

УДК 547.94

И.В. КУЛАКОВ, З.М. ЖАМБЕКОВ, А.А. АЙНАБАЕВ, С.Д. ФАЗЫЛОВ, О.А. НУРКЕНОВ

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЦИЛЗАМЕЩЕННЫХ ТИОМОЧЕВИН НА ОСНОВЕ АЛКАЛОИДОВ ЦИТИЗИНА И АНАБАЗИНА

На основе физиологически активных алкалоидов цитизина и анабазина, их взаимодействием с бензоилизотиоцианатами синтезированы интересные в биологическом плане ацилзамещенные тиомочевинные производные

Как известно, тиомочевинные производные обладают ценными свойствами и находят применение не только в органическом синтезе, но и на практике – в промышленности, сельском хозяйстве, медицине. Большинство тиомочевинных производных обладают ценными фармакологическими свойствами и находят применение как антитуберкулезные, противоопухолевые, противовоспалительные, антимикробные, противоязвенные и другие терапевтически активные вещества [1, 2]. Например, тиоацетазон – тиосемикарбазон пара-ацетинобензальдегида, α -метилбензилтиомочевина обладают бактериостатической и противовирусной активностью [3].

Кроме того, известно, что введение серы в биоактивный каркас природного растительного соединения с антибактериальным характером (например алкалоидов анабазина и цитизина), обычно приводит к общему снижению токсичности за счет легкой окисляемости ее производных в организме. Следует также отметить, что наличие в структуре тиомочевинных производных алкалоидов таких фармакологически активных группировок, какими, несомненно, являются

4-бромфенильный остаток, входящий во многие противовирусные препараты и производное 2-фуранкарбоновой кислоты, структурный фрагмент которой входит во многие антибактериальные препараты с нитрофурановой основой, может привести к усилению или появлению новых видов биоактивности, в том числе и антибактериальной.

Одним из удобных в препаративном плане методов синтеза тиомочевинных производных, является изотиоцианатный. Изотиоцианаты относятся к очень реакционноспособным соединениям и взаимодействуют с аминами в довольно мягких условиях.

Синтез исходных изотиоцианатов проводили препаративно удобным методом *in situ* (без выделения), нагреванием соответствующих хлорангидридов (бензоилхлорид, *n*-метилбензоилхлорид, *n*-бромбензоилхлорид, хлорангидрид 2-фуранкарбоновой кислоты) с роданистым калием в среде ацетона. Дальнейшее взаимодействие полученных растворов изотиоцианатов с алкалоидами цитизином и анабазином в мягких условиях приводит к образованию целевых продуктов (1-8).

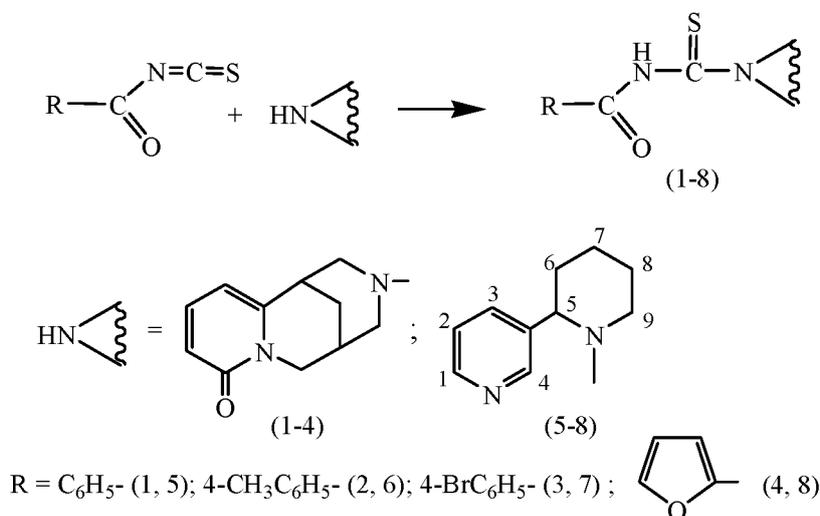


Таблица 1. Физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (1-8)

