

УДК 547.917:615.281

СИНТЕЗ УГЛЕВОДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ П-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

¹Джаманбаев Ж.А., ²Абдурашитова Ю.А., ³Сарымзакова Р.К., ³Эралиева М.Г.

¹Институт химии и фитотехнологии Национальной академии наук КР, Бишкек;

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

³Кыргызский национальный университет им. Ж. Баласагына, Бишкек, e-mail: Sarimzakova@mail.ru

Поиск новейших средств химической защиты здоровья человека, животных и растений на примере гетероциклических соединений и проблема создания новых лекарственных средств продолжают оставаться актуальными задачами, так как ни один из известных лекарственных препаратов (однозначно) не отвечает современным требованиям медицины из-за высокой токсичности, плохой растворимости и наркотического действия, что препятствует их широкому использованию в медицинской практике. В этом плане амидные производные по гликозидному центру моно- и олигосахаридов являются интересными модельными объектами при изучении не только молекулярных механизмов кислотного-основного и нуклеофильного катализа реакций сахаров, но и в создании устойчивых, малотоксичных, гидролитически устойчивых лекарственных препаратов. Подходы к синтезу углеводсодержащих соединений могут быть разными. Например, введение углеводных остатков в структуру биологически активных соединений с целью повышения растворимости, понижения их токсичности, изменения спектра биологического действия; или структурно-химическая модификация самого физиологически активного фрагмента. Целью работы является разработка метода синтеза углеводных производных на основе реакции N-гликозилирования этилового эфира п-аминобензойной кислоты и применение квантово-химических индексов реакционной способности полученных веществ для прогнозирования их биологической активности. Среди многих производных п-аминобензойной кислоты найден ряд эффективных местных анестетиков – такие ее эфиры, как анестезин, новокаин и дикаин, стали успешно заменять в клинике алкалоид кокаин, не вызывая при этом болезненного привыкания к лекарству. N-углеводные производные (на основе глюкозы и галактозы) этилового эфира п-аминобензойной кислоты относятся к одной из значимых в медицине групп биологически активных соединений. В связи с этими обстоятельствами изыскание новых углеводных производных, более эффективных, на основе производных этой кислоты продолжает оставаться актуальной проблемой.

Ключевые слова: синтез, глюкоза, галактоза, этиловый эфир п-аминобензойной кислоты, реакция N-гликозилирования, компьютерный прогноз биологической активности

THE SYNTHESIS OF CARBOHYDRATE DERIVATIVES OF PARA-AMINOBENZOIC ACID

¹Dzhamanbaev Zh.A., ²Abdourashitova U.A., ³Sarymzakova R.K., ³Eralieva M.G.

¹Institute of Chemistry and Phytotechnology of the National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic, Bishkek;

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

³Kyrgyz National University named after J. Balasagyn, Bishkek, e-mail: Sarimzakova@mail.ru

Searching for newest ways of chemical protection of human, animal and plant health based on heterocyclic compounds and problem of new medicines development remains to be an important task, because none of the known drugs (unambiguously) meets the modern requirements of medicine due to its high toxicity, poor solubility and narcotic action, which prevents their widespread use in medical practice. In this regard, amide derivatives by the glycosidic center of mono- and oligosaccharides are interesting model objects for studying not only the molecular mechanisms of acid-base and nucleophilic catalysis of sugar reactions, but also in the creation of stable, low-toxic, hydrolytically stable drugs. Approaches to the synthesis of carbohydrate-containing compounds may be different. For example, the addition of carbohydrate residues into the structure of biologically active compounds in order to increase solubility, decrease their toxicity, change the spectrum of biological action; or structurally – chemical modification of the physiologically active fragment itself. Main objective of this study is to develop a method for the synthesis of carbohydrate derivatives, based on the reaction of N – glycosylation of ethyl ester of p-aminobenzoic acid and the use of quantum chemical indexes of the reactivity of the obtained substances to predict their biological activity. Among the many derivatives of p-aminobenzoic acid, a number of effective local anesthetics were found – its esters such as anestezin, novocaine, and dikain, were successfully replaced in the clinic by alkaloid cocaine, without causing any addiction to the medicine. N-carbohydrate derivatives (with glucose and galactose base) of ethyl ether of 4-aminobenzoic acid are significant group of biologically active compounds. Received results are allow to assert that synthesized compounds have potential of biological activity. Due to this circumstances, search of new carbohydrate derivatives, more effective thanks to PABA-base, remains to be actual problem of modern chemistry.

