

УДК 547.496.3.542.9(043.3)(575.2)(04)

**СИНТЕЗ И КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ УГЛЕВОДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
ПИПЕРАЗИНА И ПИПЕРИДИНА**

**Ю.А. Абдурашитова** – канд. хим. наук, ст. преподаватель,

**Ж.А. Джаманбаев** – докт. хим. наук, профессор,

**В.С. Дермугин** – канд. хим. наук, ст. науч. сотр.

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

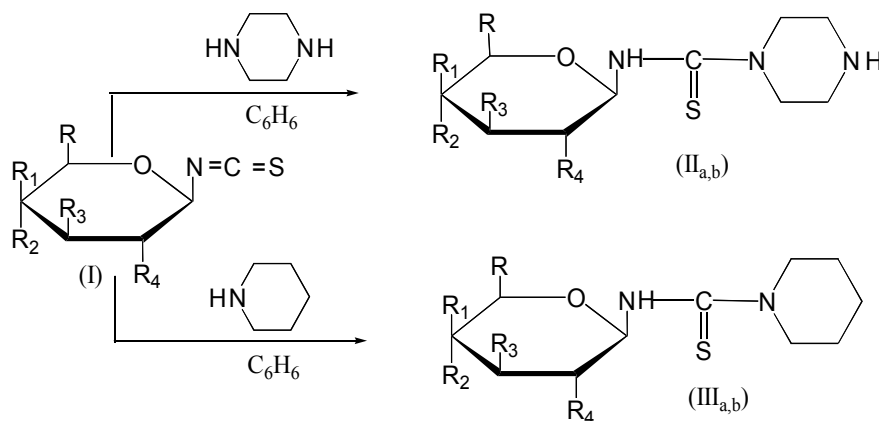
*Ключевые слова:* моносахариды; N-гликозиды; гликозилтиоцианаты; амины; гликозилтиомочевины.

В настоящей работе рассмотрены методы синтеза углеводсодержащих производных тиомочевин на основе реакций взаимодействия гликозилтиоцианатов с аминами и оценке биологической активности соединений с использованием компьютерной программы PASS [1–3].

Известно, что введение углеводов в структуру биологически активных веществ приводит к изменению спектра их биологического действия [4–5]. В качестве углеводов и аминов в данной работе использовали D-глюкозу, D-галактозу, пиперазин и пиперидин. Выбор агликонов обусловлен их биологической активностью. Пиперидиновый цикл лежит в основе структуры мно-

гих алкалоидов, которые оказывают специфическое физиологическое действие на животный и человеческий организм. Алкалоидсодержащие препараты используются как лекарственные, наркотические и вкусовые вещества, а производные пиперазина применяются в медицине и ветеринарии как высокоэффективные антигельминтные препараты [6].

Реакции взаимодействия гликозилтиоцианатов (I) с пиперазином и пиперидином в среде абсолютного бензола приводят к образованию их углеводных производных II<sub>a,b</sub>-III<sub>a,b</sub> (см. схему), физико-химические характеристики которых представлены в табл. 1–2.



II<sub>a</sub>-III<sub>a</sub> R= CH<sub>2</sub>OAc; R<sub>1</sub>= H; R<sub>2</sub>= OAc; R<sub>3</sub>= OAc; R<sub>4</sub>= OAc;  
 II<sub>b</sub>-III<sub>b</sub> R= CH<sub>2</sub>OAc; R<sub>1</sub>= OAc; R<sub>2</sub>= H; R<sub>3</sub>= OAc; R<sub>4</sub>= OAc;

Способ получения производных гликозилтиомочевин.

Физико-химические характеристики производных гликопиранозилтиомочевин

№ соединения	Выход, %	Тпл, °С	Rf	Брутто-формула	Найдено (Вычислено), %		
					С	Н	N
Па	84	132-134	0,25	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>9</sub>	48,24 (47,99)	5,98 (6,15)	7,69 (8,84)
Пб	72	134-136	0,22	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>9</sub>	47,53 (47,99)	6,12 (6,15)	8,95 (8,84)
Ша	95	143-146	0,74	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>9</sub>	50,50 (50,62)	5,68 (6,37)	5,98 (5,90)
Шб	92	196-198	0,69	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>9</sub>	51,45 (50,62)	6,67 (6,37)	6,00 (5,90)

