СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 615.015.4.668.53:548.298

ЯМР-СПЕКТРОСКОПІЯ У ВИЗНАЧЕННІ СТРУКТУРИ β-ІЗОМЕРА ДІАКАМФУ

С.І.Мерзлікін, В.П.Черних, Ф.Г.Яременко

Національний фармацевтичний університет
Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського

Вивчені ЯМР-спектроскопічні характеристики зразків діакамфу — нового антидіабетичного фармакологічного засобу, одержаних в різних температурних умовах. Встановлено, що напрямок нуклеофільного розкриття циклу ангідриду камфорної кислоти о-фенілендіаміном обумовлений екрануючим впливом CH_3-групи при C_1 і температурою реакційного середовища.

Однією з найбільш важливих медико-соціальних проблем сучасної медицини є цукровий діабет (ЦД). На теперішній час кількість хворих на ЦД у світі становить більше 150 млн осіб. Кожні 10-15 років вона подвоюється і до 2010 року буде складати більше 240 млн хворих [12]. В Україні офіційно зареєстровано біля 1 млн хворих, що складає 4-5% від усієї кількості населення. 80-90% усіх випадків захворювання на ЦД припадає на інсулінонезалежний цукровий діабет (ІНЗЦД) [6], який характеризується інсуліновою резистентністю та недостатністю функції бета-клітин підшлункової залози з різним ступенем вираженості [11]. Основою терапії ІНЗЦД є застосування пероральних цукрознижуючих засобів [7].

Діакамф — новий антидіабетичний фармакологічний засіб, розроблений в Національному фармацевтичному університеті [1, 2, 8-10].

За допомогою методу високоефективної рідинної хроматографії ми встановили[1], що зразок діакамфу, одержаний у ксилолі, містить до 15% побічної речовини, яка на відміну від раніше визначених [4, 5] технологічних домішок лактаму (спол. VII, схема) і транс-діакамфу (спол. VIII) не виділяється з основної сполуки методом перекристалізації і тонкошарової хроматографії. Разом з тим основна сполука і побічна речовина мають різні показники часу утримання (11,78 і 12,77 хв відповідно) і аналогічні УФ-спектри з максимумами при 270 та 280 нм. На хроматограмі діакамфу, одержаного в толуолі, визначається тільки один пік, який має співвідносні параметри утримання як у піку основної сполуки при одержанні діакамфу в ксилолі.

На підставі одержаних результатів можна передбачити, що на відміну від реакції нуклеофільного розкриття циклу камфорного ангідриду (спол. I) ариламінами в диметилформаміді, де визначали утворення тільки α-ариламідів камфорної кислоти [3], нуклеофільне розкриття циклу ангідриду I о-фенілендіаміном (спол. II) у ксилолі одночасно відбувається за двома напрямками: з переважним за неекранованим CH_3-групою карбонільним атомом вуглецю при C_3 та за карбонілом при C_1 з утворенням суміші α-і β-амідів вищезазначеної кислоти (спол. III і IV відповідно), що обумовлено більш високими нуклеофільними властивостями спол. II. Внаслідок циклодегідратації амідів III і IV в подальшому утворюються відповідні ізомери діакамфу: (±)-цис-3-(2′-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота (спол. V, α-діакамф) і (±)-цис-1-(2′-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота (спол. VI, β-діакамф).

При зменшенні температури реакційного середовища, тобто проведення реакції в толуолі, розкриття циклу ангідриду I відбувається тільки за неекранованим CH_3-групою карбонілом при C_3.

Для встановлення структури зразків діакамфу, одержаних у різних температурних умовах, нами були здійснені ЯМР-спектроскопічні дослідження.

Експериментальна частина

ЯМР-спектри вимірювали в розчинах ДМСО відносно ТМС на приборі "Bruker AM-300" (300 МГц).

(±)-Цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота (спол. V)

У круглодонну колбу об'ємом 20 мл вміщують 1,82 г (0,01 Моль) ангідриду (±)-камфорної кис-

[1] ВЕРХ-дослідження зразків діакамфу нами будуть викладені в наступних публікаціях.

