

УДК
547.(304.6+551.43+556.93+822.3+867.4)

На правах рукописи

БЕРИЛЛО ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

Синтез, строение и свойства гидразидов β -аминопропановой кислоты и их производных

Автореферат

на соискание академической степени доктор философии (Ph.D.)
по специальности
«органометаллическая химия, катализ и химия растений»

Республика Казахстан
Алматы, 2010

Работа выполнена в Казахском национальном университете им. аль-Фараби

Научные руководители: доктор химических наук, профессор
Ахмедова Ш.С.;

кандидат химических наук, доцент
Турмуханова М.Ж.;

доктор философии (Ph.D.),
профессор Галаев И.Ю.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор Джиембаев Б.Ж.;

доктор химических наук,
доцент Калугин С.Н.

Защита диссертации состоится «1» июня 2010 г. в 15 часов на заседании Государственной аттестационной комиссии КазНУ им. аль-Фараби по адресу: 050012, г. Алматы, ул. Карасай батыра, 95^а, химический факультет, ЗЗУС

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке КазНУ им. аль-Фараби

Автореферат разослан «17» мая 2010 г.

Секретарь ГАК,
к.х.н. преподаватель

Умбетова А.К.

ВВЕДЕНИЕ

Общая характеристика работы. Настоящая работа посвящена комплексному исследованию в области синтеза потенциально биологически активных веществ на основе гидразидов и нитрилов α - (и β -)-аминопропановых кислот, установлению закономерностей их гетероциклизации и изучению биологической активности новых производных гидразидов и нитрилов α - (и β -)-аминокислот.

Актуальность темы исследования. К числу приоритетных направлений современной химической науки относится поиск новых эффективных практически полезных веществ и материалов, в частности, биологически активных соединений.

Настоящая работа является продолжением систематических исследований, проводимых на кафедре органической химии и химии природных соединений КазНУ имени аль-Фараби по синтезу новых потенциально биологически активных соединений на основе гидразидов и нитрилов α - (и β -)аминопропановых кислот гетероциклического и алифатического рядов, изучению их реакционной способности, выявлению связи между химическим строением и биологической активностью.

Многочисленные исследования в области химии азотсодержащих гетероциклов обусловлены высокой биологической активностью соединений этого ряда. Одним из перспективных направлений химии азотистых гетероциклов является синтез и исследование превращений пиперидиновых, триазольных, тиadiaзольных циклов. Эффективные обезболивающие препараты, спазмолитики, средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, холинолитики, туберкулостатические препараты – вот далеко не полный перечень фармакологической активности соединений гетероциклического ряда. Не менее важным является поиск и создание новых эффективных и экологически безопасных химических средств защиты и регуляторов роста растений.

В ряду функциональных производных азот- и кислородсодержащих органических соединений, как основных синтонов для синтеза практически полезных веществ и материалов, можно выделить гидразиды карбоновых кислот, аминонитрилы и производные азотистых гетероциклов ввиду их высокой реакционной способности, обуславливающей возможность функционализации. Так, нитрилы α -аминопропановых кислот представляют значительный теоретический и практический интерес как ценные ключевые промежуточные продукты в синтезе физиологически активных α -аминокислот и амидов α -аминокислот.

Следует отметить, что пиперидиновый и морфолиновый циклы являются важными структурными элементами природных биологически активных соединений, в частности, алкалоидов. Исследования в этом направлении ведутся во всех крупнейших мировых научных центрах, в том числе в Российской Федерации и в Республике Казахстан.

Все вышеизложенное предопределяет приоритетность и актуальность решения проблем поиска и создания функционально замещенных производных гидразидов и нитрилов α - (и β -) -аминопропановых кислот, дальнейшая химическая модификация которых приводит к конструированию новых реакционных синтонов для целенаправленного синтеза практически полезных веществ - биологически активных соединений, эффективных экстрагентов редких элементов, антикоррозионных средств, пестицидов и регуляторов роста растений. Диапазон практически полезных свойств в этом ряду неограничен, в связи с этим разработка методов синтеза реакционноспособных соединений на основе гидразидов и нитрилов α - (и β -) -аминопропановых кислот представляет теоретический и практический интерес.

Степень разработанности проблемы. В ближнем зарубежье по аналогичному направлению работают МГУ им. М.В. Ломоносова, Российский университет дружбы народов, Институт органической химии РАН, НИИ «Олефин» (Баку), ПО «Латвбиофарм», кафедры органической химии ведущих вузов СНГ. Успехи химии гидразина и его производных обобщены в монографиях и обзорных статьях А.П. Грекова (1966), В.Э. Коллы (1976), И.С. Бердинского (1976), Б.И. Бузыкина и Ю.П. Китаева (1977), В.О. Козьминых (1993), И.И. Семиной (2002).

Это направление развито в большинстве стран дальнего зарубежья, имеющих развитую нефтеперерабатывающую, химическую и химико-фармацевтическую промышленность (США, Япония, Германия, Индия, Китай и др.).

Аналогичные исследования проводятся в АО «ИХН им. А.Б. Бектурова» (академик АН РК, лауреат Государственной премии РК К.Д. Пралиев, д.х.н. К.Б. Ержанов, д.х.н. Н.Б. Курманкулов), в Институте органического синтеза и углехимии МОН РК (академик АН РК, д.х.н. А.М. Газалиев, д.х.н. О.А. Нуркенов). Тем не менее, этот класс органических соединений остается перспективным источником для синтеза новых биологически активных соединений разнообразного строения и широкого спектра действия. Создание новых структур путем введения различных функциональных групп является актуальным и в настоящее время.

Метрологическое обеспечение и научно-технический уровень научно-исследовательской работы. В научных исследованиях применялись элементный анализ, вискозиметрия, электрон-просвечивающая микроскопия, электронная микроскопия, конфокальная лазер-сканирующая микроскопия, ИК-, УФ- и ПМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия.

ИК-спектры синтезированных соединений записаны на спектрометре Specord 75 IR в тонком слое, в таблетках KBr, в вазелиновом масле, в растворах хлороформа и четыреххлористого углерода. Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker DRX400 с рабочей частотой 400 МГц при температуре 25°C. Внутренний стандарт ГМДС, растворители CD₃OD, DMCO-d₆, CDCl₃ химические сдвиги протонов выражены в шкале δ , м.д. Масс-спектры записаны на хроматографе фирмы Agilent 6890N с масс-спектрометрическим детектором Agilent 5973N, спектрометре +TOF MS (QStar Pulsar). УФ-спектры записаны на

спектрофотометре Shimadzu UV-1600 PC double beam spectrophotometer, Япония. Тонкослойная хроматография исследуемых соединений и контроль за ходом реакции проведены на пластинках Silufol UV-254, проявление парами йода.

Исследование структуры криогелей и гидрогелей полученных самоструктурированием FmocPhePhe, было осуществлено на: просвечивающем электронном микроскопе JEOL 1230 transmission microscope; конфокальном лазер-сканирующем микроскопе Zeiss LSM 510 META microscope; сканирующем электронном микроскопе JEOL JSM-5000LV.

Целью диссертационного исследования является синтез новых эффективных потенциально биологически активных соединений на базе производных гидразидов β -аминопропановых кислот и нитрилов α -аминопропановых кислот, создание перспективных препаратов пролонгированного действия путем их иммобилизации на полимерную матрицу, установление строения новых соединений и изучение их реакционной способности.

В рамках поставленной цели решались следующие основные задачи:

- синтезировать гидразиды β -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]пропановой кислоты и нитрилы α -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]пропановой кислоты, установить строение, обосновать целесообразность их использования в качестве синтонов для последующей функционализации и получения на их основе потенциально биологически активные вещества;
- определить структуру и реакционную способность продуктов гетероциклизации тиосемикарбазидов и солей 2-[α -метил- β -(N-пиперидил)-пропаноил]-гидразинкарбодитиоата;
- установить природу конъюгата гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)-пропановой кислоты с полиакриловой кислотой;
- установить закономерности образования боронатных комплексов с α -метил- β -(N-пиперидил)пропангидроксамовой кислотой и (3,4-дигидроксибензилиден)гидразидом α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты;
- изучить кинетику десорбции (3-метокси-4-гидроксибензилиден)гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты из гидрогеля и криогеля (FmocPhePhe), полученных путем самосборки;
- по результатам биологических испытаний новых синтезированных соединений выявить закономерности связи структура – активность - токсичность.

Объектами исследования являются гидразиды β -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]пропановой кислоты, нитрилы α -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]пропановой кислоты и их производные.

Предмет исследования - структурные особенности, реакционная способность и биологическая активность новых функциональных производных гидразидов β -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]пропановой кислоты и нитрилов α -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]пропановой кислоты.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые:

- получены гидразиды β -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]пропановой кислоты и нитрилы α -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]пропановой кислоты и установлено их строение;
- синтезированы новые производные гидразидов β -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]пропановой кислоты и нитрилов α -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]пропановой кислоты и установлено их строение;
- получены новые бисгетероциклические системы, содержащие фрагменты пиперидина, тиadiaзола и триазолтиона;
- изучен процесс самоорганизации FmocPhePhe в криоусловиях;
- изучена десорбция 3-метокси-4-гидроксibenзилиденгидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислотой из гидрогелей и криогелей FmocPhePhe;
- изучен процесс комплексообразования боронатсодержащего сополимера с 3,4-дигидроксibenзилиденгидразидом α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты и α -метил- β -(N-пиперидил)пропангидроксамовой кислотой;
- получены новые данные о биологической активности и токсичности синтезированных соединений, необходимые для изучения связи «строение-биологическая активность».

Теоретическая значимость. Теоретические сведения, полученные при изучении влияния структурных особенностей новых производных гидразидов β -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]пропановой кислоты и нитрилов α -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]пропановой кислоты на активность и практические полезные свойства, могут быть использованы для проведения дальнейших фундаментальных исследований в области химии азот- и серусодержащих моно- и полифункционально замещенных производных гидразидов и нитрилов кислот алифатического, ароматического и гетероциклического рядов.

Практическая ценность работы. На основании данных предварительного скрининга синтезированных соединений выявлены перспективные вещества, проявляющие антибактериальную, спазмолитическую и анальгетическую активность. Гидразиды β -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]пропановой кислоты, нитрил 2-метил-2-N-пиперидил-пропановой кислоты и его амидоксим рекомендованы для проведения расширенных медико-биологических исследований на анальгезирующую и спазмолитическую активность.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1 Новые гидразиды β -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]пропановой кислоты и нитрилы α -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]пропановой кислоты как ключевые полупродукты для синтеза потенциально биологически активных веществ.

2 Структурные особенности и свойства серии новых гидразонов – продуктов конденсации гидразидов α -метил- β -(N-пиперидил- и морфолил)-пропановой кислоты с ароматическими альдегидами и алифатическими кетонами - структурными аналогами противомикробных и антибактериальных средств.

3 Строение и свойства соединений, совмещающих фрагменты пиперидинового и триазольного циклов, на основе реакции гетероциклизации

фенилтиосемикарбазида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты и особенности его гетероциклизации.

4 Структура и свойства 2-амино-5-[α -метил- β -(N-пиперидил)этилен]-1,3,4-тиа (и окса)диазолов - продуктов внутримолекулярной циклизации тиосемикарбазида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты в кислой и щелочной среде, а также 3-[β -(N-морфолил)-этилен]-1,2,4-триазола как продукта циклизации тиосемикарбазида β -(N-морфолил)пропановой кислоты в щелочной среде.

5 Результаты исследований по десорбции 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты из криогелей (нового продукта самосборки FmocPhePhe в криоусловиях) и гидрогелей FmocPhePhe.

6 Результаты изучения взаимодействия гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты с полиакриловой кислотой методом вискозиметрии и процесса комплексообразования боронатсодержащего сополимера с 3,4-дигидроксибензилиденгидразидом α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты и α -метил- β -(N-пиперидил)пропангидроксамовой кислотой методом спектрофотометрии.

Связь с планами научных работ.

Диссертационная работа выполнена в рамках программ фундаментальных исследований КазНУ им. аль-Фараби по темам: «Целенаправленный синтез биологически активных и практически полезных полифункциональных алифатических и гетероциклических аминов на основе переработки нефти и минерального сырья РК» (№ гос. регистрации 0103РК00680), (2003-2005); «Разработка методов синтеза новых эффективных биологически активных веществ и материалов на основе азот-, кислородсодержащих алифатических и гетероциклических соединений» (№ гос. регистрации 0103РК00680) (2006-2008); «Создание фундаментальных основ химической модификации азотсодержащих соединений с целью получения перспективных материалов (ингибиторов коррозии металлов, экстрагентов для разделения и выделения благородных металлов, биологически активных соединений) на базе сырьевых ресурсов Казахстана» (№ гос. регистрации 0109РК00555) (2009-2011).

