

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

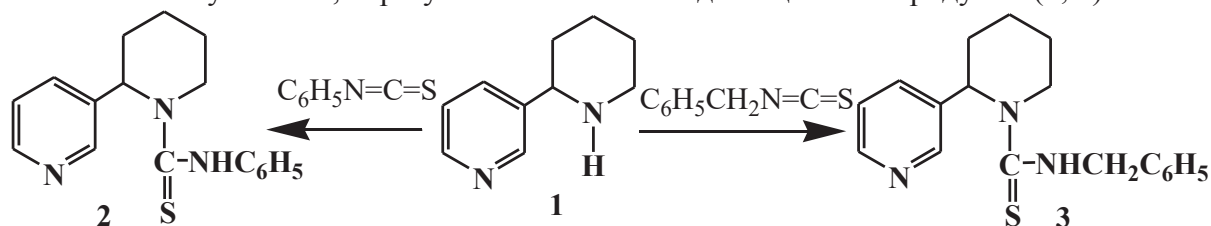
О.А. Нуркенов, И.В. Кулаков, Ж.Б. Сатпаева, С.Д.Фазылов

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.

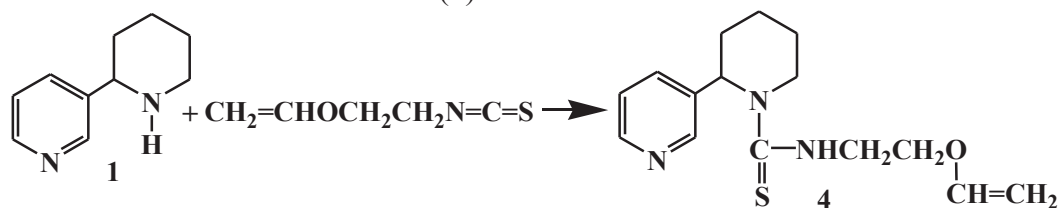
Тиомочевины являются важным классом серосодержащих органических соединений, которые находят широкое применение, как в органическом синтезе, так и на практике – в промышленности, сельском хозяйстве, медицине. Первые синтезы тиомочевин и ее производных были выполнены в 1870 г. и до настоящего времени эта 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 анабaziном (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/

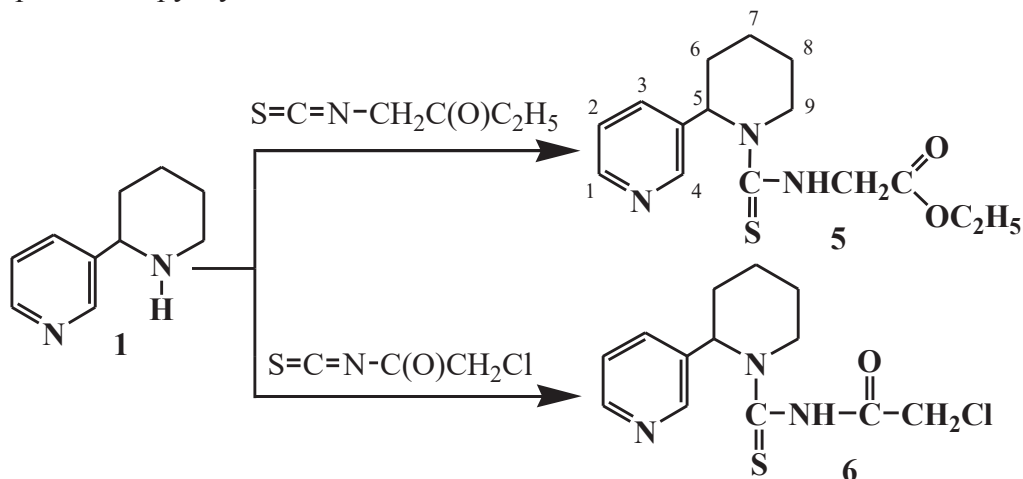
осуществлена реакция конденсации винилоксиэтилтиоцианата с алкалоидом анабазин в спиртовой или ацетоновой среде при эквимольных соотношениях реагентов. Выход анабазиновинилоксиэтилтиомочевины (4) составляет 94%.



