



О. П. Бондарчук

Синтез нових глікозильованих похідних 1,4-хінону

Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова:

5-R-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон,
глюкозиламін, реакції
нуклеофільного заміщення.

З метою одержання ряду лікоподібних молекул як потенційних інтеркаляторів РНК і ДНК синтезували ряд близьких за структурою та біологічною дією синтетичних сполук, аналогів відомих природних похідних 1,4-хінону. Вивчили нові глікозильовані похідні 1,4-хінону, розробили прості і зручні препаративні методики отримання нових 2-(3)-глюкозиламіно-5-R-3(2)-хлоро-1,4-нафтохінонів на основі реакції нуклеофільного заміщення атома хлору на глюкозиламінінний фрагмент. Встановили їхню будову, визначили фізико-хімічні параметри. Виявили, що введення глюкозиламінінного фрагмента в молекулу 1,4-хінону призводить до зниження токсичності та збільшення водорозчинності синтезованих сполук. Це свідчить про можливість використання більшого діапазону дозування речовин в *in vivo* дослідженнях та про кращу біодоступність синтезованих речовин.

Синтез новых гликозилированных производных 1,4-хинона

О. П. Бондарчук

С целью получения ряда лекарственно сродных молекул как потенциальных интеркаляторов РНК и ДНК синтезирован ряд близких по структуре и биологическому действию синтетических соединений, аналогов известных природных производных 1,4-хинона. Изучены новые гликозилированные производные 1,4-хинона, разработаны простые и удобные препаративные методики получения новых 2-(3)-гликозиламино-5-R-3(2)-хлор-1,4-нафтохинонов на основе реакции нуклеофильного замещения атома хлора на глюкозиламинный фрагмент. Установлено их строение, определены физико-химические параметры. Отмечено, что введение глюкозиламинного фрагмента в молекулу 1,4-хинона приводит к снижению токсичности и увеличению водорастворимости синтезированных соединений. Это свидетельствует о возможности использования большего диапазона дозирования веществ в *in vivo* исследованиях и о лучшей биодоступности синтезированных веществ.

Ключевые слова: 5-R-2,3-дихлоро-1,4-нафтохинон, глюкозиламин, реакции нуклеофильного замещения.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С. 38–41

Synthesis of new glycosylated derivatives of 1,4-quinones

O. P. Bondarchuk

Aim. In order to obtain a number of drug-like molecules as potential intercalators of RNA and DNA a series of synthetic compounds of similar structure and biological effects with known analogues of natural 1,4-quinones derivatives have been synthesized.

Methods and results. New glycosylated derivatives of 1,4-quinones have been studied, simple and convenient preparative methods for obtaining new 2-(3)-glycosylamino-5-R-3(2)-chloro-1,4-naphthoquinones based on nucleophilic substitution of chlorine atom on glycosylaminic fragment have been developed. The structure of compounds and their physical and chemical parameters have been determined. The introduction of glycosylaminic fragment in 1,4-quinone molecule leads to decrease of toxicity and increase of water solubility of synthesized compounds.

Conclusion. This suggests the possibility of using a larger range of substances dosage in *in vivo* studies and better bioavailability of synthesized compounds.

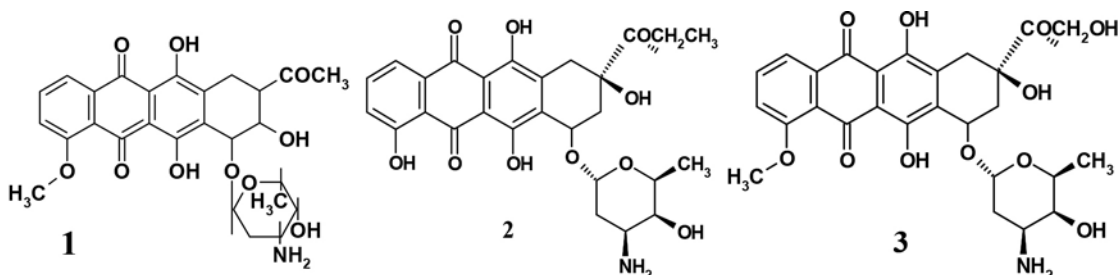
Key words: Naphthoquinones, Glucosylamin, Organic Chemistry Processes.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15): 38–41