Личный вклад автора заключается в постановке задач и непосредственном участии в экспериментальных исследованиях на всех этапах выполнения диссертационной работы, анализе, обсуждении полученных результатов.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 59-ой и 60-ой Республиканских научно-практических конференциях молодых ученых и студентов по прикладным вопросам химии (Алматы, 2005 и 2006); Республиканской научно-практической конференции «Инновационное развитие и востребованность науки в современном Казахстане» (Алматы, 2007); IIIth International work-shop «Specialty polymers for environment protection bio-, nano-technology and medicine» (Almaty, 2008); V-ом и VI-ом Международном Беремжановском съездах по химии и химической технологии (Алматы, 2007 и Караганда, 2008); III-ем

Международном конгрессе студентов и молодых ученых «Мир науки», посвященном 75-летию КазНУ им. аль-Фараби (Алматы, 2009). XVII-ой Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Инновации. Интеллект. Культура» (Тюмень, 2009), Международных конференциях «Актуальные вопросы науки» (Болгария, 2010) и «Дни науки» (Чехия, 2010).

Публикации. По материалам диссертации в специализированных журналах опубликовано 4 статьи и 12 тезисов докладов в сборниках международных и республиканских научно-практических конференций, получено 4 инновационных патента РК.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения экспериментальных результатов, заключения и списка использованных источников из 225 наименований. Материал изложен на 184 страницах компьютерной верстки, содержит 38 рисунков, 20 таблиц и приложение.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Во введении аргументирована причина выбора темы диссертационной работы, а также описана актуальность, цель, задачи, научная новизна и практическая значимость работы.

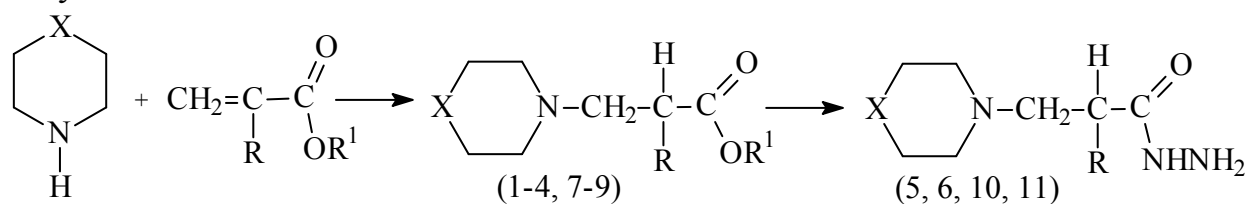
Первая часть состоит из 4 разделов, в которых обобщены, систематизированы и проанализированы современные сведения по реакционной способности и биологической активности гидразидов, гидразонов, тиосемикарбазидов и их металлорганических комплексов.

Вторая часть содержит методики синтеза новых соединений, и методы, используемые при изучении взаимодействия биологически активных веществ с полимерной матрицей.

В третьей части приведено обсуждение результатов получения и превращения гидразидов β -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]-пропановой кислоты и нитрилов α -[N-пиперидил- (и N-морфолил-)]пропановой кислоты как основных синтонов для получения бисгетероциклических систем, а также исследование иммобилизации биологически активных веществ на полимерную матрицу.

Синтез гидразидов β -N-аминопропановой кислоты и продуктов их конденсации с карбонильными соединениями

Гидразиды β -N-аминопропановых кислот (5-6, 10-11) получены из соответствующих сложных эфиров β -N-аминопропановых кислот (1-4, 7-9) по следующей схеме:



$X = CH_2, R = CH_3, R^1 = CH_3$ (1); $X = O, R = H, R^1 = CH_3$ (7); $X = CH_2, R = CH_3$ (5);
 $X = CH_2, R = H, R^1 = C_4H_9$ (2); $X = O, R = H, R^1 = C_4H_9$ (8); $X = CH_2, R = H$ (6);
 $X = CH_2, R = H, R^1 = C_2H_5$ (3); $X = O, R = CH_3, R^1 = CH_3$ (9); $X = O, R = H$ (10);
 $X = CH_2, R = CH_3, R^1 = C_4H_9$ (4); $X = O, R = CH_3$ (11);

В ИК-спектре гидразида (5) наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний карбонильной C=O группы в области 1675 см^{-1} и гидразидной группы в области $3422 - 3254\text{ см}^{-1}$, что указывает на образование продукта конденсации (5).

В ПМР спектре гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (5) протоны пиперидинового кольца резонируют в виде мультиплета при δ 1.45, 1.62 и 2.4 м.д. Протоны при атомах углерода $C^{2,6}$ за счет влияния атома азота смещены в область более слабых полей и проявляются при δ 2.4 м.д., сигналы в более сильном поле при δ 1.45 м.д. и 1.62 м.д. принадлежат протонам C^4 и $C^{3,5}$ атомов углерода пиперидинового фрагмента молекулы. Сигнал 3-х протонов метильной группы (-CH-CH₃) проявляется в виде дублета при δ 1.13 м.д., а сигнал протона (-CH-CH₃) проявляется в виде мультиплета в области δ 2.48 м.д. Метиленовые протоны фрагмента N-CH₂ резонируют при δ 2.48-2.56 м.д. (дублет), протоны первичной NH₂-группы гидразида наблюдаются в области δ 8.84 м.д. и наиболее слабopольное значение δ 10.92 м.д. принадлежит протону C(O)-NH-N< группы гидразида.

Таблица 1 - Химические сдвиги ¹H и ¹³C ЯМР гидразида α -метил- β -[N-пиперидил- (и морфолил-)]пропановой кислоты (5, 11), (δ , м.д. внутренний стандарт TMS), растворитель CD₃OD

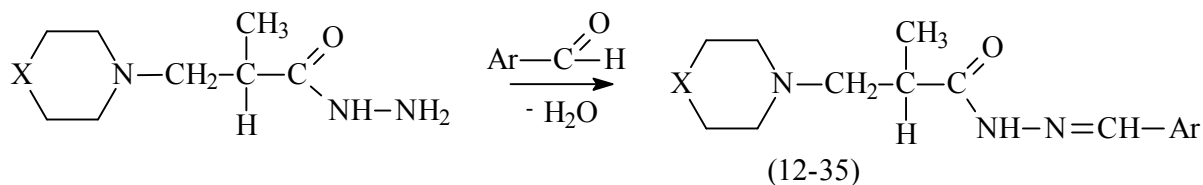
Соединение (5)		Соединение (11)		Соединение (11)	
¹³ C	δ , м.д.	¹ H	δ , м.д.	¹³ C	δ , м.д.
1C, C=O	174.02	2H, NHNH ₂	-	1C, C=O	175.74
1C, NCH ₂	61.92	2H, NCH ₂	2.60-2.44	1C, NCH ₂	34.2
2C, 2-CH ₂	66.41	4H, 2-CH ₂	2.32-2.29	2C, 2-CH ₂	25.82
3C, 3-CH ₂	23.47	4H, 2-OCH ₂	3.71-3.65	2C, 2-OCH ₂	54.27
1C, CH(CH ₃)	47.37	1H, CH(CH ₃)	2.78-2.74	1C, CH(CH ₃)	62.21
1C, CH(CH ₃)	14.43	3H, CH(CH ₃)	1.14-1.16	1C, CH(CH ₃)	14.86

Методом хромато-масс-спектрометрии доказаны индивидуальность и строение гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (5). В масс-спектре (5) наблюдается пик молекулярного иона с $m/z = 185$ (14%). В спектре имеется следующий набор осколочных ионов с m/z (%): 126 (0.8), 100 (1), 98 (100), 83 (0.5), 70 (8), 55 (2).

Гидразоны (12-35) синтезированы конденсацией гидразидов (5 и 11) с соответствующими ароматическими альдегидами.

В ИК-спектрах N-арилиденгидразонов α -метил- β -[N-пиперидил- и (морфолил-)]пропановой кислоты (12-35) наблюдаются полосы поглощения

валентных колебаний N-H группы в области 3190-3260 см⁻¹, карбонильной группы амидной группировки при 1645-1680 см⁻¹. Группа характеристических полос в диапазоне 1600-1440 см⁻¹ и 3000-3080 см⁻¹ отнесены к валентным колебаниям ароматического кольца. Морфолиновый фрагмент C-O-C в соединениях (24-35) характеризуется полосой поглощения при 1110-1120 см⁻¹.



X = CH₂ (5), (24-35); X = O (11), (12-23)

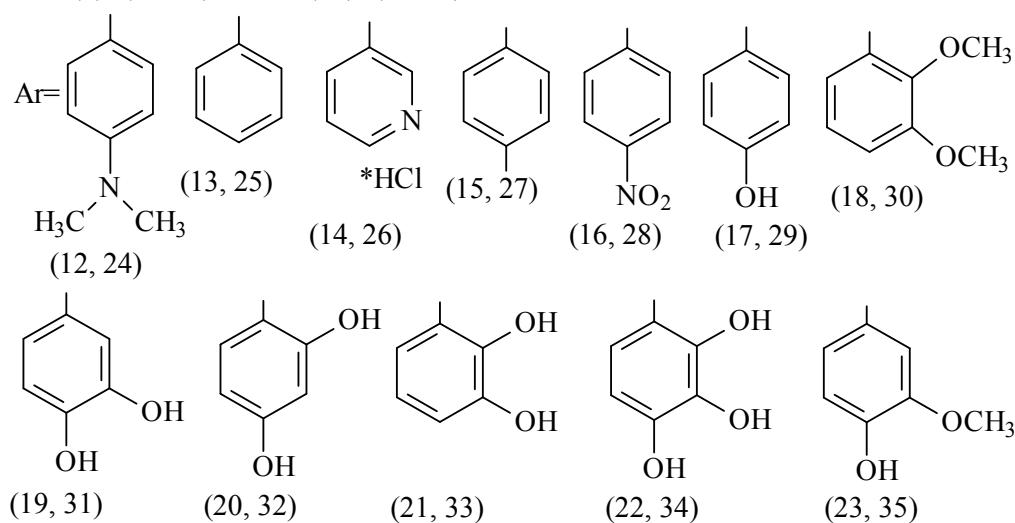


Таблица 2 - Химические сдвиги ЯМР – ¹H соединений (16, 19-23) (δ, м.д. внутренний стандарт TMC), растворитель DMSO-d₆

Соединение (16)		Соединение (19)		Соединение (20)	
Протоны	δ, м.д.	Протоны	δ, м.д.	Протоны	δ, м.д.
1H, <u>CH=N</u>	8.23	1H, <u>CH=N</u>	7.95	1H, <u>CH=N</u>	8.22
2H, NCH ₂	2.69-2.49	2H, NCH ₂	2.52-2.55	2H, NCH ₂	2.54-2.51 2.50-2.49
4H, 2-CH ₂	2.24-2.32	4H, 2-CH ₂	2.27, 2.38 2.13-2.06	4H, 2-CH ₂	2.27, 2.37 2.14-2.12
6H, 3-CH ₂	1.51-1.59	6H, 3-CH ₂	1.46-1.44 1.41-1.35	6H, 3-CH ₂	1.46 1.43 1.36-1.34
1H, CH(CH ₃)	3.063	1H, CH(CH ₃)	3.61	1H, CH(CH ₃)	3.45-3.5
3H, CH(CH ₃)	1.01, 1.04	3H, CH(CH ₃)	1.04, 1.02	3H, CH(CH ₃)	1.00, 1.02
2H, 2,6-Ar-H	8.591	1H, 6-Ar-H	7.16-7.09	1H, 6-Ar-H	7.27-7.25
2H, 3,5-Ar-H	8.822	1H, 5-Ar-H	6.88-6.87	1H, 5-Ar-H	6.31-6.28
1H, NHN	-	1H, 2-Ar-H	6.75-6.73	1H, 3-Ar-H	6.34-6.33
-	-	1H, OH	10.89	1H, OH	10.93

Продолжение таблицы 2

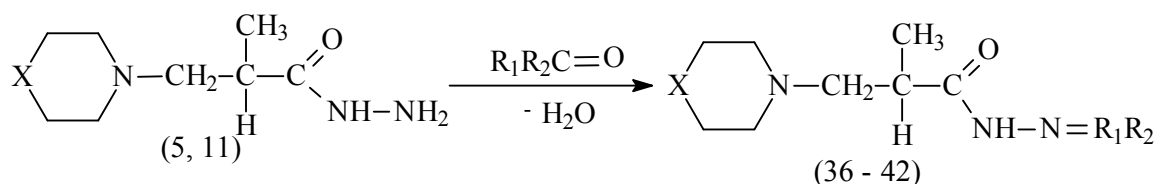
-	-	-	-	1H, NHN	9.92
Соединение (21)		Соединение (22)		Соединение (23)	
Протоны	δ , м.д.	Протоны	δ , м.д.	Протоны	δ , м.д.
1H, <u>CH=N</u>	8.25	1H, NHN	-	1H, <u>CH=N</u>	8.03
2H, NCH ₂	2.59-2.56	2H, NCH ₂	2.40 2.49	2H, NCH ₂	2.49-2.60
4H, 2-CH ₂	2.13-2.17 2.28-2.39	4H, 2-CH ₂	2.3-2.4	4H, 2-CH ₂	2.23-2.38
6H, 3-CH ₂	1.34-1.46	6H, 3-CH ₂	1.35-1.47	6H, 3-CH ₂	1.30-1.45
1H, <u>CH</u> (CH ₃)	3.55-3.53 3.42-3.37	1H, <u>CH</u> (CH ₃)	3.0	1H, <u>CH</u> (CH ₃)	3.65
3H, <u>CH</u> (CH ₃)	1.02, 1.04	3H, <u>CH</u> (CH ₃)	1.03, 1.01	3H, <u>CH</u> (CH ₃)	0.99, 1.03
1H, 6-Ar-H	6.81	1H, 2-Ar-H	6.76 - 6.73	1H, 6-Ar-H	6.99 - 7.02
1H, 5-Ar-H	6.91	1H, 3-Ar-H	6.37 - 6.34	1H, 5-Ar-H	6.78-6.81
1H, 4-Ar-H	6.71	1H, <u>CH=N</u>	8.18 - 8.12	1H, 2-Ar-H	7.21-7.25
1H, OH	8.31	1H, OH	9.82	1H, OH	7.85
1H, NHN	9.31	-	-	3H, OCH ₃	3.80

Производные гидразонов (12-18) малорастворимы в воде, что ограничивает возможность их практического применения. С целью получения гидразонов, растворимых в воде, синтезирован ряд гидразонов α -метил- β -(N-морфолил)-пропановой кислоты (24-35).

