

Синтез дипептидного и углеводного производных ивермектина В1

Ю. Л. Себякин,^a А. А. Лосева,^{a@} У. А. Буданова,^a А. В. Любешкин^b

^aМосковский технологический университет, Институт тонких химических технологий, 119571 Москва, Россия

^bИнститут органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991 Москва, Россия

@E-mail: c-221@yandex.ru

Осуществлен синтез дипептидного и углеводного производных ивермектина В1, обладающих потенциальной биологической активностью.

Ключевые слова: Авермектин В1, дипептид OrnHis, ивермектин, «click»-химия, лактоза.

Synthesis of Dipeptide and Carbohydrate Ivermectin B1 Derivatives

Yu. L. Sebyakin,^a A. A. Loseva,^{a@} U. A. Budanova,^a and A. V. Lubeshkin^b

^aMoscow State Technological University, Institute of Fine Chemical Technologies, 119571 Moscow, Russia

^bN.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russia

@Corresponding author E-mail: c-221@yandex.ru

*A significant number of macrocyclic drugs are currently on the market, predominantly of natural product origin with complex structures. These drugs have a size of macrocycle more than twelve atoms. Because of their size and complexity they can engage targets through numerous and spatially distributed binding interactions, thereby increasing both binding affinity and selectivity. Furthermore, cyclization provides a degree of structural pre-organization that may reduce the entropy cost of receptor binding as compared to linear analogues. Cyclization has a favorable impact on other essential properties required for drugs, such as membrane permeability, metabolic stability and over all pharmacokinetics. However, significant progress has recently been made, what increased the synthetic tractability of the macrocycles. Most of these are used in the treatment of infections of viral and bacterial origin, helminthiasis or fungi. The current dataset reveals that macrocycles are still predominantly developed for use in oncology and infection, just as registered macrocyclic drugs. Furthermore, there is evidence for positive effects of pharmacophoric nitrogen-containing (hydrazide, amine, amide, pyrrolidone, pyrrolizidine, oxazole, etc.) fragments in the macrolide molecules on identification or intensification of anti-inflammatory, analgesic, antiviral and antimicrobial, fungicidal, anticancer and anti-tumor as well as immunomodulating activities. One of such compounds is ivermectin B1 - semisynthetic macrolide. Ivermectin is macrocyclic lactones derived from the bacterium *Streptomyces avermitilis*. It is a mixture of 22,23-dihydroavermectin B1. Ivermectin is an avermectin which a group of pentacyclic sixteen-membered lactones (i.e. a macrocyclic lactone disaccharide). It is a broad-spectrum antiparasitic agent. Ivermectin mainly used for humans in the treatment of onchocerciasis, but is also effective against other worm infestations, and some epidermal parasitic skin diseases, including scabies. It kills parasites by interfering with their nervous system and muscle function due to its ability to bind to the glutamate-gated chloride channels. It has a low toxicity for warm-blooded, high stability, the intensity of antiparasitic and broad spectrum of activity, including antiviral activity against various flaviviruses and alphaviruses. There is also information about the anticancer properties of ivermectin. The presence of reactive centers allows using of a series of chemical reactions and synthesizes new derivatives by introducing various groups. In this article, synthesis of macrolides with potential biological activity based on ivermectin derivatives with dipeptide and carbohydrate was described. The basis of synthesis is the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition, the main characteristics*

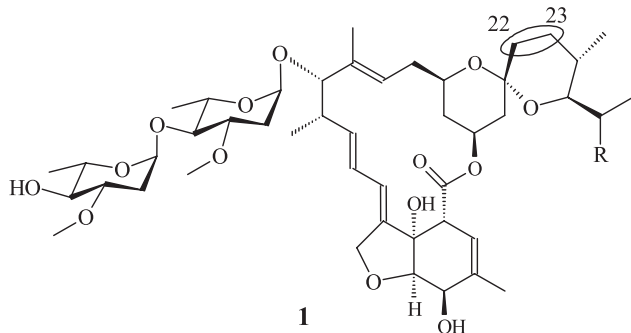
of which are a high reaction rate, regioselectivity, high yields and mild conditions. This method of “click”-chemistry widely used in different fields of bioorganic chemistry represents the conjugation of two blocks. The first one is propargyl ether of *N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)-*L*-ornithyl-*L*-histidine. The second block is azide-containing ivermectin derivative. By similar conjugation of hydrophilic component 1-*O*-propargyl-4-*O*- β -*D*-galactopyranosyl- α -*D*-glucopyranoside and azide-derivative of ivermectin new macrolide with moiety of carbohydrate was synthesized. New conjugates extend the range of available products and improve their water solubility significantly facilitates biochemical studies to determine the biological activity of the compounds.