Keywords: synthesis, glycose, galactose, ethyl ester of p-aminobenzoic acid, reaction of N-glycosylation, computer prediction of biological activity

Поиск новейших средств химической защиты здоровья человека, животных и растений и проблема создания новых лекарственных средств продолжают оставаться

актуальными задачами, так как ни один из известных лекарственных препаратов однозначно не отвечает современным требованиям медицины, часто из-за высокой

токсичности, плохой растворимости, наркотического действия, что препятствует их широкому использованию в медицинской практике.

В этом плане амидные производные по гликозидному центру моно- и олигосахаридов являются интересными модельными объектами при изучении не только молекулярных механизмов кислотно-основного и нуклеофильного катализа реакций сахаров, но и в создании устойчивых, малотоксичных, гидролитически устойчивых лекарственных препаратов. Подходы к синтезу углеводсодержащих соединений могут быть разными. Например, введение углеводных остатков в структуру биологически активных соединений с целью повышения растворимости, понижения их токсичности, изменения спектра биологического действия; или структурно-химическая модификация самого физиологически активного фрагмента [1–4].

Среди многих производных *p*-аминобензойной кислоты найден ряд эффективных местных анестетиков, такие ее эфиры, как анестезин, новокаин и дикаин, стали успешно заменять в клинике алкалоид кокаин, не вызывая при этом болезненного привыкания к лекарству. *N*-углеводные производные (на основе глюкозы и галактозы) этилового эфира *p*-аминобензойной кислоты относятся к одной из значимых в медицине групп биологически активных соединений.

Целью работы является модификация метода синтеза углеводных производных на основе реакции *N*-гликозилирования эти-

лового эфира *p*-аминобензойной кислоты и использование квантово-химических индексов реакционной способности полученных веществ для прогнозирования их биологической активности.

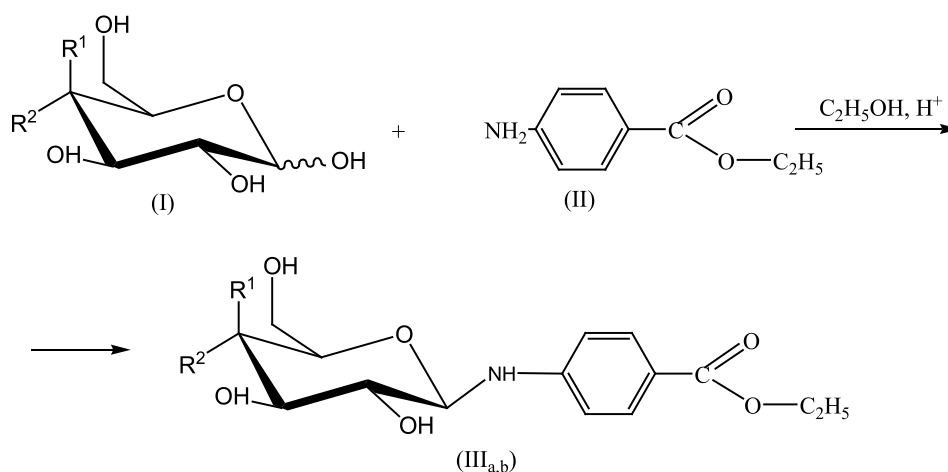
В качестве углеводов в данной работе использовали *D*-глюкозу, *D*-галактозу, агликоном выбран этиловый эфир *p*-аминобензойной кислоты. Выбор агликона обусловлен его биологической активностью. Известно, что *p*-аминобензойная кислота является структурной основой современных анестетиков [1; 3; 4]. Эфиры *p*-аминобензойной кислоты находят широкое применение в медицине, фармакологии.

Использование сахаров в качестве гидрофильной матрицы позволяет повысить водную растворимость и понизить токсичность фармакологически активных препаратов.

Реакции взаимодействия сахаров с этиловым эфиром *p*-аминобензойной кислоты в среде этанола приводят к образованию их углеводных производных (схема).

Материалы и методы исследования

ИК-спектры получены на спектрофотометре «Nicolet Avatar 370 GDTS» в диапазоне 4000–400 см⁻¹ (прессование с KBr). Чистота соединений II, III_a и III_b определялась методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Silufol. Оценку компьютерного прогнозирования биологической активности определяли методом PASS (Prediction of activity Spectra for Substances: Complex and Trainity).



III_a R¹ = H (глюкоза); R² = OH.

