

Эрназарова Б.К., Бейшеналиев А.К., Бакирова А.А., Джаманбаев Ж.А.

СИНТЕЗ N-[(2,3,4,6-ТЕТРА-О-АЦЕТИЛ-β-D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИЛ)-ТИОКАРБАМОИЛ]ПИПЕРАЗИНА С ПОМОЩЬЮ РЕАГЕНТА LAWESSONA (LR)

Ernazarova B.K., Beishenaliev A.K., Bakirova A.A., Zh.A. Dzhamanbaev

СИНТЕЗ N-[(2,3,4,6-ТЕТРА-О-АЦЕТИЛ-β-D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИЛ)-ТИОКАРБАМОИЛ] ПИПЕРАЗИНА С ПОМОЩЬЮ РЕАГЕНТА LAWESSONA (LR)

УДК. 547.495.2 (088.8)

На основе N-(β-D-галактопиранозилкарбамоил) пиперазина осуществлен синтез новых тиопроизводных пиперазина, в частности, N-[(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)тиокарбамоил]пиперазина для последующего изучения их биологических свойств.

Структура и состав синтезированных производных доказаны современными физико-химическими методами ИК- и ЯМР 1H-спектроскопией, элементным анализом

Based on N-(β-D-galaktopiranozilkarbamoil) piperazine, the synthesis of new thioproizvodnyh piperazine, in particular, N-[(2,3,4,6-tetra-O-asetyl-β-D-galaktopiranozil) thiokarbamoil]piperazine for further study of their biological properties.

The structure and composition of the synthesized derivatives of proven modern physico-chemical methods of IR and 1H NMR spectroscopy, elemental analysis.

Одной из важных задач фармацевтической науки и практики является создание новых высокоэффективных лекарственных средств, имеющих существенное преимущество перед препаратами, применяемыми в медицине. Поэтому проблема поиска биологически активных веществ и изучения взаимосвязи химического строения с действием остается актуальной. Перспективным научным направлением в этом плане являются исследования в области углеводсодержащих соединений с пиперазиновыми фрагментами.

Вещества, содержащие пиперазиновый фрагмент, интересны как потенциально биологически активные соединения. Многие производные пиперазина обладают широким спектром фармакологической активности (например, психостимулирующим, противосудорожным, антигельминтным и другими свойствами). В медицинской практике широко используются лекарственные препараты, содержащие пиперазиновый фрагменты [1,2]. Работы по поиску новых, более совершенных производных пиперазина продолжаются.

В настоящей работе нами приведены результаты исследований по синтезу углеводсодержащих производных пиперазина.

Ранее нами изучены реакции гликозилкарбамоилирования пиперазина и специфическая фармакологическая активность нового углеводного производных N-(β-D-гликопиранозилкарбамоил) пиперазина [3].

