівнянні з іншими типами РК екранів, надзвичайно низьким енергоспоживанням через відсутність енергоємного заднього підсвічування та ефекту пам'яті, підвищеною контрастністю, наявністю значного кута огляду.

Селективне відбиття світла у нематичній РК суміші відбувається за рахунок індукції хіральною добавкою (ХД) спіральної надмолекулярної структури. Для одержання ефекту у видимому діапазоні холестерична спіраль повинна мати достатньо малий крок ($P \sim 0.3-0.6$ мкм). Кількісною характеристикою індукування гелікоїдальної надмолекулярної структури є здатність до закручування ХД. Втім, введення ХД у нематичний розчинник впливає на його функціонально важливі показники: температурний інтервал мезофази, керуючі порогові напруги, в'язкість, швидкість переключення та ін. Тому ХД повинна мати високу здатність до закручування, щоб забезпечити її застосування в нематичному розчиннику при низьких концентраціях. Важливими характеристиками зазначених РК систем є також температурний градієнт максимуму довжини хвилі відбитого світла ($d\lambda_{max}/dT \sim 0$ при $0 - 50$ °С), фото- і фазова стабільність. Ці параметри визначаються особливостями молекулярної будови ХД.

Натепер найбільш вивченими ХД з високою здатністю до закручування у РК сумішах є похідні діоксолану (TADDOL), симетрично заміщені діангідро-*D*-гекситоли та аксіально-хіральні похідні бінафтилу (BINOL). Спільними для цих сполук є наявність хірального остову і декількох промезогенних замісників з розвинутою π -електронною системою, які забезпечують спорідненість до РК матриці. Проте кожен з названих структурних типів має певні недоліки, як то складності синтезу і низька розчинність у РК матриці для BINOL, залежність λ_{max} відбитого світла від температури у TADDOL і діангідро-*D*-гекситолів, яку можна компенсувати введенням додаткових компонентів, але це часто погіршує властивості таких матеріалів. Спроба частково вирішити ці проблеми шляхом створення нового класу ХД, які поєднують єноновий фрагмент, здатний легко поляризуватися з жорстким оптично активним каркасом доступних природних стероїдів, привела до 16-іліденових похідних 17-оксостероїдів андростанового та естранового рядів. Втім ці ХД поступаються за окремими технічними характеристиками відомим комерційним зразкам.

Розв'язувати проблему створення більш ефективних добавок можна як модифікацією вже виявлених молекулярних платформ, наприклад, шляхом одержання несиметричних похідних діангідрогекситолів, так і пошуком нових структурних типів, зокрема, залученням до синтезу ХД енантімерно чистих тритерпеноїдів з більш розвинутим остовом ніж у вже випробуваних стероїдів. Пентациклічні тритерпеноїди, а саме похідні лупанового ряду, як носії хіральності для створення оптично активних компонентів РК матеріалів у науково-інформаційних джерелах до початку даного дослідження не згадувалися. Одже, розробка методів синтезу несиметричних діангідрогекситолів та модифікованих лупаноїдів має певне теоретичне і практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною планових досліджень відділу оптично активних органічних сполук ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН

України і виконувалась у межах наступних НДР: «Синтез та дослідження бімезогенних похідних природних вуглеводів і кетонів» № держреєстрації 0110U000623 та «Синтез нових представників гетероциклічних сполук на основі оптично активних природних речовин та їх аналогів» № держреєстрації 0113U001413.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка методів синтезу нових ХД з високою здатністю до закручування з ряду несиметричних похідних діангідрогекситолів та алобетуліну і дослідження зв'язку між особливостями їх молекулярної будови і ефективністю індукування спірального надмолекулярного впорядкування в мезофазах. Для досягнення визначеної мети передбачалося вирішити наступні завдання:

- синтезувати несиметричні етери та естери 1,4:3,6-діангідро-*D*-сорбітолу та дигідропіроло[1,2,3]триазолілдіангідрогекситоли;
- розробити методи синтезу 2-іліденових похідних алобетулолу і провести їх модифікацію за пропеноновим фрагментом;
- визначити здатність до закручування одержаних сполук у нематичних розчинниках;
- дослідити зв'язок між особливостями їх молекулярної будови і здатністю до індукції холестеричної мезофази у нематичних РК.

Об'єкти дослідження – етери та естери 1,4:3,6-діангідро-*D*-сорбітолу, азидодіангідрогекситоли, дигідропіроло[1,2,3]триазолілдіангідрогекситоли, алобетулон, 2-арил(гетарил)метиліденпохідні алобетулолу та продукти їх хімічної модифікації.

Предмет дослідження – реакції естерифікації діангідрогекситолів, [2+3]-циклоприєднання активованих біелектрофілів за азидним угрупованням як метод формування конденсованих [1,2,3]триазолілдіангідрогекситолів, процеси хімічної модифікації 2-іліденових похідних алобетулолу, зв'язок між особливостями молекулярної будови нових ХД та їх здатністю до індукції холестеричної мезофази у нематичних розчинниках.

Методи дослідження – органічний синтез, тонкошарова хроматографія (ТШХ), високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), набір фізико-хімічних і спектральних методів доведення будови органічних сполук: ІЧ, ЯМР ^1H і ^{13}C спектроскопія з використанням гомо- та гетероядерних кореляцій ^1H -COSY, NOESY, ^1H - ^{13}C -HSQC, мас-спектрометрія та рентгеноструктурні дослідження (РСД), розрахункові методи (AM1, MM2, PM7 (пакет програм MORAC2009) та напівемпіричні розрахунки у межах функціоналу густини (m05-2x) з базисним набором cc-pvdz (програма GAUSSIAN 09).

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше:

- встановлено закономірності зміни здатності до індукції холестеричної надмолекулярної структури в нематичних розчинниках в залежності від типу замісників серед нових етерів та естерів 1,4:3,6-діангідро-*D*-сорбітолу, гетарилпохідних діангідро-*D*-манітолу та 2-іліденових похідних пентациклічного тритерпеноїду лупанового ряду алобетулону;
- розроблено способи синтезу 2- і 5-(5-арил-1*H*-піроло-[3,4-*d*]-триазоліл-4,6-діонів, поєднаних з 1,4:3,6-діангідрогекситоловою молекулярною платформиою С-*N* зв'язком;
- доведено, що в альдольно-критоновоїй конденсації алобетулону з ароматичними альдегідами утворення проміжного кетолу відбувається діастереоселективно;
- синтезовано новий структурний тип ХД з високою здатністю до закручування у РК матеріалах – 2-заміщені похідні алобетуліну;
- на підґрунті структурних даних, одержаних за результатами РСД і розрахункових методів, проаналізовано залежність між здатністю до закручування і особливостями просторової будови нових хіральных компонентів до РК матеріалів.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці способів спрямованого синтезу нових високоефективних хіральных добавок до РК композицій з селективним відбиттям світла у видимій області спектра,

придатних для створення на їх основі РК матеріалів для малоенергоємних пристроїв відображення інформації. У роботі описано 74 сполуки, які синтезовано вперше. Запропоновані способи хімічної модифікації діангідрогекситолів та тритерпеноїдів лупанової серії, які дозволяють вводити до складу хіральних природних молекулярних платформ певні гетероциклічні фрагменти, становлять інтерес не тільки для матеріалознавства, а й для функціонально орієнтованого дизайну сполук під потреби фармакології. Методики синтезу 2-арилметиліденових похідних алобетулоноу впроваджено в практикум з хімії природних сполук на кафедрі органічної хімії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (акт про використання від 16.12.2015).

Особистий внесок автора. Систематизація даних літератури за темою дисертації, експериментальна робота з синтезу вихідних і цільових сполук, а також обробка і аналіз одержаних результатів виконані здобувачем особисто. Постановка завдань, обговорення результатів досліджень та формулювання висновків проведені спільно з науковим керівником – д.х.н., проф. В. В. Ліпсон. Рентгеноструктурні дослідження здійснені д.х.н. О. В. Шишкінін, к.х.н. С. В. Шишкіною у ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України (м. Харків). Автор висловлює подяку співробітникам інституту к.б.н. В. І. Мусатову – за реєстрацію ЯМР спектрів, к.х.н., с.н.с. І. М. Геллі – за допомогу в інтерпретації спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C діангідрогекситолів з використанням гетероядерних кореляцій, к.х.н. О. В. Ващенко – за реєстрацію мас-спектрів, к.х.н. С. В. Шишкіній та к.х.н. Т. Г. Друшляк – за проведення квантово-хімічних розрахунків.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації було подано на V Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» (м. Харків, 2013 р.), XXIII Українській конференції з органічної хімії (м. Чернівці, 2013 р.) міжнародній конференції «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» (м. Харків, 2015 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 4 статті у міжнародних та вітчизняних фахових журналах, тези 3-х доповідей у збірках матеріалів конференцій, одержано 3 патенти України на винахід.

Структура и обсяг роботи. Дисертація викладена на 161 сторинці і складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (164 найменування); містить 59 схем, 42 рисунки та 12 таблиць.

РОЗДІЛ 1
ХІРАЛЬНІ ДОБАВКИ ДЛЯ ХОЛЕСТЕРИЧНИХ
РІДКОКРИСТАЛІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ: СТРУКТУРА, СПОСОБИ
СИНТЕЗУ
(огляд даних літератури)

1.1 Найбільш поширені структурні типи хіральных добавок

Особливості молекулярної та електронної будови, способи синтезу і фізико-хімічні властивості хіральных сполук, які використовують як добавки для індукції спіральної надмолекулярної структури у рідких кристалах, поглиблено вивчають понад три десятиріччя. Це пов'язано із розширенням областей застосування холестеричних РК матеріалів, здатних селективно відбивати світло у видимому діапазоні спектру завдяки ефекту бістабільності (РК бістабільні дисплеї та різноманітні прилади спеціального призначення, дрібна електроніка, електронний папір і книги, торговельні знаки, рекламні щити для вітрин та ін.) [1,2]. Перевагами засобів відображення інформації, що працюють за зазначеним принципом є низьке енергоспоживання, обумовлене відсутністю енергоємного заднього підсвічування та ефектом пам'яті, підвищена контрастність, наявність значного кута огляду.

Незважаючи на те, що дотепер накопичено значний експериментальний матеріал щодо властивостей ХД з різних класів органічних сполук, пошук нових об'єктів та модифікація структури вже відомих речовин триває. Це обумовлено необхідністю оптимізації набору характеристик РК матеріалів, які окрім хімічної стабільності та синтетичної доступності повинні відповідати певним технічним вимогам для забезпечення якості та надійності роботи оптоелектронних пристроїв.

Для селективного відбиття світла у видимій області спектру ХД повинна індукувати спіральну надмолекулярну структуру у нематичній

матриці з кроком спіралі в інтервалі 0.3-0.6 мкм. При цьому її вплив на технічні характеристики нематичного розчинника: температурний інтервал мезофази, порогові напруги, в'язкість, швидкість переключення та ін. має бути мінімальним. Відповідно до цих критеріїв ХД повинна мати високу здатність до закручування (β), яка пов'язана із кроком індукованої гелікоїдальної надмолекулярної структури (P) згідно рівняння:

$$\beta = (P \cdot C \cdot r)^{-1}, \quad (1)$$

де C – концентрація хірального компонента, r – його енантіомерна чистота

Тобто, висока здатність до закручування повинна забезпечувати бажаний оптичний ефект при низьких концентраціях.

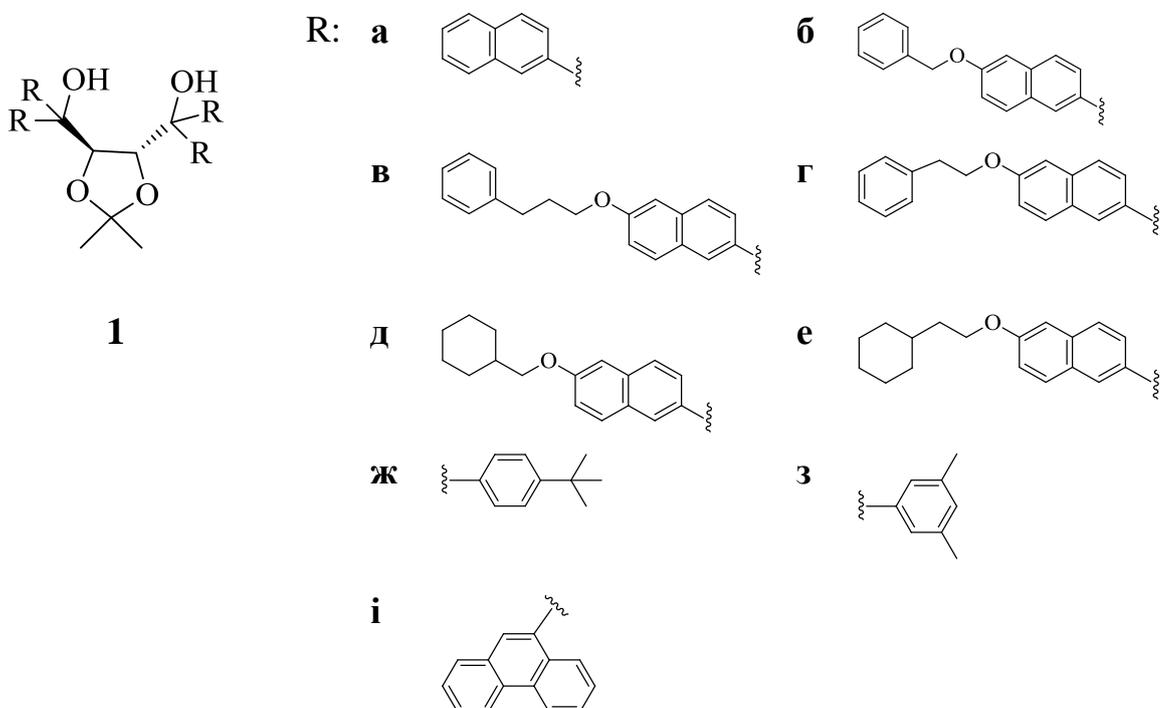
Не менш важливим параметром для холестеричних РК композицій із селективним відбиттям світла у видимому діапазоні спектру є відсутність зміни кольору забарвлення з температурою ($d\lambda_{max}/dT \sim 0$) у інтервалі від -30 до $+80$ °C або від 0 до $+50$ °C. При наявності такої залежності використовують суміші, що складаються з нематика та декількох ХД [3,4]. До критеріїв, що визначають придатність ХД для практичного застосування відносять також її фотостабільність при тривалому ультрафіолетовому (УФ) опроміненні, вплив на термостабільність мезофази, яка характеризується концентраційним градієнтом температури холестерико-ізотропного переходу, та фазову стабільність – поєднання достатньої розчинності у нематичних розчинниках з відсутністю індукції іншої, окрім гелікоїдальної, наприклад, смектичної фази, що може бути пов'язано із проявом власних мезогенних властивостей добавки.

Величина здатності до закручування хіральної сполуки залежить не тільки від особливостей її молекулярної будови, а й від нематичного розчинника, який використовують для створення РК композиції [5]. У зв'язку з тим, що концентрація ХД може бути виражена у мольних або масових частках чи відсотках, а склад багатьох комерційних РК композицій є «ноу-хау» їх розробників, порівнювати різні ХД, виходячи з їх основної характеристики – величини β – часто доволі складно. При порівнянні сполук

одного ряду зручно користуватися значеннями β , вираженими через мольні частки, а при створенні РК композицій – масовими відсотками. Тому високе значення здатності до закручування, виражене у $\text{мкм}^{-1}\text{мол.част.}^{-1}$ при значній молярній масі ХД не є критерієм її комерційної придатності.

Отже, найбільш придатними для практичного застосування є фото-стабільні добавки з високою здатністю до закручування ($\beta > 60 \text{ мкм}^{-1} \text{ мас. \%}$) і достатньою спорідненістю до більшості нематичних розчинників, які забезпечують селективне відбиття світла у видимому діапазоні при концентраціях $< 20 \text{ мас. \%}$. Але найкращим є показник $0.1-5 \text{ мас. \%}$, за відсутності температурної залежності кроку індукованої спіралі (виконується вимога $d\lambda_{\text{max}}/dT \sim 0$); а й за її наявності для компенсації використовують мінімальну кількість інших ХД (перевага надається сумішам, що містять не більше чотирьох ХД) [6].

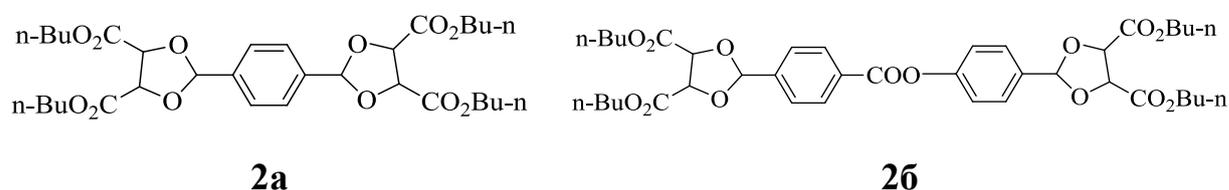
Відомі оптично активні добавки до хіральних нематичних РК сумішей – тетраарилпохідні 1,3-діоксолан-4,5-диметанолу (TADDOL) загальної будови **1a-i** [7-10].



Максимальне значення здатності до закручування β серед TADDOL з ряду **1** зафіксовано у нематичній матриці E44 для сполуки **1a** з чотирма 2-нафтильними замісниками у структурі ($\beta = 91 \text{ мкм}^{-1}\text{мас.част.}^{-1}$). На величину β суттєво впливає наявність алкоксиарильних або алкоксициклоалкільних замісників у нафтильних фрагментах. Проте збільшення кількості CH_2 -груп у структурі зменшує розчинність цих ХД.

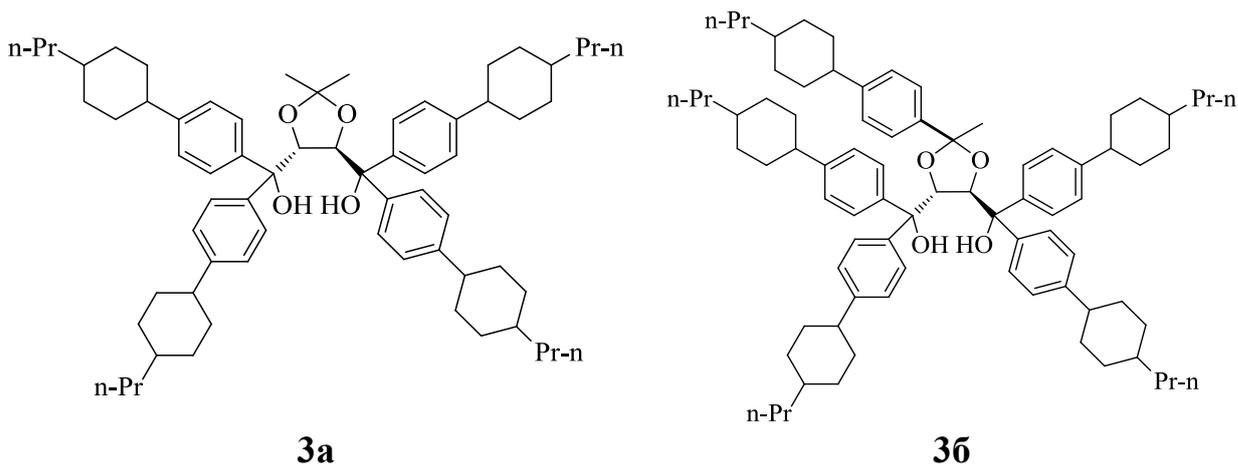
Наявність чотирьох 4-*трет*-бутилфенільних, 3,5-диметилфенільних або фенантронових фрагментів у структурі TADDOL **1ж-і** приводить до значного зростання здатності до закручування ($\beta \sim 170\text{-}290 \text{ мкм}^{-1}\text{мол.част.}^{-1}$) у нематичному розчиннику L101. В той же час ці ХД є нестабільними, при низьких температурах спостерігається фазове розшарування РК композицій. Цей недолік усунуто в трикомпонентних РК системах, до складу яких вводять нематик та дві похідні TADDOL у концентраціях 3.60 та 0.64 мас. %. Але такі композиції виявилися фотонестабільними [11].

Похідні 2-заміщених біс-1,3-діоксолан-4,5-дикарбонових кислот **2**, які містять у складі молекули два дзеркально симетричних діоксоланових кільця, індукують короткокрокову спіральну надмолекулярну структуру у різних нематичних розчинниках ($|\beta|$ в інтервалі 19-32 $\text{мкм}^{-1}\text{мас.част.}^{-1}$ як для лівої, так і для правої спіралі) при концентраціях 8.7-13.0 мас. %. Вони також характеризуються незначним градієнтом $d\lambda_{max}/dT$ [12]. Недоліками цих добавок можна вважати невисокі значення $|\beta|$ при значній концентрації у РК суміші.



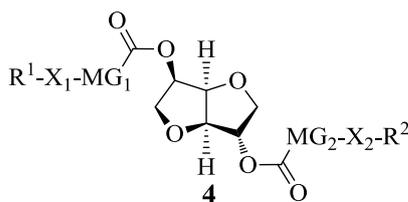
Відомі 1,3-діоксолани будови **3a,б** [13], величина β для яких становить 10.1 та 13.4 $\text{мкм}^{-1}\text{мас.част.}^{-1}$, відповідно, у нематичному розчиннику MLC-6260 у температурному інтервалі від 0 до +50 °C. Вони добре розчиняються у РК системах та індукують спіральне впорядкування, у тому числі і при низьких температурах. РК композиції для холестеричних екранів на основі

поверхнево- та полімерно-стабілізованих текстур, до складу яких входять ХД типу **3**, характеризуються більш низькими значеннями порогових напруг та часом переключення, підвищеною контрастністю у порівнянні із системами, які містять давно відомі ХД СВ15 та R811. Проте із-за низької величини β для досягнення λ_{max} у діапазоні 530-550 нм концентрація ХД повинна складати 23.0-39.7 мас. %.



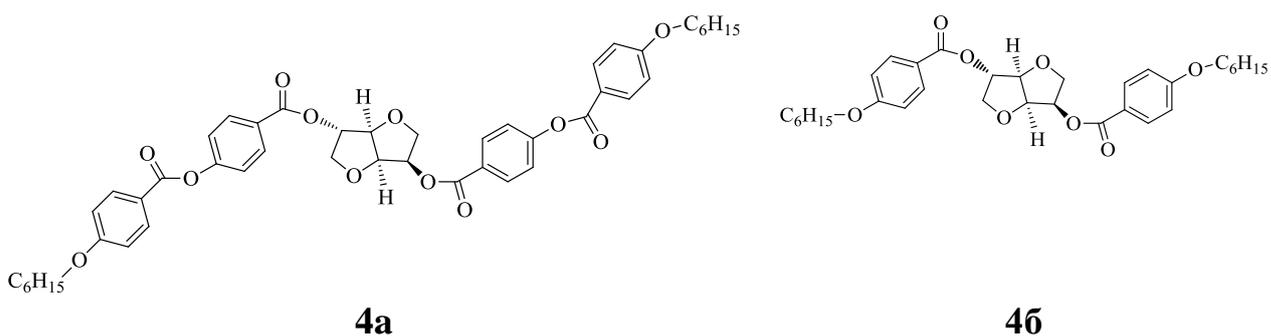
В цілому сполуки з ряду TADDOL є хімічно стабільними, з достатньо високою здатністю до закручування і розчинністю у нематиках, що дозволяє створювати РК суміші з селективним відбиттям світла у видимій області спектру при введенні в більшості випадків помірних концентрацій добавки (до 9 мас. %). Але для збереження певного кольору при зміні температури необхідно додавати в такі РК системи компенсуючі компоненти. Отже, усі запропоновані модифікації молекулярної будови TADDOL не змогли забезпечити таку важливу характеристику, як $d\lambda_{max}/dT \sim 0$.

Відомі 1,4:3,6-діангідро-*D*-гекситоли загальної будови **4** у РК розчинниках індукують спіральне надмолекулярне впорядкування з селективним відбиттям світла у червоній, зеленій та синій областях спектру при досить низьких концентраціях ХД (5 ÷ 7 мас. %). Здатність до закручування таких ХД реєструється у діапазоні 21-80 $\mu\text{m}^{-1}\text{мас.част.}^{-1}$ [14].



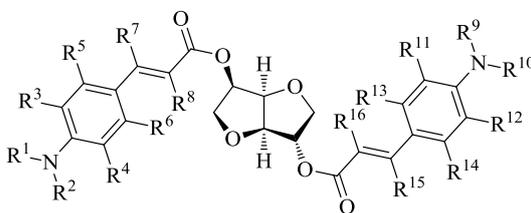
R^1 і R^2 -Alk (C_{25}) атомів, у тому числі (полі)заміщені на галоген, CN, де CH_2 група заміщена на -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)-, -CO-, -COO-, -OCO-, ацетилендііл та ін.; X_1 і X_2 незалежно -O-, -S-, -CO-, -COO-, -OCO- або простий зв'язок та ін., MG_1 і MG_2 незалежно мезогенні або підтримуючи мезогенність групи формули $-(A^1-Z)_m-A^2-$, де $Z = -COO-$, -OCO-, -CH₂-CH₂-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CH=CH-, -CH=CH-COO-, -OCO-CH=CH-, ацетилендііл або простий зв'язок, A^1 і A^2 – 1,4-фенілен (або нітрогенозаміщений у циклі) або 1,4-циклогексилен (де, можливо, CH_2 -група заміщена на O або S), піперидин-1,4-дііл, 1,4-циклогексенілен, нафтален-2,6-дііл, декагідронафтален-2,6-дііл, 1,2,3,4-тетрагідронафтален-2,6-дііл або Hal, CN, NO₂, Alk, AlkO або алканолзаміщені, та ін.; $m = 0, 1, 2, 3$.

Аналіз «структура ХД – здатність до закручування» серед похідних діангідро-*D*-гекситолів **4** свідчить, що високі значення β притаманні не тільки тим ХД, молекули яких містять довгий ланцюг з ароматичними кільцями, а й тим, які демонструють значну «скрученість» за рахунок наявності більшої кількості гнучких місткових груп між арильними фрагментами. Наприклад, у нематіку LC242 для 1,4:3,6-діангідро-*D*-сорбітол-2,5-біс(4-(4-(гексилокси)бензоїлокси)-бензоату **4a** β складає $69.6 \text{ мкм}^{-1} \text{ мол. част.}^{-1}$, а для 1,4:3,6-діангідро-*D*-сорбітол-2,5-біс(4-(гексилоксибензоату)) **4б**, який містить, на відміну від першого, лише два, а не чотири бензоїлокси фрагменти з $\beta = 42.1 \text{ мкм}^{-1} \text{ мол. част.}^{-1}$



У роботі [15] показано, що найбільш придатною містковою групою є естерна, а термінальний алкільний ланцюг суттєво не впливає на величину $|\beta|$.

Відомі світлочутливі ХД – дієстри ізосорбїду загальної будови **5** із подвійним зв'язком між мезогенним фрагментом та естерною групою – здатні змінювати крок спіралі у РК під дією світла [16,17].

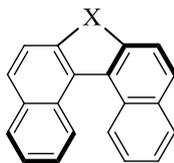


5

$R^1, R^2, R^9, R^{10} = H, Alk, Ar$; R^1, R^2, R^9, R^{10} можуть бути зв'язані у 5 або 6-членні кільця; $R^3 - R^6, R^{11} - R^{14} = H, Hal, Alk, AlkO$; R^1 і R^3, R^2 і R^4, R^9 і R^{11} , а також R^{10} і R^{12} можуть бути зв'язані у 5 або 6-членні кільця; R^7, R^8, R^{15} і $R^{16} = H, Alk$

Певним недоліком РК композиції на основі комерційних нематиків (E44, E063, MCL-6422, BL106, BL080) та похідних діангідро-*D*-гекситолів є суттєвий дрейф спектрів селективного відбиття світла і, відповідно, зміна кольору відбиття в залежності від температури [11].

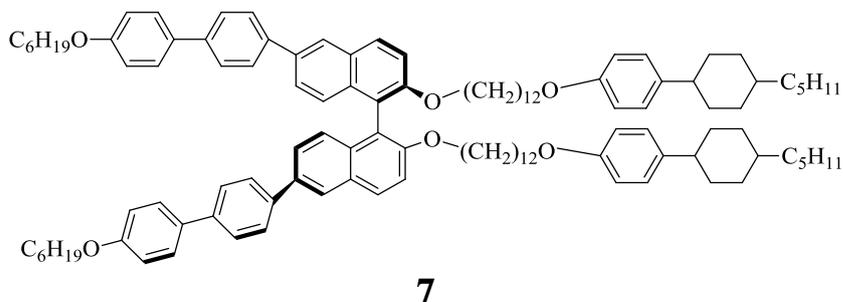
Відомі аксіально-хіральні похідні бінафтилу (BINOL) **6** – добавки із здатністю до закручування $\beta = 55-85 \text{ мкм}^{-1} \text{ мол.част.}^{-1}$, конфігурація скрученості яких жорстко фіксується містковою групою. Однак РК системи з відбиттям синього, зеленого та червоного кольорів були одержані з використанням цих сполук тільки у нематиках з групи ціанобіфенілів. Зазначені ХД недостатньо розчинні у нематиках іншої природи, зокрема, ароматичних етерах. В таких системах їх здатність до закручування суттєво знижується ($\beta \sim 38 \text{ мкм}^{-1} \text{ мол.част.}^{-1}$) [18].



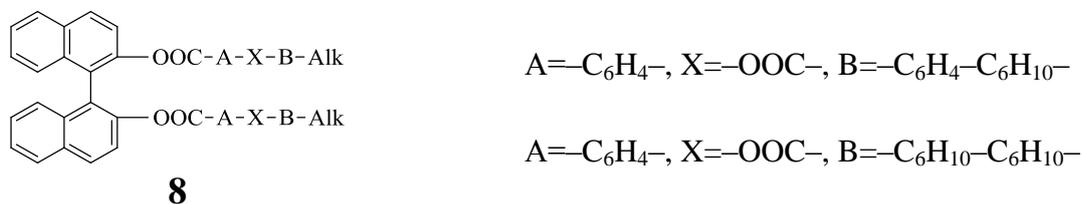
6

Відомі біарили будови **7** з мезогенними групами у 2,2'- або 2,2',6,6'-положеннях бінафтильних кілець є ефективними індукторами спірального впорядкування у нематиках [19]. Тетразаміщена сполука, до складу якої

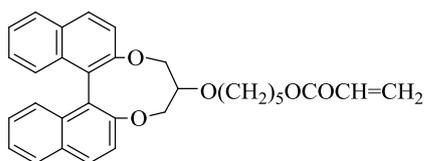
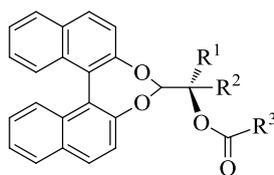
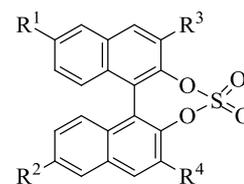
входять 6,6'-гексаоксибіфенільні групи, у нематичній суміші з двох феніл-циклогексанових похідних продемонструвала одне з найбільших з описаних значень $\beta = 757 \text{ мкм}^{-1}\text{мол.част.}^{-1}$. Втім при урахуванні надто великої молекулярної маси цієї сполуки величина здатності до закручування складає $\sim 47 \text{ мкм}^{-1}\text{мас.част.}^{-1}$.



Відомі похідні бінафтилу загальної формули **8**, з β до $77 \text{ мкм}^{-1}\text{мас.част.}^{-1}$ придатні для РК екранів на основі TN (Twisted Nematic) та STN (Super Twisted Nematic) [20]. Однією з критичних характеристик таких екранів є температурний градієнт кроку спіралі. Сполуки **7** відрізняються від багатьох відомих ХД тим, що індукують у РК композиціях крок спіралі, який зменшується з ростом температури. При цьому у видимому діапазоні максимум довжини хвилі селективного відбиття світла зсувається у короткохвильову область. ХД даного типу можуть бути використані лише у комбінації з іншими добавками, які демонструють позитивний градієнт $d\lambda_{max}/dT$, для нівелювання температурної залежності кроку спіралі.

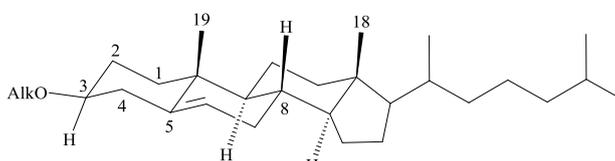


Нещодавно запатентовано біарили **9** [21], бінафтили **10** [22] та бінафтилсульфати **11** [23] ефективні як хіральні компоненти РК композицій зі здатністю до закручування β від 35.0 до $104 \text{ мкм}^{-1}\text{мол.част.}^{-1}$, гарною розчинністю у нематиках і надзвичайно низьким градієнтом $d\lambda_{max}/dT$ у температурному інтервалі від 0 до $+50 \text{ }^\circ\text{C}$.

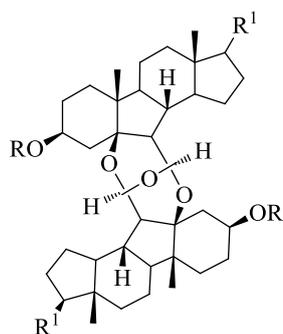
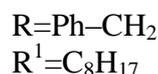
**9****10****11**

Описано серію хіральних похідних (*S*)-(2-метилбутил)-біфенілу як потенційних ХД, які можуть бути застосовані при розробці холестеричних РК пристроїв. Перевагою цих добавок є підвищення діелектричної анізотропії в РК сумішах порівняно з вихідними значеннями цієї характеристики нематика, що може забезпечити зниження напруг керування. Проте невисока здатність до закручування цих сполук потребує використання досить високих концентрацій добавки (до 25 % мас.) для одержання систем з селективним відбиттям світла у видимому діапазоні [24].

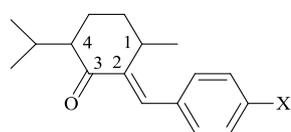
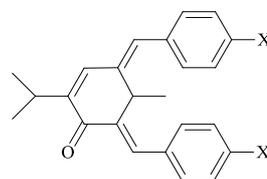
Деякі естери холестерину загальної формули **12** (Alk = C₁₅H₃₁ та C₁₆H₃₃) досліджені як ХД до нематика ZLI 1792, при цьому їх здатність до закручування за абсолютною величиною не перевищує 15 мкм⁻¹мол.част.⁻¹

**12**

Низьку здатність до закручування ($|\beta| = 4.4 \text{ мкм}^{-1} \text{ мол.част.}^{-1}$) виявлено для нонаноату холестерину в нематиках ZLI-4792, MLC-6260. Ще нижчу величину $\beta < 0.05 \text{ мкм}^{-1} \text{ мол.част.}^{-1}$ у тих самих РК системах зареєстровано для похідних холестерину з дифлуорооксиметиленовою групою [25]. Значна здатність до закручування притаманна димерним похідним **13** ($\beta = 369 \text{ мкм}^{-1} \text{ мол.част.}^{-1}$ у нематику MBVA), що мають оригінальну молекулярну будову, яка характеризується ангулярно розміщеними квазіплощинами [26]. Однак синтез таких стероїдних похідних 2,6,9-триоксабіцикло[3.3.1]нонанів будови **12** технологічно неприйнятний, що обмежує їх практичне застосування.

**13**

Відома група оптично активних добавок до РК сумішей – похідних арилметиліденментонів. Для фенілбензиліден-*n*-ментан-3-ону **14в** величина β складає $35.6 \text{ мкм}^{-1} \text{ мас. част.}^{-1}$ у нематику РК-1289 та $24.9 \text{ мкм}^{-1} \text{ мас. част.}^{-1}$ у нематику Е63 [27]. Для досягнення РК композицією на основі РК-1289 максимуму селективного відбиття світла з $\lambda = 571 \text{ нм}$ необхідно використувати доволі значні концентрації вказаної добавки (8.6 % мас.). До того ж, РК суміші з цією ХД виявилися нестабільними, а у 4-пентіл-4'-ціанобіфенілі (5СВ) спостерігалася зміна у часі кольору відбитого світла зі зсувом у інфрачервоний діапазон. Наявність двох промезогенних фрагментів у структурі **14'в** суттєво збільшує здатність до закручування ($\beta = 100 \text{ мкм}^{-1} \text{ мол. част.}^{-1}$) у нематичному розчиннику 5СВ. Отже, за цим показником сполука **14'в** близька до розглянутих вище біарилів **9-11**. Її важливою перевагою є слабкий вплив на термостабільність мезофаз [2,144].

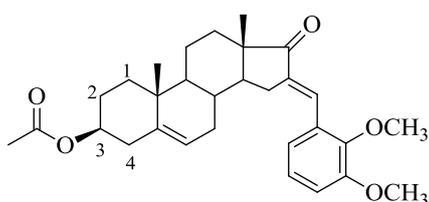
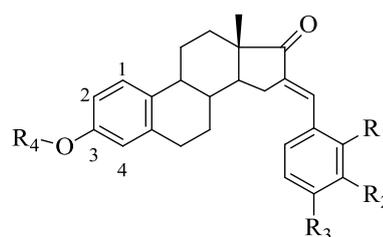
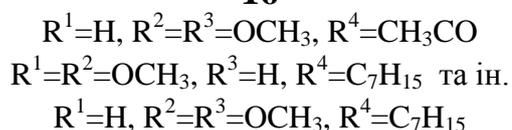
**14****14'в**

X: а Cl, б CH₃O, в C₆H₅

Новий клас ХД, які поєднують еноновий фрагмент, здатний поляризуватися під дією зовнішніх чинників, з жорстким оптично активним каркасом природних стероїдів утворюють похідні стероїдів андростенового ряду **15** [28]. Наприклад, 16*E*-(2,3-диметоксибензиліден)-17-оксо-5-андростен-3-ол ацетат **15** у нематиках РК-1289 і Е63 має здатність до закручування

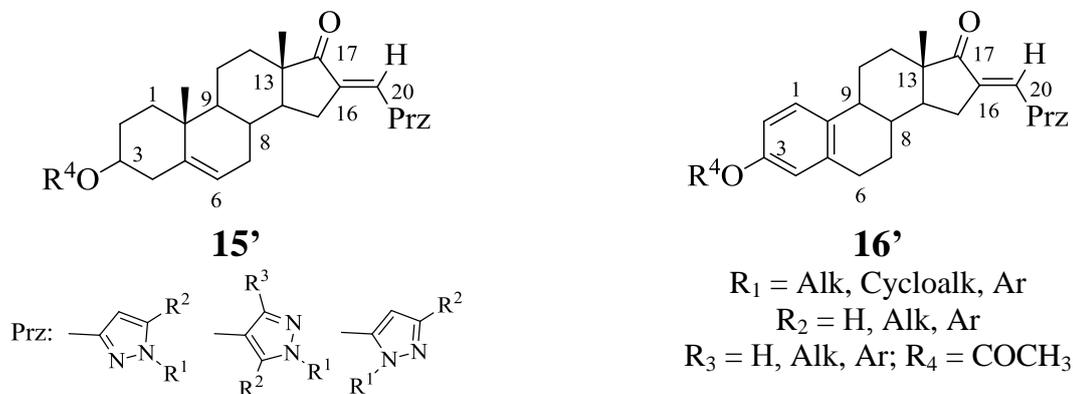
50 мкм⁻¹мол.част.⁻¹ (29÷31 мкм⁻¹мас.част.⁻¹), що дозволяє створювати хіраль-но-нематичні композиції з необхідною довжиною хвилі максимуму відбиття світла у видимому діапазоні, але лише при концентраціях (8÷11 мас. %). Проте це не приводить до розшарування РК суміші, розчини характери-зуються фазовою стабільністю, що обумовлює, в свою чергу, і стабільність функціональних характеристик РК композицій у часі та з температурою.

Недоліком ХД будови **15** є складнощі технологічного процесу їх син-тезу, які перешкоджають одержанню О-алкілпохідних з різною довжиною алкільного радикалу внаслідок просторових перешкод, та можливість пере-бігу небажаного процесу дегідратації, що значно зменшує вихід цільових сполук.

**15****16**

Ці недоліки усунуто шляхом синтезу похідних естрону, в яких гідроксил у положенні С³ має фенольний характер, що дозволяє легко одержувати як О-алкільні, так і О-алканоїльні похідні. 3-Алканойл- і 3-алкіл-похідні *E*-арилметиліденестронів **16** у нематиках РК-1289 та Е63 за показниками $|\beta| = 44 \div 60$ мкм⁻¹мол.част.⁻¹ (28÷32 мкм⁻¹мас.част.⁻¹) не поступаються зазначеним вище естерам 16-арилідендегідроепіандростеронів **15**. РК розчи-ни із вмістом цих сполук 7.2-12.8 мас. % демонструють селективне відбиття світла у видимому діапазоні спектру від синього до червоного кольору. Вони характеризуються фазовою стабільність і, відповідно, стабільністю функціо-нальних характеристик у часі [29].

Найбільшу величину здатності до закручування серед 16-іліденових похідних 17-оксостероїдів при більш низьких концентраціях (4.7 – 8.1 % за масою), ніж при застосуванні аналогів **15**, виявили (16*E*)-16-піразолілметилден-дегідроепіандростерони **15'** [155].



Зокрема, для 1-метил-3-фенілпіразоліл-4-метиліден похідної **15'** у нематику 5СВ величина $|\beta|$ дорівнює $112.5 \pm 2.3 \text{ мкм}^{-1} \cdot \text{мол.част.}^{-1}$.

Хіральні добавки **16'** на основі етерів або естерів естрану з такими ж самими піразолілметиліденовими фрагментами у структурі поступаються за цим показником ($|\beta| = 58 \div 78 \text{ мкм}^{-1} \cdot \text{мол.част.}^{-1}$) дегідроепіандростеронам **15'**.

Спільним недоліком естерів андростанового й естранового рядів є здатність до гідролізу, що негативно позначається на фазовій стабільності РК композицій на їх основі, а також складнощі синтезу вихідних піразолальдегідів, за участю яких альдольно-критоною конденсацією одержують сполуки **15'** і **16'**.

Отже, з проведеного аналізу витікає, що нові ХД повинні задовольняти, як найменше, наступним вимогам:

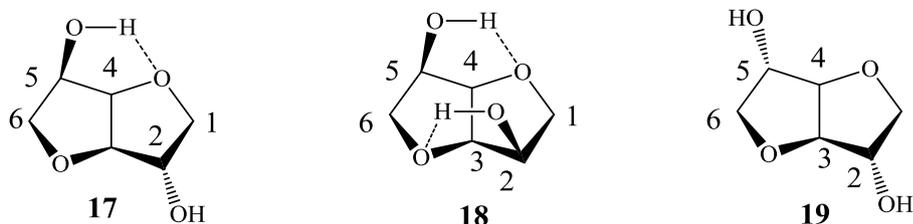
- мати здатність індукувати у нематичних РК спіральну надмолекулярну структуру з малим кроком спіралі, що забезпечить селективне відбиття світла у червоному (600 ÷ 730 нм), зеленому (500 ÷ 560 нм), та синьому (435 ÷ 480 нм) діапазонах спектру;

- бажано, що б їх концентрація у РК системах не перевищувала 5-7 %, що зменшить розупорядковуючий вплив добавок на мезофазу і дозволить запобігти зниженню температури ізотропного переходу;
- бути фотостабільними і забезпечувати відсутність зміни кольору забарвлення суміші з температурою ($d\lambda_{\max}/dT \sim 0$) у інтервалі 0 - +50 °С;
- мати достатню розчинність у нематичних розчинниках у необхідному діапазоні концентрацій та не індукувати при цьому інших фаз (наприклад, смектичних).

Розв'язувати ці завдання можна як модифікацією вже виявлених молекулярних платформ, наприклад, як шляхом одержання несиметричних похідних діангідро-*D*-гекситолів, так і пошуком нових структурних типів, зокрема, залученням до синтезу ХД енантімерно чистих пентациклічних тритерпеноїдів з більш розвинутим карбоновим скелетом, ніж у вже випробуваних стероїдів.

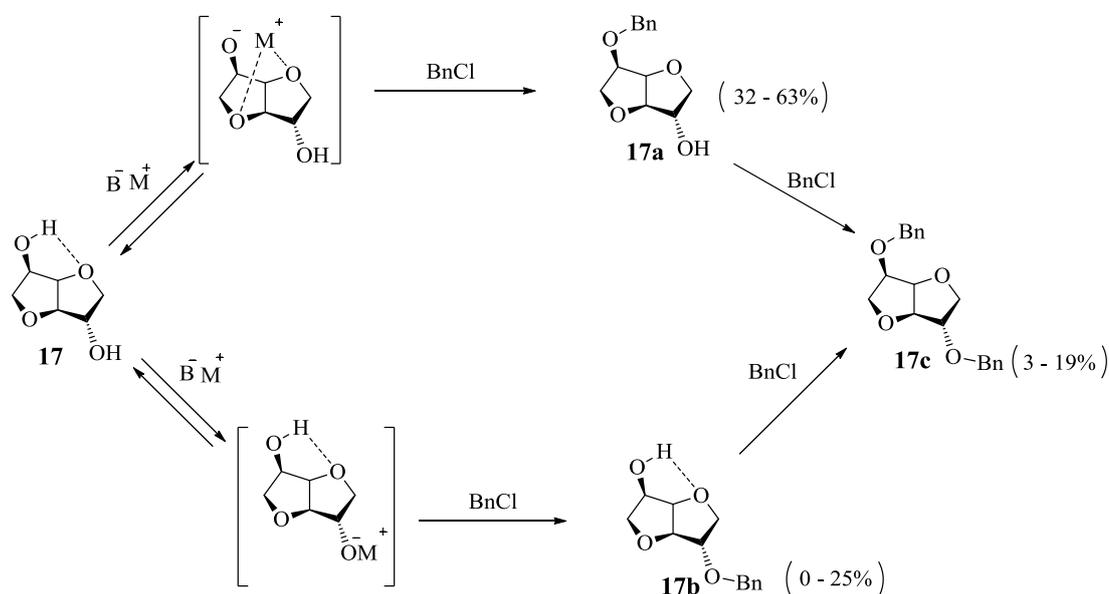
1.2 Синтез похідних 1,4:3,6-діангідрогекситолів

До 1,4:3,6-діангідрогекситолів (ізогексидів) відносять ізосорбід **17**, ізоманід **18** та ізоїдід **19** [30,31]. Сировиною для цих сполук є полісахариди зі злакових культур. Ізосорбід **17** та ізоманід **18** утворюються в результаті дегідратації *D*-сорбітолу і *D*-манітолу.

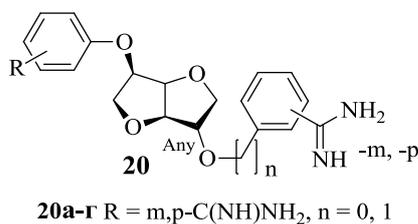


Доступність відновлювальних джерел цих вуглеводів, стабільність, жорстка структура, хіральність та нешкідливість обумовлюють стійкий інтерес до їх хімічної модифікації під потреби не тільки матеріалознавства, а й

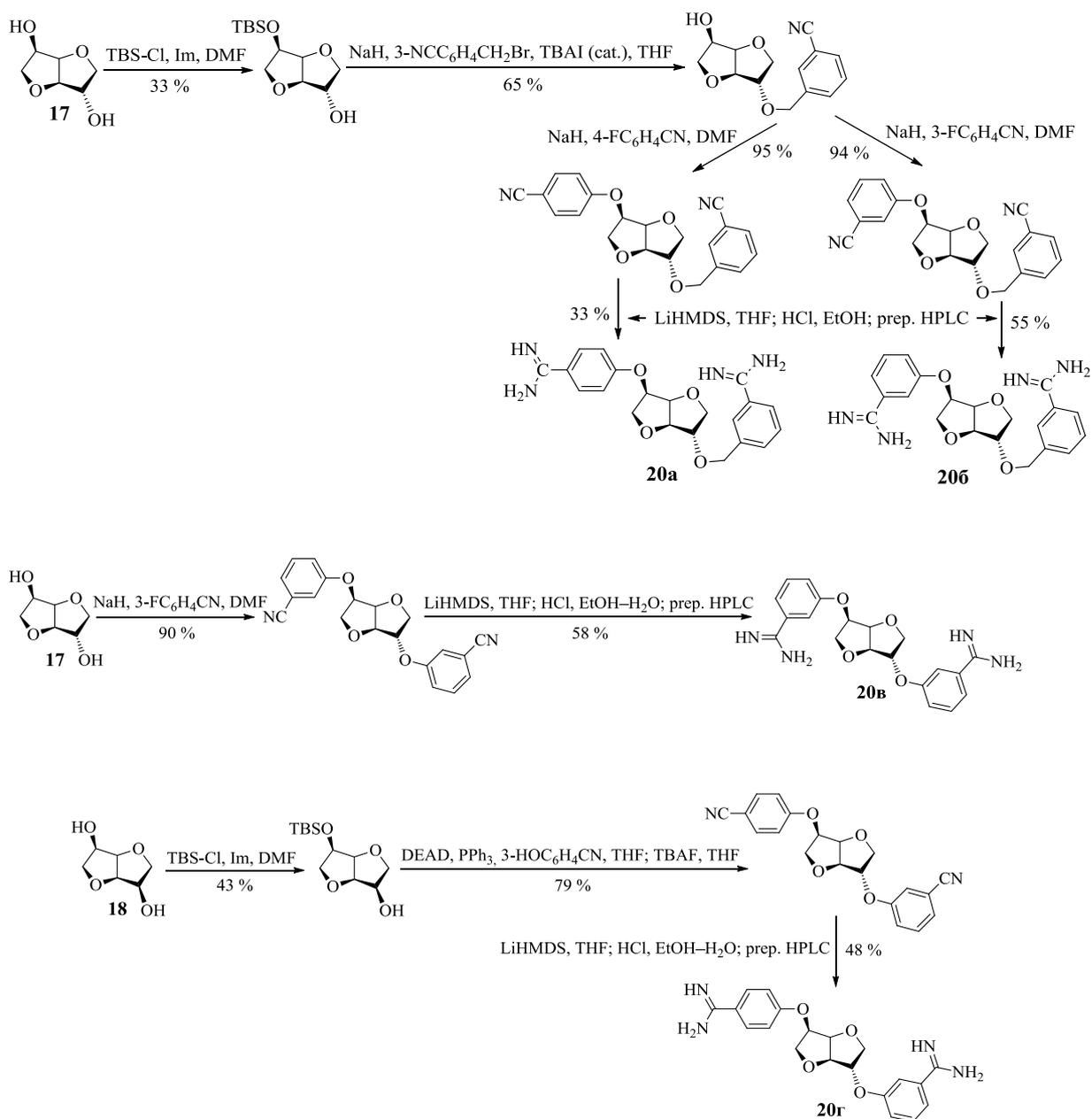
фармакології. Переважна більшість похідних гекситолів – етери, естери або заміщені аміни, які також одержують через попереднє утворення етеру. Кожну з гідроксигруп ізосорбїду **17** можна алкілувати селективно [32]. Зокрема, в реакціях за участю гідридів лужних металів в першу чергу реагує С⁵-ОН група, протон якої більш рухомий з-за утворення внутрішньомолекулярного Н-зв'язку (δ С⁵-ОН_{endo} 5.1, δ С²-ОН_{exo} 4.7 м.д.). До того ж, визначальна роль належить катіону лужного металу. Чим менше його радіус, тим ефективніше він координований між двома атомами оксигену в циклах. Ефективність хелатування катіону падає у ряду $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Cs}^+$.



Моно- та динітрати ізосорбїду використовують як коронарні вазодилататори [33]. Вазодилаторні властивості притаманні й ізосорбїд-2-(2'-етилтіо)нікотинат-5-мононітрату, ізосорбїд-5-(2'-етилтіо)нікотинат-2-мононітрату, ізосорбїд-2-(2'-меркапто)нікотинат-5-мононітрату, ізосорбїд-5-(2'-меркапто)нікотинат-2-мононітрату та 2-ацетилмеркаптоізосорбїд-5-мононітрату [34]. Бензамідини діангідрогекситолів **20** виявляють високу антикоагулянтну активність за рахунок гальмуючого впливу на серинпротеазу [35].



Їх синтезують згідно з наступними схемами:

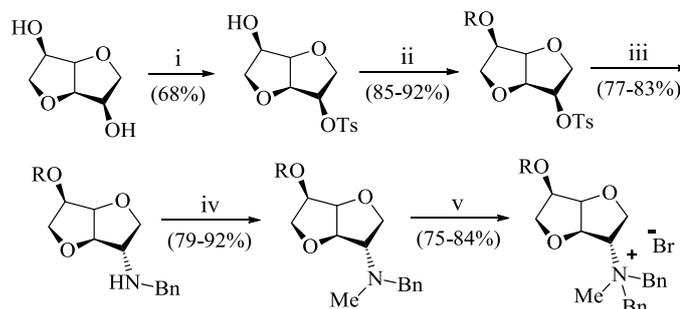


Найбільш потужними інгібіторами фактору згортання крові fXa виявилися сполуки **20b** і **20g** (IC₅₀ 0.15 і 0.18 μM відповідно).

Сполуки із залишками 1,4:3,6-діангідрогекситолів у поєднанні з пуриновими та піримідиновими системами є аналогами нуклеозидів і перспективні як протипухлинні та противірусні агенти [36,37].

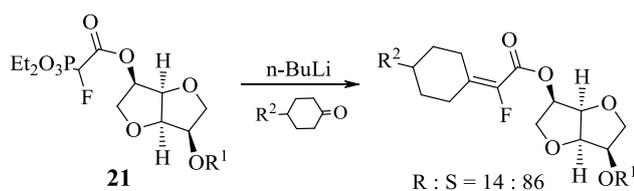
Ізоманід є основою для побудови супрамолекулярних структур – катенанів [38] і спіральної координаційної молекулярної сітки [39].

Хіральні каталізатори фазового переносу на основі ізогексидів одержують за наступною схемою [40].