III_b R¹ = OH (галактоза); R² = H

*Способ получения углеводных производных *p*-аминобензойной кислоты*

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Экспериментальные данные позволяют считать, что с помощью реакции N-гликозилирования можно получить конечные продукты, используя в качестве сахаров глюкозу и галактозу, а агликоном был эфир п-аминобензойной кислоты. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ в системах: бутанол: уксусная кислота: вода = 4:1:5; хлороформ: метанол = 19:1. Некоторые физико-химические характеристики представлены в табл. 1.

Таблица 1

Выход и величина хроматографической подвижности полученных веществ

№ соединения	Выход, %	Rf ^(*,**,***)
II	80	0,91*, 0,93***
III _a	85	0,63*
III _b	76	0,7**

*Синтез N-углеводных производных
этилового эфира п-аминобензойной кислоты*

Смесь 1,8 г моносахарида (0,01 моль), 1,81 г (0,011 моль) этилового эфира

п-аминобензойной кислоты, 0,3 мл уксусной кислоты и 15 мл этилового спирта нагревают на водяной бане в течение 30–40 минут. Горячую смесь раствора фильтруют. Выпавший осадок перекристаллизовывают [2]. Ход реакции контролируют методом ТСХ.

Структуры и чистота новых углеводных производных: N-(β-D-глюкопиранозил) этиловый эфир п-аминобензойной кислоты и N-(β-D-галактопиранозил) этиловый эфир п-аминобензойной кислоты были подтверждены данными УФ-спектроскопии и ИК-спектроскопии, методом ТСХ и бумажной хроматографией.

Подлинность этилового эфира п-аминобензойной кислоты также была установлена по УФ-спектру раствора в метаноле в области 190–400 нм на рис. 1.

ИК-спектры синтезированных соединений приведены на рис. 2–4. Для анализа и интерпретации полученных данных приведены ИК-спектры чистого этилового эфира п-аминобензойной кислоты и новых углеводных производных на его основе.

В табл. 2 приведены валентные и деформационные колебания основных частот (ν (N-H), см^{-1} ; ν (O-H), см^{-1} ; ν (C=O), см^{-1} ; δ (N-H), см^{-1} ; ν (C-O-C), см^{-1}) полученных веществ.

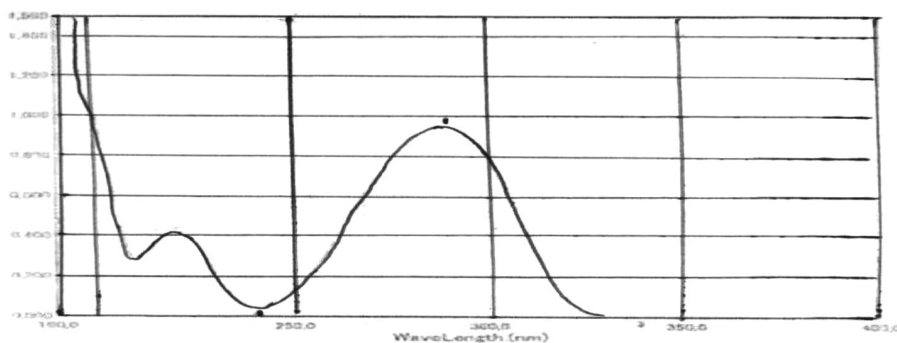


Рис. 1. УФ-спектр этилового эфира п-аминобензойной кислоты

Таблица 2

Характеристические полосы поглощения синтезированных соединений

№ соединения	ν (N-H), см^{-1}	ν (O-H), см^{-1}	ν (C-H), δ (C-H), см^{-1}	ν (C=O), δ (N-H), см^{-1}	ν (аром.), см^{-1}	ν (C-O-C), см^{-1}
II	3423–3343	–	3222–2889 882–701	1683 1597	1281	1280–1125
III _a	3425	3346	2898–2983 989–640	1608–1442	1281–1023	1281–1024
III _b	3423	3343	2899–2985 882–616	1597–1442	1280–1025	1273–1022

Из данных, приведенных в табл. 2, видно, что характеристические полосы поглощения колебаний ОН группы в области 3345 см^{-1} в чистых моносахаридах наблюдаются при С1 углеродном атоме. Отсутствие колебаний ОН группы в этой области четко свидетельствует о прохождении реакции N-гликозилирования, т.е. осуществляется

взаимодействие по С1 углеродному атому моносахарида через атом азота аминной группы этилового эфира п-аминобензойной кислоты. Изменения в деформационных и валентных колебаниях по аминогруппе свидетельствуют о взаимодействии углеводов с этиловым эфиром п-аминобензойной кислоты.