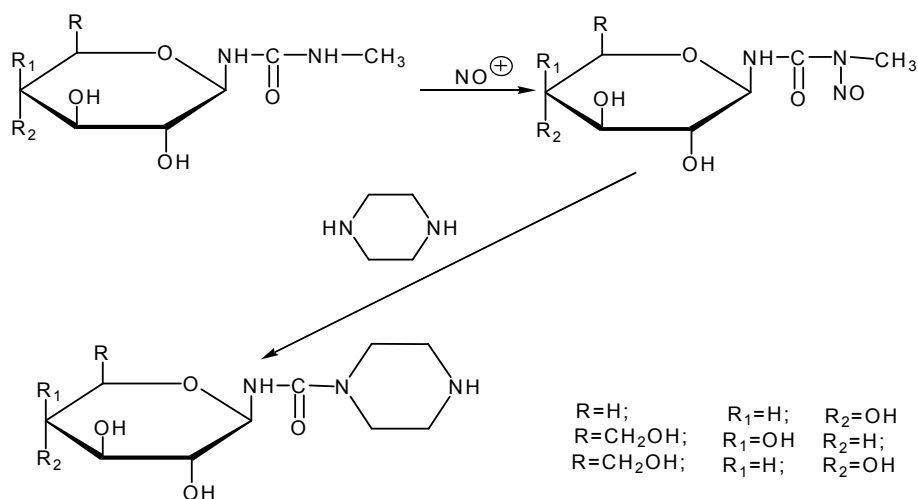


Схема 1

Данные соединения получают взаимодействием N-метил-N¹-(β-D-глико-пиранозил)-N-нитрозомочевины с пиперазином, которые в свою очередь синтезируют нитрозированием N-метил-N¹-(β-D-гликопиранозил) мочевины (схема 1)

Структура полученного соединения, в частности N-(β-D-галактопиранозил)пиперазина подтверждена встречным синтезом с использованием классического изоционатного метода Фишера [4] (схема 2).

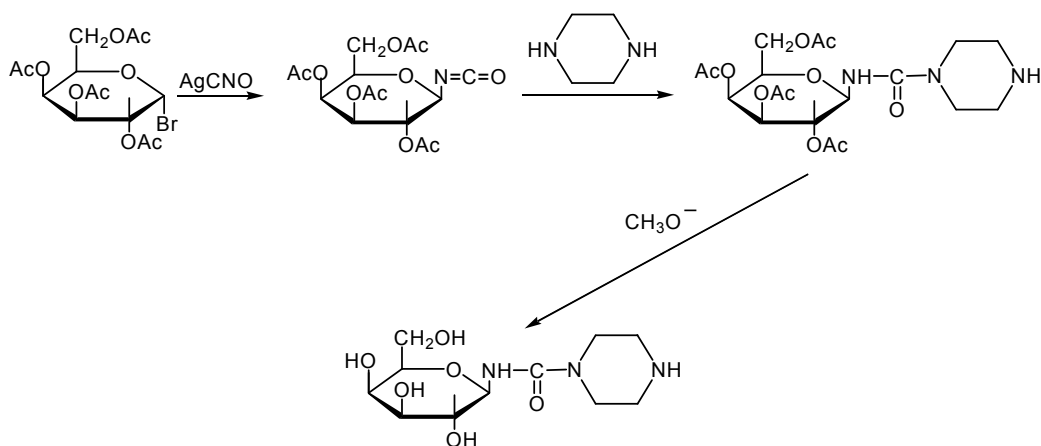


Схема 2.

Известно, что превращение кислородсодержащих соединений на серосодержащие соединения резко изменяет фармакологическую активность.

В этом плане нам удалось превратить кислородсодержащих соединений на серосодержащие соединения с помощью реагентом Lawesson (LR) т.е. используя новые методы синтезировали N-[(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)тиокарбамоил]пиперазина для последующего изучения их биологических свойств.

Установлено, что 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил-тиокарбамоилдиэтилендиамин в тетрагидрофурана и триэтиламина с углекислым газом, с помощью реагентом Lawesson (LR) при кипячении в течение двух часов приводит к образованию целевых продуктов (схема 3).

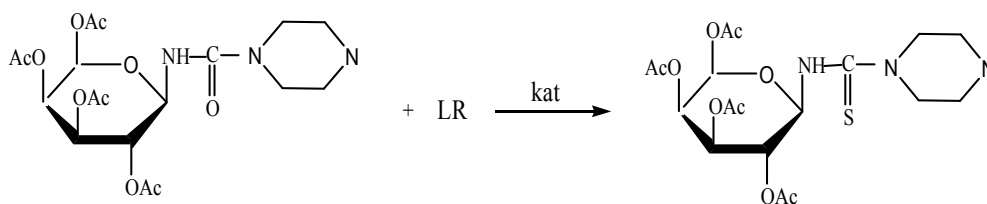


Схема 3.

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методами тонкослойной и бумажной хроматографии в системах: толуол-ТГФ 2:1 и хлороформ : этанол (3:1).

Строение полученных соединений было подтверждено методами элементного анализа и спектроскопией.

