



УДК 547.279.3 + 547.466.3

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПЕРЕНОСЧИКОВ АЦИЛЬНЫХ ГРУПП

XII *. СИНТЕЗ НОВОГО АНАЛОГА *D*-ПАНТЕТИНА,
ДИ(*N-D*-ПАНТОИЛ-2-АМИНОЭТАНСУЛЬФАМИДОЭТИЛ-2)ДИСУЛЬФИДА

Копелевич В. М., Лысенкова А. В., Гунар В. И.

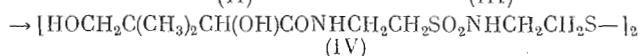
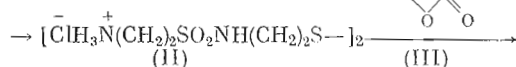
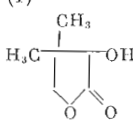
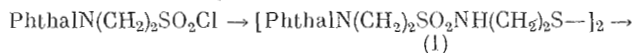
Всесоюзный научно-исследовательский витаминный институт, Москва

Описан синтез сульфамидного аналога *D*-пантетина, ди(*N-D*-пантоил-2-аминоэтансульфамидоэтил-2)дисульфида, конденсацией *D*-пантолактона с ди(*N*-таурил)цистамином, который был получен реакцией *N*-фталонилтаурилхлорида и цистамина с последующим удалением фталонильной группы обработкой гидразином. Изучены физико-химические свойства синтезированных соединений.

D-Пантетеин и соответствующий дисульфид, *D*-пантетин, — ростовые факторы для *Lactobacillus bulgaricus* (LBF) и ненуклеотидная часть кофермента А [1]. Хотя пантетеин и не является основным предшественником в биосинтезе CoA из *D*-пантотеновой кислоты, однако он может эффективно превращаться в него благодаря способности пантотенаткиназы катализировать фосфорилирование не только *D*-пантотеновой кислоты, но и *D*-пантетина [2]. Обширные исследования биологической активности *D*-пантетина, осуществленные в Японии, привели к созданию на его основе нового лекарственного препарата с широким спектром действия [3].

Для изучения ростовой активности ранее уже был синтезирован ряд аналогов пантетина, модифицированных как по цистеаминовой [4], так и по амино- и оксикислотной частям его молекулы [5].

Нам представлялось интересным изучить такой аналог пантетина, в котором одна из карбоксамидных группировок была бы заменена на сульфамидную группу. Благодаря близости стереоэлектронных характеристик и стерическому подобию карбонильной и сульфонильной групп такое соединение можно рассматривать с некоторым приближением как изостерный аналог пантетина [6].



(IV)

* Сообщение XI см. [5].

С этой целью мы синтезировали аналог пантетина (IV). Исходным соединением послужил 2-фталимидоэтансульфохлорид [7]. Его конденсация с хлоргидратом цистамина в хлористом метиле в присутствии триэтиламина протекала неудовлетворительно. Однако применение в этой реакции пиридина в качестве растворителя и акцептора хлористого водорода позволило получить ди(N-фталоилтаурил)цистамин (I) с достаточно высоким выходом (~40%).

В результате гидролиза дисульфида (I) был получен ди(таурил)-цистамин (II), выделенный в виде солянокислой соли. При этом расщепление сульфамидной связи, отмеченное в работе [8], нами не наблюдалось.

Конденсация D (-)-пантолактона (III) с амином (II) привела к маслообразной смеси продуктов, из которой после отделения примесей с высоким выходом был выделен аналог (IV) в виде белого порошка. В ИК-спектре соединения (IV) присутствуют полосы поглощения, отражающие структуру полученного соединения — 1650 см⁻¹ (амид I), 1580 см⁻¹ (амид II), — и широкая полоса, обусловленная колебаниями OH- и NH-групп (~3300 см⁻¹). В его спектре ЯМР (в D₂O) имеются два синглетных сигнала с δ 0,82 и 0,91 м. д., что свидетельствует о неэквивалентности гем-диметильных протонов, характерной для производных пантотеновой кислоты [9], сигнал DOCH₂-группы при δ 3,75 м. д. слегка раздвоен, метиновые протоны вторичных спиртовых групп представлены синглетом с δ 4,02 м. д.

Метиленовые группы, связанные с дисульфидной и сульфогруппами, представлены триплетами при 2,72 м. д. (J 6 Гц) и 3,62 м. д. (J 5 Гц), а метиленовые группы у карбоксамидных и сульфамидных группировок дают два накладываются триплета при 3,39 м. д. Отнесение химических сдвигов сделано на основании сравнения спектров ЯМР соединения (IV) со спектром D-пантетина [10].

Изучение биологической активности соединения (I), в частности возможности превращения его в CoA, явится предметом отдельного исследования.

Экспериментальная часть

ИК-Спектры измерены на спектрофотометре UR-10 (Carl Zeiss, ГДР) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР сняты на приборе Hitachi R-20 A (Япония) с рабочей частотой 60 МГц в D₂O, внутренний стандарт — 2,2-диметил-2-силапентансульфонат, спектр соединения (I) снят в CD₃COCD₃, внутренний стандарт — тетраметилсилан. Величина удельного вращения определена на приборе ORD/UV-5 (Япония).

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на силуфол в системах *n*-бутанол — уксусная кислота — вода, 5 : 2 : 3 (А); *n*-бутанол — уксусная кислота — вода, 8 : 1 : 2 (Б); *n*-пропанол — 25% аммиак — вода, 6 : 3 : 1 (В).