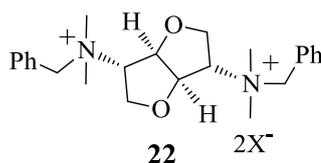
(i) TsCl, піридин, CH₂Cl₂, 10 год. (ii) RBr, ТВАВ, 50% водний KOH, CH₂Cl₂. (iii) BnNH₂, 170 °С, 6 год. (iv) Me₂SO₄, 50% водний KOH, ТВАВ, CH₂Cl₂. (v) BnBr, CH₃CN, 15 год.
R = Me, аліл, бензил

Відома діастереоселективна реакція Хорнера-Ведсворта-Еммонса фосфонатів **21** з 4-*трет*-бутилциклогексаноном і 4-фенілциклогексаноном [41]:



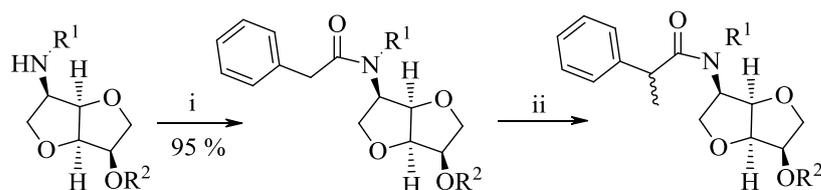
R¹ = Me, Bn, MEM, TBDPS; R² = *t*-Bu, Ph

Бісамонійні солі ізоманіду **22** – базовий компонент хіральних іонних рідин, ефективних для розділення рацематів [42]:



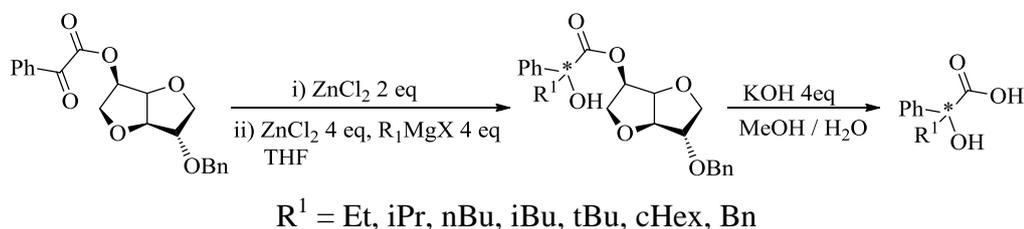
X = Tf₂N, CF₃COO, CF₃SO₃, PF₆, BF₄

Аміноестери, похідні *D*-ізоманіду, досліджені як хіральні допоміжні речовини для асиметричного алкілювання амідів фенілоцтової кислоти [43]:

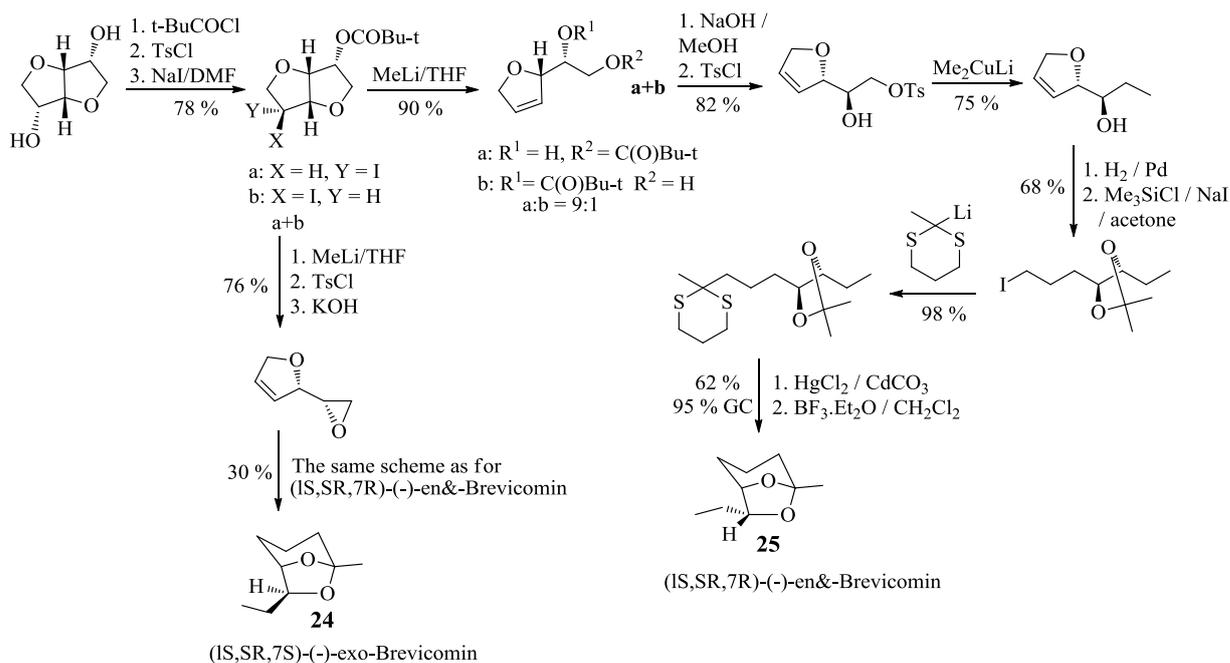
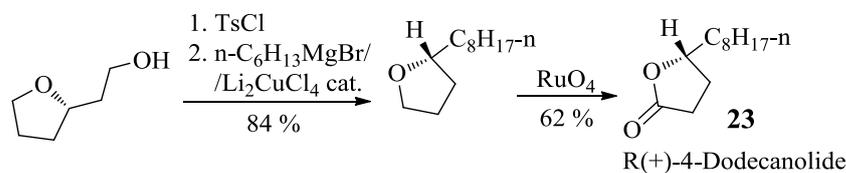
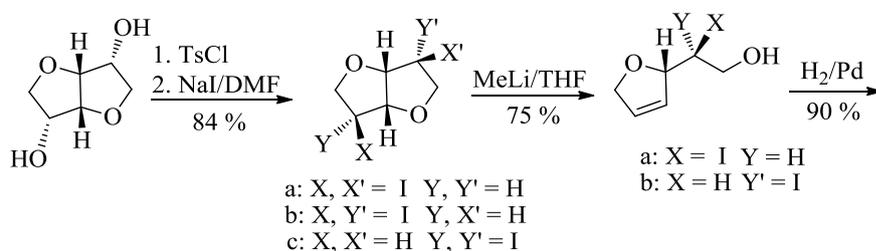


(i) (PhCH₂CO)₂O, піридин, 80 °С; (ii) 1) LDA, THF-НМРА, r.t., 2) CH₃I, -78 °С;
R¹ = *i*Pr, PhCH₂, циклогексил, метилциклогексил;
R² = H, Me, PhCH₂, CH₂tBu

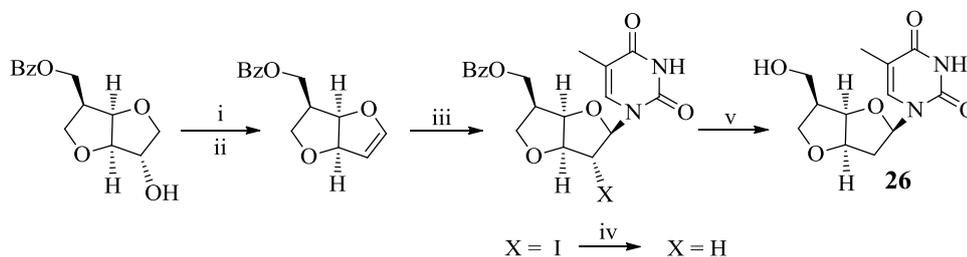
Монобензиловий і монометиловий етери *D*-ізоманіду використано як хіральні речовини для стереоселективного синтезу третинних гідроксикислот [44]:



D-ізоманід застосовано як будівельний блок у синтезі природних речовин [45] (+)-додеканоліду **23**, а також (-)-*endo*-і (-)-*exo*-бревікоміну **24** і **25**:

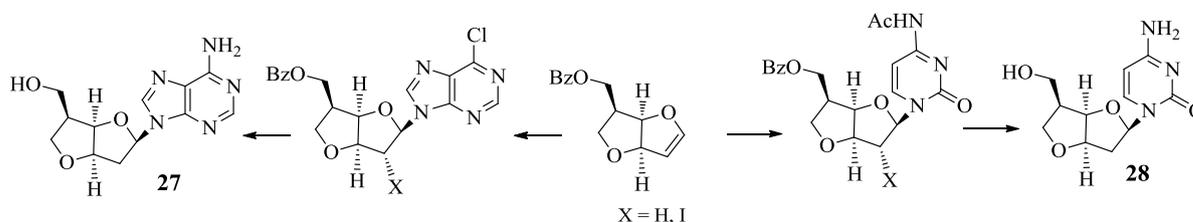


D-ізоманід – стартова сполука у синтезі нових біциклічних нуклеозидів, зокрема, потенційного антивірусного засобу **26** – аналога тимідину [37].

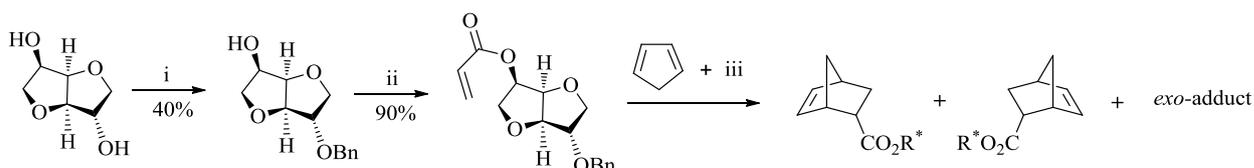


(i) $(\text{CF}_3\text{OSO}_2)_2\text{O}$, DMAP, Et_3N , DCM, $-15\text{ }^\circ\text{C}$; (ii) DBU, PhH, r.t.; (iii) силований тимін, NIS, DCM, r.t.; (iv) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, PhH, $65\text{ }^\circ\text{C}$; (v) NaOMe, MeOH, r.t.

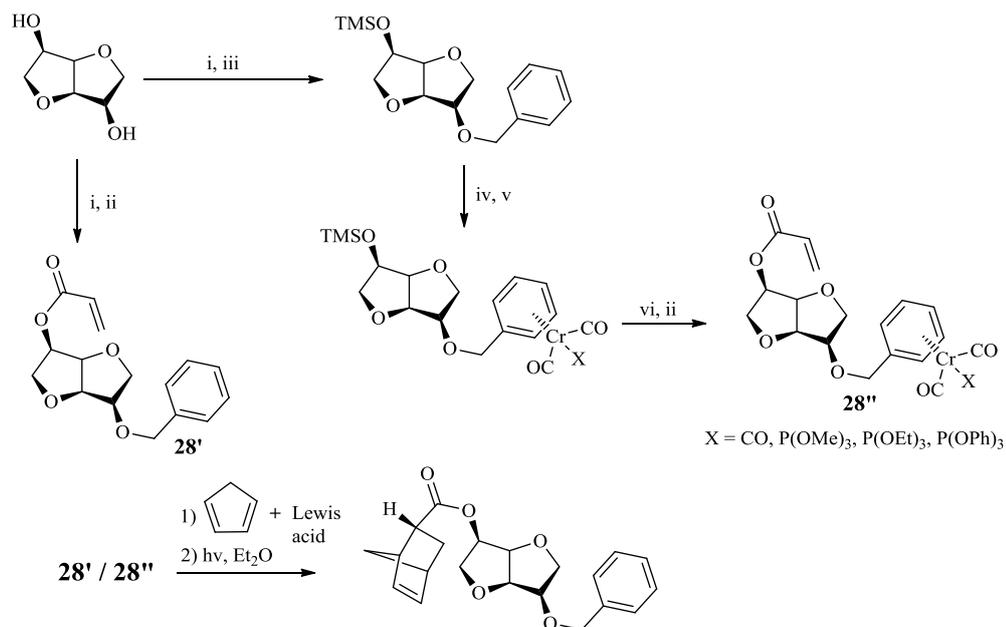
За аналогічною схемою одержані аналоги аденозину **27** і цитидину **28**:



Реакція Дільса-Альдера циклопентадієну з акрилатами монобензильованого *D*-ізоманіду у присутності кислоти Льюїса є високо діастереоселективною [46]:

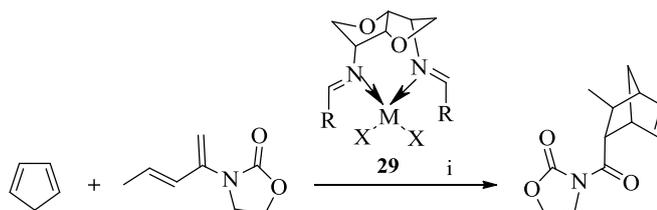


(i) BnCl , KOH, H_2O , кип'ятіння; (ii) $\text{CH}_2=\text{CHCOCl}$, Et_3N , DCM, , r.t.; (iii) каталізатори SnCl_4 , TiCl_4 , EtAlCl_2 , ZnCl_2 , AlEt_3 , $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$; розчинники DCM, Et_2O , PhMe; r.t., 15 хв – кілька діб; найкращі умови SnCl_4 , DCM, 10 хв, вихід 77 % після виділення, *endo/exo* 99:1, *R endo* : /*S endo* 4:96

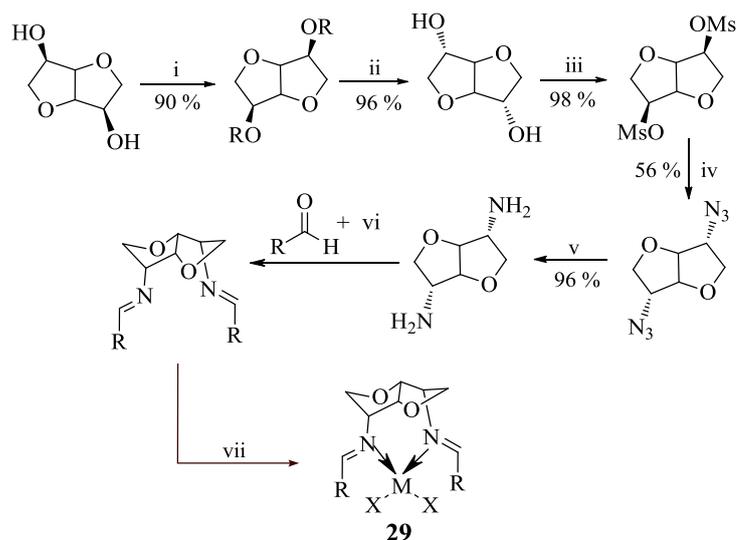


- (i) BnCl, LiH, DMF, 68%; (ii) ClCOCHCH₂, 2,6-лутидин, 30±40%; (iii) TMSCl, імідазол, DMF, 99%; (iv) Cr(CO)₆, nBu₂O, THF, 125 °C, 16 год, 95%; (v) X, hv, PhH, 75±90%; (vi) K₂CO₃, MeOH, 90±95%

Реакція циклопентадієну з *N*-*трет*-кротоноїлоксазолідиноном відбувається діастереоселективно при використанні мідного комплексу біс-арил-імінної похідної *D*-ізоманіду **29** [48]:



Відповідний комплекс **29** одержують за наступною схемою:



R = Ph, 4-MeO-C₆H₄, 2,6-Cl₂-C₆H₃, C₆F₅, 3,5-(t-Bu)₂-2-(OH)-C₆H₂, 2-Cl-6-F-C₆H₃, 2-Cl-6-NO₂-C₆H₃; (i) DEAD, Ph₃P, PhCOOH, THF, 25 °C, 15 год; (ii) KCN (катализатор), NaOMe, MeOH, 25 °C, 2 год; (iii) MsCl, піридин, CH₂Cl₂, 10 °C, 24 год; (iv) NaN₃, DMSO, 125 °C, 15 год; (v) Pd/C (10 %), H₂, MeOH, 25 °C, 4 бар, 6 год; (vi) CH₂Cl₂, MgSO₄; 75–98 %; (vii) a: Cu(OTf)₂, CH₂Cl₂; b: AgSbF₆, CuCl₂, CH₂Cl₂; c: Mg(OTf)₂, CH₂Cl₂; d: Zn(OTf)₂, CH₂Cl₂.

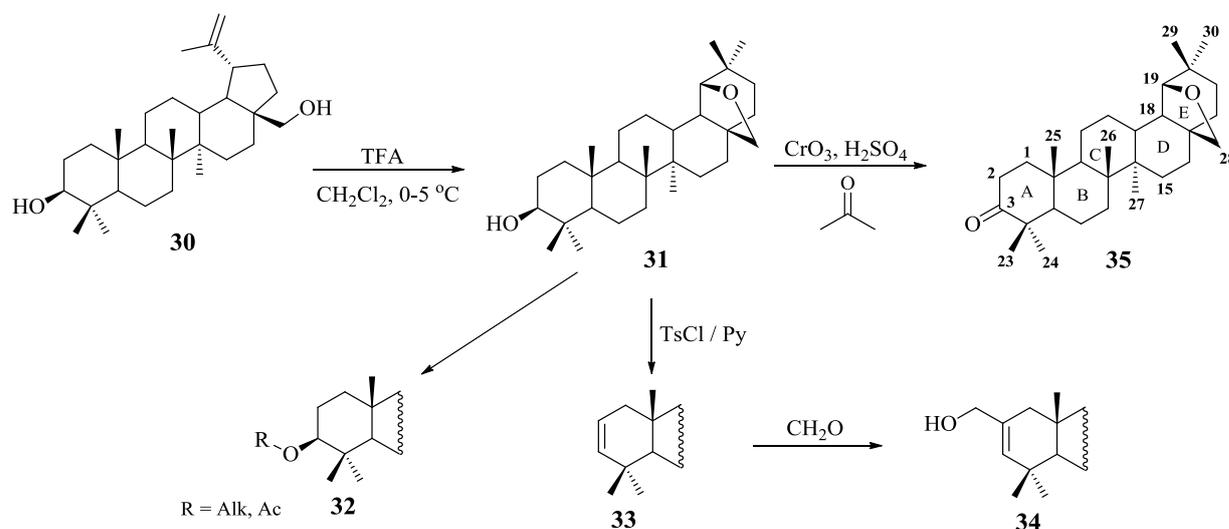
Найкращий каталізатор – з X = OTf, M = Cu.

1.3 Синтез похідних алобетулонолу

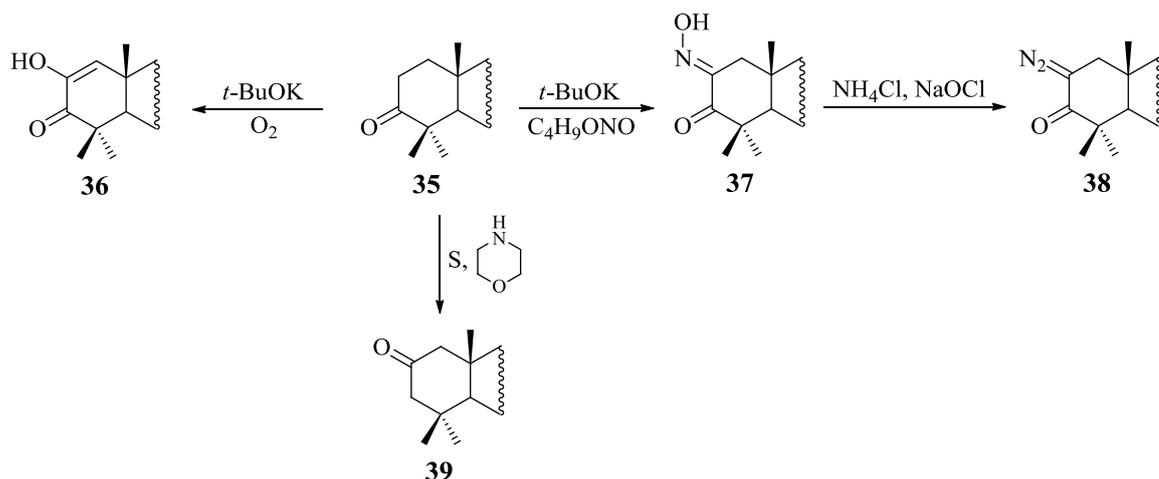
Виходячи із завдань даного дослідження нижче розглянуто відомі дотепер хімічні перетворення пентациклічного тритерпеноїду лупанового ряду – бетуліну **30** (3β,28-дигідрокси-20(29)-лупену), які відбуваються виключно за циклом А. Названа природна сполука – поширена складова кори багатьох промислово значущих порід дерев, але найбільшим її джерелом є зовнішній шар кори беріз *Betula verrucosa*, *Betula pubescens*, *Betula alba* (10–40 % від сухої маси) [49]. Бетулін – один з перших тритерпеноїдів, який ще у 1788 р., як індивідуальну речовину, виділив Льовіц (Löwitz) сублімацією з березової кори. Звідти походить і його назва. Сучасні методи добування полягають у екстракції бетуліну з природної сировини за допомогою хлороформу, дихлорометану або спиртів [49,50].

Наявність у структурі **30** первинної, вторинної гідроксигруп та ізопропенільного залишку визначає розмаїття шляхів її хімічної трансформації,

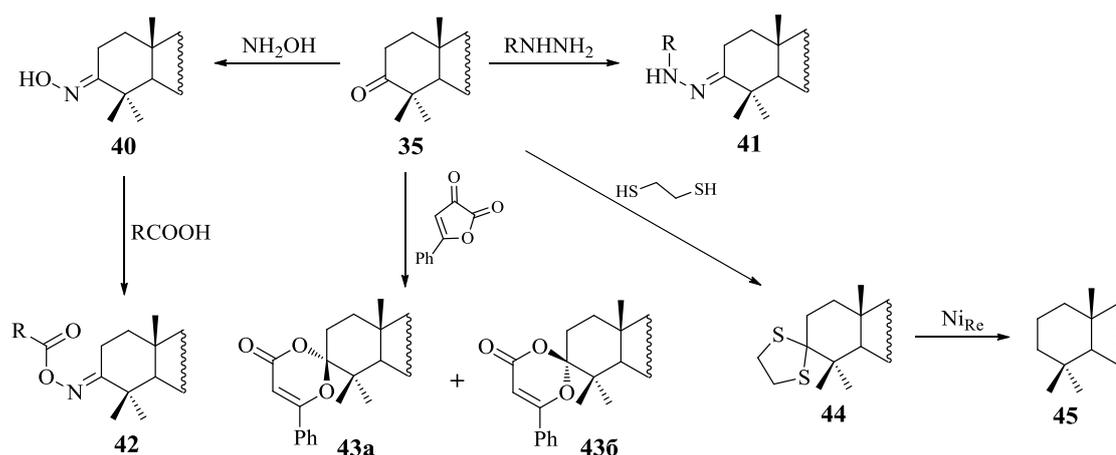
дослідження яких розпочалися у першій половині минулого сторіччя [51,52]. Перетворення ізопропенільного і гідроксиметиленового фрагментів на тетрагідрофурановий шляхом перегрупування Вагнера-Меєрвейна [53,54] приводить до утворення алобетуліну **31** і дозволяє здійснювати його подальшу модифікацію переважно за участю кільця **A**. Вміст алобетуліну у природних джерелах дуже низький. Втім, відомі численні етери та естери алобетуліну **32** [55,56], а також глікозиди і сапоніни, останні відрізняються від більшості похідних лупанового ряду водорозчинністю [57-60].



Тозилування у піридині за ОН-групою та подальше елімінування толуенсульфонової кислоти перетворює сполуку **31** на алобетулен **33**, відомий також як γ -алобетулін [54]. З нього за реакцією Принса одержують гідроксипохідну **34** [61]. В результаті окиснення сполуки **31** CrO_3 , NaOCl або за реакцією Сверна утворюється алобетулон **35** [49, 62-64]. Кетон **35** можна також одержати безпосередньо з бетуліну **30** за однореакторною методикою [65]. Подальше перетворення сполуки **35** у присутності *трет*-бутилату калію під дією атмосферного кисню веде до 2-гідроксиенону **36** [66,67], а під дією *ізо*-амілітриту з тим же каталізатором – до оксиму **37** [68]. Останній за реакцією Форстера перетворюється на 2-діазобетулон **38** [69]. Ізомеризація алобетулону **35** у 2-кетотритерпен **39** відбувається під дією сульфуру у морфоліні [70].

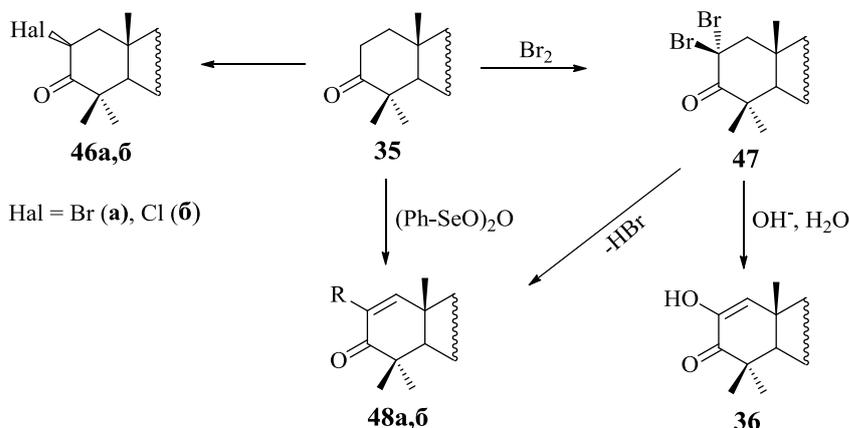


Алобетулон **35** виявляє властивості, типові для циклічного кетону, і легко перетворюється на оксим **40** та гідразон **41** [51,71]. В свою чергу, оксим **40** можна використовувати для синтезу О-ацильованих похідних **42** [71,72]. Суміш епімерних спіросполук **43a,б** у співвідношенні (1:2) одержано за реакцією гетеро-Дільса-Альдера в результаті циклоприєднання бензоїлкетену, генерованого *in situ* з 5-феніл-2,3-дигідрофуран-2,3-діону. Досліджено вплив замісників у кумуленовому і арильному фрагментах на стереоселективність цієї реакції [73,74]. Етилендитіокеталь **44** синтезовано з алобетулоном **35** і відновлено у алобетулан **45** нікелем Ренея [75].

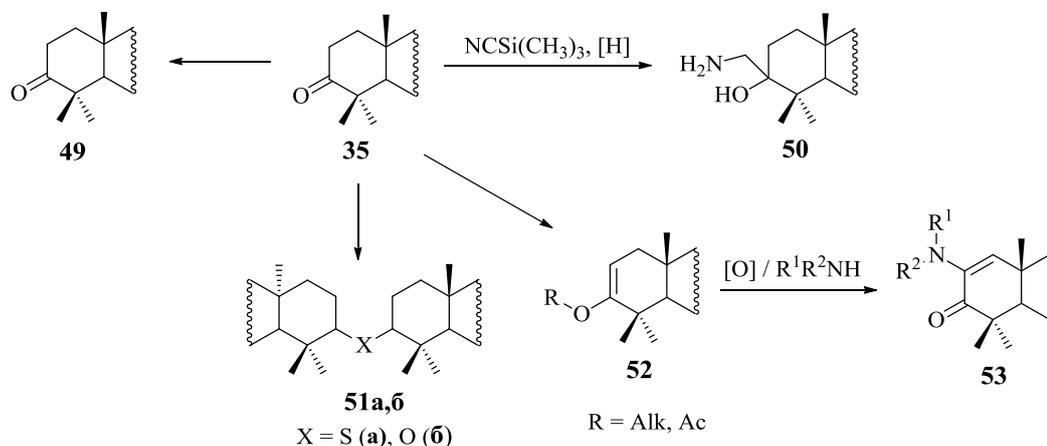


Відомі як моно- **46a,б**, так і дигалогенпохідні **47** алобетулоном [76,77]. Дибромалобетулон **47** при лужному гідролізі перетворюється на 2-гідроксіенон **36** [49]. Дегідробромовання **46a** та **47** веде до ненасичених кетонів **48a,б**. Кетон **48a**, здатний виступати акцептором CN⁻ іону за Міхаелем [78],

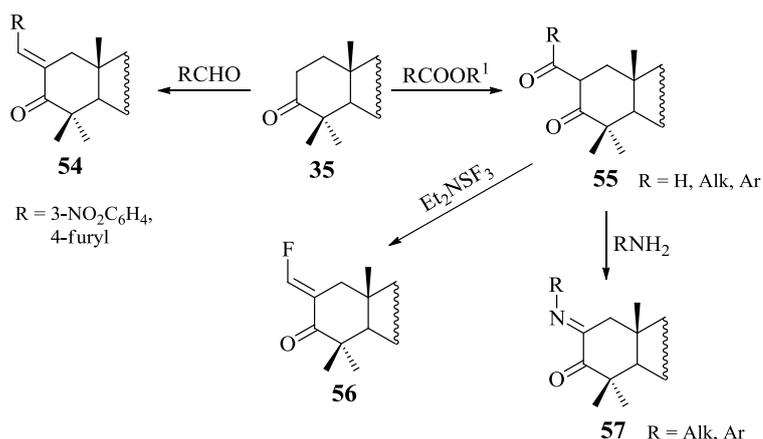
можна також синтезувати з алобетулону **35** за допомогою фенілселенового ангідриду [74].



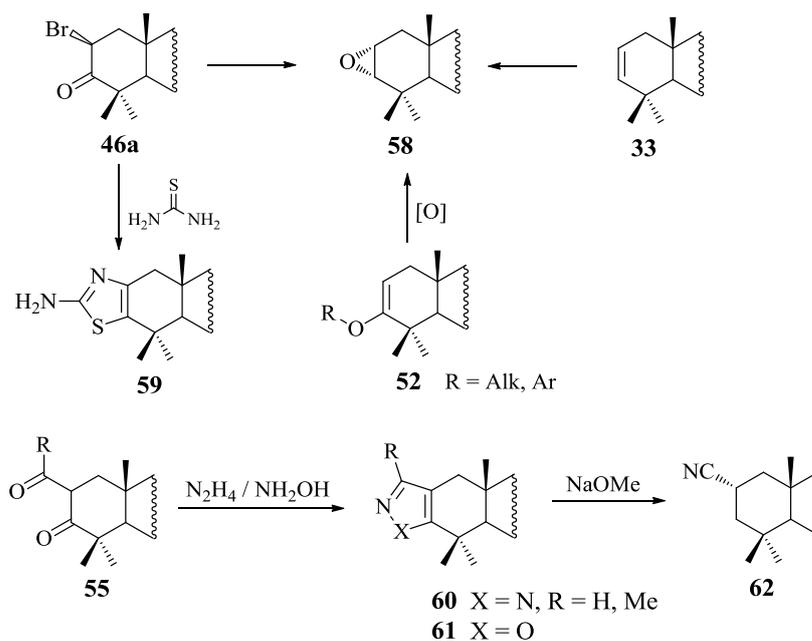
В літературних джерелах є відомості щодо приєднання за карбонільною групою кетону **35** ацетиленіду [79], триметилсилілціаніду з подальшим відновленням [64] до аміноспирту **50**, димеризації у біс(алобетулініл)сульфід **51a** [80] і -селенід **51б** [77] та утворення енолових етерів і естерів **52** [81,82]. Енолацетати **52** в результаті епоксидування і подальшої конденсації з первинними або вторинними амінами перетворюються на енаміни **53** [83].



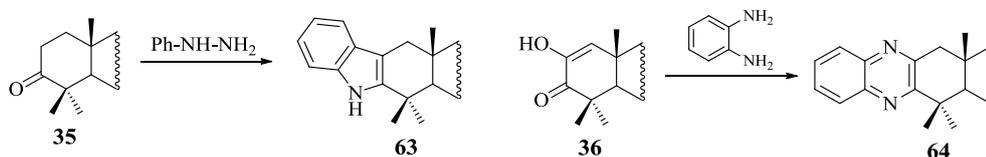
В результаті альдольно-кетонової конденсації алобетулону **35** з 3-нітробензальдегідом та фурфуролом синтезовано α,β -ненасичені кетони **54** [52,84]. 1,3-Дикетони **55** є продуктами конденсації Кляйзена між кетоном **35** та естерами [85,86]. 2-Формілалобетулон **55** (R = H) перетворюється на 2-флуорометиліденпохідну **56** під дією Et_2NSF_3 (DAST) [87], а на енамінон **57** – за участю первинних амінів [86].



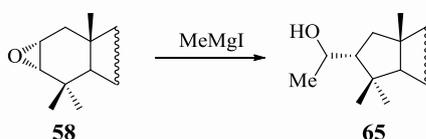
Для анелювання кільця А гетероциклами також найчастіше використовують алобетулон **35**. Зокрема, епоксид **58** утворюється з бромогідрину, синтетичним попередником якого виступає 2-бromoалобетулон **46a** [77]. Втім одержати сполуку **58** можна і шляхом епоксидування алкену **33** [88] або, як згадано вище, окисненням енолацетату **52** [82]. 2 α -Бromoалобетулон **46a** конденсується з тіосечовиною у амініотіазол **59** [89]. 1,3-Дикарбонільні сполуки **55** в реакціях з гідразином та гідроксиламином перетворюються на піразоли **60** та ізоксазол **61** відповідно [90]. У випадку залучення арилгідрозину спостерігається формування ізомерних піразолів з [b] та [c] типом анелювання до кільця А тритерпеноїду [91]. Ізоксазол **61** у присутності метилату натрію приводить до 2 α -ціаноалобетулону **62** [49].



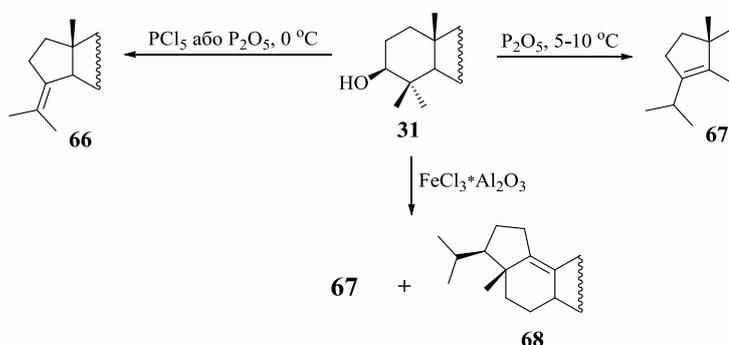
Алобетулон **35** за реакцією Фішера перетворюється на індол **63** [92]. Гідроксиенон **36** у конденсаціях з діамінами утворює похідні піразинів **64** [67,93].



Існує чимало посилань на перетворення алобетуліну **31**, які супроводжуються перегрупуваннями у циклі А [94]. Згаданий вище епоксид **58** під дією реагенту Грін'єра зазнає перегрупування у карбінол **65** [95].

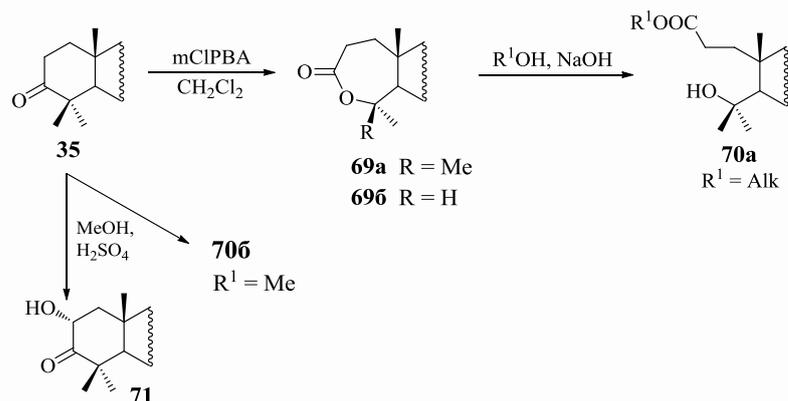


Розкриття циклу А і подальше формування ізопропіліденциклопентанового фрагмента δ-алобетуліну **66** відбувається при взаємодії сполуки **31** з PCl₅ або P₂O₅ при 0 °С [65]. При дещо вищій температурі (5-10 °С) в цій реакції утворюється ізомер δ-алобетуліну, так званий, α-апоалобетулін **67** з ендоциклічним подвійним зв'язком [96]. Його можна одержати і з бетуліну **30** під дією бентонітових глин (Fuller's earth) [52]. Суміш ізомерів **67** та **68** у співвідношенні (11:9) утворюється з алобетуліну **31** у присутності гідрату FeCl₃, адсорбованому на силікагелі [86]. Найбільш вдалим каталізатором, який за певних умов дозволяє селективно одержувати з бетуліну **30** або α-апоалобетулін **67**, або його ізомер **68** виявився Vi(OSO₂CF₃)₃ [97].

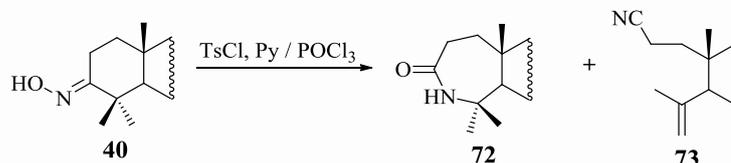


Окиснення алобетулону **35** за Баєйром-Віллігером в залежності від використаної пероксикислоти може завершуватися утворенням лактону **69a**

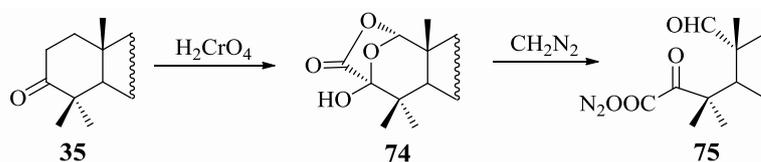
(з *m*-CPBA, HCOOH або CH₃COOH) або **69b** (у присутності *m*-CPBA + AcOH + H₂SO₄) [98,99]. В свою чергу, сполука **69a** у лужному середовищі гідролізується до 3,4-секо-похідної **70a**. Метилловий естер **70b** можна одержати безпосередньо при окисненні алобетулолу **35** у середовищі метанолу у присутності сульфатної кислоти (< 0.15 %) [99]. Більша кількість кислоти сприяє утворенню 2 α -гідроксиалобетулолу **71** [81].



Лактам **72** та нітрил **73** є продуктами перегрупування Бекмана, якого зазнає оксим **40** у суміші TsCl/піридин або у присутності POCl₃ [100,101].



Лактон **74** одержано з виходом 24 % шляхом окиснення алобетулолу **35** хромовою кислотою. Обробка сполуки **74** діазометаном завершується утворенням 1,2-секо похідної **75** з хорошим виходом [102].



Висновок до розділу 1

Аналіз наукової літератури та патентних джерел, присвячених хіральним добавкам з високою здатністю до закручування до РК композицій свідчить, що найбільш дослідженими є похідні діоксолану (TADDOL), діан-

гідро-*D*-гекситолів та аксіально хіральні похідні бінафтилу (BINOL). Проте кожен з цих структурних типів має певні недоліки, які компенсують шляхом підвищення концентрації ХД у РК суміші або введенням додаткових компонентів, що часто погіршує фізико-хімічні та електромагнітні властивості таких матеріалів. Спроба частково вирішити цю проблему шляхом створення нового класу ХД, які поєднують еноновий фрагмент, здатний легко поляризуватися під впливом зовнішніх енергетичних чинників, з жорстким оптично активним каркасом природних стероїдів привела до 16-іліденових похідних 17-оксостероїдів андростанового та естранового рядів. Більшість з цих речовин демонструють здатність до закручування в діапазоні 28-52 мкм⁻¹мас. %, що дозволяє створювати хіральні-нематичні суміші з довжиною хвилі максимуму відбиття світла у видимому діапазоні при концентраціях 4.7-12.8 %. Втім зазначені ХД поступаються за своїми технічними характеристиками відомим комерційним зразкам.

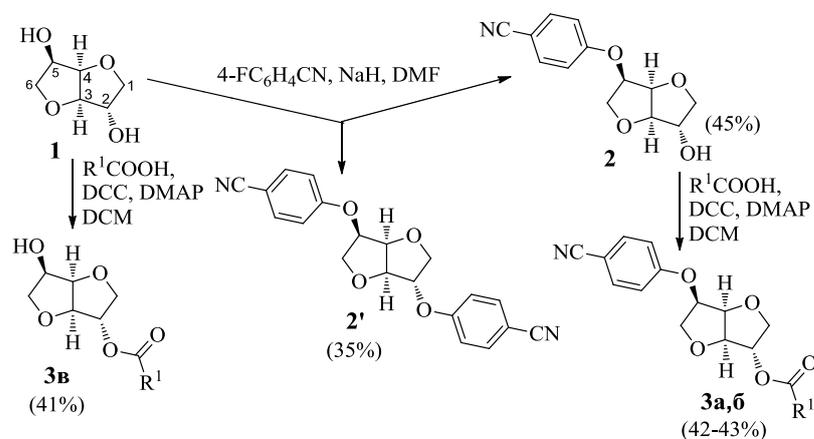
Розв'язувати проблему створення більш ефективних добавок можливо як модифікацією вже виявлених молекулярних платформ, наприклад, як шляхом одержання несиметричних похідних діангідро-*D*-гекситолів, так і пошуком нових структурних типів, зокрема, залученням до синтезу ХД енантімерно чистих тритерпеноїдів з більш розвинутим остовом, ніж у вже випробуваних стероїдів. Пентациклічні тритерпеноїди, а саме похідні лупанового ряду, як носії хіральності для створення оптично активних компонентів РК матеріалів в літературних джерелах до початку даного дослідження не згадувалися. Адже розробка методів синтезу несиметричних діангідро-*D*-гекситолів та лупаноїдів має певне теоретичне і практичне значення.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ І СТРУКТУРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ХІРАЛЬНИХ ДОБАВОК ДО РІДКОКРИСТАЛІЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ НОВИХ 2,5-*O*-АРИЛ(АРОЇЛ)ПОХІДНИХ 1,4:3,6-ДІАНГІДРОГЕКСИТОЛІВ

2.1 Етери, естери та змішані етер-естери 1,4:3,6-діангідрогекситолів

З аналізу літературних джерел, наведеного у першій главі, випливає, що симетричні естери ізосорбіду демонструють здатність до закручування у діапазоні $|\beta| \sim 21\text{-}80 \text{ мкм}^{-1}\text{мас.}\%$ при достатньо низькій концентрації (5 ÷ 7 мас. %) у різних комерційних нематиках. Проте такі РК композити мають суттєвий дрейф λ_{max} селективного відбиття світла і, відповідно, змінюють колір у залежності від температури [14]. З метою одержання на основі діангідрогекситолової молекулярної платформи ХД з більш високою здатністю до закручування і розчинністю, а також з'ясування зв'язку між молекулярною формою добавок (у статистичному сенсі, тобто з урахуванням можливих конформерів та ротамерів) та величиною $|\beta|$ синтезовано несиметричні похідні 1,4:3,6-діангідро-*D*-сорбітолу [103]. 2-*O*-(ароїл)-5-*O*-(арил)-1,4:3,6-діангідро-*D*-сорбітоли **3а-в**¹ одержано відомими методами [32] відповідно до схеми:



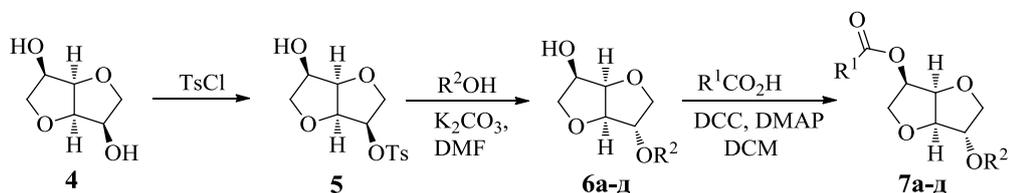
3 R¹: **а** 4-CH₃C₆H₄, **б** 4-(4-*n*-C₈H₁₅C₆H₄)C₆H₄, **в** 4-CH₃OC₆H₄CH=CH

¹ У розділі 2 і далі використано нумерацію сполук, незалежну від такої в огляді даних літератури (розділ 1).

На першій стадії взаємодією ізосорбіду **1** з 4-флуоробензонітрилом у присутності гідриду натрію в сухому ДМФА одержано суміш сполук, з якої після хроматографії на силікагелі (перша фракція) та кристалізації із суміші циклогексан-ацетон виділено речовину, що за своїми фізико-хімічними характеристиками відповідає описаному в літературі симетричному етеру 2,5-*O,O*-біс(4,4'-ціанофеніл)-1,4:3,6-діангідро-*D*-сорбітолу **2'** [35]. Кристалізацією більш полярної фракції одержано продукт, який за величиною $R_f = 0.18$ (толуен-етанол) та т.пл. 138.5 °С відрізняється від 2-*O*-(4-ціанофеніл)-1,4:3,6-діангідро-*D*-сорбітолу з процитованої роботи. На підставі даних спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C (див. підрозд. 2.3) речовину **2** ідентифіковано як 5-*O*-(4-ціанофеніл)-1,4:3,6-діангідро-*D*-сорбітол.

На наступній стадії ацилюванням етеру **2** відповідними кислотами за 2-ОН групою у дихлорометані (DCM) в присутності дициклогексилкарбодіїміду (DCC) і диметиламінопіридину (DMAP) за відомою методикою [104] одержано несиметричні 2-ароїл-5-арилпохідні **3а-в**.

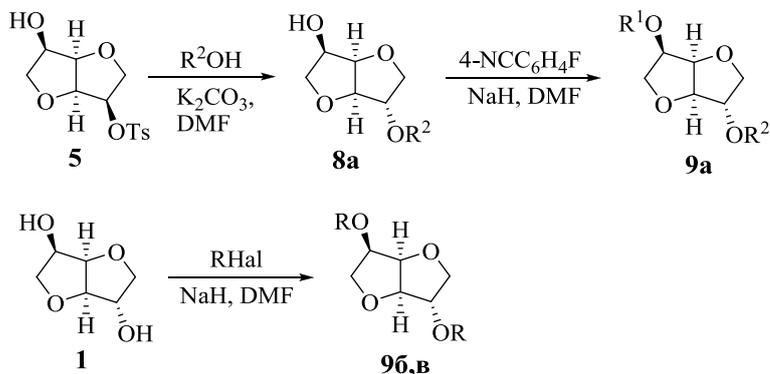
Синтез ізоманіду монотозилату **5** здійснено за описаною методикою [105]. Його перетворення на 2-*O*-(арил)біфенілові етери **6а-г** в основному середовищі при довготривалому (6-14 год) кип'ятінні у ДМФА відбувається за S_N2 механізмом і супроводжується обертанням конфігурації при атомі C^2 [105]. Ацилювання етерів **6** веде до 2-*O*-(4-арилокси)-5-*O*-(4-ароїл)-1,4:3,6-діангідро-*D*-сорбітолів **7а-д**.



6,7 R^1 : **а,д** 4-(4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) C_6H_4 , **б,г** 4-(4- $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{C}_6\text{H}_4$) C_6H_4 , **в** 4-(4- $n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{C}_6\text{H}_4$) C_6H_4 ;
 R^2 : **а** 4-(4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) C_6H_4 , **б** 4-(4- $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OC}_6\text{H}_4$) C_6H_4 , **в** 4-(4- $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{OC}_6\text{H}_4$) C_6H_4 ,
г,д 4-(4- NCC_6H_4) C_6H_4

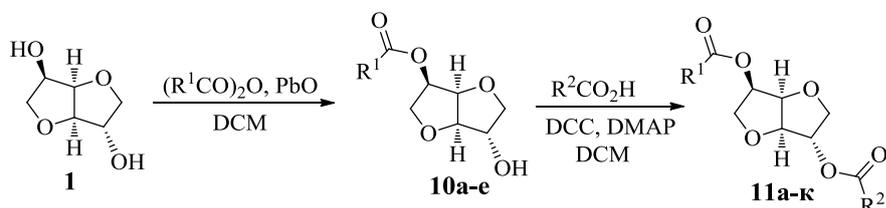
Монотозилат **5** використано і як вихідну сполуку у синтезі змішаного етеру **9а**, біс-діангідросорбітолу **12** та біс-естеру **13**. Симетричні біс-етери

9б,в одержано арилуванням ізосорбїду **1** у ДМФА в присутності натрію гїдриду.



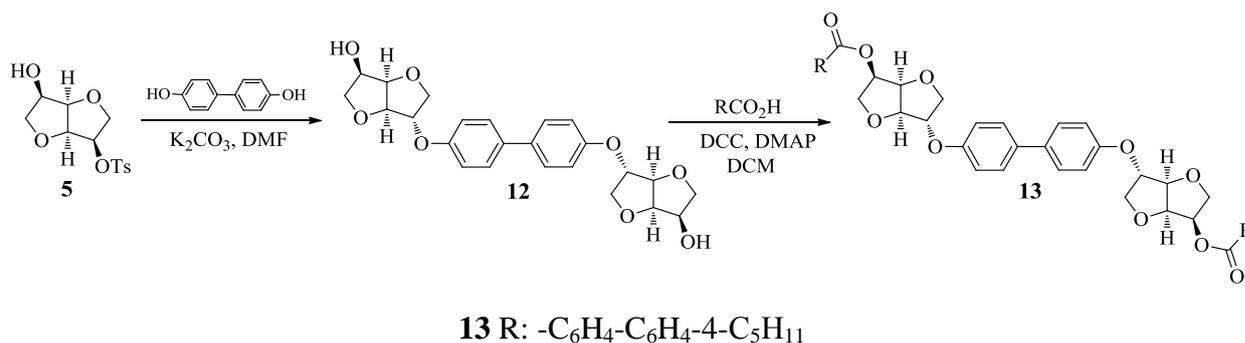
8, 9 R¹: а, в 4-NC-C₆H₄, **б** 2-(5-NC-Pyr); **R²: а** 4-(4-*n*-C₄H₉OC₆H₄)C₆H₄;
R: б 2-(5-NC-Pyr), **в** 4-NC-C₆H₄

Естери **11а-к** синтезовано через попереднє утворення моноестерів **10** шляхом ацилювання вихідного ізосорбїду за положенням С⁵ ангїдром *n*-заміщеної бензойної кислоти у присутності PbO в середовищі DCM за кімнатної температури [106]. Подальше ацилювання сполук **10** проведено відповідними кислотами у присутності DCC і DMAP.



10,11 R¹: а, е 4-CH₃C₆H₄, **б, д, є, ж** 4-CH₃OC₆H₄, **в** 4-(4-CH₃C₆H₄)C₆H₄,
г 4-CH₃OC₆H₄CH=CH, **з** 4-(4-NCC₆H₄)C₆H₄-OCH₂, **і** 4-(4-NCC₆H₄)C₆H₄-O(CH₂)₄;
R²: а, г 4-CH₃C₆H₄, **б** 4-CH₃OC₆H₄, **в, е, є** 4-(4-CH₃C₆H₄)C₆H₄, **д** 4-*n*-C₇H₁₅OC₆H₄,
ж 4-(4-*n*-C₄H₉C₆H₄)C₆H₄, **з** 4-(4-NCC₆H₄)C₆H₄-OCH₂, **і** 4-(4-NCC₆H₄)C₆H₄-O(CH₂)₄

Бис-діангїдросорбіт-2-їл-біфенїл **13** одержано через попереднє утворення сполуки **12** в результаті довготривалого (10 год) кип'ятіння двократної кількості ізоманїду монотозилату **5** по відношенню до 4,4'-дигїдроксиди-фенїлу у ДМФА в присутності поташу. Подальше ацилювання *бис*-етеру **12** 4'-*n*-пентилдифенїл-4-карбоною кислотою в присутності DCC або DMAP приводить до цільової сполуки **13**.



Склад і структура усіх вперше синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, мас- і ЯМР ¹H спектрами (підрозд. 2.3).

2.2 2,5-*o*-Арил(ароїл)-1,4:3,6-діангідрогекситоли та зв'язок особливостей їх молекулярної будови зі здатністю до індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури у нематичному розчиннику

Дослідження здатності сполук **3-13** індукувати гелікоїдальну надмолекулярну структуру в нематичному розчиннику визначали шляхом створення відповідних композицій з комерційним нематиком 4-пентил-4'-ціанодифенілом (5СВ). Здатність до закручування β сполук **3-13** оцінювали за величиною кроку спіралі P , визначеною методом Гранжана-Кано [107-109]. Крок спіралі і β пов'язані рівнянням:

$$\beta = (P C r)^{-1},$$

де C – концентрація ХД, P – крок спіралі, r – енантімерна чистота ХД (для всіх досліджених ХД $r = 1$).

Величини β та температурного градієнту кроку спіралі подано у табл. 2.1. Для переважної більшості синтезованих сполук температурний дрейф кроку спіралі є мінімальним [103].

Таблиця 2.1

Здатність до закручування β та температурний градієнт кроку спіралі dP/dT для сполук 3а-в, 7а-д, 9а-в, 11а-і, 13 у нематичному розчиннику 5СВ

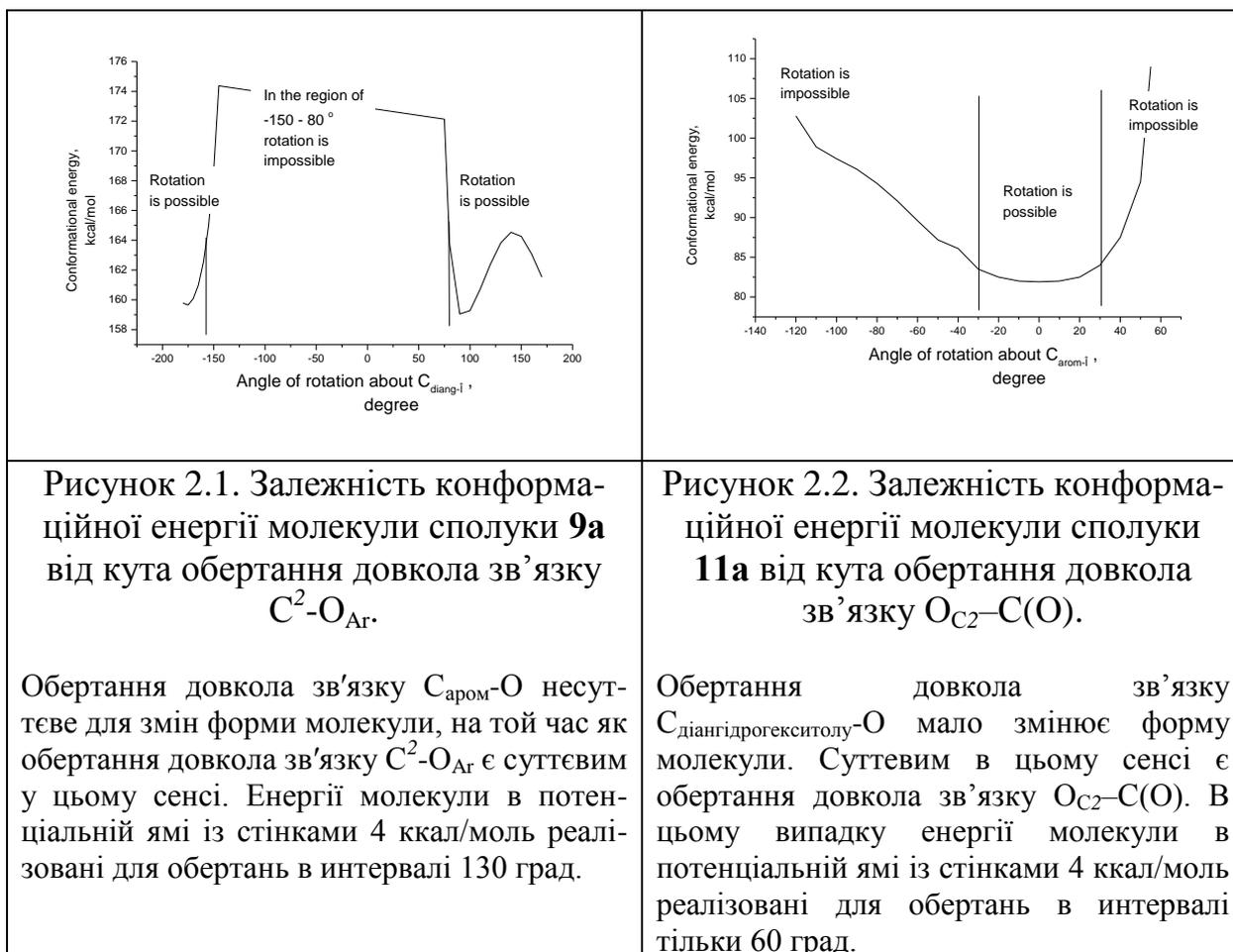
Спо лука	R ¹	R ²	β , <i>мкм</i> ⁻¹ · <i>мол</i> %	dP/dT , <i>мкм</i> ⁻¹ / <i>град</i>
3а	4-CF ₃ C ₆ H ₄	4-NC-C ₆ H ₄	+35.2±1.3	0.016±0.004
3б	4-(4- <i>n</i> -C ₇ H ₁₅ C ₆ H ₄)C ₆ H ₄	4-NC-C ₆ H ₄	+70.1± 0.8	-0.006±0.006
3в	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH=CH	H	0.6±0.3	7.62±6.12
7а	4-(4-CH ₃ C ₆ H ₄)C ₆ H ₄	4-(4-CH ₃ OC ₆ H ₄)C ₆ H ₄	+8.4±0.3	осад
7б	4-(4- <i>n</i> -C ₅ H ₁₁ C ₆ H ₄)C ₆ H ₄	4-(4- <i>n</i> -C ₅ H ₁₁ OC ₆ H ₄)C ₆ H ₄	-6.9±0.3	-0.10±0.03
7в	4-(4- <i>n</i> -C ₈ H ₁₇ C ₆ H ₄)C ₆ H ₄	4-(4- <i>n</i> -C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄)C ₆ H ₄	-9.2±0.3	-0.16±0.05
7г	4-(4- <i>n</i> -C ₅ H ₁₁ C ₆ H ₄)C ₆ H ₄	4-(4-NCC ₆ H ₄)C ₆ H ₄	0.6±1.3	-
7д	4-(4-CH ₃ C ₆ H ₄)C ₆ H ₄	4-(4-NCC ₆ H ₄)C ₆ H ₄	-4.2±0.5	-0.12±0.01
9а	4-NCC ₆ H ₄	4-(4- <i>n</i> -C ₄ H ₉ C ₆ H ₄)C ₆ H ₄	+10.2±0.4	-0.17±0.01
9б	2-(5-NC-Pyridinyl)	2-(5-NC-Pyridinyl)	+10.0±0.5	0.122±0.001
9в	4-NCC ₆ H ₄	4-NCC ₆ H ₄	+12.5±0.3	-0.017±0.003
11а	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	+70.0±1.1	0.004±0.002
11б	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	+72.9±3.8	-0.010±0.004
11в	4-(4-CH ₃ C ₆ H ₄)C ₆ H ₄	4-(4-CH ₃ C ₆ H ₄)C ₆ H ₄	+176.5±4.3	-0.01±0.001
11г	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH=CH	4-CH ₃ C ₆ H ₄	+71.7±1.0	-0.01±0.003
11д	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4- <i>n</i> -C ₇ H ₁₅ OC ₆ H ₄	+95.7±2.0	-0.003±0.001
11е	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-(4-CH ₃ C ₆ H ₄)C ₆ H ₄	+119.2±0.2	-0.01±0.001
11є	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-(4-CH ₃ C ₆ H ₄)C ₆ H ₄	+112.1±3.1	-0.014±0.002
11ж	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-(4- <i>n</i> -C ₄ H ₉ C ₆ H ₄)C ₆ H ₄	+110.2±1.2	-0.012±0.001
11з	4-(4-NCC ₆ H ₄)C ₆ H ₄ -OCH ₂	4-(4-NCC ₆ H ₄)C ₆ H ₄ -OCH ₂	+21.7±0.2	0.084±0.005
11і	4-(4-NCC ₆ H ₄)C ₆ H ₄ - O(CH ₂) _{4-<i>n</i>}	4-(4-NCC ₆ H ₄)C ₆ H ₄ -O(CH ₂) _{4-<i>n</i>}	+24.2±0.4	0.101±0.007
13	-	-	-27.5±0.8	-0.18±0.03

З даних табл. 2.1 випливає, що найвищі значення $|\beta|$ 70-176 *мкм*⁻¹·*мол* % зафіксовано для ХД будови **11** з двома естерними групами, за виключенням сполук **11з** і **11і**, у складі яких між жорстко організованими арильними фрагментами і СОО-групами є метиленовий спейсер. Отже, введення до складу хіральної молекули гнучкого містка суттєво знижує здатність до закручування. Носієм хіральності в усіх відомих ХД з високою здатністю до закручування (TADDOL, BINOL, діангідрогекситолах, стероїдах) виступає конформаційно жорстке центральне ядро молекули. Функціоналізація цих сполук шляхом введення промезогенних фрагментів, які містять замісники з розвинутою π -електронною системою, на кшталт таких у нематиках, сприяє подовженню жорстко організованої молекулярної платформи. Імовірно, за

рахунок цього суттєво зростає здатність до закручування ХД і водночас підвищується їх спорідненість до рідкокристалічного розчинника [110].

