

**Министерство высшего
и среднего специального образования
Республики Узбекистан
Национальный университет Узбекистана
имени Мирзо Улугбека**

Химический факультет

Кафедра органического синтеза и прикладной химии

А.Х. Хаитбаев, Х.С. Тошов

ГОССИПОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Монография

RU
Science
RU-SCIENCE.COM

**Москва
2024**

УДК 547.1
ББК 24.239
X15

Рецензент:

А.Д. Матчанов, д-р хим. наук

Хаитбаев, Алишер Хамидович.

X15 Госсипол и его производные : монография / А.Х. Хаитбаев, Х.С. Тошов. — Москва : РУСАЙНС, 2024. — 130 с.

ISBN 978-5-466-07402-4

Монография посвящена природному полифенолу – госсиполу, который, в свою очередь, извлекают из хлопчатника. Рассмотрены методы исследования состава, структуры и свойств разнообразных производных госсипола. Приведены физико-химические и биологические свойства, а также данные рентгеноструктурного анализа как госсипола, так и его производных. Рассмотрены теоретические аспекты результатов компьютерного моделирования электронных спектров, хода реакции конденсации госсипола с о-толуидином и квантово-химическое исследование геометрических и энергетических характеристик некоторых оснований Шиффа госсипола.

Книга предназначена для научных сотрудников, аспирантов в области химия природных соединений, биоорганической, органической химии и материаловедения

Ключевые слова: хлопчатник, биосинтез, госсипол, госсиполоподобные вещества, парамагнитные соединения, основания Шиффа, гидролиз, супрамолекулярные комплексы, рентгеноструктурный анализ, клатраты, компьютерное моделирование.

УДК 547.1
ББК 24.239

© Хаитбаев А.Х.,
Тошов Х.С., 2024
© ООО «РУСАЙНС», 2024

ISBN 978-5-466-07402-4

Оглавление

Введение	4
Глава 1 Госсипол. Что она из себя представляет	7
1.1. Биосинтез госсипола. История открытия. Синтетические методы получения госсипола.	7
1.2. Состав, строение и химические свойства госсипола	10
1.3. Биологические свойства госсипола и госсиполоподобных веществ.	22
Глава 2 Синтез синтонов и производных госсипола.	
Особенности строения синтезированных соединений	36
2.1. Парамагнитные соединения хлопчатника	36
2.2. Синтез и строение основания Шиффа госсипола	44
2.3. Синтез и строение супрамолекулярных комплексов производных госсипола	63
Глава 3 Рентгеноструктурный анализ госсипола и его производных .	76
3.1. Молекулярное и кристаллическое строение клатрата госсипола.....	77
3.2. Молекулярное и кристаллическое строение клатрата госсипола с 1- (3-аминопропил)-2-пирролидиноном (GSPP).....	81
3.3. Молекулярное и кристаллическое строение клатрата бис-(o)- толуидингоссипола с 1,4-диоксаном	85
3.4. Клатрат ди-(o)-толуидингоссипола с диметилформамидом	88
3.5. Клатрат ди-(p)-ксилидингоссипола с ацетоном.	90
Глава 4 Компьютерное моделирование строения и свойств синтезированных соединений	91
4.1. Моделирование электронных спектров госсипола и его производных	91
4.2. Моделирование реакции конденсации госсипола с <i>o</i> -толуидином ...	95
4.3. Квантово-химическое исследование геометрических и энергетических характеристик некоторых оснований Шиффа	98
Список литературы	106

Введение

Актуальность темы. Определение конформации, строения и реакционной способности веществ, получаемых из природных источников является актуальной задачей. За последние 50 лет доля лекарственных препаратов получаемых из растений увеличился на 50-60%¹.

К таким лекарственным препаратам также относится госсипол, получаемый из хлопчатника. Госсипол относится к семейству как природных, так и синтетических низкомолекулярных индукторов интерферона. Индукторы интерферонов являются препаратами с комбинированным эффектом: этиотропным и иммуномодулирующим. Они обладают способностью повышать в организме образование эндогенного интерферона. Эффективность индукторов интерферонов показана при ряде вирусных заболеваний (ОРВИ, грипп, герпесвирусные инфекции, гепатиты, ВИЧ).

С первых дней нашей Независимости, по требованию международных стандартов внимание уделяется к производству качественных и конкурентоспособных лекарственных препаратов. Лекарственные средства Республики Узбекистана внесены в состав 35 фармацевтических групп признанный Всемирной организацией здравоохранения. Более 1500 лекарственных средств производимые в предприятиях Республике зарегистрированы и получили разрешения для использования в медицинской практике.

Проводимые научно-исследовательских работ учеными нашей страны по получению экологически чистых биологически активных соединений из местного сырья (растения, организмы животных и др.) стало основой для развития фармацевтической промышленности. Противовирусные препараты получаемые из местного сырья госсипола (мегосин, рагосин, кагоцел, гозалидон и др.), используются не только в нашей стране но также широко применяются за рубежом.

В течение последних 20 лет получено разрешение на применение в медицинской практике более 30 видов лекарственных препаратов, на основе местного растительного сырья. В связи с этим, профилактика и лечение инфекционных патологий с помощью современных методов химической терапии, поиск новых нерациональных подходов, сокращение времени лечения и повышения активности против инфекционных патологий устойчивых к действию антибиотиков, разработка но-

¹Брехман И.И. Валеология – Наука о здоровье. – 2-е изд., доп., перераб. – М.: Физкультура и спорт, 1990. – 208 с

вых и эффективных препаратов является актуальным, и отвечает всем требованиям здравоохранения Узбекистана.

