

УДК 547.455.6; 547.772.1

*О.А. НУРКЕНОВ, С.Д. ФАЗЫЛОВ, Ж.С. АХМЕТКАРИМОВА,  
Ж.Х. МУЛДАХМЕТОВ, З.М. МУЛДАХМЕТОВ*

## СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ N-ПИПЕРАЗИЛГЛИКОЗИДОВ

(Институт органического синтеза и углехимии РК)

*Исследована конденсация моносахаридов D-глюкоза, L-арabinоза и D-галактозы с 1-бензилтиперазином. Структура и состав синтезированных производных доказаны современными физико-химическими методами ИК- и ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопией, элементным анализом.*

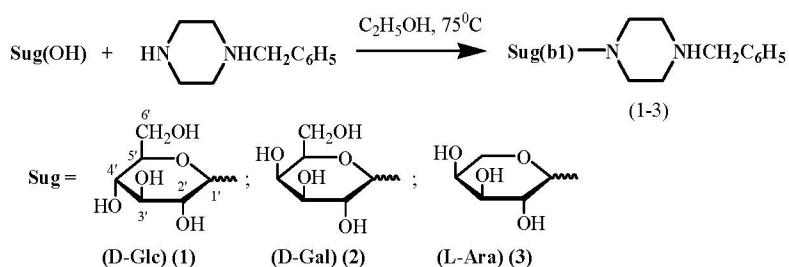
В ряду производных углеводов найдено значительное количество веществ, которые применяются в медицине в качестве лекарственных средств различного назначения. Химическая модификация известных лекарственных препаратов на основе углеводов является одним из перспективных направлений в поиске новых биологически активных веществ [1]. Модифицированные производные сахарида находят в настоящее время широкое применение в медицине, например, в качестве эффективных противовирусных и противораковых препаратов [2-4].

Нами в качестве исходных объектов исследования были выбраны самые распространенные в природе и наиболее доступные моносахариды – D-глюкоза, D-галактоза, L-арabinоза и промышленно доступный 1-бензилпиперазин. Выбор исходных объектов объясняется тем, что изучение связи между химическим строением и биологической активностью углеводов и аминов может привести к выявлению определенных закономерностей «структура-биоактивность» и представляет значительный интерес для поиска новых биологически активных веществ.

Известно, что N-гликозилирование многих аминосоединений, в том числе и природных физиологически активных, рассматривается как новый подход к созданию перспективных и эффективных лекарственных средств целенаправленного действия за счет активного транспорта углеводных фрагментов [5-9]. Введение в структуру физиологически активных веществ углеводных фрагментов не только повышает их водорастворимость, но и существенно снижает токсичность, что позволяет рекомендовать метод гликозилирования физиологически активного соединения по гликозидному центру сахаров как один из возможных путей получения малотоксичных лекарственных средств [10,11]. Интерес к изучению пiperазинов и синтезу на их основе новых производных вызван тем, что многие из них представляют собой уникальные вещества, обладающие специфическим фармакологическим действием, в частности, стимулирующим эффектом ЦНС [2]. В настоящей работе нами приведены результаты исследований, выполняемые в Институте органического синтеза и углехимии РК по синтезу новых производных пiperазина.

В связи с этим для нас представлял интерес получение N-гликозиламинов на основе 1-бензилпиперазина и некоторых моносахаридов для последующего изучения их биологических свойств.

Синтез N-гликозиламинов осуществляли известным классическим методом, предложенным В.Сорокиным в работе [3], прямой конденсацией 1-бензилпиперазина с моносахаридом в спиртовом растворе. Так, при конденсации D-глюкозы, D-галактозы и L-арabinозы с 1-бензилпиперазином в незначительном количестве абсолютного этилового спирта (без добавления катализатора) образуются соответствующие 1-гликопиперазиламины (1-3):



Синтезированные гликозиды (1-3), полученные с выходом 88-92,1%, представляют собой слегка светло-желтые порошки, умеренно растворимые в полярных растворителях. Строение полученных соединений (1-3) подтверждены данными ИК- и ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии.

В ИК-спектрах N-гликозиламинов (1-3) следует отметить наличие широкой интенсивной полосы в области 3405 см<sup>-1</sup>, соответствующей валентным колебаниям гидроксильным группам (OH) углевода. Наличие нескольких пиков в области 1010-1080 см<sup>-1</sup> свидетельствуют о пиранозной форме гликозидного остатка. Полосы поглощения синтезированных гликозидов (1-3) в области около 890 см<sup>-1</sup> свидетельствуют о β-конформации агликона у аномерного центра. β-Конформация синтезированных гликозидов подтверждается также специфическим расположением в спектрах ЯМР<sup>1</sup>H аномерного протона H-1 в области 3,68-3,86 м.д. с высокой КССВ  $J = 6,5-7,2$  Гц.