В ИК спектре соединения (4) имеются полосы поглощения, отвечающие колебаниям функциональных групп (C=S) и (C–O–C) при 1550-1525 и 1205-1190 cm^{-1} соответственно, C=C-группа проявляется при 1635-1620 cm^{-1} .

С целью установления пространственного строения молекулы анабазиновинилоксиэтилтиомочевины (4) было проведено ее рентгеноструктурное исследование /6/.

В /7/ представлены результаты исследований по синтезу N-замещенных тиомочевинных производных анабазина (5, 6) реакцией конденсации изотиоцианата этилового эфира уксусной кислоты и хлорацетилизотиоцианата с анабазин в ацетоновой среде при эквимольных количествах реагентов. Исходные изотиоцианаты были получены взаимодействием роданида натрия с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты и хлорангидридом хлоруксусной кислоты.



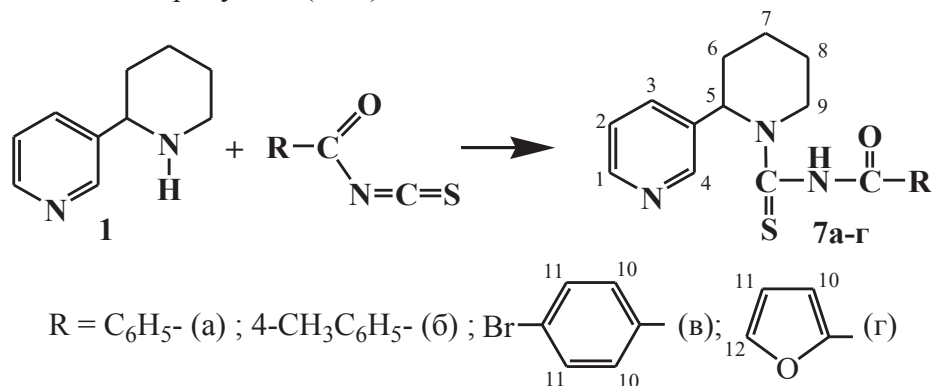
При анализе ПМР-спектра N-(N'-этилацетаттиокарбамоил)анабазина (5) обнаружены характерные для анабазинового фрагмента сигналы протонов пиридинового кольца в областях слабых полей: дублет Н₁ при 8.72 м.д., Н₄ при 8.61 м.д. и Н₃ при 8.12 м.д., группа линий Н₂ с центром при 7.84 м.д. Сигналы шести метиленовых протонов Н₆, Н₇, Н₈ проявляются в виде сложного мультиплета в области 1.50-2.30 м.д. Метиленовые протоны Н₉ и протон метинной группы Н₅ пиперидинового кольца присутствуют в спектре при 3.50 и 4.42 м.д. соответственно. Сигнал в области 2.38 м.д. в виде синглета принадлежит метиленовым протонам CH₂. Протоны этоксигруппы проявляются в виде триплета в области 1.19 м.д. и квадруплета 3.20 м.д. с КССВ 8.2 Гц.

Следует отметить, что многие модифицированные производные анабазина обладают значительно низкой токсичностью, чем исходный алкалоид. Так, например, только введение метильной группы в структуру молекулы анабазина (N-метиланабазин), приводит к снижению токсичности в 4 раза, а введение тиомочевинных фрагментов должно привести к еще большему снижению токсичности /8/.

Как уже было сказано, большинство тиомочевинных и тиоамидных производных обладают ценными фармакологическими свойствами и находят применение как антитуберкулезные, противоопухолевые, антимикробные, противоязвенные и другие терапевтически активные вещества /9-11/.