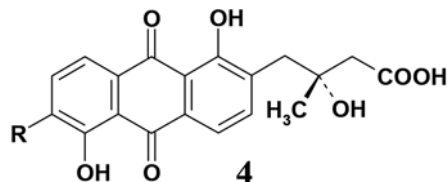
Глікозидні похідні органічних сполук дуже різноманітні, доволі широко поширені у природі, а також представлені в синтетичній фармацевтичній та органічній хімії [1]. Однак відомо, що введення в структуру молекули глікозидного залишку призводить до зниження токсичності сполуки [2] і зумовлює нові біологічні та фізико-хімічні (особливо важливо для

збільшення водорозчинності) властивості.

Одним із відомих і важливих представників глікозидів хіноїдних сполук є рубоміцину гідрохлорид (*Rubomycini hydrochloridum*), або дауноміцин 1 – протипухлинний антибіотичний препарат, що продукується мікроорганізмом *Actinomyces coeruleorubidus* [3] і нині широко використовується в лікувальній практиці.



Рубоміцин 1, як і карміноміцин (*Carminomycinum*) 2 та адріаміцин (*Adriamycinum*) 3, належить до групи протипухлинних антибіотиків антрациклінового ряду і застосовується в лікувальній практиці. Карміноміцин 2 продукується променевим грибом *Actinomadura carminata* [4]. Адріаміцин 3, котрий виділили із культури променевого гриба *Streptomyces peucetius* var. *caesioides*, володіє сильною протипухлинною активністю [5].



Також виділена низка фрідоміцинів із *Streptomyces parvulus* і вінеоміцинів В₂ зі *Streptomyces matentis* [6] із загальною формулою 4, які також характеризуються протипухлинною активністю.

В основі механізму протипухлинної дії антрациклінових (аклаціноміцинових) антибіотиків – їхня здатність утворювати комплекси із РНК і ДНК. Визначено, що вони проявляють також певну токсичність до людського організму, основним наслідком якої є порушення серцевої діяльності. Для запобігання цього їх останнім часом ліофілізують (захищають поверхню молекули ліпофільним шаром за допомогою речовин на основі фосфоліпідів, аналогічно до ліпідного бішару біологічних мембран). Науковий пошук не показав даних щодо розробки синтетичних підходів для отримання глікозильованих похідних 1,4-хіноїдних сполук.

Мета роботи

Розробка простої препаративної методики отримання нових 2-(3)-глюкозиламіно-5-R-3(2)-хлоро-1,4-нафтохінонів на основі реакції нуклеофільного заміщення атома хлору на глюкозиламіний фрагмент для одержання подібних за хімічною структурою синтетичних сполук, аналогів відомих природних похідних 1,4-хінонів.

Матеріали і методи дослідження

Контроль за перебігом реакцій та індивідуальністю сполук здійснювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках «Merk Kieselgel-60F254» і «Silifol UV-254». Препаративну хроматографію виконували на силікагелі марки «LS 5/40» (Merck).

ІЧ-спектри зняли на спектрофотометрі «Srescord IR-75». При визначенні температури плавлення сполук поправку на стовпчик ртуті, що виступає, не робили [7]. Елементний аналіз виконали на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Розчинники сушили та очищали методами, що описані у фаховій літературі [8].