При анализе спектра ЯМР<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) соединения (1) установлено, что сигналы протонов CH-, CH<sub>2</sub>-групп глюкозной части молекулы проявляются в области 2,55-3,40 м.д. в виде сложного мультиплета. Аномерный протон H(1) углеводного остатка проявляется дублетом при 3,68 м.д. с КССВ = 7,0 Гц, характерной для β-аномера и свидетельствующее о взаимодействии аномерного протона только с соседним транс-аксиальным протоном при C2. Сигналы трех протонов вторичных OH-групп проявляются тремя дублетами при 3,65, 4,35 и 4,85 м.д. и протон первичной OH-группы триплетом при 3,40 м.д. с КССВ = 5,8 Гц. Метиленовые протоны пиперазинового цикла проявляются в виде двух триплетов в области 3,12 и 3,18 м.д. Метиленовые протоны NCH<sub>2</sub>Ph-фрагмента выписываются в виде синглета при 2,35 м.д. Протоны ароматического фенильного кольца проявляются в виде сложного мультиплета при 7,21-7,38 м.д. Интегральная кривая соответствует общему количеству протонов (рисунок).

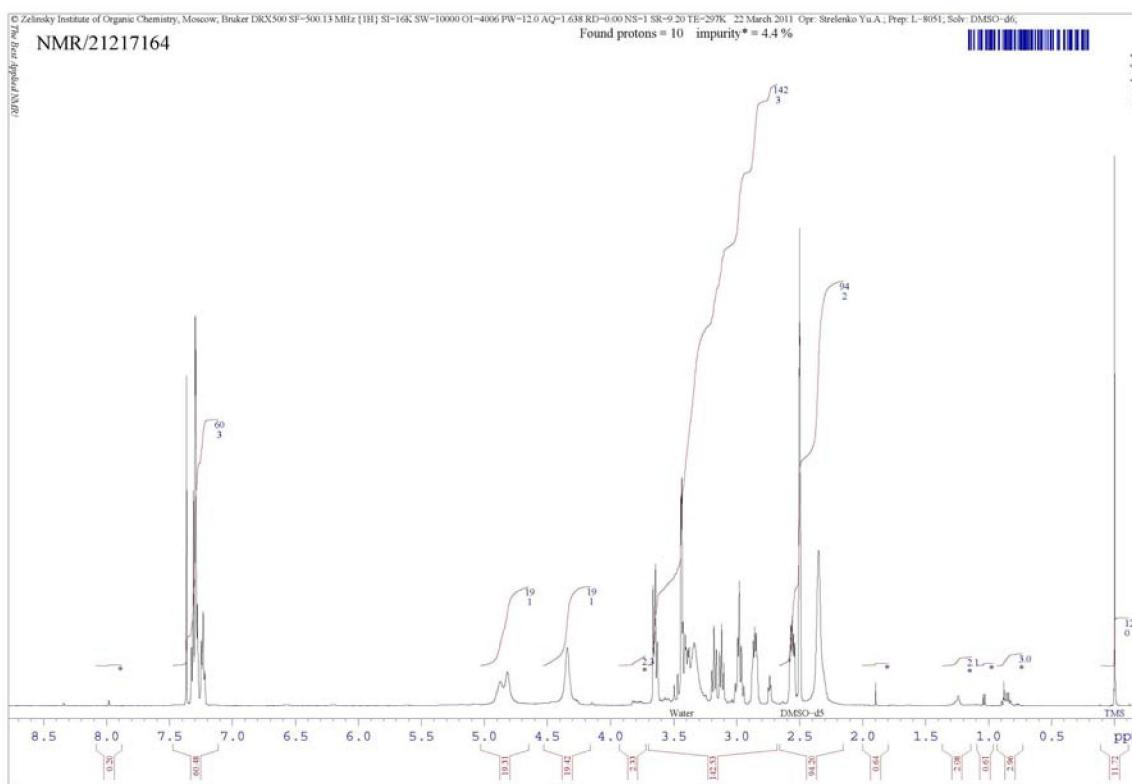


Рис. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H N-β-D-глюкопиранозил-1-бензилпиперазина (1)

Физико-химические константы и данные элементного анализа синтезированных соединений (1-3) представлены в таблице.

Таким образом, впервые конденсацией моносахаридов D-глюкозы, D-галактозы и L-арabinозы с 1-бензилпиперазином синтезированы и охарактеризованы новые N-аминогликозиды (1-3), состав и строение которых подтверждены данными элементного анализа, ИК- и ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии. Полученные N-гликозилпиперазины (1-3) могут представлять собой весьма перспективные лекарственные препараты со стимулирующим эффектом ЦНС.

**Таблица.** Физико-химические константы и данные элементного анализа синтезированных соединений (1-3)

№ соед.	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %			Брутто- формула	Вычислено, %		
			C	H	N		C	H	N
1	98	87-88	61,40	7,95	8,60	$C_{17}H_{26}N_2O_5$	60,32	7,74	8,28
2	92,1	75-77	61,40	7,95	8,60	$C_{17}H_{26}N_2O_5$	60,32	7,74	8,28
3	89,4	55-57	63,33	8,01	9,51	$C_{16}H_{24}N_2O_4$	62,32	7,84	9,08

**Экспериментальная часть**

Спектры ЯМР<sup>1</sup>Н записаны на спектрометре BRUKER DRX300 при частоте 400 МГц. Микроволновое облучение проводилось в микроволновой установке марки Samsung CE118KF (2450 МГц). Температуры плавления веществ определяли на приборе Boetius. Ход реакции контролировался методом ТСХ на пластинках Silufol.