В /12/ нами осуществлены синтезы ацилзамещенных производных тиомочевин (7а-г) на

основе алкалоида анабазин. Синтез исходных изотиоцианатов также проводили препаративно удобным методом *in situ* (без выделения), нагреванием соответствующих хлорангидридов (бензоилхлорид, *n*-метилбензоилхлорид, *n*-бромбензоилхлорид, хлорангидрид 2-фуранкарбоновой кислоты) с роданистым калием в среде ацетона. При дальнейшем взаимодействии полученных растворов изотиоцианатов с алкалоидом анабазин в мягких условиях приводит к образованию целевых продуктов (**7a-г**).



В ИК-спектрах синтезированных соединений (**7a-г**) имеется полоса поглощения в области 1545-1535 см⁻¹, характерная для С=S группы, полосы поглощения амидной группы С(О)NH проявляются в области 1687-1689 см⁻¹.

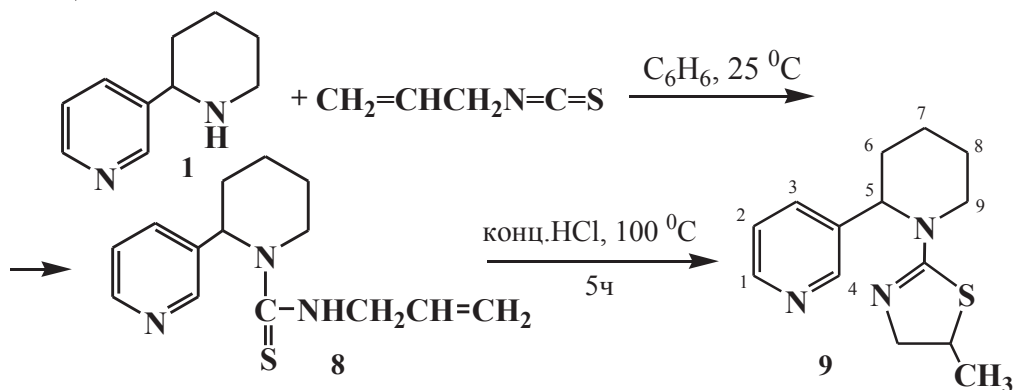
При анализе спектров ЯМР ¹H соединений (**7a-г**) наблюдаются характерные сигналы протонов для алкалоидной части. Так, например, в спектре N-(анабазино-1-карбонотиоил)бензамида (**7a**) сигналы протонов пиридинового кольца анабазина прописываются в области слабых полей: дублеты протонов Н₁ и Н₃ при 8.71 м.д. и 8.00 м.д., синглет протона Н₄ при 8.50 м.д. и дублет дублетов Н₂ при 7.47 м.д. Сигналы шести метиленовых протонов Н₆, Н₇, Н₈ проявляются в виде сложного мультиплета в области 1.37-2.05 м.д. Метиленовые протоны Н₉ и протон метинной группы Н₅ пиперидинового кольца проявляются при 2.60 м.д. (мультиплет) и 3.04 м.д. (триплет) соответственно. Протоны ароматического бензольного кольца Н₁₀, Н₁₁ и Н₁₂ резонируют соответственно в виде дублета и двух триплетов при 7.93 м.д., 7.52 м.д. и 7.78 м.д. Амидный протон N-H проявляется синглетом при 10.93 м.д.

Следует отметить, что введение в структуру тиомочевинных производных алкалоидов фармакологически активные группировки, какими, несомненно, являются 4-бромфенильный остаток, входящий во многие противовирусные препараты и производное 2-фуранкарбоновой кислоты, структурный фрагмент которой входит во многие антибактериальные препараты с нитрофурановой основой, может привести к усилению или появлению новых видов биоактивности, в том числе и антибактериальной.

Так, проведенный биоскрининг соединений на антибактериальную и противогрибковую активность выявили соединения - 4-бром-N-(анабазино-1-карбонотиоил)бензамид (**7в**) и N-(анабазино-1-карбонотиоил)фуран-2-карбоксамид (**7г**), обладающие умеренно-выраженной активностью в отношении грамположительных штаммов (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) и грамотрицательного штамма (*Escherichia coli*).