Полученные соединения белого цвета, без запаха, слегка горьковатого вкуса, хорошо кристаллизуется, устойчивы при длительном хранении.

В ИК-спектре N-[(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-(β-D-гликопиранозил)-тиокарбамоил]пиперазина наблюдается поглощение углеводной части молекулы для β-конфигурации в области 909 см^{-1} . Также наблюдаются деформационные колебания N-H (амид II) в области 1626 см^{-1} . Наблюдается колебания характеристических полос поглощения связи C=S в области 1424 см^{-1} . Характеристическая полосы поглощения пиперазина наблюдается в областях 1038 см^{-1} , 1332 см^{-1} , 1367 см^{-1} .

Таким образом, на основе экспериментальных данных свидетельствует о том, что новый способ тионирование карбамидов сахаров открывает возможность синтезировать разнообразные биологически активные серосодержащие углеводные производные с пиперазиновыми фрагментами.

Экспериментальная часть

Идентификация синтезируемых соединений осуществлялось методами тонкослойной хроматографии на Silufol, ИК-, и элементным анализом.

ИК - спектры получены на спектрофотометре «Nicolet Avatar 370» DTGS фирмы Electron Corporation в области $500\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ (прессование с KBr).

Температуру плавления синтезируемых соединений измеряли на микронагревательном столике Voetuis. Скорость подъема температуры на столике составляла 4°C в минуту.

Контроль за ходом реакции и чистотой синтезированных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» (сорбент: силикагель), бумажной хроматографии с использованием бумаги марки FN-5 и FN-2, при использовании следующих систем: система – толуол-ТГФ 1:2, метанол-вода 4:1, толуол-ацетон 1:1.

Синтез 2,4-бис (п-метоксифенил)-1,3-дигиадифосфетан -2,4-дисульфид (LR) (I)

В колбу снабженную обратным холодильником, хлоркальциевой трубкой помещают 3,661г (0,114моль) серы и 1,4г (0,045моль) красного фосфора и кипятят. Реакционную массу охлаждают, добавляют 12мл (0,11моль) анизола и кипятят. После охлаждения до комнатной температуры выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают абс. эфиром и бензолом. Перекристаллизовывают из абс. толуола.

Выход: 4,36г., (47,8%), $T_{пл}=228-229^{\circ}\text{C}$ (I).

ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 689 (P=S), 615 (P=C), 1022, 1095, 1180 (R-O-CH₃), 1267, 1294, 1308, 1458, 1493, 1592 (аром.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{P}_2\text{S}_4$ 404,475 **Найдены** %: C-41,95; H-3,78; P-15,1; S-32,0.

Вычислено %: C-41,57; H-3,49; P-15,32; S-31,71.

N-(β-D-галактопиранозил карбамоил) пиперазин (II)

Аналогично из 2,64г N-метил-N¹-(β-D-галактопиранозил)-N-нитрозомочевины, 20 мл метилового спирта и 0,86 г (0,01 моль) безводного диэтилендиамина получили 1,45 г (50%) соединения N-(β-D-галактопиранозилкарбамоил)пиперазина.

$T_{пл}=197-198^{\circ}\text{C}$ (II), $R_f=0,8$ ТСХ (метанол-вода 4:1). $[\alpha]^{20}_D=+8,5^{\circ}$ (с 1, вода).

ИК – спектр (KBr, ν , см): 900, 950, 1060, 1090, ν (колебания углеводного кольца), 1275 ν (-C-N), 1530 ν (амид II, N-H), 1620 ν (амид I, C=O), 3300-3450 ν (N-H), 2850-2940 ν (C-H).

ПМР-спектр (б, м.д., Py-d_5): 3,45 (уш.с., 4H, протоны диэтилендиаминового кольца), 3,9 – 4,55 (м., 9H, CH- протоны углеводного кольца), 4,9 (уш.с., 5H, 4 OH+NH протоны), 5,6-5,95 (м., 2H, CH – протоны углеводного кольца), 7,92 (д., 1H, J=9 Гц, протон CONH групп).

