

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ
МЕЖВЕДОМСТВЕННЫЙ ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**На правах рукописи
УДК 547.917, 547.496, 547.33**

ЛОКШИНА ИРИНА МИХАЙЛОВНА

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ
ГЛИКОЗИЛТИОКАРБАМОИЛИРОВАНИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ
АМИНО - И ГИДРОКСИСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Специальность: 02.00.03 – органическая химия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Бишкек-2002

Научные руководители: кандидат химических наук,
доцент Шерова М.А.
кандидат химических наук,
доцент Сарымзакова Р.К.

Официальные оппоненты: член-корр. НАН КР, доктор
химических наук, профессор
Пищугин Ф.В.
кандидат химических наук,
доцент Ногаева Г.А.

Ведущая организация: Кыргызский технический
университет им. И.Раззакова

Защита состоится «14» ноября 2002 г. в 9⁰⁰ часов на заседании Межведомственного диссертационного совета Д.02.02.189 (соучредители: ИХиХТ НАН КР и ОшГУ МОиК КР) в Институте химии и химической технологии НАН Кыргызской Республики по адресу: 720071, г. Бишкек, пр-т Чуй, 267.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке НАН КР по адресу: 720071, г. Бишкек, пр-т Чуй, 265а.

Автореферат разослан «13» октября 2002г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук

Стрельцова И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Поиск новых биологически активных веществ, в том числе лекарственных препаратов и пестицидов, а также модификация известных, с целью повышения их водорастворимости, понижения токсичности и создания пролонгирующего действия является значимым для химиков – синтетиков прошлого и продолжает оставаться актуальной проблемой в настоящее время. Одним из перспективных и доступных методов синтеза и модификации химиотерапевтических и других препаратов является реакция гликозилтиокарбамоилирования, т.е. введения углеводного фрагмента в структуру исследуемых веществ за счет создания тиомочевинного мостика, соединяющего гликозильные остатки углеводов с ароматическими и гетероциклическими агликонами. Исследование реакций гликозилтиокарбамоилирования ароматических аминов, аминифенолов, аминобензойной и аминосалициловой кислот и их производных, а также гетероциклических соединений с экзоаминой группой расширяет круг возможных производных моно- и дисахаридов, синтез и изучение свойств которых является перспективным направлением в химии углеводов.

Работа выполнялась по госбюджетной тематике кафедры органической химии КНУ «Синтез биологически активных веществ для нужд медицины и сельского хозяйства» 1986-2002 гг., рег. № 01860102346.

Цель исследования.

- разработка эффективных методов синтеза новых, потенциально биологически активных соединений из класса N-арил-N'-ацетилгликозилтиомочевин, их идентификация и установление физико-химических характеристик;
- изучение промежуточных и конечных этапов синтеза, направления и механизма реакции получения искомого вещества;
- изучение влияния электронодонорных и электроноакцепторных фрагментов исследуемых арил- и гетериламинов и природы растворителей на ход реакции гликозилтиокарбамоилирования и выход продуктов;
- исследование и прогнозирование биологической активности новых синтезированных соединений.

Научная новизна. Изучена реакция гликозилтиокарбамоилирования ароматических и гетероциклических аминов, как метод структурно-химической модификации биологически активных соединений. В результате исследования разработана общая схема получения N-арил-N'-ацетилгликозилтиомочевин. Найден новый способ введения атома брома по гликозидному центру углеводного кольца с применением N,N-дибромамида-p-толуолсульфокислоты, имеющий ряд преимуществ, перед ранее известными. Исследована зависимость реакционной способности вводимых агликонов от их структуры. Установлена зависимость выхода конечного продукта в реакциях взаимодействия ацетилгликозилтиотиоцианатов с аминами ароматического и гетероциклического рядов от природы растворителя. Осуществлен синтез 57, ранее не описанных в литературе, соединений, идентифицированных как N-арил-N'-ацетилгликозил-

тиомочевины. 18 соединений зарегистрированы во ВНИИ по БИХС в г. Старая Купавна, как новые органические соединения. Проведено прогнозирование биологической активности с помощью логико-комбинаторного метода.

Практическая значимость. Модифицированы методики синтеза новых соединений на основе реакции взаимодействия ацетилгликозиллизотиоцианатов глюкозы, галактозы, мальтозы и лактозы с аминами ароматического и гетероциклического рядов. Установлены их физико-химические характеристики. Биологические испытания показали потенциальную биологическую активность синтезированных веществ.

Положения, выносимые на защиту:

- Результаты синтезов ацетилгликозилгалогенидов, ацетилгликозиллизотиоцианатов и N-арил-N'-ацетилгликозилтиомочевин на основе глюкозы, галактозы, мальтозы и лактозы.
- Разработка нового способа введения галогена по гликозидному центру изучаемых сахаров.
- Исследование влияния структуры агликона и природы растворителя на направление реакции гликозилтиокарбамоилирования и выход продуктов.
- Квантово-химические индексы реакционной способности ацетилгликозиллизотиоцианата и его N-производных.
- Биологическая активность синтезированных веществ.

Апробация работы. Результаты, изложенные в диссертационной работе, докладывались на научно-теоретических конференциях профессорско-преподавательского состава КГНУ (Бишкек, 1994-1996).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 статей и 3 тезиса докладов на научных конференциях. 1 статья задепонирована в НИИ ИНТИ.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, результатов эксперимента и их обсуждения, изложенных в 3-х главах, выводов, приложения. Список цитируемой литературы включает 133 наименования. Работа изложена на 152 страницах машинописного текста, включая 14 рисунков, 16 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В обзоре литературы (глава I) рассмотрены методы синтеза, структура и свойства N-гликозидов, гликозиллизотиоцианатов. Приведены сведения о гликозилтиомочевине и ее производных, а также их значении в тонком органическом синтезе. Рассмотрена биологическая активность гликозиларилтиомочевин и их структурных аналогов. В главах II и III приведены результаты исследований и их обсуждение.