При исследовании новых противовирусных и антибактериальных средств было выявлено эффективность интерферонов, они повышают чувствительность патоген бактерий резистентных к антибиотикам. Использование экзогенных интерферонов для повышения действия антибиотиков приводят к ряду побочных эффектов. Поэтому синтезы эффективных индукторов интерферона, которые вызывают образование собственного эндогенного интерферона под контролем самого организма и их использование в качестве биорегуляторов, использование в качестве биорегуляторов, способствующих преодолению резистентности популяций патогенных бактерий к антибиотикам, развитие методов синтеза лекарственных препаратов из растений становится актуальным.

Республика Узбекистан богата своими древними традициями в сфере производства лекарств и имеет экологически чистый растительный мир, современные научно-исследовательские институты, и квалифицированных специалистов, осуществляющих в них свою деятельность. Несомненно, что данные аспекты станут основой для дальнейшего развития фармацевтической сферы в республике.

По синтезу и изучению биологической активности производных госсипола в ряде мировых научных центров и образовательных учреждений в частности, Institute of Basic Medical Sciences, Institute of Bioorganic Chemistry, College of Life Science and Technology, West China School of Pharmacy (все Китай), University of Leicester (Англия), Pennsylvania State University College of Medicine, Stanford-Burnham Medical Research Institute, The University of Texas, Virginia Commonwealth University, Institute of Molecular Medicine, University of South Florida, University of Michigan Medical School, NCAUR, ARS (все США), Institut für Physiologie und Biotechnologie der Pflanzen (Германия), Incheon National University (Корея), Universidade Federal de Minas Gerais (Бразилия), ИнФОРУ (Украина), Adam Mickiewicz University (Польша), University of Natural Sciences (Вьетнам), Roskilde University (Дания), University of Baghdad (Ирак) Институт Вирусологии (Россия), Институт Биоорганики и Институте Химии растительных веществ (оба Узбекистан) проводятся научно-прикладные исследования.

В результате научных исследований по синтезу производных госсипола получены научно-практические результаты, в частности, по оценке токсичности (School of Life Science and Technology, Япония), противомаларийной активности (Museum National d'Histoire Naturelle,

Франция), по улучшению водорастворимости (Institute of Health Sciences, США), активность против вирусов герпеса (Yale University School of Medicine, США), противоопухолевая активность (University of New Mexico, США), изучены путем компьютерного моделирования тауомерных превращений и физико-химических свойств производных госсипола (Iowa State University, США).

Во всем мире приоритетными направлениями при получении новых препаратов из местного природного сырья проводятся ряд исследований. Например, создание новых экологически чистых лекарственных препаратов; разработка новых эффективных механизмов получения лекарственных препаратов; увеличение конкурентоспособности экономики; развитие социальной сферы и качества жизни населения.

Результаты анализа литературных данных показывают, что модификации госсипола давно уделялось большое внимание. В частности, зарубежные ученые James A.Kenar, R.Adams, R.C.Morris, Z.-G.Wang, J.D.Edwards, M.Gdaniec, N.N.Sharma, S.Y.Kang, J.W.Jaroszewski, B.Brzezinski, G.Schroeder, R.H.Zhou, C.H.Pominski, M.B.Abou-Donia, E.P.Clark, P.Przybylski, J.T.Cronin, M.M.Trant, G.V.Odell, А.Л.Маркман, В.П.Ржехин занимались синтезом и изучением физико-химических, а также биологических свойств различных производных госсипола. Узбекские ученые А.С.Садыков, А.И.Глушенкова, Д.Н.Далимов, А.И.Исмаилов, Х.И.Зияев, Х.А.Асланов, С.А.Ауелбеков, Н.И.Барам, Е.Н.Мухамеджанова, Л.Биктимиров, С.М.Аликулов и другие своими научными исследованиями внесли большой вклад в решение проблем синтеза и изучения биологической активности производных госсипола.

В литературе приводятся данные по синтезу различных азометиновых производных госсипола, его некоторых аналогов и их интерферониндуцирующей активности. Однако, в этих источниках отсутствуют сведения о систематическом изучении противомикробной, противогрибковой активности азометиновых производных госсипола и его аналогов. Учитывая вышеизложенное, делает целесообразным синтез и изучение его производных госсипола с целью создания новых эффективных биологически активных соединений, применение которых позволит решить актуальную проблему борьбы с инфекционными заболеваниями.

Глава 1

Госсипол. Что она из себя представляет

1.1. Биосинтез госсипола. История открытия. Синтетические методы получения госсипола.

Многие растения в своем составе содержат фенольные соединения, было выявлено что биологическая активность растений зависит от количественного состава фенольных соединений [1].

Одним из таких фенольных соединений растений является госсипол. Госсипол – желтый пигмент семян хлопчатника *Gossipium hirsutum* L. (Мальвовые), является уникальным не только по своему строению, но и биологической активности. Госсипол был впервые обнаружен и выделен в виде неочищенного пигмента Лонгмором в 1886, при очистке сырого хлопкового масла, а Мархлевский впервые выделил из хлопчатника в 1889 г. Брутто формула – $C_{30}H_{30}O_8$.

