

Сейдахметова Р.Б., Турдыбеков К.М. Синтез N-аминогликозидов на основе алкалоида цитизина, их биологическая активность и кристаллическая структура N-(β-D-галактопиранозил)цитизина // Химия гетероциклических соединений. –2010. – № 2. – С. 300-305.

7. Ташпулатов А.А., Рахматуллаев И., Афанасьев В.А., Исмаилов Н. Синтез и некоторые реакции глюкозилотиоцианатов // Журн. органч. Химии. – 1988. –Т.24, №9. – С.1893-1897.

8. Огура Х. Синтез аналогов нуклеозидов путем создания гетероциклических оснований // Хим. гетероцикл. соед. – 1981. –№7. –С.867-877.

### **1-ИЗОТИОЦИАНО-1-ДЕЗОКСИ-2,3,4,6-ТЕТРА-О-АЦЕТИЛ-β-D-ГЛЮКОПИРАНОЗАНЫҢ АЛКАЛОИД АНАБАЗИНМЕН КОНДЕНСАЦИЯСЫ**

**А.Аринова, И.В.Кулаков, Ж.С.Ахметкаримова, С.Д.Фазылов, Т.С.Животова**

Органикалық синтез және көмір химиясы институты Қазақстан Республикасы  
Қарағанды қ, faziosu@rambler.ru

*1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозаға алкалоид анабазиннің нуклеофильді қосылу реакциясы жүргізілді. Алынған жаңа заттың құрылымы ИК- және ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопия, масс-спектрометрия әдістерімен анықталды.*

### **CONDENSATION OF 1-ISOTHIOZYANO-1-DESOXSI-2,3,4,6-TETRA-O-ACETYL-B-D-GLUKOPIRANOZE WITH ALKALOIDS ANABASINE**

**A.Arinova, I.V.Kulakov, Zh.S.Achmetkarimova, S.D.Fazylov, T.S.Zhivotova**

Institute of organic synthesis and coal chemistry Republics of Kazakhstan  
Karaganda, faziosu@rambler.ru

*Reaction of nucleophilic addition alkaloids anabasine to 1-isothiozyano-1-desoxsi-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-b-D-glukopiranoze is carried out. The structure of the synthesized connections is positioned by means of data ИК- and NMR <sup>1</sup>H-spectroscopy, mass-spectrometries.*

### **ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИЙ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ 4-НИТРО-АНИЛИДОВ N-МОРФОЛИНИЛ- И N-ЦИТИЗИНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТ**

**Кулаков И.В., Аринова А.Е., Ахметкаримова Ж.С., Фазылов С.Д., Животова Т.С.**

Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан  
г. Караганда, faziosu@rambler.ru

*Разработаны и осуществлены методы гидрирования нитрогруппы в ароматическом кольце с сохранением общей амидной группировки в синтезированных новых N-(4-аминофенил)-2-аминоацетиламидах, которые могут служить исходными синтонами для дальнейшей модификации. Состав и строение синтезированных производных подтверждены данными ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии, масс-спектрометрии.*

Химический дизайн биологически активных веществ осуществляется путем комбинации в молекуле двух и более фармакофорных фрагментов. Биоактивность азот- и кислородсодержащих соединений обусловлена, в основном их способностью образовывать многие виды химической связи, такие как водородные, ковалентные, координационные, что

определяет способность азот- и кислородсодержащих органических веществ взаимодействовать с соответствующими рецепторами в организме /1-3/.

Ранее нами были синтезированы галоген- и нитрозамещенные производные анилидов N-аминоуксусной кислоты на основе алкалоида цитизина /4/. С целью возможности дальнейшей модификации синтезированных нитросодержащих производных анилидов N-аминоуксусной кислоты, а также возможного установления зависимости влияния нитрогруппы на фармакологическую активность при ее замене на восстановленную аминогруппу, нами проведены реакции восстановления некоторых из синтезированных 4-нитроанилидных производных.

