

¹Семенова Е. А., ¹Дикусар Е. А., ¹Зверева Т. Д., ¹Петкевич С. К.,
¹Поткин В. И., ²Гаджилы Р. А., ²Алиев А. Г., ²Мамедова Г. М., ³Стёпин С. Г.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 4-ФОРМИЛАРИЛОКСИМЕТИЛ-2,6-ДИМЕТИЛНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

¹ Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,

² Институт полимерных материалов Национальной академии наук Азербайджана,

³ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет

Лекарственные средства на основе никотина, получаемые путем настоев из махорки и табака, использовались с давних времен. Анабазин и никотин применялись в борьбе с насекомыми-вредителями еще до Первой мировой войны. В некоторых литературных источниках начала XX в. приводятся рецепты приготовления табачных настоев в качестве инсектицидов и возбудителями педикулеза (*Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Phthyrus pubis*) [1]. Они имели большую токсичность для насекомых и, в определенных условиях, могли вызывать шок и у человека.

Никотиновая кислота и многие ее производные находят широкое применение в медицине в качестве таких лекарственных средств, как кордиамин, никодин, витамин РР и др. Они играют чрезвычайно важную роль в биосинтезе никотинамидных коферментов [2].

Целью настоящей работы является синтез потенциальных лекарственных средств на основе этиловых эфиров 4-формиларилоксиметил-2,6-диметилникотиновой кислоты.

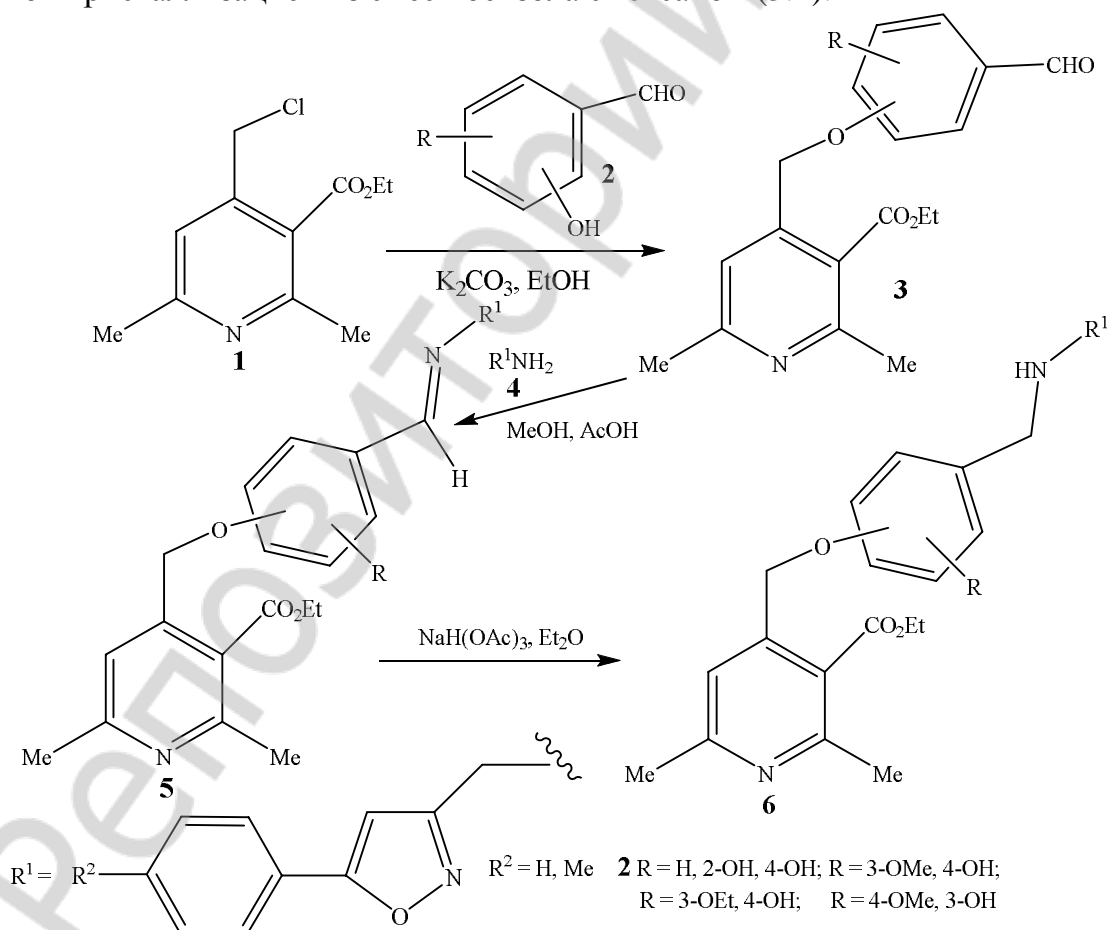
ИК спектры синтезированных соединений **3**, **5**, **6** (схема) были записаны на ИК Фурье-спектрофотометре Protégé-460 фирмы Nicolet в тонком слое или в КВг, спектры ЯМР ¹H и ¹³C — на спектрометре Bruker Avance-500 в CDCl₃, химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов соответствующих дейтерированных растворителей. Масс-спектры соединений **3**, **5**, **6** были получены на хромато-масс-спектрометре Hewlett Packard 5890/5972 в режиме ионизации электронным ударом с энергией электронов 70 эВ; капиллярная колонка HP-5MS 30 м × 0,25 мм, фаза (5 % PhMe Silicone) 0,25 мкм, температура испарителя — 250 °С.

