

УДК 547.94:547.461.2

О.В. БАКБАРДИНА, М.К. ИБРАЕВ,
М.А. ГАЗАЛИЕВА, Н.Ж. РАХИМЖАНОВА, С.Д. ФАЗЫЛОВ

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ НАПРАВЛЕННОГО СИНТЕЗА МОНОТИО- ОКСАМИДОВ И ТИОГИДРАЗИДОВ ОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Осуществлено конструирование гипотетических производных монотиооксамидов и тиогидразидов оксаминовых кислот с последующим прогнозированием предполагаемых видов биологической активности. По результатам биопрогнозирования проведен целенаправленный синтез исследуемых соединений.

В настоящее время направленный синтез структур с заданными свойствами осуществляется с учетом данных о взаимосвязи «структура – активность». Чем выше уровень модели описания молекулярной структуры, тем точнее прогнозирование биологической активности. Для выявления закономерностей между химической структурой и биологической активностью в репрезентативных рядах родственных соединений обычно пользуются сопоставлением природы и положения отдельных заместителей по отношению к родоначальной структуре в сочетании с данными количественных соотношений «структура – активность».

Одним из наиболее рациональных путей поиска биологически активных соединений является химическая модификация разнообразных по структуре природных веществ, продуцируемых растениями, в частности алкалоидов.

Наряду с этим в последнее время началось интенсивное развитие химии монотиооксамидов

и тиогидразидов оксаминовых кислот, фрагменты которых найдены во многих природных соединениях. Интерес к этому классу соединений обусловлен их уникальными комплексообразующими свойствами и возможностью синтеза на их основе разнообразных соединений, в том числе гетероциклических [1].

Как известно [2], монотиооксамиды и тиогидразиды оксаминовых кислот содержат в своей молекуле максимально сближенные амидные и тиоамидные группы. Подобное сочетание фрагментов в структуре производных алкалоидов, таких, как цитизин и анабазин, должно придать соединениям неожиданные свойства, позволяющие выйти за рамки традиционного синтетического потенциала, складывающегося из известных свойств указанных соединений.

Проведение компьютерного биоскрининга гипотетических производных монотиооксамидов и тиогидразидов оксаминовых кислот осуществлялось по средствам программного продукта PASS [3] (табл. 1).

Таблица 1. Результаты биопрогноза новых производных монотиооксамидов и тиогидразидов оксаминовых кислот

№п/п	Структурная формула	Предполагаемая активность
	2	3
1		0.991 ¹ 0.002 ² Cardioprotectant 0.979 0.006 Neuroprotector 0.951 0.001 Antismoking 0.921 0.003 Analgesic 0.908 0.002 Free radical scavenger 0.905 0.003 Respiratory analgesic
2		0.985 0.002 Cardioprotectant 0.963 0.006 Neuroprotector 0.875 0.003 Free radical scavenger 0.796 0.003 Antismoking 0.805 0.014 Antineurotic

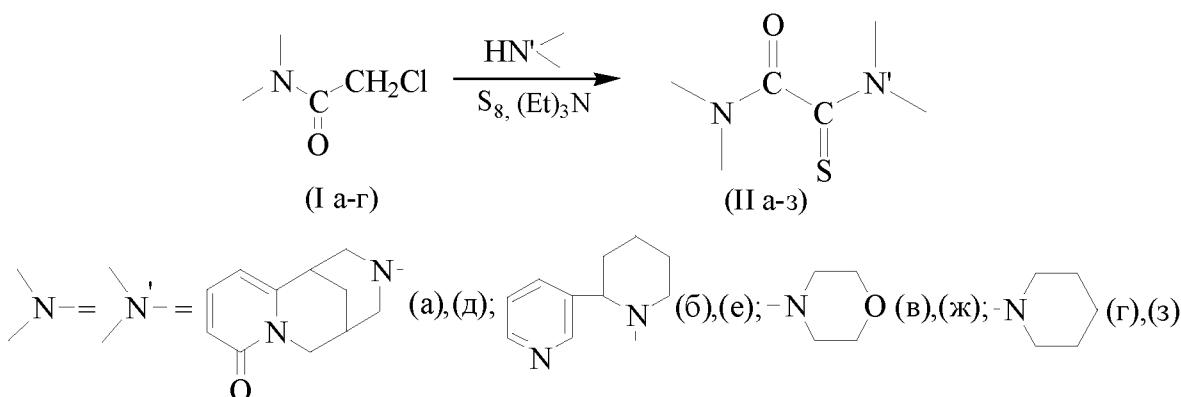
Окончание табл.

