

doxorubicin in vitro // *Biochim. Biophys. Acta.* –1995. – 1233. – P. 134–144. 21. Vogel K., Wang S., Lee R. J., Chmielewski J., Low P. S. *Peptide-mediated release of folate-targeted liposome contents from endosomal compartments* // *J. Am. Chem. Soc.* –1996. –118(7). – P. 1581–1586. 22. Химический энциклопедический словарь. Гл. ред. И. Л. Кнунянц. – М.: Сов. энциклопедия, 1983. – 792 с. 23. Вайсбергер А., Проскауэр Э. *Органические растворители.* – М.: Иностранная литература, 1958. – 519 с. 24. Milas N. A., Surgenor D. M. *Studies in Organic Peroxides. VIII. T-butyl hydroperoxide and Di-t-butyl peroxide* // *J. Am. Chem. Society.* – 1946. – 68(2). – P. 205–208. 25. Сорокин М. Ф., Лялюшко К. А. *Практикум по химии и технологии пленкообразующих веществ.* – М.: Химия, 1971. – 264 с. 26. Антоновский В. Л., Бузланова М. М. *Аналитическая химия органических пероксидных соединений.* – М.: Химия, 1978. – 308 с.

УДК 547.525-39

Н. І. Кінаш, І. О. Небораць, З. Я. Надашкевич, Л. В. Долинська, О. І. Гевусь
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра органічної хімії

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ АМІНОКИСЛОТ ІЗ САХАРИДНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

© Кінаш Н. І., Небораць І. О., Надашкевич З. Я., Долинська Л. В., Гевусь О. І., 2015

Розроблено зручні доступні методи синтезу похідних амінокарбонових кислот з сахаридними фрагментами. Досліджено шляхи одержання солей четвертинного амонію, які містять у молекулі фрагменти похідних ϵ -амінокапронової і γ -аміномасляної кислот та діізопропіліденгалактозпіранози. Одержання цих сполук передбачає синтез нових N,N-диметиламінокислот, їх перетворення на хлорангідриди, ацилювання останніми діізопропіліденгалактопіранози та кватернізацію одержаних аміноестерів. Синтезовані сполуки є потенційними бактерицидами широкого спектра дії та можуть бути використані як носії лікарських субстанцій, що містять у молекулах ліганди, здатні до специфічної взаємодії з клітинами.

Ключові слова: N,N-диметиламінокислоти, діізопропіліденгалактопіраноза, синтез, властивості, методики.

Methods of synthesis of aminoacid derivatives, containing sugar residues, from available source compound were studied. Methods of synthesis of quaternary ammonium salts, containing α -D-O-isopropylidene-galactopyranose and ω -aminoacids fragments were studied. Synthetic methods, including synthesis of novel N,N-dimethylaminoacids, their conversion to chloranhydrides, acylation of α -D-O-diisopropylidene-galactopyranose and quaternisation of obtained tertiary aminoesters were studied. Obtained compounds are potential wide-range bactericides and can be used as drug delivery compounds, containing molecular fragments able to specific interaction with cells.

Key words: N,N-dimethyl-aminoacids; α -D-O-isopropylidene-galactopyranose; synthesis; properties; methods.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. Сьогодні бурхливо розвивається хімія полімерних та композиційних матеріалів біомедичного призначення. Такі матеріали зі спеціальними фізико-механічними, колоїдно-хімічними та біохімічними

властивостями необхідні для одержання біосумісних імплантантів, створення засобів цільової доставки лікарських препаратів, носіїв для генної інженерії, візуалізації біохімічних досліджень, тощо [1]. Зрозуміло, що такі матеріали також повинні бути практично нетоксичними та біодеградабельними.

Нині велику увагу звертають на дослідження похідних амінокислот, оскільки ці сполуки належать до класу найважливіших біологічно-активних речовин. Деякі амінокислоти та їхні похідні мають цінні властивості та використовуються як лікарські препарати або допоміжні речовини в процесі виробництва ліків. На нашу думку, введення вуглеводневих блоків до молекул амінокарбонових кислот (наприклад, залишків моносахаридів) повинно покращити їхні властивості, зокрема, розчинність, біосумісність, біодеградабельність, нетоксичність, підвищити ефективність та вибірковість дії. Такі сполуки можуть бути цінними реагентами для одержання на їх основі біоцидів для санітарно-гігієнічних засобів, косметики, дезінфікувальних засобів.

