

*Ары қарай түрлендірулерге бастанқы синтон бола алатын синтезделінген жаңа N-(4-аминофенил)-2-аминоацетамидтердегі амидті топтарды сақтай отырып ароматты кольцодағы нитротобын тотықсыздандыру әдісесі жасалынды және іске асырылды. Синтезделініп алынған жаңа туындылардың құрамы мен құрылысы ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопия, масс-спектрометрия деректерімен дәлелденді.*

## **CARRYING OUT OF REACTIONS OF REDUCTION OF THE SOME PEOPLE 4-NITROANILIDS N-MORPHOLINIL-AND N-CYTISINILACETIC ACIDS**

**I.V.Kulakov, A.E.Arinova, Ж.С.Ахметкаримова, S.D.Fazylov, T.S.Zhivotova**

Institute of organic synthesis and coal chemistry Republics of Kazakhstan  
Karaganda, faziosu@rambler.ru

*Methods of hydrogenation nitrogroup in a benzene ring with preservation of the general amide groupings in synthesized new N-(4-aminophenyl)-2-aminoacetamides which can serve initial sintonen for the further modification are developed and carried out. Composition and a structure synthesized derivatives are confirmed by data ИК-, NMR <sup>1</sup>H-spectroscopy, mass-spectrometries.*

**УДК 547.917**

## **СИНТЕЗ N-АМИНОГЛИКОЗИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ НЕКОТОРЫХ МОНОСАХАРИДОВ И АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ И АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ**

**И.В. Кулаков<sup>1</sup>, О.А. Нуркенов<sup>1</sup>, А.Е. Аринова<sup>1</sup>, А.И.Ильин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> «Институт органического синтеза и углехимии РК», г. Караганда, kulakov\_iv@mail.ru

<sup>2</sup> РГП «Научный центр противомикробных препаратов», г. Алматы

*На основе некоторых алициклических, ароматических и гетероциклических аминов и промышленно доступных природных моносахаридов синтезированы новые полифункциональные N-аминогликозиды. Установлены некоторые особенности протекания реакций гликозилирования, зависящих от как от основности исходных аминов, так и стерических факторов. На многочисленных примерах, методом ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа, установлено преимущественное образование β-аномерных форм N-аминогликозидов.*

Развитие промышленности и экономики Республики в последние годы требует от многих ученых Казахстана огромных усилий по интенсификации новых инновационных проектов прикладного значения и внедрению их в промышленное производство. В настоящее время в Казахстане рынок фармацевтической продукции представлен, в основном на 90% импортными лекарственными препаратами, что приводит к их значительному удорожанию и к прямой зависимости от поставок из стран-экспортеров. Именно поэтому, на заседании 12-съезда партии "Нұр Отан" Президент Республики Казахстан Нурсултан Абишевич Назарбаев впервые озвучил программу подъема до конца 2014г. фармацевтической индустрии Казахстана и доведения рынка продукции собственными лекарственными препаратами до 50% от их общего числа. Наша Республика обладает огромным запасом не только минеральных и растительных ресурсов, но и необходимым

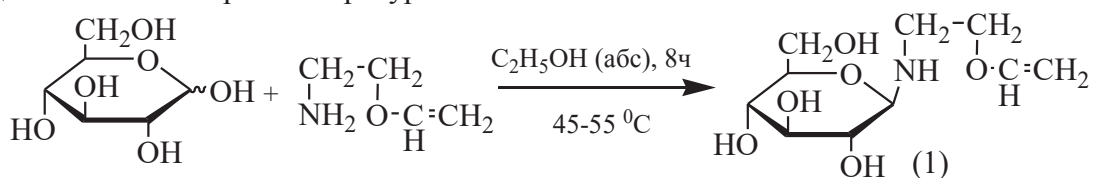
научным потенциалом в лице многих ученых и их научных школ, а также химико-технологической производственной мощностью, способные решать и реализовывать многие инновационные проекты по внедрению широко известных, а также новых отечественных лекарственных препаратов в медицинскую практику.

