ISSN 2224-0225
№1-3(166) 2013 г.
Издается с 1996г.

Главный редактор:
С.М. Адекенов
(г. Караганда)

Зам. главного редактора:
Г.А. Атажанова
(г. Караганда)

Ответственный секретарь:
С.А.Ивасенко
(г. Караганда)

Редакционный совет:
В.Л. Багирова
(г. Москва),
В.С. Чучалин
(г. Томск),
А.У. Тулегенова
(г. Алматы),
А.К. Сариев
(г. Москва),
Ю.В. Подпружников
(г. Киев),
M. Iqbal Choudhary
(Пакистан),
K.H.C.Baser
(Турция),
G. Appendino
(Италия),
Г.П. Павелковская
(г. Алматы),
К.Б. Мурзагулова
(г. Павлодар),
Е.Г. Толоконников
(г. Караганда),
Г.М. Мухаметжанова
(г. Караганда)

Адрес редакции:
100009, г. Караганда,
ул. М. Газалиева, 4
тел.: 8 (7212) 43-31-44
e-mail: phyto_pio@mail.ru

Отпечатано в типографии
ТОО «Гласир»
г. Караганда, ул. Ермекова, 112/5,
тел.: 8 (7212) 43-38-57, e-mail: glasirkrg@mail.ru,
г. Астана, ул. Есенберлина, 36, офис 12,
тел.: 8 (7172) 45-65-61,
e-mail: glasir.astana@mail.ru.

Номер подписан в печать
09.07.13 г.
Тираж: 1000 экз.

При перепечатке ссылка на журнал
«Фармацевтический бюллетень»
обязательна

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издание зарегистрировано Комитетом информации и архивов Министерства связи и информации Республики Казахстан.
Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания №11473-Ж, выдано 24 февраля 2011 года.

Рекламодатели предупреждены об ответственности за рекламу не зарегистрированных, не разрешенных к применению Министерством здравоохранения РК лекарственных препаратов, за достоверность сведений в рекламе и объявлениях. Оставляем за собой право редакторской правки статей.

Уважаемые читатели!

Представленный номер посвящен анализу современного состояния фундаментальных и прикладных исследований в области химии природных гетероциклических и изопреноидных соединений, поиска новых биологически активных веществ и разработки оригинальных лекарственных препаратов.

Одним из самых перспективных и интенсивно развивающихся в последние десятилетия направлений современной химической науки в создании новых биологически активных соединений является синтез и химическая трансформация метаболитов растительного происхождения. В статье доктора химических наук, профессора В.В. Веселовского представлены результаты исследований биосинтеза О-антигенных полисахаридов грамотрицательных бактерий, проводимых в ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, с использованием биологически активных аналогов бактериального ундекапренилфосфата с обсуждением оригинальных синтезов соединений данного типа из доступных предшественников.

Синтетические трансформации растительных метаболитов, приводящие к фармакологически активным производным, стали важным направлением медицинской химии. Таким путем созданы перспективные лекарственные вещества. Статья Э.Э. Шульц, А.С. Кишкентаевой, С.С. Патрушева, Г.А. Атажановой, С.М. Адекенова посвящена обзору совместных исследований сотрудников Новосибирского института органической химии имени Н.Н. Ворожцова и АО «МНПХ «Фитохимия» по модификации молекул сесквитерпеновых лактонов гермакранового, эвдесманового и гвайанового типов посредством реакции Хека.

В статье Nurbolat Aidarhan uly, Kh.I. Itzhanova, A.N. Zhabaeva, E.M. Gabdullin, Xiao-jin Wang, Haji Akbar Aisa, S.M. Adekenov представлены результаты фармакогностического и химического изучения соссюреи обвернутой (Saussurea involucrata Kar. et Kir.), собранной в фазу массового цветения в Алма-Атинской области Казахстана и Уйгур-Синьзянском округе Китая.

В ряду изоксазолов и изотиазолов известно большое число соединений, обладающих высокой биологической активностью. Изоксазольный гетероцикл входит в состав молекул различных лекарственных веществ, в частности, сульфаметоксазола, сульфизоксазола (антибактериальные средства), эдонентана (препарат для лечения гипертонии и кардиоваскулярных заболеваний), изокарбоксазида (антидепрессант), лефлюномида (средство для лечения ревматоидных артритов), валдекоксиба (противовоспалительное средство). Некоторые производные изоксазола обладают противоопухолевым действием. В статье Г.А. Атажановой и соавторов приведены результаты совместных работ ученых Института физико-органической химии НАН Беларуси и АО «МНПХ «Фитохимия» по синтезу шести сложных эфиров природных терпеноидов гроссгемина и тимола.

Несмотря на обширные сведения о производных алкалоидов, углеводов, гидразидов, S,N-содержащих гетероциклов, малоизученными остаются их производные, содержащие фармакофорные тиомочевинные, галоген-, нитро- и гетероциклические группировки. Особое место среди многочисленных органических соединений в природе занимают растительные основания – алкалоиды хинолизидинового и пиридинового ряда, строение молекул которых способствует введению в их структуру различных функциональных групп. В обзоре О.А. Нуркенова, С.Д. Фазылова, И.В. Кулакова приведены данные по синтезу новых серу-, галоген-, нитро-, гликозидпроизводных на основе алкалоида цитизина.

К настоящему времени выявлен целый ряд фармакофорных групп, введение которых в молекулу потенциального лекарственного вещества «прививает» ему нужную биоактивность. Наглядно продемонстрирована тактика ведения исследований на примере синтеза аналогов казкаина, приведенная в статье К.Д. Пралиева, Т.К. Искаковой, С.С. Ибраевой. Введение этинильного заместителя в 4 положение пиперидинового кольца гидрохлорида 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-бензоилоксипиперидина способствует появлению обезболивающего действия, аммонийного атома азота (четвертичная соль) улучшает водорастворимость органической молекулы лекарственного вещества, изменяет ее основность или кислотность, усиливает, как прави-

ло, ее биодействие, спиртовая или карбоксильная группы в виде их сложных или простых эфиров изменяет полярность молекулы лекарственного вещества, улучшает профиль фармакологической активности и замедляет биодекарбоксилирование.

В статье Н.Б. Курманкулова, К.А. Бортниковой, М.Т. Омырзакова, К.Б. Ержанова приведены результаты последних лет по синтезу и антибактериальной активности новых пиперидиновых соединений. В АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова» синтезированы новые пиперидиновые соединения в ряду 2,6-диарилпиперидин-4-онов, ацетиленовых пиперидинов и пиперидолов, окси-, тио-, селенофосфонатных пиперидолов. Испытаниями на широком круге патогенных штаммов микроорганизмов выявлены новые перспективные вещества с активностью на уровне 3 – 125 мкг/мл. Эти соединения могут принять участие в дополнительных исследованиях по выявлению антимикробной активности на более широком спектре микроорганизмов.

А.Т. Казбековой, К.Ж. Молдабековым, Т.С. Сейтембетовым изложены результаты по изучению антиоксидантной и антирадикальной активности цинеола, эфирного масла полыни гладкой, сесквитерпеновых лактонов арголида и арглабина. Ими установлено, что масла полыни проявляют сравнительно высокое антиоксидантное действие, чем арглабин и арголид.

В статье Ковальской С.С., Козлова Н.Г., Унгур Н., Кулчицкого В., Арыку А. изучены превращения доступных склареола, склареолида, бисгомодримановых и норлабдановых кетолов и енонов. Установлено, что превращения большинства изученных соединений в условиях реакции Риттера протекают по оригинальным схемам с вовлечением в реакцию всех реакционных центров и приводят к образованию азотсодержащих терпеноидов оригинального строения, в ряде случаев не имеющих природных аналогов.

Калориметрия является основным экспериментальным методом термохимии. Накопленные к настоящему времени экспериментальные данные создали не только основу для расчета многих термодинамических функций, но и оказали большое влияние на развитие общетеоретических представлений в химии. В статье Б.К. Касенова с соавторами представлены данные по исследованию энтальпии растворения терпеноидов партенолида, таурина, камфоры и алкалоида 6-О-деметилдельсолина в 96-% ном этаноле методом изотермической калориметрии при 25 °С. Результаты работы имеют значение для прогнозирования термохимических характеристик аналогичных соединений, изучения взаимосвязи между структурой молекул и термодинамической устойчивостью веществ; могут быть использованы при термодинамическом анализе процессов с участием изучаемых веществ и аналогичных соединений, а также при создании баз данных и справочных изданий по термодинамическим свойствам биологических активных соединений.

В статье Ж. Нурмаганбетова и А.Ж. Турмухамбетова представлены результаты исследования компонентного состава Peganum harmala L., произрастающего в южных регионах Республики. Определено распространение и запасы сырья Peganum harmala L. в Жамбылской, Южно-Казахстанской и Кызыл-Ординской областях. Из Peganum harmala L. выделены алкалоиды пеганин, вазицинон, гармин, дезоксипеганин и дезоксивазицинон. Исследован компонентный состав надземной части Peganum harmala L. на содержание жирных кислот и высокомолекулярных спиртов. Проведен цикл работ по химическим превращениям молекул пеганина, вазицинона и гармина. В данной работе приведены результаты фармакологических исследований выделенных алкалоидов и их синтезированных производных, в результате установлены ряд соединений, перспективных для дальнейшего углубленного исследования их фармакологических свойств.

Также приведена информация о научно-исследовательских центрах, занимающихся разработкой и внедрением лекарственных препаратов на основе природных гетероциклических и изопреноидных соединений.

С уважением
редакционная коллегия журнала
«Фармацевтический бюллетень»

В июне 2013 г. на базе АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» (Республика Казахстан, г. Караганда) состоялась Российско-Белорусско-Казахстанская научная конференция «Химия природных гетероциклических и изопреноидных соединений»

Организаторами конференции выступили Комитет науки Министерства образования и науки РК, Национальная Академия наук Республики Казахстан, Акимат Карагандинской области, Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия».

В конференции приняли участие более 100 ученых из Беларуси, России, Казахстана. Среди них 10 академиков, 6 членов-корреспондентов Академии наук России, Беларуси, Казахстана, 14 лауреатов Государственных премий в области науки и техники.



Цель конференции - анализ современного состояния фундаментальных и прикладных исследований в области химии природных гетероциклических и изопреноидных соединений, поиска новых биологически активных веществ и разработки оригинальных лекарственных препаратов.

На конференции были представлены доклады ведущих российских, белорусских, казахстанских ученых, а именно 13 пленарных и более 20 стендовых докладов.

Российско-Белорусско-Казахстанская научная конференция «Химия природных гетероциклических и изопреноидных соединений» стала уникальной возможностью для встречи специалистов, работающих в области химии природных и физиологически активных соединений.

Участники конференции рассмотрели проблемы в области химии природных соединений, практического применения новых лекарственных веществ, создания оригинальных лекарственных препаратов нового поколения.

Во время открытия конференции вручены удостоверения и знаки новым иностранным и почетным членам Национальной Академии наук Республики Казахстан:

заведующей лабораторией Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской Академии наук, доктору химических наук, профессору Эльвире Эдуардовне Щульц (г. Новосибирск),





заведующему лабораторией Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии наук, доктору химических наук, профессору Владимиру Всеволдовичу Веселовскому (г. Москва),

председателю Правления Международного Фонда «Научное партнерство», заместителю директора по науке компании «ИнтерБиоСкрин» доктору химических наук, профессору Виктору Георгиевичу Карцеву (г. Черноголовка, Московской облсти).



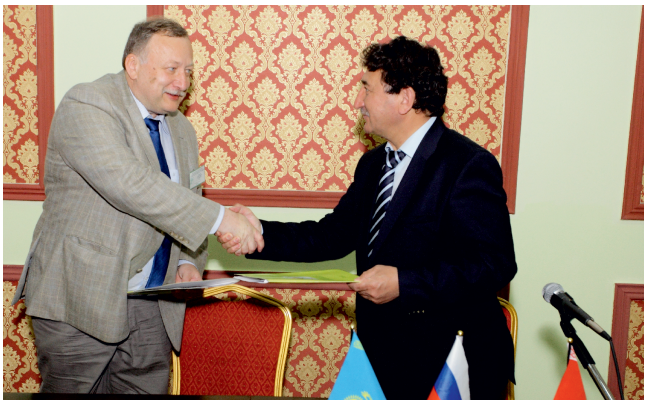
В период работы Российско-Белорусско-Казахстанской конференции Международным научно-производственным холдингом «Фитохимия» подписаны договора о долгосрочном научно-техническом сотрудничестве с Институтом органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Инсти-том физиологическиактивных веществ РАН (г. Черноголовка, Московской области), ЗАО «ИнтерБиоСкрин» (г. Черноголовка, Московской области).



с Институтом органической химии им. Н.Д. Зелинского (г. Москва)



с Международным Фондом «Научное партнерство» (г. Москва)



с Институтом физиологически активных веществ РАН (г. Черноголовка, Московской области)

В обсуждении докладов приняли активное участие:

заведующая лабораторией медицинской химии Новосибирского института органической химии СО РАН, академик НАН РК, д.х.н., профессор Э.Э. Шульц;

заведующий лабораторией химии простагландинов Института биоорганической химии НАН Беларуси, лауреат Государственной премии Республики Беларусь, академик НАН РБ, д.х.н., профессор Ф. А. Лахвич;

председатель Национального научного совета по приоритету «Интеллектуальный потенциал страны», директор Института проблем горения, лауреат Государственной премии в области науки и техники, академик МАН ВШ, д.х.н., профессор З.А. Мансуров;

председатель правления Международного фонда «Научное партнерство», вице-президент компании InterBioScreen Ltd., академик НАН РК, д.х.н., профессор В.Г. Карцев;

заместитель Генерального директора АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», лауреат Государственной премии РК в области науки и техники, академик НАН РК, д.х.н., профессор К.Ж. Пралиев;

заведующий лабораторией полинепредельных соединений Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники, академик НАН РК, д.х.н., профессор В.В. Веселовский;

заместитель директора Института физиологически активных веществ РАН, к.б.н С.Г. Клочков и многие другие.

В период работы конференции участники посетили лаборатории Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия» и производственные цеха Карагандинского фармацевтического завода.



На коллекционных участках



В Гербарном фонде



Виварий



На участке углекислотной экстракции



На участке препаративной хроматографии



Участок капсулирования



Участок газожидкостной хроматомасс-спектрометрии



Лабораторный углекислотный экстрактор



По результатам работы участники совещания приняли соответствующее решение РОССИЙСКО-БЕЛОРУССКО-КАЗАХСТАНСКОЙ НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ХИМИЯ ПРИРОДНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ И ИЗОПРЕНОИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ»:

В Послании Президента Республики Казахстан Нурсултана Абишевича Назарбаева «Стратегия «Казахстан-2050» особо отмечены новые подходы в улучшении охраны здоровья народа, одним из которых определено качественное лекарственное обеспечение. Поэтому приоритетным направлением индустриально-инновационного развития страны считается форсированное становление фармацевтической отрасли, а именно, создание и организация производства оригинальных лекарственных препаратов нового поколения. Развитие отечественной фармацевтической промышленности целесообразно и экономически выгодно осуществлять на базе таких отраслей, у которых в последние годы достигнуты значительные успехи и сформирована основа для внедрения наукоемких разработок конкурентоспособной продукции. К таковым следует отнести производство оригинальных отечественных лекарственных субстанций и фармацевтических препаратов на основе природного сырья.

С другой стороны, интенсивному развитию отечественной фармацевтической отрасли способствует активная интеграция в области науки, производства и образования, происходящая в России, Казахстане и Беларуси.

Российско-Белорусско-Казахстанская научная конференция «Химия природных гетероциклических и изопреноидных соединений» организована по инициативе Комитета науки Министерства образования и науки РК, Национальной академии наук Республики Казахстан, Акимата Карагандинской области на базе Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия». В работе конференции приняли участие председатель Комитета науки Министерства образования и науки РК, президент Национальной Академии наук Республики Казахстан, заместитель акима Карагандинской области, руководители ряда научно-исследовательских институтов и университетов, ведущие ученые и представители научных центров в области химии природных соединений, фармакологии и технологии лекарств Республики Беларусь, России и Казахстана – всего более 100 участников. Среди них академик и 2 член-корреспондента НАН Беларуси, 9 академиков и 4 член-корреспондента НАН РК, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники, 2 лауреата Государственной премии РБ в области науки и техники и 10 лауреатов Государственной премии РК в области науки и техники.

Были заслушаны и обсуждены 13 пленарных и более 20 стендовых докладов по следующим направлениям: структура, свойства и химическая модификация моле-

кул природных гетероциклических и изопреноидных соединений; фармакологические исследования природных соединений и применение их в медицине.

Участники конференции отмечают высокий уровень и актуальность представленных докладов и сообщений, широкий круг рассмотренных вопросов. Большинство заслушанных докладов отличалось существенной новизной, высоким уровнем и отражало достижения в области фундаментальных и прикладных исследований по химии природных гетероциклических и изопреноидных соединений. Многие доклады содержали основные выводы и результаты работ, выполненных на современном мировом уровне. Результаты, полученные авторами, уже находят применение в практике или могут быть рекомендованы к использованию.

В период работы конференции участники посетили лаборатории международного научно-производственного холдинга «Фитохимия» и производственные цеха Карагандинского фармацевтического завода.

Одной из актуальных проблем в организации исследований в области химии природных соединений и биоорганической химии является привлечение молодых исследователей. В данную область науки за последние годы пришло много научной молодежи, хорошо и быстро осваивающей новые методы исследования природных гетероциклических и изопреноидных соединений. В работе конференции приняли участие студенты, аспиранты, магистранты, докторанты PhD, молодые научные работники (в возрасте до 35 лет). Одним из перспективных и плодотворных направлений научно-технического сотрудничества между Россией, Казахстаном и Белоруссией следует считать обмен молодыми талантливыми исследователями для создания устойчивого кадрового потенциала.

Многоаспектное изучение природных гетероциклических и изопреноидных соединений представляет собой актуальное научное направление, имеющее важное фундаментальное значение, с очевидной перспективой практического применения в самых различных областях человеческой деятельности.

Направленная химическая модификация молекул нативных растительных веществ открывает перспективы получения новых производных с высокой и целенаправленно измененной биологической активностью при сравнительно низкой токсичности. В области современной фитохимии и нутрицевтики значительное внимание уделяется созданию комплексных лекарственных препаратов, содержащих различные классы биологически активных веществ путём использования стандартизованных экстрактов растений. Получение лекарственных препаратов с использованием методов нанотехнологии позволяет повысить эффективность действующих веществ за счет их селективной доставки в орган-мишень и снизить возможные побочные эффекты.

Ведущими научными школами ряда стран (США, Япония, Великобритания, Франция, Германия, Италия, Россия, Белоруссия, Украина и др.) и научными организациями Казахстана получены значимые результаты в области исследования растительных терпеноидов, стероидов, полифенольных веществ, алкалоидов, что послужило основой для создания новых лекарственных препаратов для разных аспектов клинического применения.

Необходимо отметить, что налаживается производство в препаративном количестве образцов природных соединений, как возобновляемого химического материала. Это способствует развитию работ по новым методам синтеза органических соединений и получению перспективных биологически активных производных практически доступных растительных веществ. Так, в рамках Программы сотрудничества Сибирского отделения РАН с организациями Национальных академий наук стран СНГ, согласно постановления Президиума СО РАН №53 от 09.02.2012 г. в холдинге «Фитохимия» (Республика Казахстан) и Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН реализуется совместный интеграционный проект фундамен-

тальных исследований на 2012-2014 годы «Исследование химических превращений растительных метаболитов флоры Республики Казахстан и регионов Сибири Российской Федерации с целью разработки лекарственных препаратов».

Международным научно-производственным холдингом «Фитохимия» совместно с Институтом физико-органической химии НАН Беларуси проводятся научно-исследовательские работы по договору на 2013-2015гг. по проекту «Синтез новых биологически активных соединений на основе молекул терпеноидов, флавоноидов и алкалоидов» и по договору на 2012-2014гг. с Институтом биоорганической химии НАН Беларуси по проекту «Химический скрининг растений Казахстана на содержание стероидов и других родственных соединений».

Констатировалось, что в последнее время одним из приоритетных направлений развития отечественной фармпромышленности становится производство новых лекарственных препаратов, которые выпускаются на основе собственного сырья и оригинальных субстанций с использованием уникальных отечественных технологий.

Учитывая наметившийся подъем в развитии химии, технологии и фармакологии природных соединений в мире и наличие значительного потенциала ученых и специалистов, создающих оригинальные лекарственные средства и технологии их производства, конференция

ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Одобрить работу Российско-Белорусско-Казахстанской научной конференции «Химия природных гетероциклических и изопреноидных соединений»;

2. Считать необходимым усилить научно-исследовательские работы в области химии, технологии и практического применения природных гетероциклических и изопреноидных соединений, как потенциальных источников новых биологически активных веществ;

3. Шире привлекать ведущих ученых Российской академии наук, Национальных академии наук Республики Беларусь и Республики Казахстан к проведению мастер-классов и чтению спецкурсов по биоорганической химии и химии природных соединений; практиковать постоянно действующие семинары в данной области химии;

4. Международному научно-производственному холдингу «Фитохимия» продолжить укрепление деловых контактов и организацию совместных научно-исследовательских работ с Институтом органической химии им. Н.Д. Зелинского, Институтом физиологически активных веществ РАН, Институтом физико-органической химии, Институтом биоорганической химии НАН Беларуси, Новосибирским институтом органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН; подготовить совместные научно-исследовательские проекты по приоритетным направлениям: науки о жизни; глубокая переработка сырья и продукции; интеллектуальный потенциал страны, и приступить к их реализации;

5. Широко привлекать частные и международные фонды, бизнес-структуры к софинансированию совместных научных исследований на основе государственно-частного партнерства;

6. Активно практиковать стажировки молодых перспективных исследователей в ведущих научных центрах мира в области фундаментальных и прикладных исследований по химии природных гетероциклических и изопреноидных соединений;

7. Рекомендовать Институту ботаники и фитоинтродукции, Институту биологии и биотехнологии растений КН МОН РК, биологическим факультетам высших учебных заведений проведение активной работы по поиску новых растительных источников природных соединений;

8. Обратить особое внимание на изучение химического состава эндемичных видов растений – потенциальных источников новых природных соединений и биологически активных веществ;

9. Рекомендовать Российской академии наук, Национальным академиям наук Республики Казахстан и Республики Беларусь избрание в члены указанных академий талантливых, внесших значительный вклад в развитие химической науки ученых Казахстана, Белоруссии, России;

10. Очередную конференцию по химии природных гетероциклических и изопреноидных соединений провести в г. Караганде на базе Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия» в 2015 году. Практиковать проведение во время конференции молодежной школы;

11. Оргкомитету конференции после экспертного отбора докладов, заслушанных на конференции, опубликовать материалы в Евразийском химико-технологическом журнале и научно - практическом журнале «Фармацевтический бюллетень» (Республика Казахстан).

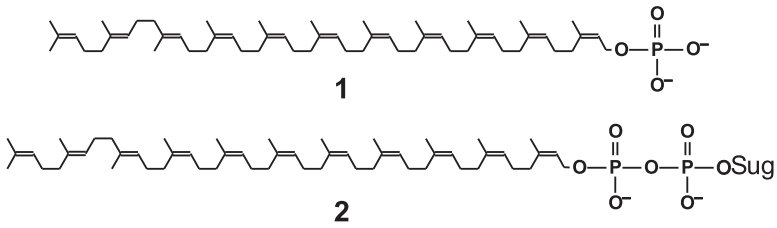
УДК 547.914.4'118.057

СИНТЕЗ АНАЛОГОВ БАКТЕРИАЛЬНОГО УНДЕКАПРЕНИЛФОСФАТА И УНДЕКАПРЕНИЛДИФОСФАТСАХАРОВ

В.В. Веселовский
e-mail: ves@ioc.ac.ru.
ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Россия, г. Москва

В статье представлены результаты исследований биосинтеза О-антигенных полисахаридов грамотрицательных бактерий, проводимых в ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, с использованием биологически активных аналогов бактериального ундекапренилфосфата. Обсуждаются оригинальные синтезы соединений данного типа из доступных предшественников. В результате выполненных исследований получен набор биологически активных аналогов бактериального ундекапренилфосфата, способных эффективно участвовать в ферментативных реакциях, моделирующих биосинтез О-антигенных полисахаридов грамотрицательных бактерий. Их использование позволяет изучать субстратную специфичность соответствующих гликозилтрансфераз. Дальнейшие исследования в данном направлении открывают перспективы поиска блокаторов "нормального" течения этого процесса, и, таким образом, создания новых антибактериальных лекарственных средств.

Ундекапренилфосфат 1 и ундекапренилдифосфосахара 2 являются ключевыми биосинтетическими предшественниками углеводных цепей гликополимеров бактериальных клеток, в том числе, пептидогликана, О-антигенных цепей липополисахаридов грамотрицательных бактерий, области связи тейхоевых кислот с пептидогликаном грамположительных бактерий, арабинановых сегментов клеточной стенки микобактерий и др. (см., например, [1]).



1

2

В процесс инициации и роста подобных углеводных цепей указанные интермедиаты являются субстратами-донорами и субстратами-акцепторами соответствующих гликозилтрансфераз.

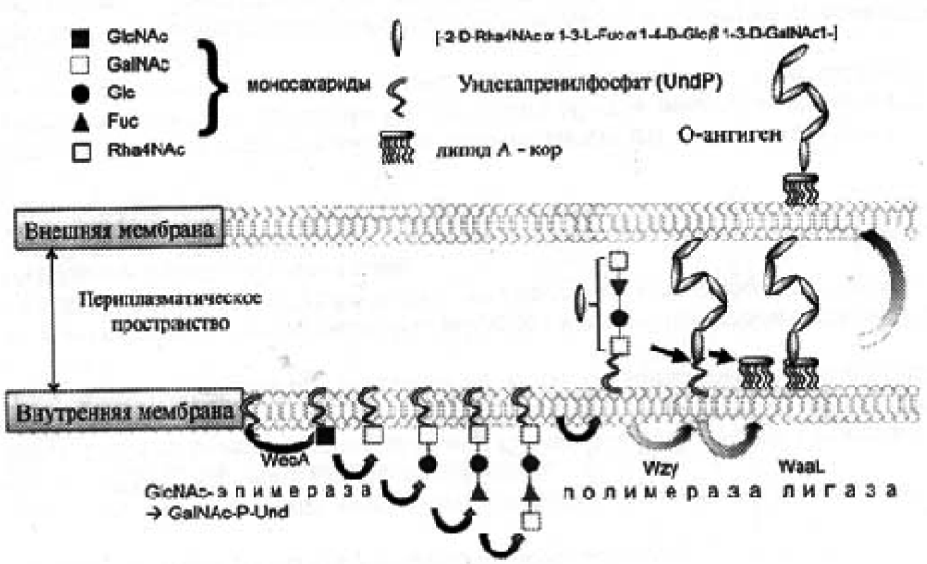


Рис. 1. Схема биосинтеза О-антигена грамотрицательных бактерий

Особый интерес привлекает участие соединений 1 и 2 в построении О-антигенных цепей липополисахаридов грамотрицательных бактерий (Рис. 1). Изучение этих процессов, контролируемых указанными ферментами, и, в частности, возможностей их ингибирования, имеет первостепенное значение для поиска способов преодоления приобретенной резистентности болезнетворных бактерий к известным антибиотикам, а также для создания новых антибактериальных лекарственных препаратов. Вместе с тем, использование самого ундекапренилфосфата для этих целей оказывается практически невозможным, так как выделение этого соединение из природных объектов является крайне трудоемкой процедурой. Целенаправленное исследование процессов с участием ундекапренилфосфата началось лишь после обнаружения способности его структурных аналогов заменять это соединение в соответствующих биохимических реакциях. Так, была показана возможность замены в биохимических экспериментах бактериального ундекапренилфосфата гораздо более доступным фосфатом растительных полипренолов [2-7].

С целью повышения чувствительности детектирования продуктов указанных биохимических реакций при помощи ВЭЖХ и ТСХ с использованием УФ диапазона, нами впервые был осуществлен синтез полипренилфосфата 3, содержащего в конце олигоизопреновой цепи феноксильную группировку и показано, что такая модификация не приводит к утрате биоактивности [8] (Схема 1).

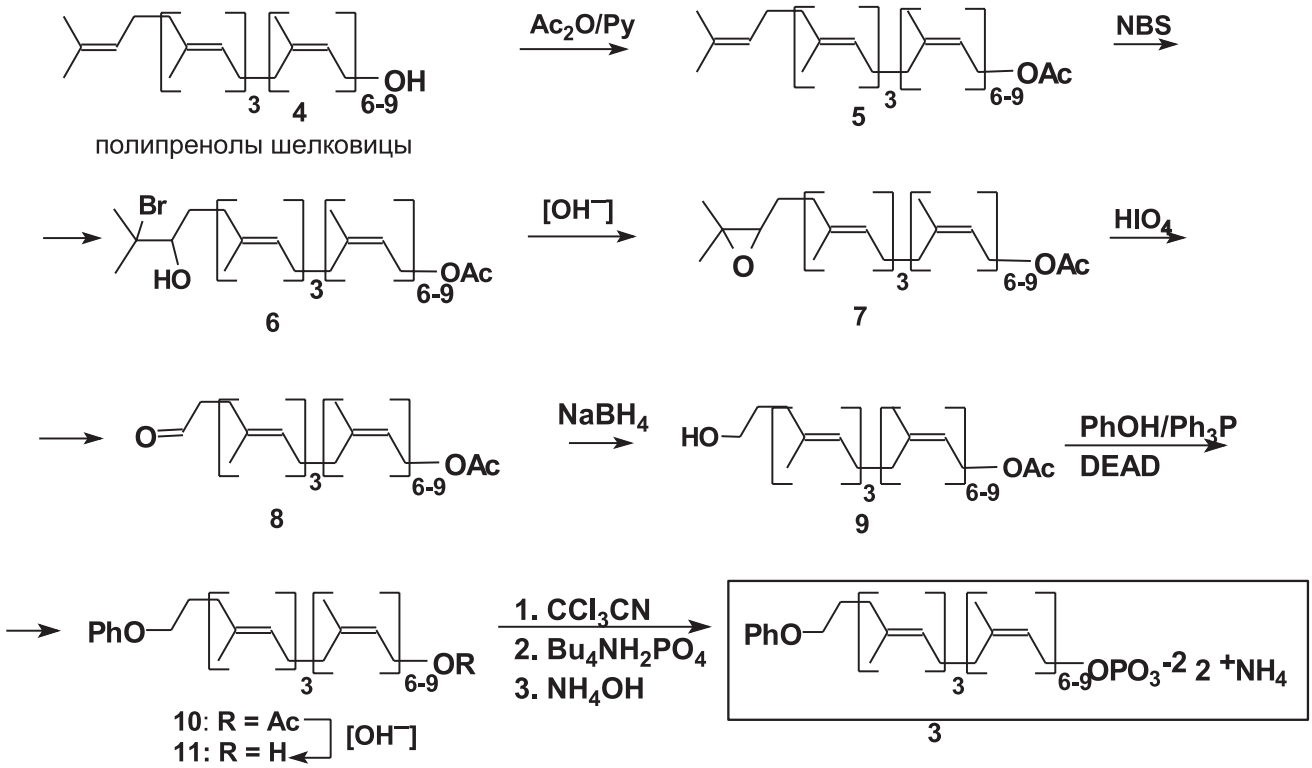


Схема 1

В качестве исходного продукта в синтезе фосфата 3 был использован морапренол (4), нативная смесь полипренолов из листьев шелковицы *Morus nigra*, основным компонентов которой является ундекапренол. Синтез включал региоселективную трансформацию ω-терминального звена пренолов (4) с образованием альдегида (8) через стадии бромгидрина (6) и эпоксида (7), его восстановление в спирт (9), получение фенилового эфира (11) и последующее фосфорилирование.

Биологическая активность полученных фосфатов была продемонстрирована в реакции инициации сборки О-антигенных полисахаридов методом радиометрии с использова- нием препаратов клеточных мембран грамотрицательных бактерий *Salmonella arizona* О:59 и *Aeromonas hydrophila* АН-1.

Оказалось, что в качестве субстрата-акцептора бактериальных гликозилтрансфераз могут быть использованы существенно более простые аналоги ундекапренилфосфата, в частности, 11-феноксиундецилфосфат (12) [9,10]. Нами предложен простой синтез этого соединения и впервые показана его способность инициировать процесс сборки О-антигена [11] (Схема 2).

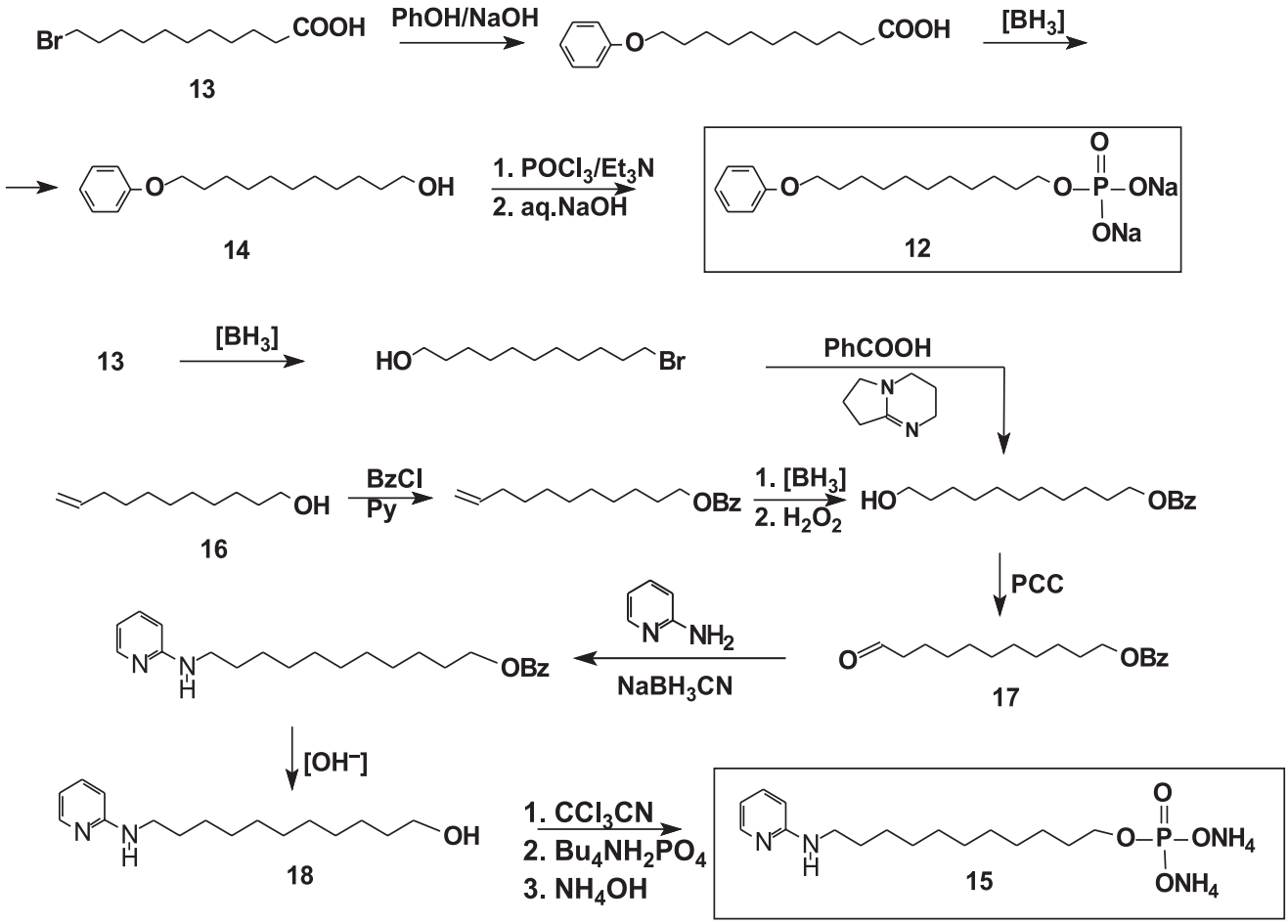


Схема 2

Синтез фосфата (12) был осуществлен в три простые стадии на основе коммерчески доступной 11-бромундекановой кислоты (13), причем для фосфорилирования спирта (14) впервые для подобных систем использовался оксохлорид фосфора.

Еще более повысить чувствительность детектирования продуктов биохимических реакций на стадиях их выделения и очистки позволяет введение в субстрат флуоресцентной группировки. Первым представителем соединений такого типа является производное 2-аминопиридина (15), синтез которого был осуществлен исходя из упомянутой выше бромкислоты (13) или также доступного 11-ундеценола (16) [12]. Для введения 2-аминопиридиновой группировки в молекулу было использовано гидроаминирование полученного из кислоты (13) либо спирта (16) бензоилоксиальдегида (17), а фосфорилирование аминоспирта (18) было проведено разработанным ранее в ИОХ РАН трихлорацетимидатным методом (Схема 2).

Для исследования субстратной специфичности изучаемых ферментативных систем нами был осуществлен синтез серии новых флуоресцентных производных ундецилфосфата, причем использованный в этой серии в качестве флуоресцентной метки антраценовый фрагмент, имеющий высокое значение экстинкции поглощения, вводился в целевую молекулу различными способами. Первый из этих производных, фосфат (19) с амидной группировкой был получен исходя из доступных 11-бромундеканола (20) и 9-антаценилкарбоновой кислоты (21) (Схема 3) [12].

Следует отметить, что использование этого соединения в качестве субстрата в изучаемой биохимической реакции затруднено в связи с его низкой растворимостью в используемых для этого системах растворителей.

Более удобными в этом отношении являются фосфаты (22) и (23), в которых антраценильный фрагмент присоединен к ундецильному остатку простой эфирной связью (Схема 4).

Для синтеза этих соединений были использованы коммерчески доступные предшественники — уже упомянутая 11-бромундекановая кислота (13), 10-ундеценовая кисло-

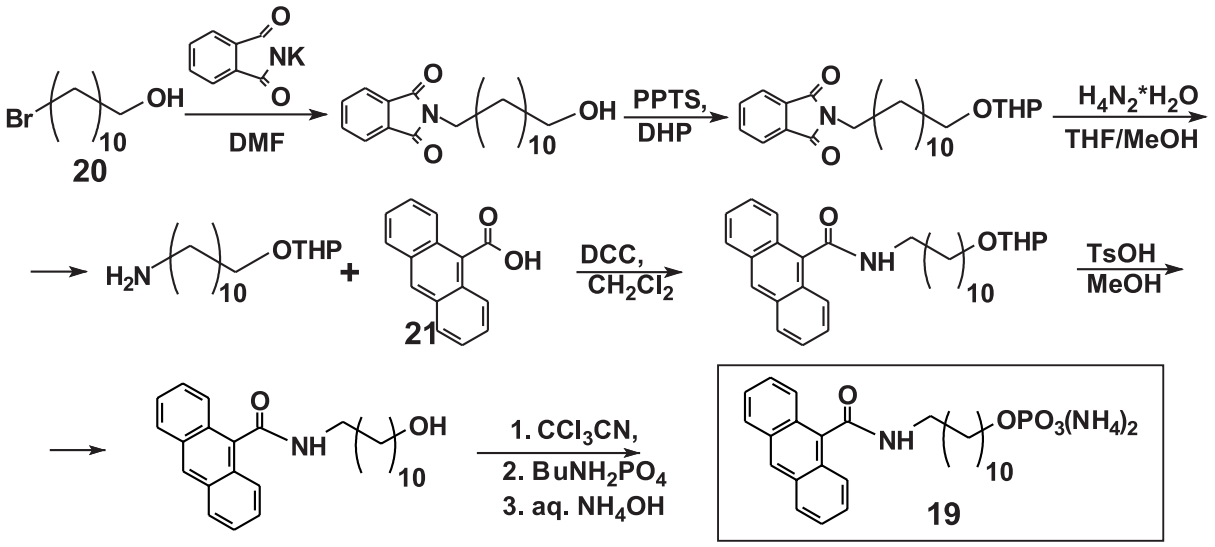


Схема 3

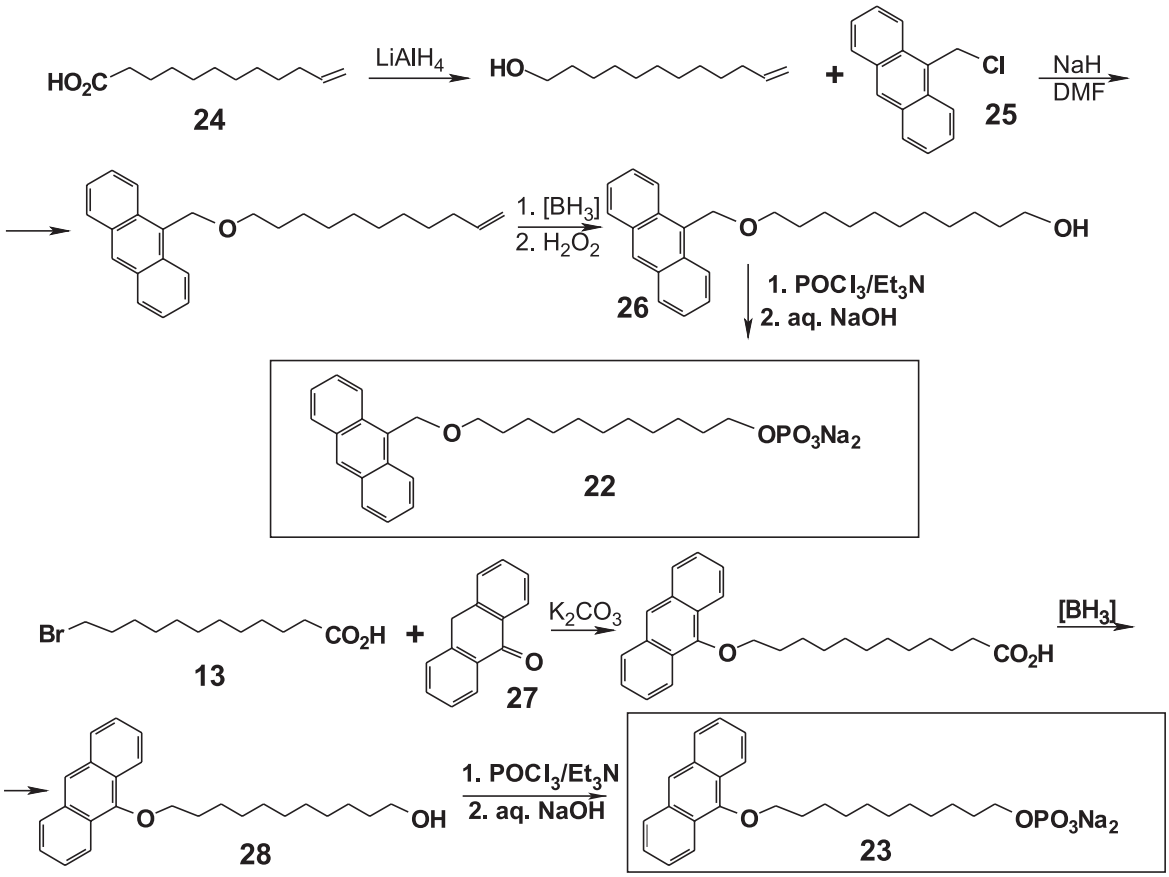


Схема 4

та (24), а в качестве источников антраценильного остатка — 9-хлорметилантрацен и (25) и антрон (27), соответственно. Следует отметить, что характер связывания антраценильного фрагмента с ундеценовым через простую эфирную связь позволяет существенно упростить синтезы за счет использования в качестве реагента для фосфорилирования спиртов (26) и (28) оксахлорида фосфора в присутствии триэтиламина и последующего гидролиза промежуточных дихлорфосфатов водной щелочью.

Перечисленные выше аналоги бактериального ундекапренола (3), (12), (15), (22) и (23) тестировались в качестве акцепторов на предмет эффективности их участия в инициировании сборки *О*-антигенного полисахарида в системах, содержащих гликозилтрансферазы клеточных мембран бактерий. В качестве доноров соответствующих углеводных остатков были использованы меченые по

углероду радиоактивные уридиндифосфат-D-(N-ацетил)-галактоза (UDP[^{14}C]GlcNAc), гуанидиндифосфат-D-манноза (GDP-D-[^{14}C] Man) и уридиндифосфат-D-галактоза (UDP-D-[^{14}C]Gal) [8,11,13].

Так, фосфат (22) вводили в инкубационную смесь, содержащую препарат мембран клеточной стенки *Salmonella newport* и радиоактивную (UDP[^{14}C]Gal) (29) (Схема 5).

После проведения инкубации, коагуляции и отделения белка, инкубационную смесь фракционировали на картридже С18 (ДиаПак). Гидрофильные компоненты, элюировали водой, а липид-содержащтие продукты — ме-

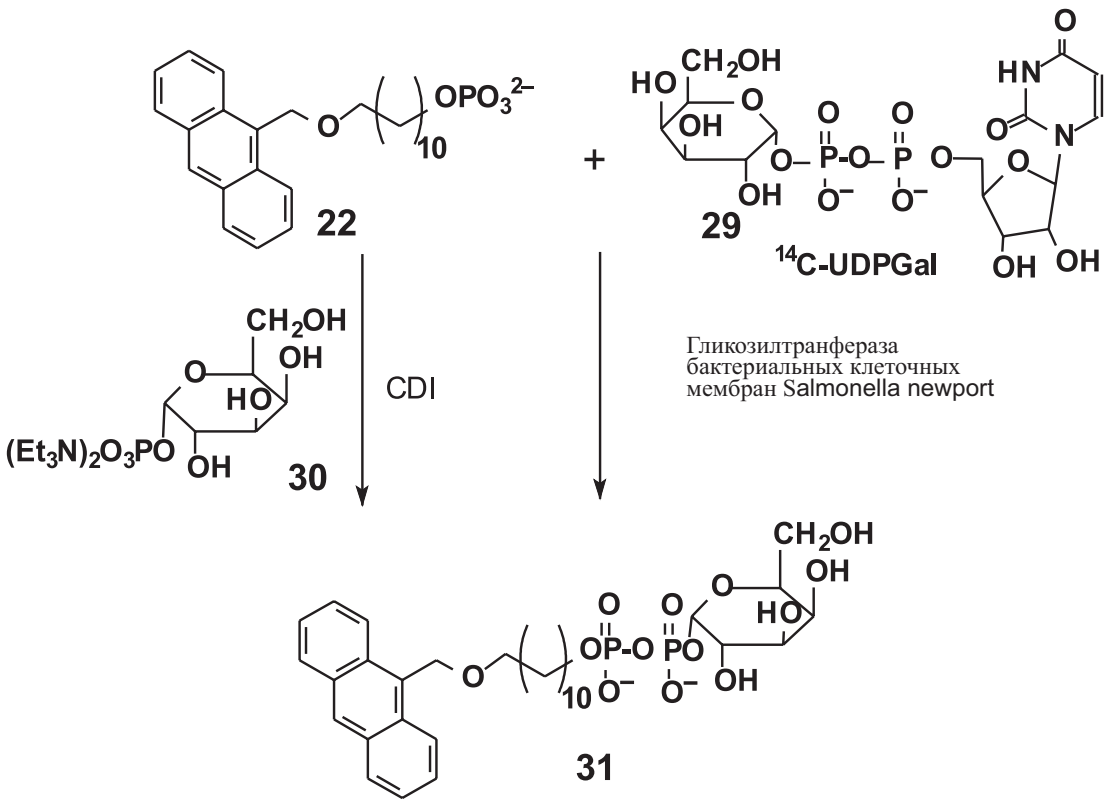


Схема 5

танолом. Метанольные элюаты анализировали методом ТСХ на пластинах DC-Alufolien Kieselgel F_{254}, на которых наблюдалась четкая зона с радиоактивностью, которую измеряли в толуольном сцинтилляторе при помощи жидкостно-сцитилляционного счетчика «Delta 300» (Tracor Analytic, Голландия). Это указывало на наличие остатка радиоактивной галактозы в продукте биохимической реакции. При облучении пластинки УФ эта зона также визуализировалась, что соответствует наличию в продукте (9-антраценил)метоксильной группы липидного остатка. Совокупность этих данных указывала на образование в изучаемой реакции 11-(9-антраценил)метокси-ундецилдифосфатсахарида (31).

Дифосфат (31) был также получен встречным синтезом, гликозилированием фосфата (22), активированного *N,N'*-карбонилдиимидазолом (CDI) бис-триэтиламмониевой солью α-D-галактопиранозилфосфата (30). Полученный образец гликозилдифосфата (31) совпал по хроматографической подвижности с продуктом биохимического эксперимента, что служит дополнительным подтверждением протекания указанной биохимической реакции.

Аналогичным образом из фосфата (22) был осуществлен химический синтез 11-(9-антраценил)метокси-ундецилдифосфатсахарида (32), содержащий остаток *N*-ацетилгалактозы (Схема 6) [14].

В этом случае для гликозилирования был использован фосфат полностью защищенной *N*-ацетилгалактозы, который вводили во взаимодействие с активированным ундецилфосфатом (34). Снятие ацетильных защитных групп осуществлялось под действием метилата натрия в среде метанола.

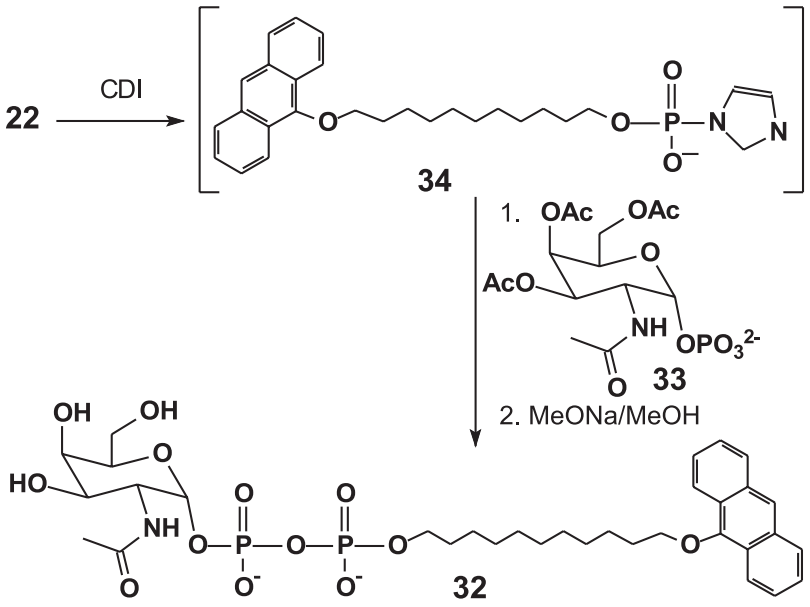


Схема 6

Следует отметить, что наличие флуоресцентной группы в углеводном акцепторе позволяет с высокой чувствительностью детектировать продукты реакций с участием гликозилтрансфераз. При этом отпадает необходимость в использовании радиактивных нуклеотидсахаров в качестве доноров моносахаридных остатков, что существенно упрощает и удешевляет процедуру проведения биохимических экспериментов. Недавно нами были получены данные по эффективному использованию дифосфата (32) в качестве акцептора глюкозилтрансферазы WbdN бактерий *Esherichia coli* O157 и галактозилтрансферазы WbwC *Esherichia coli* O5 [14]. Следует отметить, что эти микроорганизмы обладают высокой патогенностью, вызывают диарею, гемолитический уремический синдром, а также продуцируют шига-токсин.

Дифосфат (32) вводили в инкубационную смесь, содержащую гомогенат трансферазы глюкозилтрансферазы WbdN бактерий *E. coli* O157 и нерадиоактивную UDP-глюкозу (Схема 7).

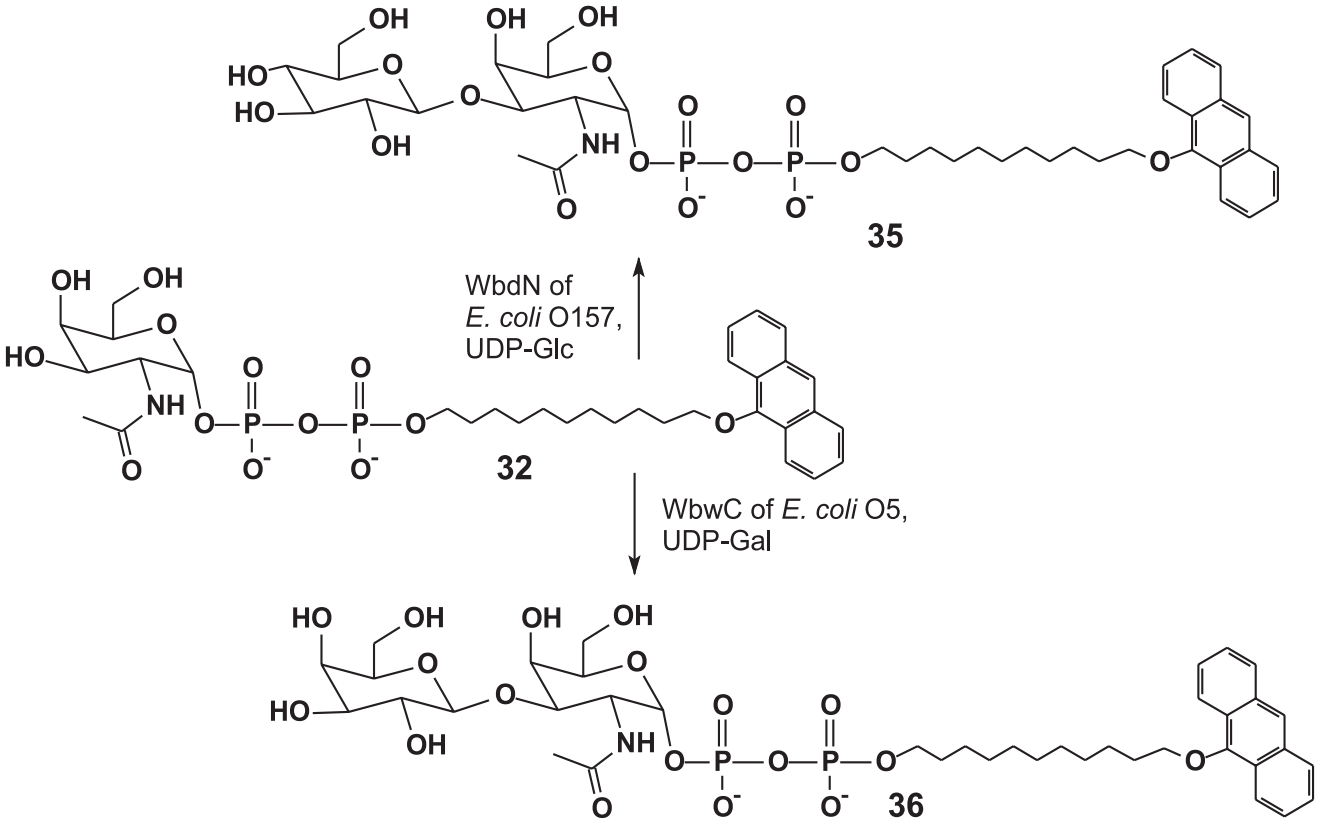


Схема 7

Продукт биохимической реакции — 11-(9-антраценил)метоксиундецилдифосфатдисахарид (35), содержащий последовательность моносахаридов AcNGal-Glu был выделен при помощи высокоэффективной жидкосной хроматографии с детектированием УФ (λ347 nm) и идентифицирован масс-спектром (ESI) высокого разрешения.

Аналогичным образом, при использовании в качестве моносахаридного донора UDP-галактозы дифосфат (32) дает в присутствии галактозилтрансферазы WbwC *Escherichia coli* O5 11-(9-антраценил)метоксиундецилдифосфатдисахарид (36), с последовательностью моносахаридов AcNGal-Gal [14]. Этот продукт был выделен и охарактеризован так же, как и предыдущий.

Таким образом, в результате выполненных исследований получен набор биологически активных аналогов бактериального ундекапренилфосфата, способных эффективно участвовать в ферментативных реакциях, моделирующих биосинтез *O*-антигенных полисахаридов грамотрицательных бактерий. Их использование позволяет изучать субстратную специфичность соответствующих гликозилтрансфераз. Дальнейшие исследования в данном направлении открывают перспективы поиска блокаторов “нормального” течения этого процесса, и, таким образом, создания новых антибактериальных лекарственных средств.

Литература:

1. Shibaev V.N. // Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. – 1986. - V. 44. - P. 277.
2. Danilov L.L., Druzhinina T.N., Kalinchuk N.A., Maltsev S.D., and Shibaev V.N. // Chem. Phys. Lipids. – 1989. - V. 51. - P. 191.
3. Ye X.-Y., Lo M.-C., Brunner L., Walker D., Kahne D., and Walker S. // J. Amer. Chem, Soc. – 2001. - V. 123, P. 3155.
4. Zhang Y., Fechter E.Y., Wang T.-S., Barrett D., Walker S., and Kahne D.E. // J. Amer. Chem. Soc. – 2007. - V. 129.- P. 3080.
5. Al-Dabbagh B., Mengin-Lecreux D., and Bouhss A. // J. Bacteriol. - 2008.- V. 190.- P. 7141.
6. Al-Dabbagh B., Blanot D., Mengin-Lecreux D., and Bouhss A. // Anal. Biochem. – 2009.- V. 391.- P. 163.
7. Liav A., Ciepichal E., Swiezevska E., Bobovska A., Dianiskova P., Blasko J., Mikusova K., and Brennan P.J. // Tetrahedron Lett. – 2009. - V. 50.- P. 2242.
8. Веселовский В.В., Данилов Л.Л., Винникова А.Н., Дружинина Т.Н. // Изв. АН. Серия хим. – 2010. - С.1240.
9. Riley J.G., Menggad M., Montoya-Peleaz J.P., Szarek W.A., Marolda C.L., Valvano M.A., Schutzbach J.S., Brockhausen I. // Glycobiology. – 2005.- V. 15.- P. 605.
10. Yi W., Yao Q., Zhang Y., Motari E., Lin S., and Wang P.G. // Biochem. Biophys. Res. Com. – 2006.- V. 344. - P. 631.
11. Druzhinina T.H., Danilov L.L., Torgov V.I., Utkina N.S., Balagurova N.M., Veselovsky V.V., Chizhov A.O.// Carbohydrate Res. – 2010. - V. 345. - P. 2636.
12. Utkina N.S., Druzhinina T.H., Vinnikova A.N., Demirova K.A., Torgov V.I., Kalincuk N.A., Danilov L.L., Veselovsky V.V. // 5th Baltic Meeting of Microbial Carbohydrates, 2012 (Suzdal, Russia), book of Abstracts. - P. 15.
13. Винникова А.Н., Уткина Н.С., Данилов Л.Л., Торгов В.И., Дружинина Т.Н., Веселовский В.В. // Биоорганическая химия, - 2013. - V. 39. - P. 99.
14. Vinnikova A.N., Druzhinina T.H., Danilov L.L., Utkina N.S., Torgov V.I., Veselovsky V.V., Wang S., Lin B., Wang L., Brockhausen I. // Carbohydrate Res. – 2013. - V. 366. - P. 17.

БАКТЕРИАЛЫҚ УНДЕКАПРЕНИЛФОСФАТ ПЕН УНДЕКАПРЕНИЛДИФОСФАТ ҚАНТТАРЫ АНАЛОГТАРЫНЫҢ СИНТЕЗІ

В.В. Веселовский
РҒА Н.Д. Зелинский атындағы Органикалық химия институты ФМБҒМ, Ресей, Мәскеу қ.

Мақалада бактериалық ундекапренилфосфаттың биологиялық белсенді аналогтары пайдаланыла отырып, Н.Д. Зелинский атындағы РҒА ОХИ-нда өтетін грамтеріс бактериялардың *O*-антигендік полисахаридтерінің

биосинтезін зерттеу нәтижелері келтірілген. Бұған дейінгі зерттелгендердің қолжетімді бөлігінен осы типке жататын қосылыстардың бірегей синтездері талқыланады. Орындалған зерттеулердің нәтижесінде грамтеріс бактериялардың *О*-антигендік полисахаридтерінің биосинтезін өңдейтін ферментативтік реакцияларға тиімді қатыса алатын бактериалық ундекапренилфосфаттың биологиялық белсенді аналогтардың жиынтығы алынды. Оларды пайдалану тиісті гликозилтрансфераза лардың субстраттық бірегейлігін зерттеуге мүмкіндік береді. Осы бағыттағы ары қарайғы зерттеулер осы үрдістің "қалыпты" жүруінің блокаторларын іздеу келелілігін және осылайша, жаңа антибактериалдық дәрілік құралдардың жасалуына жол ашады.

SYNTHESIS OF ANALOGUES BACTERIAL UNDECAPRENYLPHOSPHATE ND UNDECAPRENYLDIPHOSPHATE SUGARS

V.V. Veselovsky
N.D. Zelinsky Institute of organic chemistry RAS, Russia, Moscow

Results of researches of biosynthesis *O*-antigenic polysaccharoses of gram-negative bacteria carried out in N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry RAS, with using biologically active analogues of bacterial undecaprenylphosphate are presented in article. The original synthesis of compounds from accessible precursors was discussed. As a result of researches the set of biologically active analogues of bacterial undecaprenylphosphate was received, capable effectively to participate in enzymic reactions, modeling biosynthesis *O*-antigenic polysaccharoses of gram-negative bacteria. Their use allows studying substrate specificity corresponding glycosyl transferases. The further researches in this direction open the prospects of searching blockers "normal" current of this process and thus developing new antibacterial medicines.

УДК 547.314;547.913.6;547.587.51

МОДИФИКАЦИИ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ С ПОМОЩЬЮ РЕАКЦИИ ХЕКА. НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Э.Э. Шульц[1], А.С. Кишкентаева[2], С.С. Патрушев[1], Г.А. Атажанова[2], С.М. Адекенов[2]
e-mail: schultz@nioch.nsc.ru, arglabin@phyto.kz
[1]Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН, Россия, г. Новосибирск
[2]АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Республика Казахстан, г. Караганда

В обзоре рассмотрены методы функционализации метиленлактонов арголида, турнефорина, людартина и арглабина с применением Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания. При этом, получены полифункциональные производные хиральных природных соединений. На основе сесквитерпеновых лактонов арголида, турнефорина, людартина и арглабина синтезировано 22 новых производных с помощью реакции Хека. Обсуждается направленное изменение в анальгетической и цитотоксической активности при введении в исходные молекулы α–бензилиден-γ-лактонной функции.

Введение

Синтетические трансформации растительных метаболитов, приводящие к фармакологически активным производным, стали важным направлением медицинской химии. Этим путем созданы перспективные лекарственные препараты. Настоящая статья посвящена обзору наших исследований по модификации сесквитерпеновых лактонов гермакранового, эвдесманового и гвайанового типов посредством реакции Хека. Остановимся на характеристике исследуемых нами лактонов. Сесквитерпеновый лактон гермакранового типа арголид (1) (рисунок 1) впервые выделен из надземной части полыни гладкой (*Artemisia glabella* Kar. etKir.) [1, 2]. Позднее арголид был выделен из *Stevia grisebachiana* Hieron [3], *Ajania fruticulosa* Poljak [4], *Artemisia albida* Willd. [5], а также из эндемичных растений Республики Казахстан *A. Filatovae* Kupr. и *A. radicans* Kupr. [6]. Полынь *A. tournefortiana* Rchb. является продуцентом метиленлактона эвдесманового типа турнефорина (2) [7]. Биологически активный метилен лактон гвайанового типа людартин (3), впервые выделенный из *Artemisia caruthii* Wood ex Carruth [8], продуцируется полынью *A. filatovae* Kupr. [9]. Для людартина (3) описано гастроцитопротекторное действие [10], а также ингибирование фермента ароматазы, вовлеченного в гормоно-зависимый рак груди [11]. Сесквитерпеновый лактон арглабин (4) впервые выделен из эндемичного вида казахстанской полыни *A. glabella* Kar. et Kir. [12]. Позднее это соединение выделено из эндемичного вида казахстанской полыни *A. filatovae* Kupr. [6], а также из китайской полыни *A. myriantha* Wall. Ex Besser [13, 14].

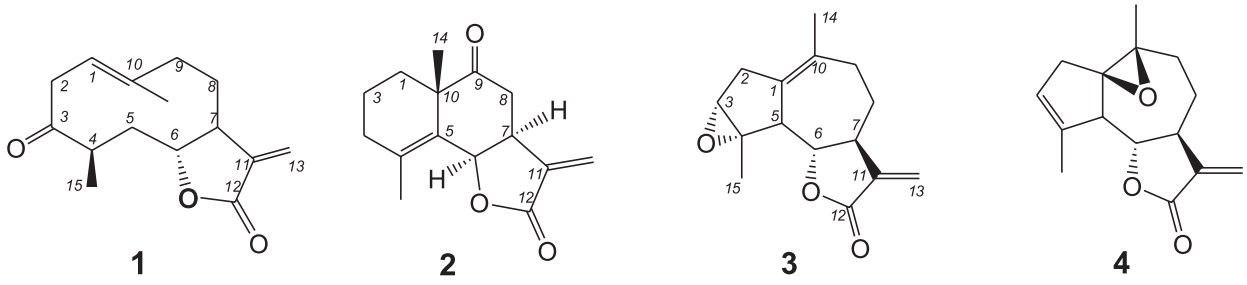


Рис. 1. Сесквитерпеновые лактоны (1-4)

Для водорастворимого производного арглабина выявлено противоопухолевое действие, связанное с селективным конкурентным ингибированием фарнезилпротеинтрансферазы, участвующей в процессинге онкогенных Ras-белков в опухолевых клетках [15]. По данным работы [16] арглабин (4) и его производные селективно ингибируют острую мие-

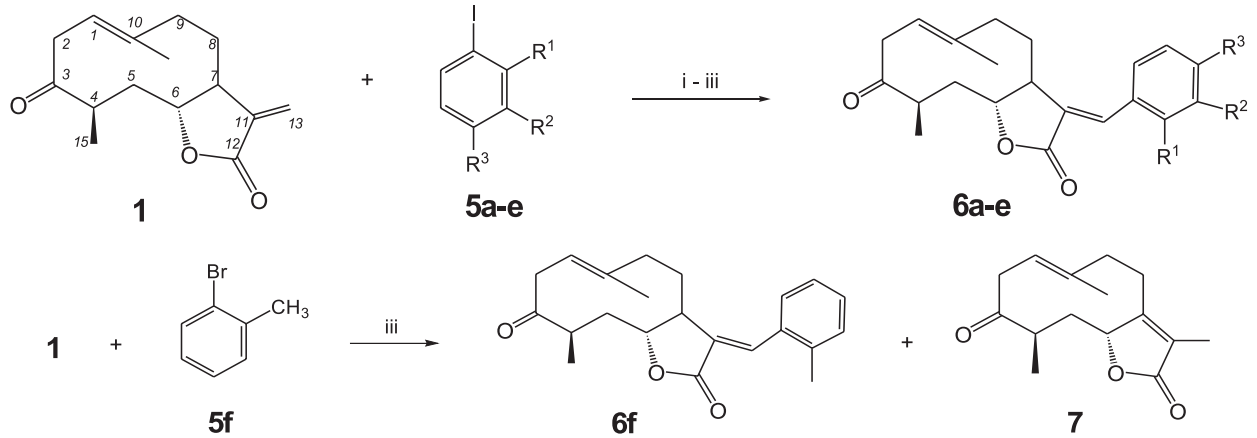
логенную лейкемию, а наличие в молекуле С-11,13 двойной связи является ответственным за эту активность. В связи с этим, разработка методов модификации метиленлактонов, обеспечивающих сохранение экзо-метиленовой двойной связи, является актуальной и важной задачей.