Ди(фталоил-2-аминоэтансульфонил)цистамин (I). К перемешиваемому раствору 3,05 г цистамина (основание) в 15 мл безводного пиридина при 0—5° небольшими порциями добавляли 11,43 г 2-фталимидоэтансульфохлорида. Реакционную массу перемешивали 1 ч при 0° и 3 ч при 20°. После этого к реакционной смеси прибавляли 500 мл 15% HCl при хорошем перемешивании, осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали в вакууме над P₂O₅. Получали 5,05 г (39,9%) соединения (I), т. пл. 131—133° (50% уксусная кислота); ИК: ν_{макс} 1150, 1350 см⁻¹ (SO₂N); ЯМР, δ, м. д.: 2,74 (4H, т, J₆, 2CH₂S); 3,22 (8H, м, 2CH₂NPhthal и 2CH₂NHSO₂); 3,82 (4H, т, J₃, 2CH₂SO₂); 7,5 (8H, ArH).

Найдено, %: С 45,95; Н 4,27; N 9,17; S 20,05. С₂₄H₂₆N₄S₄O₈. Вычислено, %: С 45,99; Н 4,18; N 8,94; S 20,46.

Дихлоргидрат ди(2-аминоэтансульфонил)цистамина (II). К суспензии 2,4 г фталоильного производного (I) в 40 мл этанола добавляли 0,19 г

99% гидразингидрата и кипятили 5 ч. Реакционную смесь упаривали досуха, остаток обрабатывали 48 мл горячей воды и доводили до pH 4 раствором 4 н. HCl, кипятили 10 мин, охлаждали до 0—5° и осадок отфильтровывали. Фильтрат упаривали досуха, остаток обрабатывали метанолом и осадок дихлоргидрата (II) отфильтровывали. Выход 1,4 г (83,3%), т. пл. 186—188°, R_f 0,27 (A), 0,66 (B), 0,51 (B). ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1600 ($N_4H_3^+$), 1350 и 1150 см^{-1} (SO_2N).

Найдено, %: C 21,88; H 5,33; N 12,68; S 29,04; Cl 16,05. $C_8H_{22}N_4S_4O_4 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 21,86; H 5,05; N 12,75; S 29,18; Cl 16,13.

Ди(*N-D*-пантоил-2-аминоэтансульфамидоэтил-2)дисульфид (IV). К суспензии 1,1 г дихлоргидрата (II) в 25 мл спирта прибавляли 4,4 мл 1,42 н. раствора метилата натрия при перемешивании, смесь оставляли на 0,5 ч при 20°, осадок NaCl отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. К полученному ди(таурил)цистамину (0,42 г) добавляли 0,42 г *D* (—)-пантолактона (III), кашлю метилата натрия и смесь нагревали 2 ч при 65°, 1 ч при 85° и 1 ч при 110°. Реакционную массу растворяли в 10 мл метанола, разбавляли 50 мл эфира до помутнения и оставляли на 16 ч при 0°, эфир декантировали, остаток растворяли в 5 мл воды и пропускали через колонку с амберлитом IR-120 (H^+ -форма), водные промывки упаривали, остаток растворяли в 15 мл метанола и упаривали досуха. Получено 1,2 г (83,0%) вещества (IV); $[\alpha]_{589} +9,5^\circ$ (c 1,8, вода), R_f 0,64 (A), 0,66 (B), 0,61 (B). Найдено, %: C 38,54; H 6,48; N 8,64; S 20,12. $C_{20}H_{42}N_4S_4O_{10}$. Вычислено, %: C 38,32; H 6,75; N 8,94; S 20,46.

ЛИТЕРАТУРА

1. Копелевич В. М., Жданович Е. С. (1973) в кн. Коферменты (под ред. Яковлева В. А.), с. 238—255, «Медицина», М.
2. Abiko Y. (1967) J. Biochem., **61**, 290—299.
3. Morita H., Akimoto T., Oshima Y. (1968) Pharmacometrics, **2**, 55—59.
4. Nagase O., Tagawa H., Shimizu M. (1968) Chem. Pharm. Bull., **16**, 977—983.
5. Копелевич В. М., Евдокимова Г. С., Смашевский Н. Д. (1974) Ж. общ. химии, **44**, 1174—1176.
6. Korolkovas A. (1970) Essential of Molecular Pharmacology, p. 57, Wiley — N. Y.
7. Winterbottom R., Clapp J., Miller W., English J., Roblin R. (1947) J. Amer. Chem. Soc., **69**, 1393—1401.
8. Spears A., Tieckelmann H. (1964) J. Org. Chem., **26**, 1498—1500.
9. Fritz H., Löwe W. (1962) Angew. Chem., **74**, 751—752.
10. Miezal J., Webster L., Siddiqui U. (1974) J. Biol. Chem., **249**, 2633—2640.

Поступила в редакцию
16.VII. 1976

STUDIES ON THE ACYL CARRIERS. XII. SYNTHESIS OF A NEW ANALOG OF *D*-PANTETHINE, BIS-(*N-D*-PANTOYL-2-AMINOETHANESULFONYLAMIDOETHYL-2)-DISULFIDE

KOPELEVICH V. M., LISENKOVA A. V., GUNAR V. I.

All-Union Institute for Vitamin Research, Moscow

A sulfoamide analog of *D*-pantethine, bis-(*N-D*-pantoyl-2-aminoethanesulfonylamidoethyl-2)-disulfide was synthesized by condensing *D*-pantolactone with bis(taueryl)-cystamine. The latter was obtained via the reaction of 2-phthalimidoethanesulfonyl chloride with cystamine followed by removal of the phthaloyl group on treatment with hydrazine. Physical and chemical properties of the compounds synthesized were studied.