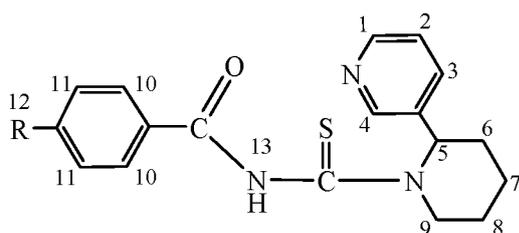
№ соед.	Выход, %	Т _{пл.} , °С	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			С	Н	N		С	Н	N
1	84,5	139-140	63,9	4,93	11,28	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	64,57	5,42	11,89
2	60,0	176-178	64,8	5,24	10,98	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	65,37	5,76	11,44
3	76,5	194-195	53,1	4,46	10,02	C ₁₉ H ₁₈ BrN ₃ O ₂ S	52,78	4,20	9,72
4	50	178-179	59,8	5,26	12,39	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	59,46	4,99	12,24
5	56,2	186-187	65,9	5,37	12,39	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ OS	66,43	5,88	12,91
6	55,0	77-78	66,7	5,75	11,84	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ OS	67,23	6,24	12,38
7	61	82-85	53,7	4,63	10,68	C ₁₈ H ₁₈ BrN ₃ OS	53,47	4,49	10,39
8	45	173-174	61,1	5,58	13,57	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	60,93	5,43	13,32

Полученные соединения представляют собой белые (или слегка желтоватые) кристаллические вещества, растворимые в полярных растворителях.

Состав, строение и индивидуальность синтезированных соединений (1-8) подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H- спектроскопией и масс-спектрометрией.

Физико-химические константы и данные элементного анализа тиомочевинных производных (1-8) представлены в таблице 1.

В ИК-спектрах синтезированных соединений (1-8) имеется полоса поглощения в области 1545-1535 см⁻¹, характерная для C=S группы, полосы поглощения амидной группы C(O)NH проявляются в области 1687-1689 см⁻¹. В ИК-спектрах соединений (1-4) присутствует также интенсивный сигнал амидной группы (N-C=O) алкалоида цитизина в области 1650-1652 см⁻¹



При анализе спектров ЯМР ¹H соединений (1-8) наблюдаются характерные сигналы протонов для алкалоидной части. Так, например, в спектре соединения (5) сигналы протонов пиридинового кольца анабазина прописываются в области слабых полей: дублеты протонов H₁ и H₃ при 8,71 м.д. и 8,00 м.д., синглет протона H₄ при 8,50 м.д. и дублет дублетов H₂ при 7,47 м.д. Сигналы шести метиленовых протонов H₆, H₇, H₈ проявляются в виде сложного мультиплета в области 1,37-2,05 м.д. Метиленовые протоны H₉ и протон метинной