Синтез исходных и промежуточных реагентов для реакции гликозилтиокарбамоилирования

Прямое N-гликозилирование малоосновных соединений, таких как

ариламины, малоэффективно, т.к. простые N-гликозидные связи неустойчивы и расщепляются в условиях клеточной среды на исходные вещества. В связи с этим, в данной работе проведены исследования по N-гликозилированию с формированием тиомочевинных фрагментов, сшивающих гликозильную часть молекулы с различными агликонами. Введение углеводного фрагмента осуществлялось в реакциях гликозилтиокарбамоилирования через изотиоцианатные фрагменты.

В работе были использованы не только известные в научной литературе методики синтеза, но и проведена модификация многих из них. В качестве исходных объектов в нашей работе были использованы глюкоза и галактоза – из моносахаридов, лактоза и мальтоза – из дисахаридов. Выбор этих углеводов обоснован тем, что они являются продуктами обмена – метаболитами растительных и животных организмов, а значит, не будут чужеродными в составе биологически активных веществ и фармакологических препаратов. Известно, что физиологическая активность углеводов содержащих фармакологических продуктов определяется, в основном, природой агликона. В то время как, гликозильный остаток придает этому агликону лабильность, водорастворимость и мембранную проницаемость. В работе, в качестве вводимых агликонов нами были использованы следующие группы органических соединений – ариламинов:

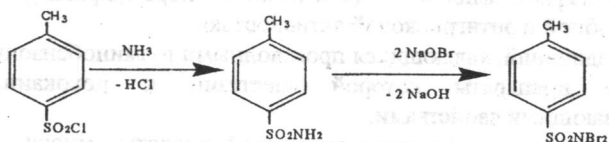
- 1) группа о-аминофенолов, лежащих в основе известных лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительной и жаропонижающей активностью (феноцетин, парацетомол и др.);
- 2) группа пиримидина – (аминоурацил, N-метиламиноурацил, о-аминоурацил-карбоновая кислота), как известно, производные пиримидина являются составной частью важнейших генетических систем – нуклеиновых кислот;
- 3) группа сульфаниламидов – (стрептоцид, норсульфазол), обладающих антимикробной и антигрибковой активностью;
- 4) группа соединений, являющихся производными п-аминобензойной кислоты, известные препараты которой анестезин и новокаин, обладают обезболивающими свойствами;
- 5) группа производных п-аминосалициловой кислоты, многие из которых, включая саму ПАСК, обладают противотуберкулезной, жаропонижающей и болеутоляющей активностью;
- 6) производное бензофурана (аминобензофуран), структура которого лежит в основе строения кордарона, относящегося к группе сердечных препаратов.

Введение сахаров в состав ариламинов возможно осуществить только через ряд последовательно проводимых стадий. Поэтому синтез объектов исследования можно представить следующей общей схемой:



Как видно из схемы, цепь превращений, приводящая к образованию конечных продуктов, начинается с синтеза ацетилгликозилбромидов и ацетилгликозилизоцианатов. Синтез ацетилгликозилгалогенидов осуществляется с помощью различных методов. Чаще всего в этих методах в качестве исходного реагента используют полностью ацелированные сахара. В качестве галоидирующего реагента используют насыщенные растворы галогеноводородов в уксусной кислоте или в ее смеси с уксусным ангидридом. Реакция проводится при комнатной температуре в течение 2-3 часов. Наиболее удобная модификация данного метода позволяет осуществить синтез ацетилгликозилбромида в одну стадию исходя из свободных сахаров. При этом, углевод ацелируется уксусным ангидридом в присутствии хлорной кислоты и рассчитанного количества брома, красного фосфора и воды. Другим вариантом синтеза является обработка ацелированного сахара жидким хлористым или бромистым водородом в бензоле и других малополярных растворителях.

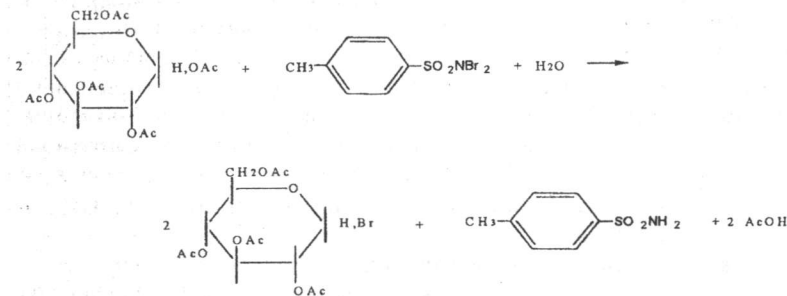
В данной работе мы предлагаем новый способ получения ацетилгликопиранозилбромида с использованием в качестве галогенирующего агента *N,N*-дибромамида *p*-толуолсульфонокислоты. Предварительное ацелирование глюкозы, осуществлялось с использованием известного метода под действием уксусного ангидрида в присутствии безводного ацетата натрия. Синтез дибромамида *p*-толуолсульфонокислоты производился путем обработки хлорангидрида *p*-толуолсульфонокислоты аммиаком, с образованием амида *p*-толуолсульфонокислоты, который под воздействием гипобромида натрия в среде ледяной уксусной кислоты превращался в дибромамид *p*-толуолсульфонокислоты. Ход этих реакций можно представить следующей схемой:



В работе проведено исследование скорости реакции образования дибромамида *p*-толуолсульфонокислоты. Кинетические исследования реакции образования дибромамида осуществлялись методом обратного иодметрического титрования, которое проводилось раствором тиосульфата натрия для определения остаточной концентрации брома в реакционной смеси в течение времени. Полученная зависимость свидетельствует о протекании реакции в течение 15 минут.