Госсипол образуется в хлопчатнике из катиона кадинила, под действием ряда метаболических изменений, происходящих через мевалопантный путь биогенеза (рис.1.) [2]:

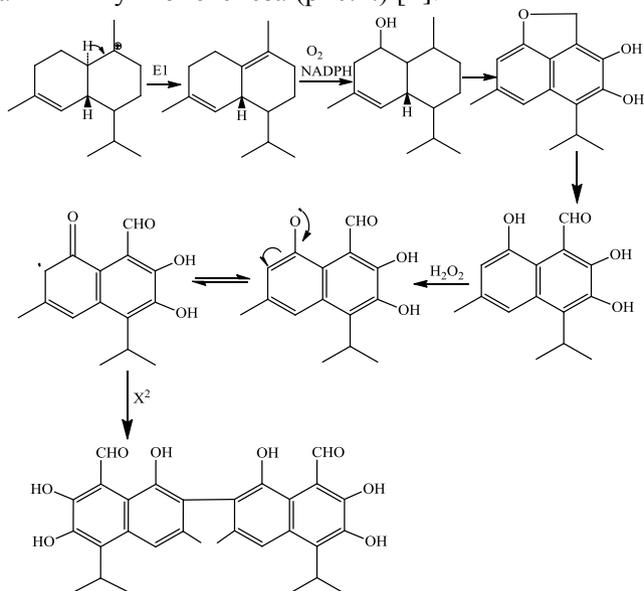


Рис.1. Биосинтез госсипола

Строению и структуре госсипола посвящено огромное количество работ [2-10], в этих работах приводится строение, свойства и химизм госсипола с точки зрения биологической активности.

Молекулу госсипола обычно представляют копланарной, т.е. расположением нафталиновых ядер в одной плоскости. Наличие замещающих групп в орто - положении к 2,2' углеродным атомам делает затрудненным свободное вращение двух половин молекул госсипола [11,12]. Однако, при таком строении молекулы госсипола, возможно лишь ограниченное вращение двух её половин. Отсюда становится возможным существование двух модификаций этого соединения, являющихся оптическими антиподами. Другими словами, здесь имеет место атропоизомерия (рис.2.) [13,14].

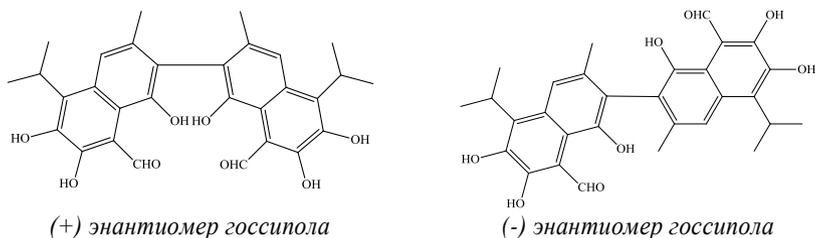


Рис. 2. Оптические антиподы госсипола

Род *Gossypium* в основном содержит оптически неактивный (\pm)-госсипол, однако *Gossypium barbadense* содержит в избытке (-)-госсипол. В *Thespesia populnea* доминирует оптически активный (+)-госсипол, имеющий вращение $[\alpha]_D^{17} + 475^\circ$. Рацемический госсипол отличается от (+)-госсипола меньшей растворимостью. Оба стереоизомера имеют одинаковую температуру плавления - 184° (из бензола), но их метиловые эфиры и ацетаты заметно различаются как по температурам плавления, так и по растворимости.

Возможно, существование двух атропоизомеров госсипола. Например, хлопчатник рода *Gossypium* в основном содержит рацемический (\pm)-госсипол, однако некоторые дикие виды хлопчатника, произрастающие в Америке, содержат (+)-госсипол. В растении рода *Thespesia* доминирует оптически активный (+)-госсипол, имеющий вращение $[\alpha]_D^{17} = +475^\circ$ [10].

(-) и (+) энантиомеры госсипола отличаются друг от друга по фармакологическому действию [14-17], поэтому оптическая стабильность этих энантиомеров имеет важное значение в фармакологических исследованиях.

Абсолютная структура госсипола впервые было изучена в 1958 г Эдвардсом и др. [18,19]. Для этого сначала они провели реакцию конденсации бензальдегида с диэтилсукцинатом, а затем воздействуя на полученный продукт уксусного ангидрида и др. веществ получили рацемат госсипола:

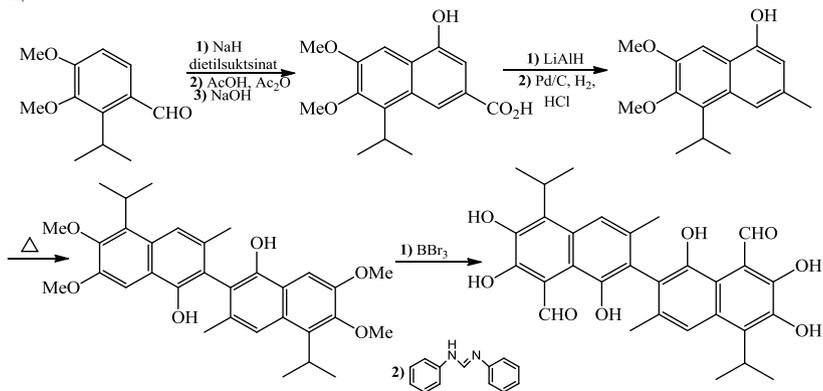


Рис.3. Синтез госсипола по Эдвардсу

Энантиоселективным методом госсипол впервые был синтезирован Мейерсом [20,21]. Для этого сначала *трет*-лейцинол конденсируется хлорангидридом кислоты полученный из производного тетраметилового эфира нафталиновой кислоты, подвергая дегидратации амида получают оксазолин, гидролизуют оксазолин, а затем подвергая восстановлению полученное соединения синтезируют госсипол.