Особый интерес среди возможных синтонов в поиске новых перспективных лекарственных препаратов представляют производные природных углеводов. Всестороннее изучение углеводов имеет большое значение для развития таких научных дисциплин, как биохимия, органическая и биоорганическая химия, технического прогресса ряда отраслей промышленности, например, пищевая промышленность, производство искусственного волокна и другие. Модифицированные производные сахаридов представляют большой научный и практический интерес, поскольку многие из них обладают ярко выраженной биологической активностью широкого спектра действия /1/ и находят в настоящее время широкое применение в медицине, например, в качестве эффективных противовирусных и противораковых препаратов /2, 3/. Введение в структуру многих физиологически активных веществ углеводных фрагментов не только повышает их водорастворимость и существенно снижает токсичность /4-6/, но и, зачастую, позволяет осуществлять целенаправленную транспортировку лекарственного препарата в нужную часть клетки живого организма. Следовательно, химическая модификация производных углеводов является одним из перспективных направлений в поиске новых биологически активных веществ.

Среди производных углеводов заслуживает особое внимание *N*-аминогликозиды, которые привлекают к себе большое внимание химиков, биохимиков и биологов, так как они могут возникать в биологических условиях и являются продуктами взаимодействия углеводов с алкил- и ариламинами. Фармакологи рассматривают *N*-гликозиламины как потенциальный источник новых лекарственных веществ /1/. *N*-гликозиламины находят все более широкое распространение и применение для получения природных гликопептидов, их аналогов и гликоконъюгатов, которые могут использоваться в различных биологических исследованиях.

С этой целью нами проведено систематическое исследование по синтезу новых полифункциональных производных аминогликозидов на основе различных первичных и вторичных аминов алициклического и ароматического ряда - винилового эфира моноэтаноламина, аминокпроизводного пиразола, бензиламинов, разнообразных замещенных, в том числе и галогензамещенных анилина, 2-аминопиридина, 1,4-фенилендиамина, 4-аминофенола, а также алкалоидов *d*-псевдоэфедрина и цитизина.

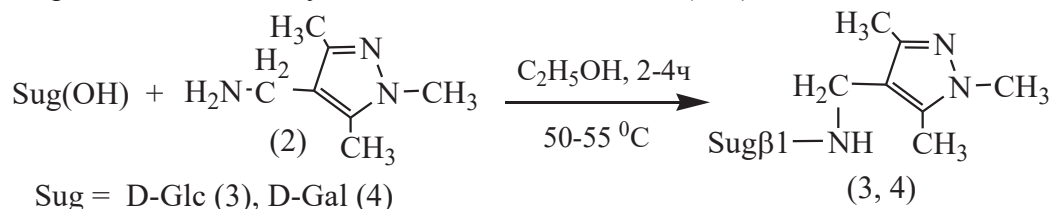
В работе /7/ нами был описан *N*-аминогликозид винилового эфира моноэтаноламина на основе *D*-глюкозы, полученный для последующего изучения его биологических свойств. Было установлено, что конденсация *D*-глюкозы с небольшим избытком винилового эфира моноэтаноламина в незначительном количестве абсолютного этилового спирта, проходит в среднем за 8 часов при температуре 45-55 °С.



Увеличение температуры реакционной смеси выше приведенной приводит к значительному осмолению целевого продукта. На процесс выделения и кристаллизацию полученного гликозида (1) из реакционного раствора существенную роль влияет применение сильного охлаждения (до -15- -20 °С). Полученный *N*-аминогликозид (1) представляет собой белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде и спиртах, не растворимое в ацетоне, ацетонитриле и углеводородах. Устойчивость соединения (1) на воздухе зависит от степени его чистоты. Анализ ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$  спектров показал, что образующийся *N*-аминогликозид (1) существует исключительно в пиранозной форме в виде  $\beta$ -аномера. Соединение (1), в структуре которого имеется одновременно сахарный фрагмент и ненасыщенная

двойная связь, может послужить удобным синтоном для получения на его основе разнообразных лекарственных сополимеров, обладающих не только пролонгированным действием, но и позволяющих осуществлять целенаправленную транспортировку лекарственного препарата к определенным клеткам организма, содержащим на своей поверхности специфические углевод-связывающие белки (лектины).

По аналогичной схеме нами на основе моносахаридов D-глюкоза, D-галактоза и аминокпроизводного пиразола – (1, 3, 5 -триметил-1-Н-пиразол-4-ил)метанамина (2) были синтезированы соответствующие N-аминогликозиды (3, 4) /8/.

