

УДК 615.1 + 615.281.9 + 547.822.3

М.Т. ОМЫРЗАКОВ, М.Т. ӨМІРЗАҚ, Е.Б. АЛИАҚБАР, Д.К. ҚИЯШЕВ, Н.Б. КУРМАНКУЛОВ, Қ.Б. ЕРЖАНОВ

Фармацевт-технологтарды даярлау модулі ҚазҰМУ,

Физиологиялық белсенді қосылыстар химиясы лабораториясы Ө.Б. Бектұров ат. ХФИ

НАФИЛОКСИПРОПИНДЕРДІ АМИНОМЕТИЛДЕУ

Құрамында белсенді сутегі бар субстраттарды Манних реакциясы көмегімен түрлендіру жаңа, белсенді қосылыстар іздеудің жолы. Сол себепті, осы жұмыста  $\alpha$ - және  $\beta$ -нафтолдың пропаргил эфирлі молекуласына Манних реакциясы көмегімен пиперидин және морфолин сақиналарын енгізіп, жаңа потенциалды биологиялық белсенді қосылыстарды алу мүмкіндігі зерттелді. Нәтижесінде қосылыстар таза әрі жоғары шығыммен алынды. Олардың құрылысы ИҚ және ЯМР спектроскопия көмегімен анықталды. Синтезделген заттардың тәжірибе жүзінде алынған ЯМР спектрлерінің химиялық ығысу мәндері ChemBioDraw Ultra 12.0 программасы бойынша есептелінген мәндермен сәйкес келді.

**Түйінді сөздер:** Манних реакциясы, субстрат, нафтилоксипропин

Қазіргі кезде құрамында химиялық құрылысы әртүрлі органикалық азотты қосылыстар табиғи және синтетикалық биоактивті препараттардың 80% артық мөлшерін құрайды [1]. Ал дәрі-дәрмектік, пестицидтік қасиетті заттардың арасынан құрамына пиперидин сақинасы кірген қосылыстар да көптеп кездеседі. Органикалық қосылыстарға амин тобын енгізудің тиімді және қарапайым жолына Манних реакциясы жатады. Бұл құрамында активті сутегі бар органикалық қосылыстар, альдегидтер және аминдерден тұратын үшкомпонентті реакциялар қатарына жатады [2].

Біздің бұрынғы жұмыстарымызда пропинделген нафтолдар мен нафтиламиндерден фармакологиялық және пестицидтік активтіліктері әртүрлі қосылыстар синтезделген болатын [3]. Нафтилацетиленді фрагменті бар биоактивті заттардың құрамы мен құрылысын талдағанда сақиналы аминді қосылыстардың жеткіліксіз зерттелгенін байқадық [4]. Осы мақаламызда  $\alpha$ - және  $\beta$ -нафтолдың пропаргил эфирлі молекуласына Манних реакциясы көмегімен пиперидин және морфолин енгізу жұмысының нәтижесі келтірілді.

Нафтилоксипропиндерді аминометилдеу терминалды ацетиленді қосылстарды аминометилдеудің классикалық жағдайында жүргізілді [5], яғни диоксанда, катализатор есебінде жаңа дайындалған бір валентті мыс хлориді (CuCl) алынды. 1 кестеде келтірілген нысанды заттардың шығымын салыстырғанда Манних реакциясының амин компоненті ретінде алынған пиперидин мен морфолинді салыстырса, бірінші жағдайда аминометилденген өнімнің шығымы 80% шамасында, ал морфолин жағдайында 60% шамасында болады. Бұл көрсеткіштер 1-не 2-нафтил-1оксипропиндерді аминометилдеу шығымына пропинилокси топтың нафто қаңқасында орналасу орны әсер келтірмей, ал оған Манних реакциясының аминдік

компонентінің негіздік деңгейі әсер келтіретіні байқалды. Осы реакциялар жағдайында нафтил-1(-2)оксипропин-2-инил-4-пиперидиндер мен нафтил-1(-2)оксипропин-2-инилморфолиндер (5-8) синтезделген. Олардың ИҚ-спектрлерінде нафталин тобына сай C-H (3005-3010  $\text{cm}^{-1}$ ) және C=C (1650-1670  $\text{cm}^{-1}$ ) байланыстарының алкил топтарындағы сутектер 2040 – 2098  $\text{cm}^{-1}$ , C-O-C байланысы 1120-1130  $\text{cm}^{-1}$  валентті жұтылу жолақтары аминобутинокси-нафталиндер (5-8) түзілгенін көрсетеді. Синтезделген заттардың (5-8) тәжірибелік ЯМР спектрлерінің химиялық ығысу мәндері ChemBioDraw Ultra 12.0 программасы бойынша есептелінген мәндермен сәйкес келді.