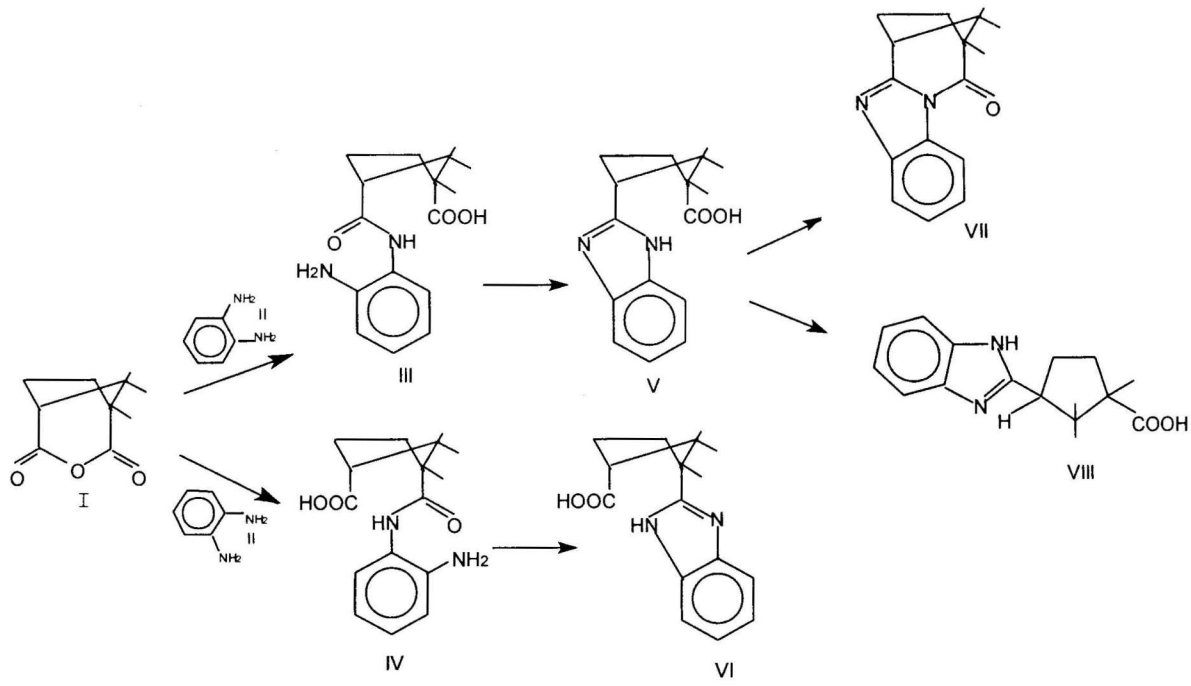

Схема. Схема утворення діакамфу, його β-структурного ізомера і технологічних домішок.

лоти, 1,08 г (0,01 Моль) о-фенілендіаміну та 15 мл толуолу або ксилолу. Колбу вміщують на повітряну баню, а реакційну суміш кип'ятять протягом 3-х год. Охолоджують, осад що утворився, відфільтровують, висушують та кристалізують з етанолу. Вихід складає 55%.

Результати та їх обговорення

При аналізі ПМР-спектра (табл.) зразка діакамфу, одержаного у ксилолі, було встановлено, що він у порівнянні зі спектром діакамфу, одержаного в толуолі, містить домішку, яка проявляється в його спектрі додатковими сигналами в області аліфатичних протонів. Такими сигналами є: триплет з хімічним зсувом (ХЗ) 3,51 м.д. та 1,67 м.д; сегменти метильних груп при 1,04 м.д. та 1,15 м.д. (останній частково перекритий піком при 1,16 м.д. від основної сполуки). Сигнал метилу при 0,66 м.д. відповідає як основній сполуці, так і домішці. Однак його переважна інтенсивність у порівнянні з сигналом метилу при 1,28 м.д. від основної сполуки (3,12 та 2,74 од. відповідно) вказує на вміст домішки в основній сполуці від 10% до 15%.

Крім того, з п'яти підспектрів СН-груп ідентифікується метилова група в положенні 3. Слабкополеве зміщення в спектрах діакамфу V у порівнянні зі спектром аміду III, безумовно, вказує на наявність у діакамфі бензімідазольного фрагменту, а триплетний характер сигналу дозволяє виключити утворення додаткового циклу, тобто утворення лактаму діакамфу VII, який в даному випадку мав би вигляд дуплету [5].

Область ароматичних протонів спектра діакамфу, одержаного в толуолі, не містить неперекритих сигналів домішки і має аналогічний для бенз-

Таблиця

Характеристики ПМР-спектрів (ДМСО, 300 Мгц) зразків діакамфу, одержаних у ксилолі та толуолі

Сполука*	ХЗ в м.д., мультиплетність; ширина мультиплету в Гц (J в Гц)			
	3-СН	4-CH_AH_B	5-CH_AH_B	Ме
I	2,48**	2,16м. 36(4,5) 1,86м. 2Н61	1,86м. 2Н61 1,64м. 28(4,6)	0,92с. 6Н 1,04с. 3Н
III	2,93 т. (9,3)	2,05м. 38(4,1) 1,74м. 39(6,7)	2,45м. 31(6,8) 1,43м. 28(4,3)	0,83 с. 1,19с. 1,24с.
V (одержана в ксилолі)	3,51т. (8,9)	2,30 (3,6) ** **	** ** 1,67м. (3,8)	0,66с. 1,04с. 1,15с.
V (одержана в толуолі)	3,39т. (9,7)	2,40м. 33(4,6) 2,02м. 38(6,4)	2,62м. 31(6,0) 1,52м. 27(4,9)	0,66с. 1,16с. 1,28с.