1	2	3
3		0.997 0.001 Cardioprotectant 0.995 0.003 Neuroprotector 0.979 0.001 Free radical scavenger 0.970 0.004 Acute neurologic disorders treatment 0.943 0.005 Platelet aggregation inhibitor
4		0.996 0.001 Cardioprotectant 0.994 0.003 Neuroprotector 0.974 0.001 Free radical scavenger 0.956 0.005 Acute neurologic disorders treatment 0.928 0.005 Platelet aggregation inhibitor
5		0.987 0.002 Cardioprotectant 0.964 0.006 Neuroprotector 0.928 0.002 Antismoking 0.905 0.004 Analgesic
6		0.994 0.001 Cardioprotectant 0.993 0.004 Neuroprotector 0.949 0.001 Free radical scavenger 0.930 0.006 Acute neurologic disorders treatment
7		0.987 0.002 Cardioprotectant 0.972 0.006 Neuroprotector 0.885 0.003 Free radical scavenger 0.819 0.012 Antineurotic
8		0.932 0.002 Antismoking 0.912 0.007 Arylalkyl acylamidase inhibitor 0.888 0.004 Analgesic 0.873 0.003 Respiratory analgesic
9		0.899 0.007 Arylalkyl acylamidase inhibitor 0.877 0.006 Phenylalanine(histidine) transaminase inhibitor 0.869 0.006 Threonine aldolase inhibitor
10		0.931 0.003 Threonine aldolase inhibitor 0.930 0.005 Arylalkyl acylamidase inhibitor 0.928 0.004 Phenylalanine(histidine) transaminase inhibitor 0.886 0.009 Arylacetone nitrilase inhibitor
11		0.925 0.004 Threonine aldolase inhibitor 0.918 0.004 Phenylalanine(histidine) transaminase inhibitor 0.912 0.007 Arylalkyl acylamidase inhibitor 0.901 0.007 Arylacetone nitrilase inhibitor

¹Вероятность проявления данного вида активности.²Вероятность отсутствия данного вида активности

В ходе биопрогнозирования более 100 гипотетических производных монотиооксамидов и тиогидразидов оксаминовых кислот нами были отобраны структуры с достаточно высокой степенью вероятности проявления биологической активности.

Таким образом, на основании данных компьютерного биоскрининга (табл. 1) с целью синтеза веществ с заданной физиологической активностью нами были получены монотиооксамиды (II а-з) взаимодействием хлорацетамидов (I а-г) с элементной серой и аминами в присутствии триэтиламина в среде диметилформамида при комнатной температуре (20 °C).



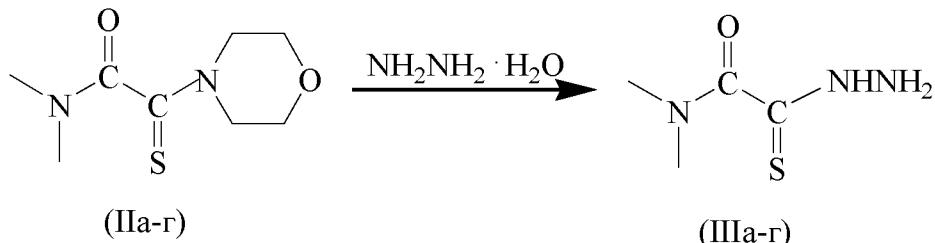
В результате систематического изучения реакции S-функционализации хлорацетамидов (I а-г) было выяснено, что на выходы конечных продуктов существенно влияет порядок смешивания реагирующих компонентов. Так, использование предварительно приготовленного раствора элементной серы в амине приводит к увеличению выходов монотиооксамидов (II а-з) до 64,61%. Объясняется это тем, что под действием аминного компонента расщепляется восьмичленная циклическая молекула элементной серы и в растворе накапливается достаточно большое количество полисульфид-анионов, которые значительно облегчают протекание процесса тиолирования метиленового фрагмента хлорацетамидов (I а-г). В случае же проведения реакции с одновременным вводом реагентов увеличивается вероятность побочной реакции алкилирования аминов хлорацетамидами (I а-г), что значительно снижает выход конечных продуктов.

Синтезированные продукты (II а-з) представляют собой кристаллические вещества, растворимые во многих органических растворителях.

Различие в реакционной способности тиоамидной и амидной групп определяет химические свойства монотиооксамидов. Вследствие легкой поляризуемости π -связи тиокарбонильная группа в отличие от карбонильной значительно легче взаимодействует с нуклеофильными реагентами, а также вступает в электрофильные и радикальные реакции. При этом близкое расположение амидных функций дополнительно активирует их и допускает проводить реакции в мягких условиях, что позволяет использовать монотиооксамиды не только как потенциальные биологически активные вещества, но и в качестве синтонов для дальнейшей трансформации.

