

УДК 547.455.6; 547.772.1

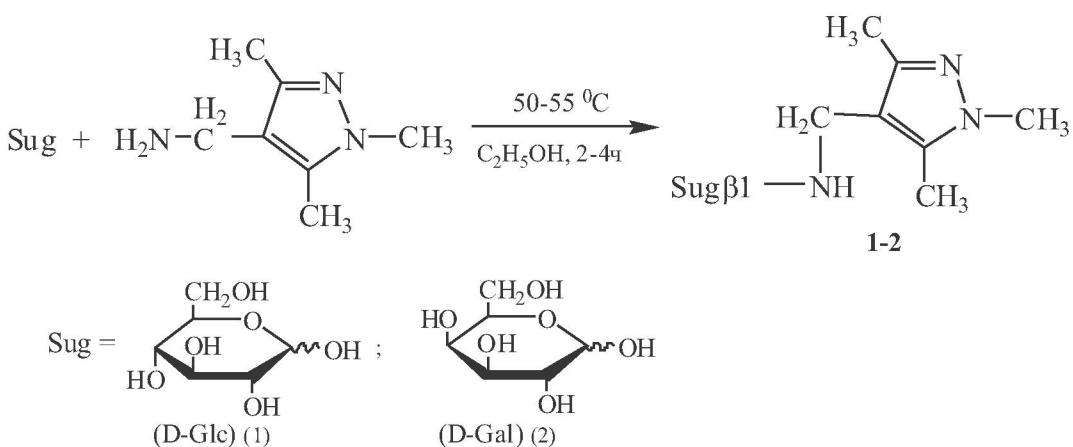
*И.В. КУЛАКОВ, Г.М. ИСАБАЕВА, С.Д. ФАЗЫЛОВ,
О.А. НУРКЕНОВ, З.М. МУЛДАХМЕТОВ, З.К. СУЛТАНОВА*

**СИНТЕЗ И РОСТСТИМУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ
N-АМИНОГЛИКОЗИДОВ НА ОСНОВЕ
(1, 3, 5 -ТРИМЕТИЛ-1-Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)МЕТАНАМИНА**

Исследована конденсация моносахаридов D-глюкоза и D-галактозы с аминопроизводным – (1, 3, 5 -триметил-1-Н-пиразол-4-ил)метанамином. Методом ЯМР ¹Н спектроскопии доказано строение и положение агликона при гликозидном центре. Синтезированный гликозид показал ярко-выраженную ростстимулирующую активность.

Азотсодержащие гетероциклические соединения широко используются в фармацевтической практике в качестве препаратов широкого спектра действия. Среди них, вследствие большей

препартивной доступности, особое место занимают производные пиразолов. За последние годы это вызвано все большим применением его производных в качестве лекарственных препаратов,



красителей, люминесцентных и флюоресцентных веществ [1]. Производные пиразола относятся к старейшим противовоспалительным и обезболивающим лекарственным веществам [2]. Среди фармацевтических препаратов с пиразольным гетероциклом особое значение приобрели производные антипирина (1-фенил-2,3-диметил-5-пиразолона), амидопирина и анальгина, проявляющие жаропонижающее и болеутоляющее действие. В работе [3] приведен синтез и противодиабетическая активность новых 1-замещенных производных 3,5-диметилпиразола. Производные пиразолов (фенилпиразолы), входящие в состав высокоэффективного инсектицидного препарата «Аденис», являются ингибиторами синтеза хитина насекомых и успешно применяются в последнее время для борьбы с различными видами отряда саранчовых [4].

В то же время широко известно, что многие лекарственные препараты проявляют высокую токсичность и оказывают ряд побочных действий, препятствующих широкому использованию их в медицинской практике. Известно, что введение углеводных остатков в структуру биологически активных соединений приводит к резкому снижению их токсичности, что позволяет рекомендовать метод гликозилирования физиологически активного соединения (или его отдельных фрагментов) по гликозидному центру сахаров как один из возможных путей получения малотоксичных лекарственных средств. Гликозилирование так же приводит к увеличению водной растворимости препаратов. Имеются основания полагать, что гликозилирование позволит изменить проницаемость физиологически активных соединений через мембранны, а привязывание этих соединений к олиго- и полисахаридам увеличит продол-

жительность жизни лекарственных препаратов [5].

