

УДК 547.917; 547.772.1

Синтез и биологическая активность новых N-аминогликозидов с пиразольным фрагментом

О. А. НУРКЕНОВ¹, И. В. КУЛАКОВ², Р. А. ЕРМУХАНБЕТОВА³¹Институт органического синтеза и углехимии РК,
ул. Алиханова, 1, Караганда 100008 (Казахстан)²Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского,
проспект Мира, 55а, Омск 644077 (Россия)

E-mail: kulakov@chemomsu.ru

³Казахстанский университет дружбы народов,
ул. Толе би, 32, Шымкент 160000 (Казахстан)

(Поступила 30.07.13; после доработки 21.01.14)

Аннотация

Охарактеризованы новые N-аминогликозиды, полученные при взаимодействии (1,3,5-триметил-1-N-пиразол-4-ил)метанамина с D-глюкозой и D-галактозой. С применением современных физико-химических методов исследования (¹H ЯМР- и ИК-спектроскопии) установлены структура исследуемого класса моносахаридных производных, их возможный стереохимический (аномерный) состав. На примере корнеобразования отростков фасоли обыкновенной показана высокая ростостимулирующая активность синтезированного N-аминогликозида.

Ключевые слова: N-аминогликозиды, гликозилирование, моносахариды

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в арсенале лекарственных препаратов лидируют вещества, содержащие в своей структуре гетероциклические фрагменты, в том числе и азотсодержащие [1]. Особое место среди них занимают производные пиразолов благодаря хорошей препаративной доступности [1–3]. В то же время многие лекарственные препараты, в частности производные пиразола, проявляют некоторую токсичность и оказывают ряд побочных действий, что сдерживает их широкое использование в медицинской практике. Введение в структуру физиологически активных веществ углеводных фрагментов не только повышает их водорастворимость, но и существенно снижает токсичность. Благодаря этому метод гликозилирования физиологически активного

соединения (или его отдельных фрагментов) по гликозидному центру сахаров можно рекомендовать для получения малотоксичных лекарственных средств [4]. N-Гликозиламины (N-гликозиды) привлекают внимание химиков, биохимиков и биологов, поскольку образуются в биологических условиях при взаимодействии углеводов с алкил- и ариламинами. Фармакологи рассматривают N-гликозил-амины как потенциальный источник новых лекарственных веществ [5].

Ранее мы всесторонне исследовали реакции гликозилирования не только физиологически активных природных алкалоидов (–)-цитизина [6] и d-псевдоэфедрина [7], но и многих первичных функционально замещенных алифатических ненасыщенных (виниловый эфир моноэтаноламина) [8] и ароматических аминов, включая галогенсодержащие

амины и пиридин [9], фенилендиамины, аминафенолы [10]. Выявлена биологическая активность и возможная аномерность аминогликозидов [6–10], определены их пространственное строение [11], влияние на реакцию основности аминов и их пространственных факторов [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Аминогликозидные производные, содержащие в качестве агликонов пиразольные фрагменты, в литературе не описаны. В этой связи мы предприняли попытки синтезировать соответствующие N-аминогликозиды на основе пиразола и его аминопроизводного – (1,3,5-триметил-1-*H*-пиразол-4-ил)метанамина **1**.

Прямое гликозилирование 3,5-диметилпиразола или 4-бром-3,5-диметилпиразола не привело к получению N-аминогликозидов даже при длительном кипячении спиртовых растворов замещенного пиразола и моносахарида в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты. Это связано с достаточно низкой основностью аминного фрагмента в результате сопряженности неподеленной пары электронов азота с пиразольным кольцом.

В отличие от 3,5-диметилпиразола, конденсация моносахаридов *D*-глюкозы и *D*-галактозы с первичным (1,3,5-триметил-1-*H*-пиразол-4-ил)метанамином проходит в довольно мягких условиях при температуре 50–55 °С, в спиртовой среде, без добавления кислотного катализатора, что обусловлено высокой основностью исходного амина.

В среднем реакция заканчивается в течение 3–4 ч, при этом продукты конденсации

выделяются из спиртовой среды в виде мелкого белого кристаллического осадка. Продолжительность реакции в случае с *D*-галактозой несколько увеличивается по причине ее низкой растворимости в спиртовых средах. Для более полного протекания реакции и увеличения выхода применяли небольшой избыток аминопиразола **1**.

Полученные на основе (1,3,5-триметил-1-*H*-пиразол-4-ил)метанамина N-аминогликозиды (схема 1) представляют собой кристаллические вещества, которые хорошо растворяются в воде, устойчивы при нормальных условиях, частично осмолаются при длительном нагревании их спиртовых растворов.

