

КАРБОРАНИЛҚҰРАМДЫ КУМАРИН ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗИ

Мұхан О.Ә., Горин Е.Г., Корольков И.В.

mukhan_o@mail.ru

Л.Н.Гумилев атындағы ЕҰУ жаратылыстану ғылымдары факультеті, химия кафедрасының 1 курс магистранты, Астана, Қазақстан
Ғылыми жетекшісі – Ташенов А.К.

Кумариндер және олардың туындылары бағалы дәрілік заттар қатарына кіретіні және биологиялық активтіліктің кең спектріне ие екендігі белгілі. Олар ауыр металл иондарымен байланысуға, еркін радикалды процестерді сөндіруге және басқа да көптеген практикалық маңызды қасиеттер көрсетуге қабілетті [1-5].

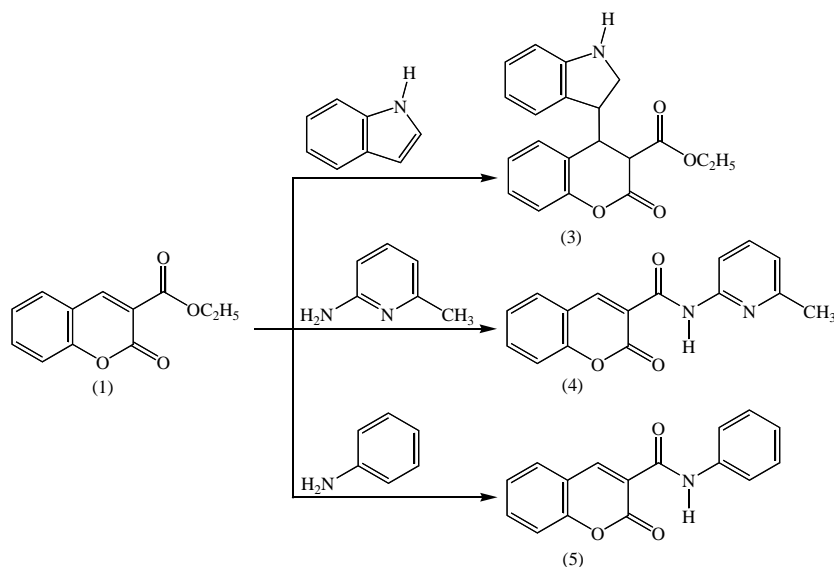
Кумариндер және олардың туындыларының терапевтикалық қасиеттерінің ішіндегі аса маңыздыларына антиспазмалық, қантамырларын кеңейту, өт айдаушы, қабынуға және аллергияға қарсы және т.б. жатады. Бұл гидридті қосылыстың көпфункционалдылығы, оны мультифакторлы ауруларды емдеуде, мысалға қатерлі ісік, Альцгеймер ауруы, метоболикалық синдром, СПИД, малярия және жүрек-қантамырлары аурулары үшін дәрі ретінде жоғары потенциалды кандидат етеді [6].

Кумариндер қатарының ішіндегі ерекше орынды, өзімен әр түрлі гетероциклді фрагменттерді біріктіріп және осы қосылыстарға уникальды химиялық және фармакологиялық қасиеттер бере алатын, карборанилқұрамды функционалды орынбасқан туындылары алады.

Бастапқы қосылыстар ретінде өте қолжетімді және карборан туындыларымен қосылу үшін екі потенциалды реакциялық орталыққа ие — 3-карбэтоксикумарин (1) және 3-ацетокумарин (2) таңдалды. Бастапқы 3-карбэтоксикумарин салицил альдегиді мен малон эфирінің конденсациясы жолымен Кновенагел [7] реакциясы арқылы, ұсынылып отырған схема бойынша катализатор ретінде пиперидин және сірке қышқылы қатысында синтезделді.