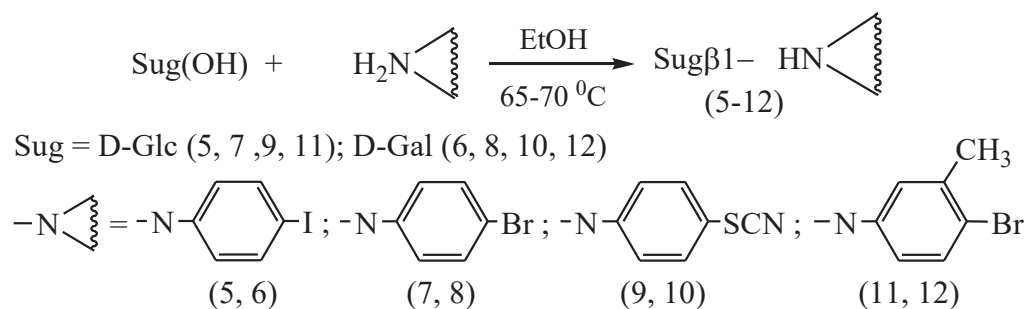


Установлено, что конденсация моносахаридов d-глюкозы и d-галактозы с (1, 3, 5 -триметил-1-Н-пиразол-4-ил)метанамином (2) также проходит в довольно мягких условиях при температуре 50-55 °С, в спиртовой среде, без добавления кислотного катализатора, что несомненно связано с достаточной основностью исходного амина. В среднем реакция заканчивается в течении 2-4 часов, при этом продукты конденсации выделяются из спиртовой среды в виде мелкого белого кристаллического осадка. Для более полного протекания реакции и увеличения выхода применяли небольшой избыток аминокпиразола (2). При анализе ЯМР <sup>1</sup>Н-спектра соединения (3) также установлено, что аномерный протон углеводного остатка проявляется триплетом (взаимодействие с соседним протоном пиранозного кольца и N-H протоном аминной функции) при 4,38 м.д. с КССВ  $J \approx 5,71$  Гц, характерной для β-аномера.

Водорастворимые N-аминогликозиды (1, 3) в первичных испытаниях на ростстимулирующую активность, проведенную в ТОО «Казахский НИИ плодоводства и виноградарства» на отростках фасоли обыкновенной, показали высокую ростстимулирующую активность при исследуемых концентрациях (10, 50 и 100 мг/л) и способствовали лучшему корнеобразованию фасоли как по сравнению с водой, так и по сравнению с эталоном сравнения – «Акпинолом» /8/.

Далее с целью получения новых производных N-гликозиламинов и их возможной дальнейшей модификации была проведена также конденсация некоторых моносахаридов (D-глюкоза, D-галактоза, D-ксилоза и D-арабиноза) с бензиламином и 4-хлорбензиламином по аналогичной вышеприведенной схеме. Установлено, что конденсация моносахаридов с бензиламинами довольно легко протекает в этиловом спирте при температуре 50-65 °С в течении 0,5-1 ч, не требуя добавления кислотных катализаторов. Большая скорость конденсации моносахаридов с бензиламинами, зависит, несомненно, от высоких основных свойств исходного бензиламина и 4-хлорбензиламина. Следует отметить, что гликозиды на основе D-галактозы и, частично, D-глюкозы, при их получении в спиртовой среде или при перекристаллизации, образуют желеобразные хелатные структуры с используемым растворителем (2-пропанол, этанол), т.е. гликозиды обладают некоторыми хелатообразующими свойствами.

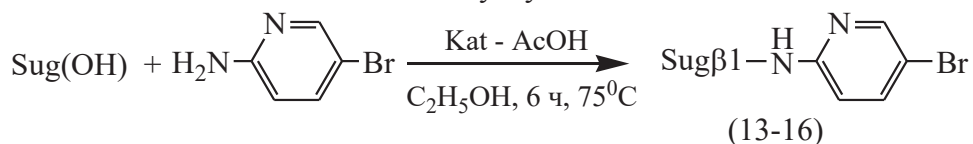
С целью получения новых замещенных производных нами был осуществлен синтез N-гликозиламинов (5-12) на основе D-глюкозы и D-галактозы, содержащих в своей структуре фрагменты биогенных аминов (4-иоданилин, 4-броманилин, 4-родананилин, 4-бром-3-метиланилин) /9/:



Реакцию проводили в спиртовом растворе при нагревании в течение 4-6 часов без применения катализатора. Синтезированные соединения (2.158-2.165) представляют собой белые кристаллические вещества, умеренно растворимые в горячей воде, этаноле, хорошо в ДМФА. При введении в мета-положение метильной группы, продолжительность реакции несколько увеличивалась, требовалось добавление катализатора. Интересно, что при введении в структуру анилина трех атомов брома – 2,4,6-триброманилин, реакция конденсации как с D-глюкозой, так и с D-галактозой не идет, даже при добавлении каталитических количеств уксусной кислоты и многочасовом кипячении. Данный факт может быть объяснен как заметным понижением основности аминогруппы за счет введения в его структуру трех электроотрицательных атомов брома, так и стерическими факторами.

Данные ЯМР  $^1\text{H}$ -спектров соединений (5-12) подтверждают, что они существуют в пиранозной форме в виде  $\beta$ -аномера, на что указывает присутствие в спектре сигнала аномерного Н(1) протона в аксиальном положении со значением химического сдвига 4,30-4,50 м.д. и КССВ  $J = 7,8-8,2$  Гц.

С целью расширения поиска новых галогенпроизводных N-аминогликозидов, в /10/ нами была предпринята попытка синтеза на основе бромпроизводного 2-аминопиридина новых N-аминогликозидов. Конденсацией моносахаридов D-глюкозы, D-галактозы, D-ксилозы и L-арабинозы с 2-амино-5-бромпиридином с выходами 50-60% получены соответствующие N-(5-бромпиридинил-2)- $\beta$ -гликопиранозиламины (13-16). Реакция конденсации проводилась в спиртовой среде и, в отличие от простых 4-замещенных анилина, начиналась только после прибавления каталитических количеств уксусной кислоты:



Sug = D-Glc (13), D-Gal (14), D-Csy (15), L-Ara (16)

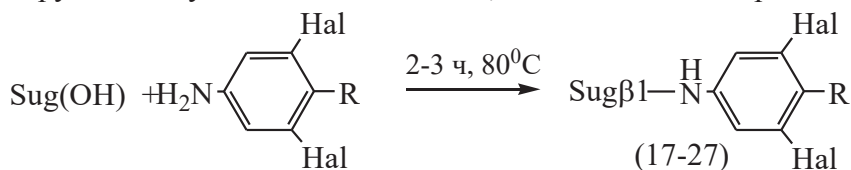
Следует отметить, что полученные на основе 2-амино-5-бромпиридина N-аминогликозиды (13-16), в отличие от предыдущих соединений, являются довольно устойчивыми, стабильными и легко поддающимися перекристаллизации в этаноле белыми кристаллическими веществами, что несомненно связано со стабильностью исходного агликона – 2-амино-5-бромпиридина.

При анализе ЯМР  $^1\text{H}$ -спектров соединений (13-16) установлено, что аномерный протон Н(1) углеводного остатка проявляется триплетом в области около 4,30-4,50 м.д. с  $J = 6,8-7,2$  Гц, характерные для  $\beta$ -аномеров и свидетельствующее об его аксиальном положении. В масс-спектрах соединений (13-16) регистрируются помимо молекулярных ионов с относительной интенсивностью около 10%, осколки и фрагменты распада молекулы по гликозидной связи. Масс-спектр соединения (13) (ЭУ, 70 эВ,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%))): 336  $[\text{M}]^+$  (10), 334  $[\text{M}]^+$  (10), 201 (100), 172 (30), 158 (22), 60 (40).

Биоскрининг полученных гликозидов выявил их умеренно-выраженную антиоксидантную и противомикробную активность.