В последнее время увеличивается число публикаций, относящихся к синтезу и исследованию биологической активности различных производных тиазолов, ди- и тетрагидротиазолов (тиазолинов, тиазолидинов) /13-16/. Особый интерес представляют тиазольные производные, сочетающие в своей структуре физиологически активные алкалоиды, которые могут проявить высокую фармакологическую активность. В продолжение исследований по синтезу и изучению реакционной способности тиомочевинных производных алкалоидов нами осуществлен синтез N-аллилтиокарбамидного производного анабазина, который получен при эквимольном взаимодействии анабазина с аллилизотиоцианатом в спиртовой или бензольной среде /17/. Далее для нас представлял интерес изучить возможную внутримолекулярную гетероциклизацию полученного аллилтиокарбамидного производного (**8**) в соответствующее 1,3-тиазолиновое производное под действием соляной кислоты. Было показано, что синтезированное N-аллилтиокарбамидное производное алкалоида анабазин (**8**)

при его нагревании на кипящей водяной бане в запаянной стеклянной ампуле, в растворе концентрированной соляной кислоты, в течении 5 часов, претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию по схеме:



Установлено, что в результате проведенного кислотного взаимодействия образуются с хорошим выходом пятичленное серосодержащее гетероциклическое соединение – 2-N-анабазино-5-метил-1,3-тиазолин (9), представляющий собой после дополнительной перекристаллизации белое кристаллическое вещество, растворимое во многих органических растворителях, кроме предельных углеводов.

Соединение (9) получено без предварительной очистки и выделения промежуточного продукта (8). Следует отметить, что при жестких условиях проведения ампульной циклизации соединения (8), не происходило никаких видимых следов разложения либо осмоления исходного анабазинового каркаса, наблюдаемых при различных реакциях его ацилирования и алкилирования.

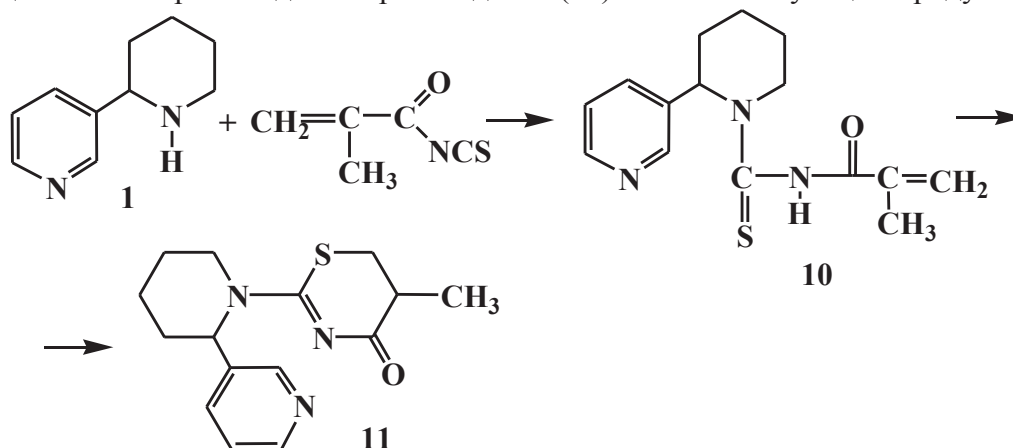
Механизм данной реакции на первой стадии включает в себя присоединение галогеноводорода по двойной связи аллильного фрагмента тиомочевин по правилу Марковникова. Затем происходит нуклеофильная атака атома серы (в тиольной форме тиомочевин) вторичного углеродного атома C-X с частичным положительным зарядом с последующей внутримолекулярной циклизацией в 1,3-тиазолиновое производное.

