

УДК 547.551.53

СИНТЕЗ УГЛЕВОДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АДАМАНТИЛТИОМОЧЕВИН

Ю.А. Абдурашитова, Ж.А. Джаманбаев, Р.К. Сарымзакова

Разработан способ синтеза углеводных производных адамантана с гликозилтиоамидными связями и проведена оценка биологической активности соединений с использованием компьютерной программы PASS.

Ключевые слова: моносахариды; N-гликозиды; гликозилтиоцианаты; амины; гликозилтиомочевины.

В последние годы химия азотсодержащих гетероциклических соединений привлекает к себе внимание исследователей в связи с их практической ценностью и биологической активностью.

Азотсодержащие производные адамантана обладают широким спектром биологической активности. К ним относятся соединения, проявляющие антивирусную, курареподобную, миорелаксирующую, антихолинэстеразную, психостимулирующую, нейротропную и местно-анестезирующую активность. На основе производных адамантана разработаны эффективные лекарственные препараты – мидантан, глудантан, адапромин, амантадин, ремантадин, мексантин [1–5].

Ранее нами сообщалось о синтезе аминоксантадина и N-(адамantan-1-карбонил)-о-фенилендиамина [6]. Можно предположить, что введение углевода в структуру производных адамантана посредством гликозилтиоамидной связи может существенно изменить его биологическое действие на организм.

В данной работе изучена реакция взаимодействия гликозилтиоцианатов с производными адамантана для получения новых соединений в целях их дальнейшего скрининга как потенциально биологически активных молекул (рисунок 1).

Материалы и методы. Идентификация синтезируемых соединений осуществлялась методами тонкослойной хроматографии, ИК-, ЯМР-спектроскопии и элементным анализом. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системе: хлороформ:ацетонитрил:гексан (10:1:2). ИК-спектры сняты на Фурье-ИК спектрометре “Spectrum BX II” в области 400–4200 см⁻¹ (прессование с KBr). ПМР-спектры сняты на спектрометре “Bruker WM-250” с использованием в качестве внутреннего стандарта ГМДС и дейтерированного рас-

творителя CD3OD. Температуру плавления измеряли на микронагревательном столике “Boetus”. Компьютерный прогноз биологической активности проведен с использованием программы PASS (Prediction of activity spectra for substances).

Синтез N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-N'-адамантилтиомочевины (I)

0,420 г (0,001 моль) 1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозы и 0,163 г (0,001 моль) 1-аминоадаманта растворяют в 15 мл абсолютного ацетонитрила, нагревают при перемешивании на водяной бане. Контроль за ходом реакции осуществляют тонкослойной хроматографией в системе: хлороформ:ацетонитрил:гексан (10:1:2). Полученный продукт перекристаллизовывают из этилацетата.