**N-(D-глюко)-1-бензилпиперазин (1).** Смесь 1 г 1-бензилпиперазина и 0,9 г D-глюкозы в 10 мл абсолютного этанола кипятили 15 ч при 70<sup>0</sup>С, следя за ходом реакции с помощью ТСХ. Избыток растворителя отогнали. Полученный маслообразный остаток растирали гексаном, перекристовали из ИПС. Получили 1,91 г пиперазинового производного (1) в виде бежевого порошка, выход 88%. Т.пл. 90<sup>0</sup>С. Найдено, %: C 61,40; H 7,95; N 8,60.  $C_{17}H_{26}N_2O_5$ . Вычислено, %: C 60,16; H 8,02; N 8,28.

**N-(D-галакто)-1-бензилпиперазин (2)** получен аналогично. Выход 92,1%. Т.пл. 70<sup>0</sup>С. Найдено, %: C 61,40; H 7,95; N 8,60.  $C_{17}H_{26}N_2O_5$ . Вычислено, %: C 60,16; H 8,02; N 8,28.

**N-(L-арабино)-1-бензилпиперазин (3)** получен аналогично. Выход 89,4%. Т.пл. 50<sup>0</sup>С. Найдено, %: C 63,33; H 8,31; N 9,51.  $C_{16}H_{24}N_2O_4$ . Вычислено, %: C 62,11; H 8,14; N 9,08.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Степаненко Б.Н. Химия и биохимия углеводов: Моносахарида. – М.: Высш. школа, 1977. – 223 с.
- Степаненко Б.Н. Углеводы. Успехи в изучении строения и метаболизма. – М.: Наука, 1968. – 300 с.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства, 15-е издание. – М.: ООО РИА «Новая волна», 2007. – 1206 с.
- Машковский М.Д. Лекарства XX века. – М.: Новая Волна, 1998. – 320 с.
- Théoneste Muhizi, Véronique Coma and Stéphane Grelier. Synthesis and evaluation of N-alkyl-β-D-glucosylamines on the growth of two wood fungi, *Coriolus versicolor* and *Poria placenta* // Carbohydrate Research. – 2008. – Vol. 343. – P. 2369-2375.
- Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Ильин А.И., Кулманов М.Е. N-аминогликозиды: методы синтеза, строение и биологическая активность. – Изд. «Гласир»: Караганда, 2010. -156 с.
- Кулаков И.В. Синтез, строение, химические превращения и биологическая активность новых азот- и серосодержащих полифункциональных производных некоторых алкалоидов, моносахаридов и гетеропициклов: автореф... докт. хим. наук. 02.00.03, 02.00.10. – Караганда: АО «МНПХ «Фитохимия», 2010. -44 с.
- Manger J.D., Rademacher T.W., Dwek R.A. Transformation of glycosylamines into N-haloidacetylglycosylamines // Biochem. – 1992. – Vol.31, №11. – P.10724.
- Black T.S., Kiss L., Tull D., Withers S.G. Synthesis of N-bromoacetyl-β-glycopyranosylamines // Carbohydrate Res. – 1993. – Vol.250, №2. – P. 195.
- Лихошерстов Л.М., Новикова О.С., Шибаев В.Н., Кочетков Н.К. Синтез N-хлорацетил-β-гликопиранозиламинов – производных моносахаридов и лактозы // Изв. АН. Сер. хим. – 1996. – №7. – С. 1848-1851.
- Лихошерстов Л.М., Новикова О.С., Желтова А.О., Шибаев В.Н. Усовершенствованный синтез N-бромацетил-β-гликопиранозиламинов, производных моно- и дисахаридов // Изв. АН. Сер. хим. – 2004. – №3. – С. 676-680.

Нұркенов О.А., Фазылов С.Д., Ахметқарімова Ж.С., Молдахметов Ж.Х., Молдахметов З.М.

**N-ПИПЕРАЗИЛГЛИКОЗИДТЕРДІҢ СИНТЕЗІ МЕН ҚҰРЫЛЫСЫ**

Моносахаридтердің D-глюкоза, L-арабиноза және D-галактозаның 1-бензилпиперазинмен конденсациясы зерттелген. Синтезделген заттардың құрамы мен құрылымы қазіргі заманғы физика-химиялық әдістерімен ИК- және ЯМР<sup>1</sup>Н-спектроскопиясымен, элементті талдаумен дәлелденген.

Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Ahmetkarimova Zh.S., Muldaahmetov Zh.H., Muldaahmetov Z.M.

**SYNTHESIS AND STRUCTURE N-PIPERAZILGLIKOZIDES**

Condensation of monosaccharoses D-glucose, L-arabinose and D-galactose is investigated, with 1-benzylpiperazine. Structure and composition of the synthesized derivatives are proved by modern physical and chemical methods IR-and a nuclear magnetic resonance 1H - spectroscopies, the element analysis.