

ЯМР спектроскопия және рентген құрылымдық талдау әдісімен N-аминогликозидтердің β-аномерлық формалардың басымды құрлуы анықталды.

SYNTHESIS OF N-AMINOGLYCOSIDE DERIVATIVES ON THE BASIS OF SOME MONOSACCHARIDES AND ALICYCLIC AND AROMATIC AMINES

I.V.Kulakov¹, O.A.Nurkenov¹, A.E.Arinova¹, A.I.Ilin²

¹ «Institute of organic synthesis and carbon chemistry of RK», Karaganda,
kulakov_iv@mail.ru

² RSC «Centre of science of anti-infectious preparations», Almaty

On the basis of some alicyclic, aromatic both heterocyclic amines and industrially accessible natural monosaccharides are synthesized new multifunctional N-aminoglycosides. Some features of course of reactions of the glycosylation depending from as from basicity initial amines, and stereo factors are established. On numerous examples, the nuclear magnetic resonance method 1H spectroscopy of the high permission and RSA, primary formation of β-anomernyh forms of N-aminoglycosides is established.

УДК 541.138.3

СИНТЕЗ 8-АМИНОХИНОЛИНА В ЭЛЕКТРОКАТАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ

Кулакова Е.В.

ТОО "Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан",
г. Караганда

В работе приводятся результаты исследования влияния природы скелетных катализаторов и органических растворителей, добавляемых в катодит, на скорость и степень превращения 8-нитрохинолина в электрокаталитической системе. Установлена возможность селективного восстановления 8-нитрохинолина до соответствующего 8-аминохинолина на катализаторах различной природы в водно-щелочной среде катодита с добавлением диоксана.

Синтез аминохинолинов и их производных представляет значительный интерес, так как в медицинской практике применяется ряд противопаразитарных средств на их основе /1, 2/. В настоящее время используются противомаларийные препараты на основе 4-аминохинолина ("хлорохин", "амодиахин", "нивахин", "плаквенил") и 8-аминохинолина ("примахин", "трихомонацид", "хиноцид", "тафенохин"). Причем "примахин" является единственным препаратом, оказывающим выраженное воздействие на тканевые формы плазмодиев, находящихся в печени, что обуславливает его использование для радикального лечения малярии, вызванной *P.vivax*, и *P.ovale*, и предупреждения рецидивов. В отличие от 4-аминохинолинов, "примахин" не аккумулируется в эритроцитах. Около 60% препарата превращается в активный метаболит - карбоксипримахин, концентрация которого в организме может значительно превышать уровень исходного вещества, усиливая и пролонгируя эффект "примахина" /3,4/.

Для получения 8-аминохинолина практическое значение имеют два способа: аминирование 8-оксихинолина и восстановление 8-нитрохинолина /5-8/. Для химического восстановления 8-нитрохинолина можно использовать металлическое или хлористое олово в солянокислом растворе, порошкообразное железо в уксусной кислоте, в очень слабокислой среде или в спирте в присутствии безводного хлористого кальция, сульфат гидразина в

жидком аммиаке под давлением (выход около 80%). Однако было показано, что применение хлоридов и соляной кислоты приводит к получению загрязненного, частично хлорированного продукта, и лишь восстановление железом в разбавленной уксусной кислоте дает хорошие результаты (выход 75%) /5/.

Каталитическое восстановление 8-нитрохинолина проводят при повышенных давлениях на никеле Ренея или на окиси платины. Выходы составляют от 75% до 95%, считая на неочищенное вещество /5,8/. Авторами /9/ проводилось исследование восстановления нитрохинолинов муравьиной кислотой на ванадиевом и медно-магниевого катализаторах, выход 8-аминохинолина составлял 34-41%. Следует отметить, что восстановление нитрохинолинов при проведении процесса в различных условиях может сопровождаться значительным осмолением продукта и низким выходом соответствующих аминохинолинов.