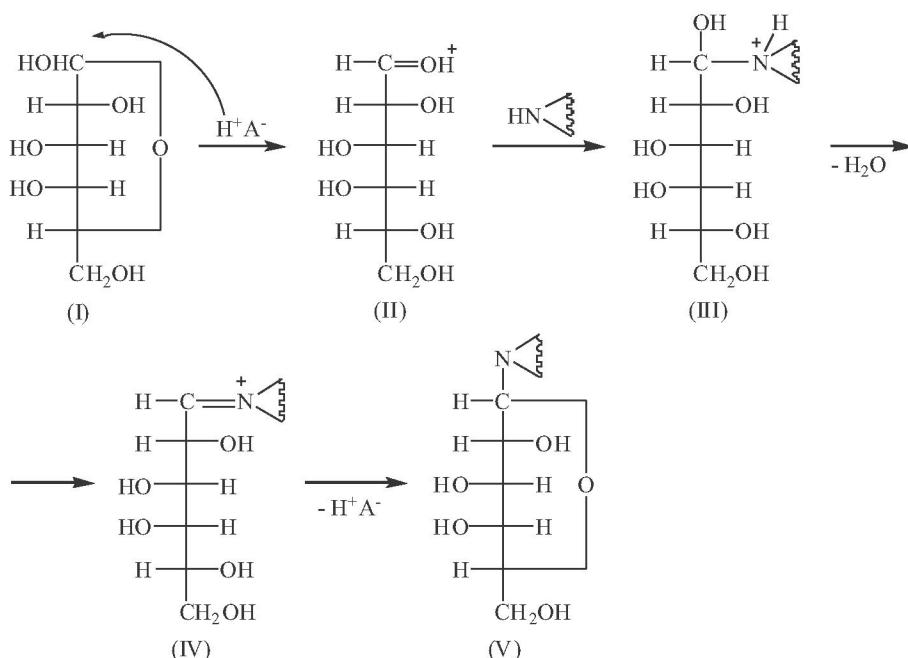
В связи с этим нами на основе моносахаридов *D*-глюкозы, *D*-галактозы и аминопроизводного пиразола – (1, 3, 5 -trimетил-1-*H*-пиразол-4-ил)метанамина были предприняты попытки синтеза соответствующих *N*-аминогликозидов.

Установлено, что конденсация моносахаридов *D*-глюкозы и *D*-галактозы с (1, 3, 5 -trimетил-1-*H*-пиразол-4-ил)метанамином проходит в довольно мягких условиях при температуре $50-55\text{ }^{\circ}\text{C}$, в спиртовой среде, без добавления кислотного катализатора.

В среднем реакция заканчивается в течение 4 часов, при этом продукты конденсации выделяются из спиртовой среды в виде мелкого белого кристаллического осадка. Продолжительность реакции в случае с *D*-галактозой несколько увеличивается, вследствие ее более худшей растворимости в спиртовых средах. Для более полного протекания реакции и увеличения выхода применяли небольшой избыток аминопиразола.

Физико-химические константы и данные элементного анализа синтезированных соединений (1-2) представлены в таблице 1.

При образовании О-гликозидов необходимы кислые катализаторы, однако конденсация сахаров с аммиаком и довольно основными алифатическими и ароматическими аминами, каким несравненно является и искомый (1, 3, 5 -trimетил-1-*H*-пиразол-4-ил)метанамин, реакция может очень интенсивно протекать и без катализаторов (хотя они могут увеличивать выход). Это привело Испел и Фарш [6] к предположению, что при образовании *N*-гликозидов с аминами взаимодействует открытая форма сахара по следующему механизму:



Согласно этой схеме с амином реагирует открытая форма сахара, активированная протоном II. От продукта присоединения к ней амина III отщепляется вода, и образующийся иммониевый ион – протонированное основание Шиффа (IV), затем циклизуется в (V).