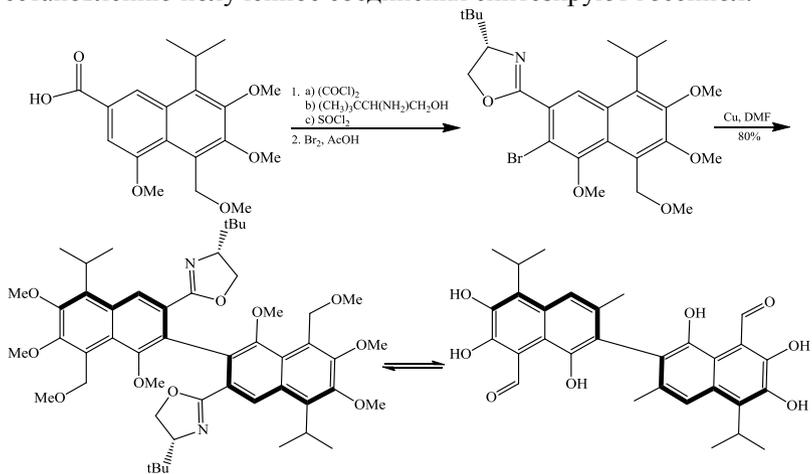


Рис.4. Синтез госсипола по Мейерсу.

Таким образом, госсипол представляет собой - 1,1',6,6',7,7'-гексаокси-3,3'-диметил-5,5'-диизопропил-[2,2'-бинафталин]-8,8'-динафтаальдегид.

1.2. Состав, строение и химические свойства госсипола

Госсипол с концентрированной серной кислотой окрашивается в алый цвет; в водном растворе хлорного железа – в оливково-зеленый; с уксуснокислым никелем – в фиолетовый; с хлорным оловом – в пурпурно-красный; с хлористой сурьмой – в красный [7,8]. Эти реакции являются характерными аналитическими реакциями для госсипола.

Для объяснения реакций с другими соединениями были предложены три таутомерные формы госсипола: 1а-нафталинальдегидная; 1б- нафталинкарбинольная и 1с-нафталинлактольная; (рис. 5.).

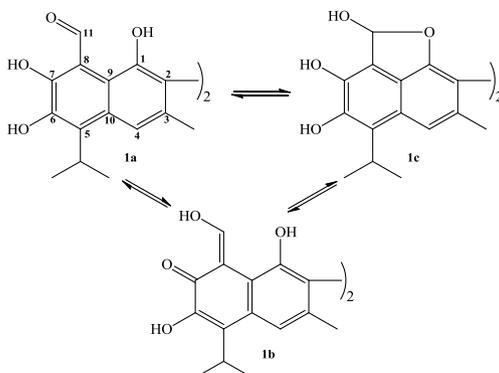


Рис.5. Симметричные таутомерные формы госсипола. Диальдегидная 1а, дикетонная 1б и дилактольная 1с

Получение соответствующих производных госсипола подтвердило наличие каждой из предложенных таутомерных форм. Только в последнее время, с помощью физических методов исследования обнаружены лактольная и карбинольная формы госсипола. Спектры ПМР различных образцов госсипола [9] показали, что в слабополярных растворителях он существует в основном в альдегидной форме. При использовании полярных растворителей образуются другие таутомерные формы. Так, в диметилсульфоксидном растворе госсипола обнаруживаются его лактольные формы, находящиеся в равновесии с альдегидными [22].

Стабильной конформацией для молекулы госсипола в кристаллическом состоянии являются, две нафтильные группы находящиеся относительно друг друга под углом 70° [23]. (рис.6.).

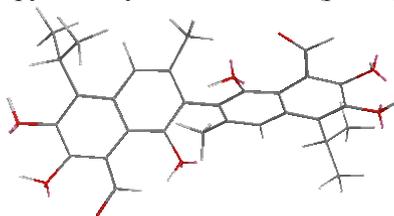


Рис.6. 3D структура госсипола (нафтильные группы находятся относительно друг-друга под углом 70°)

Для госсипола, исходя из его структуры, возможно получение таких производных, как простые и сложные эфиры, азометины, продукты конденсации госсипола с соединениями, содержащими активные метиленовые группы и др. (Рис.7.)