Keywords: Avermectin B1, dipeptide OrnHis, ivermectin, “click”-chemistry, lactose.

Введение

В настоящее время на рынке существует значительное количество макролидных препаратов, в основном природных, со сложными структурами. Макроциклические препараты, используемые человеком, имеют размер более 12 атомов. Из-за своего размера и сложности они могут поражать цели с помощью многочисленных и пространственно распределенных связывающих взаимодействий, тем самым увеличивая как сродство связывания, так и селективность.^[1] Форма макроциклов не является полностью жесткой, проявляется достаточная гибкость, а циклизация оказывает благоприятное воздействие на такие необходимые для лекарственных средств свойства, как проницаемость мембраны и стабильность фармакокинетики.^[2] В последнее время значительно возрос интерес к полусинтетическим макролидам. Большинство из них используется для лечения различных инфекций вирусного и бактериального происхождения,^[3] гельминтозов и грибковых поражений.^[4] Кроме того, имеются данные о положительном влиянии дополнительных фармакофорных азотсодержащих фрагментов в молекулах макролидов на проявление или усиление противовоспалительной, анальгетической, противовирусной, антимикробной и противоопухолевой, а также иммуномодулирующей активности.^[5,6]

Одним из таких соединений является макролид – ивермектин В1 – полусинтетический авермектин, который представляет собой смесь 22,23-дигидроавермектинов В1 (**1a,b**), основой которого является 16-членное лактонное кольцо.^[7]



1a R = CH₃
1b R = C₂H₅

Ивермектин В1 отличается низкой токсичностью для теплокровных, высокой стабильностью, интенсив-

ностью противопаразитарной активности и широким спектром действия, включая противовирусную активность.^[8–12]

В данной работе осуществлен синтез новых производных ивермектина **1b** на основе углеводов и аминокислот, которые расширяют диапазон имеющихся препаратов и позволяют повысить их водорастворимость, что значительно облегчает проведение биохимических исследований по определению биологической активности соединений.

Экспериментальная часть

Спектры ¹H ЯМР снимали в дейтерохлороформе на импульсном ЯМР-спектрометре «BrukerWM-400» (Германия) с рабочей частотой 400 МГц. Внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан. ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре (модель EQUINOX 55, фирма «Bruker», Германия). Масс-спектры получены на времяпролетном масс-спектрометре VISION 2000 методом MALDI с использованием в качестве матрицы дигидроксibenзола (ДНВ). Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Сорбфил (Краснодар) в системах растворителей: (А) толуол-этилацетат 1:1; (Б) толуол-этилацетат 4:1; (В) толуол-этилацетат 20:1; (Г) хлороформ-метанол 8:1; (Д) хлороформ-метанол 1:1; (Е) толуол-ацетонитрил 6:1. Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле Acros 0.060–0.200 мм, 60 А (Бельгия), высота слоя сорбента 220 мм, диаметр колонки 20 мм. Обнаружение пятен веществ по ТСХ осуществляли нагреванием над пламенем спиртовки. Вещества, содержащие кратные углерод-углеродные связи обнаруживали раствором перманганата калия. Вещества, содержащие свободные аминогруппы обнаруживали 5 %-ным раствором нингидрина с последующим нагреванием до 50–80 °С.

Пропаргиловый эфир N-(*трет*-бутилоксикарбонил)-*L*-гистидина (**3**). К раствору 1.50 г (5.9 ммоль) *N*-(*трет*-бутилоксикарбонил)-*L*-гистидина (**2**) в 25 мл тетрагидрофурана добавляли 0.68 мл (11.7 ммоль) пропаргилового спирта и раствор 1.82 г (8.9 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодимида в 25 мл тетрагидрофурана и каталитическое количество 4-(*N,N*-диметиламино)пиридина. Смесь перемешивали на магнитной мешалке 10 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Продукт выделяли при помощи колоночной хроматографии в системе В. Получали 0.88 г (50.9 %) аморфного соединения (**3**), *R*_f 0.71 (А). ¹H ЯМР (CDCl₃,) δ м.д.: 1.62 (с, 9H, CH₃); 2.47 (т, 1H, C \equiv CH, *J*=7.3 Hz); 2.93 (м, 2H, CH₂); 3.50 (м, 1H, CH); 4.10 (м, 1H, CH); 4.75 (д, 2H, CH₂OOC, *J*=4.3 Hz); 5.75 (д, 1H, NH, *J*=4.5 Hz); 7.17 (с, 1H, CH); 8.00 (с, 1H, CH).