Синтез простых эфиров 3. Смесь 20 ммоль этилового эфира 4-хлорметил-2,6-диметилникотиновой кислоты **1**, 22 ммоль замещенного фенола ванилинового ряда **2** и 10 ммоль безводного K₂CO₃ в 40 мл 96%-ного этанола кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона 5 суток. Реакционную смесь охлаждали до 20–23 °С и выливали в 100 мл 10%-ного водного раствора NaCl. Выпавший осадок простых эфиров **3** отфильтровывали, промывали 500 мл ди-

стиллированной воды и сушили на воздухе при 30–35 °С. Окончательную очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (100–160 мкм), элюент — бензол и низкотемпературной кристаллизацией из смеси бензола с гексаном (3:1).

Синтез функционально замещенных (*E*)-азометинов 5. Раствор 5 ммоль изоксазолсодержащего первичного амина **4** и соответствующего бензальдегида ванилинового ряда **2** в 30 мл абсолютного метанола кипятили 30 мин. Горячий раствор фильтровали через бумажный складчатый фильтр, охлаждали и оставляли на 10–15 ч при 0–5 °С. Образовавшиеся (*E*)-азометины **5** отделяли фильтрованием на стеклянном пористом фильтре или декантацией, промывали небольшим количеством (2–5 мл) холодного метанола и сушили на воздухе.

Синтез никотинсодержащих вторичных изоксазоламинов 6. Раствор 5 ммоль функционально замещенного (*E*)-азометина **5**, 10 ммоль триацетоксиборгидрида натрия $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в 50 мл Et_2O перемешивали в атмосфере аргона 18 ч при 20–23 °С. Реакционную смесь охлаждали до 10–13 °С и выливали в 100 мл 5%-ного водного раствора NaHCO_3 . Вторичные амины **6** экстрагировали диэтиловым эфиром. Окончательную очистку **6** проводили колоночной хроматографией на силикагеле (100–160 мкм), элюент — бензол и низкотемпературной кристаллизацией из смеси бензола с гексаном (3:1).



Этиловые эфиры 4-формиларилосиметил-2,6-диметилникотиновой кислоты **3**, полученные нами по реакции Вильямсона с выходом 70–76 % — из этилового эфира 2,6-диметилникотиновой кислоты **1** [3] и бензальдегидов ванилинового ряда **2** [4] — являются потенциальными лекарственными средствами широкого

спектра антимикробного действия. Соединения **3** могут служить удобными и легкодоступными исходными соединениями для дальнейшей направленной химической модификации. В частности, путем конденсации с фармакофорными аминопроизводными изоксазолов **4** были синтезированы с выходами 75–80 % пиридин- и изоксазолсодержащие азометины **5** [5], а их последующее восстановление с помощью $\text{NaH}(\text{OAc})_3$ позволило получить с выходами 85–90 % пиридин- и изоксазолсодержащие амины **6** — новые мультидентатные лиганды, способные образовывать комплексы с палладием, кобальтом, медью, цинком, лантаном, гадолинием и серебром. Эти металлокомплексы представляют большой интерес для разработки на их основе противоопухолевых, антимикробных и фунгицидных лекарственных средств широкого спектра действия.

С целью дальнейшего молекулярного докинга и биологического тестирования широкой серии функционально замещенных производных никотиновой кислоты **3**, **5**, **6** нами было проведено предварительное квантово-химическое DFT-моделирование их строения и электронной структуры с применением уровня теории B3LYP1/MIDI с использованием программного пакета GAMESS и базисного набора MIDI.

Выводы. Синтезированы потенциальные лекарственные средства, содержащие фармакофорные фрагменты никотиновой кислоты, ароматических альдегидов, изоксазола и азометинов. Данные соединения являются мультидентатными лигандами для получения биологически активных металлокомплексов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Девель, Д. В. Насекомые и грызуны вредители зерна, крупы, муки и вещевых предметов / Д. В. Девель. СПб : Типография Тренке и Фюсно, 1912. 101 с.
2. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. М. : Новая Волна, 2014. 1216 с.
3. Синтез и свойства 3-алкил(арил)-5-(диметиламинометил)пиразолов / Р. И. Гаджилы [и др.] // ЖОрХ. 2015. Т. 51. Вып. 4. С. 547–550.
4. Дикусар, Е. А. Бензальдегиды ванилинового ряда. Синтез производных, применение и биологическая активность / Е. А. Дикусар, В. И. Поткин, Н. Г. Козлов. Saarbrücken, Deutschland : LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. 612 с.
5. Азометины на основе ванилина и ванилаля / Е. А. Дикусар [и др.]. Нукус : Каракалпакстан, 2007. 207 с.