В ИК-спектрах полученных соединений **2**, **3** присутствует полоса поглощения в области 885 см⁻¹, что указывает на β-конформацию 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 **2**, **3** показал, что они не содержат связи C=N, т. е. не являются соединениями типа шиффовых оснований.

При анализе ¹H ЯМР-спектра соединения **2** установлено, что сигналы протонов групп CH, CH₂ (H-2–H-6) углеводной части молекулы проявляются в области 2.85–3.70 м. д. в виде сложных мультиплетов. 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, харак-

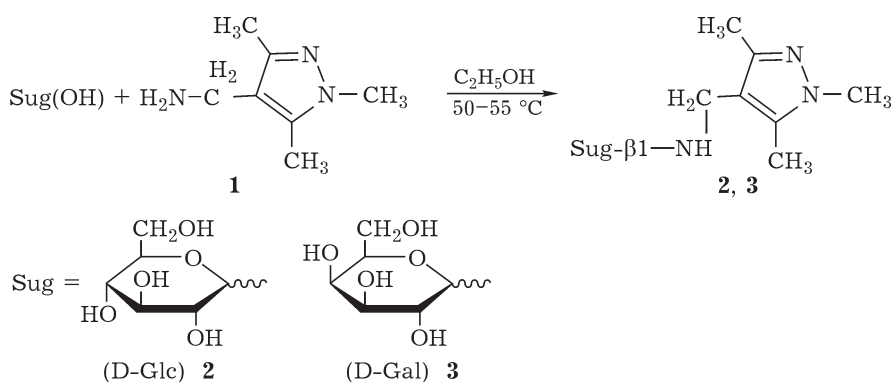


Схема 1.

ТАБЛИЦА 1

Влияние регулятора роста на корнеобразование фасоли

Препараты	Концентрация, мг/л	Длина корневой зоны, см	Количество, шт.,			Длина всех корней, см
			точек роста	бугорков	корней	
Вода (контроль)	–	5.7	27	6	21	32.0
“Акпинол”						
(препарат сравнения)	10	5.3	19	8	11	79.4
	50	4.7	16	5	11	62.6
	100	5.4	22	13	9	56.0
N-(1,3,5-триметил-1- <i>H</i> -	10	6.4	27	6	22	101.9
пиразолил-4-метил)-β-	50	7.5	30	10	20	125.3
<i>D</i> -глюкопиранозиламин	100	6.0	27	8	19	83.0

терной для β-аномера. В области 4.30–4.80 м. д. протоны гидроксильных групп пиранозного кольца выписываются в виде триплета и трех дублетов. Метильные протоны пиразольного цикла проявляются узкими синглетами при 2.06 м. д. (C–CH₃), 2.14 м. д. (C–CH₃) и 3.6 м. д. (N–CH₃) соответственно. Интегральная кривая соответствует общему количеству протонов.

Для определения возможной биологической активности синтезированных производных соединение **2** исследовали на ростостимулирующую активность. Испытания проводили в ТОО “Казахский НИИ плодоводства и виноградарства” (Алматы) в лаборатории агроэкологии и массовых анализов.

Использовано водорастворимое соединение N-(1,3,5-триметил-1-*H*-пиразолил-4-метил)-β-*D*-глюкопиранозиламин **2**. Контролем служила вода, в качестве эталона сравнения применяли “Акпинол” (табл. 1). Испытания проводили на отростках фасоли обыкновенной; концентрации регулятора ризогенеза составляли 10, 50 и 100 мг/л. Корнеобразование определяли по следующим параметрам: длина корневой зоны, количество точек роста, бугорков, корней, суммарная длина всех корней.

Анализ данных показал, что исследуемое соединение **2** при выбранных концентрациях способствовало лучшему корнеобразованию фасоли по сравнению с водой и с эталоном сравнения “Акпинолом”. При этом наибольший двукратный эффект на корнеобразование по сравнению с “Акпинолом” наблюдается при концентрации соединения **2**, равной 50 мг/л. При концентрациях 10 и 100 мг/л воздействие соединения **2** минимальное.

Таким образом, впервые конденсацией моносахаридов (*D*-глюкозы и *D*-галактозы) с (1,3,5-триметил-1-*H*-пиразол-4-ил)метанамин синтезированы и охарактеризованы новые N-аминогликозиды. Состав и строение синтезированных аминогликозидов подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на спектрометре с Фурье-преобразователем AVATAR-320 фирмы Nicolet в таблетках с KBr. ¹H ЯМР-спектры записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворе DMSO-d₆ относительно внутреннего стандарта ТМС (погрешность измерений ±0.05 м.д.). Температура плавления определена на приборе Voetius (погрешность измерений составляет ±0.1 °С). ТСХ-анализ выполнен на пластинках Sorbfil, проявление парами йода.