Пропаргиловый эфир L-гистидина (**4**). К раствору 0.40 г (1.36 ммоль) соединения **3** в 5 мл хлороформа добавляли 5 мл (68 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную массу выдерживали на магнитной мешалке 1 ч при комнатной

температуре, добавляли 3 мл 10%-го раствора NaHCO_3 , продукт выделяли экстракцией этилацетатом, растворитель отгоняли в вакууме. Получали 0.20 г (76.9 %) аморфного соединения, R_f 0.10 (Д). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.д.: 2.50 (т, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=7.3$ Hz); 2.92 (м, 2H, CH_2); 3.08 (м, 1H, CH); 3.96 (м, 1H, CH); 4.72 (д, 2H, CH_2OOC , $J=4.3$ Hz); 5.73 (д, 1H, NH, $J=4.3$ Hz); 6.98 (с, 1H, CH); 7.78 (с, 1H, CH).

Пропаргильный эфир N-(ди-трет-бутилоксикарбонил)-L-орнитил-L-гистидина (5). К раствору 0.45 г (1.39 ммоль) *N*-(ди-трет-бутилоксикарбонил)-орнитина в 5 мл тетрагидрофурана, добавляли 0.22 г (1.9 ммоль) (*N*-гидроксисукцинимид, раствор 0.20 г (1.04 ммоль) пропаргильного эфира L-гистидина (4) в 5 мл тетрагидрофурана и раствор 0.33 г (1.6 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодимида в 3 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивали на магнитной мешалке при температуре 0 °C в течение суток. Выпавший осадок дициклогексилмочевины отфильтровали. Контроль за реакцией производили по данным ТСХ в системе (А). Продукт 5 выделяли при помощи колоночной хроматографии в системе (С). Получали 0.14 г (28 %) аморфного соединения, R_f 0.83 (А). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.д.: 1.24 (с, 18H, CH_3); 1.75 (м, 2H, CH_2); 1.85 (м, 2H, CH_2); 2.00 (т, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=7.5$ Hz); 2.85 (с, 2H, CH_2N); 3.43 (м, 1H, CH); 3.68 (м, 2H, CH_2); 4.05 (м, 1H, CH); 4.15 (д, 2H, CH_2OOC , $J=4.3$ Hz); 4.24 (м, 1H, CH); 5.75 (д, 1H, NH, $J=4.35$ Hz); 6.68 (т, 1H, NH, $J=3.8$ Hz); 6.57 (с, 1H, NHCO); 7.53 (с, 1H, CH); 7.73 (с, 1H, CH).

5-Хлорацетат ивермектина (6). Ивермектин (5.15 г, 6.0 ммоль) растворяли в 70 мл безводного хлористого метилена, после чего добавляли к полученному раствору пиридин (2.3 мл, 30 ммоль). Хлорангидрид хлоруксусной кислоты (1.2 мл, 15 ммоль) растворяли в 30 мл хлористого метилена. Оба раствора охлаждали до -15 °C, после чего смешивали их при перемешивании. Реакционную массу перемешивали 3 суток, затем промывали раствор 100 мл воды и дважды 100 мл 1 %-ого раствора соляной кислоты, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали на ротормном испарителе. Остаток (5.5 г) чистили на колонке с силикагелем, элюируя продукт последовательно системами гексан–этилацетат 2:1, гексан–этилацетат 1:1 и гексан–этилацетат 1:2. Получали 3.3 г продукта (58 %). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.д.: 0.88–0.98 (10H, м, 18-CH, 27-CH₃, 29-CH₃, 24a-CH₃), 1.17 (3H, д, 12a-CH₃, $J=6.5$ Hz), 1.23 (3H, д, 5a'-CH₃, $J=6.5$ Hz), 1.26 (3H, д, 5a''-CH₃, $J=6.5$ Hz), 1.42–1.50 (5H, с, 14a-CH₃, 22-CH, 23-CH), 1.52–1.79 (9H, м 2''-CH, 2'-CH, 20-CH, 16-CH, 18-CH, 22-CH, 23-CH, 28-CH₃), 1.83 (3H, с, 4a-CH₃), 2.05–2.25 (3H, м, 20-CH, 24-CH, 2'-CH), 2.29–2.49 (4H, м, 2''-CH, 12-CH, 26-CH, 16-CH), 3.17 (1H, м, 4''-CH), 3.25 (1H, м, 4'-CH), 3.39 (1H, м, 2-CH), 3.41 (3H, с, 3''-OCH₃), 3.46 (3H, с, 3'-OCH₃), 3.49–3.95 (7H, м, 5''-CH, 5'-CH, 3''-CH, 3'-CH, 25-CH, 17-CH, 13-CH), 4.05–4.20 (3H, м, 6-CH, CH₂Cl), 4.53 (1H, м, 1'-CH), 4.66 (2H, м, 8a-CH₂), 5.03 (1H, м, 3-CH), 5.15 (1H, м, 15-H), 5.27–5.30 (2H, м, 19-CH, 1''-CH), 5.38 (3H, м, 5-OH, 7-OH, 4''-OH), 5.48–5.57 (2H, м, 9-CH, 5-CH), 5.73–5.78 (2H, м, 10-CH, 11-CH). Масс-спектр, m/z : 951.51 ([M]+H⁺). Вычислено: 951.48.

