

Исабаева Гулсим Максutowна, Дуанбекова Гульняз Биляловна, Абилова Асия Биляловна

СИНТЕЗ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДА ЦИТИЗИНА

В статье рассматривается синтез 1,4-дигидропиридиновых производных алкалоида цитизина. По методу Ганча четырехкомпонентной конденсацией 2-х молей ацетоуксусного эфира, альдегида и водного раствора аммиака были синтезированы с 60%-ным выходом диэтил-4-(4-арил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридино- 3,5-дикарбоксилаты, которые использовались для последующих реакций галогенирования и замещения. Впервые состав и строение полученных производных подтверждены данными ИК-, ЯМР ¹H- спектроскопии и масс-спектрометрии.

Адрес статьи: www.gramota.net/materials/1/2013/3/16.html

Статья опубликована в авторской редакции и отражает точку зрения автора(ов) по рассматриваемому вопросу.

Источник

Альманах современной науки и образования

Тамбов: Грамота, 2013. № 3 (70). С. 62-65. ISSN 1993-5552.

Адрес журнала: www.gramota.net/editions/1.html

Содержание данного номера журнала: www.gramota.net/materials/1/2013/3/

© Издательство "Грамота"

Информация о возможности публикации статей в журнале размещена на Интернет сайте издательства: www.gramota.net

Вопросы, связанные с публикациями научных материалов, редакция просит направлять на адрес: almanac@gramota.net

УДК 547.772.1

Химические науки

В статье рассматривается синтез 1,4-дигидропиридиновых производных алкалоида цитизина. По методу Ганча четырехкомпонентной конденсацией 2-х молей ацетоуксусного эфира, альдегида и водного раствора аммиака были синтезированы с 60%-ным выходом диэтил-4-(4-арил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридино-3,5-дикарбоксилаты, которые использовались для последующих реакций галогенирования и замещения. Впервые состав и строение полученных производных подтверждены данными ИК-, ЯМР¹H- спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова и фразы: синтез; алкалоиды; цитизин; органические вещества; биологическая активность.

Исабаева Гулсим Максutowна, к. хим. н.

Дуанбекова Гульняз Биляловна, к. мед. н.

Абилова Асия Биляловна

Карагандинский государственный университет, Казахстан

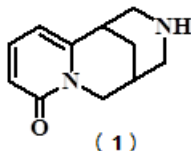
guka.milaya@mail.ru

СИНТЕЗ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДА ЦИТИЗИНА[®]

В природе встречаются многочисленные органические соединения и среди них особое место занимают растительные основания - алкалоиды [1], строение молекул которых способствует введению в их структуру различных функциональных групп. Следует отметить, что многие из них оказались ценными лекарственными препаратами, что и послужило причиной естественного интереса к синтезу новых соединений, а также поиску конструирования более сложных структур. В этом плане значительный научный и практический интерес представляют исследования, связанные с синтезом биологически активных веществ на основе промышленно доступных алкалоидов. Проблема взаимосвязи химической природы органических веществ и их биологической активности относится к ряду важнейших и связана с созданием новых высокоэффективных лекарственных средств.

Цитизин был первым выделен из семян ракичника (*Cytisus laburnum*) и семян термопсиса (*Thermopsis lanceolata*). Он содержится также в различных видах бобовых растений (*Sopora*, *Ulex*, *Baptisia* и др.).

Цитизин (1) содержит в своей структуре систему сопряженных двойных связей, вторичную аминогруппу, амидную функцию. Молекула состоит из трех сочлененных между собой циклов.



По фармакологическому действию цитизин близок к никотину и относится к группе «ганглионарных ядов». Малые дозы цитизина сильно возбуждают дыхание и повышают кровяное давление. В виде 1,5%-ного водного раствора (Цититон) алкалоид используется в медицине в случаях асфиксии и при интоксикации.

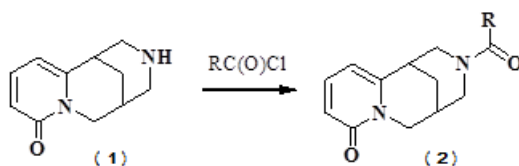
В настоящее время известно более 1000 производных цитизина различного строения, описаны методы их синтеза и исследована фармакологическая активность.