Превращения сесквитерпеновых лактонов посредством реакции Хека

Как известно, реакция Хека – это взаимодействие арилгалогенидов с алкенами. Использовав в качестве алкенов сесквитерпеновые метиленлактоны 1-4, мы исследовали возможность их модификации с введением ароматических заместителей по положению С(13).

Взаимодействие соединения 1 с 4-йоданизолом (5a), катализируемое системой Pd(OAc)2-(о-толил)фосфин, в ДМФА, в присутствии триэтиламина в качестве основания в условиях работы [17] приводит к образованию 13-(4-метоксифенил)-3-оксогермакра-1(10),11(13)-диен-6,12-олида (6a) в следовых количествах, колоночной хроматографией выделили (≈90%) исходного арголида 1 [18]. Увеличение времени реакции арголида 1 с арилиодидами (5a,b) до 30 ч. привело к увеличению конверсии лактона 1 до 35 и 33% соответственно (по данным ^{1}H ЯМР реакционной смеси).

Одним из эффективных путей увеличения выхода продуктов реакций кросс-сочетания, в частности реакции Хека, является добавление тетраалкиламмониевых солей к реакционной смеси (условия Джефри) [19, 20]. Указанная добавка способствует стабилизации образующихся *in situ* коллоидных частиц металлического палладия и предотвращает их агрегацию в более крупные неактивные частицы. Взаимодействие арголида 1 с арилиодидами 5a,b в присутствии тетрабутиламмоний бромида (TBAB) (условия *ii*) приводит к образованию соответствующих 13-(*E*)-арил-3-оксогермакра-1(10),11(13)-диен-6,12-олидов 6a,b, выделенных с выходом 22 и 26% после колоночной хроматографии на силикагеле (дополнительно выделяли 11 и 48% арголида 1 соответственно) [18]. Взаимодействие арголида 1 с 4-йодфторбензолом (5c), 4-йодхлорбензолом 1- (5d) или 2-йодтиоанизолом (5e) приводит к образованию 13-(*E*)-арил-3-оксогермакра-1(10),11(13)-диен-6,12-олидов (6c,d,e), выделенных с выходом 32, 28 и 37% соответственно. При одинаковых условиях эксперимента соотношение арголид 1:6c, 1:6d, 1:6e составило 1:1, 1:2 или 1:3 соответственно. Как видно, выход продуктов реакции зависит от природы арилгалогенида. Известно, что выход продуктов реакции Хека метиленлактонов возрастает при исполь-



i) - $Pd(OAc)_2$, (o-Tol)$_3$P, Et_3N, DMF, 120^{o}C, 12 h;
ii) - $Pd(OAc)_2$, (o-Tol)$_3$P, Et_3N, DMF, 120-130^{o}C, 10-36 h;
iii) - $Pd(OAc)_2$, (o-Tol)$_3$P,Cs_2CO_3, DMF, 120-130^{o}C, 32 -36 h

5a, 6a: R^1=R^2=H, R^3=OCH_3;
5b, 6b: R^1=R^3=H, R^2=CF_3;
5c, 6c: R^1=R^2=H, R^3=F;
5d, 6d: R^1=R^2=H, R^3=Cl;
5e, 6e: R^1= SCH_3, R^2=R^3=H.

Схема 1

зовании в качестве основания карбоксилатов щелочных металлов, в частности, карбоната цезия [21, 22]. Проведение реакции метиленлактона 1 с арилиодидом 5a (условия *iii*) приводит к полной конверсии исходного лактона 1. Колоночной хроматографией продуктов реакции выделяли соединение 6a (выход 33%) и (10*R,E*)-3-оксогермакра-1(10),7(11)-диен-6,12-олид (7) (выход 1.6%). Взаимодействие лактона 1 с 2-бромтолуолом (5f) в указанных условиях протекает с полной конверсией исходного соединения 1. Колоночной хроматографией на силикагеле выделяли 13-(*E*)-(o-толил)-3-оксогермакра-1(10),11(13)-диен-6,12-олид 6f (выход 37%) и соединение 7 (выход 2.6 %).

Анализ КССВ между протонами H-(4,5,6) и двумерных спектров H-H-корреляции NOESY (отсутствие NOE-эффекта между протонами H(4) и H(6), а также хироптических свойств, свидетельствует о сохранении конфигурации хиральных центров в молекуле лактона 7. На основании основных положений палладиевого катализа [23], можно предположить, что соединение 7 образуется в результате координации палладиевого комплекса с экзометиленовой связью лактонного цикла соединения 1 по схеме 2 с превращением через промежуточные σ-π комплексы A–B.

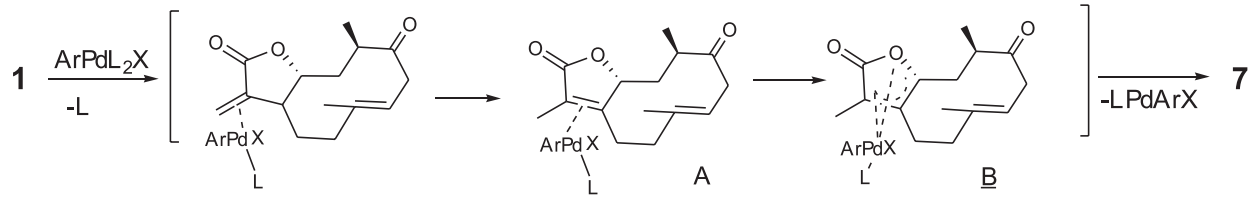


Схема 2

Структура 13-арилзамещенного арголида 6a подтверждена данными РСА (рисунок 2).

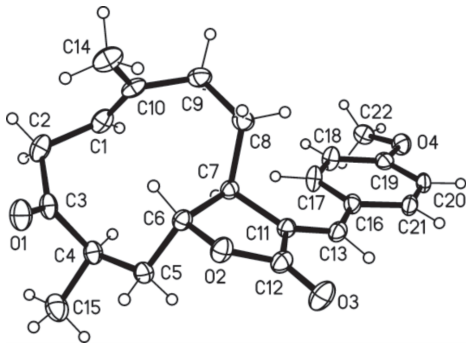
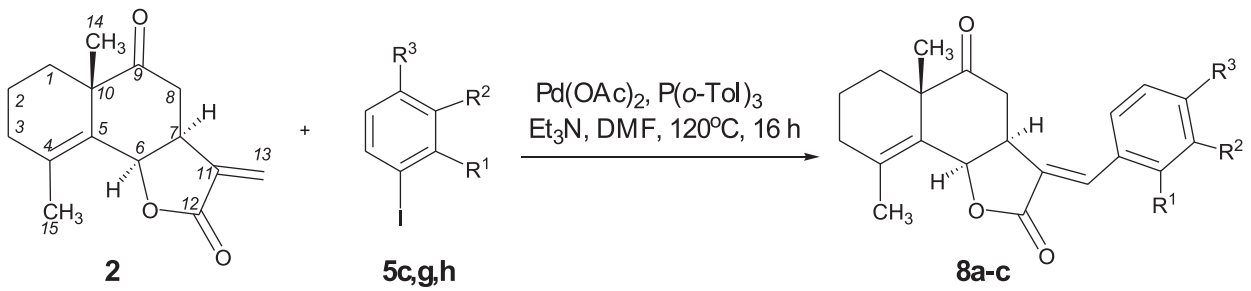


Рис. 2. Строение молекулы 6a по данным РСА

Реакцию турнефорина (2) с 4-йодвератролом (5g), 1-йод-2,4-диметоксибензолом (5h) и 4-йод-1-фторбензолом (5c) проводили на каталитической системе $Pd(OAc)_2$–(o-Tol)3P (4/16 мол %) в растворе ДМФА в присутствии триэтиламина. Нагревание смеси компонентов в течение 16 ч приводило к полной конверсии исходного соединения. После колоночной и аналитической хроматографии на силикагеле выделяли соответствующие (E)-13-арилэвдесма-4(5),11(13)-диен-6α,12-олиды (8a-c) (выход 27-45%) (схема 3) [24].



(5g, 8a) R^1= H, $R^2 = R^3 = OCH_3$; **(5h, 8b)** $R^1 = R^3 = OCH_3$, R_2 = H; **(5c, 8c)** $R^1 = R^2$ = H, R^3 = F.

Схема 3

Строение синтезированных соединений установлено на основании совокупности данных элементного анализа и спектральных характеристик. Структура лактона 3а подтверждена данными РСА (рис. 3).

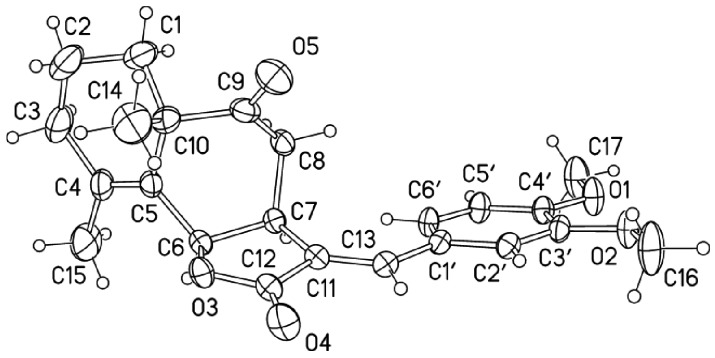


Рис. 3. Пространственная структура молекулы соединения 8а по данным РСА

Как видно, реакция Хека лактонов (1, 2) с арилгалогенидами протекает региоселективно с образованием 13-ариллактонов (6a-f), (8a-c) с (*E*)-конфугурацией двойной связи С-11(13).

Взаимодействие людартина (3) с 2-бромтолуолом (5f) в условиях работы [17] приводит к значительному осмолению реакционной смеси. В составе продуктов реакции выделяли арилпроизводное людартина (9), содержащего 7,11-двойную связь и хамазулен (10) (схема 4). Для получения соединений, содержащих 11,13-двойную связь требуется проведение реакции в более мягких условиях (90 °С) при длительном нагревании.

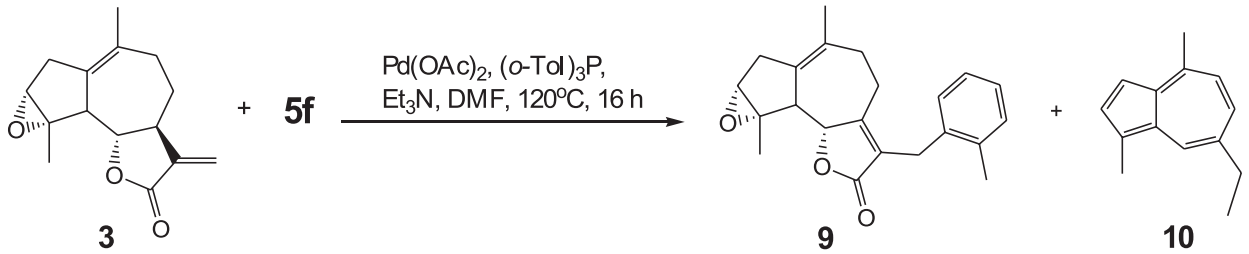
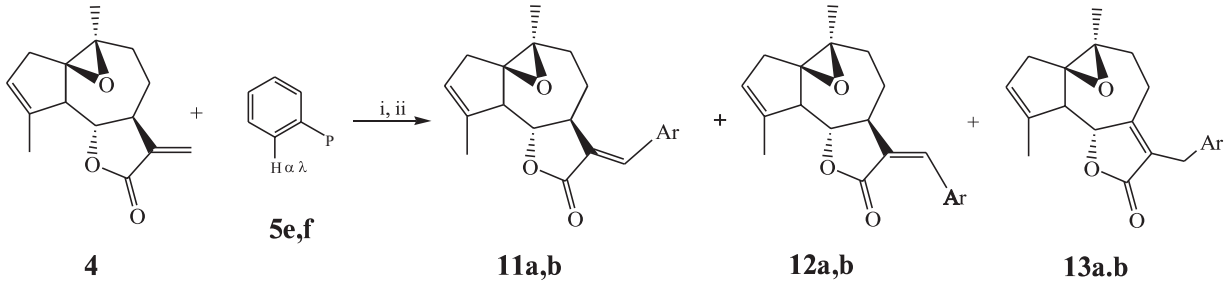


Схема 4

Взаимодействие лактона арглабина 4 2-бромтолуолом (5f) в ДМФА на каталитической системе $Pd(OAc)_2$-P(o-Tol)$_3$ в присутствии Et_3N [17] протекало с полной конверсией исходного лактона и приводило к трем продуктам: (*E*)-13-(*o*-толил)-1,10β-эпокси-5,7α(H),6β(H)-гвай-3(4)-ен-12,6-олида (11a) (выход 15%), (*Z*)-13-(о-толил)-1,10β-эпокси-5,7α(H),6β(H)-гвай-3(4)-ен-12,6-олида (12a) (выход 5%)и 13-(о-толил)-1,10β-эпокси-5,7α(H)-гвайа-3(4),7(11)-диен-12,6β-олида (13a) (выход 33%), разделенным колоночной хроматографией на силикагеле (схема 5). Реакция лактона (4) с 2-йодтиоанизолом (5e) в аналогичных условиях приводит (*E*)-13-(2-тиофенил)(11b), (*Z*)-13-(2-тиофенил)-1,10β-эпокси-5,7α(H),6β(H)-гвай-3(4)-ен-12,6-олида (12b) и 13-(2-тиофенил)-1,10β-эпокси-5,7α(H)-гвайа-3(4),7(11)-диен-12,6β-олида (13b) с выходом 38, 7 и 19% соответственно. Как видно, заместители в арилгалогениде оказывают значительное влияние на выход и состав продуктов реакции. Природа каталитической системы также оказывает значительное влияние на выход и состав продуктов реакции. Взаимодействие лактона (4) с 2-бромтолуолом (5f) в присутствии бис-(трифенилфосфин)палладий дихлорида в присутствии триэтиламина в ДМФА протекало с образованием соединений (11a), (12a) и (13a) с выходом 25, 18 и 3% соответственно. На указанной каталитической системе увеличивается образование (Z)-изомера и практически не образуется продукт сдвига двойной связи (схема 5).

Как видно, результат реакции Хека метиленлактонов с галогенаренами значительно зависит от структуры лактона. Это согласуется с литературными данными. Так, взаимодей-



i) $Pd(OAc)_2$, (*o*-Tol)$_3$P, Et_3N, DMF, 120°C, 16 h; ii) $Pd(PPhh_3)_2Cl_2$, Et_3N, DMF, 110°C, 28 h
Ar = 2-CH3C6H4 (11a, 12a, 13a); 2-CH3SC6H4 (11b, 12b, 13b)

Схема 5

ствие α-метилен-γ-бутиролактона с арилиодидами протекает с образованием продуктов (*Z*)-конфигурации [25], в реакции изоалантолактона с арилгалогенидами наблюдается образование (*E*)-13-арилэвдесм-4(15),11(13)-диен-8α,12-олидов и продуктов изомеризации двойной связи и обращения конфигурации при атоме С(8) – 13-арилэвдесм-4(15),7(11)-диен-8α,12-олидов, а в реакции алантолактона с галоидаренами продукты изомеризации двойной связи становятся основными [26]. Взаимодействие 11,13-дегидросантонина или партенолида с арилиодидами приводит к образованию исключительно соответствующих 13-арилиденлактонов с (*E*)-конфигурацией двойной связи, продуктов сдвига двойной связи отмечено не было [27]. В реакции Хека метиленлактонов гвайанового типа дегидрокостуслактона соотношение (*E*)-,(*Z*)-изомеров в зависимости от природы галоидарена изменяется от 20:1 до 1:1 [28].

Биологическая активность

Следуя по тексту настоящей статьи, можно отметить наиболее интересные агенты. Природные гермакранолиды проявляют различную биологическую активность, в частности, противовоспалительную и противоопухолевую, и активируют различные белки и ферменты [29]. Экстракты растения *Tarchonanthus camphoratus*, содержащие лактоны гермакранового типа (тархонантенолид, партенолид) обладают выраженной анальгетической активностью [30]. Для анализа анальгетической активности соединений синтетических производных гермакранолидов 6a и 6f использовали тест «уксусные корчи». Результаты скринингового исследования анальгетической активности арголида и его производных приведены в таблице 1. Анальгезирующий эффект веществ 1, 6a и 6f определяли по способности уменьшать количество «корчей», подсчитанных в течение 10, 15, 20 и 30 минут, по сравнению с соответствующими показателями у животных в контрольной группе. В результате исследования установлено, что соединения 6a и 6f обладают выраженным анальгетическим действием, причем изменения носят достоверный характер по сравнению с соответствующими показателями у животных в контрольной группе, сопоставимо с анальгетической активностью препарата сравнения «Диклофенак». При этом, арголид 1 не проявил анальгетическую активность.

Таблица 1

Влияние соединений 1, 6a и 6f на уровень болевой чувствительности в тесте «уксусные корчи»

Наименование вещества, доза		Число «уксусных корчей»			
		10 минут	15 минут	20 минут	30 минут
Контроль		23±1,9	36±3,9	47±3,1	65±6,1
Диклофенак	50 мг/кг	12±2,1	18±3,3	24±4,5	31±4,4

Продолжение таблицы 1

(**1**)	25 мг/кг	26±6,9	40±1,1	50±3,2	69±2,2
	50 мг/кг	29±2,3	48±7,1	59±1,3	73±1,2
	100 мг/кг	26±1,1*	43±3,1*	55±4,1	71±3,2
(**6a**)	25 мг/кг	9±1,1*	17±1,6*	27±2,1*	38±2,1*
	50 мг/кг	23±2,1	41±3,1	53±3,6	74±1,1
	100 мг/кг	15±1,4*	27±2,3*	37±2,5*	48±3,2*
(**6f**)	25 мг/кг	9±1,1*	16±1,5*	22±1,5*	31±2,2*
	50 мг/кг	18±2,6*	28±3,1*	35±3,3*	47±2,3*
	100 мг/кг	11±0,5*	20±1,1*	26±1,7*	37±2,6*
Примечание: * - $p<0,05$ по сравнению с контролем					

Нами обнаружено, что производные турнефорина, содержащие ароматический заместитель в положении С(13), обладают значительной цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам человека [24]. Для изучения цитотоксической активности использовали стандартный МТТ-тест. Цитотоксическая активность определялась путем определения дозы, ингибирующей жизнеспособность опухолевых клеток на 50%. Результаты исследования цитотоксичности лактона 2 и его 13-арилзамещенных производных 8a-c приведены в табл. 2. Как видно, введение ароматического заместителя в положение С(13) природного метиленлактона2 приводит к увеличению цитотоксичности соединений по отношению к опухолевым клеткам человека более чем в 4-5 раз. Обращает внимание избирательная цитотоксичность (в микромолекулярных концентрациях) 13-арилзамещенных лактонов (8a,c) по отношению к лимфоидным опухолевым клеткам человека МТ-4 и (8b,c) в отношении Т-клеточных лейкозов CEM-13.

Таблица 2

Цитотоксическая активность турнефорина 2 и его производных (8a-c)

№ п.п.	Соединение	Опухолевые клетки CEM-13, $CCID_{50}$, (мкМ)	Опухолевые клетки U-937, $CCID_{50}$, (мкМ)	Опухолевые клетки МТ-4, $CCID_{50}$, (мкМ)
1	(**2**)	>200	>200	>200
2	(**8a**)	25.7	54.5	5.5
3	(**8b**)	18.6	56.1	12.3
4	(**8c**)	11.8	41.2	8.9
Примечание: $CCID_{50}$ – доза, ингибирующая жизнеспособность опухолевых клеток на 50%.				

Выводы

В заключение следует отметить, что превращения растительных метаболитов в условиях Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания является весьма перспективным направлением, позволяющим получать и многофункциональные производные хиральных исходных соединений. Варьирование каталитических систем и различные способы активации дают возможность эффективно контролировать хемоселективность процессов. Такие процессы, способные обеспечивать введение фармакофорных группировок и полифункциональных групп, оказываются весьма полезными при поиске и дизайне новых биологически активных агентов. Преимущества этого подхода состоят в возможности введения биоизостерических групп, а также различных гидрофобных, гидрофильных и других фрагментов, обеспечивающих дополнительные взаимодействия и селективность связывания с рецепторами и ферментами.

Полученные данные о биологической активности синтезированных 13-арилзамещенных производных, в частности анальгетической активности производных арголида и

цитотоксической активности производных турнефорина, свидетельствуют о том, что α-бензилиден-γ-лактонная функциональная группа изменяет биологическую активность нативных лактонов.

В связи с этим основной задачей дальнейших исследований является оптимизация условий реакции Хека метиленлактонов с арилгалогенидами и изучение Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания с гетарилгалогенидами. Изучение взаимосвязи структура-активность в ряду 13-арил(гетарил)модифицированных лактонов продолжается и имеет большие перспективы в создании противоопухолевых агентов с селективностью действия.

Литература:

1. Адекенов С.М., Айтуганов К.А., Ралдугин В.А., Гатилов Ю.В., Багрянская И.Ю., Пентегова В.А. Арголид – новый сесквитерпеновый лактон из *Artemisia glabella* // Изв. АН КазССР (сер.хим.). – 1989. - № 6.- С. 79-88.
2. Адекенов С.М., Айтуганов К.А., Турдыбеков К.М., Линдеман С.В., Стручков Ю.Т. Молекулярная и кристаллическая структура гермакранолида арголида из полыни *Artemisia glabella* // Химия природ. соедин. – 1991. - № 5. – С. 653-657.
3. Sigstad E.E., Catalán C.A.N., Gutiérrez A.B., Diaz J.G., Goedken V.L., Herz W. Guaianolides and Germacranolides from *Stevia grisebachiana* // Phytochemistry. – 1991. - V. 30, № 6. – P. 1933-1940.
4. Wang W.Z., Tan R.X., Yao Y.M., Wang Q., Jiang F.X. Sesquiterpene lactones from *Ajazwi frutzculosa* // Phytochemistry. – 1994. - V. 37, № 5. – P. 1347-1349.
5. Сулейменов Е.М., Смагулова Ф.М., Морозова О.В., Ралдугин В.А., Багрянская И.Ю., Гатилов Ю.В., Ямовой В.И., Адекенов С.М. Сесквитерпеновые лактоны и флавоноиды из *Artemisia albida* // Химия природн. соедин. – 2005. - № 6. – С. 568-570.
6. Адекенов С.М. Сесквитерпеновые лактоны из эндемичных видов семейства *Asteraceae* // Химия природ. соедин. - 2013. - №1. – С. 140-143.
7. Талжанов Н.А., Родичев М.А., Ралдугин В.А., Гатилов Ю.В., Шакиров М.М., Ивасенко С.А., Турдыбеков К.М., Адекенов С.М. Турнефорин – новый эвдесманолид из полыни *Artemisia tournefortiana* Rchb. // Химия природ. соедин. – 2007. - № 4. – С. 456-458.
8. Geissman T.A., Griffin T.S. Sesquiterpene lactones of *Artemisia carruthii*. // Phytochemistry. – 1972. - V. 11, № 2. – P. 833-835.
9. Джалмахамбетова Р.И., Адекенов С.М. Химическое изучение *Artemisia filatovae*. // Химия природн. соедин. – 2007. - № 3. – С. 287.
10. Giordano O.S., Guerreiro E., Pestchanker M.J., Guzman J., Pastor D., Guardia T. Gastric cytoprotective effect of several sesquiterpene lactone // J. Nat. Prod. – 1990. - № 53. – P. 803-809.
11. Blanco J.G., Gill R.R., Alvarez C.I., Patrino L.C., Genti-Raimondi S., Flury A.. A novel activity for a group of sesquiterpene lactones: inhibition of aromatase // FEBS Lett. - 1997. - V. 409, № 3. – P. 396-400.
12. Adekenov S.M., Mukhametzhanov M.N., Kagarlitskii A.D., Kupriyanov A.N. Arglabin – a new sesquiterpene lactone from *Artemisia glabella* // Chem. Nat. Comp. - 1982. - № 18. – P. 623.
13. Wong H.-F., Brown G.D. Dimeric Guaianolides and a Fulvenoguaianolide from *Artemisia myriantha* // J. Nat. Prod. – 2002. - V. 65, № 4. – P. 481-486.
14. Appendino G., Gariboldi P., Menichini F. The stereochemistry of arglabin a cytotoxic guaianolide from *Artemisia myriantha* // Fitoterapia 1991. - V.62, № 3. – P. 275-276.
15. Shaikenov T.E., Adekenov S.M., Williams R.M., Prashad N., Baker F.L., Newman R. Arglabin-DMA, a plant derived sesquiterpene, inhibits farnesyltransferase // Oncol. Rep. – 2001. - № 8. – P. 173−179.
16. Zhang Q., Lu Y., Ding Y., Zhai J., Ji Q., Ma W., Yang M., Fan H., Long J., Tong Z., Shi Y., Jia Y., Han B., Zhang W., Qiu C., Ma X., Li Q., Shi Q., Zhang H., Li D., Zhang J., Lin J., Li L.-Y., Gao Y., Chen Y. Guaianolide Sesquiterpene Lactones, a Source to Discover Agents that Selectively Inhibit Acute Myelogenous Leukemia Stem and Progenitor Cells // J. Med. Chem. – 2012. - № 55. – P. 8757-8769.
17. Беловодский А.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Багрянская И.Ю., Гатилов Ю.В., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации метиленлактонов эудесманового типа. Поведение изоалантолактона в условиях реакции Хека // Журнал органической химии. - 2010. - Т. 46, Вып. 11. - С. 1710-1724.
18. Есенбаева А.Е., Шульц Э.Э., Гатилов Ю.В., Шакиров М.М., Патрушев С.С., Атажанова Г.А., Кенешева А.Б., Адекенов С.М. Синтез 13-арилпроизводных сесквитерпенового лактона арголида

и их анальгетическая активность // Химия природ. соедин. - 2013. - № 5. - С. 752-757.
19. Jeffery T. On the Efficiency of Tetraalkyl ammonium Salts in Heck Type Reactions // Tetrahedron. – 1996. - V.52, № 30. – P. 10113-10130.
20. Calo V., Nacci A., Monopoli A., Detomaso A., Iliade P. Pd Nanoparticle Catalyzed Heck Arylation of 1,1-Disubstituted Alkenes in Ionic Liquids. Study on Factors Affecting the Regioselectivity of the Coupling Process // Organometallics. – 2003. - V.22, № 21. – P. 4193-4197.
21. Elford T.G., Ulaczyk-Lesanko A., Pascale G.D., Wright G.D., Hall D.G., Gasteiger J. Diversity-oriented synthesis and preliminary biological screening of highly substituted five-membered lactones and lactams originating from an allyboration ofaldehydes and imines // J. Comb. Chem. – 2009. - № 11. – P. 155-168.
22. Шульц Э.Э., Беловодский А.В., Шакиров М.М., Гатилов Ю.В., Покровский А.Г., Покровский М.А., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов IV. Синтез и превращения *гемм*-дихлорциклопропилзамещенных производных изоалантолактона // Химия природ. соедин. – 2012. - № 2. – С. 215-220.
23. Heck R.F. Palladium Reagentsin Organic Synthesis, N.-Y.: AcademicPress, 1985. – P. 2764 p.; Larhed M., Hallberg A. TheHeckReaction. In: Handbook of Organo palladium Chemistry for Organic Synthesis. N.-Y.: Wiley, 2002. – 1133 p.
24. Шульц Э.Э., Патрушев С.С., Беловодский А.В., Шакиров М.М., Рыбалова Т.В., Покровский А.Г., Покровский М.А., Толстиков Г.А., Адекенов С.М. Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов V. Синтез и цитотоксическая активность 13-арилзамещенных производных турнефорина // Химия природ. соедин. – 2012. - № 2. – С. 221-224.
25. Arcadi A., Chiarini M., Marinelli F. Palladium-catalyzedarylationof (Z)-benzylidene-γ-butyrolactonesand 3-benzyl-γ-butyrolactones // Org. Lett. – 2000. - № 2. – P. 69-72.
26. Шульц Э.Э., Беловодский А.В., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов. VI. Производные алантолактона и изоалантолактона в реакции Хека // Известия АН, серия химическая. – 2012. - № 10. – С. 1959-1968.
27. Han C., Barrios F.J., Riofski M.V., Colby D.A. Semisynthetic derivatives of sesquiterpene lactones by palladium-catalyzed arylation of the alpha-methylene-gamma-lactone substructure // J. Org. Chem. – 2009. - № 74. – P. 7176-7179.
28. Ding Y.-H., Fan H.-X., Long J., Zhang Q., Chen Y. The application of Heck reaction in the synthesis of quaianolide sesquiterpene lactones derivatives selectively inhibiting resistant acute leucemic cells // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. - № 23. – P. 6087-6092.
29. Fischedick J.T., Standiford M., Johnson D.A., De Vos R.C.H., Todorović S., Banjanac T., Verpoorte R., Johnson J.A. Activation of antioxidant response element in mouse primary cortical cultures with sesquiterpene lactones isolated from *Tanacetum parthenium* // Planta Med. – 2012. – V. 78, № 16. – P. 1725-1730.
30. Amabeoku G.J., Green I., Eagles P., Benjeddou M. Effects of *Tarchonanthus camphoratus* and *Eriocephalusa fricanus* on nociception in mice and pyrexia in rats // Phytomedicine. – 2001. – V. 7, № 6. – P. 517-522.

ХЕК РЕАКЦИЯСЫНЫҢ КӨМЕГІМЕН СЕСКВИТЕРПЕНДІК ЛАКТОНДАРДЫ ТҮРЛЕНДІРУ. КЕЙБІР НӘТИЖЕЛЕР МЕН КЕЛЕШЕГІ

Э.Э. Шульц[1], А.С. Кішкентаева[2], С.С. Патрушев[1], Г.А. Атажанова[2], С.М. Әдекенов[2]
[1]Ресей ғылым академиясы Сібір бөлімінің Н. Н. Ворожцоватын дағы Новосибирск органикалық химия институты, Ресей, Новосибирск қ.
[2]«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ.

Мақалаға жасалған шолуда кросс-үйлесудің Pd-катализденетін реакциялары қолданыла отырып метиленді лактондардың арголиді, турнефорин, людартин және арглабиннің функционалдану әдістері қарастырылған. Осы орайда, хиральдітабиғи қосылыстардыңкөп функционалдық туындылары алынды. Арголид, турнефорин, людартиннің және арглабиннің сесквитерпендік лактондарының 22 туындысы алынды. Бастапқы молекулаларға α-бензилиден-γ-лактон функцияларын енгізгендегі олардың анальгетикалық және цитоулылық белсенділіктерінің бағытталған өзгерісі талданады.

MODIFICATION OF SESQUITERPENE LACTONES BY HECK REACTION. SOME RESULTS AND PROSPECTS

E.E. Schultz[1], A.S. Kishkentaeva[2], S.S. Patrushev1, G.A. Atazhanova[2], S.M. Adekenov[2]

[1]N.N. Vorozhtsov Novosibirsk institute of organic chemistry, The Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, Russia, Novosibirsk

[2]JSC "International research and production holding "Phytochemistry", Republic of Kazakhstan, Karaganda

In the review the functionalization methods of methylene lactones argolid, tourneforin, ludartin and arglabin with Pd-catalyzed cross-coupling reaction are examined. Thus, the multifunctional derivatives of chiral natural compounds are obtained. 22 derivatives of sesquiterpene lactones argolid, tourneforin, ludartin and arglabin are obtained. The directed change in analgetic and cytotoxic activity at introduction into initial molecules of α-benzylidene-γ-lactone function is discussed.

УДК 542.91:547.9

СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ИЗОТИАЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГРОССГЕМИНА И ТИМОЛА

Г.А. Атажанова[1], О.Г. Рязанцев[1], А.С. Кишкентаева[1], С.К. Петкевич[2], А.В. Клецков[2], Е.А. Дикусар[2], С.А. Ивасенко[1], Р.И. Сейдахметова[1], Л.К. Абуляисова[1], В.И. Поткин[2], С.М. Адекенов[1]

e-mail: arglabin@phyto.kz, potkin@ifoch.bas-net.by

[1]АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Республика Казахстан, г. Караганда

[2]Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Республика Беларусь, г. Минск

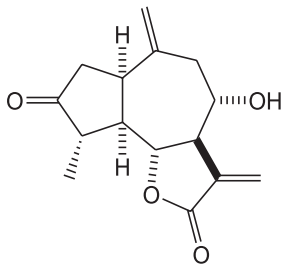
В статье приведены результаты синтеза шести сложных эфиров гроссгемина и тимола. Сложные эфиры синтезированы этерификацией гроссгемина и тимола хлорангидридами 5-фенилизоксазол-3- или 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновых кислот в присутствии триэтиламина. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК и ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии. Полуэмпирическим методом МПДП ПМ3 проведено квантово-химическое моделирование электронного строения и структуры соединений. В результате скрининга выявлено, что образец (23) показывает умеренную антимикробную активность в отношении грамположительного штамма *Bacillus subtilis*. Изученные образцы проявляют цитотоксическую активность в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach).

В ряду изоксазолов и изотиазолов известно большое число соединений, обладающих высокой биологической активностью. Изоксазольный гетероцикл входит в состав молекул различных лекарственных веществ, в частности, сульфаметоксазола, сульфизоксазола (антибактериальные средства), эдонентана (препарат для лечения гипертонии и кардиоваскулярных заболеваний), изокарбоксазида (антидепрессант), лефлюномида (средство для лечения ревматоидных артритов), валдекоксиба (противовоспалительное средство). Некоторые производные изоксазола обладают противоопухолевым действием.

Нами разработаны препаративные условия этерификации сесквитерпенового лактона гроссгемина и тимола хлорангидридами 5-фенилизоксазол-3- или 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновых кислот в присутствии триэтиламина.

Одним из практически доступных сесквитерпеновых лактонов является гвайанолид гроссгемин (1), выделенный из надземной части *Chartolepis intermedia* Boiss. (хартолепис средний) и обладающий противоопухолевой, антивирусной, противовоспалительной, бактерицидной активностью [1].

Гроссгемин (1) - сесквитерпеновый лактон гвайанового типа, бесцветное кристаллическое вещество с т.пл. 200-202 °С (этанол), $[\alpha]^{20}_{D}$+160 ^{O} (с 1.15, хлороформ), состава $C_{15}H_{18}O_4$, хорошо растворим в хлороформе, этилацетате, этиловом спирте, ацетонитриле, пиридине и ацетоне, плохо в бензоле, эфире, не растворим – в воде.



(1)

Квантово-химические расчеты геометрии и физико-химических характеристик молекулы гроссгемина выполнены нами полуэмпирическим методом РМ6 с последующим одноточечным расчетом по методу функционала плотности B3LYP/6-31G в рамках программы GAUSSIAN.

Кольцо А в молекуле гроссгемина не имеет sp^2 – гибридизованных атомов, поэтому не является плоским (двугранные углы $C^1C^2C^3C^4$ и $C^1C^5C^4C^3$ составляют -8.2° и 21.4° в молекуле лактона, -8.0° и 22.0° в молекуле оксима соответственно) (рисунок 1). Смежная с пятичленным кольцом часть семичленного цикла также неплоская (двугранный угол $C^5C^1C^{10}C^9$ равен 91.4°, угол $C^6C^5C^1C^{10}$ = -25.6° у соединения (1). Напротив, лактонный цикл более плоский ($C^6C^7C^{11}C^{12}$ равен приблизительно 16°) из-за присутствия двух sp^2 – гибридизованных атомов.

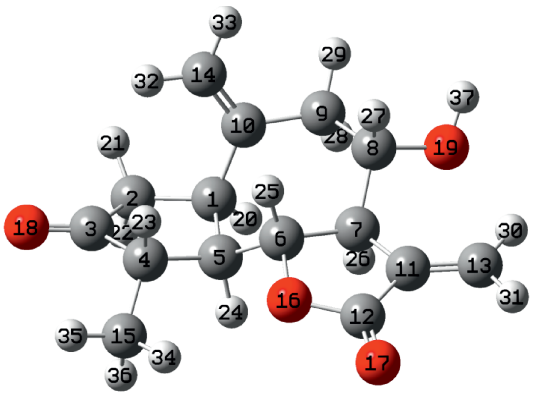
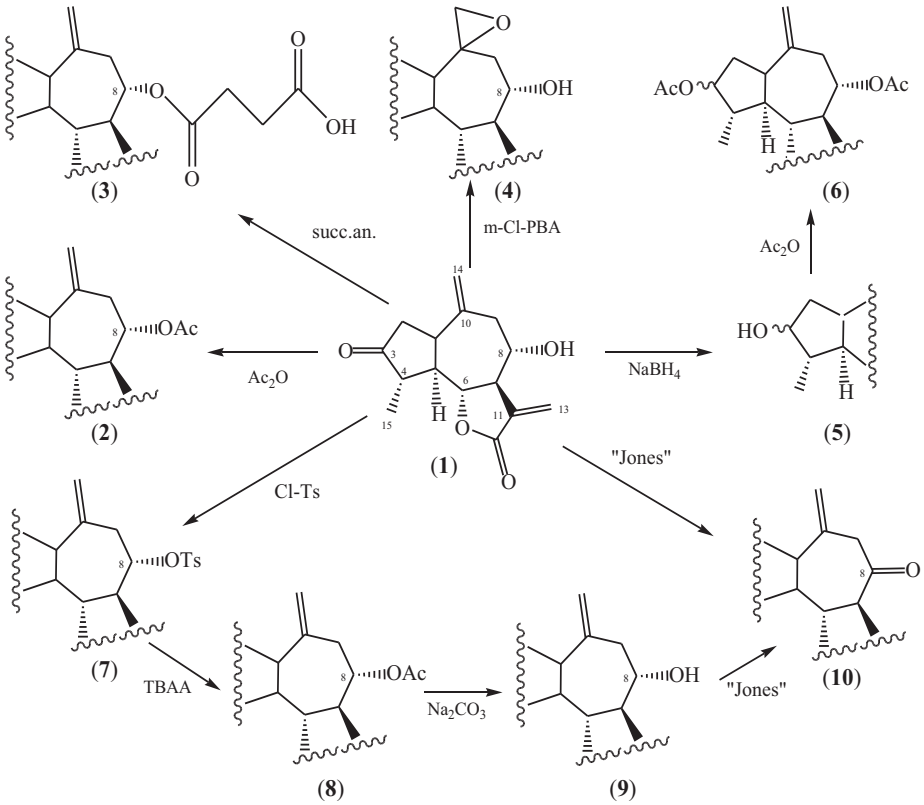


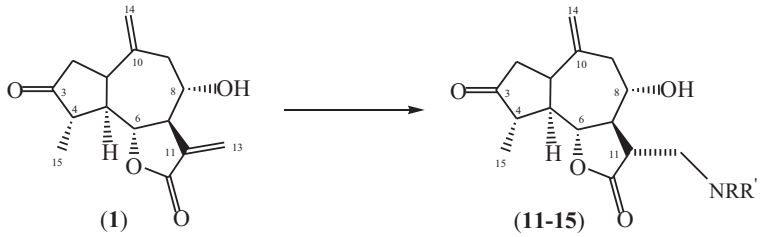
Рис. 1. Конформация молекулы гроссгемина

Молекула гроссгемина содержит асимметрические центры R-конфигурации (C^1, C^5, C^6, C^7 и *S* -конфигурация (C^4, C^8), что определяет оптическую ее активность. При этом, она обладает высокими дипольными моментами (6,92 Д у гроссгемина согласно данным метода B3LYP/6-31G). Высокая полярность молекулы позволяет образовывать специфичные связи при взаимодействии с неполярными участками или неспецифичные связи при взаимодействии с полярными группами рецептора. Атомы кислорода в молекуле гроссгемина являются протоноакцепторными, кислородный атом гидроксильной группы выполняет также функцию протонодонора.

Гроссгемин (1) впервые выделен и изучен К. С. Рыбалко в 1964 г. из *Grossheimia marcocephala* Sosn. et Takht. Позже чехословацкими, итальянскими и польскими исследователями совместно было уточнено строение его молекулы [2]. В частности, по результатам подробного изучения спектров ПМР, его дейтерированного производного, ацетата, аддуктов с трихлорацетилизоцианатом и 3,5-динитробензоатом, а также по данным спектров КД предложено расположение кето-группы при С-3, определена α-конфигурация метильной группы при С-4, гидроксильной функции при С-8, протонов Н-1 и Н-5, установлено транс-сочленение лактонного кольца относительно карбоцикла молекулы. Экзометиленовая группа, сопряженная с карбонилом γ-лактона, метилен при С10-С14, гидроксильная функция при С-8 и кетогруппа при С-3 являются основными реакционными центрами в молекуле. Известно, что характерными реакциями для гроссгемина (1) являются гидрирование, аминирование, этерификацие и окисление. При этом, синтезированы новые производные (2-10).



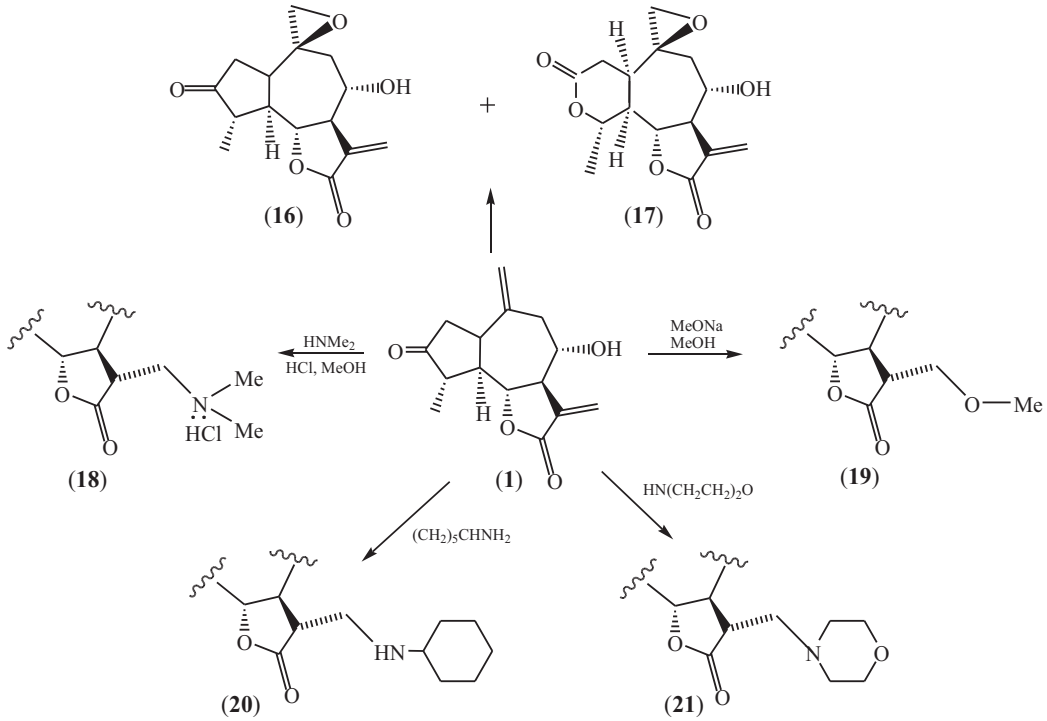
По реакции Михаэля проходит взаимодействие гроссгемина (1) с пиридином, морфолином, циклогексиламином, пиперидином, метилбензиламином, 2-гидроксиэтилпиперазином с образованием соответствующих производных (11-15), обладающих высокой противоопухолевой активностью.



NRR' = C_5H_5N:Cl; $C_6H_{14}N_2O$; $C_5H_{11}N$; C_4H_9ON; $C_6H_{13}N$

Эпоксидированием гроссгемина (1) м-хлорнадбензойной кислотой синтезированы два соединения: 10(14)-эпоксигроссгемин (16) и 3-кето-8-гидроксигвай-10(14),11(13)-диен-3(4),6(12)-диолид (17). Реакцией Михаэля по экзометиленовой группе γ-лактонного цикла гроссгемина ранее получен ряд его аминопроизводных (18-21), в частности, с гидроксиэтилпиперазином, пиперидином, пирролидином, морфолином, N-гексаметиленимином, циклогексиламином. Взаимодействием гроссгемина с метилатом натрия в метаноле синтезирован 13-метоксигроссгемин.

Ранее было выявлено, что гроссгемин (1) и производные обладают высокой противоопухолевой активностью. Например, ацетилгроссгемин и морфолингроссгемин значительно ингибировали рост штаммов саркомы 45, карицоносаркомы Уокера, саркомы М-1, лимфосаркомы Плисса, устойчивой к проспидину. Однако, гроссгемин (1) оказался более активным в отношении лимфосаркомы Плисса и альвеолярного рака печени, чем его ацетат, морфолин- и циклогексиламинпроизводные.



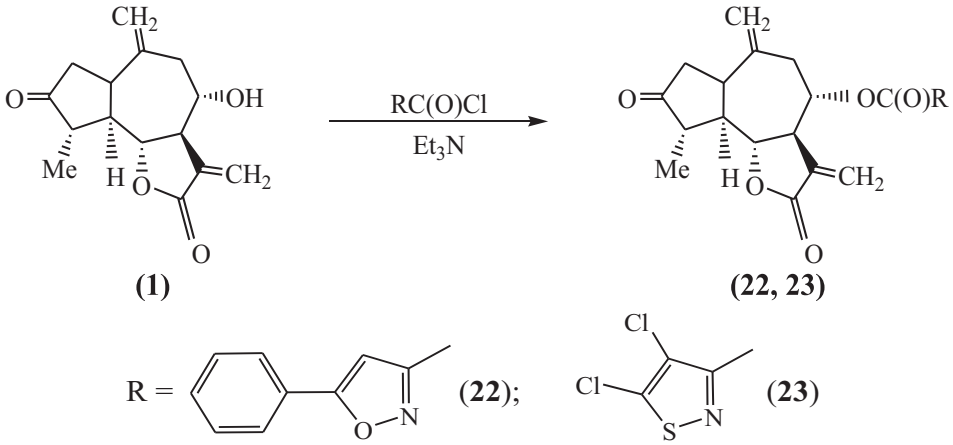
Для получения новых производных гроссгемина с высокой биологической активностью, нами проведена этерификация молекулы (1) действием на нее соответствующих хлорангидридов в присутствии триэтиламина.

Для подбора оптимальных условий синтеза 1,2-азолильных эфиров гроссгемина первоначально оценивали его растворимость в сухих апротонных растворителях - диэтиловом эфире и бензоле, что необходимо также для проведения последующих химических модификаций.

Установлено, что гроссгемин (1) плохо растворим в диэтиловом эфире, и это приводит к неполной его конверсии при этерификации. В частности, выход целевого изоксазольного эфира (22) не превышал 45%.

Проведение этерификации в сухом бензоле оказалось более эффективным, так как позволило при кипячении полностью растворить 0.5 г гроссгемина в 100 мл этого растворителя.

В отличие от 4,5-дихлоризотиазолсодержащего сложного эфира (23), для получения фенилизоксазолсодержащего сложного эфира (22) пришлось использовать 1.5-кратный избыток как хлорангидрида фенилизоксазолкарбоновой кислоты, так и триэтиламина. Только в этом случае (по данным ТСХ-хроматографии на силикагеле, элюент – этилацетат, гексан, 1:1) удалось достичь полной конверсии исходного гроссгемина (1) в целевой эфир (22).



Полученные соединения (22, 23) идентифицированы на основании данных ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектров. Отнесения полос поглощения в ИК-спектрах и сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C приведены ниже в описании характеристик соединений.

В рамках полуэмпирического метода MNDO/PM-3 проведены квантово-химические расчеты структуры и термодинамических характеристик исходного гроссгемина (1) (рисунок 2) и его сложных эфиров – фенилизоксазолсодержащего сложного эфира (22) (рисунок 3) и 4,5-дихлоризотиазолсодержащего сложного эфира (23) (рисунок 4).

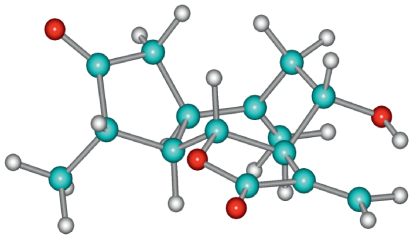


Рис. 2. MNDOPM-3 модель гроссгемина (1). Теплота образования Hf = -140.4 кКал/моль; дипольный момент D = 4.5 Дб

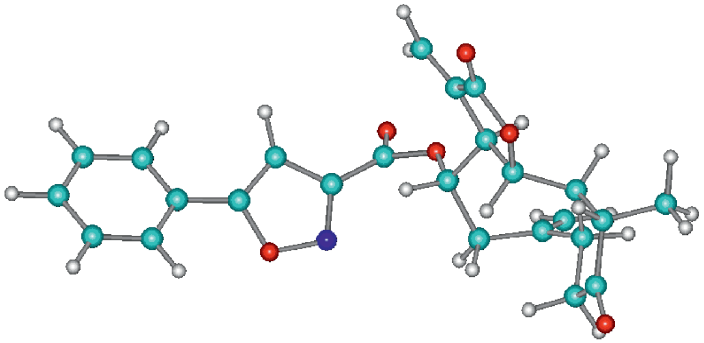


Рис. 3. MNDOPM-3 модель фенилизоксазолсодержащего сложного эфира (22). Теплота образования Hf = -102.2 кКал/моль; дипольный момент D = 5.3 Дб

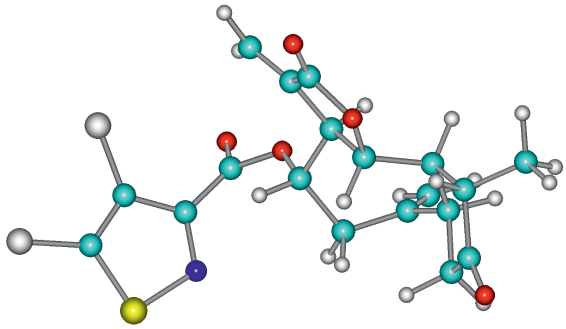


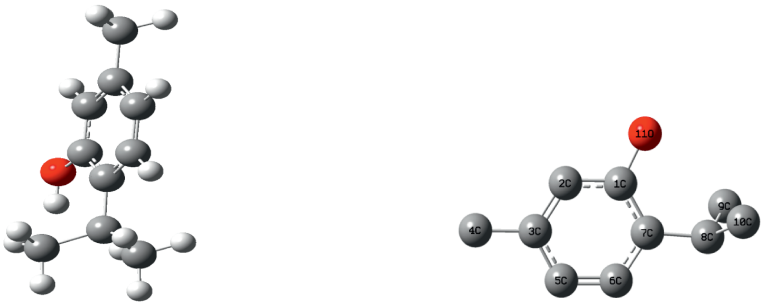
Рис. 4. MNDOPM-3 модель 4,5-дихлоризотиазолсодержащего сложного эфира (23).
Теплота образования Hf = -140.2 кКал/моль; дипольный момент D = 3.8 Дб

Рассчитанные теплоты образования соединений (1, 22-23) показывают, что они являются термодинамически устойчивыми соединениями. Более высокий дипольный момент эфира (22) по сравнению с эфиром (23) свидетельствует о его высокой полярности, что, по-видимому, объясняет его несколько лучшую растворимость в полярных растворителях.

Нами для химической модификации и поиска биологически активных соединений в достаточном количестве выделен и наработан тимол (24) из эфирного масла тимьяна Маршалла.

Квантово-химические расчеты геометрии и физико-химических характеристик молекулы тимола выполнены нами полуэмпирическим методом PM6 с последующим одноточечным расчетом по методу функционала плотности B3LYP/6-31G в рамках программы GAUSSIAN.

На рис.5 представлены трехмерные структуры (3D) тимола в его устойчивой форме (полная энергия молекулы составляет E(RHF)=-461,7233493a.e., базис 6-31G(d,p)).



а **б**

Рис. 5. Трехмерная структура тимола: а) пространственное строение молекулы;
б) нумерация и символы тяжелых атомов

В таблицах 1, 2 приведены оптимизированные величины геометрических параметров молекулы.

Молекула тимола - полярная и ее дипольный момент равен μ = 1,587D (базис 6-31G(d,p)), что согласуется с экспериментальной величиной дипольного момента μ = 1,54D. Согласно расчетам вклады орбиталей атомов углерода C2, C3 в ВЗМО гораздо меньше, чем вклады C1, C5, C7 и O11 (табл.3). Поэтому реакционная способность соединения определяется посредством анализа состава ВЗМО.

Тимол (24) - бесцветные кристаллы с т.пл. 50-51,5 °С со специфическим запахом и жгучим вкусом, растворимые в органических растворителях, практически нерастворимые в воде.

По литературным данным [8-11] известно, что на основе тимола (24) проведены реакции ацилирования, аминирования, галогенирования с получением новых производных (25-30) с высокой антибактериальной и антиоксидантной активностью. При этом выявлено, что центрами электрофильной атаки тимола являются атом кислорода O11, а также атом углерода C5.

Таблица 1

Длины связей (R, Å), валентные углы (α, град) в молекуле тимола по данным расчетов методом RHF/6-31G(d,p)

Связь	R, Å	Угол	α, град
C1-C2	1,390	C1C2C3	121,401
C1-C7	1,393	C1C7C8	124,445
C1-O11	1,355	C2C1C7	121,174
C2-C3	1,381	C2C1O11	115,055
C3-C4	1,510	C2C3C5	118,167
C3-C5	1,392	C2C3C4	121,121
C5-C6	1,379	C3C5C6	120,021
C6-C7	1,394	C5C6C7	122,799
C7-C8	1,527	C7C8C9	113,434
C8-C9	1,538	C7C1O11	123,771
C8-C10	1,538	C9C8C10	112,146

Таблица 2

Торсионные углы (φ, град) в молекуле тимола по данным расчетов методом RHF/6-31G(d,p)

Угол	φ, град
C1C2C3C4	-179,981
C1C7C6C5	-0,005
C1C7C8C9	-64,718
C1C7C8C10	64,742
C2C3C4C5	179,981
C2C1O11C7	179,997
C8C7C1O11	0,009
C9C8C7C10	-129,460

Таблица 3

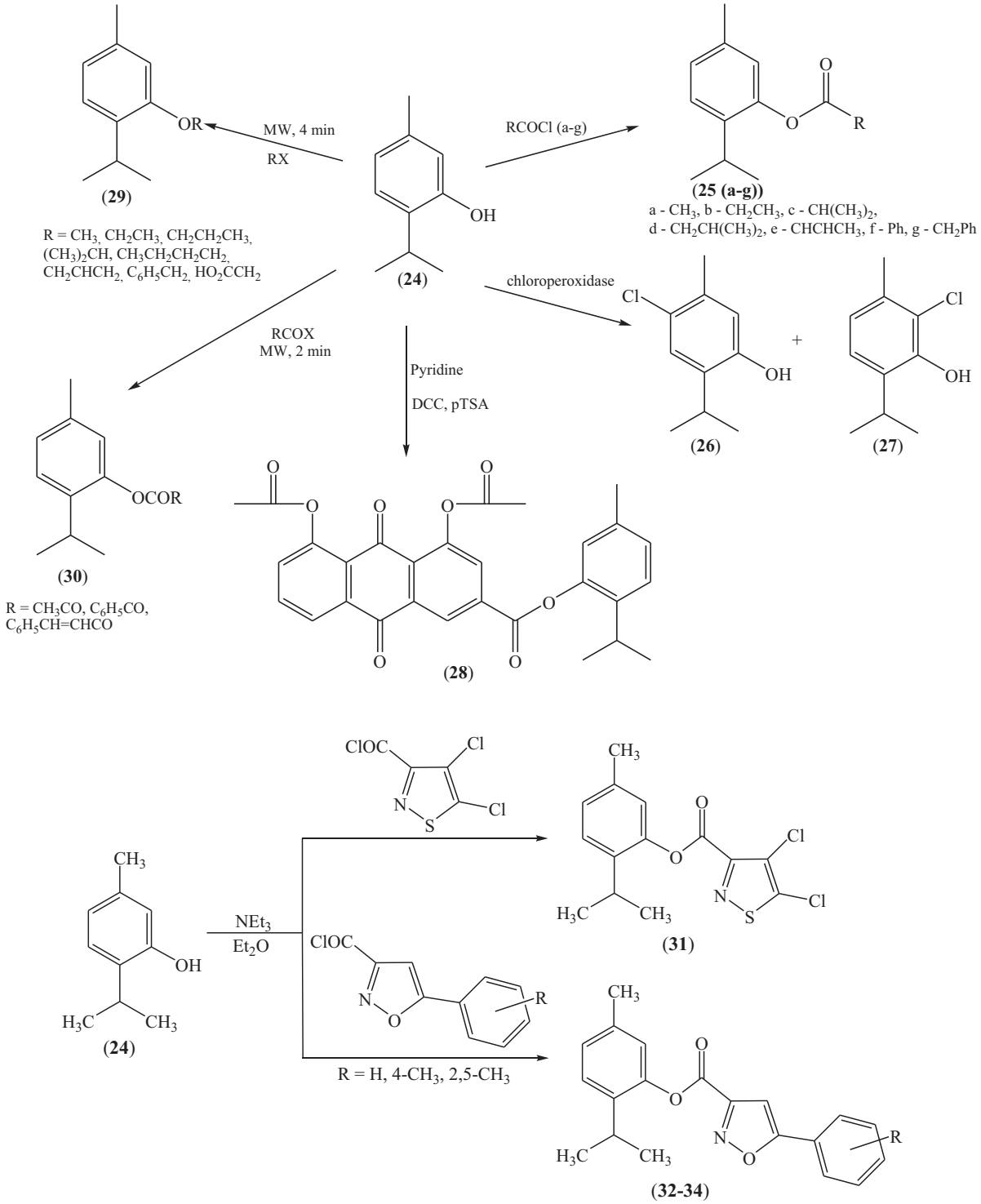
Коэффициенты разложения МО (ВЗМО) по АО молекулы тимола по данным расчетов в базисе 6-31G(d,p)

Атом	c	Атом	c
C1	-0.27850 -0.20979	C5	0.30160 0.26982
C2	-0.10908	C7	-0.25387 -0.23978
C3	0.17787 0.15087	O11	0.21838 0.21116

Антибактериальная активность полученных производных (25 a-c) изучена в отношении четырех грамположительных штаммов - *Streptococcus mutans* MTCC 890, *Staphylococcus aureus* MTCC 96, Bacillus subtilis MTCC 121, Staphylococcus epidermidis MTCC 435 и одного грамотрицательного Escherichia coli MTCC 723. Выявлено, что вещества (25 a-c) обладают антимикробным действием и в дальнейшем могут исследоваться как антимикробные агенты.

В результате серии экспериментов нами

подобраны оптимальные условия для синтеза целевых соединений с выходами 75-82%, заключающиеся в действии на тимол (24) соответствующих 1,2-азолил-3-карбонилхлоридов в присутствии триэтиламина, взятых в эквимолярных количествах, в растворе диэтилового эфира. 1,2-Азолилкарбонилхлориды предварительно получали по разработанным методикам путем последовательных превращений доступного промышленного трихлорэтилена.



Полученные соединения (31-34) идентифицированы на основании данных ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектров.

В плане получения новых лекарственных веществ образцы производных гроссгемина (22, 23) испытаны на биологическую активность. Результаты исследования антимикробной активности образцов приведены в таблице 3.

Таблица 3

Антимикробная активность образцов

Наименование вещества	*S. aureus* 505	*Bac. subtilis*	*E. coli* M-17	*Ps. aeruginosa*	*C. albicans*
Образец (**2**)	15±0,2	14±0,3	12±0,3	-	-
Образец (**3**)	14±0,2	16±0,2	11±0,3	12±0,3	-
Гентамицин	26± 1	24 ± 1	23 ± 2	24± 1	-
Нистатин	-	-	-		22 ±1

В результате скрининга выявлено, что образец (3) показывает умеренную антимикробную активность в отношении грамположительного штамма Bacillus subtilis. Образец (2) проявляет слабую антибактериальную активность в отношении представленных тест-штаммов.

Изучено влияние фенилизоксазолсодержащего сложного эфира и 4,5-дихлоризотиазолсодержащего сложного эфира сесквитерпенового лактона гроссгемина на личинки морских рачков Artemia salina (Leach) в условиях культивирования in vitro для выявления потенциала цитотоксической активности. Ранжир цитотоксической активности, исходя из половинной токсической дозы LD50, выраженной в мкг/мл, выглядит следующим образом (таблица 4).

Таблица 4

Цитотоксическая активность образцов

Образцы	$ЛД_{50}$, мкг/мл
Образец (**22**)	84,5
Образец (2**3**)	76,3
Гидрохлорид 13-диметиламино-1,10β-эпокси-5,7α,6,11β(H)-гвай-3,4-ен-6,12-олида	20,6

Как видно из таблицы 4, представленные образцы проявляют цитотоксическую активность в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach). При этом, активность представленных лактонов ниже, чем у препарата арглабин.

Таким образом, на основе гроссгемина (1), выделенного из хартолеписа среднего, и тимола (24), основного компонента эфирного масла тимьяна Маршалла, синтезированы новые изоксазольные производные (22-23, 31-34).

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений записывали на ИК Фурье-спектрофотометре Protégé-460 фирмы Nicolet в таблетках с KBr, спектры ЯМР ^{1}H записаны на спектрометре Bruker Avance-500 для 5%-ных растворов в $CDCl_3$. Химические сдвиги сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H измерены относительно остаточных сигналов растворителя (δ=7.26 м.д. в ЯМР ^{1}H и 77.2 м.д. в ЯМР ^{13}C).

Выделение гроссгемина (1): 8 кг надземной части хартолеписа среднего в 10 мешочках, сшитых из «бязи», по 0,8 кг в каждом, помещают в емкость для экстрагирования сырья, затем заливают этилацетат в количестве 60,0 кг, экстрагируют при температуре 80 °С. В роторном испарителе проводится процесс сгущения жидкого экстракта при температуре 60°С. Полученный густой экстракт массой 650,0 г помещают в плоскодонную коническую колбу и при постоянном перемешивании растворяют в горячем 96 % - ном этаноле при температуре 70°С и добавляют воды очищенной, нагретой до аналогичной температуры (соотношение масса густого экстракта - масса этилового спирта 1:2; соотношение массы этилового спирта - масса воды 2:1). Полученный раствор оставляют в темном месте на сутки для охлаждения. Охлажденный водно-спиртовый раствор экстракта фильтруют через бумажный фильтр. Полученный осадок (гидрофобный

балласт: белковые компоненты, хлорофиллы и т.д.) обрабатывают дважды при аналогичных условиях. Для отделения водного слоя фильтрат помещают в делительную воронку объемом 2 литра и трижды обрабатывают этилацетатом в соотношении фильтрат-этилацетат 3:1. Водный слой отделяют, а смесь этилацетат-этиловый спирт отгоняют на роторном испарителе. Полученный очищенный густой экстракт массой 275,0 г разделяют на производственной установке FCPC-5000 (быстрый центробежный хроматограф распределения. Фракции, обогащенные гроссгемином, объединяют и упаривают на ротационном испарителе RV 05 basic или аналогичном. После отгона растворителя получают кристаллический остаток - гроссгемин технический. После разделения 275,0 г этилацетатного экстракта хартолеписа среднего получают 18,3 г гроссгемина технического. После перекристаллизации из этанола получают 14,4 г кристаллической массы сесквитерпенового лактона гроссгемина. Выход нативного гроссгемина составляет 0,18 % в пересчете на воздушно-сухое сырье.

Гроссгемин - кристаллическое вещество белого цвета, состава $C_{15}H_{18}O_4$, м.м. 262. Т.пл. 200 - 202 ºС (спирт этиловый). Элементный анализ: найдено %: С 68.80; Н 6.89; вычислено %: С 68.70; Н 6.87.

ИК-спектр (KBr), ν/см$^{-1}$: 3444 (ОН), 1757 (С=О γ-лактона), 1736 (С=О), 1655 (С=С), 1405, 1150, 979, 913, 845, 669, 522, 482.

УФ-спектр: 0,001 % раствора субстанции в этиловом спирте 96 % в области от 190 нм до 400 нм имеет максимум поглощения при длине волны 204±2 нм.

Выделение тимола (2-изопропил-5-метилфенол) (24): выделяли из эфирного масла *Thymus Marschallianus* Willd. (тимьян Маршала). Основными компонентами эфирного масла тимьяна Маршала являются – тимол (49.96%), γ-терпинен (13.36%), о-цимол (13.02%). Выделенное эфирное масло тимьяна Маршала осушали прокаленным сульфатом магния. Выделение тимола проводили кристаллизацией из масла при низкой температуре. tпл=46^o-48^{o}С

ИК-спектр, см$^{-1}$: 3484 (ОН), 1629, 1592, 1148, 1080, 940, 850, 805, 3649, 2970, 2881, 1628, 1581, 1512, 1427, 1288, 1219, 1184, 1153, 1092. 945, 806, 741;

^{13}С-ЯМР δ , м.д.: 20.79 (1С, CH_3), 22.70 (2С, CH_3), 26.74 (1С, СН), 116.24 (1С, $CH_{аром}$), 121.82 (1С, $CH_{аром.}$), 126.82 (1С, $CH_{аром.}$), 131.61 (1С, $C_{четв.}$), 136.57 (1С, $C_{четв.}$), 152.49 (1С, $C_{четв.}$)

Методика получения сложных эфиров гроссгемина. 1 Ммоль гроссгемина (1) растворяли в 100 мл сухого бензола при кипячении в течение 20 мин. К полученному раствору после охлаждения до 20-25^{o}С при перемешивании добавляли 1 ммоль изотиазолкарбонилхлорида или 1.5 ммоль изоксазолкарбонилхлорида и далее соответственно 1 или 1.5 ммоль сухого триэтиламина. Реакционную смесь оставляли на 2-3 суток при 20-23^{o}С, периодически перемешивая. Контроль за протеканием реакции осуществляли методом ТСХ, элюент этилацетат: гексан (1:1). Образовавшийся осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывали, фильтрат тщательно промывали водой, 5%-ным водным раствором бикарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли, остаток очищали методом низкотемпературной кристаллизации из смеси бензола с гексаном. Выход эфира (22) – 68%, эфира (23) – 85%.

Общая методика синтеза эфиров тимола. Растворяли 2 ммоль тимола (24) в 50 мл сухого диэтилового эфира и при перемешивании добавляли порциями 2 ммоль соответствующего хлорангидрида 5-арилизоксазол-3- или 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты и 2 ммоль безводного триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при 20-23^{o}С в течение 3 ч и оставляли на ночь. Образовавшийся осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывали, промывали эфиром. Объединенные фильтраты промывали водой (3 х 200 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (3 х 200 мл), снова водой (3 х 200 мл) и сушили сульфатом магния. Растворитель удаляли, остаток сушили в вакууме.