2(3)-D-(+)-Глюкозиламіно-3(2)-хлоро-5-R-1,4-нафтохінон 11–16

Загальна методика. До суспензії суміші 1,14 г (0,005 моль) 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону 5, 0,82 г (0,01 моль) ацетату натрію і каталітичної кількості (0,1 г) дибензо-18-краун-6 в 50 мл ацетонітрилу при кімнатній температурі та інтенсивному перемішуванні протягом

0,5 год поступово прикапували розчин 0,9 г (0,005 моль) глюкозаміну (отриманий безпосередньо перед операцією реакцією глюкозаміну гідрохлориду з гідроксидом калію) в 50 мл 70% етилового спирту. Витримували реакційну суміш при 60°C протягом 4 год. Розчинник відганяли у вакуумі, а залишок кристалізували із 70% етилового спирту. Кристали, що випадали, фільтрували, висушували.

Кристали – це суміш ізомерів а і б (контроль ТШХ), які розчиняли в хлороформ : спирт – 2:1. Розчин, що отримали, пропускали через колонку (висота – 70 см, діаметр – 2,5 см, силікагель – 100/160, елюент хлороформ-спирт = 2:1). Після проходження колонки фракції розчинів ізомерів а і б розділяли, елюент відганяли у вакуумі водоструменевої помпи, твердий залишок сушили при 80°C у вакуумі. Отримали ізомерні сполуки 11–16 а і б відповідно в індивідуальних станах.

2,5-Дигідрокси-3-хлоро-1,4-нафтохінон 12в

Суспензію 0,7 г (0,002 моль) 5-гідрокси-2-D-(+)-глюкозиламіно-3-хлоро-1,4-нафтохінону 12а в 50 мл етилового спирту і 20 мл хлороводневої кислоти (d = 1,18) кип'ятили протягом 2 год. Розчин, що утворився, охолоджували, а кристали оранжевого кольору фільтрували, промивали 3×50 мл водою і кристалізували з тетрахлорометану. Вихід – 0,14 г (84%). Т пл. – 192–193°C.

За методикою, котру навели, глюкозиламінохлоро-нафтохінони 16а, 12б і 16б перетворили на відповідні гідроксипохідні 16в, 12г і 16г відповідно, а їхні фізико-хімічні константи (R_p, ІЧ-спектри, T_{пл}) ідентичні тим, що вже описані [9].

Результати та їх обговорення

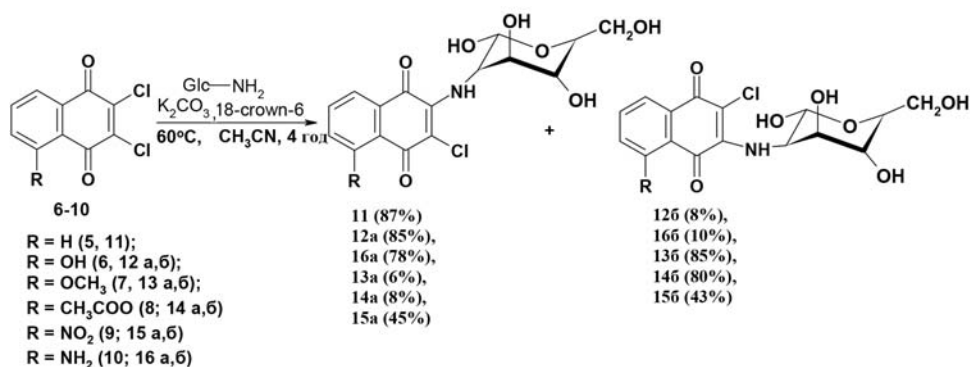
Відомо, що наявність глікозидного залишку дає можливість зменшити ефективну дозу лікарського препарату та покращити його водорозчинність. З іншого боку, введення у структуру молекули залишку D-(+)-глюкозиламіну у вигляді катіонного фрагмента призводить до суттєвого зниження токсичності речовин і збільшення їхньої біодоступності і терапевтичної дії.

Ми розробили метод введення в молекулу хінону глікозидного залишку. Для взаємодії використали 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон 5 і його аналоги 6–10. За реакцією, що наведена на схемі 1, синтезовано ряд 2(3)-D-(+)-глюкозиламіно-3(2)-хлоро-5-R-1,4-нафтохінонів 11–16.