Синтез ацетилгликозилбромидов. Синтез 1- α -бром-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-*D*-глюкозы осуществлялся взаимодействием пентаацетата *D*-глюкопиранозы с дибромамидом *p*-толуолсульфонокислоты. Исследуя данный метод можно предположить, что введение галогена по гликозидному центру

полностью ацелированной глюкозы при добавлении *N,N*-дибромамида *p*-толуолсульфонокислоты осуществляется по следующей схеме:



При взаимодействии пентаацетилглюкозы с дибромамидом *p*-толуолсульфонокислоты получается искомым продукт - 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетилгликозилбромида - в α -аномерной форме. Процесс бромирования протекает экзотермически, поэтому обязательным условием является необходимость постоянного охлаждения реакционной массы для избежания перегревов, которые могут привести к разложению образовавшейся ацетилгликозилгалогенозы. Гетеролитический распад дибромамида с выделением нуклеофильной частицы брома ($:Br$) происходит под действием воды, добавляемой в реакционную смесь. При этом дибромамид *p*-толуолсульфонокислоты разлагается на амид *p*-толуолсульфонокислоты и бромноватистую кислоту, которая, в свою очередь, разлагается с образованием бромноватой и бромоводородной кислот. В дальнейшем, образовавшийся в реакционной смеси, нуклеофил ($:Br$) взаимодействует с пентаацетилглюкозой, что приводит к образованию искомого ацетилгликозилбромида. Исследование скорости процесса бромирования пентаацетилглюкозы проводилось с помощью ТСХ, а определение содержания брома в реакционной среде осуществлялось иодметрическим методом обратного титрования. Убывающий характер кривой изменения количества брома с течением времени в реакционной смеси указывает на протекание реакции и подтверждает данные ТСХ (рис.1).

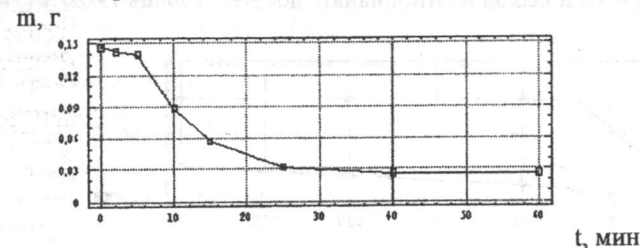


Рис. 1 Зависимость изменения массы брома в реакционной смеси от времени при получении тетраацетилгликозилбромида

Таким образом, данные титриметрического исследования и данные ТСХ согласованно указывают на то, что тетраацетилглюкозилбромид синтезируется в течение 40-60 минут и что в качестве бромлирующего агента можно использовать N,N-дибромтолуолсульфонамид. В ходе работы были синтезированы тетраацетилгалактозилбромид, гептаацетиллактозилбромид и гептаацетилмальтозилбромид. Контроль, за ходом реакции получения ацетилгликозилбромидов, а также идентификация полученных соединений проводились с помощью методов ТСХ, ИК-спектроскопии, поляриметрических исследований и определения физических констант. Результаты анализа этих веществ представлены в табл.1.

Синтез ацетилгликозилизоотиоцианатов. На основе полученных ацетилгликозилбромидов, был осуществлен синтез ацетилизоотиоцианатов глюкозы, галактозы, мальтозы и лактозы, которые в дальнейшем применялись для получения различных арилацетилгликозилтиомочевин. Введение изоотиоцианатной группы вместо галогена при C₁ атоме взятого ацетилгликозилбромидов осуществлялось по аналогии с описанными в литературе методиками под действием роданида калия или роданида аммония в среде полярного или неполярного растворителя. В случае неполярного растворителя применялись катализаторы, способствующие гетеролитическому распаду роданидов. Согласно теории нуклеофильного замещения, образовавшийся в реакционной смеси, амбидентный ион (\overline{SCN}) атакует гликозидный центр, что приводит, в результате термической перегруппировки, к образованию искомым изоотиоцианатов:



где R- 2,3,4,6 –тетра-О-ацетил -β-D-глюкопиранозил; 2,3,4,6 –тетра-О-ацетил -β-D-галактопиранозил; 2,3,6,2',3',4',6' –гепта - О-ацетил - β-D-мальтозил; 2,3,6,2',3',4',6' –гепта - О-ацетил - β-D-лактозил.

В ходе исследований было отмечено, что в среде растворителя ацетонитрила ($\mu = 3,57$; $\varepsilon = 38$) выход изоотиоцианата достигает 58-60% и реакция завершается в течение 50 минут, тогда как в среде - бензола ($\varepsilon = 2,3$ и $\mu = 0,0$) реакция длится 3,5 часа и выход изоотиоцианата достигает лишь 19-20% (рис. 2).

Выход, %

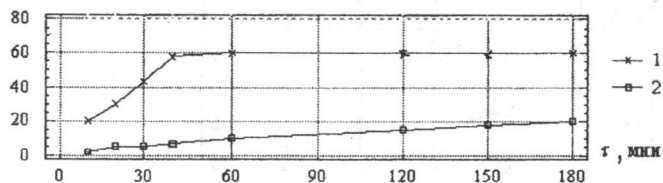


Рис. 2 Зависимость величины выхода ацетилглюкозилизоотиоцианата от природы растворителя: 1- ацетонитрил, 2- бензол.

Физико-химические характеристики, результаты хроматографических, поляриметрических исследований, а также данные элементного анализа синтезированных ацетилизоотиоцианатов глюкозы, галактозы, мальтозы и лактозы, приведены в табл. 1,2.