(3aR,4S,9S,9aR,9bR)-9-Метил-3,6-диметилен-2,8-диоксододекагидроазулено[4,5-*b*]фуран-4-ил 5-фенилизоксазол-3-карбоксилат (22). Выход 68%, т.пл. 86-87^{o}С. Брутто-формула $C_{25}H_{23}NO_6$. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3119, 3091, 3075, 3035, 2987, 2963, 2924, 2874, 2854 (С-Н), 1766, 1735 (С=О), 1657, 1644, 1612, 1591, 1572, 1479, 1442, 1403 (С=С, С=N), 1246, 1142 (С-О-С). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д.: 1.29 д

(3H, CH_3), 2.34 м (2H, CH_2), 2.44 м (1H, CH), 2.53 м (1H, CH), 2.61 м (1H, CH), 3.20 м (2H, CH_2), 3.57 м (1H, CH), 4.11 т (1H, CH), 4.89 с (1H, =CH), 5.20 м (1H, CH), 5.23 с (1H, =CH), 6.16 д (1H, =CH), 6.39 д (1H, =CH), 6.99 с (1H, $=CH_{изокс.}$), 7.51 м ($3CH_{аром.}$), 7.82 м ($2CH_{аром.}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.81 (CH_3), 39.98 (CH), 43.50 (CH_2), 43.91 (CH_2), 46.22 (CH), 47.12 (CH), 50.94 (CH), 76.40 (=CH), 82.64 (=CH), 100.19 ($CH_{изокс.}$), 117.22 (=CH), 126.13 (=CH), 128.48 ($2CH_{аром}$), 129.41 ($2CH_{аром}$), 131.29 ($1CH_{аром.}$), 126.44, 134.91, 142.22, 156.47, 159.26 ($5C_{четв.}$), 169.22, 172.52, 218.61 (3C=O).

(3aR,4S,9S,9aR,9bR)-9-Метил-3,6-диметилен-2,8-диоксододекагидроазуленo[4,5-b]фуран-4-ил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (23). Выход 85%, т.пл. 173-174°C (с разл.). Брутто-формула $C_{19}H_{17}Cl_2NO_5S$. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3108, 3093, 2984, 2943, 2920, 2900, 2884 (C-H), 1766, 1727 (C=O), 1655, 1640, 1482, 1448, 1413 (C=C, C=N), 1221, 1157 (C-O-C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.24 д (3H, CH_3), 2.32 м (2H, CH_2), 2.38 м (1H, CH), 2.49 м (1H, CH), 2.57 м (1H, CH), 3.16 м (2H, CH_2), 3.54 м (1H, CH), 4.11 т (1H, CH), 4.87 с (1H, =CH), 5.15 м (1H, CH), 5.19 с (1H, =CH), 6.16 д (1H, =CH), 6.32 д (1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.78 (CH_3), 39.96 (CH), 43.35 (CH_2), 43.68 (CH_2), 46.28 (CH), 47.03 (CH), 50.88 (CH), 76.46 (=CH), 82.48 (=CH), 117.21 (=CH), 126.70 (=CH), 126.28, 134.98, 142.08, 151.42, 153.34 ($5C_{четв.}$), 157.95, 169.13, 218.52 (3C=O).

2-Изопропил-5-метилфенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (31). Выход 76%, масло. ИК спектр, $см^{-1}$: 3062, 3028, 2963, 2927, 2871 (CH), 1751 (C=O), 1621, 1575, 1506, 1481, 1458 (C=C, C=N), 1396, 1353, 1280, 1240, 1198, 1087, 1058, 930, 887, 852, 818, 775 (C-H, C-C, C-O), 967, 723 (C-Cl). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.20 с (3H, CH_3), 1.29 с (3H, CH_3), 2.37 с (3H, CH_3), 3.12 м (1H, CH), 7.00 с ($1H_{аром.}$), 7.16 с ($1H_{аром.}$), 7.29 д ($1H_{аром.}$).

2-Изопропил-5-метилфенил 5-фенилизоксазол-3-карбоксилат (32). Выход 78%, масло. ИК спектр, $см^{-1}$: 3149, 3133, 3060, 3040, 3030, 2964, 2928, 2871 (CH), 1751 (C=O), 1613, 1593, 1572, 1506, 1447 (C=C, C=N), 1417, 1384, 1364, 1343, 1320, 1292, 1281, 1227, 1152, 1126, 1082, 1058, 993, 949, 930, 886, 846, 818, 765, 689, 678 (C-H, C-C, C-O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.25 д (3H, CH3, ^3J=6.9 Гц), 2.37 с (3H, CH_3), 3.11 м (1H, CH), 7.01 с ($1H_{аром.}$), 7.07 с (1H, $CH_{изокс.}$), 7.15 с ($1H_{аром.}$), 7.26 д ($1H_{аром.}$), 7.53 м ($3H_{аром.}$), 7.77 м ($2H_{аром.}$).

2-Изопропил-5-метилфенил 5-(4-метилфенил)изоксазол-3-карбоксилат (33). Выход 82%, т.пл. 62-63оС. ИК спектр, $см^{-1}$: 3141, 3055, 3031, 2964, 2925, 2871 (CH), 1751 (C=O), 1614, 1595, 1568, 1508, 1448 (C=C, C=N), 1410, 1384, 1364, 1345, 1317, 1293, 1280, 1227, 1187, 1152, 1129, 1082, 1058, 1038, 993, 949, 930, 885, 845, 817, 768 (C-H, C-C, C-O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.25 д (6H, $2CH_3$, ^3J=6.9 Гц), 2.36 с (3H, CH_3), 2.43 с (3H, CH_3), 3.12 квинтет (1H, CH, ^3J=6.9 Гц), 7.00 с ($1H_{аром.}$), 7.02 с (1H, $CH_{изокс.}$), 7.11 д ($1H_{аром.}$, ^3J=8 Гц), 7.28 д (1Наром., ^3J=8 Гц), 7.32 д ($2H_{аром.}$, ^3J=8 Гц), 7.75 д ($2H_{аром.}$, ^3J=8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.98 (1C, CH_3), 21.67 (1C, CH_3), 23.20 (2C, $2CH_3$), 27.36 (1C, CH), 99.79 (1C,$CH_{изокс.}$), 122.59 (1C, $CH_{аром.}$), 126.04 (2C, $2CH_{аром.}$), 126.86 (1C,$CH_{аром.}$), 127.93 (1C, $CH_{аром.}$), 130.00 (2C, $2CH_{аром.}$), 123.95, 136.95, 137.17, 141.54, 147.44, 156.54, 159.00 ($7C_{четв.}$), 172.47 (1C, C=O).

2-Изопропил-5-метилфенил 5-(2,5-диметилфенил)изоксазол-3-карбоксилат (34). Выход 75%, масло. ИК спектр, $см^{-1}$: 3168, 3138, 3051, 3027, 2963, 2926, 2870 (CH), 1750 (C=O), 1621, 1576, 1506, 1454 (C=C, C=N), 1420, 1386, 1364, 1345, 1291, 1280, 1230, 1181, 1153, 1118, 1082, 1058, 1043, 994, 960, 947, 930, 886, 859, 835, 815, 770 (C-H, C-C, C-O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.34 д (6H, $2CH_3$, ^3J=6.9 Гц), 2.26 с (3H, CH_3), 2.28 с (3H, CH_3), 2.39 с (3H, CH_3), 3.13 квинтет (1H, CH, ^3J=6.9 Гц), 6.92 с (1H, CHизокс.), 6.96 с ($1H_{аром.}$), 7.01 д ($1H_{аром.}$, ^3J=8 Гц), 7.09 с ($2H_{аром.}$), 7.20 д($1H_{аром.}$, ^3J=8 Гц), 7.51 с ($1H_{аром.}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.51 (2C, CH_3), 20.65 (1C, CH_3), 22.82 (2C, $2CH_3$), 27.09 (1C, CH), 102.87 (1C, $CH_{изокс.}$), 122.29 (1C, $CH_{аром.}$), 126.45 (1C, $CH_{аром.}$), 127.55 (1C, $CH_{аром.}$), 128.56 (1C, $CH_{аром.}$), 131.27 (2C, $2CH_{аром.}$), 125.43, 132.97, 135.70, 136.51, 136.75, 147.19, 155.92, 158.67 ($8C_{четв.}$), 172.03 (1C, C=O).

Изучение антимикробной активности вышеуказанных образцов проводилось по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus,*

Bacillus subtilis, Streptococcus agalactiae, грамотрицательным штаммам *Escherichia coli*, Pseudomonas aeruginosa и к дрожжевому грибу *Candida albicans* методом диффузии в агар (лунок). Штаммы выращивали на жидкой среде мясо-пептонного бульона pH 7,3 ± 0,2 при температуре от 30 до 35^{0}C в течение 18-20 ч. Культуры разводили 1:1000 в стерильном 0,9 % растворе натрия хлорида изотоническом, вносили по 1 мл в чашки с соответствующими элективными питательными средами для изучаемых тест-штаммов и засевали по методу «сплошного газона». Исследуемые образцы растворяли в 96 % этиловом спирте в концентрации 1 мг/мл. Посевы инкубировали при 37^{o}C, учет растущих культур проводили через 24 ч. Препараты сравнения – нистатин, гентамицин и эвкалиптовое масло.

Исследование на цитотоксическую активность: Объектом исследования служили образцы (2-3) на наличие цитотоксической активности в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach) в условиях культивирования in vitro. Цитотоксичность оценивали в тесте выживаемости личинок морских рачков *Artemia Salina* (Leach). Эксперименты проводились на личинках 2-х дневного возраста в условиях культивирования in vitro. Личинки выращены погружением яиц морских рачков *Artemia salina* (Leach) в искусственную морскую воду и инкубировали 48 ч при температуре 37^{0}с. Навеску исследуемого образца растворили в 2 мл метанола, затем из этого раствора брали по 500 мкл (3 параллели), 50 мкл (3 параллели), 5 мкл (3 параллели), после испарения метанола в каждый флакон добавили по 5 мл искусственной морской воды, таким образом, если начальная масса навески составляла 2 мг, то конечные концентрации образца составили 100 мкг/мл, 10 мкг/мл и 1 мкг/мл, соответственно, каждой концентрации в 3 повторениях. В каждый флакон с образом с помощью пастеровской пипетки сажали по 10 личинок морских рачков *Artemia salina* 2-дневного возраста. После этого все флаконы оставляли при комнатной температуре на свету на 24 часа. по истечении 24 часов пересчитывали выжившие и погибшие личинки. Затем с использованием полученных данных по верхнему и нижнему токсическому лимиту рассчитывали половинную токсическую дозу образца.

Литература:

1. Рыбалко К.С. Природные сесквитерпеновые лактоны. - М.: Медицина, 1978. - 320 с.
2. Barbetti P., Fardella G., Chiappini I., Scarcia V., Candiani A.F. New cytotoxic guaianolides and derivatives from Grosheimia macrocephala // Farmaco Sci. – 1985. – V. 40, № 10. – P.755-69.
3. Головкин Б.Н., Руденская Р.Н. Биологически активные вещества растительного происхождения. - М.: Наука, 2001. - Т. 2. - 763 с.
4. Рыбалко К.С., Евстратова Р.И., Шейченко В.И. Получение пиридинпроизводного гроссгемина // Химия природ. соедин. – 1976. - № 3. - С. 306-309.
5. Найденова Е., Дряновска-Нонинска Л., Дрождж Б. Азотсъдържащи производни на сесквитерпеновия лактон гросхаймин // Проблеми на фармацията (НРБ).- 1977. - № 5. - С. 85-92.
6. Ивасенко С.А., Кулыясов А.Т., Адекенов С.М. Синтез нового хлорпроизводного гвайанолида гроссгемина // Химия природ.соедин.- 2003. - № 6. - С.497.
7. Джалмаханбетова Р.И., Ивасенко С.А., Кулыясов А.Т., Хасенов Б.Б., Курманкулов Н.Б., Адекенов С.М. Фосфорпроизводные природных лактонов. Синтез новых диалкифосфонатов гроссгемина // Химия природ. соедин.- 2004. - № 4. - С.303-306.
8. Mathela C., Singh K., Gupta V. Synthesis and in vitro antibacterial activity of thymol and carvacrol derivatives // Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research. - 2010. - V. 67, № 4. – P. 375-380.
9. Getrey L., Krieg Th., Hollmann F. Enzymatic halogenation of the phenolic monoterpenesthymol and carvacrol with chloroperoxidase // Green Chem. - 2014.
10. Deepak K., Diwan S. R. Synthesis and antioxidant activity of thymol and carvacrol based Schiff bases // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2013. - V. 23, № 3.- P. 641–645.
11. Ortar G., Morera L., Moriello A., Morera E. Modulation of thermo-transient receptor potential (thermo-TRP) channels by thymol-based compounds // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2012. – V. 22, № 10. - P. 3535–3539

ГРОССГЕМИН МЕН ТИМОЛДЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ИЗОТИАЗОЛЬДІ ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗІ

Г.А. Атажанова[1], О.Г. Рязанцев[1], А.С. Кішкентаева[1], С.К. Петкевич[2], А.В. Клецков[2], Е.А. Дикусар[2]
С.А. Ивасенко[1], Р.И. Сейдахметова[1], Л.К. Абуляисова[1], В.И. Поткин[2], С.М. Әдекенов[1]
[1] «Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ, Қарағанды қ.
[2] Беларусь ҰҒА Физика-органикалық химия институты, Минск қ.

Мақалада гроссгеминнің 6 күрделі эфирін синтездеу нәтижелері келтірілген. Күрделі эфирлер гроссгемин этерификациясымен және триэтиламиннің қатысуымен 5-фенилизоксазол-3- немесе 4,5-дихлоризотиазол-3-карбон қышқылдарының тимолахлорангидридтерімен синтезделген. Синтезделген қосылыстардың құрылысы ИҚ және ЯМР ^{1}H және ^{13}C спектроскопиясының мәліметтері бойынша расталған; МПДП ПМ3 жартылай эмпирикалық тәсілмен электрондық құрылыстың және қосылыстардың құрылысының кванттық-химиялық үлгілеуі жүргізілді. Скрининг нәтижесінде *Bacillus subtilis* грам оң штаммына қатысты **(23)** үлгісі жеткілікті антимикробтық белсенділікті көрсететіндігі анықталды. **(22)** үлгісі аталмыш тест-штаммдарға қатысты әлсіз антибактериалдық белсенділік танытады. Зерттелген үлгілер *Artemia salina* (Leach) теңіз шаяндарының құрттарына қатысты цитоулы белсенділік танытады.

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE ISOTHIAZOLE DERIVATIVES OF GROSHEIMIN AND THYMOL

G.A. Atazhanova[1], O.G. Ryazantsev[1], A.S. Kishkentaeva[1], S.K. Petkevich[2], A.V. Kletskov[2],
E.A. Dikusar[2], S.A. Ivasenko[1], R.I. Seidakhmetova[1], L.K. Abulyaisova[1], V.I. Potkin[2], S.M. Adekenov[1]
[1] JSC “International research and production holding “Phytochemistry”, Karaganda
[2] Institute of physically organic chemistry NAS of Belarus, Minsk

Synthesis results of 6 grosheimin esters are presented in article. Esters are synthesized by esterification of grosheimin and thymol acid chlorides 5-phenylisoxazol-3 or 4,5-dichlorisothiazole-3-carboxylic acids at presence of triethylamine. Structure of the synthesized compounds was confirmed by IR and NMR ^{1}H and ^{13}C spectroscopy; the quantum chemical modelling of an electronic structure and structure of compounds was made by the semiempirical method of MNDO/PM-3. As a result of the screening was determined that the sample **(23)** shows the moderate antimicrobic activity for gram-positive strain *Bacillus subtilis*. Sample **(22)** shows the low antibacterial activity for the test-strains. The studied samples show the cytotoxic activity for *Artemia salina* (Leach).

УДК 581.192:581.41

PHARMACOGNOSY AND CHEMICAL STUDYING SAUSSUREA INVOLUCRATA KAR.ET. KIR. EX MAXIM

Nurbolat Aidarhan uly[1], Kh.I. Itzhanova[2], A.N. Zhabaeva[2], E.M. Gabdullin[2], Xiao-jin Wang[1], Haji Akbar Aisa[1], S.M. Adekenov[2]

e-mail: arglabin@phyto.kz

[1]Xinjiang Technical Institute of Physics & Chemistry, Chinese Academy of Sciences, China, Urumqi

[2]JSC "International research and production holding "Phytochemistry", Republic of Kazakhstan, Karaganda

Results of the pharmacognosy and chemical studying *Saussurea involucrata* Kar. et Kir. collected in the mass flowering phase in Almaty regions of Republic of Kazakhstan and Uighur-Xinjiang district of China are presented in the article. The specific character for *Saussurea involucrata* Kar. et Kir. is the presence of light-cream or greenish membranous bractlet leaves, head–shaped enveloped corymb in the budding phase. Among phenolic compounds in *S. involucrata* were found out the protocatechic acid, chlorogenic acid, syringin, scopoletin, rutin, luteolin 7-0-glucosid, cynarin, apigenin 7-0-glucosid, luteolin, arctiin, apigenin, hispidulin. The polysaccharide composition of *Saussurea involucrata* Kar. et Kir. extract consists of glucose, arabinose, rhamnose, galactose. The extract includes the following microelements: calcium, copper, iron, kalium, manganese, lead, rubidium, selenium, zinc. Researches on definition of amino-acid composition of *Saussurea involucrata* Kar. et Kir. substance were carried out, and thus 13 amino acids were identified: aspargin, α-alanin, β-alanin, glycine, histamine, lecithin, cytisine, lysine, methionine, phenyl alanine, serotonin, tryptophan, tyrosine. 15 Sesquiterpene lactones were isolated from aerial part of *Saussurea involucrata* Kar. et Kir. and identified.

Saussurea DC genus belongs to *Asteraceae* family, which unites more than 400 species. The greatest number of species is noted in the Himalayas, the Central and East Asia, therefore Saussurea DC genus is among characteristic East Asian genera. The distribution area of *Saussurea* DC taxons is in the Asian continent, including Tien Shan (Central Asia), the Eastern Siberia, Xinjiang (East China) [1].

Today scientists are interested in the wide, all-round using plants of *Saussurea* DC genus in national medicine. Plants of *Saussurea* DC genus wide use for the people of the Far East, Siberia, Tibet, Mongolia, Buryatiya, it is caused, first of all, by a wide spectrum of their biological activity. For instance, in the Chinese national medicine 12 species of *Saussurea (S. involucrata, S. medusa, S. tridactyla, S. laniceps, S. gossypiphora* etc.) are used for treatment of gastroenteric, gynecologic and other diseases. One of such species belongs to *Saussurea involucrata* Kar. et Kir., which polyphenolic compounds possess high antioxidant activity [2].

Saussurea involucrata Kar. et Kir. has some names: *Saussurea laniceps and Saussurea gnaphalodes* (Royle) Sch. Bip. It grows on rocks – stony slopes and grits of ancient seas at height of 3000-4500 m above sea level. The basic area of distribution is the Eastern Siberia, high mountains of Mongolia, China and Tibet. Foliose perennial is nearby 50 cm. Inflorescence is dense corymbose capitate. Membranous leaves are flat, collected in crown under inflorescence and exceed it. Stem leaves are denticulated, average vein to 4 mm. Involucre and stalk under basket are naked, external leaflets hairy. Phyllary is 2-4 mm width. Thalamus is celled papillary with rare, thin or short films. The stalk basis is filaceous towlike.

Plants of *Saussurea* DC were collected in Almaty regions of Republic of Kazakhstan and Uighur-Xinjiang district of China. For carrying out of the structural analysis are fixed the elevated and underground vegetative organs of investigated species of plants. Fixing made to 70 % spirit by the Strasbourg -Flemminga method (spirit: glycerin:water, 1:1:1).

The anatomic preparations was prepared by hand and microtome with freezing device TOC-2, cuts were entered in glycerin and balm according to standard techniques of Prozina M.I. (1960), Permyakov A.I. (1988), Barykina R.P. (2001, 2004). Thickness of anatomic cuts is 10-15 microns. It is prepared more than 500 temporary preparations. Microphotos are made on microscope MBI-6 (increase x100, x400).

Research by the optical microscopy method was made to determine the botanical belonging plant from which the investigated object is

received. Thus it is used the optical microscopes. Light at observation is artificial, reflected. Increase is from 18 to 40 units. In such conditions the anatomic signs of plants usually accurately come to light.



Fig. 1. Appearance (1) and flower basket (2) photo *Saussurea involucrata* Kar. et Kir.



Fig. 2. Saussurea involucrata Kar. et Kir.

On fragment of leaf structure are good showed all tissues of lamina (fig. 3-6).

Lamina is outside covered with epidermis. Cells of epidermis are hard-closed, without intercells.

Leaf on a cross-section cut has isolateral structure with undifferential mesophyll. Cells of epidermis on cut have the roundish form, thick-walled.

Under epidermis in the field of the main vein is located collenchyma. The conducting bundle is collateral, closed type, from both parties is surrounded with bands of mechanical tissue of sclerenchyma.

Leaf dorsiventral, with 2 in line densely closed and good developed palisade tissue located on top and adaxial party. Spongy mesophyll consists of roundish cells with intercells.

In mesophil can be met druses of calcium oxalate. Vascular filaceous bunches penetrate mesophyll of leaf. These are closed collateral bunches.

Cells of top and bottom epidermis are covered small blotchy pellicle. In an inside layer of three-layer epidermis can be met very large cells of lithocysts.

The external wall of such cell develops inside cavity, outgrowthin form of pin, coming to an end with saccular expansion, lime carbonate deposits by hillocks on the surface.

Hairs are two types: 1) colourless, monocelled, converter-shaped forms; 2) colourless, monocelled, simple short hairs with blown up basis and pointed top.

In both types of a hair contain cystoliths. Covering hairs of top and bottom epidermis remain in crushed and suffered to thermal influence of plant parts, their presence is a steady sign of plant.

Subepidermal angular collenchyma is 3 in line under vein, 4 in line under it.

Figure 4 shows epidermis of bracts with multicellular glandular hairs. A characteristic sign for *Saussurea involucrata* Kar. et Kir., is presence light-cream or greenish webby bractlet leaves, loaf-shaped enveloping corymb in budding phase.

Root neck filaceous towlike, leaves denticulated, involucre naked, external leaflets hairy furrowed.

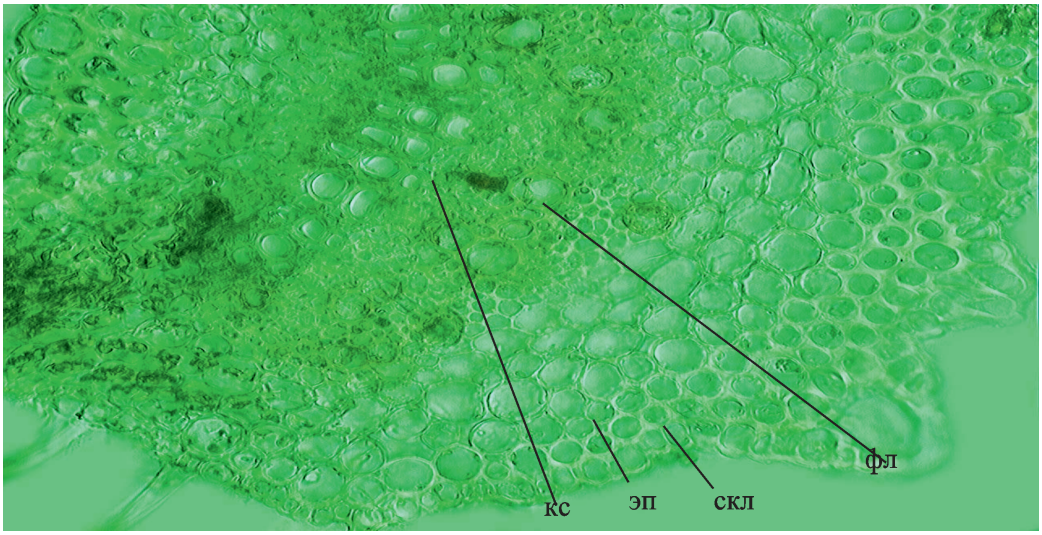


Fig. 3. The Anatomic structure of leaf

As a result morphologically anatomic studying was determined that a characteristic sign for Saussurea involucrata Kar. et Kir., is presence light-cream or greenish webby bractlet leaves, loaf-shaped enveloping corymb in budding phase.

The chemical studying of objects carried out by the modern methods and phytochemical analysis. For division of difficult mixes of substances and isolation of individual compounds (sesquiterpene lactones, phenol acids, flavonoids, coumarins), applied methods of selective liquid extraction, superliquid chromatography, absorption column chromatography on silicagel, paper chromatography and thin layer.

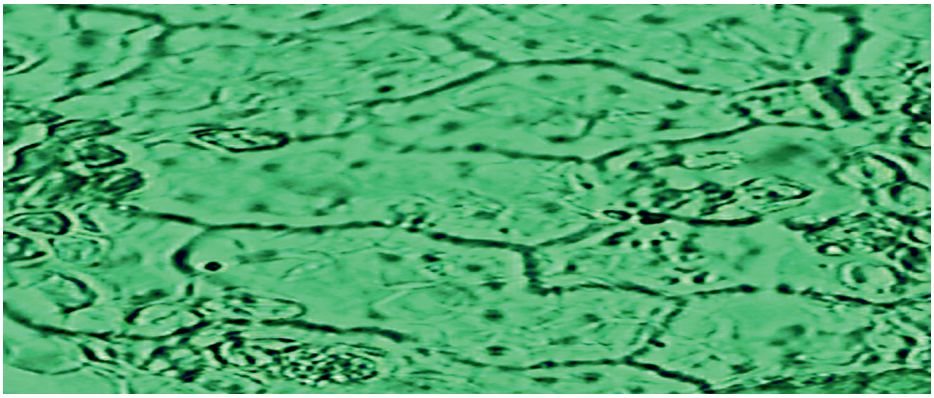


Fig. 4. Cells of top epidermis of leaf

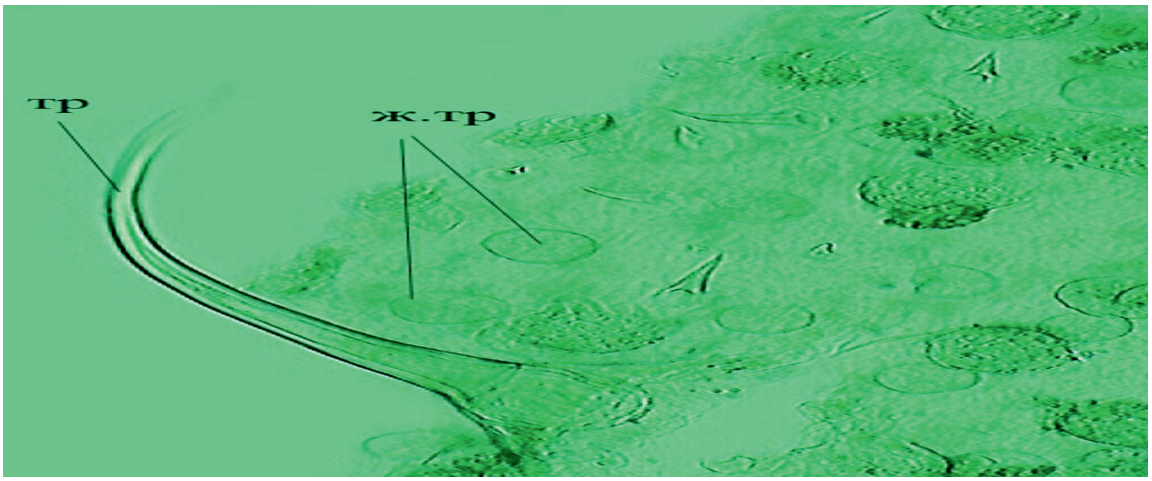


Fig. 5. Forms of glandular hairs

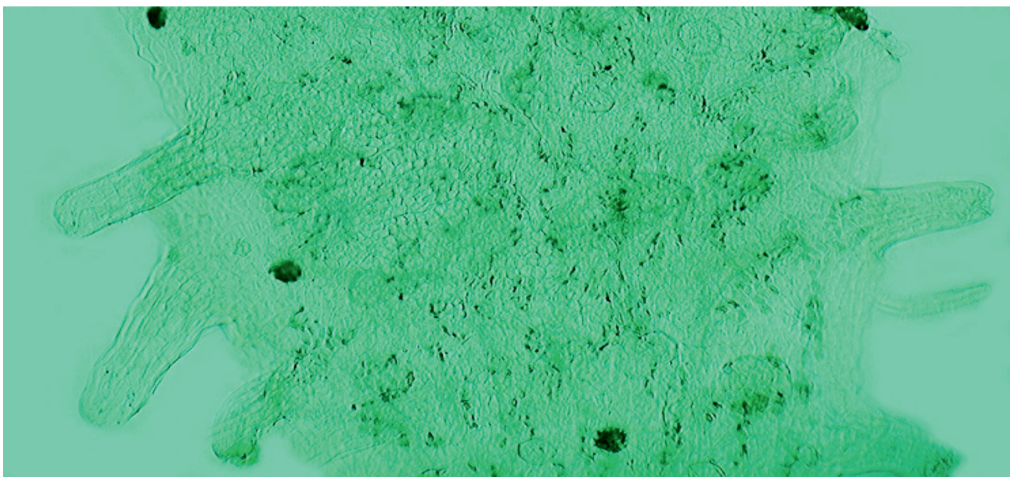


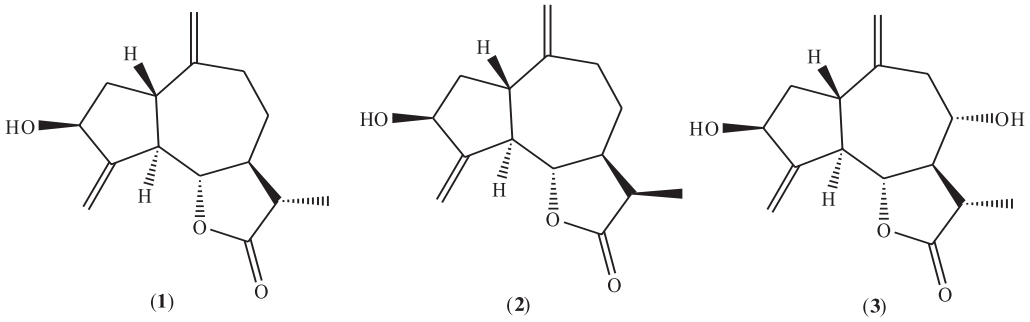
Fig. 6. Epidermis of bracts with multicellular glandular hairs

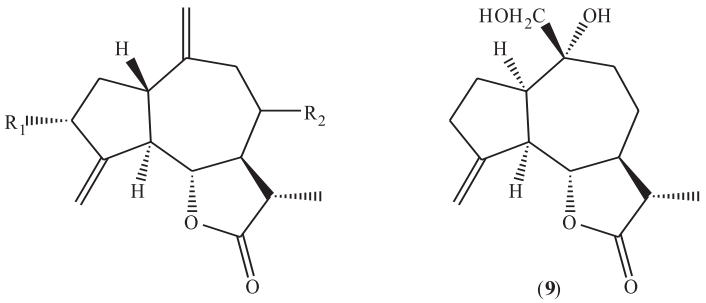
IR-spectra were made on spectrometer UR-75 (Germany); electronic spectra of compounds in UV- and visible fields were made on spectophotometer HeliosBeta (Great Britain), on self-recording spectrophotometer «Specord UV-VIS» (Germany); high performance liquid chromatography (HPLC) made on liquid chromatograph «Agilent»; mass spectra of high resolution (EU, 70 eV) received on device «Finnigan the FLOOR-MAT 8200» (USA); NMR spectra on spectrometer «Bruker DRX-500» (Germany).

Liquid extracts were received by repercolation method (by Chulkov), and after ethanol removal under vacuum; received methods of sublimate and convectional drying on the basis of the Karaganda pharmaceutical factory.

From various extracts *S. involucrata* were isolated before 15 sesquiterpene lactones [3]. In work [3] from ethyl acetate extract were isolated and identified 3 new guaiane sesquiterpene lactones (1-3) and 6 known (4-9) [3], and new lactones (1, 2) possess high cytotoxic activity for A549 cells, and (5, 6) high anti-inflammatory activity.

Among phenolic compounds in *S. involucrata* were found out the protocatechic acid, chlorogenic acid, syringin, scopoletin, rutin, luteolin *7-0*-glucosid, cynarin, apigenin *7-0*-glucosid, luteolin, arctiin, apigenin, hispidulin. Content of chlorogenic acid and rutin have been determined for quality assurance in *S. involucrata* in the Chinese Pharmacopoeia which was in limits from 0.131 to 3.050 mg/g and 0.021 to 7.114 mg/g, respectively.





(4) R_1=OH, R_2=OH
(5) R_1=H, R_2=OH
(6) R_1=H, R_2=O-β–Glc
(7) R_1=H, R_2=O-6'-O-acetyl-β–Glc
(8) R_1=O-β–Glc, R_2=H

Content in *S. involucrata* protocatechic acid made 0.077 mg/g (average), rutin - on average 4,558 mg/g, syringin - on average 0,429 mg/g, luteolin 7-0-glucosid and apigenin 7-0-glucosid - 0,021 and 0,012 mg/g respectively, arctiin - 0,816 mg/g on the average, the low content of hispidulin - 0,082 mg/g.

Table 1

Parameters of calibration curve, settlement bottom limit of sensitivity and quantitative definition for 17 standard samples on HPLC

Compound	Regress equation	Regress (r^2)	Settlement bottom limit of sensitivity[a]	Limit of quantitative definition[a]
Protocatechic acid	y = 3.83E + 04x + 879.03	0.9995	0.447	1.490
Catechine	y = 1.60E + 04x - 206.99	0.9995	0.342	1.133
Chlorogenic acid	y = 7.05E + 04x + 1.02E + 04	0.9996	0.185	0.617
Epicatechine	y = 1.83E + 04x + 599.45	0.9995	0.333	1.109
Syringin	y = 4.08E + 04x +1,446.5	0.9996	0.250	0.835
Umbelliferone	y = 3.97E + 04x + 1,262.8	0.9996	0.340	1.133
Scopoletin	y = 4.57E + 04x + 1,874.2	0.9995	0.294	0.981
Rutin	y =2.59E + 04x + 964.11	0.9996	0.338	1.128
Luteolin 7-*0*-glucosid	y =3.77E + 04x + 614.6	0.9996	0.392	1.305
Cynarin	y =8.74E + 04x + 2,882.1	0.9997	0.333	1.109
Apigenin 7-*0*-glucosid	y =5.75E + 04x + 1,787	0.9997	0.339	1.129
Quercetin	y = 1.10E. + 05x +2,400.8	0.9993	0.356	1.186
Luteolin	y =7.40E + 04x + 1,612.3	0.9993	0.356	1.186
Arctiin	y =4.36E + 04x + 1.443.2	0.9995	0.337	1.123
Apigenin	y =2.93E + 04x + 673.59	0.9997	0.610	2.033
Kempferol	y =7.70E + 04x - 2,400.8	0.9987	0.132	0.440
Hispidulin	y =2.49E + 04x - 1,090.5	0.9995	0.269	0.898

The settlement bottom limit of sensitivity and limit of the quantitative content were defined as a signal at noise factor 3:1 and 10:1, respectively, mg/l. Results are presented in figures 7, 8.

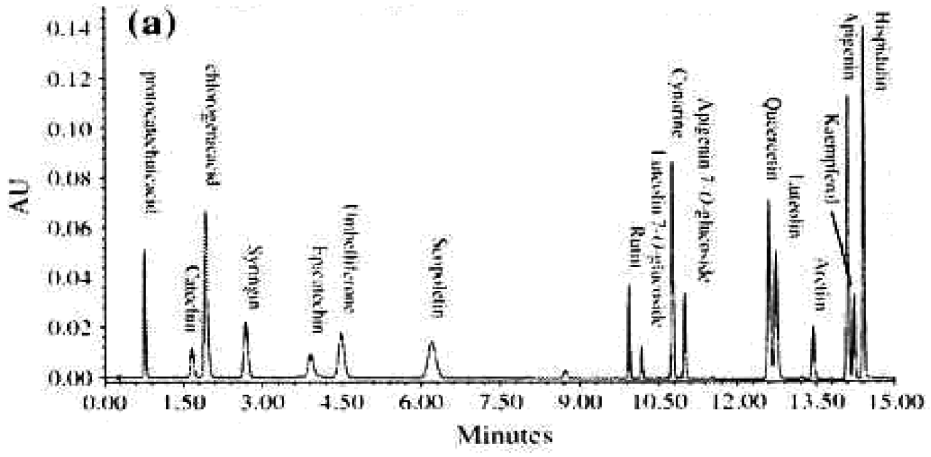


Fig. 7. Chromatogram of standard samples of polyphenolic compounds

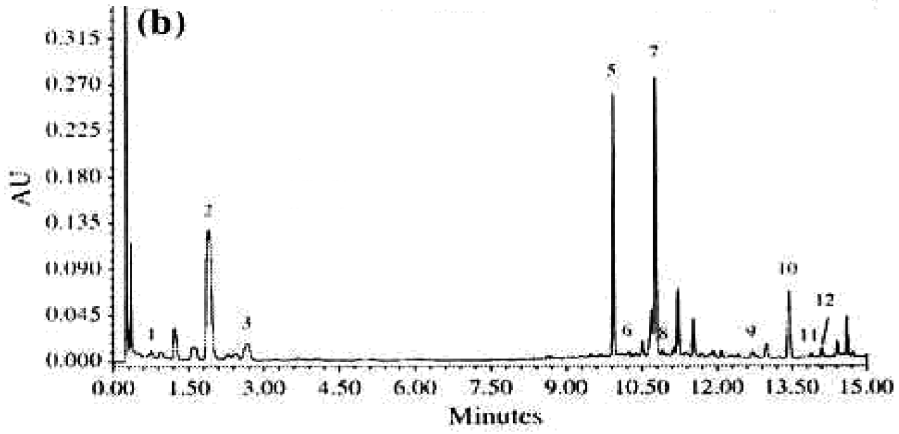


Fig. 8. Chromatogram HPLC of *Saussurea involucrata* Kar. et Kir. extract by definition of polyphenolic compounds

Arctiin was determined in S. involucrate seeds, which capable to reduce levels of malondialdehyde and pro-inflammatory cytokines.

Thus, as a result of morphologically anatomic studying was determined that a characteristic sign for Saussurea involucrata Kar. et Kir., is presence light-cream or greenish webby bractlet leaves, loaf-shaped enveloping corymb in budding phase.

Reference:

1. Flora of Kazakhstan by the edition's N.V. Pavlova, V.IX, "Science". - Alma-Ata, 1966. – 639 p.
2. Jian Qiu, Xiaofeng Xue , Fudong Chen, Chonghui Li. Nuer Bolat. Quality evaluation of snow lotus (Saussurea): quantitative chemical analysis and antioxidant activity assessment // Plant Cell Rep. – 2010. – V. 29. - 1325–1337.
3. Li GH, Liu F, Zhao RC. Studies on pharmacological actions of Saussurea involucrata Kar et Kir ex Maxim. // Acta Pharm Sin. – 1980. – V. 15, № 6. – P. 368–370.
4. Jia ZJ, Li Y, Du M. Studies on the chemical constituents of Saussurea involucrata Kar. et Kin. (I). // Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao. – 1983. - V. 4, № 5. – P. 581–584.
5. Li Y, Jia ZJ. Guaianolides form Saussurea involucrate. // Phytochemistry. – 1989. - V. 28, № 12. – P. 3395–3397.
6. Li Y, Jia ZJ, Zhu ZQ. Components of Saussurea involucrata. (V). // Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao. – 1989. - V. 10, № 9. – P. 909–912.
7. Li Y, Jia ZJ. Guaianolides from Saussurea involucrata. // Phytochemistry. – 1989. - V. 28, № 12. – P. 3395–3397.
8. Wan Xiao, Xian Li, Ning Li, Makabili Bolati, Xinjun Wang, Xiaoguang Jia, Yuqing Zhao. Sesquiterpene lactones from Saussurea involucrata. // Fitoterapia. – 2011. - V. 82. - P. 983–987.

SAUSSUREA INVOLUCRATA KAR. ET. KIR. EX MAXIM ӨСІМДІГІН ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ХИМИЯЛЫҚ ТҰРҒЫДАН ЗЕРТТЕУ

Nurbolat Aidarhan uly [1], Қ.Е. Итжанова[2], А.Н. Жабаева[2], Е.М. Ғабдуллин[2], Xiao-jin Wang[1], Haji Akbar Aisa[1], С.М. Әдекенов[2]

[1] Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry ,Chinese Academy of Sciences, China, Urumqi

[2] «Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ.

Мақалада Қазақстан Республикасының Алматы облыстының және Қытай елінің Уйгур-Синьзян өңірінен жаппай гүлдеу сатысында жиналған оралған шұбаршөп (*Saussurea involucrata* Kar. et Kir.) өсімдігінің фармакогностикалық және химиялық тұрғыдан зерттелу нәтижелері келтірілген. Дәнжарғақтардың қаудан тәрізді оралып тұратын қауыз жару сатысында ашық ақ сары немесе жасылтым жарғақшалы гүл алды жапырақтардың болуы оралған шұбаршөп өсімдігіне тән белгілер. Фенолды қосылыстардың жалпы санының арасында *S. involucrata* өсімдігінен протокатех қышқылы, хлороген қышқылы, сирингин, скополетин, рутин, лютеолин 7-0-глюкозид, цинарин, апигенин 7-0-глюкозид, лютеолин, арктиин, апигенин, хиспидулин анықталды. Оралған шұбаршөп экстрактісінің полисахаридтік құрамы глюкозадан, арабинозадан, рамнозадан, галактозадан тұрады. Экстрактінің құрамында келесі микроэлементтер бар: кальций, мыс, темір, калий, марганец, қорғасын, рубидий, селен, мырыш. Оралған шұбаршөп субстанциясының амин қышқылды құрамын анықтау жөнінен зерттеулер жүргізілді және осы орайда 13 амин қышқылы теңдестірілді: аспаргин, α-аланин, β-аланин, глицин, гистамин, лецитин, цитизин, лизин, метионин, фенилаланин, серотонин, триптофан, тирозин. Оралған шұбаршөп өсімдігінің жер бетіндегі бөлігінен 15 сесквитерпендік лактон бөлініп алынды және теңдестірілді.

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ И ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ *SAUSSUREA INVOLUCRATA* Kar.et. Kir. ex Maxim

Nuer Bolat[1], Х.И. Итжанова[2], А.Н. Жабаева[2], Е.М. Габдуллин[2], Xiao-jin Wang [1], Haji Akbar Aisa[1], С.М. Адекенов[2]

[1] Xinjiang Technical Institute of Physics & Chemistry, Chinese Academy of Sciences, China, Urumqi

[2] АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Республика Казахстан, г. Караганда

В статье представлены результаты фармакогностического и химического изучения соссюреи обвернутой (*Saussurea involucrata* Kar. et Kir.), собранной в фазу массового цветения в Алма-Атинской области и Уйгур-Синьзянском округе Китая. Характерным признаком для соссюреи обвернутой, является наличие светло-кремовых или зеленоватых перепончатых прицветных листьев, кочанообразно обволакивающих щиток в фазе бутонизации. Среди общего количества фенольных соединений в *S. involucrata* обнаружены протокатеховая кислота, хлорогеновая кислота, сирингин, скополетин, рутин, лютеолин 7-0-глюкозид, цинарин, апигенин 7-0-глюкозид, лютеолин, арктиин, апигенин, хиспидулин. Полисахаридный состав экстракта соссюреи обвернутой состоит из глюкозы, арабинозы, рамнозы, галактозы. В составе экстракта имеются следующие микроэлементы: кальций, медь, железо, калий, марганец, свинец, рубидий, селен, цинк. Проведены исследования по определению аминокислотного состава субстанции соссюреи обвернутой и при этом идентифицированы 13 аминокислот: аспаргин, α-аланин, β- аланин, глицин, гистамин, лецитин, цитизин, лизин, метионин, фенилаланин, серотонин, триптофан, тирозин. Из надземной части соссюреи обвернутой выделены и идентифицированы 15 сесквитерпеновых лактонов.



The Xinjiang Technical Institute of Physics & Chemistry of Chinese Academy of Sciences (CAS) was founded in 2002 on the basis of the former Xinjiang Institute of Physics and the former Xinjiang Institute of Chemistry of the Chinese Academy of Sciences, both of which were founded in 1961. On May 10, 2002, XJIPC ranked into the Knowledge Innovation Project of CAS.

Taking physics, chemistry, engineering technology and computer information technology as its academic basis, the Institute is mainly engaged in the technological innovation and development. Its general goal is, in accordance to the development of national frontier science and technology and Xinjiang's strategic needs, to carry out applied basic research, applied research, and early stage work of commercialization. It stresses the strategic, key and integrated features of technological innovation, enhances its interaction with industries, localities and enterprises, so as to make substantial contributions to the economic construction and the social development of Xinjiang and nation based on the innovated high-tech achievements, patents, exclusive advanced technology and products.

XJIPC's targets and missions are as follows:

• To supply important key techniques for the transformation of Xinjiang from a big resource supplier to a deep processing base of characteristic manufacture;

• To be the pioneer nationally in the areas of new functional materials and plant resources chemistry;

• To be the incubator of high-tech industries in Xinjiang;

• The training centre of high-tech experts in Xinjiang;

• To be the bridgehead and the base of CAS in innovation technique developing and application both in Xinjiang and the middle west of Asia during Western Development.

On the basis of the regional economy, social development strategy and market demand in Xinjiang XJIPC has established 3 key subjects including materials science and technology, plant resources chemistry, and multilingual information technology. The key research areas include materials science and applied technology, chemical engineering system of plant resources conversion and multilingual information technology. The Institute is divided into a number of key laboratories, research centers and groups. Meanwhile, XJIPC has also carried out researches in the areas of radiation physics and special sensors and established 3 key laboratories in resources chemistry, material physics & chemistry and compute science & technology along with 3 supporting systems: center for analysis and measurement, radiation technology and network technology center.

Xinjiang Plant Resources Laboratory is the key laboratory of Xinjiang Uygur Autonomous Region and Xinjiang Fine Chemical Engineering Research Center is co-founded with Urumqi Economic and Technological Development Zone (National Level High-Tech Industrial Districts).

There are 266 professional staffs including 199 researchers and technicians, 116 assigned to innovative stations, 18 full professors and 70 associate professors and senior engineers in XJIPC. The Institute has the right to confer Ph. D. in the fields of organic chemistry, Microelectronics & Solid Electronics and master's degrees in Computer Application Technique, Organic chemistry, Material Physics & Chemistry and Microelectronics & Solid Electronics, and has set up Xinjiang Fine Chemical Engineering Centre for post-doctoral researchers. The total enrollment of graduate students is over 142.

Furthermore, 9 foreign honorary experts and guest professors and 4 scholars funded by the "Hundred of Talents" project of CAS are employed for working.

XJIPC has undertaken 153 projects including "863" Project, "973" Project, National Nature Science Foundation of China, Technology Support Projects, projects from CAS, local projects and so on, of which 76 projects have been accomplished. Due to the splendid work, XJIPC has won 2 first-prize and 2 second-prize of Xinjiang science and technology progress. Three Xinjiang Youth Technology Prizes are also awarded and seven research productions have passed the technological appraisal. About 117 nation-level patents have been applied for (including 112 invention patents) and 96 patents have been granted, of which 74 patents have been implemented along with that 23 of 91 invention patents have also been enforced. The rates of enforcement are 77.08% and 25.27%, separately. About 417 research papers have been published, 142 papers have been communicated in academic conferences, of which 25 papers in internationally academic conferences and 10 enterprise standards have been drawn up, 2 software registered and 2 monographs published.

According to its goal, XJIPC will carry out international communication and cooperation with regional characteristics. In the near future, it will strengthen international communication and cooperation with institutes and universities in Central Asia.

The Physics Society, Chemistry Society, Automation Society, Physiological Science Society and Nuclear Society in Xinjiang are affiliated to the Institute.

http://english.xjipc.cas.cn

УДК 547.94

АЛКАЛОИД ЦИТИЗИН – СИНТОН В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

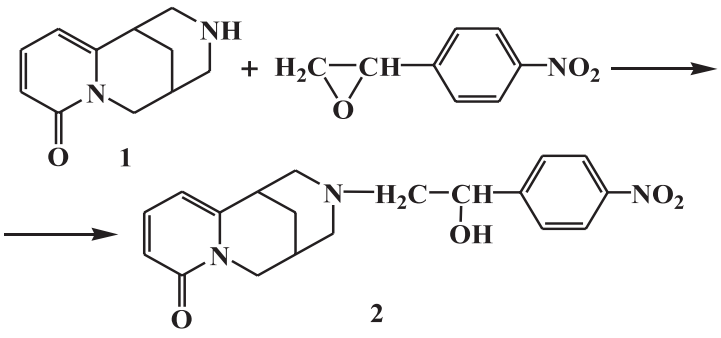
О.А. Нуркенов, С.Д. Фазылов, И.В. Кулаков
e-mail: nurkenov_oral@mail.ru
ТОО «Институт органического синтеза и углехимии РК»,
Республика Казахстан, г. Караганда

Одним из самых перспективных и интенсивно развивающихся в последние десятилетия направлений современной химической науки в создании новых биологически активных соединений является синтез и химическая трансформация метаболитов растительного происхождения. Синтетические трансформации природных соединений с середины минувшего века прочно вошли в число ведущих направлений медицинской химии. Изменяя структуру природных соединений, синтезированных самой природой, человек создает новые, порой уникальные химические соединения, которые во многих аспектах оказываются в десятки раз более эффективными и менее токсичными биологически активными соединениями, чем исходные субстраты.

Особое место среди многочисленных органических соединений в природе занимают растительные основания – алкалоиды хинолизидинового и пиридинового ряда, строение молекул которых способствует введению в их структуру различных функциональных групп. Эти алкалоиды привлекают к себе внимание, прежде всего физиологической активностью, многие из них оказались ценными лекарственными препаратами, что и послужило стимулом для всестороннего их изучения, синтеза новых производных, а также поиска конструирования более сложных структур и изучения зависимости «структура-активность. Следует отметить, что многие синтетические производные алкалоидов также оказались важными лекарственными препаратами, что служит естественной причиной повышенного интереса к ним.

Алкалоид цитизин 1 уже на протяжении многих десятилетий является одним из самых перспективных синтонов в плане возможной модификации и создания на его основе новых биологически активных веществ. Следует отметить, что среди различных производных цитизина постоянно обнаруживаются соединения с другими, не характерными для него самого видами биологической активности (спазмолитической, антиаритмической, гепатопротекторной, анальгетической, холинэргической, инсектицидной, антиоксидантной и др.), что привлекает внимание многих исследователей и побуждает к синтезу и изучению его новых производных.

Сочетание различных фармакофорных фрагментов в одной молекуле интересно в плане изучения их взаимного влияния на биологическую активность и, в этой связи, интересным соединением мог быть нитрофенилсодержащий аминоспирт на основе алкалоида цитизина. Так, в [1, 2] рассматривается синтез и строение 1-*п*-нитрофенил-2-цитизинилэтанола 2, который был получен взаимодействием цитизина с *п*-нитрофенилоксираном.



Из данных строения соединения 2 следует, что взаимодействие алкалоида с п-нитрофенилоксираном начинается у наименее пространственно-затрудненного центра, т.е. нуклеофильное раскрытие оксиранового цикла происходит путем разрыва связи с

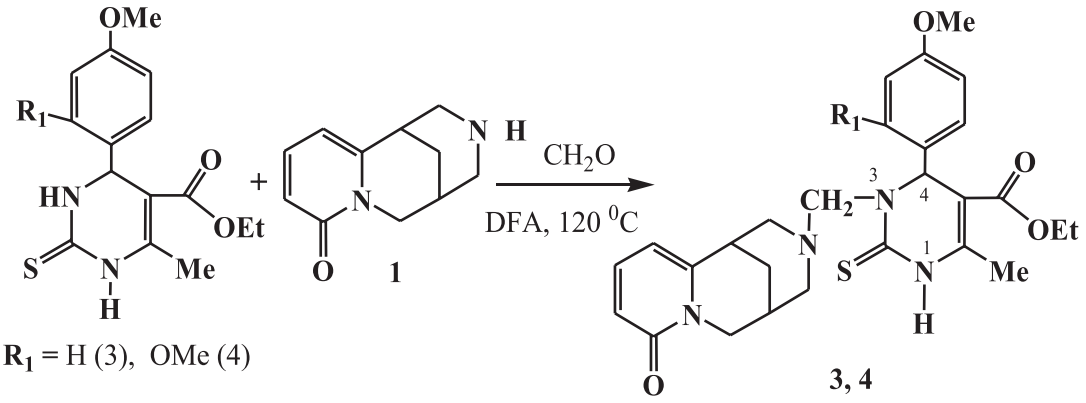
менее замещенным атомом углерода, так как это положение наиболее доступно для нуклеофильной атаки. Кроме того, в реакционной среде необходимо присутствие протонодонорных компонентов, оказывающих каталитическое влияние на протекание процесса, так как реакция идет через образование оксониевого производного, который является более реакционноспособным, чем сама окись, вследствие чего он легко разрывается с последующим присоединением реагента. Наибольший выход целевого продукта наблюдается в спиртовой среде. По-видимому, в данном случае для п-нитрофенилоксирана реализуется механизм общего кислотного катализа [3].

Проведенные фармакологические исследования 1-*n*-нитрофенил-2-цитизинилэтанола 2 и его гидрохлорида показали, что соединение 2 при концентрации 2·10-4 моль/л проявляет на радиопротекторную активность, которая составила 53% относительно цистамина [1].

В последнее время в научной литературе значительно увеличивается число публикаций по химии 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2-онов и 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2-тионов, что связано не только с их препаративной доступностью, но и с проявлением ими широкого спектра фармакологической активности – анальгетической, антибактериальной, антигипертензивной и др. [4-6]. С целью получения новых N-гетероциклических производ-ных цитизина 3, 4 в качестве исходных синтонов в работе [7] были выбраны производные 3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-тиона, получаемые трехкомпонентной конденсацией по реакции Биджинелли.

Поскольку исходные 3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-тионы имеют два реакционных центра с нуклеофильными атомами N (в кольце) и атом S, обладающей определенной нуклеофильностью и участвующей в возможной тион-тиольной таутомерии, представлял интерес изучить возможность участия указанных тионов в синтезе Манниха, а также возможности получения на их основе моно- или бисоснований Манниха, включающих фармакологически важные алкалоиды.

С этой целью впервые было осуществлено аминометилирование по Манниху



R_1 = H (3), OMe (4)

3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-тионов 40%-ным водным раствором формальдегида и алкалоида цитизина.

Реакцию проводили при кипячении исходных реагентов в растворе ДМФА при температуре 120^{0}C в течении 15-20 часов с избытком формалина и с разным соотношением тиона к взятому цитизину (1:1; 1:1,5; 1:2). При этом методом ТСХ-анализа в каждом случае было замечено образование одного продукта реакции, приемлемые выходы которого при выделении его из реакционной среды были максимальны при соотношении тион – цитизин (1:1,5; 1:2).

В процессе реакции предполагалось образование как N- так и S-аминометильных производных оснований Манниха, кроме того, не исключалось и образование возможных бисоснований Манниха с аминометильной группой, связанной с атомами N(1)-, N(3)- либо N-, S- дигидропиримидинового кольца. Возможно было также, что 3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-тион не вступит в реакцию аминометилирования, а произойдет простая сшивка двух молекул цитизина с образованием дицитизинометана. Анализ масс-спектра соединения 3 показал наличие молекулярного иона с небольшой интенсивностью: [M$^+$] 508 (2%), соответствующей молекулярной массе предполагае-

мой структуры 3, а также осколки распада молекулы 306 (22), 277 (32), 233 (39), 203 (76), 58 (100), 42 (59), среди которых осколок с m/z 203 (76%) соответствует фрагменту N-CH_2^+ цитизинового каркаса.

ЯМР ^{1}H-спектроскопическое исследование выделенных продуктов реакции также показало наличие протонов исходного 3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-тиона и алкалоида цитизин. Кроме того, анализ спектра ЯМР ^{1}H соединения 3 показал наличие характерного синглета протона C(4)-H пиримидинового кольца при 5,00 м.д., свидетельствующее об отсутствии взаимодействия с соседним N(3)-H протоном, при наличии которого, например, в исходных 3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-тионах, происходит расщепление сигнала протона C(4)-H на дублет. Свободный протон N(1)-H выписывается синглетом при 10,35 м.д. При этом аминометиленовые протоны фрагмента >NCH_2N< являются неэквивалентными и проявляются двумя характерными дублетами в разной области спектра при 5,33 м.д. и 3,27 м.д. с разницей 2,06 м.д и КССВ J = 11,7 Гц. Данное соотношение аминометиленовых протонов было также подтверждено снятым двумерным спектром NOESY, который подтвердил отклики взаимодействующих неравноценных аминометиленовых протонов, а также отклик N(1)-H протона с соседней метильной C(6)-CH_3 группой. Следовательно, судя по данным спектров ЯМР ^{1}H и NOESY, происходит образование именно N(3)-аминометилирование исходных 3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-тионов.

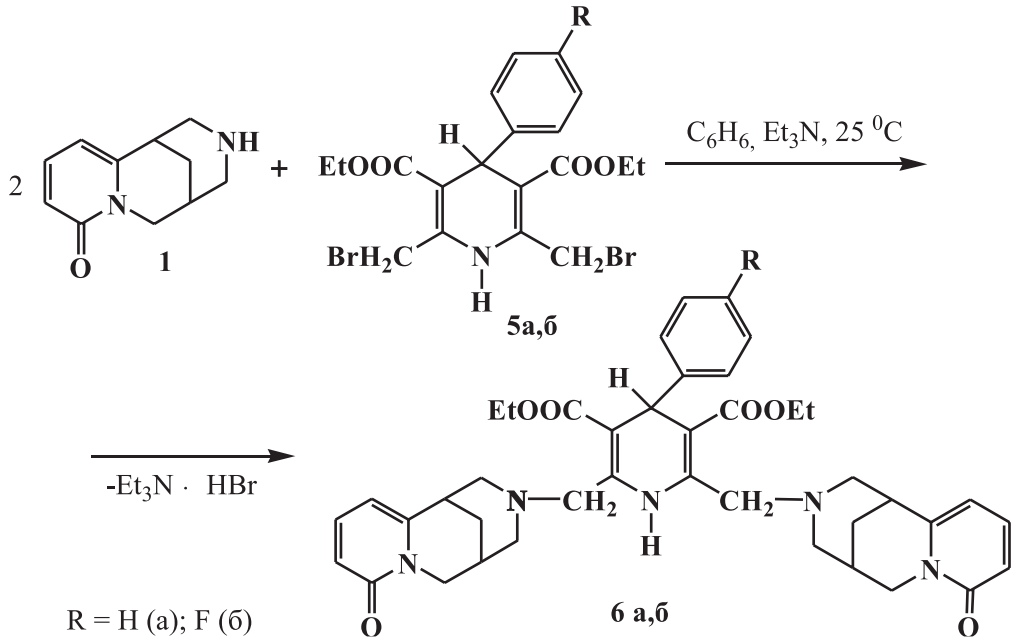
В последнее время в медицинской практике широко начали использовать новый класс гетероциклических соединений с базовой 1,4-дигидропиридиновой основой, обладающих высокой антигипертензивной и ноотропной активностью [8]. Важное значение в 1980-1990-х годах приобрели получаемые конденсацией по Ганчу производные 1,4-дигидропиридинов, как первые представители высокоэффективных вазодилататоров и антигипертензивных средств – блокаторов кальциевых каналов (никардипин, нифедипин, фелодипин и др.) [8, 9].

К настоящему времени синтезировано огромное число симметричных и не симметричных производных 1,4-дигидропиридинов с различными функциональными заместителями при его остове, разработано множество способов их получения, включая микроволновой, дальнейших превращений и ароматизации. Среди производных 1,4-дигидропиридинов обнаружены также соединения с не менее ценными фармакологическими свойствами (антибактериальные, противовирусные, антидиабетические, гепатопротекторные, противоязвенные и др.) [10-13], что делает дальнейшие поиски в ряду 1,4-дигидропиридинов весьма актуальными.

Однако, не смотря на огромное число синтезированных производных 1,4-дигидропиридинов, соединения, сочетающие в своей структуре 1,4-дигидропиридиновый цикл и некоторые физиологически активные алкалоиды, в литературе не описаны. В связи с этим представлял интерес синтезировать неизвестные ранее 1,4-дигидропиридиновые производные на основе некоторых алкалоидов, в частности, цитизина.

Используемый для синтеза симметричных 1,4-дигидропиридинов метод Ганча обладает широкой вариацией используемых, практически доступных алифатических, ароматических или гетероциклических альдегидов, разнообразных производных ацетоуксусного эфира и аммиака (или первичных аминов), что делает его весьма перспективным для дальнейшего поиска новых биологически активных соединений и их химической модификации. В работе [14] описан весьма перспективный метод получения 2,6-бис(бромметил)-1,4-дигидропиридинов, которые явились хорошими синтонами для дальнейших нуклеофильных замещений. В качестве исходных синтонов для синтеза новых алкалоидсодержащих производных 1,4-дигидропиридинов были выбраны диэтил 2,6-бис(бромметил)-4-арил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилаты 5a,b, синтезированные по методике [14].

Далее полученные 2,6-бис(бромметил)-1,4-дигидропиридиновые производные 6a,b использовали для нуклеофильного замещения двойным количеством алкалоида цитизина. Алкилирование проводили в мягких условиях при комнатной температуре в растворе абсолютного бензола в присутствии тройного избытка триэтиламина, который необходим



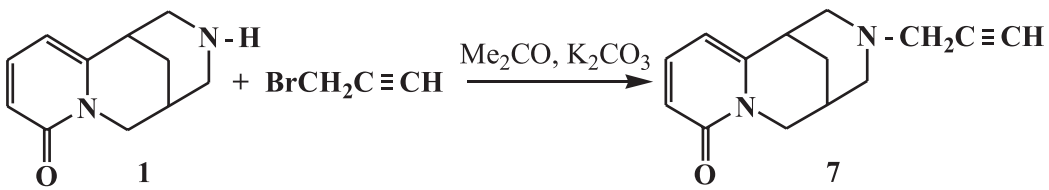
не только для связывания выделяющегося бромоводорода, но и предотвращения возможного солеобразования исходного алкалоида [15].

Продукты реакции 6а,б выделяли после колоночной хроматографической очистки над силикагелем и оксидом алюминия (1:1) с последующей перекристаллизацией.

В ИК-спектре соединения 6а были обнаружены полосы поглощения карбоксильных групп (1685 $см^{-1}$), амидный карбонил цитизинового каркаса (1654 $см^{-1}$), N-H (3334 $см^{-1}$). Масс-спектрометрический анализ из-за специфики прибора и высокой молекулярной массы соединения 6а не выявил пик молекулярного иона, а только продукты распада молекулы.

Более информативным, не смотря на сложность, оказался ЯМР ^1H - спектр соединения 6а, который показал не только синглеты N-H протона и C_4-H протона 1,4-дигидропиридинового цикла, но и наличие двойных сигналов триплета и квартета практически эквивалентных этокси-групп. Метиленовые протоны -CH_2N‹ в 2,6-положении 1,4-дигидропиридинового кольца оказываются неэквивалентными и проявляются в разных областях спектра уширенным дублетом при 2,94 м.д. и дублет дублетом при 3,92 м.д. Следует также отметить весьма интересный факт, что протоны цитизиновых каркасов выписываются не удвоенными, а дублирующими сигналами со смещением на расстояние 0,05-0,14 м.д., свидетельствующие об их неэквивалентности в молекуле 6а, связанных, вероятно, с их различной пространственной ориентацией относительно 1,4-дигидропиридинового кольца и экранирующим влиянием соседних групп.

Из литературных данных [16] известно, что соединения с тройной углерод-углеродной связью более фармакологически активны, чем их насыщенные аналоги и введение данного фрагмента в структуру алкалоида может привести к получению синтонов и созданию новых высокоэффективных биологически активных веществ. С целью расширения арсенала новых ненасыщенных производных алкалоида цитизина, как перспективных физиологически активных соединений в [17] осуществлен синтез и исследованы некоторые превращения

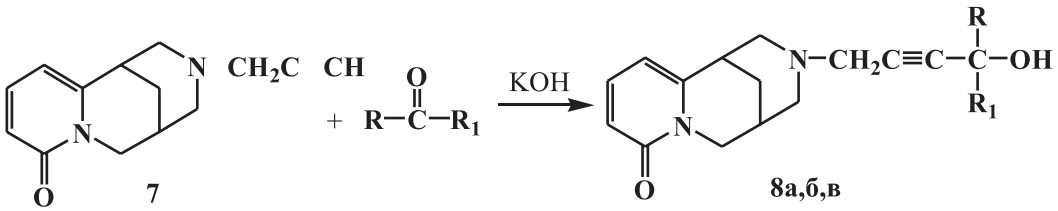


N-цитизинилпропина 7. Синтез соединения 7 осуществляли взаимодействием вышеуказанного алкалоида с пропаргилбромидом в присутствии поташа в среде безводного ацетона.

3-(N-цитизинил)пропин 7 представляет собой белое кристаллическое вещество, растворимое во многих органических растворителях. В его ИК-спектре в области 2110 $см^{-1}$ име-

ется полоса поглощения, характерная для тройной углерод-углеродной связи (C≡C), а в 1660 $см^{-1}$ – полоса, отвечающая лактамной группе.

Для изыскания новых биоактивных соединений и изучения зависимости активности веществ от их химического строения авторами работы [18] синтезирован ряд новых аминоацетиленовых спиртов в условиях реакции Фаворского, где в качестве ацетиленового соединения использовался цитизинилпропин 7. Взаимодействие соединения 7 с различными кетонами проводили в среде различных растворителей в присутствии порошкообразного гидроксида калия:

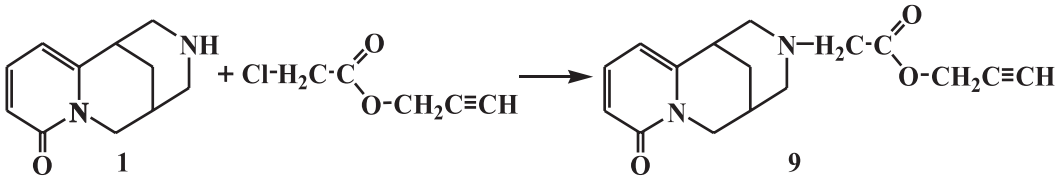


R = R_1 = CH_3 **(а); R** = CH_3 **R_1** = C_2H_5 **(б); R R_1** = $(CH_2)_5$ **(в)**

Установлено, что выходы продуктов 8а-в в бензоле существенно меньше, чем в диоксане, эфире и тетрагидрофуране. По-видимому, это связано с тем, что в полярных апротонных растворителях не только увеличивается растворимость ацетилена, но и возрастает степень диссоциации щелочи.

Результаты экспериментальных данных показали, что среди изученных кетонов в алкинольном синтезе Фаворского наиболее активным оказался циклогексанон. Изучено влияние каталитических количеств 18-краун-6 на выходы целевых продуктов 8а-в. Установлено, что использование краун-эфира в реакции Фаворского способствует повышению выхода продуктов реакции на 10-15%.

Значительный интерес среди ацетиленовых соединений занимают ацетиленовые аминоэфиры, представляющие собой весьма интересный класс соединений с точки зрения химических и фармакологических свойств. Введение в структуру природных биоактивных соединений ацетиленового фрагмента и карбонильной группы, имеющих легко поляризуемую систему π-электронов, увеличивает число центров рецепторного связывания и, следовательно, потенциально способствует проявлению физиологической активности. Синтез ацетиленового аминоэфира 9 осуществлялся взаимодействием алкалоида цитизина



с пропаргиловым эфиром хлоруксусной кислоты [19]. В результате реакции с хорошим выходом был получен пропаргиловый эфир N-цитизинилуксусной кислоты 9.

