

И.В. КУЛАКОВ

## СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ N-АМИНОГЛИКОЗИДОВ НА ОСНОВЕ 2-АМИНО-5-БРОМПИРИДИНА

Исследована возможность конденсации моносахаридов D-глюкозы, D-галактозы, D-ксилозы и L-арabinозы с 2-амино-4-бромпиридином в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты. Получены с выходом 50 - 60 % перспективные в биологическом плане соответствующие N-в-D(L)-гликопиранозиламины, показавшие выраженную антиоксидантную активность.

В настоящее время для Республики Казахстан исследования в области химии природных соединений с целью создания новых высокоеффективных отечественных препаратов на основе сырьевых ресурсов Республики для нужд медицины и сельского хозяйства, развития отечественной химико-фармацевтической промышленности является актуальной задачей. Главным этапом успешного решения этой проблемы является разработка современных методов выделения, идентификации и тонкого органического синтеза новых модифицированных природных соединений с потенциальной биологической активностью.

В этом плане значительную роль занимает химия углеводов включающая не только изучение строения, зависимости между структурой и физико-химическими и биологическими свойствами, но и химические превращения и способы изменения этих свойств путем изменения структуры.

В настоящее время по химии углеводов публикуется более 2000 работ в год, что свидетельствует об огромной актуальности и перспективности исследования в этой области.

Широко известно, что модифицированные производные моносахаридов представляют большой научный и практический интерес в связи с их ярко выраженной биологической активностью.

Кроме того, введение углеводных фрагментов в структуру физиологически активных веществ, приводит к увеличению их растворимости в воде, снижению токсичности, целенаправленной транспортировки и проницаемости внутрь клетки [1, 2]. Целый ряд производных моносахаридов находит широкое применение в медицине, например, в качестве эффективных противораковых и противовирусных препаратов [3-5]. Все это определяет интерес к синтетической химии модификации моносахаридов.

Известно также, что многие производные пиридина являются не только жизненно необходимыми витаминами ( $B_5$  и  $B_6$ ), но и обладают огромным спектром физиологической активности – противотуберкулезной, антибактериальной, антигистаминной, антидепрессантной, анальгетической, ноотропной, психотропной и другими [6]. В настоящее время около 5 % от известных лекарственных препаратов занимают производные пиридина.

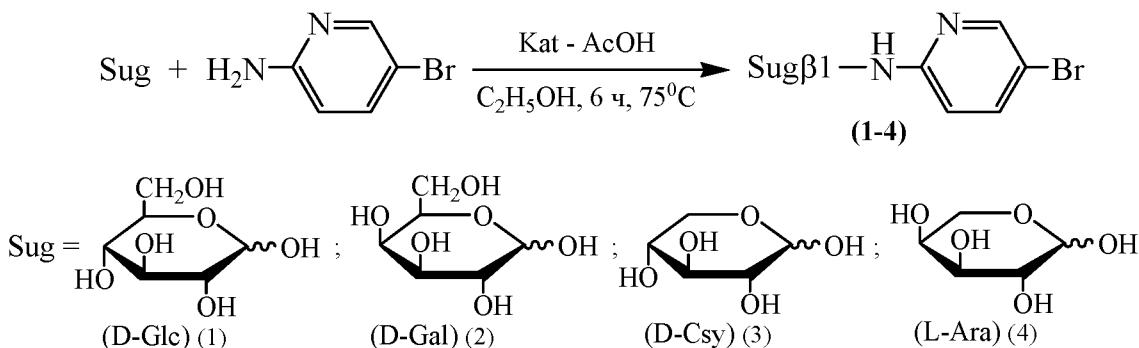
Ранее [7] нами были синтезированы N-аминогликозиды D-глюкозы и D-галактозы на основе простейших 4-бром- и 4-йодпроизводных анилина. В продолжении этих работ, нами была предпринята попытка синтеза на основе бромпроизводного аминопиридина новых N-аминогликозидов. Конденсацией моносахаридов d-глюкозы, d-галактозы, d-ксилозы и l-арabinозы с 2-амино-5-бромпиридином с выходами 50-60% получены соответствующие N-(5-бромпиридинил-2)- $\beta$ -D-глюкопиранозиламин (1), N-(5-бромпиридинил-2)- $\beta$ -D-галактопиранозиламин (2), N-(5-бромпиридинил-2)- $\beta$ -D-ксилопиранозиламин (3) и N-(5-бромпиридинил-2)- $\beta$ -L-арабинопиранозиламин (4). Реакция конденсации проводилась в спиртовой среде и начиналась только после прибавления катализических количеств уксусной кислоты.