Таблица 2

Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах производных гликопиранозилтиомочевин

№ соединения	Колебания углеводного фрагмента, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			Колебания агликона, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$		
	C=O	C-O-C	пиранозное кольцо	N-H ( $>\text{NH}_2^+$ )	C=S	C-H (аром.)
Па	1748	1229	1038, 917 ( $\beta$ -форма)	3370 1544	1422 1368 1334	601
Пб	1748	1227	1082, 1051, 956, 918 ( $\beta$ -форма)	3368 1542	1425 1372 1330	602, 495
Ша	1751	1225	1105, 1038, 915 ( $\beta$ -форма)	3387 1550	1429 1379 1320	719, 600, 490
Шб	1750 1736	1274 1238 1224	1117, 1052, 1024, 976, 959, 920 ( $\beta$ -форма)	3342 1547	1431 1374 1319	901, 881, 851, 820, 742, 707, 632, 547

**Материалы и методы.** ИК-спектры получены с помощью спектрофотометров: ИКС-29, Spectord M-80 с программой "Soft Spectra", Фурье-ИК-спектрометр "Spectrum VX II" в области 400-4200  $\text{cm}^{-1}$  (прессование с KBr).

Чистота соединений (II<sub>a</sub>-III<sub>a</sub>; II<sub>b</sub>-III<sub>b</sub>) доказана методом ТСХ на пластинках "Silufol" в системе хлороформ-ацетонитрил-гексан (10:3:2).

**Синтез N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозил)-N'-пиперазилтиомочевин (II<sub>d</sub>).** В колбу помещают 0,1 г (0,3 ммоль) 1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозы, растворяют в 5 мл абсолютного бензола, добавляют 0,022 г (0,3 ммоль) высушенного пиперазина и кипятят, контролируя ход реакции ТСХ. Раствор упаривают, остаток перекристаллизовывают

из абсолютного эфира. Выход: 0,101 г (84%).  $T_{\text{пл}}=132-134^{\circ}\text{C}$ .  $R_f=0,25$ .

**Синтез N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-галактопиранозил)-N'-пиперазилтиомочевин (II<sub>b</sub>).** Аналогично из 0,1 г (0,3 ммоль) 1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-галактопиранозы и 0,022 г (0,3 ммоль) пиперазина в 5 мл абсолютного бензола получают соединение (II<sub>b</sub>). Выход: 0,086 г (72%).  $T_{\text{пл}}=134-136^{\circ}\text{C}$ .  $R_f=0,22$ .

**Синтез N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозил)-N'-пиперидилтиомочевин (III<sub>d</sub>).** В колбу помещают 0,1 г (0,3 ммоль) 1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозы, растворяют в 5 мл абсолютного бензола, добавляют 0,039 мл (0,4 ммоль) пиперидина и кипятят. Ход реакции контроли-

руют ТСХ. Раствор упаривают, остаток перекристаллизуют из абсолютного эфира. Выход: 0,116г (95%).  $T_{пл} = 143-146^{\circ}C$ . Rf=0,74.

**Синтез** *N*-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- $\beta$ -*D*-галактопиранозил)-*N'*-пиперидилтиомочевины (III<sub>b</sub>). Аналогично из 0,1 г (0,3 ммоль) 1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- $\beta$ -*D*-галактопиранозы и 0,039 мл (0,4 ммоль) пиперидина в 5 мл абсолютного бензола получают соединение (III<sub>b</sub>). Выход: 0,112 г (92%).  $T_{пл} = 196-198^{\circ}C$ . Rf=0,69.

### Результаты

*Прогноз биологической активности углеводов производных пиперазина и пиперидина.* При прогнозировании свойств физиологически активных веществ применяют математические методы установления связи "биологическая активность – химическая реакционная способность – структура". Для оценки биологической активности соединений и установления функциональных взаимосвязей структурных характеристик с активностью используются различные варианты классификации с применением