Целью настоящей работы являлось получение 8-аминохинолина в условиях электрокаталитического синтеза на основе 8-нитрохинолина.

Материалы и методы

Исходный 8-нитрохинолин был синтезирован по известной методике /5/. Температура плавления полученного 8-нитрохинолина составляла 88-89°C, что соответствует справочным данным /5,10/.

Электрокаталитическое гидрирование 8-нитрохинолина проводили в диафрагменной электролитической ячейке, разделенной на анодную и катодную части (каждая объемом 60 мл) мембранной диафрагмой (марки МА-40) /11/. Исходное вещество загружалось в катодную часть ячейки, где происходит выделение водорода в результате электролиза водно-щелочного раствора католита. Необходимая температура в ячейке поддерживалась с помощью ультратермостата. В качестве анода использовали платиновую сетку, катода – медную пластину с видимой поверхностью $5 \cdot 10^{-4} \text{ м}^2$, плотно прилегающую ко дну электролизера и служащую подложкой для наносимого катализатора.

Так как 8-нитрохинолин плохо растворим в водно-щелочном растворе католита, проводился подбор органических растворителей, при добавлении которых происходит электрокаталитическое восстановление нитрохинолинов с наилучшими выходами и скоростью процесса. В качестве растворителей использовали предельные спирты: метанол, этанол, изо-пропанол, и диоксан.

Эксперименты проводили при силе тока 2А, температуре 40°C, перемешивании 400 об./мин. Для активации катода был использован скелетный Ni (0,5 г). Количество 8-нитрохинолина (0,54 г, 0,0045 моль) рассчитано на поглощение 200 мл водорода. В качестве анолита использовали 50 мл 20%-ного NaOH, католита - 40 мл 2%-ного NaOH с добавлением 20 мл органического растворителя.

Результаты и обсуждение

Для изучаемого процесса были определены основные характеристики: α – степень превращения вещества, равная отношению количества поглощенного водорода к теоретически рассчитанному, умноженному на 100%; W мл H_2 /мин – скорость процесса при степени превращения $\alpha=0,25$; η – коэффициент использования водорода, который определяется отношением объема поглощенного водорода V_i к общему суммарному объему водорода, выделившемуся на катоде $V_{\text{общ}}$, умноженному на 100%.

На рисунке 1 приведены кривые изменения степени превращения 8-нитрохинолина и скорости поглощения водорода в процессе его электрокаталитического гидрирования.

Из представленных результатов видно, что в начальный период восстановления 8-нитрохинолина идет наиболее интенсивно при добавлении в католит *изо*-пропанола и метанола, затем скорость восстановления уменьшается по сравнению с использованием диоксана. Степень конверсии 8-аминохинолина при использовании *изо*-пропанола и метанола составляет 90 и 83% соответственно. 100%-ное Поглощение водорода, рассчитанное на восстановление нитрогруппы, наблюдается при использовании диоксана. Так как растворимость 8-нитрохинолина в этаноле небольшая, степень превращения при использовании этого растворителя не превышает 38%.