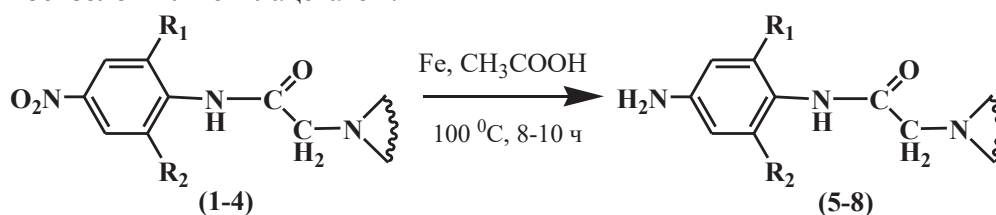
### Материалы и методы

ИК-спектры снимали на спектрометре с Фурье-преобразователем AVATAR-320 фирмы NICOLET в таблетках с KBr. Спектры ЯМР-<sup>1</sup>H записаны на спектрометре BRUKER DRX500 при частоте 500 МГц в растворе DMSO-d<sub>6</sub> относительно внутреннего стандарта TMC. Масс-спектры снимали на приборе FINNIGAL MAT.INCOS 50 прямым вводом вещества с энергией ионизации 70 эВ. Температуры плавления веществ определяли на приборе «Voetius». Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Sorbfil» в системе изопропиловый спирт-бензол-аммиак – 10:5:2. Пластинки проявляли парами йода.

### Результаты и обсуждение

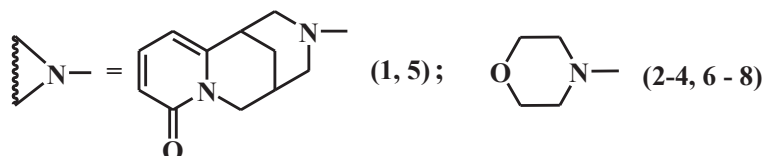
Анализ литературных данных показал, что методики восстановления ароматических нитросоединений, содержащих помимо того в структуре молекулы другие, чувствительные к гидролизу группировки, в частности, бензамидную, практически отсутствуют /5/. В основном нитросоединения, содержащие чувствительные к гидролизу амидную или бензамидную функцию, восстанавливают с хорошими выходами в среде уксусной кислоты металлическими стружками /6/. При этом происходит селективное восстановление нитрогруппы в ароматическом кольце, без образования побочных продуктов гидролиза.

Восстановление проводили в течение 8-10 часов при кипячении водно-спиртового 85%-ного раствора исходных нитросоединений (1-4) в уксусной кислоте с металлическими опилками, предварительно активированными в растворе 10%-ной соляной кислоты восстановленного железа. После фильтрования раствора от железного шлама, последующей нейтрализацией раствором соды, выделение целевых восстановленных продуктов осуществляли путем экстракции бензолом или этилацетатом.



$R_1 = R_2 = \text{H}$  (1, 2, 5, 6);  $R_1 = \text{Br}$ ,  $R_2 = \text{H}$  (3, 7);

$R_1 = \text{Cl}$ ,  $R_2 = \text{Cl}$  (4, 8)



Полученные с выходом около 60% N-(4-аминофенил)-2-аминоацетамиды (5-8) представляют собой белые или слегка сероватые порошкообразные вещества, хорошо растворимые в обычных органических растворителях, кроме углеводов. Как показали результаты экспериментов, выходы целевых продуктов и устойчивость исходных соединений зависят от наличия в ароматическом кольце атомов галогенов. Более высокие выходы и более стабильные и устойчивые вещества образуются для простых нитроанилидных производных, без

наличия галогенов в ароматике.

Состав, строение и индивидуальность синтезированных соединений (5-8) подтверждены данными ИК- и ПМР-спектроскопии.

В ИК спектрах синтезированных соединений (5-8) исчезают интенсивные полосы поглощения нитрогруппы в области 1544 и 1345  $\text{cm}^{-1}$  и присутствует интенсивная полоса поглощения группы  $\text{NH}_2$  в области 3320  $\text{cm}^{-1}$ , полосы поглощения амидной группы  $\text{C(O)NH}$  проявляются в области 1652  $\text{cm}^{-1}$ .

В масс-спектре соединения N-(4-аминофенил)-2-цититиноацетамида (5) присутствует пик молекулярного иона 338  $[\text{M}]^+$  с относительной интенсивностью  $J_{\text{отн.}}$  (30%), а также характерный фрагмент осколочного распада N-алкильных производных алкалоида цитизина  $\text{N-CH}_2^+ = 203$  (100%).