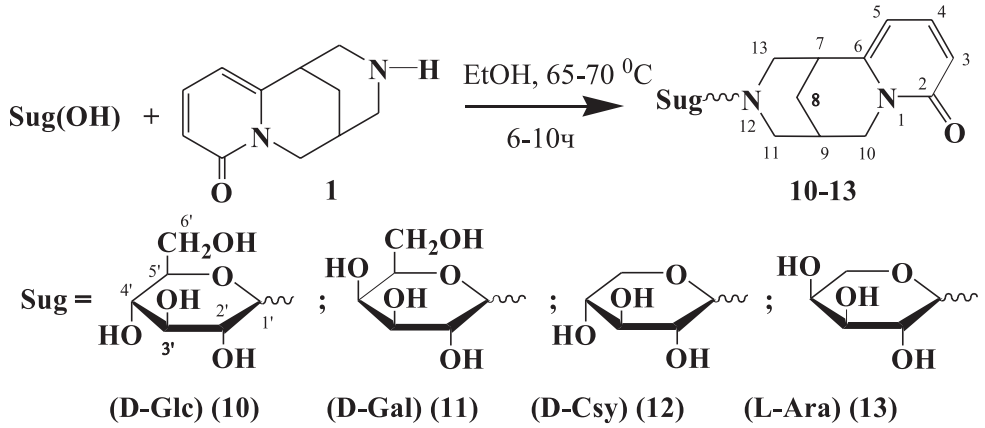
Среди многочисленных веществ, составляющих окружающий нас мир, углеводы и их производные занимают исключительное место и уже давно приобрели огромное значение в технике и повседневной жизни человека. Углеводы в виде разнообразных производных входят в состав клеток любого живого организма, выполняя здесь роль конструкционного материала, поставщика энергии, субстратов и регуляторов специфических и биохимических процессов [20]. Всестороннее изучение углеводов имеет огромное значение и для развития многих научных дисциплин, как органическая и биоорганическая химия, медицина и т.д.

Известно, что N-гликозилирование многих аминосоединений, в том числе и природных физиологически активных, рассматривается как новый подход к созданию перспективных и эффективных лекарственных средств целенаправленного действия за счет активного транспорта углеводных фрагментов [21, 22]. Введение в структуру ФАВ веществ углеводных фрагментов, не только повышает их водорастворимость, но и существенно снижает токсичность, что позволяет рекомендовать метод гликозилирования физиологически активного соединения по гликозидному

центру сахаров как один из возможных путей получения малотоксичных лекарственных средств [23].

Исходя из вышесказанного в качестве исходных объектов исследования были выбраны самые распространенные в природе и наиболее доступные моносахариды – D-глюкоза, D-галактоза, d-ксилоза, l-арабиноза и алкалоид цитизин.

Синтез N-гликозиламинов осуществляли на известном классическом методе, предложенным Сорокиным В. в работе [24] – на прямой конденсации аминов с моносахаридом в спиртовом растворе, иногда в присутствии каталитических количеств слабых кислот. Так, при конденсации D-глюкозы, D-галактозы, D-ксилозы и L-арабинозы с алкалоидом ци-



тизин в незначительном количестве этилового спирта получены и описаны соответствующие 1-гликопиранозиламины 10-13 [25]:

Конденсация, и главное, последующее выделение целевых продуктов значительно улучшаются при использовании абсолютного этанола, поскольку синтезированные гликозиды хорошо растворяются в воде, и даже незначительные ее количества затрудняют кристаллизацию продуктов.

Конформацию цитизинового агликона при гликозидном атоме С-1 однозначно можно установить по положению аномерного протона в спектре ЯМР ^{1}H. Известно [21], что для а-аномера в спектре ЯМР ^{1}H характерно положение в более слабом поле около 4,5- 5,5 м.д. и с небольшой КССВ (2,5-5,0 Гц). У β-аномеров транс-аксиально расположенный протон выписывается в более сильном поле с КССВ около 6,0–10,0 Гц.

Анализ ЯМР ^{1}H - спектров синтезированных N-гликозилцитизинов показал, что, несмотря, на объемный цитизиновый каркас и устойчивость β-аномеров, в растворе DMSO, гликозиды 10-13 находятся в виде смеси α- и β-аномеров в соот-ношении 1:1, на что указывают соответствующие интегральные интенсивности и специфическое расположение дублетов аномерного протона, например, для соединения 10 в области 4,08 м.д. для H1-β с КССВ J = 8,8 Гц и 4,25м.д. для H1-α с КССВ J = 4,5 Гц.

С целью определения абсолютной пространственной конфигурации синтезированных *N*-цитизинилгликозидов были проведены попытки вырастить необходимые для снятия рентгеноструктурного анализа кристаллы. Установлено, что из всех синтезированных *N*-цитизинилгликозидов более пригодные для исследования кристаллы были получены для соединения N-(β-D-галактопиранозил)цитизина 11 при многократной перекристаллизации из смеси этанол–2-пропанол (1:1) и последующем естественном испарении. При этом были выделены прозрачные, с синим отливом, игольчатые кристаллы.

Далее было проведено рентгеноструктурное исследование молекулы 11 [26]. Общий вид молекулы 11 приведен на рис. 1.

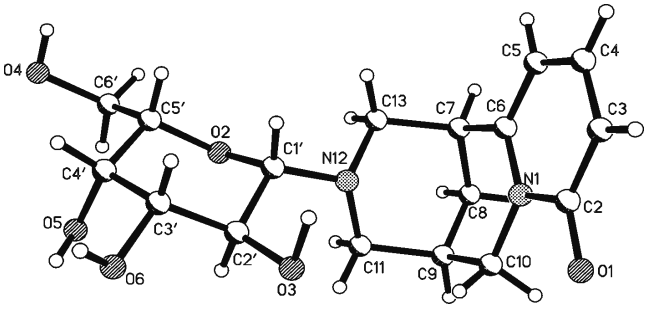


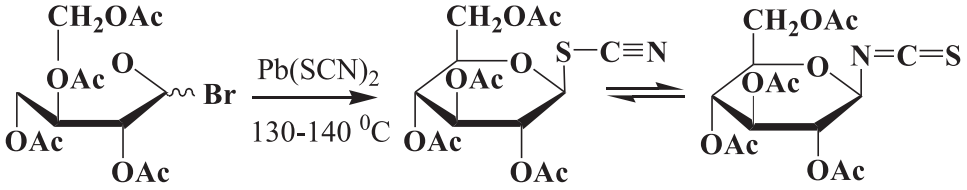
Рис. 1. Пространственное строение молекулы N-(β-D-галактопиранозил)цитизина 11

Установлено, что длины связей и валентные углы (CCDC 692503) в структуре 11 близки к стандартным величинам [27].

Проведенные биологические испытания показали, что синтезированные *N*-цитизино-*β*-*D*-глюкопиранозиламин 10 и N-цитизино-*β*-*L*-арабинопиранозиламин 13 проявляют слабую цитотоксическую активность в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach) и более чем в 2 раза меньшую цитотоксичность для образца сравнения - алкалоида цитизина, который проявляет умеренную цитотоксическую активность. Полученные данные цитотоксической активности позволяют рекомендовать синтезированные гликозиды цитизина для широкого применения в медицинской практике в качестве антитабачных препаратов, поскольку замена алкалоида цитизина, входящего в состав уже используемых антисмокинговых препаратов («Табекс», «Лобесил») на гликозиды цитизина, позволит не только снизить токсичность препарата, но и значительно повысит пролонгированность действия за счет постепенного гидролиза гликозида.

Известно, что многие гликозилтиомочевины, являющиеся исходными синтонами для синтеза многих нуклеозидов, получают по реакции Фишера, взаимодействием соответствующих аминосоединений с гликозилизотиоцианатом [28].

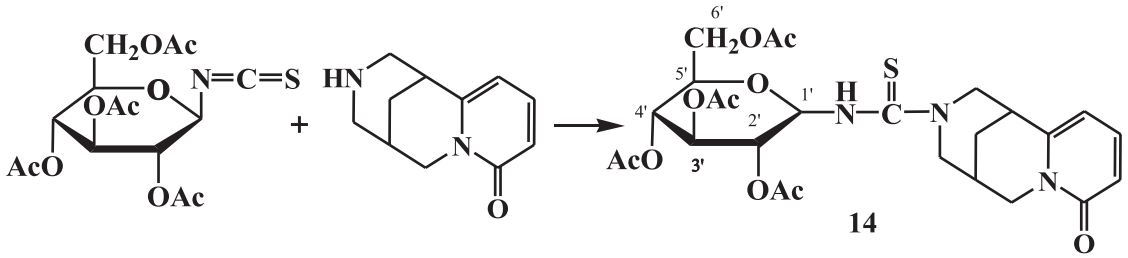
С целью получения гликозилтиомочевинных производных на основе некоторых алкалоидов осуществлена следующая цепь превращений [29]. В начале, исходя из пентаацетата d-глюкозы и раствора ацетоброма, представляющего собой раствор бромоводорода и



бромацетангидрида в уксусной кислоте, синтезирован тетра-О-ацетил-α-D-глюкопиранозилбромид (ацетобромглюкоза), которую затем вводили в реакцию замещения с полуторакратным избытком роданида свинца.

Для более полной конверсии в изотиоцианат, реакцию проводили при кипячении в о-ксилоле в течении 8-12 часов. Далее полученный ксилольный раствор 1-изотиоциано-1-дезокси-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозы использовали без выделения в реакции нуклеофильного присоединения алкалоида цитизина, сочетание которого с углеводным фрагментом может привести к существенному снижению токсичности.

Установлено, что 1-изотиоциано-1-дезокси-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноза довольно легко реагирует с алкалоидом цитизина в растворе о-ксилола при комнатной температуре. Синтезированное соединение 14 после испарения растворителя получают с выходом 80% и представляют собой



слегка желтоватое порошкообразное вещество, хорошо растворимое во многих органических растворителях, кроме предельных углеводородов. При этом данное соединение 14 довольно легко очищается методом перекристаллизации из смеси бензол-гексан или изопропанол-гексан.

Анализ ЯМР ^{1}H - спектра синтезированного производного 1-[2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил]-3-(N-цитизинил)тиомочевины 14 показал, что в области сильного поля около 2 м.д. проявляются четыре синглета метильных протонов ацетатных групп. Четыре протона $H_{1'}$-$H_{4'}$ пиранозного кольца, вы-

ходят в области 4,91; 5,14; 5,37 и 6.12 м.д. четкими триплетами с КССВ J = 9,84; 9,31; 9,58 и 9,00 Гц, свидетельствующими о равнозначности резонирующего протона с соседними по пиранозному кольцу. Гем-ацильные метиновые протоны пиранозного кольца с ацетилированными гидроксилами выписываются в гораздо более слабом поле, чем протоны свободных, не ацетилированных сахаридов. При этом аномерный протон H_1, вследствии двойного экранирующего воздействия соседних электроотрицательных атомов кислорода и азота проявляется в более слабом поле в области 6,12 м.д. Протон H_5, и метиленовые протоны H_6, ацетилированного первичного гидроксила резонируют в виде дублет дублетов, мультиплета и дублета в области 4,24; 4,07 и 4,00 м.д. N-H протон тиомочевинного фрагмента проявляется уширенным синглетом при 8,33 м.д. Соотношение интегральной кривой соответствует количеству протонов.

С целью установления абсолютной конфигурации данного гликозида 14 и изучения его пространственного строения проведено рентгеноструктурное исследование. Кристаллическое строение гликозилтиомочевинного производного цитизина представлено на рис. 2.

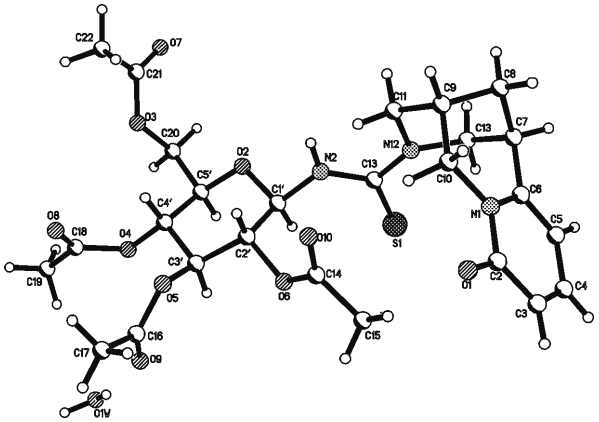
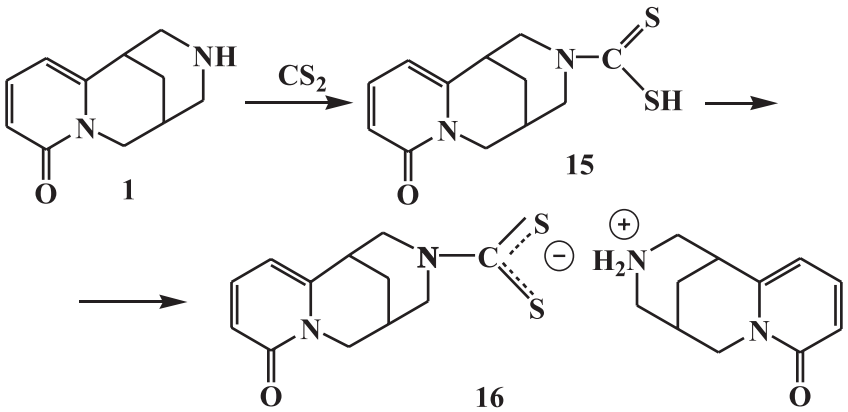


Рис. 2. Пространственное строение молекулы цитизино-N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)тиокарбамида 14

Среди обширного класса серосодержащих соединений важная роль принадлежит производным дитиокарбаминовых кислот. Производные дитиокарбаминовых кислот обладают весьма широким спектром биологической активности [30] и являются одними из наиболее распространенных на практике серосодержащих органических реагентов. В литературе имеются данные в том, что производные дитиокарбаминовых кислот обладают инсектицидными, фунгицидными, бактерицидными и другими свойствами [31]. Практическая значимость этих соединений обусловлена их применением в органическом синтезе, в медицине [32], в синтезе инсектофунгицидов [33], биологии, флотации [34] и аналитической химии [35].

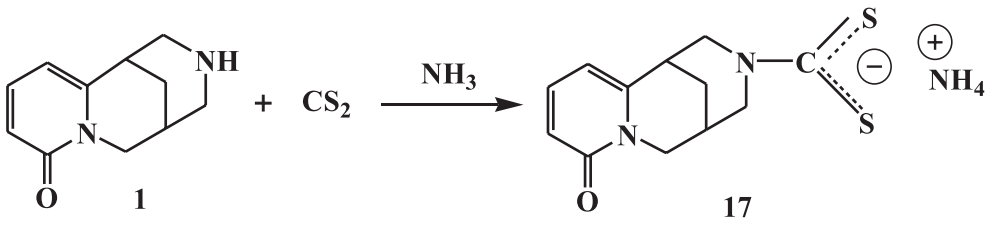
Высокая реакционная способность и простота синтеза дитиокарбаматов определяют их широкое применение в органическом синтезе. Дитиокарбаматы обычно получаются при взаимодействии эквимольных количеств первичного или вторичного аминов с сероуглеродом в присутствии оснований в среде индифферентного растворителя. Так, в [36] описано взаимодействие цитизина с сероуглеродом в среде



бензола. Реакция проводилась при перемешивании и охлаждении реакционной смеси. Сразу же наблюдается образование белых хлопьевидных кристаллов, которые по окончании реакции отфильтровывались и промывались сухим эфиром. Установлено, что продуктом реакции является аммониевая соль – цитизиний цитизилдитиокарбаминовой кислоты 16.

Вероятно, что в ходе реакции образуется высокореакционноспособная цитизилдитиокарбаминовая кислота 15, которая вступает в реакцию со второй молекулой цитизина, присутствующей в растворе, с образованием соответствующей соли 16.

При проведении реакции взаимодействия алкалоида цитизина с сероуглеродом в этиловом спирте, насыщенным аммиаком происходит образование цитизилдитиокарбамата аммония 17 [37].

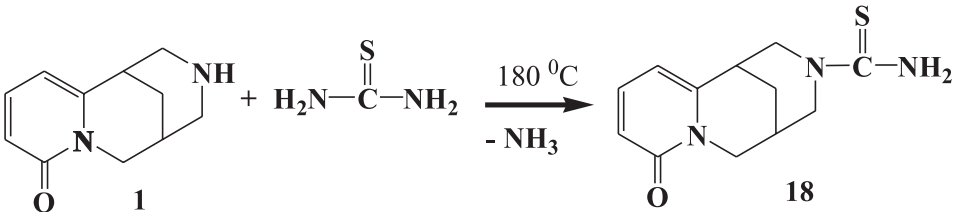


В ИК-спектре соединения 17 обнаружены полосы поглощения в области 1210 $см^{-1}$, отвечающие валентным колебаниям связи C=S, присутствует интенсивный сигнал амидной группы (N-C=O) алкалоида цитизина в области 1636 $см^{-1}$

Одним из интересных путей модификации молекулы цитизина представляется введение в его молекулу амидного и тиоамидного фрагмента, производные которых обладают разнообразными видами биологической активности и фармакологическую ценность которых трудно переоценить. Известно, что тиоамиды являются одним из важных классов химических соединений, нашедших широкое применение, как в органическом синтезе, так и в практике – промышленности, сельском хозяйстве, медицине [38]. Большинство тиомочевинных производных обладают ценными фармакологическими свойствами и находят применение как антитуберкулезные, противоопухолевые, противовоспалительные, антимикробные, противоязвенные и другие терапевтически активные вещества [39].

Одним из основных методов получения производных тиомочевины является метод прямого замещения одной или двух аминогрупп самой молекулы тиомочевины фрагментом первичного или вторичного амина с выделением аммиака. Данный метод имеет ограниченное применение, т.к. напрямую зависит от основности и стабильности исходного амина.

С целью получения монозамещенных производных тиомочевины на основе алкалоида цитизина в [40] проведена реакция конденсации тиомочевины с небольшим избытком цитизина. Конденсацию тиомочевины и алкалоида цитизина проводили в расплаве при температуре 180-190 ^{0}C в течении 20-30 мин до прекращения выделения аммиака:



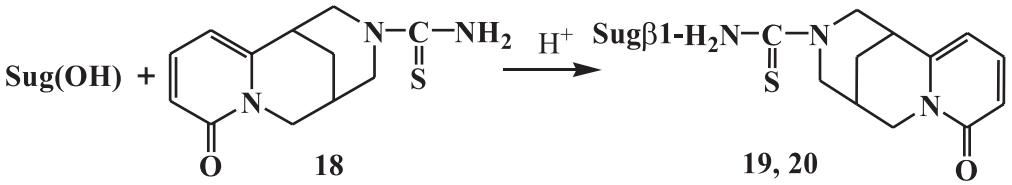
При этом образующаяся N-цитизинотиомочевина 18 после нескольких перекристаллизаций из 90%-ного этанола была выделена в виде белого кристаллического вещества с высокой температурой плавления.

В масс-спектре синтезированной N-цитизинотиомочевины 18 обнаруживается пик молекулярного иона 249 $[M]^+$ с относительной интенсивностью 100%, что может свидетельствовать о высокой стабильности и термической устойчивости соединения 18 под действием электронного удара и о довольно прочной связи N–C(S).

По данным ЯМР ^{1}H-спектроскопии N-цитизинотиомочевина 18 является достаточно чистым продуктом (примесей менее 1%) и помимо протонов алкалоидного фрагмента со-

держит уширенный синглет протонов первичной аминогруппы тиомочевинного фрагмента при 4,74 м.д.

С целью поиска новых потенциальных лекарственных средств и изучения взаимосвязи «структура-биоактивность» изучена прямая конденсация углеводов D-глюкозы и D-галактозы с синтезированной N-цитизинотиомочевиной 18 в этаноле при нагревании в присутствии каталитических количеств соляной кислоты.

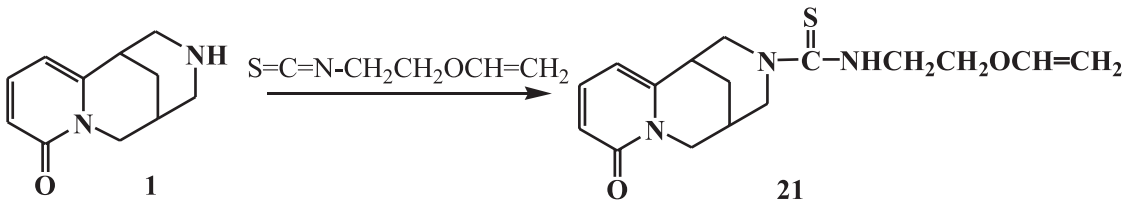


Sug = (D-Glc) (19); (D-Gal) (20)

Установлено, что реакция гликозилирования N-цитизинотиомочевины 218 проходит более продолжительнее и требует добавления каталитических количеств минеральной кислоты.

Синтезированные соединения 19, 20 представляют собой желтоватые кристаллические вещества, растворимые в воде, этаноле.

Введение тиоамидного фрагмента в структуру алкалоидов расширяет границы модификации структур этих природных соединений и может привести к возникновению новых видов биоактивности. Реакцию конденсации 2-винилокси-этилизотиоцианата с алкалоидом цитизином проводили при эквимольном соотношении реагирующих веществ в спиртовой среде при температуре реакционной смеси 0±5°C с последующим нагреванием до 35-40°C [41].

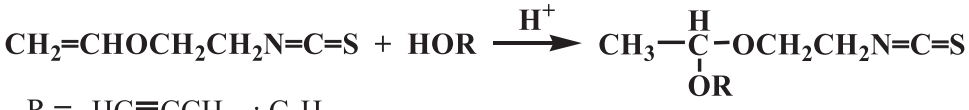


В ИК-спектре соединения 21 имеются характерные полосы поглощения, отвечающие колебаниям функциональных групп NH–, NH–CS, CH_2=CH, и –C=S в областях 3460-3440, 1510-1500, 1645-1621 $см^{-1}$ и 1220-1200 $см^{-1}$ соответственно.

Значительные успехи в практическом использовании органических соединений производных винилового эфира моноэтаноламина и важная роль соединений винилового эфира моноэтаноламина в жизненных процессах являются основой большого интереса к химии этих веществ.

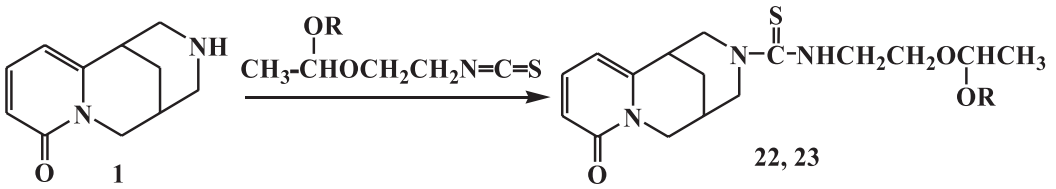
Высокая склонность двойной связи, активированной сопряженным атомом кислорода, к электрофильному присоединению функции с подвижным атомом водорода является основным и наиболее типичным химическим свойством виниловых эфиров, обеспечивающим им широкое применение в органическом синтезе и в практике [42]. Из многих разновидностей электрофильного присоединения к простым виниловым эфирам наибольшее значение имеет реакция присоединения спиртов, как простой метод синтеза ацеталей. В этом плане синтез изотиоцианатных производных, содержащих сложные ацетальные фрагменты, в свою очередь, открывающих доступ к синтезу более сложных тиомочевин с сочетанием алкалоидов, представляет несомненный интерес в плане создания новых биологически активных соединений.

В связи с этим в [40] осуществлен синтез ацеталей изотиоцианатоэтанола взаимодействием пропаргилового спирта и фенола с 2-винилоксиэтилизотиоцианатом, катализируемое перфтормасляной или трифторуксусной кислотой по известной методике [43].



R = $HC{\equiv}CCH_2$- ; C_6H_5-

Далее, на основе полученных ацетальных изотиоцианатов осуществлен синтез тиомочевинных производных на основе алкалоида цитизина [44]. Синтез осуществляли в спиртовой среде прямым присоединением цитизина к 1-пропаргилоксиэтоксиэтилизотиоцианату и 1-фенилоксиэтоксиэтилизотиоцианату.



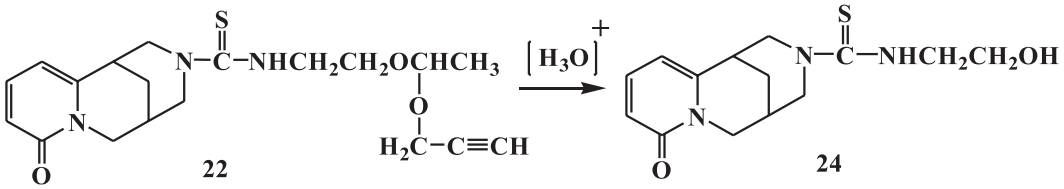
R = HC C CH_2 - (22); C_6H_5- (23)

Присоединение алкалоида цитизина к 1-пропаргил- и 1-фенилоксиэтоксиэтилизотиоцианату, протекает по вышеописанному механизму нуклеофильного присоединения.

В ЯМР ^{1}H-спектре соединения 22 помимо протонов алкалоидной части прописываются также протоны тиоамидной составляющей.

Следует отметить, что при проведении синтеза в водном этаноле и последующей перекристаллизации цитизино-N-(1-пропаргилоксиэтоксиэтило)тиокарбамида 22 из 90% этанола происходит частичный гидролиз целевого продукта 22 по ацетальной связи. При этом, с выходом около 10% методом последующей дробной перекристаллизации из бензола и этанола был выделен продукт гидролиза соединения 22 – цитизино-N-(2-гидроксиэтил)тиокарбамид 24.

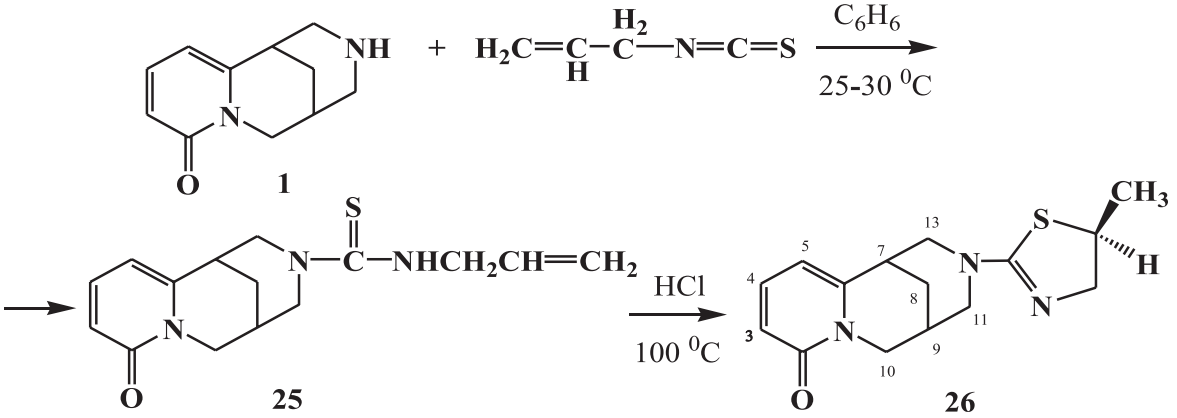
Поскольку известно, что ацетальные соединения довольно легко подвергаются гидролизу в присутствии кислот, с целью подтверждения вышеописанного предположения, был осуществлен мягкий гидролиз соединения 22 в цитизино-N-(2-гидроксиэтил)тиокарбамид 24, кипячением спиртового раствора соединения 22 в присутствии нескольких капель уксусной кислоты [45].



При этом с хорошим выходом (88%) был выделен цитизино-N-(2-гидроксиэтил)тиокарбамид 24. Структура и строение образующегося при гидролизе цитизино-N-(2-гидроксиэтил) тиокарбамида 24 была доказана с применением масс-спектрометрии, ЯМР ^{1}H – спектроскопии, в котором помимо протонов алкалоидного фрагмента проявляются метиленовые группы и четкий триплет при 4,53 м.д. гидроксильного протона первичной гидрокси-группы, а также рентгеноструктурным анализом.

В продолжении исследований по синтезу и изучению реакционной способности тиомочевинных производных алкалоидов в [40] осуществлен синтез N-аллилтиокарбамидного производного [46] на основе алкалоида цитизина, которое получено при эквимольном взаимодействии цитизина с аллилизотиоцианатом в спиртовой или бензольной среде. При этом соединение 25 представляет собой белое кристаллическое вещество, умеренно растворимое в полярных органических растворителях. Далее представлял интерес изучить возможную внутримолекулярную гетероциклизацию полученного аллилтиокарбамидного производного 25 в соответствующее 1,3-тиазолиновое производное 26 под действием соляной кислоты. Было показано, что синтезированное N-аллилтиокарбамидное производное алкалоида цитизина 25 при его нагревании на кипящей водяной бане в запаянной стеклянной ампуле, в растворе концентрированной соляной кислоты, в течении 3-5 часов, претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию по схеме.

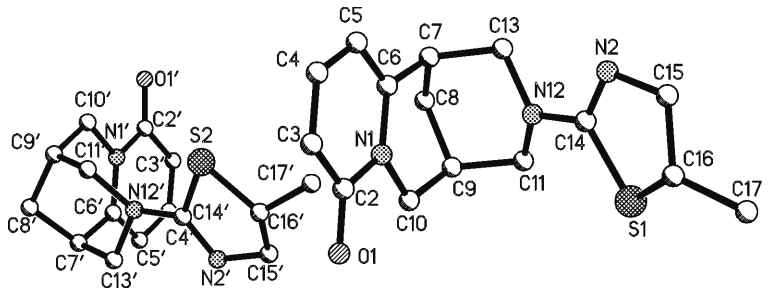
Установлено, что в результате проведенного кислотного взаимодействия образуется с хорошим выходом пятичленное серосодержащее гетероциклическое соединение – 2-N-цитизино-5-метил-1,3-тиазолин 26, представляющее собой после дополнительной перекристаллизации белое кристаллическое вещество, растворимое во многих органических растворителях, кроме предельных углеводородов [47].



Интересным также оказалось, что в спектре ЯМР 1Н соединения 26 метильные протоны тиазолинового цикла с общей интегральной кривой, соответствующей трем протонам, выписываются двумя интенсивными дублетами с КССВ $J = 6{,}3$ Гц и расстоянием между дублетами около 24 Гц. Данный факт может быть также объяснен наличием в растворе ДМСО двух вращательных изомеров с *R*- и *S*- характером на хиральном атоме С тиазолинового кольца (с соотношением по интенсивности пиков 5:6) с аксиальным и экваториальным расположением метильной группы относительно плоскости 1,3-тиазолинового кольца.

Весьма интересным оказалось и исследование пространственного строения молекулы 26, общий вид которой представлен на рис. 3.

Установлено, что структура соединения 26 состоит из двух кристаллографически независимых молекул 26а и 26б, расположенных в одной независимой элементарной ячейке.



26а 26б

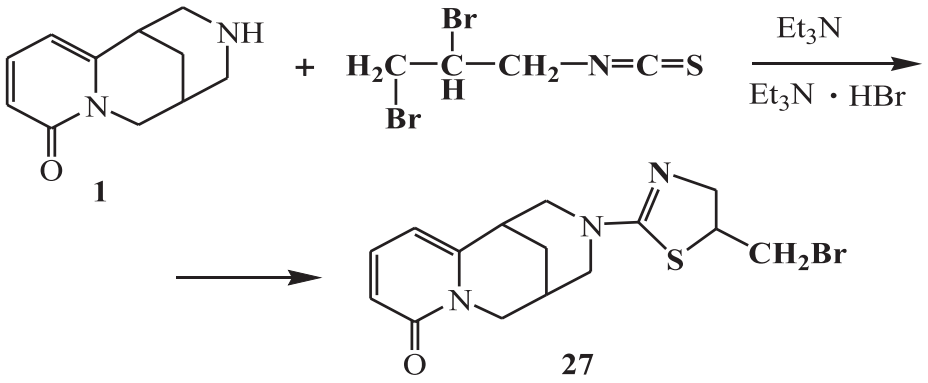
Рис. 3. Строение молекулы 2-N-цитизино-5-метил-1,3-тиазолина 26

С целью расширения арсенала 1,3-тиазолиновых производных в [40] осуществлен синтез новых производных на основе алкалоида цитизина. В качестве схемы получения новых 1,3-тиазолинов был выбран также изотиоцианатный метод. 2,3-Дибромпропилизотиоцианат является довольно реакционноспособным соединением, используемым для одностадийного синтеза тиазолинового производного посредством внутримолекулярной гетероциклизации промежуточно образующегося замещенного тиомочевина.

Синтез 1,3-тиазолина 27 в отличии от предыдущего двухстадийного способа получения 5-метил-1,3-тиазолина 26, осуществляли одностадийно взаимодействием 2,3-дибромпропилизотиоцианата с алкалоидом цитизина в спиртовой (или бензольной) среде, но в присутствии триэтиламина [48].

Ход реакции и выход целевого продукта напрямую зависят от порядка прибавления реагентов, использования индифферентного по отношению к исходному 2,3-дибромпропилизотиоцианату растворителя и применения акцептора бромоводорода. При добавлении к спиртовому (или бензольному) раствору цитизина раствора 2,3-дибромпропилизотиоцианата, около 50 % исходного цитизина остается в конце реакции непрореагированным, связанным в виде гидробромида.

Меняя порядок прибавления реагентов, используя индифферентный бензол и избыток триэтиламина в качестве акцептора выделяющегося при циклизации бромоводорода, удалось выделить конечный продукт реакции в виде оснований.

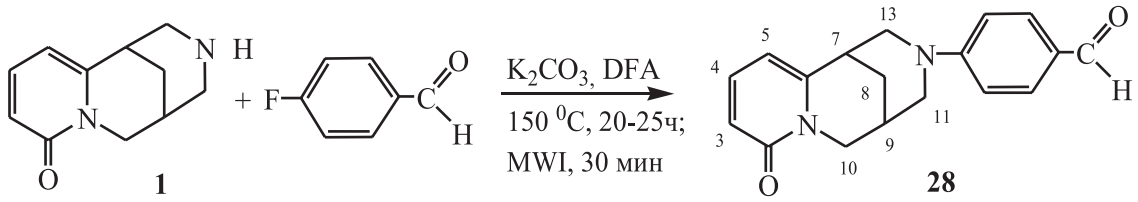


В ИК-спектре синтезированного соединения 27 имеются полоса поглощения в области 1605-1619 см$^{-1}$, характерная для C=N группы тиазолинового фрагмента, полоса поглощения амидного карбонила C=O цитизинового каркаса при 1651 см $^{-1}$.

В спектре ЯМР ^{1}H соединения 27 проявляются протоны алкалоидного фрагмента в их характеристических областях и тиазолинового кольца.

Известно, что альдегиды являются важными синтонами в органическом синтезе разного класса соединений, в том числе и гетероциклических. И, в связи с этим, в работе [49] был получен ароматический альдегид, содержащий биологически активный фрагмент, в частности, алкалоид цитизин.

Проведение указанной реакции осложнилось длительностью проведения синтеза (более 20 часов) и незначительным выходом образующегося в реакции соединения 28.



Исследована возможность нуклеофильного замещения атома фтора в 4-фторбензальдегиде алкалоидом цитизином в условиях микроволнового облучения, приводящая к значительному сокращению времени проведения реакции по сравнению с классическим методом.

Широко известно, что применение микроволновой активации приводит к значительному сокращению реакционного времени – от нескольких часов или суток до нескольких минут. Скорость реакции при этом увеличивается в десятки и сотни раз. Использование микроволнового облучения позволяет также проводить многие синтезы, которые не удается провести в стандартных классических условиях, а также приводит к изменению селективности и направлению реакций. С целью интенсификации процесса получения 28 авторами [49] был изучен метод его получения в условиях микроволновой активации.

Одной из уникальных методологических особенностей синтеза в условиях микроволнового облучения является использование твердой подложки, т.е. материала прозрачного в области сверхвысокочастотного излучения, но обладающего каталитическими свойствами, на поверхности которых осуществляются элементарные акты взаимодействия. Для проведения реакции был использован специально подготовленный катализатор на подложке силикагеля марки Silpearl, активированный двукратным количеством поташа. Для равномерного распределения поташа на силикагеле, его растворяют в небольшом количестве воды и суспендируют в раствор силикагель. Воду упаривают, образующийся сухой остаток тщательно растирают в ступке и сушат при температуре 120 ^{0}C.

Установлено, что в условиях МВ-облучения реакция получения 4-(N-цитизинил)бензальдегида 28 может быть успешно проведена в течении 30 минут в среде ДМФА с использованием вышеуказанной подложки.

Масс-спектрометрический анализ продукта реакции выявил четкий пик молекулярного иона 294 $[M]^{+}$ с относительной интенсивностью 68%.

В спектре ЯМР 1Н (DMSO-d_6, 500 МГц) соединения 28 сигналы протонов цитизинового каркаса проявляются практически в характеристических областях, за исключением протонов Н-11, Н-13, выписывающиеся из-за экранирующей близости ароматического кольца в более слабой области спектра. При этом даже метиленовые протоны Н-8, в отличие от ранее описанных производных цитизина [50] проявляются не дублет дублетом, а характерным уширенным триплетом. Ароматический протон дигидропиридинового кольца Н-5 претерпевает нехарактерное для всех описанных ранее производных цитизина смещение в более слабую часть спектра относительно протона Н-3. Данный факт можно объяснить возможным образованием водородной связи протона Н-5 с карбонильной группой фенильного кольца, расположенной в пространстве, вероятно, параллельно плоскости дигидропиридинового кольца, аналогично описанной ранее структуре [150]. Альдегидный протон проявляется узким синглетом при 9,66 м.д.

Синтезированное производное 28 может представлять собой весьма перспективный синтон для включения биологически активной молекулы алкалоида цитизина в разнообразные производные.

На основании вышеизложенного материала можно сделать заключение о целесообразности дальнейшего направленного поиска новых полифункциональных производных алкалоида цитизина, обладающих возможностью практического использования, что указывает на целесообразность и перспективу проведения новых работ в этом направлении.

Литература:

1. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Ибрагимов Б., Кокжалова Б.З., Шалбаева А.Б., Турдыбеков К.М., Журинов М.Ж., Гуляев А.Е. Синтез, строение и биологическая активность нитрофенилсодержащих аминоспиртов на основе некоторых алкалоидов // Журн. общей химии. – 1998. –Т.68, Вып.2. – С. 328-331.

2. Кокжалова Б.З. Синтез, строение и биологическая активность некоторых полифункциональных производных алкалоидов //Автореф. дисс. ... канд. хим. наук. -Караганда. -1997. -23 с.

3. Малиновский М.С. Окиси олефинов и их производные. – М.: Госхимиздат, 1961. – 553 с.

4. Wipf P., Cunningham V. A solid phase protocol of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis suitable for combinatorial chemistry // Tetrahedron Lett. – 1995. – № 36. –P. 7819.

5. Grover G.J., Dzwonczyk S., McMulltn D.M., Normadinam C.S., Moreland S.J. Pharmacologic Profile of the Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers SQ 32,547 and SQ 32,946 // Journal Cardiovasc. Pharmacol. – 1995. – № 26. – P. 289.

6. Kappe C.O. 100 Years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis // Tetrahedron. – 1993. – Vol. 49, № 32. – P.6937-6963.

7. Кулаков И.В. Синтез и биологическая активность аминометиленовых производных 3,4-дигидропиримидин-2-тионов на основе алкалоида цитизина // Химия природ. соед. –2011. – № 4. – С. 529.

8. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. – М.: Химия, 2001. – С. 161.

9. Машковский М.Д. Лекарства XX века. - ООО «Изд. Новая волна», Москва, 1998. – 320 с.

10. Suresh T., Swamy S.K., Reddy V.M. Synthesis and bronchodilatory activity of new 4-aryl-3,5,-bis(2-chlorophenil)-carbamoyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridi-nes & their 1-substituted analogues // Ind. Journal of Chem. Sect. B. – 2007. – Vol.46B, №1. – P. 115-121.

11. Pattan S.R., Rasal V.P., Venkatramana N.V., Khade A.B., Butle S.R., Jadhav S.G., Desai B.G., Manvi F.V. Synthesis and evaluation of some 1,4-dihydropyridine and their derivatives as antihypertensive agents // Ind. Journal of Chem. Sect. B. – 2007. – Vol. 46, №4. – P. 698-701.

12. Pattan S.R., Purohit S.S., Rasal V.P., Mallya S., Marihal S.C., Khade A.B., Paschapur M.S. Synthesis and pharmacological screening of some 1,4-dihydropyridine and their derivatives for anticonvulsant activity // Ind. Journal of Chem. Sect. B. – 2008. – Vol. 47, №4. – P. 626-629.

13. Desai B.G., Sureja D., Nalapara Y., Shah A., Saxena A.K. Synthesis and QSAR studies of 4-substituted phenyl-2,6-dimethyl-3,5-bis-N-(substituted phenyl)carbamoyl-1,4-dihydropyridines as potential antitubercular agents. // Bioorg. Med. Chem. – 2001. – № 9. – P. 1993.

14. Скрастиньш И.П., Кастрон В.В, Чекавичус Б.С., Саусиньш А.Э., Золотоябко Р.М., Дубур Г.Я.

Бромирование 4-арил-3,5-диалкоксикарбонил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридинов // Химия гетероцикл. соед. – 1991. – № 9. – С. 1230-1235.
15. Кулаков И.В., Турдыбеков Д.М. Синтез и кристаллическая структура диэтил 2,6-бис(N-цитизинометил)-4-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата // Химия гетероцикл. соед. – 2010. – № 7. – С. 1039-1043.
16. Барлоу Р. Введение в химическую фармакологию. - Москва, 1959. – С. 121-134.
17. Нуркенов О.А., Байкенова Г.Г., Турдыбеков Д.М., Ибраев М.К., Газалиев А.М., Турдыбеков К.М. Синтез, строение и некоторые превращения 3-(N-цитизинилпропина // Журн. общ. химии.- 2006. - Т. 76, Вып.1. – С. 132-135.
18. Байкенова Г.Г. Синтез, строение и свойства новых полифункциональных нитрил-, ацетилен-, фосфор- и серусодержащих производных некоторых алкалоидов и их синтетических аналогов: автореф. … докт. хим. наук:.02.00.03. – Караганда: ИОСУ, 2003. – 52 с.
19. Аубакирова А.Ж., Газалиев А.М., Фазылов С.Д., Нуркенов О.А., Байкенова Г.Г., Кудайбергенова С.Ж. Взаимодействие пропаргилового эфира уксусной кислоты и хлорацетата диметилэтинилкарбинола с аминами // Журн. общ. химии.–2001.– Т. 71. – Вып.4 – С.695.
20. Степаненко Б.Н. Углеводы. Успехи в изучении строения и метаболизма. – М.: Наука, 1968. – 300с.
21. Степаненко Б.Н. Химия и биохимия углеводов: Моносахариды. – М.: Высш. школа, 1977. – 223с.
22. Лихошерстов Л.М., Новикова О.С., Шибаев В.Н. Гликоконъюгаты аминов: алкилирование первичных и вторичных аминов N-хлорацетил-β-гликопиранозиламинами // Изв. АН. Сер. хим. – 1998. – № 6. – С.1244-1247.
23. Сарымзакова Р.К., Абдурашитова Ю.А., Джаманбаев Ж.А. Пути снижения токсичности и повышения избирательности лекарственных препаратов // Вестн. МГУ. Сер. Химия. – 2006. – Т. 47, №3.– С. 242-244.
24. Sorokin W. Synthesis of N-glycosylamines by condensation of carbohydrates with amines // Ber. – 1887. – Vol. 20, № 8. – P.783.
25. Кулаков И.В. Синтез N-аминогликозидов на основе алкалоида цитизина // Химия природ. соед.– 2008. – № 6. – С. 596-597.
26. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Турдыбеков Д.М., Махмутова А.С., Ахметова С.Б., 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 гетероцикл. соединений. – 2010. – № 2. – С. 300-305.
27. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R. X-ray investigation of bond lengthes in organical molecules // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1987. – № 2. – P. S1-S19.
28. Ташпулатов А.А., Рахматуллаев И., Афанасьев В.А., Исмаилов Н. Синтез и некоторые реакции гликозилизотиоцианатов // Журн. орган. химии. – 1988. – Т.24, №.9. – С.1893-1897.
29. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Аринова А.Е., Турдыбеков Д.М., Талипов С.А., Ибрагимов Б.Т. Синтез ацетилированных гликозилсодержащих производных тиомочевины на основе алкалоидов цитизина, анабазина и пространственное строение N-цитизино-N'-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)тиокарбамида //Химия природ. соед. – 2011. –№5. – С.682-685.
30. Бырько В.М. Дитиокарбаматы. – М.: Наука, 1984. – 342 с.
31. Мельников Н.Н. Производные тио- и дитиокарбаминовых кислот. – М., 1960. –195с.
32. Кораблев М.В. Производные дитиокарбаминовых кислот. Химия, токсикология, фармакология и клиническое применение. – Минск: Беларусь, 1971. – 152с.
33. Мельников Н.Н. Успехи в области изучения пестицидов. – М., 1962. –137 с.
34. Глембоцкий В.А., Классен В.И., Плаксин И.Н. Флотация. – М., –1973. -384 с.
35. Бусев А.И., Бырько В.М., Дикусар А.И. Дисульфиды дитиокарбаминатов и возможности их применения в аналитической химии // Журн. аналит. химии. –1971. – Т.26. – С.1380-1389.
36. Журинов М.Ж., Газалиев А.М., Фазылов С.Д., Ибраев М.К. Тиопроизводные алкалоидов: методы синтеза, строение и свойства – Алматы: Ғылым, 2006. – 220 с.
37. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Айнабаев А.А., Турдыбеков Д.М., Турдыбеков К.М. Синтез дитиокарбаминовых производных на основе алкалоидов цитизина, анабазина, d-псевдоэфедрина и кристаллическая структура аммонийной соли N-цитизинодитиокарбамата // Журн. общ. химии. – 2009. – Т. 79, Вып. 8. – С. 1356-1359.

38. Петров К.А., Андреев Л.Н. Синтез тиоамидов // Успехи химии. – 1969. – Т. 38, Вып. 1. – С. 41-71.
39. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - ООО РИА «Новая волна», 15-е издание, Москва, 2007. – 1206 с.
40. Кулаков И.В. Синтез, строение, химические превращения и биологическая активность новых азот- и серосодержащих полифункциональных производных некоторых алкалоидов, моносахаридов и гетероциклов: автореф. … докт. хим. наук.: 02.00.03 и 02.00.10. – Караганда: Фитохимия, 2010. – 42 с.
41. Байкенова Г.Г., Кудайбергенова С.Ж., Аубакирова А.Ж. Новые N-замещенные тиомочевины // Межд. науч. симпозиум, посвященный 100-летнему юбилею академика Бектурова А.Б. – Алматы. – 2001.– С. 58.
42. Недоля Н.А., Баранский В.А., Трофимов Б.А. Электрофильное присоединение к алкоксиэтенам. XV. Влияние строения и температуры на скорость присоединения этанола // Журн. орган. химии. – 1995. – Т.31, Вып.3. – С. 321-324.
43. Недоля Н.А., Герасимова В.В., Павшева Н.П. Виниловые эфиры, содержащие изотиоцианатную группу. II. Синтез ацеталей изотиоцианатоэтанола // Журн. орган. химии. – 1989. – Т. 25, Вып.12. – С. 2501-2507.
44. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Айнабаев А.А., Турдыбеков Д.М., Жамбеков З.М. Синтез N-2-[(1-пропаргилокси)этокси]этилцитизинкарботиоамида и пространственное строение продукта его гидролиза – N-(2-гидроксиэтил)цитизинкарботиоамида // Журн. орган. химии. – 2010. –Т. 46, Вып. 4. – С. 552-554.
45. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Турдыбеков Д.М., Айнабаев А.А., Турдыбеков К.М., Газалиев А.М. Синтез и кристаллическая структура цитизино-N-(2-гидроксиэтил)-тиокарбамида // Химия природ. соед. – 2009. – № 1. – С. 56-58.
46. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Айнабаев А.А., Кулаков И.В. Синтез и внутримолекулярная гетероциклизация цитизино-N-аллилтиокарбамида // Журн. общ. химии. – 2006. – Т. 76, № 7. – С. 1229-1230.
47. 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 // Химия природ. соед. – 2010. – № 2. – С. 216-219.
48. Кулаков И.В. Синтез бромметилтиазолидиновых производных некоторых алкалоидов изотиоцианатным способом // Известия НАН РК. Сер. химич. – 2008. – № 2. – С. 74 -78.
49. Аринова А.Е. Аминозамещенные бензальдегиды в синтезе производных 3,4-дигидропиримидинтионов // Труды V Всеросс. конф. студентов и аспирантов с межд. участием «Химия в современном мире», посвящ. 300-летию со дня рожд. М.В.Ломоносова. - С-Петербург, 2011. - С. 285.
50. Кулаков И.В., Турдыбеков Д.М., Жамбеков З.М., Нуркенов О.А., Ибрагимов Б.Т., Талипов С.А., Турдыбеков К.М. Синтез замещенных анилидов на основе алкалоида цитизина и пространственное строение N-(2',6'-дихлор-4'-нитрофенил)-2-N-цитизиноацетамида // Химия природ. соед. –2009. – №5. – С. 572-574.

АЛКАЛОИД ЦИТИЗИН – БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАР СИНТЕЗІНДЕГІ СИНТОН

О.А. Нұркенов, С.Д. Фазылов, И.В. Кулаков
«ҚР Органикалық синтез және көмір химиясы институты» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ.

Өсімдіктекті метаболиттердің синтезі және химиялық өзгеруі жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды жасаудағы заманауи химия ғылымының кейінгі он жылдықта ең қарқынды дамып келе жатқан келелі бағыттарының бірі болып табылады. Табиғи қосылыстардың синтетикалық өзгерулері өткен ғасырдың ортасынан бастап медициналық химияның жетекші бағыттарының қатарынан берік орын тапты. Табиғаттың өзімен синтезделген табиғи қосылыстардың құрылымын өзгерте отырып, адам жаңа, кейде сирек химиялық қосылыстар жасайды, бұлар көптеген аспектілерде бастапқы субстраттардан он есе тиімдірек және улылығы аз биологиялық белсенді қосылыстар болып шығады. Мақалада түрлендірілуі ықтимал және соның негізінде жаңа биологиялық белсенді заттарды жасау тұрғысынан көптеген он жылдықтар бойы ең келелі синтондардың бірі болып табылатын алкалоид цитизиннің химиялық түрлендірілуі көрсетілген. Цитизиннің түрлі туындыларының арасында өзіне тән

емес биологиялық белсенділік түріне (спазмолитикалық, антиаритмиялық, гепатопротекторлық, анальгетикалық, холинэргиялық, инсектицидтік, антиоксиданттық және т.б.) ие басқа қосылыстардың үнемі байқалатындығын атап өту керек, бұл көптеген зерттеушілердің назарын аудартады және оның жаңа туындыларын зерттеуге және синтездеуге ықпал етеді.

ALKALOID CYTISINE - SYNTHON IN
SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

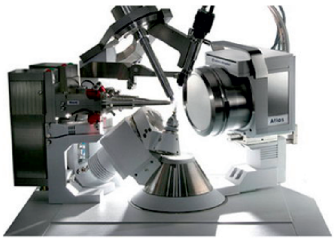
O.A. Nurkenov, S.D. Fazylov, I.V. Kulakov
Institute of organic synthesis and coal chemistry RK, Republic of Kazakhstan. Karaganda

One of modern chemical science most perspective and intensively developing directions in development of new biologically active compounds is synthesis and chemical conversion of plant metabolites. Synthetic conversions of natural compounds from the middle of the past century were included into number of leading directions of medical chemistry. Changing structure of the natural compounds synthesized by the nature, the person developed new unique chemical compounds which in many aspects appear in ten times more effective and low toxic biologically active compounds, than initial substrates. The chemical modification of alkaloid cytisine is one of the most perspective synthons in respect of possible modification and development on its basis of new biologically active substances is presented in article. It is necessary to notice that among various derivatives cytisine are constantly found out compounds with others, not characteristic types of biological activity (spasmolytic, antiarrhythmic, hepatoprotective, analgetic, cholinergic, insecticidal, antioxidant, etc.) that draws attention of many researchers and induces to synthesis and studying its new derivatives.

ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМЕНИ А.С.САДЫКОВА











Институт Биоорганической химии имени академика А.С.Садыкова Академии Наук Республики Узбекистан, основан в 1977 г. Институт является единственным научным центром в Центральной Азии, ведущим деятельность в области биоорганической химии.

Научное направление института

- изучение биоорганических процессов в организмах животных и растений;
- структурно-функциональная зависимость биологически-активных веществ;
- создание экологически чистых средств защиты растений;
- разработка наукоёмких технологий переработки вторичных продуктов, выделенных из животных и растений.

В 10 лабораториях Института работают более 200 сотрудников в т.ч. 75 научных сотрудников, 3 академика Академии Наук Республики Узбекистан, 19 докторов, 35 кандидатов наук.

Важные результаты получены по изучению структуры и функции гормоносвязывающих белков хлопчатника при исследовании процессов роста и развития хлопчатника. Выделены рецепторы фитогормонов из хлопчатника и изучены их физико-химические свойства, доказана их регуляторная роль в опадании листьев хлопчатника. Исследованы молекулярные механизмы процессов, происходящего при дефолиации хлопчатника и разработаны показатели выбора соединений, обладающие дефолиационной и ускоряющий рост активностью.

Изучена роль ферментных систем в образовании хлопкового волокна в процессе роста хлопчатника и обоснован молекулярный механизм процесса биосинтеза целлюлозы.

Методом гибридомной технологии получены моноклональные антитела к мембранным белкам растительных клеток хлопчатника и изучена реактивность полученных антител с лектинами и экстенсиноподобными белками хлопчатника.

Разработаны методы получения аффинных материалов путем конъюгации полимеров с антителами, белками, пептидами и различными субстратами, необходимых для разработки технологий малой химии биологически активных веществ. Разработаны методы создания биосенсоров для тестирования содержания токсических веществ в продуктах питания и в окружающей среде.

Впервые изучена структура и функция компонентов ядов животных Центральной Азии – пауков каракурта *Latrodectus tradecimgullatus* и *Segestria florentina, oc Vespa orientalis* и *germanica*, а также зеленой жабы *Bufo viridis* и созданы эффективные сыворотки против ядов, используя конъюгаты токсинов – латротоксина, кобротоксина, токсинов скорпионов с синтетическими и природными полимерами, проявляющими высокую иммуногенность.

Разработаны методы получения важнейших гормонов и ферментов животного происхождения кальцитонина, паратгормона, самостостатина, тимусных пептидов и др.

Впервые проведено комплексное химическое изучение веществ хлопчатника и выделено более 100 индивидуальных соединений. Среди них органические аминокислоты, высокомолекулярные спирты и углеводороды, углеводы, витамины, многочисленные полифенольные соединения, представленные терпеноидными оксинафтальдегидами (госсипол и его спутники), флаваноидами (флавонолы, катехины, антоцианы, лейкоантоцианиды, проантоцианиды), производными бензо- дигидропирана (токоферолы), фитоалексинами.

Проведено комплексное изучение химических и физических свойств госсипола и его производных. Госсипол представляет собой уникальное вещество, дающее клатратные соединения включения со многими низкомолекулярными органическими соединениями. Получены монокристаллы 80 клатратов и методом рентгеноструктурного анализа установлено строение 30-ти из них. Раскрыты механизмы противовирусного, антихламидийного, иммуномодулирующего действия лекарственных препаратов, созданных на основе госсипола.

Из растений Центральной Азии выделено более 40 антоциановых гликозидов, изучены их структуры и свойства.

Изучены феромоны насекомых вредителей сельского хозяйства Узбекистана. Идентифицированы половые феромоны нескольких видов вредителей. Исследовано влияние на аттрактивность структуры компонентов феромонов и их синтетических аналогов, взаимовлияние компонентов феромонов, наличие в феромонной смеси синергистов, агонистов, антиокислителей.

Разработаны методы синтеза феромонов следующих видов насекомых: A*grotis segetum, Spodoptera exiqua, Lygus lineolaris, Pectinophora gossypiella, Sitotroga cerealela, Plodia interpunctella, Cryptolestes pusillus, Musca domestica, Ephestia elutella, Sitophylus granaries, Sitophylus oryzae, Plutella xylostella.*

Разработаны новые технологии:

- получения хлопкового масла и жмыха, содержащих следовые количества госсипола, которая внедрена на 11 маслоэкстракционных предприятиях Республики. Данная технология позволила получить хлопковое масло, соответствующее мировым стандартам, и обеспечить животноводство низкогоссипольным кормом;

- более 30 лекарственных препаратов на основе госсипола и его производных, среди которых:

Мазь мегосина® - антигерпитическое средство;

Линимент госсипола® - противовирусное средство;

Таблетки батридена® - иммуносупрессор;

Гозалидон® - антихламидийное средство;

Рагосин® - антивирусное средство.

лекарственные препараты на основе растений, произрастающих в Узбекистане:

Лагоден® - кровоостанавливающее средство (инъекционная форма),

Рутан® – индуктор интерферона

Провидин® – антигипоксант;

препараты на основе животного организма:

Тимоптин® - иммуномодулирующее лекарственное средство.

препараты синтетического происхождения:

Полижель® – контактный гель для ультразвуковой диагностики

Биолон® - не рассасывающая хирургическая нить.

http://www.biochem.fan.uz/

УДК 547.823+547.8 +547.834.3+541.697

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИМИИ N-АЛКОКСИАЛКИЛ-4-ЭТИНИЛ-4-ГИДРОКСИПИПЕРИДИНА В РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

К.Д. Пралиев, Т.К. Искакова, С.С. Ибраева
e-mail: praliyev@rambler.ru
АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Республика Казахстан, г. Алматы

Изыскание новых высокоэффективных малотоксичных и особенно длительно-действующих местных анестетиков, остается актуальной проблемой практической медицины. Такие поиски в течение многих лет ведутся в ИХН МОН РК, где среди производных пиперидина был выявлен целый ряд соединений, представляющих потенциальный интерес в качестве местноанестезирующих средств. В лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ ведутся систематические исследования по направленному синтезу новых фармакологически активных соединений с заданным типом действия, в которых анальгетик просидол и местный анестетик и антиаритмик казкаин признаны соединениями-лидерами. В статье разработана стратегия, направленная на поиск возможных путей структурной модификации 1-этоксиэтилпиперидина с введением соответствующих химических группировок и приведшая к созданию большого числа фармакологически активных и низкотоксичных соединений.

Как известно, к лекарственным веществам предъявляются многочисленные жесткие требования: высокая активность, низкая токсичность, избирательность и продолжительность лечебного действия, отсутствие нежелательных побочных эффектов, чистота и высокая стабильность при хранении, доступность, низкая себестоимость и т.д. Все эти факторы определяют время жизни препарата среди применяемых в медицинской международной практике аналогично действующих лекарственных веществ.

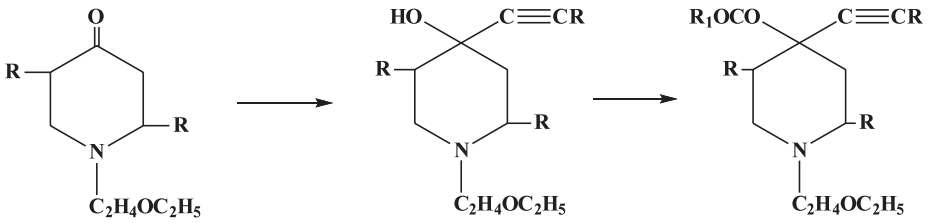
В лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ ведутся систематические исследования по направленному синтезу новых фармакологически активных соединений с заданным типом действия, в которых анальгетик просидол и местный анестетик и антиаритмик казкаин признаны соединениями-лидерами. При этом разработанная стратегия, прежде всего, направлена на поиск возможных путей структурной модификации 1-этоксиэтилпиперидина, поскольку именно химическое и пространственное строение вещества определяют наличие у него биологической активности. Однако эффективность действия может в значительной степени зависеть от разнообразных факторов, таких как, гидрофильность, липофильность, способность проникать через клеточные полупроницаемые мембраны, преодолевать гемато-энцефалический барьер и стенки капилляров, т.е. в целом молекула, помимо основной фармакофорной группировки, непосредственно отвечающей за терапевтический эффект, должна содержать гидрофильные и/или липофильные фрагменты и быть сбалансирована по ним для осуществления ее беспрепятственного переноса к соответствующей системе организма.

Молекулярный дизайн новых потенциальных лекарств проводился с учетом приведенных выше факторов. Введение соответствующих химических группировок в потенциальное лекарственное вещество привело к созданию большого числа фармакологически активных и низкотоксичных соединений.

К настоящему времени выявлен целый ряд фармакофорных групп, введение которых в молекулу потенциального лекарственного вещества «прививает» ему нужную биоактивность. Наглядно продемонстрировать тактику ведения исследований можно на примере синтеза аналогов казкаина (гидрохлорида 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-бензоилоксипиперидина) [1], где введение этинильного заместителя в 4 положение пиперидинового кольца способствует появлению обезболивающего действия, аммонийного атома азота (четвертичная соль) улучшает водорастворимость органической молекулы лекарственного вещества, изменяет ее основность или кислотность, усиливает, как правило, ее биодействие, спиртовая или карбоксильная группы в виде их сложных или простых эфиров изменяет полярность молекулы лекар-

ственного вещества, улучшает профиль фармакологической активности и замедляет биодекарбоксилирование.

Известно [2], что наличие н-алкильных цепей, а также их удлинение повышает липофильность лекарственных веществ (растворимость в жировых тканях, которые могут служить лекарственным депо) и их прохождение через биомембраны. Нами были синтезированы аналоги казкаина - 1-(2-этоксиэтил)-2,5-диметил-4-этинил(винилэтинил, фенилэтинил)- и 1-(2-этоксиэтил)-4-алкинил-4-гидроксипиперидины и их ацилпроизводные [3-10]. Для введения тройной связи в молекулу пиперидина была использована реакция Фаворского:



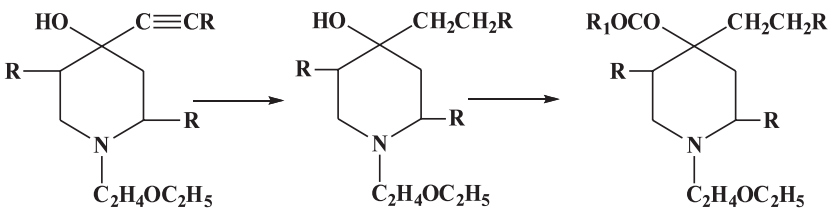
R=H, CH_3;
R_1=C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_5H_{11}, C_6H_{13}, C_7H_{15}, CH=CH_2, CH=CHPh;
R_2=CH_3, C_2H_5 , C_6H_5.

Фармакологический скрининг выявил среди сложных эфиров этинилпиперидолов высокоактивные и низкотоксичные вещества с местноанестезирующим, анальгезирующим, спазмолитическим и противотуберкулезным действием [3-6]. Кроме того, оказалось, что биологические системы при действии на них синтетических лекарственных веществ часто не делают различия между веществами, в которых вместо, например, винильной группы при тройной связи присутствует фенильная, т.е. замена одного плоского фрагмента на другой не сказывается существенным образом на полезном биологическом действии.

Подобные замены составили часть стратегии дизайна синтетических лекарственных веществ для изменения полярности молекулы, введения различных заместителей в пиперидиновое кольцо в целях усиления взаимодействия лекарственного вещества со специфическим рецептором и улучшения фармакологической картины действия препарата.

При создании новых лекарственных веществ, имеющих асимметрические центры, следует иметь в виду, что различные пространственные изомеры могут обладать различным биологическим действием. Так, например, 1-(2-этоксиэтил)-2e,5e-диметил-4e-этинил-4a-бензоилоксипиперидин по общей продолжительности терминальной анестезии превосходил дикаин, а его эпимер по С4 не обладал обезболивающим действием. При инфильтрационной анестезии практически все 1-(2-этоксиэтил)-2e,5e-диметил-4-этинил(фенилэтинил)-4-ацилоксипиперидины в той или иной мере проявляли обезболивающим действием. Следует отметить, что 2,5-диметильный аналог казкаина с аксиальной бензоилоксигруппой по продолжительности полной анальгезии превышает прототип в 1,7 раза.

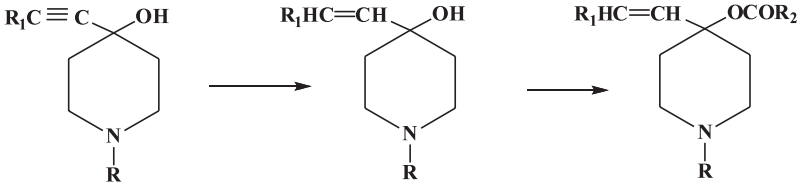
Основываясь на утверждении, что насыщение тройной связи зачастую приводит к увеличению анальгетической активности, каталитическимгидрированием1-(2-этоксиэтил)-4-(алкин-1-ил)- и 1-(2-этоксиэтил)-2,5-диметил-4-этинил(винилэтинил-, фенилэтинил-)-4-пиперидолов были получены соответствующие насыщенные производные.



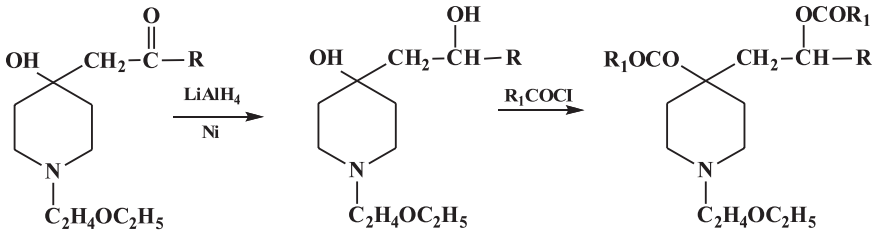
R=H, CH_3;
R_1=C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_5H_{11}, C_6H_{13}, C_7H_{15}, CH=CH_2, CH=CHPh;
R_2=CH_3, C_2H_5 , C_6H_5.

По результатам фармакологического исследования этой группы соединений, можно отметить, что данная оптимизация привела к получению высокоэффективных и малотоксичных соединений с анальгетической, иммуностимулирующей и антибактериальной активностью [7, 8]. Было показано, что замена этинильной группы на этильную привела к росту анальгетической активности, но одновременно наблюдался рост токсичности.

Трансформацией тройной связи в двойную путем гидрирования 1-(2-этоксиэтил)-4-(алкин-1-ил)-4-гидроксипиперидинов на катализаторе Pd/$CaCO_3$ получены соответствующие 4-алкенилпиперидолы [9].



Гидратация тройной связи 1-(2-этоксиэтил)-4-(алкин-1-ил)-4-гидроксипиперидинов привела к 4-(алканон-2-ил)-4-производным [9]. Введение реакционноспособной карбонильной группы в структуру 1-(2-этоксиэтил)-4-гидроксипиперидинов, в свою очередь, открыло возможность для ее восстановления и перехода к гликолям.



