

УДК 547.94:547.298.61

М. Ж. ЖУРИНОВ, М. А. ГАЗАЛИЕВА, Т. С. ЖИВОТОВА, М. К. ИБРАЕВ

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ $\beta$ -(S-АМИНОДИТИОКАРБАМОИЛ)ПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ

Проведен биопрогноз и осуществлен синтез потенциально биоактивных  $\beta$ -(S-аминодитиокарбамоил)пропионовых кислот, их метиловых эфиров, амидов и нитрилов взаимодействием алкалоид(амино)дитиокарбаминовых кислот с акриловой кислотой и ее производными.

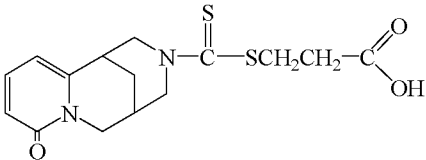
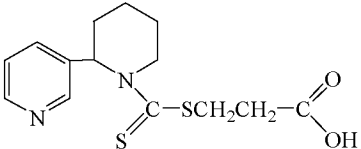
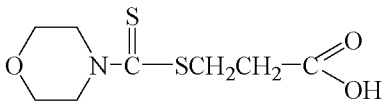
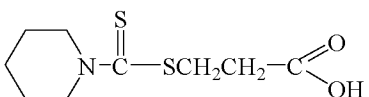
Дитиокарбаминовые кислоты являются важными синтонами для получения разнообразных соединений, нашедших применение в качестве эффективных антибактериальных [1], противогрибковых [2], пестицидных [3], бактерицидных [4] и других биологически активных средств.

Взаимодействием дитиокарбаминовых кислот с неопределенными электрофильными соединениями, двойная связь которых активирована электроноакцепторными заместителями, например с неопределенными кислотами, их эфирами, ангидридами, неопределенными кетонами и с другими соединениями с кратной связью, можно синтезировать большое число эфиров дитиокарбамино-

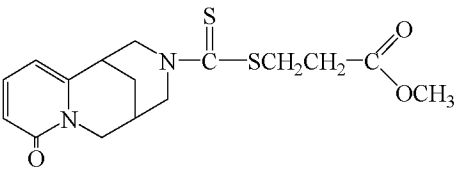
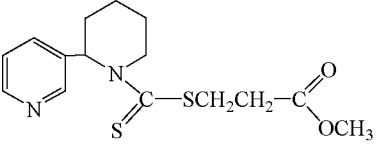
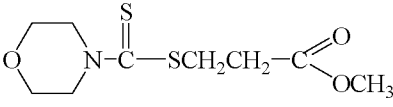
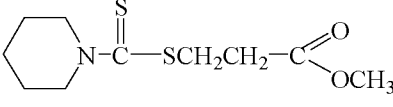
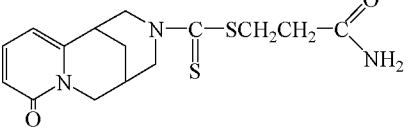
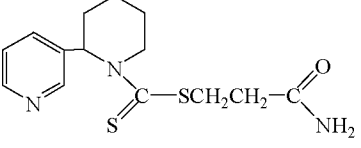
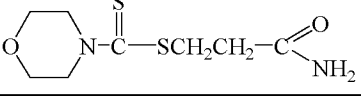
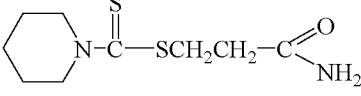
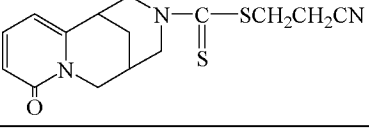
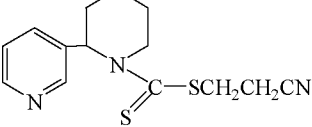
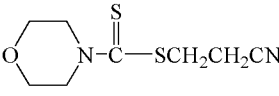
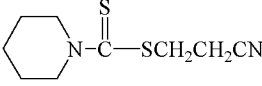
вых кислот, содержащих в S-эфирном радикале разнообразные функциональные группы, что может представлять огромный практический интерес.