При анализе спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений (5-8) наблюдаются характерные сигналы протонов ароматической части. Так, например, при анализе ЯМР  $^1\text{H}$  спектра соединения N-(4-аминофенил)-2-цититиноацетамида (5), в отличие от исходного нитропроизводного N-(4-нитрофенил)-2-цититиноацетамида (1), установлено наличие протонов ароматической аминогруппы, выписывающихся узким синглетом в области 4,85 м.д. Кроме того, происходит значительное сильнополюное смещение выписывающихся в виде дублетов сигналов протонов ароматического кольца при аминогруппе по сравнению с ароматическими протонами при электронно-акцепторной нитрогруппе с 8,19 и 7,61 м.д. до 6,44 и 6,96 м.д. соответственно.

В спектре соединения N-(4-аминофенил)-2-цититиноацетамида (5) сохраняется также наличие дублета дублетов неэквивалентных протонов  $\text{N-CH}_2\text{C(O)}$  фрагмента как и у исходного нитропроизводного (1), но с незначительным смещением на 0,2 м.д. в сильное поле. Соотношение интегральных интенсивностей отвечает структурам (рис. 1-2).

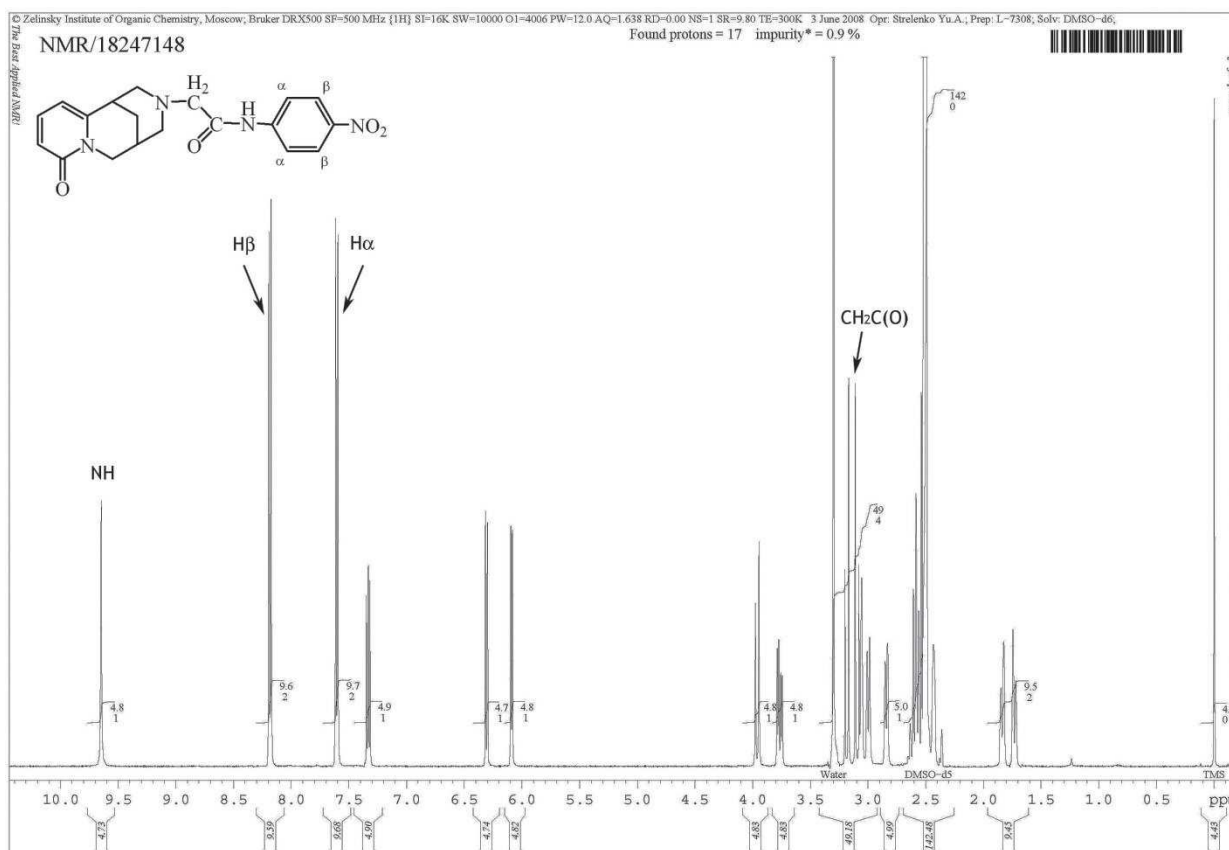


Рисунок 1 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  N-(4-нитрофенил)-2-цититиноацетамида (1)

Таким образом, нами разработаны и осуществлены методы гидрирования нитрогруппы в ароматическом кольце с сохранением общей амидной группировки в синтезированных новых N-

(4-аминофенил)-2-аминоацетидами, которые могут служить исходными синтонами для дальнейшей модификации. Состав и строение синтезированных аминоканилидных производных подтверждены данными ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии, масс-спектрометрии.