При анализе спектра ЯМР ^1H соединения (9) установлено, что протоны при атоме N пиперидинового цикла, в следствие значительного сопряжения с 1,3-тиазолиновым циклом проявляются, в отличии от простых алкильных или алкилацильных производных указанного алкалоида, в более слабopольной области спектра. Некоторые сигналы протонов расщепляются и дублируются, что может свидетельствовать о наличии вращательных конформеров. В спектре ЯМР ^1H соединения (9) сигнал с интегральной интенсивностью одного протона, проявляющийся в виде уширенного дублета с КССВ $J = 3.9$ Гц в области 5.22 м.д., нами отнесен к экваториальному протону Н-9, который в других исследуемых ранее производных анабазина не проявлялся в такой нехарактерной для него слабopольной части спектра. Метинoвый протон Н-5 пиперидинового кольца проявляется в виде триплета, каждый пик которого дополнительно расщеплен дублетами с расстоянием около 3.3 Гц, свидетельствующего о влиянии на него вращения пиридинового и тиазолинового колец относительно пиперидинового.

Ранее /6, 12/ нами было установлено, что объемные электроноакцепторные группировки в кристаллах N-замещенных производных алкалоида анабазина влияют на изменение ориентации пиридинового цикла относительно пиперидинового с экваториального на аксиальный. С целью дальнейшего исследования N-гетерилзамещенных производных алкалоида анабазина, а также установления пространственного строения образовавшейся трициклической молекулы 2-N-анабазино-5-метил-1,3-тиазолина (9) было проведено его рентгеноструктурное исследование /17/.

Интересные работы были проведены и при взаимодействии алкалоида анабазина с мет-акрилоилизотиоцианатом, полученным *in situ* (без выделения) нагреванием метакрилоилхлорида с роданистым калием в среде ацетона. Было установлено, что при проведении реакции происходит внутримолекулярная гетероциклизация промежуточно

образующегося метакриламидного производного (**10**) в соответствующий продукт (**11**) /18/.



Реакция проходит в довольно мягких условиях при температуре 25-30 °С в среде ацетона. Выходы и чистота полученного производного 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она (**11**) варьировалась в зависимости от скорости и порядка прибавления искомым реагентов. При этом, наиболее приемлемые выходы целевого продукта (**11**) (до 40%) были получены при медленном прикапывании свежеприготовленного ацетонового раствора метакрилоилизотиоцианата к интенсивно перемешиваемому раствору анабазина.

При обратном прибавлении реагентов в реакционной среде удалось зафиксировать методом тонкослойной хроматографии образование только следовых количеств продукта гетероциклизации (**11**), количество которого увеличивается со временем в результате постепенного самопроизвольного процесса внутримолекулярной циклизации соединения (**10**). После обработки реакционная смесь содержит также несколько неидентифицируемых нами кристаллических и маслообразных побочных продуктов реакции, содержащих по данным ИК-спектроскопии группы -NH, -SCN, C=O. В связи с этим выделить и охарактеризовать в чистом виде промежуточное метакриламидное производное (**10**) не представилось возможным.

Полученное тиазиновое производное (**11**) после колоночной хроматографической очистки и двойной перекристаллизации представляет собой белое кристаллическое вещество, растворимое в большинстве органических растворителях, кроме предельных углеводородов.

Циклизация промежуточно образующегося соединения (**10**) в 5-метил-2-(N-анабазинил)-5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-он (**11**), видимо, происходит посредством внутримолекулярной нуклеофильной атаки атома серы в тиольной форме по электронно-дефицитному атому углерода ненасыщенной C=C связи соединения (**10**).

Образование циклического 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она (**11**) доказано отсутствием в спектре ЯМР ¹H метиленовых протонов =CH₂, проявляющихся для аналогичных метакриловых производных двумя дублетами в области 5.70 и 6.00 м.д., а также синглета амидного N-H протона, участвующего в необходимой при циклизации тион-тиольной перегруппировке. Кроме того, в спектре ЯМР ¹H соединения (**11**), происходит расщепление метильных протонов CH₃ на дублет, свидетельствующее об их взаимодействии с метиновым СН-протоном тиазинового кольца, появляются сигналы метинового и метиленовых протонов в виде мультиплета и двух дублет дублетов, также свидетельствующих в пользу образования соединения (**11**) по вышеописанной схеме циклизации. Строение (**11**) подтверждено также рентгеноструктурным анализом /18/.