5-Азидоацетат ивермектина (7). Азид натрия (1.0 г, ~15 ммоль) растворяли в 15 мл ДМСО при 70 °C, после чего к полученному раствору при той же температуре прибавляли 5-хлорацетат ивермектина (2.85 г, 3.0 ммоль) и перемешивали 4 ч. Затем реакционную массу разбавляли 150 мл воды, продукт экстрагировали эфиром (2'50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали на ротормном испарителе. Получали 2.55 г соединения (7) (89 %). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 0.88–0.98 (10H, м, 18-CH, 27-CH₃, 29-CH₃, 24a-CH₃), 1.17 (3H, д, 12a-CH₃, $J=6.5$ Hz), 1.23 (3H, д, 5a'-CH₃, $J=6.5$ Hz), 1.26 (3H, д, 5a''-CH₃, $J=6.5$ Hz), 1.42–1.50 (5H, с, 14a-CH₃, 22-CH, 23-CH), 1.52–1.79 (9H, м 2''-CH, 2'-CH, 20-CH, 16-CH, 18-CH, 22-CH, 23-CH, 28-CH₃), 1.83 (3H, с, 4a-CH₃), 2.05–2.25 (3H, м, 20-CH, 24-CH, 2'-CH), 2.29–2.49 (4H, м, 2''-CH, 12-CH, 26-CH, 16-CH), 3.17 (1H, м, 4''-CH), 3.25 (1H, м, 4'-CH), 3.39

(1H, м, 2-CH), 3.41 (3H, с, 3''-OCH₃), 3.46 (3H, с, 3'-OCH₃), 3.49–3.95 (7H, м, 5''-CH, 5'-CH, 3''-CH, 3'-CH, 25-CH, 17-CH, 13-CH), 4.05–4.20 (3H, м, 6-CH, CH₂Cl), 4.53 (1H, м, 1'-CH), 4.66 (2H, м, 8a-CH₂), 5.03 (1H, м, 3-CH), 5.15 (1H, м, 15-H), 5.27–5.30 (2H, м, 19-CH, 1''-CH), 5.38 (3H, м, 5-OH, 7-OH, 4''-OH), 5.48–5.57 (2H, м, 9-CH, 5-CH), 5.73–5.78 (2H, м, 10-CH, 11-CH).

Дипептидное (Вос₂OrnHis) производное ивермектина B1 (8). К раствору 0.14 г (0.27 ммоль) соединения (6) в 5 мл этилацетата добавляли раствор 0.26 г (0.28 ммоль) соединения 7 в 5 мл этилацетата, каталитические количества CuI и *N,N*-диизопропилэтиламина. Реакционную массу выдерживали на магнитной мешалке 20 ч при комнатной температуре. Продукт выделяли при помощи колоночной хроматографии в системе В. Получали 0.10 г (28.6 %) соединения 8 в виде белого кристаллического вещества, R_f 0.22 (А), t_{min} 240–242 °C, плавится с разложением. ИК ν_{max} cm^{-1} : 2932 (C-H), 1743 (COO), 1642 (C=O), 1572 (N-H), 1462 (CH₂), 1378 (N=N), 1223 (C-N), 1065 (C-O). Масс-спектр, m/z : 1489.89 ([M]+Na⁺). Вычислено: 1489.81.