Таблица 1

Физико-химические характеристики исходных веществ

№	Название вещества	T _{пл.} , °C	R _f	[α] _D ²⁰	Брутто-формула	Вых., %
1	Тetra-O-ацетил-α, D-галактозил-бромид	85,0	0,89	+195	C ₁₄ H ₁₉ O ₉ Br	64,1
2	Тetra-O-ацетил-α, D-глюкозил-бромид	87,5	0,88	+196	C ₁₄ H ₁₉ O ₉ Br	70,3
3	Гепта-O-ацетил-α, D-мальтозил-бромид	125,5	0,77	+175	C ₂₆ H ₃₅ O ₁₇ Br	68,0
4	Гепта-O-ацетил-α, D-лактозил-бромид	162	0,79	+170	C ₂₆ H ₃₅ O ₁₇ Br	76,0
5	1-изоотиоциано-1-дезоксигепта-О-ацетил-β, D- галактопираноза	132	0,69	+23	C ₁₅ H ₁₉ O ₉ NS	69,0
6	1-изоотиоциано-1-дезоксиглюкопираноза	158	0,73	+25	C ₁₅ H ₁₉ O ₉ NS	68,0
7	1-изоотиоциано-1-дезоксигепта-О-ацетил-β, D- мальтоза	172	0,58	+89	C ₂₇ H ₃₅ O ₁₇ NS	72,0
8	1-изоотиоциано-1-дезоксигепта-О-ацетил-β, D- лактоза	168	0,67	+90	C ₂₇ H ₃₅ O ₁₇ NS	56,0

Система: бутанол - уксусная кислота - вода (4:1:5)

Таблица 2

Процентное содержание C,N,S,H в синтезированных соединениях

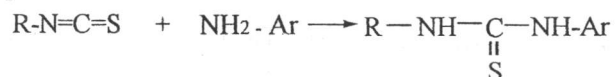
№	Соединение	Вычислено, %				Найдено, %			
		C	N	S	H	C	N	S	H
1	Тetra-O-ацетил-β, D-глюкопиранозилизоотиоцианат	46,3	3,6	8,2	4,9	46,1	3,5	8,00	4,1
2	Тetra-O-ацетил-β, D-галактопиранозилизоотиоцианат	46,3	3,6	8,2	4,9	46,2	3,6	8,09	4,3
3	Гепта-O-ацетил-β, D-мальтозил-изоотиоцианат	47,9	2,06	4,7	5,16	47,8	1,89	4,5	5,09
4	Гепта-O-ацетил-β, D-лактозил-изоотиоцианат	47,9	2,06	4,7	5,16	47,6	1,89	4,7	5,18

Анализ ИК-спектров исходных веществ ацетилгликозилбромидов и ацетилгликозилизоотиоцианатов подтверждает введение в молекулу углевода атома брома, а затем его замену изоотиоцианатным фрагментом. Полоса поглощения в области 650-670 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям связи C-Br. Эта полоса наблюдается в ИК-спектрах всех синтезированных

ацетилгликозилбромидов и исчезает при замене брома на изотиоцианатный фрагмент, на что указывают ИК-спектры синтезированных изотиоцианатов, где присутствует полоса поглощения в области 2070-2075 см⁻¹, характеризующая асимметрические колебания изотиоцианатной группы -N=C=S.

Синтез и анализ N-арил- N'-ацетилгликозилтиомочевин

Удостоверившись в чистоте и подлинности синтезированных веществ, они были использованы нами как гликозильные фрагменты в дальнейших реакциях гликозилтиокарбамоилирования аминов различных органических рядов. Реакцию взаимодействия ацетилгликозилтиоцианатов с аминами можно представить общей схемой:

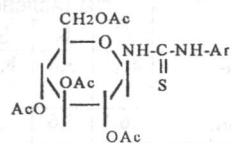


где R- 2,3,4,6 -тетра-О-ацетил - β-D-глюкопиранозил; 2,3,4,6 -тетра-О-ацетил - β-D-галактопиранозил; 2,3,6,2',3',4',6' -гепта - О-ацетил - β-D-мальтозил; 2,3,6,2',3',4',6' -гепта - О-ацетил - β-D-лактозил, а Ar - арилы, вышеперечисленных групп аминов.

Реакция взаимодействия ацетилгликозилтиоцианата с аминами ароматического и гетероциклического рядов протекает однотипно, различными являются только реагенты, используемый растворитель и время протекания реакции. В ходе работы были получено 57 новых соединений, классифицированных как N-арил-N'-ацетилгликозилтиомочевин. Проведен их спектральный и поляриметрический анализ, установлены некоторые физико-химические характеристики (табл. 3-6).

Таблица 3

Характеристики N-арил - N'-(2,3,4,6 - тетра-О-ацетил-β, D- глюкопиранозил)-тиомочевин



№	Ar	T _{пл} , °C	R _f	[α] _D ²⁰	Вых., %
1	п-карбэтоксифенил	115-16	0,70*	-	68
2	2-оксифенил	88	0,81*	+11,2	72
3	2-этоксифенил	89	0,74 *	+10,7	75
4	2-бутоксифенил	93	0,67 *	+13,2	55
5	3-метил-6-уридил	87	0,50 *	+12,5	68
6	5-уридил	95	0,51 *	+13,2	60
7	п-(натрий-α-тиазолилсульфамонилфенил)	79	0,53 ***	+15,6	61
8	п-карбоксифенил	169-70	0,77 ***	+78,9	65
9	п-метоксикарбоксифенил	176-78	0,75 ***	+80,2	63
10	N,N-диэтиламиноэтилкарбоксифенил	175	0,70 ***	+83,5	60

Продолжение таблицы 3

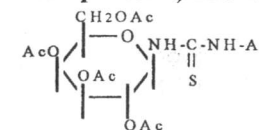
11	6-карбокси-5-уридил	160	0,80 *	+29,4	28
12	п-карбоксихиперидил	92	0,78 *	+24,1	65
13	п-сульфамонилфенил	89	0,22***	+6,7	75
14	3-гидрокси-4-карбоксифенил	67	0,55 **	+21,0	32
15	3-гидрокси-4-метилкарбоксифенил	63	0,53 **	+16,0	44
16	3-гидрокси-4-этилкарбоксифенил	65	0,54 **	+9,0	39
17	3-гидрокси-4-пропилкарбоксифенил	58	0,51 **	+17,0	35
18	3-гидрокси-4-изопропилкарбоксифенил	67	0,52 **	+24,0	58
19	3-гидрокси-4-бутилкарбоксифенил	68	0,52 **	+18,0	33
20	3-гидрокси-4-изобутилкарбоксифенил	70	0,48 **	+12,0	47
21	3-гидрокси-4-амилкарбоксифенил	65	0,49 **	+11,0	27

