

Н. Б. КУРМАНКУЛОВ

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОАТОМНЫХ ПРОПАРГИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В связи с возрастающими требованиями по эффективности и безопасности к применяемым в медицине и сельском хозяйстве средствам темпы создания новых препаратов и их внедрение в широкую практику заметно снизились. В обзоре [1] по оценке различных стратегий по поиску новых соединений-лидеров для создания лекарств приводятся следующие данные: «в прошедшие десятилетия ежегодно проходили регистрацию и внедрялись в клиническую практику около 50-60 новых лекарственных препаратов, тогда как в последние несколько лет количество новых внедренных лекарств существенно уменьшилось, достигнув минимума в 27 химических соединений в 2000 г., 24 – в 2001 г. и только 18 – в 2002 г.». Особенно это актуально для Казахстана – всего менее 5% используемых в медицине препаратов произведены в стране, а в список разрешенных для применения в сельском хозяйстве химических средств защиты растений только 4 имеют отечественное происхождение. На основе проведенного анализа научной и патентной литературы авторы [2] указывают, что поиск новых синтетических лекарственных препаратов ведется, в основном, в трех направлениях:

1) модификация или наращивание уже существующих биологически активных матриц; 2) молекулярный дизайн структур, включающих фрагменты природных соединений; 3) молекулярный дизайн совершенно новых классов органических соединений, в основном гетероциклического ряда.

Гетероатомные пропаргильные соединения являются важными синтонами в синтезе биологически активных соединений [3]. Исходя из структуры ароматических пропаргильных соединений, естественно вытекают два основных направления превращений. Это, во-первых, реакции с участием терминального ацетиленового водорода (например, реакция Манниха); во-вторых, превращения самой ацетиленовой связи (например, реакция Кучерова). На схеме 1 приведены возможные пути химических трансформаций ароматических пропаргильных соединений на примере (проп-2-инилокси)бензола.

Как видно из приведенной схемы, пропаргиллоксибензол является синтоном с широкими возможностями для получения различных классов соединений. Эти направления синтетических трансформаций достаточно широко изучены и

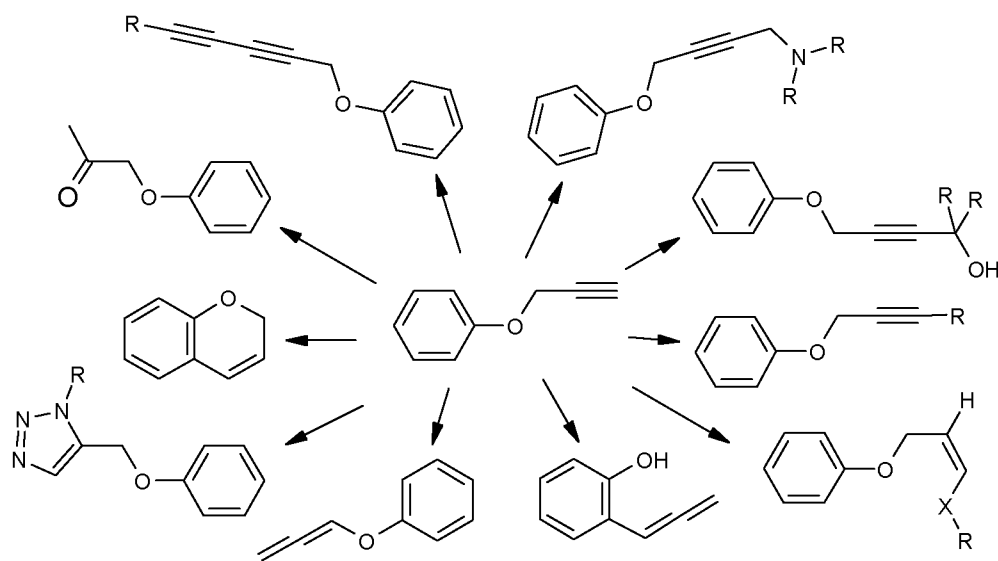


Схема 1. Основные направления химических трансформаций (проп-2-инилокси)бензола

успешно применяются в тонком органическом синтезе для построения новой С-С-связи и получения биологически активных веществ. Наиболее интересными и получившими в последнее время развитие являются направления позволяющие построить гетероциклические соединения (внутримолекулярные крос-сочетания, клик-химия, гетероциклизация) [4-6]. Из всех указанных направлений следует отметить наименее изученное и имеющее важное значение в поиске новых синтонов – это получение феноксиацетона и дальнейшие его превращения с участием как С=О-связи, так и активных α -метиленовых протонов.