Было показано, что ацилпроизводные и диолы, полученные на их основе обладают анальгетической, спазмолитической и антибактериальной активностью [10, 11].

Таким образом, используя реакции по тройной связи и гидроксильной группе, удалось прийти к новым низкотоксичным веществам, обладающим высоким фармакологическим действием.

В заключение остановимся на некоторых приемах, используемых для пролонгирования действия лекарств. Обычно лекарственное средство состоит из собственно лекарственного вещества (активное начало) и компонентов лекарственной формы, используемых для удобства введения препарата в организм. Поскольку большинство лекарственных веществ быстро подвергается метаболизму и до биомишени порой достигает лишь десятая доля введенного препарата, постоянно ведутся работы по созданию таких лекарственных форм, которые обеспечивали бы длительную и равномерную подачу лекарственного вещества. В представленном направлении исследований основной акцент сделан на получении комплексов фармакологически активных соединений с β-циклодекстрином. Полученные комплексы улучшают фармакокинетические и фармакодинамические свойства веществ, значительно пролонгируя его действие и улучшая доставку.

Литература:

1. Пат. 3137 РК. Гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-бензоилоксипиперидина, обладающий местноанестезирующей активностью / Пралиев К.Д., Исин Ж.И., 1996.- Бюл. № 1.

2. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. М : Химия. - 2001. – 96 с.

3. Пралиев К.Д., Абдильданова А.А., Искакова Т.К. Поиск местноанестезирующих средств в ряду производных 1-(2-этоксиэтил)-2,5-диметил-4-оксопиперидина // Тр. Междунар. научно-практич. конф. «Инновационная роль науки в подготовке современных технических кадров». - Караганда, 2008. - С.533 -536.

4. Ахматуллина Н.Б., Ташенова А.А., Ю В.К., Пралиев К.Д. Некоторые аспекты влияния природы заместителей на антибактериальную активность в ряду 1-(2-этоксиэтил)пиперидинов// Изв. НТО «КАХАК». - 2010. - № 2 .-С.70-75
5. Ахматуллина Н.Б., Ташенова А.А., Пралиев К.Д., Ю В.К., Искакова Т.К. Мутагенная активность и эмбриотоксичность оксалата пропионового эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-(гептин-1-ил)-пиперидин-4-ола (ПВТ-5) // Известия НТО «Кахак». – 2010. – № 3 (28). – С. 79-81.
6. Искакова Т.К., Бельгибаева А.С., Ибраева С.С. Новые гомологи местного анестетика и антиаритмика казкаина // Изв. НТО «КАХАК». - 2011. - № 2 .-С. 60-66.
7. Инновационный патент №25859 РК. Применение комплекса оксалата 1-(2-этоксиэтил)-4-ацетилокси-4-нонилпиперидина с β-циклодекстрином в качестве иммуностимулирующего средства/ Пралиев К.Д., Искакова Т.К., Орынбекова З.О., Тулеуханов С.Т., Бактыбаева Л.К.; опубл. 2012.- Бюл. №7.
8. Инновац. пат. №26562 РК. Пропионовый эфир 1-(2-этоксиэтил)-4-бутилпиперидин-4-ола, обладающий спазмолитической активностью, и промежуточный продукт его синтеза// Пралиев К.Д., Искакова Т.К., Ибраева С.С., Шин С.Н., Байзакова К.; опубл. 2012.- Бюл. №6.
9. Искакова Т.К., Ибраева С.С., Малмакова А.Е., Мукушева Г.К., Адекенов С.М. 4-Алкинилпиперидолы в направленном синтезе фармакологически активных веществ// Мат. Междунар. Научн.-практ. конф., посв. 75-летию В.Н. Николаева «Теоретические и прикладные аспекты химической науки, товарной экспертизы и образования».- Чебоксары, 2013. – С.144-146.
10. Ибраева С.С., Пралиев К.Д., Искакова Т.К., Орынбекова З.О, Бельгибаева А.С. Синтез и свойства некоторых производных 1-(2-этоксиэтил)-4-(алкан-1-он)-4-гидроксипиперидина// Материалы I Междунар. Российско-Казахстанской конф. по химии и химической технологии. – Томск, 2011. - С. 277-279.
11. Инновац. пат. № 25229. РК. 1-(2-Этоксиэтил)-4-пропионил-окси-4-(2-пропионилоксинонил)-пиперидин, промежуточные про-дукты его синтеза, комплекс 1-(2-этоксиэтил)-4-пропионилокси-4-(2-пропионилоксинонил)-пиперидина с β-циклодекстрином/ Пралиев К.Д., Искакова Т.К., Ибраева С.С., Ахматуллина Н.Б., Ташенова А.А., Бисмилда В.Л., опубл. 2011.- Бюл. . №11.

ЖАҢА ӘЛЕУЕТТІ ДӘРІЛІК ҚҰРАЛДАРДЫ ЖАСАУДАҒЫ N-АЛКОКСИАЛКИЛ-4-ЭТИНИЛ-4-ГИДРОКСИПИПЕРИДИН ХИМИЯСЫНЫҢ СИНТЕТИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

К.Д. Пірәлиев, Т.К. Ысқақова, С.С. Ыбыраева
А.Б. Бектұров атындағы Химиялық ғылымдар институты» АҚ,
Қазақстан Республикасы, Алматы қ.

Тиімділігі жоғары жаңа улылығы аз және ерекше ұзақ әсерге ие жергілікті анестетиктерді іздеу практикалық медицинаның өзекті мәселесі болып табылады. Мұндай ізденулер көптеген жылдар бойы ҚР БҒМ ХҒИ-нда жүргізіледі, мұндағы жергілікті ауыруды басатын құрал ретінде қызығушылықты тудырған пиперидин туындыларының арасында бірнеше қосылыстар қатары анықталған. Синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында әсер етуі берілгендей типтегі жаңа фармакологиялық белсенді қосылыстардың бағытталған синтезі бойынша жүйелі зерттеулер жүргізілуде, мұнда просидол анальгетигі және жергілікті анестетик және казкаин антиаритмигі көшбасшы-қосылыстар болып танылды. Мақалада тиісті химиялық топтастырулар енгізіле отырып, 1-этоксиэтилпиперидиннің құрылымдық түрленуінің ықтимал жолдарын іздеуге бағытталған және фармакологиялық белсенді, улылығы төмен қосылыстардың көп бөлігін жасауға ықпал еткен стратегия жасалды.

SYNTHETIC ASPECTS OF CHEMISTRY OF N-ALKOXYALKYL-4-ACETENYL-4-HYDROXYPIPERIDINE IN DEVELOPING NEW POTENTIAL MEDICINES

K.D. Praliev, T.K. Iskakova, S.S. Ibraeva
Institute of chemical sciences of A.B. Bekturov, Republic of Kazakhstan , Almaty

Research of new highly effective low toxic and especially long active local anesthetic agents is an actual problem of applied medicine. Institute of chemical sciences MES RK has made such searches for many years, where among derivatives piperidine were defined some compounds representing potential interest in quality local anesthetic agents. In laboratory of chemistry of synthetic and natural medicinal substances were made the regular researches on the directed

synthesis of new pharmacological active compounds with special action in which anesthetic prosidol, local anesthetic and antiarhythmic kazkain are as leader compounds. Strategy directed on search of possible methods of structural modification of 1-etoxyethylpiperidine with introduction of corresponding chemical groupings and led to developing a great number of pharmacological active and low toxic compounds was developed in article.

H.E.J. Research Institute of Chemistry



Institutional development is an ongoing process without which scientific establishments cannot sustain the rigor and quality of frontier research. H.E.J. Research Institute of Chemistry during the last four decades has achieved a number of milestones and remains at the pinnacle of excellence and sustained growth. Emphasis has been on raising the standards of training of scholars in economically relevant fields of chemical and biochemical sciences, and resources mobilization for the future growth in new disciplines of chemical sciences. The positive impact of this prime research center of Pakistan is far reaching and beyond the scope of this brief document. The Institute has the single largest doctoral program in the country with over 280 Ph. D. students. The main areas of research and development and training of students include natural product chemistry, protein chemistry, pharmacology, computational medicinal chemistry and plant biotechnology. The analytical, spectroscopic, computational and other facilities present in the institute are at par with any good Institution in the world. The Institute also houses an Industrial Analytical Center, which is providing analytical and consultancy services to over 350 industries in Pakistan annually. A number of goal-oriented projects relating to chemistry of natural products, protein chemistry, plant biotechnology and pharmacology of herbal medicines are being vigorously pursued which have led to the award of over 400 doctorate degrees, 70 M. Phil. degrees and 500 M. Sc. degrees, the publication of over 3,000 research papers and over 100 international patents that have earned global recognition. The areas of research covered in the programs of the Institute broadly relate to isolation, structural, synthetic and pharmacological studies on novel natural products as well as various aspects of protein chemistry. In order to ensure international standards, the doctorate degrees are awarded to students of the Institute on the recommendations of two eminent scientists from abroad after their assessment of the doctoral dissertations referred to them. The scientists trained in the Institute are now serving the country and world at large in industry and in various R & D and academic institutions. The quality of the researches being pursued in the institute are reflected from the fact that six Professors of the institute have been awarded D.Sc. degrees (Professor Salimuzaman Siddiqui: Leeds University; Professor Atta-ur-Rahman: Cambridge University, Gomal University and Karachi University; Professor Viqar Uddin Ahmad: Karachi University, Professor Zafar H. Zaidi: Leeds University, Professor Bina S. Siddiqui: Karachi University and Professor M. Iqbal Choudhary: Karachi University), a unique achievement for a research Institute in a developing country. The H. E. J. Research Institute of Chemistry is an integral part of the International Center for Chemical and Biological Sciences system (ICCBS) along with the newly established Dr. Panjwani Center for Molecular Medicine and Drug Research, governed by the same Executive Board under the chairmanship of the Vice Chancellor, University of Karachi.

On the retirement of Professor Salimuzzaman Siddiqui (FRS) as Chairman PCSIR, his services were taken up by the University of Karachi and a «Postgraduate Institute of Chemistry» was established under his Directorship in 1967 in a wing of the Department of Chemistry. PCSIR provided the services of some of its staff (including Dr. Viqar Uddin Ahmad and Dr. Zafar H. Zaidi) and furniture during the initial phase of the establishment of this institute. Dr. Atta ur Rahman joined the Institute in March 1969 after obtaining Ph.D. from the Kings College, Cambridge University, later he accepted a 4-year assignment as a Fellow of Kings College, Cambridge University. He was then sent by Cambridge University to the University of Karachi during 1971-74 to assist in the setting up of a modern

postgraduate institute of chemistry, and he brought with him donations of gas chromatograph, balances and a combustion microanalyser from Cambridge University.

Dr. Atta ur Rahman succeeded in obtaining grants to acquire a new mass and NMR spectrometers, both of which were installed in 1973, within a year of his return to Pakistan. He was appointed as the Co-Director in 1977. He succeeded in winning several major projects for the institute from the West, which have transformed the institute into the finest center in Asia and one of the best in the world in the field of Natural Product Chemistry. Professor Atta ur Rahman was appointed as the Director in January 1990, while Professor Viqar Uddin Ahmad took over as Co-Director in 1990. In 2000, Professor Bina S. Siddiqui was appointed as the Co-Director on the retirement of Professor Ahmad, while in 2002 Professor Dr. M. Iqbal Choudhary was given the responsibilities of the Director (Acting) of ICCBS and Co-Director of Dr. Panjwani Center for Molecular Medicine and Drug Research. In September 2008, he was appointed as the Director of the ICCBS institutions. During last ten years, the institute has gone through a rapid and unprecedented expansion, both in terms of infrastructure development and academic programs, while maintaining the highest quality in research and student training.

The institute has organized a number of major international conferences and symposia on various aspects of Natural Product Chemistry, Spectroscopy and Protein Chemistry. The institute had the distinction of hosting the 19th IUPAC Symposium on Natural Product Chemistry in January 1994 in which over 500 scientists from 52 countries, including 4 Nobel Laureates participated.

Additionally the Institute has also been selected as one of the three library centers of the Third World Academy of Sciences (TWAS). The H.E.J. Institute has been designated as the W.H.O. Center for Pesticide Analysis for the Eastern Mediterranean Region. The institute is also a member of the IUCN-International, WAITRO, and COMSATS. More recently the institute is designated as the OIC Center of Excellence in Chemical Sciences. In 2001, the H.E.J. Research Institute became a constituent institution of the International Center for Chemical Sciences (later named as International Center for Chemical and Biological Sciences).

In 2004, the H.E.J. Research Institute received the most prestigious IDB (Islamic Development Bank) prize for the best science institution in the entire Islamic world. Recently, the IDB awarded the best science institution again to the H.E.J. Research Institute (second time), an unprecedented honor to any science institution in OIC region.

In August 2003, an Industrial Analytical Center was established as the service wing of H. E. J. Institute. Third World Center (TWC) Laboratory complex was formally inaugurated by the Prime Minister of Pakistan in 2005 as an extension of the H.E.J. Research Institute of Chemistry. The building of TWC was renamed as Prof. Atta ur Rahman Laboratories by the Executive Board in 2011, in recognition of the outstanding services of Prof. Atta ur Rahman who is now serving the institute as the Patron-in-chief.

Molecular medicine is an emerging new field, which deals with the understanding of the molecular basis of diseases and then developing appropriate strategies for their early diagnosis, management and elimination. Knowledge of human biology and disease mechanism at molecular level is the most important step in developing effective disease prevention and treatment. In the year 2004, the Panjwani

Late Mr. Latif Ebrahim Jamal, Chairman Ebrahim Jamal Foundation, continuing his patronage to the Institute, established the Latif Ebrahim Jamal National Science Information Center in 2005. The beautiful building of this one of the largest paperless libraries of the region was constructed under the direct supervision of Mr. Aziz Latif Jamal S.I. (Current Chairman Husein Ebrahim Jamal Foundation), able and committed son of (Late) Mr. Latif Ebrahim Jamal.

http://www.iccs.edu/

УДК 615.1 + 615.281.9 + 547.822.3

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПИПЕРИДИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Н.Б. Курманкулов[1], К.А. Бортникова[1], М.Т. Омырзаков[2], К.Б. Ержанов[1]
e-mail: kurmankulov@ihn.kz
[1]АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Республика Казахстан, г. Алматы
[2]РГП «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Республика Казахстан, г. Алматы

В данной статье приведены результаты последних лет по синтезу и антибактериальной активности новых пиперидиновых соединений. Актуальность таких исследований обусловлена острейшей проблемой антибиотикорезистентности, а для Казахстана рейтинги ведущих анатомо-терапевтическо-химических групп показывают, что антибактериальные препараты относятся к самым востребованным лекарствам как на аптечном рынке, так и на рынке больничных закупок: их доля в 2012 г. по объему продаж составила 10% и 13% соответственно. Структурный анализ антибактериальных средств показал, что пиперидиновый фрагмент входит в состав лишь 1 антималярийного препарата мефлохин. В тоже время в период с 2000 г. наблюдается пятикратный рост публикаций в год, посвященных антибактериальным свойствам пиперидиновых соединений. В АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова» синтезированы новые пиперидиновые соединения в ряду 2,6-диарилпиперидин-4-онов, ацетиленовых пиперидинов и пиперидолов, окси-, тио-, селенофосфонатных пиперидолов. Испытаниями на широком круге патогенных штаммов микроорганизмов выявлены новые перспективные вещества с активностью на уровне 3 – 125 мкг/мл. Эти соединения могут принять участие в дополнительных исследованиях по выявлению антимикробной активности на более широком спектре микроорганизмов.

Введение

С целью обеспечения устойчивого и сбалансированного роста экономики через диверсификацию и повышение ее конкурентоспособности в Республике Казахстан реализуется «Государственная программа по форсированному индустриально-инновационному развитию Республики Казахстан на 2010-2014 годы» [1]. Важным направлением реализации программы является развитие приоритетных секторов экономики, обеспечивающих ее диверсификацию и рост конкурентоспособности. К таким секторам экономики относится фармацевтическая промышленность, рост которой возможен на базе внутреннего спроса. Постановлением Правительства Республики Казахстан № 791 от 4 августа 2010 года принята «Программа по развитию фармацевтической промышленности Республики Казахстан на 2010 - 2014 годы» [2]. К положительным результатам данной программы можно отнести увеличение производства основных фармацевтических продуктов в 2012 г. в 2 раза по сравнению с 2008 г. [3].

Для существенного и инновационного прорыва в фармацевтической отрасли Казахстана необходимо направить усилия в сторону производства продукции с более высокой добавленной стоимостью и оригинальных фармацевтических препаратов, а не дженериков. В этом направлении прорывные успехи достигнуты МНПХ «Фитохимия» с известными научными и практическими результатами в области создания и разработки технологии производства оригинальных препаратов на основе растительного сырья Казахстана [4].

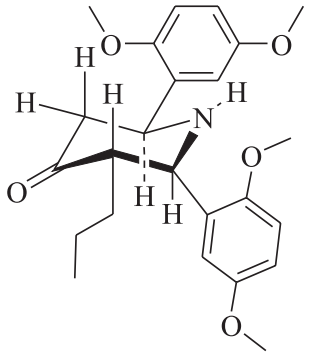
Поиск и создание новых отечественных оригинальных лекарственных средств из синтетического и растительного сырья также успешно проводится в АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова» [5]. В данной статье приведены результаты последних лет по синтезу и антибактериальной активности новых пиперидиновых соединений. Актуальность таких исследований обусловлена острейшей проблемой антибиотикорезистентности [6], а для Казахстана рейтинги ведущих анатомо-терапевтическо-химических групп (АТС) показывают, что антибактериальные препараты относятся к самым востребованным лекарствам как на аптечном рынке (1 место), так и на рынке больничных закупок (2 место): их доля в 2012 г. по объему продаж составила 10% и 13% соответственно [7, 8].

Материалы и методы

Анализ публикационной активности по годам, по странам, журналам, отраслям науки, организациям и фирмам, авторам, полагаясь на ключевые слова «пиперидин» и «антибактериальная активность», осуществлен с помощью базы данных Scopus [9].

Синтез новых соединений осуществлен с помощью методов тонкого органического синтеза. ИК-спектры записаны на приборе Nicolet 5700 FT-IR в таблетках KBr, спектры ЯМР 1H и 13C на приборах Bruker DPX 400, JEOL JNM-ECA400 в CDCl3 и ДМСО, внутренний стандарт ГМДС, Rf определены на пластинках с силикагелем марки «Silufol UV-254».

В качестве примера приведены условия синтеза 3-пропил-2,6-бис(2,5-диметоксифенил) пиперидин-4-она (1). Метил-бутилкетон 1 г (0,01 моль), ацетат аммония 0,77 г (0,01 моль), 2,5-диметоксибензальдегид 3,32 г (0,02 моль) и 0,025 г (0,0021 моль) L-пролина растворяют в 50 мл этанола и помещают в одногорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником. Содержимое колбы кипятят на водяной бане при перемешивании в течение 4 ч. Затем из реакционной массы на роторном испарителе упаривают этанол (40 мл) и оставляют в морозильнике на ночь, остаток этанола декантируют и осадок растворяют в 30 мл этилацетата. При промывании этилацетатного раствора 1 М соляной кислотой выпадает белый осадок гидрохлорида, который фильтруют. Для выделения основания, полученный гидрохлорид растворяют в этиловом спирте, подщелачивают водным раствором гидроксида натрия, выпавший осадок белого цвета фильтруют, сушат при комнатной температуре и получают 1,54 г основания.



Брутто формула: $C_{24}H_{31}NO_5$
Молекулярная масса: 413,51 г/моль
Элементный анализ:
вычислено, %: C 69.71; H 7.56; N 3.39; O 19.35
найдено,%: C 69.88; H 7.37; N 3.77; O 18.98
Выход = 37,4 %
т. пл. 127 ^{0}C, т. пл. гидрохлорида 137 ^{0}C
R_f 0,62 (элюент – этанол)

ИК полосы поглощения, см$^{-1}$: 3307 (NH), 2836, 2961, 2995 (C-H), 1711 (C=O), 1648, 1589 и 1499 (C=C), 1440, 1280, 1210, 1100, 1048 и 1022 (Ar-O-CH_3), 890, 800, 710.

ЯМР H^1 в $CDCl_3$, δ, м.д.: 0.76 т (3H, $CH_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.00 м (2H, $CH_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.34 м и 1.67 м (2H, $C\underline{H}_2CH_2CH_3$), 2.43 с (1H, N$\underline{H}$), 2.67 – 2.73 (3H, $\underline{H}$-C^{3,5}-пиперидона), 3.72 с и 3,78 с (12H, OC$\underline{H}_3$), 4.18 д и 4.38 т (2H, $\underline{H}$-C^{2,6}-пиперидона), 6.69 – 6.81 м и 7.06 – 7.10 м (6H, $C_6\underline{H}_3$).

ЯМР C^{13} в $CDCl_3$, δ, м.д.: 14.08 ($\underline{C}H_3CH_2CH_2$), 20.62 ($CH_3\underline{C}H_2CH_2$), 27.14 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 43.08 (H$\underline{C}^3$-пиперидона), 49.45 ($H_2\underline{C}^5$-пиперидона), 55.70 (O$\underline{C}H_3$), 55.92 (H$\underline{C}^2$Ar), 56.15 (H$\underline{C}^6$Ar), 111.30, 111.75, 112.83, 113.55 ($\underline{C}^{3',4',6'}$- C_6H_3), 130.96 и 131.78 (C^i-C_6H_3), 150.66 и 151.38, 153.77 ($\underline{C}^{2',5'}$-C_6H_3), 210.19 ($\underline{C}$=O).

Антимикробную активность определяли методом диффузии в агар в отношении следующих тест-культур: грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli, Salmonella gallinarum, Pasteurella multocida, Klebsiella pneumoniae* 444; грамположительные бактерии: *Mycobacterium B$_5$, Staphilococcus aureus* 209р и клинический штамм *Staphilococcus aureus* 9; дрожжеподобные грибы *Candida albicans*; микроскопические грибы *Aspergillus niger*.

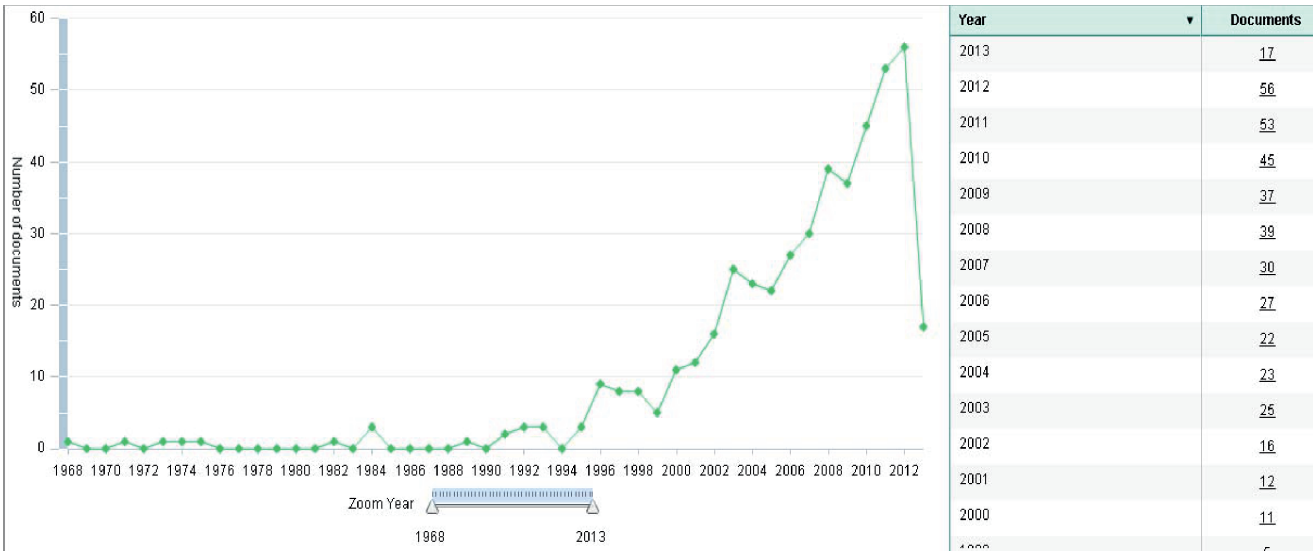
Оценку минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в отношении минимального набора музейных штаммов микроорганизмов: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Salmonella enterica* ATCC 14028 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P проводили по общепринятому методу двукратных серийных разведений в бульоне Мюллера Хинтона. Для приготовления базового раствора в концентрации 4000 мкг/мл, навеску 0,2 г раст-

ворили в 50 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия. Далее готовили двукратные серийные разведения от 2000 мкг/мл до 2 мкг/мл. В приготовленные разведения вносили суспензию микроорганизма в концентрации 10^6 КОЕ/мл. Посевы инкубировали в термостате при 37° С в течение 18-24 ч. По истечении времени инкубации с каждого разведения произведен высев на чашки Петри, содержащие агар Мюллера Хинтона. Чашки Петри с посевами инкубировали при температуре 37° С в течение 18-24. МИК определяли по наименьшей концентрации, которая подавляла видимый рост тестируемого микроорганизма.

Результаты и обсуждение

Структурный анализ лекарственных средств для лечения и профилактики инфекционных заболеваний показал, что из почти 200 препаратов только один содержит в структуре пиперидиновый фрагмент. Это антималярийный препарат мефлохин, относящийся к группе лекарств для лечения протозойных инфекций [10].

В тоже время при поиске информации по ключевому слову «пиперидин» в базе данных Scopus насчитывается 42494 источника, а в последние 5 лет ежегодно публикуется около 1800 публикаций в год. На рис. 1 приведены результаты поиска по ключевым словам «пиперидин» и «антибактериальная активность», которые указывают, что в период с 2000 г. наблюдается пятикратный рост (с 11 до 56) публикаций в год, посвященных антибактериальным свойствам пиперидиновых соединений. Также можно заметить тенденцию, что каждые 5 лет число публикаций удваивается.



Year	Documents
2013	17
2012	56
2011	53
2010	45
2009	37
2008	39
2007	30
2006	27
2005	22
2004	23
2003	26
2002	16
2001	12
2000	11

Рис. 1. Количество публикаций по пиперидиновым соединениям с антибактериальной активностью

Анализ публикаций по странам показал, что исследования в этой области наиболее активно проводятся в Индии (всего авторами из этой страны опубликовано более 150 статей), если рассматривать публикации по авторам, то наибольшее количество опубликовано S. Kabilan (10 статей). Наиболее цитируемой публикацией (42 ссылки) является работа [11], посвященная синтезу некоторых новых бензоксазолилэтоксипиперидонов, установлению их антибактериальной активности против *Streptococcus faecalis, Bacillus subtilis, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* и антигрибковой активности против *Candida-6, Candida albicans, Aspergillus niger, Candida-51 и Aspergillus flavus*.

Нами также проводятся исследования по синтезу новых пиперидиновых соединений. Основные схемы направленного синтеза и химической трансформации приведены на рис. 2.

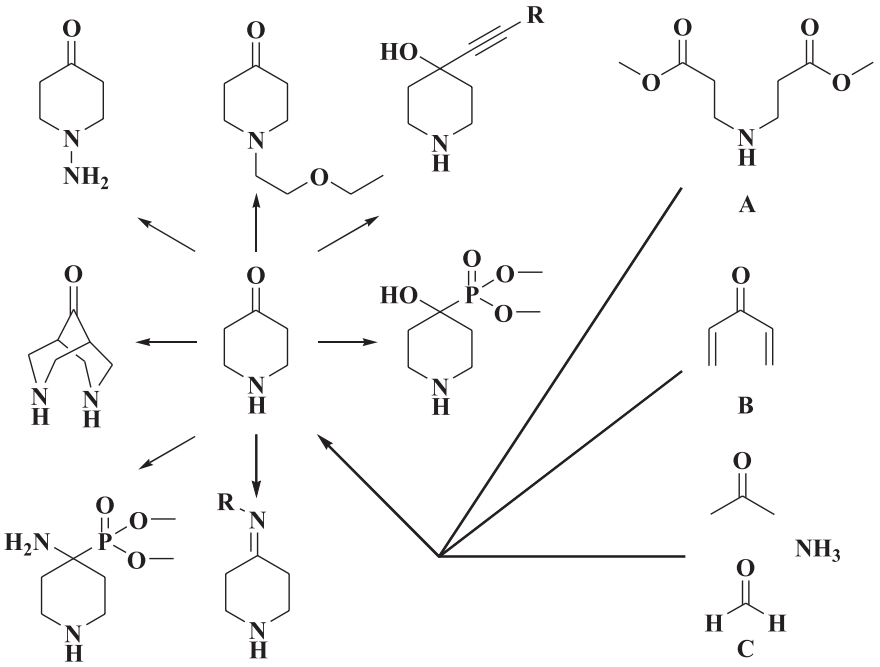


Рис. 2. Методы синтеза и направленная химическая модификация пиперидин-4-онов

По вышеописанным методам и схемам осуществлен синтез новых 14 соединений (Рис. 3). Следует отметить, что исходные соединения 15-17 предоставлены коллегами из Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского и в настоящее время нами совместно проводятся исследования по их использованию в химической трансформации диарилпиперидонов.

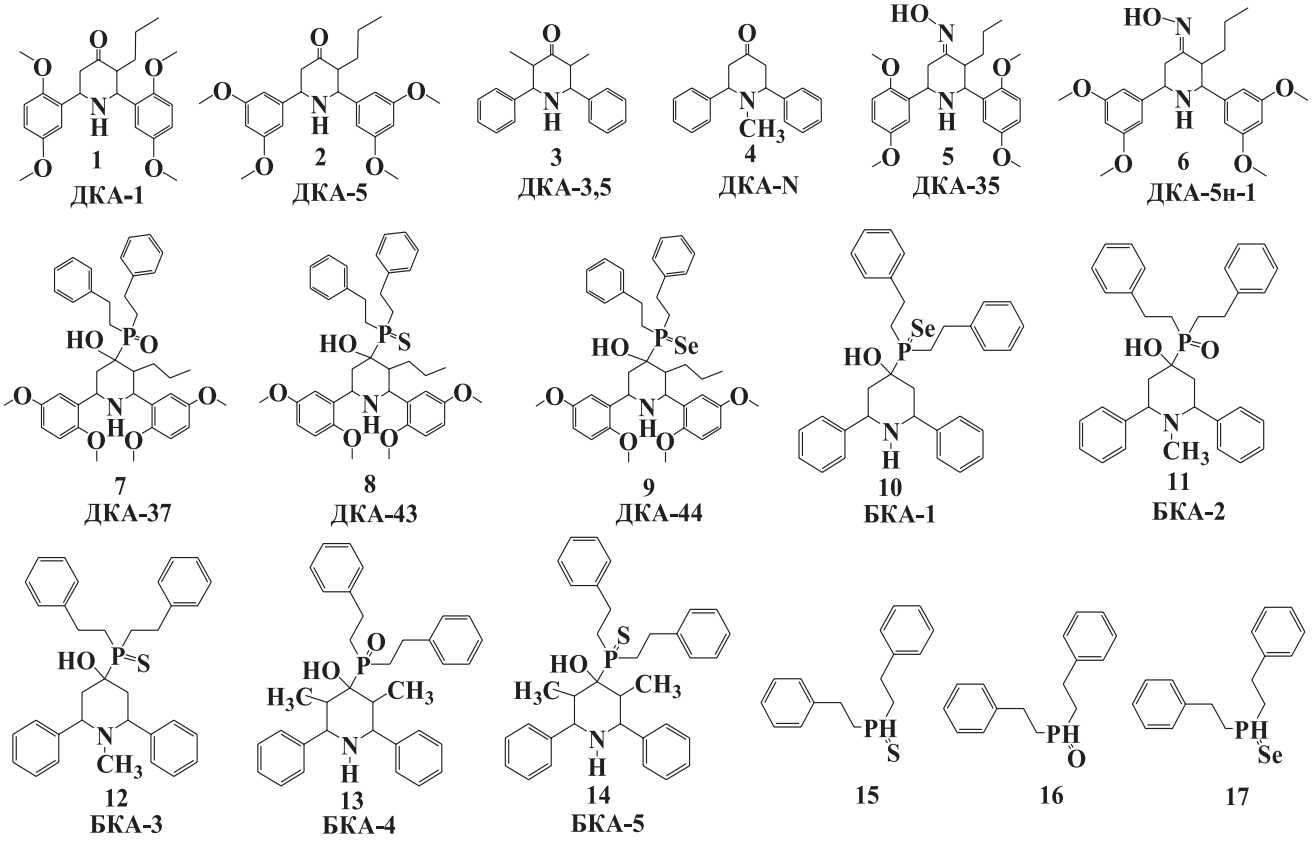


Рис. 3. Новые пиперидоны и их производные

Данные по антибактериальной активности приведенных на рисунке 3 соединений сведены в табл. 1.

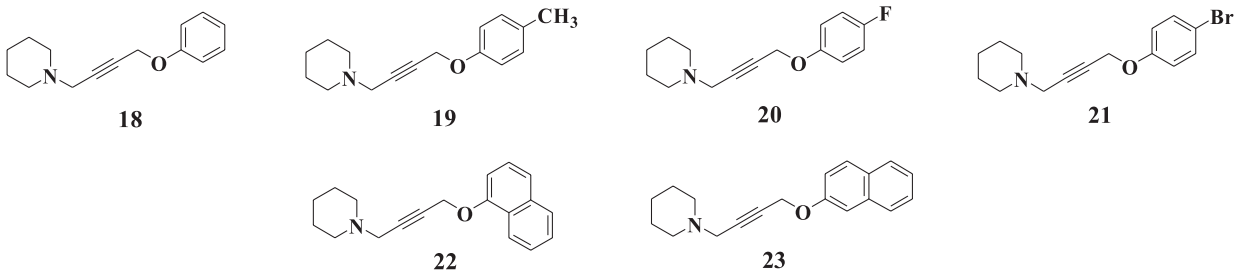
Таблица 1

Данные по МПК новых 2,6-диарилпиперидин-4-онов и их производных

Химические соединения		Минимальная подавляющая концентрация (МПК), мкг/мл								
		coli Escherichia	*gallinarum Salmonella*	*pneumoniae* 444 *Klebsiella*	*aureus* 209p *Staphilococcus*	*aureus* 9 *Staphilococcus*	*albicans Candida*	*niger Aspergillus*	*multocida Pasteurella*	*B5 Mycobacterium*
1	ДКА1•HCL	0	5000	0	0	0	4500	0	0	0
2	ДКА-5	0	0	0	0	0	0	0	0	5000
3	ДКА-3,5	2500	2500	2500	2500	0	2500	0	0	10
4	ДКА-N	2500	2500	2500	2500	2500	0	0	2500	2500
5	ДКА-35	0	5000	5000	0	0	4000	0	0	0
6	ДКА-5н-1	0	5000	500	0	50	800	0	4000	500
7	ДКА-37	5000	5000	0	4000	5000	5000	0	0	0
8	ДКА-43	0	0	0	0	5000	0	0	0	0
9	ДКА-44	0	0	500	5000	45	3	5000	800	0
10	БКА-1	1000	2500	2500	2500	2500	2500	0	2500	2500
11	БКА-2	1000	2500	2500	2500	2500	2500	0	1500	2500
12	БКА-3	2500	2500	2500	2500	2500	0	0	1000	2500
13	БКА-4	2500	2500	2500	2500	0	0	0	0	2500
14	БКА-5	2500	2500	2500	2500	2500	2500	0	1000	0
15	сульфид	2500	2500	2500	2500	2500	2500	0	2500	2500
16	оксид	2500	2500	2500	2500	2500	0	0	2500	2500
17	селенид	2500	2500	2500	2500	2500	1000	0	2500	2500

По результатам антибактериальных испытаний выделились 3 соединения, проявляющие высокую активность в отношении *Mycobacterium B5, Staphilococcus aureus 9* и *Candida albicans* [12, 13].

Другим доступным методом построения C-N-связи и введения пиперидинового фрагмента является реакция Манниха. Нами синтезированы различные фенилоксибутиниловые пиперидины, структуры которых представленны на рис. 4.



18 19 20 21

22 23

Рис.4. Фенилоксибутиниловые пиперидины

Результаты испытаний на антибактериальную активность представлены в табл. 2.

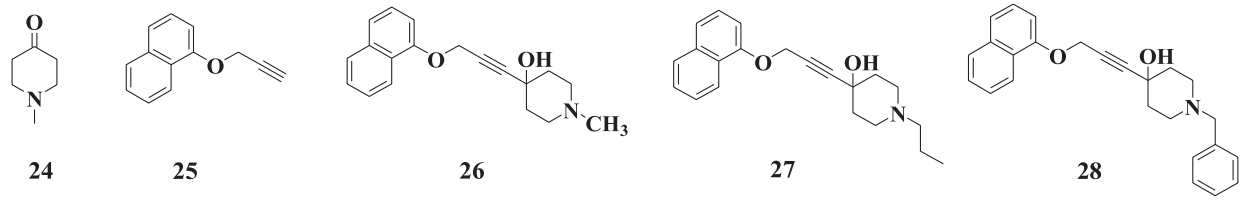
Установлено, что все соединения 18-23 обладают выраженной антибактериальной активностью только в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Интересно отметить, что β-замещенные в нафталиновом кольце производные оказываются более активными при подавлении роста бактерий по сравнению с α-замещенными.

Таблица 2

Диаметр зон задержки роста, мм

№№ п.п.	Шифр	*Staphilococcus aureus*	*Escherichia coli*	*Pseudomonas aeruginosa*	*Candida albicans*
18	М3ПГХ	0	0	24	0
19	М3ПМГХ	0	0	24	0
20	М3ПФГХ	0	0	20	0
21	М3ПБГХ	0	0	26	0
22	М1ПГХ	0	0	20	0
23	М2ПГХ	0	0	25	0

Со времени открытия А.Е. Фаворским реакции этинилирования кетонов в присутс-твии едкого калия прошло более 100 лет и эта реакция является самым распространенным методом получения третичных ацетиленовых спиртов. Нами синтезированы пиперидиновые спирты на основе 1-метил-, 1-пропил-, 1-бензилпиперидин-4-онов. Структурные формулы исходных и синтезированных веществ приведены на рис. 5.



24 25 26 27 28

Рис. 5. Структурные формулы 1-R-4-(3-нафтилоксипроп-1-инил)пиперидин-4-олов

Оценку наличия антимикробной активности новых потенциальных антибактериальных веществ провели в отношении минимального набора музейных штаммов микроорганизмов, результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Значения МИК нафтоксипропаргиловых пиперидолов

Тест-штаммы	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл				
	24	25	26	27	28
Bacillus cereus ATCC 11778	-	-	-	-	63
Bacillus cereus ATCC 10702	-	-	-	-	-
Bacillus cereus ATCC 6633	-	-	500	250	63
Bacillus cereus ATCC 6051	-	-	500	500	-
Escherichia coli ATCC 25922	-	500	500	-	250
Pseudomonas fluorescens ATCC 948	1	250	8	0.031	0.008
Staphilococcus aureus ATCC 6538-P	-	-	-	-	125

Следует отметить, что исходные 1-метилпиперидин-4-он и 1-(проп-2-инил)нафталин проявляют активность в отношении только 2-х штаммов. Наибольшее количество штаммов подавляет соединение 5 с бензильным радикалом при атоме азота пиперидинового цикла.

В заключении авторы выражают особую благодарность сотрудникам Научного центра противоинфекционных препаратов – Джумагазиевой А.Б. и Леоновой Н.В., Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова – Шакиеву С.Ш. и Рамазановой Б.А., Института микробиологии и вирусологии – Ратниковой И.А. за проведенные испытания антибактериальной активности новых пиперидиновых соединений.

Выводы

Рейтинг ведущих АТС групп показывает, что антибактериальные препараты относятся к самым востребованным лекарствам в Казахстане как на аптечном рынке (1 место), так и на рынке больничных закупок (2 место).

Структурный анализ антибактериальных средств показал, что пиперидиновый фрагмент входит в состав лишь 1 антималярийного препарата мефлохин. В тоже время в период с 2000 г. наблюдается пятикратный рост публикаций в год, посвященных антибактериальным свойствам пиперидиновых соединений.

В АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова» синтезированы новые пиперидиновые соединения в ряду 2,6-диарилпиперидин-4-онов, ацетиленовых пиперидинов и пиперидолов, окси-, тио-, селенофосфонатных пиперидолов. Испытаниями на широком круге патогенных штаммов микроорганизмов выявлены новые перспективные вещества с активностью на уровне 3 – 125 мкг/мл. Эти соединения могут принять участие в дополнительных исследованиях по выявлению антимикробной активности на более широком спектре микроорганизмов.

Литература:

1. Указ Президента Республики Казахстан № 958 от 19 марта 2010 года. Государственная программа по форсированному индустриально-инновационному развитию Республики Казахстан на 2010-2014 годы» //kazpravda.kz/_pdf/mar10/310310law.pdf, ru.government.kz/resources/docs/doc12

2. Постановление Правительства Республики Казахстан № 791 от 4 августа 2010 года «Программа по развитию фармацевтической промышленности Республики Казахстан на 2010 - 2014 годы» // «Казахстанская правда» от 21.08.2010 г., №222 (26283), adilet.zan.kz/rus/docs/P100000791_

3. Информация о ходе реализации Государственной программы по форсированному индустриально-инновационному развитию Республики Казахстан на 2010-2014 годы за 2010-2012 годы // mint.gov.kz/index.php?id=444

4. Разработки МНПХ «Фитохимия» // phyto.kz/cat/262/863

5. Лаборатории Института химических наук им. А.Б. Бектурова // ihn.kz/laboratorii/

6. Василевский И.В. Некоторые пути решения проблемы антибиотикорезистентности на современном этапе, Медицина, Минск, 2008, № 1, С. 92 – 97. medicine.belmapo.by/page/3/59/

7. Аптечный рынок Казахстана: итоги первых 2012 года //remedium.ru/analytics/numerals/sng/detail.php?ID=57154

8. Госпитальный рынок Казахстана: итоги первых 9 месяцев 2012 г. //remedium.ru/upload/iblock/411/AIPM_Remedium_1_13_kaz.pdf

9. scopus.com

10. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. 16 изд. перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна. Издатель Умеренков, 2010. – С. 902.

11. Ramalingan C., Balasubramanian S., Kabilan S., Vasudevan M. Synthesis and study of antibacterial and antifungal activities of novel 1-[2-(benzoxazol-2-yl)ethoxy]-2,6-diarylpiperidin-4-ones, European Journal of Medicinal Chemistry, Elsevier, 2004, 39, 6, 527-33.

12. Инновационный патент РК № 23978. Оксим 2,6-бис(3,5-диметоксифенил)-3-пропил-пиперидин-4-она, обладающий антимикробной активностью / Бортникова К.А., Ратникова И.А., Белогорлова Н.А., Гаврилова Н.Н., Ержанов К.Б., Курманкулов Н.Б. Опубл. бюл. № 5 от 16.05.2011 г.

13. Инновационный патент РК № 25021. 2,6-Бис(2,5-диметоксифенил)-3-пропил-4-(дифенэтилселенофосфорил)пиперидин-4-ол, обладающий анти-микробной активностью / Бортникова К.А., Ратникова И.А., Белогорлова Н.А., Иванова Н.И., Малышева С.Ф., Ержанов К.Б., Курманкулов Н.Б. Опубл. бюл. № 12 от 15.12.2011 г.

ЖАҢА ПИПЕРИДИНДІ ҚОСЫЛЫСТАРДЫҢ СИНТЕЗІ ЖӘНЕ АНТИБАКТЕРИАЛДЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ

Н.Б. Құрманқұлов, К.А. Бортникова, М.Т. Өмірзақов, К.Б. Ержанов
«А.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ,
Қазақстан Республикасы, Алматы қ.
«С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» РМК,
Қазақстан Республикасы, Алматы қ.

Осы мақалада жаңа пиперидиндік қосылыстардың синтезі және антибактериалдық белсенділігі бойынша кейінгі жылдардың нәтижелері келтірілген. Мұндай зерттеулердің өзектілігі антибиотиктік резистенттіліктің өзекті мәселесіне байланысты, ал Қазақстан үшін жетекші анатомо-терапевтік-химиялық топтардың рейтингілері антибактериалдық препараттардың дәріхана нарығында да, ауруханалық сатып алулар нарығында да ең көп сұранысқа ие дәрілеріне жататындығын көрсетеді: олардың үлесі 2012 жылғы сату көлемі бойынша, сәйкесінше 10% және 13% құрады. Антибактериалдық құралдардың құрылымдық талдауы пиперидиндік фрагменттің тек бір ғана мефлохин безгекке қарсы препараттың құрамына кіретіндігін көрсетті. 2000 жылдан бергі кезеңде пиперидиндік қосылыстардың антибактериалдық қасиеттеріне арналған басылымдардың бір жылда бес есеге артқандығы байқалды. «А.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ-нда 2,6-диарилпиперидин-4-ондар, ацетилен пиперидиндерінің және пиперидолдардың, окси-, тио-, селенофосфонатты пиперидолдардың қатарында жаңа пиперидиндік қосылыстар синтезделді. Микроорганизмдердің патогендік штаммдарының кең шеңберіндегі сынақтар арқылы белсенділік деңгейі 3 – 125 мкг/мл болатын жаңа келелі заттар анықталды. Бұл қосылыстар микроорганизмдердің анағұрлым кең спектрінде антимикробтық белсенділікті анықтау бойынша қосымша зерттеулерге қатысуы мүмкін.

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NEW PIPERIDINE COMPOUNDS

N.B. Kurmankulov, K.A. Bortnikova, M.T. Omyrzakov, K.B. Erzhanov
Institute of chemical sciences of A.B. Bekturov, Republic of Kazakhstan , Almaty
The Kazakh national medical university of S.D. Asfendiyarov, Republic of Kazakhstan , Almaty

Results of last years on synthesis and antibacterial activity of new piperidine compounds are presented in this article. Urgency of such researches is caused by a burning issue of antibiotic resistance, and for Kazakhstan the ratings of leading anatomic-therapeutic-chemical groups show that antibacterial preparations belong to the most demanded medicines in the chemist's market and in the market of hospital purchases: their share in 2012 on volume sales made 10 % and 13 % respectively. The structural analysis of antibacterial agents has shown that piperidine fragment is a part of antimalarial agent "Mefloquine". In 2000 the fivefold growth of publications a year devoted to antibacterial properties of piperidine compounds is observed. Institute of chemical sciences of A.B. Bekturov were synthesized new piperidine compounds among 2,6-diarylpiperidine-4-onov, acetylene piperidines and piperidoles, oxy-, tio-, selenophosphonate piperidoles. Tests of pathogenic microorganism strains were determined new perspective substances with activity at 3-125 mkg/ml. These compounds can take part in additional researches on revealing antimicrobic activity on wider spectrum of microorganisms.

УДК 615. 322:542. 943-92

АНТИОКСИДАНТНАЯ И АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ПОЛЫНИ *IN VITRO*

А.Т. Казбекова, К.Ж. Молдабеков, Т.С. Сейтембетов
e-mail: stalgat49@mail.ru
АО «Медицинский университет Астана», Республика Казахстан, г. Астана

В статье изложены результаты по изучению антиоксидантной и антирадикальной активности цинеола, эфирного масла полыни гладкой, сесквитерпеновых лактонов арголида и арглабина. Установлено, что масла полыни проявляют антиоксидантное действие выше, чем арглабин и арголид. Коэффициенты ингибирования по *о*-фенантролиновомуметоду указывают на существование зависимости между концентрацией эфирных масел и антиоксидантным свойством. Установлено наличие зависимости между фенольным составом масел полыни и антиоксидантным эффектом. Масла полыни гладкой проявляют invitroвысокую антиоксидантную и антирадикальную активность, что позволяет их рассматривать в качестве объектов для изучения *in vivo.*

Род полынь (*Artemisia* L.), включающий более 500 видов, широко распространен в геогра-фических и экологических зонах. На территории стран СНГ наиболее распространены европейские, кавказские и центральноазиатские виды полыни, а в Казахстане произрастает 82 вида полыни [1-2]. *Artemisia glabella* Kar.et Kir.-полынь гладкая является источником отечественного противоопухолевого препарата «Арглабин», разработанного в АО «МНПХ «Фитохимия» [3]. Интерес к полыни объясняется тем, что во многих изученных видах найдены эфирные масла, компоненты которых являются биологически активными гетероциклическими и изопреноидными соединениями, обладающими антимикробным, противогрибковым, противовирусным, противовоспалительным и другими лечебными свойствами, поэтому они находят широкое применение в медицинской промышленности и фармакологии [4].

Целью работы явилось изучение антиоксидантной (АОА) и антирадикальной (АРА) активности *in vitro* 1,8-цинеола (1), эфирного масла полыни гладкой (2), CO_2-экстракта полыни гладкой (3), фракции №2 после разделения CO_2-экстракта полыни гладкой на установке FCPC-5000 (4), фракции №1 после разделения CO_2-экстракта полыни гладкой на установке FCPC-5000 (5), эфирного масла полыни гладкой после перекристаллизации арглабина (6), выделенных из полыни гладкой сесквитерпеновых лактонов арголида (7) и арглабина (8), хлороформные экстракты *Artemisia filatovae* и *Artemisia semiarida*; углекислотные экстракты *Artemisia tournefortiana* (350 МПа), *Artemisia filatovae* (350 МПа), *Artemisia semiarida* (160 МПа), *Artemisia semiarida* (250 МПа).

Методы исследования. Определение в образцах содержания полифенолов выполнено по Фолина-Чокальтеуи расчет выполненна основании калибровочных графиков по эквиваленту рутина, тимола, протокатехиновой кислоты (табл. 1). АОА природных гетероциклических соединений и экстрактов определенаметодом оценки железо-восстанавливающего потенциала (FRAP) и о-фенантролиновым способом, АРА изучена известными методиками с применением 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил(DPPH) радикала.

Результаты и обсуждение. При изучении потенциальной АОА природного объекта важен вопрос о качественном составе, в частности, наличие класса соединений, обуславливающих антиоксидантный и антирадикальный эффекты. Известно, что одним из определяющих факторов, обуславливающим эффект ингибирования перекисных процессов, является уровень фенольных соединений в исследуемом объекте. Поэтому нами определено в образцах содержание полифенолов по эквиваленту протокатехиновой кислоты, тимола и рутина, проявляющих выраженный антиоксидантный эффект в экспериментах in vitro. В табл. 1 отражен состав эфирных масел полыни.

Таблица 1

Содержание полифенолов по эквиваленту протокатехиновой кислоты (а), тимола (б) и рутина (в) в образцах полыни

ЭМ	Содержание полифенолов (мг станд. в-ва/мг образца)		
	а	б	в
2	0,1652±0,0149	0,0981±0,01399	0,03685±0,0073
3	0,1217±0,0022	0,0572±0,00206	0,0155±0,001085
4	0,0968±0,0033	0,0338±0,00307	0,0032±0,00161
5	0,1077±0,0059	0,04395±0,0056	0,0085±0,00292
6	0,2264±0,0034	0,1557±0,0032	0,0667±0,0014

Как следует из рис. 1 наиболее выраженную АОА *in vitro* проявляют эфирное масло полыни гладкой до (2) и после перекристаллизации арглабина (6). Данные FRAP – метода указывают на то, что наименьший антиоксидантный эффект *in vitro* проявляют сесквитерпеновые лактоны арголид (7) и арглабин (8). АОА исследуемых образцов определялась с помощью коэффициента ингибирования (КИ) по уравнению: КИ = 1- $К_{контр}$/ $К_{исслед.}$

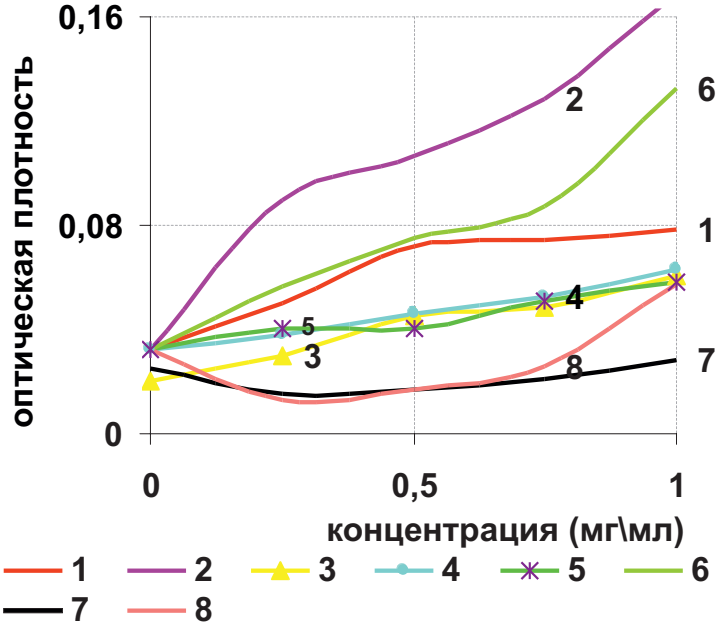


Рис. 1. Изменение АОА образцов в соответствии с FRAP – методикой

Таблица 2

Изменение КИ соединений и эфирных масел полыни

	0,25мг/мл	0,5мг/мл	0,75мг/мл	1мг/мл
1	0,253952	0,129611	0,241932	0
2	0,587711	0,605037	0,752625	0,783405
3	0,265826	0,532262	0,630577	0,702569
4	0,265826	0,467894	0,557263	0,63976
5	0,524602	0,625815	0,697921	0,733951
6	0,284397	0,395348	0,512497	0,59794
7	0	0	0,0602522	0,170204
8	0	0,145421	0,338023	0,397423

На основании данных по оценке значений КИ индивидуальных соединений (1, 7 и 8) и эфирных масел (табл. 2), а также диаграмм на рис. 2 следует, что имеет место взаимосвязь между концентрацией арглабина (7) и величиной АОА, которая пропорциональна оптической плотности.

Наиболее высокие величины коэффициента ингибирования имеют эфирное масло полыни гладкой (2) и фракция №1 после разделения CO2-экстракта полыни гладкой на установке FCPC-5000 (5) при концентрации 0,25 мг/мл, а эфирное масло полыни гладкой после перекристаллизации арглабина (6) проявляет такую активность при увеличении концентрации масла в 4 раза. Арголид (7) при 0,25 мг/мл и 0,5 мг/мл по результатам FRAP - метода не проявляет АОА [5].

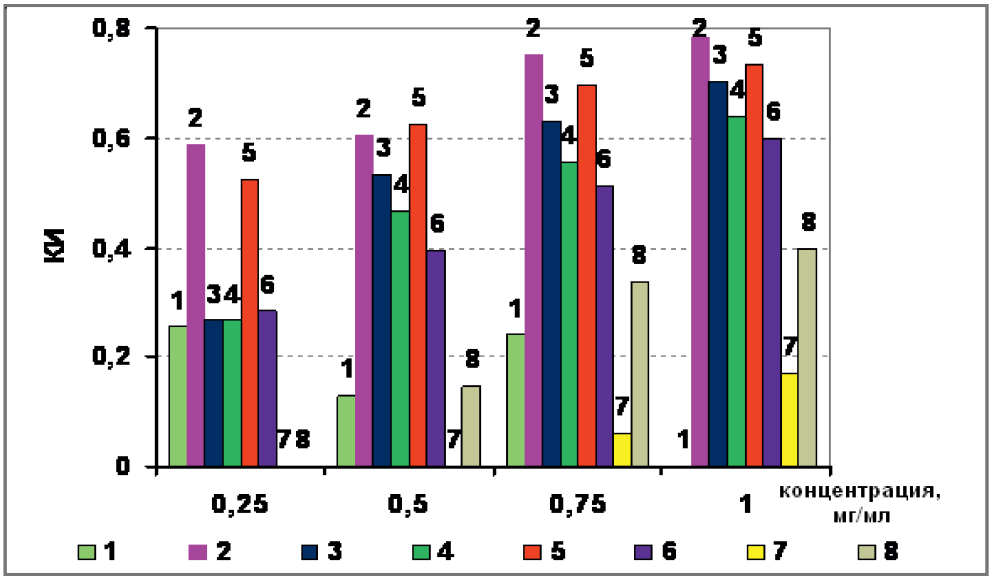


Рис. 2. Коэффициент ингибирования эфирных масел полыни

Для анализа возможности влияния способа экстракции на эффект объекта нами изучены хлороформные экстракты Artemisia filatovae, Artemisia semiarida и углекислотные экстракты Artemisia tournefortiana (350 МПа), Artemisia filatovae (350 МПа), Artemisia semiarida (160 МПа), Artemisia semiarida (250 МПа). Изменение состава указанных объектов отражено в таб. 3.

На рис. 3 и в табл. 3 отражено содержание полифенольных соединений в экстрактах в следующей последовательности: ASX > AF-1 > ASY 160 > AF (CO2)-350 > ASY 250 > AT (CO2)-350. Выявлено, что содержание полифенолов в хлороформных экстрактах выше по сравнению с углекислотными экстрактами.

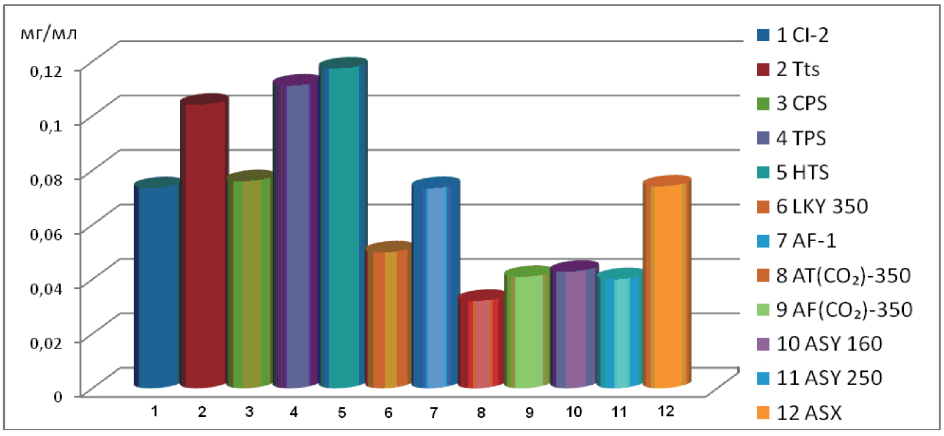


Рис. 3. Содержание полифенолов в экстрактах по эквиваленту галловой кислоты

Таблица 3

Содержание полифенольных соединений (СПС) в экстрактах полыни

Исследуемые экстракты	Сокращения	СПС (мг/мл)
1 *Artemisia filatovae*	AF-1	0,0735 ± 0,0001
2 *Artemisia semiarida*	ASX	0,0741 ± 0,00023
3 *Artemisia tournefortiana* (350 МПа)	AT(CO_2)-350	0,0321 ± 0,00011
4 *Artemisia filatovae* (350 МПа)	AF(CO_2)-350	0,041 ± 0,00011
5 *Artemisia semiarida* (160 МПа)	ASY 160	0,043 ± 0,00011
6 *Artemisia semiarida* (250 МПа)	ASY 250	0,04 ± 0,00017

Установлено, что высокой ОП обладают хлороформные экстракты, умеренной ОП - углекислотные экстракты и низкой ОП - спиртовые экстракты. Зависимость АОА по FRAP- методике: GC > AF-1 > AF(CO2)-350 > AT(CO2)-350 > ASX > ASY 160 > ASY 250.

В табл. 4 отражена зависимость оптической плотности от концентрации: с увеличением концентрации увеличивается ОП. На рис. 4 показана динамика изменения ОП в зависимости от концентрации экстрактов в соответствии с данными FRAP- методики.

Таблица 4

Изменение оптической плотности растворов от концентрации

№	Экстракты	Величина оптической плотности			
		0,25	0,5	0,75	1,0
1	GC	0,988 ± 0,087	1,127 ± 0,011	1,266 ± 0,001	1,313 ± 0,024
2	AF-1	0,408 ± 0,004	0,483 ± 0,019	0,547 ± 0,007	0,751 ±0,05
3	ASX	0,303 ± 0,01	0,316 ± 0,009	0,382 ± 0,005	0,411 ± 0,006
4	AT(CO_2)-350	0,322 ± 0,019	0,335 ± 0,004	0,367 ± 0,03	0,446 ± 0,035
5	AF(CO_2)-350	0,349 ± 0,002	0,361 ± 0,009	0,437 ± 0,05	0,522 ± 0,02
6	ASY 160	0,282± 0,006	0,334± 0,036	0,354± 0,012	0,401± 0,018
7	ASY 250	0,292 ± 0,005	0,31 ± 0,015	0,377 ± 0,04	0,346 ± 0,008

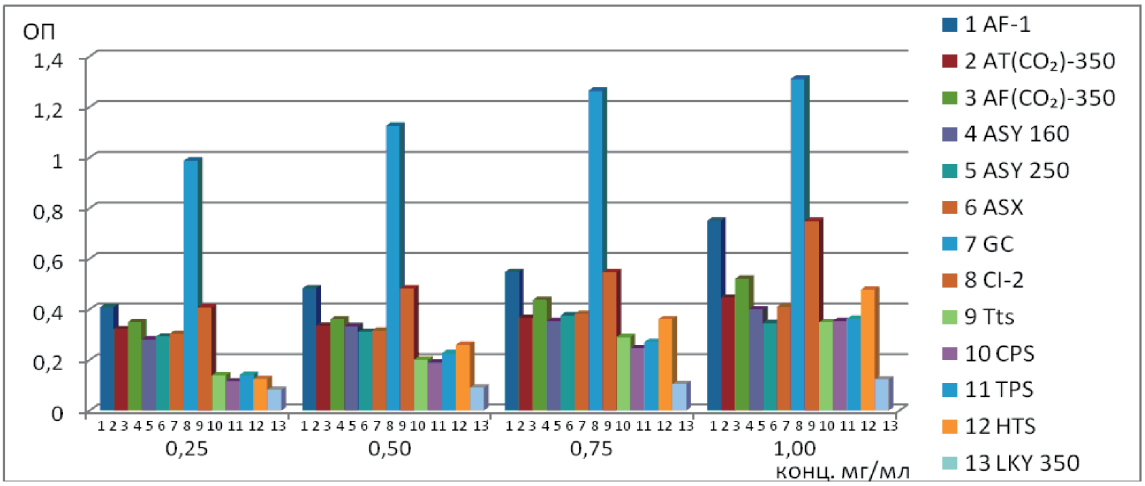


Рис. 4. Динамика оптической плотности от концентрации экстрактов по FRAP- методике

Установлено, что спиртовые экстракты проявили высокую АРА, АРА хлороформных экстрактов неоднородна AF-1 обладает высокой, а ASX - низкой АРА. Углекислотные экстракты обладают низкой АРА. Зависимость АРА экстрактов: ВНА > AF-1 > AF(CO_2)-350 > ASY 160 > AT(CO_2)-350 > ASX > ASY 250.

Как следует из данных табл. 5 и рис. 5 для ряда экстрактов имеет место прооксидантный эффект, т.е. вещества не ингибируют распад свободного DPPH-радикала, а наоборот, усиливают его инициирующее свойство в радикальных процессах, что указывает на отсутствие взаимосвязи между данными свойствами.

Таблица 5

Изучение ингибирования 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил(DPPH) радикала анализируемыми веществами АРА (%) веществ при разных концентрациях

Исследуемые вещества	Концентрация веществ (мг/мл)			
	0,25	0,5	0,75	1,0
BHA	15,574	27,3001	37,5225	42,694
AF-1	2,8832	5,31108	11,5326	15,402
ASX	-6,525	-4,4765	-2,04856	-0,9105
AT(CO_2)-350	-3,794	-2,7314	-0,8346	-0,1517
AF(CO_2)-350	-0,152	-0,1517	4,55235	5,3869
ASY 160	9,9393	-3,1108	-1,13809	-3,7178
ASY 250	-7,436	-7,739	-6,98027	-6,9803

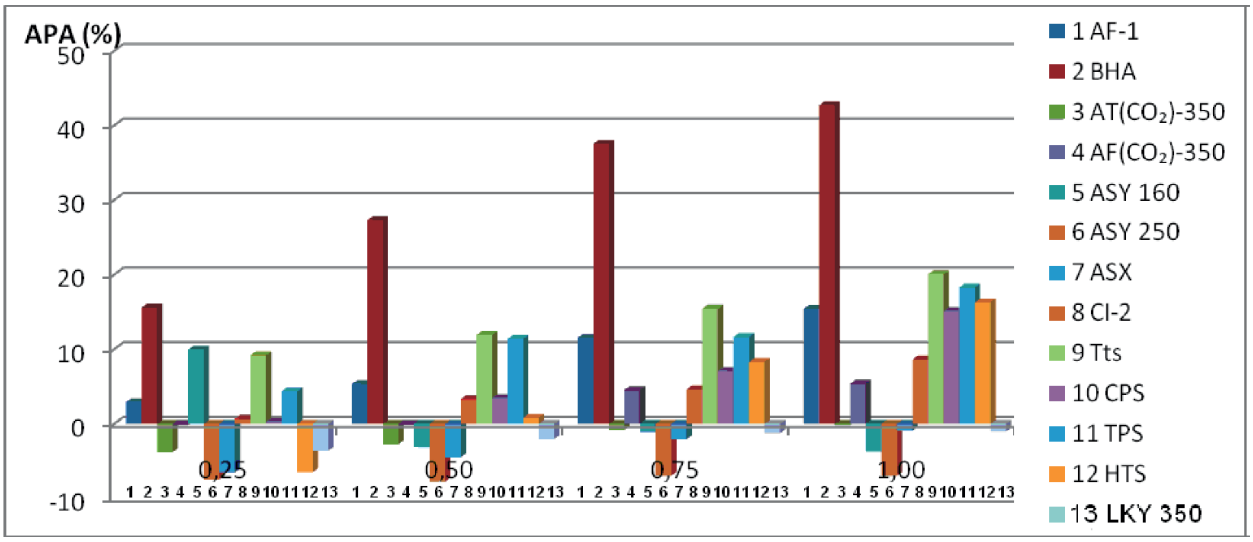


Рис. 5. Изменение АРА веществ при изменении концентрации

Выводы:

1. Впервые определено, что содержание полифенолов в исследуемых экстрактах убывает в следующей последовательности: ASX > AF-1 > ASY 160 > AF (CO_2)-350 > ASY 250 > AT (CO_2)-350. FRAP-методом установлено, что высокие значения оптической плотности имеют хлороформные экстракты, соответственно средние величины характерны для углекислотных экстрактов и низкая величина свойственна для спиртовых экстрактов, на примере указанных объектов установлено, что с увеличением концентрации пропорционально растет их оптическая плотность.

2. В ряду хлороформных экстрактов полыни AF-1 обладает высокой активностью, а ASX- низкой АРА. Углекислотные экстракты проявляют пониженную АРА. Зависимость АРА экстрактов имеет следующий вид: BHA > AF-1 > AF(CO_2)-350 > ASY 160 > AT(CO_2)-350 > ASX > ASY 250.

3. Эфирные масла полыни гладкой проявляют АОА вышеарглабина и арголида, коэффициенты ингибирования указывают на существование пропорциональной зависимости между концентрациями масел и их АОА. Эфирные масла полыни гладкой, содержащие наибольшее количество полифенолов, проявляют высокую АОА *in vitro*, что позволяет их рассматривать в качестве антиоксидантов для изучения *in vivo*.