С целью дальнейшего синтеза новых полифункциональных производных N-аминогликозидов были проведены конденсации 2,6-дигалоид-1,4-фенилендиаминов с моносахаридами D-глюкоза, D-галактоза, D-ксилоза и L-арабиноза в среде 95%-ого этанола и получены с выходами около 70% соответствующие N-(4-амино-3,5-дигалоидфенил)- $\beta$ -

гликопиранозиламины (17-24 2.170-2.177) /11/. Реакция проходила в среднем за 2,5-3 часа и не требовала, как в случае с получением *N*-аминогликозидов 4-бром-3-метиланилина и 2-амино-5-бромпиридина, добавления кислотного катализатора. При этом было установлено, что конденсация моносахаридов с 2,6-дигалоид-1,4-фенилендиамином проходит по пространственно доступной и более основной 4-аминогруппе, поскольку 1-аминогруппа стерически затруднена двумя атомами галогена, находящимися в орто-положении.



Sug = D-Glc (17, 20, 25), D-Gal (18, 21, 23, 26), L-Ara (19, 24, 27), D-Csy (22)

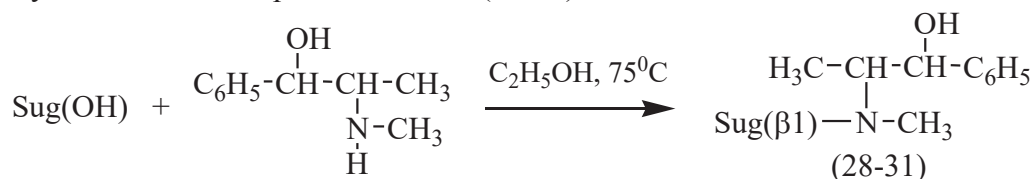
Hal = Cl (17-19); Br (20-22); I (23,24); R = NH<sub>2</sub> (17-24); R = OH, Hal = Br (25-27)

После окончания реакции конденсации полученные *N*-аминогликозиды (17-24) сразу выпадали в осадок. Соединения (17-24) являются довольно устойчивыми и поддающимися перекристаллизации белыми кристаллическими веществами, растворимыми в ДМФА, ДМСО, в горячих спиртах. Данные ЯМР <sup>1</sup>H-спектров соединений (17-24) подтверждают, что они существуют в пиранозной форме в виде β-аномера, на что указывает присутствие в спектре сигнала аномерного Н(1) протона в аксиальном положении со значением химического сдвига 4,20 м.д. и *J* ≈ 7,2-7,8 Гц. Так, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения (20) аномерный протон проявляется триплетом (взаимодействие с соседним протоном пиранозного кольца и N-H протоном аминной функции) при 4,20 м.д. с *J* = 7,8 Гц, характерной для β-аномера.

Из анализа структурных формул некоторых противовирусных препаратов (риодоксол, теброфен, арбидол), установлено, что они имеют специфическое орто-положение атомов галогенов к гидроксильной группе. В связи с этим нами был осуществлен синтез 4-амино-2,6-дибромфенола и по аналогичной схеме проведен синтез *N*-аминогликозидов (25-27) на основе 4-амино-2,6-дибромфенола, содержащего структурно-близкую бромфенольную фармакофорную группировку, характерную для некоторых противовирусных препаратов.

Проведенный биоскрининг соединения (25) на антибактериальную и противогрибковую активность выявили его умеренно-выраженную антибактериальную активность только в отношении грамположительных штаммов *Staphylococcus aureus* и умеренно-выраженную противогрибковую активность в отношении дрожжевого грибка *Candida albicans*. Препараты сравнения – гентамицин для бактерий и нистатин для грибов.

Известно, что *N*-гликозилирование многих аминосоединений, в том числе и природных физиологически активных, рассматривается как новый подход к созданию перспективных и эффективных лекарственных средств целенаправленного действия за счет активного транспорта углеводных фрагментов. В этом плане для нас представлял интерес получение *N*-гликозиламинов на основе алкалоида *d*-псевдоэфедрина и некоторых моносахаридов для последующего изучения их биологических свойств. Так, при конденсации *D*-глюкозы, *D*-галактозы, *D*-ксилозы и *L*-арабинозы с алкалоидом *d*-псевдоэфедрин в незначительном количестве абсолютного этилового спирта (без добавления катализатора) образуются соответствующие 1-гликопиранозиламины (28-31) /12/:



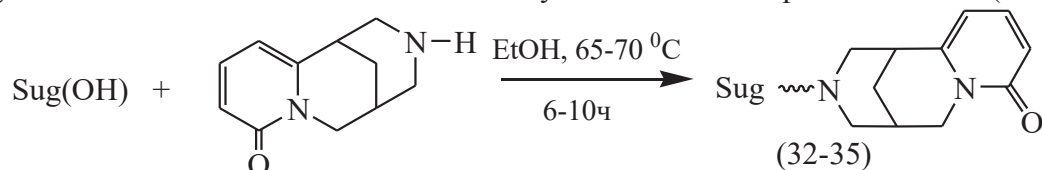
Sug = D-Glc (28), D-Gal (29), D-Csy (30), L-Ara (31)

С целью лучшего выделения целевых продуктов, конденсацию проводили в абсолютном этаноле. Полученные гликозиды представляют собой белые мелкокристаллические вещества, умеренно растворимые в полярных растворителях. Структура соединений (28-31)



установлена с помощью данных ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$ - спектроскопии.  $\beta$ -Конформация синтезированных гликозидов подтверждается специфическим расположением в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  аномерного протона Н-1 в области 4,13-4,40 м.д. с высокой КССВ  $J = 6,5-7,2$  Гц.

По аналогии с вышеприведенной схеме конденсацией *D*-галактозы, *D*-глюкозы, *D*-ксилозы и *L*-арабинозы с алкалоидом цитизин в незначительном количестве этилового спирта получены с выходом около 90% соответствующие 1-гликопиранозиламины (32-35) /13/:



Sug = D-Glc (32), D-Gal (33), D-Csy (34), L-Ara (35)

Конденсация, и главное, последующее выделение целевых продуктов значительно улучшаются при использовании абсолютного этанола, поскольку синтезированные гликозиды хорошо растворяются в воде, и даже незначительные ее количества затрудняют кристаллизацию продуктов. Установлено также, что использование первоначально в реакции каталитических количеств уксусной кислоты, существенно влияет на скорость образования аминогликозидов, но заметно снижает выходы и выделение конечных продуктов.

Полученные *N*-гликозилцитизины (32-35) могут быть весьма перспективными заменителями уже используемых фармацевтических препаратов на основе алкалоида цитизина (дыхательного analeптика «цититон», средства для отвыкания курения «лобесил», «табекс»), поскольку, несомненно, будут иметь гораздо меньшую токсичность и пролонгированность действия, вследствие их постепенного гидролиза в организме.

Анализ ЯМР  $^1\text{H}$  спектров синтезированных *N*-гликозилцитизинов показал, что, не смотря, на объемный цитизиновый каркас и устойчивость  $\beta$ -аномеров, в растворе DMSO, гликозиды (32-35) находятся в виде смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров в соотношении 1:1, на что указывают соответствующие интегральные интенсивности и специфическое расположение дублетов аномерного протона, например, для соединения (32) в области 4,08 м.д. для Н1- $\beta$  с  $J = 8,8$  Гц и 4,25 м.д. для Н1- $\alpha$  с  $J = 4,5$  Гц. Данный факт оказался для нас несколько неожиданным, поскольку многие синтезированные нами ранее *N*-аминогликозиды на основе производных анилина, 2-аминопиридина и алкалоида d-псевдоэфедрина, даже в условиях возможной мутаротации в растворе ДМСО, находились в более устойчивой и энергетически выгодной  $\beta$ -форме. С целью определения абсолютной пространственной конфигурации синтезированных *N*-цитизинилгликозидов было проведено рентгеноструктурное исследование пригодных для съемки кристаллов *N*-( $\beta$ -D-галактопиранозил)цитизина (33) /14/ (рисунок 1). Пиранозное кольцо в структуре (33) принимает конформацию идеального кресла  $^1\text{C}_4$ . Анализ пространственного строения молекулы (33) однозначно показал, что в кристалле (33) находится в более устойчивой  $\beta$ -аномерной конфигурации, о чем свидетельствует транс-аксиальное расположение протонов при С1' гликозидном и С2' атоме углерода пиранозного кольца.