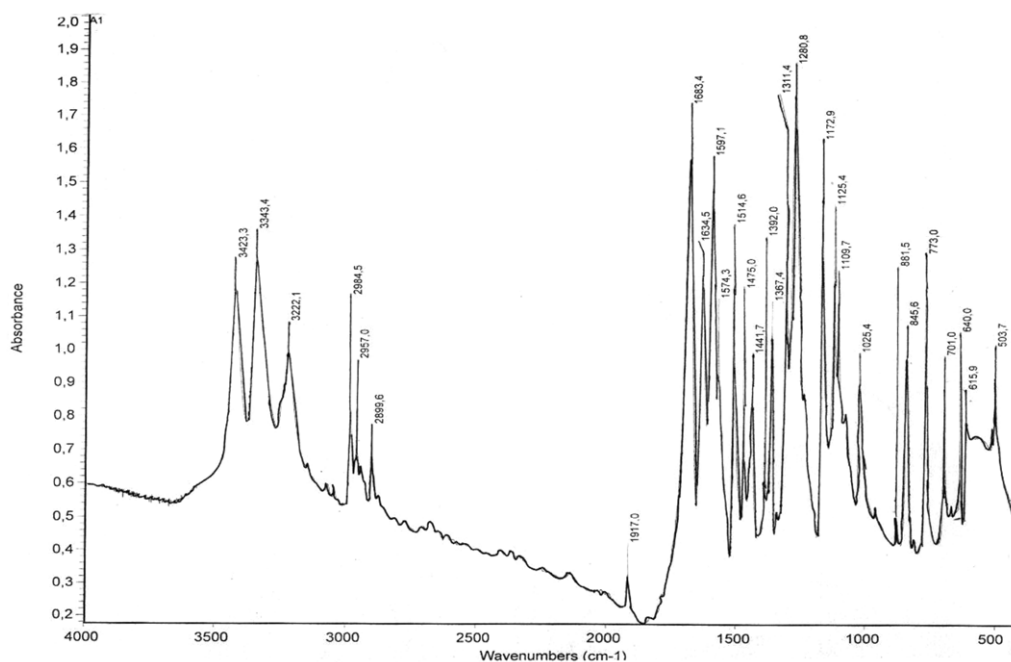


Рис. 2. ИК-спектр этилового эфира п-аминобензойной кислоты

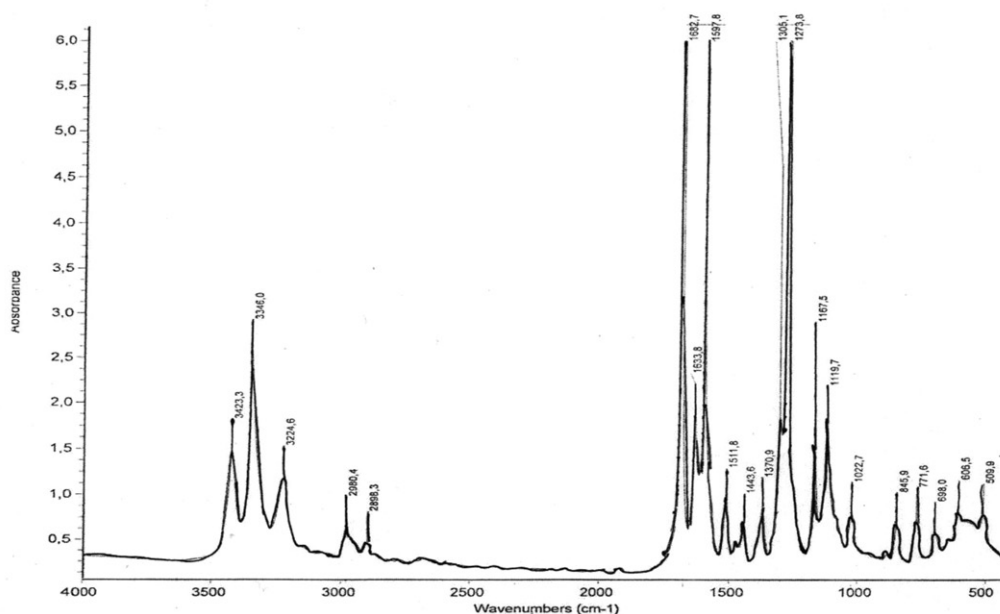


Рис. 3. ИК-спектр N-(β-D-глюкопиранозил) этилового эфира п-аминобензойной кислоты