Системы: * - бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5);

** - бутанол-пиридин-вода (6:4:3); *** - ацетон-бензол (3:1)

Таблица 4

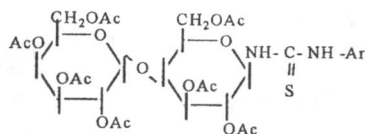
Характеристики N-арил-N'-(2,3,4,6 - тетра-О-ацетил-β, D-галактопиранозил)-тиомочевин



№	Ar	T _{пл} , °C	R _f	[α] _D ²⁰	Выход прод-та, %
1	5-уридил	76	0,91	+ 8,3	69
2	3-метил-6-уридил	79	0,84	+ 8,7	53
3	3-оксо-6-бензофуранил	85	0,56	+ 9,7	72
4	β-пиколил	71	0,65	+ 7,4	53
5	3-гидрокси-4-карбоксифенил	62	0,75	-	45
6	3-гидрокси-4-метилкарбоксифенил	48	0,645	+ 11,5	56
7	3-гидрокси-4-этилкарбоксифенил	55	0,64	+ 11,0	54
8	3-гидрокси-4-пропилкарбоксифенил	63	0,632	+ 12,4	40
9	3-гидрокси-4-изопропилкарбоксифенил	60	0,588	+ 13,0	63
10	3-гидрокси-4-бутилкарбоксифенил	50	0,569	+ 13,8	55
11	3-гидрокси-4-втор.бутилкарбоксифенил	53	0,56	+ 13,3	43
12	3-гидрокси-4-амилкарбоксифенил	70	0,87	+ 26,0	34
13	фенил	142	0,85	+ 38,0	39
14	п-сульфофенил	196	0,28	+ 15,5	12
15	п-оксифенил	187	0,36	+ 12,0	52
16	п-толил	167	0,54	+ 22,0	50
17	6-карбокси-5-уридил	159	0,48	+ 24,1	29
18	п-карбоксихиперидил	97	0,57	+ 27,2	64
19	8-(2-карбоксихинолил)	82	0,59	+ 22,4	72
20	п-нитрофенил	159	0,50	+ 18,5	35

Система: бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5)

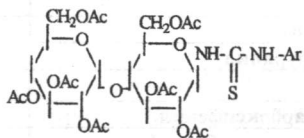
Таблица 5
Характеристики N-арил-N'-(2,3,6,2',3',4',6'-гепта-О-ацетил-β, D-лактозил)-тиомочевин



№	Ar	T _{пл} , °C	R _f	[α] _D ²⁰	Выход продукта, %
1	2-оксифенил	71	0,86	+10,3	63
2	2-этоксифенил	76	0,79	+10,6	71
3	2-бутоксифенил	81	0,72	+11,1	59
4	5-уридил	79	0,52	+12,1	58
5	3-N-метил-6-уридил	83	0,81	+15,3	67
6	3-оксо-6-бензофурил	91	0,75	+13,9	72
7	4-амидосульфофенил	77	0,43	+11,3	62
8	4-(N'-2-тиазолил)-амидосульфофенил	95	0,58	+11,9	60

Система: бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5)

Таблица 6
Характеристики N-арил-N'-(2,3,6,2',3',4',6'-гепта-О-ацетил-β, D-мальтозил)-тиомочевин



№	Ar	T _{пл} , °C	R _f	[α] _D ²⁰	Выход прод-та, %
1	p-метилкарбоксифенил	83	0,752	+12,1	80
2	p-этилкарбоксифенил	76	0,791	+13,3	76
3	p-пропилкарбоксифенил	58	0,832	+13,8	60
4	p-изопропилкарбоксифенил	47	0,838	+13,9	82
5	p-бутилкарбоксифенил	49	0,870	+15,0	54
6	5-N,N'-диметилуридил	96	0,472	+18,5	70
7	5-уридил	68	0,440	+17,4	53
8	p-сульфамилфенил	196	0,763	+47,8	58

Система: бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5)

Спектральные методы исследования синтезированных веществ показали, что валентные колебания в области 1040-1050см⁻¹ могут быть отнесены к колебаниям пиранозного кольца, характеристическая полоса поглощения в области 1740-1750см⁻¹ соответствует колебаниям >C=O группы ацетильного фрагмента, характеристическая полоса поглощения в области 2070-2075см⁻¹, отнесена к ассиметрическим колебаниям группы N=C=S, характеристические полосы поглощения в областях 1230, 1370-1380, 1430-1440см⁻¹ соответствуют колебаниям тиоуретатной группировки NH-C(S)-NH, колебания характеристической полосы поглощения в области 1150-1220см⁻¹ соответствует колебаниям группы C=S, входящей в тиоуретатную группировку. А появление характеристических полос поглощения валентных и деформационных колебаний (размытые и интенсивные полосы поглощения Амид I и Амид II) N'-замещенных гликозилтиомочевин в области 3390-3400см⁻¹ и 1520-1530см⁻¹, соответственно, также свидетельствуют о полном прохождении реакции N-гликозилирования изотиоцианатов моно- и дисахаридов. Наличие ароматического кольца, в молекуле исследуемого вещества, подтверждается также, характеристической полосой поглощения валентных колебаний в области 1605-1620см⁻¹ и его дизамещенный характер (1,4 положения) присутствием интенсивной полосы поглощения деформационных колебаний в области 830-890см⁻¹.