В связи с высокими физиологическими свойствами дитиокарбаматов и алкалоидов нам представилось интересным совмещение в одной молекуле алкалоидного и дитиокарбаматного фрагментов и изучение биологических свойств полученных соединений. Результаты проведенного нами биопрогноза с помощью программного продукта PASS [5] по предполагаемым видам активности новых производных  $\beta$ -(S-аминодитиокарбамоил)пропионовых кислот (5–20) представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты биопрогноза производных  $\beta$ -(S-аминодитиокарбамоил)пропионовых кислот (5–20)

№ соед.	Структурная формула	Вероятность проявления вида активности		Предполагаемая активность
		проявления	отсутствия	
1	2	3	4	5
5		0,893 0,815 0,627 0,614	0,002 0,004 0,009 0,009	Антитабачная Дыхательный аналептик Гипертензивная Гепатопротектант
6		0,667 0,637 0,609 0,620	0,015 0,018 0,005 0,054	Антигипоксическая Антиалкогольная Антитабачная Антиневротическая
7		0,797 0,653 0,560	0,005 0,128 0,099	Гепатопротектант Миокардиальное лечение ишемии Антигипоксическая
8		0,798 0,626	0,005 0,021	Гепатопротектант Антиалкогольная

Окончание табл. 1

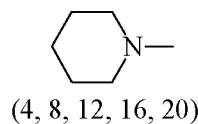
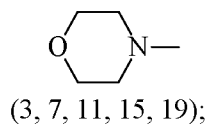
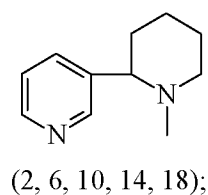
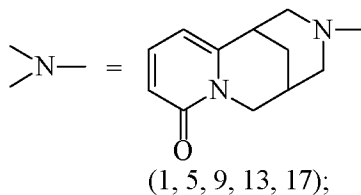
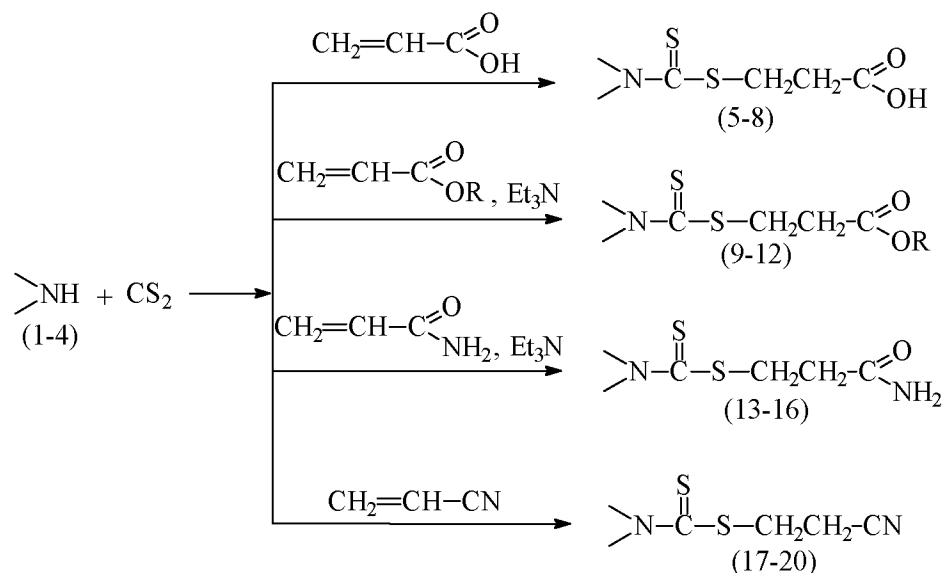
1	2	3	4	5
9		0,891 0,813 0,618 0,612	0,002 0,004 0,010 0,009	Антитабачная Дыхательный аналептик Гипертензивная Гепатопротектант
10		0,674 0,647 0,612 0,611	0,041 0,024 0,005 0,008	Антиневротическая Антигипоксическая Антитабачная Гепатопротектант
11		0,798 0,650	0,005 0,132	Гепатопротектант Миокардиальное лечение ишемии
12		0,793	0,005	Гепатопротектант
13		0,901 0,822 0,689 0,633	0,002 0,004 0,007 0,008	Антитабачная Дыхательный аналептик Гипертензивная Гепатопротектант
14		0,664 0,655 0,621 0,606 0,622	0,013 0,020 0,005 0,010 0,053	Антиалкогольная Антигипоксическая Антитабачная Гепатопротектант Антиневротическая
15		0,804 0,632	0,005 0,019	Гепатопротектант Антиалкогольная
16		0,806 0,668	0,005 0,012	Гепатопротектант Антиалкогольная
17		0,908 0,827 0,652	0,002 0,004 0,008	Антитабачная Дыхательный аналептик Гипертензивная
18		0,668 0,641 0,606	0,014 0,005 0,057	Антигипоксическая Антитабачная Антиневротическая
19		0,776 0,688	0,005 0,089	Гепатопротектант Миокардиальное лечение ишемии
20		0,776	0,005	Гепатопротектант

