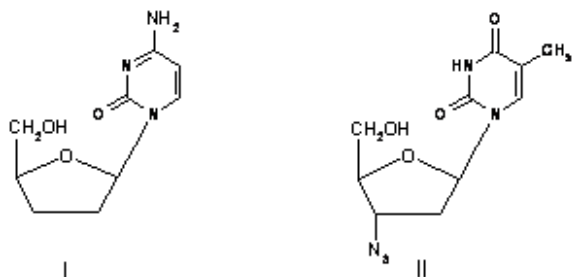


РАЗРАБОТКА СИНТЕЗА АЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОЗИДОВ – ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ И АНТИВИРУСНЫХ СУБСТАНЦИЙ

Крюкова Е.В.

Бийский технологический институт (филиал) ГОУ ВПО «Алтайский государственный
технический университет им. И.И. Ползунова» (БТИ АлтГТУ)
г. Бийск

Традиционно производные сахаров получают из природного сырья. Однако в последнее время все более широкое применение находят методы полного синтеза. Особый интерес представляет синтез модифицированных углеводов, которые в составе нуклеозидов обладают антиретровирусной активностью. Например, противовирусные препараты **залцитабин** (I) и **зидовудин** (II) активны в отношении вирусов иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (особенно на ранних стадиях).

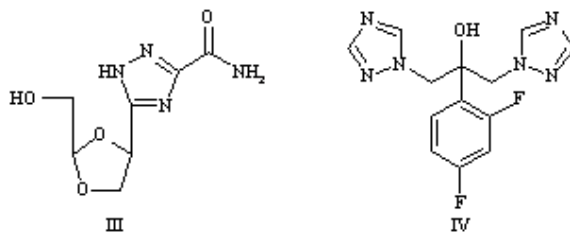


Направления использования замещенных дезоксиуглеводов самые разнообразные, от «строительных блоков» противоопухолевых антибиотиков, до синтеза на их основе нуклеозидов и нуклеотидов. Модифицированные аналоги последних проходят интенсивный скрининг на биологическую активность, в том числе на анти-ВИЧ-активность.

Подобные продукты хорошо изучены и дали положительные результаты при исследовании в составах косметических средств для укрепления волос и по уходу за кожей [1].

Широко известны своей биологической активностью производные азотсодержащих гетероциклических соединений, имеющих в своем составе самые разнообразные функциональные и нефункциональные заместители. Это относится, в том числе, к триазиолам и тетразиолам. Интерес к данному виду соединений в настоящее время значительно возрос. Так, например, изомеры С-нуклеозида (III) проявляют ярко выраженное

противоопухолевое действие [2], флуконазол (IV) обладает противогрибковым эффектом [3].



Известно, что триазольные аналоги гистамина обнаруживают антигистаминную и антиацетилхолиновую активность, а виц-триазольный фрагмент является антагонистом имидазольного кольца в триазольных аналогах аденина и гуанина [5]. Сообщается о мидриатическом действии этаноламинных производных виц-триазола. Найдено, что аминотриазолкарбоновые кислоты обладают сосудорасширяющим действием, а бромиды производных 1-додецил-3-бензилтриазиолия обладает таким же мутагенным действием на *Chlamydomonas eugametos* как и рентгеновские лучи [6]. На основе триазолов получают высокоактивные гербициды и фунгициды [7]. Из большого количества производных триазола, обладающих пестицидными свойствами, обнаружены соединения с инсектицидной и росторегулирующей активностью.

Достаточно хорошо изучена химия алкалоидов, например, пиперидина и морфолина. Пиперидин находится в виде амина пипериновой кислоты в алкалоиде пиперине, который содержится в красном перце. Так же цикл пиперидина находится в алкалоидах болиголова и граната. Очень большое число подобных соединений было синтезировано для испытаний в качестве местных анестезирующих средств, их строение аналогично строению кокаина [8].

Производные морфолина описаны как хорошие средства местной анестезии, обла-

дающие низкой токсичностью, а некоторые из них проявляют антиспазматическую активность.

В этой связи, на наш взгляд, видится целесообразным поиск методов получения углеводов, содержащих остатки замещенных гетероциклов. Данную задачу можно решить посредством синтеза производных сахаров, модифицированных азотсодержащими соединениями, из которых в последующем можно получить гетероциклический фрагмент. Причем, модификацию можно начать непосредственно в процессе синтеза углеводов, при выборе исходных соединений. В качестве «стартовых» можно применять простые и доступные галогензамещенные соединения.

Наиболее простым и удобным способом получения подобных соединений является конденсация ацеталей с виниловыми эфирами в присутствии кислот Льюиса. Ранними работами была показана возможность конденсации α – галогенацеталей с β -замещенными винилалкиловыми эфирами [9].

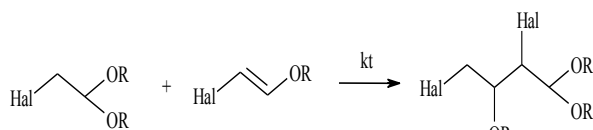


Рисунок 1 – Схема конденсации α – галогенацеталей с β -замещенными винилалкиловыми эфирами

Конденсация, как правило, проходит с выходом 70 -90%.