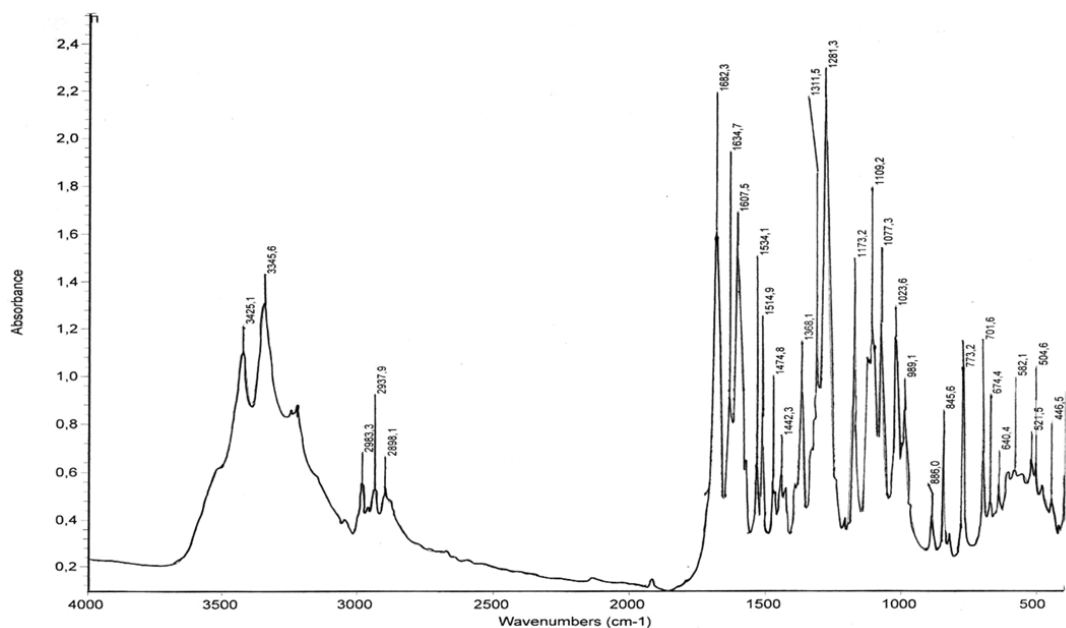


Рис. 4. ИК-спектр N-(β-D-галактопиранозил) этилового эфира p-аминобензойной кислоты

Компьютерное прогнозирование биологической активности

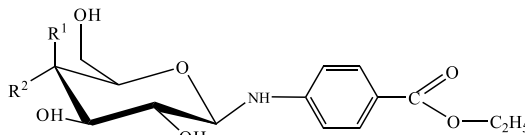
Биологическую активность химического соединения можно связать с определенным набором химических реакций, происходящих с веществом в организме, в пределах ряда родственных соединений. Степень проявления биологической активности будет определяться способностью членов ряда вступать в химические реакции определенного типа. Принято считать, что молекулы биологически активного вещества претерпевают в организме ряд физико-химических и химических превращений. Это такие процессы, как растворение, сорбция, распределение, связывание, химическая реакция, выделение и т.п. Очевидно, что любой из этих этапов или их сочетание в каждом конкретном случае может определять направленность фармакологического действия вещества или являться лимитирующей стадией суммарного эффекта, определяемого как биологическая активность. Для описания физиологической активности вышеназванных соединений необходимо оценить как минимум четыре физико-химические характеристики соединений, такие как способность вещества распределяться между водной и липидной фазой, объемом молекулы, заряд и «основность» азотсодержащих соединений.

Для сравнения реакционной способности в рядах родственных соединений часто применяют методы, основанные на сравнении квантово-химических индексов реакционной способности (ИРС) молекул – величин, получаемых при помощи квантово-химических расчетов (программа PASS) [5–8]. На основании структуры соединения можно количественно оценить вероятность наличия у него активности (P_a) и неактивности (P_i) различных видов биологической активности. 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. Наиболее вероятные виды биологической активности ($P_a > 0,5\%$) представлены в табл. 3. Базовой структурой для направленного поиска было выбрано соединение: N-(β-D-глюкопиранозил) этилового эфира p-аминобензойной кислоты.

Заключение

1. Процесс взаимодействия сахаров (глюкозы и галактозы) с производными p-аминобензойной кислоты происходит с обращением конфигурации при C1 углеродном атоме (трансгликозилирование).
2. Установлена структура и индивидуальность полученных соединений с помощью методов: ИК- и УФ-спектроскопии, ТСХ.