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$ 291,29 **Найдено:** %C=45,41; %H=7,21; %N=14,20

Вычислено: %C=45,35; %H=7,27; %N=14,42

N-[(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-карбамоил] пиперазина (III)

К 2,91г (0.01 моль) соединения (II) прибавили 10 мл сухого пиридина, раствор охладили до 0°C, добавили постепенно при перемешивании 1,2 мл уксусного ангидрида. Затем при комнатной температуре оставили на ночь (контроль ТСХ, система: толуол-ацетон 1:1). Раствор упарили на ротационном испарителе до сиропа. К сиропу прибавили ледяную воду, перемешали, выпал белоснежный осадок. Продукт отфильтровали, промывали несколько раз водой до исчезновения запаха пиридина. Перекристаллизовали из 45% спирта.

Выход: 2,7 г (80%) (III), $T_{пл}=188-190^{\circ}\text{C}$, $R_f=0,3$ (толуол-ацетон 1:1).

ИК-спектр (KBr, ν , см): 915, 1040, 1090, 1130, ν (колебания углеводного кольца), 1200-1300 ν (OAc), 1560 ν (амид II, N-H), 1695 ν (амид I, C=O).

ПМР-спектр (δ, м.д., DMSO-d₆): 1,6,-2,2 (уш.с., 12H, 4 OAc), 3,0 - 3,5 (м., 8H-диэтилендиаминового кольца), 3,8 - 4,35 (м., 3H, CH-протоны углеводного кольца), 5,0 – 5,4 (м., 4H, CH – протоны углеводного кольца), 7,4 (д., J=8, 75 Гц, протон CONH группы)

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_{10}$ 445,49 **Найдено:** %C=49,45; %H=6,25.

Вычислено: %C=49,65; %H=6,36.

Синтез N-[(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил) тиокарбамоил]-пиперазина (IV)

В колбу помещают 0,118г (0,2ммоль) N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил) карбамоил] пиперазин (III) и 0,4г (0,9ммоль) 2,4-бис (п-метоксифенил)-1,3-дигиадифосфетан-2,4-дисульфида (LR) (I), 5мл абс. тетрагидрофурана и 0,1мл абс. триэтиламина. Колбу наполняют сухим углекислым газом и кипятят с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой в течение двух часов 30мин. Раствор упаривают под вакуумом при температуре бани 55-60°C досуха. К остатку добавляют 3мл дист. воды и кипятят с обратным холодильником в течение пяти минут. Раствор отфильтровывают и фильтрат упаривают. Остаток перекристаллизовывают из спирта. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и высушивают на воздухе.

Выход: 0,075г., (62,50%) (IV), $T_{пл}=135-137^{\circ}\text{C}$, $R_f=0,84$ (система - толуол : ТГФ (1:2)).

ИК – спектр (KBr, ν , см): 909, 950, 1068, ν (колебания углеводного кольца), 1216 ν (-C-O-), 1626 ν (амид II, N-H), 1424 ν (C=S), 3269, $\delta(\text{NH})$ 1533, 2919 ν (CH₃)

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$ **Найдено:** %C=49,40; %H=4,93; %N=8,33; %S=6,21

Вычислено: %C=49,61; %H=4,28; %N=8,95; %S=6,82

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: ООО РИА «Новая волна», 15-е издание, -2007. – 1206 с.
2. Padma A., Beal L.S., Heidelbaugh T.M. and ets. // J. Org. Chem. – 2000. – Vol.65. -P. 2684-2686.
3. Эрнazarова Б.К., Дермугин В.С., Джаманбаев Ж. Синтез и биологическая активность N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозилкарбамоил)диэти-лендиамина// Вестник КГНУ стр. 99-102 Бишкек -2002
4. Fisher E. Senthene Neuer Glucoside. – Ber. 1914, Bd 47, s. 1377-1393.

Рецензент: д.тех.н. Турдумамбетов К.Т.