Полученные на основе 2-амино-5-бромпиридина N-аминогликозиды, являются довольно устойчивыми, стабильными и легко поддающимися перекристаллизации в этаноле белыми кристаллическими веществами, что несомненно связано со стабильностью исходного агликона – 2-амино-5-бромпиридина.

В ИК-спектрах полученных соединений (1-4) присутствует полоса поглощения в области  $891\pm 8$   $\text{cm}^{-1}$ , что свидетельствует о  $\beta$ -конформации у аномерного центра [8]. Наличие нескольких пиков в области 1010-1090  $\text{cm}^{-1}$  свидетельствуют о пиранозной форме гликозидного остатка. В области 600-700  $\text{cm}^{-1}$  проявляется связь C-Hal, при 1280-1330  $\text{cm}^{-1}$  – валентные колебания связи C-N. Валентные колебания групп OH и NH проявляются в виде широкой интенсивной полосы в области 3260-3380  $\text{cm}^{-1}$ . Анализ ИК-спектров соединений (1-4) показал, что они не содержат C=N-связи, то есть не являются соединениями типа шиффовых оснований.

При анализе ЯМР  $^1\text{H}$ -спектров (DMSO-d6, 500 МГц) соединений (1-4) установлено, что аномерный протон H(1) углеводного остатка проявляется триплетом в области около 4,30-4,50 м.д. с КССВ = 6,8-7,2 Гц, характерные для  $\beta$ -аномеров и свидетельствующее об его аксиальном положении.

Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO-d6, 500 МГц) соединения (1) сигналы протонов CH-, CH<sub>2</sub>-групп глюказной части молекулы проявляются в области 3,05-3,62 м.д. в виде сложного мультиплета. Аномерный протон H(1) углеводного остатка проявляется триплетом при 4,41 м.д. с КССВ = 7,0 Гц, характерной для  $\beta$ -аномера и свидетельствующее также о взаимодействии аномерного протона не только с соседним транс-аксиальным протоном при C2, но и с аминным протоном NH,



выписывающимся дублетом при 7,23 м.д. Три протона ароматического пиридинового ядра проявляются соответственно дублетом при 6,55 ( $\text{H-Ar-N}$ ), дублетом при 7,60 ( $\text{H-Ar-Br}$ ) и синглетом при 8,08 м.д. (- $\text{N-HAr-Br}$ ). В области 6,48-7,23 м.д. отмечаются сигналы протонов ароматического кольца. Сигналы протонов  $\text{OH}$ -групп проявляются тремя дублетами и триплетом в области 4,82-4,97 м.д. с КССВ = 4,6 Гц.

В масс-спектрах соединений (1-4) регистрируются помимо молекулярных ионов с относительной интенсивностью около 10%, осколки и фрагменты распада молекулы по гликозидной связи. Масс-спектр соединения (1) (ЭУ, 70 эВ,  $m/z (I_{\text{отн}} (\%))$ ): 335 [ $\text{M}^+$ ] (10), 201 (100), 172 (30), 158 (22), 60 (40).

Синтезированные  $N$ -аминогликозиды (1-4) по данным компьютерного биопрогноза программным продуктом PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [9] могут представлять собой весьма перспективные лекарственные препараты с антибактериальной или противовирусной активностью.