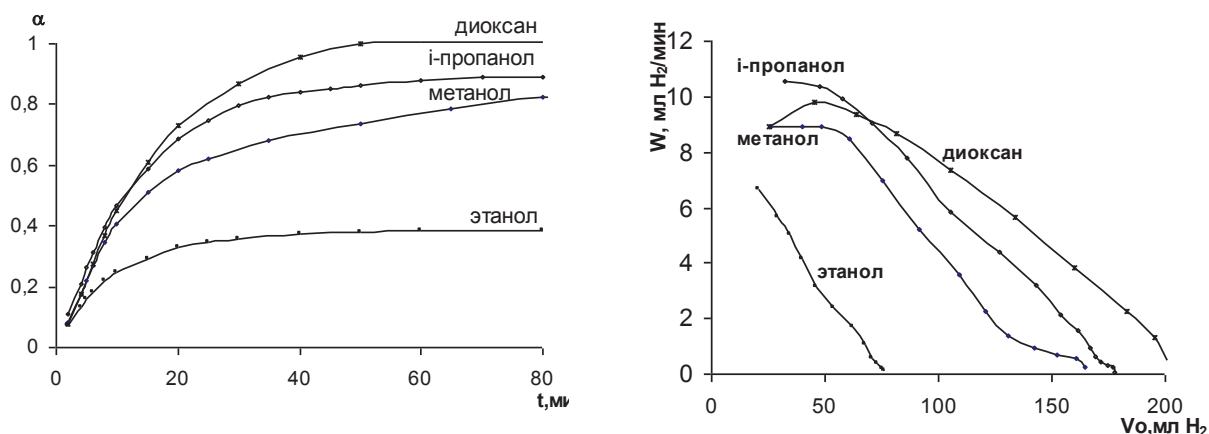


Рисунок 1 – Влияние природы органических растворителей на электрокаталитическое восстановление 8-нитрохинолина на никеле Ренея

Исходя из полученных результатов, наиболее эффективным органическим растворителем для восстановления 8-нитрохинолина можно считать диоксан, при использовании которого проводилось изучение влияния природы катализатора.

Гидрирование 8-нитрохинолина проведено в электрокаталитической системе при активации катода скелетными металлами-катализаторами (Ni, Cu, Fe, Zn) в среде 2% раствора NaOH с добавлением 20 мл диоксана, а также на медной подложке, т.е. его электрохимическое восстановление (рисунок 2, таблица 1).

Согласно полученным данным (таблица 1, рисунок 2), полное селективное восстановление 8-нитрохинолина до 8-аминохинолина наблюдается при использовании Ni и Cu катализаторов. На скелетном Zn катализаторе при большей длительности процесса и соответственно меньшей скорости степень поглощения водорода составляет 96%, для железного катализатора наблюдается наименьшая каталитическая активность, сравнимая с результатами электрохимического восстановления 8-нитрохинолина на медном катоде.

Таблица 1- Влияние природы катализаторов и растворителей на электрокаталитическое восстановление 8-нитрохинолина (40°C, сила тока 2 А, $m_{\text{Кт}}=0,5$ г, $V_{\text{р-ля}}:V_{\text{NaOH}}=20:40$ мл)

Органический растворитель	Катализатор	W, мл H ₂ /мин		η, %		α, %	τ, мин
		α=0,25	α=0,5	α=0,25	α=0,5		
метанол	Ni скел.	8,9	7,7	64,7	61,7	83	80
этанол	Ni скел.	4,9	2,7	45,7	30,9	38	60
изо-пропанол	Ni скел.	10,4	9,4	77,0	74,2	90	70
диоксан	Ni скел.	9,1	8,5	62,0	62,2	100	50
диоксан	Cu скел.	10,3	10,7	64,5	68,7	100	40
диоксан	Zn скел.	7,2	6,3	50,9	48,2	96	60
диоксан	Fe скел.	8,5	7,6	57,5	55,8	72	40
диоксан	Медный электрод	7,8	5,8	55,7	49,3	70	40

Анализ исходного 8-нитрохинолина и продукта его гидрирования – 8-аминохинолина проводили на хроматографе «Кристалл-5000.1» с пламенно-ионизационным детектором на колонке Zebron-50 (носитель – 50%-фенил-50%-диметилполисилоксан), температура колонки 300°C, температура детектора и испарителя 350°C. Время удерживания 8-нитрохинолина – 3,3 мин, 8-аминохинолина – 2,6 мин. Выполненные экспериментальные исследования, а также проведенный хроматографический анализ проэкстрагированного католита показали, что в заданных условиях электрокаталитическое гидрирование 8-нитрохинолина на всех катализаторах проходит с почти полным или частичным восстановлением нитрогруппы, не затрагивая гетероцикла.