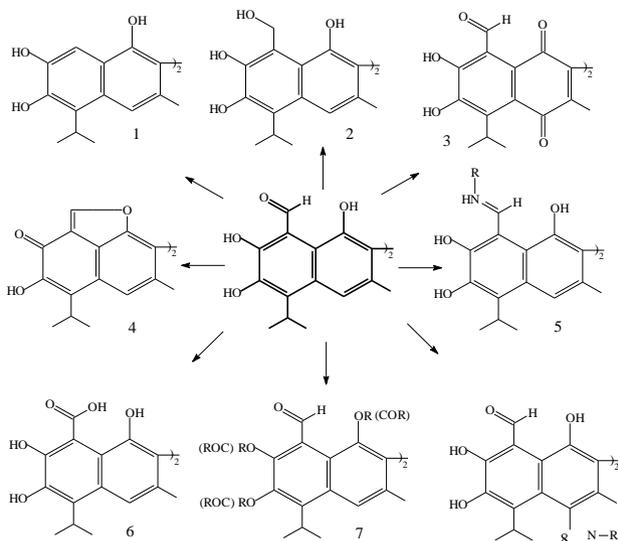


Рис.7. Важнейшие производные госсипола. 1-апогоссипол, 2-госсиполон, 3-госсиполон, 4-ангидрогоссипол, 5-основания Шиффа госсипола, 6-госсювая кислота, 7-простые и сложные эфиры госсипола, 8-азопроизводные госсипола [7-20]

Основными химическими свойствами молекулы госсипола являются следующие реакции:

А) Иминопроизводные госсипола (основания Шиффа)

а.1) Диаминогоссипол (2). Госсипол может взаимодействовать с двумя молекулами аммиака даже при комнатной температуре образуя диаминогоссипол (2) [24] (этот метод также используется для извлечения госсипола из хлопкового масла) (рис.7.).

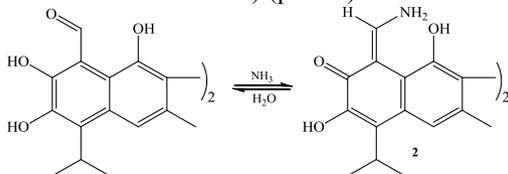


Рис.8. Образование диаминогоссипола (2)

а.2) Дианилингоссипол (3). Госсипол (1) быстро реагирует с двумя молекулами анилина образуя при этом дианилин - госсипол (3) [25], Кларк эту реакцию впервые применил для удаления госсипола из хлопкового масла [26] (Рис.8.):

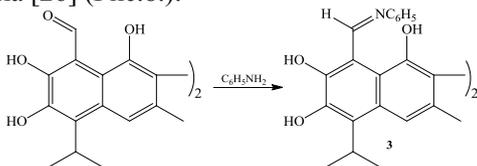


Рис.9. Образование дианилингоссипола (3)

а.3) Диоксим госсипола (4). Под действием гидроксилamina, госсипол превращается в диоксим госсипола (4) [26] (Рис.9.):

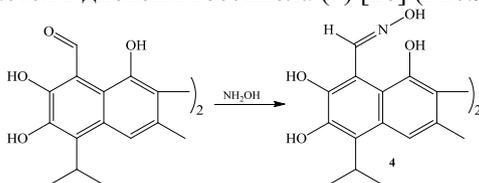


Рис.10. Образование диоксим госсипола (4)

а.4) Тетраметилловый эфир дилактон госсипола (8). Ангидрооксим (6) получают путем обработки (5) с гидрохлоридом гидроксилamina в уксусной кислоте. Это соединение при растворении в метанольном растворе гидроксида калия образует калиевую соль диоксима (7). При

нагревании в разбавленной уксусной кислоте, диоксим легко преобразуется в дилактон госсипола (8) [27] (Рис.10.):

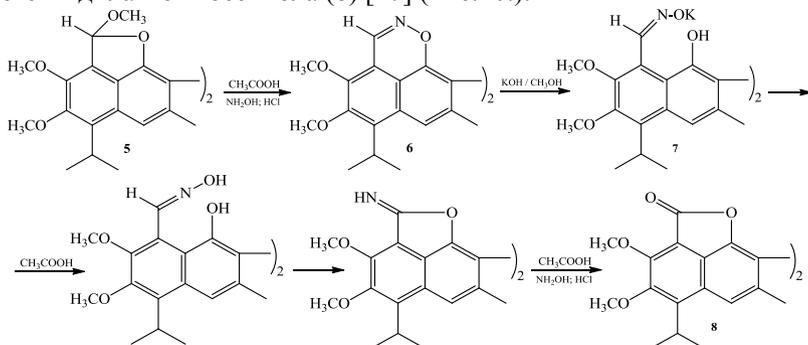


Рис.11. Образование тетраметилового эфира дилактона госсипола (8)

а.5) Ацетилгидразон госсипола (9). Госсипол вступая в реакции конденсации с триметиламмоний ацетилгидрид хлоридом образует ацетилгидразон госсипола (9). Продукт реакции является водорастворимым [28] (рис.11.):

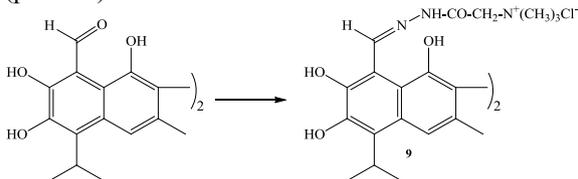


Рис.12. Образование ацетилгидразон госсипола (9)

а.6) Кадаверин госсипола (10,11,12). Госсипол вступая в реакции конденсации с кадаверином также образуют основания Шиффа (10). Относительно мольных соотношений взятых для реакций веществ продуктом реакции может быть, как (10) так и (11, 12). Объединяя две альдегидные группы госсипола, минорный продукт 12 представляет соответствующий гемаминальную форму [29] (Рис.12.):