Сравнительный анализ ПМР-спектров соединений: исходного- 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β, D-глюкопиранозилбромид и конечного продукта реакции N-гликозилирования - N-(п-карбэтоксифенил)-N'-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β, D-глюкопиранозил)-тиомочевин показывает, что характерные химические сдвиги протонов исходного и конечного продуктов в целом сохраняются. Сигналы протонов самого тиомочевинного фрагмента располагаются в области δ=4,5-5,5 м.д. Наличие сигнала в виде мультиплета от двух протонов (δ=4,34 м.д.) и мультиплета трех протонов (δ=1,33 м.д.) указывает на наличие этильной группы карбэтоксифенильного фрагмента. Смещение сигналов метиленовых протонов в слабое поле говорит о том, что эта группа связана с кислородом сложноэфирного остатка Ar-C(O)-O-CH₂-CH₃. В спектре имеются сигналы протонов группы -CH₃ ацильного фрагмента (δ=1,8-2,0 м.д.), связанной с пиранозным кольцом исследуемой молекулы. Сигналы протонов ароматического кольца смещены (от стандартных значений) в слабое поле, по причине дезэкранирующего влияния карбэтоксильной группы с δ=7,9 м.д. до δ=8,15 м.д. и с δ=6,5 м.д. до δ=7,0 м.д.

В рамках теоретического предсказания механизма протекания реакции значительный интерес представляют методы квантовой химии. В работе представлены рассчитанные полуэмпирическими расчетными методами MINDO/3, MNDO квантово-химические индексы реакционной способности (ИРС) 1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β, D-глюкопиранозы (I) и ее производных: 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β, D-глюкопиранозилтиомочевин (II); N-(п-оксифенил)-N'-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β, D-глюкопиранозил)-

тиомочевины (III), N-(п-аминофенил)-N'-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-тиомочевины (IV) и N-(п-карбоксифенил)-N'-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-тиомочевины (V). В качестве ИРС рассмотрены: теплота образования (ΔH, ккал/моль); энергии высших занятых (E_{ВЗМО}) и низших свободных (E_{НСМО}) молекулярных орбиталей; заряды атомов (q) и дипольный момент молекул. Для обсуждения результатов принимались данные, полученные с помощью метода MNDO.

Таблица 7

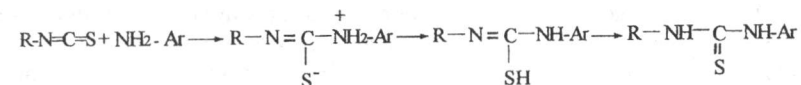
Индексы реакционной способности ацетилглюкозилотиоцианата и его N-производных

№	Формула химических соединений	MNDO				Заряд - q			
		ΔH, ккал/моль	I (эВ)	E _{ВЗМО}	E _{НСМО}	N ₇	C ₁₃	S ₁₄	N ₁₅
I	$R-N=C=S$	-182,02	9,47	-9,466	-0,316	-0,360	0,109	0,019	-
II		-199,89	8,95	-8,950	-0,035	-0,359	0,188	-0,220	-0,285
III		-213,95	8,60	-8,601	-0,113	-0,367	0,234	-0,226	-0,312
IV		-165,56	8,67	-8,670	-0,094	-0,366	0,234	-0,290	-0,310
V		-252,52	9,04	-9,042	-0,714	-0,365	0,224	-0,205	-0,306

Известно, что введение N-агликона в структуру приводит к значительному повышению реакционной способности гликозидного центра по отношению к агентам нуклеофильного характера. Причиной этого является более высокая основность атома азота (N₇) по сравнению с кислородными атомами простых сахаров – гликозидного и циклического. Исходя из квантово-химических индексов реакционной способности, выявлены наиболее вероятные реакционные центры для нуклеофильной атаки, это атомы C₁₃ и S₁₄, несущие наиболее положительный заряд (0,109 и 0,019, соответственно, табл.7). Расчеты показали, что в N-ацетилглюкозилотиоцианате с потенциалом ионизации I=9,47эВ нуклеофильная атака осуществляется, преимущественно, по атому

C₁₃. Причем, тем легче, чем больше основность агликонов, что подтверждается величинами зарядов по N₁₅ (табл.7).

Анализ распределения зарядов на атомах позволяет указать на вероятные места протонирования и нуклеофильной атаки в молекуле, свидетельствующие о том, что реакция взаимодействия ацетилглюкозилотиоцианата с аминами протекает по следующему механизму:



с образованием вначале, промежуточного цвиттер-иона, который затем перегруппировывается в тиоенол, с последующим переходом последнего в арилацетилглюкозилтиомочевину.

Влияние структуры агликона и природы растворителя на выход N-арил-N'-ацетилглюкозилтиомочевин

В ходе работы было установлено, что на протекание реакции карбамоилирования оказывает влияние не только нуклеофильность ариламина, но и наличие в его структуре функциональных групп разной природы. Выход, %

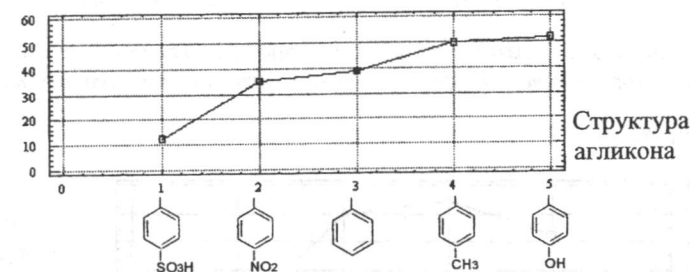


Рис. 3 Зависимость выхода N-арил-N'-тетра-О-ацетилгалактопиранозилтиомочевин от характера заместителя в бензольном кольце ариламина.