Бис-трифторацетатная соль дипептидного (OrnHis) производного ивермектина B1 (9). К раствору 10 мг (0.007 ммоль) соединения 8 в 0.1 мл хлороформа добавляли 0.1 мл (0.67 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную массу выдерживали на магнитной мешалке 2 ч при комнатной температуре. Растворитель отгоняли в вакууме. Получали 8 мг (100 %) аморфного соединения, R_f 0.18 (Д). Масс-спектр, m/z : 1379.53 ([M]+H⁺). Вычислено: 1379.59.

2,3,6,2',3',4',6'-Гепта-О-ацетил-1-О-пропаргил-4-О-β-D-галактопиранозил-α-D-глюкопиранозид (11). К раствору 1.07 г (1.56 ммоль) 1,2,3,6,2',3',4',6'-окта-О-ацетил-4-О-β-D-галактопиранозил-α-D-глюкопиранозид (10) в 10 мл безводного хлороформа прибавляли 0.39 мл (3.07 ммоль) эфиратного комплекса трехфтористого бора. Через 15 мин к реакционной смеси прибавляли 0.18 мл (3.07 ммоль) пропаргильного спирта и выдерживали 24 ч при 40 °C. Контроль за ходом реакции осуществляли по данным ТСХ в системе (А). Затем реакционную массу нейтрализовывали 25 % раствором аммиака. Раствор промывали 3×100 мл воды, органический слой сушили, растворитель удаляли в вакууме. Образовавшееся после обработки реакционной массы масло хроматографировали на колонке, элюируя системой растворителей (Е). Получали 0.80 г (81 %) кристаллического вещества, R_f 0.7 (А), t_{min} 53–54 °C. ИК ν_{max} cm^{-1} : 3268 (≡C-H), 2844 (C-H), 2086 (C≡C), 1743 (C=O), 1432 (CH₂), 1222 (C-O), 1137–980 (C-O, 4 полосы, углеводный скелет). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.д.: 1.99, 2.05, 2.06, 2.10, 2.13, 2.16, 2.19 (с, 21H, COCH₃), 2.46–2.49 (т, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=7.3$ Hz), 3.98–4.05 (м, 2H, H-6), 4.12–4.19 (м, 4H, H-5, H-5', H-6), 4.25–4.30 (д, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, CH_3 , $J=5.4$ Hz), 4.48 (т, 1H, H-1', $J_{1,2}$ 8.0 Гц), 4.52 (т, 1H, H-1, $J_{1,2}$ 7.4 Гц), 4.46–4.53 (м, 2H, H-6'), 4.85–4.99 (м, 2H, H-2, H-2'), 5.10–5.22 (м, 2H, H-3, H-4'), 5.26–5.30 (м, 2H, H-3', H-4).

1-О-Пропаргил-4-О-β-D-галактопиранозил-α-D-глюкопиранозид (12). К раствору 300 мг (0.521 ммоль) *O*-(2,3,6,2',3',4',6'-гептаацетил)-1-*O*-пропаргиллактозида (11) в 8 мл безводного метанола при перемешивании при комнатной температуре прибавляли 0.1 мл свежеприготовленного 0.1 М раствора метилата натрия в метаноле и перемешивали в течение 1 ч. Обессоливали раствор ионообменной смолой КУ-2 (H⁺-форма), отфильтровывали и удаляли растворитель в вакууме. Получали 0.16 г (95 %) 1-*O*-пропаргиллактозида (12), R_f 0.4 (Д). ИК ν_{max} cm^{-1} : 3343 (O-H), 3292 (≡C-H), 2900 (C-H), 2117 (C≡C), 1420 (CH₂), 1126–969 (C-O, 4 полосы, углеводный скелет).

Углеводное производное ивермектина B1 (13). К раствору 0.16 г (0.40 ммоль) соединения 12 в 5 мл метанола добавляли раствор 0.19 г (0.20 ммоль) соединения 7 в 5 мл метанола, каталитические количества CuI и *N,N*-диизопропилэтиламина.