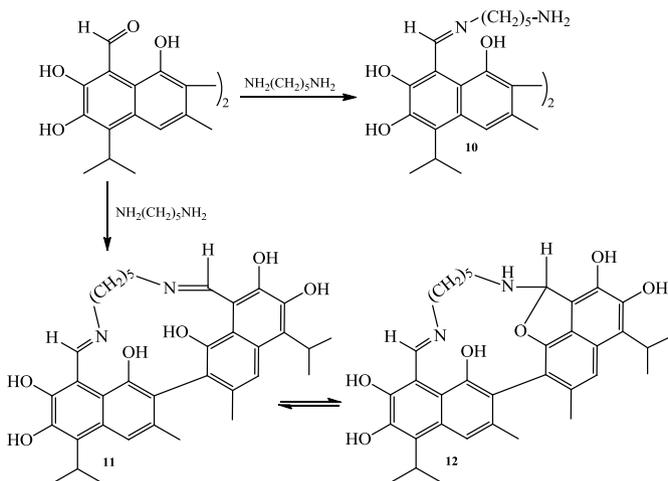


Рис.13. Образование кадаверина госсипола (10,11,12)

Б) Эфиры госсипола (13). Госсипол при взаимодействии с ангидридом уксусной кислоты и ацетатом натрия в очень мягких условиях образует смесь двух ацетилпроизводных гексаацетата госсипола белого и желтого цвета. Желтый гексаацетат невозможно выделить в чистом виде. Получение белого гексаацетата госсипола можно отобразить следующим образом [24] (Рис.13.):

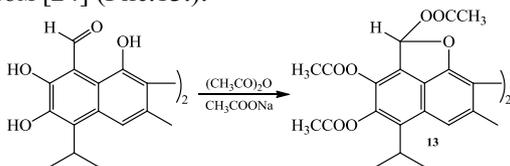


Рис.14. Образование гексаацетата госсипола (13)

С) Эфиры госсипола (5,14). Госсипол, взаимодействуя диметилсульфатом в присутствии метанольного раствора гидроксида калия сначала образует тетраметил (14), а при дальнейшем кипячении гексаметиловый эфир госсипола в виде белых хлопьев (5) [28] (Рис.14.):

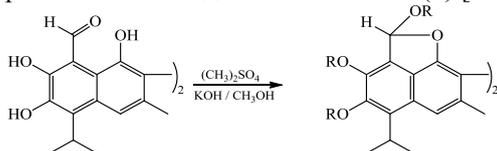


Рис.15. Образование эфиров госсипола (5,14)

При гидролизе гексаметилового эфира госсипола (5) образуется диметиловый эфир госсипола (15) [28] (Рис.16.):

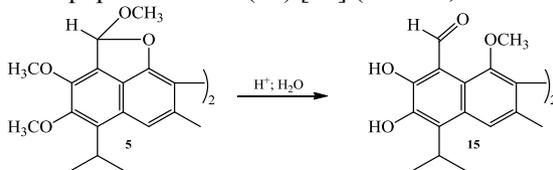


Рис.16. Диметиловый эфир госсипола (15)

Тетраметилловый (14) и гексаметиловые эфиры госсипола (5) относительно трудно окисляются и стабильны в щелочных и нейтральных растворах. Тетраметилловые и гексаметиловые эфиры госсипола не регистрируют реагентами, вступающими в реакцию с альдегидами в нейтральных растворителях, но в присутствии уксусной кислоты с такими реагентами очень легко может реагировать диметиловый эфир госсипола (15). В 1975 году Сешадри др. разработали реакцию метилирования госсипола с использованием диметилсульфата в ацетоне и карбонат калия. При этом им удалось получить смесь трех форм гексаметилового эфира госсипола: 1) дилактольную (5); 2) диальдегидную (16) и 3) моноальдегидно- монолактольную (17) [30] (Рис.17.):

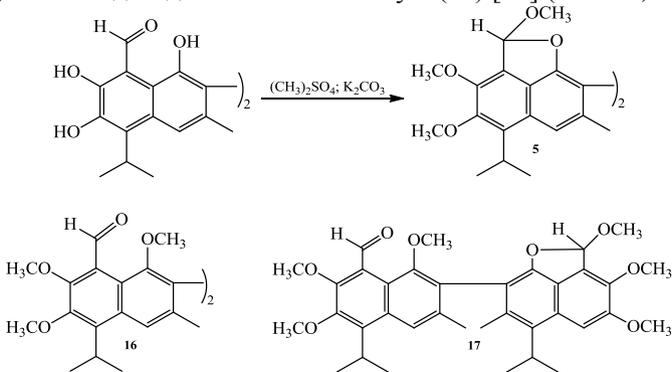


Рис.17. Реакцию метилирования госсипола.

(дилактольная (5), диальдегидная (16), и моноальдегидно-монолактольная (17) форма)

Реакцией гидролиза этих соединений в присутствии серной или ледяной уксусной кислоты (или более предпочтительно VBr_3) был получен госсипол (1) [31].

Д) *Ангидрогоссипол (18)*. Ангидрогоссипол (18) образуется при удалении двух молекул воды из состава госсипола. Ангидрогоссипол также образуется при нагревании госсипола в растворе пиридина в толуоле [25] (Рис.18.).