С целью предполагаемого установления биологической активности синтезированных  $N$ -аминогликозидов (1-4), был проведен биоскрининг на антиоксидантную активность, которая была проведена на базе Казахской Государственной Медицинской Академии г.Астана\*. В результате испытаний установлено, что соединения оказывают выраженную антиоксидантную активность и рекомендуется их дальнейшее испытание *in vivo*. Метод проведения биологического исследования соединений *in vitro* приведен в экспериментальной биологической части.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на спектрометре с Фурье-преобразователем «AVATAR-320» фирмы NICOLET в таблетках с KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворе DMSO-d6 относительно внутреннего стандарта TMC. Масс-спектры снимали на приборе FINNIGAN MAT INCOS 50 прямым вводом вещества с энергией ионизации 70 эВ. Температуры плавления определены на приборе «Boetius». Контроль за ходом реак-

ции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах «Sorbfil» в системе изопропиловый спирт-бензол-аммиак – 10:5:2. Пластиинки проявляли парами йода.

**$N$ -(5-бромпиридинил-2)- $\beta$ -D-глюкопиранозиламин (1).** В перемешиваемый раствор 1.80г (0.01 моль) D-глюкозы в 10 мл этанола помещали 1.73г (0.01 моль) 2-амино-5-бромпиридина. Производили перемешивание в течение восьми часов при температуре 65-75 °C в присутствии 2-3 капель ледяной уксусной кислоты. Половину объема растворителя отгоняли на водяной бане, выпавший белый кристаллический осадок отфильтровывали, промывали холодным изопропиловым спиртом. Перекристаллизовывали из 95 %-го этилового спирта. Выход 1.65 г (50 %), т.пл. 197-198 °C. Найдено (%): C, 39.87; H, 4.24; N, 8.11.  $C_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_5$ . Вычислено (%): C, 39.42; H, 4.51; N, 8.36.

**$N$ -(5-бромпиридинил-2)- $\beta$ -D-галактопиранозиламин (2)** синтезирован аналогично (1) из 1.80г (0.01 моль) D-галактозы и 1.73г (0.01 моль) 2-амино-5-бромпиридина. Выход 1.89 г (56 %), т.пл. 180-181 °C. Найдено (%): C, 39.60; H, 4.74; N, 8.23.  $C_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_5$ . Вычислено (%): C, 39.42; H, 4.51; N, 8.36.

**$N$ -(5-бромпиридинил-2)- $\beta$ -D-ксилопиранозиламин (3)** синтезирован аналогично (1) из 1.50г (0.01 моль) D-ксилозы и 1.73г (0.01 моль) 2-амино-5-бромпиридина. Выход 1.73 г (58 %), т.пл. 167-169 °C. Найдено (%): C, 39.72; H, 4.79; N, 8.93.  $C_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_4$ . Вычислено (%): C, 39.36; H, 4.29; N, 9.18.

**$N$ -(5-бромпиридинил-2)- $\beta$ -L-арabinопиранозиламин (4)** синтезирован аналогично (1) из 1.50г (0.01 моль) L-арабинозы и 1.73г (0.01 моль) 2-амино-5-бромпиридина. Выход 2.01 г (63 %), т.пл. 185-187 °C. Найдено (%): C, 39.89; H, 4.03; N, 9.37.  $C_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_4$ . Вычислено (%): C, 39.36; H, 4.29; N, 9.18.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

**Исследование антиоксидантной активности соединения  $N$ -(5-бромпиридинил-2)- $\beta$ -D-глюкопиранозиламин (1) на уровень**

\* Автор выражает признательность заведующей кафедры биохимии с курсом общей химии, д.х.н., проф Сейтембетовой А.Ж. и преподавателю кафедры биохимии с курсом общей химии Назаровой А.Ж. за проведенные биоиспытания

## перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эксперименте *in vitro*

Эксперимент *in vitro* был проведен при моделировании ПОЛ на желточном липопротеиде. В исследуемый раствор, содержащий 0,4 мл диметилсульфоксида (ДМСО), 0,2 мл  $1 \cdot 10^{-4}$  М хлорида железа (III)  $\text{FeCl}_3$ , 0,2 мл  $5 \cdot 10^{-4}$  М аскорбиновой кислоты и 0,1 мл  $1 \cdot 10^{-2}$  М соединения (1), вносят 0,01 мл 10 % спиртового раствора фосфатидилхолина. Раствор в течении 2 минут интенсивно встряхивают, а затем инкубируют при 37°C в течении 10, 15, 20, 30 минут. Для окончания реакции раствор охлаждают и добавляют к исследуемому раствору 0,2 мл  $1 \cdot 10^{-3}$  М раствор этилендиаминтетраацетат (ЭДТА). Для удаления фосфатидилхолина из сферы реакции прибавляют 0,4 мл смеси хлороформ - этанол (1 : 1) и центрифугируют в течении 1,0 мин при 300 об/мин. Отбирают 1 мл верхнего слоя и добавляют 1 мл раствора  $5 \cdot 10^{-3}$  М тиобарбитуровой кислоты в 10 % уксусной кислоте. Полученный раствор нагревают в течении 15 минут при 100°C. Измеряют оптическую плотность при 530 нм. Контрольный опыт проводят без добавления соединения (1).

В результате исследования на антиоксидантную активность соединения *N*-(5-бромпиридинил-2)- $\beta$ -D-гликопиранозиламин (1) на уровень ПОЛ были получены следующие результаты АOA =  $10,62 \pm 1,4$  %.

## ЛИТЕРАТУРА

- Сарымзакова Р.К., Абдурашиотова Ю.А., Джаманбаев Ж.А. Пути снижения токсичности и повышения избирательности лекарственных препаратов // Вестн. Моск. Ун-

та. сер. 2. Химия. – 2006, Т. 47, №3, С. 242-244.

2. Салех М.А., Красавина Л.С., Вигдорчик М.М., Турчин К.Ф., Кулешова Е.Ф., Суворов Н.Н. N-Глюкозиды 5- и 6-аминоиндололов // ЖОрХ. – 1989. Т.25, №.12. С.2613-2619.

3. Sterzl J., Cudlin J., Johanovska D. Immunomodulating effects of acetylglycosides // Folia Microbiol. – 1981. – Vol.26, №2. – P.169-175.

4. Полоник С.Г., Прокофьева Н.Г., Агафонова И.Г., Уварова Н.И. Противоопухлевая и иммуностимулирующая активность О- и S-ацетилгликозидов 5-гидрокси-1,4-нафтохинона (юглона) // Хим. фарм. журн. – 2003. – Т.37, №8. – С.3-4.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М: Медицина, 2000. Т.1. 643 с.

6. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрек И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. Химия, Москва, 2001, С. 116-125.

7. Бессонов Д.В., Кулаков И.В., Газалиев А.М., Нуркенов О.А. Синтез гликоконьюгатов физиологически активных веществ // ЖПХ. – 2007. Т.80. Вып. 3. С.510-512.

8. Жбанков Р.Г. Инфракрасные спектры и структура углеводов. Наука и техника, Минск, 1972. 456 с.

9. Садым А.В., Лагунин А.А., Филимонов Д.А., Поройков В.В. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений // Хим. фарм. журн. 2002. Т.36. №10. С.21-26.

## Резюме

Сірке қышқылының катализдік мөлшерде қатысуымен D-глюкоза, D-галактоза, D-келоза және L-арабиноза моносахаридтерінің 2-амин-4-бромпиридинмен конденсациялану мүмкіндіктері зерттелді. Нәтижесінде биологиялық тұрғыда перспективті, жоғары антиоксиданттық белсенділік көрсеткен, шығымдары 50 - 60 % құрайтын сәйкес N- $\beta$ -D(L)-гликопиранозиламиндер алынды.

Институт органического  
синтеза и углехимии РК,  
г. Караганда

Поступила 6.06.2008 г.