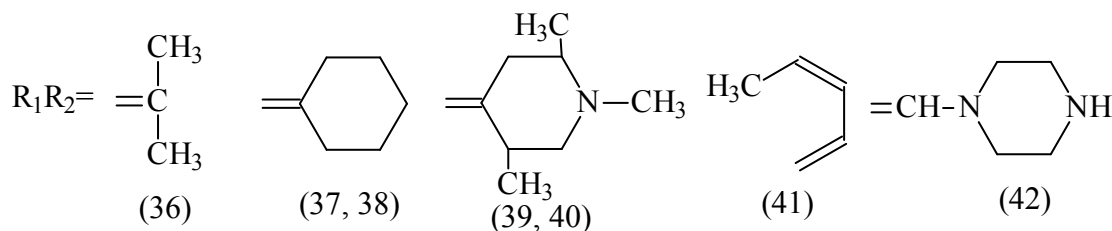
Таблица 3 - Химические сдвиги ¹H ЯМР соединений (32-35) (δ , м.д. внутренний стандарт ГМДС), растворитель CDCl₃

Соединение (32)		Соединение (34)		Соединение (35)	
Протоны	δ , м.д.	Протоны	δ , м.д.	Протоны	δ , м.д.
1H, <u>CH=N</u>	8.14	1H, NHN	-	1H, <u>CH=N</u>	8.15
2H, NCH ₂	2.58-2.56	2H, NCH ₂	2.41-2.49	2H, NCH ₂	2.57-2.58 2.50-2.49
4H, 2-CH ₂	2.3-2.5 2.18-2.17	4H, 2-CH ₂	2.31-2.18	4H, 2-CH ₂	2.17-2.21 2.3 2.44
4H, 2-O-CH ₂	3.55-3.48	4H, 2-OCH ₂	3.54-3.49	4H, 2-OCH ₂	3.48-3.6
1H, <u>CH</u> (CH ₃)	3.32-3.34	1H, <u>CH</u> (CH ₃)	2.56-2.59	1H, <u>CH</u> (CH ₃)	2.94
3H, <u>CH</u> (CH ₃)	1.03, 1.02	3H, <u>CH</u> (CH ₃)	1.04, 1.03	3H, <u>CH</u> (CH ₃)	1.00, 1.06
1H, 6-Ar-H	7.27-2.28	1H, 2-Ar-H	6.73-6.76	1H, 6-Ar-H	7.04 - 7.02
1H, 5-Ar-H	6.28-6.27	1H, 3-Ar-H	6.37-6.35	1H, 5-Ar-H	6.78-6.79
1H, 2-Ar-H	6.33-6.31	1H, <u>CH=N</u>	-	1H, 2-Ar-H	7.25-7.19
1H, OH	9.92	1H, OH	9.43	1H, OH	7.94
-	-	-	-	3H, OCH ₃	3.77

Для сравнения реакционной способности различных карбонильных соединений в реакции конденсации с гидразидной группой проведена реакция взаимодействия гидразидов (5, 11) с ацетоном, циклогексаноном, 1,2,5-триметилпиперидин-4-оном, кротоновым альдегидом и N-формилпиперазином. Кроме того, реакция конденсации позволяет получить новые соединения, совмещающие в одной молекуле фармакофорные группы: пиперидиновый (морфолиновый) и алкильные, алкенильные фрагменты, 2,5-диметилпиперидиновый, пиперазиновый циклы:



X = CH₂ (5, 37, 39, 41, 42); O (11, 36, 38, 40)



Гидразид α-метил-β-(N-морфолил)пропановой кислоты (11) взаимодействует с ацетоном при (-5–0)°С, в то время как реакция конденсации с циклогексаноном и 1,2,5-триметилпиперидин-4-оном проходит только при нагревании реагентов до 85°С, что связано со стерическими препятствиями, создаваемыми объемными радикалами.

Строение полученных соединений установлено с использованием данных физико-химических методов анализа.

В ИК-спектрах гидразонов (36-42) имеются характерные полосы поглощения амидной группы в интервале 3100-3300 и 1665-1670 см⁻¹, связи C=N в области 1630-1645 см⁻¹.

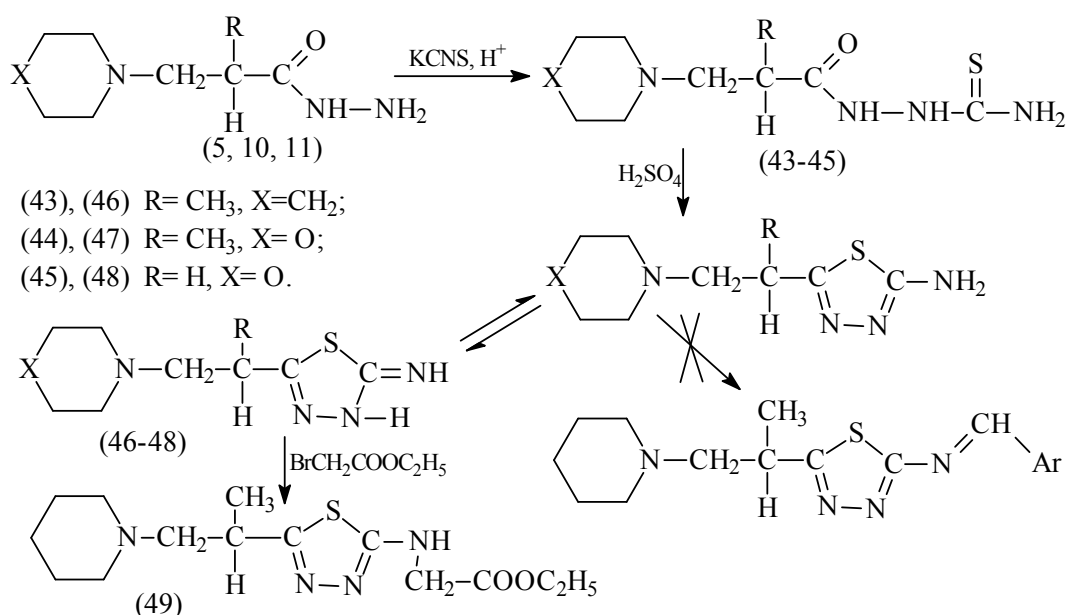
Строение гидразида N¹-(бут-2-енилиден)-α-метил-β-(N-пиперидил)пропановой кислоты (41) было доказано методом масс-спектрометрии. Пик с m/z 237 (1%) соответствует молекулярному иону гидразида N¹-(бут-2-енилиден)-α-метил-β-(N-пиперидил)пропановой кислоты (41). В масс-спектре наблюдаются пики фрагментных ионов с m/z (%): 222(7), 168(1.5), 154 (1.5), 125 (8.5), 110(4.5), 98(100), 84(6), 69(5), 55(6), 41(6.5).

Синтез тиосемикарбазидов β-аминопропановой кислоты и их циклических производных

Известно, что присутствие серы в молекулах органических соединений предопределяют их высокую физиологическую активность и относительно низкую токсичность. С целью получения новых потенциально биологически активных серосодержащих производных был осуществлен синтез тиосемикарбазидов β-аминопропановой кислоты (43-45) при взаимодействии гидразидов (5, 10, 11) с роданидом калия.

В ИК-спектре тиосемикарбазидов β-аминопропановой кислоты (43-45) присутствуют полосы поглощения валентных колебаний NH₂-группы в области 3305-3350 см⁻¹ и 3169-3252 см⁻¹, характерные для NH группы. В области 1700 см⁻¹ и 1270 см⁻¹ наблюдаются полосы поглощения соответственно карбонильных и тионных групп.

Тиосемикарбазид α-метил-β-(N-пиперидил)пропановой кислоты (43) охарактеризован на основании данных масс-спектрометрии. В масс-спектре соединения (43) наблюдается пик молекулярного иона с m/z = 244 (1%). В масс-спектре имеется следующий набор осколочных ионов с m/z (%): 217 (1.0), 194 (2.0), 185 (5.5), 169 (5.5), 141 (1.0), 126 (3.5), 99 (7.0), 98 (100), 96 (2.0), 95 (3.5), 84 (8.0), 70 (7.0), 68 (4.3), 55 (12), 53 (3.5).



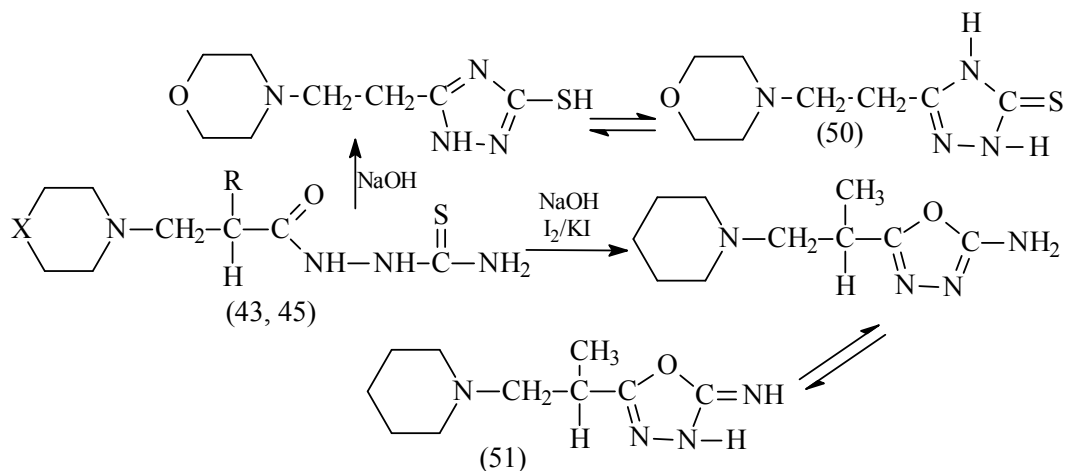
Изучение гетероциклизации тиосемикарбазидов (43, 45) показало, что структура образующихся веществ зависит от условий проведения процесса. В зависимости от условий опыта происходит образование пятичленных гетероциклов – 2-амино-1,3,4-тиадиазола (46), 2-амино-1,3,4-оксадиазола (51) или 1,2,4-триазол-5-тиона (50). 2-Амино-5-[α-метил-β-(N-пиперидил)-этилен]-1,3,4-тиадиазол (46) образуется в результате циклизации тиосемикарбазид α-метил-β-(N-пиперидил)пропановой кислоты (43) в присутствии серной кислоты при нагревании до 150⁰С.

В результате алкилирования соединения (46) этиловым эфиром бромуксусной кислоты образуется соответствующее производное (49), охарактеризованное на основании ИК-спектрометрии.

При проведении циклизации соединения (45) в щелочной среде образуется производное 1,2,4-триазол-5-тиона (50), в то время как циклизация в аналогичных условиях в присутствии йода приводит к получению 2-амино-5-[α-метил-β-(N-пиперидил)-этилен]-1,3,4-оксадиазола (51).

В ИК-спектре 3-[β-(N-морфолил)этилен]-1,2,4-триазола (50) полосы поглощения при 3398, 3379, 3153 и 3145 см⁻¹ обусловлены валентными

колебаниями вторичной аминогруппы, а полосы поглощения в области 1593, 1519, 1490, 1408, 1250, 1033 и 850 см⁻¹ характерны для колебаний связей в триазольном кольце.



Полоса поглощения с волновым числом 1637 см⁻¹ соответствует колебаниям C=N группы, а полоса поглощения при 1122 см⁻¹ относится к валентным колебаниям группы C-O-C морфолинового цикла.