Втім наявність СОО-груп (здатних до загальмованого обертання відносно одинарного зв'язку С-О), які відокремлюють пласкі арильні фрагменти від хірального ядра в естерах **11а-ж**, не знижує, а навпаки, сприяє підвищенню величини $|\beta|$ порівняно із естерами ізосорбиду **7а-д**, **9а-в** відповідно.

Результати розрахунків рівноважної геометрії синтезованих ХД, які виконано методами молекулярної механіки АМ1 та РМ7 [111] (пакет програм МОРАС2009 [112]), свідчать, що наявність естерних груп у сполуці **11а** спричиняє доволі жорстку іммобілізацію діангідрогекситолового ядра, що має форму «пропелера». Це впливає із кривих потенційної енергії для обертання навколо С-О зв'язку (рис.2.1, 2.2).



Зазначені криві мають виразні мінімуми порівняно із аналогічними кривими, що описують обертання навколо С-О зв'язку в етерах (рис. 2.1). До того ж, обертання С-О зв'язку в естерах **11** не суттєво впливає на просторову форму молекул в цілому, тоді як форма етерів **9** значно більш підлягає змінам. Останнім у стані з мінімумом енергії притаманна паличкоподібна форма, а естерам **11** – форма «пропелера» (рис. 2.3). Одержані моделі узгоджуються з даними рентгеноструктурних досліджень для подібних сполук, опублікованими у роботі [113].

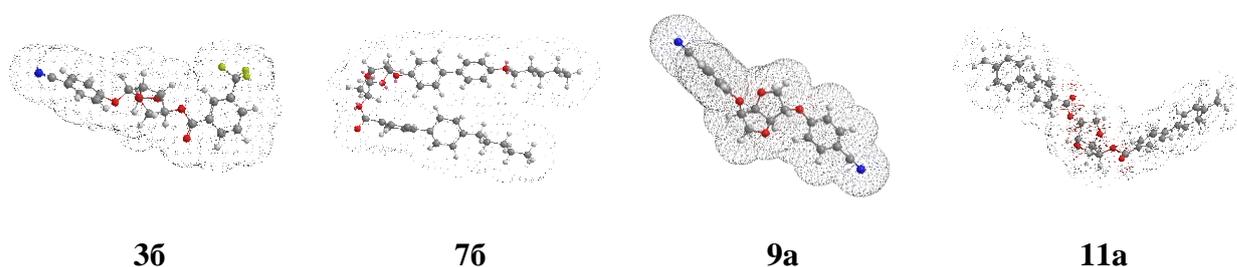


Рисунок 2.3. Форма молекул похідних 1,4:3,6-діангідрогекситолів **36**, **76**, **9в**, **11а** відповідно до результатів розрахунків методами AM1 та PM7

Найменші значення $|\beta|$ 0.6-9.2 $\text{мкм}^{-1} \cdot \text{мол } \%$ спостерігаються у випадку змішаних етер-естерів **7а-д**, у яких арильний замісник поєднується з C^2 атомом діангідрогекситолу екзоциклічним етерним, а з C^5 атомом – ендоциклічним естерним зв'язком. В цьому випадку центральне хіральне ядро молекули заступають замісники (див. рис. 2.1) і його вплив на нематичний розчинник виявляється мінімальним. Здатність до закручування змішаних етер-естерів **3а,б** ($|\beta|$ 35.2-70.1 $\text{мкм}^{-1} \cdot \text{мол } \%$) значно вища, ймовірно, завдяки тому, що замісник при атомі C^5 – ендоциклічна етерна група, а при атомі C^2 – екзоциклічна етерна. Це забезпечує подібну до «пропелеру» форму молекулам **3а,б**, яка спостерігається у сполук **11**.

Зв'язок між формою окремої хіральної молекули та хіральністю у рідкокристалічній фазі є однією з остаточно нез'ясованих фундаментальних

проблем. Конформаційно жорсткі фрагменти оптично активних молекул «керують» молекулами нематичного розчинника, впорядковуючи їх певним чином, і тим самим транслюють хіральність в об'єм [114]. Одержані нами результати щодо встановлення взаємозв'язку між формою молекул та їх здатністю індукувати холестеричну надмолекулярну структуру у нематичному РК узгоджуються з «моделлю форми молекул» Нордіо-Ферарріні [13-15] з урахуванням конформаційної рухливості структур [118] при описанні міжмолекулярної взаємодії у системах ХД – нематичний розчинник.

2.3 Експериментальна частина

Контроль за перебігом реакцій і чистотою сполук здійснювали методом ТШХ на платівках ALUGRAM® Xtra SIL G/UV₂₅₄, елюент – хлороформ, дихлоретан (проявляли в УФ світлі). Спектри ЯМР ¹H зареєстровано на спектрометрах Varian Mercury VX-200 та Bruker AVANCE DRX 500 для розчинів CDCl₃ та ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС. ЯМР ¹³C спектри одержано на спектрометрі Bruker AVANCE DRX 500 при 125 МГц з використанням CDCl₃ як розчинника, так і внутрішнього стандарту. Мас-спектри виміряні на приладі Varian 1200 L GS-MS, метод іонізації – електронний удар. Елементний аналіз виконано на приладі Eurovector EA-3000. Температури плавлення визначено на приладі Кофлера.

Синтез 5-О-(4-ціанофеніл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітолу (2). Суміш ізосорбіду **1** (4.8 г, 33 ммоль) та NaH (50 %, 2 г, 41.6 ммоль) у 50 мл сухого ДМФА перемішували за кімнатної температури 30 хв і додавали 4-флуоробензонітрил (4 г, 33 ммоль) маленькими порціями. Перемішування продовжували ще 3 год при 55 °С. Після охолодження реакційної суміші до неї додавали насичений водний розчин амонію хлориду і екстрагували етил-ацетатом продукти, що утворилися. Екстракт випаровували під зниженим тиском, залишок хроматографували на силікагелі (елюент DCM-EtOAc). З першої фракції після кристалізації з суміші циклогексан-ацетон виділено

4.20 з (35 %) 2,5-О,О-біс(4,4'-ціанофеніл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітолу **2'** з т.пл. 137,5 °С, т.пл. літ 136 °С [1]. При кристалізації більш полярної фракції одержано 5.17 г (45 %) 5-О-(4-ціанофеніл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітолу **2**, т.пл. 138.5 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., (J , Гц): 7.73 (д, 2H, J 8.8, аром), 7.15 (д, 2H, J 8.8, аром), 5.16 (д, 1H, J 3.4, OH), 4.99 (м, 1H, C^5H), 4.90 (м, 1H, C^4H), 4.30 (д, 1H, J 4.0, C^3H), 4.09 (м, 1H, C^2H), 3.90 (д.д, 1H, J 9.6, 5.7, C^6H), 3.77 (д.д, 1H, J 9.5, 4.6, C^6H), 3.67 (м, 1H, C^1H), 3.61 (м, 1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 162.00, 134.48, 119.60, 116.46, 103.34, 89.14, 80.48, 77.98, 75.69, 75.32, 70.74. Знайдено, %: С, 63.12; Н, 5.23; N, 5.66. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Розраховано, %: С, 63.16; Н, 5.26 ; N, 5.67. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): M^+ 247.

Синтез 2-О-(ароїл)-5-О-(арил)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітолів (За-в) здійснено згідно з методикою, наведеною в роботі [104]. Очистку цільових сполук проведено за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюент – DCM.

2-О-(4-трифлуорометилбензоїл)-5-О-(4-ціанофеніл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (За). Вихід 43 %, т.пл. 122-124 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., (J , Гц): 8.24-7.34 (м, 8H, Ar), 5.37 (м, 2H, C^5H , C^2H), 4.98 (т, 1H, C^4H), 4.66 (д, 1H, C^3H), 3.98 (м, 4H, CH_2). Знайдено, %: С, 60.01; Н, 3.80; N, 3.23. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5$. Розраховано, %: С, 60.15; Н, 3.85; N, 3.34. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): M^+ 419.

2-О-(4-*n*-октилбензоїл)-5-О-(4-ціанофеніл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (Зб). Вихід 42 % , т.пл. 103-104 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., (J , Гц): 7.99 (д, 2H, J 8.1, аром), 7.80 (д, 2H, J 8.2, аром), 7.76 (д, 2H, J 8.6, аром), 7.64 (д, 2H, J 7.8, аром), 7.3 (д, 2H, J 7.8, аром), 7.2(д, 2H, J 8.5, аром), 5.34 (уш. с., 1H, C^2H), 5.09 (уш. с., 2H, C^4H , C^5H), 4.65 (м, 1H, C^3H), 3.95 (м, 4H, CH_2), 2.60 (т, 2H, J 7.3, Alk), 1.57 (м, 2H, Alk), 1.25 (м, 10H, Alk), 0.83 (т, 3H, J 6.3, CH_3 , Alk). Знайдено, %: С, 75.25; Н, 6.77; N, 2.48.

$C_{34}H_{37}NO_5$. Розраховано, %: С, 75.67; Н, 6.91; N, 2.60 Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): M^+ 540.

2-О-(4-метоксицинамоїл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (3в). Вихід 41 % , т.пл. 153-155 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., (J , Гц): 7.80-7.5 (м, 3Н, аром, -CH=), 6.95 (д, 2Н, J 8.2, аром), 6.48 (д, 1Н, J 16.0, -CH=), 5.13 (д, 1Н, C^5H), 4.95 (д, 1Н, J 6.4, OH), 4.11 (уш. с., 2Н), 3,93 (м, 2Н, $C^{1,6}H_2$), 4.0-3.80 (м, 2Н, $C^{1,6}H_2$), 3.77 (с, 3Н, OCH_3). Знайдено, %: С, 62.56; Н, 6.01. $C_{16}H_{18}O_6$. Розраховано, %: С, 62.74; Н, 5.92. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): M^+ 306.

Ізоманіду монотозилат (5) одержано за методикою, описаною у роботі [105].

Загальна методика синтезу моноетерів ізосорбіду (6а-г). Суміш 4-алкокси-4'-дифенілу (0.74 ммоль), 132 мг K_2CO_3 (1 ммоль) та 0.67 ммоль ізоманіду монотозилату **5** у 10 мл ДМФА кип'ятили 6-10 год. Перебіг реакції контролювали ТШХ (елюент – DCM). Реакційну суміш нейтралізували розчином HCl до рН ~ 2, осад, що утворився відфільтровували, промивали водним розчином Na_2CO_3 і висушували.

2-О-(4-метоксидифеніл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (6а). Вихід 51 % , т.пл. 211-213 °С. Спектр ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., (J , Гц): 7.56 – 7.48 (м, 4Н, аром), 7.0-6.95 (м, 4Н, аром), 4.92 (д, J 6.2, 1Н, OH), 4.84 (д, J 2.6, 1Н, C^2H), 4.49 (д, 2Н, J 2.5, C^3H , C^4H), 4.1(м, 1Н, C^5H), 4.05- 3.85 (м, 2Н, C^1H_2 , C^1H_1), 3.79-3.72 (м, 4Н, C^6H_2 , OCH_3), 3.42 (дд, J 8.3, 7.4, 1Н, C^6H_1). Знайдено, %: С, 69.1; Н, 5.95. $C_{19}H_{20}O_5$. Розраховано, %: С, 69,50; Н, 6.14. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): M^+ 328.

2-О-(4-п-амілоксидифеніл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (6б). Вихід 63 % , т.пл. 138-140 °С. Спектр ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., (J , Гц): 7.56 – 7.44 (м, 4Н, аром), 7.0-6.9 (м, 4Н, аром), 4.94 (д, J 6.2, 1Н, OH), 4.84 (д, J 2.6, 1Н, C^2H), 4.48 (д, 2Н, J 2.5, C^3H , C^4H), 4.08(м, 1Н, C^5H), 4.05- 3.85 (м, 4Н, C^1H_2 , C^1H_1 , OCH_2), 3.75 (дд, J 8.4, 6.4, 1Н, C^6H_2), 3.42 (дд, J 8.3, 7.4, 1Н,

C^6H_1), 1.77-1.6 (м, 2Н, CH_2), 1.46-1.26 (м, 4Н, CH_2-CH_2), 0.88 (т, J 7.0, 3Н, Me). Знайдено, %: С, 71.74; Н, 7.22. $C_{23}H_{28}O_5$. Розраховано, %: С, 71.85; Н, 7.34. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): M^+ 384.

2-О-(4-нбутоксидифеніл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (6в). До суміші 4-гідрокси-4'-нбутоксидифенілу (250 мг, 1.1 ммоль) та ізоманіду монотозилату **5** (330 мг, 1.1 ммоль) у 10 мл ДМФА додавали K_2CO_3 (260 мг, 2 ммоль) і кип'ятили 6 год. По закінченню реакції (контроль ТШХ) до реакційної суміші додавали 100 мл води і відфільтровували осад цільової сполуки **8а**. Вихід 92 % , т.пл. 160-162 °С. Спектр ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., (J , Гц): 7.52 (дд, J 8.6, 4.8, 4Н, аром), 6.98 (дд, J 8.6, 6.4, 4Н, аром), 4.95 (д, J 6.2, 1Н, ОН), 4.84 (д, J 2.7, 1Н, C^2H), 4.48 (рс, 2Н, C^3H , C^4H), 4.23–3.90 (м, 5Н, C^5H , C^1H_2 , C^1H_1 , OCH_2), 3.76 (дд, J 8.4, 6.2, 1Н, C^6H_2), 3.46-3.9 (м, 1Н, C^6H_1), 1.76–1.62 (м, 2Н), 1.52-1.34 (м, 2Н), 0.92 (т, J 7.3, 3Н). Знайдено, %: С, 71.01; Н, 7.25. $C_{22}H_{26}O_5$. Розраховано, %: С, 71.33; Н, 7.07. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): M^+ 370.

2-О-(4-ціанодифеніл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (6з). Вихід 80 % , т.пл. 115 °С. Спектр ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., (J , Гц): 7.93 – 7.75 (м, 4Н, аром), 7.71 (д, J 8.5, 2Н, аром), 7.07 (д, J 8.5, 2Н, аром), 4.97 (д, J 6.1, 1Н, ОН), 4.89 (д, J 2.7, 1Н, C^2H), 4.49 (рс, 2Н, C^3H , C^4H), 4.13(рс, 1Н, C^5H), 4.07 (дд, J 10.4, 3.7, 1Н, C^1H_2), 3.95 (д, J 10.3, 1Н, C^1H_1), 3.82-3.71 (м, 1Н, C^6H_2), 3.49-3.38 (м, 1Н, C^6H_1).

Етер-естери ізосорбіду (**7а-г**) одержано ацилюванням моноетерів **ба-г** відповідними карбоновими кислотами з DCC та DMAP відповідно до методики, використаної в роботі [104]. Виділені продукти були промиті 2-пропанолом і висушені, після чого розділені колонковою хроматографією на силікагелі, елюент дихлорометан.

2-О-(4-метоксидифеніл-4-ілокси)-5-О-(4-метилдифеніл-4-оіл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (7а). Вихід 63 % , т.пл. 210-212 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., (J , Гц): 8.16-7.0 (м, 16Н, аром), 5.46 (м, 1Н,

C^5H), 5.07 (м, 1H, C^4H), 4.90 (м, 1H, C^2H), 4.71 (д, 1H, C^3H), 4.16 (м, 2H, C^6H_1 , C^6H_2), 4.15-4.03 (м, 2H, C^1H_2), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 2.34 (с, 3H, CH_3). Знайдено, %: С, 75.90; Н, 5.59. $C_{33}H_{30}O_6$. Розраховано, %: С, 75.84; Н, 5.79. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): M^+ 522.

2-О-(4-п-амілоксидифеніл-4-ілокси)-5-О-(4-п-амілдіфеніл-4-оіл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (7б). Вихід 85 % , т.пл. 185-187 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., (J , Гц): 7.82-7.0 (м, 16H, аром), 5.39 (м, 2H, C^2H , C^5H), 4.96 (м, 1H, C^4H), 4.76 (м, 1H, C^3H), 4.14 (м, 4H, C^1H_2 , C^6H_2), 3.99 (м, 2H, OCH_2), 1.63 (м, 6H, CH_2-CH_2), 1.32 (м, 8H, CH_2-CH_2), 0.87 (т, 6H, CH_3). Знайдено, %: С, 77.61; Н, 7.51. $C_{41}H_{46}O_6$. Розраховано, %: С, 77.57; Н, 7.30. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): M^+ 634.

2-О-(4-п-бутоксидифеніл-4-ілокси)-5-О-(4-п-октилдіфеніл-4-оіл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (7в). Вихід 41 % , т.пл. 180 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., (J , Гц): 8.04-6.91 (м, 16H, аром), 5.38 (м, 2H, C^2H , C^5H), 4.55 (м, 1H, C^4H), 4.35-3.97 (м, 7H, C^3H , C^1H_2 , C^6H_2 , OCH_2), 2.56(м, 2H, CH_2 -аром), 1.17 (м, 22H, алк). Знайдено, %: С, 77.73; Н, 7.79. $C_{43}H_{50}O_6$. Розраховано, %: С, 77.92; Н, 7.60. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): M^+ 662.

2-О-(4-ціанодифеніл-4-ілокси)-5-О-(4-п-амілдіфеніл-4-оіл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (7г). Вихід 33 % , т.пл. 174-176 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., (J , Гц): 8.21-7.09 (м, 16H, аром), 5.39 (д, 2H, C^2H , C^5H), 5.11(м, 1H, C^4H), 4.82 (м, 1H, C^3H), 4.45-4.00 (м, 4H, C^1H_2 , C^6H_2), 2.78-2.50 (м, 2H, алк), 1.58 (м, 3H, алк), 1.27 (м, 3H, алк), 0.84 (т, 3H, алк). Знайдено, %: С, 77.28; Н, 6.39; N, 2.27. $C_{37}H_{35}NO_5$. Розраховано, %: С, 77.46; Н, 6.15; N, 2.44. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): M^+ 573.

2-О-(4-ціанодифеніл-4-ілокси)-5-О-(4-метилдіфеніл-4-оіл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (7д). Вихід 43 % , т.пл. 200-202 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., (J , Гц): 7.80-7.09 (м, 16H, аром), 5.38 (м, 2H, C^2H , C^5H), 4.99 (м, 2H, C^3H , C^4H), 4.56-4.00 (м, 4H, C^1H_2 , C^6H_2), 2.34 (с, 3H,

CH₃). Знайдено, %: С, 76.49; Н, 5.31; N, 2.90. C₃₃H₂₇NO₅. Розраховано, %: С, 76.58; Н, 5.26; N, 2.71. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): M⁺ 517.

2-О-(4'-бутоксидифеніл-4-іл)-5-О-(4-ціанофеніл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (9a). До розчину 0.32 ммоль сполуки **8a** у сухому ДМФА додавали при перемішуванні NaH (50 %, 1.3 ммоль). Після закінчення виділення водню повільно додавали 0.35 ммоль 4-флуоробензонітрилу і витримували при температурі 75 °С до завершення реакції (контроль ТШХ). До суміші додавали 25 мл води, відфільтровували осад сполуки **9a**, промивали його на фільтрі водою і кристалізували з 5мл EtOAc. Вихід 72 %, т.пл. 162-165 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., (*J*, Гц): 7.83-6.84 (м, 12H, аром), 5.02 (м, 2H, C²H, C⁵H), 4.92 (м, 2H, C³H, C⁴H), 4.53, 4.13-3.76 (м, 6H, C¹H₂, C⁶H₂, Alk), 1.82-1.53 (м, 1H, Alk), 1.42 (м, 1H, Alk), 1.28-1.04 (м, 1H, Alk), 1.02-0.79 (м, 4H, Alk). Знайдено, %: С, 72.25; Н, 5.91; N, 2.59. C₃₀H₂₉NO₆. Розраховано, %: С, 72.13; Н, 5.85; N, 2.80. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): M⁺ 499.

1,4:3,6-Діангідро-D-сорбітил-2,5-діетери (9б,в) одержані за методикою, описаною у роботі [103].

5-О-(ароїл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітоли (10a-e) були синтезовані за методикою, наданою в роботі [106].

Синтез 2-О-(ароїл)-5-О-(ароїл')-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітолів (11a-e) здійснено ацилюванням моноестерів **10** відповідними кислотами у присутності DCC і DMAP згідно з відомою методикою [104].

2,5-О-біс(4-метилбензоїл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (11a). Вихід 74 % , т.пл. 132-133 °С. Спектр ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., (*J*, Гц): 7.85 (м, *J* 7.55, 4H, аром.), 7.33 (м, 4H, аром.), 5.4 – 5.3 (м, 2H, C²H, C⁵H), 4.95 (т, *J* 5.5, 1H, C⁴H), 4.59 (д, *J* 5.2, 1H, C³H), 4.04 – 3.86 (м, 4H, C¹H₁, C¹H₂, C⁶H₁, C⁶H₂), 2.36 (с, 6H). Знайдено, %: С, 68.89; Н, 5.85. C₂₂H₂₂O₆. Розраховано, %: С, 69.10; Н, 5.80. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): M⁺ 382.

2,5-О-біс(4-метоксибензоїл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (11б). Вихід 66 % , т.пл. 134-136 °С. Спектр ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., (*J*, Гц):

7.91 (м, 4Н, аром.), 7.05 (м, 4Н, аром.), 5.38 – 5.23 (м, 2Н, 2-, 5-СН), 4.94 (т, J 5.0, 1Н, 4-СН), 4.58 (д, $J = 4.7$ Hz, 1Н, 3-СН), 3.94 (м, 4Н, 1-, 6-СН₂), 3.82 (с, 6Н, MeO). Знайдено, %: С, 63.70; Н, 5.45. С₂₂Н₂₂О₈. Розраховано, %: С, 63.76; Н, 5.35. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): М⁺ 414.

2,5-О-біс(4'-метилбіфеніліл-4-оїл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (11в). Вихід 56 % , т.пл. 206-208 °С. Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч., (J , Гц): 8.02 (т, J 8.09, 4Н, аром.), 7.81 (дд, J 8.6, 3.4, 4Н, аром.), 7.64 (дд, J 8.3, 2.3, 4Н, аром.), 7.3 (д, J 7.6, 4Н, аром.), 5.4 (м, 2Н, 2-, 5-СН), 5.01 (т, J 6.0, 1Н, 4-СН), 4.64 (д, J 5.4, 1Н, 3-СН), 4.01 (м, 4Н, 1-, 6-СН₂), 2.34 (с, 6Н, Me). Знайдено, %: С, 76.39; Н, 5.66. С₃₄Н₃₀О₆. Розраховано, %: С, 76.33; Н, 5.61. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): М⁺ 534.

2-О-(4-метилбензоїл)-5-О-(4-метоксицинамоїл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (11г). Вихід 56 % , т.пл. 114-116 °С. Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч., (J , Гц): 7.83-6.96 (м, 8Н, аром.), 7.62 (д, 1Н, J 14.8, -СН=), 6.53 (д, 1Н, J 14.8, =СН-), 5.27 (рс, 1Н, С²Н), 5.21 (т, 1Н, С⁵Н), 4.89 (м, 1Н, С⁴Н), 4.57 (м, 1Н, С³Н), 4.05-3.80 (м, 4Н, С¹Н₂, С⁶Н₂), 3.78 (с, 3Н, ОСН₃), 2.36 (с, 3Н, СН₃). Знайдено, %: С, 67.89; Н, 5.55. С₂₄Н₂₄О₇. Розраховано, %: С, 67.91; Н, 5.70. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): М⁺ 424.

2-О-(4-гептилоксибензоїл)-5-О-(4-метилоксибензоїл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (11д). Вихід 34 % , т.пл. 131-133 °С. Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч., (J , Гц): 7.90 (м, 4Н, аром.), 7.04 (м, 4Н, аром.), 5.36-5.28 (м, 2Н, С²Н, С⁵Н), 4.95 (т, J 5.3, 1Н, С⁴Н), 4.58 (д, J 4.8, 1Н, С³Н), 4.03-3.95 (м, 6Н, С¹Н₂, С⁶Н₂, ОСН₂), 3.82 (с, 3Н, ОСН₃), 1.78-1.60 (м, 2Н, Alk), 1.50-1.12 (м, 8Н, Alk), 0.85 (т, 3Н, СН₃). Знайдено, %: С, 67.23; Н, 6.81. С₂₈Н₃₄О₈. Розраховано, %: С, 67.45; Н, 6.87. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): М⁺ 498.

2-О-(4-метилбензоїл)-5-О-(4-метилбіфеніліл-4-оїл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбітол (11е). Вихід 67 % , т.пл. 156-158 °С. Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч., (J , Гц): 7.99 (д, 2Н, J 7.8, аром.), 7.9-7.77 (м, 4Н, аром.), 7.63 (д, 2Н, J 7.8, аром.), 7.36-7.28 (м, 4Н, аром.), 5.4-5.32 (м, 2Н, С²Н, С⁵Н),

4.98 (т, J 5.3, 1H, C⁴H), 4.62 (д, J 5.1, 1H, C³H), 4.04-3.9 (м, 4H, C¹H₂, C⁶H₂), 2.37 (с, 3H, CH₃), 2.34 (м, 3H, CH₃). Знайдено, %: С, 73.24; Н, 5.57. C₂₈H₂₆O₆. Розраховано, %: С, 73.35; Н, 5.72. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): M⁺ 458.

2-О-(4-метилбіфеніл-4-оїл)-5-О-(4-метоксибензоїл)-1,4:3,6-діангідро-*D*-сорбітол (11ε). Вихід 68 %, т.пл. 188-90 °С. Спектр ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., (J , Гц): 8.00-7.06 (м, 12H, аром.), 5.40-5.28 (м, 1H, C²H), 4.98 (м, 1H, C⁵H), 4.98 (т, 1H, C⁴H), 4.63 (м, 1H, C³H), 4.04-3.94 (м, 4H, C¹H₂, C⁶H₂), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 2.36 (с, 3H, CH₃). Знайдено, %: С, 70.65; Н, 5.70. C₂₈H₂₆O₇. Розраховано, %: С, 70.87; Н, 5.52. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): M⁺ 474.

2-О-(4-метилбензоїл)-5-О-(4-*n*-бутилбіфеніл-4-оїл)-1,4:3,6-діангідро-*D*-сорбітол (11ж). Вихід 56 %, т.пл. 141-143 °С. Спектр ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., (J , Гц): 8.00 (д, J 8.4, 2H, аром), 7.84 (дд, J 15.0, 8.0, 4H, аром.), 7.64 (д, J 8.3, 2H, аром.), 7.36-7.28 (м, 4H, аром.), 5.39-5.29 (м, 2H, C²H, C⁵H), 4.98 (т, J 5.3, 1H, C⁴H), 4.62 (д, J 4.9, 1H, C³H), 4.08-3.86 (м, 4H, C¹H₂, C⁶H₂), 2.61 (т, J 7.3, 2H, алкіл: CH₂-арил), 2.38 (с, 3H, CH₃), 1.77-1.42 (м, 2H, алкіл: -CH₂-), 1.41-0.95 (м, 2H, алкіл: -CH₂-), 0.88 (т, J 6.9, 3H, алкіл: CH₃). Знайдено, %: С, 72.20; Н, 6.07. C₃₁H₃₂O₇. Розраховано, %: С, 72.08; Н, 6.24. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): M⁺ 516.

2,5-О-біс-[4-(4-ціанофеніл)феноксі]ацетат-1,4:3,6-діангідро-*D*-сорбітол (11з). Вихід 61 %, т.пл. 112-114 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., (J , Гц): 7.82 (рс, 8H, аром.), 7.74-7.58(м, 4H, аром), 7.15-6.91(м, 4H, аром), 5.29-5.1 (м, 2H, C²H, C⁵H), 4.94-4.72 (м, 5H, C⁴H, OCH₂), 4.5-4.35 (м, 1H, C³H), 3.96-3.7 (м, 4H, C¹H₂, C⁶H₂). Знайдено, %: С, 70.33; Н, 4.44; N, 4.30. C₃₆H₂₈N₂O₈. Розраховано, %: С, 70.12; Н, 4.58; N, 4.54. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): M⁺ 616.

2,5-О-біс-[4-(4-ціанофеніл)феноксі]пентаноат-1,4:3,6-діангідро-*D*-сорбітол (11і). Вихід 63 %, т.пл. 94-96 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., (J , Гц): Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., (J , Гц): 7.87-6.99 (м, 16H, аром.), 5.1-5.0 (м, 2H, C²H, C⁵H), 4.70 (т, J 5.3, 1H, C⁴H), 4.33

(д, J 4.9, 1H, C^3H), 3.98-3.9 (м, 4H, C^1H_2 , C^6H_2), 3.84-3.62 (м, 4H, OCH_2), 2.0-2.28 (м, 4H, CH_2CO), 1.75-1.25 (м, 8H, CH_2). Знайдено, %: С, 71.70; Н, 5.95; N, 4.16. $C_{42}H_{40}N_2O_8$. Розраховано, %: С, 71.98; Н, 5.75; N, 4.00. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): M^+ 700.

Синтез біс-(1,4:3,6-діангідро-D-сорбіт-2-іл)-дифеніл-4,4'-діілбіс(окси) (12). Суміш 4,4'-дигідроксидифенілу (150 мг, 0.81 ммоль), ізоманіду монотозилату **5** (510 мг, 1.7 ммоль) та K_2CO_3 (270 мг, 1.96 ммоль) у 25 мл ДМФА кип'ятили 10 год до повної конверсії 4,4'-дигідроксидифенілу (контроль ТШХ). Після закінчення реакції до суміші додавали 100 мл води, осад, що утворився відфільтровували. Вихід сполуки **12** 84 %, т.пл. >220 °С.

Спектр ЯМР 1H (200 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.ч., (J , Гц): 7.54 (д, J 8.5, 4H, аром), 6.99 (д, J 8.5, 4H, аром), 4.97 (д, J 6.1, 2H, OH), 4.89 (д, J 2.7, 2H, C^2H), 4.49 (рс, 4H, C^3H , C^4H), 4.13(рс, 2H, C^5H), 4.07 (дд, J 10.4, 3.7, 2H, C^1H_2), 3.95 (д, J 10.3, 2H, C^1H_1), 3.82-3.71 (м, 2H, C^6H_2), 3.49-3.38 (м, 2H, C^6H_1).

Біс-(5-(4'-*n*-пентилдифеніл-4-оїл)-1,4:3,6-діангідро-D-сорбіт-2-іл)-(дифеніл-4,4'-діілбіс(окси)) (13) одержано ацилюванням сполуки **12** 4'-*n*-пентилдифеніл-4-карбоною кислотою у присутності DCC і DMAP згідно з методикою, описаною в роботі [104]. Вихід 47 %, т.пл. >220 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.ч., (J , Гц): 8.02-6.98 (м, 24H, аром.), 5.40 (м, 2H, C^2H , C^5H), 5.02-4.91 (м, 2H, C^4H), 4.55 (м, 2H, C^3H), 3.05-3.92 (м, 4H, C^1H_2 , C^6H_2), 1.68-1.47 (м, 4H, алкіл), 1.33-1.22 (м, 12H, алкіл), 0.85 (м, 6H, Me). Знайдено, %: С, 76.58; Н, 6.79. $C_{60}H_{62}O_{10}$. Розраховано, %: С, 76.41; Н, 6.63. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): M^+ 943.

Приготування РК композицій та вимірювання здатності до закручування нових 2,5-О-арил(ароїл)похідних 1,4:3,6-діангідрогекситолів.

Здатність до закручування (β) сполук **3-13** оцінювали за величиною кроку спіралі P , визначеною методом Гранжана-Кано [107-109].

Для визначення здатності до селективного відбиття світла використовувались суміші, складовими яких є запропоновані ХД та нематичний роз-

чинник 5СВ. Вимірювання спектрів селективного відбиття світла хіральних нематичних сумішей здійснювали наступним чином.

Для створення планарної орієнтації РК скельця покривали насиченим розчином полівінілового спирту і прогрівали при 120–130 °С протягом 30 хв. Товщина зразка становила 15 мкм. Заповнення скляної комірки ізотропно-рідкою сумішшю проводили капілярним методом з наступним охолодженням у мезофазу і багаторазовим зсувом скельця. Зразок розміщували у термостатованому кюветному відділенні спектрофотометра (точність термостатування 0.5 °С) і вимірювали спектр селективного відбиття у залежності від температури. Дослідження спектрів селективного відбиття проводили на спектрофотометрі Perkin Elmer Lambda 35 UV/VIS. Максимум довжини хвилі селективного відбиття світла залежить не лише від структури вибраної ХД, а й може додатково регулюватися зміною концентрації домішки.

Розрахунки рівноважної геометрії синтезованих хіральних добавок виконано методами молекулярної механіки AM1 та PM7 [111] пакет програм MORAC2009 [112].

Висновки до розділу 2

1. Запропоновано і реалізовано схеми синтезу етер-естерів ізо-сорбітолу, які ґрунтуються на послідовній заміні С²- та С⁵-гідроксигруп на етерну та естерну шляхом нуклеофільного заміщення фенолами, арилювання за участю 4-фторобензонітрилу та 2-хлоро-5-ціанопіридину і подальшого бензоїлювання відповідними кислотами.

2. Серед етерів та естерів 1,4:3,6-діангідрогекситолів найбільшу здатність до закручування у нематичному розчиннику 5СВ виявили *біс*-естери **11** з розвиненим π-електронним фрагментом у естерних залишках. Деяко нижчі значення $|\beta|$ притаманні змішаним етер-естерам **3**, у яких екзоциклічна естерна група розташована при С², а ендоциклічна етерна – при С⁵

атомі вуглеводного ядра. Найменша здатність до індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури зафіксована у несиметричних естерів **7**, в яких арильний замісник поєднується з C² атомом діангідрогекситулу етерним, а з C⁵ атомом – естерним зв'язком. В цьому випадку центральне хіральне ядро молекули заступають замісники і його вплив на нематичний розчинник виявляється мінімальним.

3. Перевага естерних груп над етерними щодо впливу на величину $|\beta|$ полягає у меншій конформаційній лабільності перших. Це дозволяє загальмувати обертання довкола С-О зв'язку і забезпечити подібну до «пропелера» форму молекули.

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ І СТРУКТУРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ 2(5-АРИЛ-1H-ПІРОЛО- [3,4-d]ТРИАЗОЛІЛ-4,6-ДІОН-1,4:3,6-ДІАНГІДРОГЕКСИТОЛІВ

Діангідрогекситоли з нітрогеновмісними гетероциклічними замісниками є об'єктами підвищеної уваги як з боку органічної хімії, так і фармакології, завдяки подібності їх структури до нуклеозидів [119-121]. Зокрема, серед [1,2,3]триазолілопохідних сахарів виявлено сполуки з анти-ВІЛ-1 активністю [122,123], стимулятори секреції інсуліну [124], речовини, здатні гальмувати розвиток глаукоми [125]. Тому розробка хемо-, регіо- та стереоселективних способів синтезу таких сполук є актуальною задачею.

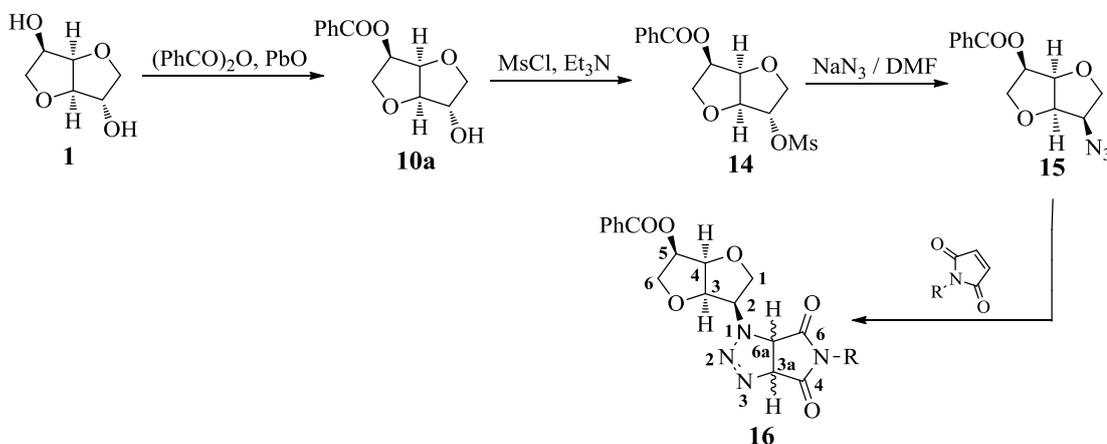
З метою визначення впливу на здатність до індукції холестеричної мезофази у нематичних розчинниках додаткового хірального фрагмента, близького за розміром і формою до діангідрогекситолового ядра і поєданого з ним не глікозидним зв'язком, ми синтезували і вивчили особливості просторової будови дигідропіроло[1,2,3]триазолів із сахарним залишком у складі молекул [126].

1,3-Диполярне приєднання азидів до термінальних алкінів з утворенням суміші ізомерних 1,4- та 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів відоме як реакція Х'юсгена [127]. Її сучасні модифікації з використанням солей Cu(I), комплексів рутенію і срібла, так звані CuCAAC-, RuCAAC- або AgCAAC-процеси (Cu, Ru, Ag каталізоване азид-алкінне циклоприєднання (*catalyzed azide-alkyne cycloaddition*)), які відбуваються регіоселективно за м'яких умов у широкому наборі розчинників, в тому числі і у воді, знайшли використання у *click chemistry* [128-131]. Відомі також реакції азидів з напруженими циклооктінами (SPAAC, промотоване напруженням азид-алкінне циклоприєднання (*strain-promoted azide-alkyne cycloaddition*)) [132]. У протилежність цьому олефіни, як менш активні диполярофіли, реагують з азидами дуже повільно. Такі процеси тривають тижнями та місяцями [133]. Втім активація

подвійного зв'язку за присутності двох електроноакцепторних замісників значно прискорює формування триазольного циклу [134-136]. Зокрема, це підтверджується відомостями щодо взаємодії деяких азидів з N-заміщеними малеїнімідами [137-141]. Проте азиди діангідрогекситолів у подібних реакціях до початку даної роботи задіяні не були. Отже, на даному етапі роботи ми поставили собі за мету з'ясувати можливість використання зазначених азидів у синтезі піролотриазолів із сахарним залишком у структурі за реакцією [3+2]-диполярного циклоприєднання малеїнімідів і вивчити стереохімічні особливості цих процесів [126].

3.1 1,3-Диполярне циклоприєднання азидів діангідрогекситолів до N-арилмалеїнімідів

Синтез дигідропіроло[1,2,3]триазолідіангідро-*D*-манітолів **16** здійснено в результаті наступних перетворень:



16 R: a 4-CH₃-C₆H₄; **б** 3-F-C₆H₄; **в** 3-Br-C₆H₄

В реакції 5-бензоїл-2-метансульфонілізосорбїду **14** з азидом натрію у сухому ДМФА спостерігається обертання конфігурації у атома С², в наслідок чого утворюється 2-азидо-2-дезоксидіангідро-5-бензоїлізосорбид **15**, у якому обидва замісники розташовані *ендо*-циклічно. Довготривале (16-24 год) кип'ятіння останнього з N-арилмалеїнімідами у ацетонітрилі приводить до діастереомер-

них триазолідіангідрогекситолів **16a-в** у співвідношенні (1:1) за результатами аналізу методом вискоєфективної рідинної хроматографії. Будову сполук **16** доведено ^1H та ^{13}C ЯМР спектрами з використанням двомірних гомота гетероядерних кореляцій ^1H -COSY, NOESY, ^1H - ^{13}C -HSQC на прикладі сполуки **16b** (див. підрозд. 3.3, рис. 3.10-3.15), найбільш інформативними з яких виявилися ^1H -COSY, ^1H -NOESY (рис. 3.1, 3.2).

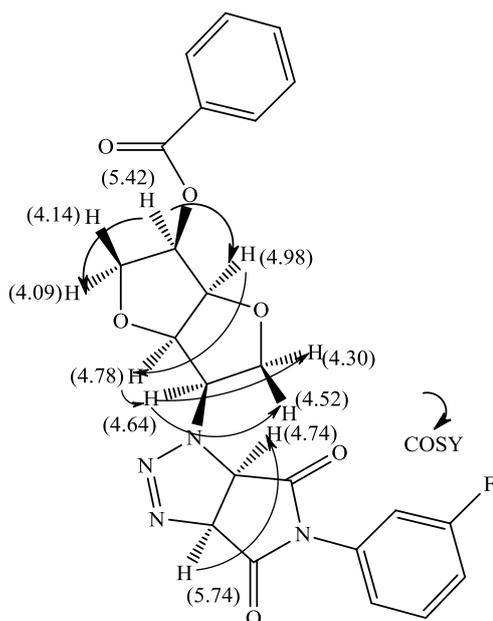


Рисунок 3.1. ^1H -COSY кореляції у центральному фрагменті молекули сполуки **16b** (CDCl_3)

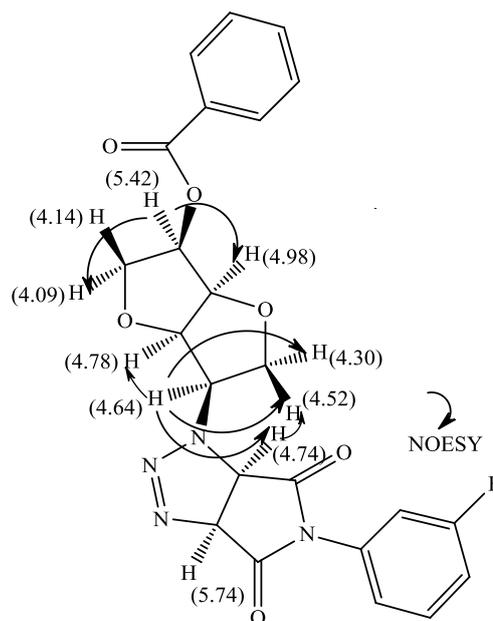


Рисунок 3.2. ^1H -NOESY кореляції у центральному фрагменті молекули сполуки **16b** (CDCl_3)

Втім однозначно встановити конфігурацію центрів C^{3a} та C^{6a} , спираючись на результати експерименту з використанням ефекту Оверхаузера (NOE та NOESY) не можливо, в першу чергу, через низький енергетичний бар'єр обертання довкола зв'язку $\text{C}^2\text{-N}^1$ і незначну різницю в енергіях відповідних конформерів (див. табл. 3.1). Окрім того, в усіх спектрах ЯМР ^1H сполук **16** є дві групи сигналів, які мають близькі значення δ (4.98(т.) та 4.74(д.), 4.78(д.) та 4.74(д.), 4.77(д.) та 4.69(д.), 4.98-4.80(м.) та 4.53(д.) м.ч). Ці сигнали віднесено до протонів H^4 та H^{6a} , завдяки їх мультиплетності, проте остаточної відповіді щодо внеску H^{6a} у підсилення NOE відгуку наведені спектри не дають.

Таблиця 3.1

Результати розрахунків методом RM7 (MOPAC [112]) для сполук
166, 19г, 22а, 25а

Сполука	Теплота утворення E(kcal/mol)	Торсійний кут C ³ -C ² -N ¹ -N ²	Торсійний кут C ³ -C ² -N ¹ -N ² за даними РСД
166 -3aR,6aS	-161.6	58.5	-68.4
	-158.5	-167.6	
19г -3aS,6aR	-232.6	61,1	8.61
	-231.4	-76.8	
22а -3aS,6aR	-166.6	-73.4	-76.6
	-164.7(8)	-167.3	
	-161.0	61.0	
25а -3aS,6aR	-121.1	50.5	54.2
	-122.0	178.5	

Отже, встановити абсолютну конфігурацію асиметричних центрів у молекулі **166** на основі даних ЯМР не вдалося. Відповідь на це питання дають результати РСД монокристалу **166** (рис. 3.3).

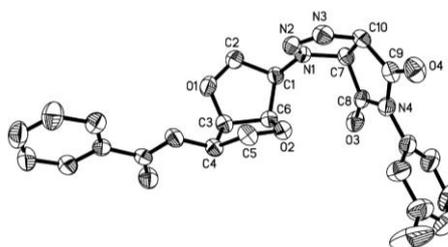
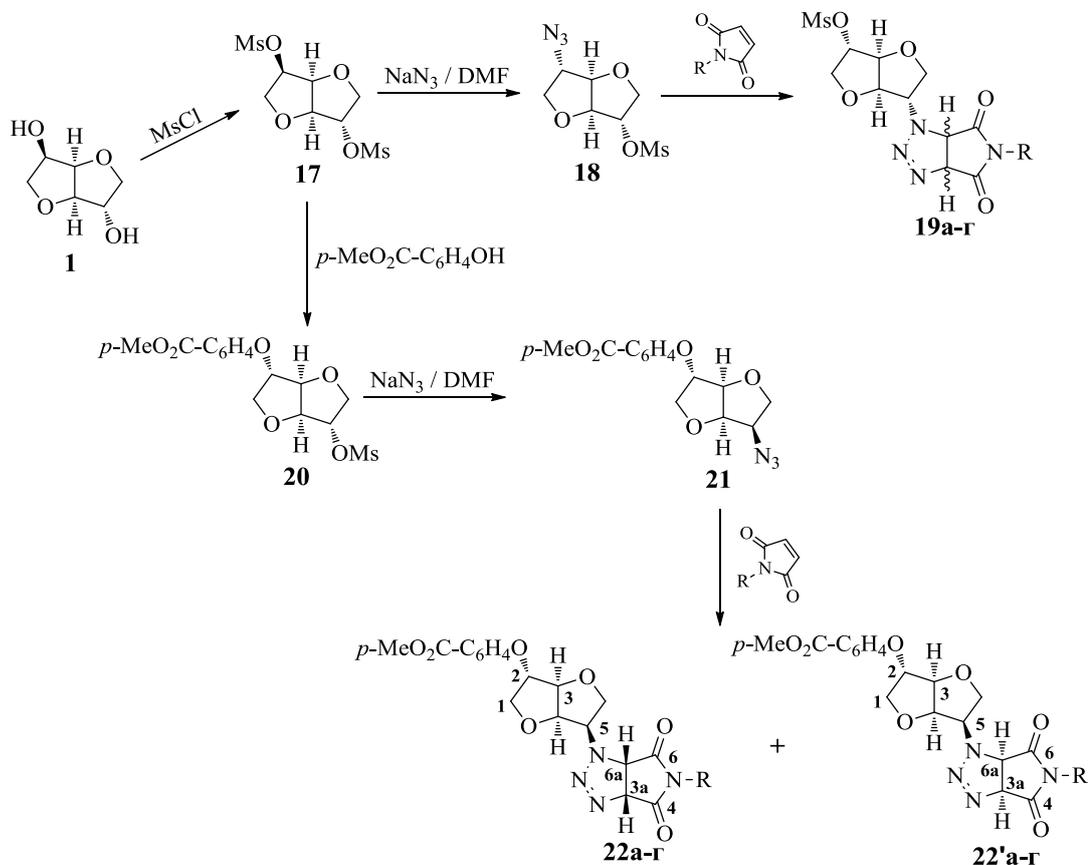


Рисунок 3.3. Молекулярна структура 2-((3aR,6aS)-5-(3-флуорофеніл)-3a,6a-дигідро-1H-піроло[3,4-d]триазоліл-4,6-діон)-5-O-бензоіл-1,4:3,6-діангідро-D-манітолу **166** за даними РСД. Еліпсоїди теплових коливань наведено з 30 % вірогідністю.

Азидодіангідрогекситол **18** з обома *екзо*-циклічними замісниками при C² та C⁵ атомах одержано селективним заміщенням *ендо*-циклічної мезильної групи у 2,5-димезилісорбіді **17** на азидну за допомогою NaN₃ у ДМФА. Ймовірно, регіоселективність процесу пов'язана з термодинамічними та сте-

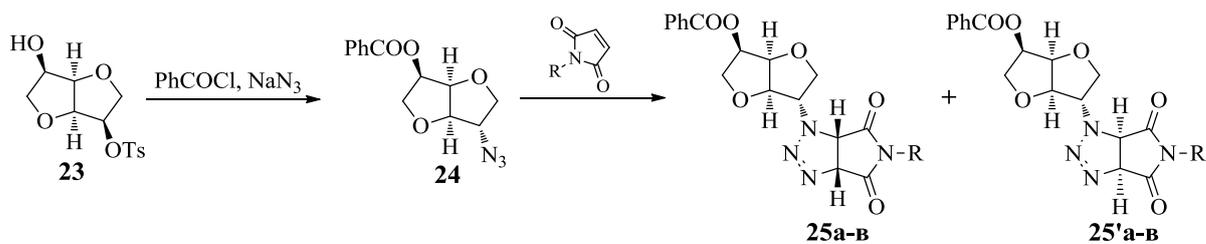
ричними чинниками. При температурі 80-85 °С відбувається заміна MsO-групи лише у положенні C⁵, яке є більш стерично доступним, а при підвищенні температури більше ніж 90 °С в реакцію вступають обидві групи.

Стереоізомерні азиди з *екзо*- та *ендо*- конфігурацією замісників при атомах C² і C⁵ синтезовано у різний спосіб. Заміщення мезильної групи у димезилаті ізосорбиду **17** на карбометоксифенільну за участю метилового естеру 4-гідроксибензойної кислоти та подальша взаємодія сполуки **20** з NaN₃ приводять до 2-карбометоксифеніл-5-азидоізосорбиду **21**.



19, 22 R: **a** 4-CH₃-C₆H₄; **b** 3-F-C₆H₄; **в** 3-Br-C₆H₄; **г** 3-Cl-4-CH₃-C₆H₄

5-Азидо-5-дезоксид-2-*O*-бензоїлізосорбід **24** з *екзо*-N₃ групою синтезовано з монотозилату ізоманіду **23** шляхом послідовного бензоїлювання вільної гідроксигрупи та заміни тозилного замісника на азидний з інверсією конфігурації при атомі C². Подальша взаємодія сполуки **24** з арилмалейнімідами завершується утворенням триазолілдіангідрогекситолів **25a-в** з *екзо*-циклічним піроло[3,4-*d*]триазолілдіоновим фрагментом у структурі.



25 R: a 4-CH₃-C₆H₄; **б** 3-F-C₆H₄; **в** 3-Br-C₆H₄

Як вже було зазначено вище, 1,3-диполярне приєднання N-арилмалеїнімідів до азидів сахарів приводить до утворення суміші діастереомерних триазолідіангідрогекситолів **16a-в**. У вигляді суміші *3aR,6aS* та *3aS,6aR* ізомерів одержано і сполуки **19a-г**, **22a-в** та **25a-в**. Перекристалізація цих сумішей з етилацетату дозволяє виділити в індивідуальному вигляді менш розчинний ізомер. Колонкова хроматографія на силікагелі та подальша кристалізація веде до одержання індивідуальних форм. У випадку, коли орієнтація обох замісників у діангідрогекситоловому фрагменті однакова (для сполук **16** *ендо*-, для **19** – *екзо*-) краще кристалізується *3aR,6aS*-ізомер з ряду **16** та *3aS,6aR*-ізомер з ряду **19**. За умов протилежної орієнтації замісників (сполуки **22** та **25**), легше виділити *3aS,6aR*-ізомер. Співвідношення ізомерів в усіх випадках згідно ТШХ складало 1:1. Отже, у розглянутих реакціях [3+2]-диполярного циклоприєднання асиметрична індукція відсутня.

