

Синтез N-гликозиламинов и изучение их биологической активности

ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Среди многочисленных производных моносахаридов аminosахара являются интересным классом соединений с разнообразными биологическими функциями и химиотерапевтическим потенциалом [1]. Многие из модифицированных N-гликозиламинов обладают метаболической стабильностью, могут выступать в качестве ингибиторов гликозидаз, гликогенфосфорилаз и используются в синтезе N-гликопротеинов. Несколько синтетических подходов было разработано для получения различных N-гликозидов [2]. N-Глюкопиранозиламиды обладают способностью селективно ингибировать гликогенфосфорилазу и широко исследуются для разработки антидиабетических лекарственных средств [3]. Установлено, что N- β -моноамидные производные глюкопираноз с карбоновыми кислотами являются эффективными ингибиторами гликогенфосфорилазы, а производные галактофуранозы в низких микромолярных концентрациях ингибируют рост бактерий. N- α -Галактофуранозиламиды представляют интерес в качестве ингибиторов галактофуранозидаз и галактофуранозилтрансфераз для создания потенциальных антимикробактериальных агентов [4].

Целью настоящего исследования являлось разработка одностадийного метода синтеза N-гликозиламинов из доступных D-сахаров и оценка их биологической активности. Новый синтетический подход был

нами разработан на основе реакции природного моносахарида с ацетонитрилом в присутствии эфирата трехфтористого бора и кислотного промоутера при комнатной температуре, последующей обработки реакционной смеси и выделения N-гликозиламида колоночной хроматографией на силикагеле. В результате реакции D-ксилозы и –арабинозы с ацетонитрилом были получены N- α -ксило- и - β -арабинофуранозил ацетамида с выходами 38% и 42% соответственно. D-Рибоза давала N-(α -D-рибофуранозил)ацетамид с низким выходом (4%) в похожих реакционных условиях. Реакция D-глюкозы с ацетонитрилом приводила к образованию N-(α -D-глюкофуранозил) ацетамида (14%) после хроматографии смеси продуктов на силикагеле. Синтез N-(α -D-галактопиранозил)ацетамида был также осуществлен из галактозы через получение промежуточного блокированного производного 1,2-оксазолина галактопиранозы и его гидролиз. Структура полученных N-гликозидов была подтверждена данными ЯМР, масс-спектроскопии и встречным синтезом N-пентофуранозилацетамидов из 1,2-О-ацетонидов ксилозы, арабинозы и рибозы.

Цитостатическая активность N- β -арабинофуранозил и N- α -глюкофуранозилацетамидов изучена в культурах клеток гемобластозов (острая промиелоцитарная лейкемия HL-60 и T-лимфобластная лейкемия MOLT-4) и двух клеточных линий солидных опухолей человека (аденокарцинома молочной железы MCF-7 и карцинома шейки матки Hela). Время инкубирования производных сахаров в культурах клеток составляло 72 часа, величина IC₅₀ (эффективная ингибирующая концентрация, вызывающая гибель 50% опухолевых клеток) была определена с помощью МТТ-теста. N-(β -D-Арабинофуранозил)ацетамид проявил слабую активность в отношении опухолевой клеточной линии T-лимфобластной лейкемии (MOLT-4) при IC₅₀ = 72 мкМ. Тестируемые соединения не обнаружили специфической цитотоксичности в трех опухолевых клеточных культурах - HL-60, MCF-7 и Hela. Таким образом, исследован новый и простой подход к синтезу N-гликозиламидам в качестве потенциальных ингибиторов гликозидаз через образование промежуточных 2-оксазолинов D-сахаров. Цитостатическая *in vitro* активность двух N-гликозидов изучена на четырех культурах опухолевых клеток.

Литература

1. D.N.Gilbert. Aminoglycosides. In Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th Edition, Mandech G.L., Bennett G.L., Dolin R., Eds; Churchill Livingstone: New York, 2005, 328-356.
2. Z.J.Witczak, R.Bielski. Recent Examples of Novel Synthetic Approaches to Diverse Amino Sugars. Carbohydr. Chem. 2016, 42, 344–367.

3. S.A.Ross E.A.Gulve, M. Wang. Chemistry and biochemistry of type 2 diabetes. *Chem. Rev.* 2004, 104, 3, 1255-1282.
4. F.Nisic, A.Bernardi, Stereoselective synthesis of N-galactofuranosyl amides. *Carbohydr. Res.*, 2011, 346, 465-471.