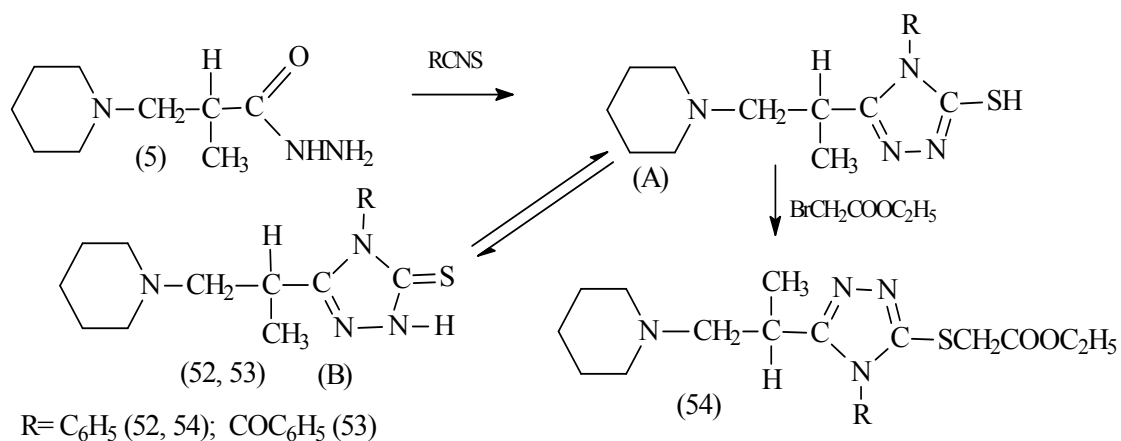
Строение соединений (43, 44, 46) установлено, исходя из анализа спектров ПМР (таблица 4).

Таблица 4 - Химические сдвиги ЯМР – ¹H соединений (43, 44, 46, 51, 52, 53) (δ, м.д.), растворитель DMSO-d₆

Соединение (43)		Соединение (44)		Соединение (46)	
Протоны	δ, м.д.	Протоны	δ, м.д.	Протоны	δ, м.д.
1H, NHN	-	2H, NH ₂	6.93	2H, NCH ₂	3.0
2H, NCH ₂	3.11-3.13	2H, NCH ₂	2.5	4H, 2-CH ₂	2.3-2.5
4H, 2-CH ₂	2.09-3.07	4H, 2-CH ₂	2.39-2.47	6H, 3-CH ₂	1.4-1.6
6H, 3-CH ₂	1.6-1.9	4H, 2-OCH ₂	3.55-3.61	1H, CH(CH ₃)	3.14-3.23
1H, CH(CH ₃)	2.96-3.04	1H, CH(CH ₃)	3.21	3H, CH(CH ₃)	1.28, 1.3
3H, CH(CH ₃)	1.23	3H, CH(CH ₃)	1.25	1H, NH ₂	6.23
-	-	-	-	1H, C=NH	7.31
Соединение (51)		Соединение (52)		Соединение (53)	
Протоны	δ, м.д.	Протоны	δ, м.д.	Протоны	δ, м.д.
1H, NH ₂	7.05	2H, NCH ₂	2.36-2.41	2H, NCH ₂	2.64-2.73
2H, NCH ₂	2.5	4H, 2-CH ₂	2.13-2.20	4H, 2-CH ₂	2.4-2.51
4H, 2-CH ₂	1.55-1.9	6H, 3-CH ₂	1.31-1.4	6H, 3-CH ₂	1.54-1.78
6H, 3-CH ₂	1.35-1.45	1H, CH(CH ₃)	2.66-2.72	1H, CH(CH ₃)	2.85
1H, CH(CH ₃)	2.92-2.96	3H, CH(CH ₃)	1.11, 1.13	3H, CH(CH ₃)	1.25
3H, CH(CH ₃)	1.25, 1.27	2H, 2.6-Ar-H	7.54-7.57	2H, 2.6-Ar-H	7.87-7.9
1H, C=NH	8.82	2H, 3.5-Ar-H	7.37-7.36	2H, 3.5-Ar-H	7.62-7.67
		H, 2.6-Ar-H	7.33	H, 2.6-Ar-H	7.52-7.56

Соединение (50) в кристаллическом состоянии находится как в тиольной, так и в тионной таутомерной форме, о чем свидетельствуют данные ИК-спектроскопии. Полосы поглощения в области 2718, 2658 и 2609 см^{-1} соответствуют тиольной группе (S-H). Полосы поглощения в области 1680-1640 см^{-1} указывают на наличие связи C=N.

С целью расширения ассортимента потенциально биологически активных соединений, содержащих различные фармакофорные группы, проведена реакция гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)-пропановой кислоты (5) с фенил-изотиоцианатом и бензоилизотиоцианатом:



Строение соединений (51, 52, 53) установлено на основании анализа данных спектров ПМР (таблица 4).

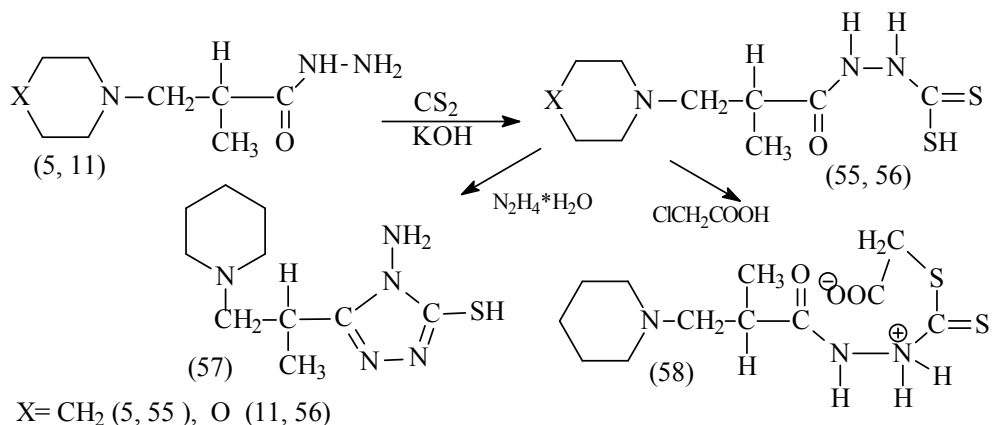
В ИК-спектре соединения (52) наблюдаются характеристические полосы поглощения валентных колебаний тиольной группы в области 2700-2500 см^{-1} , плоскостных деформационных колебаний C-S-H в области 965-885 см^{-1} . В спектре присутствуют также две полосы поглощения при 1285 и 1319 см^{-1} , характерные для деформационных колебаний тионной группы 1,2,4-триазол-5-тиона. Отсутствие полосы поглощения карбонильной группы в области 1675 см^{-1} и полос поглощения вторичной аминогруппы NH в области 3220, 3160, 3120 см^{-1} , свидетельствует о циклизации промежуточно образующегося фенилтиосемикарбазида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты в 3-[α -метил- β -(N-пиперидил)этилен]-4-фенил-1,2,4-триазол-5-тион (52). Полосы поглощения в области 3040, 1592-1450, 697 см^{-1} относятся к валентным колебаниям ароматического фрагмента.

3-[α -Метил- β -(N-пиперидил)-этилен]-4-бензоил-1,2,4-триазол-5-тион (53) охарактеризован на основании данных ИК- и ПМР-спектроскопии (таблица 4).

При алкилировании 3-[α -метил- β -(N-пиперидил)этилен]-4-фенил-1,2,4-триазол-5-тиона (52) этиловым эфиром бромуксусной кислоты в присутствии карбоната калия синтезирован этиловый эфир 3-[α -метил- β -(N-пиперидил)-этилен]-4-фенил-1,2,4-триазол-5-тиоуксусной кислоты (54).

В ИК-спектре соединения (54) отсутствует полоса поглощения тиольной группы в области 2500 см^{-1} и наблюдается характерная полоса поглощения валентных колебаний карбонильной группы в области 1732 см^{-1} и полоса поглощения эфирной C-O-C группы с волновым числом 1120 см^{-1} .

С целью синтеза потенциально биологически активных серосодержащих соединений исследовано взаимодействие гидразидов (5, 11) с сероуглеродом в щелочной среде.



Установлено, что в результате реакции взаимодействия 2-[α -метил- β -(N-пиперидил)-пропаноил]-гидразинкарбодитиоата калия (55) с гидразингидратом при комнатной температуре происходит его гетероциклизация с образованием 4-амино-3-[α -метил- β -(N-пиперидил)-этилен]-1,2,4-триазол-5-тиона (57).

В ИК-спектре 2-[α -метил- β -(N-пиперидил- и N-морфолил)-пропаноил]-гидразинкарбодитиоата калия (55, 56) присутствуют полосы поглощения валентных колебаний NH групп в области 3238 см⁻¹ и 3128 см⁻¹, C=O группы в области 1696 см⁻¹ и полоса поглощения S-H группы в области 2649-2513 см⁻¹.

При алкилировании соединения (55) хлоруксусной кислотой образуется соответствующее производное типа цвиттер иона (58), строение которого идентифицировано на основании ИК спектрометрии.

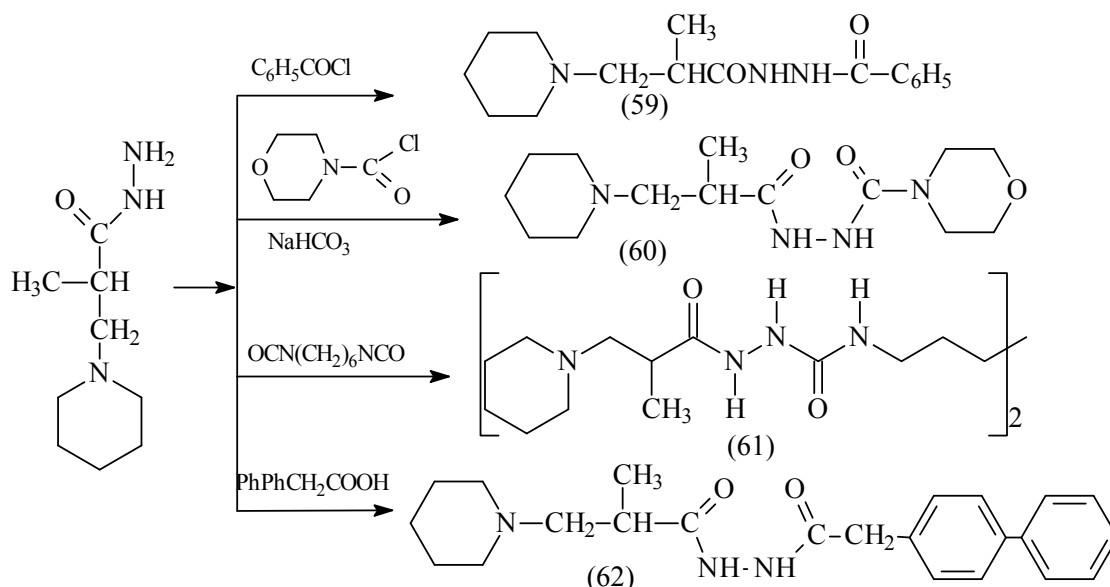
Некоторые превращения гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)-пропановой кислоты (5)

Наличие подвижного атома водорода в молекуле гидразида (5) позволило провести его ацилирование хлористым бензоилом и N-(хлорформил)-морфолином по NH₂-группе в среде хлороформа в присутствии поташа в течение 6 часов.

В ИК-спектре соединения (59) присутствуют полосы поглощения валентных колебаний амидного характера при 3251 и 3210 см⁻¹ и полосы поглощения карбонильных групп в области 1706-1675 см⁻¹. Группа характеристических полос в области 3045 и 3007 см⁻¹, а также 1599-1454 см⁻¹ относятся к валентным колебаниям ароматического кольца.

Строение производных гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)-пропановой кислоты (59, 60, 62) доказано на основании данных ПМР-спектроскопии (таблица 5).

При взаимодействии гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (5) с гексаметилендиизоцианатом в среде этанола при нагревании в течение 5 часов образуется соответствующий 1,6-бис-{[α -метил- β -(N-пиперидил)-пропаноил]семикарбазид}-гексан (61).



Синтез (п-фенил)фенилацилгидраза α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (62) осуществлен в среде хлороформа с использованием дициклогексилкарбодиимида в качестве активатора карбоксильной группы *n*-фенилфенилуксусной кислоты при комнатной температуре.

Строение соединений (59, 60, 62) охарактеризовано на основании данных ПМР-спектров (таблица 5).