Склад і будову триазолідіангідрогекситолів **19a-г**, **22a-в**, **22'a** та **25a-в** доведено зіставленням даних елементного аналізу з мас-спектрами і ЯМР ¹H та ¹³C спектральними методами. Встановити абсолютну конфігурацію замісників при атомах C^{3a} та C^{6a} у сполуках **19**, **22a** та **25**, так само, як і у розглянутому вище випадку гетарилпохідних **16**, за допомогою ЯМР не вдалося. Причина полягає у наявності близьких за енергією ротамерів внаслідок обертання діангідрогекситолового та гетероциклічного фрагментів довкола C⁵-N¹ зв'язку (див. табл. 3.1). Для сполук **16б** та **19г** розрахунки методом PM7 (MOPAC [112]) дають три близьких за енергією ротамери, у яких середня величина торсійних кутів C3-C2-N1-N2, що відповідає обертанню

довкола C^5-N^1 зв'язку, близька до одержаної з РСД, а для структур **22a** та **25a** один з можливих ротамерів є переважним.

Остаточно конфігурацію асиметричних центрів встановлено за результатами РСД дослідження монокристалів сполук **19г**, **22a**, **25a** (рис. 3.4-3.6).

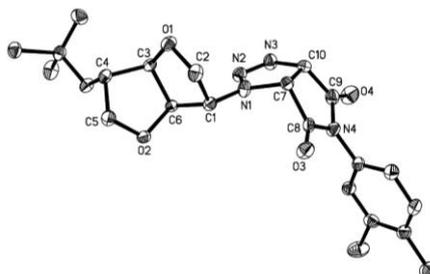


Рисунок 3.4. Молекулярна структура 2-((3*aR*,6*aS*)-5-(3-хлоро-4-метилфеніл)-3*a*,6*a*-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]триазоліл-4,6-діон)-5-*O*-мезил-1,4:3,6-діангідро-*L*-ідітолу **19г** за даними РСД.

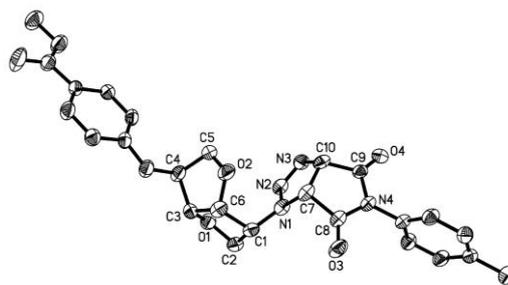


Рисунок 3.5. Молекулярна структура 5-((3*aS*,6*aR*)-5-(4-метилфеніл)-3*a*,6*a*-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]триазоліл-4,6-діон)-2-*O*-(4-карбометоксифеніл)-1,4:3,6-діангідро-*D*-глюцитолу **22a** за даними РСД.

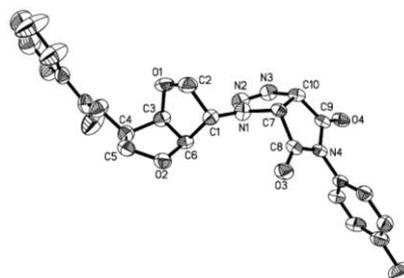
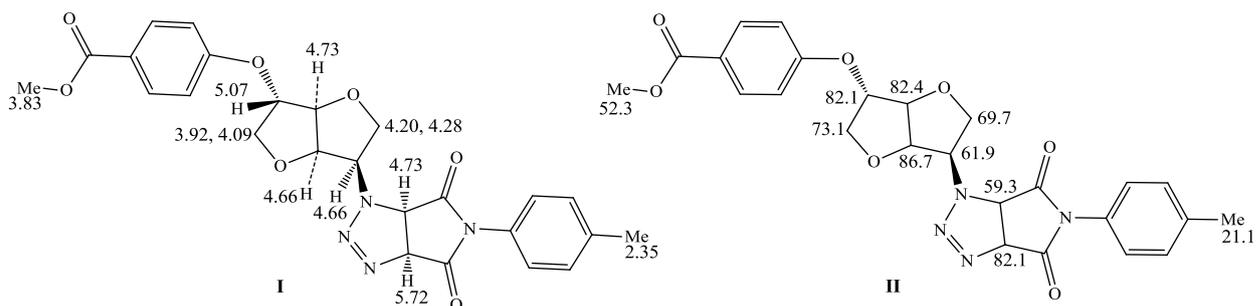


Рисунок 3.6. Молекулярна структура 2-((3*aS*,6*aR*)-5-(4-метилфеніл)-3*a*,6*a*-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]триазоліл-4,6-діон)-5-*O*-бензоїл-1,4:3,6-діангідро-*D*-глюцитолу **25a** за даними РСД.

Втім у випадку діастереомерів **22'a** просторову будову вдалося однозначно довести за допомогою ^1H -COSY, NOESY, ^1H - ^{13}C -HSQC спектрів. Абсолютна конфігурація нових хіральних центрів *3aR,6aS*. Дані ЯМР ^1H спектру (у ДМСО- d_6) позначені на структурі **I**, а ^{13}C (у ДМСО) – на структурі **II**. Слід зазначити, що різниця у хімічних зсувах у спектрах ЯМР ^{13}C діастереомерів **22a** та **22'a** незначна.



^1H -COSY спектри діастереомерів **22a** та **22'a** (рис. 3.7) різняться в області 3.7-4.8 м.ч. Ці кореляції відносяться до протонів у C^1 , C^2 , C^4 та C^6 атомів діангідрогекситолового фрагмента. В усіх інших областях COSY спектри сполук **22a** та **22'a** співпадають. Це є доказом того, що ізомери **22a** та **22'a** відрізняються лише розташуванням протонів у положеннях *3a* та *6a*.

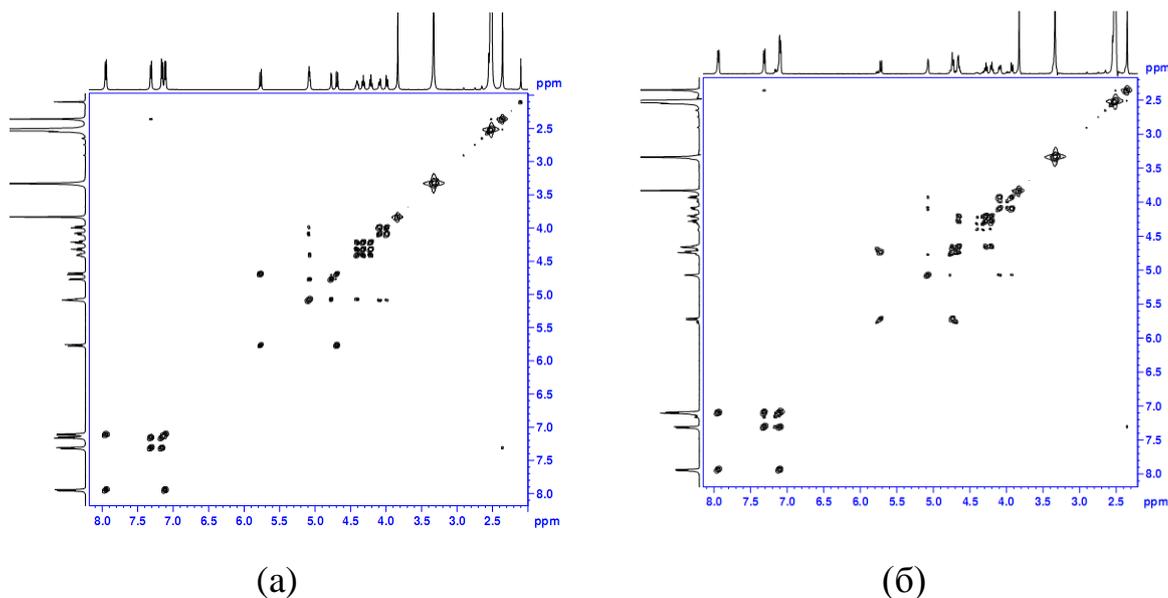


Рисунок 3.7. ^1H -COSY експеримент для сполук **22a** (а) та **22'a** (б) у ДМСО- d_6

NOESY експеримент (рис. 3.8) так само довів, що NOE спостерігається між протонами, які знаходяться у *3a* та *6a* положеннях (з δ 4.73 і 5.72 м.ч відповідно). Ще одна область NOE 3.90-5.07 м.ч відповідає сигналам протонів діангідрогекситолового фрагмента.

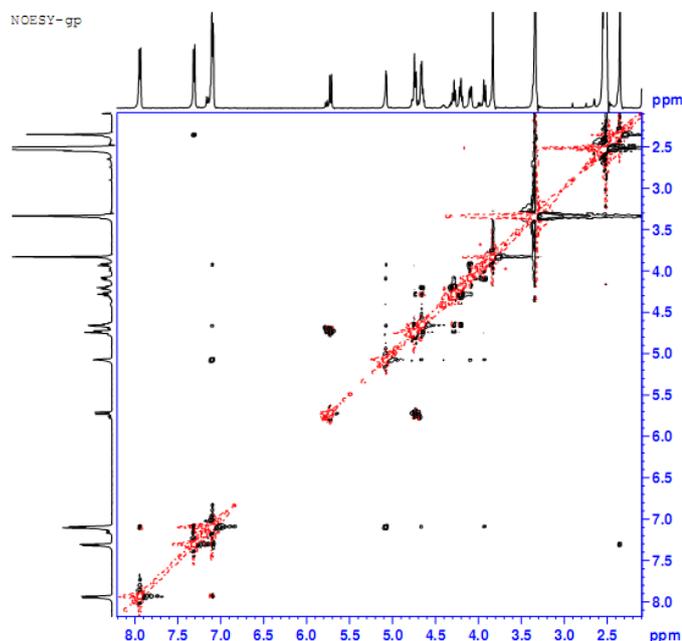


Рисунок 3.8. NOESY експеримент для сполуки **22'a** у ДМСО-*d*₆

HSQC спектр (рис. 3.9) відповідає спектру ЯМР ¹³C сполуки **22'a** (кореляції між ¹³C і ¹H: 5.93 – 4.74; 61.9 – 4.74; 73.1 – 4.1, 3.9; 82 – 4.7, 5.1; 87 – 4.7 м.ч).

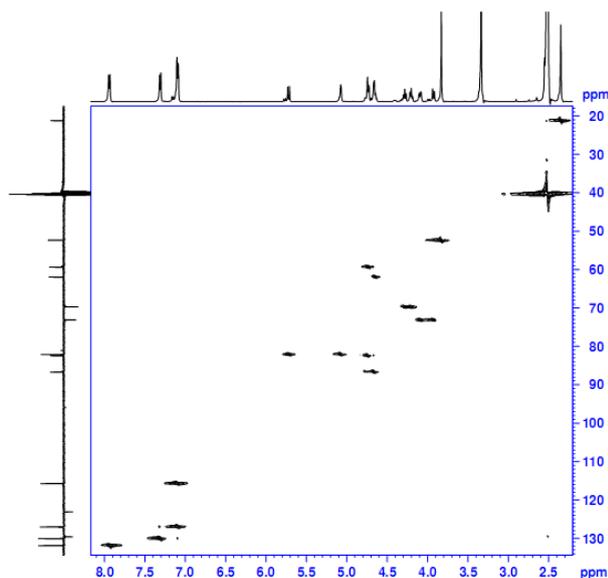


Рисунок 3.9. HSQC експеримент для сполуки **22'a** у ДМСО-*d*₆

3.2 Визначення здатності до закручування 2(5-арил-1*H*-піроло-[3,4-*d*]-триазоліл-4,6-діон)-1,4:3,6-діангідрогекситолів у нематичному розчиннику 5СВ

Дослідження здатності сполук **16а**, **19г**, **22а**, **25а** та **25'а** індукувати гелікоїдальну надмолекулярну структуру в нематичному розчиннику визначали шляхом створення відповідних композицій з комерційним нематиком 4-пентил-4'-ціанодифенілом (5СВ) за методикою, описаною у розд. 2.2. Одержані результати подано у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Здатність до закручування β $\text{мкм}^{-1} \cdot \text{мол} \%$ для сполук **16б, **19г**, **22а** і **25а** у нематичному розчиннику 5СВ**

166	19г	22а	25а
R = 3-F-C ₆ H ₄ $\beta = +15.3 \pm 2.0$	R = 3-Cl-4-CH ₃ -C ₆ H ₄ $\beta = +7.9 \pm 1.5$	R = 4-CH ₃ C ₆ H ₄ $\beta = +8.95 \pm 2.1$	R = 4-CH ₃ C ₆ H ₄ $\beta = +13.7 \pm 1.4$ 25'а $\beta = +13.5 \pm 2.5$

З даних табл. 3.2 випливає, що здатність зазначених піроло-[3,4-*d*]-триазоліл-4,6-діон)-1,4:3,6-діангідрогекситолів до індукції холестеричної мезофази у нематичному розчиннику 5СВ є дуже низькою. Особливістю будови цих сполук є жорстке з'єднання вуглеводного та гетероциклічного фрагментів. Молекулярна форма речовин **16б**, **19г**, **22а**, **25а** і **25'а** (тобто поверхня, побудована довкола молекулярної структури з урахуванням ван-дер-ваальсових радіусів кожного атома в молекулі) не є подібною до виразного «пропелера» (рис. 3.10), ймовірно, цим пояснюються низькі значення β .

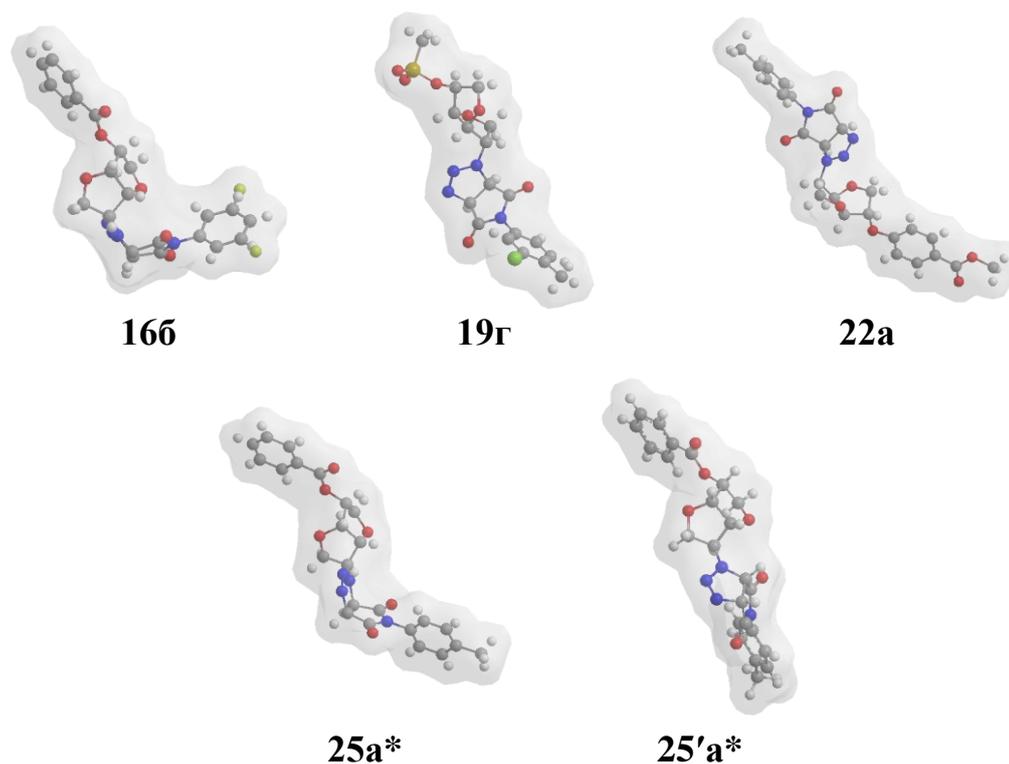


Рисунок 3.10. Молекулярна форма ХД – похідних 1*H*-піроло-[3,4-*d*]-триазоліл-4,6-діон)-1,4:3,6-діангідрогекситолів

Структури, окрім помічених *, одержані у результаті РСД.

3.3 Експериментальна частина

Контроль за перебігом реакцій і чистотою сполук здійснювали методом ТШХ на платівках ALUGRAM® Xtra SIL G/UV₂₅₄, елюент – суміші хлороформу та етилацетату (проявляли в УФ світлі). Для колонкової хроматографії використовували силікагель Merck Grade 9385, з розміром гранул 40-63 мкм та розміром пор 60 Å.

Спектри ЯМР ¹H зареєстровано на спектрометрах Varian Mercury VX-200, MR-400 Varian та Bruker AVANCE DRX 500 для розчинів CDCl₃ та ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС. ЯМР ¹³C спектри одержано на спектрометрі Bruker AVANCE DRX 500 при 125 МГц та MR-400 Varian при 100 МГц з використанням CDCl₃ і ДМСО-*d*₆, як розчинників, так і внутріш-

ніх стандартів. NOE, NOESY, ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC спектри зареєстровано на спектрометрі Bruker AVANCE DRX 500.

ФАВ-мас-спектри виміряні у рідкій матриці з м-нітробензилового спирту на приладі МІ-1201Е, оснащеному генератором ФАВ-іонів, які одержують шляхом бомбардування пучком атомів аргону. Область молекулярних іонів представлена іон-радикалом $\text{M}^{\bullet+}$ та протонованим молекулярним іоном $[\text{M.H}]^+$.

Елементний аналіз виконано на приладі Eurovector EA-3000. Температури плавлення визначено на приладі Кофлера.

Форму молекул **25a** і **25a'** одержано за допомогою програми ChemBio3D Ultra 11.0.

5-Бензоїл-2-метансульфонілізосорбід (14) та **2,5-метансульфонілізосорбід (17)** синтезовано за відомою з літературних джерел методикою [141].

2-Азидо-2-дезоксид-5-бензоїлізоманід (15). Суміш сполуки **14** (0.328 г, 1 ммоль) та NaN_3 (0.65 г, 10 ммоль) у 15 мл сухого ДМФА перемішували при температурі 100-110 °С 24 год. Після охолодження реакційну масу змішували з водою, продукт екстрагували бензолом (2×20 мл), екстракт сушили над б/в Na_2SO_4 . Після видалення надлишку розчинника цільовий продукт виділяли у вигляді прозорої олії і використовували у подальших перетвореннях без додаткової очистки. Вихід 53 %, т. пл. 68-70 °С. ^1H ЯМР (200 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ , м.ч; J , Гц: 7.97 (д, J 7.0, 2H, Ar), 7.74 – 7.41 (м, 3H, Ar), 5.33 (д,д, J 10.7, 5.5, 2H), 4.79 (т, J 5.4, 1H), 4.65 (т, J 5.0, 1H), 4.08 – 3.85 (м, 2H), 3.53 (д,д, J 11.2, 4.4, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO): δ , м.ч, J , Гц: 165.37 (с, $\text{C}=\text{O}$), 133.88 (с, Ar), 129.64 (с, Ar), 129.61(с, Ar), 129.25(с, Ar), 86.35, 81.12, 74.70, 72.33, 71.11, 65.34. Знайдено (%): С 56.70; Н 4.81; N 15.29. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ Розраховано, %: С 56.73; Н 4.76; N 15.27. Мас-спектр, m/z : 275 (M^+).

Загальна методика синтезу 2-((3aR,6aS)-5-арил-3a,6a-дигідро-1H-піроло-[3,4-d]триазоліл-4,6-діон)-5-O-бензоїл-1,4:3,6-діангідро-D-маніто-

лів (16a-в). Суміш 2-азидо-2-дезоксидо-5-бензоїлізоманіду **15** (0.275 г, 1 ммоль) та N-арилмалеїніміду (1.1 ммоль) у 10 мл ацетонітрилу кип'ятили 16-24 год до повного перетворення азиду (контроль ТШХ). Після видалення розчинника під зниженим тиском, залишок кристалізували з етилацетату. Відповідний діастереоізомер **16** виділяли колонковою хроматографією (елюент гексан – етилацетат, градієнт від 4:1 до чистого етилацетату).

2-((3aR,6aS)-5-(4-метилфеніл)-3a,6a-дигідро-1H-піроло-[3,4-d]триазоліл-4,6-діон)-5-O-бензоїл-1,4:3,6-діангідро-D-манітол (16a). Вихід: 14 %, т. пл. 168-170 °С; ¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-*d*₆): δ, м.ч; *J*, Гц: 8.02 (д.д, *J* 1.2, 7.2, 2H, Ar), 7.65(д, *J* 7.6, 1H, Ar), 7.57 (м, 1H, Ar), 7.53 (м, 1H, Ar), 7.31 (м, 1H, Ar), 7.27 (м, 1H, Ar), 7.10, (м, 2H, Ar), 5.75 (д.д, *J* 11.4, 2.7, 1H, H^{3a}), 5.36 (м, 1H, H⁵), 4.88 (м, 2H, H⁴, H³), 4.74 (м, 1H, H^{6a}), 4.59 (м, 1H, H²), 4.24 (м, 1H, H^{1ax}), 4.13 (м, 1H, H^{1 eq}), 3.98 (м, 2H, H⁶ ax, eq), 2.33 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): 172.12 (с, C=O), 171.52 (с, C=O), 170.58 (с, C=O), 164.99 (с, Ar), 138.31 (с, Ar), 133.51 (с, Ar), 129.53 (с, Ar), 129.31 (с, Ar), 129.23 (с, Ar), 129.00 (с, Ar), 128.9 (с, Ar), 128.8 (с, Ar), 126.46 (с, Ar), 81.71 (с, C³), 81.40 (с, C⁴), 80.09 (с, C^{3a}), 74.54 (с, C⁵), 70.75 (с, C⁶), 69.01 (с, C¹), 61.29 (с, C²), 59.06 (с, C^{6a}), 20.72 (с, Me). Знайдено (%): C 62.31; H 4.49; N 12.19. C₂₄H₂₂N₄O₆ Розраховано, %: C 62.33; H 4.80; N 12.11. Мас-спектр, *m/z*: 462 (M⁺).

2-((3aR,6aS)-5-(3-флуорофеніл)-3a,6a-дигідро-1H-піроло-[3,4-d]триазоліл-4,6-діон)-5-O-бензоїл-1,4:3,6-діангідро-D-манітол (16б). Вихід: 13 %, т. пл. 170-172 °С; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ, м.ч; *J*, Гц: 8.11 (д, *J* 7.8, 2H, Ar), 7.60 (т, *J* 6.8, 1H, Ar), 7.48 (т, *J* 7.1, 3H, Ar), 7.22 – 6.98 (м, 3H, Ar), 5.74 (д, *J* 10.8, 1H, H^{3a}), 5.42 (д.д, *J* 11.4, 5.5; 1H, H⁵), 4.98 (т, *J* 5.2, 1H, H⁴), 4.78 (т, *J* 4.3, 1H, H³), 4.74 (д, *J* 10.8, 1H, H^{6a}), 4.64 (д.д, *J* 14.4, 7.3; 1H, H²), 4.52 (т, *J* 9.1, 1H, H^{1 ax}), 4.30 (т, *J* 8.4, 1H, H^{1 eq}), 4.14 (д.д, *J* 14.2, 7.1; 1H, H⁶ ax), 4.09 (д, *J* 6.0 Hz, 1H, H⁶ eq); ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ, м.д, *J*, Гц: 170.93 (с, C=O), 168.77 (с, C=O), 165.91 (с, C=O), 163.62 (с, Ar), 161.64 (с, Ar), 133.36 (с, Ar), 132.17 (д, *J* 10.2, Ar), 130.51 (д, *J* 8.9, Ar), 129.84 (с, Ar), 129.37 (с, Ar),

128.50 (с, Ar), 121.98 (д, J 3.3, Ar), 116.29 (д, J 20.8, Ar), 113.97 (д, J 24.6, Ar), 81.95 (с, C^3), 81.70 (с, C^4), 81.23 (с, C^{3a}), 74.25 (с, C^5), 71.20 (с, C^6), 69.90 (с, C^1), 62.16 (с, C^2), 58.22 (с, C^{6a}). Знайдено, %: С 59.21; Н 4.31; F 4.00; N 12.29. $C_{23}H_{19}FN_4O_6$. Розраховано, %: С 59.23; Н 4.11; F 4.07; N 12.01. Мас-спектр, m/z : 466 (M+).

2-((3aR,6aS)-5-(3-бромоофеніл)-3a,6a-дигідро-1H-піроло-[3,4-d]триазоліл-4,6-діон)-5-O-бензоїл-1,4:3,6-діангідро-D-манітол (16v). Вихід: 15 %, т. пл. 167-169 °C; 1H ЯМР (200 МГц, DMSO- d_6): δ , м.ч; J , Гц: 7.99 (д, J 7.2, 2H, Ar), 7.66 (д, J 6.0, 2H, Ar), 7.50 (д.д, J 17.2, 8.2, 4H, Ar), 7.25 (д, J 7.6, 1H, Ar), 5.77 (д, J 10.8, 1H, H^{3a}), 5.35 (д.д, J 11.4, 5.7, 1H, H^5), 4.88 (т, J 8.7, 2H, H^4 , H^3), 4.78 (д, J 10.8, 1H, H^{6a}), 4.59 (с, 2H, H^2 , H^1 *ax*), 4.17(т, J 8.7, 1H, H^1 *eq*), 3.97(д, J 5.5, 2H, H^6 *ax,eq*). ^{13}C NMR (100 МГц, DMSO- d_6): 172.09 (с, C=O), 171.47 (с, C=O), 170.38 (с, C=O), 160.59 (s, Ar), 157.47 (с, Ar), 133.42 (д, J = 3.2, Ar), 132.34 (с, Ar), 130.63 (д, J 6.4, Ar), 129.29 (с, Ar), 129.03 (с, Ar), 128.25 (с, Ar), 126.73 (д, J 2.9, Ar), 121.92 (д, J 10.8, Ar), 82.51 (с, C^3), 79.40 (с, C^2), 79.07 (с, C^{3a}), 77.22 (с, C^4), 70.21 (с, C^6), 67.91 (с, C^1), 65.03 (с, C^{6a}), 59.86 (с, C^5). Знайдено, %: С 52.40; Н 3.65; Br 15.00; N 10.67. $C_{23}H_{19}BrN_4O_6$. Розраховано, %: С 52.39; Н 3.63; Br 15.15; N 10.62. Мас-спектр, m/z : 527 (M+).

Синтез 2-O-мезил-5-азидоіzosорбїду (18). Суміш 2,5-метансульфоніл-іzosорбїду **17** (0.27 г, 1 ммоль) з NaN_3 (0.65 г, 10 ммоль) у 15 мл сухого ДМФА перемішували при температурі 80-85 °C 40 год. Після охолодження реакційну масу змішували з водою і залишали при температурі 5 °C на 16 год. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і висушували за кімнатної температури. Вихід: 65 %, т. пл. 62-65 °C. 1H ЯМР (200 МГц, DMSO- d_6): δ , м.ч; J , Гц: 5.10 (р.с, 1H), 4.65 (д.д, J 8.2, 4.2, 2H), 4.25 (р.с, 1H), 4.02 – 3.75 (м, 4H), 3.27 (с, 3H, Ms). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч: 85.70 (с), 85.40 (с), 83.22 (с), 72.29 (с), 71.66 (с), 65.44 (с), 38.08 (с, С у Ms). Знайдено, %: С 35.95; Н 4.81; N 18.07. $C_7H_{11}N_3O_4S$. Розраховано, %: С 36.05; Н 4.75; N 18.02; Мас-спектр, m/z : 252 (M+).

Загальна методика синтезу 2-((3aR,6aS)-5-(4-арил)-3a,6a-дигідро-1H-піроло[3,4-d]триазоліл-4,6-діон)-5-O-мезил-1,4:3,6-діангідро-L-ідітолів (19a-в). Суміш 2-O-мезил-5-азидоіzosорбїду **18** (0.249 г, 1 ммоль) та N-арилмалеїніміду (1.1 ммоль) у 10 мл ацетонїтрилу кип'ятили 16-24 год до повного перетворення азиду (контроль ТШХ). Після видалення розчинника під зниженим тиском, індивідуальний діастереоїзомер **19** кристалізувався з етилацетату.

2-((3aR,6aS)-5-(4-метилфеніл)-3a,6a-дигідро-1H-піроло[3,4-d]триазоліл-4,6-діон)-5-O-мезил-1,4:3,6-діангідро-L-ідітол (19a). Вихід: 22 %, т. пл. 93-95 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ, м.ч; *J*, Гц: 7.28 (д, *J* 8.2, 2H, Ar), 7.11 (д, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 5.73 (д, *J* 10.9, 1H, H^{3a}), 5.15 (с, 1H, H⁵), 5.03 (д, *J* 3.8, 1H, H³), 4.78 (д, *J* 4.2, 1H, H⁴), 4.71 (д, *J* 10.9, 1H, H^{6a}), 4.44 (с, 1H, H²), 4.18 (д, *J* 10.2, 1H, H^{1 eq}), 4.02 (д, *J* 9.8, 3H, H^{1 ax}), 3.29 (с, 3H, Me), 2.32 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ, м.ч, *J*, Гц: 172.32 (с, C=O), 170.47 (с, C=O), 138.86 (с, Ar), 132.61 (с, Ar), 131.13 (д, *J* 8.6, Ar), 130.79 (с, Ar), 128.30 (с, Ar), 127.42 (с, Ar), 86.26 (с, C^{6a}), 86.07 (с, C⁴), 83.47 (с, C⁵), 83.03 (с, C^{3a}), 72.19 (с, C⁶), 71.42 (с, C¹), 65.58 (с, C³), 59.02 (с, C²), 38.02 (с, C у Ms), 19.25 (C толіл). Знайдено, %: C 49.50; H 4.63; N 12.89. C₁₈H₂₀N₄O₇S. Розраховано, %: C 49.54; H 4.62; N 12.84; S 7.35; Мас-спектр, *m/z*: 436 (M+).

2-((3aR,6aS)-5-(3-флуорофеніл)-3a,6a-дигідро-1H-піроло[3,4-d]триазоліл-4,6-діон)-5-O-мезил-1,4:3,6-діангідро-L-ідітол (19б). Вихід: 24 %, т. пл. 94-95 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ, м.ч; *J*, Гц: 7.55 (д.д, *J* 17.8, 8.33, 1H, Ar), 7.31 (т, *J* 8.0, 1H, Ar), 7.22 (д, *J* 9.4, 1H, Ar), 7.17 (д, *J* 8.4, 1H, Ar), 5.77 (д, *J* 10.8, 1H, H^{3a}), 5.16 (с, 1H, H⁵), 5.03 (д, *J* 3.9, 1H, H³), 4.78 (д, *J* 3.5, 1H, H⁴), 4.71 (д, *J* 11.4, 1H, H^{6a}), 4.42 (с, 1H, H²), 4.23 (д, *J* 9.6, 1H, H^{1 eq}), 4.01 (м, 3H, H^{1 ax}), 2.48 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ, м.ч: 172.34 (с, C=O), 170.50 (с, C=O), 148.86 (с, Ar), 139.71 (с, Ar), 134.2 (д, *J* 8.6, Ar), 130.21 (с, Ar), 124.45 (с, Ar), 121.41 (с, Ar), 86.27 (с, C^{6a}), 86.06 (с, C⁴), 83.45 (с, C⁵), 83.04 (с, C^{3a}), 72.22 (с, C⁶), 71.39 (с, C¹), 65.60 (с, C³), 59.01 (с,

C²), 38.04 (с, С у Ms). Знайдено, %: С 49.33; Н 3.91; N 12.75. C₁₇H₁₇FN₄O₇S. Розраховано, %: С 46.36; Н 3.89; F 4.31; N 12.72; S 7.28; Мас-спектр, *m/z*: 440 (M⁺).

2-((3*aR*,6*aS*)-5-(3-бромофеніл)-3*a*,6*a*-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]триазоліл-4,6-діон)-5-*O*-мезил-1,4:3,6-діангідро-*L*-ідітол (19*v*). Вихід: 30 %, т. пл. 91-93 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ, м.ч; *J*, Гц: 7.65 (д, *J* 8.2, 1H, Ar), 7.41 (д, *J* 8.3, 1H, Ar), 7.24 (д, *J* 9.0, 1H, Ar), 7.18 (д, *J* 8.8, 1H, Ar), 5.79 (д, *J* 10.1, 1H, H^{3*a*}), 5.19 (с, 1H, H⁵), 5.01 (д, *J* 3.8, 1H, H³), 4.76 (д, *J* 4.0, 1H, H⁴), 4.69 (д, *J* 11.8, 1H, H^{6*a*}), 4.45 (с, 1H, H²), 4.24 (д, *J* 8.8, 1H, H^{*l*} *eq*), 4.0 (м, 3H, H^{*l*} *ax*), 2.48 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆): δ, м.ч: 172.48 (с, C=O), 170.52 (с, C=O), 149.0 (с, Ar), 140.11 (с, Ar), 134.8(д, *J* 8.2, Ar), 130.18 (с, Ar), 124.44 (с, Ar), 121.40 (с, Ar), 86.25 (с, C^{6*a*}), 86.07 (с, C⁴), 83.46 (с, C⁵), 83.03 (с, C^{3*a*}), 72.20 (с, C⁶), 71.41 (с, C^{*l*}), 65.61 (с, C³), 59.04 (с, C²), 38.03 (с, С у Ms). Знайдено, %: С 40.70; Н 3.38; N 11.08. C₁₇H₁₇BrN₄O₇S. Розраховано, %: С 40.73; Н 3.42; Br 15.94; N 11.18; S 6.40. Мас-спектр, *m/z*: 501 (M⁺).

2-((3*aR*,6*aS*)-5-(3-хлоро-4-метилфеніл)-3*a*,6*a*-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]триазоліл-4,6-діон)-5-*O*-мезил-1,4:3,6-діангідро-*L*-ідітол (19*z*). Вихід: 28 %, т. пл. 90-92 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ, м.ч; *J*, Гц: 7.50 (д, *J* 8.0, 1H, Ar), 7.42 (д, *J* 8.9, 1H, Ar), 7.20 (т, *J* 8.3, 1H, Ar), 5.76 (д, *J* 11.0, 1H, H^{3*a*}), 5.14 (р.с, 1H, H⁵), 5.06 (т, *J* 4.1, 1H, H³), 4.79 (д, *J* 4.1, 1H, H⁴), 4.71 (д, *J* 11.0, 1H, H^{6*a*}), 4.44 (д, *J* 3.5, 1H, H²), 4.23 (м, 1H, H^{*l*} *eq*), 4.0 (м, 3H, H⁶, H^{*l*} *ax*), 3.28 (с, 3H, Me), 2.34 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (126 MHz, CDCl₃): δ, ppm: 172.38 (s, C=O), 170.51 (s, C=O), 136.86 (d, *J* = 244.6, Ar), 133.5 (с, Ar), 131.92 (д, *J* 9.0, Ar), 130.88 (с, Ar), 127.6 (с, Ar), 126.24 (с, Ar), 86.24 (с, C^{6*a*}), 86.02 (с, C⁴), 83.51 (с, C⁵), 83.06 (с, C^{3*a*}), 72.25 (с, C⁶), 71.43 (с, C^{*l*}), 65.6 (с, C³), 59.04 (с, C²), 38.03 (с, С у Ms), 19.79 (С у *o*-Cl толіл). Знайдено, %: С 45.86; Н 4.21; N 12.01. C₁₈H₁₉ClN₄O₇S. Розраховано, %: С 45.91; Н 4.07; Cl 7.53; N 11.90. Мас-спектр, *m/z*: 470 (M⁺).

2-О-мезил-5-О-карбометоксифенілізоїд (20). Метилловий естер 4-гідроксibenзойної кислоти (0.183 г, 1.2 ммоль) та K_2CO_3 (0.207 г, 1.5 ммоль) додавали до розчину ізосорбиду 2,5-димезилату **17** (0.27 г, 1 ммоль) у 15 мл сухого ДМФА і перемішували при температурі 80-85 °С 40 год. Після закінчення процесу (контроль ТШХ) до реакційної маси додавали 50 мл води, осад сполуки **20**, що утворився, відфільтровували, промивали водою та кристалізували з 2-пропанолу. Вихід 70 % (у розрахунку на вихідну сполуку **17**), т. пл. 89-91 °С. 1H ЯМР (200 МГц, $DMSO-d_6$): δ , м.ч; J , Гц: 7.91 (д, J 8.8, 2H), 7.07 (д, J 8.9, 2H), 5.13 (с, 1H), 5.02 (с, 1H), 4.78 (д, J 4.4, 1H), 4.68 (д, J 4.2, 1H), 3.98 (д.д, J 10.8, 3.6; 2H), 3.79 (с, 2H), 3.27 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ м.ч; J , Гц: 170.92 (с, C=O), 165.55 (с, Ar), 136.55 (с, Ar), 127.76 (с, Ar), 120.42 (с, Ar), 90.35 (с), 90.01 (с), 87.94 (с), 85.87 (с), 76.83 (с), 76.81 (д, J 2.7), 57.05 (с, Me), 42.77 (с, Me). Знайдено, %: С 50.31; Н 5.01. $C_{15}H_{18}O_8S$. Розраховано, %: С 50.27; Н 5.06. Мас-спектр, m/z : 358 (M+).

2-Карбометоксифеніл-5-азідоізосорбід (21). До розчину сполуки **20** (1 ммоль) у 15 мл сухого ДМФА додавали NaN_3 (1.3 г, 20 ммоль) і кип'ятили 5 год. Після закінчення реакції (контроль ТШХ) реакційну суміш охолоджували, змішували з водою і екстрагували трьома порціями DCM по 20 мл. Екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували, надлишок розчинника видаляли під зниженим тиском. Залишок у вигляді темної олії хроматографували на силікагелі, елюент: гексан – етилацетат (4:1). Вихід сполуки **21** 42 %, т.пл. 67-69 °С. 1H ЯМР (200 МГц, $DMSO-d_6$): δ , м.ч; J , Гц: 7.90 (д, J 8.8, 2H, Ar), 7.05 (д, J 8.8, 2H, Ar), 5.00 (с, 1H), 4.87 (т, J 5.0, 1H), 4.51 (д, J 4.6, 1H), 4.18-3.96 (м, 2H), 3.88 (д.д, J 9.1, 6.5, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.62 (д.д, J 9.1, 6.7, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч: 170.92 (с, C=O), 165.61 (с, Ar), 136.56 (с, Ar), 127.69 (с, Ar), 120.34 (с, Ar), 90.88 (с), 87.96 (с), 86.48 (с), 77.93 (с), 74.69 (с), 66.59 (с), 57.05 (с, Me у $PhCOOMe$). Знайдено, %: С 54.69; Н 5.62; N 13.73. $C_{14}H_{17}N_3O_5$ Розраховано, %: С 54.72; Н 5.58; N 13.67. Мас-спектр, m/z : 307 (M+).

5-((3a*S*,6a*R*)-5-(4-метилфеніл)-3a,6a-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]триазоліл-4,6-діон)-2-*O*-(4-карбометоксифеніл)-1,4:3,6-діангідро-*D*-глюцитол

(22a). Синтез сполук **22** здійснено за методикою, описаною для похідних манітолів **16**. Вихід: 12 %, т. пл. 204-206 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ, м.ч; *J*, Гц: 7.95 (д, *J* 8.8, 2H), 7.31 (д, *J* 8.1, 2H, Ar), 7.16 (д, *J* 8.1, 2H, Ar), 7.11 (д, *J* 8.7, 2H, Ar), 5.77 (д, *J* 10.8, 1H, H^{3a}), 5.07 (м, 2H, H³, H⁵), 4.77 (д, *J* 4.0, 1H, H⁴), 4.69 (д, *J* 10.9, 1H, H^{6a}), 4.41 (д.д, *J* 12.6, 8.0, 1H, H²), 4.32 (т, *J* 8.0, 1H, H¹), 4.21 (т, *J* 8.6, 1H, H¹), 4.09 (д.д, *J* 10.6, 3.6; 1H, H⁶), 3.99 (д, *J* 10.5, 1H, H⁶), 3.83 (с, 3H, OMe), 2.36 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆) δ, м.д: 172.19 (с, C=O), 170.92 (с, C=O), 166.25 (с, C=O), 161.00 (с), 138.82 (с, Ar), 131.83 (с, Ar), 129.95 (с, Ar), 129.67 (с, Ar), 127.03 (с, Ar), 123.14 (с, Ar), 115.76 (с, Ar), 86.6 (с, C⁴), 82.2 (с, C^{3a}), 82.11 (с, C³), 81.0 (с, C⁵), 73.2 (с, C⁶), 69.3 (с, C¹), 62.0 (с, C²), 59.0 (с, C^{6a}), 52.31 (с, C-Me у COOMe), 21.17 (с, C-Me толіл). Знайдено, %: С 61.01; Н 4.93; N 11.48 C₂₅H₂₄N₄O₇. Розраховано, %: С 60.97; Н 4.91; N 11.38. Мас-спектр, *m/z*: 492 (M+).

5-((3a*R*,6a*S*)-5-(4-метилфеніл)-3a,6a-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]триазоліл-4,6-діон)-2-*O*-(4-карбометоксифеніл)-1,4:3,6-діангідро-*D*-глюцитол

(22'a). Вихід: 13 %, т. пл. 197-199 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ, м.ч; *J*, Гц: 7.94 (д, *J* 7.8, 2H), 7.31 (д, *J* 7.9, 2H, Ar), 7.09 (д, *J* 7.8, 4H, Ar), 5.72 (д, *J* 10.8, 1H, H^{3a}), 5.07 (м, 1H, H⁵), 4.73 (м, 2H, H⁴, H^{6a}), 4.66 (м, 2H, H^{3a}, H²), 4.28 (т, *J* 8.3, 1H, H¹), 4.20 (т, *J* 8.4, 1H, H¹), 4.09 (д.д, *J* 10.5, 3.6, 1H, H⁶), 3.92 (д, *J* 10.5, 1H, H⁶), 3.83 (с, 3H, OMe), 2.35 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆) δ, м.ч: 172.57 (с, C=O), 171.08 (с, C=O), 166.25 (с, C=O), 161.02 (с, Ar), 138.83 (с, Ar), 130.01 (с, Ar), 129.52 (с, Ar), 126.94 (с, Ar), 123.06 (с, Ar), 115.71 (с, Ar), 86.67 (с, C³), 82.41 (с, C⁴), 82.11 (с, C^{3a}), 73.12 (с, C⁶), 69.69 (с, C¹), 61.92 (с, C²), 59.34 (с, C^{6a}), 52.33 (с, C-Me у COOMe), 21.19 (с, C-Me толіл). Знайдено, %: С 61.93; Н 5.03; N 11.42 C₂₅H₂₄N₄O₇. Розраховано, %: С 60.97; Н 4.91; N 11.38. Мас-спектр, *m/z*: 492 (M+).

5-((3*aS*,6*aR*)-5-(3-флуорофеніл)-3*a*,6*a*-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]триазоліл-4,6-діон)-2-*O*-(4-карбометоксифеніл)-1,4:3,6-діангідро-*D*-глюцитол (22*b*). Вихід: 12 %, т. пл. 203-205 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ, м.ч; *J*, Гц: 8.05 (д, *J* 8.6, 2H), 7.56 (д, *J* 8.2, 2H, Ar), 7.33 (д, *J* 8.1, 2H, Ar), 7.20 (д, *J* 8.7, 2H, Ar), 5.79 (д, *J* 10.2, 1H, H^{3*a*}), 5.10 (м, 2H, H³, H⁵), 4.78 (д, *J* 4.2, 1H, H⁴), 4.67 (д, *J* 10.0, 1H, H^{6*a*}), 4.40 (м, 1H, H²), 4.31 (т, *J* 8.0, 1H, H¹), 4.23 (т, *J* 8.6, 1H, H¹), 4.06 (д, *J* 8.6, 1H, H⁶), 4.0 (д, *J* 11.4, 1H, H⁶), 3.84 (с, 3H, OMe). ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆) δ, м.ч: 172.19 (с, C=O), 170.92 (с, C=O), 166.04 (с, C=O), 158.07 (с, Ar), 151.82 (с, Ar), 130.21 (с, Ar), 128.76 (с, Ar), 127.07 (с, Ar), 124.93 (с, Ar), 121.56 (с, Ar), 120.53 (с, Ar), 117.84 (с, Ar), 116.30 (с, Ar), 111.18 (с, Ar), 86.6 (с, C⁴), 82.2 (с, C^{3*a*}), 82.11 (с, C³), 81.0 (с, C⁵), 73.2 (с, C⁶), 69.3 (с, C¹), 62.0 (с, C²), 59.0 (с, C^{6*a*}), 52.31 (с, C-Me у COOMe). Знайдено, %: С 58.01; Н 4.27; N 11.33. C₂₄H₂₁FN₄O₇. Розраховано, %: С 58.07; Н 4.26; F 3.83; N 11.29. Мас-спектр, *m/z*: 496 (M⁺).

5-((3*aS*,6*aR*)-5-(3-бромофеніл)-3*a*,6*a*-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]триазоліл-4,6-діон)-2-*O*-(4-карбометоксифеніл)-1,4:3,6-діангідро-*D*-глюцитол (22*v*). Вихід: 15 %, т. пл. 200-201 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ, м.ч; *J*, Гц: 7.99 (д, *J* 8.4, 2H, Ar), 7.40 (м, 4H, Ar), 7.19 (д, *J* 8.4, 2H, Ar), 5.73 (д, *J* 10.4, 1H, H^{3*a*}), 5.10 (м, 2H, H³, H⁵), 4.79 (д, *J* 4.2, 1H, H⁴), 4.60 (д, *J* 8.1, 1H, H^{6*a*}), 4.39 (м, 1H, H²), 4.31 (т, *J* 8.0, 1H, H¹), 4.24 (т, *J* 8.6, 1H, H¹), 4.04 (д, *J* 8.6, 1H, H⁶), 3.99 (д, *J* 11.4, 1H, H⁶), 3.80 (с, 3H, OMe). ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆) δ, м.ч: 172.10 (с, C=O), 170.89 (с, C=O), 166.07 (с, C=O), 156.12 (с, Ar), 136.15 (с, Ar), 131.34 (с, Ar), 129.56 (с, Ar), 129.23 (с, Ar), 128.93 (с, Ar), 128.13 (с, Ar), 117.50 (с, Ar), 125.23 (с, Ar), 121.78 (с, Ar), 120.87 (с, Ar), 86.48 (с, C⁴), 82.18 (с, C^{3*a*}), 82.02 (с, C³), 80.95 (с, C⁵), 73.16 (с, C⁶), 69.31 (с, C¹), 62.02 (с, C²), 59.0 (с, C^{6*a*}), 52.33 (с, C-Me у COOMe). Знайдено, %: С 51.69; Н 3.84; N 10.08. C₂₄H₂₁BrN₄O₇. Розраховано, %: С 51.72; Н 3.80; Br 14.34; N 10.05;. Мас-спектр, *m/z*: 557 (M⁺).

2-Тозилізоманід (23) синтезовано за способом, який описано у роботі [42].

5-Дезокси-5-азидо-2-бензоїлізосорбід (24). До розчину сполуки **23** (5 г, 16.6 ммоль) у 25 мл DCM додавали триетиламін (4.6 мл, 38.2 ммоль) і суміш охолоджували до - 5 °С. Повільно до охолодженої суміші протягом 3-5 год. додавали бензоїлхлорид (10 мл), після чого суміш витримували 4 год за кімнатної температури, додавали 25 мл води та перемішували 30 хв. Після розподілу органічного та водного шарів, органічний виділяли. Промивали його тричі водою по 15 мл, сушили над MgSO₄, фільтрували, надлишок розчинника видаляли під зниженим тиском. До залишку – світло-коричневої олії – додавали сухий ДМФА (20 мл) та NaN₃ (3.25 г, 50 ммоль), суміш кип'ятили 3 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, змішували з водою, осад сполуки **24** відфільтровували, сушили за кімнатної температури. Вихід 65 %, т. пл. 74-76 °С. ¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-*d*₆): δ, м.ч; *J*, Гц: 7.95 (д, *J* 7.9, 1H), 7.65 (т, *J* 7.3, 1H, Ar), 7.52 (т, *J* 7.7, 1H, Ar), 5.34 (д.д, *J* 9.3, 5.3, 1H), 4.85 (т, *J* 5.3, 1H), 4.46 (д, *J* 4.8, 1H), 4.20 (д, *J* 3.2, 1H), 4.03 – 3.70 (м, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆): δ, м.ч, *J*, Гц: 165.33 (с, C=O), 133.91 (с, Ar), 129.69 (с, Ar), 129.59 (с, Ar), 129.23 (с, Ar), 86.34, 81.14, 74.74, 72.35, 71.12, 65.37. Знайдено, %: С 56.69; Н 4.79; N 15.24. C₁₃H₁₃N₃O₄. Розраховано, %: С 56.73; Н 4.76; N 15.27. Мас-спектр, *m/z*: 275 (M⁺).

Синтез сполук 25а-в здійснено за методикою, описаною для речовин **19а-г**.

2-((3a*S*,6a*R*)-5-(4-метилфеніл)-3a,6a-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]триазоліл-4,6-діон)-5-*O*-бензоїл-1,4:3,6-діангідро-*D*-глюцитол (25a). Вихід: 24 %, т. пл. 185-187 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ, м.ч; *J*, Гц: 8.10 (д, *J* 7.3, 2H, Ar), 7.61 (т, *J* 6.9, 1H, Ar), 7.55 – 7.41 (м, 3H, Ar), 7.22 – 7.03 (м, 3H, Ar), 5.72 (д, *J* 10.5, 1H, H^{3a}), 5.37 (д.д, *J* 10.5, 5.3, 1H, H²), 4.98 – 4.80 (м, 2H, H⁴, H³), 4.53 (д, *J* 10.6, 1H, H^{6a}), 4.42 (д, *J* 3.1, 1H, H⁵), 4.21 (д, *J* 10.0, 1H, H^{1 ax}), 4.07 – 3.86 (м, 3H, H^{1 eq}, H^{6 ax,eq}), 2.40 (с, 3H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃):

δ , м.ч: 170.50 (с, C=O), 168.33 (с, C=O), 165.87 (с, C=O), 133.34 (с, Ar), 132.38 (с, Ar), 131.79 (с, Ar), 130.51 (с, Ar), 129.74 (с, Ar), 129.47 (с, Ar), 129.19 (с, Ar), 128.51 (с, Ar), 124.78 (с, Ar), 122.60 (с, Ar), 86.42 (с, C³), 81.47 (с, C²), 81.42 (с, C⁴), 74.30 (с, C^{3a}), 71.29 (с, C¹), 71.15 (с, C⁶), 65.65 (с, C⁵), 57.49 (с, C^{6a}). Знайдено, %: С 62.29; Н 5.04; N 12.05. C₂₄H₂₂N₄O₆. Розраховано, %: С 62.33; Н 4.80; N 12.11. Мас-спектр, m/z : 464(M+).

2-((3a*S*,6a*R*)-5-(3-флуорофеніл)-3a,6a-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]триазоліл-4,6-діон)-5-*O*-бензоіл-1,4:3,6-діангідро-*D*-глюцитол (25б). Вихід: 17 %, т. пл. 176-179 °С. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ , м.ч; *J*, Гц: 7.98 (д, *J* 7.4, 2H, Ar), 7.68 (т, *J* 7.4, 1H, Ar), 7.53 (т, *J* 7.8, 3H, Ar), 7.31 (д, *J* 9.4, 1H, Ar), 7.16 (т, *J* 8.9, 2H, Ar), 5.74 (д, *J* 11.5, 1H, H^{3a}), 5.38 (д,д, *J* 9.9, 6.3, 1H, H²), 4.99 – 4.80 (м, 2H, H⁴, H³), 4.66 (д, *J* 11.2, 1H, H⁵), 4.49 – 4.37 (м, 1H, H^{1 ax}), 4.21 (д, *J* 10.2, 1H, H^{6a}), 4.10 – 3.84 (м, 3H, H^{1 eq}, H⁶). ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆): δ , м.ч: 230.89 (с, C=O), 171.81 (с, C=O), 169.92 (с, C=O), 160.52 (с, Ar), 133.47 (с, Ar), 132.94 (д, *J* 10.99, Ar), 130.69 (д, *J* 9.82, Ar), 129.37 (с, Ar), 129.18 (с, Ar), 128.82 (с, Ar), 123.24 (с, Ar), 115.68 (с, Ar), 114.18 (с, Ar), 86.05 (с, C³), 82.43 (с, C²), 81.13 (с, C⁴), 74.47 (с, C^{3a}), 71.12 (с, C¹), 70.58 (с, C⁶), 65.15 (с, C⁵), 58.47 (с, C^{6a}). Знайдено, %: С 59.10; Н 4.54; N 11.99. C₂₃H₁₉FN₄O₆ Розраховано, %: С 59.23; Н 4.11; F 4.07; N 12.01. Мас-спектр, m/z : 466 (M+).

2-((3a*S*,6a*R*)-5-(3-бромофеніл)-3a,6a-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]триазоліл-4,6-діон)-5-*O*-бензоіл-1,4:3,6-діангідро-*D*-глюцитол (25в). Вихід: 19 %, т. пл. 161-162 °С. ¹Н ЯМР (200 МГц, DMSO-*d*₆): δ , м.ч; *J*, Гц: 7.97 (д, *J* 7.4, 2H, Ar), 7.64 (д, *J* 8.0, 2H, Ar), 7.6 – 7.4 (м, 4H, Ar), 7.30 (д, *J* 8.2, 1H, Ar), 5.73 (д, *J* 10.8, 1H, H^{3a}), 5.38 (д, *J* 4.3, 1H, H²), 4.89 (м, 2H, H⁴, H³), 4.65 (д, *J* 10.9, 2H, H^{6a}), 4.42 (д, *J* 3.3, 1H, H⁵), 4.20 (д, *J* 9.4, 1H, H^{1 ax}), 4.07 – 3.86 (м, 3H, H^{1 eq}, H^{6 ax}, eq). ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ , м.ч, *J*, Гц: 8.09 (д, *J* 7.5, 2H, Ar), 7.60 (т, *J* 7.5, 1H, Ar), 7.56 (т, *J* 8.3, 1H, Ar), 7.48 (м, 3H, Ar), 7.36 (т, *J* 8.0, 1H, Ar), 7.24 (д, *J* 8.4, 1H, Ar), 5.67 (д, *J* 11.4, 1H, H^{3a}), 5.46 (т, *J* 5.7, 1H, H²), 5.09 (т, *J* 4.0, 1H, H⁴), 5.06 (т, *J* 5.7, 1H, H³), 4.58 4.46 (м, 2H, H⁵, H^{1 ax}), 4.42 4.32

(м, 1H, H^{6a}), 4.21 4.11 (м, 2H, H⁶ ax, H¹ eq), 4.08 (д.д, *J* 10.36, 5.5, 1H, H⁶ eq).
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ, м.ч: 170.50 (с, C=O), 168.33 (с, C=O), 165.87 (с, C=O), 133.34 (с, Ar), 132.38 (с, Ar), 131.79 (с, Ar), 130.51 (с, Ar), 129.74 (с, Ar), 129.47 (с, Ar), 129.19 (с, Ar), 128.51 (с, Ar), 124.78 (с, Ar), 122.60 (с, Ar), 86.42 (с, C³), 81.47 (с, C²), 81.42 (с, C⁴), 74.30 (с, C^{3a}), 71.29 (с, C¹), 71.15 (с, C⁶), 65.65 (с, C⁵), 57.49 (с, C^{6a}). Знайдено, %: C 52.10; H 3.64; Br 15.02; N 10.79. C₂₃H₁₉BrN₄O₆. Розраховано, %: C 52.39; H 3.63; Br 15.15; N 10.62; Мас-спектр, *m/z*: 527 (M⁺).