Нами синтезированы ароматические пропаргильные эфиры, амины и сульфиды алкилированием различных фенолов, нафтолов, оксихинолинов, анилинов, нафтиламинов и тиофенола бромистым или хлористым пропаргилем в различных средах в зависимости от исходного ароматического соединения. Наиболее высокие выходы пропаргильированных фенолов, нафтолов и тиофенола получают при проведении реакции в кипящем ацетоне в присутствии поташа, анилинов и нафтиламинов – в метаноле в присутствии ацетата аммония, оксихинолинов – в диметилсульфоксиде в присутствии едкого кали (схема 2).

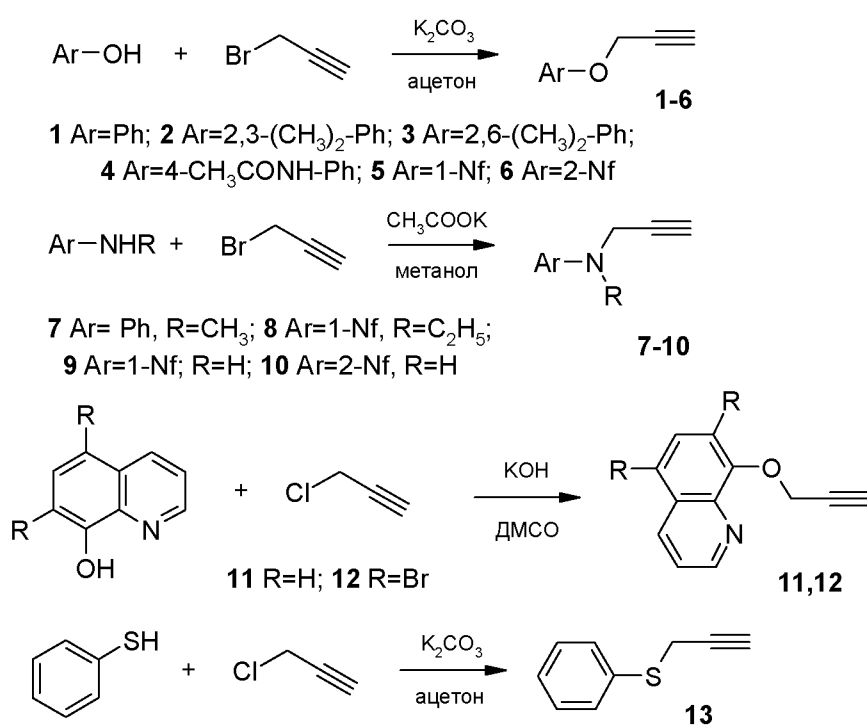


Схема 2. Синтез O-,N-,S-пропаргильных ароматических соединений

Синтезированные пропаргильные соединения **1-13** были изучены в реакциях Манниха, Фаворского, Кучерова, Клайзена. Установлено, что все пропаргильные соединения гладко аминотируются параформом и алифатическими или циклическими вторичными аминами в среде диоксана в присутствии CuCl или FeCl₃+Cu(CH₃COO)₂, использованных в качестве катализаторов [7-9]. Структуры некоторых полученных 1-арилокси(амино,тио)-4-алкиламинобут-2-инов **14-19** приведены на схеме 3.

При конденсации арилоксипропинов с различными кетонами в среде сухого диэтилового

эфира в присутствии избытка едкого кали получены соответствующие спирты – продукты реакции Фаворского [10, 11]. Нами установлено, что для конденсации арилоксипропинов с кетонами в большинстве случаев достаточным является 1,5-2-х кратный избыток едкого кали; для успешной конденсации β -нафтилоксипропина в отличие от других арилоксипропинов необходим 6-ти кратный избыток едкого кали; нафтиламинопропины и фенилтиопропин в условиях реакции Фаворского ожидаемых спиртов не образуют (протекает прототропная изомеризация с перемещением тройной С?С-связи к гетероатому).