Следует отметить, что столь быстрое образование 5-метил-2-(N-анабазинил)-5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она (**11**) при добавлении метакрилоилизотиоцианата к анабазину, по всей видимости, объясняется тем, что в реакционном растворе остается в избытке анабазин, являющийся довольно сильным основанием и способствующим заметному увеличению образования тиольной формы соединения (**10**), имеющей решающее значение в процессе внутримолекулярной циклизации.

Проведенное компьютерное биопрогнозирование соединения (11) в режиме on line /19/ программой PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), позволяющей прогнозировать большое число вероятных видов биологической активности вещества на основе его структурной формулы /20/, показало очень высокие коэффициенты проявления ноотропной активности (коэффициент вероятности проявления данного вида активности $P_a = 0.944$, коэффициент вероятности отсутствия данного вида активности $P_i = 0.003$).

Литература

1. Машковский М.Д., Лекарственные средства, - М.:ООО РИА «Новая волна», 15-е издание, 2007. – 1206 с.
2. Мельников Н.Н., Волков А.И., Короткова О.А. Пестициды и окружающая среда. – М.: Химия, 1977. – 240 с.
3. Мозолис В.В., Йокубайтите С.П. Синтез N-замещенных тиомочевин // Успехи химии. – 1973. – Вып.7. – С. 1310–1324.
4. Байкенова Г.Г., Кудайбергенова С.Ж., Аубакирова А.Ж. и др. Новые N-замещенные тиомочевинны // Междунар. науч. симпозиум, посвященный 100-летию юбилею академика Бектурова А.Б. – Алматы. – 2001. – С. 58.
5. Кудайбергенова С.Ж., Ибраев М., Жукенов М. Поиск новых противотуберкулезных средств – насущное требование современной химии // Междунар. науч.-техн. конф. молодых ученых. – Алматы. - 2001. – С. 97-99.
6. Нуркенов О.А., Ибраев М.К., Турдыбеков Д.М., Такибаева А.Т., Турдыбеков К.М., Газалиев А.М., Адекенов С.М. Синтез и пространственное строение анабазино(2-винилоксиэтиламино)метантиона // Журн. Общей химии. – 2006. – Т.76, Вып.4.– С. 672-674.
7. Кудайбергенова С.Ж. Синтез, строение и биологическая активность моно- и дитиопроизводных анабазина и некоторых структурно близких веществ // Дис. ... канд. хим. наук. –Караганда. – 2002. – 114 с.
8. Клышев Л.К. Биология анабазина безлистного – Алма-Ата, 1961. – 100 с.
9. Пат. 51900961 США. Производные тиомочевинны. Антимикробные и противоязвенные средства на их основе. 1993. // РЖХим. 15059П. (1995).
10. Машковский М.Д. Лекарства XX века. – Новая Волна: Москва. - 1998. – С. 320.
11. Заявка Японии №56-133216. Противоопухолевый лекарственный препарат; 1981. // РЖХим. – №20 070 П (1982).
12. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Турдыбеков Д.М., Ибрагимов Б.Т., Талипов С.А., Жамбеков З.М., Айнабаев А.А., Турдыбеков К.М. Синтез тиомочевинных производных алкалоида анабазина и кристаллическая структура N-(анабазино-1-карбонотиоил)фуран-2-карбоксамид // Химия природ. соедин. – 2009. – Вып. 2. – С. 183-185.
13. Сапрыкина В.А., Виноградова В.И., Амбарцумова Р.Ф., Ибрагимов Т.Ф., Шахидояттов Х.М. // Химия природ. соедин. – 2006. – №4. – С. 379-381.
14. Эльдерфилд Р. Гетероциклические соединения. - Издательство ИЛ: Москва, - 1960. - Т.5. - С. 401.
15. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Пушин А.Н., Мартынов И.В. Внутримолекулярная циклизация 1-аллил- и 1-металлил-6-амино-2-тиоурацилов // Изв. РАН. Сер. хим. – 2005. – Вып. 7. – С. 1694-1696.
16. Ткаченко С.Е., Пушин А.Н., Соколов В.Б., Федосеев В.М., Мартынов И.В. Циклизация производных N-аллилтиомочевинны под действием α -хлорнитрозоалканов // ХГС. – 1998. – Вып. 3. – С. 381-383.
17. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Турдыбеков Д.М., Турдыбеков К.М. Синтез и внутримолекулярная гетероциклизация N-аллилтиокарбамидных производных алкалоидов цитизина, анабазина в 1,3-тиазолиновые производные и особенности их пространственного строения // Хим. природ. соедин. – 2010. – №2. – С. 216-219.
18. Кулаков И.В., Турдыбеков Д.М. Синтез и кристаллическая структура 5-метил-2-(N-анабазинил)-5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она на основе алкалоида анабазина //Химия природ.