Спеціальні ЯМР дослідження сполук 16б, 19г, 22а, 25а.

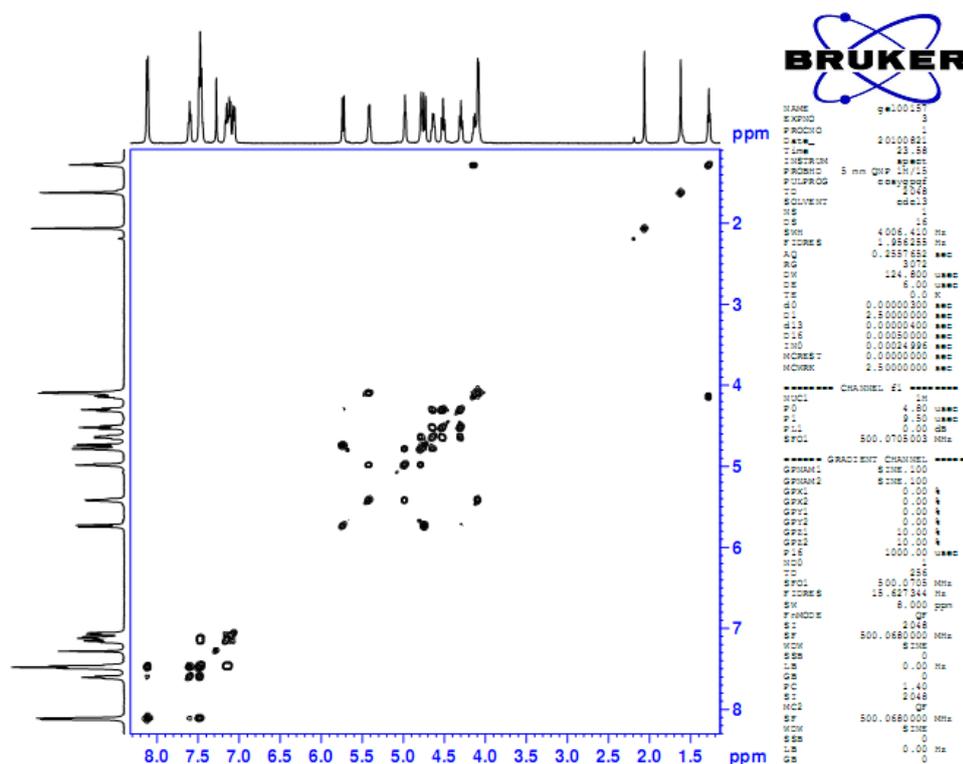
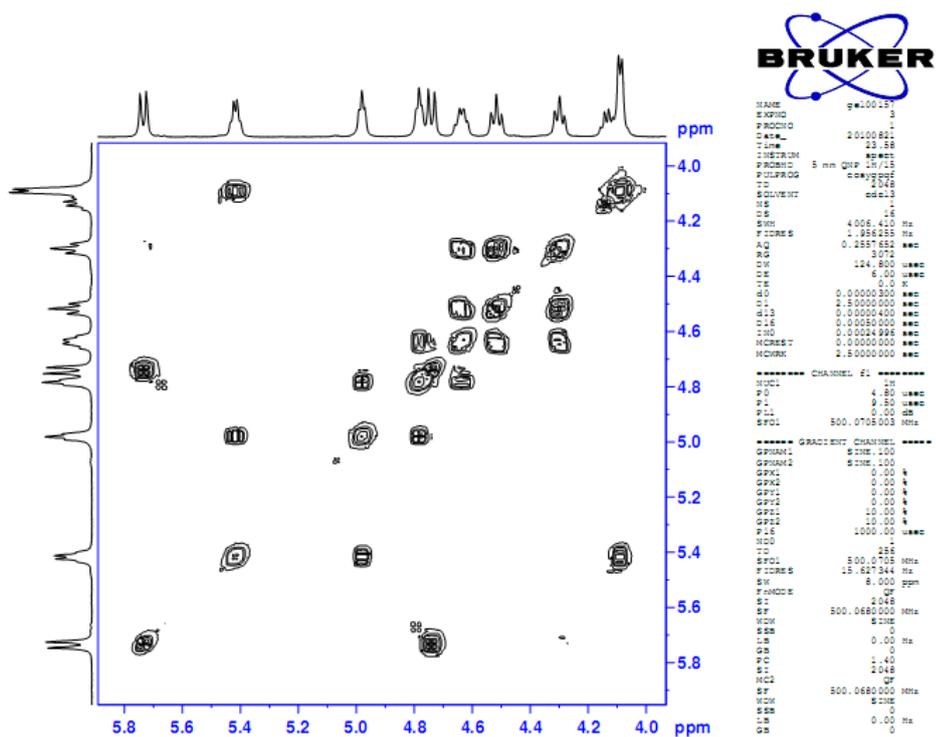
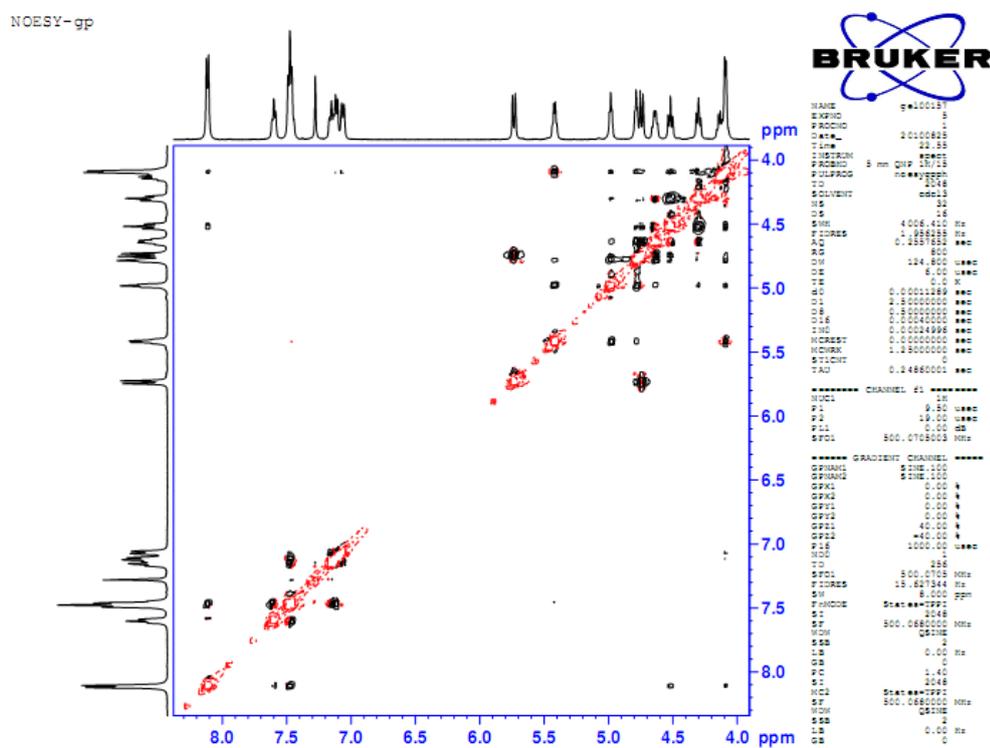
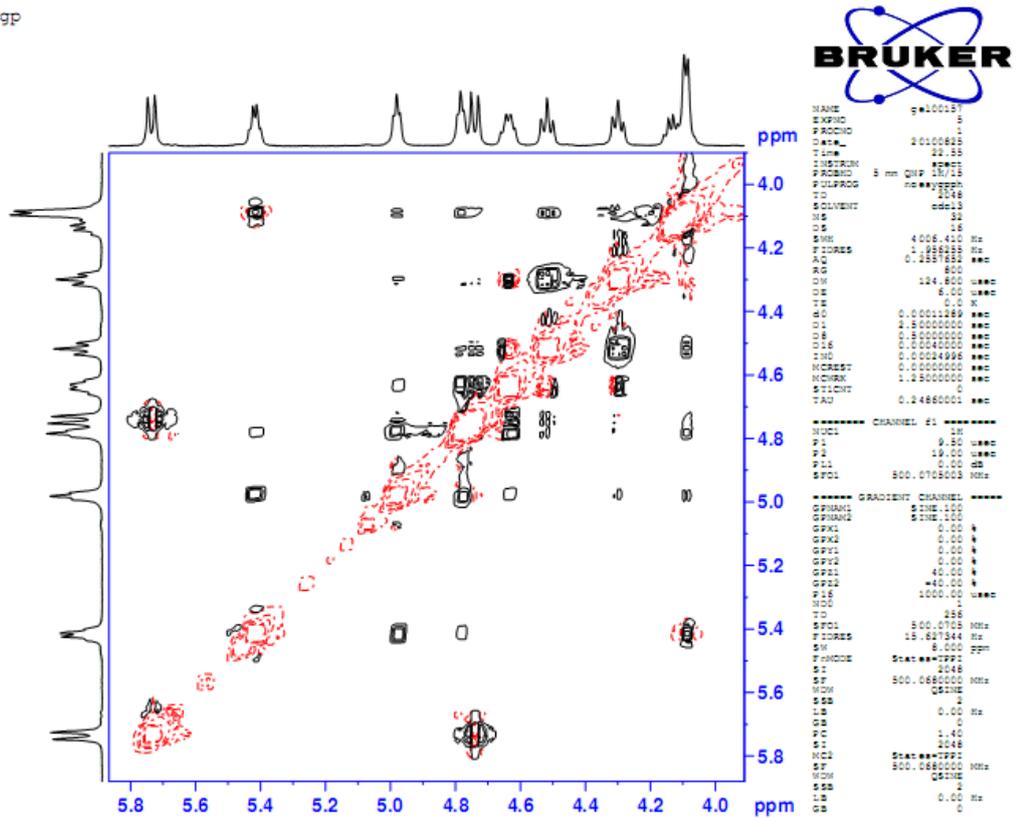


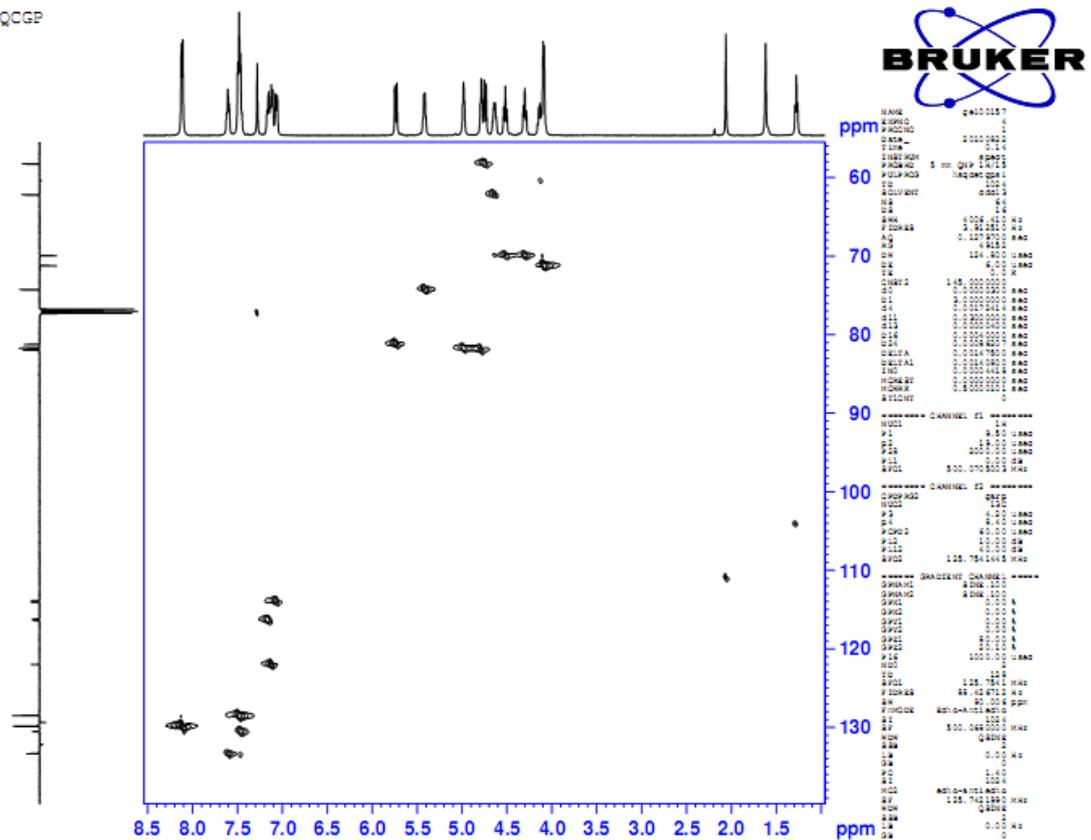
Рисунок 3.11. Повний ¹H COSY спектр сполуки **16б** у CDCl₃

Рисунок 3.12. Фрагмент ^1H COSY спектра сполуки **166** у CDCl_3 Рисунок 3.13. Повний ^1H NOESY спектр сполуки **166** у CDCl_3 .

Y-gp

Рисунок 3.14. Фрагмент ^1H NOESY спектра сполуки **166** у CDCl_3

HSQC

Рисунок 3.15. Повний ^1H - ^{13}C -HSQC спектр сполуки **166** у CDCl_3

Таблиця 3.3

**Кристаліграфічні дані та експериментальні параметри для сполук
166, 19г, 22а, 25а**

Параметр	166	19г	22а	25а
Елементарна комірка				
a, Å	12.2754(7)	11.4516(8)	14.763(2)	5.6713(6)
b, Å	5.7785(3)	5.8274(4)	5.4391(5)	10.461(1)
c, Å	17.242(1)	15.014(1)	15.355(2)	19.093(2)
α , град	90.0	90.0	90.0	90.0
β , град	103.253(7)	95.643(7)	108.71(1)	92.516(9)
γ , град	90.0	90.0	90.0	90.0
V, Å ³	1190.5(1)	997.1(1)	1167.9(2)	1131.7(2)
F(000)	484	488	516	484
Кристаліграфічна система	моноклінна	моноклінна	моноклінна	моноклінна
Просторова група	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁
Z	2	2	2	2
T, K	293	293	293	293
μ , мм ⁻¹	0.101	0.348	0.104	0.100
D _{calc} , г/см ³	1.301	1.568	1.400	1.357
2 θ _{max} , град	60	60	60	60
Виміряні віддзеркалення	13564	9830	11383	10705
Незалежні віддзеркалення	6559	4322	6092	5741
R _{int}	0.019	0.063	0.076	0.073
Віддзеркалення з F > 4 σ (F)	4288	2595	2985	2190
Параметри	317	282	328	308
R ₁	0.061	0.058	0.063	0.051
wR ₂	0.174	0.094	0.147	0.088
S	0.957	1046446	0.908	0.828
CCDC номер	1046445	1046446	1046447	1046448

Висновки до розділу 3

1. У реакціях [3+2]-біполярного приєднання азидів діангідрогекситолів за активованим подвійним зв'язком N-арилмалеїнімідів утворюється суміш 2- і 5(5-арил-1H-піроло-[3,4-d]-триазоліл-4,6-діон)-1,4:3,6-діангідрогексито-

лів у співвідношенні 1:1, з якої виділено діастереомерно чисті 2(5-арил-1*H*-піроло-[3,4-*d*]-триазоліл-4,6-діон-1,4:3,6-діангідрогекситоли.

2. Вимірювання величини β синтезованих сполук у нематичному розчиннику 5СВ засвідчили їх низьку ефективність щодо індукції холестеричної мезофази у РК сумішах. Отже, введення до складу діангідрогекситолів хірального фрагмента – арилпіроло-[3,4-*d*]-триазоліл-4,6-діонового – близького до вже існуючого сахарного остова за розміром, формою і поєднаного з ним С-*N* зв'язком не сприяє зростанню здатності до закручування.

РОЗДІЛ 4

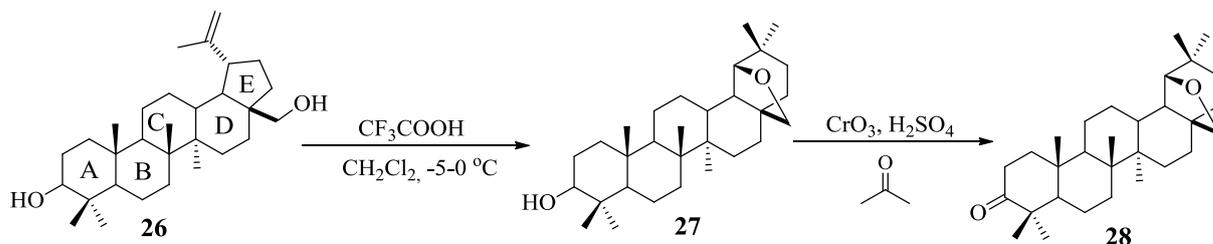
СИНТЕЗ І СТРУКТУРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ХІРАЛЬНИХ ДОБАВОК ДО РІДКОКРИСТАЛІЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ α,β -НЕНАСИЧЕНИХ КЕТОНІВ ЛУПАНОВОГО РЯДУ

4.1 α,β -Ненасичені кетони на основі алобетулону

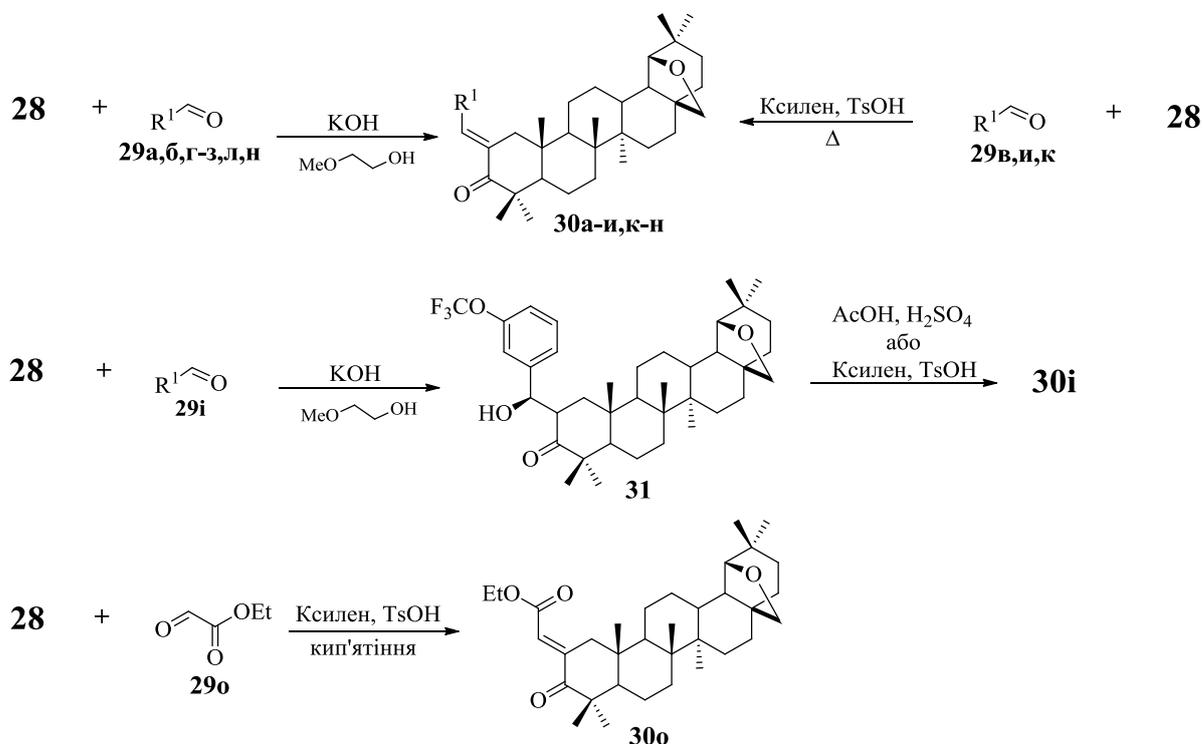
Відомості щодо здатності до закручування, фотостабільності та низького градієнту $d\lambda_{max}/dT$ у температурному інтервалі 22-55 °С для сполук, які поєднують у складі молекул оптично активний стероїдний каркас та енонові фрагменти, жорстко зв'язані з п'ятичленним циклом стероїда [28,29], стали вихідною інформацією для пошуку більш розвинутої молекулярної платформи для створення нових хіральных добавок – похідних α,β -ненасичених кетонів. Свій вибір ми зупинили на пентациклічному тритерпеноїді лупанового ряду – бетуліні **26**. Він є доступною відновлювальною природною сировиною [49]. Наявність у структурі сполуки **26** двох гідроксигруп та ізопропенільного залишку визначає розмаїття шляхів її хімічної трансформації. Перетворення ізопропенільного і гідроксиметиленового фрагментів на тетрагідрофурановий шляхом перегрупування Вагнера-Мервейна [94] веде до алобетуліну **27** і дозволяє здійснювати його подальшу модифікацію переважно за участю кільця А. В результаті окиснення алобетуліну **27** до алобетуло-ну **28** і альдольно-кротонової конденсації з 4-нітробензальдегідом і деякими гетероциклічними альдегідами, як вказано в огляді літератури (див. підрозд. 1.3), раніше були синтезовані α,β -ненасичені кетони з низькими виходами [51,52]. На цьому етапі роботи ми поставили собі за мету підвищити синтетичну доступність зазначених сполук шляхом залучення до конденсації ароматичних і гетероциклічних альдегідів із замісниками різної електронної природи та оцінити вплив цинамоїльного фрагмента на конформацію кільця

А [143], а також на здатність одержаних сполук індукувати гелікоїдальну надмолекулярну структуру у нематичних розчинниках.

Вихідний бетулін **26** добуто з кори *Betula alba* екстракцією DCM з виходом 35 %. Алобетулін **27** і алобетулон **28** одержано за відомими методиками [56].



Кип'ятіння еквімолярних кількостей алобетулоноу **28** з альдегідами **29а,б,г-з,л,н** у спиртовому середовищі (MeOH, EtOH, i-PrOH) у присутності KOH протягом 8 год не приводить до утворення ненасичених кетонів. Сполуки **30а,б,г-з,л,н** з виходами 29-89 % одержано лише при тривалому кип'ятінні у монометилловому етері етиленгліколю з KOH.



29, 30 R¹: **а** C₆H₅; **б** C₆H₄-4-CH₃; **в** C₆H₄-4-OCH₃; **г** C₆H₄-4-OCF₃; **д** C₆H₄-4-Cl;
е C₆H₄-4-CN; **є** C₆H₄-4-C₆H₄-4'-C₅H₁₁; **ж** 1-C₁₀H₇; **з** C₆H₄-2-OCF₃; **и** C₆H₄-3-OCH₃;
і C₆H₄-3-OCF₃; **к** C₆H₃-3,4-ди-OCH₃ **л** 2-фурил; **м** 2-тієніл;
н 1',5'-диметил-1H-піразол-4-іл

При проведенні в таких самих умовах реакції за участю 4-метокси- та 3,4-диметоксибензальдегідів **29в,к** одержати сполуки **30в,к** не вдається. Збільшення часу кип'ятіння та заміна розчинника на більш високо киплячий метоксиетан-2-ол не приводить до бажаного результату. В усіх випадках у реакційній суміші присутні вихідний альдегід, продукти його окиснення та алобетулон.

У реакції алобетулону **28** з 3-трифлуорометоксибензальдегідом **29і** в основному середовищі утворюється кетол **31**, який вдається перетворити на α,β -ненасичений кетон при кип'ятінні в ацетатній кислоті у присутності каталітичної кількості H_2SO_4 , а також у середовищі ксилол – TsOH .

Синтез енону **30о** з виходом 55 % здійснено шляхом кип'ятіння алобетулону **28** та етилглюксилату **29о** у технічному ксилені у присутності TsOH . У таких самих умовах одержано α,β -ненасичені кетони **30в,и-к** з *para*- та *meta*-моно- і -дизаміщених бензальдегідів **29в,и-к**, які містять метокси- та трифлуорометоксигрупи.

Будову та склад α,β -ненасичених кетонів **30а-о** та кетолу **31** підтверджено даними ІЧ, ЯМР ^1H спектрів та елементним аналізом, а також за результатами РСД сполуки **30е**. У ІЧ спектрах синтезованих сполук характеристичними є смуги поглинання, які відповідають коливанням метильних та метиленових груп лупанового скелета в області 2977-2855 та етерного фрагмента тетрагідрофуранового кільця при 1033 cm^{-1} . Зсув максимуму смуги поглинання валентних коливань групи $\text{C}=\text{O}$ від 1701 в область менших значень хвильових чисел до $1670\text{-}1683\text{ cm}^{-1}$ при переході від алобетулону до ненасичених кетонів **30** є типовим для сполук, які містять цинамоїльний фрагмент [2]. ІЧ спектр кетолу **31**, на відміну від сполук **30**, має розширену смугу при 3445 cm^{-1} , яка є характерною для $\nu_{\text{O-H}}$, та значно зміщену (до 1661 cm^{-1}) у порівнянні з вихідним кетоном **28** смугу $\nu_{\text{C=O}}$, що свідчить про її участь в утворенні Н-зв'язку. Внутрішньомолекулярний Н-зв'язок сприяє стабілізації кетолу і перешкоджає його дегідратації в основному середовищі. У кислот-

ному середовищі такий зв'язок руйнується і полегшується відщеплення молекули води. Спектр ЯМР ^1H також підтверджує наявність внутрішньо-молекулярного Н-зв'язку у сполучі **31**: синглет протона групи ОН спостерігається у слабкому полі при 6.84 м.ч.

У структурі кетолу присутні два нових хіральних центри C^2 та $\text{C}^{2'}$. Їх абсолютну конфігурацію визначено, виходячи з даних спектру ЯМР ^1H , а також з того, що в реакції конденсації альдегіду з алобетулоном можлива електрофільна атака альдегіду як з α -, так і з β -боку (див. рис. 4.1). Втім β -атака видається найменш вірогідною з причини ймовірного стеричного відштовхування арильного замісника і C^{25} -ангулярної метильної групи, тоді як для підходу електрофілу з α -боку таких стеричних перешкод немає.

При розгляді перехідного комплексу, який утворюється в результаті такої взаємодії, слід взяти до уваги той факт, що в алобетулоні конформація циклу **A** (несиметрична *twist*-ванна [145]) також сприяє α -атаці. При цьому замісник, що входить, займає псевдоекваторіальне положення при атомі C^2 , який набуває *S*-конфігурації (рис. 4.2).

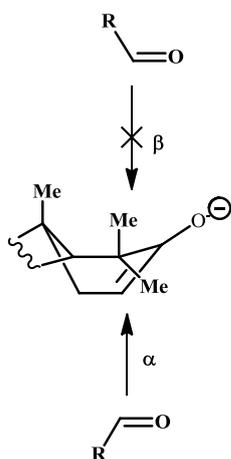


Рисунок 4.1. Імовірний напрям атаки карбонільною групою альдегіду нуклеофільного центра в циклі **A** еноляту алобетулону

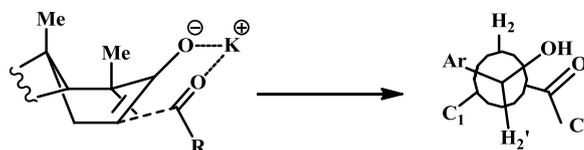


Рисунок 4.2. Стереохімія перетворення еноляту алобетулону на кетол **31**

Аналіз спектру ЯМР ^1H сполуки **31** підтверджує цей факт. Константа спін-спінової взаємодії між протонами H^2 та $\text{H}^{2'}$ у кетолі **31** складає 15 Гц і відповідає їх *транс*-розташуванню. Розрахунковими методами ММ2 та МОРАС РМ7 встановлено, що для найбільш стійкого конформеру торсійний кут між H^2 та $\text{H}^{2'}$ у кетолі, який утворився в результаті α -атаки, складає 169 *град*, тоді як для продукту β -атаки він складав би 128 *град*. Розрахунок КССВ в залежності від вказаного торсійного кута, який проведено за модифікованим рівнянням Карплуса з урахуванням електронегативності замісників (Mestre-J) [146], показує, що для структури **31** ця константа складає 12 Гц, а у випадку протилежної конфігурації замісників – 6 Гц. Отже, синтезований кетол **31** є продуктом, ймовірно, α -атаки з *R*-конфігурацією замісників при атомі $\text{C}^{2'}$.

У спектрах ЯМР ^1H 2-іліденових похідних алобетулону **30а-и** присутні: мультиплет протонів ароматичного кільця з хімічним зсувом 7.20-7.50 і синглет при 6.42-7.71 м.ч, який відповідає резонансу вінільного протона. Тетрагідрофурановий цикл представлено дублетами протонів групи CH_2 (АВ система) з δ 3.43-3.74 і синглетом групи CH при 3.48-3.54 м.ч. Мультиплети, притаманні резонансу метинових, метиленових протонів лупанового остова, розташовані при 1.08-1.74, а синглети семи метильних груп – в інтервалі 0.74-1.23 м.ч. Спектри енонів **30л-н** з гетероциклічними замісниками у складі молекул, відрізняються від описаних вище лише в області резонансу ароматичних протонів. У спектрі 2-етоксикарбонілметиліденалобетулону **30о** найбільш характеристичними є сигнали протонів етоксигрупи і протона вінільного фрагмента з δ 6.42 м.ч.

Однозначні відомості щодо просторової будови α,β -ненасичених кетонів одержано в результаті РСД монокристалу бензонітрилу **30е** (рис. 4.3). У кристалі цикл $\text{C}^1\text{-C}^2\text{-C}^3\text{-C}^4\text{-C}^{22}\text{-C}^{23}$ знаходиться у конформації *твіст-ванна* (параметри складчастості [147]: $S = 0.78$, $\Theta = 70.6$ *град*, $\Psi = 19.0$ *град*). Відхилення атомів C^{22} і C^{23} від середньоквадратичної площини інших атомів

циклу складають 1.06 \AA та -0.77 \AA , відповідно. Непланарність енонового і арилметиліденового фрагментів (торсійні кути $O^1-C^1-C^2-C^{31} - 38.3(6) \text{ град}$ і $C^2-C^{31}-C^{32}-C^{37} - 23.4(7) \text{ град}$, відповідно), а також скрученість подвійного зв'язку (торсійний кут $C^1-C^2-C^{31}-C^{32} - 169.6(4) \text{ град}$), ймовірно, виникають внаслідок стеричного відштовхування між атомами стероїдного каркасу і замісника (скорочені внутрішньомолекулярні контакти $C^{37} \dots C^3 3.12 \text{ \AA}$ (сума вандерваальсових радіусів [148] 3.42 \AA), $H^{3a} \dots C^{37} 2.80 \text{ \AA}$ (2.87 \AA), $H^{37} \dots C^3 2.57 \text{ \AA}$ (2.87 \AA)).

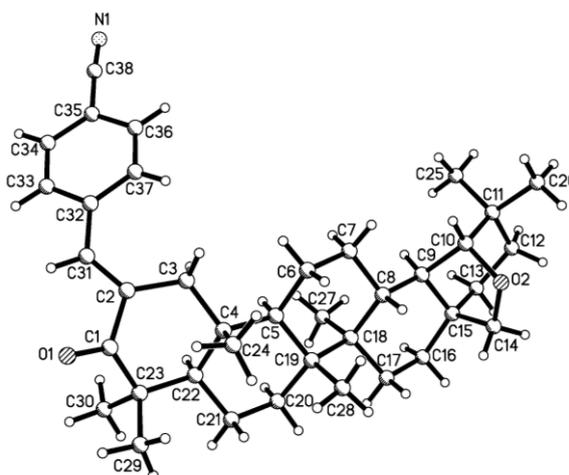


Рисунок 4.3. Молекулярна будова сполуки **30e** за даними РСД

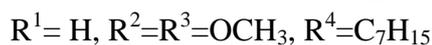
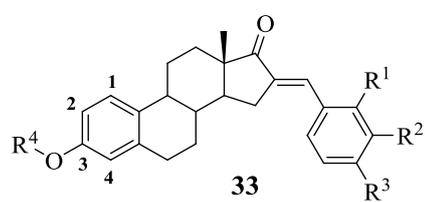
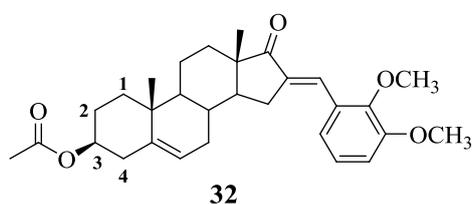
Раніше у роботах [149,150], присвячених вивченню будови *1R,4R(S)*-*цис*-2-арилметиліден-*n*-ментан-3-онів, які можна розглядати у якості модельних сполук, що відтворюють арилметиліденциклогексаноновий фрагмент у сполуках **30**, на підставі даних РСД було показано, що ступінь скрученості енонового та арилметиліденового угруповань залежить від електронної природи термінального замісника. Ці фрагменти непласкі у випадку сполук з сильним електроноакцепторним замісником – нітрогрупою (торсійні кути $\varphi_{\text{енон}} 42.0$, $\varphi_{\text{арил}} 42.4^\circ$). Ступінь їх скрученості і, відповідно, форма циклогексанового кільця, практично не змінюються для структур з більш слабким електроноакцепторним замісником (наприклад, хлором [149]). Термінальні електронодонорні групи викликають помітне сплюснення вказаних угруповань, яке посилюється з підвищенням електронодонорності замісника (OCH_3

$< N(CH_3)_2$) [150]. Ця структурна закономірність відображує ефективну внутрішньо молекулярну взаємодію донорного замісника з електроноакцепторною карбонільною групою.

Отже, спираючись на закономірності, встановлені для 2-арилметиліден-*n*-ментан-3-онів, можна припустити, що у випадку 2-іліденових похідних алобетулону **30**, які містять електронодонорні термінальні замісники, також повинно спостерігатися помітне сплюснення енонового та арилметиліденового фрагментів, що неодмінно позначається на конформації циклу **A**. Втім через більш жорстко організовану просторову структуру лупанового скелету, у порівнянні з ментан-3-оновим, така конформаційна перебудова є ускладненою. Імовірно, з цієї причини, а також через знижену електрофільність карбонільного атома карбону у бензальдегідах із метоксигрупами у спряжених із ним положеннях, синтезувати α,β -ненасичені кетони **30в,к** складніше. Акцепторні ж замісники суттєво не впливають на планарність циклу **A**, про що свідчить зіставлення результатів РСД для сполуки **30е** з літературними даними [145] щодо будови алобетулону **28**. В обох структурах конформація циклу **A** – несиметрична *твіст-ванна*.

4.2 Визначення здатності до закручування 2-іліденових похідних алобетулону

Здатність сполук **30д,є** до індукції спіральної надмолекулярної структури у нематичному розчиннику 5СВ (табл. 4.1) визначали за методикою, описаною у розд. 2.2. З метою порівняння скористалися літературними даними щодо величини $|\beta|$ у такій самій нематичній матриці для 16-іліденових похідних андростанового і естранового рядів **32** і **33**, відповідно [28,29].



Таблиця 4.1

Здатність до закручування $|\beta|$ сполук **30д,є, 32, 33 у нематичному розчиннику **5СВ****

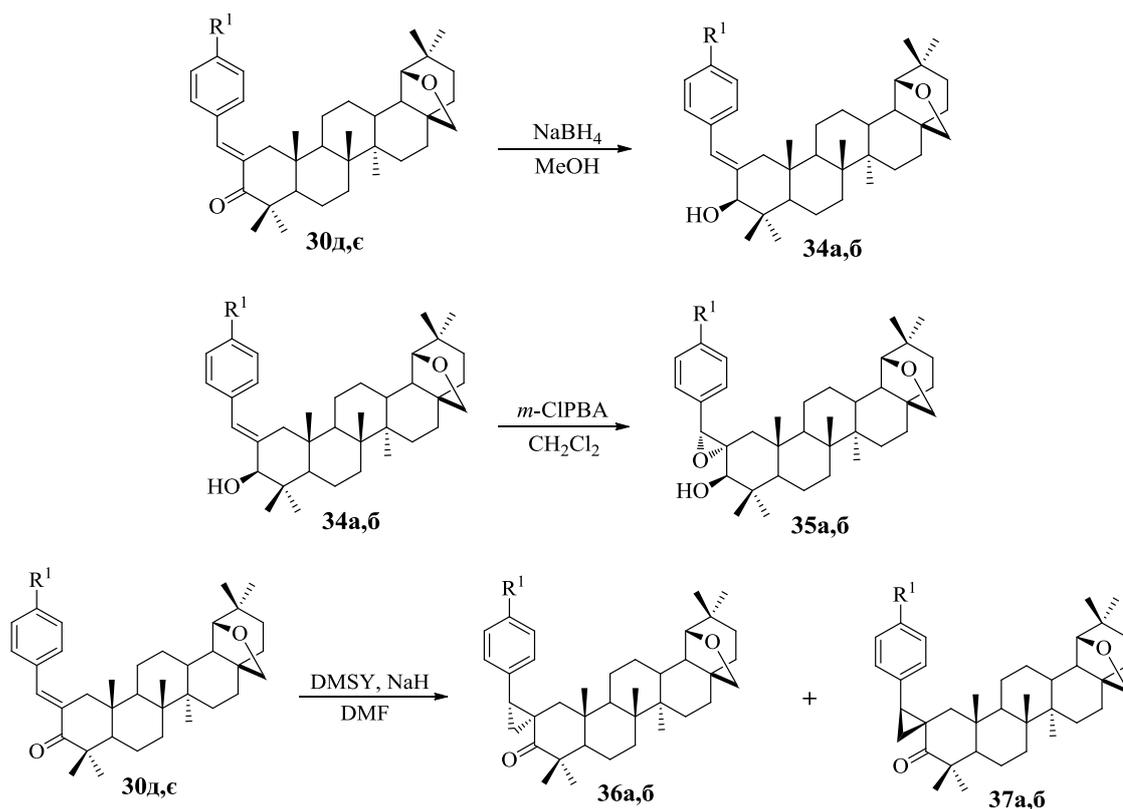
Сполука	30д	30є	32	33
$ \beta $, (мкм ⁻¹ ·мол.част. ⁻¹)	29.7 ± 1.4	10.8 ± 0.53	60.0 ± 1.0	58.3 ± 1.8

З даних табл. 4.1 випливає, що за величиною $|\beta|$ α,β -ненасичені кетони **30** на основі алобетулону суттєво поступаються 16-іліденовим похідним 17-кетостероїдів **32, 33**. Імовірно, у випадку останніх прояву високої здатності до індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури у нематичних розчинниках сприяє специфічне розташування промезогенного іліденового фрагмента відносно стероїдного остова, яке передумовлено стереохімією кільця **D**. При цьому арилметиліденовий замісник виявляється виведеним з площини хіральної молекулярної платформи.

4.3 Модифікація структури 2-іліденових похідних алобетулону

Для підвищення здатності до індукції холестеричної мезофази у нематичних РК і з'ясування зв'язку між просторовою будовою нових похідних алобетуліну, зокрема, конформацією циклу **A** і величиною $|\beta|$, ми здійснили відновлення карбонільної групи у сполуках **30д,є** за допомогою NaBH_4 у спиртовому середовищі, епоксидування *m*-хлоропероксибензойною кислотою та циклопропанування ілідом сульфур у основному середовищі за подвійним зв'язком. [151].

Відновлення та епоксидування ненасичених кетонів **30д,є** відбувається діастереоселективно з утворенням лише одного ізомеру. В той же час, при циклопропануванні одержано суміш (*1R,2R*)-, (*1S,2S*)-ізомерів **36а,б** та **37а,б** у співвідношенні (2:1), яку вдалося розділити за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент DCM). Будову сполук **34-37** доведено за допомогою ІЧ, ЯМР ¹H та ¹³C спектрів та РСД (див. підрозд. 4.6).



30, 34-37 R^1 : **a** $\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}$; **б** $\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-C}_6\text{H}_4\text{-4'-C}_5\text{H}_{11}$

Утворення в реакції відновлення ненасичених кетонів **30d,e** алілових спиртів **34a,b** лише з екваторіально розташованою гідроксигрупою при C^3 атомі пояснюється стеричною перешкодою для атаки гідрид-іону з β -боку лупанового остова, яку становлять аксіально розташовані C^{23} - та C^{25} -метильні групи, в той час як для α -атаки такої перешкоди немає (рис. 4.4).

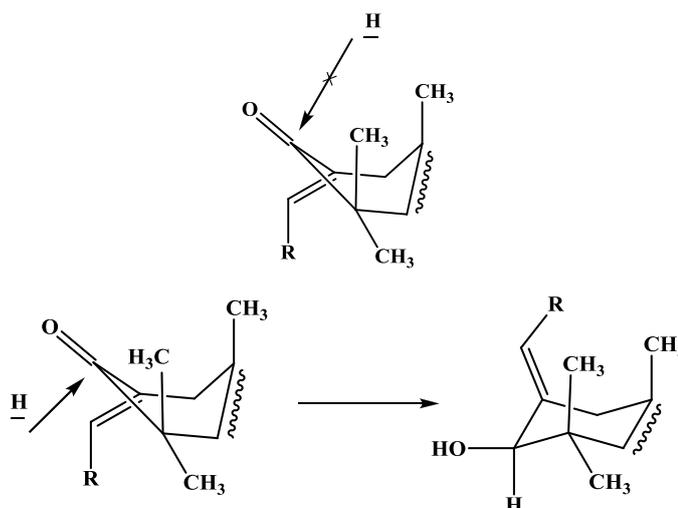


Рисунок 4.4. Імовірний напрям атаки гідрид-іоном карбонільної групи в ненасичених кетонах **30**

Обробка алілових спиртів **34а,б** *m*-хлоропероксибензойною кислотою також приводить лише до α -спірооксиранів **35а,б**. У цьому випадку екваторіальному розташуванню оксиранового циклу сприяє формування шести-членного перехідного комплексу, стабілізованого Н-зв'язками [161], в результаті чого відбувається внутрішня доставка електрофільного атома оксигену до подвійного зв'язку (рис 4.5).

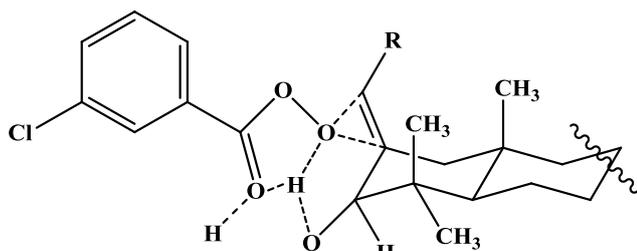


Рисунок 4.5. Структура перехідного комплексу в реакції між спиртами **34** та *m*-CPBA

При циклопропануванні ненасичених кетонів **30д,є** за участю ілідів сульфуру атака за подвійним зв'язком можлива як з α -, так і з β -боку. Втім в останньому випадку підхід іліду є менш сприятливим через аксіальне розташування C^{23} та C^{25} -метильних груп. В свою чергу, для α -атаки немає цих стеричних перешкод, що й приводить до утворення суміші ізомерних циклопропанів **36а,б** та **37а,б** у співвідношенні 2:1 (рис. 4.6).

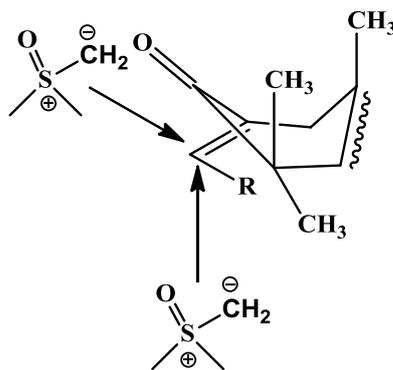


Рисунок 4.6. Імовірні напрями атаки ілідом сульфуру подвійного зв'язку в ненасичених кетонах **30**

4.4 З'ясування взаємозв'язку між просторовою будовою і величиною $|\beta|$ 2-іліденових похідних алобетуліну з частково насиченим динамоїльним фрагментом

Здатність сполук **34-37** до індукції холестеричної надмолекулярної структури у нематичному розчиннику 5СВ (табл. 4.2) визначали за методикою, поданою у підрозд. 2.2. Встановлено, що усі речовини **34-37** виявляють більш високу здатність до закручування (табл. 4.2), ніж їх синтетичні попередники – α,β -ненасичені кетони **30**, а також сполуки-порівняння – 16-іліденові похідні 17-кетостероїдів **32, 33** (див. табл. 4.1). Найбільші значення $|\beta|$ притаманні похідним алобетуліну **34б-37б**, які мають у складі молекули пентилбіфенільний промезогенний фрагмент. Він забезпечує цим речовинам спорідненість до нематичної матриці, отже, й, відповідно, доволі високу розчинність у ній. Виявилось також, що величина $|\beta|$ не залежить від довжини ланцюга спряження у промезогенному фрагменті. У сполуках **30** цей ланцюг найдовший, втім вони виявили незначну здатність до хіральної індукції у нематичній мезофазі. Значення $|\beta|$ суттєво змінюються із зміною просторової будови циклу **A** при переході від ненасичених кетонів **30** (табл. 4.1) до алілових спиртів **34** та спіро-сполук **35-37** (табл. 4.2). З метою з'ясування впливу різних структурних чинників на здатність до закручування у нематичних РК ми зіставили просторову будову сполук **30д, 34а-37а**, спираючись на дані спектрів ЯМР ^1H та РСД.

Таблиця 4.2

Здатність до закручування $|\beta|$ сполук **34-37** у нематичному розчиннику 5СВ

Сполука	30д	34а	35а	36а	37а
$ \beta ,$ ($\text{мкм}^{-1} \cdot \text{мол. част.}^{-1}$)	29.7 ± 1.4	71.4 ± 3.4	84.3 ± 3.7	57.8 ± 2.6	3.4 ± 0.2
Сполука	30є	34б	35б	36б	37б
$ \beta ,$ ($\text{мкм}^{-1} \cdot \text{мол. част.}^{-1}$)	10.8 ± 0.5	144.5 ± 3.1	174.9 ± 3.9	174.3 ± 0.9	122.5 ± 3.0

У ЯМР ^1H спектрах усіх сполук **30д**, **34а-37а** мультиплет протонів арильного кільця спостерігається при 7.02-7.35 м.ч. Метиленові протони тетрагідрофуранового кільця утворюють АВ систему і проявляються при 3.47-3.79, а синглет метинового протону – при 3.35-3.53 м.ч. Мультиплети СН та CH_2 груп лупанового скелета розташовані при 1.08-1.74, синглети семи метильних груп – при 0.74-1.25 м.ч. У спектрах 2-іліденових похідних **30д**, **34а** синглети вінільних протонів спостерігаються при 7.40 та 6.64 м.ч., відповідно. При переході від α,β -ненасиченого кетону **30д** до алілового спирту **34а** відбувається незначний зсув у сильне поле дублету екваторіального протона групи C^1H_2 : у спектрі сполуки **30д** він проявляється при 3.01, а у спектрі **34а** – при 2.93 м.д. Дублет аксіального протона також зсувається в сильне поле і потрапляє під екран сигналів СН, CH_2 та CH_3 груп.

У спектрі алілового спирту **34а** спостерігається сигнал протонів метильної групи у сильному полі з δ 0.66, проте синглет з δ 0.98 м.ч, який присутній у спектрі ненасиченого кетону **30д**, не виявлений. Ймовірно, цей синглет можна віднести до резонансу C^{25}H_3 групи, оскільки вона підпадає під екран електронів вінільного фрагмента у зв'язку із зміною конформації кільця **A** в результаті відновлення карбонільної групи. Наше припущення щодо просторової наближеності цих фрагментів підтверджується даними РСД для монокристалу сполуки **34а** (рис. 4.7(б)). Отже, на хімічний зсув C^{25}H_3 групи суттєво впливає стереохімічне розташування замісників при атомі C^2 і конформація циклу **A**. Ця тенденція сильнопольного зсуву C^{25}H_3 групи чітко простежується у серії сполук **34а-36а**. Причина цього явища полягає у екрануванні π -електронною системою замісника при атомі C^2 у кільці **A** протонів C^{25}H_3 групи. Як зазначено вище, у сполуці **34а** метильна група зближена з вінільним фрагментом. Втім у випадку епоксиду **35а** та циклопропану **36а** ця група екранована π -електронною системою 4'-хлорофенільного замісника (рис. 4.7). Синглети C^{25}H_3 групи у спектрах названих сполук проявляються при 0.29 та 0.56 м.ч., відповідно. Ймовірно, така різниця у хімічних

зсувах пов'язана з різною конформацією циклу **A** у спіро-похідних **35a** і **36a**. У спектрі β -спіро-циклопропану **37a** резонанс протонів $C^{25}H_3$ спостерігається при 0.98 м.ч, можливо, в цьому випадку арил і метильна група віддалені один від одної.

Таким чином, співставлення величини $|\beta|$ для сполук **30д**, **34a-37a** з особливостями їх просторової будови дозволяє відзначити, що чим ближче одна до одної розташовані π -електронна система замісника при атомі C^2 у кільці **A** і $C^{25}H_3$ група, тим більша здатність до закручування.

Просторова структура сполук **30д**, **34a-36a** однозначно доведена РСД їх монокристалів (див. рис 4.7, 4.8).

У кристалі ненасиченого кетону **30д** конформація циклу **A** $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5-C^6$ – *твіст-ванна*. Параметри складчастості і відхилення відповідних атомів від середньоквадратичної площини інших атомів циклу подано у табл. 4.3. Фрагмент $O=C-C=C-Ph$ повинен бути кон'югованим, що веде до його сплюснення. Втім його пласка структура спричиняє суттєве відштовхування між циклом **A** та ароматичним замісником при атомі C^2 , що підтверджується великою кількістю укорочених внутрішньомолекулярних контактів між ними (табл. 4.4). Таке відштовхування зумовлює порушення спряження між двома екзоциклічними подвійними зв'язками, а також між ароматичним кільцем і $C=C$ фрагментом (відповідні торсійні кути $O^1-C^3-C^2-C^{31}$ та $C^2-C^{31}-C^{32}-C^{37}$ наведені у табл. 4.3), закрученням подвійного зв'язку $C=C$ (торсійний кут $C^3-C^2-C^1-C^{32}$) та збільшенням кутів між зв'язками $C^1-C^2-C^{31}$, $C^2-C^{31}-C^{32}$ у порівнянні зі стандартним значенням *120 град*. У цьому випадку $C^{25}H_3$ група взаємодіє з екзоциклічним $C=O$ зв'язком, що можна розглядати як утворення слабого $CN\dots\pi$ внутрішньомолекулярного H -зв'язку ($H\dots C$ 2.53 Å, $CN\dots C$ 120 град). Відомо, що формування взаємодії між двома атомами супроводжується утворенням (3,-1) критичної точки зв'язку (*bond critical point*, ВСР) в розподілі електронної густини відповідно до теорії Бейдера «Атоми в молекулах» [152]. Використання формули Еспіноза [153] дозволяє розрахувати

енергію взаємодії між двома фрагментами молекули $C^{25}-H\dots C^3$, яка дорівнює 2.21 ккал/моль, що відповідає слабкому $CN\dots\pi$ Н-зв'язку.

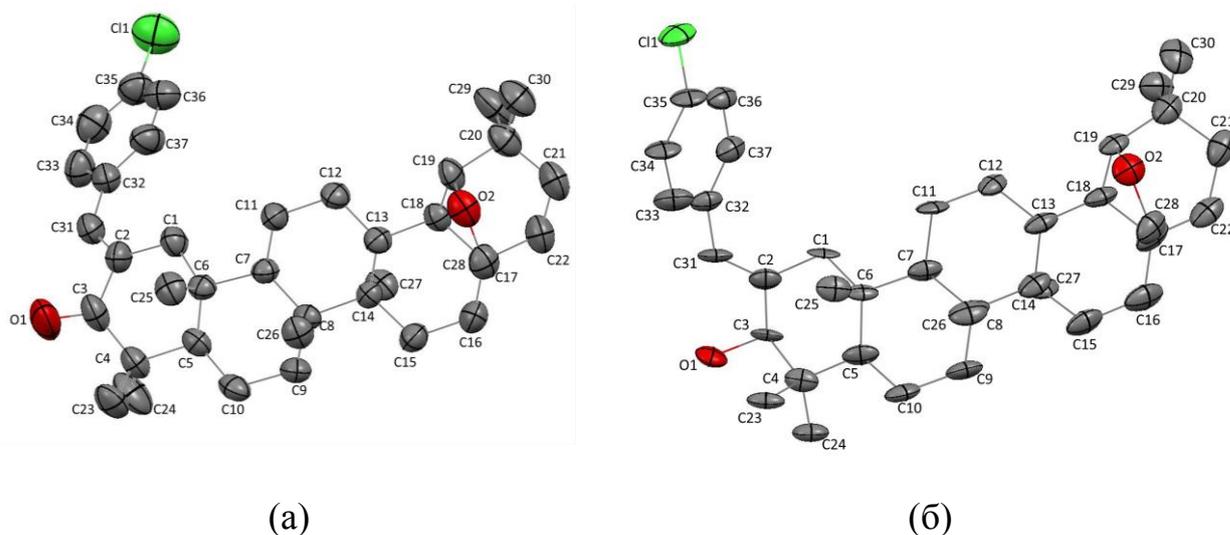


Рисунок 4.7 Молекулярна будова сполук **30д** (а) **34а** (б) за даними РСД
Еліпсоїди теплових коливань наведено з 50 % вірогідністю.

Таблиця 4.3

Окремі геометричні параметри для молекул сполук **30д**, **34а-36а**

	30д	34а	35а	36а
Параметри складчатості				
S	0.80	1.14	1.10	0.81
Θ	70.0	4.3	3.1	33.4
Ψ	18.8	5.9	3.0	4.5
Відхилення атомів від площини циклу A, Å				
C ⁵	-1.08			
C ⁶	-0.80			
C ³		0.69	0.60	
C ⁶		-0.66	-0.69	0.70
Валентні кути, град				
C ¹ -C ² -C ³¹	126.3(4)	124.1(7)	122.4(2)	120.8(3)
C ² -C ³¹ -C ³²	131.0(4)	128.4(7)	123.0(2)	121.3(3)
Торсійні кути, град				
O ¹ -C ³ -C ² -C ³¹	-40.0(6)	8(1)	18.7(2)	37.3(5)
C ³ -C ² -C ³¹ -C ³²	-167.8(4)	179.4(7)	157.9(2)	141.1(3)
C ² -C ³¹ -C ³² -C ³⁷	-19.3(7)	50(1)	59.7(3)	65.7(5)

Таблиця 4.4

**Окремі внутрішньомолекулярні контакти (Å) у молекулах сполук
30д, 34а-36а**

	30д	34а	35а	36а
H ²⁵ ...C ³	2.53	3.36	3.35	2.80
H ²⁵ ...C ²	2.78	2.62	2.63	2.57
H ²⁵ ...C ³¹	4.00	2.92	2.75	2.93
H ²⁵ ...C ³²	5.13	3.32	2.81	3.12
H ²⁵ ...C ³³	6.39	3.62	2.82	3.14
C ²⁴ ...C ¹	3.11	3.77	3.69	3.34
H ^{1a} ...H ³⁷	2.31	2.27	2.42	2.49
H ^{1b} ...H ³⁷	2.23	3.14	3.44	3.53
H ³⁷ ...C ¹	2.59	2.93	3.10	3.22
C ³⁷ ...C ¹	3.16	3.28	3.29	3.35
H ^{1a} ...C ³²	3.28	2.67	2.70	2.62
H ^{1a} ...C ³⁷	2.81	2.56	2.58	2.57

Примітки:

1. Укорочені контакти виділено жирним шрифтом.
2. Сума вандерваальсових радіусів 2.87 Å для С...Н контактів та 2.34 Å для Н...Н контактів.