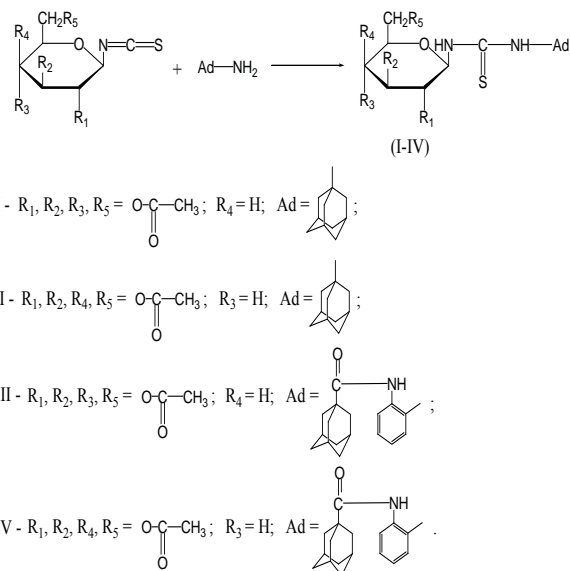


Рисунок 1 – Общая схема синтеза гликозиладамантилтиомочевин

Выход: 0,519 г (89 %). Тпл = 110–112 0С. Rf = 0,5 система: хлороформ:ацетонитрил:гексан (10:1:2). ИК-спектр (KBr, n, см-1): 3446 n (N-H), 2911, 2851 d (C-H), 1537 d (N-H), 1367 n (C=S), 1756 n (OAc), 1221 d (OAc), 1039, 917 (b-форма) n (углеводное кольцо), 600 d (C-H). ПМР-спектр (d, м. д., CD3OD): 5,84 (д., Н-С1, J=9,7 Гц); 4,89-5,12 (м., Н-С2); 5,33 (т., Н-С3, J=10,0 Гц); 4,89-5,12 (м., Н-С4); 3,81-3,98 (м., Н-С5); 4,32 (д.д. Н-С6, J_{бс}=5,2 Гц, J_{ахбс}=10,5 Гц); 4,11 (д.д. Н-С6, J_{ахс}=2,3 Гц, J_{ахбс}=10,5 Гц); 1,90-2,12 (м., СН3СОО, 12Н); 2,25 (уш.с., b-Н), (6Н)); 1,72 (уш.с., d-Н), (6Н)); 2,09 (уш.с., g-Н), (3Н). С25Н36N2O9S 540,629. Найдено: % С-56,01; % Н-6,45; % N-4,78. Вычислено: % С-55,54; % Н-6,71; % N-5,18.

Синтез N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-b-D-галактопиранозил)-N/-адамантилтиомочевины (II)

Аналогично из 0,390 г (0,001 моль) 1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-b-D-галактопиранозы и 0,151 г (0,001 моль) 1-аминоадамантана в 15 мл абсолютного ацетонитрила получают соединение (II).

Выход: 0,378 г (70 %). Тпл = 96–97 0С. Rf = 0,43 система: хлороформ:ацетонитрил:гексан (10:1:2). ИК-спектр (KBr, n, см-1): 3350 n (N-H), 2910 d (C-H), 1547 d (N-H), 1374 n (C=S), 1754 n (OAc), 1226 d (OAc), 1040, 920 (b-форма) n (углеводное кольцо), 607 d (C-H). С25Н36N2O9S540,629. Найдено: % С-55,93; % Н-6,50; % N-5,58. Вычислено: % С-55,54; % Н-6,71; % N-5,18.

Синтез N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-b-D-глюкопиранозилтиокарбамоил)-N/-адамантоил-1-о-фенилендиамина (III)

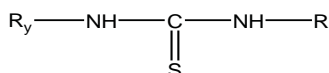
0,390 г (0,001 моль) 1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-b-D-глюкопиранозы и 0,271 г (0,001 моль) N-(адамантан-1-карбонил)-о-фенилендиамин растворяют в 20 мл абсолютного ацетонитрила, нагревают при перемешивании на водяной бане. Контроль за ходом реакции осуществляют тонкослойной хроматографией в системе: хлороформ: ацетонитрил: гексан (10:1:2). Полученный продукт перекристаллизовывают из смеси хлороформ-гексан.

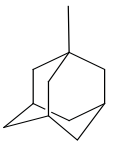
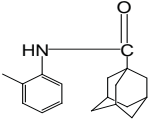
Выход: 0,516 г (78 %). Тпл = 130–132 0С. Rf = 0,14 система: хлороформ: ацетонитрил: гексан (10:1:2). ИК-спектр (KBr, n, см-1): 3437, 3276 n (N-H), 2901, 2851 d (C-H, Ad), 1597, 1523 d (N-H), 1457, 1309 n (C=S), 1756 n (OAc), 1232 d (OAc), 1176, 1110, 1078, 978, 930 (b-форма) n (углеводное кольцо), 674, 599, 567 d (C-H). С32Н41N3O10S 659,752. Найдено: % С-58,12; % Н-5,85; % N-6,68. Вычислено: % С-58,26; % Н-6,26; % N-6,37.