Таблица 3

Данные прогноза биологической активности

№ соединения	Структура	Pa	Активность
IIa-IIb		0,936 0,823 0,799 0,677 0,659 0,649 0,594 0,530	Лечение рестеноза Противоопухолевая Ингибитор проницаемости мембран Противоопухолевая (рак желудка) Противоопухолевая (рак легких) Алкилятор Противоопухолевая (рак поджелудочной железы) Противоопухолевая (лимфома)
IIIa-IIIb		0,928 0,814 0,801 0,683 0,672 0,661 0,604 0,533	Лечение рестеноза Ингибитор проницаемости мембран Противоопухолевая Противоопухолевая (рак желудка) Алкилятор Противоопухолевая (рак легких) Противоопухолевая (рак поджелудочной железы) Противоопухолевая (non-Hodgkin's lymphoma)
IVa		0,851 0,819 0,735 0,639 0,588 0,531 0,513	Ингибитор проницаемости мембран Противоопухолевая Антигельминтная (нематодоз) Алкилятор Липотропная Антивирусная Антивирусная (грипп)
IVb		0,855 0,817 0,692 0,635 0,583 0,568 0,549 0,547	Ингибитор проницаемости мембран Противоопухолевая Антигельминтная (нематодоз) Алкилятор Липотропная Лечение рестеноза Антивирусная (грипп) Иммуностимулянт
IIa-IIIa	R=CH <sub>2</sub> OAc; R <sub>1</sub> =H; R <sub>2</sub> =OAc; R <sub>3</sub> =OAc; R <sub>4</sub> =OAc		
IIb-IIIb	R=CH <sub>2</sub> OAc; R <sub>1</sub> =OAc; R <sub>2</sub> =H; R <sub>3</sub> =OAc; R <sub>4</sub> =OAc		
IVa	R=CH <sub>2</sub> OH; R <sub>1</sub> =H; R <sub>2</sub> =OH; R <sub>3</sub> =OH; R <sub>4</sub> =H		
IVb	R=CH <sub>2</sub> OH; R <sub>1</sub> =OH; R <sub>2</sub> =H; R <sub>3</sub> =OH; R <sub>4</sub> =OH		

кластер-анализа, нейронных сетей, методов распознавания. Одной из наиболее известных систем является алгоритм PASS [7].

Базовыми структурами для направленного поиска были выбраны углеводные производные пиперазина и пиперидина. В данной работе прогноз биологической активности синтезированных соединений проводился на основе квантово-химических расчетов с помощью компьютерной программы PASS [7]. Наиболее вероятные виды биологической активности углеводных производных пиперазина и пиперидина ( $P_a > 0,5\%$ ), спрогнозированные компьютерной программой PASS, представлены в табл. 3.

Таким образом, полученные данные по синтезу и прогнозированию биологической активности углеводных производных пиперазина и пиперидина с N-гликозилтиоамидными связями показывают, что они обладают высокой противоопухолевой, антигельминтной, антивирусной и другими видами активности и позволяют сделать заключение о целесообразности экспериментальных испытаний на биологическую активность с целью поиска новых перспективных физиологически активных веществ.

#### Литература

1. Джаманбаев Ж.А., Абдурашитова Ю.А., Сарымзакова Р.К., Дермугин В.С. Синтез (2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-п-бензолсульфамидтиомочевины // Вестник КНУ им. Ж. Баласагына. – Бишкек, 2003. – Сер. 3. – Вып. 1. – С. 123–127.
2. Поройков В.В., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Рудик А.В., Степанчикова А.В. и др. Компьютерная оценка спектра биологической активности химических соединений с целью минимизации рисков их применения в медицине // Проблемы оценки риска здоровью населения от воздействия факторов окружающей среды. – М., 2004. – С. 167–169.
3. Глориозова Т.А., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Поройков В.В. Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выборке новых соединений // Хим.-фарм. журн. – 1998. – Т. 32. – №12. – С. 33–39.
4. Джаманбаев Ж.А., Островская Л.А., Афанасьев В.А. Синтез и противоопухолевая активность углеводных производных нитрозо-метилмочевины // Сб. ДСП. Химиотерапия опухолей в СССР. – М., 1988. – Вып. 52. – С. 145–152.
5. Сарымзакова Р.К., Абдурашитова Ю.А., Джаманбаев Ж.А. Пути снижения токсичности и повышения избирательности лекарственных препаратов // Вестн. Москов. ун. – М., 2006. – Сер. 2. – Т. 47. – № 3. – С. 242–244.
6. Блюгер А.Ф., Турчинс М.Е. Препараты пиперазина как антигельминтные средства. – Рига: АН Латв. ССР, 1959.
7. Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // <http://www.imbc.msk.ru/PASS/>.