Таблица 5 - Химические сдвиги ЯМР – ^1H соединений (59, 60, 62) (δ , м.д. внутренний стандарт ГМДС), растворитель CDCl_3

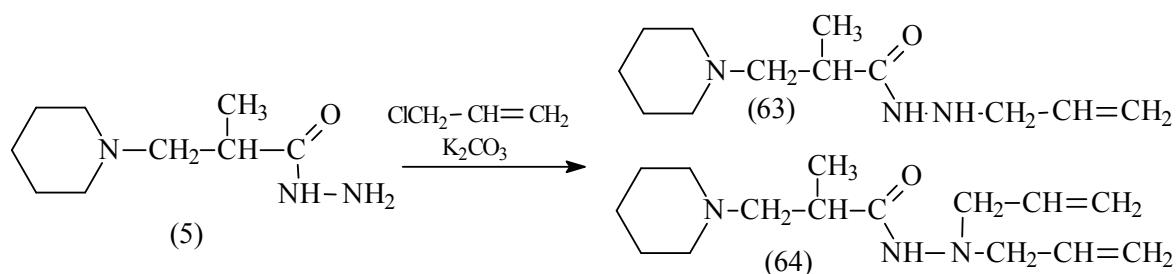
Соединение (59)		Соединение (60)		Соединение (62)	
Протоны	δ , м.д.	Протоны	δ , м.д.	Протоны	δ , м.д.
1H, NH	-	2H, 2- NH	8.18	2H, NCH ₂	2.65-2.8
2H, NCH ₂	3.03	2H, NCH ₂	1.95-2.01	4H, 2-CH ₂	2.42-2.5
4H, 2-CH ₂	2.50-2.51	4H, 2-CH ₂	2.65-2.73	6H, 3-CH ₂	1.55-1.8
6H, 3-CH ₂	1.39-1.79	6H, 3-CH ₂	1.61-1.78	1H, CH(CH ₃)	3.86
1H, CH(CH ₃)	3.07-3.11	1H, CH(CH ₃)	3.32-3.38	3H, CH(CH ₃)	1.14, 1.16
3H, CH(CH ₃)	1.18, 1.20	3H, CH(CH ₃)	1.21, 1.23	4H, 3,5, 2 ¹ , 6 ¹ - Ar-H	7.58-7.6
2H, 2,6-Ar-H	7.87-7.89	4H, 2-N-CH ₂	3.5-4.07	3H, 3 ¹ , 4 ¹ , 5 ¹ - Ar-H	7.42-7.45
2H, 3,5-Ar-H	7.53-7.49	6H, 2-OCH ₂	3.0-2.82	H, 2,6-Ar-H	7.25-7.42
H, 2,6-Ar-H	7.58-7.62			1H, NH	4.42

Состав и строение соединения (61) охарактеризовано на основании данных ИК- и хромато-масс-спектрометрии. В ИК-спектре (61) присутствуют валентные и деформационные полосы поглощения NH групп в области 3172, 3430 и 1600, 1570 cm^{-1} соответственно; полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп наблюдаются в виде дублета при 1708-1710 cm^{-1} .

В масс-спектре (61) отсутствуют пик молекулярного иона с m/z 538, однако пики фрагментных ионов с m/z (%): 521(0.5), 503 (0.5), 453 (0.5), 395 (0.5), 359 (0.5), 341 (1), 296 (0.5), 281 (4), 253 (1), 239 (0.5), 207 (8), 194 (2), 169 (4), 168 (4.5), 133 (2.5), 115 (1), 111(1), 99 (6.5), 98(100), 96(6), 84(4), 70(5), 69 (7), 68(3), 58 (14), 57 (7), 56(6), 55 (12), 54(2.5), 53(2.5), 51(3), соответствуют структуре соединения (61).

С целью получения потенциально биологически активного полимера на основе N-аллилгидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (63), нами осуществлен синтез одного из компонентов реакции сополимеризации - продукта реакции алкенилирования гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (5) хлористым аллилом.

На основании данных хромато-масс-спектрометрии установлено, что алкенилирование соединения (5) не останавливается на стадии моноалкенилирования, а образующееся моноалкенилированное производное (63) далее взаимодействует с хлористым аллилом с образованием N^1, N^1 -диаллилгидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (64). Выход составляет 50% от теоретического с соотношением продуктов (63) и (64) 56.5% и 43.5% соответственно.



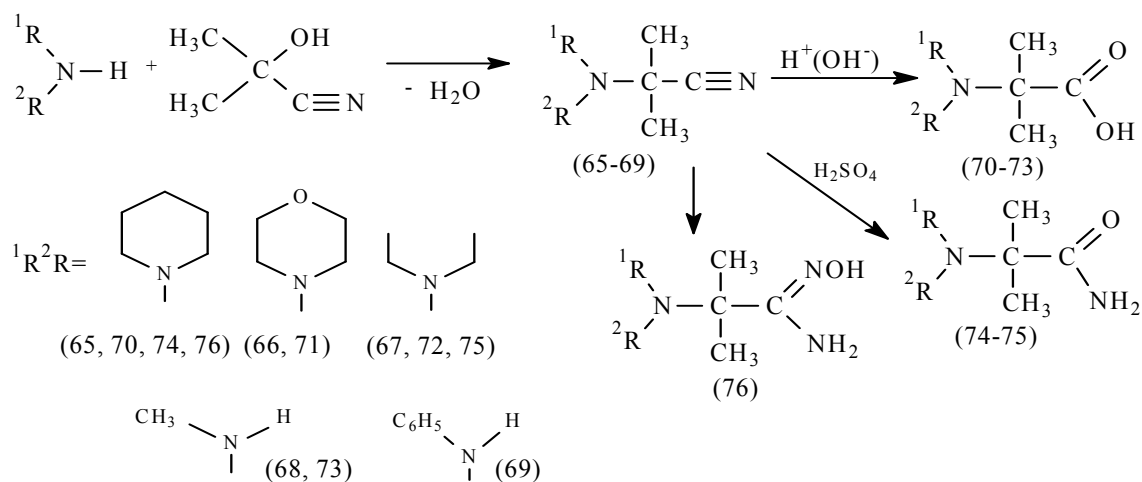
Получить сополимер N^1, N^1 -диаллилгидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (64) с акриловой кислотой методом радикальной сополимеризации не удалось, что, по-видимому, связано с недостаточной реакционной способностью кратной связи.

Получение нитрилов α -аминопропановой кислоты и их производных

Среди производных нитрила гликолевой кислоты значительный теоретический и практический интерес представляют α -аминонитрилы, являющиеся ключевыми полупродуктами в синтезе физиологически активных α -аминокислот и амидов α -аминокислот.

С целью получения новых потенциально биологически активных соединений нами осуществлен синтез α -аминонитрилов конденсацией ацетонциангидрина с аминами. В качестве исходных реагентов использовались амины гетероциклического ряда (пиперидин, морфолин), алифатического ряда (метиламин, диэтиламин), а также бензиламин.

Синтез α -аминонитрилов (65-69) проведен на основе реакции конденсации гетероциклических и алифатических аминов с ацетонциангидрином:



Синтезированные аминонитрилы (65-69) были подвергнуты гидролизу и получены соответствующие α -аминокислоты (70-73) и α -аминоамиды (74-75).

Строение полученных продуктов (65-75) доказано на основании данных ИК-спектроскопии и данных элементного анализа.

В ПМР-спектре амида α -метил- α -(N-пиперидил)пропановой кислоты (74) в ДМСО установлены характерные сигналы пиперидинового кольца. Сигнал 6-ти протонов метиленовой группы в положениях 3,4,5 пиперидинового кольца проявляются в виде мультиплета в области δ 1.52 м.д. Сигнал 4-ёх протонов метиленовой группы в положениях 2,6 пиперидинового кольца резонируют в виде мультиплета при δ 2.5 м.д. Сигнал 6-ти протонов двух метильных групп, расположенных геминально у C_2 , проявляются в виде синглета в области δ 1.3 м.д. Протоны амидной группы резонируют в виде синглетного сигнала при δ 7.0 м.д.

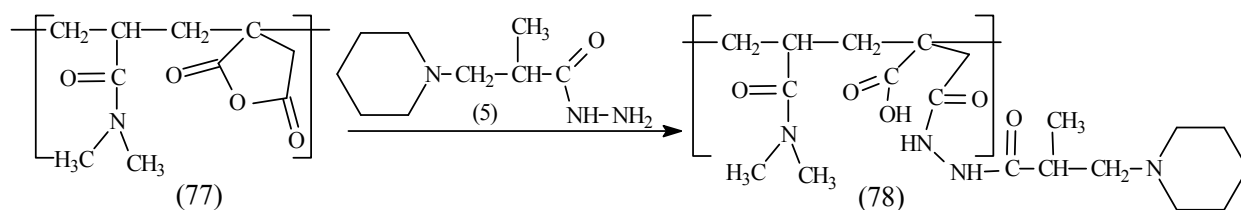
При взаимодействии нитрила α -метил- α -(N-пиперидил)пропановой кислоты с гидроксиламином в водноспиртовой среде образуется соответствующий амидоксим (76). В ИК-спектре соединения (76) наблюдается высокоинтенсивная полоса поглощения иминогруппы в области 1670 см^{-1} , а также характеристическая полоса поглощения двух геминально расположенных метильных групп при 1370 см^{-1} .

Согласно данным первичных биологических испытаний нитрила α -метил- α -(N-пиперидил)пропановой кислоты (65) и его производных (70), (74) и (76) установлено, что соединение (65) показало высокую анальгетическую активность, умеренную спазмолитическую и антимикробную активность.

Исследование физико-химических свойств конъюгата на основе гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты и сополимера диметил-акриламид-итаконовый ангидрид (ДМААм-ИтА)

Синтез и спектральное исследование конъюгата на основе гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты и сополимера диметил-акриламид-итаконовый ангидрид (ДМААм-ИтА)

С целью создания биологически активных веществ пролонгированного действия был получен конъюгат (78) на основе гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (5) и сополимера диметилакриламид-итаконимид (ДМААм-ИтА) (77). В качестве биологически активной компоненты был выбран гидразид α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (5), который, как показали результаты биологических испытаний, проявляет анальгетическую и спазмолитическую активность. В качестве полимерной матрицы был использован сополимер диметилакриламид-итаконимид (ДМААм-ИтА) (77) 80:20 % моль:



В ПМР-спектре конъюгата (78) в хлороформе наблюдаются характерные сигналы пиперидинового кольца. Сигналы шести протонов метиленовой группы в положениях 3, 4, 5 пиперидинового кольца расщепляются в мультиплет в диапазоне δ 1.55-1.85 м.д. Сигналы четырех протонов метиленовой группы в положениях 2 и 6 пиперидинового кольца проявляется в виде мультиплета в области δ 2.75-2.78 м.д. Сигнал 3-х протонов метильной группы (-CH-CH₃) проявляется при δ 1.26 м.д., а сигнал протона (-CH-CH₃) проявляется в виде мультиплета в области δ 2.25 м.д. В области δ 3.72 м.д. проявляется синглетный сигнал шести эквивалентных протонов группы (CON-(CH₃)₂). Сигналы метиленовых групп линейного сополимера представлены рядом перекрывающихся мультиплетов в диапазоне δ 3.18-2.94 м.д.

Таким образом, синтезирован потенциально биологически активный сополимер (78), содержащий с своей структуре фрагмент биологически активного гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (5).

Иммобилизация 4-гидрокси-3-метоксибензилиденгидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (23) в гидрогели и криогели флуоренилметоксикарбонил-фенилаланил-фенилаланина (FmocPhePhe)

Гидрогель FmocPhePhe является одной из самых перспективных матриц для иммобилизации биологически активных веществ, так как он обладает высокой биологической совместимостью и практически не вызывает аллергических реакций. Иммобилизацию соединения (23) проводили методом самоструктурирования желирующего соединения флуоренилметокси-карбонил-фенилаланил-фенилаланина (Fmoc-Phe-Phe) в присутствии 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (23).

Методом спектрофотометрии установлено, что максимальная концентрация потенциально биологически активного вещества (23) в растворе достигается после 5 часов десорбции из гидрогеля при pH 5.8 и 7 и составляет $1.09 \cdot 10^{-5} \text{M}$ и $1.21 \cdot 10^{-5} \text{M}$ соответственно, а в случае криогелей в тех же

временных пределах концентрация соединения (23) равна $3.11 \cdot 10^{-5} \text{M}$ и $3.47 \cdot 10^{-5} \text{M}$ соответственно для рН 5.8 и 7. Более высокая степень десорбции (23) из криогеля, по сравнению с десорбцией из гидрогеля, возможно связана со следующими факторами:

1. Криогель обладает по сравнению с гидрогелем большей площадью поверхности, с которой происходит десорбция вещества (23);

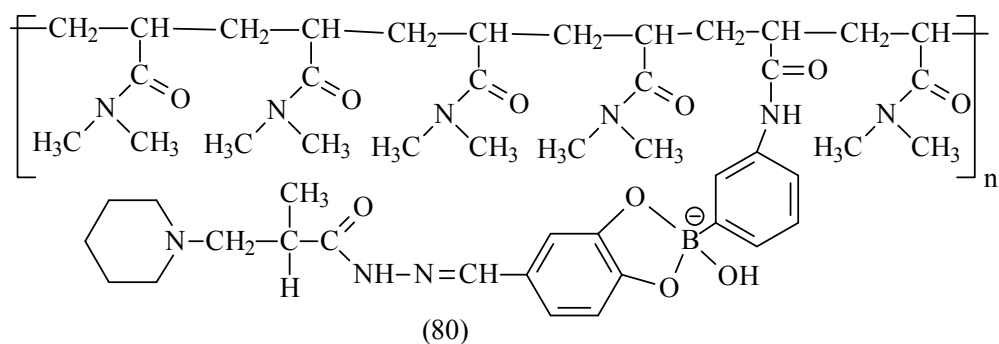
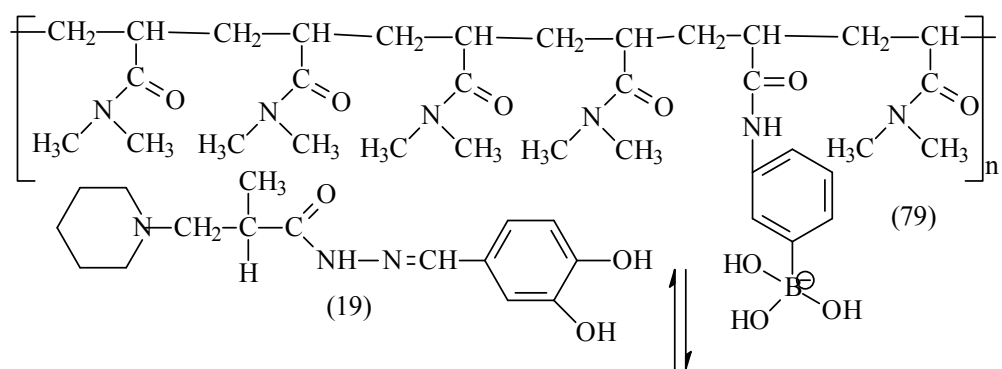
2. По сравнению с гидрогелем, меньшая часть 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (23) включена в объем криогеля, так как, согласно данным конфокальной микроскопии, криогель имеет тонкие стенки и размеры пор в пределах 100-200 мкм с толщиной стенок 10-30 мкм.