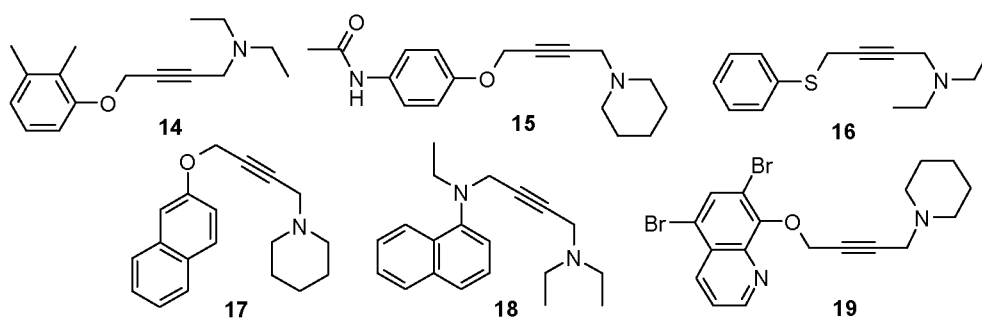


Схема 3. Структурные формулы некоторых продуктов аминотетирования

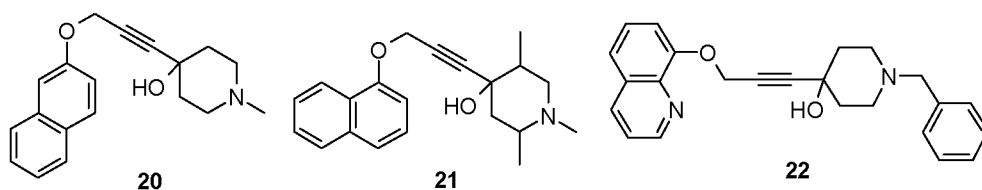


Схема 4. Структурные формулы некоторых продуктов реакции Фаворского

На схеме 4 приведены структуры некоторых синтезированных спиртов.

Гидратацией арилокси- или нафтиламинопропаргиллов в среде серной кислоты в присутствии сульфата ртути (реакция Кучерова) получены арилоксиацетоны – важные синтоны в органическом синтезе. Следует отметить, что для N-этил-N-пропаргиллнафиламина обнаружено легкое протекание циклизации с образованием бензодигидрохинолина. В целом нами установлено, что в

зависимости от структуры исходных пропаргиллов и условий проведения гидратации образуются продукты присоединения воды по тройной ацетиленовой связи или продукты внутримолекулярной циклизации [12-14]. Также нагреванием 2,3-диметилфеноксипропаргилла в диэтиланилине при 200°C выделен соответствующий бензопиран. На схеме 5 приведены продукты гидратации и гетероциклизации арилокси(амино)пропинов.

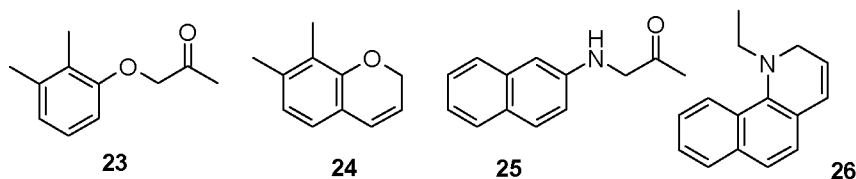


Схема 5. Структурные формулы некоторых продуктов гидратации и гетероциклизации

Некоторые из синтезированных соединений были испытаны в виде водорастворимых солей на антиагрегирующую эритроциты крови человека активность и в качестве регуляторов роста растений.