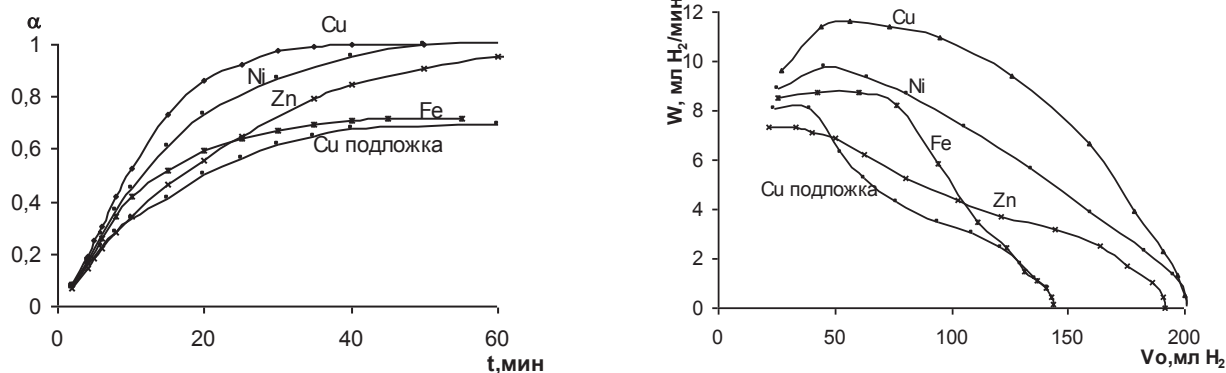


Рисунок 2 – Влияние природы катализаторов на электрокаталитическое восстановление 8-нитрохинолина

Таким образом, в ходе экспериментов установлена возможность селективного восстановления нитрогруппы в 8-нитрохинолине до соответствующего 8-аминохинолина на катализаторах различной природы. Показано, что при электрокаталитическом гидрировании 8-нитрохинолина степень его конверсии увеличивается в следующем ряду изученных катализаторов: $Fe_{ск} < Zn_{ск} < Ni_{ск} < Cu_{ск}$. Также установлено, что добавление в катодит диоксана приводит к увеличению конверсии исходного вещества и скорости изучаемого процесса. Образование побочных продуктов осмоления при электрокаталитическом восстановлении 8-нитрохинолина не обнаружено, что позволяет говорить о проведении процесса в мягких условиях, высокой чистоте и выходе получаемого 8-аминохинолина.

Литературы

1. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. – М.: Химия, 2001. - 192 с.
2. Мелентьева Г.А., Антонова Л.А. Фармацевтическая химия. – М.: Наука, 1985. – 219 с.
3. Белихов В.Г. Фармацевтическая химия. – М.: Медпресс Инфо, 2007. – 220 с.
4. Закусов В.В. Фармакология. 2 изд. – М.: Наука, 1966. – 280 с.
5. Методы получения химических реактивов и препаратов. Т.2. – М.: ИРЕА, 1960. - С.82-90.
6. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. – М.: Химия, 1968. - С.521
7. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. – М.: Медицина, 1983. - С. 153-161.
8. Эльдерфилд Р. Гетероциклические соединения. Т. IV. – М.: Иностранная литература, 1955. - 540 с.
9. Качеровская Ф.Б. Восстановление нитрохинолинов муравьиной кислотой в условиях гетерогенного катализа //Весті АН БССР. Сер. химич. - 1988.- №4. - С.112-113.
10. Свойства органических соединений: Справочник / Под ред. А.А. Потехина. – Л.: Химия, 1984. - 520 с.
11. Кириллос И.В. Электрокаталитическое гидри. – Алма-Ата: Наука, 1981.- 135 с.

ЭЛЕКТРОКАТАЛИТИКАЛЫҚ ЖҮЙЕДЕ 8-АМИНОХИНОЛИНЫҢ СИНТЕЗІ

Кулакова Е.В.