3. Установлено, что с увеличением рН раствора от 5.8 до 7 увеличивается скорость растворения гелей Fmoc-Phe-Phe, в результате чего соединение (23), заключенное в объеме, быстрее десорбируется с матрицы.

Методом самосборки гелей Fmoc-Phe-Phe создана макропористая, биодеструктурируемая и нетоксичная матрица для иммобилизации потенциально биологически активных веществ, в частности для 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты.

Изучение комплексообразования 3,4-дигидроксибензилиденгидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты с сополимером ДМААм-N-ААмФБК

С целью создания комплекса с дозированным выделением потенциально биологически активного вещества нами осуществлено исследование комплексообразования между 3,4-дигидроксибензилиденгидразидом α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (19) и сополимером диметилакриламида с N-акриламидом м-фенилбороновой кислоты (ДМААм-N-ААмФБК) (79).



При анализе кинетических кривых образования комплекса соединения (19) с сополимером ДМАА-N-АА-м-ФБК 9:1 (79) в зависимости от рН среды (рисунок 1) видно, что с увеличением рН способность соединений (19) и (79) к комплексообразованию уменьшается, что, по-видимому, связано с диссоциацией гидроксильных групп фенольного типа в 3,4-дигидроксibenзилиден-гидразиде α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (19).

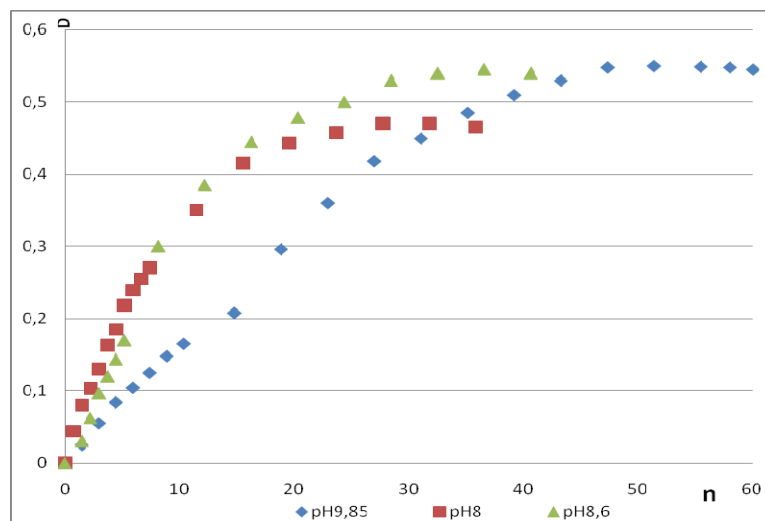


Рисунок 1 – Кинетические кривые образования комплекса соединения (19) с сополимером ДМАА-N-АА-м-ФБК 9:1 (79) в зависимости от рН среды при н.у., где $n = v(\text{ДМАА-N-АА-м-ФБК})/v(19)$

Так, выделение соединения из полимерной матрицы (79) можно осуществить двумя способами: изменить рН до нейтральной или слабокислой среды, или добавить в раствор глюкозы, в результате чего произойдет перекомплексование боронатных групп, так как глюкоза обладает большим значением константы связывания с боронатными группами по сравнению с соединениями фенольного характера.

Изучение комплексообразования α -метил- β -(N-пиперидил)пропан-гидроксамовой кислоты (81) с ДМААм-N-ААмФБК

Согласно литературным данным реакционная способность боронатных групп при взаимодействии с углеводами возрастает с увеличением рН.

Комплексообразование между сополимером ДМААм-N-ААмФБК (79) и углеводами является хорошо изученным процессом, однако взаимодействие боронатсодержащих сополимеров с незамещенными гидроксамовыми кислотами изучено недостаточно. В литературе имеются сведения только о комплексообразовании гидроксамовых кислот с борной кислотой.

В результате УФ-спектрофотометрического исследования взаимодействия соединения (81) с сополимером ДМАА-НААМФБК в диапазоне рН от 7.38 до 10.14 при 30°C (рисунок 2) установлено, что образование комплекса сильно замедляется при проведении эксперимента при рН 10.14. Время установления равновесия составляет 60-70 мин, что, по-видимому, связано с переходом

кетотомы (А) α-метил-β-(N-пиперидил)-пропангидроксамовой кислоты (81) в енольную таутомерную форму (В), способную к комплексообразованию.

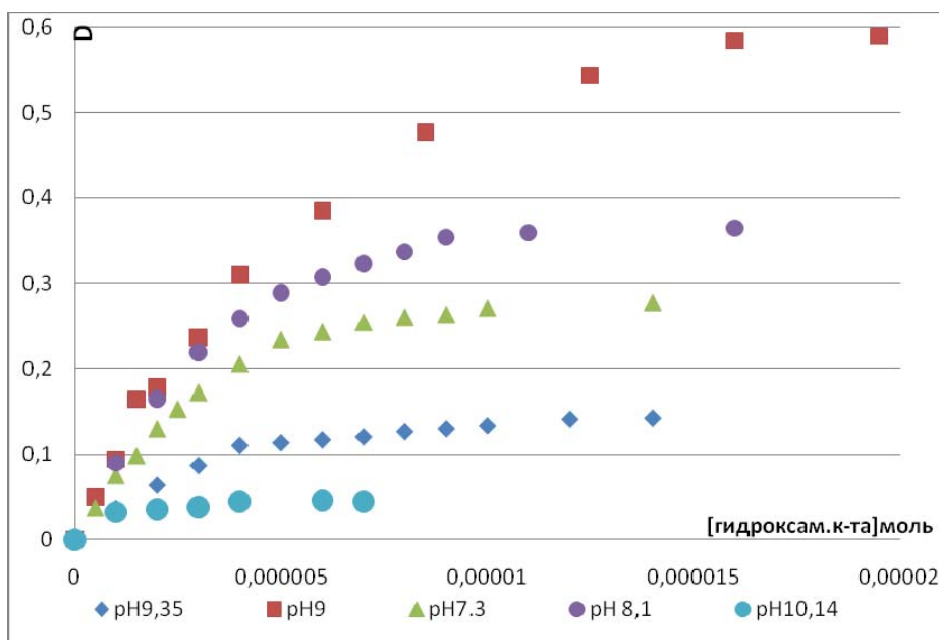
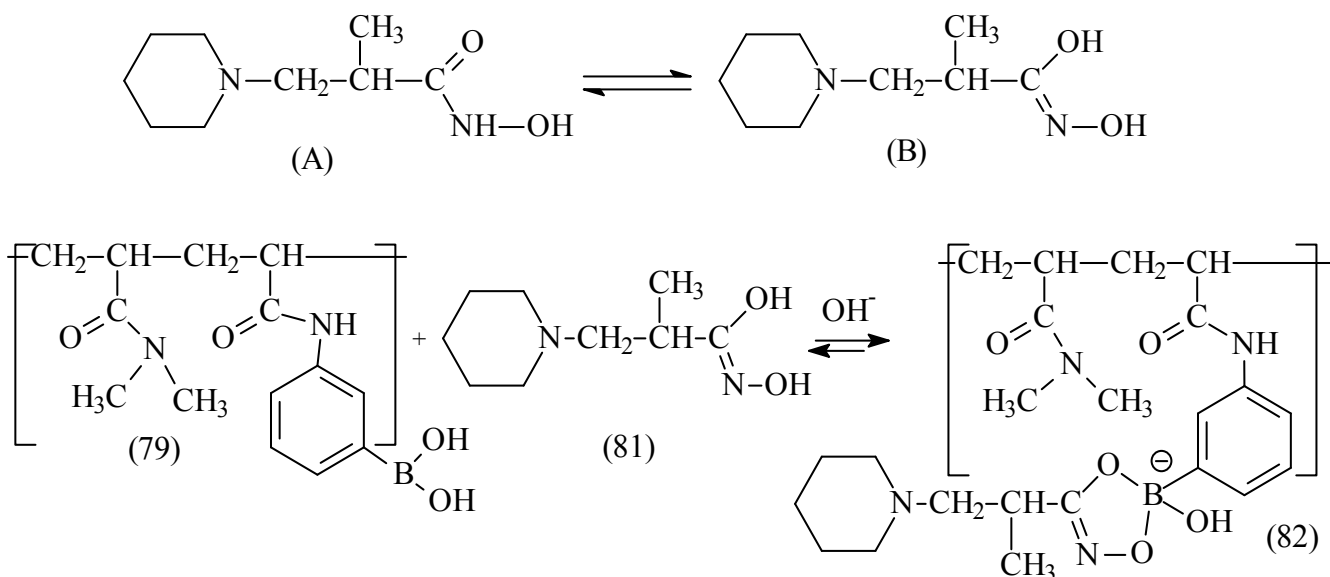


Рисунок 2 - Спектрофотометрическое титрование растворов ДМАА-НААмФБК 9:1 растворами α-метил-β-(N-пиперидил)пропангидроксамовой кислоты (81) в 0.1М карбонатном буфере при различных значениях рН.

Установлено, что с уменьшением рН среды наблюдается увеличение степени образования боронатного комплекса, что, возможно, связано с увеличением содержания енольной таутомерной формы соединения (81) в растворе. Боронатный комплекс является нестабильным и разрушается при добавлении к нему раствора глюкозы, в результате реакции перекомплексования. В результате исследования установлено, что степень разрушения боронатного комплекса (82) под действием глюкозы возрастает с увеличением рН среды.

Таким образом, полученные результаты создают научную основу для создания препаратов пролонгированного действия с дозированным выделением лекарственного вещества на основе стимулочувствительного сополимера ДМАО-N-АО-м-ФБК.

Биологическая активность синтезированных соединений

Рострегулирующая активность соединений

В научно-исследовательском институте плодоводства и виноградарства АО «КазАгроИнновация» в 2009 году (д.т.н. Султанова З.К.) в лабораторных условиях изучалось влияние химических соединений – гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (5) и N¹-(пиперазилиден)гидразида- α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (42) на рост, развитие и корнеобразование ростков фасоли.

Для выявления оптимальных концентраций потенциальных регуляторов роста, повышающих регенерацию корневой системы, рост, выход и качество посадочного материала плодовых культур, были заложены лабораторно-вегетационные опыты по методике Р.Х. Турецкой. Для этого проращивали семена фасоли до достижения длины проростков 10 см, срезали проростки и замачивали их в растворах испытуемых веществ разной концентрации. Отростки фасоли выдерживались в растворах препаратов в течение 4 часов, затем их переносили в стаканы с водой. Через 10 дней проводили замеры корней, образовавшихся на отростках фасоли. Контролем служила фасоль, отростки которой замачивались в чистой воде в течение 4-х часов.

Биометрические учеты проводились путем определения а) количество точек роста и развившихся корешков и корней; б) определением длины корневой зоны на 10-й день после высадки в воду отростков фасоли.

Результаты исследований показали, что при концентрации стимулятора роста (42) 10 и 50 мг/мл количество точек роста увеличивается на 7 и 35 % соответственно, в то время как при максимальной концентрации в 100 мг/мл стимулирующий эффект исчезает. При сравнении количества развившихся корней, обработанных соединением (42), с контролем, установлено, что соединение (42) стимулирует рост на 57.6 и 28.5 % при концентрации 10 и 50 мг/мл соответственно.

Отмечено, что общая длина корней увеличивается с средним на 65-70% для концентраций 10 и 50 мг/мл, а при увеличении концентрации до 100 мг/кг соединения (42) наблюдается увеличение длины корней на 37%.