Так, в продолжение исследований нами была изучена возможность получения тиогидразидов оксаминовых кислот (III а-г), имеющих в одной молекуле амидные и тиогидразидные фрагменты.

Синтез тиогидразидов оксаминовых кислот (III а-г) проводили путем одностадийного взаимодействия монотиооксамидов (II а-г) с гидразингидратом по следующей схеме:



Соединения (Ша-г) – кристаллические вещества, растворимые во многих органических растворителях, обладающие большими синтетическими возможностями и представляющие значительный интерес в синтезе комплексообразующих структур и биологически активных соединений.

Строение монотиооксамидов (Ша-з), а также их производных тиогидразидов оксаминовых кислот (Ша-г) доказано данными ИК-, ЯМР¹Н -спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом.

В ИК-спектрах соединений (Ша-з), (Ша-г) присутствует сильная полоса поглощения в области 1700–1730 см⁻¹, обусловленная валентными колебаниями группы С=О, в ИК-спектрах соединений (Ша-з), (Ша-г) наблюдается широкая полоса поглощения в области 1160 см⁻¹, связанная с валентными колебаниями С=S-группы.

Анализ ЯМР¹Н-спектров соединений (Ша-з), (Ша-г) показывает, что значения химических сдвигов протонов аминного (алкалоидного) каркаса проявляются в характерных для них областях спектра [4]. В ЯМР¹Н-спектрах соединений (Ша-г) протоны гидразидного фрагмента NH₂ наблюдаются в виде широкого синглета в области 3,47–3,65 м.д.

Физико-химические константы и данные элементного анализа синтезированных монотиооксамидов (Ша-з), (Ша-г) приведены в табл. 2.

Таблица 2. Выход, физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (Ша-з), (Ша-г)

№соед.	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			C	H	N		C	H	N
Ша,ж	64,61	117-118	58,79	6,05	12,10	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	59,03	6,78	12,73
Шб,ж	50,69	131-132	60,19	6,58	13,17	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	60,77	6,97	13,48
Шв,ж	53,18	121-122	49,18	6,55	11,75	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	50,25	7,02	12,48
Шг,ж	51,34	115-116	57,89	7,02	6,14	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	58,48	7,89	6,98
Ша,д	37,50	116-117	64,00	5,78	12,44	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₃ S	64,19	5,83	12,37
Шб,е	37,56	104-105	67,00	6,60	14,21	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ OS	67,18	6,57	14,38
Шб,з	53,25	158-159	64,35	7,25	13,24	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ OS	64,44	7,38	13,35
Шг,з	35,13	188-189	60,00	8,33	11,67	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ OS	60,25	8,45	11,49
Ша	50,02	142-143	53,42	5,48	19,18	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	38,27	5,99	22,38
Шб	50,16	135-136	54,55	6,06	21,21	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ OS	54,68	6,17	21,32
Шв	74,85	147-148	38,09	5,82	22,22	C ₆ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	38,09	5,82	22,22
Шг	65,47	139-140	44,32	8,56	22,46	C ₇ H ₁₁ N ₃ OS	44,48	8,73	22,58

нии реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь выливали в 50 мл воды, подкисляли соляной кислотой до pH -5. Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовывали из EtOH.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., 1993. 967 с.
2. *Abdallah M., Mosselhi M., Riyadh S.* // J. Chem. Reg Synopses. 1998. 700 p.
3. *Poroikov V., Filimonov D.* PASS: Prediction of Biological Activity Spectra for Substances // Predictive Toxicology / Ed. by Christoph Helma. NY: Marcel Dekker, 2005. С. 459-478.
4. *Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Фазылов С.Д.* Новые биоактивные производные алкалоидов. Алматы: ғылым, 1992. 208 с.

5. *Воронцова О.Ю., Нуркенов О.А., Газалиев А.М.* Взаимодействие морфолиламида хлоруксусной кислоты с ди-тиокарбаматами и ксантофеногенатами // Синтез, превращение и свойства синтетических природных органических соединений и полимеров: Сб. науч. тр. Караганда, 2002. С. 82-84.

Резюме

Монотооксамидтердің гипотетикалық туындыларының және оксамин қышқылдарының тиогидразидтерінің құрамалық синтезі жүргізіліп, болжанған биологиялық белсенділік түрі жобаланады. Биоболжау нәтижесінде зерттелетін қосылыстардың бағытталған синтезі жүргізді.

Институт органического
синтеза и углехимии РК
г. Караганда

Поступила 07.07.2006 г.