Эксперимент показал, что выход искомых N-арил-N'-ацетилгалактопиранозилтиомочевин, при одинаковых условиях проведения реакции и временных промежутках, зависит от структуры вводимого агликона. На рис.3 показано, что в случае донорных заместителей в ароматическом кольце амина выход гликозилтиомочевин составляет 50% - если агликон - п-толуидин и 52% - агликон - п-оксианилин, а в случае акцепторных заместителей в кольце ариламина выход оказался намного ниже и составил - 12% (если агликон - п-сульфоанилин); 35% - (п-нитроанилин), для сравнения выход гликозилмочевины с агликоном - анилином составил - 39%.

Нуклеофильность ариламинов, участвующих в реакциях синтеза гликозиларилтиомочевин, является главным фактором, влияющим на скорость процесса и выход искомым веществ. Известно, что при прочих равных условиях, изменение основности агликона влияет на реакционную способность реагентов, поэтому выход синтезированных веществ может быть использован, как сравнительный элемент анализа. Донорные частицы, находящиеся в *o*- и *p*-положениях повышают нуклеофильность аминогруппы ариламина, через сопряжение с электронной плотностью бензольного кольца, в то время как, акцепторные частицы – понижают ее. Этот факт можно объяснить резонирующим действием между π -системой ароматического кольца и электроотрицательностью (электроположительностью) присутствующих в кольце частиц.

Выход, %

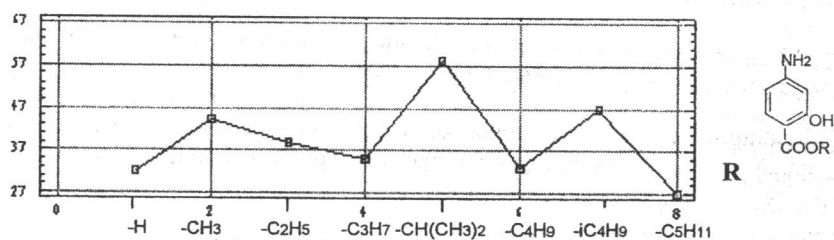


Рис. 4 Зависимость выхода продукта реакции гликозилтиокарбамоилирования от строения сложноэфирного фрагмента *p*-аминосалициловой кислоты.

Выход, %

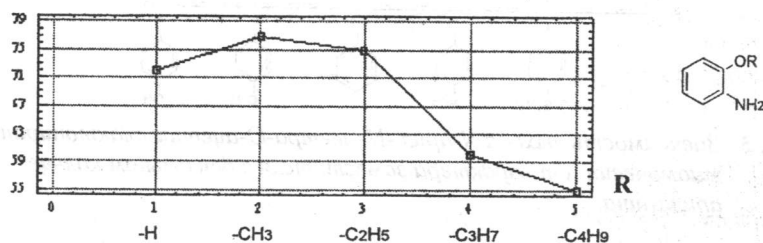


Рис. 5 Зависимость выхода продукта реакции гликозилтиокарбамоилирования от строения алкильной частицы простого эфирного фрагмента *o*-аминофенола.

Вышесказанное достаточно корректно согласуется с результатами эксперимента, так на рис. 4 и 5 представлены данные по гликозилтиокарбамоилированию эфиров *p*-аминосалициловой кислоты и *o*-аминофенола, из которых видно, что наибольший выход конечного продукта *N*-

арил-*N'*-ацетилгликозилтиомочевин достигается в случае заместителей с большим значением +I (индукционный эффект). Таким образом, можно заключить, что электродонорные структурные фрагменты ариламинов повышают нуклеофильную способность экзоаминой группы, что, в свою очередь, приводит к сокращению времени протекания реакции и повышению выхода конечных арилацетилгликозилтиомочевин.

Влияние природы растворителя на протекание реакции гликозилтиокарбамоилирования было рассмотрено на примере взаимодействия тетра-*O*-ацетилгалактопиранозилизотиоцианата с 5-аминоурацилом. В качестве растворителей были использованы ацетонитрил, диметилформамид и этанол. Контроль, за ходом исследуемых реакций проводился с помощью метода ТСХ на пластинах типа "Silufol" с использованием хроматографической системы: *n*-бутанол-уксусная кислота-вода в соотношении 4:1:5. Результаты эксперимента показали, что в среде ацетонитрила выход продукта достигает 72%, а сама реакция заканчивается за 40-50 минут. В среде диметилформамида – выход продукта ниже, и достигает 51%, а реакция заканчивается за 60-70 минут. В среде этанола реакция длится 3-3,5 часа, а выход продукта (рис.6) не превышает 9,1%.

Выход, %

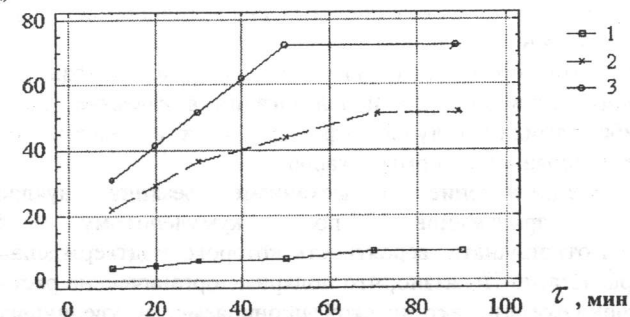


Рис. 6 Зависимость выхода *N*-(5-уридил)-*N'*-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-галактопиранозил)-тиомочевина от растворителя, где 1-этанол, 2-диметилформамид, 3-ацетонитрил.

Анализируя итоги многочисленных синтезов *N*-арил-*N'*-ацетилгликозилтиомочевин установлено, что процесс гликозилтиокарбамоилирования более эффективно осуществляется в среде полярных растворителей: ацетонитрила и диметилформамида. Выход конечных продуктов реакции находится в прямой зависимости от природы заместителя и места его расположения по отношению к экзо-аминогруппе ароматического кольца *N*-агличона.

