

УДК 547.917: 615.281

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА УГЛЕВОДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

¹Сарымзакова Р.К., ¹Джаманбаев Ж.А., ²Абдурашитова Ю.А.,
¹Сулейманова Ш.С., ²Сарымзакова Б.К.

¹Кыргызский национальный университет им. Ж. Баласагына, Бишкек,
e-mail: Sarimzakova@mail.ru;

²Кыргызско-Российский славянский университет им. Б.Н. Ельцина, Бишкек.

Углеводсодержащие гетероциклы – обширная и глубоко разветвленная область химии и биохимии углеводов, в которой важнейшую часть составляют производные сахаров с гетероциклическими агликонами. Большие успехи достигнуты при использовании производных гликозилизо(тио)цианатов. Теоретическая основа выполненной работы заключается в анализе литературных источников по данной проблеме; разработке методов синтеза; установлению структуры синтезированных веществ. В экспериментальной части работы, касающейся производных моносахаридов, было установлено, что гликопиранозил(тио)мочевины легко вступают в реакции нуклеофильного замещения при взаимодействии с малоосновными аминами. Были произведены расчеты прогнозирования биологической активности новых соединений с помощью программы PASS, которая позволяет утверждать, что полученные вещества можно рассматривать как потенциальные биологически активные соединения.

Ключевые слова: гликопиранозилизотиоцианаты, морфолин, биологическая активность

THE SYNTHESIS AND PROPERTIES OF CARBOHYDRATE BASED HETEROCYCLIC DERIVATIVES

¹Sarymzakova R.K., ¹Dzhamanbaev Z.A., ²Abdourashitova Y.A.,
¹Suleymanova S.S., ²Sarymzakova B.K.

¹Kyrgyz Republic, Kyrgyz National University named after J. Balasagyn,
Bishkek, e-mail: Sarimzakova@mail.ru;

²Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Bishkek

Chemistry of heterocycles with carbohydrate fragments is the extensive and comprehensive sphere in chemistry and biochemistry, focused on study of sugar derivatives. Synthesis based on sugars derivatives with heterocyclic aglicons is the important part of this sphere of chemistry. Great success is achieved through using of glycopyranosy isothiocyanate derivatives. Theoretical part of present research reveals study of the new synthesis methods and analysis of research results. In experimental part, which concern monosaccharide derivatives, it was found that glycopyranosyiso(thio)carbamide reacts with weak basic amines readily. Prediction of the biological activity of synthesized compounds has been carried out by using PASS program. The results are allow to suggest that received compounds have biological activity.

Keywords: glycopyranosyiso(thio)carbamide, morpholine, biological activity

Производные гликозилзотиоцианатов являются ключевыми соединениями в синтезе разнообразных углеводных производных тиокарбамидов [4, 6]. Они служат ценными синтонами в тонком органическом синтезе, особенно в области химии гетероциклов и гликозилтиокарбамидов. Продолжая поиск новых биологически активных соединений в ряду углеводных производных тиокарбамидов, авторами изучили реакции изотиоцианатов с аминоксодержащими гетероциклическими соединениями, обладающими широким спектром биологического действия [1, 2, 4, 5]. Введение в структуру гетероциклических соединений углеводов с гликозилтиоамидными связями является одним из перспективных путей получения новых биологически активных соединений. Ранее было показано, что конденсация гли-

козилзотиоцианата с производными адамантана приводит к образованию углеводных производных адамантилтиомочевин, обладающих широким спектром физиологического действия [1, 5].

Принципы построения гетероциклических систем и методические приемы в работе с углеводными аналогами изотиоцианатных фрагментов достаточно хорошо известны и не требуют особых пояснений. Следующие достаточно очевидные примеры формирования структур могут служить примерами гетероциклизации (рис. 1).

Целью настоящей работы является разработка препаративных методов синтеза мало известного углеводного производного морфолина путем взаимодействия 1 – изотиоциано –1–дезоксид –2,3,4,6–тетра – 0 – ацетил – β – D – гликопираноз с морфолином

в среде абсолютного ацетонитрила и проведение компьютерного прогноза биологической активности синтезированных соединений. Синтез углеводовных производных тиомочевин на основе морфолина был осуществлен согласно приведенной схеме (рис. 2).