Из анализа данных биопрогноза по производным β-(S-аминодитиокарбамоил)пропионовых кислот (5–20) следует, что они с достаточно высокой долей вероятности могут проявить себя в качестве эффективных антитабачных, антиалкогольных, гипертензивных, антигипоксических средств, дыхательных аналептиков, гепатопротектантов.

В целях поиска новых биологически активных дитиокарбаматных производных алкалоидов и их синтетических структурных аналогов и ис-

пытания их на предполагаемые по данным прогноза виды биоактивности мы провели реакции взаимодействия алкалоид(амино)дитиокарбаминных кислот, получаемых из алкалоида(амин) (1–4) и сероуглерода *in situ* или в присутствии основного катализатора триэтиламина, с акриловой кислотой и ее производными.

Реакции нуклеофильного присоединения изучаемых дитиокарбаматов к акриловой кислоте и ее производным протекают против правила Марковникова и представлены на следующей схеме:



R = CH<sub>3</sub> (9-12).

Акриловая кислота содержит двойную связь, которая находится в сопряжении с карбоксильной группой, вследствие чего происходит оттяжка π-электронов двойной связи карбонильным атомом кислорода и тем самым облегчается атака кратной связи нуклеофильными реагентами.

Поэтому реакция взаимодействия дитиокарбаматов с акриловой кислотой идет в мягких условиях с образованием соответствующих β-(S-алкалоид(амино)дитиокарбамоил)пропионовых кислот (5–8) с высокими выходами от 86 до 93% (табл. 2).

Таблица 2. Выходы, физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (5–8)

№ соед.	Выход, %	Т. пл., °С	R <sub>f</sub> <sup>м</sup>	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				С	Н	N		С	Н	N
5	89	252–253	0,58	52,61	6,46	8,32	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	52,63	6,43	8,19
6	86	Масло	0,53	54,24	5,86	9,02	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	54,19	5,81	9,03
7	92	120–121	0,76	40,79	5,52	6,00	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	40,85	5,53	5,96
8	93	106–107	0,69	46,38	6,43	6,05	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	46,35	6,44	6,01

\*Элюент – пропанол-2:аммиак:вода (7:2:1).

В ИК-спектрах соединений (5–8) имеются характерные полосы поглощения в области 1500–1470 см<sup>-1</sup>, которые относятся к колебаниям N–C=S-группы, колебания групп C=O и C–S представлены в областях 1725–1700 и 700–600 см<sup>-1</sup>. Широкая полоса при 2700–2500 см<sup>-1</sup> относится к валентным колебаниям гидроксильной группы. В спектрах ПМР соединений (5–8) протоны алкалоидного(аминного) каркаса проявляются в характерных для них областях [2]. Метиленовые протоны SCH<sub>2</sub> кислотной части проявляются в виде дублетов в области 3,31–3,35 м.д., а CH<sub>2</sub>C(O)OH – при 1,51–1,71 м.д.

Метильная группа в молекуле метилового эфира акриловой кислоты, обладающая положительным индуктивным эффектом, заметно уменьшает сопряжение между карбонильным атомом кислорода и двойной связью акрилата, в связи с чем скорость реакции взаимодействия дитиокарбаматов с эфиром акриловой кислоты несколько снижается. Реакция (1–4) с метиловым эфиром акриловой кислоты протекает в более жестких условиях, в присутствии триэтиламина, вероятно, через стадию образования соли аммонийно-

го характера с образованием конечных метиловых эфиров β-(S-алкалоид(амино)дитиокарбамоил)пропионовой кислоты (9–12). Выходы эфиров (9–12) составляют от 57 до 77% (табл. 3).