Примітка.
* — Нумерація сполук відповідно до схеми.
** — Перекриті сигнали.

імідазолів характер поглинання, що виключає вірогідність присутності аміду III як домішки. Для останнього є характерними піки NHCO при 8,87 м.д. та мультиплети о-феніленового фрагменту при 7,15; 6,90; 6,73 і 6,57 м.д. (табл.).

При віднесенні сигналів метиленових груп у положеннях 4 та 5 корисною є оцінка ширини мультиплету. Протони 4-CH_AH_B-групи повинні мати більш широкий сигнал за рахунок додаткової КССВ з 3-CH протонами. Менша із констант, яка спостерігається в кожному мультиплеті, дозволяє визначити протони, які взаємодіють попарно в системі 4-CH_AH_B — 5-CH_AH_B. З вишенаведеного видно, що сигнали при 2,30 м.д. та 1,67 м.д. (спектр діакамфу, одержаного в ксилолі) належать двом метиновим протонам домішки з 4-CH_2 і 5-CH_2-груп відповідно. Вірогідно відрізняються між собою і сигнали CH_3-груп домішки та основної сполуки.

Таким чином, було встановлено, що різниця в характерах спектрів зразків діакамфу, одержаного в толуолі та одержаного в ксилолі, пов'язана зі зміною орієнтації бензімідазольного фрагменту у відношенні до протоновмісних груп триметилциклопентанового циклу. Тобто домішка є β-ізомером діакамфу (спол. VI).

ВИСНОВКИ

1. За методом ЯМР-спектроскопії вивчені спектроскопічні характеристики зразків діакамфу, одержаних у різних температурних умовах.

2. Встановлено, що напрямок нуклеофільного розкриття циклу ангідриду камфорної кислоти о-фенілендіаміном обумовлений екрануючим впливом CH_3-групи при C_1 і температурою реакційного середовища.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Боднар П.М., Кононенко Л.О., Мерзлікін С.І // Ендокринологія. — 1999. — Т. 4, №1. — С. 110-111.*
2. *Боднар П.М., Мерзлікін С.І., Кононенко Л.О. // Клінічна фармація. — 2001. — №3 (5). — С. 46-48.*
3. *Мерзликин С.И. Синтез, реакционная способность и биологическая активность функциональных производных (±)-камфорной кислоты: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. — Х., 1991. — 23 с.*
4. *Мерзлікін С.І., Черних В.П., Яременко Ф.Г. // Фізіологічно активні речовини. — 2000. — №2 (30). — С. 45-47.*
5. *Мерзлікін С.І., Черних В.П., Яременко Ф.Г. // Вісник фармації. — 2001. — №1 (25). — С. 29-32.*
6. *Amos A.F., McCarthy D.J., Zimmet P. // Diabet. Med. — 1997. — Vol. 14. — Suppl. 5. — P. 1-85.*
7. *Gerish J.E. // N. Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 321. — P. 1231-1245.*
8. *Poltorak V., Merzlikin S., Gladkikh A. et al. // Can. J. Physiol. and Pharmacol. — 1994. — Vol. 72. — Suppl. 1. — P. 229.*
9. *Poltorak V., Merzlikin S., Gladkikh A. et al. // Abstr. XV-th International Diabetes Federation Congress. — Kobe, Japan, 1994. — P. 107.*
10. *Poltorak V., Merzlikin S., Gladkikh A. et al. // Horm. and Metabolic. Res. Abstr. — Athens, Greece, 1995. — Suppl. 1. — P. 182.*
11. *Vialettes B., Silvestre P. // Horm. Res. — 1992. — Vol. 38. — P. 51-56.*
12. *Zimmet P., McCarthy D. // IDF Bulletin. — 1995. — Vol. 1. — P. 8-7.*

УДК 615.015.4.668.53:547.298

ЯМР-СПЕКТРОСКОПИЯ В УСТАНОВЛЕНИИ СТРУКТУРЫ β-ИЗОМЕРА ДИАКАМФА

С.И.Мерзликин, В.П.Черных, Ф.Г.Яременко

Изучены ЯМР-спектроскопические характеристики образцов диакамфа — нового антидиабетического фармакологического средства, полученных в различных температурных условиях. Установлено, что направление нуклеофильного раскрытия цикла ангидрида камфорной кислоты о-фенилендиамином обусловлено экранирующим влиянием CH_3-группы при C_1 и температурой реакционной среды.

UDC 615.015.4.668.53:547.298

NMR-SPECTROSCOPY IN STRUCTURE IDENTIFICATION OF β-DIACAMPH ISOMER

S.I.Merzlikin, V.P.Chernykh, F.G.Yaremenko

The investigation of Diacamph — new antidiabetic pharmacological substance samples received in different temperature condition by the NMR-method has been carried out. We have established the rate of nucleophilic opening of camphoric acid anhydride cycle with o-phenylendiamin is caused by influence of CH_3-group at C_1 and by the temperature of reaction medium.