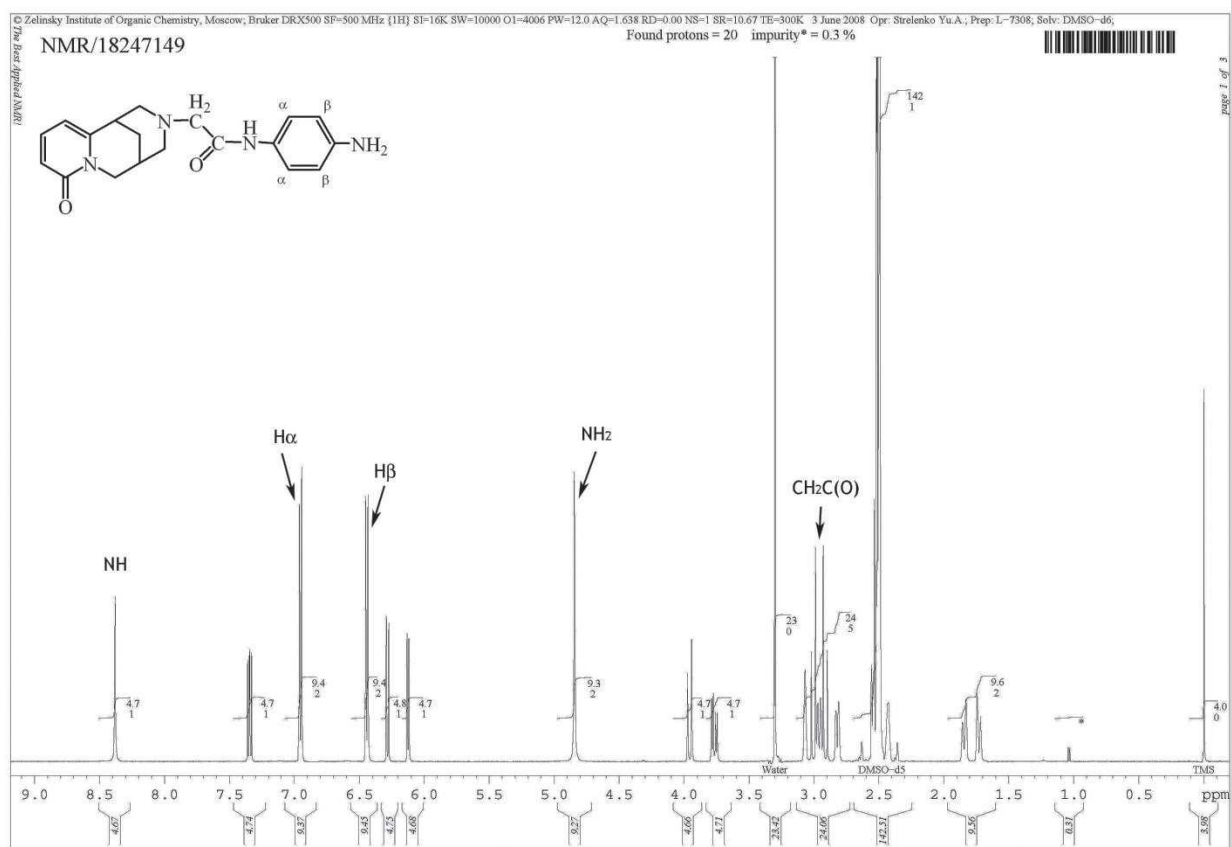


Рисунок 2 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  N-(4-аминофенил)-2-цитизиноацетида (5)