соединений. –2010. –№4. –С. 494-496.

19. <http://195.178.207.233/PASS/predict.php>.

20. Садым А.В., Лагунин А.А., Филимонов Д.А., Поройков В.В. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений // Хим. фарм. журн. – 2002. – Т.36. №10. – С. 21-26.

АНАБАЗИН АЛКАЛОИДТЫҢ ТИОМОЧЕВИНА ТУЫНДЫЛАРЫ - ЖАҢА БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРДЫҢ ЗДЕСТІРУ КЕЗІНДЕ ПЕРСПЕКТИВТЫҚ ҚОСЫЛЫСТАР.

О.А. Нүркенов, И.В. Кулаков, Ж.Б. Сәтпаева, С.Д.Фазылов

«ҚР Органикалық синтез және көмір химиясының институты», Қазақстан, Қарағанды, e-mail: ivankul@mail.ru

Синтез, құрылыс, биологиялық белсенділік және алкалоидтың тиомочевина туындыларының кертартпа қабілеттілігін зерттеу нәтижелерінің мәліметтер келтірілген. Қазіргі әдістердің қолдануымен, ІН- ЯМР - спектроскопия және РКА синтезделген қосылыстардың құрылысы анықталған.

THIOUREA DERIVATIVE OF ANABAZINE ALKALOID AS PERSPECTIVE COMPOUNDS IN SEARCH OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

O.A.Nurkenov, I.VKulokov, Z.B.Satpaeva, S.D.Fazylov

«Institute of organic synthesis and coal chemistry of RK»,
Kazakhstan, Karaganda, e-mail: ivankul@mail.ru

Data on synthesis, a structure, biological activity and studying of reactionary ability thiourea derivatives of anabazine alkaloid is presented. With application of modern methods - IR-, NMR-spectroscopy and RSA the structure of the synthesized compounds is established.

УДК 547.587.11

СИНТЕЗ И ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ ТИОСЕМИКАРБАЗИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

О.А. Нуркенов¹, И.В. Кулаков¹, Ж.Б. Сәтпаева¹, А.Х. Жакина¹, Калугин С.Н.²

¹ «Институт органического синтеза и углехимии РК», г. Караганда, kulakov_iv@mail.ru

² Казахский государственный университет им. аль-Фараби, г. Алматы

Взаимодействием гидразида салициловой кислоты с различными изотиоционатами получены тиосемикарбазидные производные, являющиеся потенциально биологическими активными веществами и синтонами в синтезе гетероциклических соединений. С применением современных методов ИК-, ЯМР ¹Н-спектроскопии и РСА установлено строение синтезированных соединений.

Из анализа литературных данных следует /1-4/, что производные салициловой кислоты обладают широким спектром биологической активности, например, салицилат натрия, её