Литература:

1. Род *Artemisia* L. – Полынь // Растительные ресурсы СССР (Цветковые растения, их химический состав, использование). Семейство *Asteraceae*. – Санкт-Петербург, 1993. – С. 30-73.
2. Адекенов С.М. Арглабин – противоопухолевое средство из полыни гладкой (*Artemisia glabella* Kar. et Kir.) // Российский биотерапевтический журнал - 2002. - Т.1, № 2. - С. 2-5.
3. Patent USA 6,242,617,B1; Europian Patent №0 946 565 S.M.Adekenov «Method and device for production of lyophilized hydrochloride-1β, 10β-epoxy-13-dimethylaminoguaia-3(4)-en-6,12-olide».
4. Атажанова Г.А. Терпеноиды эфирных масел растений, Москва: ICSPF.- 2008.- 288 с.
5. Stankovic M.S., Niciforovic N., Topuzovic M. et al. Total phenolic content, flavonoid concentrations and antioxidant activity, of the whole plant and plant parts extracts from *Teucriummontanum* L. var. *montanum*, f. *supinum* (L.) Reichenb. // Biotechnol. &Biotechnol. Eq.- 2011.- V. 25. - P.2222-2227.

IN VITRO ЖАҒДАЙЫНДА ЖУСАН ЭКСТРАКТІЛЕРІНІҢ АНТИОКСИДАНТТЫҚ ЖӘНЕ АНТИРАДИКАЛДЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ

А.Т. Қазбекова, К.Ж. Молдабеков, Т.С. Сейтембетов
«Астана медицина университеті» АҚ, Қазақстан Республикасы, Астана қ.

Мақалада цинеолдың, тықыр жусанның эфир майын, арголид пен арглабиннің сесквитерпендік лактондарының антиоксиданттық және антирадикалдық белсенділіктерін зерттеу нәтижелері берілген. Жусан майының арглабин мен арголидке қарағанда антиоксиданттік әсері жоғарырақ екендігі анықталды. Ингибирлеу коэффициенттері о-фенантролиндік тәсіл бойынша эфир майларының концентрациясы мен антиоксиданттық қасиет арасындағы тәуелділіктің бар екендігін білдіреді. Жусан майының фенолды құрамы мен антиоксиданттық әсері арасындағы тәуелділік анықталды. Тықыр жусан майлары *in vitro* жағдайында жоғары антиоксиданттық және антирадикалдық белсенділік танытады, бұл оларды *invivo* жағдайында зерттеуге арналған нысандар ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

ANTIOXIDANT AND ANTIRADICAL ACTIVITY OF ARTEMISIA EXTRACTS *IN VITRO*

A.T. Kazbekova, K.Zh. Moldabekov, T.S. Seitembetov
Medical University Astana, Republic of Kazakhstan, Astana

Results on studying antioxidant and antiradical activity of cineol, essential oil of *Artemisia glabella* Kar. et Kir., sesquiterpene lactones of argolide and arglabin are presented in article. It was determined that *Artemisia* oils show antioxidant action higher than arglabin and argolide. Inhibition factors on o-phenanthroline method specify in dependence existence between concentration of essential oils and antioxidant property. Dependence presence between phenolic composition of *Artemisia* oils and antioxidant effect was determined. Oils of *Artemisia glabella* Kar. et Kir. show in vitro high antioxidant and antiradical activity that allows to consider them as objects for studying *in vivo.*







Eskişehir Academy of Economic and Commercial Sciences, founded in 1958, constituted the cornerstone of Anadolu University. The Academy was replaced by Anadolu University in 1982, which has gained a well-deserved place as a modern, dynamic and innovative institution among the largest universities not only in Turkey but also in the world. Some of the faculties and schools as well as the majority of administrative units and social facilities are at Yunusemre Campus, which is located at the center of Eskişehir, renowned as a center of science and culture and a city of youth. İki Eylül Campus, which houses the School of Physical Education and Sports, the Faculty of Aeronautics and Astronautics and the Faculty of Engineering, is five kilometers to the city center. Anadolu Airport is situated on this campus. The Porsuk Vocational School offers education in its own building in the city center.

Anadolu University is an institution, promoting universal higher education values and blazing trails in the Turkish higher education with its 16 faculties (3 of which offer distance education), 4 applied schools, 4 vocational schools, 9 graduate schools, 25 research centers, and 15 research, development and application units. The successful launch of the distance education system ranks at the top of innovative initiatives of Anadolu University. Today the total number of students in three faculties offering distance education is over one million. This system has been taken as a model by many countries.

Anadolu University strives to prepare its students to be the best in their field of study in creative, dynamic and interactive settings owing to academic staff, each exerting to be the best in their field and devoting all their time to students in the academic units equipped with the latest technology. Students have access to all sorts of facilities in safe and modern campuses of the University. They follow cultural and art activities at theatre, concert and exhibition halls on the campus simultaneously with metropolitan cities such as Istanbul and Ankara, and have the opportunity to do sports in gyms at international standards, semi-olympic swimming pool, tennis courts and green pitches; and thus spend their free time efficiently. In addition to grants provided by various institutions, Anadolu University provides housing and food grants to students that achieve a certain level of success, but are financially disadvantaged. With its safe and modern campuses, Anadolu University has been embracing the world, as a source of pride of Turkey.

The **Faculty of Pharmacy, Anadolu University** was established in 1968 as a Private School of Pharmacy. In 1971, according to Law No. 1472, the School was made public and in 1979, it became

a part of Eskisehir Academy of Economics and Commercial Sciences. Finally, in 1982, the School acquired the status of Faculty of Pharmacy in the newly established Anadolu University. The Faculty consists of three departments, namely, Basic Pharmaceutical Sciences, Pharmaceutical Technology and Professional Pharmaceutical Sciences. The departments do not independently issue certificates but contribute to the education and training of pharmacy. Graduates may usually work at retail pharmacy shops, hospitals and pharmaceutical industry and/or be apppointed as a research assistant.

Education and research activities are provided by the teaching staff composed of 18 professors, 16 associate professors, 20 assistant professors, 4 lecturers, 6 research assistants and 3 experts. Annual quota is 120 students. The language of instruction is Turkish. The Programme offers compulsory courses related to pharmaceutical profession. Further, students may receive professional elective and other elective courses at in the 2nd, 3rd and 4th years. In order to specialize, there are career courses in three main fields, i.e. “Retail Pharmacy”, “Hospital Pharmacy” and ”Industrial Pharmacy” in the 5th year.

http:// www.anadolu.edu.tr

УДК 547.(596+597+598+599)

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ТЕРПЕНОИДОВ РЯДА БИСГОМОДРИМАНА И НОРЛАБДАНА

С.С. Ковальская[1], Н.Г. Козлов[1], Н. Унгур[2], В. Кулчицкий[2], А. Арыку[2]
e-mail: loc@ifoch.bas-net.by
[1]Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь, г. Минск
[2]Институт химии Академии наук Республики Молдова, Республика Молдова, г. Кишинев

В статье изучены превращения доступных склареола и склареолида, являющихся коммерчески доступными продуктами, а также бисгомодримановых и норлабдановых кетолов и енонов, для которых уже разработаны эффективные методы синтеза из доступного сырья. Установлено, что превращения большинства изученных соединений в условиях реакции Риттера протекают по оригинальным схемам с вовлечением в реакцию всех реакционных центров и приводят к образованию азотсодержащих терпеноидов оригинального строения, в ряде случаев не имеющих природных аналогов. Восстановление оксимов бисгомодримановых и норлабдановых енонов и кетолов протекало в соответствии с ожидаемой схемой и умеренной стереоселективностью. Перегруппировка Бекмана тех же оксимов, напротив, сопровождалась неожиданными превращениями и также приводила к образованию оригинальных азотсодержащих производных. Показано, что еноны и кетолы аналогичного строения в одинаковых условиях, как правило, претерпевают разные превращения, обусловленные различиями в реакционной способности двойной связи и гидроксильной группы. Бисгомодриманы и норлабданы одинаковой функционализации ведут себя сходным образом; наблюдается лишь меньшая стереоселективность превращений норлабдановых производных вследствие большей удаленности одного из реакционных центров от диссимметричного цикла.

Природные терпеновые соединения, благодаря своему широчайшему распространению в природе, представляют собой ценное доступное сырье для органического синтеза. Разнообразие их строения открывает подходы к синтезу широкого круга оригинальных производных, в том числе в хиральной форме, что особенно важно при синтезе соединений с потенциальной биологической активностью.

В то же время использование доступных терпеновых соединений для этих целей лимитируется ограниченным объемом данных об их синтетическом потенциале. Наименее изучены методы синтеза азотсодержащих производных терпенов, которые не встречаются в природе, но при этом именно среди производных этого класса выявлено наибольшее число биологически активных соединений.

Целью данной работы являлась разработка методов синтеза азотсодержащих бисгомодримановых и норлабдановых соединений, направленных на изучение возможности использования терпеновых производных в качестве хиральных синтонов при получении потенциально практически ценных соединений, в том числе биологически активных веществ, представляющих интерес для фармацевтической и косметической промышленности.

Выбор объекта исследования объясняется тем, что коллегами с молдавской стороны разработаны эффективные способы извлечения из растительного сырья и химической модификации производных бисгомодриманов и норлабданов различной функционализации. Имеющиеся в структуре этих соединений реакционные центры – двойные связи, гидроксильные, карбонильные группы и др. – позволяли рассчитывать на успешную адаптацию ранее разработанных белорусской стороной методов синтеза азотсодержащих терпеноидов к новым объектам, что позволило бы открыть подходы к квалифицированному использованию ценного растительного сырья.

1 Превращения склареола в условиях реакции Риттера

Лабдановые дитерпеноиды является одна из самых многочисленных и важным подклассом дитерпеноидов. Многие представители этого подкласса дитерпеноидов являются биологическими активными [1-3].

Из самых различных источников в последнее время были выделены ряд азотсодержащих терпеноидов, включая и лабданоидов, являющимся биологически активными, в особенности противораковыми (цитотоксичными) [4-11].

Учитывая повышенный интерес к таким соединениям в последнее время начаты целенаправленные синтезы азотсодержащих терпеноидов [12-18].

Одним из удобных путей трансформации в азотсодержащие производные природных терпенов, содержащих такие реакционные центры, как гидроксильная группа и/или двойная углерод-углеродная связь, является реакция Риттера. Образующиеся в результате этой реакции амиды зачастую сами проявляют биологическую активность, либо могут служить предшественниками для синтеза первичных и вторичных аминов. Кроме того, возможность протекания скелетных перегруппировок в условиях этой реакции зачастую позволяет получать терпеновые производные оригинального строения.

В ходе данного исследования нами изучены превращения в условиях реакции Риттера склареола (1) – природного лабданового диола, выделенного из мускатного шалфея (*Salvia sclarea*) [19-20] и являющийся доступным коммерческим продуктом.

Наличие в структуре склареола трех потенциальных реакционных центров – двух гидроксильных групп и двойной связи – не позволяло рассчитывать на селективное протекание реакции с участием этого соединения. Однако различия в активности этих центров давали основания полагать, что варьирование условий реакции позволит по крайней мере отчасти контролировать ее ход, поскольку элиминирование гидроксильной группы из аллильного положения и образование соответствующего карбокатиона протекает легко уже в слабокислой среде, третичная группа отщепляется медленнее, а протонирование двойной связи требует высокой кислотности реакционной среды.

Действительно, как оказалось, реакция Риттера склареола крайне чувствительна к условиям ее проведения, однако протекающие при этом превращения не только не являются селективными, но и осложняются целым рядом других процессов, что приводит к образованию продуктов неожиданного строения.

Так, проведение реакции в мягких условиях (-5ºС, 4 г-экв серной кислоты) привело к преимущественному образованию 8,13-диацетамидов (2) и (3), имеющих скелет исходного склареола и стереоизомерных по атому C^{13}. Однако, реакционная смесь содержала также множество (не менее 7) минорных компонентов, выделение и идентификация которых проблематичны вследствие низкого их содержания в реакционной смеси. Вероятное строение некоторых из них обсуждается ниже. Смесь диамидов (2) и (3) удалось отделить благодаря их худшей растворимости в гексане по сравнению с остальными соединениями (см. экспериментальную часть). Разделение смеси стереоизомерных диамидов (2) и (3) оказалось сложной задачей вследствие их одинаковой растворимости во всех доступных растворителях и незначительных различий в хроматографической подвижности. Путем двукратного хроматографирования на силикагеле удалось выделить лишь смеси, обогащенные до ~80% каждым из компонентов, которые и использовались нами для записи спектров. В ИК-спектрах обоих соединений присутствуют полосы колебаний амидных карбонильной (1650 $см^{-1}$) и NH групп (3270 и 1550 $см^{-1}$), а также полоса колебаний олефиновых протонов аллильного фрагмента (3080 $см^{-1}$). Полоса колебаний двойной связи перекрывается сильной полосой карбонильной группы. Структура не изомеризованных 8,13-диамидов полученным соединениям приписана на основании данных спектроскопии ЯМР ^{1}H и ^{13}C. Так, в ПМР спектрах обоих соединений присутствуют сигналы протонов аллильного фрагмента: дублет дублетов с химическим сдвигом ~5.8 м.д. и константами 17 и 11 Гц, соответствующими взаимодействию с терминальными *транс*- (δ ~5.2 м.д., дублет) и *цис*- (δ ~4.9 м.д., дублет) протонами соответственно. Синглетные сигналы ацетильных метильных групп проявляются при δ ~1.8 м.д. В остальном спектр аналогичен спектру исходного склареола. Данные спектроскопии ЯМР ^{13}C также хорошо согласуются со структурой соединений (2) и (3). В спектре каждого из диамидов присутствуют три сильнопольных квартетных сигнала метильных групп (δ ~ 16, 20 и 23 м.д.), два квартета ацетильных протонов (δ ~ 24 м.д.), и два слабопольных квартета, характерные для метильных групп, геминальных к амидной (δ ~28-33 м.д.). Синглетные сигналы связанных с амидогруппой ато-

мов C^8 и C^{13} проявляются при δ ~ 64 м.д., а сигналы терминальной двойной связи – при ~ 109 (триплет) и ~146 (дублет) м.д. Сигналы карбонильных атомов углерода имеют химические сдвиги ~ 169 м.д. Кроме вышеперечисленных, в спектрах имеются два синглетных, два дублетных и 7 триплетных сигналов, химические сдвиги которых близки к аналогичным исходного диола. Следует отметить, что различия в величинах химических сдвигов аналогичных атомов углерода стереоизомерных амидов (2) и (3) незначительны; наблюдается лишь некоторое различие для метильных групп при атоме C^{13} (δ 28.1 и 31.2 м.д.). Эти различия не позволяют сделать корректных выводов об абсолютной конфигурации (R- или S-) соответствующего атома. Можно лишь предположить, что тот из изомеров, для которого величина химического сдвига ближе к таковой исходного диола (26.4 м.д.) имеет ту же конфигурацию атома C^{13}, т.е. 13-(R).

Образование соединений (2) и (3) из склареола (1) происходит, вероятно, в результате следующих превращений. Катализируемое кислотой элиминирование аллильной гидроксильной группы приводит к образованию карбокатиона (4), присоединение к которому молекулы ацетонитрила дает иминиевый катион (5). Отсутствие стереохимического контроля на этой стадии приводит к образованию стереоизомерных 13R- и 13S-соединений примерно в равном соотношении. Миграция гидроксильной группы приводит к образованию интермедиата (6), который после присоединения второй молекулы ацетонитрила и последующей гидратации дает диамиды (2) или (3). При этом присоединение ацетонитрила к катионному центру при C^8 протекает стереоспецифично вследствие согласованного влияния стерических и термодинамических факторов: предпочтительности присоединения нуклеофила в положение *транс*- по отношению к фрагменту C^{11}-C^{15}, и предпочтительности образования экваториального изомера амида. Следует отметить, что первоначально образующийся катион (4) является аллильным, и должен был бы претерпевать алилльную перегруппировку в ион (7), присоединение к которому ацетонитрила должно было бы давать продукты (8) с терминальной амидогруппой. Однако, продуктов такого строения в ходе реакции не образуется, о чем свидетельствует отсутствие сигналов в области 3-3.5 м.д. в ПМР спектре реакционной смеси, а также относительно слабопольных (55-60 м.д.) триплетных сигналов в спектре ЯМР ^{13}C. Остается неясным, чем обусловлено такое протекание реакции – относительно малым «временем жизни» первичной мезо-формы аллильного катиона (7) по сравнению с третичной (4), или стерически благоприятным для C^{13}-присоединения расположением гидроксильной группы при атоме C^8, обеспечивающим быструю стабилизацию иминиевого катиона и не исключающим прямой трансформации катиона (4) в интермедиат (6) через циклическое переходное состояние.

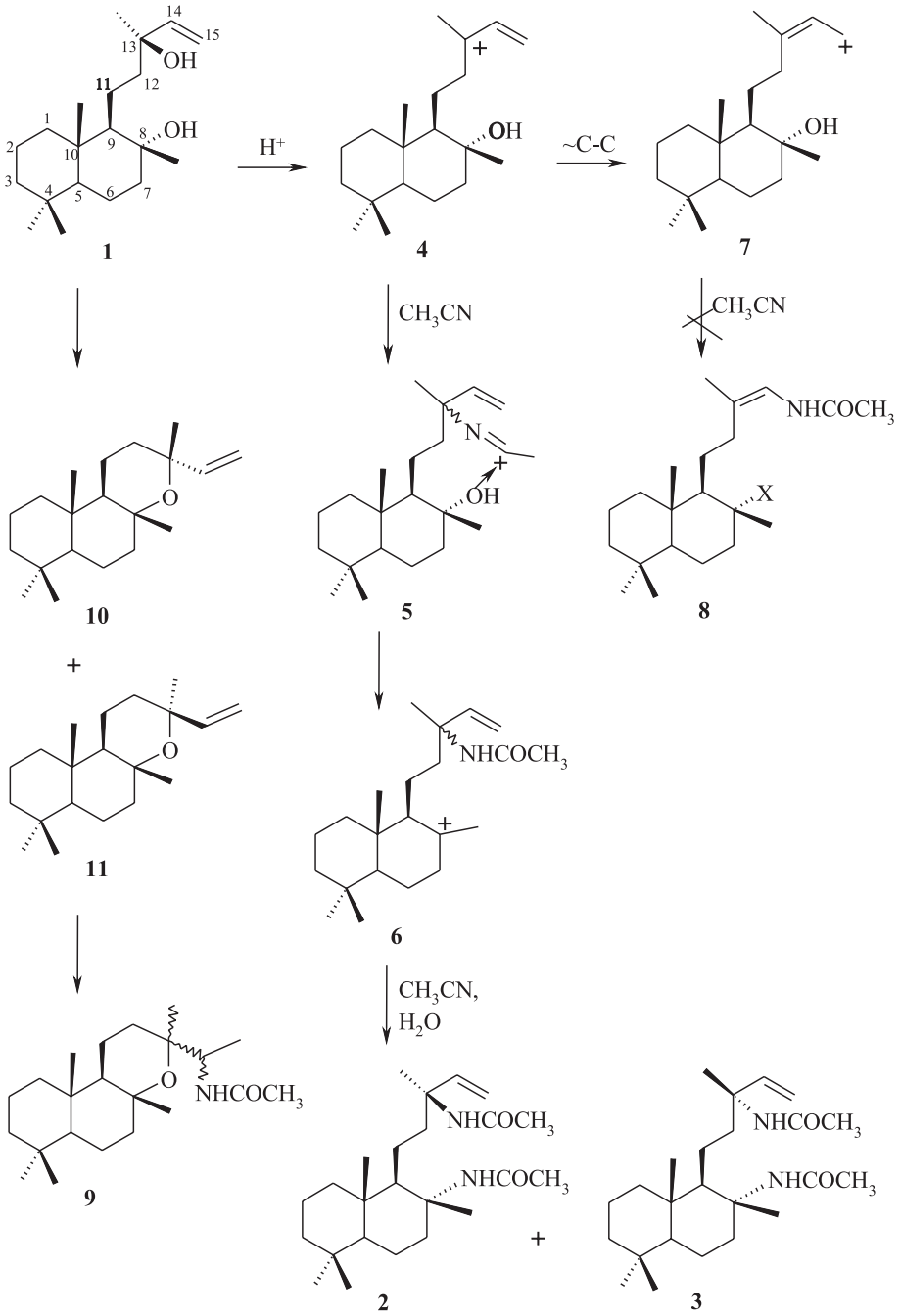
Из всех присутствующих в реакционной смеси минорных компонентов в относительно чистом виде (~85% основного вещества) нам удалось выделить лишь одно соединение, которому на основании данных ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии была приписана структура оксатрициклического моноамида (9). В ИК-спектре этого соединения присутствуют полосы колебаний амидогруппы (3230, 1650, 1550 $см^{-1}$), а также сильная полоса при 1250 $см^{-1}$, соответствующая колебаниям C-O-C фрагмента.

В спектре ПМР имеются один дублетный и два синглетных сигнала в области 1.2 м.д., относящиеся к метильным группам при атомах C^8, C^{13} и C^{14}, а также квартетный сигнал с химическим сдвигом 3.87 м.д., характерный для протона, геминального к амидогруппе. Сигнал ацетильной группы проявляется при 1.84 м.д. (синглет).

Положение и мультиплетность остальных сигналов аналогичны таковым исходного склареола. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют два синглетных сигнала с химическими сдвигами 73.5 и 75.8 м.д., соответствующими связанным с атомом кислорода атомам C^8 и C^{13}, а также дублетный сигнал при δ 67.4 м.д., характерный для атома, связанного с амидогруппой. Положение и мультиплетность остальных сигналов также хорошо согласуются с приведенной структурой соединения (9).

Очевидно, что образование оксациклического амида (9) предполагает промежуточное образование в ходе реакции интермедиа-

тов (10) или (11), последующие превращения которых теоретически могут давать 4 стереоизомерных амида (9), различающиеся между собой конфигурацией атомов C^{13} и C^{14}. Предполагалось, что целенаправленная циклизация исходного склареола (1) в известные соединения маноилоксид (10) или 13-*эпи*-маноилоксид (11) [21] и последующее их использование в качестве субстратов в реакции Риттера позволит получить стереоизомеры соединения (9) и путем сравнения спектров установить их пространственное строение.



Трансформацию склареола (1) в трициклические пираны (10) и (11) удалось осуществить действием трифторуксусной кислоты в диоксановом растворе при комнатной температуре. При этом была получена смесь соединений (10) и (11) в соотношении 2:1 с незначительной примесью исходного склареола. Доминирующему в реакционной смеси соединению была приписана структура (10) на том основании, что сигнал его метильной группы, связанной с атомом C^{13}, проявлялся в более сильном поле (28.4 м.д.), чем у второго соединения (32.6 м.д.), что свидетельствует в пользу его псевдоаксиальной ориентации. Такое строение основного продукта хорошо согласуется и с термодинамическими соображениями, так как образование изомера с псевдоэкваториально ориентированным старшим заме-

стителем (винильной группой) должно протекать предпочтительнее. Величины химических сдвигов остальных атомов отличаются незначительно и близки с таковыми исходного склареола.

Вымораживанием из гексана было выделено из смеси соединение (10), содержащее не менее 90% основного вещества. Кристаллизацией маточного продукта из метанола был получен второй изомер (11) (~86% чистоты). Предполагалось, что введение в реакцию Риттера каждого из изомерных соединений позволит получить смесь, содержащую преимущественно два из возможных стереоизомеров структуры (9). Однако трициклические пираны (10) и (11) оказались чрезвычайно лабильными в условиях реакции Риттера, и в результате их превращений была получена реакционная смесь еще более сложного состава, чем из исходного склареола. Из присутствующих в реакционной смеси соединений удалось идентифицировать лишь соединения (2) и (3), однако их доля вдвое меньше, чем в реакционной смеси, образующейся из склареола. Таким образом, одним из направлений превращения соединений (10) и (11) является раскрытие пиранового кольца.

На основании всего вышесказанного было сделано предположение, что образование трициклических производных [структур (9), (10) и (11)] протекает преимущественно в умеренно кислой среде (на начальной стадии прибавления кислоты), а увеличение кислотности реакционной смеси способствует их раскрытию в бициклические карбокатионы. Однако дальнейшие исследования показали ошибочность такого предположения. Так, при проведении реакция Риттера с обратным прибавлением реагентов (к ацетонитрилу прибавляли серную кислоту, и лишь затем – небольшими порциями склареол), когда стадия «умеренной кислотности» реакционной смеси отсутствует, были получены соединения абсолютно другого строения, чем при обычном порядке прибавления реагентов, и при этом все эти соединения являются оксатрициклическими.

Для разделения компонентов реакционной смеси использовались различия в их растворимости. Основные продукты реакции были отделены от минорных благодаря их хорошей растворимости в метаноле. Минорные соединения были отделены от осмолившейся части реакционной смеси в виде их раствора в гексане. Для получения образцов, обогащенных каждым из компонентов, использовали хроматографию на силикагеле (см. экспериментальную часть). Основным компонентам реакции на основании данных ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии была приписана структура трициклических моноамидов (12) и (13), стереоизомерных по атому C^{13}. В ИК-спектрах обоих соединений присутствуют полосы колебаний амидной группы (~3280, 1650, 1550 $см^{-1}$), а также С-О-С связи (1250 $см^{-1}$). В спектрах ПМР присутствуют синглетные сигналы семи метильных групп, одна из которых соответствует амидному ацетилу (δ~2.0 м.д.), три имеют химические сдвиги, указывающие на соседство с полярными группами (1.12-1.28 м.д.), и три – сильнопольных (~ 0.8 м.д.). В спектрах присутствуют также сигналы с химическими сдвигами, характерными для протонов, геминальных к амидогруппе (3.52 для одного и 3.63 м.д. – для другого изомера). В спектрах ЯМР ^{13}C каждого из изомеров присутствует дублетные сигналы связанных с амидогруппой атомов (δ 66.2 и 67.2 м.д.). Синглетные сигналы атомов углерода, связанных с кислородом, перекрываются сигналом растворителя - дейтерохлороформа (δ~ 77 м.д.), однако их удается наблюдать при записи спектра в ДМСО-D_6 (δ 75.8 и 77.0 для одного и 76.3 и 76.8 м.д. – для другого изомера). Положение и мультиплетность большинства остальных сигналов близки к таковым исходного склареола; лишь дублетные сигналы атомов C^4 проявляются в несколько более сильном поле (51.3 и 51.4 м.д.) по сравнению с диолом (1) (55.9 м.д.), что обусловлено, вероятно, различиями в экранирующем действии конформационно подвижного C^{11}-C^{15} фрагмента и семичленного цикла. Имеющиеся данные не позволяют сделать корректные выводы о стереохимии образующихся соединений. Имеющиеся различия в величинах химических сдвигов протонов при атоме C^9 (1.95 и 1.86 м.д., дублеты дублетов с КССВ 12 и 2 Гц), а также различия в величинах химических сдвигов атомов C^9 этих соединений (60.6 и 56.5 м.д. соответственно) позволяют отдать некоторое предпочтение структуре α-изомера (12) (13-S) для соединения с более слабопольными сигналами, для которого возможно дезэкранирование указанных протона или атома углерода амидогруппой; однако, не-

очевидность конформации семичленного цикла делает такое отнесение достаточно условным.

Из части реакционной смеси, растворимой в гексане, нам удалось выделить два минорных соединения, не содержащие амидных функций. На основании данных ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии этим соединениям приписана структура циклических винилового (14) и аллилового (15) эфиров. Так, в ИК спектре первого из этих соединений присутствует сильная характеристическая полоса на частоте 1680 $см^{-1}$. В спектре ПМР имеется дублетный сигнал олефинового протона с химическим сдвигом 4.40 м.д. (КССВ 3.5 Гц), а также мультиплетный сигнал метинового протона изопропильной группы (δ 2.35 м.д.). Сигнал одного из протонов, расположенных в α-положении к двойной связи, проявляется в виде дублета триплетов с химическим сдвигом 1.93 м.д. и константами 13 и 3.5 Гц. Положение и мультиплетность остальных сигналов также хорошо согласуются с приведенной структурой (см. экспериментальную часть). В спектре ЯМР ^{13}C имеются сигналы олефиновых протонов с химическими сдвигами 147.1 (синглет) и 99.8 (дублет) м.д., а также синглетный сигнал связанного с кислородом атома C^{8} (76.3 м.д.). Кроме этого, в спектре присутствуют два синглетных, три дублетных, 6 триплетных и 6 квартетных сигналов с ожидаемыми для данной структуры химическими сдвигами.

В ИК-спектре аллилового эфира (15) имеется слабая полоса колебаний изолированной двойной связи (1640 $см^{-1}$). В спектре ПМР имеется два сигнала олефиновых протонов: дублет при δ 5.42 м.д. (^{3}Jcis 11 Гц) и дублет дублетов при 5.18 м.д. (J 11 и 4 Гц). В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют два дублетных сигнала олефиновых протонов с химическими сдвигами 131.7 и 110.9 м.д., а также два синглетных сигнала связанных с кислородом атомов C^{8} и C^{14} (75.4 и 74.8 м.д.). Положение и мультиплетность остальных сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C также хорошо согласуются с приведенной структурой этого соединения.

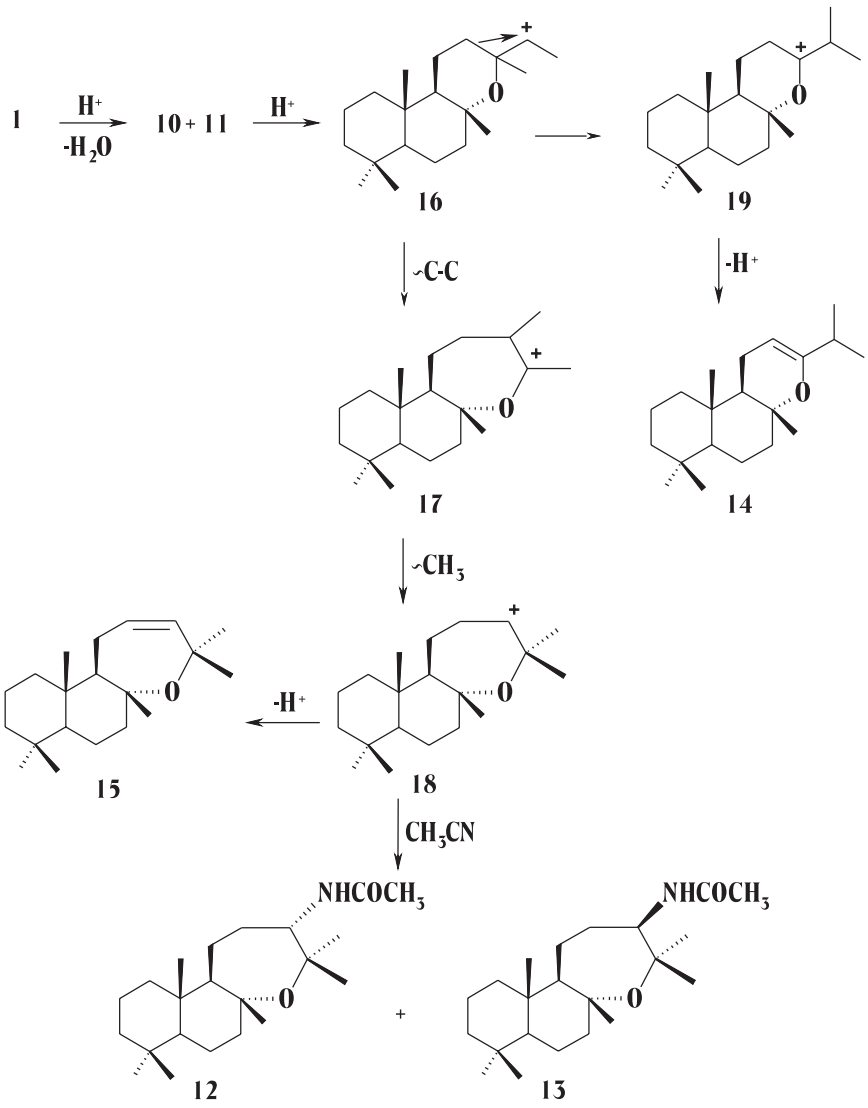
Образование в результате реакции Риттера в этих условиях соединений (12-15) может быть представлено следующей схемой.

Вероятно, первой стадией реакции является образование трициклических пиранов (10) и (11), протонирование двойной связи которых приводит к образованию карбокатиона (16). Последний может перегруппировываться по двум различным направлениям. Миграция связи C^{12}-C^{13} к катионному центру приводит к расширению цикла и образованию катиона (17). Так как этот ион дестабилизирован отрицательным индукционным эффектом кислородного мостика, происходит миграция метильной группы к катионному центру и образование менее лабильного интермедиата (18). Нуклеофильная стабилизация катиона (18) молекулой ацетонитрила и последующая гидратация иминиевого интермедиата приводит к образованию основных продуктов реакции – оксатрициклических амидов (12) и (13). При этом отсутствие выраженного стерического контроля на стадии присоединения ацетонитрила приводит к образованию стереоизомерных продуктов (12) и (13) в сопоставимых количествах (47:53). Стабилизация иона (18) путем выброса протона дает один из минорных продуктов – аллиловый эфир (15). Другим направлением перегруппировки катиона (16) является миграция к катионному центру метильной группы и образование неустойчивого интермедиата (19), который быстро стабилизируется путем выброса протона с образованием продукта (14). Отсутствие в реакционной смеси продуктов присоединения к катиону (19) лимитируется, вероятно, крайней неустойчивостью этого иона и, возможно, его стерической экранированностью. Однако остается неясным, чем определяется предпочтительность перегруппировки с расширением цикла, приводящей к преимущественному образованию производных оксепановой структуры.

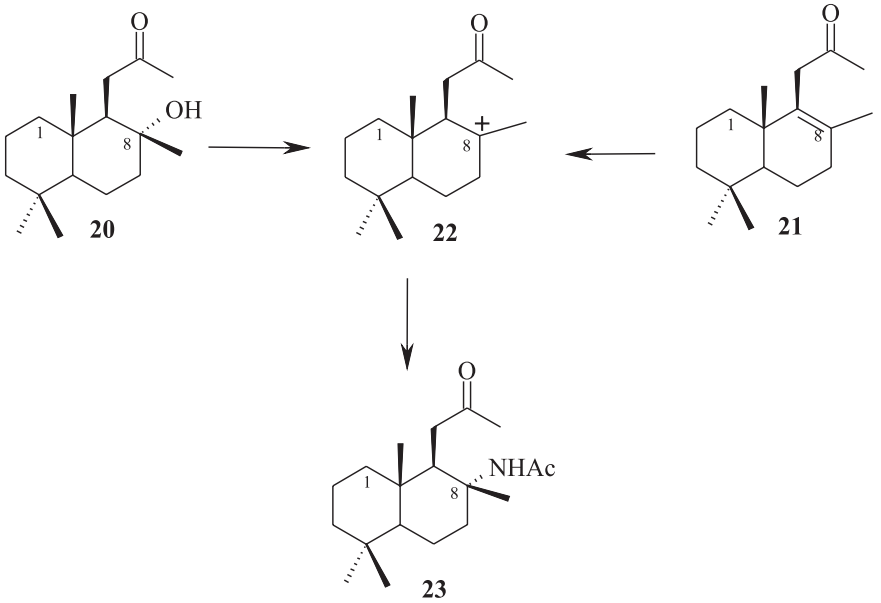
Таким образом, как и ожидалось, наличие в структуре склареола трех потенциальных реакционных центров, способных вступать в реакцию Риттера, определяет не селективность его превращений. При этом протекающие трансформации критически зависят от условий проведения реакции, могут сопровождаться вовлечением в реакцию нескольких реакционных центров, скелетными перегруппировками и приводят к образованию продуктов неожиданного строения.

2 Превращения кетолов и енонов ряда бисгомодримана и норлабдана в условиях реакции Риттера

В ходе данного исследования нами изуче-

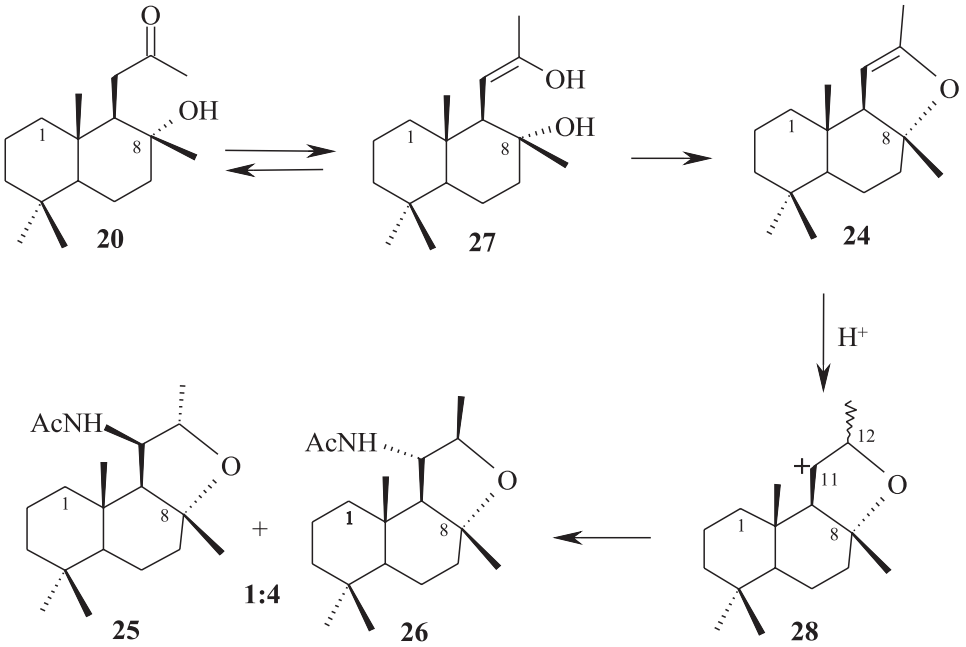


ны превращения 8-гидроксикетонов и продуктов их дегидратации - 8-енонов бисгомодриманового и норлабданового ряда. Поскольку, как гидроксильная группа, так и двойная связь являются классическими реакционными центрами для реакции Риттера, можно было ожидать, что кетолы и еноны с одинаковым углеродным скелетом будут выступать в этой реакции как химические эквиваленты, вследствие протекания реакций через образование одних и тех же катионных интермедиатов, давая в результате превращений амидокетоны одинакового строения:



Однако оказалось, что превращения этих соединений протекают по совершенно различным схемам и приводят к образованию разных продуктов.

Так, 8(R)-гидроксибисгомодрим-12-он (20) в условиях реакции Риттера дает смесь оксатрициклических продуктов (24-26), соотношение которых зависит от условий проведения реакции. Очевидно, что первой стадией процесса является циклизация енолизованной формы кетона (27) в циклический виниловый эфир (24). В мягких условиях реакции это соединение оказывается основным продуктом. В более жестких условиях происходит протонирование двойной связи этого соединения с образованием стереоизомерных по атому C^{12} карбокатионов (28). Нуклеофильная стабилизация последних приводит к соединениям (25) и (26). При этом присоединение нуклеофила (ацетонитрила) происходит в положение *транс-* по отношению к соседней метильной группе, а в реакционной смеси доминирует изомер (26), образование которого предполагает присоединение ацетонитрила с пространственно менее затрудненной α-стороны молекулы.

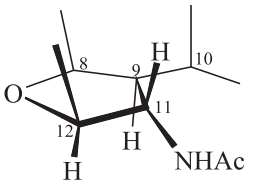


Следует отметить, что в реакционной смеси отсутствуют продукты присоединения по атому C^{12}. Очевидно, образованию соответствующего карбокатиона препятствует его дестабилизация отрицательным индукционным эффектом атома кислорода.

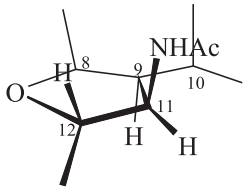
Строение соединений (24-26) установлено на основании данных ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии. Так, в ИК спектре соединения (24) присутствует очень сильная характеристическая полоса на частоте 1680 $см^{-1}$, соответствующая колебаниям двойной связи виниловых эфиров, слабая полоса при 3060 $см^{-1}$, соответствующая колебаниям олефинового протона, а также полосы колебаний связей С-О-С (1180, 1150 и 1130 $см^{-1}$). В спектре ПМР этого соединения присутствует синглетный сигнал олефинового протона при δ 4.59 м.д., а также сигнал метильной группы с химическим сдвигом 1.65 м.д., указывающим на ее расположение при двойной связи. Положение и мультиплетность остальных сигналов соответствуют бисгомодримановой структуре. В спектре ЯМР 13С имеются два сигнала олефиновых протонов с химическими сдвигами 97.4 (дублет) и 152.5 (синглет) м.д., характерными для винилокси-фрагмента, а также синглетный сигнал при 85.9 м.д., соответствующий связанному с кислородом атому C^{8}. Положение и мультиплетность остальных сигналов соответствуют бисгомодримановой структуре.

В ИК-спектрах оксатрициклических амидов (25) и (26) присутствуют полосы, характерные для колебаний амидогруппы (3320, 1655 и 1545 $см^{-1}$), а также колебаний фрагмента С-О-С (1170 и 1130 $см^{-1}$). Доминирующему в реакционной смеси амиду структура (26) приписана на основании данных ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии. Так, в спектре ПМР слабопольный сигнал протона, соседствующего с амидогруппой (δ 3.59 м.д.) имеет вид триплета с вицинальными КССВ 10 Гц, соответствующи-

ми его взаимодействию с протонами при атомах C^9 и C^{11}. Одинаковые значения КССВ свидетельствуют в пользу *транс*-расположения пар протонов H^9,H^{11} и H^{11},H^{12}. Так как атом C^9 исходного кетона не затрагивается в ходе превращений, очевидно, что протон при нем сохраняет α-конфигурацию, и такую же конфигурацию имеет протон H^{12}, а протон при C^{11} – β-конфигурацию, чему соответствует структура (26). В минорном продукте (25) сигнал протона, геминального к амидогруппе (δ 3.67 м.д.), имеет вид дублета дублетов с константами 5 и 9 Гц, первая из которых указывает на *гош*-расположение протонов H^9 и H^{11}. Взаимное расположение заместителей фуранового цикла амидов (25) и (26) может быть представлено следующими проекциями:



26



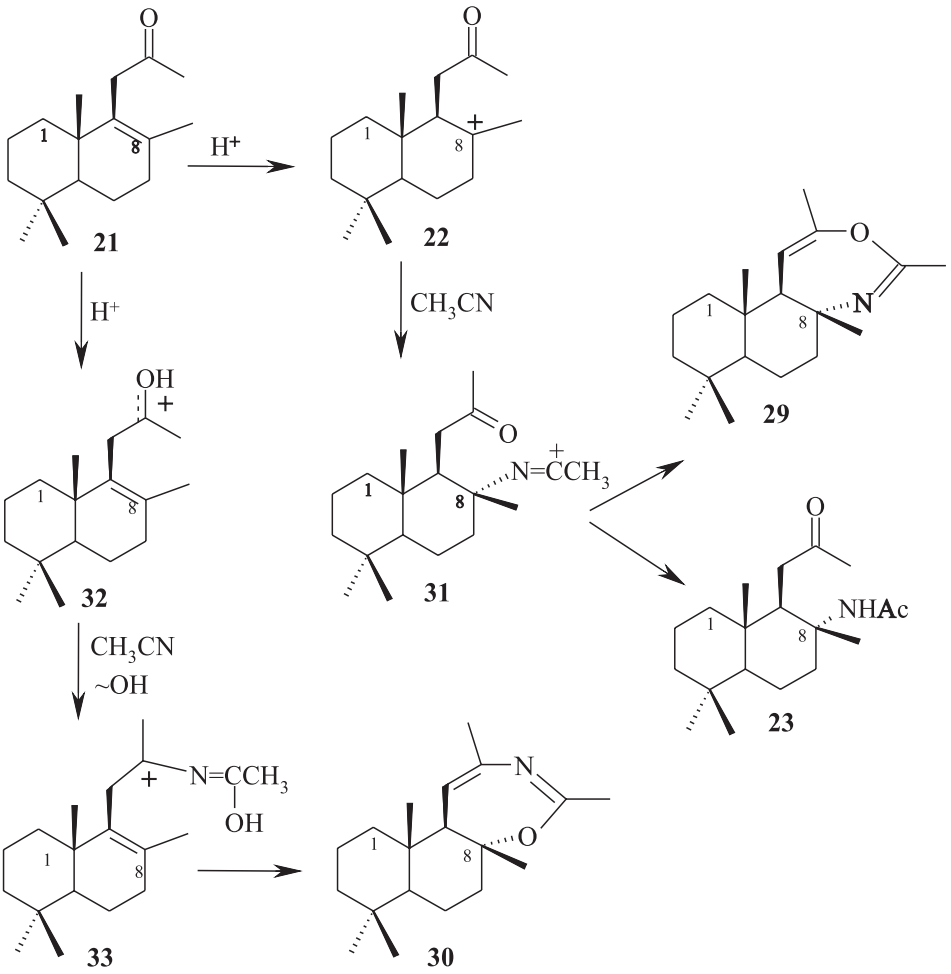
25

В пользу такого взаимного расположения заместителей соединений (25) и (26) свидетельствуют также данные ЯМР ^{13}C спектроскопии. В частности, сигнал метильной группы при атоме C^{10} основного компонента (26) проявляется в более сильном поле (14.1 м.д.), чем у минорного изомера (25) (16.1 м.д.), что указывает на наличие 1,3-несвязанного взаимодействия между указанной метильной и амидной группами в соединении (25). Дублетный сигнал связанного с амидогруппой атома C^{11} доминирующего амида (26) проявляется в несколько более сильном поле (63.2 м.д.), чем у минорного изомера (65.4 м.д.), что обусловлено экранирующим действием метильных групп при атомах C^8 и C^{10}. Положение и мультиплетность остальных сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соответствует бисгомодримановой структуре.

Очевидно, что легкость циклизации исходного кетола (21) в виниловый эфир (24) обусловлена благоприятным пространственным расположением гидроксильной и кетонной групп этого соединения. Отсутствие продуктов раскрытия фуранового цикла можно объяснить относительной устойчивостью оксивинилового фрагмента.

Превращения бисгомодрим-8-ен-12-она в условиях реакции Риттера протекают по совершенно другой схеме. Прежде всего, основным (~ 86%) продуктом реакции является, ожидаемый в соответствии с классической схемой, амидокетон (23). Минорными компонентами реакционной смеси являются оксаазатрициклические соединения (29) (10%) и (30) (4%). Очевидно, что образование первого из них происходит в результате внутримолекулярной нуклеофильной стабилизации иминиевого катиона (31) енолизованной кетогруппой. Образование третьего компонента протекает по схеме, описанной нами ранее для трансформаций бициклических терпеновых кетонов – через стадию присоединения ацетонитрила к протонированной форме кетона (32), однако наличие структуре соединения (21) второго реакционного центра приводит к циклизации интермедиата (33).

Строение соединений (23, 29 и 30) установлено также на основании данных ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. В ИК-спектре амидокетона (23) присутствуют характеристические полосы колебаний кетонной (1720 $см^{-1}$) и амидной (3330, 1650, 1540 $см^{-1}$) групп. В спектре ПМР идентифицируются сигналы кетонной и амидной ацетогрупп (δ 2.07 и 2.00 м.д.). Положение и мультиплетность остальных сигналов очень близки к таковым кетола (20). В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют синглетные сигналы кетонной и амидной карбонильных групп (208.9 и 171.5 м.д.), а также связанного с амидогруппой атома C^8 (66.7 м.д.). Химические сдвиги остальных атомов также очень близки к таковым соединения (20). Следует отметить, что присоединение ацетонитрила к катионному центру интермедиата (22) протекает стереоспецифично вследствие согласованного влияния термодинамических и стерических факторов (образование экваториального изомера амида путем присоединения с менее экранированной α-стороны молекулы).



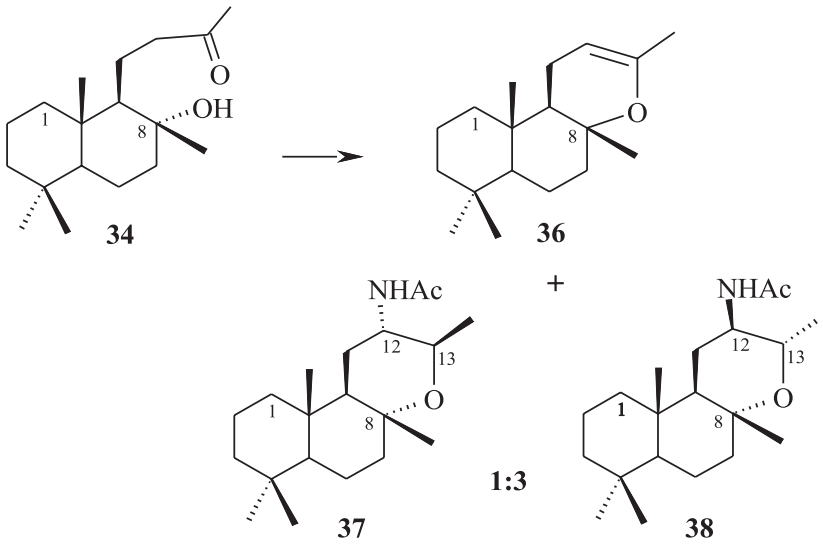
В ИК-спектрах обоих оксаазациклических производных присутствуют две сильные полосы колебаний ненасыщенного гетероцикла (1660 и 1640 см$^{-1}$ для соединения 29, 1650 и 1630 см$^{-1}$ для соединения 30). В спектрах ПМР имеются синглетные сигналы олефиновых протонов (δ 5.52 и 5.32 м.д. соответственно), а также сигналы двух метильных групп, расположенных при двойной связи (δ ~1.75 м.д.). Положение и мультиплетность остальных сигналов соответствуют бисгомодримановой структуре. В спектрах ЯМР ^{13}С присутствуют слабопольные сигналы гетероцикла: для соединения 29 – δ 100.2 (дублет, С^{11}), 152.7 (синглет, С^{12}), 168.7 (синглет, С^{13}); для соединения 30 - δ 102.3 (дублет, С^{11}), 147.9 (синглет, С^{12}), 168.2 (синглет, С^{13}). Положение и мультиплетность остальных сигналов также хорошо согласуются с приведенной структурой.

Таким образом, енон (21) в данных условиях претерпевает превращения преимущественно в соответствии с классической схемой реакции Риттера, и лишь отчасти – в соответствии со схемой реакции Тильманса-Риттера.

Учитывая легкость циклизации кетола (20), отсутствие среди продуктов реакции енона (21) оксациклических производных (24-26) на первый взгляд кажется неожиданным. Вероятно, столь значительные различия в превращениях близких соединений обусловлены различиями в реакционной способности гидроксильной группы и двойной связи. Так, протонирование и элиминирование гидроксильной группы успешно протекает уже в слабокислой среде, и образующаяся в этих условиях енольная форма катиона (22) быстро стабилизируется путем циклизации. Для образования катиона (22) из енона (21) требуется гораздо более высокая кислотность реакционной среды, которая не благоприятствует енолизации, и циклизации не происходит.

Изучение превращений в условиях реакции Риттера структурных аналогов соединений (20) и (21) – норлабдановых кетола (34) и енона (35) – показало значительное сходство их химических свойств.

Так, 8-(R)-гидроксинорлабдан-13-он (34) дает в результате реакции смесь винилового эфира (36) и оксатрициклических амидов (37) и (38).



Как и в случае бисгомодримановых аналогов, доля амидов в реакционной смеси возрастает с ужесточением условий реакции. Однако в превращениях соединения (34) имеется одно существенное отличие: в реакционной смеси доминирует продукт β-присоединения нуклеофила (38). Предпочтительность образования такого соединения обусловлена, очевидно, тем, что заместители при атомах C^{12} и C^{13} этого соединения имеют псевдоэкваториальную ориентацию при конформации пиранового цикла «искаженное кресло». Диэкваториальное расположение заместителей минорного изомера (37) требует конформации цикла «искаженная ванна», что термодинамически менее выгодно. Влияние стерических факторов для норлабдановой структуры менее выражено, чем для бисгомодримановой, вследствие большей удаленности реакционного центра от диссимметричного цикла.

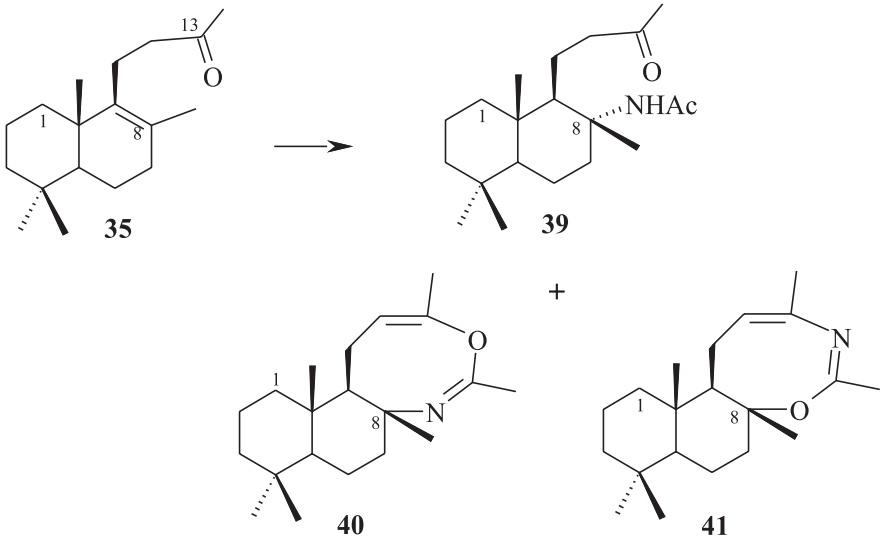
Строение соединений (36-38) установлено на основании данных ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. ИК-спектры всех соединений полностью аналогичны спектрам бисгомодримановых аналогов. Различия в спектрах ЯМР обусловлены наличием «лишней» метиленовой группы в образующемся цикле. Так, в спектре ПМР винилового эфира (36) сигнал олефинового протона (δ 4.42 м.д.) имеет вид дублета вследствие вицинального взаимодействия с псевдоэкваториальным протоном при атоме C^{11}. Синглетный сигнал метильной группы при атоме C^{13} проявляется при 1.67 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C этого соединения, как и в случае бисгомодриманового аналога (24), присутствуют сигналы оксивинильного фрагмента (94.6 м.д., дублет, и 147.4 м.д., синглет), а также связанного с кислородом атома C^8 (76.2 м.д.). Положение и мультиплетность остальных сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соответствуют норлабдановой структуре.

Пространственное строение стереоизомерных оксатрициклических амидов (37) и (38) установлено на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C. Прежде всего обращает на себя внимание то обстоятельство, что сигналы геминальных к амидогруппе протонов этих соединений имеют одинаковую мультиплетность – дублета триплетов. КССВ, составляющие 12 Гц для амида (38), и 10.8 Гц – для изомера (37), соответствуют аксиально-аксиальному взаимодействию с протонами при атомах C^{11} и C^{13} и указывают на псевдоэкваториальную ориентацию амидной и метильной групп в обоих этих соединениях. Аксиально-экваториальные КССВ составляют 3.6 и 4.8 Гц для амидов (38) и (37) соответственно. При этом величины химических сдвигов протонов H^{12} различаются значительно и составляют 3.68 (амид 38) и 3.17 (амид 37) м.д. Более сильнопольное положение сигнала минорного компонента вызвано скорее всего большей напряженностью скелета этого соединения. В пользу такого предположения свидетельствует более сильнопольное положение сигналов всех протонов пиранового цикла этого соединения. Аналогичные различия наблюдаются и в спектрах ЯМР ^{13}C. Так, величина химического сдвига атома C^{12} в этих соединениях составляет 65.2 м.д. (амид 38) и 63.1 м.д.

(амид 37) соответственно. Аналогичные различия наблюдаются и для других сигналов атомов углерода пиранового цикла: 41.3 и 39.7 для C^{11}, 85.9 и 83.7 для C^{13} (см. экспериментальную часть).

Норлабд-8-ен-13-он (35) в условиях реакции Риттера претерпевает превращения, приводящие к образованию следующих соединений: основным продуктом реакции (~85%) является ожидаемый амидокетон (39), а минорными – продукты реакции Тильманса-Риттера (40) и (41) в соотношении (5:2).

Очевидно, что к образованию в результате этой реакции такой смеси соединений приводят превращения, аналогичные описанным выше для бисгомодримановых аналога.



Строение соединений (39-41) также установлено на основании данных ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. ИК спектры всех трех соединений аналогичны спектрам соответствующих бисгомодримановых производных. Спектры ЯМР отличаются наличием дополнительных сигналов метиленовой группы (см. экспериментальную часть).

Таким образом, бисгомодримановые и норлабдановые кетолы и еноны, первоначально рассматривавшиеся в качестве химических эквивалентов для реакции Риттера, оказались субстратами для синтеза абсолютно разных терпеновых производных, не смотря на минимальные различия в их строении. Такой результат реакций является тем более неожиданным, что кетолы (20) и (34) в условиях кислотного катализа могут подвергаться дегидратации с образованием енонов (21) и (35).

3 Оксимы кетолов и енонов ряда бисгомодримана и норлабдана в синтезе азотсодержащих производных

Одним из подходов, позволяющих осуществить синтез азотсодержащих производных на основе соединений, содержащих с своей структуре карбонильную группу, является их оксимирование. Целевые соединения могут быть получены из оксимов двумя различными путями – их восстановлением, приводящим к образованию первичных аминов, или их перегруппировкой по Бекману, дающей соответствующие амиды.

В ходе выполнения данного исследования нами изучалось восстановление оксимов соединений (20, 21, 34, 35).

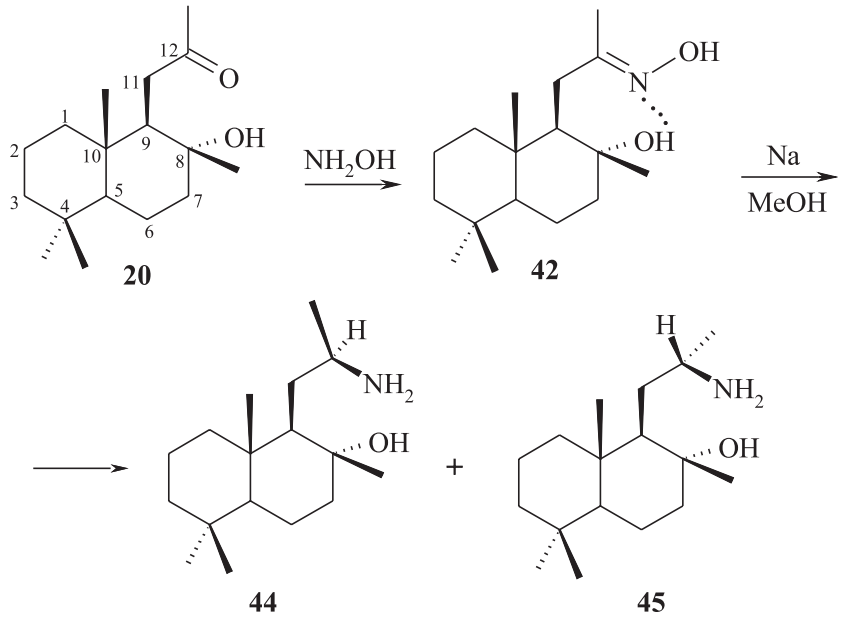
Установлено, что все эти соединения гладко оксимируются по методике, ранее разработанной нами для других лабильных терпеновых соединений. При этом оксимирование бисгомодримановых производных протекает с преимущественным образованием *E*-изомеров оксимов: соотношение *E : Z* изомеров – не менее 12:1 для оксимов кетола (20), и не менее 10:1 – для енонового аналога. Кристаллизацией из ацетонитрила оксима 11-бисгомодриман-8α-ол-12-она было выделено соединение, которому на основании данных ИК и ЯМР ^1H спектроскопии была приписана структура индивидуального E-изомера (42) Так, в ИК спектре этого оксима имеется слабая полоса колебаний двойной C=N связи (1650 $см^{-1}$), сильная полоса при 930 $см^{-1}$, относящаяся к колебаниям связи N-O, а также очень сильная широкая поло-

са при 3300 см$^{-1}$, соответствующая колебаниям обеих гидроксильных групп (спиртовой и оксииминной). Положение и большая интегральная интенсивность этой полосы свидетельствуют в пользу внутримолекулярного хелатирования гидроксильной и оксииминной групп в этом соединении. В пользу наличия такого хелатирования свидетельствуют также данные спектроскопии ЯМР ^{1}H. Сигнал протона спиртовой гидроксильной группы этого соединения проявляется в аномально слабом поле (δ 5.8 м.д.). Сигнал протона оксииминной группы проявляется при 8.27 м.д. Наблюдаемые величины химических сдвигов свидетельствуют в пользу того, что хелатирование происходит между спиртовой гидроксильной группой и атомом азота оксииминной. Образованию хелата такого строения способствует *E*-конфигурация оксииминной группы данного соединения. Указанное пространственное строение синтезированного оксима подтверждается данными ПМР спектроскопии: сигнал терминальной метильной группы этого соединения проявляется в более слабом поле, чем у минорного изомера (1.93 и 1.84 м.д. соответственно), что указывает на пространственную сближенность этой метильной группы и гидроксила оксииминной группы. Наличие хелатирования, как будет показано ниже, существенным образом сказывается на стереохимии восстановления данного оксима. Положение и мультиплетность сигналов остальных протонов соответствуют приведенной структуре.

Индивидуальный *E*-изомер оксима (43) также выделяли кристаллизацией из ацетонитрила. В ИК спектре оксима 11-бисгомодриман-8(9)-ен-12-она (43) также присутствуют полосы колебаний оксииминной группы (1660 см$^{-1}$, сл., и 940 см$^{-1}$, с), и двойной C=C связи (1640 см$^{-1}$, оч.сл.). Полоса колебаний оксииминной гидроксильной группы наблюдается при 3260 см$^{-1}$ и имеет значительно меньшую интенсивность, чем в спектре спиртового аналога (42). Данные спектроскопии ЯМР ^{1}H этого соединения также указывают на *E*-конфигурацию оксииминной группы: сигнал его терминальной метильной группы проявляется при 1.88 м.д, что несколько слабопольнее, чем у *Z*-изомера (1.82 м.д.). Таким образом, оксимирование обоих соединений (20) и (21) протекает с довольно высокой стереселективностью, что обусловлено большими различиями в объемах метильной группы и бициклического фрагмента. Положение и мультиплетность сигналов остальных протонов соединения (43) также хорошо согласуются с приведенной структурой.

Восстановление синтезированных оксимов (42) и (43) осуществляли по разработанной нами ранее методике – металлическим натрием в среде безводного метанола. Раннее нами было показано, что наличие гидроксильных групп или несопряженной двойной связи в молекуле не влияет на ход восстановления терпеновых оксимов в этих условиях.

Установлено, что оксим (42) в указанных



20 **42** **44** **45**

условиях восстанавливается до смеси стереоизомерных аминоспиртов (44) и (45). Реакция протекала с умеренной стереоселективностью: соотношение 12-(*R*)- (44) и 12-(*S*)- (45) изомеров составляет ~4:1. Разделение смеси стереоизомерных аминов осуществляли фракционной кристаллизацией их гидрохлоридов из безводного ацетона. Строение синтезированных аминоспиртов установлено на основании данных ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии. В ИК-спектрах обоих соединений отсутствуют полосы колебаний оксииминной группы и присутствует широкая интенсивная полоса в области ~3300 см$^{-1}$, соответствующая колебаниям групп ОН и NH_2. В спектрах ЯМР ^{1}H сигналы протонов гидроксильной и аминогрупп проявляются в умеренно слабом поле (~4.0 и 5.6 м.д. соответственно), что указывает на образование водородной связи между этими группами. Смещение обоих сигналов свидетельствует в пользу быстрого обмена между двумя формами хелатирования – ОН—N и NH_2—О. В спектре присутствуют также слабопольные мультиплетные сигналы протонов, геминальных по отношению к аминогруппе. При этом сигнал протона ^{12}H доминирующего в реакционной смеси (*R*)-изомера проявляется в более слабом поле (δ 3.47 м.д.) по сравнению с аналогичным протоном минорного (*S*)-изомера (3.28 м.д.), попадающего в область экранирования бициклического фрагмента бисгомодримановой структуры. Для терминальных метильных групп наблюдается обратное различие в величинах химических сдвигов – 1.25 м.д. у минорного компонента, и 1.15 – у доминирующего, так как в область экранирования бицикла попадает метильная группа в изомере (44). Очевидно, что различия в экранирующих эффектах стереоизомерных аминоспиртов проявляются благодаря наличию относительно прочной внутримолекулярной водородной связи, ограничивающей конформационную подвижность боковой цепи бисгомодриманового скелета. В противном случае различия в величинах химических сдвигов соответствующих сигналов были бы незначительны. Положение и мультиплетность сигналов остальных протонов соответствуют приведенным структурам.

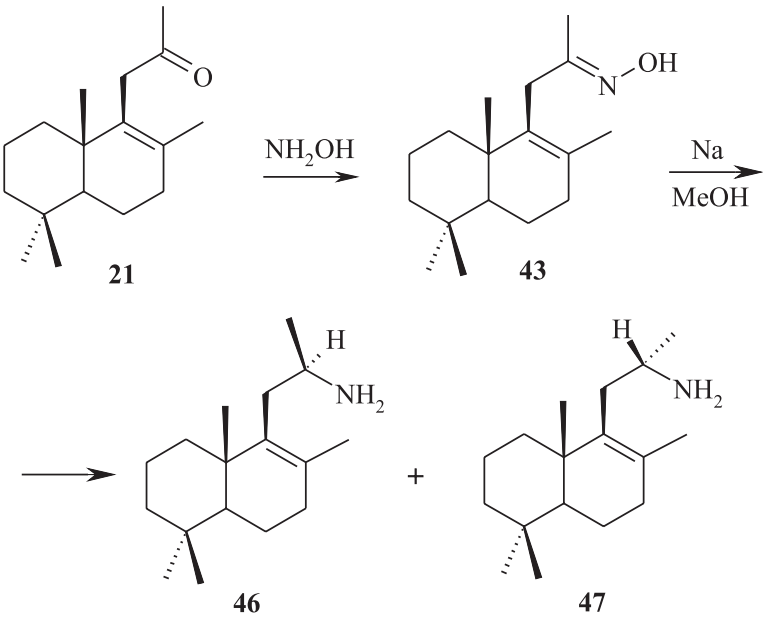
Данные спектроскопии ЯМР ^{13}C полученных аминоспиртов также хорошо согласуются с приписанной им структурой. При этом величины химических сдвигов аналогичных атомов углерода различаются незначительно. Наблюдается лишь некоторое различие в величинах химических сдвигов квартетных сигналов терминальных метильных групп. Сигнал метильной группы преобладающего в реакционной смеси 12-(*R*)-изомера проявляется в более сильном поле (δ 25.6 м.д.) по сравнению с аналогичным сигналом (*S*)-изомера (27.2 м.д.), что связано с обсуждавшимися выше эффектами экранирования.