1 кесте - Синтезделген нафтоксибутиламииндердің (5-8) ПМР және ЯМР спектрлік көрсеткіштері

№	ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta_{\text{H}}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ )				ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\delta_{\text{C}}$ (100 МГц, $\text{CDCl}_3$ )					Шығ. %
	$\text{CH}_2\text{-N}$	$\text{O-CH}_2$	Naft-H	Het: - $\text{CH}_2$ - ( $\text{CH}_2\text{O}$ )	$\equiv\text{C-}$	$-\text{C}\equiv$	$\text{O-CH}_2$	Naft-C	C-N (C-O)	
5	3,30с	4,92с	6,90-8,29	1,59т, 2,45т	83,40	79,83	56,67	153,56	48,04	78
6	3,36с	4,63с	7,36-8,31	2,45т, (3,65т)	85,32	80,80	56,55	156,90	45,20 (65,80)	63
7	3,62с	4,79с	7,21-7,69	1,16т, 2,39т	83,02	80,01	56,23	157,22	47,73	80
8	3,40	4,82с	7,13-7,85	2,42т, (3,64т)	85,35	80,81	56,11	157,20	45,21 (65,82)	65

**Тәжірибелі бөлім.**

Аминометилдеу жайлы. Кері салқындатқыш, магнитті араластырғыш және термометрмен жабдықталған үшмойынды колбаға 20 мл құрғақ диоксан құяды және 0,9г (0,03 моль)

формальдегид салады, ол ерігенше араластырып қайнатады, сосын 60  $^{\circ}\text{C}$  дейін салқындатылған ерітіндіге 1,87 г (0,022 моль) аминді және алдын ала дайындалған каталиттік мөлшердегі CuCl (10% моль) мен 3,64 г (0,02 моль)

нафтилоксипропиннің 10 мл диоксандағы ерітіндісін тамшылата қосады. Реакция барысын жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) көмегімен бақылайды. Реакция біткен соң, диоксанды айдап алады, қалдықты 20 мл сулы аммиакпен араластырып шайқайды және бензолмен шаймалайды. Шаймалаған бензолды айдайды, қалған қалдықтың ЖҚХ тазалығын тексереді.

#### Гидрохлорид алу.

Нафтилоксибутиламиндердің 3,59 г (0,012 моль) мөлшерін 100 мл эфирде ерітіп, араластырады, соған рН 2-ге дейін тұз қышқылының эфирлі ерітіндісін тамшылатып қосқанда 4 г аминдердің гидрохлориді тұнбаға түседі. Осы тұнбаны сүзіп, эфирмен шайып, гидрохлоридтердің балқу температурасын және шығымын анықтаймыз (2 кесте).

2 кесте - Синтезделген қосылыстардың шығымдары мен балқу температуралары

№	Атауы	Шығым, %	T <sub>б</sub> , °C
5	нафтил-1-оксибут-2-инил-4-пиперидин гидрохлорид	98	136
6	нафтил-1-оксибут-2-инилморфолингидрохлорид	99	132
7	нафтил-2-оксибут-2-инил-4-пиперидингидрохлорид	97	128
8	нафтил-2-оксибут-2-инилморфолингидрохлорид	98	170

#### Қорытынды.

Манних реакциясы бойынша нафтилоксипропиндердің пиперидинді және морфолинді туындылары және олардың

суда еритін гидрохлоридтері синтезделді. Олардың химиялық құрамы элементтік микроанализ, ал молекулалық құрылысы ИҚ, ЯМР <sup>1</sup>H және <sup>13</sup>C спектрлері көрсеткіштері арқылы анықталды.

#### ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е издание. - М.: Новая волна, 2010. - С. 1216.
- 2 Солдатенко А.Т., Колядина Н.М., Шендик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. - М.: Мир, 2009. - С. 191.
- 3 Курманкулов Н.Б., Батырбекова А.Б., Ержанов К.Б. Синтез нафтиламинопропинов и их превращения // Симпозиум Успехи синтетической и медицинской химии.- 27.08.2007. - С.84.
- 4 Котляревский И.Л., Андриевская Э.К. Ацетиленовые амины и аминспирты и физиологическая активность некоторых из них // Тезисы докладов IV Всесоюзной конференции по химии ацетилена. - Алма-Ата: 1972. – С.3.
- 5 А.Ж. Қабдрайсова, В.К.Ю, К.Д. Пралиев, Модифицированные методы реакции Манниха в синтезе пропаргиламинов //Каз. Хим. Журн. 2009. - № 1. - С. 136-152.

#### М.Т. ОМЫРЗАКОВ, М.Т. ӘМИРЗАК, Е.Б. АЛИАКБАР, Д.К. КИЯШЕВ, К.Б. ЕРЖАНОВ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ НАФТИЛОКСИПРОПИНОВ

**Резюме:** Одним из путей получения новых биологически активных соединений из субстратов, имеющих в составе активный водород, является реакция Манниха. Поэтому в данной работе планировалось соединить пропаргильный эфир  $\alpha$ - и  $\beta$ -нафтола с пиперидиновым и морфолиновым кольцом с помощью реакции Манниха. В результате получены вещества с хорошим выходом и чистотой. Структуры полученных веществ были определены с помощью ИК и ЯМР спектроскопией. ЯМР спектры соединения совпали с спектрами рассчитанных с помощью программы ChemBioDraw Ultra 12.0.

**Ключевые слова:** реакция Манниха, субстрат, нафтилоксипропин

#### М.Т. OMYRZAKOV, M.T. OMIRZAK, E.B. ALIAKBAR, D.K. KIYASHEV, K.B. ERZHANOV AMINOMETHYLATION OF NAPHTHYLOXYPROPINES

**Resume:** One way of obtaining new biologically active compounds from substrates having in the structure active hydrogen is Mannich reaction. Therefore, in this study was planned to connect propargyl ester of  $\alpha$ - and  $\beta$ -naphthol with morpholine and piperidine rings via Mannich reaction. As a result, substances produced in good yield and purity. Structures of the obtained compounds were identified by IR and NMR spectroscopy. NMR spectrum of the compound coincided with a calculated life spectra using ChemBioDraw Ultra 12.0.

**Keywords:** Mannich reaction, substrate, naphthyloxypropine