Материалы и методы исследования

ПМР спектр углеводного производного морфолина был снят на приборе: «Bruker WM-250» с рабочей частотой 250 мГц. ИК-спектр получен на спектрофотометре ИКС-29, Specord M-80 с программой «Soft Spectra». Температура плавления измерялась на микронагревательном столике «Baetuis». Контроль за ходом реакций и индивидуальностью веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Пятна проявляли парами йода во влажной камере. Температуры плавления определяли на приборе ПТП-М.

Результаты исследования и их обсуждение

Были изучены реакции взаимодействия D-глюкозил-, D-галактозил-, D-ксилозил-изоотиоцианатов с морфолином. Реакции взаимодействия гликозилизоотиоцианатов с морфолином в среде абсолютного ацетонитрила приводят к образованию N-гликопиранозил-N¹-морфилтиомочевин. В условиях проведения реакций не наблюдается образования побочных продуктов. Реакция привела к образованию белого кристаллического продукта с выходом 70–80%. Контроль за ходом реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии в системе: хлороформ : ацетонитрил (5:1), хлороформ : метанол (10:1). В подобных условиях были получены конечные продукты, физико-химические характеристики которых представлены в табл. 1.

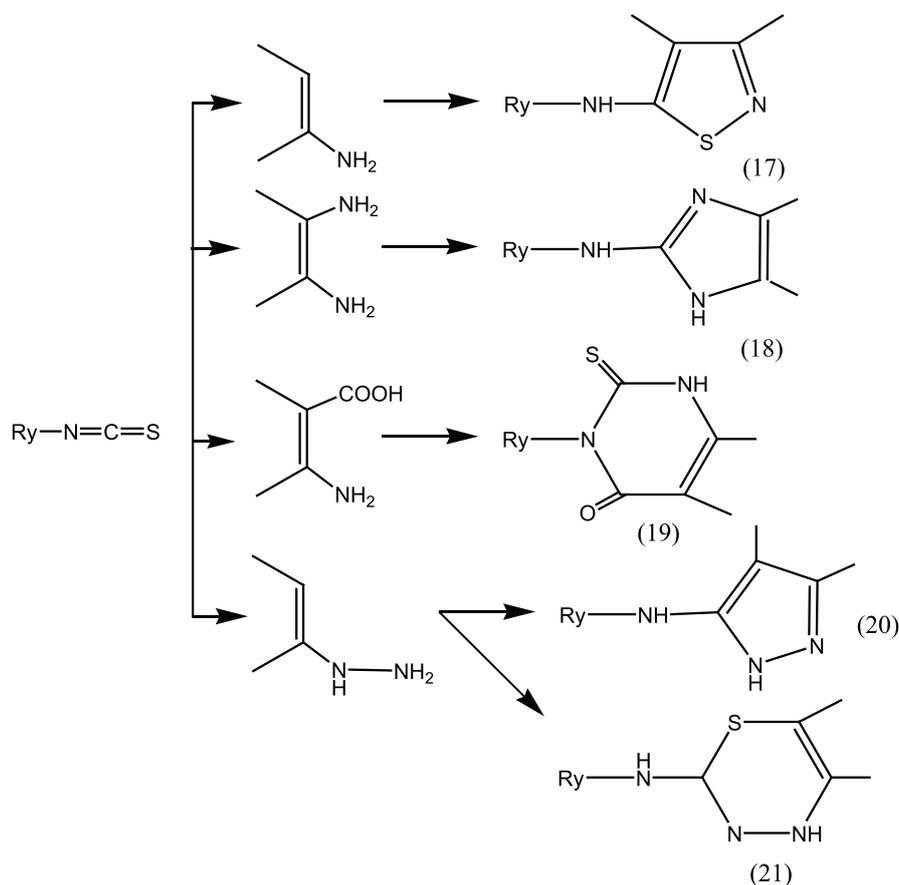


Рис. 1. Здесь R_y – углевод

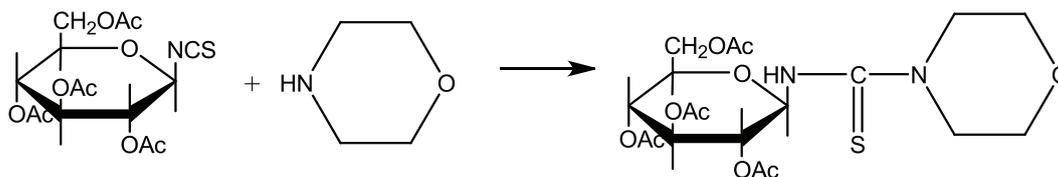


Рис. 2

Таблица 1

Физико-химические характеристики N-гликопиранозил-N¹-морфилтиомочевин

Вещество Брутто формула	Выход, %	T _{пл.} , °C	Rf	Найдено (вычислено), %		
				C	N	H
№ 1 C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₁₀ S (глюкоза)	74	129–130	0,20	47,52 (47,89)	5,45 (5,92)	6,18 (5,88)