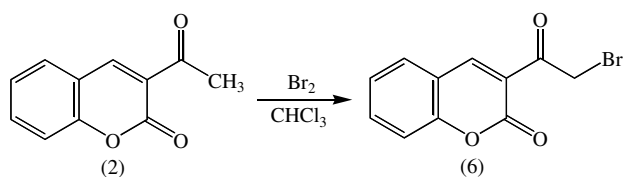
3-Ацетилкумарин де Кновенагел реакциясы арқылы салицил альдегиді мен ацетосірке эфирінің конденсациясымен катализатор ретінде пиперидин қатысында синтезделді [8].

Карборанның әр түрлі С-металдық қосылу ерекшеліктерін орнату үшін бұл қосылыстардың бірнеше туындылары алынды. Тәжірибе барысында схемада көрсетілгендей 3-карбэтоксикумаринның индол, анилин және 2-амино-6-метилпирдинмен реакциясы жүргізілді:



Нәтижесінде анилин және 2-амино-6-метилпиридин эфирлі компонент бойынша қосылса, ал индолмен реакциясы лактонды сақинаның 4 орны арқылы жүрді, себебі индолдың әлсіз негіздік қасиетінен байқағанымыздай, азоттың жұптаспаған электрон жұбы барлық ароматтық сақина бойына делокализденген.

Сонымен қатар схема бойынша 3-ацетилкумариннің бром-туындысы алынды[7]:

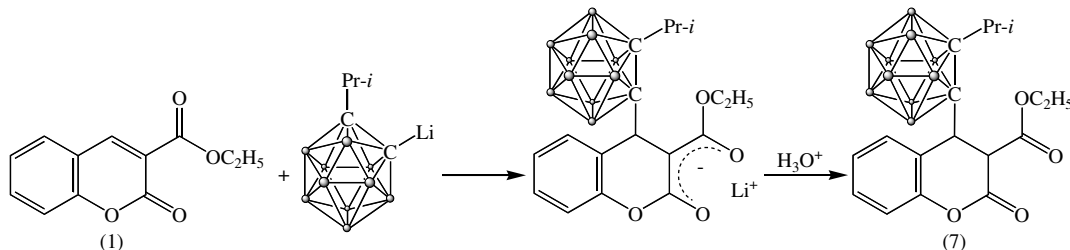


Берілген жұмыста, алғаш рет карборан және кумарин туындыларының синтезі жүргізілді, сонымен қатар олар Фурье-инфрақызыл спектроскопиясы (ИК) және ядролық магниттік резонанс (ЯМР) әдістері арқылы сипатталды. Синтез негізі ретінде, [9] жұмыста сипатталғандай, байланыстырушы қосылу реакциялары алынды.