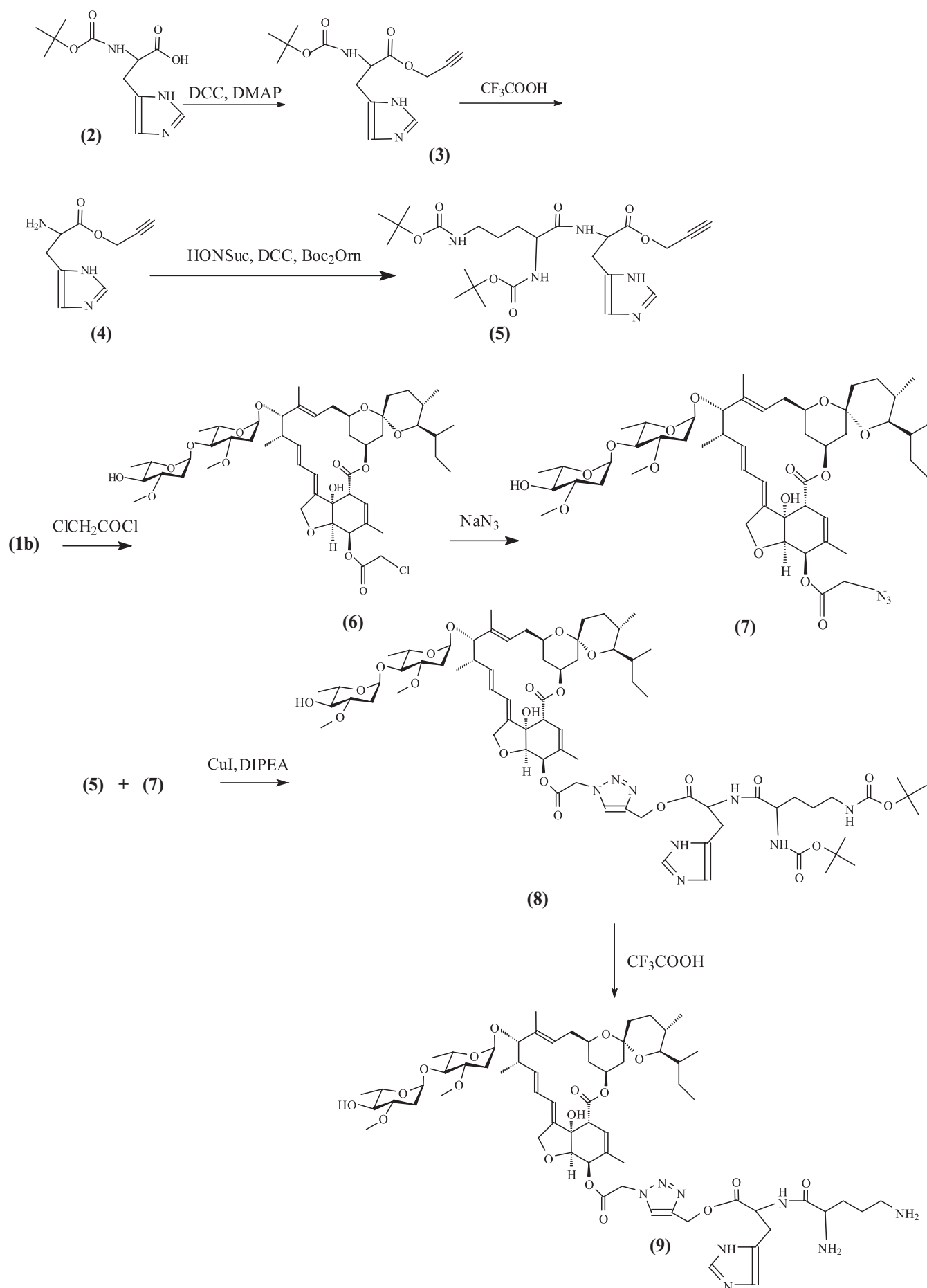


Схема 1.

Реакционную массу выдерживали на магнитной мешалке 24 ч при комнатной температуре. Продукт выделяли при помощи колоночной хроматографии в системе Е. Получали 0.08 г (30.2 %) соединения **13**, R_f 0.22 (А). ИК ν_{\max} cm^{-1} : 3414 (ОН), 2969, 2924, 1447 (C–H), 1382 (N=N), 1262 (C–N), 1162–759 (C–O). Масс-спектр, m/z : 1337.65 (M^+), вычислено 1337.51.

Результаты и обсуждения

Синтез дипептидного производного ивермектина **9** осуществлен по Схеме 1.

В основу синтеза положена реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения двух блоков (**5** и **7**), которая относится к методам «click»-химии. Она протекает с высокой скоростью, региоспецифичностью, характеризуется большими выходами и мягкими условиями.^[13–15]

Первый блок **5**, представляющий собой пропаргиловый эфир *N*-(ди-*трет*-бутилоксикарбонил)-L-орнитил-L-гистидина, получали активацией *N*-(ди-*трет*-бутилоксикарбонил)-L-орнитина (*N*-гидрокси)сукцинимидом и последующим добавлением пропаргилового эфира L-гистидина (**4**). Структура соединения **5** подтверждена данными ^1H ЯМР спектроскопии. В ^1H ЯМР спектре соединения **5** наблюдали сигналы протонов двух *трет*-бутильных групп (1.24 м.д., с, 18H CH_3), а также сигнал протонов ацетиленовой группировки (2.00 м.д., т, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$).