Следует отметить, что преимущественное образование 12-(*R*)-изомера аминоспирта соответствует гидрированию двойной C=N связи с пространственно более доступной α-стороны молекулы хелата (42). В случае конформационной подвижности фрагмента C^{11}-C^{13} этого соединения стереоизбирательность реакции должна была бы быть ниже.

Действительно, реакция восстановления оксима 11-бисгомодриман-8(9)-ен-12-она (43), структура которого исключает образование внутримолекулярной водородной связи, протекает с гораздо меньшей стереоселективностью.

Установлено, что восстановление оксииминной группы соединения (43) приводит к образованию смеси стреоизомерных аминов в соотношении 2:3.

Как и описанные выше гидроксилированные аналоги, стереоизомерные амины (46) и (47) разделяли фракционной кристаллизацией их гидрохлоридов из безводного ацетона. Строение соединений подтверждено данными ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии. В ИК-спектрах обоих соединений присутствует сильная полоса при 3360 см$^{-1}$, соответствующая колебаниям аминогруппы, а также слабая полоса колебаний двойной связи (1645 см$^{-1}$). В спектрах ПМР присутствуют слабопольные сигналы протонов, соседствующих с аминогруппой (δ 3.34 и 3.37 м.д.). Положение и мультиплетность остальных сигналов протонов соответствуют приведенной структуре соединений. При этом величины химических сдвигов аналогичных протонов этих двух соединений различаются незначительно. Различаются лишь величины химических сдвигов метильной группы при атоме C^{10}, составляющие 0.87 у минорного и 0.99 м.д. у преобладающего в реакционной смеси стереоизомера. Спектры ЯМР ^{13}C синтезированных ами-



нов также соответствуют приведенной структуре соединений, а различия в величинах химических сдвигов аналогичных атомов углерода невелики.

Так как боковая цепь соединений (46) и (47) является конформационно подвижной, на основании данных спектроскопии ЯМР невозможно сделать выводы о том, какой из стереоизомеров – (*R*) или (*S*) - преобладает в реакционной смеси, и для корректного установления их структуры требуется проведение дополнительных исследований. Можно лишь предположить, что изомер, имеющий ту же величину химического сдвига атома C^{12}, что и гидроксилированный аналог, имеет ту же конфигурацию соответствующего атома.

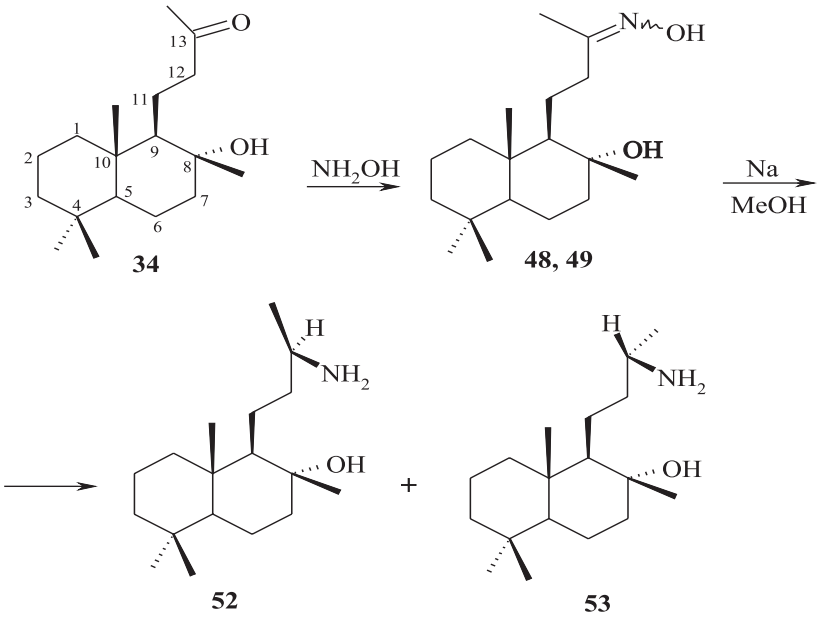
Нами изучены аналогичные превращения норлабдановых производных - 4,15-биснорлабдан-8α-ол-13-она (34) и 14,15-биснорлабдан-8(9)-ен-13-она (35), отличающихся от вышеупомянутых длиной боковой цепи, содержащей карбонильную группу.

Установлено, что оба эти соединения гладко оксимируются по методике, ранее разработанной нами для других лабильных терпеновых соединений, однако, в отличие от гомодримановых производных, оксимирование протекает с умеренной стереоселективностью: оксим 4,15-биснорлабдан-8α-ол-13-она получен в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров (48) и (49) в соотношении 10:3, а оксим 14,15-биснорлабдан-8(9)-ен-13-она - в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров (50) и (51) в соотношении 8:3. Строение синтезированных оксимов подтверждено данными ИК и ЯМР 1Н спектроскопии. Соотношение изомеров установлено на основании относительной интегральной интенсивности сигналов терминальных метильных групп, которые проявляются в более слабом поле у Е- изомеров оксимов [1.93 м.д. для соединений (48) и (50)], чем в случае *Z*-изомеров (49) и (51) (1.86 м.д. соответственно). Очевидно, что невысокая стереоселективность реакции оксимирования обоих соединений (34) и (35), отличающаяся от таковой для их гомодримановых аналогов, обусловлена большей длинной боковой цепи и удаленностью реакционного центра (карбонильной группы) от объемного бициклического фрагмента.

Многократной фракционной кристаллизацией полученных смесей из гексана были получены образцы соединений (48-51), содержащие не менее 85% основного вещества. Восстановление оксимов (48-51) осуществляли по разработанной нами ранее методике – металлическим натрием в среде безводного метанола. Ранее нами было показано, что наличие гидроксильных групп или несопряженной двойной связи в молекуле не влияет на ход восстановления терпеновых оксимов в этих условиях. В ходе данного исследования установлено, что стереохимия оксииминной группы не оказывает существенного влияния на ход восстановления, и из изомерных оксимов образуется аналогичная смесь аминов, стереоизомерных по атому C^{13}.

Установлено, что оксимы (48) и (49) в указанных условиях восстанавливаются до смеси стереоизомерных аминоспиртов (52) и (53). Реакция протекала с невысокой стереоселективностью: соотношение 12-(*R*)- (52) и 12-(*S*)- (53) изомеров составляет ~5:4. Разде-

ление смеси стереоизомерных аминов осуществляли фракционной кристаллизацией их гидрохлоридов из безводного ацетона. Строение синтезированных аминоспиртов установлено на основании данных ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии. В ИК спектрах обоих соединений отсутствуют полосы колебаний оксииминной группы и присутствует широкая интенсивная полоса в области ~3300 $см^{-1}$, соответствующая колебаниям групп ОН и NH_2. В спектрах ЯМР ^{1}H сигналы протонов гидроксильной и аминогрупп проявляются при δ~4.0 и 5.6 м.д. соответственно. В спектре присутствуют также слабопольные мультиплетные сигналы протонов, геминальных по отношению к аминогруппе. При этом сигнал протона ^{12}H доминирующего в реакционной смеси (*R*)-изомера проявляется в более слабом поле (δ 3.34 м.д.) по сравнению с аналогичным протоном минорного (*S*)-изомера (3.25 м.д.), попадающего в область экранирования бициклического фрагмента норлабдановой структуры. Для терминальных метильных групп наблюдается обратное различие в величинах химических сдвигов – 1.23 м.д. у минорного компонента, и 1.17 – у доминирующего, так как в область экранирования бицикла попадает метильная группа в изомере (53). Различия в величинах химических сдвигов остальных сигналов протонов незначительны. Положение и мультиплетность сигналов соответствуют приведенным структурам.

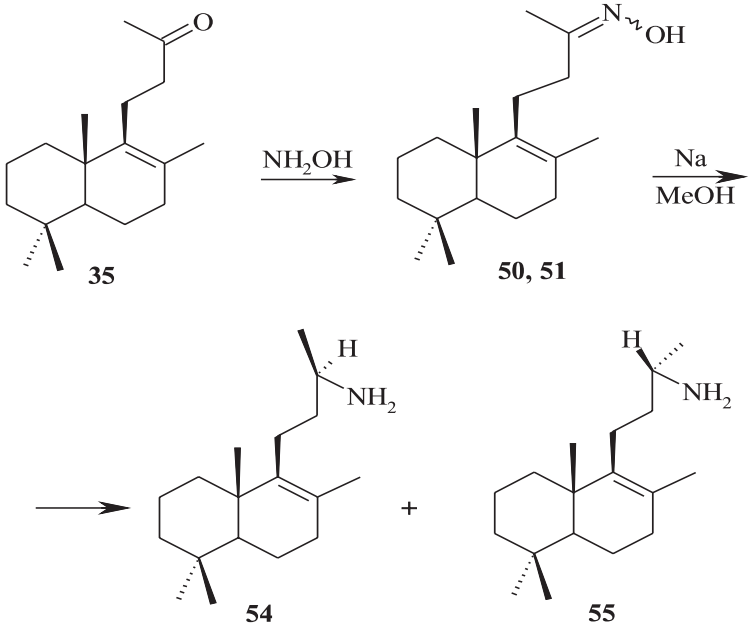


Данные спектроскопии ЯМР ^{13}C полученных аминоспиртов также хорошо согласуются с приписанной им структурой. При этом величины химических сдвигов аналогичных атомов углерода различаются незначительно. Наблюдается лишь некоторое различие в величинах химических сдвигов квартетных сигналов терминальных метильных групп. Сигнал метильной группы преобладающего в реакционной смеси 12-(*R*)-изомера проявляется в более сильном поле (δ 23.8 м.д.) по сравнению с аналогичным сигналом (*S*)-изомера (25.6 м.д.), что связано с обсуждавшимися выше эффектами экранирования.

Реакция восстановления *E*- и *Z*-изомеров оксима 14,15-биснорлабдан-8(9)-ен-13-она (50) и (51) протекала также с невысокой селективностью: стереоизомерные по атому C^{13} амины 13-(*R*)-(54) и 13-(*S*)-(55) образуются в соотношении 6:5.

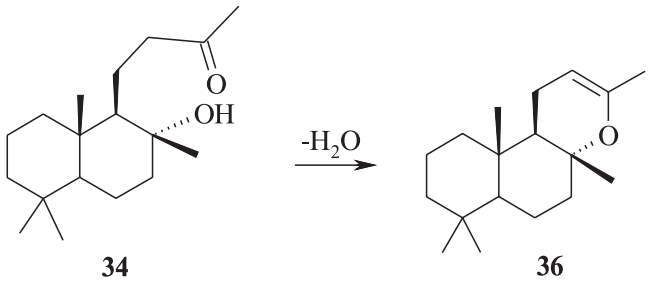
Как и описанные выше гидроксилированные аналоги, стереоизомерные амины (54) и (55) разделяли фракционной кристаллизацией их гидрохлоридов из безводного ацетона. Строение соединений подтверждено данными ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии. В ИК-спектрах обоих соединений присутствует сильная полоса при 3380 $см^{-1}$, соответствующая колебаниям аминогруппы, а также слабая полоса колебаний двойной связи (1650 $см^{-1}$). В спектрах ПМР присутствуют слабопольные сигналы протонов, соседствующие с аминогруппой (δ 3.28 и 3.35 м.д.). Положение и мультиплетность остальных сигналов протонов соответствуют приведенной структуре соединений. При этом величины химических

сдвигов аналогичных протонов этих двух соединений различаются незначительно. Различаются лишь величины химических сдвигов метильной группы при атоме C^{10}, составляющие 0.89 у минорного и 0.98 м.д. у преобладающего в реакционной смеси стереоизомера. Спектры ЯМР ^{13}C синтезированных аминов также соответствуют приведенной структуре соединений, а различия в величинах химических сдвигов аналогичных атомов углерода невелики.



Как указывалось выше, реакция оксимирования соединений (34) и (35) протекает с невысокой стереоселективностью. Это обстоятельство не имело большого значения на данном этапе исследований, так как *E*- и *Z*-изомеры оксимов при восстановлении вели себя одинаково. Однако в дальнейшем нами ппредполагалось изучить перегруппировку Бекмана указанных оксимов, а в этом случае стереохимия оксиминной группы имеет принципиальное значение: перегруппировка E-изомеров должна приводить к образованию N-терпенилацетамидов, а перегруппировка Z-изомеров – к образованию N-метилтерпеноиламидов. В этой связи возникает задача оптимизации условий синтеза соответствующих оксимов, направленная на изменение их стереоизомерного состава.

Предпринятые попытки увеличить стереоизбирательность оксимирования путем варьирования условий оксимирования (растворители, температура, pH среды) не позволили решить эту задачу, однако привели к неожиданным результатам. Проведение реакции оксимирования (гидрохлорид гидроксиламина + сода) 4,15-биснорлабдан-8α-ол-13-она (34) в среде водного этанола при нагревании привело к образованию вместо ожидаемых оксимов описанного выше винилового эфира (36).



Ожидаемые стереизомерные оксимы (48) и (49) в этих условиях образуются лишь в качестве минорных компонентов реакционной смеси (суммарное содержание ~12 %). Вероятно, эти условия взаимодействия больше способствуют реакции енолизации кетона и последующей дегидратации, чем замещению карбонильной группы.

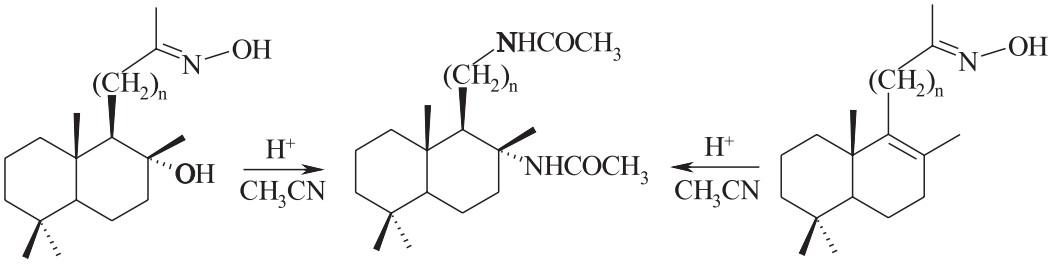
Таким образом, реакции оксимирования норлабдановых кетонов (34) и (35), а также

восстановления полученных оксимов отличаются от аналогичных превращений гомодримановых аналогов меньшей стереоселективностью, что обусловлено большей удаленностью от бициклического фрагмента молекулы и, как следствие, меньшим его влиянием на стереохимию реакций.

В ходе исследований, проводившихся нами на протяжении ряда лет, было показано, что терпеновые оксимы в условиях реакции Риттера, т.е. при действии серной кислоты в среде ацетонитрила, гладко трансформируются по схеме перегруппировки Бекмана в соответствующие лактамы. При этом целевые азациклические соединения удавалось получать даже из лабильных бициклических оксимов, не дающих лактамов в условиях классической перегруппировки Бекмана.

В этой связи предполагалось, что полученные в ходе данной работы оксимы норлабданового и бисгомодримановго ряда в условиях реакции Риттера будут претерпевать превращения сразу по двум направлениям: во-первых, классическое для данной реакции присоединение ацетонитрила по соответствую-щим реакционным центрам (гидроксильной группе или двойной связи); во-вторых, перегруппировку Бекмана оксииминной группы. При этом строение образующихся продуктов должно было зависеть от конфигурации оксииминной группы, а превращения 8-гидрокси- и 8-ен-производных должны были приводить к одним и тем же соединениям вследствие протекания реакции через стадию образования одних и тех же карбокатионов.

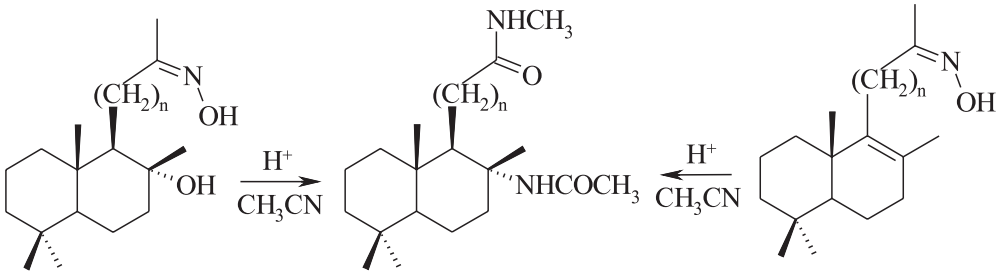
Приведенные схемы превращений пред-



42, n = 1
48, n = 2

56, n = 1
57, n = 2

43, n = 1
50, n = 2



58, n = 1
49, n = 2

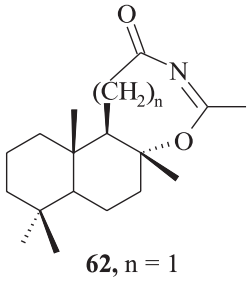
60, n = 1
61, n = 2

59, n =1
51, n = 2

полагали независимые трансформации двух реакционных центров соединений (42, 43, 48-51, 58, 59) – гидроксильной группы или двойной C=C связи и оксииминной группы. Однако оказалось, что реакция протекает по совершенно иной схеме и приводит к образованию продуктов неожиданного строения.

Так, первое, что обращает на себя внимание, что стереоизомерные *E*- и *Z*-оксимы в результате превращения дают одни и те же продукты. При этом никогда ранее мы не наблюдали изомеризации или взаимопревращения изомеров терпеновых оксимов в изучаемых условиях. Во-вторых, реакция протекает с уменьшением числа углеродных атомов в скелетной части молекулы, что свидетельствует о разрыве α-углеродной связи оксииминного фрагмента. Такое превращение многократно описано для терпеновых оксимов, однако оно характерно для скелетно напряженных бициклических соединений (например, оксимов камфары и фенхона) и никогда ранее не наблюдалось в условиях реакции Риттера. Напротив, в этих условиях происходило подавление данного направления превращений, что мы объясняли нуклеофильной стабилизацией катионных

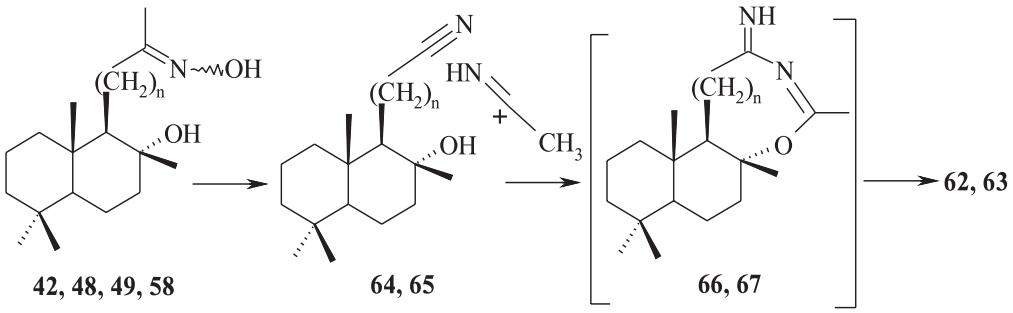
интермедиатов. В-третьих, образующиеся соединения представляют собой продукты присоединения одной молекулы ацетонитрила, но при этом в их ЯМР ^{13}C спектрах присутствуют два синглетных сигнала в «карбонильной» области спектра (~170 м.д.). В целом спектры ЯМР ^{13}C по набору сигналов и их мультиплетности похожи на спектры описанных выше оксаазацик-лических соединений. При этом в спектрах присутствуют синглеты при ~85 м.д., что указывает на наличие в цикле атома кислорода. На основании этих данных образующимся соединениям приписана оксаазациклическая структура (62,63):



62, n = 1
63, n = 2

Строение синтезированных соединений установлено на основании данных ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии.

Первоначально для образования соединений такого строения нами была предложена следующая схема. Упоминавшийся выше разрыв α-углеродной связи оксимов приводит к образованию нитрилов (64, 65). Присоединение к последним протонированной молекулы ацетонитрила может приводить к образованию структуры амидиновых интермедиатов (66,67), которые могут гидролизоваться в условиях реакции, образуя искомые производные (62,63).

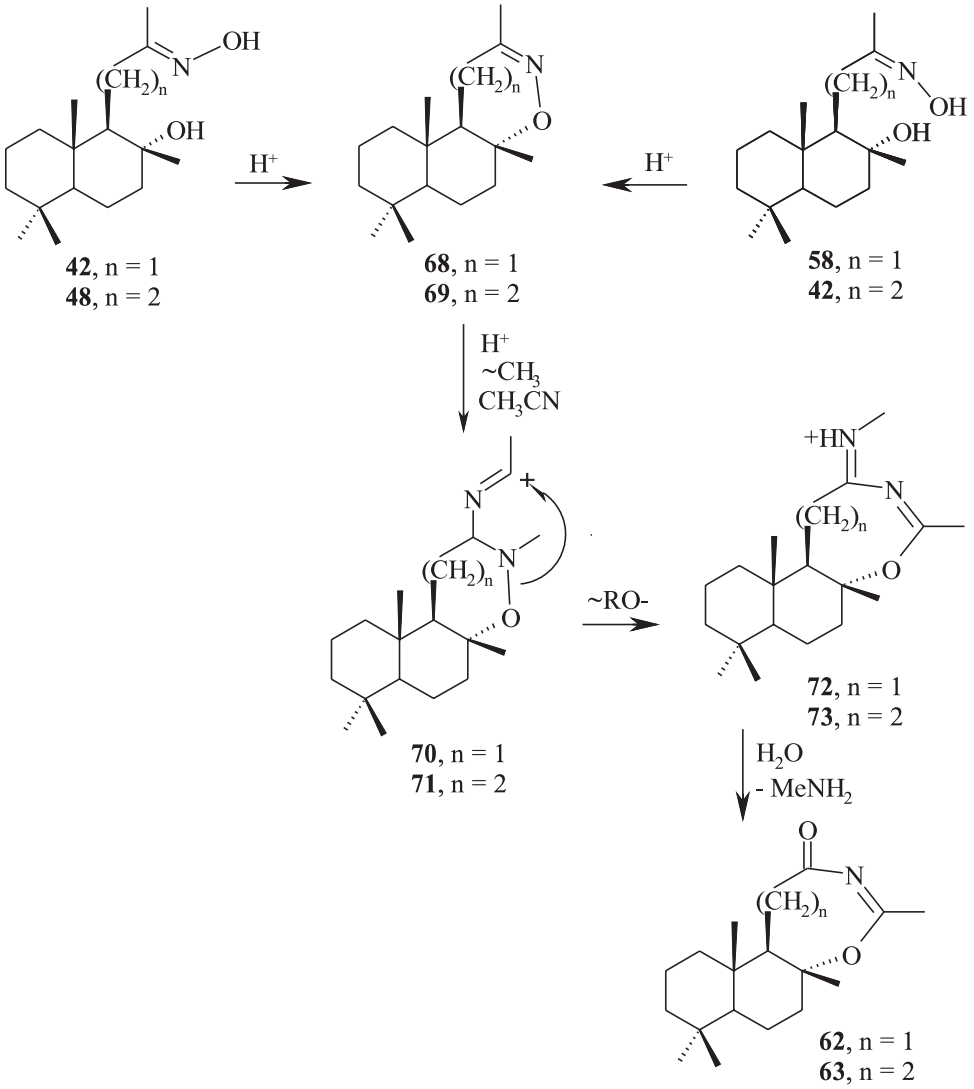


42, 48, 49, 58 **64, 65** **66, 67** **62, 63**

Однако приведенная схема является умозрительной, поскольку промежуточные нитрилы (64, 65) не были обнаружены в реакционной смеси даже в следовых количествах, и остается неясным, почему в условиях реакции не протекает классическое замещение гидроксильной группы при атоме C^{8}. Для выяснения пути образования соединений структуры (62, 63) нами были проведены дополнительные исследования, а именно изучены превращения вышеупомянутых оксимов в более мягких условиях (меньшее количество кислоты, охлаждение). В этом случае наряду с оксаазациклическими соединениями (62, 63) в реакционной смеси были обнаружены эфиры оксимов (68, 69). Следует отметить, что образование эфиров такого строения из аналогичных оксимов наблюдалось и ранее при действии фосфорной или трифторуксусной кислот.

Протекание реакции через стадию образования интермедиатов (68) или (69) объясняет, почему *E*- и *Z*-изомеры оксимов, вопреки ожиданиям, ведут себя одинаково в условиях данной реакции. Очевидно, что первоначально образующиеся в условиях кислотного катализа соединения (68, 69) при перегруппировке ведут себя как стереохимические эквиваленты *Z*-изомеров оксимов. При этом происходит миграция терминальной метильной группы к атому азота оксииминного фрагмента и описанная нами ранее нуклеофильная стабилизация образующегося катиона молекулой ацетонитрила. Образующийся иминиевый катион (70, 71) трансформируется в более устойчивый

ион (72) или (73) в результате миграции к катионному центру алкоксигруппы. Иммониевая группа интермедиатов (74) и (75) гидролизуется в условиях реакции до карбонильной, приводя к искомым соединениям (62) и (63) соответственно.



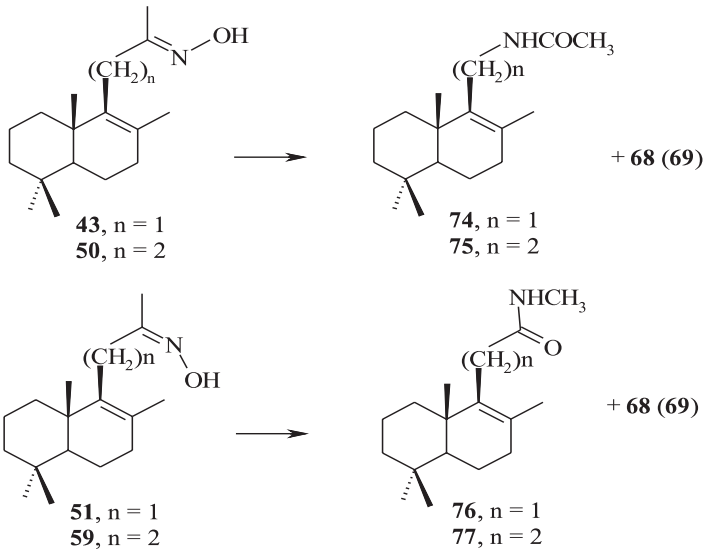
Данная схема превращений объясняет не только причины стереохимической эквивалентности *E*- и *Z*-изомеров оксимов в данной реакции, но и уменьшение числа углеродных атомов в боковой цепи субстратов.

Превращения еноновых оксимов (43, 50, 51, 59) в изучаемых условиях протекают по совершенно другой схеме и приводят к преимущественному образованию продуктов простой перегруппировки Бекмана, не затрагивающей двойную связь исходных оксимов:

Минорными компонентами реакционных смесей являются описанные выше эфиры оксимов (68) или (69) соответственно.

Очевидно, что различия в направлении превращений окимов, как и в случае самих кетолов и енонов, обусловлены различиями в реакционной способности их реакционных центров. Так, поскольку образование интермедиатов (68) или (69) из оксимов кетолов представляет собой реакцию дегидратации и протекает уже в присутствии малых концентраций кислоты, именно это направление реакции оказывается единственно реализуемым. В случае оксимов енонов для образования тех же соединений требуется предварительное протонирование двойной связи, которое, очевидно, протекает с гораздо меньшей скоростью, чем Бекмановская перегруппировка оксииминного фрагмента.

Попытка вовлечения в реакцию второго реакционного центра амидов (74-76) – двойной связи – путем проведения реакции в более

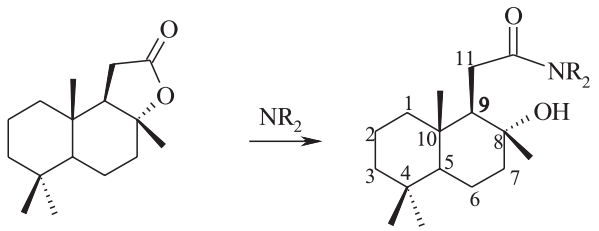


жестких условиях привела к осмолению реакционной смеси.

4 Склареолид в синтезе азотсодержащих гомодримановых производных

Терпеновый лактон склареолид (78) является коммерчески доступным продуктом, и потому синтез на его основе потенциально полезных азотсодержащих производных представляется целесообразным. Наличие в структуре этого соединения лактонного фрагмента (химического эквивалента сложноэфирной группы) открывает два пути получения целевых соединений. Реакция с первичными или вторичными аминами, сопровождающаяся раскрытием лактонного цикла, должна приводить к соединениям с амидогруппой в боковой цепи и гидроксильной группой или двойной связью при С8. Использование этого лактона в качестве субстрата в реакции Риттера должно было давать производные с амидогруппой при С8 и карбоксильной функцией в боковой цепи.

Установлено, что раскрытие склареолида (78) аминами приводит к ожидаемым соединениям (79-83). При этом, хотя третичная гидроксильная группа, согласно имеющимся данным, должна подвергаться элиминированию в условиях реакции, продуктов с двойной связью в реакционной смеси не обнаружено даже в следовых количествах.



NR_2 = $N(CH_2)_5$ (**79**); $N(CH_2)_4$ (**80**);
NEt_2 (**81**); $NHCH_2Ph$ (**82**); $[(CH_2)_3]OH$ (**83**)

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H и 13С спектроскопии. Так, в ИК-спектрах всех соединений имеются полосы, характерные для колебаний гидроксильной (~3400 $см^{-1}$), амидной карбонильной (~1640 $см^{-1}$) и NH групп (1540 $см^{-1}$). В спектрах ПМР присутствует пара геминальных протонов с КССВ, указывающей на соседство с карбонильной группой, а также сигнал метильной группы с химическим сдвигом, характерным для ее геминального расположения с гидроксильной (~1.15 м.д.). В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы, характерные для амидного карбонила (~170 м.д.), а также синглетный сигнал при 72-73 м.д., относящийся к атому C^8. Положение и мультиплетность остальных сигналов в спектрах ЯМР соответствуют приведенной структуре.

Так как сложноэфирная группа считается хорошей уходящей группой в реакциях нуклеофильного замещения, предполагалось, что склареолид (79) в условиях реакции Ритте-

ра будет гладко трансформироваться в амидокислоту (84). Однако оказалось, что трансформации этого соединения протекают по гораздо более сложной схеме, и ожидаемый амид оказывается самым минорным компонентом реакционной смеси. Основным продуктом оказалось соединение (85) с амидогруппой при атоме C^9 и двойной связью $C^7=C^8$. Третьим, средним по содержанию в реакционной смеси, является оксаазациклическое производное (86). Очевидно, что образование последнего происходит в результате внутримолекулярной нуклеофильной стабилизации иминиевого интермедиата (88).

Учитывая все вышесказанное о склонности бисгомодримановых производных к образованию циклических производных в условиях реакции Риттера, этот продукт не является неожиданным. В то же время механизм, по которому происходит образование основного продукта реакции (85), остается неясным. Установлено лишь, что в процессе участвует кислород воздуха, так как при проведении реакции в среде аргона это соединение не образуется: получена смесь соединений (84) и (86), причем их соотношение зависит от влажности реакционной среды. Так, при проведении реакции Риттера в токе аргона в абсолютированном ацетонитриле и в присутствии 96%-ной серной кислоты в реакционной смеси резко доминирует оксепин (86) (~85 %).

Строение соединений (84-86) установлено на основании данных ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. В ИК спектре амидокислоты (84) присутствуют полосы колебаний кислотной и амидной карбонильных групп (1720 и 1670 $см^{-1}$), полоса с частотой 3360 $см^{-1}$, соответствующая колебаниям OH и NH групп, и полоса при 1560 $см^{-1}$, соответствующая колебаниям группы NH в амидах. В спектре ПМР присутствуют сигналы скелетных метильных групп, химический сдвиг одной из которых (1.26 м.д.) соответствует ее геминальному расположению по отношению к амидогруппе, а также сигнал ацетильной группы (1.91 м.д.). Положение и мультиплетность остальных сигналов соответствуют приведенной структуре. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы кислотной и амидной карбонильных групп (179.2 и 170.2 м.д.), а также сигнал атома C^8, связанного с амидогруппой (58.1 м.д., синглет) Положение и мультиплетность остальных сигналов соответствуют таковым исходного склареолида.

В ИК-спектре ненасыщенного амида (85) присутствуют сигналы карбоксильной группы (3415 и 1715 $см^{-1}$), амидной группы (3310, 1670 и 1555 $см^{-1}$), олефинового протона (3045 $см^{-1}$) и двойной С=С связи (1640 $см^{-1}$). В спектре ПМР сигнал одной из метильных групп проявляется при 1.65 м.д., что соответствует ее расположению при двойной связи, сигнал олефинового протона (5.52 м.д., дублет, *J* 5 Гц), а также сигнал ацетильной группы (1.84 м.д.). Отсутствие в спектре сигнала, характерного для протона при атоме C^9, (дд при ~1.9 м.д.), а также отсутствие вицинального взаимодействия у протонов при атоме C^{11} (пара дублетов с геминальной КССВ 16 Гц, δ 2.83 и 2.67 м.д.) указывают на расположение амидогруппы при атоме C^9. Положение и мультиплетность сигналов остальных протонов хорошо согласуются с приведенной структурой. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы кислотной и амидной карбонильных групп (174.1 и 169.7 м.д.), олефиновых атомов C^7 и C^8 (126.3 м.д., дублет, и 133.5 м.д., синглет). Сигнал связанного с амидогруппой атома C^9 проявляется при 64.8 м.д. (синглет). Положение и мультиплетность остальных сигналов также соответствуют приведенной структуре.

В ИК-спектре оксепина (86) отсутствуют сигналы колебаний ОН и NH групп, но имеются сильные полосы колебаний с частотой 1740 и 1680 $см^{-1}$, соответствующие колебаниям сложноэфирной карбонильной группы и C=N связей. В спектре ПМР присутствует сигнал метильной группы с химическим сдвигом 1.25 м.д., указывающий на ее соседство с атомом азота гетероцикла, а также сигнал метильной группы при двойной C=N –связи (2.31 м.д.). Положение и мультиплетность остальных сигналов соответствуют приведенной структуре. В спектре ЯМР ^{13}C имеются синглетные сигналы с химическими сдвигами 176.4 и 171.3 м.д., соответствующие карбонильному и енаминному атомам углерода, а также сигнал связанного с азотом атома C^8 (66.1 м.д., синглет). Положение и мультиплетность остальных сигналов также хорошо согласуются с приведенной структурой.

Заключение:

В результате выполнения данного проекта поставленные задачи – разработать методы синтеза азотсодержащих производных норлабданового и бисгомодриманового ряда – были успешно решены. При этом было установлено, что превращения исследованных соединений протекают по неожиданным схемам и приводят к образованию производных оригинального строения, в том числе не имеющих природных аналогов. Это обстоятельство имеет важное значение, так как свидетельствует о том, что строение исходных соединений, в том числе пространственное, может радикальным образом влиять на протекающие в ходе реакций превращения. При этом минимальные различия в структуре субстратов могут приводить к абсолютно несхожему их поведению в условиях одних и тех же реакций. Все это является вкладом в развитие органического синтеза, в том числе представлений о реакционной способности природных соединений, в частности, терпенов.

Строение синтезированных соединений указывает на их перспективность в качестве биологически активных субстанций и реагентов для биохимических исследований.

Литература:

1. Frija L.M.T., Frade R.F.M., Afonso C.A.M. // Chem. Rev. - 2011. – V. 111, № 8. -P. 4418–4452.
2. Awen B.Z.S., Nozawa M., Hagiwara H. // Org. Prep. Proced. Int. - 2008. - V. 40. - P. 317-363.
3. Hanson J. R. // Nat. Prod. Rep. - 2009. - V. 26.- P. 1156-1171.
4. Jeon J.-E., Bae J., Lee K. J., Oh K.-B., Shin J. // J. Nat. Prod. - 2011. - V. 74. - P. 847–851.
5. Mori D., Kimura Y., Kitamura S., Sakagami Y., Yoshioka Y., Shintani T., Okamoto T., Ojika M. // J. Org. Chem. - 2007. - V. 72. - P. 7190-7198.
6. Toupet L., Biard J.-F., Verbist J.-F. // J. Nat. Prod. - 1995. - V. 59, № 12.- P.1203–1204.
7. Uddin M.J., Kokubo S., Ueda K., Suenaga K., Uemura D. // J. Nat. Prod. - 2001.- V. 64, № 9.- P.1169–1173.
8. Uddin M.J., Kokubo S., Ueda K., Suenaga K., Uemuray D. // Chem. Lett. - 2002.- № 11.- P.1028-1029.
9. Li S-H., Zhang H-J., Qiu S-X., Niu X-M., Santarsiero B.D., Mesecar A. D., Fong H.H. S., Farnsworth N.R., Sun H-D. // Tetrahedron Lett. - 2002. - V. 43, № 29.- P.5131-5134.
10. Fu X., Palomar A. J., Hong E.P., Schmitz F.J., Valeriote F.A. // J. Nat. Prod. - 2004.- V. 67, № 8.- P.1415-1418.
11. Uddin J., Ueda K., Siwu E.R.O., Kita M., Uemura D. // Bioorg. Med. Chem. - 2006.- V. 14, № 20.- P. 6954-6961.
12. Aricu A. // Chem. J. Mold. - 2011.- V. 6, № 1. - P.10-28.
13. Kharitonov Yu.V., Shul'ts E.E., Shakirov M.M., Tolstikov G.A. // Russ. J. Org. Chem. - 2008. - V. 44, № 4. - P. 521–528.
14. Kharitonov Yu.V., Shults E.E., Shakirov M.M., Tolstikov G.A. // Russ. J. Org. Chem. - 2009. - V. 45, № 5. - P.637–649.
15. Mironov M.E., Kharitonov Yu.V., Shul'ts E.E., Shakirov M.M., Gatilov Yu.V., Tolstikov G.A. // Russ. J. Org. Chem. - 2010. - V. 46, № 12.- P. 1869–1882.
16. Kuchkova K.I., Arycu A.N., Vlad P.F., Deleanu K., Nikolescu A. // Chem. Nat. Comp. - 2010. - V. 46, № 4.- P. 539-544.
17. Kuchkova K.I., Arycu A.N., Barba A.N., Vlad P.F. // Chem. Nat. Comp. - 2011.- V. 46, № 2.- P. 223-228.
18. Xu C., Wang Z-T. // Chin. J. Nat. Med. - 2011.- V. 9, № 1.- P. 46-50.
19. Лазуррьевский Г.В. // Труды Кишиневского ун-та. - 1958. - № 1.- Р.137.
20. Лазуррьевский Г.В., Салей Л.А., Попа Д.П. // Авт. свид. СССР 417408. - 1973. Бюл. изобр. - 1974. - № 8.- С. 66.
21. Vlad P.F., Russo A.G., Lazur'evskii G.V. // Khim. Prirod. Soed. - 1966.- № 3.- P.176-179. [Chem. Nat. Comp. - 1966.- V. 2, № 3.- P.139-141. (Engl. Transl.)].

БИСГОМОДРИМАН ЖӘНЕ НОРЛАБДАН ҚАТАРЫНА ЖАТАТЫН АЗОТТЫ ТЕРПЕНОИДТАРДЫҢ СИНТЕЗІ ӘДІСТЕРІН ЖАСАУ

С.С. Ковальская[1], Н.Г. Козлов[1], Н. Унгур[2], В. Кулчицкий[2] , А. Арыку[2]
[1]Беларусь Ұлттық ғылым академиясының Физика-органикалық химия институты,
Беларусь Республикасы, Минск қ.
[2]Молдова Республикасы Ғылым академиясының Химия институты,
Молдова Республикасы, Кишинев қ.

Мақалада коммерциялық қолжетімді өнім болып табылатын қолжетімді склареол мен склареолидтің, сондай-ақ, бисгомодриманды және норлабданды кетолдар мен енондардың құбылулары зерттелген, бұлар үшін қолжетімді шикізаттан синтездеудің тиімді тәсілдері жасалған. Риттер реакциясы жағдайында зерттелген қосылыстардың көпшілігінің құбылулары реакцияға барлық реакциялық орталықтар қатыстырыла отырып, бірегей схемаалар бойынша өтетіндігі, және бірқатар жағдайларда табиғи аналогтары жоқ құрылымы бірегей азотты терпеноидтардың түзілуіне ықпал ететіндігі анықталды. Бисгомодриманды және норлабданды енондар мен кетолдардың оксимдарын қалпына келтіру күтілген схемаға және ұстамды стереоселективтілікке сәйкес өтті. Осы оксимдерді Бекмандық қайта топтастыру, керісінше, күтпеген құбылуларымен жалғасты және бірегей азотты туындылардың түзілуіне ықпал етті. Бірдей жағдайдағы құрылымы ұқсас енондар мен кетолдардың, әдетте, құбылулары әр түрлі болатындығы көрсетілген, қос байланыстың және гидроксилдік топтың реакциялық қабілетіндегі өзгешеліктерге байланысты

болған. Бірдей функционалдылықтағы бисгомодримандар мен норлабдандардың әрекеттері ұқсас; реакциялық орталықтардың бірінің диссимметриялық циклден көп алыстауы салдарынан норлабдан туындыларының құбылуларының тек аз стереоселективтілігі бақыланады.

DEVELOPING SYNTHESIS METHODS OF NITROGEN-CONTAINING TERPENOIDS OF BISHOMODRIMANE AND NORLABDANE

S.S. Kovalskaya[1], N.G. Kozlov[1], N. Ungur[2], B. Kulchitsky[2], A. Aryku[2]
[1]Institute of physically organic chemistry, National academy sciences of Belarus, Republic of Belarus, Minsk
[2] Institute of chemistry, Academy of sciences of Moldova, Republic of Moldova, Kishinev

In article were studied conversions of sclareol and sclareolide, being commercially accessible products as well as bishomodrimane and norlabdane ketols and enones for which effective methods of synthesis from raw materials were already developed. It was determined that conversions of the majority of the studied compounds in the conditions of the Ritter reaction proceed under original schemes with involving in reaction of all reactionary centers and lead to nitrogen-containing terpenoids of original structure, not having natural analogues. Restoration oximes bishomodrimane and norlabdane enones and ketols proceeded according to the expected scheme and moderate stereoselectivity. The Beckmann rearrangement of oximes was accompanied by unexpected conversions and led to original nitrogen-containing derivatives. It was shown that enones and ketols have a similar structure in identical conditions, as a rule, with different conversions caused by distinctions in reactionary ability of double bond and hydroxyl group. Bishomodrimanes and norlabdanes with identical functionalization behave identically. Stereoselectivity of conversions of norlabdane derivatives with big distance of one of the reactionary centers from dissymmetrical cycle was observed.

ИНСТИТУТ ФИЗИКО-ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
Национальной академии наук Беларуси

Научная и научно-техническая деятельность института направлена на:

- проведение исследований в области химии и физико-химии специальных полимеров, органического синтеза;
- создание лекарственных субстанций на основе аминокислот и их производных; биологически активных соединений;
- получение, исследование и применение новых веществ и материалов (мембран, волокнистых сорбентов, аминокислот, катализаторов, вспомогательных материалов);
- разработку материалов и методов для защиты окружающей среды и здоровья человека и соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных исследований Республики Беларусь.



Национальная академия наук Беларуси

ИНСТИТУТ ФИЗИКО-ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

Институт предлагает

Органический синтез:

- Синтез металлоценовых, металлокарборановых и хелатных комплексов переходных металлов.
- Синтез галогензамещенных алифатических и гетеролитических соединений на основе трихлорэтилена и активированных галогеналкенов.
- Синтез алициклических и гетероароматических азотсодержащих производных терпенов и фенантренов.
- Синтез органических, в том числе элементсодержащих, пероксидов; пероаксиацетилидов ртути, серебра, лития; амфифильных ацетиленсодержащих соединений.
- Области применения: металлсодержащие покрытия для микроэлектроники; растворная жидкостекольная композиция для процесса планаризации при изготовлении интегральных схем; биологически активные соединения с противоопухолевой, антивирусной и пестицидной активностью; промоторы адгезии полиолефинов к металлам; душистые и поверхностно-активные вещества.

Катализаторы:

- получения реакционноспособных мономеров и высокооктановых компонентов моторного топлива;
- дегидрирования циклогексанона;
- получения газовой серы (процесс Клауса);
- очистки газовых выбросов промышленных предприятий и автомобильного транспорта.

Комплексная переработка картофеля:

- Технология предусматривает компактную интенсивную схему выделения крахмала, усовершенствована конструкция и изготовлены центробежно-лопастные сита производительностью 20 тонн в час.

• Для механомодификации картофельной мезги в высокоэффективный реагент разработаны и изготовлены высокоскоростные дезинтеграторы производительностью 8 тонн в час. Клеточный сок концентрируется на ультрафильтрационных установках.

Мембраны и мембранная технология (микро- и ультрафильтрация) (МИФИЛ®):

• Синтез и производство микро- и ультрафильтрационных мембран на базе широкого круга полимеров (целлюлозы и ее производных, полисульфона, ароматических и алифатических полиамидов, сополимеров акрилонитрила).

• Разработка технологических процессов мембранного разделения жидких смесей в пищевой, фармацевтической и химической промышленностях.

• Пилотные и промышленные установки на основе: плоскорамных мембранных модулей, половолоконных элементов, кассетных элементов, рулонных мембранных элементов.

Получение высокоочищенных аминокислот и лекарств на их основе:

Новая технология основана на использовании жидкого ионита сульфонитного типа в комбинации с мембраной для выделения аминокислоты из продуктов микробиологического синтеза. Это позволяет существенно сократить время процесса, уменьшить расход реагентов, сократить количество промывных вод.

Технологические пищевые добавки:

Кальция лактат 5 - водный (Е 327)
Калий лимоннокислый 1 - водный (Е 332 ii)
Калий лимоннокислый 5,5 - водный (Е331 iii)
Калий фосфорнокислый двузамещенный 3 - водный (Е 340 ii)
Кальций фосфорнокислый двузамещенный 2 - водный (Е 341 ii)
Кальция цитрат 4 - водный (Е 333 ii)

Олигонуклеотиды (праймеры полимеразной цепной реакции)

Описание проекта:

Олигонуклеотиды (короткие фрагменты ДНК) необходимы при постановке полимеразной цепной реакции (ПЦР), на которой основано определение искомых последовательностей ДНК в генетическом анализе и молекулярно-биологических исследованиях.

Технические и экономические преимущества:

Продукция по качеству соответствует аналогичным олигонуклеотидам европейского и российского производства. Расчетная цена ниже зарубежных аналогов.

Область применения технологии:

Для постановки ПЦР – самого современного и информативного метода генетического анализа – требуются короткие фрагменты ДНК (олигонуклеотиды, праймеры ПЦР). Их получают химическим синтезом и применяют как в научных исследованиях, так и для клинической диагностики в составе наборов для ПЦР, с помощью которых определяют ряд инфекций людей и животных (хламидиоз, туберкулез, птичий грипп), генетические заболевания, генетическое родство, генетически модифицированные продукты и многое другое.



http://ifoch.bas-net.by/research/oligonucleotides.html

ДК 536.6+ 577.15/.17

ТЕРМОХИМИЯ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Ш.Б. Касенова[1], Б.К. Касенов[1], Ж.И. Сагинтаева[1], Г.А. Атажанова[2], С.М. Адекенов[2], А.Ж. Турмухамбетов[2]
e-mail: kasenov1946@mail.ru
[1]Химико-металлургический институт им. Ж. Абишева, Республика Казахстан, г.Караганда
[2]АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»,
Республика Казахстан, г. Караганда

В статье представленные данные по исследованию энтальпии растворения терпеноидов партенолида, таурина, камфоры и алкалоида 6-О-деметилдельсолина в 96 %-ном этаноле методом изотермической калориметрии при 25 °С. Определены стандартные энтальпии растворения в вышеуказанном растворителе партенолида (69,81±1,84), таурина (64,59±0,23), камфоры (44,85±0,58) и 6-О-деметилдельсолина (42,05±0,03) кДж/моль. Результаты работы имеют значение для прогнозирования термохимических характеристик аналогичных соединений, изучения взаимосвязи между структурой молекул и термодинамической устойчивостью веществ; могут быть использованы при термодинамическом анализе процессов с участием изучаемых веществ и аналогичных соединений, а также при создании баз данных и справочных изданий по термодинамическим свойствам биологических активных соединений.

Калориметрия является основным экспериментальным методом термохимии. Термохимические данные используются для установления связи между строением молекул, реакционной способностью и их энергетическими характеристиками. В частности, термохимические данные являются одним из возможных путей получения информации об энергиях связей соединений. Накопленные к настоящему времени экспериментальные данные создали не только основу для расчета многих термодинамических функций, но и оказали большое влияние на развитие общетеоретических представлений в химии.

Термодинамическое исследование биологически активных веществ имеет важное значение для установления общих закономерностей влияния растворителя на равновесие реакций в биологических системах. В этом направлении наиболее подробно изучены термодинамические характеристики растворения никотинамида, принимающего участие в форме никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинадениндинуклеотид-фосфата (НАДФ) в различных физиологических и биологических процессах [1, 2]. Определены энергии Гиббса переноса никотинамида и никотиновой кислоты из воды в водно-этанольный и водно-диметилсульфоксидный растворитель методом распределения между несмешивающимися фазами водно-органического растворителя и гексана [3].

В фундаментальном справочнике [4] имеются неполные данные о термодинамических свойствах только алкалоида никотина. В монографии Абросимова В.В. и др. [5] подробно изложена термодинамика водных растворов углеводов, мочевины, порфиринов, хитина и хитозана.

Среди важнейших классов природных соединений, изучение которых оказало большое влияние на развитие химии биологически активных веществ, значительное место занимают терпеноиды. Одними из источников терпеноидов могут служить эфирные масла растений, т.к. они являются легко извлекаемой многокомпонентной смесью биологически активных веществ, в основном моно- и сесквитерпеноидов. Входя в состав эфирных масел растений, монотерпены являются возобновляемым перспективным сырьем для малотоннажной химии. В то же время, образуя представительные группы разнообразных по строению изомеров и являясь весьма информативным объектом для исследования связи между строением и термодинамическими свойствами органических соединений, терпены мало изучены экспериментально. Известны лишь некоторые энтальпийные характеристики 15 монотерпеновых углеводородов [6].

В работах [7-15] проведены систематические исследования термодинамики терпенов и реакций их изомеризации. Получены конс-

танты равновесия реакций взаимной изомеризации α- и β-пироненов и α- и β-пиненов, по молекулярным и спектральным данным найдены величины термодинамических свойств α- и β- пиненов и выполнен термодинамический анализ процесса изомеризации большой группы монотерпеновых соединений.

В [16] методом дифференциального термического анализа в области 80-550 К были определены термохимические характеристики и температуры фазовых переходов бетулина. Энтальпию сгорания бетулина определяли в усовершенствованном калориметре В-08МА со статистической калориметрической бомбой.

Таким образом, химическая термодинамика биологически активных веществ растительного происхождения в нашей стране исследуется крайне ограниченно. Для паспортизации и стандартизации природных БАС (биологически активных соединений), входящих в состав лекарственных препаратов необходимо наряду с фармакопейными данными знание их фундаментальных термодинамических констант. Физико-химические характеристики веществ, в том числе и термохимические данные, такие как энтальпия растворения, сгорания, плавления, образования, теплоемкость и др. лежат в основе разработки, внедрения и освоения высокоэффективных технологий производства новых биологически активных соединений.

Материалы и методы

Подвергаемые к калориметрическому исследованию терпеноиды партенолид (C15H20O3), таурин ($C_{15}H_{20}O_3$), камфора ($C_{10}H_{16}O$) и алкалоид 6-*О*-деметилдельсолин ($C_{24}H_{39}NO_7$) получены в лаборатории химии терпеноидов и в лаборатории химии алкалоидов АО «МНПХ «Фитохимия».

Изотермической калориметрией на приборе ДАК-1-1А исследованы энтальпии растворения терпеноидов партенолида, таурина, камфоры в 96 %-ом этаноле при разбавлениях, равных 1:18000, 1:36000 и 1:72000 (моль лактона: моль 96 %-го этанола) и алкалоида 6-*О*-деметилдельсолина в 96 %-ом этаноле при разбавлениях, равных 1:9000, 1:18000 и 1:36000 (моль алкалоида: моль 96 %-го этанола).

В исследованиях использован серийный дифференциальный автоматический калориметр ДАК-1-1А, который характеризуется следующими основными техническими данными: диапазон рабочих температур 25-200 °С, объем ампулы 8 $см^3$, время выхода на рабочий режим 5 ч, чувствительность в режиме автоматической компенсации термо-ЭДС не менее 0,012 мкв, погрешность измерения энергии тепловыделений не более 20 мкв. Работа калориметра базируется на измерении величины интегрального теплового потока, идущего от ампулы с веществами через дифференциально включенные термобатареи и массивный центральный блок микрокалориметра. Теплота растворения исследуемого соединения определялась в режиме автоматической компенсации тепла. Регистрация тепловых эффектов осуществлялась с помощью самопишущего потенциометра КСП-4 и параллельно с прецизионным интегратором ИП-4. Время предварительного термостатирования вещества 2ч. Дрейф нуля интегратора не превышал 3 единиц последнего разряда за 100 с. Перед началом опыта производилась калибровка прибора по джоулевому теплу путем подачи на встроенный нагреватель калиброванного напряжения и измерения выделяющейся мощности. Проверку калибровки прибора проводили путем измерения теплоты растворения трижды перекристаллизованного хлорида калия при разбавлениях, равных 1:1600, 1:2400, 1:3200 (моль соли : моль воды). Средняя теплота растворения KCl в воде (17860 ± 283 Дж/моль) хорошо согласуется с рекомендованной величиной, равной 17577 ± 34 Дж/моль [17] и справочными данными по энтальпии растворения KCl при указанных разбавлениях [18].

Результаты которых усреднялись и обрабатывались методами математической статистики [19].

Результаты и обсуждение

В таблице 1 приведены результаты термохимических измерений.

Таблица 1

Энтальпии растворения партенолида, таурина, камфоры, 6-*О*-деметилдельсолина в 96 %-ном этаноле при разбавлениях (моль лактона:моль этанола), равных 1:18000 (I), 1:36000 (II) и 1:72000 (III) и 1:9000 (I), 1:18000 (II) и 1:36000 (III) (моль алкалоида: моль 96 %-го этанола)

№ п.п.	Масса, г	а $H_{раст.}$, Дж	а $H^m_{раст.}$, кДж/моль
1	2	3	4
партенолид			
I			
1	0,0012	0,1465	30,32
2	0,0012	0,1470	30,42
3	0,0012	0,1446	29,92
4	0,0012	0,1455	30,11
5	0,0012	0,1456	30,13
среднее			$aH^m_{раст.(I)}$= 30,18–0,24
II			
1	0,0006	0,0977	40,43
2	0,0006	0,0993	41,10
3	0,0006	0,1000	41,39
4	0,0006	0,0992	41,06
5	0,0006	0,0969	40,10
среднее			$aH^m_{раст.(II)}$= 40,82–0,66
III			
1	0,0003	0,0610	50,49
2	0,0003	0,0604	50,00
3	0,0003	0,0608	50,33
4	0,0003	0,0617	51,07
5	0,0003	0,0598	49,50
среднее			$aH^m_{раст.(III)}$= 50,28–0,72
таурин			
I			
1	0,0012	0,1855	38,39
2	0,0012	0,1908	39,48
3	0,0012	0,1895	39,21
4	0,0012	0,1916	39,65
5	0,0012	0,1902	39,36
среднее			$aH^m_{раст.(I)}$= 39,22–0,61
II			
1	0,0006	0,1088	45,03
2	0,0006	0,1117	46,23
3	0,0006	0,1102	45,61
4	0,0006	0,1106	45,77
5	0,0006	0,1118	46,27
среднее			$aH^m_{раст.(II)}$= 45,78–0,63

Продолжение таблицы 1

III			
1	0,0003	0,0626	51,82
2	0,0003	0,0637	52,73
3	0,0003	0,0628	51,98
4	0,0003	0,0621	51,40
5	0,0003	0,0639	52,89
среднее			$a H^m_{\text{раст.(III)}}$= 52,16–0,78
камфора			
I			
1	0,0007	0,0506	11,00
2	0,0007	0,0515	11,20
3	0,0007	0,0507	11,03
4	0,0007	0,0501	10,90
5	0,0007	0,0508	11,05
среднее			$a H^m_{\text{раст.(I)}}$= 11,04–0,13
II			
1	0,0004	0,0486	18,50
2	0,0004	0,0484	18,42
3	0,0004	0,0498	18,95
4	0,0004	0,0497	18,92
5	0,0004	0,0488	18,57
среднее			$a H^m_{\text{раст.(II)}}$= 18,67–0,31
III			
1	0,0002	0,0352	26,79
2	0,0002	0,0354	26,95
3	0,0002	0,0354	26,95
4	0,0002	0,0350	26,64
5	0,0002	0,0357	27,17
среднее			$a H^m_{\text{раст.(III)}}$= 26,90–0,25
6-О- деметилдельсолин			
I			
1	0,0043	0,1584	16,74
2	0,0043	0,1563	16,52
3	0,0043	0,1595	16,86
4	0,0043	0,1580	16,70
5	0,0043	0,1567	16,56
среднее			$a H^m_{\text{раст.(I)}}$= 16,67–0,17
II			
1	0,0022	0,1078	22,27
2	0,0022	0,1060	21,90
3	0,0022	0,1082	22,35
4	0,0022	0,1069	22,09
5	0,0022	0,1079	22,29
среднее			$a H^m_{\text{раст.(II)}}$= 22,18–0,23
III			
1	0,0011	0,0708	29,26
2	0,0011	0,0726	30,00
3	0,0011	0,0719	29,71
4	0,0011	0,0725	29,96
5	0,0011	0,0714	29,580
среднее			$a H^m_{\text{раст.(III)}}$= 29,69–0,39

Энтальпии растворения, приведенные в таблице, согласно [20], на основании зависимости $\Delta H^m_{раст.} = a + b$ экстраполированы в область бесконечного разбавления. Экстраполяционные зависимости для партенолида, таурина, камфоры, 6-*О*-деметилдельсолина в стандартном (бесконечно) разбавленном 96 %-ном растворе этанола описываются следующими уравнениями (кДж/моль):

$$\Delta H^m_{раст.} (партенолид) = 69{,}81 - 1138{,}45 \sqrt{m}, \quad (1)$$

$$\Delta H^m_{раст.} (таурин) = 64{,}59 - 731{,}04 \sqrt{m}, \quad (2)$$

$$\Delta H^m_{раст.} (камфора) = 44{,}85 - 994{,}17 \sqrt{m}, \quad (3)$$

$$\Delta H^m_{раст.} (6\text{-}O\text{-деметилдельсолин}) = 42{,}05 - 528{,}42 \sqrt{m}, \quad (4)$$

из которых вычислены стандартные энтальпии растворения партенолида (69,81±1,84 кДж/моль); таурина (64,59±0,23 кДж/моль); камфоры (44,85±0,58 кДж/моль); 6-О-деметилдельсолина (42,05±0,03 кДж/моль) в стандартном растворе 96 %-ного этанола.

Выводы

Таким образом, методом изотермической калориметрии при 25 °С исследованы энтальпии растворения терпеноидов партенолида, таурина, камфоры и алкалоида 6-*О*-деметилдельсолина в 96-% ном этаноле. Определены стандартные энтальпии растворения в вышеуказанном растворителе партенолида (69,81±1,84), таурина (64,59±0,23), камфоры (44,85±0,58) и 6-*О*-деметилдельсолина (42,05±0,03) кДж/моль.

Результаты работы имеют значение для прогнозирования термохимических характеристик аналогичных соединений, изучения взаимосвязи между структурой молекул и термодинамической устойчивостью веществ; могут быть использованы при термодинамическом анализе процессов с участием изучаемых веществ и аналогичных соединений, а также при создании баз данных и справочных изданий по термодинамическим свойствам биологических активных соединений.

Литература:

1. Курышева А.С., Шарнин В.А., Леденков С.Ф. Энтальпия растворения никотинамида в водных растворах этанола и диметилсульфоксида // Журнал физ. химии. – 2004. – Т. 78, № 2. – С. 229-233.
2. Курышева А.С., Леденков С.Ф., Шарнин В.А. Энтальпии комплексо-образования меди (II) с никотинамидом в водном этаноле и ДМСО // Журнал физ. химии. – 2006. – Т. 80, № 8. – С. 1417-1421.
3. Граждан Г.В. Комплексообразование железа (III) с никотинамидом в водных растворах этанола и диметилсульфоксида. Автореферат дисс. канд. хим. наук. – Иваново, 2009. – 16 с.
4. Сталл Д., Вестрам Э., Зинке Г. Химическая термодинамика органических соединений. – М.: Мир, 1971. – 807 с.
5. Абросимов В.В. и др. Биологически активные вещества в растворах. Структура, термодинамика, реакционная способность. – М.: Наука, 2001. – 403 с.
6. Pedley J. B., Naylor R. D., Kirby S. P. Thermochemical Data of Organic Compounds. Second Edition. – London-New-York: Charman and Hall, 1986. – P. 227-232.
7. Кабо Г.Я., Роганов Г.Н., Филиппенко З.А. Термодинамика изомеризации n-ментадиенов и аддитивность свойств циклических углеводородов // Журнал физ. химии. – 1987. – Т. 61, № 11. – С. 2885-2889.
8. Филиппенко З.А., Роганов Г.Н., Базыльчик В.В. Равновесные превращения n-ментенов // Химия природных соединений. – 1988. – № 6. – С. 878-879.
9. Роганов Г.Н., Кабо З.Я., Столярова Л.Г. Термодинамика изомеризации о-ментенов и аддитивность энтропий алициклических углеводородов // Журнал физ.химии. – 1994. – Т. 68, № 9. – С. 1553.
10. Гарист И.В., Петрова-Куминская С.В., Роганов Г.Н., Филиппенко З.А., Столярова Л.Г. Термоди-

намические аспекты изомеризации монотерпенов // Журнал физ. химии. – 2000. – Т. 74, № 3. – С. 397-403.
11. Аникеев В.И., Ермакова А., Чибиряев А.М., Кожевников И.В., Микенин П.Е. Термическая изомеризация терпеновых соединений в сверхкритических спиртах // Журнал физ.химии. – 2007. – Т. 81, № 5. – С. 825-831.
12. Kemnitzer J.E., McCarty S.P., Grop R.A. Preparation of Predominantly syndiotactic Poly (β-hydroxybutyrate) by the Tributyltin Methoxide Catalyzed king-opening Polymerization of Racemic β-Butyrolactone // Macromolecules. – 1990. – Vol. 26. – P. 1221-1229.
13. Grijpma D.W., Nijenhuis A.J., Pennings A.G. Synthesis and hydroletic degradation behaviour of hair-molecular-weight I-lactide and glycolide copolymers // Polimer. – 1990. – Vol. 31. – P. 2201-2206.
14. Савада Х. Термодинамика полимеризации. – Москва: Химия, 1979. – 320 с.
15. Лебедев Б.В. Термодинамика полимеров. – Горький: Изд-во ГГУ, 1989. – 432 с.
16. Урьяш В.Ф., Кокурина Н.Ю., Груздева А.Е., Ларина В.Н., Фаминская Л.А., Калашников И.Н., Фаерман В.И. Термодинамика и физико-химический анализ биологически активных веществ, полученных из растительного сырья сверхкритической флюидной экстракцией // Труды БГУ. - 2010. - Т. 5. - Ч. 1. – С. 296-304.
17. Мищенко К.П., Полторацкий Г.М. Термодинамика и строение водных и неводных растворов электролитов. – Ленинград: Химия, 1977. – 328 с.
18. Термические константы веществ. Справочник. Под ред. Глушко В.П. – Москва: Наука, 1982. – Вып. X. – Ч. 2. – 442 с.
19. Спиридонов В.П., Лопаткин А.А. Математическая обработка экспериментальных данных. – Москва: МГУ, 1970. – 221 с.
20. Крестов Г.А. Термодинамика ионных процессов в растворах. – Ленинград: Химия, 1984. – 272 с.

КЕЙБІР БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ҚОСЫЛЫСТАРДЫҢ ТЕРМОХИМИЯСЫ

Ш.Б. Қасенова[1], Б.Қ. Қасенов[1], Ж.И. Сағынтаева[1],
Г.А. Атажанова[2], С.М. Әдекенов[2], А.Ж. Тұрмұхамбетов[2]
[1]Ж. Әбішев атындағы Химия-металлургия институты,
Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ.
[2]«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ,
Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ.

Мақалада 25 °С температурада изотермиялық калориметрия тәсілімен 96%-дық этанолда партенолид, таурин, камфора және 6-*О*-деметилдельсолин алкалоидының терпеноидтарының жылу құрамын зерттеу бойынша мәліметтер келтірілген. Аталмыш еріткіштегі партенолидтің (69,81±1,84), тауриннің (64,59±0,23), камфораның (44,85±0,58) және 6-*О*-деметилдельсолиннің (42,05±0,03) кДж/моль ерудің стандартты энтальпиялары анықталды. Жұмыс нәтижелері ұқсас қосылыстардың термохимиялық сипаттамаларын болжауда, молекулалардың құрылымы мен заттардың термодинамикалық тұрақтылығы арасындағы өзара байланысты зерттеудің мәні зор; зерттелетін заттар мен ұқсас қосылыстардың қатысуымен болған үрдістердің термодинамикалық талдауында, сонымен қатар, биологиялық белсенді қосылыстардың термодинамикалық қасиеттері бойынша мәліметтер базасын және анықтамалық басылымдарды жасауда пайдаланылуы мүмкін.

THERMOCHEMISTRY OF SOME BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Sh.B. Kasenova[1], B.K. Kasenov[1], Zh.I. Sagintaeva[1],
G.A. Atazhanova[2], S.M. Adekenov[2], A.Z. Turmukhambetov[2]
[1]Chemical and metallurgical institute of Z. Abishev, Republic of Kazakhstan, Karaganda,
[2]JSC “International research and production holding “Phytochemistry”, Republic of Kazakhstan, Karaganda

Data on research of enthalpy dissolution of terpenoids parthenolide, taurin, camphor and alkaloid 6-*O*-demethyldelsolin in 96 % ethanol by the isothermal calorimetry method at 25°C is presented in article. The standard enthalpy dissolution in the above-stated solvent parthenolide (69,81±1,84), taurin (64,59±0,23), camphor (44,85±0,58) and 6-*O*-demethyldelsolin (42,05±0,03) kJ/mol were defined. Results are for forecasting of thermochemical characteristics of similar compounds, studying correlation between molecule structure and thermodynamic stability of substances; can be used at the thermodynamic analysis of processes with studied substances and similar compounds as well as at developing databases and reference edition on thermodynamic properties of biological active compounds.

Тихоокеанский институт биоорганической химии Дальневосточного Отделения РАН





Тихоокеанский институт биоорганической химии Дальневосточного Отделения РАН проводит исследования в области биоорганической химии,биохимии, молекулярной иммунологии, органического синтеза природных соединений, морской микробиологии, систематики высших растенийи биотехнологии. Объектами исследований являются морские организмы Океана (включая микроорганизмы) и уникальные наземные растения Дальнего Востока России. В Институте изучаются все основные классы биомолекул: белки, включая ферменты, нуклеиновые кислоты (прежде всего гены, несущие информацию о важных ферментах), углеводы, липиды и разнообразные низкомолекулярные биорегуляторы.

Морские организмы являются богатым источником новых природных соединений, отличающихся от веществ наземных организмов, как химическим строением, так и особенностями биологического действия. К настоящему времени в мире получено около двадцати тысяч низкомолекулярных природных морских соединений. Уникальные химические структуры, необычно высокая биологическая активность, участие во внутри- и межвидовых отношениях морских сообществ — все это привлекает к веществам морского происхождения большое внимание.