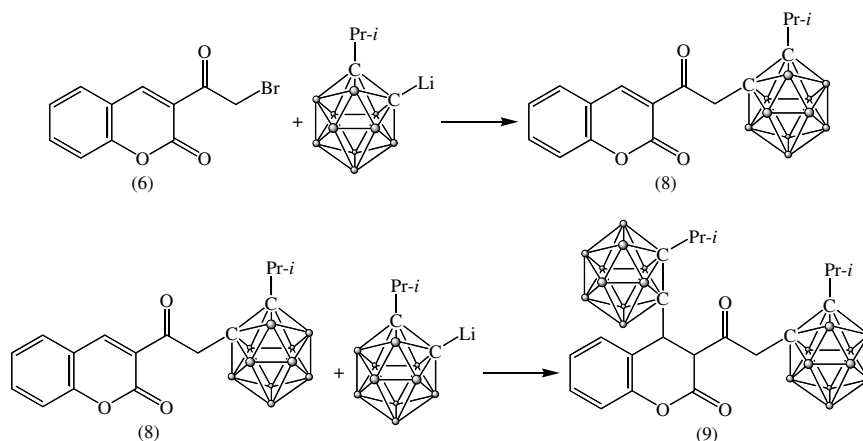
Тәжірибелік нәтижелер

Карборан туындыларының С-металдық қатарының байланыстырушы қосылу реакцияларын зерттеулерді дамыта келе, біз литий-*o*-карборанның 3-карбэтоксикумаринмен, 3-ацетобромкумаринмен, 3-индоло-3-карбонил-3,4-дигидрокумаринмен, 3-(2-амино-6-метилпиридино)-3-карбонил-3,4-дигидрокумаринмен және 3-анилино-3-карбонил-3,4-дигидрокумаринмен әрекеттесулері тереңірек зерттелінді.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде келесідей анықталды, изопропил-*o*-карборанның литийлі туындысы эфирлі-бензолды немесе тетрагидрофуранды ортада 3-карбэтоксикумаринмен тек 1,4-қосылу схемасы бойынша реакцияға түседі [46]:



Литийтуындылы изопропил-*o*-карборанның 3-ацетилбромкумаринмен реакциясы екі бағытта жүреді:

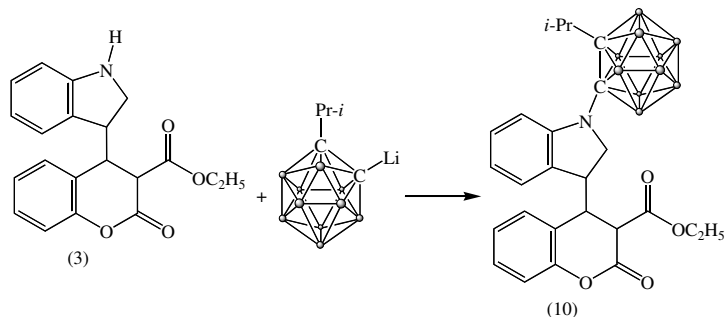


Соңғы өнімнің структурасы және шығымы реагенттердің араласу реті мен ара қатынасына тікелей тәуелді. Реагенттердің қатынасы 1:1 жағдайында изопропил-*o*-

карборанның литийлітуындысы реакцияға қабілеттілеу C-Br байланысы арқылы реакцияласады, ал мольдік үлесін екіге дейін артырған жағдайда, карборанның лактон сақинасының 4-орынына қосылатыны байқалды.

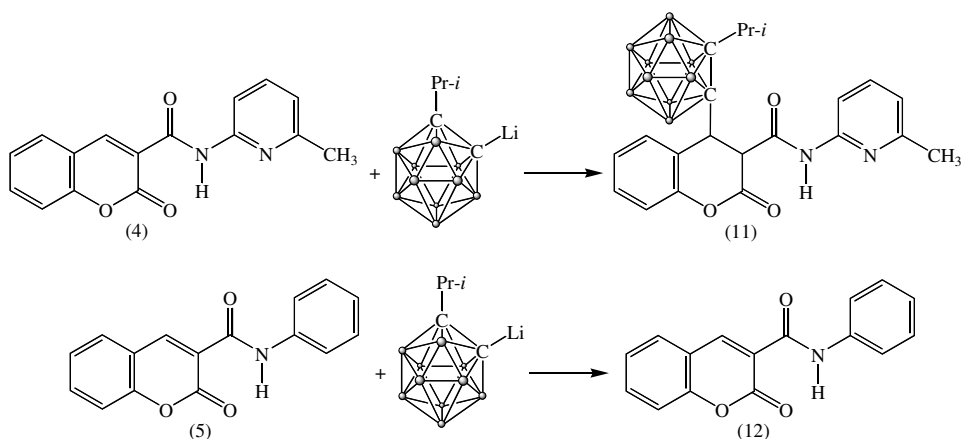
Жаңа биологиялық активті заттарды ойлап табу қажеттілігіне байланысты, біздің зерттеу жұмыстарымызда алғаш рет әр түрлі кумарин туындыларының карборанмен реакциялары жүргізілді.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде, 4-индоло-3-карбонил-3,4-дигидрокумариннің изопропил-*o*-карборанмен біріктірілуі келесідей схема арқылы 4-индоло-3-карбонил-4-(изопропил-*o*-карборан)-3,4-дигидрокумарин түзетіні анықталды:



Жүргізілген зерттеулер ішіндегі ең маңыздыларының біріне, қатерлі ісіктің борнейтронқармау терапиясы үшін карборанилқұрамды аминотуындылы кумариндердің синтезіне бағытталған, изопропил-*o*-карборан литийтуындысының 3-(2-амино-6-метилпиридино)-3-карбонил-3,4-дигидрокумаринмен (4) 3-анилино-3-карбонил-3,4-дигидрокумариннің (5) реакциясы жатады.

Зерттелген жұмыстар нәтижесінде, 3-анилино-3-карбонил-3,4-дигидрокумарин (5) және 3-(2-амино-6-метилпиридино)-3-карбонил-3,4-дигидрокумаринмен (4) эквимольарлық мөлшерде изопропил-*o*-карборанмен реакциясы, схемаға сәйкес шығыммен 3-анилино-3-карбонил-4-(изопропил-*o*-карборан)-3,4-дигидрокумарин (11) және 3-(2-амино-6-метилпиридино)-3-карбонил-4-(изопропил-*o*-карборан)-3,4-дигидрокумарин (12) түзілетіндігі дәлелденді.



Инфра-қызыл (ИК) спектрлері өндіруші PIKE (АҚШ) бір реттік тіркемелі Gladiatr алмаздарын қолдану арқылы Agilent Technologies (АҚШ) «Cary 600 Series» ИҚ-Фурье спектрометрмен түсірілді. Барлық өлшеулер $2,0 \text{ см}^{-1}$ және $21 \text{ }^\circ\text{C}$ температурада жүргізілді, сонымен қатар үлгілер саны 32-ден аз емес. ЯМР спектрлері – «JNM-ECA Series FT NMR» (JEOL) модель ECA 500, 500 МГц. Балқу температурасы – «Buchi Melting Point M560».

3-этоксикарбонил-4-(изопропил-*o*-карборан)-3,4-дигидрокумарин (1a). 0,01 моль 1-изопропил-2-литий-*o*-карборанның ТГФ-бензолды ерітіндісіне 20°C температурада 2,18 г (0,01 моль) 3-карбэтоксикамарин қосады. Реакциялық массаны 1 сағат(немесе одан да көп)

инертті атмосферада араластырады, сұйылтылған HCl өңдеп және бензолмен экстракциялайды. Экстрактты Na₂SO₄ арқылы кептіреді және еріткішті буландырады. Қалған қоспаны гексанмен кристаллизациялайды. Нәтижесінде 3,27 г (80%) 3-этоксикарбонил-4-(изопропил-*o*-карборан)-3,4-дигидрокумарин алынады, балқ.темп. 189-191°C. Ыстық этанола (95%) көмегімен қайтакристалданды.

3-изопропил-*o*-карборан-3-карбонил-4-(изопропил-*o*-карборан)-3,4-дигидрокумарин (3а). 0,005 моль 1-изопропил-2-литий-*o*-карборанның ТГФ-бензолды ерітіндісіне бөлме температурасында 1,34 г (0,005 моль) 3-бромо-3-карбонил-3,4-дигидрокумарин қосады. Реакциялық массаны 3 сағат инертті атмосферада араластырады және сұйылтылған HCl өңдейді, содан кейін бензолмен экстракциялайды. Экстрактты Na₂SO₄ арқылы кептіреді және буландырады. Қалған қоспаны гексанмен кристаллизациялайды. 3-бромо-3-карбонил-4-(изопропил-*o*-карборан)-3,4-дигидрокумарин шығымы 1,41 г (62%) құрады, балқ.темп. 182-185°C. Кристалдар ДХЭ-гександы қоспамен қайтакристалданды.