Метод универсален также для синтеза производных D, L-пентоз и гексоз [10]. Так, для получения D, L-гексоз достаточно использовать реакцию конденсации ацеталей кротонового альдегида с β -замещенными виниловыми эфирами.

Проведенные исследования стереохимии конденсации при синтезе названных выше соединений позволяют надеяться на получение положительных результатов стереонаправленного полного синтеза диастереомерных продуктов галогенсодержащих сахаров.

Газо-жидкостную хроматографию веществ проводили на приборе ЛХМ-8МД с катарометром. Использовали колонки 3000×4 мм с 12,5 % ПЭГА и 1000×4 мм с 20 % Apiezon-L на Chromaton H, скорость газаносителя (водород) – 30 мл/мин. Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе TermoFinnigan EA 1112.

Нами осуществлен синтез модифицированных ацеталей рацемических углеводов на основе галогенсодержащих тетроз. Были получены производные D, L-тетроз, имеющие в своем составе гетероциклы с атомами азота. При этом, гетероциклический фрагмент был либо введен в молекулу моносахарида, либо сформирован, с использованием уже имеющегося реакционного центра.

Синтез производных гетероциклов методом замещения атома галогена

Были проведены реакции 2,4-дибром-1,1,3-триэтоксипутана (V) с пиперидином, морфолином, пирролидоном-2, бензотриазолом.

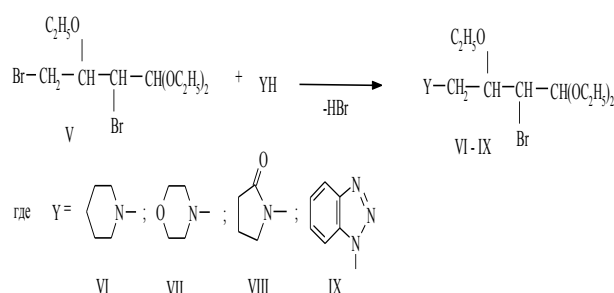


Рисунок 2 – Схема реакции 2,4-дибром-1,1,3-триэтоксипутана (V) с пиперидином, морфолином, пирролидоном-2, бензотриазолом

Полученные продукты идентифицировали методами ТСХ, ИК-спектроскопии и элементного анализа.

(VI) - желтая маслообразная жидкость; выход 68,8%; ТСХ: Rf 0,36 (Silufol UV 254) в элюенте тетрагидрофуран : гексан в соотношении 1 : 1; nD18 1,4612; ИК спектр (KBr), ν , см-1: 2789 (CH-ацетальный); 1443 (C-N); 1159 - 995 (RO-C-OR в ацеталах и C-O-C в эфирах); 889 (C-H в пиперидиновом цикле); 784 (C-Br).

Вычислено: С 51,14%; Н 8,58%; N 3,98%.
Найдено: С 51,19%; Н 8,63%; N 4,00%.

(VII) - желтая маслообразная жидкость; выход 70,3%; ТСХ: Rf 0,26 (Silufol UV 254) в элюенте этилацетат : гексан в соотношении 1 : 3; nD18 1,4650; ИК спектр (KBr), ν , см-1: 2856 (CH-ацетальный); 1442 (C-N); 1135 - 998 (RO-C-OR в ацеталах и C-O-C в эфирах); 881 (C-H в морфолиновом цикле); 784 (C-Br).

Вычислено: С 47,46%; Н 7,97%; N 3,95%.
Найдено: С 47,29%; Н 7,94%; N 4,04%.

(VIII) - желтая маслообразная жидкость; выход 82,8%; ТСХ: Rf 0,43 (Silufol UV 254) в элюенте этилацетат : гексан в соотношении 1 : 1; nD18 1,4732; ИК спектр (KBr), ν , см-1: 2880 (CH-ацетальный); 1693 (C=O в карбонильных соединениях); 1415 (C-N); 1110 - 1094 (RO-C-OR в ацеталах и C-O-C в эфирах).

рах); 784 (C-H пирролидинового цикла); 750 (C-Br).

Вычислено: С 47,75%; Н 7,44%; N 3,96%.
Найдено: С 47,49%; Н 7,38%; N 4,10%.

(IX) - светло-оранжевое масло с кристаллическими включениями, неустойчиво при хранении; выход 69,9%; ТСХ: Rf 0,36 (Silufol UV 254) в элюенте этилацетат : гексан в соотношении 1 : 3; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3103 – 3040 (CH в бензольном и триазольном циклах); 2885 (CH-ацетальный); 1967, 1957, 1837, 1799 (обертонны или составляющие полосы поглощения производных бензола); 1614, 1590, 1493 (C...C кольца бензола) 1590, 1493 являющиеся полосы поглощения производных бензола; 1454, 1431 (C-N); 1162 - 1000 (RO-C-OR в ацеталах и C-O-C в эфирах); 937, 882, 781, 747, 688 (CH бензольного и триазольного циклов); 625 (C-Br).