В настоящее время во всём мире ведутся интенсивные исследования механизмов агрегации, влияния агрегации эритроцитов на течение крови по различным отделам кровеносного русла, моделируются различные состояния агрегации, а также исследуются влияние агрегации на процессы, не связанные с гемодинамикой. Агрега-

ция эритроцитов возникает в ламинарных течениях крови при малых напряжениях сдвига и является отдельным предметом исследований в реологии крови. Вместе с тем влияние различных природных и синтетических биологически активных соединений на агрегацию эритроцитов в настоящее время представляет собой самостоятельный вид биологической активности [15].

В табл. 1 представлены результаты опытов при внесении некоторых нафтоксипропиновых пиперидолов в суспензии отмытых эритроцитов. По данным табл. 1 можно заключить, что иссле-

Таблица 1. Изменение потока ионов и величины агрегации*

Название препарата	Концентрация, моль/л	Поток ионов калия, ммоль/л·час	Агрегация, %
Этанол	1·10 ⁻⁴	1,08	50
DIDS	2·10 ⁻⁴	0,81	27
Фуросемид	1·10 ⁻⁴	0	100
Рутин	1·10 ⁻⁶	1,48	25
КН-2	1·10 ⁻⁴	2,44	45
КН-10	1·10 ⁻⁴	3,96	0
ЕСК	1·10 ⁻⁴	4,84	0

*Исследования проведены к. б. н. А. Т. Басеновой.

дованные вещества активируют транспорт ионов калия из клетки наружу и, как следствие, угнетают обратимую агрегацию эритроцитов крови человека [16].

В табл. 2 приведены выборочные результаты по подбору регуляторов роста, способствующих лучшему образованию корней, по изучению влияния на жизнеспособность семян пшеницы при прорастании, на прирост биомассы клеточных культур пшеницы и картофеля [17, 18].

Таблица 2. Рострегулирующая активность некоторых феноксипропилиловых спиртов*

Влияние на укореняемость фасоли			
Шифр	Концентрация, %	Кол-во развившихся корней, шт.	Суммарная длина корней, см
Контроль	Вода	8	3
АЕС-17	0,01	30	51
АБ-1	0,01	44	88
АБ-2	0,01	37	125
Влияние на прорастание семян пшеницы			
Шифр	Концентрация, %	Прирост проростков, %	Прирост корней, %
Контроль	Вода	100	100
ИУК	0,1	137	133
КН-10	0,0001	162	183
Влияние на прирост биомассы клеток пшеницы и картофеля			
Шифр	Концентрация, %	Прирост биомассы клеток пшеницы, %	Прирост биомассы клеток картофеля, %
Контроль	МС	100	100
КН-10	0,0001	145	160

*Исследования проведены д. б. н. З. К. Султановой, к. б. н. Ж. Т. Лесовой с сотр.