Вторым блоком, содержащим в своем составе азидную группировку, является соединение **7**. Для его получения ивермектин **1b** обрабатывали хлорангидридом хлоруксусной кислоты в присутствии пиридина. На полученное хлорпроизводное **6** действовали азидом натрия в ДМСО, после окончания реакции смесь разбавляли водой и экстрагировали продукт эфиром. Структуру полученного соединения **7** подтверждали данными ^1H ЯМР

спектроскопии и масс-спектрометрии. В масс-спектре присутствовал пик протонированной молекулы.

Конъюгацию блоков **5** и **7** выполняли по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, которую проводили в хлороформе в присутствии катализатора CuI и основания диизопропилэтиламина.

Продукт **8** выделяли при помощи колоночной хроматографии в системе толуол–этилацетат, 4:1. Выход продукта составил 28.6 %. Структуру полученного соединения **8** подтверждали при помощи данных ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

В ИК-спектре соединения **8** наблюдались полосы поглощения, характерные для азидных группировок (1378 cm^{-1} N=N) и (1223 cm^{-1} C-N) исходного соединения **9**, а также первая (1642 cm^{-1} C=O) и вторая (1572 cm^{-1} N-H) амидные полосы.

В масс-спектре MALDI присутствовал пик молекулярного иона m/z 1489.886.

Конечное соединение **9** в виде трифторацетатной соли получали удалением *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группировки соединения **8** действием 50 % раствора трифторуксусной кислоты. Структуру соединения подтверждали при помощи данных масс-спектрометрии. В масс-спектре присутствовал пик молекулярного иона m/z 1379.53.

Аналогичным образом осуществлен синтез углеводного производного ивермектина **13** (Схема 2):

Для синтеза гидрофильной компоненты **12** 1,2,3,6,2',3',4',6'-окта-*O*-ацетил-4-*O*- β -D-галактопиранозил- α -D-глюкопиранозид (**10**) обрабатывали пропаргиловым спиртом в присутствии эфирата трифтористого бора. Структуру полученного соединения **11** подтверждали при помощи данных ИК и ^1H ЯМР спектроскопии.

В ^1H ЯМР спектре наблюдали сигналы протонов ацетильных групп (δ 1.99–2.19 м.д.) в виде семи син-