Взаємодію проводили при еквімолярних кількостях реагентів в ацетонітрилі за наявності свіжопрокаленого K₂CO₃ і каталітичних кількостях дибензо-18-краун-6 при 60°C протягом 4 год. Будову і склад отриманих глікозидних похідних 11–16 підтвердили результатами елементного аналізу, ІЧ-спектроскопією, ТШХ. Фізико-хімічні параметри наведені у таблицях 1 і 2.

Треба відзначити, введення замісників у п'яте положення молекули нафтохінонів призводить до утворення двох ізомерів – 2- або 3-заміщених і, залежно від впливу замісника, у різних співвідношеннях.

У випадку 5-гідрокси-6 і 5-аміно-10-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінонів отримують переважно 2-N-D-(+)-



Таблиця 1

2(3)-N-D-(+)-Глюкозиламіно-3(2)-хлоро-5-R-1,4-нафтохінони 11–16

	Вих,%	T _{пл} , °C	Знайдено,%				Формула	Обчислено,%				R _f
			C	H	N	Cl		C	H	N	Cl	
11	84	115–116	52.36	4.82	-	11.02	C ₁₆ H ₁₆ ClO ₇	54.02	4.53	-	9.97	0.84
12a	85	121–122	50.25	4.30	-	9.52	C ₁₆ H ₁₆ ClO ₈	51.7	4.34	-	9.54	0.80
12b	8	128–129	50.21	4.32	-	9.54	C ₁₆ H ₁₆ ClO ₈	51.7	4.34	-	9.54	0.82
13a	6	118–119	50.30	5.36	-	9.02	C ₁₇ H ₂₁ ClO ₈	52.52	5.44	-	9.12	0.84
13b	85	114–115	50.34	5.38	-	9.00	C ₁₇ H ₂₁ ClO ₈	52.52	5.44	-	9.12	0.86
14a	8	120–122	51.51	4.33	-	9.08	C ₁₈ H ₁₈ ClO ₉	52.25	4.38	-	8.57	0.76
14b	80	110–111	51.54	4.30	-	9.04	C ₁₈ H ₁₈ ClO ₉	52.25	4.38	-	8.57	0.78
15a	45	133–134	60.20	5.09	4.28	10.93	C ₁₆ H ₁₆ ClNO ₄	61.83	5.01	4.35	11.02	0.83
15b	43	137–138	60.18	5.11	4.26	10.90	C ₁₆ H ₁₆ ClNO ₄	61.83	5.01	4.35	11.02	0.81
16a	78	126–127	65.49	5.78	4.78	12.02	C ₁₆ H ₁₇ ClNO ₂	66.09	5.89	4.82	12.19	0.79
16b	10	135–137	65.47	5.76	4.75	12.04	C ₁₆ H ₁₇ ClNO ₂	66.09	5.89	4.82	12.19	0.77

Таблиця 2

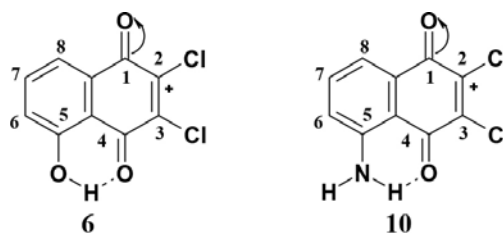
Характеристичні смуги в ІЧ-спектрах 2(3)-D-N-(+)-глюкозиламіно-3(2)-хлоро-5-R-1,4-нафтохінонів 11–16