Таким образом, в результате молекулярного дизайна биологически активных соединений на основе гетероатомных пропаргильных соединений и направленного синтеза получены новые арилокси(амино,тио)бутилиловые пиперидины, арилоксипропилиловые пиперидолы, бензопиранины и бензохинолины. Изучены биологические свойства некоторых синтезированных соединений и найдены новые вещества с высокой антиагрегирующей и рострегулирующей активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубинь Г. В поисках новых соединений-лидеров для создания лекарств // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева). 2006. Т. 50, № 2. С. 5-17.
2. Шихалиев Х.С., Фалалеев А.В., Соловьев А.С. Молекулярный дизайн азаетероциклов на основе хиназолил-2-гуанидинов // Вестник ВГУ. Серия химия, биология. 2000. № 1. С. 47-49.
3. Кареев С.Ф., Гараева Ш.В., Мамедов Ф.В. Химия гетероатомных пропаргильных соединений. М.: Химия, 1993. 150 с.
4. Negishi Ei-ichi. Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis. New York: John Wiley & Sons, Inc. 2002. V. 1. 1659 p.
5. Guo Z., Lei A., Liang X., Xu Q. Click chemistry: A new facile and efficient strategy for preparation of functionalized HPLC packing // Chem. Commun. 2006. P. 4512-4514. SynFacts. Highlights in Current Synthetic Organic Chemistry. 2007. P. 328, 340.
6. Erzanov K.B., Kurmankulov N. B., Batyrbekova A.B. Cyclization of propargyl compounds // In the book: Interbio-screen Monographs Series. Selected methods for synthesis and modification of heterocycles. Ed. by Prof V. G. Kartsev. IBS-Press. 2003. V. 2. P. 53-62.
7. Курманкулов Н.Б., Батырбекова А.Б., Ержанов К.Б. Синтез β-нафтоксибутиламинов // Известия МОН РК, НАН РК. Серия хим. 2003. № 3. С. 91-93.
8. Сычева Е.С., Самыратов А.С., Курманкулов Н.Б., Ержанов К.Б. Синтез серусодержащих ацетиленовых аминов // Вестник КазНУ им. аль-Фараби. Серия хим. 2005. № 2(38). С. 30-33.
9. Әкімбаева Н.О., Құрманқұлов Н.Б., Ержанов Қ.Б., Шариқханова Г.Н. 3-(2,6-диметилфеноксипроп-1-инил)синтезі және оның қосылыстары // Химический журнал Казахстана. 2004. № 2. С. 23-28.
10. Құрманқұлов Н.Б., Батырбекова А.Б., Ержанов К.Б., Құлжажанов К.С. Синтез нафтоксипропилиловых спиртов // Пищевая технология и сервис. 2003. № 1. С. 99-101.
11. Құрманқұлов Н.Б. Синтез 1-метил(бензил)-4-гидрокси-4-[3-(нафтил(хинолин)окси)проп-1-инил]пиперидинов // Вестник КазНУ им. аль-Фараби. Серия хим. 2007. № 1(45). С. 15-18.
12. Құрманқұлов Н.Б., Әкімбаева Н.О., Ержанов Ә.Б., Өскенбай С.А. 2,3-Диметилфеноксипропинді түрлендіру реакциялары // Известия МОН РК, НАН РК. Сер. хим. 2004. № 3. С. 38-43.

13. Акимбаева Н.О., Курманкулов Н.Б., Ержанов К.Б. Реакционная способность производных 8-оксихинолина // Химический журнал Казахстана. 2005. № 1. С. 176-181.

14. Әкімбаева Н.О. 5,7-Дибром-8-(про-2-инил-окси)хинолиннің Фаворский және Кучеров реакцияларында түрленуі // Вестник КазНУ. Серия хим. 2007. № 1(45). С. 132-135.

15. Басенова А.Т., Балмуханов Б.С. Влияние мембранотропных ксенобиотиков на агрегацию и деформируемость эритроцитов. Труды Института химических наук им. А. Б. Бектурова. 2001. Т. 76. С. 75-80.

16. Предпатент РК № 11630. Гидрохлорид 1-метил-4-гидрокси-4-(3-нафтоксипроп-1-инил)пиперидина в качестве ингибитора агрегации эритроцитов человека / Ержанов К.Б., Курманкулов Н.Б., Басенова А.Т. Оpubл. БИ 2002. № 6.

17. Предпатент РК № 16618. Гидрохлорид 1-бензил-4-гидрокси-4-[3-(2-нафтокси)проп-1-инил]пиперидина обладающий ростстимулирующей активностью / Курманкулов Н.Б., Батырбекова А.Б., Ержанов К.Б., Султанова З.К., Клоко-

нос Н.П., Сотникова В.В., Тохтарбеков К.С. Оpubл. БИ 2005. № 12.

18. Курманкулов Н.Б. Синтез 4-[3-(нафтил)окси]проп-1-инил]пиперидин-4-олов и их регулирующая рост растенной активность // Тезисы докладов «Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии», посвященной 100-летию со дня рождения академика Николая Николаевича Ворожцова». Новосибирск, 2007. С. 170.

Резюме

Хош иісті пропаргилді эфирлер, аминдер мен сульфидтердің негізінде жаңа қосылыстардың синтезі және биологиялық белсенділігі келтірілген.

Summary

In the article study of the synthesis and biological activity of the new compounds on base aromatic propargyl ethers, amines and sulfide.

УДК 547.314.2+577.3

Институт химических наук им. А. Б. Бектурова

Поступила 12.09.07г.