№ 2 C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₁₀ S (галактоза)	73	123–124	0,25	47,44 (47,89)	5,89 (5,92)	6,01 (5,88)
№ 3 C ₁₆ H ₂₃ N ₂ O ₈ S (ксилоза)	83	118–119	0,34	47,30 (47,64)	5,56 (5,7)	6,83 (6,94)

Примечание. Здесь № 1 N-(2,3,4,6-тетра-0-ацетил-β-D-гликопиранозилтиокарбамоил)-N¹-морфолин, № 2 N-(2,3,4,6-тетра-0-ацетил-β-D-галактопиранозилтиокарбамоил)-N¹-морфолин, № 3 N-(2,3,4,6-три-0-ацетил-β-D-ксилопиранозилтиокарбамоил)-N¹-морфолин.

Структура синтезированных N-(2,3,4,6-тетра-0-ацетил-β-D-гликопиранозилтиокарбамоил)-N¹-морфолинов подтверждена данными ИК, Н¹ЯМР-спектроскопии и данными элементного анализа.

В последние годы при прогнозировании свойств физиологически активных веществ широко применяются математические методы установления связи «биологическая активность – химическая реакционная способность – структура». Поэтому актуальным представляется поиск путей целенаправленной химической модификации молекулярной структуры известных лекарственных препаратов и новых физиологически активных соединений, обладающих ценными фарма-

кологических свойствами при помощи N-гликозил (тио)амидной связи.

Программы PASS [3] позволяют на основании структуры соединения количественно оценить вероятность наличия у него активности (P_a) и неактивности (P_i) различных видов биологической активности. С помощью данной программы мы оценили активность соединений, известных как производные тиокарбамидов сахаров на основе морфолина. Чем больше для конкретной активности величина P_a и чем меньше величина P_i, тем больше шанс обнаружить данную активность у вещества, полученного в эксперименте. Как видно из табл. 2, величина P_a/P_i с большой вероятностью указывает на наличие противоопухолевой активности.