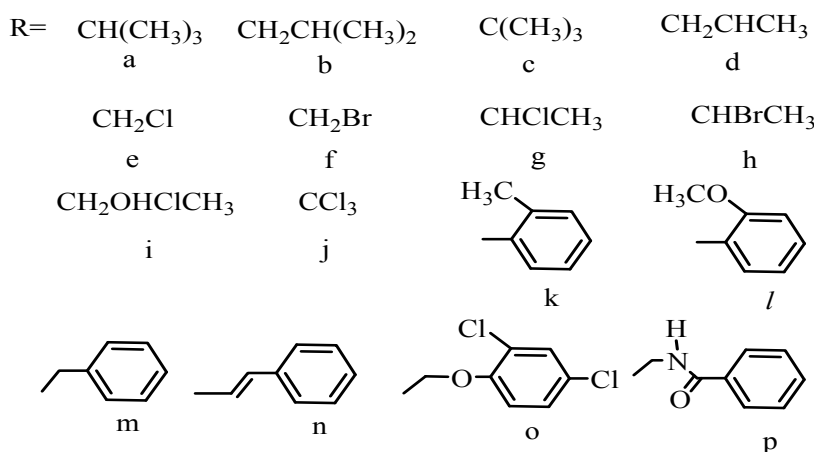
На основе алкалоида цитизина в лаборатории СБАВ ИОСУ РК было синтезировано высокоэффективное отечественное гепатопротекторное средство «цитафат» [5].

В настоящее время активно продолжаются поиски новых биологически активных соединений на основе алкалоида цитизина [5; 7; 9].

Нами были проведены обширные исследования с применением ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C по изучению стереохимии алкалоида цитизина и его производных.

В работе представлен систематический синтез новых N-замещенных производных алкалоида цитизина, получаемых его ацилированием по общей схеме:





Соединения (2) не проявили анти-ВИЧ активность.

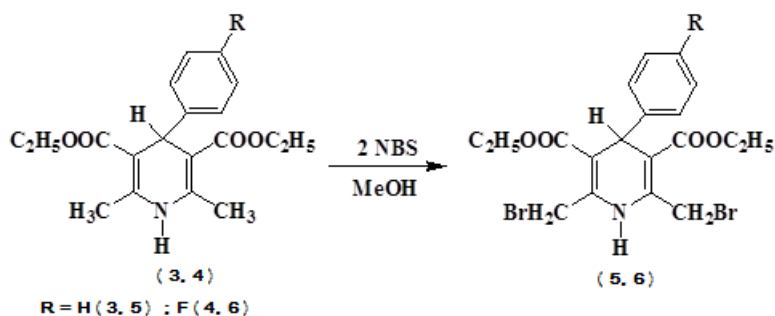
И по настоящее время продолжают активные поиски и исследование биологических свойств новых N-замещенных производных алкалоида цитизина [2; 4].

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 [3; 8].

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.

Вместе с тем в литературе не описаны производные 1,4-дигидропиридинов, содержащие алкалоидные заместители.

В связи с этим нами по методу Ганча четырехкомпонентной конденсацией 2-х молей ацетоуксусного эфира, альдегида (бензальдегид, 4-фторбензальдегид) и водного раствора аммиака были синтезированы с 60%-ным выходом соответствующие диэтил-4-(4-арил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридино-3,5-дикарбоксилаты (3, 4), которые использовались далее для последующих реакций галогенирования и замещения. Бромирование (3, 4) проводили при помощи мягкого бромлирующего агента - бромсукцинимид - при комнатной температуре в среде метанола. Используя двойной избыток бромсукцинимид, получили соответствующие дибромметильные производные (5, 6):



Полученные дибромметильные производные 1,4-дигидропиридина (5, 6) оказались довольно реакционно-способными в реакциях нуклеофильного замещения.

Так, при взаимодействии бензольных растворов (5, 6) с двойным количеством цитизина, в присутствии избытка триэтиламина при комнатной температуре и интенсивном перемешивании в течение суток, нами выделены продукты алкилирования (7, 8).

Продукты реакции (7, 8) выделяли после колоночной хроматографической очистки над силикагелем и оксидом алюминия (1:1) с последующей перекристаллизацией.

Полученные дизамещенные производные (7, 8) представляют собой белые кристаллические вещества, легко растворимые во многих органических растворителях, кроме предельных углеводородов (Таблица 1).

В ИК-спектре соединения (7) были обнаружены полосы поглощения карбоксильных групп (1685 см^{-1}), амидных групп цитизинового каркаса (1654 см^{-1}), N-H (3334 см^{-1}). Масс-спектрометрический анализ из-за специфики прибора и высокой молекулярной массы соединения (7) не выявил пик молекулярного иона, а только продукты распада молекулы.