При использовании в эксперименте концентрации 10 и 50 мг/мл соединения (5) происходит увеличение зачатков корешков на 20 и 40% относительно контроля. Однако в целом соединение не проявляет ростостимулирующей активности, так как общая длина корней и количество точек роста сокращается относительно контроля в среднем на 30-35%.

Таким образом, выраженным ростостимулирующим эффектом обладает только соединение (42) при концентрациях 10 и 50 мг/мл.

Фармакологические исследования

Антибактериальная, спазмолитическая активность и острая токсичность новых синтезированных гидразидов α -метил- β -(N-пиперидил- и морфолил)-пропановой кислоты, нитрилов α -метил- α -(N-пиперидил- и морфолил)пропановой кислоты и их производных изучалась в лаборатории ТОО НПО «Медбиофарм» (д.м.н. С.Н.Шин, к.б.н З.А.Исханова).

С целью установления зависимости структура - активность в ряду производных α -(и β -)аминопропановой кислоты нами проведен сравнительный анализ биологической активности гидразидов (5, 10, 11) и нитрилов α -метил- α -(N-пиперидил)пропановой кислоты (65) и его производных (70) и (74). Ниже представлены шифры условных препаратов:

- БД-1 гидрохлорид нитрила α -метил- α -(N-пиперидил)пропановой кислоты (65);
- БД-2 амидоксим α -метил- α -(N-пиперидил)пропановой кислоты (76);
- БД-3 - гидразид α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (5);
- БД-4 - гидразид α -метил- β -(N-морфолил)пропановой кислоты (11);
- БД-5 - гидразид β -(N-морфолил)пропановой кислоты (10);
- БД-7 - гидрохлорид [α -метил- β -(N-пиперидил)этилен]-4-фенил-1,2,4-триазол-5-тиона (52);
- БД-8 сукцинат амида α -метил- α -(N-пиперидил)пропановой кислоты (74);
- БД-22 α -метил- α -(N-пиперидил)пропановая кислота (70);

Спазмолитическая и анальгетическая активность

Установлено, что соединения БД-1, БД-2 и БД-3 проявляют спазмолитическую активность, сопоставимую с показателями эталонного препарата но-шпы. Соединение БД-4 проявляет спазмолитическую активность при ацетилхолиновом спазме, однако в целом уступает но-шпе. Из полученных данных видно, что при замене пиперидинового цикла на морфолиновый происходит снижение спазмолитической активности и возрастание токсичности.

Анальгетическая активность БД-1 и БД-3 исследована на крысах на модели «Tail-flick» в дозе 1 мг/кг при внутрибрюшинном введении в сравнении с препаратом трамалом по показателям «скорость наступления эффекта», «продолжительность анальгезии», «продолжительность полной анальгезии».

БД-1 обладает отчетливо выраженной анальгетической активностью, при этом БД-1 по продолжительности эффекта в 2.2 раза превышает трамал. Кроме того, в эксперименте с трамалом не наблюдается развития полной анальгезии, в то время как продолжительность полной анальгезии соединения БД-1 составляет 45 минут. Согласно исследованию анальгетической активности препарат БД-3 обладает выраженным обезболивающим действием, сопоставимым с препаратом сравнения трамалом.

Среди новых аминопроизводных выявлены перспективные для углубленного изучения в качестве спазмолитических и анальгетических лекарственных средств соединения БД-1, БД-2, БД-3 и БД-4.

Антибактериальная и фунгицидная активность

Изучение антибактериальной активности препаратов БД-1 - БД-5, БД-7, БД-8 и БД-22 на штаммах *Escherichia coli*, *Salmonella cholerae-suis*, *Salmonella Typhimurium*, *Staphylococcus aureus* показало, что наибольшая активность характерна для препаратов БД-1 и БД-3, в структуре которых имеется пиперидиновый цикл, а также гидразидная или нитрильная группы.

Соединения БД-1 и БД-3 обладают умеренной антибактериальной активностью по сравнению с препаратом сравнения стрептомицином, а соединения БД-2, БД-4, БД-8 БД-7, БД-5 и БД-22 не проявили ингибирующей активности в отношении перечисленных штаммов бактерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований сформулированы следующие выводы:

1 Теоретически и экспериментально обоснован выбор объектов исследования гидразидов и нитрилов β -аминопропановых кислот в качестве биологически активных соединений и удобных синтонов для функционализации.

2 Синтезирована и охарактеризована серия новых гидразонов – продуктов конденсации гидразидов α -метил- β -(N-пиперидил- и морфолил)пропановой кислоты с ароматическими альдегидами и алифатическими кетонами – содержащих структурные фрагменты противомикробных и антибактериальных средств.

3 Исследована реакция гетероциклизации фенилтиосемикарбазида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты и изучена реакция алкилирования образующегося в результате циклизации [α -метил- β -(N-пиперидил)этилен]-4-фенил-1,2,4-триазол-5-тиона.

4 Впервые изучена реакция внутримолекулярной циклизации тиосемикарбазида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты. Установлено, что в зависимости от pH среды продуктами реакции являются 2-амино-5-[α -метил- β -(N-пиперидил)этилен]-1,3,4-тиа (и окса)диазолы соответственно. Показано, что продуктом внутримолекулярной циклизации тиосемикарбазида β -(N-морфолил)-пропановой кислоты в щелочной среде является 3-[β -(N-морфолил)-этилен]-1,2,4-триазол.

5 Исследована десорбция 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты из криогелей и гидрогелей FmocPhePhe полученных самосборкой.

6 Изучено взаимодействие гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты с полиакриловой кислотой методом вискозиметрии, а также процесс комплексообразования борнатсодержащего сополимера с 3,4-дигидроксибензилиденгидразидом α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты и α -метил- β -(N-пиперидил)пропангидроксамовой кислотой методом спектрофотометрии.

7 Среди синтезированных соединений выявлены соединения БД-1, БД-2, БД-3 и БД-4, рекомендованные для углубленного изучения в качестве анальгетических и спазмолитических средств.

Результаты биоскрининга подтвердили целесообразность поиска биологически активных соединений в ряду гидразидов и нитрилов аминокпропановых кислот и их производных. Среди синтезированных соединений выявлены новые малотоксичные антибактериальные, обезболивающие и спазмолитические средства. Найдены вещества с рострегулирующей активностью при корнеобразовании растений семейства бобовых. Среди новых аминокпроизводных выявлены соединения, рекомендованные для углубленного изучения в качестве спазмолитических и анальгетических лекарственных средств.

Оценка полноты решения поставленных задач.

Результаты исследований свидетельствуют о полноте решения поставленных задач: осуществлен синтез 95 новых соединений; определены оптимальные условия их синтеза. С применением современных физико-химических методов (УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопия хромато-масс-спектрометрия) установлено строение синтезированных соединений. Выявлены соединения, обладающие спазмолитической, анальгетической, фунгицидной активностью.

Разработка рекомендаций и исходных данных по конкретному использованию результатов. Полученные результаты могут быть использованы а) в направленном синтезе биологически активных веществ; б) в получении биологически активных соединений пролонгированного действия с применением полимерной матрицы на основе криогелей и гидрогелей. Проведенные первичные биологические испытания синтезированных соединений показали перспективность применения гидразидов β -[N-пиперидил- (и морфолил)]пропановых кислот, нитрила α -метил- α -(N-пиперидил)-пропановой кислоты и амидоксима α -метил- α -(N-пиперидил)пропановой кислоты в качестве спазмолитических и анальгетических средств с низкой токсичностью. Результаты биоскрининга вносят вклад в изучение зависимости биологической активности от строения производных α -(β -)аминокпропановых кислот.

Оценка технико-экономической эффективности внедрения.

Технико-экономическая эффективность внедрения заключается в том, что расширенные испытания и внедрение эффективных спазмолитических и анальгетических средств будут способствовать расширению ассортимента отечественных медицинских препаратов. Создание конкурентоспособных отечественных препаратов из промышленно доступного сырья стимулирует развитие казахстанской химической промышленности и, как результат, в перспективе будет достигнут социальный эффект.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1 **Берилло, Д.А., Калиджанова, Г.Т., Ахмедова, Ш.С.** Синтез и превращения аминонитрилов гетероциклического ряда. // Тезисы докл. 59-я Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов по прикладным вопросам химии. – Алматы, 2005. - С. 123.

2 **Берилло, Д.А., Ахмедова, Ш.С.** Синтез и превращение гидразида β -аминокислоты пиперидинового ряда. // Тезисы докл. 60-я Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов по прикладным вопросам химии. - Алматы, 2006. - С. 122.

3 **Берилло, Д.А., Ахмедова, Ш.С.** Синтез гидразида 2-метил-3-(N-пиперидил)-пропионовой кислоты и его производных // ВЕСТНИК КазНУ им аль-Фараби, серия хим.. - 2007. №1, - С. 95-99.

4 **Берилло, Д.А., Ахмедова, Ш.С.** Производные аминонитрилов кислот гетероциклического ряда. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Инновационное развитие и востребованность науки в современном Казахстане». –Алматы, 2007. - С. 48-52.

5 **Берилло, Д.А., Ахмедова, Ш.С.** Синтез и свойства производных гидразида 2-метил-3-(N-морфолил)пропановой кислоты // Труды VI Международного Беремжановского съезда по химии и химической технологии. - Караганда, 2008. -С. 534-538.

6 **Berillo, D.A.** Synthesis of hydrazides of β -aminopropionic acid // III International work-shop «Specialty polymers for environment protection bio-, nanotechnology and medicine». - Almaty, 2008. - P. 56.

7 **Ahmedova, Sh.S., Shin, S.N., Djusebaeva, M.A., Berillo, D.A.** Synthesis and biological activity of the derivatives of hydrazides of aminocarboxylic acids // III International work-shop «Specialty polymers for environment protection bio-, nanotechnology and medicine». - Almaty, 2008. - P. 26.

8 **Берилло, Д.А.** Синтез гидразонов 2-метил-3-N-пиперидил(морфолил)-пропановой кислоты и вычисление их констант диссоциации // Тезисы докл. III Международный конгресс студентов и молодых ученых «Мир науки», посвященный 75-летию КазНУ им. аль-Фараби Республиканские студенческие предметные олимпиады. - Алматы, 2009. - С. 147.

9 **Тауанов, Ж.Т., Калиев, А.Т., Берилло, Д.А., Ахмедова, Ш.С.** Аминонитрилден орынбасқан тетразол мен имидазолды алу технологиясы // III Международный конгресс студентов и молодых ученых «Мир науки», посвященный 75-летию КазНУ им. аль-Фараби Республиканские студенческие предметные олимпиады, -Алматы, 2009. - С.152.

10 **Красноперова, М.В., Абильдина, А.К., Токбаев, Р.Р., Исмагулов, Д.С., Иманбердиев, С.Ж., Берилло, Д.А.** Болаттың коррозиялық күйіне құрамында азот- және күкірт- бар кейбір органикалық қосылыстардың ингибирлеу әсері // Тезисы докл. III Международный конгресс студентов и молодых ученых «Мир науки», посвященный 75-летию КазНУ им. аль-Фараби Республиканские студенческие предметные олимпиады. - Алматы, 2009. - С. 77.

11 **Ковалева, Е.В., Берилло, Д.А., Ахмедова, Ш.С.** Синтез тиосемикарбазида 3-(N-морфолил)пропионовой кислоты и его производных // Тезисы докл. III Международный конгресс студентов и молодых ученых «Мир науки», посвященный 75-летию КазНУ им. аль-Фараби Республиканские студенческие предметные олимпиады. - Алматы, 2009. - С. 148.

12 **Завалишина, Т.А., Берилло, Д.А., Мун, Г.А., Ахмедова, Ш.С.** Разработка лекарственной формы гидразида 2-метил-3-(N-пиперидил)пропановой кислоты и синтез его производных // Тезисы докл. III Международный конгресс студентов и молодых ученых «Мир науки», посвященный 75-летию КазНУ им. аль-Фараби. - Алматы, 2009. - С. 149.

13 **Сактаганов, А.Е., Берилло, Д.А., Ахмедова, Ш.С.** Жана бисгетероциклді жүйелердің синтезі // III Международный конгресс студентов и молодых ученых «Мир науки», посвященный 75-летию КазНУ им. аль-Фараби Республиканские студенческие предметные олимпиады. - Алматы, 2009. - С. 151.

14 Инновационный патент Р.К. №21702. Гидразид 2-метил-3-(N-морфолил)пропановой кислоты обладающий спазмолитической активностью. / Берилло, Д.А., Ахмедова, Ш.С., Шин, С.Н., Берилло, О.А.; опубл. 15.09.2009, Бюл. №9.

15 Инновационный патент Р.К. №21703. Гидразид 2-метил-3-(N-пиперидил)пропановой кислоты обладающий анальгетической, спазмолитической и антимикробной активностью. / Берилло, Д.А., Ахмедова, Ш.С., Шин, С.Н., Берилло, О.А.; опубл. 15.09.2009, Бюл. №9.