Данные компьютерного прогноза биологической активности

№ соед.	Структура	P _a	Виды активности
III _a		0,919	Ингибитор антранилат фосфорибозил трансферазы
		0,886	Антигеморрагическая
		0,801	Антивирусная (грипп)
		0,803	Иммуностимулятор
		0,708	Противодиабетическая
		0,697	Антимикобактериальная
		0,690	Противотуберкулезная
		0,680	Антивирусная (Picornavirus)
		0,659	Антиэкзематическая
		0,576	Противовоспалительная
		0,375	Анестетик (общая)

3. Данные по прогнозированию биологической активности (программа PASS) углеводов производных п-аминобензойной кислоты показывают, что они обладают потенциально высокой антигеморрагической, антивирусной, антидиабетической, антимикобактериальной и другими видами активности.

Список литературы / References

1. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Мир, 2001. 189 с.
2. Soldatenkov A.T., Kolyadina N.M., Shendrick I.V. Basics of organic substances of medicines. M.: Mir, 2001. 189 p. (in Russian).
3. Сарымзакова Р.К., Абдурашитова Ю.А., Джаманбаев Ж.А. Пути снижения токсичности и повышения избирательности лекарственных препаратов // Вестник Московского Университета. Серия 2: Химия. 2006. Т. 47. № 3. С. 242–244.
4. Sarymzakova R.K., Abdurashitova J.A., Dzhamanbaev Zh.A. Ways of minimizing the toxicity and increasing the selectivity of drugs // Moscow University Chemistry Bulletin. 2006. V. 61. № 3. P. 89–91.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2017. 1216 с.
6. Mashkovsky M.D. Pharmaceuticals. M.: Novaya volna, 2017. 1216 p. (in Russian).
7. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. М.: Медпресс-информ, 2009. 615 с.
8. Belikov V.G. Pharmaceutical Chemistry. M.: Medpress-inform, 2009. 615 p. (in Russian).
9. Сарымзакова Р.К., Джаманбаев Ж.А., Абдурашитова Ю.А., Сулейманова Ш.С., Сарымзакова Б.К. Синтез

и свойства углеводов производных гетероциклических соединений // Успехи современного естествознания. 2016. № 2. С. 65–69.

Sarimsakova R.K., Djamanbaev J.A., Abdourashitova U.A., Syleimanova Sh.S., Sarymzakova B.K. The synthesis and properties of carbohydrate based heterocyclic derivatives // Advances in current natural sciences. 2016. № 2. P. 65–69 (in Russian).

6. Поройков В.В., Филимонов А.Д., Лагунин А.А., Глориезова Т.А., Рудик А.В., Степанчикова А.В., Акимов Д.В., Захаров А.В., Дмитриев А.В. Компьютерная оценка спектра биологической активности химических соединений с целью минимизации рисков их применения в медицине // Проблемы оценки риска здоровью населения от воздействия факторов окружающей среды. М., 2004. С. 167–169.

Poroikov V.V., Filimonov A.D., Lagunin A.A., Gloriozova T.A., Rudik A.V., Stepanchikova A.V., Akimov D.V., Zakharov A.V., Dmitriyev A.V. Computer assessment of the spectrum of biological activity of chemical compounds in order to minimize the risks of their use in medicine // Problems of assessing the risk to public health from exposure to environmental factors. M., 2004. P. 167–169 (in Russian).

7. Поройков В.В., Филимонов Д.А., Глориезова Т.А., Лагутин А.А., Дружилковский Д.С., Степанчикова А.В. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хеминомика // Информационный вестник ВОГиС. 2009. Т. 13. № 1. С. 137–143.

Poroikov V.V., Filimonov D.A., Gloriozova T.A., Lagunin A.A., Druzhilovsky D.S., Stepanchikova A.V. Computer prediction of the biological activity of chemicals: virtual hemoinformatics // Informacionny'j vestnik VOGiS. 2009. T. 13. № 1. P. 137–143 (in Russian).

8. Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.chem.msu.ru/rus/jvho/2006-2/66.pdf> (дата обращения: 04.02.2019).

Filimonov D.A., Poroikov V.V. Prediction of the spectrum of biological activity of organic compounds. [Electronic resource]. URL: <http://www.chem.msu.ru/rus/jvho/2006-2/66.pdf> (date of access: 04.02.2019) (in Russian).