

Кулешов И.С., Хлобыстова С.В.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ СИНТЕЗ ГЛЮКОНАМИДОВ И ГЛЮКОНЭСТЕРОВ В ПОИСКЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Лахвич Ф.Ф.

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, Белорусский государственный университет, г. Минск.

Актуальность. Синтез водорастворимых аналогов является одним из перспективных направлений в разработке новых лекарственных средств и, что не менее важно, модификации уже имеющихся препаративных форм. Одним из способов перевода препарата в растворимую форму является введение остатка углевода в молекулу биологического активного соединения. Поэтому предложенная нами методика получения глюконамидов и глюконэстеров на основе amino- и гидроксисодержащих субстратов и глюконата кальция является актуальной и практически значимой разработкой.

Цель: разработка и оптимизация синтеза растворимых форм препаратов путем перевода в амидную или сложноэфирную группу на примере анилина, сульфаниламида, салициловой и сульфаниловой кислот.

Материалы и методы. Реактивы и растворители, имеют квалификацию «ч», «ч.д.а.», «х.ч.». Для N-фенилглюконамида ИК спектры в таблетках КВг регистрировались на спектрофотометре Bruker FTIR; спектры ЯМР ^1H растворов в DMCO-d_6 ($4 \cdot 10^{-2}$ -10-1 моль/л) и ^{13}C в DMCO-d_6 ($3 \cdot 10^{-1}$ -1 моль/л) записаны на спектрометре Bruker AC-500 с рабочими частотами для ядер ^1H 500, а для ядер ^{13}C 125 МГц соответственно; внутренний стандарт – ТМС. Аффинность полученных соединений к целевому рецептору определена *in silico* при помощи ресурса Dockingserver с использованием полуэмпирического метода расчётов квантовой химии PM6, метода геометрической оптимизации MMFF94 и метода расчёта заряда Gasteiger при значении pH 7.0.

Результаты и их обсуждение. Предложенная методика получения амидов или сложных эфиров глюконовой кислоты с субстратами, содержащими гидроксильную или аминогруппу, представляет собой синтез, основой которого является смещение равновесия осадок-раствор малорастворимых реагентов. Малорастворимый в воде глюконат кальция лишь частично переходит в раствор, реагирует со щавелевой кислотой, высвобождая два эквивалента глюконовой кислоты. Полученный в реакции глюконолактон взаимодействует с гидроксильной или аминогруппой субстрата с образованием сложного эфира или амида.

Кальция глюконата моногидрат 1.2 г (2.7 ммоль) и щавелевая кислота дигидрат 0.34 г (2.7 ммоль) растворяются в 30 мл дистиллированной воды. В реакционную смесь при перемешивании добавляют 5.2 ммоль amino- или гидроксисодержащего субстрата и перемешивают при температуре 50-70°C в течение 18 часов. Полученную смесь отфильтровывают при пониженном давлении на стеклянном фильтре через слой (0,5 см) оксида алюминия. Фильтрат упаривают на роторном испарителе при пониженном давлении. Полученные маслообразные и кристаллические продукты сушат на воздухе. Строение N-фенилглюконамида подтверждено методами ИК- и ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии.

Выводы. Нами предложена методика синтеза глюконамидов и глюконэстеров на основе кальций глюконата и гидрокси- или аминсодержащих субстратов. Критериями выбора глюконата кальция в качестве реагента стали относительно хорошая растворимость целевых продуктов, а также коммерческая доступность (также в промышленных масштабах) исходного сырья –. Полученные результаты планируется использовать в синтезе водорастворимых форм гидрокси- и аминсодержащих лекарственных средств.