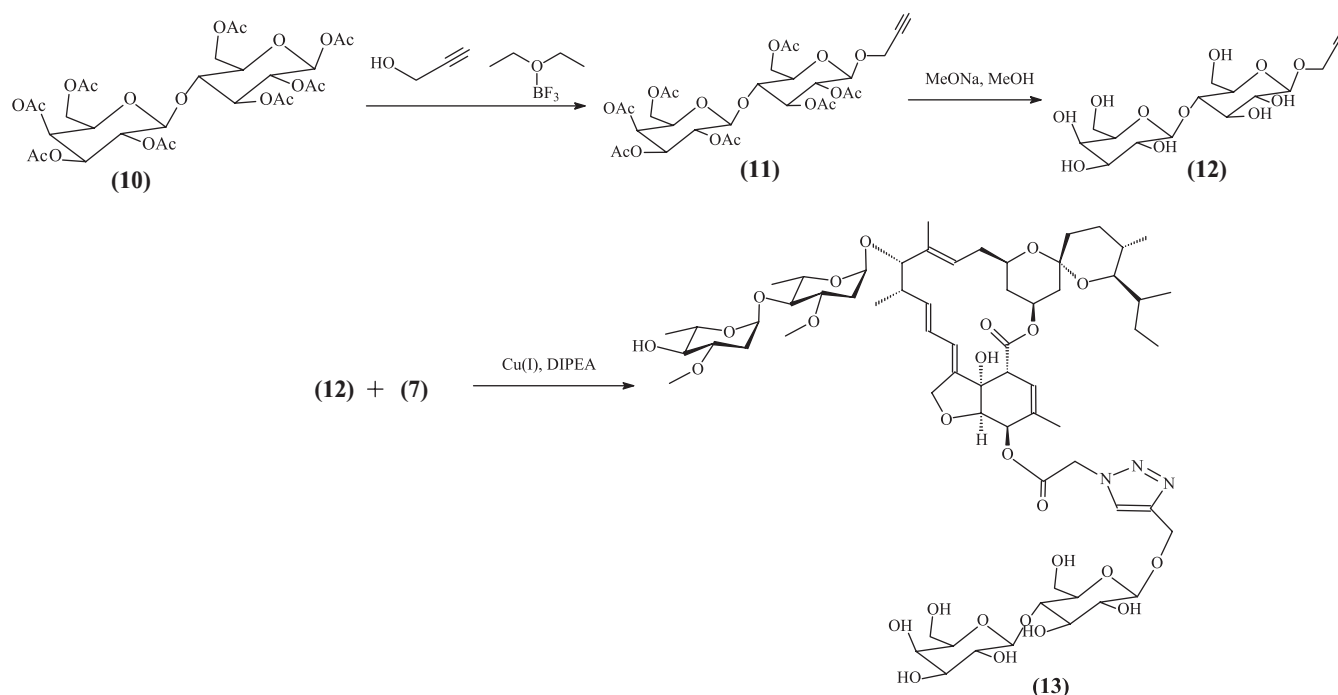


Схема 2.

глетов, а также сигналы протонов пропаргильной группы в виде триплета (δ 2.46–2.49 м.д. $C\equiv CH$) и дублета (δ 4.10–4.15 м.д. $CH_2C\equiv CH$).

Последующее удаление ацетильных защит проводили действием метилата натрия в метаноле. Структуру полученного соединения **12** подтверждали данными ИК-спектроскопии. В спектре присутствовали полосы поглощения, характерные для гидроксильных групп (О-Н, 3343 cm^{-1}), тройной связи ($C\equiv C$, 2086 cm^{-1}) и четыре полосы, характерные для углеводного скелета (C-O, 1222–1049 cm^{-1}).

Реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения блоков **7** и **12** проводили в метаноле в присутствии каталитических количеств CuI и DIPEA. Выделение целевого продукта **13** осуществляли при помощи колоночной хроматографии в системе толуол–ацетонитрил, 6:1. Выход продукта составил 31 %. Структуру полученного соединения **13** подтверждали при помощи данных ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

В ИК-спектре наблюдались полосы поглощения свободных групп ОН и характерные полосы поглощения для триазольного цикла (1378 cm^{-1} N=N) и (1223 cm^{-1} C-N).

В масс-спектре MALDI присутствовал сигнал молекулярного иона m/z 1337.65.

Благодарность. Работа поддержана грантом «Ведущие научные школы», грант НШ-7946.2016.11.

References

Список литературы

1. Giordanetto F., Kihlberg J. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 278–295.
2. Bol'sheborodova A.K., Sebyakin Yu.L. *Macroheterocycles* **2012**, *5*, 203–211.
3. Shchelik I.S., Magasumova A.I., Sebyakin Yu.L. *Macroheterocycles* **2015**, *8*, 199–217.
4. Amira T., Manar A. *Parasitol Res.* **2014**, *113*, 2425–2429.
5. Ishmuratov G.Yu., Yakovleva M.P., Mingaleeva G.R., Tolstikov A.G. *Macroheterocycles* **2011**, *4*, 270–310.
6. Ishmuratov G.Yu., Yakovleva M.P., Mingaleeva G.R., Tolstikov A.G. *Macroheterocycles* **2014**, *7*, 321–324.
7. Semeryak E.V., Gichev Yu.M. *Vet. Pathology* **2009**, *1*, 90.
8. Varghese S., Kaukinen P., Gläsker S. *Antiviral Res.* **2016**, *126*, 117–124.
9. Mastrangelo E., Pezzullo M., Tine De Burghgraeve J. *Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 1884–1894.
10. Lee Y. J., Lee C. *Arch. Virol.* **2016**, *161*, 257–268.
11. Melotti A., Mas C., Kuciak M. *et al. EMBO Mol. Med.* **2014**, *6*, 1263–1278.
12. Deeks E.D. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2015**, *16*, 447–452.
13. Hein C., Wang D., Liu X-M. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2216–2230.
14. Kurochkina N.A., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. *Zh. Org. Khim.* **2014**, *10*, 1509–1515 (in Russ.).
15. Magasumova A.I., Shuina E.D., Sebyakin Yu.L. *Tonkie Khim. Tekhnol.* **2015**, *4*, 22–26 (in Russ.).

Received 15.06.2016

Accepted 18.09.2016