Також відомо, що четвертинні солі амонію є ефективними бактерицидами широкого спектра дії. Зокрема, кватернізовані вищі аміни, так звані “кокаміни,” використовуються у різноманітних мийно-дезінфікувальних розчинах у харчовій промисловості та медицині та входять до рецептур багатьох санітарно-гігієнічних та косметичних засобів як біоциди.

Тому сьогодні перспективним є одержання ПАРмерів, які містять фрагменти вуглеводів та амінокислоти. Такі сполуки можна використовувати як носії лікарських субстанцій, що містять у молекулах ліганди, здатні до специфічної взаємодії з клітинами.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Серед відомих аліфатичних амінокислот γ -аміномасляна (ГАМК) та ϵ -амінокапронова кислоти (ϵ -АКК) широко застосовуються як лікарські препарати. Завдяки наявності широкого спектра цінних властивостей та двох функціональних груп ці амінокислоти цінні як вихідні сполуки для одержання функціональних біологічно-активних похідних.

Зокрема, в роботі [2] описано ряд алкілових естерів та амідів гексанової кислоти з третинними аміногрупами в кінцевому положенні. Ці продукти було протестовано “*in vitro*” та виявлено їхню активність як трансдермальних підсилювачів проникності шкіри. Трансдермальні підсилювачі проникності – це спеціальні фармацевтичні наповнювачі, які дозволяють або полегшують проходження різних препаратів через шкірний бар'єр у кровоносну систему, роблячи можливою їх системну дію. Ефект підсилення проникності був виражений краще для естерів ω -заміщених гексанових кислот порівняно з відповідними амідами цих самих кислот.

У роботі [3] наведено результати досліджень похідних ϵ -амінокапронової кислоти, які містять арилсульфонільний фрагмент. Встановлено, що N-(п-нітробензолсульфоніл)-6-амінокапронова кислота та натрієва сіль N-(п-метоксикарбоніламінобензолсульфоніл)-6'-амінокапронової кислоти проявляють високу гемостатичну, протизапальну, антигіпоксичну, антимікробну активність.

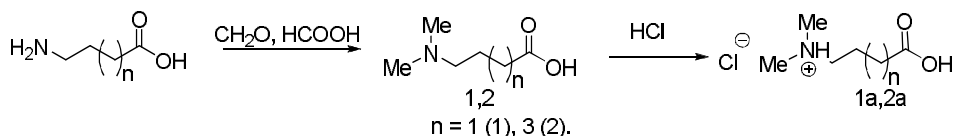
Багато робіт присвячено синтезу ПАРмерів, які містять фрагменти сполук природного походження: холестеролу, сахаридів, ліпідів, пептидів тощо, але доволі мало інформації в області синтезу мономерів – похідних заміщених амінокарбонових кислот. Завдяки таким сполукам з'являються широкі можливості подальшої модифікації поверхні за участю функціональних груп прищеплених ПАРмерів. Похідні амінокислот можуть бути зручними реагентами для селективного введення у мономері реакційно здатних функцій на гідрофобних спейсерах необхідної довжини.

Мета роботи. Метою нашої роботи є одержання похідних γ -аміномасляної та ϵ -амінокапронової кислоти із сахаридними фрагментами.

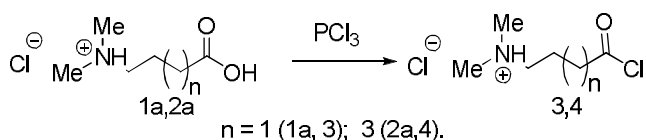
Результати досліджень та їх обговорення. Основою для поповнення арсеналу лікарських препаратів є синтез речовин, що проявляють високу активність і є малотоксичними. У цьому напрямку особливо цікаві похідні N-заміщених амінокислот, які характеризуються низькою токсичністю і багатогранністю біологічних ефектів, а саме наявністю протизапальної, протівірусної дії.