Відновлення карбонільної групи до гідроксильної приводить до скорочення спряженої системи у сполуці **34а** (рис. 4.7(б)). Це суттєво впливає на конформацію циклу **A**, яка набуває форми *крісла*. До того ж, в наслідок ослаблення спряження між екзоциклічним подвійним зв'язком і ароматичним кільцем, їх π-системи дещо розгортаються одна від одної (торсійний кут C²-C³¹-C³²-C³⁷ у табл. 4.3). Зменшення відштовхування між ароматичним циклом і циклом **A** підтверджується зменшенням кількості скорочених контактів, їх ослабленням (табл. 4.4) і зменшенням укрупнення подвійного зв'язку (торсійний кут C³-C²-C³¹-C³²). Група C²⁵H₃ утворює СН...π зв'язок з sp²-гібридним C² атомом. Така зміна внутрішньомолекулярної взаємодії супроводжується значним збільшенням здатності до закручування сполуки **34а** у нематичному розчиннику 5СВ (див. табл. 4.2).

Утворення спіро-систем у сполуках **35а** та **36а** (рис. 4.8) не приводить до зміни гібридизації атома C². Трьохчленні цикли, такі як циклопропан та

оксиран, хоча формально є насиченими системами, але їх властивості подібні до ненасичених сполук. Атоми карбону у цих системах є псевдо- sp^2 -гібридизованими, незважаючи на утворення чотирьох зв'язків, а не гібридизовані р-орбіталі знаходяться у площині циклу і не беруть участі у взаємодії з ароматичним замісником [164]. Площини розташування атомів C^1, C^2, C^3 та O^3, C^{31}, C^2 є ортогональними (двогранний кут 87 градус). 4'-Хлорфенільний замісник відхиляється від площини C^3, C^2, C^{31} атомів і наближений до C^2-C^{31} зв'язку епоксидного циклу (табл. 4.3) завдяки достатньо вільному обертанню довкола $C^{31}-C^{32}$ зв'язку у сполуці **35a**. Довжина зв'язку C^2-C^{31} ($1.484(3)$ Å) менша за середнє значення для С-С зв'язку (1.510 Å) у циклопропані [154], а довжина O^3-C^{31} та O^3-C^2 зв'язків майже однакова ($1.445(2)$ Å та $1.451(2)$ Å, відповідно). Конформація циклу **A** у спіро-оксирані **35a** *крісло*, тобто така ж сама, як і у аліловому спирті **34a**. В цілому така структура цього фрагмента створює умови для зближення хірального остова і π -електронної системи замісника, що, в свою чергу, сприяє утворенню чисельних контактів між $C^{25}H_3$ групою, як донора протонів, та епоксидом і ароматичним кільцем, як їх акцепторами (див. табл.4.4). Енергія окремих таких взаємодій дуже мала, але за рахунок великої кількості контактів сумарно виявляється помітною. Це сприяє стабілізації взаємної орієнтації промезогенного і хірального фрагментів молекули.

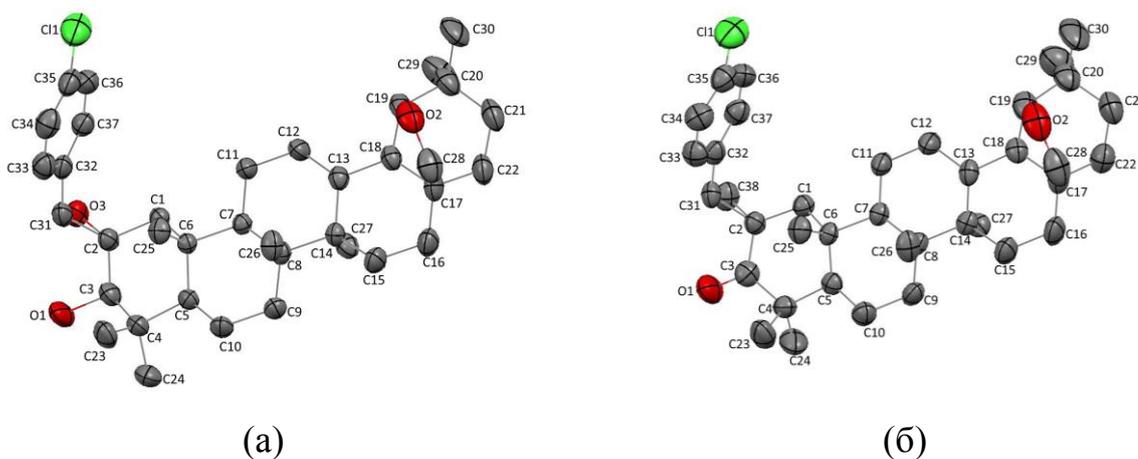


Рисунок 4.8. Молекулярна будова сполук **35a** (а) **36a** (б) за даними РСД.

Еліпсоїди теплових коливань наведено з 50 % вірогідністю.

Заміна оксирану на циклопропан, а гідроксильної групи на карбонільну веде до зміни конформації кільця **A** у сполуці **36a**. Наявність двох сусідніх sp^2 -гібридизованих атомів і відсутність стеричного відштовхування через ортогональну орієнтацію C^1, C^2, C^3 та C^{38}, C^{31}, C^2 площин зумовлює набуття циклом **A** конформації *sofa*. Це сприяє зближенню $C^{25}H_3$ групи з карбонілом. В той же час, заміна кисню на CH_2 фрагмент у трьохчленному циклі спричиняє суттєву різницю у довжині зв'язків. Так, зв'язок C^2-C^{31} помітно подовжується (1.547(5) Å) порівняно з середнім значенням (1.510 Å), а $C^{38}-C^{31}$ зв'язок, навпаки, скорочується (1.471(4) Å). В результаті група $C^{25}H_3$ знов формує $CN\dots\pi$ контакти з π -електронною системою карбонілу і C^2 атомом (табл. 4.4). Здатність до закручування сполуки **36a** зменшується (див. табл. 4.2).

На жаль, монокристал сполуки **37a** одержати не вдалося. З цієї причини для визначення її найбільш стійкої конформації залучено квантово-хімічні розрахунки (рис. 4.9).

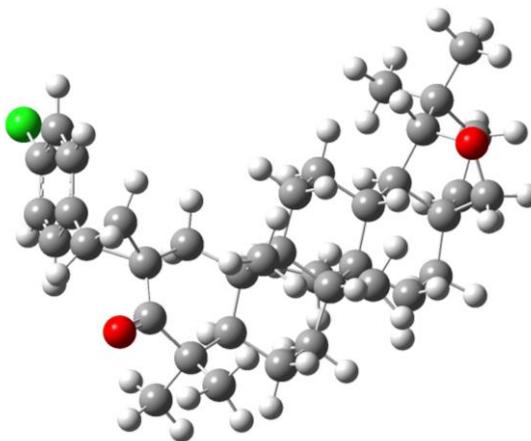


Рисунок 4.9. Молекулярна будова сполуки **37a**, оптимізована за методом *m05-2x/cc-pvdz*

Отже, встановлено, що конформація кільця **A** у мінорному діастереомері **37a** така ж сама, як і у мажорному **36a** – *sofa*. Втім відстань між $C^{25}H_3$ групою і арильним фрагментом помітно збільшена з-за орієнтації 4'-хлорофенільного замісника ($H^{25}\dots C^{31}$ 3.89 Å, $H^{25}\dots C^{32}$ 4.95 Å та $H^{25}\dots C^{33}$ 5.48 Å), а

відстань між H^{25} та C^2 атомами скорочена (2.49 Å) у порівнянні із такою у сполуках **30д**, **34а-36а**. Все це, ймовірно, і спричиняє різке зменшення величини $|\beta|$ сполуки **37а**.

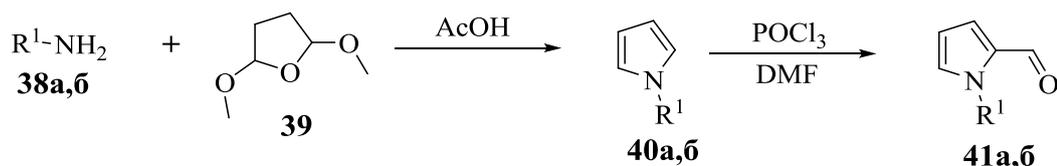
Таким чином, зіставлення особливостей просторової будови 2-іліденових похідних алобетуліну з частково насиченим цинамоїльним фрагментом **30д**, **34а-37а** зі здатністю до індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури у нематичному розчиннику свідчить, що в зазначеному ряду сполук, чим менше відстань між $C^{25}H_3$ групою та π -електронною системою замісника при атомі C^2 у кільці А, тим більше величина $|\beta|$. Просторовій наближеності цих фрагментів сприяє існування циклу А у конформації *крісло*.

4.5 Синтез пірол-2-іл- та піразол-4-ілметиліденпохідних алобетулону

Дані патенту [155] щодо високоефективних ХД до РК композицій на основі 17-кетостероїдів свідчать, що введення до складу таких молекул 16-піразолілметиліденового фрагменту з $N^{1'}$ -метильним та 5(3)-фенільним замісниками у піразольному циклі також сприяє суттєвому збільшенню величини $|\beta|$. У зв'язку з цим ми синтезували 2-(1-арилпірол-2-іл)- та (1-феніл-3-арилпіразол-4-іл)метиліденові похідні алобетулону і провели порівняльну оцінку їх здатності до закручування у нематичному розчиннику 5СВ.

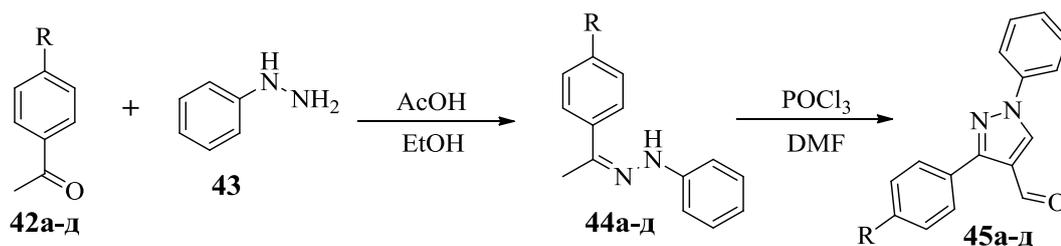
Вибір *N*-арилзаміщених гетероциклічних альдегідів з ряду піролу і піразолу, як карбонільних компонентів у кротоновій конденсації з алобетулоном, обумовлений тим, що вони мають розвинуту π -електронну систему, а вісі арильних замісників, на відміну, наприклад, від пентилбифенільного радикалу – найбільш поширеного промезогенного фрагмента у структурі ХД – розташовані під кутом один до одного.

Пірол-2-карбальдегіди **41а,б** синтезовано відповідно до відомої методики [156,157] за наступною схемою:



38-41: **a** $\text{R}^1 = 4\text{-(4'-CNC}_6\text{H}_4\text{)-C}_6\text{H}_4$, **б** $2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$

Піразол-4-карбальдегиди **45а-д** одержано формілюванням гідразонів **44а-д** в умовах реакції Вільсмейєра-Хаака [158].



42, 44, 45 a $\text{R} = \text{Br}$, **б** CH_3 , **в** OCH_3 , **г** Ph , **д** OPh

Склад і будову вперше синтезованих сполук **40а** та **41а** підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ і ЯМР ^1H спектрами.

В ІЧ спектрі альдегіду **41а** смуги поглинання, характерні для валентних коливань CN та C=O груп, розташовані в області 2224 та 1643 cm^{-1} , відповідно. В ЯМР ^1H спектрі цієї сполуки присутні сигнали усіх протонвмісних груп, з яких найбільш характеристичним є синглет формільного протона з δ 9.54 м.ч. Фізико-хімічні характеристики альдегідів **45а-д** відповідають наведеним у літературних джерелах [158]. Будову сполуки **45д** підтверджено результатами РСД його монокристалу (рис.4.10). Формільний і фенільний замісники в молекулі **45д** майже копланарні площині піразольного циклу (торсійні кути $\text{C}^1\text{C}^2\text{C}^{16}\text{O}^2$ $-0.5(5)^\circ$, $\text{C}^1\text{N}^2\text{C}^{17}\text{C}^{22}$ $3.6(5)^\circ$). Ароматичний цикл $\text{C}^4 \dots \text{C}^9$ замісника при атомі C^3 розупорядкований за двома положеннями (**A** та **B**) з рівноймовірною заселеністю внаслідок обертання довкола зв'язку C^3C^4 і розгорнутий відносно площини гетероциклу в обох конформерах (торсійний кут $\text{C}^5\text{C}^4\text{C}^3\text{C}^2$ $33.6(6)$ град у конформері **A** і $-21.3(6)$ град у конформері **B**). Можна припустити, що некопланарність циклів є наслідком стеричного відштовхування між віцинально розташованими замісниками

(скорочені внутрішньомолекулярні контакти $C^5 \dots C^{16}$ 3.36 Å для **A**, 3.27 Å для **B** (сума ван-дер-Ваальсових радіусів [159] 3.42 Å), $H^5 \dots C^{16}$ 2.84 Å **A** 2.70 Å **B** (2.87 Å), $H^5 \dots H^{16}$ 2.21 Å **A** 2.01 Å **B** (2.34 Å), $H^{16} \dots C^5$ 2.80 Å **A** 2.67 Å **B** (2.87 Å)).

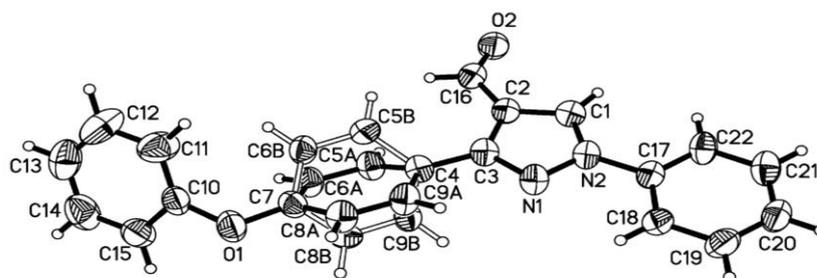
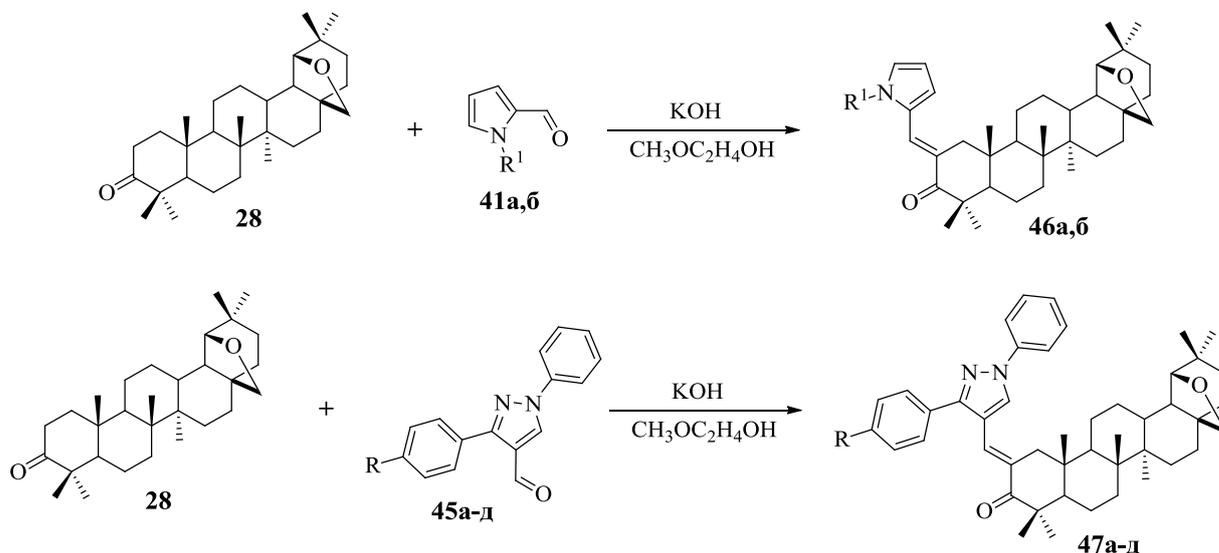


Рисунок 4.10. Молекулярна будова сполуки **45д** за даними РСД. Еліпсоїди теплових коливань атомів наведено з 30 % вірогідністю.

Кип'ятіння еквімольних кількостей алобетулону **28** з альдегідами **41а,б**, **45а-д** у спиртовому середовищі у присутності КОН протягом 6-8 год завершується утворенням α,β -ненасичених кетонів **46а,б**, **47а-д** з виходами 80-85 %.



41, 46: **a** $R^1 = 4-(4'-CNC_6H_4)-C_6H_4$, **б** $2,6-Me_2C_6H_3$; **45, 47** **a** $R = Br$, **б** CH_3 , **в** OCH_3 , **г** Ph , **д** OPh

Будову і склад α,β -ненасичених кетонів **46а,б**, **47а-д** підтверджено даними ІЧ і ЯМР 1H спектрів, елементного аналізу, а також методом РСА

кристалу сполуки **47в**. У ІЧ спектрах речовин **46а,б**, **47а-д** в області 2969-2859 cm^{-1} присутні характеристичні смуги поглинання, які відповідають коливанням метильних та метиленових груп лупанового скелету, а при 1140 cm^{-1} – етерного фрагмента тетрагідрофуранового кільця. Зсув максимуму смуги поглинання валентних коливань групи С=О від 1701 в область менших значень хвильових чисел 1676-1670 cm^{-1} при переході від алобетулону **28** до ненасичених кетонів **46**, **47** є типовим для 2-іліденових похідних [160].

У спектрах ЯМР ^1H ненасичених кетонів **46,47** присутні мультиплети протонів ароматичних кілець, сигнали пірольних 6.57-6.84 або піразольного 8.03-8.05 м.ч протонів. Синглет вільного протона спостерігається при 7.28-7.71 м.ч і часто перекритий сигналами арильних замісників. Тетрагідрофурановий цикл представлений дублетами протонів групи CH_2 (АВ система) з δ 3.45–3.78 і синглетом групи СН при 3.53–3.57 м.ч. Мультиплети метинових і метиленових протонів лупанового скелету розташовані при 1.01-1.74, а синглети семи метильних груп – в інтервалі 0.78-1.17 м.ч.

Однозначно просторову будову ненасичених кетонів **46,47** доведено на прикладі РСД монокристалу сполуки **47в** (рис. 4.11).

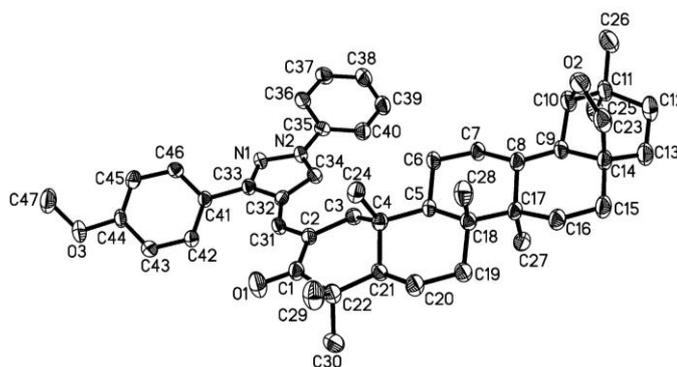


Рисунок 4.11. Молекулярна будова сполуки **47в** за даними РСД. Еліпсоїди теплових коливань атомів наведено з 30 % вірогідністю.

Цикл А ($\text{C}^1\text{C}^2\text{C}^3\text{C}^4\text{C}^{20(21)}\text{C}^{21(22)}$) у молекулі іліденової похідної **47в** має конформацію *перекрученої софи* (параметри складчатості і відхилення ато-

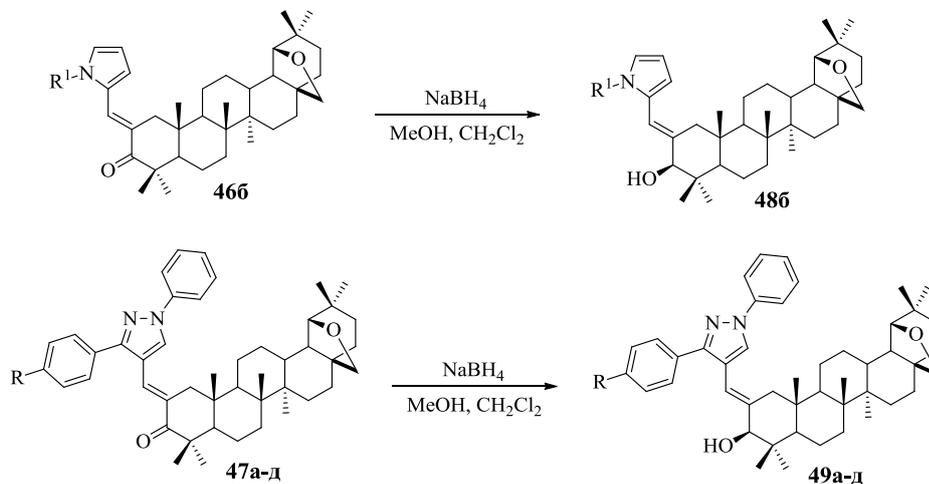
мів C^3 , C^4 від середньоквадратичної площини інших атомів циклу наведено у табл. 4.3). Між піразольним циклом і фрагментом $C^{31}C^2C^1O^1$, існує спряження, що веде до сплюснення іліденового фрагмента молекули (торсійні кути $O^1C^1C^2C^{31}$, $C^3C^2C^{31}C^{32}$ і $C^2C^{31}C^{32}C^{34}$, табл.4.4), незважаючи на помітне стеричне відштовхування між атомами піразольного циклу і циклу **A**. Фенільний і 4-метоксифенільний замісники розгорнуті відносно площини піразольного кільця, що, ймовірно, є наслідком стеричної напруги. Відповідні укорочені внутрішньомолекулярні контакти наведені у табл. 4.3.

Таблиця 4.4

Деякі геометричні параметри для молекул **47в**, **49в**

Параметр	47в	Параметр	49в
Параметри складчатості			
S	0.76	S	1.12
Θ	46.6	Θ	2.0
Ψ	11.8	Ψ	24.5
Відхилення атомів від площини циклу A , Å			
C^3	-0.17	C^1	-0.64
C^4	-0.82	C^4	0.68
Торсійні кути, град			
$O^1C^1C^2C^{31}$	-10.1(7)	$O^1C^1C^2C^{31}$	0.2(6)
$C^3C^2C^{31}C^{32}$	3.1(7)	$C^3C^2C^{31}C^{32}$	-0.7(8)
$C^2C^{31}C^{32}C^{34}$	3.2(8)	$C^2C^{31}C^{32}C^{34}$	-34.3(9)
$C^{34}N^2C^{35}C^{40}$	22.5(7)	$C^{34}N^2C^{35}C^{40}$	32.6(7)
$C^{32}C^{33}C^{41}C^{42}$	-40.3(7)	$C^{32}C^{33}C^{41}C^{42}$	-37.8(8)
Укорочені контакти, Å			
$C^{34} \dots C^3$	3.15	$C^{34} \dots C^3$	3.39
$H^{34} \dots C^3$	2.65	$H^{3a} \dots C^{34}$	2.67
$H^{3a} \dots C^{34}$	2.67	$H^{3a} \dots H^{34}$	2.23
$H^{34} \dots H^{3a}$	2.12	$H^{40} \dots C^{34}$	2.83
$H^{40} \dots C^{34}$	2.70	$H^{34} \dots C^{40}$	–
$H^{34} \dots C^{40}$	2.84	$H^{36} \dots N^1$	2.54
$H^{36} \dots N^1$	2.55	$H^{34} \dots H^{40}$	–
$C^{42} \dots C^{31}$	3.31	$C^{42} \dots C^{31}$	3.16
$H^{31} \dots C^{42}$	2.67	$H^{31} \dots C^{42}$	2.73
$H^{31} \dots H^{42}$	2.21	$H^{31} \dots H^{42}$	–
$H^{46} \dots N^1$	2.61	$H^{46} \dots N^1$	2.63
		$H^{42} \dots C^{31}$	2.73
		$H^{3a} \dots C^{32}$	–
		$H^{3a} \dots C^{33}$	–
		$C^3 \dots C^{41}$	–
		$C^3 \dots C^{46}$	–
		$H^{3a} \dots C^{41}$	–

2-Іліденові похідні алобетуліну **48б**, **49а-д** одержано відновленням відповідних ненасичених кетонів **46б**, **47а-д** за допомогою NaBH_4 у суміші MeOH-DCM 1:1.



46, 48 б $\text{R}^1 = 2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$ **47, 49 а** $\text{R} = \text{Br}$, **б** CH_3 , **в** OCH_3 , **г** Ph , **д** OPh

В ІЧ спектрах сполук **48б**, **49а-д** смуга поглинання карбонільної групи відсутня, і реєструється розширена смуга, яка відповідає коливанням асоційованої групи OH в області $3360\text{-}3467\text{ cm}^{-1}$.

Спектри ЯМР ^1H похідних алобетуліну **48б**, **49а-д** відрізняються від спектрів описаних вище α,β -ненасичених кетонів **46а,б**, **47а-д** наявністю синглету протона, який розташовано при атомі C^3 лупанового остова, з δ $3.82\text{-}3.88$ м.ч.

Однозначно будову алілових спиртів **49а-д** доведено РСД монокристалу **49в** (рис. 4.12). Відновлення екзоциклічного подвійного зв'язку $\text{C}=\text{O}$ приводить до суттєвої зміни конформації циклу **A** (у порівнянні зі сполукою **49в**), який приймає форму *крісла* (параметри складчатості і відхилення атомів C^1 , C^4 від середньоквадратичної площини інших атомів циклу наведено у табл. 4.4). Можна припустити, що зменшення довжини спряженого ланцюга приводить до порушення копланарності піразольного циклу і екзоциклічного подвійного зв'язку $\text{C}^2\text{-C}^{31}$, чому сприяє стеричне відштовхування між атомами піразольного та циклогексанового кілець. Так само, як і в молекулі

сполуки **47в** у аліловому спирті **49в** фенільний та 4-метоксифенільний замісники помітно виходять з площини піразольного циклу, що, ймовірно, є наслідком стеричного напруження (відповідні скорочені внутрішньомолекулярні контакти наведено у табл. 4.4).

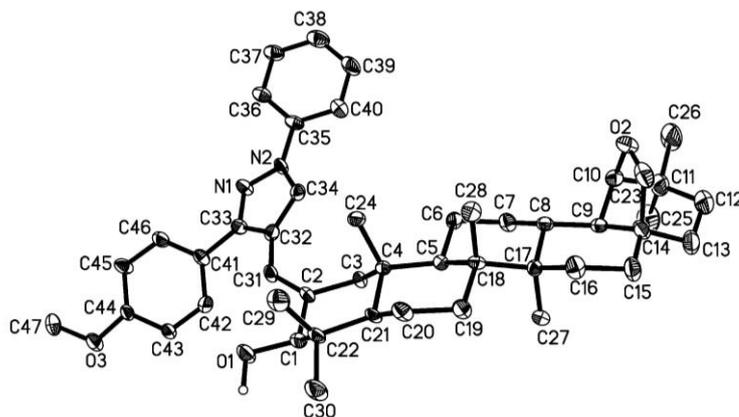


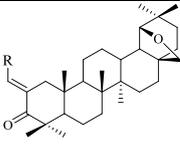
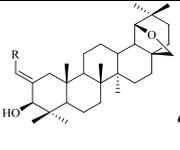
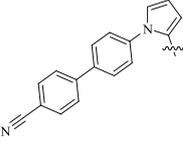
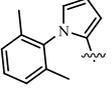
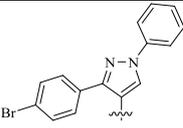
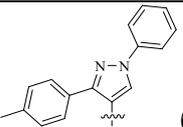
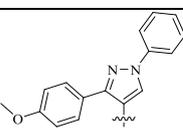
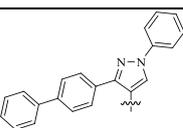
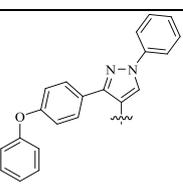
Рисунок 4.12. Молекулярна будова сполуки **49в** за даними РСД. Еліпсоїди теплових коливань атомів наведено з 30 % вірогідністю

Дані щодо здатності до закручування $|\beta|$ сполук **46а,б**, **47а-д**, **49а-д** у нематичному розчиннику 5СВ наведено у табл. 4.5. Найбільша величина $|\beta|$ спостерігається в ряду 2-іліденових похідних алобетулону **46**, **47**. Виключенням є сполука **46б**, яка має найменший ланцюг спряження. Значення $|\beta|$ для речовин **46а**, **47а-д** суттєво перевищують величину для описаних нами вище (*E*)-2-[(4'-хлорофеніл)метиліден]- та (*E*)-2-[(4'-пентил-1,1'-біфеніл)метиліден]алобетулону **30д,є**, відповідно (див. табл. 4.1), а також для (16*E*)-16-піразолілметиліден-17-оксостероїдів андростанового і естранового рядів, описаних у патенті [155]. Таким чином, зростання величини $|\beta|$ можна, певною мірою, пов'язати зі збільшенням π -системи промезогенного фрагмента. Продукти відновлення **49а-д** за здатністю індукувати гелікоїдальну надмолекулярну структуру у 5СВ поступаються як ненасиченим кетонам **47а-д**, так і аліловим спиртам **34д,є** (див. табл. 4.2). Імовірно, у першому випадку, це обумовлено порушенням спряження промезогенного 2-іліденового фрагмента з карбонільною групою і зміною конформації *перекручена софа* циклу **A** у

сполуках **47а-д** на конформацію *крісло* у похідних алобетуліну **49**, що підтверджується результатами РСД. Різницю у здатності до закручування гідроксипохідних **49** та **34**, яким притаманна однакова конформація кільця **A**, можливо, слід зв'язати з формою молекул **49**, не вигідної для ефективної індукції холестеричної мезофази.

Таблиця 4.5

Здатність до закручування $|\beta|$, $\text{мкм}^{-1} \cdot \text{мол. част.}^{-1} / \text{мкм}^{-1} \cdot \text{мас. част.}^{-1}$,
сполук **46а,б, 47а-д, 49а-д** у нематичному розчиннику **5СВ**

R	 46, 47	 49
 а (46)	$89.7 \pm 2.5 /$ 32.4 ± 1.7	—
 б (46)	$6.8 \pm 1.1 /$ 2.7 ± 0.7	—
 а (47, 49)	$108.7 \pm 4.3 /$ 36.4 ± 1.4	$51.9 \pm 1.6 /$ 17.2 ± 0.6
 б (47, 49)	$129.9 \pm 2.8 /$ 47.5 ± 8.3	$52.7 \pm 2.1 /$ 19.4 ± 1.3
 в (47, 49)	$145.0 \pm 1.3 /$ 52.0 ± 0.3	$63.8 \pm 0.3 /$ 22.7 ± 0.1
 г (47, 49)	$158.6 \pm 8.7 /$ 53.3 ± 2.9	$61.7 \pm 1.3 /$ 20.7 ± 0.7
 д (47, 49)	$106.4 \pm 2.4 /$ 34.6 ± 1.6	$49.2 \pm 2.0 /$ 16.4 ± 0.8

4.6 Зв'язок між формою молекул і здатності до закручування похідних алобетулону

Для з'ясування відмінностей у здатності до індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури у нематичному розчиннику 5СВ між двома рядами кетонів **30** та **47** і алілових спиртів **34** та **49**, а також оксираном **36**, циклопропаном **37**, ми скористалися методологією оцінки рівноважної геометрії молекул, описаною у підрозд. 2.2 для арил(ароїл)похідних 1,4:3,6-діангідрогекситолів. Результати розрахунків подано на рис. 4.13.

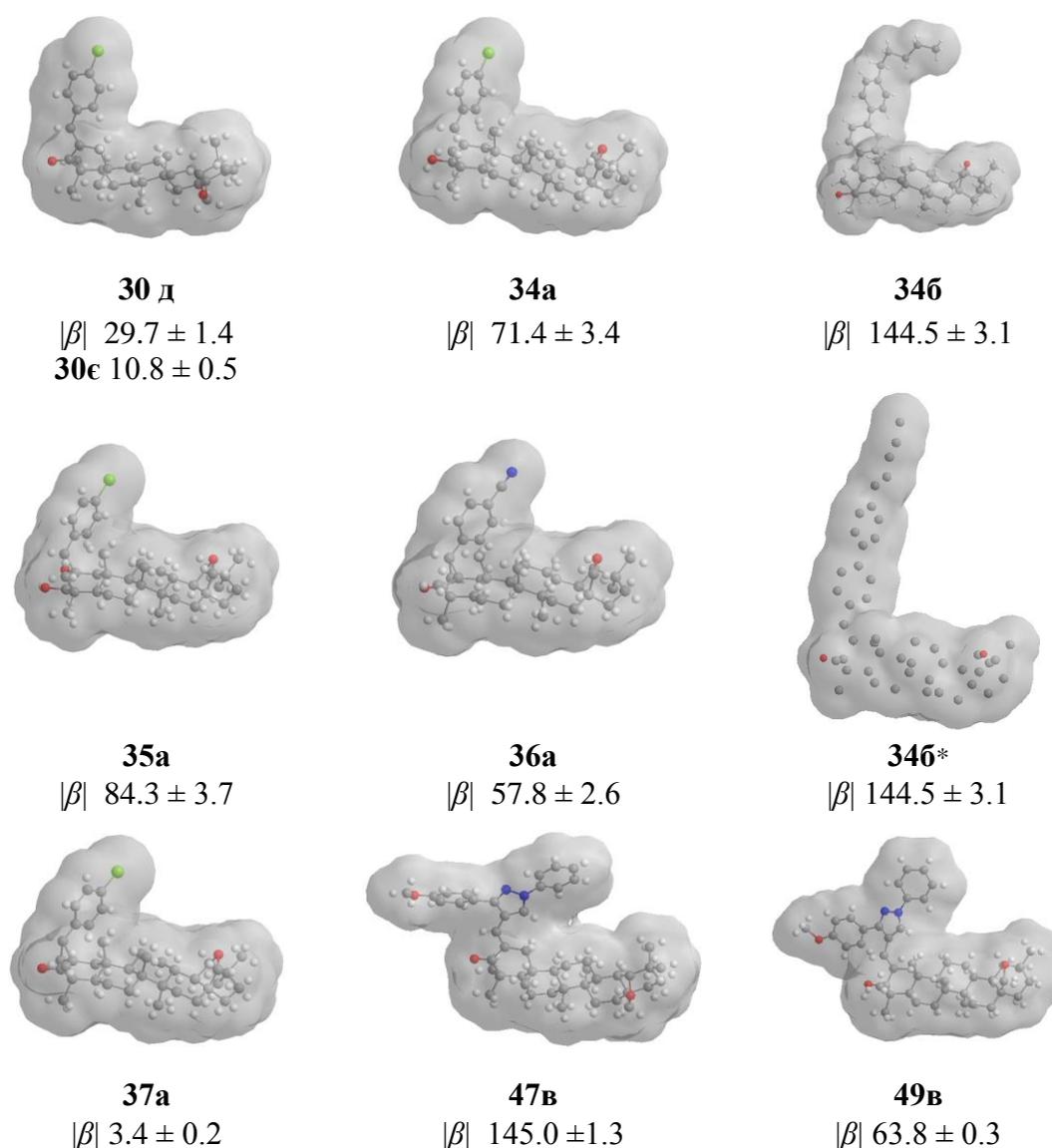


Рисунок 4.13. Форма молекул ХД похідних лупанового ряду

* - витягнена конформація термінального алкілу у структурі ХД **34б**, ймовірно, переважно існуюча у нематичних і смектичних рідких кристалах. Структури, окрім поміченої *, одержані у результаті РСД. Усі значення $|\beta|$, подані у мкм⁻¹·мол.част.⁻¹ і виміряні у нематіку 5СВ.

Проведений аналіз свідчить, що сполуки, які виявили найбільшу здатність до закручування, мають форму молекул подібну до «пропелера» (**34б** і **47в**). Подовження «лопаті пропелера» приводить до збільшення здатності до закручування, що чітко простежується для пар ХД **34а** і **34б**, **36а** і **36б**, **37а** і **37б**, які відрізняються лише замісниками у промезогенному фрагменті. Імовірно, більшому закручуванню мезофази сприяє не просто подовження «лопаті пропелера», а й подібність між розмірами «лопаті» і молекули нематичного розчинника, у даному випадку 4,4'-пентилціанобіфенілу. Це відбувається через більше використання форми ХД при подібності довжини «лопаті» ХД довжині молекули нематичного розчинника [115-117]. Вплив молекулярної форми на здатність до закручування ХД в нематичній мезофазі спрощено показано на рис. 4.14, 4.15, 4.16. Очевидно, що найбільше збурення нематичної мезофази, яка до введення ХД є фазою з приблизно паралельним розташуванням довгих осей молекул, викликає ХД із частинами, близькими за розмірами до найбільшої довжини молекули нематика, і кут між цими частинами має бути дос-

татньо великим, щоб у ньому могла «розміститися» хоча б одна молекула нематичного розчинника. Це збурення є тривимірним і викликає утворення об'ємної спіралі. Оскільки хіральної добавки мають певну асиметрію, ця асиметрія передається в оточуючий ХД простір [162].

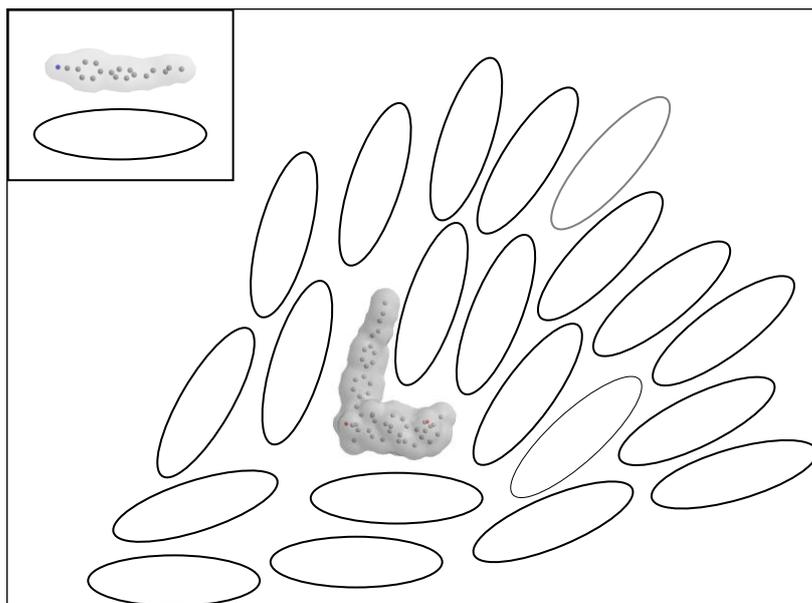


Рисунок 4.14. Ефективне закручування нематика довкола введеної ХД: «лопаті пропелера» домірні довжині молекул нематика (ХД **34б**, $|\beta|$ 144.5 мкм⁻¹·мол.част.⁻¹).

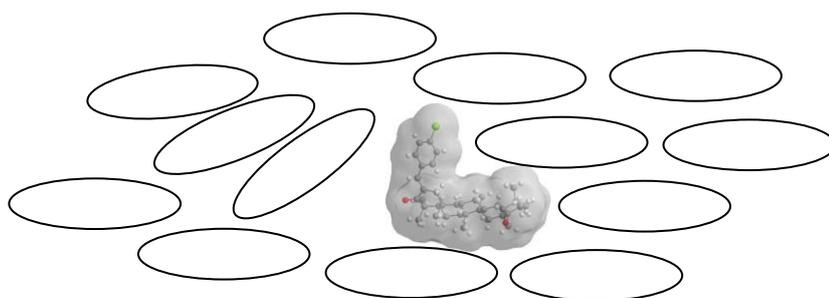
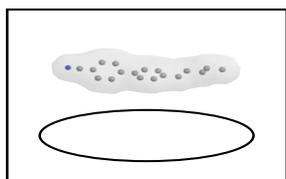


Рисунок 4.15. Слабке закручування нематика довкола введеної ХД: «лопаті пропелера» замалі порівняно із довжиною молекули нематика (ХД **30д**, $|\beta|$ 29.7 мкм⁻¹·мол.част.⁻¹)

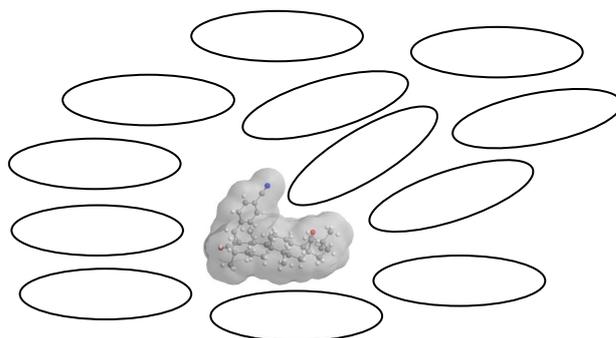
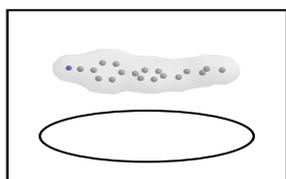


Рисунок 4.16. Помірне закручування нематика довкола введеної ХД: малий кут між «лопатями пропелера» (ХД **36а**, $|\beta|$ 57.8 мкм⁻¹·мол.част.⁻¹)

Як додатковий чинник, що сприяє збільшенню величини β , ймовірно, можна розглядати наявність у певному положенні остова гідроксильної групи, на кшталт алілового гідроксилу у ХД **34a** або **35a**. Це уможливорює утворення Н-зв'язаних міжмолекулярних димерів, які за формою є подвійними «пропелерами» (рис. 4.17).

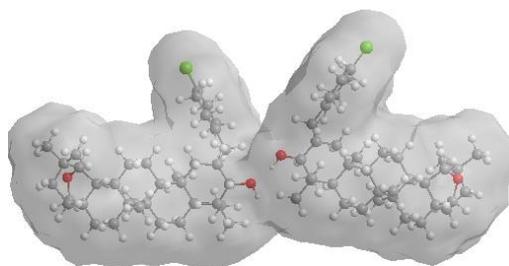


Рисунок 4.17. Форма міжмолекулярного димеру ХД **34a**

Подвійна кількість протонів в бензольних кільцях є результатом того, що вказані положення є однаково ймовірними.

У випадку присутності об'ємного замісника при атомі C^2 , наприклад, як у сполучі **49в**, то навіть при утворенні такого димеру, його форма буде менш подібною до «пропелерної» (рис. 4.18).

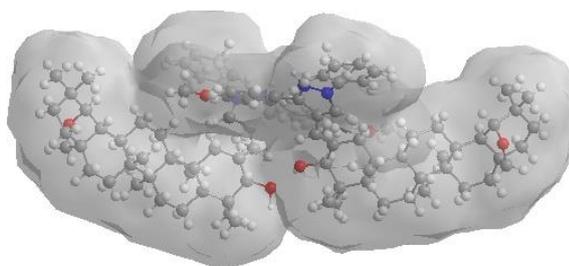


Рисунок 4.18. Форма міжмолекулярного димеру ХД **49в**

В цілому, зазначені вище структурні критерії щодо наявності достатньо протяжного π -електронного фрагмента у сполученні з високим ступенем хіральності і певною анізотрією молекули, сприяють збільшенню здатності до закручування ХД, узгоджуються з такими ж встановленими раніше для ряду похідних монотерпеноїдів, зокрема арилметиліденментонів [115-117].

Кількісно зв'язок здатності до закручування з молекулярною формою демонструє вже згадана у розд. 2 модель Нордіо-Ферраріні [115-117]. Вона дає можливість прогнозувати величину здатності до закручування ХД через аналіз міжмолекулярних взаємодій молекул ХД і нематичного розчинника, тобто як взаємодію форми молекулярної поверхні і орієнтаційного впорядкування молекул розчинника. Також ця модель враховує вплив молекулярної поляризованості, який, в даному випадку, при наявності гетероатомів, має бути помітним. Однак ця модель є інтегральною і на її підґрунті неможливо визначити, які елементи молекулярної структури вносять найбільший внесок у величину здатності до закручування.

4.7 Визначення здатності до селективного відбиття світла нових хіральных добавок на основі алобетуліну

Високі значення $|\beta|$, які продемонстрували сполуки **346**, **356**, **366** у нематичному розчиннику 5CB (див. табл. 4.2), дозволяють припустити можливість їх практичного застосування. Проте, окрім здатності до закручування, існує ще декілька специфічних фізико-хімічних показників, визначивши які, можна дійти до висновку щодо практичної придатності досліджуваних ХД. До них належать λ_{max} селективного відбиття світла РК композиціями, виготовленими із застосуванням зазначених сполук, їх фазова стабільність та фотостабільність.

Для визначення здатності до селективного відбиття світла використовували суміші, складовими яких є запропоновані ХД та комерційно доступні нематичні розчинники C7, CL037, CL038 та LCM-1847, які характеризуються максимально низькими вихідними управляючими пороговими напругами та широкотемпературною мезофазою, від <-10 °C до $>+60$ °C.

Як впливає з даних табл. 4.2, 2E-(4'-пентил-1,1'-біфеніл)метиліден-алобетулін **346**, (2R,3R)-3-[4'-пентил-1,1'-біфеніл]-2,2'-спірооксианоалобе-

тулін **356** та (1*R*,2*R*)-1-[4'-пентил-1,1'-біфеніл]-2,2'-спіроциклопропілалобетулон **366** мають більшу здатність до закручування порівняно з іліденовими похідними андростанового **32** та естранового **33** рядів. При використанні цих хіральных добавок одержано РК суміші, здатні селективно відбивати світло при більш низьких концентраціях (3-5 % за масою) [163], ніж у випадку зазначених стероїдних аналогів (9-10 % за масою) [155].

У робочому діапазоні температур (20-100 °С) сполуки **346**, **356**, **366** не проявляють власних мезогенних властивостей і знаходяться у кристалічному стані.

Отже, нові ХД у суміші з комерційними нематиками показують селективне відбиття світла від синього до червоного кольору (табл. 4.6, рис. 4.19-4.23), а також характеризуються високою розчинністю в нематиках, фазовою стабільністю самих сумішей, що засвідчує їх придатність для практичного застосування у РК композиціях з селективним відбиттям світла у видимому діапазоні.

Таблиця 4.6

Фізико-хімічні характеристики хіральних нематичних сумішей з використанням ХД 32-36

ХД	Здатність до закручування ХД ¹⁾ , β ($\text{мкм}^{-1} \cdot \text{мас. част.}^{-1}$) (при $T_{\text{кімн.}}$)	Концентрація ХД, С (% мас.)	Температура переходу холестерик – ізотропна рідина, $T_{\text{ізо}}$ ($^{\circ}\text{C}$)	Максимум довжини хвилі селективного відбиття світла, λ_{max} (нм) / колір (при $T_{\text{кімн.}}$)	Температурний градієнт λ_{max} , $d\lambda_{\text{max}}/dT$ (нм K^{-1})
Нематик РК-1289					
32	31.5	9.7	47	482 / зелено-синій (блакитний)	1.0
33	-28.4	10.3	50	520 / зелений	0.7
36с	-63.5 ± 2.0	4.1	61.5	575 / жовтий	1.4
Нематик CL037					
34с	$ 51.4 \pm 4.0$	6.1	58.5	505 / зелений	2.3
35с	$ 48.8 \pm 4.0$	5.3	57	580 / жовтий	2.7
		7.6	53	460 / синій	2.3
36с	-68.2 ± 4.0	3.5	69	622 / червоний	2.2
Нематик CL038					
35с	$ 57.9 \pm 2.0$	4.9	62.5	540 / зелений	2.4
		6.4	56	440 / синій	1.6
36с	-60.0 ± 4.0	4.7	69	475 / синій	1.3
Нематик LCM-1847					
35с	$ 51.6 \pm 2.0$	6.4	86	460 / синій	1.1
		7.6	80	420 / фіолетовий	1.2
36с	-71.7 ± 4.0	3.3	94	622 / червоний	1.5
Нематик С7					
36с	-62.5 ± 2.0	5.1	59	514 / зелений	0.3

¹⁾ Значення здатності до закручування наведено за модулем у випадках, коли знак закручування не було визначено.

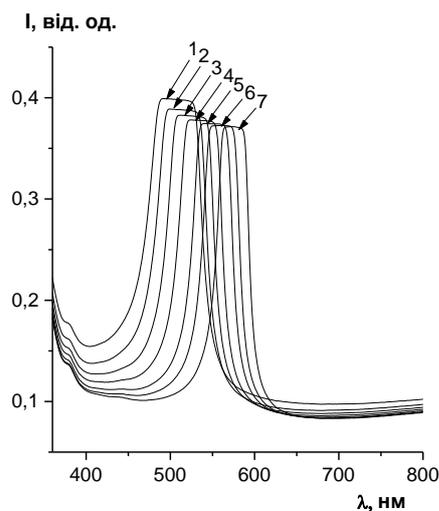


Рисунок 4.19. Спектри селективного відбиття світла у зеленій області хіральньо-нематичної суміші, що складається з нематичного CL037 та 6.1 мас. % сполуки **346** при температурах у мезоморфному інтервалі (1 – 22 °C; 2 – 28.5 °C; 3 – 35.5 °C; 4 – 41.5 °C; 5 – 47.5 °C; 6 – 51.5 °C; 7 – 54.5 °C).

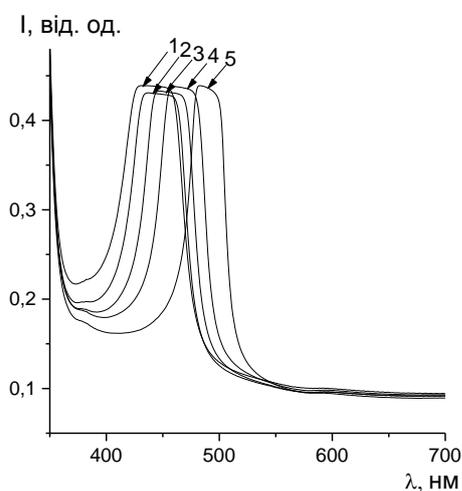


Рисунок 4.20. Спектри селективного відбиття світла у синьому діапазоні хіральньо-нематичної суміші, що складається з нематичного CL038 та 6.4 мас. % **356** при температурах у мезоморфному інтервалі (1 – 19.5 °C; 2 – 27 °C; 3 – 35.5 °C; 4 – 42 °C; 5 – 50.5 °C).

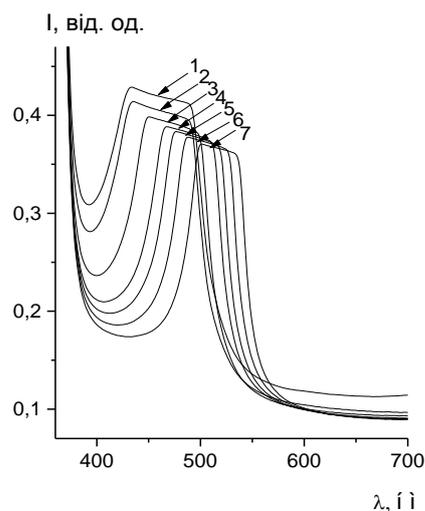


Рисунок 4.21. Спектри селективного відбиття світла у синьому діапазоні хірально-нематичної суміші, що складається з нематичного LCM-1847 та 6.4 мас. % **356** при температурах у мезоморфному інтервалі (1 – 27.5 °C; 2 – 37 °C; 3 – 53.5 °C; 4 – 58.5 °C; 5 – 63.5 °C; 6 – 68.5 °C; 7 – 74 °C).

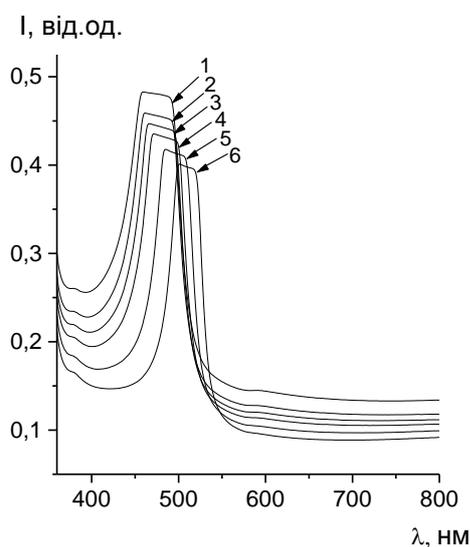


Рисунок 4.22. Спектри селективного відбиття світла у синій області хірально-нематичної суміші, що складається з нематичного CL038 та 4.7 мас. % **366** при температурах у мезоморфному інтервалі (1 - 25 °C; 2 – 30.5 °C; 3 – 37 °C; 4 – 42.5 °C; 5 – 53.5 °C; 6 – 61.5 °C).

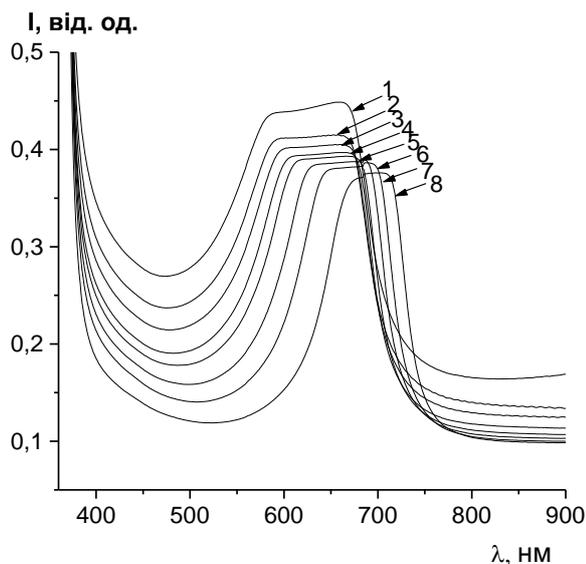


Рисунок 4.23. Спектри селективного відбиття світла у червоному діапазоні хіральної-нематичної суміші, що складається з нематичного LCM-1847 та 3.3 мас. % сполуки **366** при температурах у мезоморфному інтервалі (1 – 19.5 °C; 2 – 26 °C; 3 – 36 °C; 4 – 44 °C; 5 – 55.5 °C; 6 – 62 °C; 7 – 71 °C; 8 – 83.5 °C).

4.8 Експериментальна частина

Повноту перебігу реакцій та індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на платівках Alugram® Xtra SIL G/UV₂₅₄ у системах гексан-етилацетат (10:1). ІЧ спектри реєстрували на спектрометрі «Perkin-Elmer Spectrum One FTIR» у таблетках KBr, спектри ЯМР ¹H – на спектрометрі «Varian Mercury VX 200» у ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС. Елементний аналіз виконували на приладі EA 3000 “Eurovektor” (CHNS-аналіз). Температури плавлення визначали за допомогою блоку Кофлера. Дослідження спектрів селективного відбиття РК композицій проводилось на спектрофотометрі Perkin Elmer Lambda 35 UV/VIS.

Алобетулон **28** одержано за відомою методикою [22].