В Институте ведется поиск новых природных соединений, устанавливается их химическое строение, изучается биосинтез, таксономическое распределение, биологические функции. Впервые выделено и установлено химическое строение более 500 новых природных соединений из морских и наземных организмов. Открыты новые структурные группы этих веществ, например, биполярные сфинголипиды и алкалоидостероиды. Изучается зависимость структура-активность для отдельных серий природных соединений.

Исследуются химические свойства морских вторичных метаболитов. Обнаружены необычная миграция двойных связей в голостановом ряду и оригинальные перегруппировки скелетных систем ряда необычных морских сесквитерпеноидов, превращения растительных транс-стильбенов в цис-производные и др.

Осуществляется направленный синтез природных соединений с уникальными биологическими свойствами, а также их производных и аналогов. Особенно активно развиваются синтезы природных хиноидных соединений и алкалоидов.

Изучаются механизмы биологического действия природных соединений на клеточном и субклеточном уровнях. При этом используются современные методы молекулярной и клеточной биологии. В Институте создана система биоиспытаний, включающая испытания *in vivo* и применение магнитно-резонансной томографии, испытания *in vitro* на панели из серии различных клеточных линий и на эмбрионах морских ежей, а также *in silico* для предсказания биологической активности.

Созданная в Институте Коллекция морских микроорганизмов, ассоциированных с морскими беспозвоночными и рыбами, а также выделенных из морской воды и морских донных осадков различных районов Тихого, Индийского и Атлантического океанов, собранных во время экспедиционных рейсов на НИС «Академик Опарин» (1985-2002 годы), стала базой для химических исследований. Валидно описаны более 100 новых видов, одно новое семейство и серия новых родов морских бактерий. В результате химического исследования морских микроорганизмов были найдены и изучены многочисленные новые биологически активные вещества микробиального происхождения, включая пептиды, гликозиды, фенольные производные, хиноидные соединения, обладающие антимикробными и противоопухолевыми свойствами.

Большое внимание уделяется исследованиям ферментов морских беспозвоночных, рыб, ракообразных, а также морских микроорганизмов. Выделен и изучен ряд гликан гидролаз, нуклеаз и протеиназ с необычными специфичностью и механизмом действия.

В Институте изучаются молекулярные основы ряда заболеваний, в том числе характерного для Дальневосточного региона йерсиниоза — дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки. Изучена структура целой серии так называемых антигенных полисахаридов из большого числа грамотрицательных бактерий, включая морские, и лектинов из морских беспозвоночных и водорослей. Разрабатываются новые методы диагностики, а некоторые созданные диагностикумы уже применяются в медицине.

Всесторонние исследования биоактивных веществ из дальневосточных наземных растений привели к обнаружению и установлению строения ряда новых вторичных метаболитов и развитию хемотаксономического подхода для улучшения их систематики. Обнаружен целый ряд растений, которые можно использовать в качестве источников ценных для медицины и пищевой промышленности веществ.

В Институте активно ведутся работы в области генетической инженерии, геномики и протеомики. Расшифрованы нуклеотидные последовательности ряда генов морских беспозвоночных и различных микроорганизмов. Получена серия рекомбинантных белков.

В настоящее время штатная численность Института:

304 штатных единицы

из них:

— 141 научных сотрудников.

Вместе с аспирантами и сотрудниками, занятыми неполный рабочий день, в институте работает около 340 человек,

в том числе:

— 52 молодых ученых

— 21 аспирант

— 96 кандидатов наук

— 28 докторов наук

— 2 член-корреспондента РАН

— 2 Академика РАН

Многие изучаемые в лабораториях Института химические соединения обладают ярко выраженным физиологическим действием на живые организмы, в том числе и на человека. На основе этих веществ из возобновляемого биологического сырья в Институте разрабатываются новые лечебные и лечебно-профилактические средства, ветеринарные препараты, пищевые добавки и другие биопрепараты, а также создаются технологии для их производства. В Институте создана серия новых отечественных лекарств, разрешенных к применению и производству в России, в том числе «Гистохром для офтальмологии», «Гистохром для кардиологии», «Коллагеназа КК» и, недавно, «Максар». Биологически активные пищевые добавки и другие препараты и продукты, разработанные в ТИБОХ ДВО РАН, хорошо известны. Среди них четыре безалкогольных бальзама серии «Гербамарин», «Зостерин», серия биологически активных добавок «Золотой рог», серия биологически активных добавок «Фуколам», «Уссурийский бальзам» и др.

Опытно-экспериментальное производство Института организовано для отработки технологий производства биопрепаратов из морского, наземного и микробиологического сырья, а также для получения опытных партий этих веществ. Производство размещено в специально оборудованном здании на берегу Амурского залива, имеются также экспериментальные участки в главном корпусе ТИБОХ и на Морской экспериментальной станции. В здании опытно-экспериментальной установки ТИБОХ размещено современное технологическое оборудование, в том числе реакторы, экстракторы, испарители, аппараты для ультрафильтрации, капсулирования и таблетирования, система подготовки воды и др. Разработано много технологических документов (опытно-промышленные регламенты, временные фармакопейные статьи, ТУ, ТИ), в том числе, на новые, еще только создаваемые препараты.

http://www.piboc.dvo.ru/

УДК 547.944/945+547.235

АЛКАЛОИДЫ *PEGANUM HARMALA* L., ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ИХ МОЛЕКУЛ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Ж.С. Нурмаганбетов, А.Ж. Турмухамбетов
e-mail: phyto_pio@mail.ru
АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»,
Республика Казахстан, г. Караганда

В статье представлены результаты исследования компонентного состава *Peganum harmala* L. произрастающего в южных регионах Республики. Определено распространение и запасы сырья *Peganum harmala* L. в Жамбылской, Южно-Казахстанской и Кызыл-Ординской областях. Из *Peganum harmala* L. выделены алкалоиды пеганин, вазицинон, гармин, дезоксипеганин и дезоксивазицинон. Исследован компонентный состав надземной части *Peganum harmala* L. на содержание жирных кислот и высокомолекулярных спиртов. Проведен цикл работ по химическим превращениям молекул пеганина, вазицинона и гармина. Структура выделенных и синтезированных соединений установлены на основании современных спектральных методов анализа. В данной работе приведены результаты фармакологических исследований выделенных алкалоидов и их синтезированных производных, в результате установлены ряд соединений, перспективных для дальнейшего углубленного исследования их фармакологических свойств.

В лаборатории химии алкалоидов «Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия» в течении десяти лет активно проводятся исследования по выделению и изучению полезных свойств биологически активных веществ из алкалоидоносных растений Казахстана. Во флоре Казахстана насчитывается 537 видов растений, являющихся потенциальными источниками алкалоидов, среди них 32 эндемичных вида, произрастающих исключительно в данном регионе.

Одним из объектов наших исследований является гармала обыкновенная (*Peganum harmala* L.), произрастающая в южных регионах Республики и широко используемая в народной медицине.

Алкалоиды данного растения в медицинской практике используются в качестве средств с преимущественным действием на центральную нервную систему: при паркинсонизме, дрожательных параличах, кататонической форме шизофрении и эпилепсии [1,2].

Род *Peganum* L. во флоре Казахстана представлен одним видом *Peganum harmala* L., который встречается повсеместно, исключая высокогорья, и является дешевым и легко возобновляемым источником сырья.

В ходе маршрутно-рекогносцировочного обследования Курдайского горного массива Жамбылской области, Ордабасынского района Южно-Казахстанской области и Жанакорганского района Кызыл-Ординской области в июне-июле 2010 году определены распространение и запасы сырья *Peganum harmala* L. Выявлены промысловые заросли *Peganum harmala* L., на территории Ордабасынского района северо-западнее пос. Жамбыл с эксплуатационным запасом 18,6 т сухого сырья и объемом ежегодных заготовок не более 6,2 т сухого сырья; Юго-восточнее пос. Кольтоган, около пос. Берген Исаханова эксплуатационный запас равен 13,5 т с объемом ежегодных заготовок не более 4,5 т сухого сырья. Следующие промысловые заросли *Peganum harmala* L. выявлены на территории Жанакорганского района севернее станции Бесарык, вокруг станции Талап и севернее пос. Акуйик со средним эксплуатационным запасом 8,0 т и объемом ежегодных заготовок не более 2,2 т сухого сырья.

Согласно литературным данным, к настоящему времени из *Peganum harmala* L. выделено более двадцати алкалоидов (схема 1) [3].

Значительная часть этих алкалоидов получена сотрудниками института химии растительных веществ АН Республики Узбекистан под руководством С.Ю. Юнусова [4].

Из гармалы обыкновенной, собранной в Курдайском районе Жамбылской области нами выделены известные алкалоиды пеганин (1) 0,04 %, вазицинон (2) 0,027 %, гармин (3) 1,23 %, дезокспеганин (4) 0,012 % и дезоксивазицинон (5) 0,017 % [5,6].

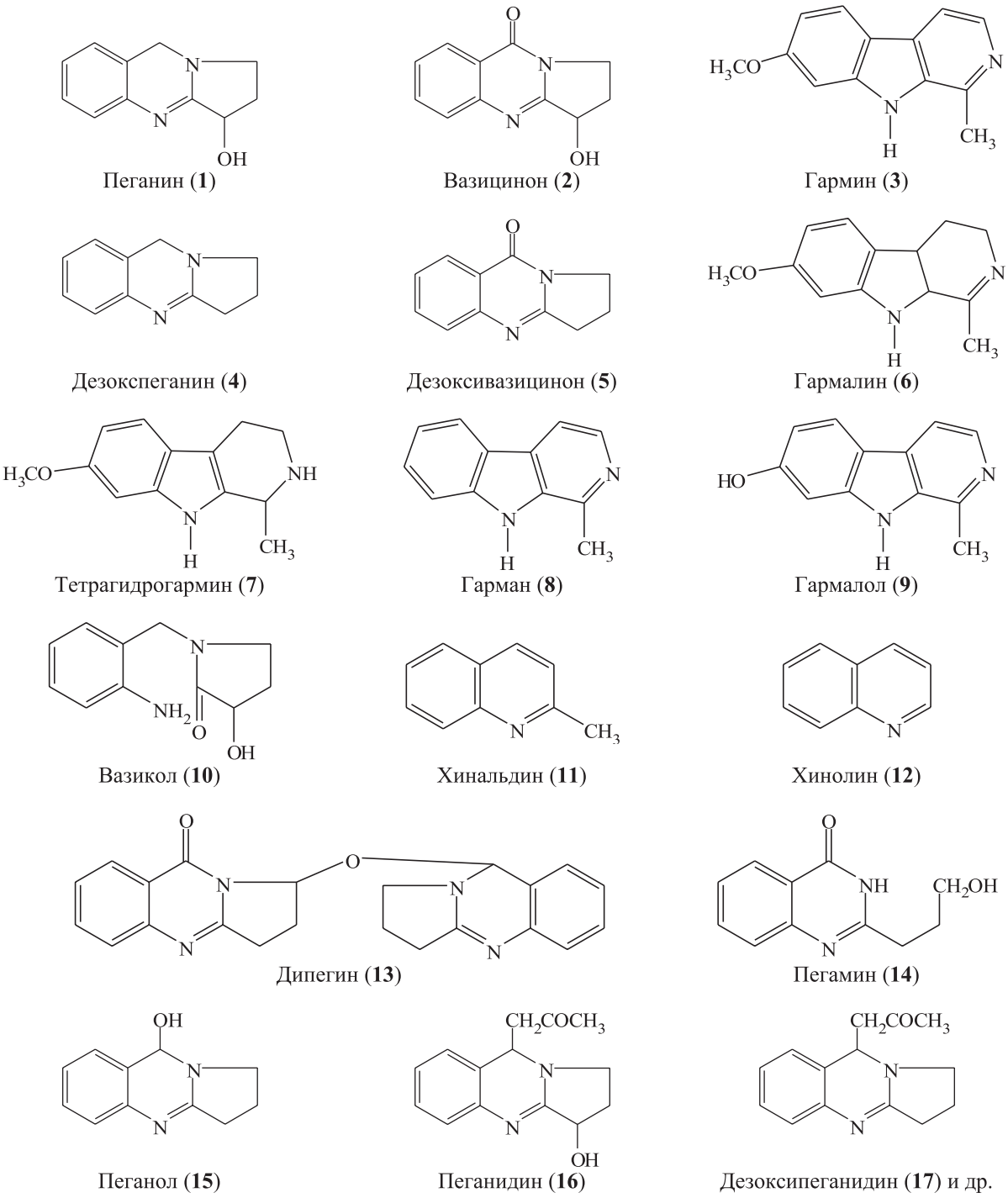
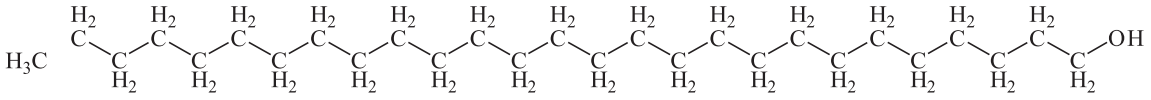


Схема 1. Алкалоиды *Peganum harmala* L.

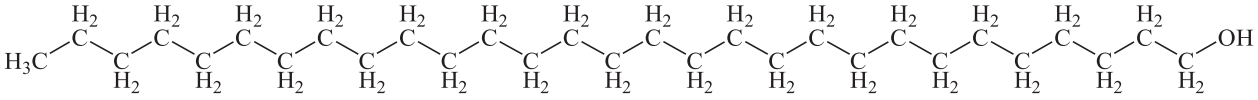
Впервые исследован компонентный состав надземной части *Peganum harmala* L. на содержание жирных кислот и высокомолекулярных спиртов.

Анализ полученных данных показал, что в кислотной части содержится значительное количество высокомолекулярных (C_{28}, C_{30}) и мало ненасыщенных кислот (основные - линолевая и линоленовая). Основные жирные кислоты *Peganum harmala* L. - гексадекановая (пальмитиновая), октакозановая, нанокозановая и триаконтановая (мелиссовая).

Компонентами нейтральной части экстракта являются высокомолекулярные спирты (32,183 % от массы нейтральной части) $C_{26}H_{35}OH$, т. пл. 84-854 оС (выход 0,053 %) и $C_{29}H_{59}OH$, т. пл. 79-81 оС (выход 0,065 % от массы воздушно - сухого сырья), идентифицированные как 1-гексакозанол (18) и 1-нонакозанол (19).



(**18**)



(**19**)

Кроме спиртов и жирных кислот по данным хромато-масс-спектра в экстракте гармалы обыкновенной содержатся предельные углеводы: n-гексадекан (0,602 %), n-октадекан (0,344 %), n-гептакозан (0,847 %), n-октакозан (0,343 %), n-нонакозан (15,736 %), n-гентриаконтан (0,458 %), 2-нонакозан (2,206 %). В экстракте также обнаружены производные фурана: 2,2-диэтоксифуран (1,723 %), 5,6,7,7a-тетрагидро-4,4,7a-триметил-2(4H)-бензофуран (0,189 %) гексадеканаль (0,987 %), 4,8,12-триметилтридекан-47-олид (0,456 %) и β-ситостирол (4,753 %) [7].

С целью получения новых биологически активных производных нами проведен цикл работ по химическим превращениям молекул пеганина (1), вазицинона (2) и гармина (3) (схема 2-5) [5, 8-15].

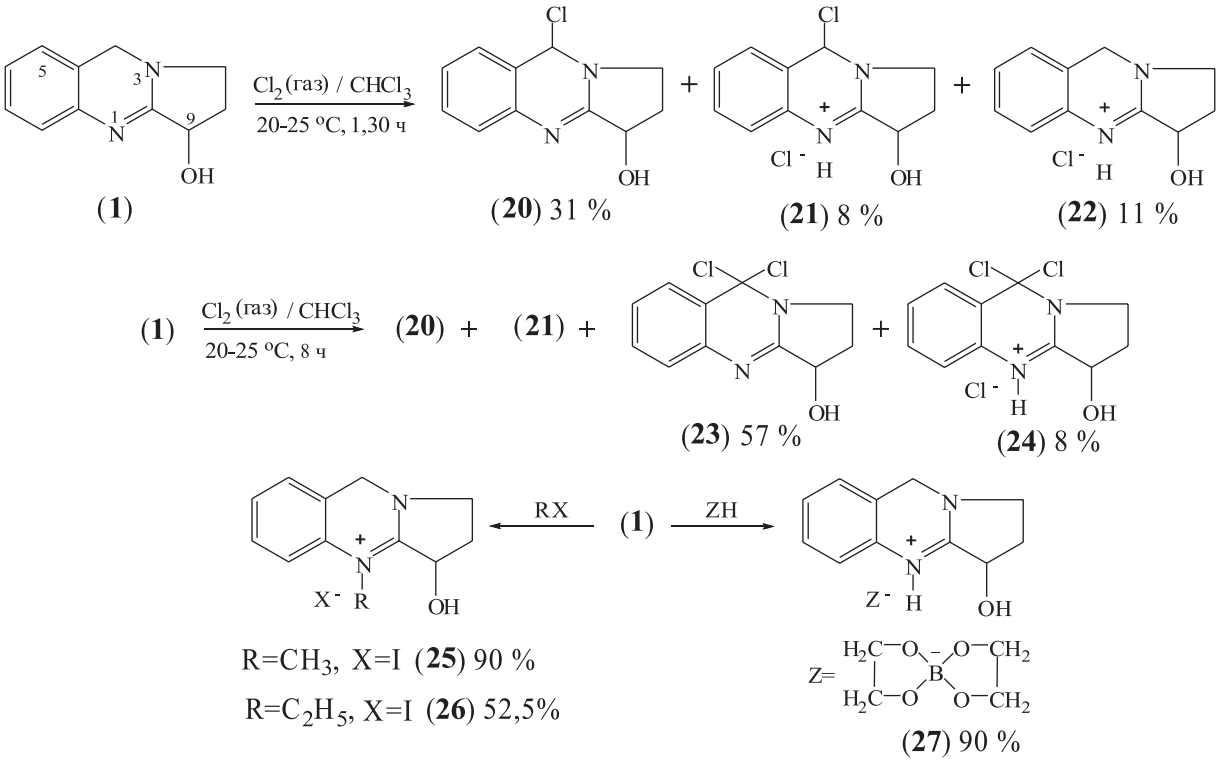


Схема 2. Химические превращения алкалоида пеганина

На схеме 2 представлено галогенирование алкалоида пеганина (1) в различных условиях, которое протекает по механизму радикального замещения в положении С-4 с образованием 4-хлор- (20) и их солей (21, 22) сответственно. В ходе протекания данной реакции в течении 8 часов наряду с 4,4-дихлорпеганином (23) образуется - 4-хлорпеганин (20) и в минорном количестве гидрохлориды (21, 24) - 4-хлорпеганина и 4,4-дихлорпеганина.

Установлено, что пеганин (1) реагирует с йодистыми алкилами и хелатным этиленгликолевым эфиром борной кислоты в ДМФА или этаноле соответственно с образованием иминиевых солей (25, 26) и (27).

При исследовании действия на вазицинон (2) гидразингидрата, фенилгидразина и 2,4-динитрофенилгидразина установлено, что в обычных условиях (2) с гидразингидратом и фенилгидразином не взаимодействует и гидра-

зонов не образует. 2,4-Динитрофенилгидразин реагирует с вазицииноном (2) относительно легко и дает ожидаемый 2,4-динитрофенилгидразон вазицинона (28). Легкость образования гидразона (28) объясняется большой кислотностью 2,4-динитрофенилгидразина, обусловленной сильным электроноакцепторным эффектом 2,4-динитрофенильной группы.

Реакция молекулы вазицинона (2) с этиленгликолем протекает при высокой температуре и приводит к получению циклического кеталя вазицинона (29). Вазицинон (2) реагируя с газообразным HCl дает гидрохлорид вазицинона (30).

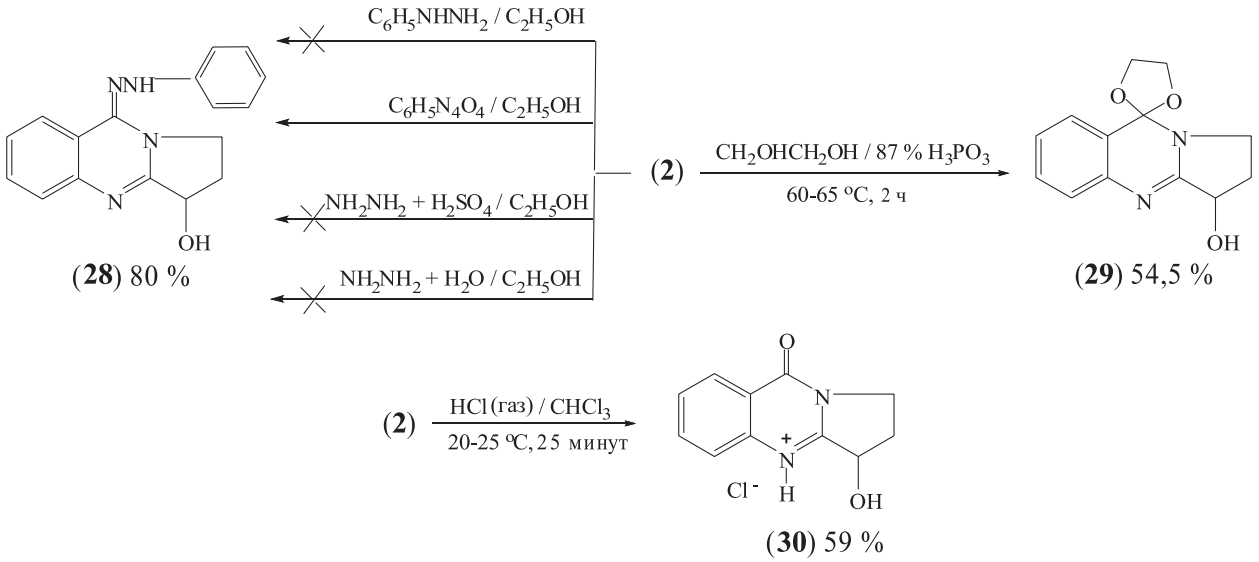
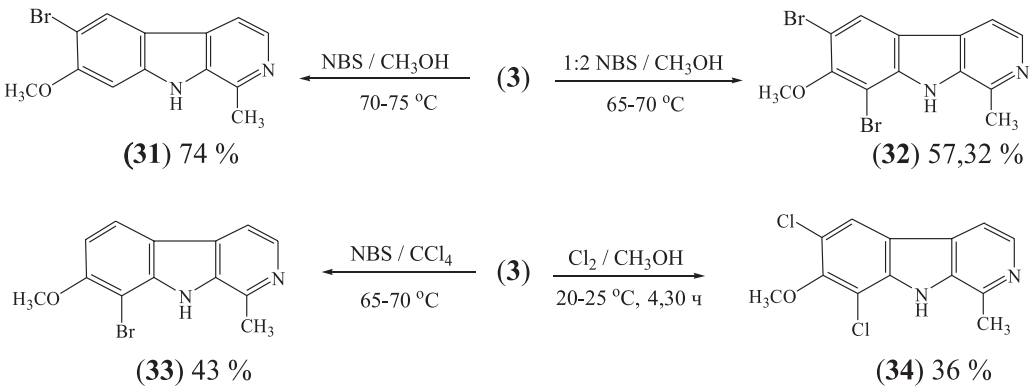


Схема 3. Химическая модификация алкалоида вазицинона

Нами проведена серия реакций гармина с различными галоген - реагентами, в результате которых получен ряд новых галогенпроизводных гармина (Схема 4). Галогенирование гармина (3) с N-бромсукцинимидом в эквимолярных количествах (2 часа) протекает по механизму электрофильного замещения с образованием 6-бромгармина (31). Увеличение мольной доли N-бромсукцинимида до двух приводит к 6,8-дибромгармину (32). При действии на гармин (3) раствора N-бромсукцинимида в CCl_4 бромирование протекает по С-8 с образованием 8-бромгармина (33). Хлорирование гармина (3) газообразным хлором в метаноле проходит по механизму электрофильного замещения и приводит к 6,8-дихлоргармину (34). Взаимодействие гармина (3) с кристаллическим йодом в присутствии диоксида селена в кислой среде приводит к 6-йодгармину (35).

Установлено, что при действии диоксида селена на гармин (3) в метаноле образуется N-оксид гармина (36).

С целью получения водорастворимых солей гармина нами проведены следующие реакции: гармин (3) с концентрированной соляной кислотой в метаноле дает количественный выход хлоргидрата гармина (38); при взаимодействии (3) с йодистым метилом, получена β-карболиниевая соль (37). Обработка соединения (3) разбавленной серной кислотой в метаноле приводит к *бис*-гидрату *бис*-[N(2)-гарминий]сульфату (39), структура которого установлена на основе данных РСА (рис. 1).



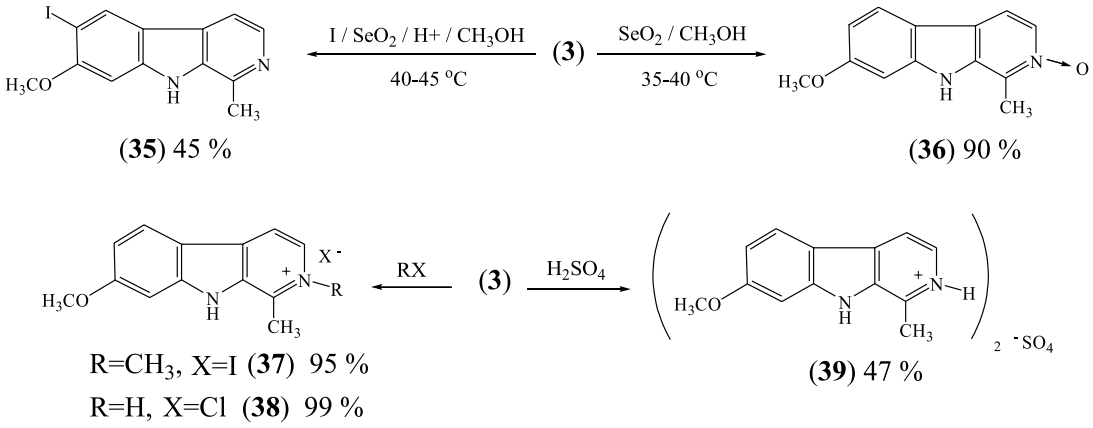


Схема 4. Новые галогенпроизвоные гармина и N-оксид гармина

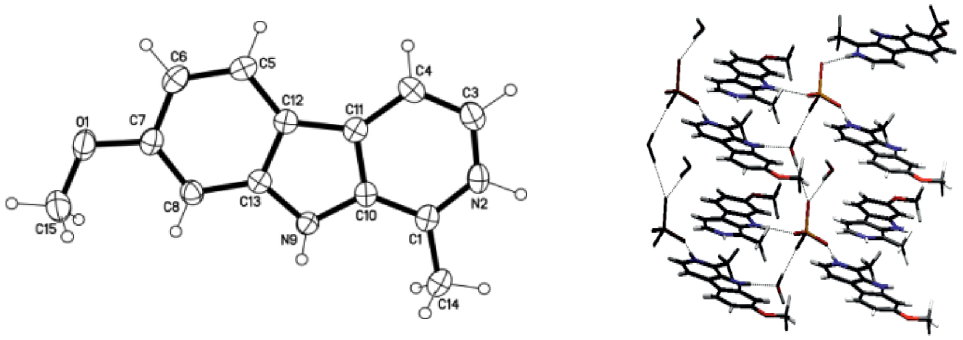
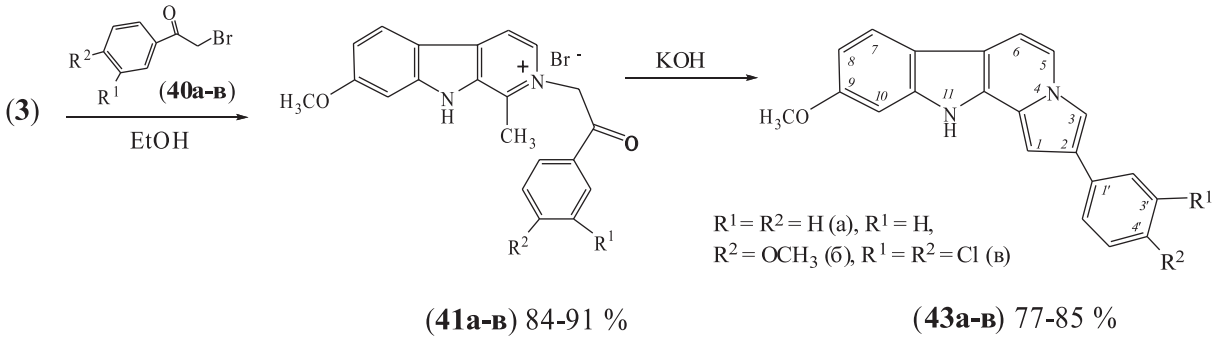


Рис. 1. Пространственное строение *бис*-гидрата *бис*-[N(2)-гарминий]сульфата (39) и фрагмент упаковки в кристалле



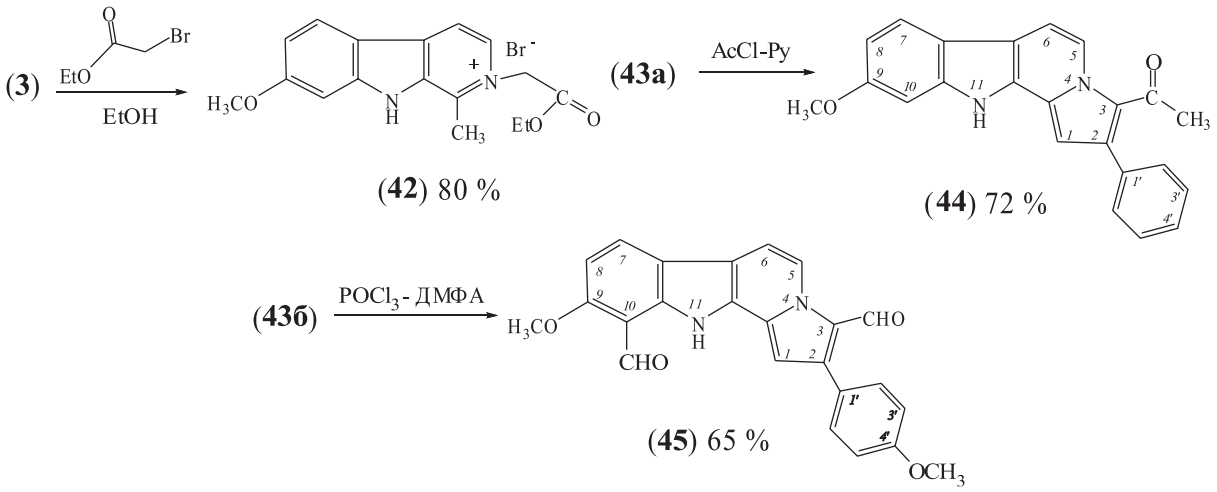


Схема 5. Синтез производных индолизино[8,7-b]индола из гармина

Взаимодействие гармина (3) с функционально замещенными фенацилбромидами (40а-в) или этиловым эфиром бромуксусной кислоты приводит к образованию солей гарминия (41а-в, 42). Соединения (41а-в) под действием КОН легко циклизуются с образованием производных 11Н-индолизино[8,7-b]индола (43а-в).

Нами исследована возможность введения функциональных групп в обозначенный тетрациклический остов индолизиноиндола. Так, ацетилированием соединения (43а) AcCl в пиридине получили ацетильное производное (44). Формилирование полициклана (43б) ($POCl_3$-ДМФА) по Вильсмайеру приводит к образованию 3,10-бис-формильного производного (45).

Строение выделенных (1-5, 18, 19) и синтезированных соединений (20-45) установлено на основании современных спектральных методов анализа.

В ходе биоскрининга изучены биологическая активность выделенных алкалоидов и их синтезированных производных, в результате установлены ряд соединений, перспективных для дальнейшего углубленного исследования их фармакологических свойств.

Первичный скрининг психотропных свойств гидрохлорида гармина проведен в ГУ Научно-исследовательском институте фармакологии им. В.В. Закусова (г. Москва). В лаборатории экспериментальной фармакологии АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» изучена острая токсичность гармина и гидрохлорида гармина на крысах обоего пола в дозах 250, 350 и 500 мг/кг, а также исследована фагоцитозстимулирующая активность алкалоида гармина. В Институте экспериментальной диагностики и терапии опухолей ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва) проведены исследования действия гидрохлорида гармина на цитотоксическую активность клеточных линий *Jurkat, Raji, U937*. В РГП «Центральная лаборатория биоконтроля, сертификации и предклинических испытаний» (г. Алматы) проведен скрининг репродуктивной токсичности и мутагенных свойств гидрохлорида гармина. Антихолинэстеразная активность гармина и его производных изучена в лаборатории физической химии Института химических наук им. А.Б. Бектурова (г. Алматы). Антидепрессивное, противогипоксическое и антипаркинсоническое действия гармина в малых дозах в сравнении с эталонными препаратами проведены в ФГБУ «Научном центре неврологии» РАМН (г. Москва).

Биологический скрининг выделенного (1) и синтезированных соединений (28, 41а-в, 42, 43а-в) включал определение антимикробной активности в отношении к штаммам грамположительных (*Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis*) и грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa*), а также к дрожжевому грибу *Candida albicans* методом диффузии в агар (лунок). Препараты сравнения – гентамицин (для бактерий) и нистатин (для гриба *Candida albicans*). При этом выявлено, что алкалоид пеганин (1) и соединение 2,4-динитрофенилгидразон вазицинона (28) обладают выраженной антимикробной активностью в отношении штаммов грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis* и умеренной к грамотрицательным штаммам *Escherichia coli* [16]. Соединение (3) и его гидрохлорид (38) проявляют умеренно выраженное антимикробное действие в отношении штаммов грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis*. При этом (3) также оказывает фунгицидное действие в отношении дрожжевого грибка Candida albicans [17].

Соединения N-(2)-фенацилгарминийбромид (41а) и N-(2)-(3,4-дихлорфенацил) гарминийбромид (41в) обладают выраженной антимикробной активностью в отношении грамположительного штамма *Bacillus subtilis*. Соединения (41б) и (43а-в) проявляют умеренно-выраженную активность в отношении грамположительного штамма *Staphylococcus aureus*. Вещество (42) обладает умеренно-выраженным антибактериальным действием в отношении тест-штамма *Bacillus subtilis*. Для соединений (41а,в,43а,в) выявлено умеренно-выраженное антигрибковое действие в отношении дрожжевого грибка *Candida albicans* [14].

В результате исследования анальгетической активности образцов алкалоидов и их производных, проведенных на белых мышах, обнаружено, что 2,4-динитрофенилгидразон ва-

зицинона (28) в дозе 5 мг/кг обладает выраженной анальгетической активностью по сравнению с препаратом сравнения анальгином [5].

Также установлено, что гармин (3) обладает дозозависимым фагоцитозстимулирующим действием и поэтому перспективно дальнейшее исследование его иммунотропных свойств [13].

Изучена острая и хроническая токсичность гармина (3) и его гидрохлорида (38). Гидрохлорид гармина в хроническом трехмесячном эксперименте на крысах обоего пола в изучаемых дозах (10 мг/кг, 30 мг/кг и 60 мг/кг) оказал неблагоприятное влияние на функции и морфологическое состояние почек. Таким образом, при дальнейших испытаниях гидрохлорида гармина необходимо учитывать его возможный нефротоксический эффект. На функции и морфологическое состояние остальных органов и систем гидрохлорид гармина в хроническом эксперименте не повлиял [17].

Изучены репродуктивная токсичность и мутагенные свойства гидрохлорида гармина (38). Анализ результатов исследований показал отсутствие репродуктивной и мутагенной токсичности гидрохлорида гармина [17].

Проведены исследования на цитотоксическую и фагоцитарную активности. Выявлена более выраженная стимуляция количества фагоцитирующих клеток для нейтрофилов, стабильное повышение поглотительной способности. Гидрохлорид гармина (38) оказывает дозозависимый стимулирующий эффект на количество активно фагоцитирующих нейтрофилов и моноцитов, причем угнетение этого показателя в течение 1 часа исследования сменяется выраженной стимуляцией к 3 часу исследования. Изменение функциональной активности нейтрофилов под влиянием гидрохлорида гармина не зависит от дозы вещества [17].

Для гармина (3) и его производных известны цитотоксические свойства [18]. Цитотоксичность соединений (41а-в, 42, 43а-в) изучали в тесте выживаемости личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach). Эксперименты проводились на личинках 2-х дневного возраста в условиях культивирования *in vitro*. Препаратом сравнения служил гидрохлорид 13-диметиламино-1,10β-эпокси-5,7α,11β(H)-гвай-3,4-ен-6,12-олид (субстанция препарата «Арглабин»), обладающий противоопухолевой активностью [19]. Кроме того, гидрохлорид гармина (38) проявляет цитотоксичность в отношении личинок морских рачков *Artemia salina*. Цитотоксическая активность (LD_{50}) составляет 27,4 мкг/мл. Также выявлено соединение (41а), проявляющее выраженную цитотоксическую активность в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach) [14].

Известно, что гармин (3) обладает успокаивающим и анестезирующим действием и ранее применялся для лечения болезни Паркинсона. Данное свойство связывают со способностью ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы. Антихолинэстеразную активность проявляет 2-метилноргарман [20], а также кватернизованные производные гармина [21]. Нами установлено, что N-(2)-фенацилгарминийбромид (41а) и продукт его циклизации (43а) прояв-ляют антихолинэстеразную активность в большей степени (0.308 мкА и 0.251 мкА соответственно) по сравнению с модельным ингибитором прозерином (0.115 мкА). Это свидетельствует о том, что синтезированные производные могут рассматриваться в качестве обратимых конкурентных ингибиторов ацетилхолинэстеразы [14].

Для гармина (3) и бис-гидрата бис-[N(2)-гарминий]сульфата (39) выявлена выраженная антихолинэстеразная активность в большей степени (0,182 мкА) и (0,125 мкА) по сравнению с модельным ингибитором прозерином (0,115 мкА) [13].

Изучено влияние гидрохлорида гармина (38) на апоптоз в отношении клеточных линий *Jurkat, Raji, U937*. Гидрохлорид гармина вызывает высокую экспрессию активной каспазы-3 в отношении изучаемых опухолевых клеток. Данный факт свидетельствует о том, что гидрохлорид гармина вызывает гибель опухолевых клеток линий *Jurkat, Raji, U937* по типу апоптоза.

Оценена цитотоксическая активность гидрохлорида гармина на клеточные линии *Jurkat, Raji, U937* с применением МТТ-теста. Гидрохлорид гармина является цитотоксически эффективным соединением по отношению к опухолевым клеткам линий *Jurkat, Raji и U937*. Выживаемость опухолевых клеток зависит от концентрации гидрохлорида гарми-

на, с увеличением его концентрации снижается процент живых клеток [22-24].

Известно, что гармин (3) проявляет психомиметическое действие [25]. Проведен первичный скрининг психотропных свойств гидрохлорида гармина (38). Показано, что гидрохлорид гармина в условиях однократ-ного и субхронического введения внутрь в дозах 2,5-10 мг/кг обнаружил психотропное действие стимулирующего типа; в наибольшей степени проявил активность по показателям, характеризующим влияние на двигательную активность и поведение в условиях неизбегаемой ситуации [17].

В ходе изучения антидепрессивного, противогипоксического и антипаркинсонического действия гидрохлорида гармина (38) в малых дозах в сравнении с эталонными препаратами установлено, что:

Гидрохлорид гармина в малых дозах 2,5 мг/кг и 5 мг/кг обладает антидепрессивной активностью в тесте поведенческого отчаяния по Порсолт, что выражается в достоверном уменьшении времени иммобилизации и увеличении времени активного плавания. По выраженности антидепрессивного действия гидрохлорид гармина (2,5 мг/кг и 5 мг/кг) не уступает эталонному антидепрессанту Амитриптилину (10 мг/кг).

Гидрохлорид гармина в дозах 2,5 мг/кг и 5 мг/кг обладает противогипоксической активностью в тесте гипобарической гипоксии, что выражается в статистически достоверном увеличении продолжительности жизни животных по сравнению с контролем в условиях гипоксии. По эффекту гидрохлорид гармина (2,5 и 5 мг/кг) сопоставим с Мексидолом в дозе 100 мг/кг.

Гидрохлорид гармина в дозах 2,5 мг/кг и 5 мг/кг обладает отчетливым антикаталептогенным действием, что выражается в его способности статистически достоверно уменьшать продолжительность и выраженность галоперидоловой кателепсии как через 60 минут, так и через 120 минут после введения галоперидола.

По результатам проведенных фармакологических исследований, считаем целесообразным дальнейшее углубленное изучение антипаркинсонического действия гармина и его гидрохлорида, а также их активности в отношении болезни Альцгеймера.

Литература:

1. Турмухамбетов А.Ж. Алкалоиды растений Казахстана. Выделение, химическая модификация и биологическая активность. - Караганда: Гласир, 2009. - 180 с.
2. Ginovart N., Meyer J.H., Boovariwala A., Hussey D., Rabiner E.A., Houle S., Wilson A.A. Positron emission tomography quantification of [11C]-harmine binding to monoamine oxidase-A in the human brain. // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. - 2006. - Vol. 26. - P. 330-344.
3. Тележенецкая М.В., Юнусов С.Ю. Алкалоиды *Peganum harmala*. // Хим. природ. соедин. - 1977. - № 6. - С. 731-743.
4. Юнусов С. Ю. Алкалоиды. - Ташкент: ФАН, 1974. - 320 с.
5. Агедилова М.Т., Турмухамбетов А.Ж., Казанцев А.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Адекенов С.М. Выделение и химические превращения алкалоида вазицинона. // Хим. природ. соедин. - 2004. - №3. - С. 230-231.
6. Мухамедова С., Маех С.Х., Юнусов С.Ю. // Хим. природ. соедин. - 1983. - №3. - С. 394.
7. Агедилова М.Т., Турмухамбетов А. Ж., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Адекенов С.М. Компоненты надземной части *Peganum harmala.* // Хим. природ. соедин. - 2006. - №2. - С. 186-187.
8. Агедилова М.Т., Турмухамбетов А.Ж., Казанцев А.В., Адекенов С.М. Кәдімгі адраспаннан (*Peganum harmala* L.) бөлініп алынған қосылыстар және олардың туындылары. // Вестник КарГУ. Серия химическая. - 2004. - №1. - С. 51-56.
9. Агедилова М.Т., Турмухамбетов А.Ж., Казанцев А.В., Щульц Э.Э. Новые производные алкалоидов пеганина, вазицинона и гармина. // Химический журнал Казахстана. - 2005. - № 3. - С. 175-182.
10. Агедилова М.Т., Турмухамбетов А.Ж., Казанцев А.В., Адекенов С.М. Синтетические производные пеганина. // Химический журнал Казахстана. - 2007. - №.1. - С. 170-172.
11. Агедилова М.Т., Турмухамбетов А. Ж., Казанцев А.В., Адекенов С.М. Некоторые химические превращения алкалоида вазицинона. // В сб.: «Химия и биологическая активность синтетических и

природных соединений» (Азотсодержащие гетероциклы, под. редакцией докт. хим. наук В.Г. Карцева). - Москва: 2006. - Т. 2. - С. 10.
12. Мукушева Г.К., Нурмаганбетов Ж.С., Понамарева О.А., Ахметова С.Б., Бурдельная Е.В., Исмагулова Н.М., Турмухамбетов А.Ж., Демеубаева А.М., Адекенов С.М. Синтез N-оксидов гармина и глауцина и исследование их влияния на фагоцитоз моноцитов крови человека *in vitro*. // Хим. - фарм. журн. - 2011. - Т. 45. - №4. - С. 118-120.
13. Турмухамбетов А.Ж., Агедилова М.Т., Нурмаганбетов Ж.С., Казанцев А.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Багрянская И.Ю., Адекенов С.М. Синтез четвертичных солей алкалоидов *Peganum harmala* L. // Хим. природ. соедин. - 2009. - №4. - С. 504-506.
14. Нурмаганбетов Ж.С., Шульц Э.Э., Чернов С.В., Турмухамбетов А.Ж., Сейдахметова Р.Б., Шакиров М.М., Толстиков Г.А., Адекенов С.М. Синтез и биологическая активность замещенных индолизино[8,7-b]индолов из гармина. // Химия гетероцикл. соедин. - 2010. - №12. - С. 1849-1856.
15. Нұрмағанбетов Ж.С., Ысмағұлова Н.М., Тұрмұхамбетов А.Ж., Мұқышева Г.К., Сейтембетов Т.С., Әдекенов С.М. Индолды гармин алкалоидының жаңа биологиялық белсенді туындылары. // Қазақстанның химия журналы. - 2009. - №3. - Б. 89-105.
16. Положительное решение о выдаче предпатента РК №2005/1253.1., 11.08.2006. Агедилова М.Т., Турмухамбетов А.Ж., Казанцев А.В., Ахметова С.Б., Аксартов Р.М., Адекенов С.М. 2,4-Динитрофенилгидразон вазицинона, обладающий антибактериальной активностью.
17. Нурмаганбетов Ж.С., Турмухамбетов А.Ж., Сейдахметова Р.Б., Шульгау З.Т., Адекенов С.М. Биологическая активность гармина и его водорастворимой соли гидрохлорида гармина. // Сборник научных трудов: «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции» (выпуск 66). Пятигорск: 2011. - С. 546-547.
18. Ishida J., Wang H.K., Bastow K.F., Hu C.Q., Lee K.H. // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 1999. - № 9. - P. 3319.
19. Pat. USA 6,242,617,B1, Jun. 5. 2001. Adekenov S.M. Method and devise for production of lyophilized hydrochloride-1β, 10 β-epoxy-13-dimethylaminoguaia-3(4)-en-6,12-olid.
20. Heinrich M., Teoh H.L. // Ethnopharmacol. - 2004. Vol. 92. - P. 147.
21. Dekhane M., Dubois L., Blanchet G., Garrigue H., Sentenac-Roumanou H., Potier P., Dodd R.H. // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 1993. - №3. - P. 2831.
22. Нурмаганбетов Ж.С., Турмухамбетов А.Ж., Шульгау З.Т., Огородников М.В., Адекенов С.М., Барышников А.Ю. Изучение влияния на апоптоз опухолевых клеток гидрохлорида гармина. // Росс. биотерапевт. журнал. - 2010. - №2. - С. 56.
23. Nurmaganbetov Zh.S., Shulgau Z.T., Ogorodnikova M.V., Baryshnikov A.Yu., Adekenov S.M. Estimation of cytotoxic action of hydrochloride harmine with application of method MTT. // Онкология и радиология Казахстана. - 2010. - №3-4. - С. 25.
24. Инновационный патент РК №23473 от 05.11.2010. Нурмаганбетов Ж.С., Мукушева Г.К., Исмагулова Г.К., Турмухамбетов А.Ж., Адекенов С.М. Гидрохлорид 7-метокси-1-метил-9Н-пиридо[3,4b] индола, обладающий высокой цитотоксичностью и эффективным влиянием на апоптоз опухолевых клеток.
25. Садритдинов Ф.С., Курмукова А.Г. Фармакология растительных алкалоидов и их применение в медицине. Ташкент: Медицина, 1980. - С. 301.

PEGANUM HARMALA L. АЛКАЛОИДТАРЫ, ОЛАРДЫҢ МОЛЕКУЛАЛАРЫНЫҢ ХИМИЯЛЫҚ МОДИФИКАЦИЯСЫ ЖӘНЕ АЛЫНҒАН ҚОСЫЛЫСТАРДЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ

Ж.С. Нұрмағанбетов, А.Ж. Тұрмұхамбетов
«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ.

Мақалада Республиканың оңтүстік аймақтарында өсетін *Peganum harmala* L. өсімдігінің компоненттік құрамының зерттеу нәтижелері келтірілген. Жамбыл, Оңтүстік Қазақстан және Қызылорда облыстарында *Peganum harmala* L. шикізатының таралуы мен қорлары анықталды. *Peganum harmala* L. өсімдігінен пегаганин, вазицинон, гармин, дезоксипеганин және дезоксивазицинон алкалоидтары бөлініп алынды. *Peganum harmala* L. жер бетіндегі бөлігінің құрамынан майлы қышқылдар мен жоғары молекулалық спирттерді анықтау үшін компоненттік құрамы зерттелді. Пеганин, вазицинон және гармин молекулаларының химиялық түрлендірулері бойынша циклденген жұмыстар жүргізілді. Бөлініп алынған және синтезделген қосылыстардың құрылымы заманауи спектрлік талдау әдістерінің негізінде анықталды.

Осы жұмыста бөлінген алкалоидтар мен олардың синтезделген туындыларының фармакологиялық зерттеулерінің нәтижелері келтірілген, фармакологиялық қасиеттерін келешекте тереңнен зерттеу келелі болып табылатын бірнеше қосылыстар қатары анықталды.

ALKALOIDS FROM *PEGANUM HARMALA* L., CHEMICAL MODIFICATION OF THEIR MOLECULES AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF OBTAINING COMPOUNDS

Zh.S. Nurmaganbetov, A.Zh. Turmukhambetov
JSc «International research and production holding «Phytochemistry»,
Republic of Kazakhstan, Karaganda

Research results of *Peganum harmala* L. composition, growing in southern regions of Republic, are presented in article. Distribution and stocks of *Peganum harmala* L. raw materials was determined in the Zhambylsky, South Kazakhstan and Kyzyl-Ordinsky oblasts. Alkaloids of peganine, vasicinone, harmine, deoxypeganine and deoxyvasicinone were isolated from *Peganum harmala* L. Composition of the aerial part of *Peganum harmala* L. was investigated on the content of fat acids and high-molecular spirits. Cycle of works on the chemical transformations of molecules of peganine, vasicinone and harmine was carried out. Structure of isolated and synthesized compounds was determined on the basis of the modern spectral methods of analysis.

In this work the results of pharmacological researches of isolated alkaloids and their synthesized derivatives were resulted as well as were defined some compounds, which perspective for the further profound research of their pharmacological properties.

УДК 547.944/945+548.737

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА КРИСТАЛЛОГИДРАТА СТАХИДРИНА И ЕГО АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ

К.М. Турдыбеков[1], Ж.С. Нурмаганбетов[1], Г.Т. Жарылгасина[1], А.А. Анаев[1], А.Ж. Турмухамбетов[1], С.М. Мамадалиев[2], С.М. Адекенов[1]
e-mail: phyto_pio@mail.ru
[1]АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»,
Республика Казахстан, г. Караганда
[2]РГП «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности»,
Республика Казахстан, Жамбылская область, Кордайский район, пгт. Гвардейский

В статье исследовано пространственное строение кристаллогидрата стахидрина - цвиттер-иона. Определение максимально переносимой дозы стахидрина в отношении развивающихся куриных эмбрионов показало, что кристаллогидрат стахидрина относится к среднетоксичным, МПД для него составила 0.5 мг/0.2 см^3. Кристаллогидрат стахидрина не вызывал массовую гибель эмбрионов и отставание их в развитии. Аллантоисная жидкость эмбрионов не обладала гемагглютинирующими свойствами. По результатам исследований выявлено, что кристаллогидрат стахидрина в дозе 1.0 мг/0.2 см^3 обладает вирулицидными свойствами к вирусу гриппа птиц, оказывая 50% защитное действие для эмбрионов.

Нами ранее сообщалось о выделении из спиртового экстракта листьев каперса колючего (*Capparis spinosa*L.) кристаллогидрата стахидрина (1) [1].

В продолжение изучения гетероциклов природного происхождения исследовано пространственное строение кристаллогидрата стахидрина – цвиттер-иона, строение которого показано на рисунке 1.

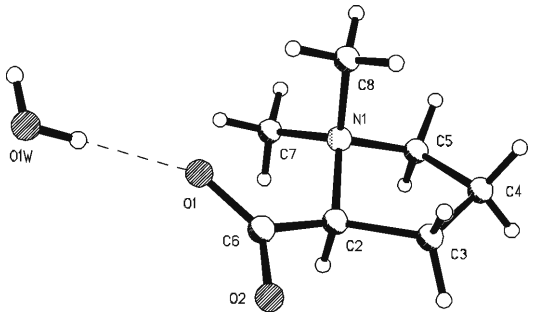


Рис. 1. Строение кристаллогидрата стахидрина

Из полученных данных следует, что длины связей (табл. 1) и валентные углы (табл. 2) в соединений (1) близки к известным [2].

Таблица 1

Длины связей (d, Å) в структуре (1)

Связь	d	Связь	d
O1-C6	1.233(2)	N1-C2	1.524(2)
O2-C6	1.225(2)	C2-C3	1.514(3)
N1-C8	1.493(2)	C2-C6	1.540(2)
N1-C7	1.497(2)	C3-C4	1.543(3)
N1-C5	1.506(2)	C4-C5	1.498(3)

Таблица 2

Валентные углы (ω, град.) в структуре (1)

Связь	d	Связь	d
O1-C6	1.233(2)	N1-C2	1.524(2)
O2-C6	1.225(2)	C2-C3	1.514(3)
N1-C8	1.493(2)	C2-C6	1.540(2)
N1-C7	1.497(2)	C3-C4	1.543(3)
N1-C5	1.506(2)	C4-C5	1.498(3)

Пирролидиновый цикл принимает конформацию несколько искаженного 1-конверта (ΔC_S^1=3.8°), выход атома N1 из плоскости остальных атомов цикла (±0.02 Å) составляет 0.63 Å (внутрициклические углы приведены в табл. 3). Такую же конформацию этот цикл принимает в ранее исследованной структуре гидрохлорида стахидрина [3]. Карбоксильная группа при атоме C2 имеет псевдоэкваториальную ориентацию, двугранный угол его разворота относительно плоскости пятичленного цикла составляет 35.4° (в гидрохлориде стахидрина 53.4°).

Таблица 3

Внутрициклические торсионные углы (τ, град.) в структуре (1)

Угол	ω	Угол	ω
8-N1-C7	109.4(2)	N1-C2-C6	116.3(1)
C8-N1-C5	109.5(1)	C2-C3- C C4	105.2(2)
C7-N1-C5	110.9(2)	C5-C4-C3	105.9(2)
C8-N1-C2	112.9(1)	C4-C5-N1	105.2(1)
C7-N1-C2	112.2(1)	O2-C6-O1	126.9(2)
C5-N1-C2	101.8(1)	O2-C6-C2	113.8(1)
C3-C2-N1	103.6(1)	O1-C6-C2	119.2(2)
C3-C2-C6	116.5(1)		

В кристалле молекулы связаны межмолекулярными водородными связями O1W-H(x,y,z)....O1 (x, y,z) (расстояния O…. O 2.77 Å, H…. O 1.97 Å, угол O-H….O 179°), O1W-H(x,y,z)…. O2 (-1+x,-1+y, z) (расстояния O…. O 2.76 Å, H…. O 1.97 Å, угол O-H….O 161°), образуя бесконечные ленты перпендикулярно оси *c*.

Согласно литературным данным, фармакологические свойства кристаллогидрата стахидрина (1) изучены недостаточно. В связи с этим нами проведены исследования антивирусной активности (1) в отношении вирусов гриппа птиц и оспы овец в лаборатории биотехнологии культивирования вирусов РГП «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности».

Определение максимально переносимой дозы (МПД) соединения (1) в отношении развивающихся куриных эмбрионов (РКЭ) показало, что кристаллогидрат стахидрина относится к среднетоксичным, МПД для него составила 0.5 мг/0.2 см^3. Кристаллогидрат стахидрина не вызывал массовую гибель эмбрионов и отставание их в развитии. Аллантоисная жидкость эмбрионов не обладала гемагглютинирующими свойствами.

Для определения вирулицидного действия кристаллогидрата стахидрина в РКЭ к вирусу гриппа птиц, готовили дозу кристаллогидрата стахидрина 2 МПД/0.2 см^3 и смешивали со штаммом А/крачка/Южная Африка/61 (H5N3) вируса гриппа птиц в дозе 10 000 ЭИД$_{50}$ в соотношении 1:1, затем после контакта вируса с кристаллогидратом стахидрина, инфицировали РКЭ. По результатам исследований выявлено, что кристаллогидрат стахидрина в дозе 1.0 мг/0.2 см^3 обладает вирулицидными свойствами к вирусу гриппа птиц, оказывая 50% защитное действие для эмбрионов.

Вирусостатическое действие кристаллогидрата стахидрина в РКЭ к вирусу гриппа птиц определяли путем заражения РКЭ дозой 10 000 ЭИД50/0.2 см^3 штамма А/крачка/Южная Африка/61 (H5N3) и после инкубирования при 37 ºС в течение 1 часа повторно заражали

РКЭ кристаллогидратом стахидрина в дозе 2 МПД/0.2 см^3 в аллантоисную полость. Результаты исследования показали, что кристаллогидрат стахидрина в дозе 1 мг/0.2 см^3 вызывал полное подавление репродукции вируса гриппа птиц.

Исследована МПД кристаллогидрата стахидрина в отношении почки ягнят в культуре клеток которая составила 0.1 мг/мл. При определении вирусостатического действия кристаллогидрата стахидрина в отношении вируса оспы овец в культуре клеток обнаружено, что кристаллогидрат стахидрина в дозах 0.1 МПД, 0.5 МПД и 1 МПД не обладает вирусостатическим действием. Определение вирулицидного действия кристаллогидрата стахидрина на вирус оспы овец в культуре клеток проводили при различных режимах. При температуре 37 ºС в течение 1 часа и при 4 ºС в течение 16 часов кристаллогидрат стахидрина не подавлял инфекционную активность вируса оспы овец, что характеризует отсутствие вирулицидных свойств. Поэтому изучали вирулицидное действие кристаллогидрата стахидрина при другом режиме -37 ºС в течение 16 часов, при котором кристаллогидрат стахидрина показал хорошие вирулицидные свойства в дозах 0.05 и 0.1 мг/мл.

Рентгеноструктурный эксперимент. Параметры ячейки и интенсивности 2213 независимых отражений измерены на дифрактометре «BrukerKappa APEX2 CCD» (MoK_α, графитовый монохроматор, φ,θ-сканирование, $\theta \leq 30.27^o$) при температуре 296 К. Кристаллы гексагональные: a=6.5772(2), c=33.970(1) Å. V=1272.63(7) Å^3, Z=6 ($C_7H_{13}NO_2 \cdot H_2O$), пространственная группа $P6_5$, $d_{выч}$=1.262 г/см^3, μ = 0.098 мм$^{-1}$. Обработку исходного массива измеренных интенсивностей и учёт поглощения проводили по программам SAINT и SADABS, включенных в программный пакет APEX2.

Структура расшифрована прямым методом. Позиции неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении полноматричным МНК. Атомы водорода помещали в геометрически рассчитанные положения и их позиции уточняли в изотропном приближении с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами (модель «наездника»). В расчетах использовано 1892 отражений с $I \geq 2\sigma(I)$ (R_{int} = 0.0363). Окончательные факторы расходимости R_1=0.0411, $_wR_2$=0.1006, GooF=1.049. Структура расшифрована и уточнена по программам «SHELXS-97» [4] и «SHELXL-97» [5]. Координаты атомов приведены в табл. 4. Данные РСА в виде CIF файла депонированы в Кембриджском центре кристаллоструктурных данных.

Таблица 4

Координаты атомов в долях ячейки (x10^4, для H x10^3) в структуре (1)

Атом	x	y	z
O1	3040(3)	5463(2)	1156(1)
O2	6459(3)	8169(3)	1386(1)
N1	3144(2)	8481(2)	544(1)
C2	5276(2)	9054(3)	798(1)
C3	6277(4)	11625(3)	897(1)
C4	5558(4)	12654(4)	552(1)
C5	4074(3)	10624(4)	286(1)
C6	4856(3)	7390(3)	1146(1)
C7	2375(4)	6316(4)	301(1)
C8	1111(3)	8234(4)	778(1)
O1W	838(4)	1568(3)	1643(1)
H1W	146(5)	268(5)	150(1)
H2W	-47(6)	81(5)	154(1)

Литература:

1. Нұрмағанбетов Ж.С., Тұрмұхамбетов А.Ж., Казанцев А.В., Серперов К.С. Тікенді кеуел (*Capparis spinosa* L.) өсімдігінен стахидрин алкалоидын бөлу және оның туындылары // Қазақстанның химия-журналы. - 2005. - №3. - Б. 193-198.
2. AllenF.H., KennardO., WatsonD.G., BrammerL., OrpenA.G., TaylorR. // J.Chem.Soc. - 1987. - PerkinTrans. 2. – S. 1.
3. Jones G.P., Naidu B.P., Paleg L.G., Tiekink E.R.T. // Acta Crystallogr., Sect. C: Crys. Struct. Commun. - 1988. - V. 44. - P.1669.
4. Sheldrick G.M. // Acta Crystaollogr., Sect. A: Found. Crystallogr. (Suppl.). - 2008. - V. 64. - P. 112.
5. Sheldrick G.M. SHELXL-97. Program for the Refinement of Crystal Structures. University of Göttingen, Germany.1997.

СТАХИДРИН КРИСТАЛЛОГИДРАТЫНЫҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ ЖӘНЕ КРИСТАЛДЫҚ ҚҰРЫЛЫМЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ АНТИВИРУСТЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ

Қ.М. Тұрдыбеков[1], Ж.С. Нұрмағанбетов[1], Г.Т. Жарылғасина[1], Ә.А. Анаев[1], А.Ж. Тұрмұхамбетов[1], С.М. Мамадәлиев[2], С.М. Әдекенов[1]

[1]«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ.

[2] «Биологиялық қауіпсіздік мәселелерінің ғылыми-зерттеу институты» РМК, Қазақстан Республикасы, Жамбыл облысы, Қордай ауданы, Гвардейский қтк

Мақалада стахидрин кристаллогидраты - цвиттер-ионның кеңістіктік құрылымы зерттелді. Дамып жатқан тауық ұрықтарына қатысты стахидриннің ең көп енгізуге болатын мөлшерін анықтау нәтижесі бойынша стахидрин кристаллогидраты улылығы орташаға жататындығы, оған арналған ең көп енгізуге болатын мөлшерлеме 0.5 мг/0.2 см^3 құрайтындығы анықталды. Стахидрин кристаллогидраты ұрықтардың жаппай қырылуына және олардың дамуына әсер етпейді. Ұрықтардың аллантоистік сұйықтығының гемагглютинациялаушы қасиеті жоқ. Зерттеу нәтижелері бойынша стахидрин кристаллогидраты 1.0 мг/0.2 см^3 мөлшерлемесінде ұрықтар үшін 50% қорғаныс әсерін бере отырып, құс тұмауы вирусына қатысты вирулицидтік қасиетке ие екендігі анықталды.

MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF STACHYDRINE CRYSTALLOHYDRATE AND ITS ANTIVIRUS ACTIVITY

K.M.Turdybekov[1], Zh.S. Nurmaganbetov[1], G.T. Zharylgasina[1], A.A. Anaev[1], A.Zh.Turmukhambetov[1], S.M. Mamadaliev[2], S.M.Adekenov[1]

[1] JSC “International research and production holding “Phytochemistry”, Republic of Kazakhstan, Karaganda

[2] Research Institute of problems of biological safety, Republic of Kazakhstan, Zhambylsky area, Kordaisky area, Guardeisky village

In article the spatial structure of stachydrine crystallohydrate - zwitter-ion was investigated. Definition of maximal tolerance dose (MTD) stachydrine for developing chicken embryos has shown that stachydrine crystallohydrate belongs to middle toxic, MTD for it has made 0.5 mg/0.2 cm^3. Stachydrine crystallohydrate did not cause mass death of embryos and their backlog in development. Allantoic fluid of embryos did not possess hemagglutinating properties. By research results was determined that stachydrine crystallohydrate in a dose of 1.0 mg/0.2 cm^3 possesses virucidal properties to bird flu virus, rendering 50 % protective action for embryos.

СОДЕРЖАНИЕ

В.В. Веселовский СИНТЕЗ АНАЛОГОВ БАКТЕРИАЛЬНОГО УНДЕКАПРЕНИЛФОСФАТА И УНДЕКАПРЕНИЛДИФОСФАТСАХАРОВ..... 12

Э.Э. Шульц, А.С. Кишкентаева, С.С. Патрушев, Г.А. Атажанова, С.М. Адекенов МОДИФИКАЦИИ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ С ПОМОЩЬЮ РЕАКЦИИ ХЕКА. НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ.... 20

Г.А. Атажанова, О.Г. Рязанцев, А.С. Кишкентаева, С.К. Петкевич, А.В. Клецков, Е.А. Дикусар, С.А. Ивасенко, Р.И. Сейдахметова, Л.К. Абуляисова, В.И. Поткин, С.М. Адекенов СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ИЗОТИАЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГРОССГЕМИНА И ТИМОЛА..... 29

Nurbolat Aidarhan uly, Kh.I. Itzhanova, A.H Zhabaeva, E. Gabdulin, Xiao-jin Wang, S.M. Adekenov PHARMACOGNOSY AND CHEMICAL STUDYING *SAUSSUREA INVOLUCRATA* KAR. ET. KIR. EX MAXIM.....41

О.А. Нуркенов, С.Д. Фазылов, И.В. Кулаков АЛКАЛОИД ЦИТИЗИН – СИНТОН В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ.....50

К.Д. Пралиев, Т.К. Искакова, С.С. Ибраева СИНТЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИМИИ N-АЛКОКСИАЛКИЛ-4-ЭТИНИЛ-4-ГИДРОКСИПИПЕРИДИНА В РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ..... 69

Н.Б. Курманкулов, К.А. Бортникова, М.Т. Омырзаков, К.Б. Ержанов СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПИПЕРИДИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....76

А.Т. Казбекова, К.Ж. Молдабеков, Т.С. Сейтембетов АНТИОКСИДАНТНАЯ И АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ПОЛЫНИ *IN VITRO*..... 84

С.С. Ковальская, Н.Г. Козлов, Н. Унгур, В. Кулчицкий, А. Арыку РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ТЕРПЕНОИДОВ РЯДА БИСГОМОДРИМАНА И НОРЛАБДАНА.....92

Ш.Б. Касенова, Б.К. Касенов, Ж.И. Сагинтаева, Г.А. Атажанова, С.М. Адекенов, А.Ж. Турмухамбетов ТЕРМОХИМИЯ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....119

Ж.С. Нурмаганбетов, А.Ж. Турмухамбетов АЛКАЛОИДЫ *PEGANUM HARMALA* L., ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ИХ МОЛЕКУЛ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....128

К.М. Турдыбеков, Ж.С. Нурмаганбетов, Г.Т. Жарылгасина, А.А. Анаев, А.Ж. Турмухамбетов, С.М. Мамадалиев, С.М. Адекенов МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА КРИСТАЛЛОГИДРАТА СТАХИДРИНА И ЕГО АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ.....138

Редакционная правка:

В предыдущем номере журнала «Фармацевтический бюллетень» (2012, № 4-6) произошла техническая ошибка. Считать верным следующее название статьи А.К. Сариева, Д.А. Абаимова, М.В. Ширяевой, Д.И. Прохорова, С.А. Алтынбекова, Г.А. Джолдыгуловой, В.Н. Серякова, К.С. Алтынбекова, Я. Будача, О. Курилова «Фармакокинетические характеристики биоэквивалентности риджинола у здоровых добровольцев».