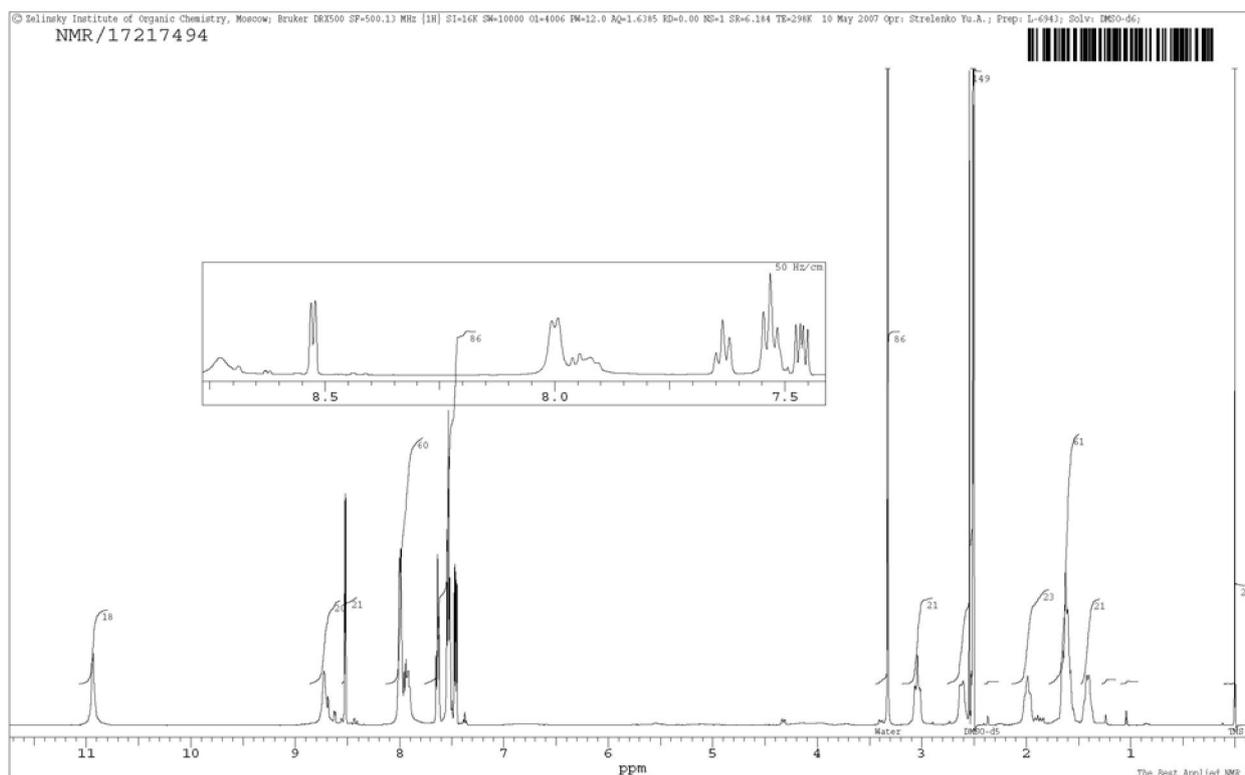
группы H₅ пиперидинового кольца проявляются при 2,60 м.д. (мультиплет) и 3,04 м.д. (триплет) соответственно. Протоны ароматического кольца H₁₀, H₁₁ и H₁₂ резонируют соответственно в виде дублета и двух триплетов при 7,93 м.д., 7,52 м.д. и 7,78 м.д. Амидный протон H₁₃ проявляется синглетом при 10,93 м.д. Соотношение интегральных интенсивностей отвечает структуре (5) (рисунок 1).

Проведенный биоскрининг соединений на антибактериальную и противогрибковую активность выявил соединение (8), обладающее умеренно-выраженной антибактериальной и противогрибковой активностью.

Таким образом, впервые взаимодействием алкалоидов цитизин и анабазин с бензоил- и карбоизоотиоцианатами синтезированы и охарактеризованы новые N-(алкалоидкарбонотиоил)бензи- и карбамиды на основе вышеуказанных алкалоидов. Состав и строение синтезированных тиомочевинных производных подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопией и масс-спектрометрией.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на спектрометре с Фурье-преобразователем «AVATAR-320» фирмы NICOLET в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворе DMSO-d₆ относительно внутреннего стандарта TMC. Масс-спектры снимали на приборе FINNIGAN MAT.INCOS 50 прямым вводом вещества с энергией ионизации 70 эВ. Температуры плавления определены на приборе «Voetius». Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol UV-254» в системе изоп-

Рис. 1. ЯМР ^1H –спектр N –анабазинокарбонотиоилбензамида (5)

ропиловый спирт-бензол-аммиак – 10:5:2. Пластинки проявляли парами йода.