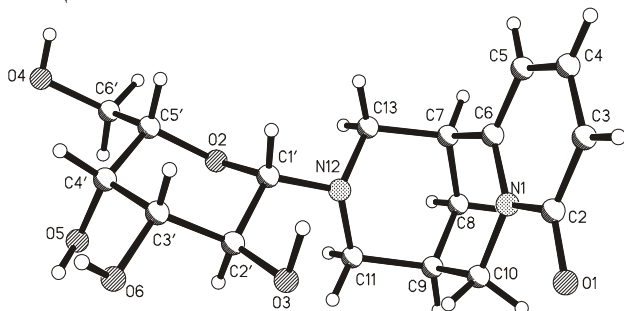


Рисунок 1 – Пространственное строение (33)

Таким образом, нами синтезированы новые полифункциональные аминогликозиды на основе некоторых алициклических, ароматических и гетероциклических аминов, установлены некоторые особенности протекания реакций гликозилирования, зависящих от как от основности исходных аминов, так и стерических факторов. На многочисленных примерах, методом ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа установлено преимущественное образование  $\beta$ -аномерных форм *N*-аминогликозидов.

## Литература

1. Grogan M.J., Pratt M.R., Marcaurelle L.A. N-Glycosylamines as a potential source of new medicinal preparations // Ann. Rev. Biochem. – 2002. – V.71, №6. – P.593.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: ООО РИА «Новая волна», 15-е издание, 2007. –1206 с.
3. Машковский М.Д. Лекарства XX века. – М.: ООО «Изд. Новая Волна», 1998. – 320 с.
4. Сарымзакова Р.К., Абдурашитова Ю.А., Джаманбаев Ж.А. Пути снижения токсичности и повышения избирательности лекарственных препаратов // Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия. – 2006. – Т. 47, №3.– С. 242-244.
5. Степаненко Б.Н. Химия и биохимия углеводов: Моносахариды. – М.: Высш. школа, 1977. – 223 с.
6. Сливкин А.И., Лапенко В.Л., Соколова Г.Б. Новая лекарственная форма противотуберкулезного препарата альдазон // Тезисы докл. III Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – 1997. – С.205.
7. Кулаков И.В. Синтез N-аминогликозида на основе винилового эфира моноэтаноламина // Журн. общ. химии. –2009. –Т.79, В.4. –С. 695-696.
8. Кулаков И.В., Исабаева Г.М., Фазылов С.Д., Нуркенов О.А., Мулдахметов З.М., Султанова З.К. Синтез и ростстимулирующая активность N-аминогликозидов на основе (1, 3, 5 –триметил-1-Н-пиразол-4-ил)метанамина // Известия НАН РК. Сер. химическая. –2009. –№ 5. – С.26-29.
9. Бессонов Д.В., Кулаков И.В., Газалиев А.М., Нуркенов О.А. Синтез гликоконъюгатов физиологически активных веществ // Журн. прикл. химии. –2007. –Т.80, Вып. №3. –С. 510-512.
10. Кулаков И.В., Ильин А.И., Кабыл Ж.А., Газалиев А.М. Синтез β-D-глюкопиранозил- и β-D-галактопиранозиламинов на основе 4-бром-3-метиланилина и 2-амино-5-бромпиридина // Известия АН РФ. Сер. химическая. –2008. –№ 11. –С. 2393-2395.
11. Кулаков И.В. Синтез новых N-аминогликозидов на основе некоторых галогензамещенных фенилендиаминов и аминифенола // Химия природ. соединений. –2009. – №4. –С.444-446.
12. Кулаков И.В. Синтез N-аминогликозидов на основе алкалоида d-псевдоэфедрина // Журн. общ. химии. –2009. –Т.79, Вып.1. –С. 147-148.
13. Кулаков И.В. Синтез N-аминогликозидов на основе алкалоида цитизина // Химия природ. соед. –2008. –№6. –С. 596-597.
14. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Турдыбеков Д.М., Махмутова А.С., Ахметова С.Б., Сейдахметова Р.Б., Турдыбеков К.М. Синтез N-аминогликозидов на основе алкалоида цитизина, их биологическая активность и кристаллическая структура N-(β-D-галактопиранозил)цитизина // Химия гетероцикл. соединений. –2010. –№ 2. –С. 300-305.