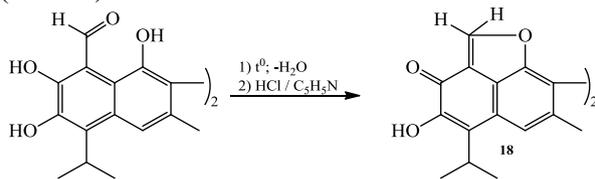


Рис.18. Получение ангидрогоссипола (18)

Молекула ангидрогоссипола не является стабильным, она легко гидролизуясь образует обратно госсипол. Ангидрогоссипол быстро реагирует с уксусным ангидридом, образуя гексаацетат госсипола. В общем, ангидрогоссипол вступает во все реакции, характерные для госсипола. Ангидрогоссипол может вступать в реакцию с бутадиеном, образуя при этом диметилбутадиен производное госсипола (19), которое является устойчивым к действию воды [38] (Рис.19.).

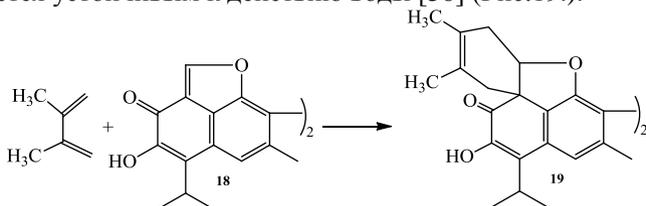


Рис.19. Получение диметилбутадиен производный госсипола (19)

Е) *Апогоссипол и дезапогоссипол.*

е.1) *Апогоссипол (21)*. При действии горячего щелочного раствора на госсипол образуется неустойчивое соединение апогоссипол (20). Метилирование или ацетилирование полученного соединения (20) дает более стабильные гексаметилтриамидный эфир апогоссипола (21) или гексаацетат апогоссипола (22) [25,33] (Рис.20).

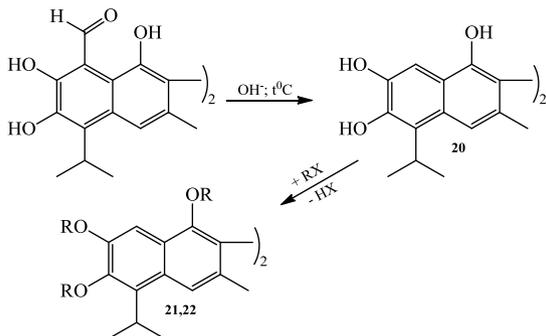


Рис.20. Апогоссипол и его производные (21,22)

е.2) Гексаметиловый эфир дезапогоссипола (23). Действием серной кислоты на гексаметилтриамидный эфир апогоссипола (21) при комнатной температуре получают гексаметиловый эфир дезапогоссипола (23) [34] (Рис.21.)

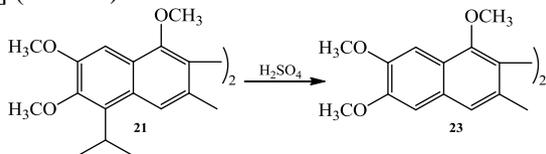


Рис.21. Гексаметиловый эфир дезапогоссипола (23)

Ж) Окисление госсипола и его производных.

ж.1) Госсиполон (24). Известно [35], что многие полифенольные соединения очень быстро подвергаются окислению атмосферным кислородом. Поэтому работ по изучению процесса окисления госсипола достаточно много [40^a]. Однако, из всех работ по окислению госсипола самым простым и наиболее эффективным способом получения госсиполон (23), является предложенная Хасс и др. окисление госсипола хлорным железом [35] (Рис.22.).

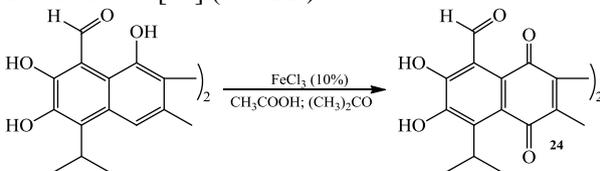


Рис.22. Получение госсиполон (24)

ж.2) Госсиндан. Госсиндан (25) получают при окислении госсипола кислородом в щелочной среде [36] (Рис.23).

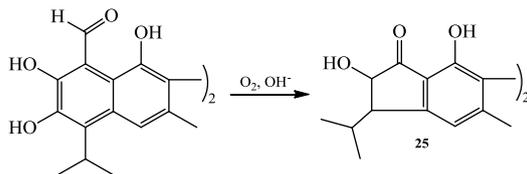


Рис.23. Получение госсиндана (25)

ж.3) Окисление производных госсипола.

Гексаметиловый эфир госсипола (5) окисляется с хромовой кислотой с образованием тетраметилового эфира госсиполонна (26), из которого при последующем окислении с KMnO_4 в присутствии HNO_3 получают 7-изопропил-5,6-диметокси-1,3-диоксо-1,3-дигидроизобензофуран-4-карбоциклическую кислоту (27) [37-40] (Рис.24.).