#### Литература

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. М., Высшая школа, 1985, 552 с.
2. Шемякин М.М., Хохлов А.С., Колосов М.Н. Химия антибиотиков. М.: Изд. АН СССР, 1961, С.337.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е издание. М.: ООО РИА «Новая волна», 2007. С. 814.
4. Нарботка исходных серо- и галогенсодержащих производных для последующих химических превращений. Изучение реакций взаимодействия серо- и галогенсодержащих полифункциональных производных с углеводами, алкалоидами, установление оптимальных условий их образования и исследование механизма: отчет о НИР / Национальный центр НТИ РК. –Алматы, 2009. – 84с. – Инв. № 0209РК01810.
5. Бартошевич Р., Мечниковска-Столярчик В., Опшондек Б. Методы восстановления органических соединений. – М.: Изд-во ИЛ, 1960. – 406 с.
6. Ухов С. В., Коншин М. Е. Синтез замещенных амидов 2-аминохинолин-3-карбоновой кислоты // Химия гетероциклических соединений. – 1988. – № 11. – С. 1515-1517.

### КЕЙБІР N-МОРФОЛИНИЛ- И N-ЦИТИЗИНИЛУКСУСТІ ҚЫШҚЫЛДАРДЫҢ 4-НИТРО-АНИЛИДТЕРІНІҢ ТОТЫҚСЫЗДАНУ РЕАКЦИЯЛАРЫН ЗЕРТТЕУ

И.В.Кулаков, А.Е. Аринова, Ж.С.Ахметкаримова, С.Д.Фазылов, Т.С.Животова

Органикалық синтез және көмір химиясы институты Қазақстан Республикасы

*Ары қарай түрлендірулерге бастанқы синтон бола алатын синтезделінген жаңа N-(4-аминофенил)-2-аминоацетамидтердегі амидті топтарды сақтай отырып ароматты кольцодағы нитротобын тотықсыздандыру әдісесі жасалынды және іске асырылды. Синтезделініп алынған жаңа туындылардың құрамы мен құрылысы ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопия, масс-спектрометрия деректерімен дәлелденді.*

## **CARRYING OUT OF REACTIONS OF REDUCTION OF THE SOME PEOPLE 4-NITROANILIDS N-MORPHOLINIL-AND N-CYTISINILACETIC ACIDS**

**I.V.Kulakov, A.E.Arinova, Ж.С.Ахметкаримова, S.D.Fazylov, T.S.Zhivotova**

Institute of organic synthesis and coal chemistry Republics of Kazakhstan  
Karaganda, faziosu@rambler.ru

*Methods of hydrogenation nitrogroup in a benzene ring with preservation of the general amide groupings in synthesized new N-(4-aminophenyl)-2-aminoacetamides which can serve initial sintonen for the further modification are developed and carried out. Composition and a structure synthesized derivatives are confirmed by data ИК-, NMR <sup>1</sup>H-spectroscopy, mass-spectrometries.*

**УДК 547.917**

## **СИНТЕЗ N-АМИНОГЛИКОЗИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ НЕКОТОРЫХ МОНОСАХАРИДОВ И АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ И АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ**

**И.В. Кулаков<sup>1</sup>, О.А. Нуркенов<sup>1</sup>, А.Е. Аринова<sup>1</sup>, А.И.Ильин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> «Институт органического синтеза и углехимии РК», г. Караганда, kulakov\_iv@mail.ru

<sup>2</sup> РГП «Научный центр противомикробных препаратов», г. Алматы

*На основе некоторых алициклических, ароматических и гетероциклических аминов и промышленно доступных природных моносахаридов синтезированы новые полифункциональные N-аминогликозиды. Установлены некоторые особенности протекания реакций гликозилирования, зависящих от как от основности исходных аминов, так и стерических факторов. На многочисленных примерах, методом ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа, установлено преимущественное образование β-аномерных форм N-аминогликозидов.*

Развитие промышленности и экономики Республики в последние годы требует от многих ученых Казахстана огромных усилий по интенсификации новых инновационных проектов прикладного значения и внедрению их в промышленное производство. В настоящее время в Казахстане рынок фармацевтической продукции представлен, в основном на 90% импортными лекарственными препаратами, что приводит к их значительному удорожанию и к прямой зависимости от поставок из стран-экспортеров. Именно поэтому, на заседании 12-съезда партии "Нұр Отан" Президент Республики Казахстан Нурсултан Абишевич Назарбаев впервые озвучил программу подъема до конца 2014г. фармацевтической индустрии Казахстана и доведения рынка продукции собственными лекарственными препаратами до 50% от их общего числа. Наша Республика обладает огромным запасом не только минеральных и растительных ресурсов, но и необходимым