(E)-2-бензиліденалобетулон (30a). Суміш алобетулону **28** (1 г, 2.3 ммоль) та бензальдегіду **29a** (0.27 г, 2.5 ммоль) у 20 мл монометилового етеру етиленгліколю у присутності каталітичної кількості КОН кип'ятили 8 год. Надлишок розчинника видаляли з реакційної суміші під зниженим тиском. Залишок ~ 10 мл охолоджували і відфільтровували білий аморфний осад сполуки **30a**. Вихід 0.5 г (42 %); т.пл. 228–230 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 2970–2857 (CH_3 , CH_2), 1672 (CO), 1034 (COC). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч, J Гц: 0.81, 0.82, 0.93, 0.96, 1.01, 1.13, 1.16 (с, 21H, $7\times\text{CH}_3$), 2.25 (д, J 15.8, 1H, CH^{1a}), 3.10 (д, J 15.8, 1H, CH^{1e}), 3.45 (д, J 7.7, 1H, CH^{28A}), 3.54 (с, 1H, CH^{19}), 3.78 (д, J 7.7, 1H, CH^{28B}), 7.39 (м, 5H, C_6H_5), 7.49 (с, 1H, *вініл-CH*). Знайдено, %: С 84.06; Н 9.93. $\text{C}_{37}\text{H}_{52}\text{O}_2$. Розраховано, %: С 84.04; Н 9.91.

Сполуки **30б,г-з,л-н** синтезували аналогічно.

(E)-2-[(4'-метилфеніл)метиліден]алобетулон (30б). Білий аморфний порошок, вихід 0.98 г (81 %); т.пл. 187–189 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 2963–2860 (CH_3 , CH_2), 1680 (CO), 1033 (COC). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч, J Гц: 0.81, 0.82, 0.93, 0.96, 1.01, 1.12, 1.15 (с, 21H, $7\times\text{CH}_3$), 2.23 (д, J 15.9, 1H, CH^{1a}), 2.37 (с, 3H, $\text{CH}_3^{4'}$), 3.09 (д, J 15.9, 1H, CH^{1e}), 3.45 (д, J 8.2, 1H, CH^{28A}), 3.54 (с, 1H, CH^{19}), 3.78 (д, J 8.2, 1H, CH^{28B}), 7.19 (д, J 8.0, 2H, C_6H_4), 7.33 (д, J 8.0, 2H, C_6H_4), 7.47 (с, 1H, *вініл-CH*). Знайдено, %: С 84.10; Н 10.02. $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{O}_2$. Розраховано, %: С 84.08; Н 10.03.

(E)-2-[(4'-метоксифеніл)метиліден]алобетулон (30в). Суміш алобетулону **28** (1 г, 2.3 ммоль) та 4-метоксибензальдегіду **29в** (0.48 г, 2.5 ммоль) у 30 мл технічного ксилолу в присутності каталітичної кількості толуолсульфо-кислоти кип'ятили 2 год. Надлишок розчинника видаляли з реакційної суміші під зниженим тиском., залишок хроматографували на колонці з силікагелем (40-60 мкм), елюент: гексан-етилацетат (9:1). Виділену олію кристалізували з етанолу, відфільтровували білий аморфний осад. Вихід 0.95 г (73 %); т.пл. 222–224 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 2927–2857 (CH_3 , CH_2), 1670 (CO), 1253 (OCH_3), 1033 (COC). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч, J Гц: 0.81, 0.82, 0.93, 0.96, 1.01, 1.11, 1.15

(с, 21H, 7×CH₃), 2.23 (д, *J* 16.0, 1H, CH^{1a}), 3.07 (д, *J* 16.1, 1H, CH^{1e}), 3.45 (д, *J* 7.7, 1H, CH^{28A}), 3.54 (с, 1H, CH¹⁹), 3.79 (д, *J* 8.1, 1H, CH^{28B}), 3.83 (с, 3H, OCH₃^{4'}), 6.92 (д, *J* 8.6, 2H, C₆H₄), 7.4 (д, , *J* 8.6, 2H, C₆H₄), 7.47 (с, 1H, *вініл*-CH). Знайдено, %: С 81.64; Н 9.70. С₃₈Н₅₄О₃. Розраховано, %: С 81.67; Н 9.74.

Сполуки **30i**-л синтезували аналогічно.

(E)-2-[(4'-трифлуорометоксифеніл)метиліден]алобетулон (30g).

Синтезували за методикою, описаною для сполуки **30a**. Виділяли у вигляді безбарвних кристалів, вихід 0.98 г (72 %); т.пл. 206–208 °С. ІЧ спектр, см⁻¹: 2977–2867 (CH₃, CH₂), 1681 (CO), 1249 (CF₃), 1020 (COC). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч, *J* Гц: 0.80, 0.81, 0.93, 0.96, 1.01, 1.13, 1.16 (с, 21H, 7×CH₃), 2.23 (д, *J* 15.9, 1H, CH^{1a}), 3.0 (д, *J* 15.91H, CH^{1e}), 3.45 (д, *J* 7.9, 1H, CH^{28A}), 3.54 (с, 1H, CH¹⁹), 3.76 (д, *J* 8.3, 1H, CH^{28B}), 7.21 (д, *J* 8.3, 2H, C₆H₄), 7.44 (м, 3H, C₆H₄, *вініл*-CH). Знайдено, %: С 74.45; Н 8.34; F 9.28. С₃₈Н₅₁F₃О₃. Розраховано, %: С 74.48; Н 8.39; F 9.30.

(E)-2-[(4'-хлорофеніл)метиліден]алобетулон (30d). Безбарвні кристали, вихід 1 г (78 %), т.пл. 173-174 °С. ІЧ спектр, см⁻¹: 2994-2861 (CH₃,CH₂), 1683 (CO), 1602 (C=C), 1036 (COC). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч, *J* Гц: 1.13, 1.10, 0.99, 0.94, 0.91, 0.78 (с, 21H, 7×CH₃) 2.19 (д, *J* 15.1, 1H, CH^{1a}), 3.01 (д, *J* 16.1, 1H, CH^{1e}), 3.42 (с, 1H, CH^{28A}), 3.52 (с, 1H, CH¹⁹), 3.75 (с,1H, CH^{28B}), 7.33 (с, 4H, C₆H₄), 7.40 (s, 1H, *вініл*-CH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ м.ч: 208.19, 136.19, 135.09, 134.71, 134.61, 131.73, 128.96, 88.18, 71.56, 53.29, 49.31, 47.08, 45.52, 44.93, 41.77, 41.10, 40.75, 37.03, 36.86, 36.58, 34.59, 32.99, 29.75, 29.11, 26.84, 26.70, 26.54, 24.85, 22.64, 22.09, 20.61, 16.41, 15.54, 13.73. Знайдено, %: С 78.85; Н 9.10; Cl 6.63. С₃₇Н₅₁ClO₂. Розраховано, %: С 78.90; Н 9.13; Cl 6.29.

(E)-2-[(4-ціанофеніл)метиліден]алобетулон (30e). Безбарвні кристали, вихід 1.1 г (87 %); т.пл. 235–238 °С. ІК спектр, см⁻¹: 2968–2859 (CH₃, CH₂), 2226 (CN), 1683 (CO), 1036 (COC). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч, *J*, Гц: 0.81, 0.82, 0.93, 0.95, 1.01, 1.13, 1.16 (с, 21H, 7×CH₃), 2.23 (д, 1H, , *J* 16.1, CH^{1a}),

3.01 (д, J 15.7, 1H, CH^{1e}), 3.45 (д, J 8.1, 1H, CH^{28A}), 3.54 (с, 1H, CH^{19}), 3.76 (д, J 8.1, 1H, CH^{28B}), 7.42 (с, 1H, *вініл*-CH), 7.48 (д, J 8.3, 2H, C_6H_4), 7.67 (д, J 8.3, 2H, C_6H_4). Знайдено, %: С 82.43; Н 9.25; N 2.51. $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{NO}_2$. Розраховано, %: С 82.41; Н 9.28; N 2.53.

(E)-2-[(4'-пентил-1,1'-біфеніл)метиліден]алобетулон (30ε). Світло-жовтий аморфний порошок, вихід 1.28 г (85%); т.пл. 102–106 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 2921–2854 (CH_3 , CH_2), 1673 (CO), 1033 (COC). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч, J Гц: 0.01 (т, 3H, CH_3), 0.74, 0.77, 0.87, 0.91, 0.95, 1.07, 1.11 (с, 21H, $7\times\text{CH}_3$), 2.24 (д, J 17.2, 1H, CH^{1a}), 2.56 (м, 2H, CH_2), 3.08 (д, J 17.2, 1H, CH^{1e}), 3.39 (д, J 7.5, 1H, CH^{28A}), 3.48 (с, 1H, CH^{19}), 3.72 (д, J 7.3, 1H, CH^{28B}), 7.20 (д, 2H, C_{12}H_8), 7.50 (м, 7H, C_{12}H_8 , *вініл*-CH). Знайдено, %: С 85.45; Н 9.87. $\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{O}_2$. Розраховано, %: С 85.41; Н 9.85.

(E)-2-[(нафталін-1-іл)метиліден]алобетулон (30ж). Жовтий аморфний порошок, вихід 0.81 г (61 %); т.пл. 135–137 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 2918–2855 (CH_3 , CH_2), 1676 (CO), 1033 (COC). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч, J , Гц: 0.76, 0.82, 0.92, 0.93, 0.99, 1.15, 1.16 (с, 21H, $7\times\text{CH}_3$), 2.08 (д, J 16.3, 1H, CH^{1a}), 2.97 (д, J 16.3, 1H, CH^{1e}), 3.43 (д, J 7.7, 1H, CH^{28A}), 3.48 (с, 1H, CH^{19}), 3.75 (д, J 7.8, 1H, CH^{28B}), 7.36 (д, 1H, CH, C_{10}H_7), 7.50 (м, 3H, C_{10}H_7 , *вініл*-CH), 7.91 (м, 3H, C_{10}H_7), 8.11 (р.с, 1H, C_{10}H_7). Знайдено, %: С 85.03; Н 9.38. $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{O}_2$. Розраховано, %: С 85.07; Н 9.40.

(E)-2-[(2'-трифлуорометоксифеніл)метиліден]алобетулон (30з). Білий аморфний порошок, вихід 0.8 г (57 %); т.пл. 220–222 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 2925–2858 (CH_3 , CH_2), 1678 (CO), 1249 (CF_3), 1048 (COC). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч, J Гц: 0.78, 0.81, 0.91, 0.91, 0.98, 1.20, 1.23 (с, 21H, $7\times\text{CH}_3$), 2.07 (д, J 16.3, 1H, CH^{1a}), 2.91 (д, J 16.3, 1H, CH^{1e}), 3.44 (д, J 7.9, 1H, CH^{28A}), 3.51 (с, 1H, CH^{19}), 3.77 (д, J 7.8, 1H, CH^{28B}), 7.31 (м, 4H, C_6H_4), 7.54 (с, 1H, *вініл*-CH). Знайдено, %: С 74.44; Н 8.43; F 9.28. $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_3$. Розраховано, %: С 74.48; Н 8.39; F 9.30.

(E)-2-[(3'-метоксифеніл)метиліден]алобетулон (30и). Синтезували за методикою, описаною для сполуки **30в**. Виділяли у вигляді білого аморфного порошку, вихід 0.72 г (55 %); т.пл. 155–157 °С. ІЧ спектр, см⁻¹: 2951–2875 (CH₃, CH₂), 1677 (CO), 1254 (OCH₃), 1034 (COC). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч, J Гц: 0.81, 0.82, 0.94, 0.96, 1.01, 1.13, 1.16 (с, 21H, 7×CH₃), 2.23 (д, J 16.7, 1H, CH^{1a}), 3.11 (д, J 15.5, 1H, CH^{1e}), 3.45 (д, J 6.9, 1H, CH^{28A}), 3.54 (с, 1H, CH¹⁹), 3.82 (м, 4H, CH^{28B}, 4'-OCH₃), 6.97 (м, 3H, C₆H₄), 7.31 (м, 1H, C₆H₄), 7.45 (с, 1H, вініл-CH). Знайдено, %: С 74.43; Н 8.37. С₃₈H₅₄O₃. Розраховано, %: С 81.65; Н 9.75.

(E)-2-[(3',4'-диметоксифеніл)метиліден]алобетулон (30к). Кремний аморфний порошок, вихід 0.59 г (43 %); т.пл. 110–112 °С. ІЧ спектр, см⁻¹: 2926–2864 (CH₃, CH₂), 1674 (CO), 1252 (OCH₃), 1026 (COC). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч, J Гц: 0.81, 0.82, 0.93, 0.96, 1.01, 1.12, 1.15 с (21H, 7×CH₃), 2.25 (д, J 17.5, 1H, CH^{1a}), 3.12 (д, 1H, CH^{1e}), 3.45 (д, J 7.8, 1H, CH^{28A}), 3.54 (с, 1H, CH¹⁹), 3.78 (д, J 7.8, 1H, CH^{28B}), 3.89 (с, 3H, OCH₃), 3.91 (с, 3H, OCH₃), 6.89 (д, J 8.3, 1H, C₆H₃), 6.98 (с, 1H, C₆H₃), 7.06 (д, J 8.1, 1H, C₆H₃), 7.44 (с, 1H, вініл-CH). Знайдено, %: С 79.59; Н 9.56. С₃₉H₅₆O₄. Розраховано, %: С 79.55; Н 9.59.

(E)-2-[(2-фуран-2-іл)метиліден]алобетулон (30л). Білий аморфний порошок, вихід 0.99 г (85 %); т.пл. 178–180 °С. ІЧ спектр, см⁻¹: 2985–2863 (CH₃, CH₂), 1668 (CO), 1036, 1015 (COC). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0.81, 0.85, 0.94, 0.96, 1.03, 1.09, 1.16 (с, 21H, 7×CH₃), 2.22 (д, J 17.2, 1H, CH^{1a}), 3.17 (д, J 17.2, 1H, CH^{1e}), 3.46 (д, J 7.8, 1H, CH^{28A}), 3.57 (с, 1H, CH¹⁹), 3.79 (д, J 8.4, 1H, CH^{28B}), 6.50 (м, 1H, C₄H₃O), 6.58 (д, J 3.6, 1H, C₄H₃O), 7.29 (р.с, 1H, C₄H₃O), 7.54 (д, J 1.7, 1H, вініл-CH). Знайдено, %: С 81.05; Н 9.69. С₃₅H₅₀O₃. Розраховано, %: С 81.03; Н 9.71.

(E)-2-[(2-тіофен-2-іл)метиліден]алобетулон (30м). Бежевий аморфний порошок, вихід 0.35 г (29 %); т.пл. 208–210 °С. ІЧ спектр, см⁻¹: 2966–2855 (CH₃, CH₂), 1668 (CO), 1034 (COC). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч, J, Гц: 0.82, 0.86, 0.94, 0.97, 1.03, 1.09, 1.17 (с, 21H, 7×CH₃), 2.17 (д, J 16.3, 1H, CH^{1a}), 3.07 (д, J

17.2, 1H, CH^{1e}), 3.46 (д, *J* 7.8, 1H, CH^{28A}), 3.57 (с, 1H, CH¹⁹), 3.80 (д, *J* 7.8, 1H, CH^{28B}), 7.13 (м, 1H, C₄H₃S), 7.31 (д, *J* 3.5, 1H, C₄H₃S), 7.50 (д, *J* 5.0, 1H, C₄H₃S), 7.71 (р.с, 1H, *вініл*-CH). Знайдено, %: С 78.64; Н 9.40; S 5.96. C₃₅H₅₀O₂S. Розраховано, %: С 78.60; Н 9.42; S 5.99.

(E)-2-[(1',5'-диметил-1H-піразол-4-іл)метиліден]алобетулон (30н).

Білий аморфний порошок, вихід 1.1 г (89 %); т.пл. 173–175 °С. ІЧ спектр, см⁻¹: 2922–2863 (CH₃, CH₂), 1676 (CO), 1033 (COC). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч, *J*, Гц: 0.82, 0.95, 1.01, 1.08, 1.14 (с, 21H, 7×CH₃), 2.15 (д, *J* 15.9, 1H, CH^{1a}), 2.33 (с, 3H, *піраз.*-CH₃) 2.94 (д, *J* 15.9, 1H, CH^{1e}), 3.28-3.65 (м, 2H, CH^{28A}, CH¹⁹), 3.61-4.02 (м, 4H, NCH₃, CH^{28B}), 7.37 (с, 1H, *піраз.*-CH₃), 7.61 (р.с (1H, *вініл*-CH). Знайдено, %: С 79.04; Н 9.92; N 5.14. C₃₆H₅₄N₂O₂. Розраховано, %: С 79.07; Н 9.95; N 5.12.

(E)-етил-2-(3-оксоалобетулан-2-іліден)ацетат (30о). Суміш алобетулолу **28** (1 г, 2.3 ммоль) та етилглюксилату **29** (0.5 мл, 2.5 ммоль у вигляді розчину 50 % у толуолі) у 30 мл технічного ксилолу у присутності каталітичної кількості толуолсульфо кислоти кип'ятили 2 год. Надлишок розчинника видаляли з реакційної суміші під зниженим тиском, залишок кристалізували з етилацетату. Відфільтровували білий аморфний осад. Вихід 0.63 г (55 %); т.пл. 131–133 °С. ІЧ спектр, см⁻¹: 2935–2860 (CH₃, CH₂), 1718 (CO), 1683 (CO), 1189 (OEt), 1034 (COC). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч, *J*, Гц: 0.80, 0.92, 0.93, 0.99, 1.06, 1.13 (с, 21H, 7×CH₃), 2.43 (д, *J* 17.1, 1H, CH^{1a}), 3.29-3.49 (м, 2H, CH^{28A}, CH^{1e}), 3.53 (с, 1H, CH¹⁹), 3.77 (д, *J* 7.7, 1H, CH^{28B}), 4.19 (к, 2H, CH₂, OEt), 6.42 (т, 1H, *вініл*-CH). Знайдено, %: С 77.80; Н 9.95. C₃₄H₅₂O₄. Розраховано, %: С 77.82; Н 9.99.

(2S,2'R)-2-[гідрокси-(3'-трифлуорометоксифеніл)метил]алобетулон (31). Суміш алобетулолу **28** (1 г, 2.3 ммоль) та 3-трифлуорометоксибензальдегіду **29i** (0.48 г, 2.5 ммоль) у 10 мл монометилового етеру етиленгліколю у присутності каталітичної кількості КОН кип'ятили 8 год. Надлишок розчинника видаляли з реакційної суміші під зниженим тиском, залишок (~ 5 мл)

охолоджували і відфільтровували білий аморфний осад. Вихід 0.5 г (33 %); т.пл. 138–140 °С. ІЧ спектр, см^{-1} : 3444 (ОН, Н-св'яз.), 2920–2861 (CH_3 , CH_2), 1661 (СО), 1260 (CF_3), 1034 (СОС). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч, J , Гц: 0.80, 0.93, 0.97, 1.04, 1.08 (с, 21H, $7\times\text{CH}_3$), 3.39 (д, J 15.4, 1H, CH^{2a}), 3.45 (д, J 8.5, 1H, CH^{28A}), 3.54 (с, 1H, CH^{19}), 3.62 (д, J 15.0, 1H, $\text{CH}^{2'}$), 3.77 (д, J 8.4, 1H, CH^{28B}), 6.84 (с, 1H, ОН), 7.06 (м, 3H, C_6H_4), 7.26 (м, 1H, C_6H_4). Знайдено, %: С 72.31; Н 8.45; F 9.08. $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{F}_3\text{O}_4$. Розраховано, %: С 72.35; Н 8.47; F 9.03.

(E)-2[(3'-трифлуорометоксифеніл)метиліден]алобетулон (30i). А. Розчиняли кетол **31** (0.1 г, 0.16 ммоль) у 5 мл льодяної оцтової кислоти і кип'ятили у присутності каталітичної кількості H_2SO_4 протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували, змішували з водою та нейтралізували насиченим розчином карбонату натрію, осад, що утворився, відфільтровували, вихід 0.08 г (80 %); т.пл. 178–180 °С.

Б. Кип'ятили кетол **31** (0.1 г, 0.16 ммоль) у 5 мл технічного ксилолу у присутності каталітичної кількості *n*-толуолсульфоїкислоти 1 год. Надлишок розчинника видаляли з реакційної суміші під зниженим тиском, залишок (~ 0.5 мл) охолоджували і відфільтровували білий аморфний осад, вихід 0.086 г (90 %); т.пл. 178–180 °С. ІЧ спектр, см^{-1} : 2942–2860 (CH_3 , CH_2), 1678 (СО), 1256 (OCF_3), 1035 (СОС). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч, J , Гц: 0.75, 0.81, 0.87, 0.89, 0.94, 1.07, 1.10 (с, 21H, $7\times\text{CH}_3$), 2.16 (д, J 16.1, 1H, CH^{1a}), 2.98 (д, J 16.4, 1H, CH^{1e}), 3.39 (д, J 7.7, 1H, CH^{28A}), 3.48 (с, 1H, CH^{19}), 3.72 (д, J 7.6, 1H, CH^{28B}), 6.97 (м, 3H, C_6H_4), 7.23 (м, 5H, C_6H_4 , вініл-СН). Знайдено, %: С 76.97; Н 8.92; F 6.21. $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_3$. Розраховано, %: С 76.94; Н 8.94; F 6.24.

Рентгеноструктурне дослідження сполуки 30e. Кристали речовини **30e** моноклінні, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$, при 293 К, $a = 15.108(2)$, $b = 6.5114(5)$, $c = 17.387(2)$ Å, $\beta = 109.49(1)^\circ$, $V = 1612.4(3)$ Å³, $M_r = 553.80$, $Z = 2$, просторова група $\text{P}2_1$, $d_{\text{ввч}} = 1.141$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.069$ мм⁻¹, $F(000) = 604$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 15622 віддзеркалень (8745 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.085$) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випроміню-

вання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$). Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [142]. Положення атомів гідрогену виявлено із різницевого синтезу електронної густини і уточнено за моделлю «наїзника», з $U_{\text{изо}} = nU_{\text{екв}}$ негідрогенового атома, зв'язаного з даним гідрогеновим ($n=1.5$ для метильних груп і $n=1.2$ для інших атомів гідрогену). Структуру уточнено за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до $wR_2 = 0.136$ за 8669 віддзеркаленнями ($R_1 = 0.065$ за 2462 віддзеркаленням з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.779$). Координати атомів, а також повні таблиці довжин зв'язків та валентних кутів депоновано у Кембриджському банку структурних даних (e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) під номером CCDC 977641.

(E)-2-(4-хлорофенілметиліден)алобетулін (34a). До суспензії α,β -ненасиченого кетону **30д** 0.5 г (0.9 ммоль) у 10 мл 2-пропанолу додавали при перемішуванні порціями NaBH_4 0.1 г (2.7 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури 16 год, додавали 20 мл води і перемішували ще 1 год. Після цього відфільтровували білий аморфний осад сполуки **34a**. Вихід 0.5 г (85 %), т.пл. 233-235 °С. ІЧ спектр, см^{-1} : 3368 (ОН), 2967-2658 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1650 (C=C), 1036 (COC). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ м.ч, J , Гц: 0.66, 0.71, 0.76, 0.90, 1.10 (с, 21H, $7\times\text{CH}_3$), 2.93 (д, J 12.7, 1H, CH^{1e}), 3.41 (д, J 7.7, 1H, CH^{28A}), 3.48 (с, 1H, CH^{19}), 3.73 (д, J 7.8, 1H, CH^{28B}), 3.83 (с, 1H, CH^{3a}), 6.64 (с, 1H, вініл-CH), 7.11 (д, J 8.2, 2H, Ar-H), 7.25 (д, J 8.3, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ м.ч. 141.48, 136.77, 131.92, 130.35, 128.51, 121.84, 88.15, 81.22, 71.44, 64.60, 56.27, 50.59, 47.02, 42.32, 41.82, 41.65, 41.04, 40.98, 40.64, 36.95, 36.46, 34.34, 33.97, 32.90, 29.02, 28.73, 26.65, 26.54, 26.45, 25.56, 24.75, 21.38, 18.58, 16.74, 15.79, 13.69. Знайдено, %: С, 78.58; Н, 9.39; Cl, 6.22. $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{ClO}_2$. Розраховано, %: С, 78.62; Н, 9.45; Cl, 6.27.

2E-(4'-пентил-1,1'-біфеніл)метиліденалобетулін (34б) синтезували за методикою, описаною для сполуки **34a**, з виходом 89 %, т.пл. 193-195 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ м.ч, J , Гц: 0.77 (с, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 0.93 (с, 12H, $4\times\text{CH}_3$), 1.15 (с, 3H, CH_3), 2.64 (м, 2H, CH_2), 3.13 (д, J 11.9, 1H, CH^{1e}), 3.44 (д, 1H, 7.4 Гц, CH^{28B}), 3.51 (с, 1H, CH^{19}), 3.76 (д, 1H, 6.6 Гц, CH^{28a}), 6.73 (с, 1H, *вініл*-CH), 7.24 (д, J 7.2, 2H, Ar-H), 7.29 (д, J 7.2, 2H, Ar-H), 7.54 (м, 4H, Ar-H). Знайдено, %: C, 85.10; H, 9.92. $\text{C}_{48}\text{H}_{68}\text{O}_2$. Розраховано, %: C, 85.15; H, 10.12.

(2R,3R)-3-(4'-хлорофеніл)-2,2'-спіро-оксираноалобетулін (35a) До розчину сполуки **34a** 0.3 г (0.53 ммоль) у DCM (5 мл) додавали м-хлоропероксибензойної кислоти 0.1 г (0.59 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 14 год. Після закінчення реакції (контроль за ТШХ) суміш промивали 10 % водним розчином NaHCO_3 (3×10 мл). Органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували надлишок розчинника видаляли під зниженим тиском. Вихід сполуки **35a** 0.3 г (94 %), т.пл. 244-246 °С; ІЧ спектр, cm^{-1} : 3559 (OH), 2993- 2855 (CH_2 , CH_3), 1039 (COC). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ м.ч, J , Гц: 0.29, 0.70, 0.76, 0.82, 1.04 (с, 21H, $7\times\text{CH}_3$), 2.05(с, 1H, OH), 3.34 (д, J 7.0, 1H, CH^{28A}), 3.39 (с, 1H, CH^{19}), 3.53 (с, 1H, CH^{3a}), 3.64 (д, J 7.3, 1H, CH^{28B}), 4.35 (с, 1H, $\text{CH}^{3'}$), 7.14 (д, J 8.2, 2H, Ar-H), 7.25 (д, J 8.0, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ м.ч: 134.74, 133.36, 128.35, 128.15, 128.03, 87.84, 78.46, 71.14, 66.21, 59.97, 55.69, 50.57, 46.71, 41.35, 40.70, 40.63, 39.77, 39.49, 36.66, 36.17, 33.89, 33.59, 32.60, 28.74, 28.63, 26.24, 26.13, 24.48, 20.85, 17.73, 16.58, 16.47, 15.51, 13.37. Знайдено, %: C, 76.38; H, 9.13; Cl, 6.04. $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{ClO}_3$. Розраховано, % C, 76.45; H, 9.19; Cl, 6.10.

(2R,3R)-3-[4'-пентил-1,1'-біфеніл]-2,2'-спірооксираноалобетулін (35b) синтезували за методикою, описаною для сполуки **35a**, з виходом 92 %, т.пл.108-110 ° С Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, CDCl_3), δ м.ч, J , Гц: 0.38, 0.77, 0.81, 0.89, 0.92, 1.13 (с, 24H, $8\times\text{CH}_3$), 2.17(с, 1H, OH), 2.52(т, J 7.2, 2H, CH_2), 3.40 (д, J 7.6, 1H, CH^{28A}), 3.45 (с, 1H, CH^{19}), 3.63 (с, 1H, CH^{3a}), 3.72 (д, J 5.4, 1H, CH^{28B}), 4.48 (с, 1H, $\text{CH}^{3'}$), 7.23-7.34 (м, 4H, Ar-H), 7.23-7.34 (м, 4H, Ar-H). Знайдено, %: C, 83.11; H, 9.79. $\text{C}_{48}\text{H}_{68}\text{O}_3$. Розраховано, % C, 83.19; H, 9.89.

(1S,2S)- та (1R,2R)-1-(4'-хлорофенил)-2,2'-спіроциклопропілалобетунон (36a, 37a). Суміш 0.08 г (1.8 ммоль) гідриду натрію та 0.43 г (1.95 ммоль) диметилсульфоксонійметіліду (DMSY) у сухому ДМФА (15 мл) перемішували до завершення виділення водню, після чого суміш нагрівали до 60 °С і додавали 0.5 г (0.9 ммоль) ненасиченого кетону **30д**. Через 30 хв до реакційної суміші додавали 50 мл води і відфільтровували білий аморфний осад суміші ізомерів **36a, 37a**, яку сушили при 50 °С і розділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент DCM). Вихід сполуки **36a** 0.35 г (69 %), т.пл. 252-253 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 2987-2861 (CH_2 , CH_3), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1038 (COC). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ м.ч, J , Гц: 0.53, 0.74, 0.85, 0.87, 0.89, 1.05, 1.10 (с, 21H, $7\times\text{CH}_3$), 2.90 (т, J 8.2, 1H, $\text{CH}^{2'}$), 3.39 (д, J 7.6, 1H, CH^{28A}), 3.45 (с, 1H, CH^{19}), 3.70 (д, J 7.4, 1H, CH^{28B}), 7.23 (д, J 6.0, 2H, Ar-H), 6.97 (д, J 8.1, 2H, Ar-H), ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ м.ч: 217.36, 135.26, 132.44, 130.43, 128.07, 87.79, 71.17, 54.24, 48.30, 46.68, 45.92, 41.36, 40.66, 40.49, 40.28, 37.05, 36.78, 36.67, 36.18, 34.16, 32.82, 32.63, 32.14, 29.62, 28.75, 26.35, 26.27, 26.18, 24.46, 22.98, 22.85, 21.22, 19.97, 15.39, 14.60, 13.25. Знайдено, %: С, 79.01; Н, 9.21; Cl, 6.11. $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{ClO}_2$. Розраховано, %: С, 79.06; Н, 9.25; Cl, 6.14. Вихід сполуки **37a** 0.15 г (29 %) т.пл. 115-116 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 2996- 2869 (CH_2 , CH_3), 1683 ($\text{C}=\text{O}$), 1038 (COC). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ м.ч, J , Гц: 0.73, 0.83, 0.89, 0.94, 0.98, 1.06, 1.10, (с, 21H, $7\times\text{CH}_3$), 2.71 (д, J 7.7, 1H, $\text{CH}^{2'}$), 3.41 (д, J 7.8, 1H, CH^{28A}), 3.47 (с, 1H, CH^{19}), 3.73 (д, J 7.3, 1H, CH^{28B}), 7.03 (д, J 7.8, 1H, Ar-H), 7.25 (д, J 7.8, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ м.ч: 216.96, 135.80, 132.31, 130.75, 129.57, 128.40, 127.68, 87.80, 71.21, 54.29, 48.30, 46.68, 46.05, 44.58, 41.38, 40.73, 40.31, 37.54, 36.66, 36.21, 34.14, 33.73, 32.78, 32.63, 31.31, 29.42, 28.74, 27.46, 26.29, 26.18, 24.46, 22.80, 21.38, 20.19, 15.43, 15.40, 13.33. Знайдено, % С, 78.99; Н, 9.23; Cl, 6.13. $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{ClO}_2$. Розраховано, % С, 79.06; Н, 9.25; Cl, 6.14.

(1R,2R)- та (1S,2S)-1-[4'-пентил-1,1'-біфеніл]-2,2'-спіроциклопропілалобетулон (366, 376). До розчину ненасиченого кетону **30c** 1 г (1.5 ммоль) у 25 мл ДМСО додають 0.66 г (3 ммоль) DMSU і 0.17 г (3 ммоль) КОН, перемішують за кімнатної температури 20 год. До реакційної суміші додають 100 мл води, осад суміші ізомерів **366, 376** відфільтровують та розділяють методом флеш-хроматографії на силікагелі. Вихід сполуки **366** (1R,2R-ізомер) 0.62 г, 62 %, т.пл. 233-235 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ м.ч, J, Гц: 0.57, 0.76, 0.87, 0.89, 1.09, 1.13 (с, 24H, $8\times\text{CH}_3$), 2.63(т, J 7.2, 2H, CH_2), 2.98 (т, J 8.0, 1H, $\text{CH}^{2'}$), 3.39 (д, J 8.0, 1H, CH^{28A}), 3.43 (с, 1H, CH^{19}), 3.70 (д, J 7.2, 1H, CH^{28B}), 7.1 (д, J 8.0, 2H, Ar-H), 7.24 (д, J 6.0, 2H, Ar-H), 7.51 (м, 4H, Ar-H) ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ м.ч, J, Гц: 217.23, 142.03, 139.31, 137.96, 135.35, 129.54, 128.78, 126.71, 126.29, 87.75, 71.17, 54.31, 48.28, 46.65, 45.93, 41.34, 40.64, 40.42, 40.26, 37.65, 37.04, 36.66, 36.16, 35.52, 34.14, 32.85, 32.61, 32.34, 31.48, 31.17, 29.58, 28.73, 26.35, 26.26, 26.17, 24.44, 22.90, 22.51, 21.12, 19.97, 15.39, 14.60, 13.99, 13.25. Знайдено, % С, 85.38; Н, 9.90; $\text{C}_{49}\text{H}_{68}\text{O}_2$. Розраховано, % С, 85.41; Н, 9.95.

(1S,2S)-1-[4'-аміл-1,1'-біфеніл]-2,2'-спіроциклопропілалобетулону **376** т.пл 115-116 °С, 0.28г, з виходом 28 %. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ м.ч, J, Гц: 0.75, 0.85, 0.93, 1.01, 1.02, 1.12, 1.17 (с, 24H, $8\times\text{CH}_3$), 2.66(т, J 7.6, 2H, CH_2), 2.81 (т, J 8.0, 1H, $\text{CH}^{2'}$), 3.45 (д, J 7.6, 1H, CH^{28A}), 3.51 (с, 1H, CH^{19}), 3.78 (д, J 7.6, 1H, CH^{28B}), 7.2 (д, J 8.0, 2H, Ar-H), 7.27 (д, J 7.8, 2H, Ar-H), 7.56 (м, 4H, Ar-H) ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ м.ч, J, Гц: 217.22, 142.13, 139.21, 137.96, 136.06, 129.21, 128.86, 126.66, 126.65, 87.86, 71.27, 54.31, 48.36, 46.74, 46.07, 44.65, 41.42, 40.79, 40.38, 37.60, 36.72, 36.25, 35.55, 34.71, 34.22, 32.86, 32.70, 31.65, 31.51, 31.13, 29.60, 28.78, 27.37, 26.36, 26.24, 24.50, 22.78, 22.53, 21.46, 20.29, 15.50, 15.47, 14.00, 13.37. Знайдено, % С, 85.35; Н, 9.92; $\text{C}_{49}\text{H}_{68}\text{O}_2$. Розраховано, % С, 85.41; Н, 9.95.

Рентгеноструктурні дослідження сполук 30d, 34a-36a. Дослідження виконано на автоматичному дифрактометрі Xcalibur-3 (MoK_α випромінюван-

ня, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканувань). Структури розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [142]. Положення атомів гідрогену у структурах **30д**, **34а**, **36а** виявлено за допомогою мап електронної густини та уточнено за моделлю «наїзника», $U_{iso} = nU_{eq}$ атома, що не є гідрогеновим, зв'язаного з даним гідрогеновим ($n = 1.5$ для метильних груп та 1.2 для інших атомів гідрогену). Положення атомів гідрогену у структурі **35а** встановлено у ізотропній апроксимації. Кристалографічні дані і експериментальні параметри наведено у табл. 4.7. Координати атомів, а також повні таблиці довжини зв'язків і валентних кутів депоновано у Кембриджський банк структурних даних (e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk), відповідні номери CCDC наведено у табл. 4.7.

Таблиця 4.7

**Кристалографічні дані та експериментальні параметри для сполук
30д, 34а-36а**

Параметр	30д	34а	35а	36а
1	2	3	4	5
Елементарна комірка				
a, Å	14.851(2)	23.895(3)	6.5079(5)	6.521(1)
b, Å	6.4337(9)	9.863(1)	21.598(1)	21.438(5)
c, Å	17.181(2)	19.071(2)	23.101(2)	23.274(3)
α , град	90.0	90.9	90.0	90.0
β , град	108.50(2)	124.73(1)	90.0	90.0
γ , град	90.0	90.0	90.0	90.0
V, Å ³	1556.8(4)	3694.3(7)	3247.0(4)	3254(1)
F(000)	612	1484	1264	1256
Кристалографічна система	моноклінна	моноклінна	орторомбічна	орторомбічна
Просторова група	P2 ₁	C2	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Z	2	2	4	4

Продовження таблиці 4.7

	1	2	3	4	5
T, K	293	100	293	293	293
μ , мм ⁻¹	0.154	0.352	0.152	0.149	0.149
D _{calc} , г/см ³	1.202	1.245	1.189	1.178	1.178
2 Θ _{max} , град.	60	50	60	50	50
Виміряні віддзеркалення	15553	11883	18363	13223	13223
Незалежні віддзеркалення	8715	5963	9090	5715	5715
R _{int}	0.063	0.061	0.027	0.066	0.066
Віддзеркалення з F>4 σ (F)	3044	4184	6332	3376	3376
Параметри	368	410	582	377	377
R ₁	0.072	0.100	0.048	0.063	0.063
wR ₂	0.176	0.270	0.110	0.146	0.146
S	0.843	1.002	0.979	0.940	0.940
CCDC номер	1053941	1053942	1053943	1053944	1053944

4'-(1H-пірол-1-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-карбонітрил (40a). Вихід 83%, т.пл. 190-192 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 2218 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, м.ч., J, Гц: 6.24–6.31 (м, 2H, CH^{3,4}_{пірол}), 7.41–7.48 (м, 2H, CH^{2,5}_{пірол}), 7.70 (д, 2H, J 8.6, Ar-H), 7.83 (д, 2H, J 8.8, Ar-H), 7.87–7.93 (м, 4H, C₆H₄CN). Знайдено, %: С 83.55; Н 4.91; N 11.44. C₁₃H₁₂N₂. Розраховано, %: С 83.58; Н 4.95; N 11.47.

1-(2,6-диметилфеніл)-1H-пірол (40б) синтезовано за відомою методикою [156].

4'-(2-Форміл-1H-пірол-1-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-карбонітрил (41a). Вихід 86%, т.пл. 168-170 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 2224 (C≡N), 1643 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, м.ч., J, Гц: 6.47 (дд, 1H, J 3.90, 2.70, CH⁴_{пірол}), 7.25 (дд, 1H, J 3.90, 1.60, CH³_{пірол}), 7.46 (с, 1H, CH⁵_{пірол}), 7.54 (д, 2H, J 8.5, Ar-H), 7.84 (д, 2H, J 8.5, Ar-H), 7.87–7.97 (м, 4H, C₆H₄CN), 9.54 (с, 1H, CH_{форміл}). Знайдено, %: С 79.35; Н 4.40; N 10.24. C₁₈H₁₂N₂O. Розраховано, %: С 79.40; Н 4.44; N 10.29.

1-(2,6-Диметилфеніл)-1Н-пірол-2-карбальдегід (41б). Вихід 90%, т.пл. 47-49 °С. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 1668 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , м. ч., J , Гц: 1.91 (с 6H, 2CH₃), 6.58 (с, 1H, CH⁴_{пірол}), 6.85 (с, 1H, CH³_{пірол}), 7.04–7.32 (м, 3H, Ar-H), 7.61 (с, 1H, CH⁵_{пірол}), 9.66 (с, 1H, CH_{форміл}). Знайдено, %: С 78.35; Н 5.53; N 7.01. С₁₃Н₁₃NO. Розраховано, %: С 78.36; Н 5.58; N 7.03.

(E)-2-((1-(1,1'-біфеніл-4-карбонітрил)-1Н-пірол-2-іл)метиліден)алобетулон (46а). Суміш (1 г, 2.3 ммоль) алобетулону **28** и 0.68 (г, 2.5 ммоль) альдегіду **41а** у 15-20 мл монометилового етеру етиленгліколю кип'ятили протягом 6-8 год з каталітичною кількістю КОН. Після охолодження білий аморфний осад, що утворився відфільтровували і промивали спиртом. Вихід 1.31 г (84%), т.пл. 287-289 °С. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 2924-2861 (CH₃, CH₂), 2218 (C≡N), 1672 (C=O), 1142 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H , м. ч., J , Гц: 0.81 с, 0.85 с, 0.93 с, 0.96 с, 1.02 с, 1.11 с (21H, 7CH₃), 2.15 (д, 1H, J 18.3 H^{1a}), 3.06 (д, 1H, J 16.3, H^{1e}), 3.45 (д, 1H, J 7.9, H^{28A}), 3.56 (с, 1H, H¹⁹), 3.78 (д, 1H, J 7.7 H^{28B}), 6.38–6.47 (м, 1H, CH⁴_{пірол}), 6.66 (д, 1H, J 3.0, CH³_{пірол}), 7.04 (дд, 1H, J 3.60, 1.30, CH⁵_{пірол}), 7.35 (д, 2H, J 8.4, Ar-H), 7.60–7.75 (м, 4H, C₆H₄CN), 7.90 (д, 2H, J 8.3, Ar-H). Знайдено, %: С 82.91; Н 8.38; N 4.00. С₄₈Н₆₀Н₂О₂. Розраховано, %: С 82.95; Н 8.41; N 4.03.

Сполуки **46б**, **47а-д** синтезували аналогічно.

(E)-2-((3-(2,6-диметилфеніл)-1Н-пірол-2-іл)метиліден)алобетулон (46б). Вихід 1.12 г (80%). Білий аморфний порошок, т.пл. 206-208 °С. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 2947-2863 (CH₃, CH₂), 1670 (C=O), 1140 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H , м. ч., J , Гц: 0.78 с, 0.86 с, 0.91 с, 0.93 с, 1.01 с, 1.08 с, 1.15 с (21H, 7CH₃), 2.02 с (6H, 2CH₃), 2.14 (д, 1H, J 18.6, H^{1a}), 2.99 (д, 1H, J 17.6, H^{1e}), 3.44 (д, 1H, J 6.8, H^{28A}), 3.53 (с, 1H, H¹⁹), 3.77 (д, 1H, J 6.5, H^{28B}), 6.57 (д, 2H, CH^{3,4}_{пірол}, J 15.4), 6.84 (с, 1H, CH⁴_{пірол}), 6.96–7.35 (м, 3H, Ar-H), 7.50 (с, 1H, CH_{вініл}). Знайдено, %: С 83.01; Н 9.52; N 2.24. С₄₃Н₅₉NO₂. Розраховано, %: С 83.04; Н 9.56; N 2.25.

(E)-2-((3-(4-бромофеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)алобетулон (47a). Вихід 1.37 г (81%). Білий аморфний порошок, т.пл. 275-277 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2982–2863 (CH_3 , CH_2), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1140 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч., J , Гц: 0.83 с, 0.87 с, 0.94 с, 0.98 с, 1.03 с, 1.11 с, 1.17 с (21H, 7 CH_3), 2.14 (д, 1H, J 16.1, H^{1a}), 2.96 (д, 1H, J 14.9, H^{1e}), 3.46 (д, 1H, J 7.5, H^{28A}), 3.56 (с, 1H, H^{19}), 3.79 (д, 1H, J 7.6, H^{28B}), 7.30–7.65 (м, 8H, Ar-H, $\text{CH}_{\text{вініл}}$), 7.75 (д, 2H, J 8.4, Ar-H), 8.03 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{піраз}}$). Знайдено, %: С 73.64; Н 7.64; Br 10.63; N 3.71. $\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Розраховано, %: С 73.68; Н 7.66; Br 10.66; N 3.74.

(E)-2-((1-феніл-3-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл)метиліден)алобетулон (47б). Вихід 1.25 г (82%). Білий аморфний порошок, т.пл. 249-251 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2969-2864 (CH_3 , CH_2), 1669 ($\text{C}=\text{O}$), 1140 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч., J , Гц: 0.83 с, 0.87 с, 0.95 с, 0.97 с, 1.03 с, 1.10 с, 1.17 с (21H, 7 CH_3), 2.12 (д, 1H, J 15.9, H^{1a}), 2.40 (с, 3H, CH_3), 2.97 (д, 1H, J 16.2, H^{1e}), 3.46 (д, 1H, J 7.7, H^{28A}), 3.56 (с, 1H, H^{19}), 3.79 (д, 1H, J 7.7, H^{28B}), 7.27 (д, 2H, J 6.9, Ar-H), 7.32–7.68 (м, 6H, Ar-H, $\text{CH}_{\text{вініл}}$), 7.76 (д, 2H, J 7.9, Ar-H), 8.03 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{піраз}}$). Знайдено, %: С 82.40; Н 8.31; N 4.05. $\text{C}_{47}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_2$. Розраховано, %: С 82.41; Н 8.33; N 4.09.

(E)-2-((3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)алобетулон (47в). Вихід 1.34 г (85%). Білий аморфний порошок, т.пл. 250-252 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2970–2864 (CH_3 , CH_2), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1247 ($\text{O}-\text{CH}_3$), 1140 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч., J , Гц: 0.83 с, 0.88 с, 0.95 с, 0.98 с, 1.04 с, 1.10 с, 1.17 с (21H, 7 CH_3), 2.12 (д, 1H, J 15.5, H^{1a}), 2.97 (д, 1H, J 16.2, H^{1e}), 3.47 (д, 1H, J 7.7, H^{28A}), 3.57 (с, 1H, H^{19}), 3.78 (д, 1H, J 7.7, H^{28B}), 3.85 (с, 3H, CH_3O), 7.00 (д, 2H, J 8.8, Ar-H), 7.29–7.67 (м, 6H, Ar-H, $\text{CH}_{\text{вініл}}$), 7.76 (д, 2H, J 8.2, Ar-H), 8.03 с (1H, $\text{CH}_{\text{піраз}}$). Знайдено, %: С 80.49; Н 8.61; N 4.00. $\text{C}_{47}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_3$. Розраховано, %: С 80.53; Н 8.63; N 4.00. Кристали для проведення РСД вирощували із суміші DCM-EtOH (1:3).

(E)-2-((3-([1,1'-біфеніл]-4-іл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)алобетулон (472). Вихід 1.35 г (70%). Білий аморфний порошок, т.пл. 295-297 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2949–2866 (CH_3 , CH_2), 1671 ($\text{C}=\text{O}$), 1141 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч., J , Гц: 0.81 с, 0.88 с, 0.94 с, 0.96 с, 1.02 с, 1.11 с, 1.17 с (21H, 7 CH_3), 2.12 (д, 1H, J 16.2, H^{1a}), 2.98 (д, 1H, J 16.2, H^{1e}), 3.45 (д, 1H, J 7.7, H^{28A}), 3.55 (с, 1H, H^{19}), 3.78 (д, 1H, J 7.6, H^{28B}), 7.28-7.85 (м, 15H, C_{12}H_9 , Ar-H, $\text{CH}_{\text{вініл}}$), 8.05 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{піраз}}$). Знайдено, %: С 83.55; Н 8.31; N 3.73. $\text{C}_{52}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_2$. Розраховано, %: С 83.60; Н 8.37; N 3.75.

(E)-2-((3-(4-феноксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)алобетулон (47d). Вихід 1.41 г (82 %). Білий аморфний порошок, т.пл. 265-267 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2924–2859 (CH_3 , CH_2), 1676 ($\text{C}=\text{O}$), 1229 ($\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$), 1140 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч., J , Гц: 0.81 с, 0.86 с, 0.93 с, 0.96 с, 1.02 с, 1.09 с, 1.15 с, (21H, 7 CH_3), 2.10 (д, 1H, J 19.6, H^{1a}), 2.97 (д, 1H, J 15.8, H^{1e}), 3.45 (д, 1H, J 6.9, H^{28A}), 3.55 (с, 1H, H^{19}), 3.78 (д, 1H, J 8.2, H^{28B}), 6.98–7.20 (м, 5H, Ar-H), 7.26–7.83 (м, 10H, Ar-H, $\text{CH}_{\text{вініл}}$), 8.03 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{піраз}}$). Знайдено, %: С 81.80; Н 8.17; N 3.65. $\text{C}_{52}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_3$. Розраховано, %: С 81.85; Н 8.19; N 3.67.

(E)-2-((3-(2,6-диметилфеніл)-1H-пірол-2-іл)метиліден)алобетулін (48b). Розчиняли (0.1 г, 0,14 ммоль) α,β -ненасиченого кетону **466** у 6-8 мл суміші 2-пропанолу та DCM (1:1) при постійному перемішуванні додавали надлишок NaBH_4 . Реакцію проводили протягом 2-3 год. Надлишок NaBH_4 розкладали водою при нагріванні до 50-60 °С. Білий аморфний осад, що утворився відфільтровували та сушили за кімнатної температури. Вихід 0.088 г (88 %), т.пл. 193-196 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3421 (ОН), 2924–2860 (CH_3 , CH_2), 1235 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч., J , Гц: 0.71 с, 0.77 с, 0.80 с, 0.91 с, 0.92 с, 0.95 с, 1.10 с, (21H, 7 CH_3), 1.93 (д, 1H, J 8.3, H^{1a}), 1.99–2.16 (м, 6H, CH_3), 3.29 (д, 1H, J 12.4, H^{1e}), 3.42 (д, 1H, J 7.4, H^{28A}), 3.51 (с, 1H, H^{19}), 3.76 (д, 1H, J 8.3, H^{28B}), 3.80 (с, 1H, H^3), 6,32 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{вініл}}$), 6.45–6.62 (м, 3H, $\text{CH}_{\text{пірол}}$), 7.04–7.21 (м, 3H, Ar-H). Знайдено, %: С 82.71; Н 9.82; N 2.22. $\text{C}_{43}\text{H}_{61}\text{NO}_2$. Розраховано, %: С 82.77; Н 9.85; N 2.24.

Сполуки **49а-д** синтезували аналогічно.

(E)-2-((3-(4-бромофеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)алобетулін (49а). Вихід 0.094 г (94 %). Білий аморфний порошок, т.пл. 173-175 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3433 (ОН), 2925–2860 (CH_3 , CH_2), 1224 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H , м. ч. J , Гц: 0.75 с, 0.78 с, 0.90-0.98 м, 1.13 с (21H, 7 CH_3), 3.01 (д, 1H, J 12.5, H^{1e}), 3.44 (д, 1H, J 7.6, H^{28A}), 3.51 (с, 1H, H^{19}), 3.76 (д, 1H, J 7.7, H^{28B}), 3.86 (с, 1H, H^3), 6,52 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{вініл}}$), 7.28–7.78 (м, 9H, Ar-H), 7.85 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{піраз}}$). Знайдено, %: С 73.44; Н 7.88; Br 10.63; N 3.71. $\text{C}_{46}\text{H}_{59}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Розраховано, %: С 73.48; Н 7.91; Br 10.63; N 3.73.

(E)-2-((1-феніл-3-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл)метиліден)алобетулін (49б). Вихід 0.087 г (87%). Білий аморфний порошок, т.пл. 181-184 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3467 (ОН), 2926–2853 (CH_3 , CH_2), 1231 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H , м. ч., J , Гц: 0.73 с, 0.77 с, 0.79 с, 0.91 с, 0.92 с, 0.94 с, 1.11 с (21H, 7 CH_3), 2.36 (с, 3H, CH_3), 3.06 (д, 1H, J 12.9, H^{1e}), 3.42 (д, 1H, J 7.6, H^{28A}), 3.50 (с, 1H, H^{19}), 3.75 (д, 1H, J 7.3, H^{28B}), 3.84 (с, 1H, H^3), 6,52 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{вініл}}$), 7.11–7.78 (м, 9H, Ar-H), 7.84 с (1H, $\text{CH}_{\text{піраз}}$). Знайдено, %: С 82.10; Н 9.03; N 4.05. $\text{C}_{47}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_2$. Розраховано, %: С 82.17; Н 9.10; N 4.08.

(E)-2-((3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)алобетулін (49в). Вихід 0.093 г (93%). Білий аморфний порошок, т.пл. 204-206 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3421 (ОН), 2927–2862 (CH_3 , CH_2), 1248 (O– CH_3), 1174 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H , м. ч., J , Гц: 0.73 с, 0.77 с, 0.90 с, 0.92 с, 0.95 с, 1.11 с (21H, 7 CH_3), 3.05 (д, 1H, J 12.2, H^{1e}), 3.42 (д, 1H, J 7.8, H^{28A}), 3.50 (с, 1H, H^{19}), 3.75 д (1H, H^{28B} , J 7.8 Гц), 3.82 с (4H, $\text{H}^3 + \text{CH}_3\text{-O-C}_6\text{H}_4$), 6,51 с (1H, $\text{CH}_{\text{вініл}}$), 6.86–7.78 (м, 9H, Ar-H), 7.83 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{піраз}}$). Знайдено, %: С 80.29; Н 8.83; N 3.97. $\text{C}_{47}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_3$. Розраховано, %: С 80.30; Н 8.89; N 3.98. Кристали для проведення РСД вирощували із суміші DCM-MeOH (1:3).

(E)-2-((3-([1,1'-біфеніл]-4-іл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)алобетулін (49г). Вихід 0.080 г (80%). Білий аморфний порошок, т.пл. 174-176 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3430 (ОН), 2924–2860 (CH_3 , CH_2), 1224 (C–O–C).

Спектр ЯМР ^1H , м. д., J , Гц : 0.76 с, 0.80 с, 0.91 с, 0.95 с, 1.12 с (21H, 7CH₃), 3.06 (д, 1H, J 12.1, H^{1e}), 3.42 (д, 1H, J 7.8, H^{28A}), 3.50 (с, 1H, H¹⁹), 3.75 (д, 1H, J 7.8, H^{28B}), 3.87 (с, 1H, H³), 6,59 (с, 1H, CH_{вініл}), 7.26–7.88 (м, 14H, C₁₂H₉ Ar-H), 7.90 (с, 1H, CH_{піраз}). Знайдено, %: С 83.35; Н 8.61; N 3.73. C₅₂H₆₄N₂O₂. Розраховано, %: С 83.38; Н 8.61; N 3.74.

(E)-2-((3-(4-феноксіфеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)алобетулін (49d). Вихід 0.082 г (82 %). Білий аморфний порошок, т.пл. 138-140 °С. ИЧ спектр, ν , см⁻¹: 3430 (ОН), 2924–2860 (CH₃, CH₂), 1238 (O–C₆H₅, C–O–C). Спектр ЯМР ^1H , м. ч., J , Гц: 0.72 с, 0.77 с, 0.90 с, 0.92 с, 0.95 с, 1.11 с (21H, 7CH₃), 3.03 (д, 1H, J 13.1, H^{1e}), 3.42 (д, 1H, J 7.7, H^{28A}), 3.50 (с, 1H, H¹⁹), 3.75 (д, 1H, J 7.8, H^{28B}), 3.83 (с, 1H, H³), 6,53 (с, 1H, CH_{вініл}), 6.95–7.15 м (5H, OC₆H₅), 7.27–7.79 м (9H, C₆H₅+C₆H₄), 7.85 с (1H, CH_{піраз}). Знайдено, %: С 81.60; Н 8.37; N 3.65. C₅₂H₆₄N₂O₃. Розраховано, %: С 81.63; Н 8.43; N 3.66.