Метилювання амінокислот проводили при дії водного розчину формальдегіду (35 %) та мурашиної кислоти (85 %) за методикою, що використовується для метилювання аліфатичних амінів [4]. Для цього до суміші цих реагентів при охолодженні додавали 4-амінобутанову кислоту при мольному співвідношенні реагентів як 5:2,2:1 при 60–70 °С. Реакція відбувалася з бурхливим виділенням CO₂. Після 5 годин перемішування за цієї температури з реакційної маси відганяли надлишок формальдегіду та мурашину кислоту і одержували практично кількісний вихід цільового продукту - N,N-(диметиламіно) бутанової кислоти (1):

З метою одержання 6-(N,N-диметиламіно) гексанової кислоти (2) проводили метилювання 6-аміногексанової кислоти за описаною вище методикою алкілювання амінів. Амонійну сіль диметиламінокапронової кислоти одержували додаванням стехіометричної кількості HCl:

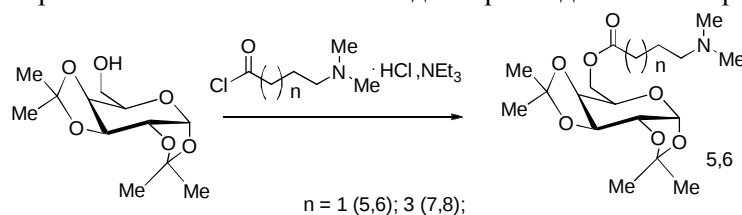


Хлорангідрид (N,N-диметиламіно) бутанової кислоти (3) одержували додаванням до розчину солі (1a) в дихлорометані (ДХМ) при кімнатній температурі невеликого надлишку. Вихід цільового продукту становив 80 %. Аналогічно було одержано хлорангідрид 6-(N,N-диметиламіно)гексанової кислоти з виходом 90 %.



Відомо, що у гексозах з п'яти гідроксильних груп найвищу реакційну здатність має група ОН біля атома С₁ – так звана глікозидна група, яка у першу чергу вступає у реакції нуклеофільного заміщення. Але одержані при цьому заміщені глікозиди легко піддаються гідролізу. Тому для синтезу гідролітично стійких заміщених гексоз перспективнішим є одержання похідних із замісниками біля інших атомів С. Однак, наявність декількох реакційних центрів – гідроксильних груп з приблизно однаковою реакційною здатністю призводить до одержання суміші моно-, ди- і полізаміщених похідних. Тому для регіоселективного введення похідних амінокислот за первинною групою ОН необхідно було провести захист глікозидної та інших гідроксильних груп, що дало змогу одержати похідні тільки за однією групою ОН.

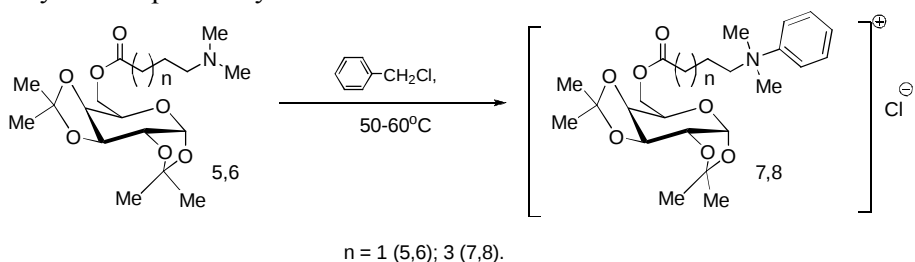
Синтезовано естери амінокабонових кислот та діізопропіліденгалактопіранози (5,6):



При взаємодії гідрохлориду хлорангідриду 6-(N,N-диметиламіно) бутанової кислоти з 1,2;3,4-діізопропіліден-α-D-галактопіранозою у присутності триетиламіну як акцептора HCl одержували сахаридовмісний естер (5). Синтез проводили в дихлорометані, оскільки хлорангідрид заміщеної амінокислоти добре розчиняється в цьому розчиннику, за температури, не вищій за 5 °С 2 год, і при кімнатній витримували ще 16 год. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ (елюент - :гексан:етилацетат, 10:5). Вихід продукту реакції (5) становив 90 %.