	ІЧ-спектри, см ⁻¹					
	ν(-OH)	ν(-NH)	ν(C=O, хіноїд)	ν(C=C спряж)	ν(C-N)	ν(C-Cl)
11	3462-3320	3260	1678, 1660	1610, 1580, 1500	1245	605
12a	3452-3340	3264	1680, 1664	1608, 1600, 1560	1220	604
12b	3462-3340	3266	1685, 1665	1610, 1600, 1550	1225	605
13a	3450-3328	3260	1685, 1650	1610, 1600, 1535	1240	608
13b	3456-3326	3272	1680, 1646	1608, 1600, 1540	1242	610
14a	3460-3335	3265	1685, 1680	1610, 1600, 1550	1250	615
14b	3458-3330	3269	1684, 1672	1610, 1600, 1560	1244	612
15a	3450-3320	3270	1680, 1646	1610, 1600, 1560	1236	603
15b	3454-3318	3268	1680, 1646	1610, 1602, 1560	1236	604
16a	3460-3340	3248	1684, 1664	1608, 1590, 1560	1240	610
16b	3460-3350	3240	1680, 1670	1610, 1580, 1570	1250	607

глюкозиламіно-5-R-3-хлоро-1,4-нафтохінони 12a, 16a з 85% і 78% виходом відповідно.

Утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку у молекулі 5-гідрокси-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону 6 та у 5-аміно-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону 10 визначає перевагу нуклеофільної атаки глюкозиламіном у 2 положенні хіноїдного ядра.

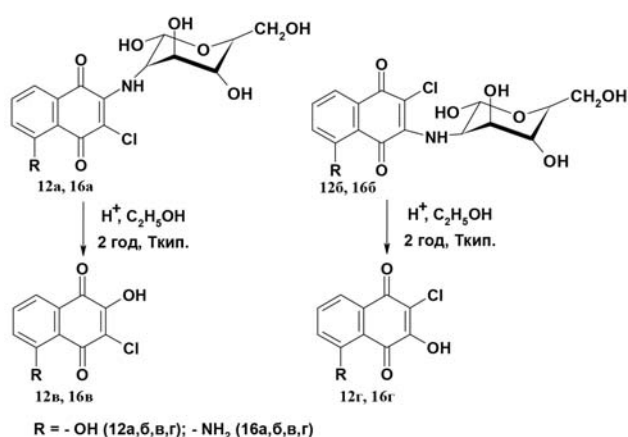
Перерозподіл електронної густини на атом кисню при C⁴-атомі викликає ефект, наслідком якого є збільшення електрофільності C²-атома у порівнянні з C³-атомом. Наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку у нафтохінонах 6, 10 показана і достеменно підтверджена.



Значну перевагу утворення 2-ізомера можна пояснити реалізацією у процесі однієї з резонансних структур.

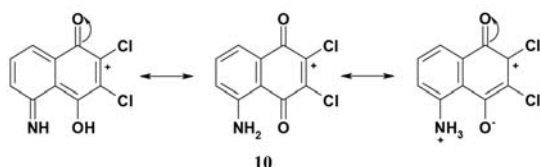
Метилування або ацетилювання в юглоні 6 гідроксильної групи призводить до підвищення реакційної

Схема 2



здатності С³-атома, і тут переважно утворюються продукти 3-заміщення (схема 1).

Однак при введенні нітрогрупи у нафтохінон утворюється суміш двох ізомерів 15а та 15б у співвідношенні приблизно 1:1.



Список літератури

1. Khan S.H. Modern methods in carbohydrate synthesis / S.H. Khan, R.A. O'Neill. – Amsterdam : Harwood Academic Publishers, 1996. – 558 p.
2. Osborn H.M.I. Carbohydrates / H.M.I. Osborn. – London : Academic Press, 2003. – 430 p.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М. : Новая Волна, 2005. – 1200 с.
4. Возможности предупреждения кардиотоксических осложнений при химиотерапии карминомицином / [Б.М. Лобковский, Л.А. Данова, Л.М. Гершанович, В.Б. Кондратьев] // Антибиотики. – 1978. – № 9. – С. 851–853.
5. Дементьева И.П. Комбинированная химиотерапия, включающая адриабластин, при распространенном раке молочной железы / И.П. Дементьева, Я.Н. Асс, М.М. Липович // Вопросы онкологии. – 1981. – № 5. – С. 10–13.
6. Krhon K. Synthesis of rac- and ent-Fridamycin E. / K. Krhon, W. Baltus // Tetrahedron. – 1988. – Vol. 44. – № 1. – P. 49–59.
7. Гинзбург О.Ф. Практикум по органической химии. Синтез и идентификация органических соединений / О.Ф. Гинзбург, А.А. Петров. – М. : Высшая школа, 1989. – 318 с.
8. Эфрос Л.С. Химия и технология промежуточных продуктов / Л.С. Эфрос, М.В. Горелик. – Л. : Химия, 1979. – 544 с.
9. Thomson R.H. Studies in the Juglone. Series II. Hydroxy and hydroxyhalogeno Derivatives / R.H. Thomson // J. Org. Chem. – 1948. – Vol. 13. – P. 870–878.