Рентгеноструктурні дослідження сполук 45d, 47в, 49в. Дослідження проведено за допомогою дифрактометра Xcalibur-3 (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканувань, $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$). Структури розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [142]. Положення атомів гідрогену виявлено з різницевого синтезу електронної густини і уточнено за моделлю “наїзника” з $U_{\text{изо}} = nU_{\text{екв}}$ для атома, що не є гідрогеновим, зв’язаного з даним гідрогеновим ($n = 1.5$ для метильних груп і $n = 1.2$ для інших атомів гідрогену). Кристалографічні дані і параметри експерименту подано в табл. 4.8 Координати атомів, а також повні таблиці довжини зв’язків і валентних кутів депоновано у Кембриджський банк структурних даних (e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk), відповідні номери CCDC наведено у табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Кристалографічні дані і параметри експерименту для сполук

45д, 47в, 49в

Параметр	45д	47в	49в
Елементарна комірка			
a, Å	21.932(3)	6.9022(9)	6.5971(7)
b, Å	5.2213(6)	12.543(2)	11.572(1)
c, Å	16.122(2)	44.849(4)	51.631(4)
α , град	90.0	90.0	90.0
β , град	110.91(2)	90.0	90.0
γ , град	90.0	90.0	90.0
V, Å ³	1724.5(4)	3882.7(8)	3941.5(6)
F(000)	712	1520	1528
Сингонія	моноклінна	ромбічна	ромбічна
Просторова група	P2 ₁ /c	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Z	4	4	4
T, K	293	293	293
μ , мм ⁻¹	0.085	0.074	0.073
D _{ввч} , г/см ³	1.311	1.199	1.185
2 Θ _{max} , град	50	50	50
Виміряні	10908	15535	27262
віддзеркалення			
Незалежні	2968	6764	6832
віддзеркалення			
R_{int}	0.073	0.113	0.102
Віддзеркалень з $F > 4\sigma(F)$	1374	3299	5183
Параметри			
R_1	0.056	0.075	0.095
wR_2	0.140	0.155	0.156
S	0.868	0.905	1.042
CCDC номер	1044960	1044961	1044963

Визначення здатності сполук 34б, 35б, 36б до селективного відбиття світла у нематичних розчинниках. Для визначення здатності до селективного відбиття світла використовувались суміші, складовими яких є запропоновані ХД та комерційно доступні нематичні розчинники: РК-1289, С7, CL037 і CL038 (фірми «CanaanChem Industrial Co., Ltd.», Китай), LCM-1847 (фірми «LC Matter Corp.», США). Нематичні розчинники характеризуються максимально низькими вихідними управляючими пороговими напругами та широкотемпературною мезофазою, від $<-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $>+60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Вимірювання спектрів селективного відбиття світла хірально-нематичної суміші здійснюють наступним чином.

Для створення планарної орієнтації РК скельця покривають насиченим розчином полівінілового спирту і прогрівають при $120\text{--}130\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хвилин. Товщина зразка становить 15 мкм. Заповнення скляної комірки ізотропно-рідкою сумішшю проводять капілярним методом з наступним охолодженням у мезофазу і багаторазовим зсувом скелець. Зразок розміщують у термостатоване кюветне відділення спектрофотометра (точність термостатування становить $0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$) і вимірюють спектр селективного відбиття у залежності від температури. Дослідження спектрів селективного відбиття проводилось на спектрофотометрі Perkin Elmer Lambda 35 UV/VIS. Максимум довжини хвилі селективного відбиття світла залежить не лише від структури вибраної ХД, а й може додатково регулюватися зміною концентрації домішки.

Висновки до розділу 4

1. В альдольно-кратоновій конденсації алобетулону з ароматичними альдегідами, які містять електроакцепторні замісники у спряженому з карбонільною групою положенні, високі виходи 2-іліденових похідних алобетулону забезпечує основний каталіз, а в реакціях за участю альдегідів з

електронодонорними замісниками – кислотний каталіз. Утворення проміжного кетолу відбувається діастереоселективно.

2. У ряду 2-арилметиліденових похідних алобетулону з частково насиченим цинамоїльним фрагментом, здатність до індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури у нематичному розчиннику, тим більша, чим менша відстань між $C^{25}H_3$ групою та π -електронною системою замісника при атомі C^2 у кільці **A** хіральної молекулярної платформи.

3. Відновлення 2-іліденових похідних алобетулону до алілових спиртів та епоксидування останніх відбувається діастереоселективно. В умовах реакції Корі-Чайковського 2-іліденові похідні перетворюються на суміш α - і β -спіроциклопропанів у співвідношенні 2:1 відповідно.

4. За наявності у положенні 2 алобетулону гетарилметиліденових замісників чинником, який забезпечує зростання величини $|\beta|$, є подовження π -системи промезогенного фрагмента і зменшення його гнучкості.

5. Порівняльний аналіз здатності до індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури у нематичному розчиннику 5CB між двома рядами α,β -ненасичених кетонів – 2-арил- та 2-гетарилметиліденалобетулонами, продуктами їх відновлення – аліловими спиртами, а також (2*R*,3*R*)-3-[4'-аміл-1,1'-біфеніл]-2,2'-спірооксираноалобетуліном, (1*S*,2*S*)-1-[4'-аміл-1,1'-біфеніл]-2,2'-спіроциклопропілалобетулоном і (1*R*,2*R*)-1-[4'-аміл-1,1'-біфеніл]-2,2'-спіроциклопропілалобетулоном з даними розрахунків рівноважної геометрії цих молекул свідчать, що сполуки, які виявили найбільшу здатність до закручування, мають форму молекул подібну до «пропелера». Подовження «лопаті пропелера» і подібність її до розміру молекули нематичного розчинника приводить до збільшення здатності до закручування.

ВИСНОВКИ

У результаті хімічної модифікації природних хіральных сполук з ряду діангідрогекситолів та лупанових похідних і з'ясування зв'язку між їх будовою і здатністю до індукції холестеричної мезофази у нематичних розчинниках вирішено актуальну наукову задачу – запропоновано новий структурний тип оптично активних компонентів для хірально-нематичних рідкокристалічних композицій з високою здатністю до закручування ($>70 \text{ мкм}^{-1} \text{ мас. част.}^{-1}$) та селективним відбиттям світла у видимій області спектра.

1. Запропоновано і реалізовано схеми синтезу етер-естерів ізо-сорбітолу, які ґрунтуються на послідовній заміні C^2 - та C^5 -гідроксигруп на етерну та естерну шляхом нуклеофільного заміщення фенолами, арилювання за участю 4-флуоробензонітрилу та 2-хлоро-5-ціанопіридину і подальшого бензоїлювання відповідними кислотами.

2. Серед етерів та естерів 1,4:3,6-діангідрогекситолів найбільшу здатність до закручування у нематичному розчиннику 5СВ виявили *біс*-естери з розвиненим π -електронним фрагментом. Перевага естерних груп над етерними щодо впливу на величину $|\beta|$ полягає у меншій конформаційній лабільності перших. Це дозволяє загальмувати обертання довкола С-О зв'язку і забезпечити подібну до «пропелера» форму молекули.

3. Встановлено, що у реакціях [3+2]-біполярного приєднання азидів діангідрогекситолів до N-арилмалеїнімідів утворюється суміш 2- і 5-(5-арил-1*H*-піроло-[3,4-*d*]-триазоліл-4,6-діон)-1,4:3,6-діангідрогекситолів у співвідношенні 1:1. Введення до складу молекули додаткового хірального фрагмента – арилпіроло-[3,4-*d*]-триазоліл-4,6-діонового – близького до вже існуючого сахарного остова за розміром, формою і жорстко поєднаного з ним С-N зв'язком не перетворює ці сполуки на ХД з високою здатністю до закручування.

4. В альдольно-кетоновій конденсації алобетулону з ароматичними альдегідами, які містять електроноакцепторні замісники у спряженому з карбонільною групою положенні, високі виходи 2-іліденових похідних алобетулону забезпечує основний каталіз, а в реакціях за участю альдегідів з електронодонорними замісниками – кислотний каталіз. Утворення проміжного кетолу відбувається діастереоселективно.

5. Відновлення 2-іліденових похідних алобетулону до алілових спиртів та епоксидування останніх відбувається діастереоселективно. В умовах реакції Корі-Чайковського 2-іліденові похідні перетворюються на суміш α - і β -спіроциклопропанів у співвідношенні 2:1 відповідно.

6. У ряду 2-арилметиліденових похідних алобетулону з частково насиченим цинамоїльним фрагментом здатність до індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури у нематичному розчиннику тим більша, чим менша відстань між групою $C^{25}H_3$ та π -електронною системою замісника при атомі C^2 кільця A хіральної молекулярної платформи.

7. За наявності у атома C^2 алобетулону гетарилметиліденових замісників, чинником, який забезпечує зростання величини $|\beta|$, є подовження π -системи промезогенного фрагмента і зменшення його гнучкості.

8. Зіставлення особливостей молекулярної будови відомих ХД до РК композицій, зокрема, похідних діоксолану (TADDOL), симетрично заміщених діангідро-*D*-гекситолів та аксіально-хіральних похідних бінафтилу (BINOL) зі структурою добавок на основі стероїдів і пентациклічних тритерпеноїдів свідчить, що для досягнення високої здатності до закручування за наявності розвинутої хіральної молекулярної платформи, на кшталт стероїдної або тритерпеноїдної, достатньо введення до складу молекули лише одного промезогенного фрагмента з протяжною π -електронною системою, який розташований відносно центрального ядра під таким кутом, що не заступає його і утворює разом із хіральним остовом структуру, подібну до «пропелера».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Yang D.-K. Bistable cholesteric reflective displays: materials and drive schemes / D.-K. Yang, X.-Y. Huang, Y.-M. Zhu // *Annu. Rev. Mater. Sci.* – 1997. – Vol. 27. – P. 117–146.
2. Кутуля Л. А. Функциональные материалы для науки и техники / Кутуля Л. А. – Х. : Институт монокристаллов, 2001. – 381 с.
3. The cholesteric pitch and its temperature dependence of chiral nematics induced by compounds having 1-methyl-heptyloxy group / H. Yamamoto, T. Suisyu, Sh. Yano [et al] // *J. Phys. Soc. Jap.* – 1994. – Vol. 63, № 9. – P. 3326–3332.
4. TADDOLs with unprecedented helical twisting power in liquid crystals. preliminary communication / H.-G. Kuball, B. Weiß, A. K. Beck [et al] // *Helv. Chim. Acta.* – 1997. – Vol. 80, № 8. – P. 2507–2514.
5. Eelkema R. Amplification of chirality in liquid crystals / R. Eelkema, Ben L. Feringa // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. – Vol. 4. – P. 3729–3745.
6. Пат. 8349415 US, МПК C09K19/12, C09K19/20, C09K19/30. Liquid-crystalline medium and liquid-crystal display having high twist [Электронный ресурс] / А. Кojима, F. Shimano (JP) ; заявник і патентовласник Merck Patent Gesellschaft mit Beschränkter Haftung (DE). – № 13/167310 ; заявл. 23.06.11 ; опубл. 08.01.13. – Режим доступа : www.freepatentsonline.com.
7. Пат. 6830789 US, МПК C07D317/12, C09K19/52. Chiral additives for cholesteric displays [Электронный ресурс] / J. W. Doane, A. A. Khan, A. J. Seed (US) ; заявник і патентовласник Kent displays inc (US). – № US/09/937210 ; заявл. 24.09.01 ; опубл. 14.12.04. – Режим доступа : www.ep.esp@cenet.com.
8. Пат. 7170481 US, МПК B32B27/00, B44C1/10, G02F1/1333, G02F1/1343, G02F1/1347, G02F1/137, G02F1/1334. Single substrate liquid crystal display [Электронный ресурс] / J. W. Doane, A. A. Khan, I. Shiyanovskaya

[et al.] (US); заявник і патентовласник Kent Displays Inc. (US). – № 11046487; заявл. 28.01.05; опубл. 30.01.07. – Режим доступу : www.ep.esp@cenet.com.

9. Пат. 7236151 US, МПК G02F1/1333, G02F1/1334. Liquid crystal display [Електронний ресурс] / J. W. Doane, A. A. Khan, I. Shiyanovskaya [et al.] (US); заявник і патентовласник Kent Displays Inc. (US). – № US20040006100; заявл. 07.12.04; опубл. 26.06.07. – Режим доступу : www.ep.esp@cenet.com.

10. New high twisting power material for use as a single asymmetric dopant in cholesteric displays with a temperature independence of the helical twisting power / A. Seed, M. Walsh, J. W. Doane [et al.] // Mol. Cryst. Liq. Cryst. – 2004. – Vol. 410. – P. 201–208.

11. Evaluation of chiral dopants for LCD applications / M. Bauer, Ch. Boeffel, F. Kuschel [et al.] // J. Soc. Inform. Display. – 2006. – Vol. 14, № 9. – P. 805.

12. Пат. 10222166 DE, МПК C07D 239/26. Chirale Verbindungen und deren Verwendung / L. O. Fricke (DE); заявник і патентовласник Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung (DE). – Заявл. 20.05.2002; опубл. 11.12.2003.

13. Пат. 7041345 US, МПК G02F1/1333, G02F1/1334. Chiral compounds III [Електронний ресурс] / P. Kirsch, A. Tangerbeck, D. Pauluth [et al.] (DE); заявник і патентовласник Merck Patent GmbH (DE). – № 10/332807; заявл. 13.01.03; опубл. 09.05.06. – Режим доступу : www.patents.com.

14. Пат. 6217792 US, МПК C07D493/04, C09K19/58, G02F1/13. Chiral dopants [Електронний ресурс] / O. L. Parri, P. Nolan, L. D. Farrand [et al.] (GB); заявник і патентовласник Merck Patent GmbH (DE). – № 09214387; заявл. 30.12.1998; опубл. 17.04.2001. – Режим доступу : www.patents.com.

15. Tuning helical twisting power of isosorbide-based chiral dopants by chemical modifications. / S. Shin, M. Park, J. Ku Cho [et al.] // Mol. Cryst. Liq. Cryst. – 2011. – Vol. 534, № 1. – P. 19–31.

16. Пат. JP 2003-306491, МПК C07D493/04, C09K 19/38, C09K 19/54. Optically active isosorbide derivative, method for producing the same, photo-reactive chiral agent, liquid crystal composition, liquid crystal color filter, optical film and recording medium, method for changing helical structure of liquid crystal and method for fixing helical structure of liquid crystal [Электронный ресурс] / Yu. Masatoshi, I. Mitsuyoshi, H. Keiichiro ; заявник і патентовласник Fuji Photo Film Co Ltd. (JP). – № JP2002000116296 ; заявл. 18.04.02 ; опубл. 28.10.03. – Режим доступа : www.patents.com.

17. Пат. US 6589445, МПК C07D 493/04, G03C 1/73, C07D 493/00. Light-reaction type optically active compound, light-reaction type chiral agent, liquid crystal composition, liquid crystal color filter, optical film, recording medium, and method of changing twist structure of liquid crystal [Электронный ресурс] / T. Sugiyama, M. Ichihashi, K. Hayashi ; заявник і патентовласник Fuji Photo Film Co., Ltd. (JP). – № 09/887335 ; заявл. 25.06.01 ; опубл.– 08.07.2003.– Режим доступа : www.espacenet.com.

18. Gottarelli G. Materials-Chirality in Topics in Stereochemistry / G. Gottarelli, G. P. Spada. – New York : John Willey & Sons, Inc., 2003. – 425 p.

19. Goh M. Powerful helicity inducers: axially chiral binaphthyl derivatives / M. Goh, K. Akagi // Liq. Cryst. – 2008. – Vol. 35, № 8. – P. 953.

20. Пат. 6699532 US, МПК C07C69/76, C09K19/54, C09K19/58. Optically active compound and liquid crystal composition containing the compound [Электронный ресурс] / Y. Motoyama, M. Johno (JP) ; заявник і патентовласник Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc. (JP). – № 10461462 ; заявл. 16.06.2003 ; опубл. 02.03.2004. – Режим доступа : www.patents.com.

21. Пат. 7425356 US, МПК A61K31/357, A61K8/00, A61K8/49, A61P17/16, A61Q19/00, A61Q5/00, C07D321/00, C07D323/00, C08F20/30, C09K19/34, C09K19/42, C09K19/54, C09K19/58, G02B5/30. Chiral compounds [Электронный ресурс] / A. Taugerbeck, P. Kirsch, D. Pauluth [et al.] (DE) ; заявник

і патентовласник Merck Patent GmbH (DE). – № 11753400 ; заявл. 24.05.2007 ; опубл. 16.09.2008. – Режим доступу : www.patents.com.

22. Пат. 7771800 US, МПК C07D321/10, C09K19/34. Chiral compounds [Електронний ресурс] / L. D. Farrand (GB) ; заявник і патентовласник Merck Patent GmbH (DE). – № 12088470 ; заявл. 20.09.2006 ; опубл. 10.08.2010. – Режим доступу : www.patents.com.

23. Пат. 7943061 US, МПК C07D327/10, C08G75/00, C09K19/34. Chiral binaphthyl sulfates for use as liquid crystal materials [Електронний ресурс] / L. D. Farrand, P. E. Saxton (GB) ; заявник і патентовласник Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung (DE). – № 12296598 ; заявл. 16.03.2007 ; опубл. 17.05.2011. – Режим доступу : www.patents.com.

24. Synthesis of new chiral compounds for cholesteric liquid crystal display [Текст] / O. Yokokoji, M. Oiwa, T. Koike [et al] // Liq. Cryst. – 2008. – Vol. 35, № 8. – P. 995–1003.

25. Vill V. Helical twisting power of carbohydrate derivatives / V. Vill, F. Fischer, J. Thiem // Z. Naturforsch. – 1988. – Vol. 43a. – P. 1119–1125.

26. Park J. J. Highly efficient chirality inducers based on steroid-derived 2,6,9-trioxabicyclo[3.3.1]nonanes / J. J. Park, S. Sternhell, S. C. Vonwiller // J. Org. Chem. – 1998. – Vol. 63. – P. 6749–6751.

27. Пат. 33753 UA, МПК C07C 49/503, C07C 49/647, C07C 49/683, C09C 45/72. Спосіб отримання 2-ариліден-п-ментан-3-онів / В. В. Ващенко, Л. А. Кутуля (UA) ; заявник і патентовласник Державна наукова установа «НТК «Інститут монокристалів» НАН України (UA). – № 99031775 ; заявл. 30.03.1999 ; опубл. 15.02.2001, Бюл. № 1. – 8 с.

28. Пат. 85812 UA, МПК C07J 1/00, C07J 15/00, C09K 19/00, C09K 19/52. Ацетати 16-ариліденпохідних адрост-5-4н-3β-ол-17-ону та хіральноматична рідкокристалічна суміш / Ф. Г. Яременко, Ж. О. Кондратюк, В. М. Вакула [та ін.] (UA) ; заявник і патентовласник Державна наукова установа «НТК «Інститут монокристалів» НАН України, Державна установа

«Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Академії медичних наук України» (UA). – № 200910605 ; заявл. 19.10.2009 ; опубл. 25.02.2009, Бюл. № 4. – 8 с.

29. Пат. 90644 UA, МПК C07J 1/00, C07J 15/00, C09K 19/00, C09K 19/52. 3-Алканойл- і 3-алкілпохідні 16-ариліденестронів та хіральна-нема-тична рідкокристалічна суміш / Ф. Г. Яременко, Ж. О. Кондратюк, В. М. Вакула [та ін.] (UA) ; заявник і патентовласник Державна наукова установа «НТК «Інститут монокристалів» НАН України, Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Академії медичних наук України» (UA). – № 200910605 ; заявл. 19.10.2009 ; опубл. 11.05.2010, Бюл. № 9. – 8 с.

30. Fenouillot F. Polymers from renewable 1,4:3,6-dianhydrohexitols (isosorbide, isomannide and isoidide): A review / F. Fenouillot, A. Rousseau, G. Colomines [et al] // Prog Polym Sci. – 2009. – Vol. 35, № 5. – P. 578–622.

31. Пат. 2014137576 A1 WO, МПК C07D493/04, A61K31/424. Isohexide monotriflates and process for synthesis thereof [Електронний ресурс] / K. Stensrud ; заявник і патентовласник Archer Daniels Midland Company. – № PCT/US2014/016758 ; заявл. 18.02.2014 ; опубл. 12.09.2014. – Режим доступу : www.espacenet.com.

32. Selective alkylation of 1,4:3,6-dianhydro-*D*-glucitol (isosorbide) / D. Abenhaim, A. Loupy, L. Munnier, R. Tamion, F. Morsais, G. Queguiner // Carbohydrate Research. – 1994. – Vol. 261. – P. 255-266.

33. Пат. 3886186 US, МПК C07D493/04, (IPC1-7) C07D5/32. Mononitrate esters of 1,4:3,6-dianhydro-*d*-glucitol [Електронний ресурс] / W. Dvonch, H. E. Alburn ; заявник і патентовласник American Home Products Corporation (NY). – № 05/393087 ; заявл. 30.08.1973 ; опубл. 27.05.1975. – Режим доступу : www.espacenet.com.

34. Пат. 6858632 US, МПК C07D 493/04, C07D 493/00, A61K 031/455. Derivatives of isosorbide mononitrate and its use as vasodilating agents with

reduced tolerance. [Электронный ресурс] / J. R. Moliner, F. P. Coy, L. C. Llorente [et al.]; заявник і патентовласник Lacer, S.A. (Barcelona, ES). – № 10/424828; заявл. 28.04.03; опубл. 22.02.05. – Режим доступу: www.espacenet.com.

35. Vogler M. Dianhydrohexitole-based benzamidines: an efficient synthesis of new factor Xa inhibitors / M. Vogler, U. Koert, K. Harms [et al.]. // *Synthesis*. – 2004. – № 8. – P. 1211–1228.

36. Stoss P. 1,4:3,6-Dianhydrohexitol nucleosides / P. Stoss, E. Kaes // *Nucleosides and Nucleotides*. – 1988. – Vol.7, № 2. – P. 213–225.

37. Concise and stereospecific synthesis of novel bicyclic dideoxynucleosides as potential antiviral agents / Q. Chao, J. Zhang, L. Pickering [et al.] // *Tetrahedron*. – 1998. – Vol. 54, № 13. P. 3113–3124.

38. Diastereoselective self-assembly of [2]catenanes / P. R. Ashton, A. M. Helss, D. Pasini [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 1999. – № 5. – P. 995–1004.

39. Molecular tectonics: from enantiomerically pure sugars to enantiomerically pure triple stranded helical coordination network / P. Grosshans, A. Jouaiti, V. Bulach [et al.] // *Chem. Commun.* – 2003. – № 12. – P. 1336–1337.

40. Kumar S. The synthesis and applications of asymmetric phase-transfer catalysts derived from isomannide and isosorbide / S. Kumar, U. Ramachandran // *Tetrahedron*. – 2005. – Vol.61. – P. 4141–4148.

41. Asymmetric Horner-Wadsworth-Emmons reaction utilizing isomannide and isosorbide derivatives as chiral auxiliaries / S. Shigeki, R. Teranishi, F. Nakano [et al.] // *Heterocycles*. – 2003. – Vol. 59, № 2. – P. 793–804.

42. Novel carbohydrate-based chiral ammonium ionic liquids derived from isomannide / V. Kumar, C. Pei, C. E. Olsen [et al.] // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2008. – Vol. 19. – P. 664–671.

43. Asymmetric synthesis with new chiral auxiliaries derived from isosorbide / R. Tamion, F. Marsais, P. Ribereau [et al.] // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1993. – Vol.4, № 12. – P. 2415–2418.

44. Loupy A. Isomannide and isosorbide as new chiral auxiliaries for the stereoselective synthesis of tertiary α -hydroxy acids / A. Loupy, D. A. Monteux // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol. 58, № 8. – P. 1541–1549.

45. Cere V. Dihydro- and tetrahydrofuran building blocks from 1,4:3,6-dianhydromannitol. 1. Synthesis of (1S,5R,7R)-endo-(-)- and (1S,5R,7S)-(-)-exobrevicomine and (R)-(+)-dodecanolide / V. Cere, C. Mazzini, C. Paolucci [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1993. – Vol. 58, № 17. – P. 4567–4571.

46. Loupy A. Asymmetric Diels-Alder: Monobenzylated isosorbide and isomannide as highly effective chiral auxiliaries / A. Loupy, D. A. Monteux // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 39. – P. 7023–7026.

47. Jones G. B. Exploiting π shielding interactions in a η^6 arene-complexed chiral auxiliary / G. B. Jones, M. Guzel // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol.41, № 24. – P. 4695–4699.

48. D-Isomannide in synthesis: asymmetric Diels–Alder reactions with novel homochiral bis-imine Cu – catalysts / G. De Coster, K. Vandyck, E. Van der Eycken [et al.] // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2002. – Vol.13. – P. 1673–1679.

49. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность / Г. А. Толстикова, О. Б. Флехтер, Е. Е. Шульц [и др.] // *Химия в интересах устойчивого развития*. – 2005. – Т. 13. – С. 1–29.

50. Синтез и фармакологическая активность диникотината бетулина / О. Б. Флехтер, Л. Т. Карачурина, Л. Р. Нигматуллина [и др.] // *Биоорг. Хим.* – 2002. – Т. 28, № 6. – С. 543–550.

51. Schulze H. Zur Kenntnis des Betulins / H. Schulze, K. Pieroh // *Chem. Ber.* – 1922. – Bd. 55. – S. 2322–2346.

52. Dischendorfer O. Untersuchungen auf dem gebiete der phytochemie- über das allobetulin / O. Dischendorfer, H. Juvan // *Monatsh. Chem.* – 1930. – Bd.52. – S. 272–281.

53. Linkowska E. Triterpenoids. Part XI. Isomerization of betulin and its derivatives / E. Linkowska // *Pol. J. Chem.* – 1994. – Vol. 68. – P. 875–876.

54. Li T. S. Simple synthesis of allobetulin, 28-oxyallobetulin and related biomarkers from betulin and betulinic acid catalysed by solid acids/ T. S. Li, J. X. Wang, X. J. Zheng // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1998. – P. 3957–3965.

55. Синтез и противовоспалительная активность новых ацилированных производных бетулина / О. Б. Флехтер, Н. И. Медведева, Л. Т. Карачурина [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2002. – Т. 36, № 9. – С. 29–32.

56. Пат. WO 2002026761, US МПК А61К31/56, А61К31/58, А61К31/661. Preparation of triterpene derivatives having fungicidal activity against yeast [Электронный ресурс] / P. A. Krasutsky, R. M. Carlson (US); заявник і патентовласник Regents of the university of Minnesota (US). – № РСТ/US2001/030761; заявл. 1.10.2001; опубл. 04/04/2002 – Режим доступа : www.espacenet.com.

57. Synthesis and structure-activity relationship study of cytotoxic germanicane- and lupane-type 3 β -Omonodesmosidic saponins starting from betulin / D. Thibeault, C. Gauthier, J. Legault [et al] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – P. 6144–6157.

58. Synthesis of saponins with allobetulin and glycyrrhetic acid as aglycones / M. I. P. Eleutério, J. Schimmel, G. Ritter [et al] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. – P. 5293–5304.

59. Synthesis, cytotoxicity and haemolytic activity of chacotrioxide lupane-type neosaponins and their germanicane-type rearrangement products / C. Gauthier, J. Legault, M. Piochon [et al] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 2310–2314.

60. Пат. 2586614 (A1) CA, A61K31/704, A61P35/00, C07J63/00. Triterpenes derivatives and uses thereof as antitumor agents or anti-inflammatory agents [Электронный ресурс] / A. Pichette, J. Legault, Ch. Gauthier (CA); заявник і патентовласник Univ quebec а Chicoutimi (CA). – № CA20072586614/20070427; заявл. 27.10.06; опубл. 27.04.08. – Режим доступа: www.espacenet.com.

61. Transformation of 19 β ,28-epoxy-18 α -olean-2-ene by the Prins reaction / A. V. Rybina, I. S. Shepelevich, R. F. Talipov [et al] // Chem. Nat. Comp. – 2006. – Vol. 42, №6. – P. 740–741.

62. Пат. PA 20020128210 (A1) US, МПК A61K31/56, A61K31/58, A61K31/661. Triterpenes having human antifungal and antiyeast activity [Электронный ресурс] / P. A. Krasutsky, R. M. Karlson, R. Karim (MN, US); заявник і патентовласник Krasutsky P. A., Karlson R. M., Karim R. – № 09/969553; заявл. 01/10/2001; опубл. 12/09/2002. – Режим доступа: <http://www.freepatentsonline.com>.

63. Selective oxidation of triterpene alcohols by sodium hypochlorite / O. B. Flekhter, O. Y. Ashavina, I. E. Smirnova [et al] // Chem. Nat. Comp. – 2004. – Vol. 40, №2. – P. 141–143.

64. Пат. 6369101 US, МПК A61K31/343, C07D307/00, (IPC1-7) A61K31/34. Therapeutic method to treat herpes virus infection [Электронный ресурс] / R. M. Carlson (MN, US); заявник і патентовласник Regents of the University of Minnesota (Minneapolis, MN, US). – № 09/259626; заявл. 26/02/1999; опубл. 09/04/2002. – Режим доступа: <http://www.freepatentsonline.com>.

65. Synthesis of betulin derivatives with solid supported reagents / S. Lavoie, A. Pichette, F.-X. Garneau [et al] // Synth. Commun. – 2001. – Vol. 31. – P. 1565–1571.

66. Пат. 2004089357 WO, МПК A61K31/00, A61K31/56, A61K36/09. Anti-fungal formulation of triterpene and essential oil [Электронный ресурс] /

R. M. Carlson, D. J. Gibson (US) ; заявник і патентовласник Regents of the university of Minnesota (MN, US). – № PCT/US2004/010351 ; заявл. 02/04/2004 ; опубл. 21/10/2004. – Режим доступу : <http://www.freepatentsonline.com>.

67. Коровин А. В. Синтез хиноксалинов, конденсированных с тритерпенами, производных урсоловой кислоты и бетулина / А. В. Коровин, А. В. Ткачев // Известия академии наук, сер. хим. – 2001. – Т. 50, №2. – С. 292–297.

68. Preparation and conformational study of 19 β ,28-epoxy-18 α -olean-5-ene derivatives / M. Dračinský, V. Ríchnr, V. Křeček [et al] // Collect. Czech. Chem. Commun. – 2006. – Vol.71. – P. 387– 410.

69. Huneck S. Triterpenes. XV. Preparation and Forster reaction of 19 β ,28-epoxy-3-oxo-2-antioximino-1 α -cyano-18 α H-oleanane and the bromination of 19 β ,28-epoxy-3-oxo-1 α -cyano-18 α H-oleanane / S. Huneck // Chem. Ber. – 1965. – Vol. 98. – P. 3204–3209.

70. Triterpenes. Part. LXXIII. Reactions of triterpenoid ketones with sulfur and morpholine under Willgerodt-Kindler reaction conditions / J. Sejbal, J. Klinot, J. Protiva [et al] // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1986. – Vol. 51. – P.118–127.

71. Синтез и фармакологическая активность оксимов ацилированной бетулоновой кислоты и 28-оксо-аллобетулона / О. Б. Флехтер, Е. И. Бореко, Л. Р. Нигматуллина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 38, № 3. – С. 31–34.

72. Nekrasov D. D. Benzoylacetylation of allobetulin and allobetulone oxime by benzoylketene generated *in situ* during thermolysis of 5-phenyl-2,3-dihydrofuran-2,3-dione / D. D. Nekrasov, A. S. Obukhova // Chem. Het. Comp. – 2005. – Т. 41. – С. 1426–1427.

73. Синтез и установление конфигурации спиро[(6-фенил-3,4-дигидро-2H-1,3-диоксин)-2R(S),3'-(19',28'-оксидоолеанан)]-4-онов методом

рентгеноструктурного анализа / Т. В. Рыбалова, Ю. В. Галитов, Д. Д. Некрасов [и др.] // Ж. структ. хим. – 2005. – Т. 46, № 6. – С. 1169–1173.

74. Effect of substituents in the cumulene and aryl fragments of aroylketenes on the stereoselectivity of Diels-Alder heteroreaction with mono-, bi, and polycyclic terpenoids containing a carbonyl group / D. D. Nekrasov, A. S. Obukhova, N. Y. Lisovenko [et al.] // Chem. Het. Comp. – 2010. – Vol. 46. – P. 413–418.

75. Triterpenes. Part LXXXI. Ethylene dithioketals in ring A of 19 β , 28-epoxy-18 α -oleanane; mass spectra and reduction with deuterated Raney nickel / J. Protiva, R. Ocadlik, E. Klinotova [et al.] // Coll. Czech Chem. Commun. – 1987. – Vol. 52. – P. 501–507.

76. Klinot J. Conformation of epimeric 2-bromoallobetulones. / J. Klinot, A. Vystrčil // Chem. Ind. – 1960. – P.1360–1361.

77. Klinot J. Triterpenes. 7. Stereochemistry of 2-bromo derivatives of allobetulin and alloheterobetulin / J. Klinot, A. Vystrčil // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1966. – Vol. 31. – P.1079–1091.

78. Efficient synthesis of morolic acid and related triterpenes starting from betulin / P. Zhang, J. Hao, J. Liu [et al.] // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65. – P. 4304–4309.

79. Толстикова Л. Ф. Тритерпеноиды. XXIII. Синтез и реакции ацетиленовых производных тритерпенов / Л. Ф. Толстикова, Г. А. Толстиков // Изв. Акад. наук Казах. ССР, сер. хим. . – 1971. – Т. 21. – С. 65–71.

80. Reaction of lupane and oleanane triterpenoids with Lawesson's reagent / M. Kvasnica, I. Rudovska, I. Cisarova [et al.] // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64. – P. 3736–3743.

81. Sejbal J. Triterpenes. Part LXXXIII. Reaction of 3-keto and 2-keto triterpenoids with 3-chloroperoxybenzoic acid in aliphatic alcohols. A new method of preparation of α -hydroxy ketones / J. Sejbal, J. Klinot, A. Vystrčil // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1987. – Vol.52. – P. 1052–1061.

82. Reaction of 3-acetoxy-(2,3),(19 β ,28)diepoxyoleanane with cyclic and linear amines / L. N. Tolmacheva-Shelepen'kina, A. S. Shashkov, V. V. Grishko [et al] // Chem. Nat. Comp. – 2007. – Т. 43. – С. 153–158.

83. Sejbal J. Triterpenes. LXXXV. Photolysis of 19 β , 28-epoxy-18 α -oleanan-2 β -ol nitrites: functionalization of 10 β - and 8 β -methyl groups / J. Sejbal, J. Klinot, A. Vystrčil // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1988. – Vol. 53. – P. 118–131.

84. Barton D. H. R. Long-range effects in alicyclic systems. II. Rates of condensation of some triterpenoid ketones with benzaldehyde / D. H. R. Barton, A. J. Head, P. J. May // J. Chem. Soc. – 1957. – P. 935–944.

85. Синтез новых производных олеан-18(19)-ена из аллобетулина / О. Б. Казакова, Э. Ф. Хуснутдинова, Г. А. Толстиков [та ін.] // Биоорг.химия. – 2010. – Т. 36, №4. – С. 552–555.

86. Синтез и иммуотропная активность 2-алкиламинометилена-19 β ,28-эпоксиолеан-3-онов / И. А. Толмачева, Л. В. Аникина, Ю. Б. Вихарев [та ін.] // Биоорг.химия. – 2008. – Т. 34, №1. – С.136–140.

87. Fluorination of betulinines and other triterpenoids with DAST / D. Biedermann, J. Sarek, J. Klinot, [et al.] // Synthesis. – 2005. – P. 1157–1163.

88. Triterpenes. XX. Participation of dimethylformamide in the addition of halogens to the Δ^2 -double bond-a route for the preparation of β -epoxides / J. Klinot, K. Waisser, L. Streinz [et al] // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1970. – Vol. 35. – P. 3610–3617.

89. Ким Х.-О. Тритерпеноиды. XXII. Гетероциклические производные глицирретовой кислоты / Х.-О. Ким, Г.А. Толстиков, М.И. Горяев // Изв. Акад. наук Казах. ССР. Сер. хим.– 1969. – Т. 19. – С. 46–48.

90. Ким Х.-О. Тритерпеноиды. XXI. Конденсация 3-кетотритерпенов со сложными эфирами и синтез С-замещенных тритерпеноидных азолов / Х.-О. Ким, Г.А. Толстиков, В.С. Базалицкая // Ж. общ. хим. – 1970. – Т. 40, № 2. – С. 492–497.

91. Ким Х.-О. Тритерпеноиды. XXIV. Изомеризм тритерпеназолов / Х.-О. Ким, Г.А. Толстиков, М.И. Горяев // Изв. Акад. наук Казах. ССР. Сер. хим. – 1970. – Т. 20. – С. 49–54.
92. Ким Х.-О. Тритерпеноиды. XX. Синтез тритерпеноидных индолов / Х.-О. Ким, Г. А. Толстиков, И. П. Шумов [и др.] // Ж. Орг. Хим. – 1969. –Т. 5, № 12. – С. 1987–1991.
93. Triterpenoid Pyrazines and Benzopyrazines with Cytotoxic Activity / M. Urban, J. Sarek, M. Kvasnica [et al] // J. Nat. Prod. –2007. – Vol.70. – P. 526–532.
94. Dehaen W. Allobetulin and its derivatives: synthesis and biological activity / W. Dehaen, A. A. Mashentseva, T. S. Seitembetov // Molecules. – 2011. – Vol. 16. – P. 2443–2466.
95. Klinot J. Triterpenes. IX. Reaction of isomeric 2,3-epoxides with a Grignard reagent / J. Klinot, M. Krumpolc, A. Vystrčil // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1966. – Vol.31. – P. 3174–3181.
96. Pettit G. R. Steroids and related natural products. VI. The structure of α -apoallobetulin / G. R. Pettit, B. W. Green, W. J. Bowyer // J. Org. Chem. – 1961. – Vol. 26. – P. 2879–2883.
97. Пат. 2374261 RU6 МПК C07J63, C07J53. Метод получения аллобетулина [Электронный ресурс] / В. А. Левданский, А. В. Левданский, Б. Н. Кузнецов (RU); заявник і патентовласник Институт химии и химической технологии СО РАН (ИХХТ СО РАН) (RU). – № 2008122686/04; заявл. 04.06.08; опубл. 27.11.09, бюл. № 33. – Режим доступа: <http://www.findpatent.ru>.
98. Hase T. Exhaustive Baeyer-Villiger oxidation of the allobetulone triterpenoid / T. Hase // J. Chem. Soc.Chem. Commun. –1972. – P. 755–756.
99. Triterpenes. Part LXXI. Oxidation of 19β , 28-epoxy- 18α -oleanan-3-one and -1-one with peracids / J. Sejbál, J. Klinot, D. Hrnčírova [et al] // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1985. – Vol. 50. – P. 2753–2759.

100. Klinot J., Vystrčil A. Beckmann rearrangement of triterpene 3-ketoximes / J. Klinot, A. Vystrčil // Collect. Czech.Chem. Commun. – 1962. – Vol. 27. – P. 377–386.
101. Hase T. Dehydration of triterpenoid ring A ε -lactams / T. Hase // Acta Chem. Scand. – 1970. – Vol. 24. – P. 364–365.
102. Preparation and conformational analysis of 1,2-seco derivatives of 19 β ,28-epoxy-18 α -oleanane / J. Sejbál, M. Homolová, I. Tislerová [et al] // Collect. Czech. Chem. Commun. – 2000. – Vol. 65. – P. 1339–1356.
103. Structural analysis of chiral dopants in nematic systems by example of ether-ester substituted 1,4:3,6-dianhydrohexitols / I. M. Gella, T. G. Drushlyak, N. L. Babak, N. B. Novikova, V. V. Lipson // Mol. Cryst. Liq. Cryst. – 2014. – Vol. 591, № 1. – P. 34–44.
104. Witte P. Modification of the pitch of chiral nematic liquid crystals by means of photoisomerization of chiral dopants / P. Witte, J. C. Galan, J. Lub // Liq. Cryst. – 1998. – Vol. 24. – P. 819–827.
105. Пат. US 7635782 B1, МПК C07D493/04. Stereospecific method for the preparation of dioxa-bicyclooctane compounds [Электронный ресурс] / F. Pubill Coy, A. Modolell Saladrigas, J. Repolles Moliner (ES). – № 12/372119 ; заявл. 17/02/2009 ; опубл. 22.12.2009. – Режим доступа : <http://www.freepatentsonline.com>.
106. Stoss P. Regioselektive acylierung von 1,4:3,6-dianhydro-D-glucit / P. Stoss, P. Merrath, H. Schlüter // Synthesis. – 1987. – № 2. – P.174–176.
107. Cano R. An explanation of Grandjean discontinuous / R. Cano // Bull. Soc. Fr. Miner. Cristallogr. – 1968. – Vol. 91, № 1. – P. 20–27.
108. Ващенко В.В. Стереохимия реакций енолятов п-ментан-3-онов и их арилиденпроизводных с электрофильными реагентами: дисс. на соискание степени кандидата химических наук : спец. 02.00.03 «Органическая химия» / В.В. Ващенко. – Харьков, 1997. – 176 с.

109. Беляков В. А., Оптика холестерических жидких кристаллов / В. А. Беляков, А. С. Сонин ; ред. В. О. Черкезян.– М. : Наука, 1982. – 360 с. – (Главная редакция физ.-мат. литературы).

110. Yoshizawa A. Host–guest effect on chirality transfer from a binaphthyl derivative to a host nematic liquid crystal / A. Yoshizawa, K. Kobayashi, M. Sato // Chem. Commun. – 2007. – P. 257–259.

111. Stewart J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements / J. J. P. Stewart // J. Mol. Mod. – 2007. – Vol. 13. – P. 1173–1213.

112. МОРАС2009, Stewart Computational Chemistry, Version 10.153W [Электронный ресурс] / J. J. P. Stewart. – Режим доступа : [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net).

113. Peters J. A. The structure of adducts of the three diastereoisomeric 1,4:3,6-dianhydrohexitols and lanthanide chelates in acetone / J. A. Peters, W. M. Bovee, A. P. C. Kieboom // Tetrahedron. – 1984. – Vol. 40. – P. 2885–2891.

114. Rokuhone J. Physical properties of a novel chiral material possessing a binaphthyl group/ J. Rokuhone, A. Yamaguchi, A. Yoshizawa // Liq. Cryst. – 2005. – Vol. 32. – P. 207–212.

115. Ferrarini A. Shape model for ordering properties of molecular dopants inducing chiral mesophases / A. Ferrarini, G. J. Moro, P. L. Nordio // Mol. Phys. – 1996. – Vol. 87. – P. 485–499.

116. Correlation between molecular structure and helicity of induced chiral nematics in terms of short-range and electrostatic–induction interactions. The case of chiral biphenyls / A. Di Matteo, S. M. Todd, G. Gottarelli [etal] // J. Am. Chem. Soc. – 2001. – Vol. 123. – P. 7842–7851.

117. Todd S. M. Molecular modelling of chiral nematics / S. M. Todd, A. Ferrarini, G. Moro // J. Phys. Chem. Chem. Phys. – 2001. – № 3. – P. 5535–5543.

118. The elastic and optical properties of a bent-core thiadiazole nematic liquid crystal: the role of the bend angle / S. Kaur, L. Tian, H. Liu, [et al] // *J. Mater. Chem.* – 2013. – Vol. 1. – P. 2416–2425.

119. Griseolic acid, an inhibitor of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterase. II. The structure of griseolic acid / S. Takahashi, F. Nakagawa, K. Kawazoe [et al] // *J Antibiot.* – 1985. – Vol. 38. – P. 830–834.

120. Pickering L. Novel bicyclic nucleoside analogues related to natural griseolic acids / L. Pickering, V. Nair // *Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids.* – 1997. – Vol. 16. – P. 1435–1438.

121. Studies on griseolic acid derivatives. I. Synthesis of substituted derivatives of griseolic acid at the N1, C6, C2' or C7' position and their biological activities / M. Kaneko, Y. Murofushi, M. Kimura [et al] // *Nucleic Acids Symp. Ser.* – 1985. – Vol. 16. – P. 89–92.

122. HIV-1 Specific reverse transcriptase inhibitors: why are Tsao-nucleosides so unique? / M. J. Camarasa, A. San-Félix, M. J. Pérez [et al] // *J. Carbohydrate Chem.* – 2000. – Vol. 19. – P. 451–469.

123. Norris P. Cycloaddition of acetylenes with 5-azido-5-deoxy-d-aldopentose derivatives: synthesis of triazole reversed nucleoside analogs / P. Norris, D. Horton, B. R. Levine // *Heterocycles.* – 1996. – Vol. 43. – P. 2643–2655.

124. Effects of the new phosphodiesterase inhibitor griseolic acid on insulin release in rat pancreatic islets / N. Hashimoto, H. Makino, A. Kanatsuka [et al.] // *Arzneimittelforschung.* – 1990. – Vol. 40. – P. 1098–1010.

125. A cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, 8'-pivaloyloxymethyl ester (POM-ester) of griseolic acid, lowers rabbit intraocular pressure / H. K. Mishima, Y. Kiuchi, T. Yokoyama [et al] // *Curr. Eye Res.* – 1991. – Vol. 10. – P. 817–822.

126. 3+2-Dipolar cycloaddition of dianhydrohexitol azidoderivatives with n-arylmaleimides / I. M. Gella, N. L. Babak, T. G. Drushlyak, S. V. Shishkina, V. I. Musatov, V. V. Lipson // *J. Mol. Struct.* – 2015. – Vol. 1100. – P. 1–11.

127. Huisgen R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future / R. Huisgen // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1963. – Vol. 2. – P. 565–598.
128. Kolb H. C. The growing impact of click chemistry on drug discovery / H. C. Kolb, B. K. Sharpless // *Drug Discovery Today.* – 2003. – Vol. 8. – P. 1128–1137.
129. Meldal M. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition / M. Meldal, C. W. Tornøe // *Chemical Reviews.* – 2008. – Vol. 108. – P. 2952–3015.
130. Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: scope and mechanism / B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen [et al] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 130. – P. 8923–8930.
131. McNulty J. Discovery of a robust and efficient homogeneous silver (I) catalyst for the cycloaddition of azides onto terminal alkynes / J. McNulty, K. Keskar // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – № 28. – P. 5462–5470.
132. Strain-promoted alkyne-azide cycloadditions (SPAAC) reveal new features of glycoconjugate biosynthesis / N. E. Mbua, J. Guo, M. A. Wolfert [et al] // *ChemBioChem.* – 2011. – Vol. 12. – P. 1912–1921.
133. Tomé A. C. Science of synthesis. Section 13.13 / A. C. Tomé. – Stuttgart : Georg Thieme Verlag KG, 2004. – P. 415–602.
134. Fan W.-Q. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol.4* / W.-Q. Fan, A. R. Katritzky, P. J. Garratt [et al]. – Oxford : Eds. Elsevier, 1996. – P. 1006.
135. Synthesis of 4-aryl-1*H*-1,2,3-triazoles through TBAF-Catalyzed [3+2] cycloaddition of 2-aryl-1-nitroethenes with TMSN₃ under solvent-free conditions / D. Amantini, F. Fringuelli, O. Piermatti [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70. – P. 6526–6529.
136. Cycloadditions of azidoalkylcarboxylates to acetylenes and enamines. Regioselective synthesis of substituted triazoles, organic preparations and procedures international / F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. Pagalday [et al] // *New J Org. Syn.* – 1995. – Vol. 27. – P. 603–612.

137. Chhen A. I. Preparation of ω -azidoalkylidenemalonates starting from diethyl oxomalonate. uses in synthesis / A. I. Chhen, M. Soufiaoui, R. Carrie // Bull. Soc. Chim. France. – 1992. – № 4. – P. 308 – 314.

138. 1-(Azidomethyl)benzotriazole and -5-phenyl-1,2,3,4-tetrazole as 1, 3-dipolar cycloaddition components / A. R. Katritzky, C. N. Fali, I. V. Shcherbakova [et al] // J Heterocycl. Chem. – 1996. – Vol. 33. – P. 335–340.

139. A selective synthesis of enamines *versus* aziridines / D. Belei, E. Bicu, M. L. Birsa [et al] // J. Heterocycl. Chem. – 2011. – Vol. 48. – P. 129–134.

140. De Loera D. Efficient aziridine synthesis in metastable crystalline phases by photoinduced denitrogenation of crystalline triazolines / D. De Loera, M. A. Garcia-Garibay // Org. Lett. – 2012. – Vol. 14. – P.3874–3877.

141. US 4413122, A61K31/34; A61K31/52; A61P9/00; A61P9/08, (IPC1-7): C07D493/04. Optionally N-substituted aminodesoxy-1.4;3.6-dianhydrohexitol derivatives / K. Klessing ; заявник і патентовласник Fa. Wilmar Schwabe GmbH & Co (DE). – 1983. – № 06/285358 ; заявл. 20.07.1981 ; опубл. 01.11.1983.

142. SHELXTL PLUS, PC Version, A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data [Електронний ресурс] / G. M. Sheldrick. – Rev.5.1. – 1998.

143. α,β -Непределённые кетоны на основе аллобетулона / Н. Л. Бабак, И. М. Гелла, А. Н. Семененко, С. В. Шишкина, О. В. Шишкин, В. И. Мусатов, В. В. Липсон // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50. – С. 1063–1070.

144. Кутуля Л. А. Хиральные α,β -ненасыщенные карбонильные соединения в жидкокристаллических системах с индуцированной спиральной структурой: автореф. дисс. на соискание степени доктора химических наук : спец. 02.00.03 «Органическая химия» / Л. А. Кутуля. – Одесса, 1993. – 48 с.

145. Conformation of ring A of 19 β ,28-epoxy-18 α -oleanan-3-one in solution and in the solid state. Crystal structure and carbon-deuterium stretching frequencies / J. Klinot, J. Podlaha, J. Podlahová [et al] // Coll. Czech. Chem. Commun. – 1989. – Vol. 54. – P. 737–750.

146. A graphical tool for the prediction of vicinal proton–proton $^3J_{\text{HH}}$ coupling constants / A. Navarro-Vázquez, J. C. Cobas, F. G. Sardina [et al] // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 2004. – Vol. 44, № 5. – P. 1680–1685.

147. Zefirov N. S. Stereochemical studies. XXXIV. Quantitative description of ring puckering via torsional angles. The case of six-membered rings / N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya // *J. Phys. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 3. – P. 147–158.

148. Зефирюв Ю. В. Сокращенные межмолекулярные контакты и специфические взаимодействия в молекулярных кристаллах // *Кристаллография.* – 1997. – Т. 42, № 5. – С. 936–958.

149. Исследование молекулярной структуры хиральных (–)-2-арилиден-*n*-ментан-3-онов / В. И. Кулишов, Л. А. Кутуля, В. Е. Кузьмин [и др.] // *Журн. общей химии.* – 1991. – Т. 61, № 1. – С. 155–162.

150. Влияние электронных свойств арильных группировок на молекулярную структуру хиральных 3*R*,6*R*-2-арилиден-3-метил-6-изопропилциклогексанонов / Л. А. Кутуля, В. П. Кузнецов, В. И. Кулишов [и др.] // *Кристаллография.* – 1999. – Т. 44, № 3. – С. 475–484.

151. Pyrrol-2-yl- and Pyrazol-4-ylmethylidene Derivatives of Lupane Series as a New Chiral Dopants for Cholesteric Liquid-Crystal Composition /N. L. Babak, S. V. Shishkina, A. N. Semenenko, D. A. Morina, I. M. Gella, V.V. Lipson// VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH-2015, Kharkiv, 9-13 November, 2015: Book of Abstracts. – Kharkiv: Ekskluziv Publ., 2015. – P. O-18.

152. Bader R. F. W. Atoms in molecules. In: international series of monographs on chemistry. Vol. 22. A quantum Theory / R. F. W. Bader. – Oxford : Clarendon Press, 1990. – 23 p.

153. Espinosa E. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities / E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte // *Chem. Phys. Lett.* – 1998. – Vol. 285, № 3-4. – P. 170–173.

154. Burgi H.-B. Structure correlation. 2. / H.-B. Burgi, J. D. Dunitz. – Weinheim : VCH, 1994. –P. 741–784.

155. Пат. 106657 UA, МПК C07J 1/00, C07D 231/02, C07J 15/00. (16e)-16-Піразолілметилден-17-оксостероїди андростенового і естранового рядів та хіральні-нематичні рідкокристалічні суміші на їх основі / Ф. Г. Яременко, І. В. Тайдаков, Ж. О. Шешенко [та ін.] ; заявник Державна наукова установа «НТК «Інститут монокристалів» НАН України, Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського Академії медичних наук України» (UA). – № а2012 12757 ; заявл. 9.11.2012 ; опубл. 25.09.2014, Бюл. № 18. – 13 с.

156. Novel pyrrolobenzoxaboroles: Design, synthesis, and biological evaluation against *Trypanosoma brucei* / P. Wu, J. Zhang, Q. Meng [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 81. – P. 59–75.

157. Massa S. Heterocyclic systems. II. Synthesis of 4*H*,6*H*-pyrrolo[1,2-*a*][4,1]benzoxazepine / S. Massa, F. Corelli, G. Stefancich // J. Heterocyclic Chem. – 1981. – Vol. 18, № 4. – P. 829–830.

158. Mohite Sh. K. Anti-inflammatory, antitubercular screening of substituted {[3-(4-bromophenyl) -1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-*Yl*]methylene}-*N*-phenyl amine / Sh. K. Mohite, Ch. Sh. Magdum, N. Sh. Naikwade // Org. Chem. Indian J. – 2009. – Vol. 5, № 1. – P. 88–91.

159. Sheldrick G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Crystallographica Section A. Foundations of Crystallography. – 2008. –Bd 64, T.1. – S. 112–122.

160. Исследование пространственного строения оптически активных 2-ариліден-*n*-ментан-3-онов методами дипольных моментов, ПМР и ИК спектроскопии / Л. А. Кутуля, Н. С. Пивненко, И. Б. Немченко [и др.] // Журн. общей химии. – 1987. – Т. 57, № 2. – С. 397–415.

161. Oxidation of alcohols with oxoperoxobis(N-phenylbenzohydroxamato)molybdenum(VI) / H. Tomioka, K. Takai, K. Oshima, H. Nozaki, K. Toriumi // *Tetrahedron Lett.* – 1980. – Vol. 21, (80). – P. 4843-4846.

162. Drushlyak T. G. Computer assisted molecular modeling of cholesteric helix induced by chiral dopant in nematic phase / T. G. Drushlyak, A. P. Fedoryako, L. A. Kutulya // *Proceedings of SPIE.* – 2004. – Vol. 5507. – P. 221–228.

163. Пат. 105617 UA. МПК C07J 63/00, C07J 15/00, C09K 19/00. 2e-(4'-Аміл-1,1'-біфеніл)метиліденалобетулін та хірально-нематична рідкокристалічна суміш [Електронний ресурс] / Гелла І.М., Бабак М.Л., Школьнікова Н.І., Новікова Н.Б., Ліпсон В.В. (UA); заявник і патентовласник Державна наукова установа "Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" національної академії наук України (UA). – №a201311846; заявл. 08.10.2013; опубл. 26.05.2014. – Режим доступу : <http://base.uipv.org>.

164. Конформационный анализ углеводов и их производных / А. Н. Верещагин, В.Е. Катаев, А.А. Бредихин и др. – М. : Наука, 1990. – С. 187.