Полученные на основе (1, 3, 5 -тристриптан-1-*H*-пиразол-4-ил)метанамина *N*-аминогликозиды хорошо растворяются в воде и являются устойчивыми при нормальных условиях кристаллическими веществами, частично осмоляющимися при длительном нагревании их спиртовых растворов.

В ИК-спектрах полученных соединений (1-2) присутствует полоса поглощения в области 885 см⁻¹, что свидетельствует о β -конформации у аномерного центра. Наличие нескольких пиков в области 1010-1090 см⁻¹ свидетельствует о пиранозной форме гликозидного остатка. Валентные колебания групп OH и NH проявляются в виде широкой интенсивной полосы в области 3295-3400 см⁻¹. Анализ ИК-спектров соединений (1-2) показал, что они не содержат C=N-связи, то есть не являются соединениями типа шиффовых оснований.

При анализе ЯМР ¹Н-спектра (DMSO-d6, 500 МГц) соединения (1) установлено, что сигналы протонов CH-, CH₂-групп углеводной части молекулы проявляются в области 2,8-3,68 м.д. в виде сложного мультиплета. Аномерный протон углеводного остатка проявляется триплетом (взаимодействие с соседним протоном пиранозного

кольца и N-H протоном аминной функции) при 4,38 м.д. с КССВ ≈ 5,71 Гц, характерной для β -аномера. В области 4,70-4,90 м.д. выписываются в виде дублетов протоны гидроксильных групп пиранозного кольца. Сигналы метиленовых протонов CH₂ проявляются мультиплетом при 3,00 м.д. Метильные протоны пиразольного цикла проявляются узкими синглетами соответственно при 2,06 м.д. (C-CH₃), 2,14 м.д. (C-CH₃) и 3,31 м.д. (N-CH₃). Интегральная кривая соответствует общему количеству протонов.

С целью определения возможной биологической активности синтезированных *N*-аминогликозидов, были проведены испытания соединения (1) на ростстимулирующую активность. Испытания проводили в ТОО «Казахский НИИ плодоводства и виноградарства», в лаборатории агроэкологии и массовых анализов.

Для испытания было взято водорастворимое соединение (1) (*N*-(1, 3, 5 -тристриптан-1-*H*-пиразол-4-ил)- β -D-глюкопиранозиламин). Контролем служила вода, в качестве эталона сравнения применяли «Акпинол». Испытание проводили на отростках фасоли обыкновенной, проверяемые концентрации регулятора ризогенеза – 10, 50 и 100 мг/л. Изучение корнеобразования исследовалось по следующим факторам: длина корневой зоны, количество точек роста, количество бугорков, количество корней, суммарная длина всех корней.

Анализ всех полученных данных показал, что исследуемое соединение (1) при исследуемых

Таблица 1. Физико-химические константы и данные элементного анализа синтезированных соединений (1-2)

№ соед	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			C	H	N		C	H	N
1	82	130-132	51,63	7,09	13,53	$C_{13}H_{23}N_3O_5$	51,82	7,69	13,94
2	76	165-167	51,54	7,21	13,48	$C_{13}H_{23}N_3O_5$	51,82	7,69	13,94

концентрациях способствовало лучшему корнеобразованию фасоли как по сравнению с водой, так и по сравнению с эталоном сравнения – «Акпинолом». При этом наибольший двукратный эффект на корнеобразование (длина корневой зоны, количество точек роста, количество бугорков, количество корней, длина всех корней.) по сравнению с акпинолом, испытуемое соединение (1) показало при концентрации 50 мг/л. При концентрациях 10 и 100 мг/л соединение (1) показало соответственно наименьший эффект, чем при концентрации 50 мг/л.