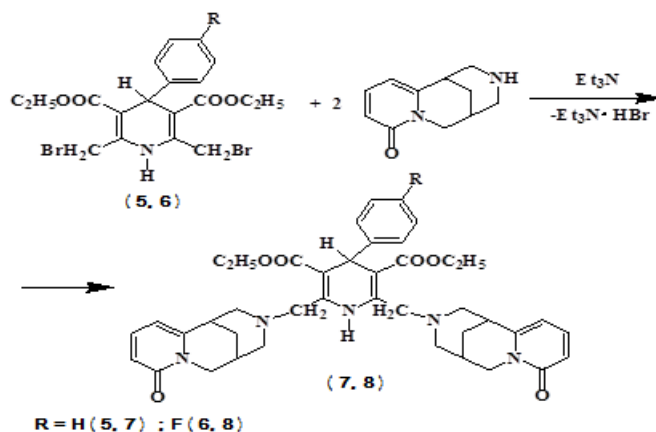


Табл. 1. Физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (7, 8)

№ соед.	Выход, %	Т _{пл.} , °С	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			С	Н	Н		С	Н	Н
7	73	208-210	70,12	6,03	10,34	C ₄₁ H ₄₇ N ₅ O ₆	69,77	6,71	9,92
8	65	169-170	68,76	7,09	10,04	C ₄₁ H ₄₆ FN ₅ O ₆	68,03	6,41	9,68

Более информативным, несмотря на сложность, оказался ЯМР ¹H-спектр соединения (7), который показал не только синглеты N-H протона и C₄-H протона 1,4-дигидропиридинового цикла, но и наличие двойных сигналов триплета и квартета практически эквивалентных этокси-групп. Метиленовые протоны CH₂N< 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 - протоны цитизинового каркасов выписываются не удвоенными, а дублирующими сигналами со смещением на расстояние 0.05-0.14 м.д., свидетельствующими об их неэквивалентности в молекуле (7), связанными, вероятно, с их различной пространственной ориентацией относительно 1,4-дигидропиридинового кольца (Рисунок 1).

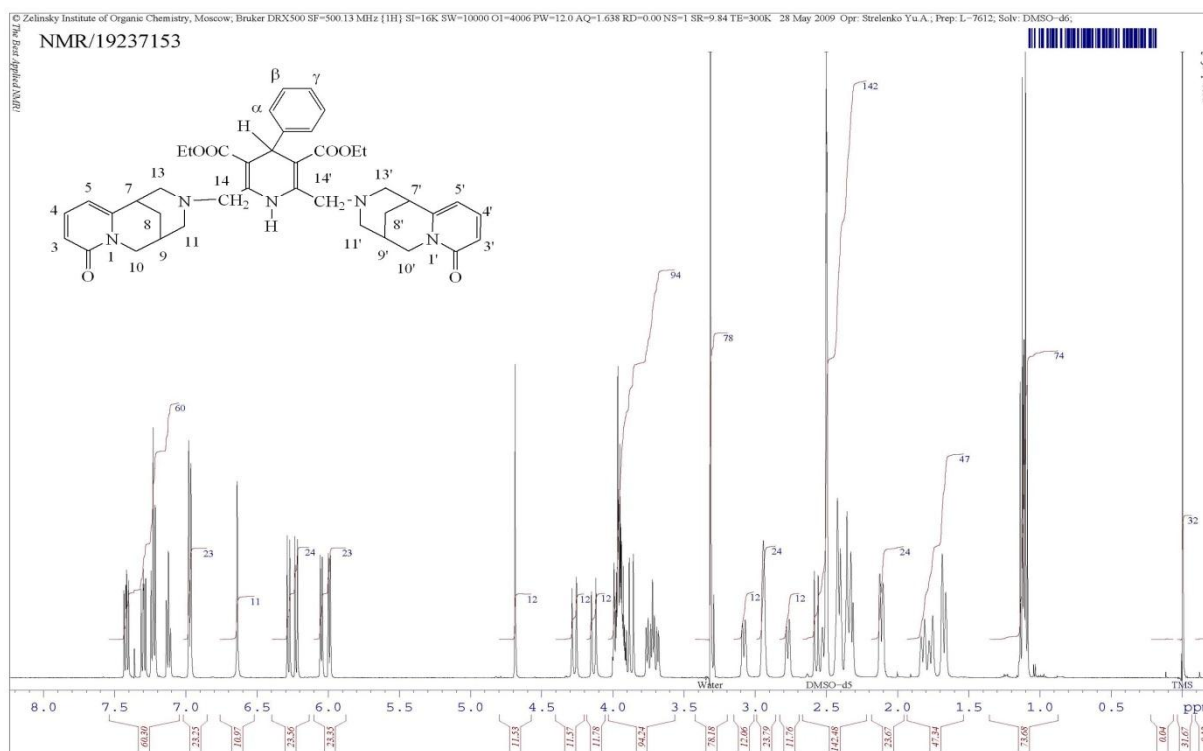


Рис. 2. Спектр ЯМР ¹H диэтил-2,6-бис(N-цитизинометил)-4-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (7)

Таким образом, нами синтезированы новые производные алкалоида цитизина, содержащие в своей структуре 1,4-дигидропиридиновый цикл. Состав и строение синтезированных производных (7, 8) подтверждены данными элементного анализа, ИК - и ЯМР ^1H спектроскопии.