N-(1,3,5-триметил-1-*H*-пиразолил-4-метил)-β-*D*-глюкопиранозиламин (2**).** Смесь 1.8 г (0.01 моль) *D*-глюкозы, 1.39 г (0.01 моль) (1,3,5-триметил-1-*H*-пиразол-4-ил)метанамин **1** в 15 мл абсолютного этанола перемешивали при температуре 50–60 °С в течение 4 ч. Выпавший белый осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом. Перекристаллизовали из изопропилового спирта. Получили 2.5 г (83 %) белого кристаллического вещества **2** с т. пл. 130–132 °С. Найдено, %: С 52.11, Н 8.02, N 14.28. C₁₃H₂₃N₃O₅. Вычислено, %: С 51.82, Н 7.69, N 13.94. ¹H ЯМР-спектр (500 МГц, DMSO-d₆, δ, м. д., J, Гц): 2.06 (3H, с, CH₃),

2.14 (3H, с, CH₃), 2.87 (1H, тд, N-H, $J = 3.74, 8.57$), 2.97–3.11 (3H, м, H-4, H-2, H-3), 3.25–3.70 (3H, м, H-6, H-5), 3.55 (2H, м, CH₂), 3.59 (3H, с, N-CH₃), 4.38 (1H, т, H_β-1, $J = 5.71$), 4.31 (1H, т, OH-6, $J = 4.86$), 4.70 (1H, д, OH-4, $J = 5.22$), 4.77 (1H, д, OH-2, $J = 4.47$), 4.79 (1H, д, OH-3, $J = 3.88$).

N-(1,3,5-триметил-1-Н-пиразолил-4-метил)-β-D-галактопиранозиламин (3). Смесь 0.9 г (0.005 моль) D-галактозы, 0.7 г (0.005 моль) (1,3,5-триметил-1-Н-пиразол-4-ил)метанамина в 20 мл этанола перемешивали при температуре 45–50 °С в течение 5 ч. Выпавший белый осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом. Выход 1.09 г (72 %), т. пл. 165–167 °С. Найдено, %: С 52.01, Н 7.34, N 14.37. C₁₃H₂₃N₃O₅. Вычислено, %: С 51.82, Н 7.69, N 13.94. ¹H ЯМР-спектр (500 МГц, DMSO-d₆, δ, м. д., J , Гц): 2.05 (3H, с, CH₃), 2.14 (3H, с, CH₃), 3.16–3.75 (7H, м, N-H, H-2–H-6), 3.56 (2H, м, CH₂), 3.59 (3H, с, N-CH₃), 4.16 (1H, дд, H_β-1, $J = 4.61, 11.7$), 4.47 (1H, т, OH-6, $J = 5.7$), 4.53 (1H, д,

OH-4, $J = 5.25$), 5.07 (1H, д, OH-2, $J = 6.15$), 5.13 (1H, д, OH-3, $J = 4.62$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Солдатенков А. Т., Колядина Н. М., Шендрик И. В. Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Химия, 2001. 192 с.
- 2 Иванский И. В. Химия гетероциклических соединений: Учеб. пособие для ун-тов. М.: Высш. шк., 1978. 559 с.
- 3 Машковский М. Д. Лекарственные средства. 15-е изд. М.: Новая волна, 2007. 1206 с.
- 4 Сарымзакова Р. К., Абдурашитова Ю. А., Джаманбаев Ж. А. // Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия. 2006. Т. 47, № 3. С. 242–244.
- 5 Grogan M. J., Pratt M. R., Marcaurelle L. A. // Ann. Rev. Biochem. 2002. Vol. 71, No. 6. P. 593.
- 6 Кулаков И. В. // Химия природ. соедин. 2008. № 6. С. 596–597
- 7 Кулаков И. В. // Журн. общ. химии 2009. Т. 79, Вып. 1. С. 147–148
- 8 Кулаков И. В. // Журн. общ. химии. 2009. Т. 79, Вып. 4. С. 695–696.
- 9 Кулаков И. В., Ильин А. И., Кабыл Ж. А., Газалиев А. М. // Изв. РАН. Сер. хим. 2008. № 11. С. 2393–2395.
- 10 Кулаков И. В. // Химия природ. соедин. 2009. № 4. С. 444–446.
- 11 Кулаков И. В., Нуркенов О. А., Турдыбеков Д. М., Махмутова А. С., Ахметова С. Б., Сейдахметова Р. Б., Турдыбеков К. М. // ХГС. 2010. № 2. С. 300–305.