

М.И. Борова
**СИНТЕЗ N-ФЕНИЛГЛЮКОНАМИДА НА ОСНОВЕ КАЛЬЦИЙ
ГЛЮКОНАТА**

Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Ф.Ф. Лаквич
Кафедра биоорганической химии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

M.I. Borava
CALCIUM GLUCONATE-BASED N-PHENYLGLUCONAMIDE SYNTHESIS

Tutor: PhD in Chemistry, associate professor T.T. Lakhvich

Department of Bioorganic chemistry
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Разработан модельный синтез N-фенилглюконамида на основе доступного кальций глюконата.

Ключевые слова: альдонамиды; глюконат кальция; синтез.

Resume. model synthesis of N-phenylgluconamide started from commercially available calcium gluconate has been elaborated.

Keywords: aldonamides; calcium gluconate; synthesis.

Актуальность. Туберкулез – инфекционное заболевание, вызываемое бактериями микобактериального туберкулезного комплекса, в который входит *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. africanum* [1]. Среди причин смертности от одного инфекционного агента в 2020 году туберкулез занял второе место, уступая коронавирусной инфекции-2019 (COVID-19) [2]. Эффективность лечения туберкулеза во многом зависит от устойчивости микобактерий к лекарственным средствам. В настоящее время проблема резистентности к антимикобактериальной терапии для нашей страны является актуальной, поскольку около 50% случаев туберкулеза представляют собой MDR-TB, pre-XDR-TB и XDR-TB [2]. В этой связи создание новых противотуберкулезных средств представляет собой практически значимую задачу.

Цель: разработать препаративную методику синтеза глюконамидов как потенциальных противотуберкулезных средств из доступного сырья – кальций глюконата.

Задачи:

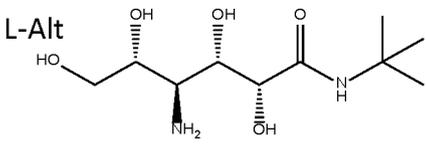
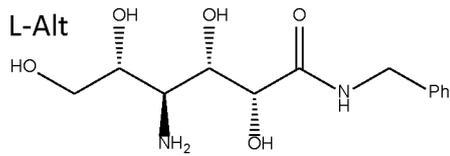
1. Предложить методику и провести синтез N-фенилглюконамида.
2. Провести идентификацию N-фенилглюконамида.

Материал и методы. Реактивы и растворители, используемые в работе, имели квалификацию «ч», «ч.д.а.», «х.ч.» и перед введением в реакцию подвергались перегонке или кристаллизации.

ИК спектры в таблетках КВг записаны на спектрофотометре Bruker FTIR. Спектры ЯМР ¹H растворов в ДМСО-d₆ (5•10⁻²-10⁻¹ моль/л) и ¹³C в ДМСО-d₆ (4•10⁻¹-1 моль/л) получены на спектрометре Bruker AC-500 с рабочими частотами для ядер ¹H 500, а для ядер ¹³C 125 МГц соответственно; внутренний стандарт - ТМС.

Результаты и их обсуждение. Ранее в опытах *in silico* была показана биологическая активность альдонамидов в качестве ингибиторов синтеза миколовых кислот [3]. Лидерами среди исследованных лигандов стали соединения с L-альтро-конфигурацией стереогенных центров (таблица 1).

Табл. 1. SAR лигандов с L-альтро-фигурацией *in silico*

№	Лиганд	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
I		-10.93 ккал/моль	9.75 μ M
II		-11.48 ккал/моль	3.82 nM

Из таблицы следует, что наилучшее связывание с рецептором обеспечивают лиганды с L-альтро-конфигурацией стереогенных центров, аминогруппой у 4 атома углерода и концевыми гидрофобными группами (N-бензил и N-трет-бутил-амидные группы). За счет данных групп происходит образование гидрофобных связей, которые вносят основной вклад в энергию связывания лиганда с рецептором.

Однако определенной синтетической проблемой является аминогруппа у 4 атома углерода в структуре лиганда. В опытах *in silico* была исследована биологическая активность альдонамидов без аминогруппы, но с L-альтро и D-глюко-конфигурацией и концевыми гидрофобными группами. Было установлено, что данные соединения обладают биологической активностью.

Ранее были предложены варианты синтеза альдонамидов на основе лактонов [4], окислительного амидирования альдоз [5] и др. В данной работе мы предлагаем простой и дешевый способ получения глюконамидов на основе коммерчески и промышленно доступного кальций глюконата.