Список литературы

1. Кулаков И. В., Исабаева Г. М., Нуркенов О. А., Фазылов С. Д. Синтез 3-бензил-5-(4-нитрофенил)тиазол-2(3H)-тиона на основе 4-нитрофенилоксирана, бензиламина и сероуглерода // Химия гетероциклических соединений. 2009. Т. 45. № 4. С. 631-632.
2. Кулаков И. В., Нуркенов О. А., Турдыбеков Д. М., Исабаева Г. М., Махмутова А. С., Турдыбеков К. М. Синтез тиазолопиримидинов на основе 4-арилзамещенных 3,4-дигидропиримидин(1H)-2-тионов и кристаллическая структура этилового эфира 5-(2,4-диметоксифенил)-7-метил-3-оксо-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты // Химия гетероциклических соединений. 2009. Т. 45. № 7. С. 1075-1079.
3. Кулаков И. В., Турдыбеков Д. М., Нуркенов О. А., Исабаева Г. М., Махмутова А. С., Турдыбеков К. М., Фазылов С. Д. Синтез и кристаллическая структура β -N-(5-метил-4-оксо-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин-2-ил)изоникотингидразида // Химия гетероциклических соединений. 2009. Т. 45. № 9. С. 1395-1399.
4. Махмудов У. С., Тургунов К. К., Ташходжаев Б., Сапрыкина В. А., Шахидоятов Х. М. Кристаллосольваты N-(3-этилтио-1,2,4-тиадиазол-5-ил-аминокарбонилметил) цитизина // Химия природных соединений. 2008. № 3. С. 375-378.
5. Тлеганов Р. Т. Синтез N-ацильных производных алкалоида цитизина // Химия растительного сырья. 2007. № 1. С. 49-52.
6. Цитафат - новое высокоэффективное гепатопротекторное средство: рекламный проспект. Караганда, 1991. 25 с.
7. Boido C. C., Tasso B., Boido V., Sparatore F. Cytisine Derivatives as Ligands for Neuronal Nicotine Receptors and with Various Pharmacological Activities // Farmaco. 2003. № 58. P. 265.
8. Marcaurelle L. A., Johannes C., Yohannes D., Tillotson B. P., Mann D. Diversity-Oriented Synthesis of a Cytisine-Inspired Pyridine Library Leading to the Discovery of Novel Inhibitors of Bcl-2 // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19 (9). P. 2500-2503.
9. Nicolotti O., Canu Boido C., Sparatore F., Carotti A. Cytisine Derivatives as High Affinity nAChR Ligands: Synthesis and Comparative Molecular Field Analysis // Farmaco. 2002. № 57. P. 469.

УДК 784.4

Искусствоведение

В статье осуществляется попытка реконструкции жанрово-стилевых норм малоизученного фольклорного пласта - песенной архаики ногайцев. Определяются факторы, оказавшие влияние на формирование и развитие этнической музыки: геополитические и природные условия, этническая и социальная история, этнографический контекст. Комплексный подход, использованный в работе, обусловил широкое привлечение данных смежных наук - истории, антропологии, языкознания и фольклористики.

Ключевые слова и фразы: этнос; фольклор; стилистический пласт; интонационное мышление; музыкальный словарь; антропологические типы; монодия; гетерофония; архаика; жанры.

Карданова Бэла Баубековна, к. искусствоведения, доцент

Карачаево-Черкесский государственный университет им. У. Д. Алиева

Beka-09@yandex.ru

ЖАНРОВО-СТИЛЕВЫЕ НОРМЫ НОГАЙСКИХ НАРОДНЫХ ПЕСЕН ДРЕВНЕГО ПЕРИОДА[©]

Богатый и разнообразный песенный фольклор ногайцев уходит корнями вглубь веков, и на сегодняшний день весьма проблематично проследить историческую эволюцию жанра и стиля народных песен, динамики их развития. Однако эта задача нам видится вполне решаемой в силу исторической устойчивости элементов музыки, способности этнической музыки сохранять «социальную память» предшествующих эпох, нести в себе «генетические заряды» всего временного пути развития этноса - не только художественного, но и биологического [1, с. 30].

Весь эволюционный путь развития музыкального фольклора ногайцев мы условно делим на три основных пласта:

1-й пласт (древний - по И. И. Земцовскому, ранний - по А. В. Рудневой) - до XIV в.;

2-й пласт (классический - по И. И. Земцовскому, средний - по А. В. Рудневой) - от XV в. до XVII в.;

3-й пласт (поздний - по А. В. Рудневой, современный, новый и новейший - по И. И. Земцовскому) - от XVIII в. до настоящего времени.

Из всего длительного исторического пути развития музыкального фольклора ногайцев нами выделен наиболее ранний период, соответствующий первому фольклорно-стилистическому пласту. В эту эпоху