За аналогічною методикою було одержано естер О-(1,2;3,4-діізопропіліден-α-D-галактопіранозил)-6-(диметиламіно) гексаноат (6) із виходом 72 %: Будова одержаних сполук підтверджена результатами елементного аналізу, ІЧ спектроскопії, смуги поглинання в області 1736 -1744 cm^{-1} : (ν C=O), характерні для естерів насичених карбонових кислот.

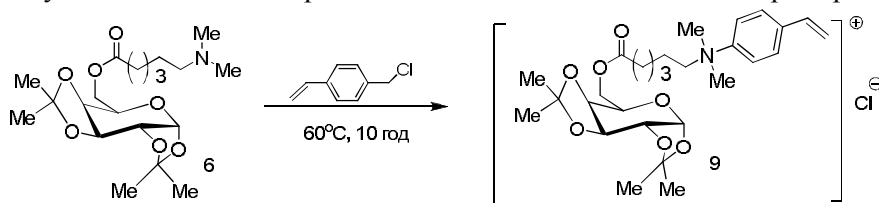
Однак, останнім часом у багатьох патогенних мікроорганізмів появилась резистентність до вказаних сполук. Тому з метою одержання нових біоцидів нами одержано нові типи четвертинних амонійних солей, які містять сахаридні фрагменти. Для цього проведено кватернізацію естерів галактопіранози та амінокарбонових кислот бензилхлоридом. Реакцію проводили при 50–60 °С у розчині ацетону або 2-пропанолу.



Реакція, яка відбувалась з практично кількісним виходом цільового продукту, завершувалась за 4–6 год. Після відгонки розчинника у залишку одержували цільові продукти 7,8.

Одним із компонентів дезінфікуючих розчинів є поверхнево-активні олігомери, які містять четвертинні амонійні фрагменти. Такі олігомери переважно одержують реакціями поліконденсації дигалогенідів та діамінів або полімеризацією гліцидилзаміщених четвертинних амонійних солей. Іншим методом синтезу таких сполук є полімеризація мономерів з четвертинними амонійними групами, асортимент яких є обмеженим.

Тому нами було синтезовано сахаридовмісний катіоноактивний ПАРмер стиренового ряду (9):



Як вихідну сполуку використано естер диметиламінокапронової кислоти і діізопропіленгалактопіранози. Естер 6 кватернізували хлорометилстиреном у ацетоні при 60°C. Однак, спроби виділити мономер після завершення реакції відгонкою розчинника супроводжувались його спонтанною полімеризацією, у тому числі і після додавання інгібіторів вільнорадикальної полімеризації (іонолу, гідрохінону), хоча у розчині мономер є стабільним.

Будова одержаних сполук підтверджена результатами елементного аналізу, ІЧ спектроскопії. ІЧ спектри знімали на спектрофотометрі "Specord M 80 в тонкій плівці. Чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТШХ на пластинках "Silufol UV 254.

Експериментальна частина. 4-(Диметиламіно) бутанова кислота (1). Одержували за методикою [4] з використанням формальдегіду (35 %) та мурашиної кислоти (85 %). До їх суміші при перемішуванні додавали γ -аміномасляну кислоту, 1,31 г (0,01 моль). Нагрівали до 60–70 °С і витримували при перемішуванні 5 год. У вакуумі відганяли формальдегід і мурашину кислоту до постійної маси залишку. Отримали 1,68 г продукту реакції (кількісний вихід). До одержаного продукту додавали 2 мл метанолу і прикапували 1 мл HCl. Відганяли метанол і витримували у вакуумі масляного насосу.

Хлорангідрид 4-(диметиламіно) бутанової кислоти (2). До 1,68 г (0,01 моль) 4-(диметиламіно) бутанової кислоти додавали 3 мл (0,01 моль) дихлорметану і 0,88 мл PCl₃. Витримували 24 год за кімнатної температури, відганяли розчинник. Отримали 1,80 г продукту реакції. Вихід 80 %.