В ИК-спектрах соединений (9–12) присутствует полоса при 1740–1720 см<sup>-1</sup>, отнесенная к C=O-группе, а также группа полос в областях 1410–1300, 1500–1470, 700–600 см<sup>-1</sup>, характерных для групп COO-, N–C=S- и C–S-групп. Эфирная метильная группа в спектрах ПМР проявляется в виде синглета при 2,50 м.д.

Реакция с акриламидом также протекает в присутствии триэтиламина с выходами амидов β-(S-алкалоид(амино)дитиокарбамоил)пропионовой кислоты (13–16) от 74 до 91% (табл. 4). В отсутствие триэтиламина реакция идет несколько дольше и требует нагревания, при этом выходы амидов (13–16) существенно снижаются. Это можно объяснить нестойкостью дитиокарбаматов при нагревании, а также расходом амина (алкалоида) на формирование соли в качестве основания. При этом также образуется побочный продукт присоединения амина непосредственно к акриламиду.

Таблица 3. Выходы, физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (9–12)

№ соед.	Выход, %	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> (Т.пл., °С)	R <sub>f</sub> <sup>м</sup>	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				С	Н	N		С	Н	N
9	70	(94-95)	0,65	53,96	6,70	7,90	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	53,93	6,74	7,87
10	77	1,5468	0,69	48,55	7,03	5,71	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	48,58	6,88	5,67
11	70	1,5585	0,75	47,70	6,83	5,01	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	47,65	6,86	5,05
12	57	1,5265	0,36	59,03	7,13	7,68	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	59,02	7,10	7,65

\* Элюент – бензол-ацетон (1:1).

Таблица 4. Выходы, физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (13–16)

№ соед.	Выход, %	Т. пл., °С	R <sub>f</sub> <sup>*</sup>	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				С	Н	Н		С	Н	Н
13	87	148–150	0,50	52,81	6,70	12,38	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	52,79	6,74	12,32
14	74	115–116	0,43	54,34	6,19	13,55	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub>	54,37	6,15	13,59
15	91	140–141	0,51	40,06	6,02	12,01	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	41,03	5,98	11,97
16	78	106–107	0,54	46,51	6,87	12,11	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	46,55	6,90	12,07

\*Элюент – бензол-ацетон (1:1).

В ИК-спектрах соединений (13–16) кроме полос в областях 1520–1480 и 710–610 см<sup>-1</sup>, характерных для групп N=C=S и C–S соответственно, присутствует интенсивная полоса амидной группы C(O)NH<sub>2</sub> в области 1140–1070 см<sup>-1</sup>.

В спектрах ПМР-соединений (13–16) кроме протонов алкалоидного (аминного) каркаса, проявляющихся в характерных областях спектра, резонируют протоны S–CH<sub>2</sub>-группы при 3,13–3,28 м.д. в виде дублета и протоны CH<sub>2</sub>CO-группы при 1,18–1,33 м.д. также в виде дублета.

Реакционная активность акрилонитрила в реакциях с (1–4) схожа с активностью акрило-

вой кислоты, что объясняется большой электроотрицательностью нитрильной группы, которая аналогично карбонильной группе оттягивает на себя π-электроны двойной связи, облегчая тем самым нуклеофильную атаку карбамат-анионом двойной углерод-углеродной связи. Реакцию взаимодействия дитиокарбаминных кислот, образующихся *in situ*, с акрилонитрилом проводят при небольшом избытке сероуглерода с достаточно высокими выходами нитрилов β-(S-алкалоид(амино)дитиокарбамоил)-пропионовой кислоты (17–20) от 78 до 91% (табл. 5).

Таблица 5. Выходы, физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (17–20)

№ соед.	Выход, %	Т. пл., °С	R <sub>f</sub> <sup>*</sup>	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				С	Н	Н		С	Н	Н
17	85	41–42	0,79	55,77	6,46	13,02	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub>	55,73	6,50	13,00
18	79	Масло	0,78	57,70	5,88	14,48	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	57,73	5,84	14,43
19	87	88–89	0,81	44,40	5,52	13,01	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	44,44	5,56	12,96
20	90	78–79	0,75	50,50	6,58	13,12	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	50,47	6,54	13,08

\*Элюент – бензол-ацетон (1:1).