## КЕЙБІР МОНОСАХАРИДТАР ЖӘНЕ АЛИЦИКЛЛЫҚ МЕН ХОШ ИІСТІ АМИНДАРДЫҢ НЕГІЗІНДЕ N-АМИНОГЛИКОЗИДТЫ ТУЫНДЫЛАРДЫҢ СИНТЕЗІ

И.В. Кулаков<sup>1</sup>, О.А. Нуркенов<sup>1</sup>, А.Е. Аринова<sup>1</sup>, А.И.Ильин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «ҚР Органикалық синтез және көмір химиясының институты», Қарағанды,  
[kulakov\\_iv@mail.ru](mailto:kulakov_iv@mail.ru)

<sup>2</sup>РМК “Жұқпаға қарсы препараттардың ғылыми орталығы”, Алматы

*Кейбір алицикликалық, хош иісті және гетероциклді аминдар және өнеркәсіптік оңай қол жеткізетін табиғи моносахаридтардың негізінде жаңа полифункционалды N-аминогликозидтардың синтезі жасалған. Бастапқы аминдердің негізгіліктен және сол сияқты стерилді факторлардың тәуелді болатын гликоздаулардың реакцияларының ағуының кейбір ерекшеліктері қарастырылған. Көп мысалдарда, жоғары шешіммен ІН*

*ЯМР спектроскопия және рентген құрылымдық талдау әдісімен N-аминогликозидтердің β-аномерлық формалардың басымды құрлуы анықталды.*

## **SYNTHESIS OF N-AMINOGLYCOSIDE DERIVATIVES ON THE BASIS OF SOME MONOSACCHARIDES AND ALICYCLIC AND AROMATIC AMINES**

**I.V.Kulakov<sup>1</sup>, O.A.Nurkenov<sup>1</sup>, A.E.Arinova<sup>1</sup>, A.I.Ilin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> «Institute of organic synthesis and carbon chemistry of RK», Karaganda,  
kulakov\_iv@mail.ru

<sup>2</sup> RSC «Centre of science of anti-infectious preparations», Almaty

*On the basis of some alicyclic, aromatic both heterocyclic amines and industrially accessible natural monosaccharides are synthesized new multifunctional N-aminoglycosides. Some features of course of reactions of the glycosylation depending from as from basicity initial amines, and stereo factors are established. On numerous examples, the nuclear magnetic resonance method 1H spectroscopy of the high permission and RSA, primary formation of β-anomernyh forms of N-aminoglycosides is establishes.*

**УДК 541.138.3**

## **СИНТЕЗ 8-АМИНОХИНОЛИНА В ЭЛЕКТРОКАТАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ**

**Кулакова Е.В.**

ТОО "Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан",  
г. Караганда

*В работе приводятся результаты исследования влияния природы скелетных катализаторов и органических растворителей, добавляемых в катодит, на скорость и степень превращения 8-нитрохинолина в электрокаталитической системе. Установлена возможность селективного восстановления 8-нитрохинолина до соответствующего 8-аминохинолина на катализаторах различной природы в водно-щелочной среде катодита с добавлением диоксана.*

Синтез аминохинолинов и их производных представляет значительный интерес, так как в медицинской практике применяется ряд противопаразитарных средств на их основе /1, 2/. В настоящее время используются противомаларийные препараты на основе 4-аминохинолина ("хлорохин", "амодиахин", "нивахин", "плаквенил") и 8-аминохинолина ("примахин", "трихомонацид", "хиноцид", "тафенохин"). Причем "примахин" является единственным препаратом, оказывающим выраженное воздействие на тканевые формы плазмодиев, находящихся в печени, что обуславливает его использование для радикального лечения малярии, вызванной *P.vivax*, и *P.ovale*, и предупреждения рецидивов. В отличие от 4-аминохинолинов, "примахин" не аккумулируется в эритроцитах. Около 60% препарата превращается в активный метаболит - карбоксипримахин, концентрация которого в организме может значительно превышать уровень исходного вещества, усиливая и пролонгируя эффект "примахина" /3,4/.

Для получения 8-аминохинолина практическое значение имеют два способа: аминирование 8-оксихинолина и восстановление 8-нитрохинолина /5-8/. Для химического восстановления 8-нитрохинолина можно использовать металлическое или хлористое олово в солянокислом растворе, порошкообразное железо в уксусной кислоте, в очень слабокислой среде или в спирте в присутствии безводного хлористого кальция, сульфат гидразина в