Синтез N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-b-D-галактопиранозилтиокарбамоил)-N/-адамантоил-1-о-фенилендиамина (IV)

Аналогично из 0,390 г (0,001 моль) 1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-b-D-галактопиранозы и 0,271 г (0,001 моль) N-(адамантан-1-карбонил)-о-фенилендиамин в 20 мл абсолютного ацетонитрила получают соединение (IV).

Таблица 1 – Компьютерный прогноз биологической активности углеводных производных адамантилтиомочевин



R _y	R	Вид биологической активности							
		лечение рестеноза	антивирусная	антивирусная (грипп)	противоопухолевая	антивирусная (пикорнавирус)	антивирусная (арбовирус)	антивирусная (оспа)	лечение болезни Паркинсона
		P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i
Тетра-О-ацетил-глюкопираноза		0,828 0,006	0,768 0,007	0,680 0,006	0,637 0,033	0,467 0,128	-	0,490 0,031	0,487 0,019
Тетра-О-ацетил-глюкопираноза		0,795 0,004	0,580 0,013	0,727 0,005	0,542 0,048	0,483 0,120	0,498 0,199	-	-

Выход: 0,456 г (69 %). Тпл = 120–121 °С. Rf = 0,10 система: хлороформ:ацетонитрил:гексан (10:1:2). ИК-спектр (КВг, n, см-1): 3436, 3272 n (N-H), 2901 d (C-H, Ad), 1597 d (N-H), 1454, 1310 n (C=S), 1756 n (OAc), 1232 d (OAc), 1174, 1100, 1078, 926, 930 (b-форма) n (углеводное кольцо), 670, 598 d (C-H). C₃₂H₄₁N₃O₁₀S 659,752. Найдено: % C-58,42; % H-5,77; % N-5,97. Вычислено: % C-58,26; % H-6,26; % N-6,37.

Результаты исследований

Прогноз биологической активности углеводных производных адамантана

Для оценки биологической активности проведено компьютерное прогнозирование синтезированных соединений с использованием программы PASS [7].

Базовыми структурами для направленного поиска были выбраны углеводные производные адамантана. Наиболее вероятные виды биологической активности углеводных производных адамантана, прогнозируемые компьютерной программой PASS, представлены в таблице 1, из которой видно, что углеводные производные адамантилтиомочевин обладают высокой активностью при лечении рестеноза, болезни Паркинсона, антивирусной активностью широкого спектра действия и противоопухолевой активностью.

Таким образом, нами разработан метод синтеза углеводных производных адамантана и намечены пути дальнейших экспериментальных испытаний по выявлению заданных видов биологической

активности с целью поиска новых перспективных физиологически активных веществ.

Литература

1. *Багрий Е.Н.* Адамантаны: получение, свойства, применение / Е.Н. Багрий. М.: Наука, 1989. 254 с.
2. *Морозов И.С.* Фармакология адамантанов / И.С. Морозов, В.И. Петров, С.А. Сергеева. Волгоград: Изд-во Волгоградской мед. акад., 2001.
3. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства / М.Д. Машковский. М.: Новая волна, 2001.
4. *Климочкин Ю.Н.* Синтез и противовирусная активность серосодержащих производных адамантана / Ю.Н. Климочкин, И.К. Моисеев, Г.В. Владыко // Хим. фарм. ж. 1991. Т. 25. № 7. С. 49.
5. *Климочкин Ю.Н.* Синтез и исследование вирусингибирующего действия азотсодержащих производных адамантана / Ю.Н. Климочкин, И.К. Моисеев, Г.В. Владыко // Хим. фарм. ж. 1991. Т. 25. № 7. С. 46–49.
6. *Абдурашитова Ю.А.* Синтез производных адамантана / Ю.А. Абдурашитова, Р.К. Сарымзакова, Ж.А. Джаманбаев // Вестник КНУ им. Ж. Баласагына. 2003. Сер. 5. Т. 1. С. 149–152.
7. *Филимонов Д.А.* Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. общества им. Д.И. Менделеева). 2006. Т. L. № 2.