Таблица 2

Компьютерный прогноз биологической активности синтезированных соединений

Вид биологической активности	№ 1 P _a /P _i глюкоза	№ 2 P _a /P _i галактоза	№ 3 P _a /P _i ксилоза	№ 4 P _a /P _i глюкоза	№ 5 P _a /P _i галактоза	№ 6 P _a /P _i ксилоза
Противоопухолевая активность	<u>0,910</u> 0,005	<u>0,910</u> 0,005	<u>0,755</u> 0,003	0,388 0,111	0,388 0,111	0,474 0,049
Стимуляторы светотерапии	<u>0,753</u> 0,003	<u>0,753</u> 0,003	<u>0,755</u> 0,003			
Ингибитор проницаемости мембран	<u>0,769</u> 0,016	<u>0,769</u> 0,016	<u>0,751</u> 0,021			
Ингибитор β-глюкоуридазы	<u>0,787</u> 0,002	<u>0,787</u> 0,002	<u>0,711</u> 0,004	0,743 0,003	0,743 0,003	0,773 0,004
Профилактика стеноза	<u>0,918</u> 0,002	<u>0,918</u> 0,002	<u>0,614</u> 0,004	<u>0,371</u> 0,009	<u>0,371</u> 0,009	<u>0,365</u> 0,010
Антигельминтные свойства	<u>0,403</u> 0,041	<u>0,403</u> 0,041	<u>0,443</u> 0,029			
Антипаразитарные свойства	<u>0,335</u> 0,046	<u>0,335</u> 0,046	<u>0,378</u> 0,036			
Антибактериальные свойства	<u>0,380</u> 0,035	<u>0,380</u> 0,035	<u>0,354</u> 0,042	0,414 0,036	0,414 0,036	0,398 0,040
Антивирусные свойства	<u>0,336</u> 0,068	<u>0,336</u> 0,068	<u>0,354</u> 0,058	<u>0,671</u> 0,008	<u>0,671</u> 0,008	<u>0,661</u> 0,008
Антиоксидант	<u>0,324</u> 0,019	<u>0,324</u> 0,019		<u>0,513</u> 0,003	<u>0,513</u> 0,003	<u>0,494</u> 0,003
Ингибитор бактерицидной активности				<u>0,797</u> 0,001	<u>0,797</u> 0,001	<u>0,805</u> 0,001

Примечание. Здесь № 1 N-(2,3,4,6-тетра-0-ацетил-β-D-гликопиранозилтиокарбамоил)-N¹-морфолин, № 2 N-(2,3,4,6-тетра-0-ацетил-β-D-галактопиранозилтиокарбамоил)-N¹-морфолин, № 3 N-(2,3,4,6-три-0-ацетил-β-D-ксилопиранозилтиокарбамоил)-N¹-морфолин, № 4 – амин 3,6-диазагомоадамантана с глюкозой, № 5 – амин 3,6-диазагомоадамантана с галактозой, № 6 – амин 3,6-диазагомоадамантана с ксилозой.

Эти вероятности рассчитываются независимо, по подвыборкам активных и неактивных соединений, и поэтому их сумма не равна единице. Прогноз осуществляется по структурной формуле химического соединения и основан на анализе базы знаний, включающей данные о взаимосвязи «химическая структура – активность». Расчеты компьютерного прогноза в виде диаграмм для углеводных производных на основе морфолина

и на основе диазаполицикланов представлены на рис. 3 и 4. Так, для глюкопиранозилтиокарбамида отмечается высокий показатель 5-го вида активности (профилактика стеноза), тогда как для амина 3,6-дизагомоадаматана (производного, также на глюкозе) наблюдается другой вид активности (антигемморрагические свойства). Для более точного сравнения виды биологической активности были приняты одни и те же.

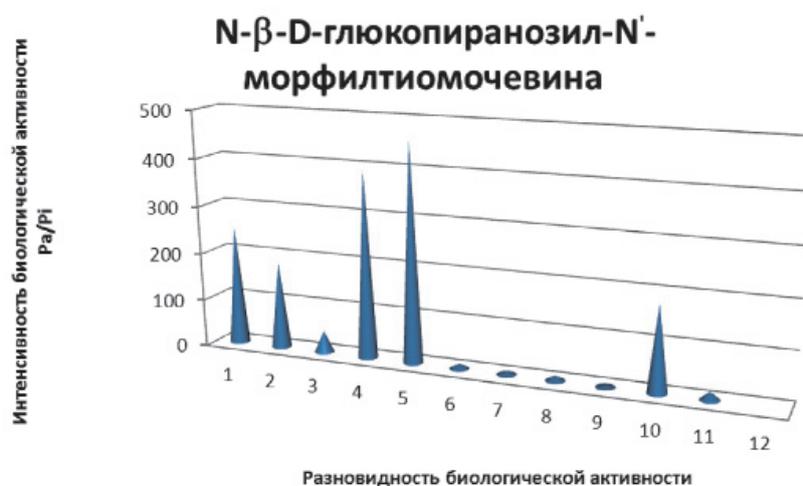


Рис. 3. Компьютерный прогноз биологической активности N-(2,3,4,6-тетра-0-ацетил-β-D-глюкопиранозилтиокарбамоил)-N'-морфолин:

- 1 – стимулятор светотерапии; 2 – противоопухолевая активность; 3 – ингибитор мембр. проницаемости; 4 – ингибитор β-глюкоуридазы; 5 – профилактика стеноза; 6 – антигельминтные свойства; 7 – антипаразитарные свойства; 8 – антибактерицидные свойства; 9 – противовирусные свойства; 10 – антиоксидатные свойства; 11 – антигемморрагические свойства

Амин 3,6 - дизагомоадамантан на глюкозе

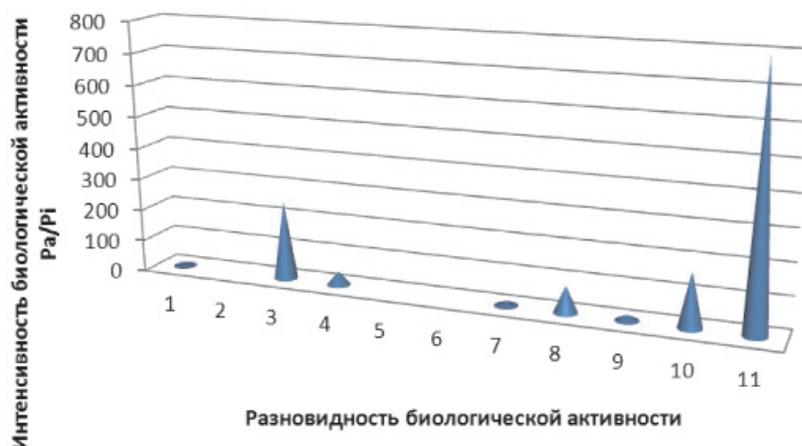


Рис. 4. Компьютерный прогноз биологической активности амина 3,6-дизагомо-адамантана на глюкозе

Заключение

1. Синтезированы ранее неизвестные морфолинсодержащие вещества:

1) N-(2,3,4,6-тетра-0-ацетил-β-D-глюкопиранозилтиокарбамоил) -N¹-морфолин;

2) N-(2,3,4,6-тетра-0-ацетил-β-D-галактопиранозилтиокарбамоил) -N¹-морфолин;

3) N-(2,3,4,6-три-0-ацетил-β-D-ксилопиранозилтиокарбамоил) -N¹-морфолин.

2. Установлена структура полученных веществ, индивидуальность новых соединений доказана использованием совокупности современных физических и химических методов исследования: ИК- и Н¹ЯМР-спектроскопией, методом элементного анализа и методом тонкослойной хроматографии.

3. Программы PASS показывают замечательную прогностическую способность. С введением углеводной компоненты такие виды активности, как противоопухолевая, антивирусная, антигельминтная, антибактерицидная, увеличиваются при общем

снижении токсичности. Данные виды активности с введением моносахаридов повышаются в ряду: галактоза = глюкоза > ксилоза.

Список литературы

1. Абдурашитова Ю.А., Джаманбаев Ж.А., Сарымзакова Р.К. Синтез углеводных производных адамантилтиомочевин // Вестник КРСУ. – 2013. – Т. 13, – № 11. – С. 16–18.

2. Джаманбаев Ж.А., Абдурашитова Ю.А. Основы химии гликозилтиомочевин. – Бишкек: Алтын Тамга, 2008. – С. 118.

3. Поройков В.В., Филимонов Д.А., Глоризова Т.А., Лагунин А.А., Дружилловский Д.С., Степанчикова А.В. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хемогеномика // Вестник ВОГиС. – 2009 – Т. 13, № 1. – С. 137–143.

4. Сарымзакова Р.К., Абдурашитова Ю.А., Джаманбаев // Пути снижения токсичности и повышения избирательности лекарственных препаратов // Вестник Моск. гос. ун-та, Сер. Химия. – 2006. – т. 47. – № 3. – С. 242–244.

5. Сарымзакова Р.К., Джаманбаев Ж.А., Лымарев П.С. Прогнозирование биологической активности глюкопиранозиладамантилтиомочевин // Наука и инновации. – Бишкек, 2013. – № 1. – С. 13–18.

6. Goolman. Glycosyl ureides // Advances in carbohydrate chemistry. – Vol. 13. – 1958. – P. 215–236.