N-бензоил-N'-цитизинотиомочевина (1) К раствору 1,4 г (0,01 М) бензоилхлорида в 10 мл ацетона при перемешивании на магнитной мешалке добавили 0,97 г (0,01 М) роданида калия. Перемешивали при кипении 2 часа, затем фильтровали через бумажный фильтр к раствору 1,9 г (0,01 М) цитизина в 10 мл ацетона. Далее перемешивали при температуре 30-40 °С 3ч. Отгоняли растворитель. Остаток кристаллизовали при охлаждении изопропанолом. Продукт перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Получили 2,98 г (84,5%) кристаллического вещества с т. пл. 139-140 °С.

N-4-метилбензоил-N'-цитизинотиомочевина (2) синтезирована аналогично соединению (1) из 1,54 г (0,01 М) хлорангидрида *n*-метилбензойной кислоты, 0,97 г (0,01 М) роданида калия и 1,9 г (0,01 М) цитизина. Получили 2,2 г (60,0%) кристаллического вещества с т. пл. 176-178 °С.

N-4-бромбензоил-N'-цитизинотиомочевина (3) синтезирована аналогично соединению (1) из 2,20 г (0,01 М) хлорангидрида *n*-бромбен-

зойной кислоты, 0,97 г (0,01 М) роданида калия и 1,9 г (0,01 М) цитизина. Получили 1,65 г (76,5%) кристаллического вещества с т. пл. 194-195 °С.

N-фуран-2-карбоноил-N'-цитизинотиомочевина (4) синтезирована аналогично соединению (1) из 1,30 г (0,01 М) хлорангидрида 2-фуранкарбоновой кислоты, 0,97 г (0,01 М) роданида калия и 1,9 г (0,01 М) цитизина. Получили 1,70 г (50%) кристаллического вещества с т. пл. 178-179 °С.

N-бензоил-N'-анабазинотиомочевина (5) синтезирована аналогично соединению (1) из 1,63 г (0,01 М) бензоилизотиоцианата и 1,62 г (0,01 М) анабазина. Получили 1,82 г (56,2%) кристаллического вещества с т. пл. 186-187 °С.

N-4-метилбензоил-N'-анабазинотиомочевина (6) синтезирована аналогично соединению (1) из 1,77 г (0,01 М) *n*-метилбензоилизотиоцианата и 1,62 г (0,01 М) анабазина. Получили 1,86 г (55,0%) кристаллического вещества с т. пл. 77-78 °С.

N-4-бромбензоил-N'-анабазинотиомочевина (7) синтезирована аналогично соединению (1) из 2,41 г (0,01 М) *n*-бромбензоилизотиоциана-

та и 1,62 г (0,01 М) анабазина. Получили 2,46 г (61,0%) кристаллического вещества с т. пл. 82-85 °С.

N-фуран-2-карбоноил-N'-анабазиотио-мочевина (8) синтезирована аналогично соединению (1) из 1,30 г (0,01 М) хлорангидрида 2-фуранкарбоновой кислоты, 0,97 г (0,01 М) роданида калия и 1,62 г (0,01 М) анабазина. Получили 1,41 г (45%) кристаллического вещества с т. пл. 173-174 °С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мозолис В.В., Йокубайтите С.П. Синтез N-замещенных тиомочевин // Успехи химии. – 1973, №7. – С.1310-1324.

2. Патент США №51900961. Производные тиомочевины. Антимикробные и противоязвенные средства на их основе. Оpubл. 02.03.93 // РЖХим. – 1995. – 15059П.

3. Машковский М.Д. Лекарства XX века. – М.: Новая Волна, 1998. – С. 320.

Резюме

Физиологиялық белсенді цитизин және анабазин алкалоидтарының негізінде оларды бензоилизотиоционаттармен әрекеттестіру арқылы ацилорынбасылған тио-мочевина туындылары синтезделінді.

*Институт органического
синтеза и углекислотной РК,
г.Караганда*

Поступила 6.06.2008 г.