Электрокаталитикалық жүйеде катодитке қосылатын торлы катализаторлардың және органикалық ериткіштердің табиғатының әсері 8-нитрохинолиның жылдамдығына және айналу дәрежесіне байланысты зерттеу нәтижелері көрсетілген. Катодит ортасы сулы-негізде диоксан және табиғатты әртүрлі катодиттердің қосқанда 8-нитрохинолин

сәйкесінше 8-аминохинолинге дейін селективті тотығу мүмкін екені жұмыста көрсетілген.

SYNTHESIS OF 8-AMINOQUINOLINE IN ELECTROCATALYTIC SYSTEM

Kulakova E.V.

The research results on the influence of skeleton catalysts nature and organic solvents added in catalytes on reaction rate and 8-nitroquinoline conversion degree in the work in electrocatalytic system are presented. A possibility of selective reduction of 8-nitroquinoline to relative aminoderivative on catalysts of a different nature in the water-basic catalyte with dioxane addition is established.

УДК 547.587.11

ТИОМОЧЕВИННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАЛОИДА АНАБАЗИН КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В ПОИСКЕ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

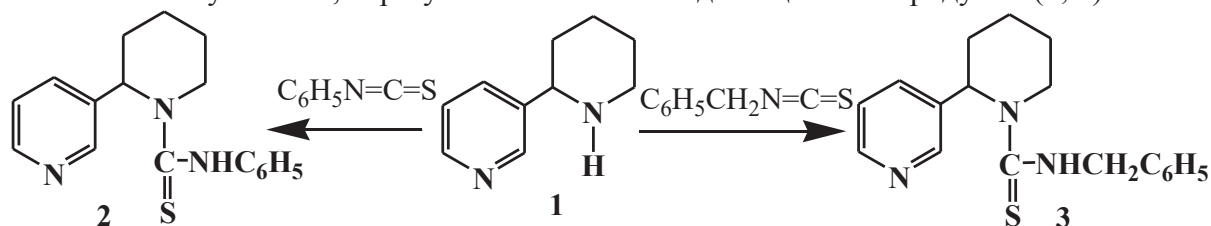
О.А. Нуркенов, И.В. Кулаков, Ж.Б. Сатпаева, С.Д. Фазылов

ТОО «Институт органического синтеза и углехимии РК»,
Казахстан, г. Караганда, e-mail: ivankul@mail.ru

Представлены данные по синтезу, строению, биологической активности и изучению реакционной способности тиомочевинных производных алкалоида анабазин. С применением современных методов ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии и РСА установлено строение синтезированных соединений.

Тиомочевины являются важным классом серосодержащих органических соединений, которые находят широкое применение, как в органическом синтезе, так и на практике – в промышленности, сельском хозяйстве, медицине. Первые синтезы тиомочевин и ее производных были выполнены в 1870 г. и до настоящего времени эта область химии привлекает внимание химиков. Интерес к тиомочевине и ее производным можно объяснить широким применением: они отличаются ценными фармакологическими свойствами /1/, обладают инсектицидной /2/, фунгицидной и многими другими видами биологической активности /3/.

С целью синтеза и изучения связи строения соединений с их биологической активностью в /4, 5/ осуществлена конденсация фенил- и бензилизотиоцианатов с анабазинем (1) в спиртовой среде. Следует отметить, что изотиоцианаты относятся к очень реакционноспособным соединениям, в следствии чего взаимодействуют с аминами в довольно мягких условиях, образуя с высокими выходами целевые продукты (2, 3).



Особый интерес среди изотиоцианатов в качестве исходного объекта представляет 2-винилоксиэтилизоцианат, являющийся высокоактивным бифункциональным синтоном с уникальными синтетическими возможностями простых виниловых эфиров и изотиоцианатов. С целью расширения арсенала биологически активных веществ в /6/