Нами был предложен синтез N-фенилглюконамида (рисунок 1).

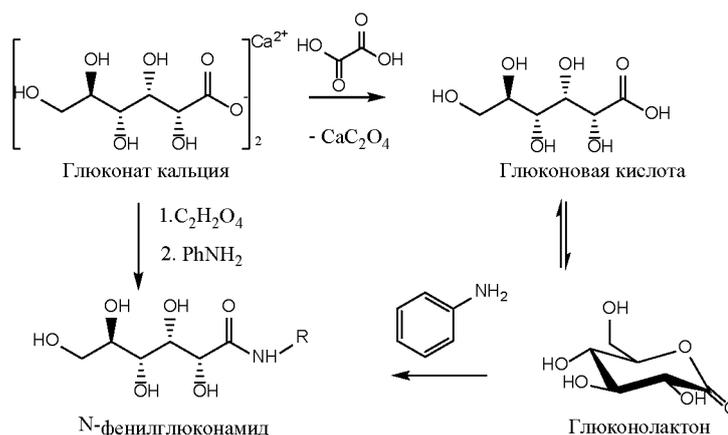


Рис. 1 – Схема синтеза глюконамидов

Кальций глюконат моногидрат 1.2 г (2.7 ммоль) и щавелевую кислоту дигидрат 0.34 г (2.7 ммоль) растворили в 25 мл дистиллированной воды. В реакционную смесь при перемешивании добавили 0.5 г (5.4 ммоль) анилина и кипятили в течение 6 часов. Реакционную смесь отфильтровали. Воду из фильтрата отогнали при пониженном давлении. Маслообразный остаток идентифицировали при помощи ИК- и ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии. Так, образование амида подтверждает сигнал амидной карбонильной группы 1685 см^{-1} в ИК спектре. В спектре ЯМР ^1H присутствует сигнал амидного протона (10.05 м.д.); сигналы фенильных, гидроксильных протонов, а также протонов глюконового фрагмента находятся в ожидаемых областях. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы карбонильного атома углерода (171.2 м.д.), группы сигналов фенильных (от 121.6 м.д. до 138.5 м.д.) и полиольных (от 64.4 м.д. до 74.4 м.д.) углеродов.

Помимо синтеза глюконамидов как потенциальных противотуберкулезных средств, данная методика может быть использована для получения гликолизированных препаративных форм лекарственных средств.

Это позволит:

- модифицировать физико-химические свойства лекарственных веществ, поскольку гликозидированные лекарственные вещества будут обладать большей растворимостью в воде;

- может увеличить поступление лекарственного вещества в клетку за счет переносчиков глюкозы GLUT.

В дальнейшем планируется провести ряд синтезов глюконамидов и соответствующих эстеров по данной методике на основе:

- фенилаланина, дифениламина, других первичных и вторичных аминов
- салициловой, аминосалициловой кислот, этаноламина и др.

Выводы:

1. Кальций глюконат является коммерчески доступным исходным сырьем для получения N-замещенных глюконамидов.

2. Полученные данные будут использованы в дальнейшем поиске противотуберкулезных средств при исследовании *in vitro* и *in vivo*.

3. Предложенный синтез может быть использован для получения гликозидированных препаративных форм гидрокси- и аминоксодержащих лекарственных средств.

Литература

1. Philips, J. A. Tuberculosis: Pathogenesis and Immunity / J. A. Philips, J. D. Ernst // Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. – 2022. – №52. – P. 684-691.
2. Global tuberculosis report 2021. [Electronic resource] / World Health Organization. – Mode of access: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. (access: 14.05.2022).
3. Лахвич, Ф.Ф. Исследование средства альдонамидов к рецепторам KasA в контексте противотуберкулезных препаратов / Ф.Ф. Лахвич, М.И. Борова // «БГМУ – в авангарде медицинской науки и практики», выпуск 11. – 2021. – С. 518-523.
- 4 Overkleeft, H. S. A facile transformation of sugar lactones to azasugars / H. S. Overkleeft, J. v. Wiltenburg, U. K. Pandit // Tetrahedron. – 1994. – №50. – P. 4215-4224
- 5 Chen, M. Y. Direct Oxidative Amidation of Aldoses by Iodine in Ammonia Water / M. Y. Chen, J. J. Shie // Journal of the Chinese Chemical Society. – 2003. – №50. – P. 129-133