Биологические испытания синтезированных веществ

Из синтезированных нами соединений, зарегистрированных в НИИ лекарственных средств Минмедбиопроба г. Старая Купавна, как вновь полученных, три соединения (регистрационные номера: № 8753088, 8753188 и

8753288) прошли статистическую обработку логико-комбинаторным методом на прогнозирование биологической активности. Результаты данного исследования показали, что вещества должны обладать противотуберкулезным, противолепрозным действием (коэффициент доверия 0,75), гипотензивной активностью (коэффициент доверия 0,75). С учетом результатов прогнозирования в рамках вышеназванного метода было проведено испытание на антибактериальную и антигрибковую активность данных препаратов. Результаты испытаний оказались положительными, что подтверждено соответствующим Актом испытаний в КирНИИ экологии и профилактики инфекционных болезней.

ВЫВОДЫ

1. Разработана общая схема гликозилтиокарбамоилирования аминов ароматического и гетероциклического рядов, включающая синтез ацетилгликозилбромидов и ацетилгликозилотиоцианатов на основе глюкозы, галактозы, мальтозы, лактозы, с последующим введением N-ацетилгликозилтиокарбамоильного фрагмента в структуру аминов. Предложенный нами метод может быть использован в синтезе углеводных аналогов физиологически активных соединений с устойчивыми к гидролизу N-гликозиламидными связями между биологически активной частью молекулы и углеводными остатками.
2. Предложен новый способ введения атома брома по гликозидному центру (C₁) исследуемых углеводов, при использовании в качестве бромлирующего агента N,N-дибромиамина-п-толуолсульфонокислоты, а в качестве субстрата - полностью ацетилированные формы сахаров.
3. Высказано предположение о механизме реакции нуклеофильного присоединения ариламинов по кумуленовому фрагменту ацетилгликозилотиоцианата, вероятность которого подтверждена квантово-химическими расчетами. Показано, что полярные органические растворители с высокими значениями диэлектрической проницаемости увеличивают выход конечного продукта и сокращают время протекания реакции.
4. Изучено влияние различных структурных составляющих арил- и гетериламинов на их реакционную способность с ацетилгликозилотиоцианатами. Установлено, что электродонорные фрагменты повышают нуклеофильность экзоаминой группы, вследствие чего увеличивается выход N-арил-N'-ацетилгликозилтиомочевин.
5. На основе реакции гликозилтиокарбамоилирования получены 57, ранее неописанных ацетилуглеводных производных ряда арил- и гетериламинов, идентифицированных как N-арил-N'-ацетилгликозилтиомочевины. 18 соединений зарегистрированы во ВНИИ по БИХС (г.Старая Купавна) как новые органические вещества. Индивидуальность синтезированных соединений доказана сочетанием поляриметрического, хроматографического, ИК- и ПМР-спектральных методов анализа, определением физико-химических констант.

6. В рамках логико-комбинаторного метода осуществлен прогноз на наличие антибактериальной, противопрозоной и противоспиральной активности для ряда синтезированных веществ, который подтвержден данными биологических испытаний.

Основные результаты диссертации представлены в следующих публикациях:

1. Шерова М.А., Сарымзакова Р.К., Локшина И.М. Синтез O-гликозидов на основе o- и p- нитрофенолформальдегидной смолы // деп. Кырг. НИИ ИНТИ.- № 421-КИ89 от 10.02.89. - 7 с.
2. Гликозилотиоцианаты в реакциях N-гликозилирования аминов ароматического и гетероциклического рядов / М.А. Шерова, Р.К. Сарымзакова, И.М. Локшина // Вестник КГНУ. Серия естеств.-техн. науки. - 1994. - Вып. I. - С.10-19.
3. Шерова М.А., Сарымзакова Р.К., Локшина И.М. Синтез S-гликозидов на основе ацетилгликозилбромидов // Научно-теор. конф. проф.-преп. состава КГНУ. Секция «Химические науки»: Тез. докл. конф. - Бишкек, 1994. - С. 20.
4. Локшина И.М., Шерова М.А., Сарымзакова Р.К. Влияние строения ариламинов на реакции гликозилтиокарбамоилирования // Научно-теор. конф. проф.-преп. состава КГНУ. Секция «Химические науки»: Тез. докл. конф. - Бишкек, 1994. - С. 7-8.
5. Локшина И.М., Шерова М.А., Сарымзакова Р.К. N-гликозилирование аминов полициклического и гетероциклического рядов // Научно-теор. конф. проф.-преп. состава КГНУ. Секция «Химические науки»: Тез. докл. конф. - Бишкек, 1995. - С. 3-4.
6. Квантово-химические расчеты N-гликозилотиоцианата и его производных / Р.К. Сарымзакова, М.А. Шерова, И.М. Локшина, А.З. Джуманазарова // Вестник КГНУ. Серия естеств.-техн. науки. - 1996. - Вып. I. - Ч.1. - С.42-45.
7. Реакционная способность углеводов по C₁ и прогнозирование их биологической активности / М.А. Шерова, Р.К. Сарымзакова, И.М. Локшина, Ю.А. Абдурашитова, Г. Юсупахунова // Вестник КГНУ. Серия естеств.-техн. науки. - 1997. - Вып. I. - С.10-16.
8. Синтез N-замещенных производных на основе гетероциклических соединений / М.А. Шерова, Р.К. Сарымзакова, И.М. Локшина, Ю.А. Абдурашитова // Вестник КГНУ. Серия естеств.-техн. науки. - 1997. - Вып. I. - С.16-20.
9. Синтез и исследование свойств N-арил-N'-мальтозилтиомочевин / И.М. Локшина, М.А. Шерова, Р.К. Сарымзакова // Наука и новые технологии. - 2001. - № 2. - С.100-103.
10. Локшина И.М., Шерова М.А., Сарымзакова Р.К. Лактозилирование аминов ароматического, полициклического и гетероциклического рядов // Сб. Проблемы и перспективы развития химии и химических технологий в Кыргызстане. - Ч.2. - Б.: Илим, 2002. - С. 8.