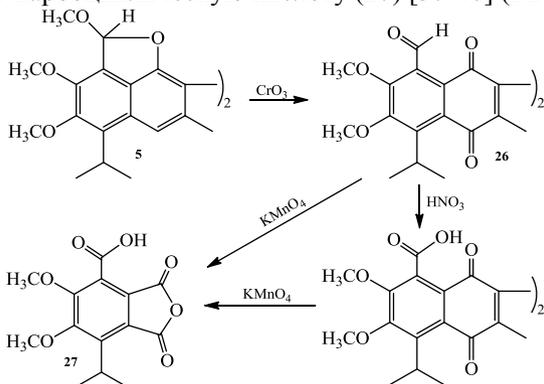


Рис.24. Окисление производных госсипола

3) *Восстановление госсипола и его производных.* Для восстановления госсипола и его производных проводились очень много работ. Восстановление гексаметилового эфира госсипола водородом в присутствии платины в уксусной кислоте было проведена впервые Адамс и др. При этой реакции продуктом являлась тетраметилвый эфир дезоксигоссипола (28) [41] (Рис.25.):

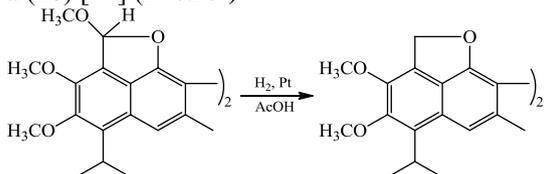


Рис.25. Тетраметиловый эфир дезоксигоссипола (28)

При прямом восстановлении госсипола LiAlH_4 с последующим ацелированием полученной смеси тетраацетатом свинца получают гексаацетат дезоксигоссипол (29) и метил апогоссипол (30) [42] (Рис.26.):

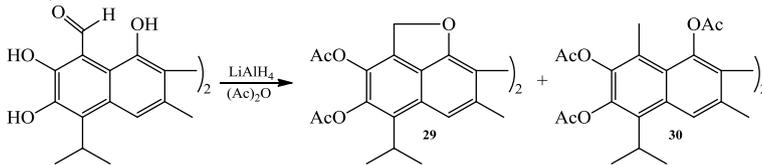


Рис.26. Прямое восстановление госсипола

При восстановлении 1,1'-диметилового эфира госсипола с NaBH_4 , был получен соответствующий спирт (32) [43] (Рис.27.):

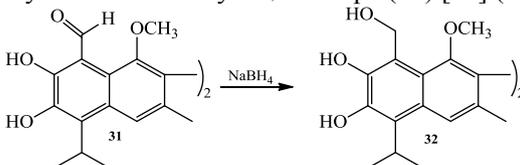


Рис.27. Восстановлении 1,1'-диметилового эфира госсипола

При использовании в качестве восстановителя NaBH_3CN , избирательно восстанавливается только альдегидная группа госсипола, образуя при этом соответствующий спирт (33) [44] (Рис.28.):

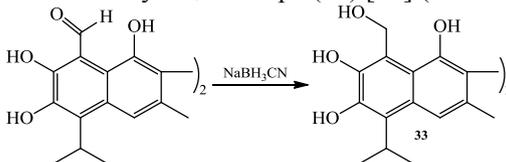


Рис.28. Избирательное восстановление госсипола

И) Азопроизводные госсипола. Азопроизводные госсипола получают путем конденсации солей диазония с госсиполом. С помощью методов УФ- и ИК-спектроскопии было определено существование азопроизводных госсипола в двух таутомерных формах: гидроксиазо и хинонгидазо. Из этих двух таутомерных форм во многих случаях хинонгидазо является твердым веществом. Азопроизводные госсипола в основном являются гидрофильными, а это приводит к трудностям при изучении их ЯМР-спектров [45,46] (Рис.29.):

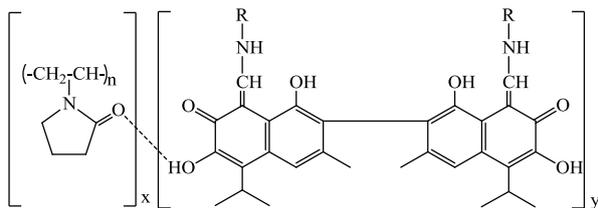


Рис.29. Синтез азопроизводных госсипола (34).

К) *Продукты конденсации госсипола с СН-кислотами.* Не менее интересными в плане получения биологически активных веществ, могут быть продукты конденсации госсипола с СН-кислотами. Однако соединения этого типа сравнительно мало изучены [47]. В конце 80-х годов XX столетия появились публикации о производных госсипола, для получения которых в качестве соединений, содержащих активные метиленовые группы, были использованы триазолидоны-4 [48], с общей формулой:

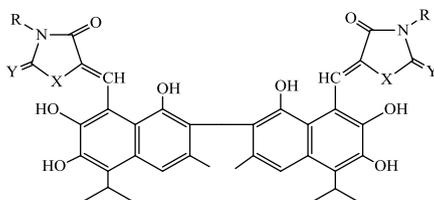


Рис.30. Продукты конденсации госсипола с СН-кислотами (34).

За счет активной метиленовой группы происходит также конденсация госсипола с барбитуровой кислотой, с образованием 1,1',6,6',7,7'-гексагидрокси-3,3'-диметил-5,5'-диизопропил-2,2'-динафтилиден-8,8'-барбитуровая кислота – впоследствии получившее название *батриден* (35) и используемое в качестве иммуносупрессора при пересадке органов, лечении гломерулонефрита, адьювантного артрита [46-49]:

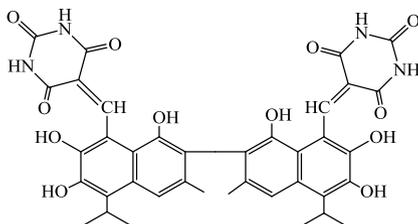


Рис. 31. Продукт конденсации госсипола с барбитуровой кислотой (батриден) (35).