4-индоло-3-карбэтокси-4-(N-изопропил-*o*-карборан)-3,4-дигидрокумарин (4а). 0,005 моль 1-изопропил-2-литий-*o*-карборанның ТГФ-бензолды ерітіндісіне бөлме температурасында 1,62 г (0,005 моль) 3-индоло-3-карбонил-3,4-дигидрокумарин қосады. Реакциялық массаны 3 сағат(немесе одан да көп) инертті атмосферада араластырады және сұйылтылған HCl өңдейді, содан кейін бензолмен экстракциялайды. Экстрактты Na₂SO₄ арқылы кептіреді және буландырады. Қалған қоспаны гексанмен кристаллизациялайды. Алынған 3-индоло-3-карбонил-4-(изопропил-*o*-карборан)-3,4-дигидрокумарин шығымы 1,67 г (65%) құрады, балқ.темп. 180-183°C. Кристалдар бензол-петролейнді эфир қоспамен қайтакристалданды.

ИҚ-спектр (НПВО GladiATR,ν, см⁻¹): 2980 (CH), 2616, 2568 (B-H), 1739 (C=O), 1231 (C-N).

ЯМР ¹H спектр (CDCl₃): 1,01 м.д. (т., 3H CH₂-CH₃), 1,42-1,33 м.д. (д.д., 6H CH(CH₃)₂), 2,63-2,57 м.д. (м., 1H CH(CH₃)₂), 3,48 м.д. (с., 1H CH), 4,15-4,01 м.д. (м., 2H CH₂-CH₃), 7,72-7,05 м.д. (м., 8H Ar-H); 1,6-2,3 м.д. (м., 10H B-H) B-H байланысына сәйкес.

3-анилино-3-карбонил-4-(изопропил-*o*-карборан)-3,4-дигидрокумарин (5а). 0,00125 моль 1-изопропил-2-литий-*o*-карборанның ТГФ-бензолды ерітіндісіне бөлме температурасында 0,38 г (0,00125 моль) 3-анилино-3-карбонил-3,4-дигидрокумарин қосады. Реакциялық массаны 3 сағат(немесе одан да көп) инертті атмосферада араластырады және сұйылтылған HCl өңдейді, содан кейін бензолмен экстракциялайды. Экстрактты Na₂SO₄ арқылы кептіреді және буландырады. Қалған қоспаны гексанмен кристаллизациялайды. Синтезделген қосылыс 3-анилино-3-карбонил-4-(изопропил-*o*-карборан)-3,4-дигидрокумариннің шығымы 0,54 г (87%) құрады, балқ.темп. 400 °C жоғары. Кристалдар ДХЭ-гександы қоспа көмегімен қайтакристалданды.

ИҚ-спектр (НПВО GladiATR,ν, см⁻¹): 3047 (CH), 2566, 2566 (B-H), 1705-1647 (C=O), 3289 (N-H).

ЯМР ¹H спектр (CDCl₃): 1,40-1,27 м.д. (д.д., 6H CH(CH₃)₂), 3,52 м.д. (м., 1H CH(CH₃)₂), 6,77-6,69 м.д. (м., 1H Ar-H), 7,23-7,10 м.д. (м., 3H Ar-H), 7,40-7,35 м.д. (м., 1H Ar-H), 7,75-7,68 м.д. (м., 4H Ar-H); 3,64 м.д. (с., 1H N-H) жолақтары N-H байланысын дәлелдейді; карборан ядросындағы B-H байланысы 1,5-2,3 м.д. (м., 10H B-H) аралығында байқалады.