16 Инновационный патент Р.К. №22043. Производные нитрила 2-метил-2-N-пиперидилпропановой кислоты, обладающие спазмолитической активностью. / Берилло, Д.А., Ахмедова, Ш.С., Шин, С.Н., Берилло, О.А.; опубл. 15.12.2009, Бюл. №12.

17 Инновационный патент Р.К. №22017. Нитрил 2-метил-2-N-пиперидилпропановой кислоты обладающий анальгетической, спазмолитической и антимикробной активностью. / Берилло, Д.А., Ахмедова, Ш.С., Шин, С.Н., Берилло, О.А.; опубл. 15.12.2009, Бюл. №12.

18 **Берилло, Д.А., Ахмедова, Ш.С., Сералин, А.А., Турмуханова, М.Ж.** Синтез тиосемикарбазида 2-метил-3-N-пиперидилпропановой кислоты и его производных. // Материалы XVII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Инновации. Интеллект. Культура». – Тюмень, 2009. - С. 11-13.

19 **Берилло, Д.А., Турмуханова, М.Ж., Галаев, И.Ю.** Изучение комплексообразования сополимера диметилакриламид – N-акриламид-м-фенилбороновой кислоты с 2-метил-3-(N-пиперидил)пропангидроксамовой кислотой // Materialy VI Mezinárodní vědecko-praktická conference «DNY VĚDY-2010» 27.03.2010-05.04.2010. –Praha, 2010. - С. 28-30.

20 **Berillo, D.A., Ahmedova, Sh.S., Turmukhanova, M.Zh.** Synthesis and biological activity of iminoethers of 2-methyl-2-aminoderivatives of propane acid // Materialy VI Mezinárodní vědecko-praktická conference «DNY VĚDY-2010» 27.03.2010-05.04.2010. –Praha, 2010. – P. 21-23.

Берилло Дмитрий Александрович

**Аминпропан қышқылы гидразиді мен олардың туындыларының синтезі,
құрылысы мен қасиеттері**

«органометалдық химия, катализ және өсімдіктер химиясы» мамандығы
бойынша (Ph.D.) философия докторы академиялық дәрежесін алу үшін
дайылданған диссертация авторефератына

ТҮЙІН

Зерттеу нысандары пропан қышқылының β -(N-пиперидил- и морфолил) гидразиді мен пропан қышқылының α -(N-пиперидил- и морфолил) нитрилі және олардың пайдалы қасиетке ие туындылары болып табылады.

Жұмыстың мақсаты жаңа тиімді биологиялық активті қосылыстарды алу және полимерлік матрицаға иммобилизацияланған әсері ұзартылған болашағы бар перспективті препараттарды жасау үшін пропан қышқылының β -(N-пиперидил- и морфолил) гидразиді мен пропан қышқылының α -(N-пиперидил- и морфолил) нитрил туындылары синтездеу, жаңа қосылыстардың құрылымын және олардың реакциялық қабілетін анықтау.

Зерттеу әдістері: ИҚ-, УК-, ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия мен вискозиметрия.

Жұмыс нәтижелері: Биологиялық активті заттар алу үшін аминпропан қышқылының нитрилдері мен гидразидтерінің және олардың туындыларының алынуы теория жүзінде дәлелденіп, тәжірибе жүзінде синтезделді. Гидразид β -(N-пиперидил- и морфолил) пропан қышқылы өнімі құрамында антибактериялық және микробқа қарсы құрылымдық фрагменттері бар ароматты альдегидтер, алифатты кетондар және α -метил- β -(N-пиперидил- и морфолил)-пропан қышқылының гидразидтері мен конденсациядануынан түзілген өнім – жаңа гидразондар сериясы синтезделіп, сипатталды. Жұмыста алғаш рет α -метил- β -(N-пиперидил) пропан қышқылы тиосемикарбазидінің молекула ішілік циклдену реакциясы зерттелді.

Алғаш рет пропан қышқылының ортаның рН-на байланысты реакция өнімі ретінде сәйкесінше 2-амино-5-[α -метил- β -(N-пиперидил)этилен]-1,3,4-тиа және (окса)диазолдар болатындығы анықталды. Сітілік ортада β -(N-морфолил)-пропан қышқылының тиосемикарбазид молекулаішілік циклдену өнімі 3-[β -(N-морфолил)-этилен]-1,2,4-триазол болатындығы көрсетілді. α -метил- β -(N-пиперидил)-пропан қышқылының фенилтиосемикарбазидінің гетероциклдену реакциясы нәтижесінде [α -метил- β -(N-пиперидил)этилен]-4-фенил-1,2,4-триазол-5-тион түзілетіні зерттеліп, оның алкилдену ерекшелігі қарастырылды.

Алынған α -метил- β -(N-пиперидил)пропан қышқылының 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразидінің FmocPhePhe криогелі мен гидрогельдерден десорбциясы зерттелді. Вискозиметрия әдісімен полиакрил қышқылымен α -метил- β -(N-пиперидил)пропан қышқылы гидразидінің әрекеттесуі зерттелді. Сонымен қатар, боронат құрамды сополимердің α -метил- β -(N-

пиперидил)пропан қышқылының 3,4-дигидрокси-бензилиденгидразидімен және α -метил- β -(N-пиперидил)пропангидроксам қышқылының УК-спектрофотометр әдісімен комплекс түзілу процесі зерттелді.

Зерттеу нәтижелері қойылған міндеттердің толық орындалғанын дәлелдейді: 95 жаңа қосылыс синтезделіп, тиімді жағдайлары анықталды; заманауи физика-химиялық әдістермен (УК-, ИҚ-, ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия) алынған қосылыстардың құрылысы анықталды. Биоскрининг нәтижелері аминпропан қышқылының гидразиді мен оның туындыларының қатарынан биологиялық белсенді қосылыстарды анықтау қажет екендігін растады. Синтезделген қосылыстардың ішінен азотоксинді антибактериялық, ауырсынуды және спазманы басатын заттар анықталды. Бұршақ тұқымдас өсімдіктердің тамырлану кезіндегі өсуіне белсенді әсер ететін заттар табылды.

Спазмолитикалық және анальгетикалық белсенлігі бар 4 жаңа қосылыс инновациялық патентпен қорғалды.

Енгізілу дәрежесі: зерттеу нәтижелері сипатқа ие, медицина, фармакология және биохимияда қолдануға мүмкіндігі бар.

Нәтижелердің нақты қолданылуы жөніндегі ұсыныстар. Жаңа амин туындылардың ішінде бірқатар қосылыстар ерекшеленді. Оларды анальгетикалық және спазмолитикалық қасиетке ие дәрілік препараттар ретінде қарастыру ұсынылады. Алынған нәтижелерді: а) биологиялық белсенді заттар синтезі бағытында; б) криогель мен гидрогельдер негізінде полимерлік матрицаны қолданып әсері ұзартылған биологиялық активті заттарды алуда қолдануға болады.

Қолдану аймағы. Спазмолитикалық және анальгетикалық белсенділік танытқан қосылыстар медицинада, ветеринарияда қолданыс таба алады. Өсімдіктердің өсу қабілетін жоғарылататын қосылыстар ауыл шаруашылығында қолданылады.

Жұмыстың экономикалық тиімділігі. Ауқымды зерттеулер және спазмолитикалық және анальгетикалық заттардың тиімді енгізілуі отандық медициналық препараттаруның кеңінен енгізілуіне септігін тигізеді. Табиғи шикізаттан бәсекеге қабілетті отандық препараттардың жасалуы қазақстандық химия өндірісінің дамуына айтарлықтай үлес қосады. Нәтижесінде әлеуметтік эффектіге де қол жетеді.

Зерттеу нысанының дамуы жайында болжамдық бағалау.

Тәжірибелік нәтижелер алынған биологиялық белсенді полимерлік конъюгаттардың болашақта әсері ұзатылған дәрілік препараттар ретінде зерттелуі мен қолданылуы перспективті екендігін дәлелдейді.

SUMMARY

of the dissertation author's abstract on competition of the academic degree the doctor of philosophy (Ph.D.) on a speciality «organometallic chemistry, catalysis and chemistry of plants»

Berillo Dmitriy Aleksandrovich

Synthesis, structure and properties of hydrazides of aminopropane acid and their derivatives

Objects of research are hydrazides of β -[N-piperidyl-(and N-morpholy-)]propane acids, nitriles of α -[N-piperidyl-(and N-morpholy-)]propane acids and their derivatives as the substances potentially possessing practically useful properties.

The purpose of work is synthesis of new derivatives of hydrazides β -aminopropane acids and nitriles of α -aminopropane acids for establishment of a structure of new compounds and studying of their reactivity to obtain biologically effective compounds and create perspective preparations of the prolonged action.

Results of work

The choice of hydrazides of β -aminopropane acids, nitrile and their derivatives in as syntones for their chemical modification and obtaining on their basis potentially biologically active substances is proved theoretically and practically. A number of new hydrazones were synthesized and characterized, which were obtained by condensation of hydrazides of α -methyl- β -(N-piperidyl- and N-morpholy-)-propane acids with aromatic aldehydes and aliphatic ketones, containing structural fragments of antifungal and antibacterial remedies.

For the first time, the reaction of intramolecular cyclization of thiosemicarbazide of α -methyl- β -(N-piperidyl)propane acids was investigated. It was established that products of reaction, depending on pH medium, presented 2-amino-5-[α -methyl- β -(N-piperidyl) ethylene]-1,3,4-thiodiazoles and oxadiazoles accordingly. It is shown that a product of intramolecular cyclization of thiosemicarbazide of β -(N-morpholy)-propane acid in the alkaline medium produced 3-[β -(N-morpholy)-ethylene]-1,2,4-triazole. A reaction of heterocyclization of phenylthiosemicarbazide of α -methyl- β -(N-piperidyl)propane acid was investigated and in a result of it [α -methyl- β -(N-piperidyl)ethylene]-4-phenyl-1,2,4-triazole-5-thion was formed and studied.

The desorption of 3-methoxy-4-hydroxybenzilidenhydrazide of α -methyl- β -(N-piperidyl)propane acid from cryogels and hydrogels FmocPhePhe, which was obtained by self-assemble and studied. The interaction of hydrazide of α -methyl- β -(N-piperidyl)propane acid with polyacrylic acid is studied using the method of viscosimetry. The process of complexation a boronatcontaining copolymer with 3,4-dihydroxybenzilidenhydrazide of α -methyl- β -(N-piperidyl)propane acid and α -methyl- β -(N-piperidyl)propane hydroxamic acid were investigated using the method of UV spectroscopy.

Results of researches are evidence of success decision of aim in view: synthesis of 95 new compounds was carried out; optimum conditions of their synthesis were determined. By the application of modern physical and chemical methods (UV, IR,

NMR spectroscopies) the structures of the synthesized compounds were determined. Results of bioscreening have verified expediency of search of biologically active compounds among hydrazides and nitriles of α - (and β -)aminopropane acids and their derivatives. Among the synthesised compounds new less toxic antibacterial, analgesic means and antispasmodics were found. Substances with activity stimulating growth of plants were found.

In the result of researches four innovative patents of Republic of Kazakhstan were received.

Application degree. Results of researches have fundamental character and are perspective for application in medicine, pharmacology and biochemistry.

Recommendations about application. Among new amine derivatives compounds are revealed hydrazide of α -methyl- β -(N-piperidyl)propane acid and amidoxime of α -methyl- α -(N-piperidyl)propane acid were revealed and recommended for profound studying as spasmolytic and analgesic medical products. The received results can be used in the directed synthesis of biologically active substances; in obtaining of biologically active compounds of the prolonged action with application of a polymeric matrix on a basis cryogels and hydrogels. The conducted primary biological screening of the synthesized compounds have shown their perspectivity at application hydrazides of piperidyl(morpholy)propane acids as spasmolytic and analgesic means. Results of bioscreening bring the certain contribution to investigate dependence of biological activity of substances from a structure of derivatives of β -aminopropane acids.

Application field: The received results can be used in medicine - as spasmolytic and analgesic medicines and in the chemical industry.

Economic efficiency of work: Technical and economic efficiency of application consist of that the expanded tests and application of effective spasmolytic and analgesic means will promote expansion of assortment of domestic medical medications. Creation of competitive domestic preparations from industrial available raw materials stimulates the development of the chemical industry in Kazakhstan and as the result, will last long term for the social effect.

Prognosis suggestion on development of research object: The received experimental data testify that developed biologically active polymeric conjugates are perspective for their further research and application as medicinal preparations of the prolonged action.

БЕРИЛЛО ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

Синтез, строение и свойства гидразидов β -аминопропановой кислоты и их производных

Автореферат

на соискание академической степени доктор философии (Ph.D.)

по специальности

«органометаллическая химия, катализ и химия растений»

Подписано в печать 14.05.10 г. Формат бумаги 60x84 1/16.

Бумага «Multilaser». Печать - RISO.

Гарнитура «Таймс». Объем 1,75 п.л. Тираж 70 экз.

Заказ № 250. Обложка – Colorit.

Отпечатано в типографии «Эрекет-Print»
050036, Алматы, 12мкр., д. 16, кВ.69

Тел. 221-84-55