Вычислено: С 50,88%; Н 6,78%; N 10,47%. Найдено: С 50,49%; Н 6,85%; N 10,18%.

Синтез производных триазола на основе азидов замещенных тетроз

На основе 4-азидо-2-бром-1,1,3-триэтоксипропана (X), пропаргилового спирта и его производных были получены 1,4-изомеры 1,3-диполярного циклоприсоединения (XI, XII, XIII).

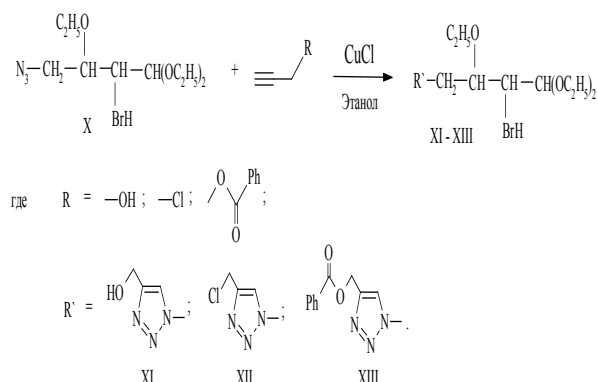


Рисунок 3 – Схема получения 1,4-изомеров 1,3-диполярного циклоприсоединения (XI, XII, XIII)

Таким образом, были получены производные 1,2,3-триазолов, которые идентифицировали методами ТСХ, ИК-спектроскопии и элементного анализа.

(XI) – желтое вязкое масло; выход 79,7%; ТСХ: Rf 0,45 (Silufol UV 254) в элюенте пиридин : тетрагидрофуран : гексан в соотношении 1 : 15 : 10; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3368 (широкая полоса - OH); 3170 (CH в триазольном цикле); 2883 (CH-ацетальный); 1658 (C=C); 1445 (C-N); 1113 - 1058 (RO-C-OR в ацеталах и C-O-C в эфирах); 794 (C-Br).

Вычислено: С 44,10%; Н 7,14%; N 11,02%. Найдено: С 44,08%; Н 7,19%; N 10,97%.

(XII) – желтое вязкое масло; выход 83,3%; ТСХ: Rf 0,45 (Silufol UV 254) в элюенте этилацетат : гексан в соотношении 1 : 1; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3137 (CH в триазольном цикле); 2880 (CH-ацетальный); 1729 (C=C); 1443 (C-N); 1114 - 1058 (RO-C-OR в ацеталах и C-O-C в эфирах); 850 - 650 (C-Cl и C-Br).

Вычислено: С 42,07%; Н 6,56%; N 10,50%. Найдено: С 42,11%; Н 6,49%; N 10,65%.

(XIII) – желтое вязкое масло; выход 70,9%; ТСХ: Rf 0,51 (Silufol UV 254) в элюенте этилацетат : гексан в соотношении 1 : 1; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3145 (CH в триазольном цикле); 2880 (CH-ацетальный); 1721 (C=O в бензоатах); 1601 (C=C); 1451 (C-N); 1271 (C-O-C=O эфиров карбоновых кислот); 1176 - 1026 (RO-C-OR в ацеталах и C-O-C в эфирах); 887 (CH бензольного кольца); 713 (C-Br).

Вычислено: С 51,96%; Н 6,44%; N 8,66%.
Найдено: С 51,87%; Н 6,39%; N 8,71%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cannel, David W. et all, Unaited States patent No.: US 8209349 A1, 2002.
2. Rawle I. Hollingsworth , Guijun Wang. // TChem. Rev.- 2000. - № 100. – С.С. 4267-4282.
3. Fromtling, R.A. // Clin. Microbiol. Rev. - 1988.- № 1. – С. 187.
4. Hollingsworth and Wang // Chem. Rew.- 2000.- V. 100.- № 12.- С.С 4277 – 4278.
5. Sheehan, Robinson. // J. Am. Chem. Soc. – 1951.- № 73.- С. 1207.
6. Jerchel, Fiod. // C.A. – 1948.- № 42.- С. 5059.
7. Каплан Г.И., Кукаленко С.С. Триазолы и их пестицидная активность. / М., НИИТЭХИМ.- 1983. – вып. 2 (140).- 40 С.
8. Эльдерфилд. Р. Гетероциклические соединения, пер. с англ. Луценко И.Ф., Реутова О.А., Кочеткова Н.А./ под ред. Ю.К. Реутова.- М.: Издательство иностранной литературы, 1953.- Т. 1.- 556 С.
9. Мороженко Ю.В., Солодухин А.А. Материалы Всероссийской науч.- техн. конф. «Лекарственные средства и пищевые добавки на основе растительного сырья».- Бийск: БТИ Алт ГТУ.- 2001.- С.С. 100-105.
10. Райфельд Ю.Е., Мороженко Ю.В., Аршава Б.М., Слоним И.Я., Макин С.М. – ЖОрХ, 1984, т.20, вып.2, с.261-267.