3-(2-амино-6-метилпиридино)-3-карбонил-4-(изопропил-*o*-карборан)-3,4-дигидрокумарин (6а). 0,001 моль 1-изопропил-2-литий-*o*-карборанның ТГФ-бензолды ерітіндісіне бөлме температурасында 0,33 г (0,001 моль) 3-(2-амино-6-метилпиридино)-3-карбонил-3,4-дигидрокумарин қосады. Реакциялық массаны 3 сағат(одан да көп) инертті атмосферада араластырады және сұйылтылған HCl өңдейді, содан кейін бензолмен экстракциялайды. Экстрактты Na₂SO₄ арқылы кептіреді және еріткішті буландырады. Қалған қоспаны гексанмен кристаллизациялайды. 3-(2-амино-6-метилпиридино)-3-карбонил-4-(изопропил-*o*-карборан)-3,4-дигидрокумариннің шығымы 0,44 г (84%) құрады, балқ.темп. 159-162°C. Кристалдар ТГФ-гександы қоспамен қайтакристалданды.

ИК-спектр (НПВО GladiATR, ν , cm^{-1}): 1712, 1670 (C=O), 2976 (CH), 3247 (N-H), 2614-2565 (B-H).

ЯМР ^1H спектр (CDCl_3): 1,29-1,19 м.д. (д.д., 6H $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,5 м.д. (м., 1H $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,71 м.д. (с., 1H N-H), 7,21-7,16 м.д. (м., 3H Ar-H), 7,34 м.д. (м., 1H Ar-H); жолықтары 2-амино-6-метилпиридинді сипаттайды 1,75 м.д. (с., 3H - CH_3), 6,77-6,65 м.д. (м., 1H Ar-H), 7,0-6,92 м.д. (м., 1H Ar-H), 7,77-7,76 м.д. (м., 1H Ar-H); 1,4-2,2 м.д. (м., 10H B-H) карборан ядросындағы B-H байланысы үшін.

Осылайша, жасалған карборанилқұрамды кумариндерді препаративті қолайлы синтездеу әдістері, бұл қосылыстарды $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha, \gamma)$ $^7\text{Li}(\text{B-HЗТ})$ қолдану арқылы қатерлі ісіктің борнейтронқармау терапиясында перспективті зерттеулер жүргізуге кең мүмкіндіктер ашады.

Қолданылған әдебиеттер тізімі

1. Grimes R.N. Carboranes, Netherland, Elsevier, 2017. - 1041 p.
2. Grimes, Russell N. Carboranes — Academic Press, 2011-05-06. — ISBN 9780080921044 – C. 102- 111
3. Pak R.H., Primus F.J., Rickard-Dickson K.J., Ng L.L., Kane R.R., Hawthorne M.F. Preparation and properties of nido-carborane-specific monoclonal antibodies for potential use in boron neutron capture therapy for cancer. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - 1995. - Vol.92. - P. 6986–6990.
4. Sauerwein W. Neutron capture therapy: principles and applications, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, 2012. – P. 545-554.
5. Peng X.-M., Damu G.L. V., Zhou C.-H. Current developments of coumarin compounds in medicinal chemistry // Current pharmaceutical design. - 2013. - Vol.19. - P. 3884–930.
6. Казанцев А.В., Отращенко Е.А., Аксартов М.М., Аксартова Л.М. Синтез и некоторые превращения 3-карбэтокси-4-(R-о-карборанил)-3,4-дигидрокумаринов // Материалы Респ. науч.-практ. конф. «Валихановские чтения – 5». – Кокшетау, 2000. – Т. 6. – С. 11-13.
7. Abdel-Wahab B.F., Mohamed H.A., Farhat A.A. Ethyl coumarin-3-carboxylate: Synthesis and chemical properties // Oranic communications. - 2014. - Vol.7. - P. 1–27.
8. Nadeem Siddiqui, M. Faiz Arshad and Suroor A. Khan. Synthesis of some new coumarin incorporated thiazolyl semicarbazones as anticonvulsants. //Acta Poloniae Pharmaceutica с Drug Research, 2009/ Vol. 66 No. 2 pp. 161-167,
9. Казанцев А.В., Отращенко Е.А., Аксартов М.М. Реакции Li- и Mg-производных замещённых о- и м- карборанов с 3- карбэтоксикумарином и кумарином // Журнал органической химии. - 2002. - Vol.38. - P. 1691–1696.