4-О-[(диметиламіно) бутаноїл] ізопропіліден- α -D-галактопіраноза (3). До розчину 1,3 г (0,005 моль), 1,2;3,4-діізопропіліден- α -D-галактопіранози в дихлорметані, додавали 1 г триетиламіну і за температури, не вищій за 5 °С, прикапували хлорангідрид (2), розчинений у 6 мл дихлорметану. Реакційну суміш за цієї температури і постійного перемішування витримували 4 год та за кімнатної 16 год. З реакційної суміші відганяли розчинник, промивали водою і 5 % розчином NaOH. Водну фазу екстрагували діетиловим етером і сушили за допомогою K₂CO₃. З одержаної органічної фази відганяли розчинник, отримали 0,7 г продукту реакції. Вихід 90 %.

Четвертинна сіль (N,N-диметиламіно) бутанової кислоти (7). До естеру (6) (0,7 г, 0,005 моль), розчиненого в 3 мл ацетону, додавали стехіометричну кількість бензил хлориду (0,005 моль). Нагрівали до 50–60 °С і витримували при перемішуванні 5 год. У вакуумі водоструминного насосу відганяли ацетон до постійної маси залишку. Отримали 1,4 г продукту реакції. Вихід 75 %.

6-(диметиламіно) гексанова кислота (4). До мурашиної кислоти, кількістю 2,7 г (0,05 моль) додавали 0,66 г (0,02 моль) і 1,3 г води. До суміші додавали ξ -амінокапронову кислоту, 1,31 г (0,01 моль) при перемішуванні та температурі 60–70 °С і витримували впродовж 5 год. У вакуумі водоструминного насосу відганяли формальдегід і мурашину кислоту до постійної маси залишку. Отримали 1,68 г продукту реакції (кількісний вихід). До одержаного продукту додавали 2 мл метанолу і прикапували 1 мл HCl. Відігнали метанол і витримували у вакуумі масляного насосу.

Хлорангідрид 6-(диметиламіно) гексанової кислоти (5). До 1,68 г (0,01 моль) 6-(диметиламіно) гексанової кислоти додавали 3 мл (0,01 моль) дихлорметану і 0,88 мл PCl₃ (0,11 моль, $\rho=1,55$ г/см³). Витримували 24 год при кімнатній температурі, відганяли розчинник. Отримали 1,80 г продукту реакції. Вихід 90 %.

6-О-[(диметиламіно) гексаноїл] ізопропіліден- α -D-галактопіраноза (6). До сахариду (3) (1,3 г, 0,005 моль), розчиненого в 7 мл дихлорметану, додавали 1 г триетиламіну і за температури, не вищій за 5 °С, прикапували хлорангідрид (2), розчинений в 6 мл дихлорметану. Реакційну суміш при такій температурі і постійному перемішуванні витримували впродовж 4 год. Після чого доводили температуру до кімнатної і витримували ще 16 год. З реакційної суміші відганяли розчинник, промивали водою і 5 % розчином NaOH. Водну фазу екстрагували діетиловим етером і сушили за допомогою K₂CO₃. Вихід 72 % Після відгонки розчинника отримали 0,7 г продукту реакції, вихід становив 68 %.

Четвертинна сіль (N,N-диметиламіно) гексанової кислоти (8). До естеру (6) (0,7 г, 0,005 моль), розчиненого в 3 мл ацетону, додавали стехіометричну кількість бензил хлориду (0,005 моль). Нагрівали до 50–60 °С і витримували при перемішуванні 5 год. У вакуумі водоструминного насосу відганяли ацетон до постійної маси залишку. Отримали 0,9 г продукту реакції. Вихід 68. Органічний шар відділяли від водного, водний екстрагували дихлорометаном, сушили над K₂CO₃.

Висновки. Запропоновано метод одержання нових солей четвертинного амонію, які містять у молекулі фрагменти ω -амінокарбонових кислот та діізопропіліденгалактопіранози.. Одержані сполуки можуть бути потенційними біоцидами широкого спектра дії.