Таким образом, впервые конденсацией моносахаридов d-глюкозы и d-галактозы с (1, 3, 5 -триметил-1-H-пиразол-4-ил)метанамином синтезированы и охарактеризованы новые N-аминогликозиды – N-(1, 3, 5 -триметил-1-H-пиразолил-4-метил)-β-D-глюкопиранозиламин (1) и N-(1, 3, 5 -триметил-1-H-пиразолил-4-метил)-β-D-галактопиранозиламин (2). Состав и строение синтезированных производных подтверждены данными элементного анализа, ИК- и ЯМР ¹H-спектроскопии. При испытании соединения (1) на ростстимулирующую активность, установлено, что оно проявило ризогенную активность на отростках фасоли, при этом она зависела от применяемой концентрации. Наибольший, ярко-выраженный двукратный эффект на корнеобразование по сравнению с препаратом сравнения – «Акпинолом» испытуемое соединение (1) показало при концентрации 50 мг/л.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на спектрометре с Фурье-преобразователем «AVATAR-320» фирмы NICOLET в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворе DMSO-d6 относительно внутреннего стандарта TMC. Температура плавления определена на приборе «Boetius». ТСХ анализ выполнен на пластинках «Sorbfil», проявление парами йода.

N-(1, 3, 5 -триметил-1-H-пиразолил-4-метил)-β-D-глюкопиранозиламин (1). Смесь

1.8 г (0.01 моль) D-глюкозы, 1.39 г (0.01 моль) (1,3,5-триметил-1-H-пиразол-4-ил)метамина в 15 мл абсолютного этанола перемешивали при температуре 50-60 °C в течение 4 часов. Выпавший белый осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом. Перекристаллизовали из изопропилового спирта. Получили 2.5 г (83%) белого кристаллического вещества с т.пл. 130-132°C.

N-(1, 3, 5 -триметил-1-H-пиразолил-4-метил)-β-D-глюкопиранозиламин (2) Смесь 0.9 г (0.005 моль) D-галактозы, 0.7 г (0.005 моль) (1,3,5-триметил-1-H-пиразол-4-ил)метамина в 20 мл этанола перемешивали при температуре 45-50 °C в течение 5 часов. Выпавший белый осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом. Выход 1.09 г (72%), т.пл. 165-167 °C.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванский И.В. Химия гетероциклических соединений: Учеб. Пособие для ун-тов. – М.: Высшая школа. – 1978. –с.559.
2. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрек И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Химия, 2001. – 192 с.
3. Soliman R., Darwish Suzan A.S. Antidiabetic activity of some 1-substituted 3,5-dimethylpyrazoles. // J. Med. Chem., 1983. V.26., №11, P. 1659-1663.
4. Ниязбеков Ж.Б. // Автореф. дис. ... канд. сельскохоз. наук. Алматы, 2007. 24с.
5. Сарымзакова Р.К Абдураширова Ю.А., Джаманбаев Ж.А. Пути снижения токсичности и повышение избирательности лекарственных препаратов // Вестн. Моск. Ун-та. сер. 2. Химия, 2006. Т.47. №3. С. 242.
6. Степаненко Б.Н. Химия и биохимия углеводов: Моносахарида – М.: Высшая школа, 1977. –223 с.

Резюме

D-глюкоза мен D-галактоза моносахаридтерінің пиразолдың аминотүндісі – (1, 3, 5 -үшметил-1-H-пиразол-4-ил)метанаминмен конденсация реакциясы зерттелді. ЯМР ¹H-спектроскопия әдісімен гликозидтік орталықтарға агликонның орналасуы мен конформациясы анықталды. Синтезделген гликозид жоғары бойтурақтандырылып белсенділік көрсетті.

¹ТОО «Институт органического
синтеза и углехимии РК», г. Караганда

²ТОО «Казахский НИИ плодоводства
и виноградарства», г.Алматы Поступила 13.09.09 г.