Відомості про авторів:

Бондарчук О.П., к. фарм. н., асистент каф. організації та економіки фармації і технології ліків, Івано-Франківський національний медичний університет, E-mail: syan07@rambler.ru.

Для групування глікозидних ізомерних продуктів до 2-заміщених 12а, 16а або 3-заміщених 12б, 16б виконали кислотний гідроліз останніх, під час якого утворювались відомі гідроксилвмісні сполуки 12в,г і 16в,г із відповідними фізико-хімічними константами (R_p, ПЧ-спектр, T_{пл}), котрі ідентичні тим, що описали раніше [9].

Кислотний гідроліз глікозидних ізомерних сполук 12а,б, 16а,б перебігає з високим майже кількісним виходом (95–96%) при нагріванні їх спиртової суспензії за наявності хлоридної кислоти до повного розчинення осаду протягом 2–3 годин.

Висновки

Розробили прості і зручні препаративні методики отримання нових 2-(3)-глюкозиламіно-5-R-3(2)-хлоро-1,4-нафтохінонів на основі реакції нуклеофільного заміщення атома хлору на глюкозиламінінний фрагмент.

Встановили, що введення замісників у п'яте положення молекули нафтохінонів призводить до утворення двох ізомерів – 2- або 3-заміщених, у різних співвідношеннях залежно від природи замісника.

Протягом ресинтетичних досліджень підтверджено регіоселективність перебігу реакції 5-R-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінонів із глюкозаміном.

References

1. Khan, S. H., O'Neill, R. A. (1996) *Modern methods in carbohydrate synthesis*. Amsterdam, Harwood Academic Publishers.
2. Osborn, H. M. I. (2003) *Carbohydrates*. London, Academic Press.
3. Mashkovskij, M. D. (2005) *Leкарственные средства*. Moscow: Novaya Volna. [in Russian].
4. Lobkovskij, B. M., Danova, L. A., Gershanovich, L. M., & Kondrat'ev, V. B. (1978) Warning opportunities of cardiotoxic chemotherapy complications by carminomycin. *Antibiotiki*, 9, 851–853. [in Russian].
5. Dement'eva, I. P., Ass, Ya. N., & Lipovich, M. M. (1981) Combination chemotherapy, including adriablastin, in advanced breast cancer. *Voprosy onkologii*, 5, 10–13. [in Russian].
6. Krhon, K., & Baltus, W. (1988) Synthesis of rac- and ent-Fridamycin E. *Tetrahedron*, 44(1), 49–59.
7. Ginzburg, O. F., & Petrov, A. A. (1989) *Praktikum po orhanicheskoj khimii. Sintez i identifikaciia orhanicheskikh soedinenii* [Workshop on organic chemistry. Synthesis and identification of organic compounds]. Moscow: Vysshaya shkola [in Russian].
8. Efros, L. S., & Horelik, M. V. (1979) *Khimiya i tekhnologiya promezhutochnykh produktov* [Chemistry and technology of intermediates]. Leningrad: Khimiia. [in Russian].
9. Thomson, R. H. (1948) Studies in the Juglone. Series II. Hydroxy and hydroxyhalogeno Derivatives. *J. Org. Chem.*, 13, 870–878. 10.1021/jo01164a015.

Надійшла в редакцію 08.05.2014 р.