В ИК-спектрах всех синтезированных соединений (17–20) имеется полоса поглощения C≡N-группы в области 2260–2240 см<sup>-1</sup>, а также группа сигналов в областях 1510–1460 и 700–610 см<sup>-1</sup>, отнесенных к колебаниям N=C=S- и C–S-групп соответственно.

В спектрах ПМР полученных соединений (17–20) протоны SCH<sub>2</sub>- и CH<sub>2</sub>CN-групп сложного тиоэфирного радикала резонируют в виде дублетов при 3,40–3,52 и 3,14–3,29 м.д. соответственно.

Синтезированные β-(S-алкалоид(амино)дитиокарбамоил)пропионовые кислоты (5–8) представляют собой кристаллические вещества, не растворимые в органических растворителях, но хорошо растворимые в растворах щелочей с образованием соответствующих солей. Эфиры (9–12), амиды (13–16) и нитрилы (17–20) выделены в виде кристаллических веществ и масел светло-желтого цвета, растворимых в большинстве органических растворителей.

### Экспериментальная часть

Состав и строение полученных соединений (5–20) подтверждены данными элементного анализа, ИК- и ПМР-спектроскопии.

ИК-спектры сняты на приборе UR-20 в таблечках KBr, вазелиновом масле и растворах хлороформа и четыреххлористого углерода, ПМР-спектры – на приборе Bruker AS-300 в  $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$ .

**$\beta$ -(S-Цитизинодитиокарбамоил)пропионовая кислота (5).** К раствору 0,76 г (0,01 моль) сероуглерода и 0,72 г (0,01 моль) акриловой кислоты в этиловом спирте медленно прикапывали 1,90 г (0,01 моль) цитизина в этиловом спирте. Реакционную смесь перемешивали в течение 5–6 ч. После удаления растворителя образовался осадок белого цвета. После перекристаллизации из спирта получили 3,04 г (89,0%) соединения (5). Аналогично синтезировали соединения (6–8).

**Метилловый эфир  $\beta$ -(S-цитизинодитиокарбамоил)пропионовой кислоты (9).** К раствору 0,86 г (0,01 моль) метилового эфира акриловой кислоты и 0,76 г (0,01 моль) сероуглерода в этиловом спирте при перемешивании медленно прикапывали спиртовую смесь 1,90 г (0,01 моль) цитизина и 1,01 г (0,01 моль) триэтиламина. Реакционную смесь нагревали в течение часа при температуре 60–70°C. После удаления растворителя образовался осадок белого цвета. После перекристаллизации из спирта получили 2,5 г (70,0%) соединения (9). Аналогично синтезировали соединения (10–12).

**Амид  $\beta$ -(S-цитизинодитиокарбамоил)пропионовой кислоты (13).** К 0,71 г (0,01 моль) акриламида и 0,76 г (0,01 моль) сероуглерода в абсолютном этиловом спирте при перемешивании медленно прикапывали спиртовой раствор 1,9 г (0,01 моль) цитизина и 1,01 г (0,01 моль) триэтиламина. Реакционную смесь нагревали в течение 4–5 ч. После удаления растворителя образовался осадок белого цвета. После перекристаллизации

из спирта получили 2,9 г (87,0%) соединения (13). Аналогично синтезировали соединения (14–16).

**Нитрил  $\beta$ -(S-цитизинодитиокарбамоил)пропионовой кислоты (17).** К раствору 0,53 г (0,01 моль) акрилонитрила и 1,14 г (0,015 моль) сероуглерода в этиловом спирте медленно прикапывали 1,9 г (0,01 моль) цитизина в этаноле. Реакционную смесь перемешивали при нагревании 40–50°C в течение 2–3 ч. После удаления растворителя получили вязкое масло светло-желтого цвета, кристаллизующееся при стоянии. После перекристаллизации из спирта получили 2,75 г (85,0%) соединения (17). Аналогично синтезировали соединения (18–20).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Desai N.C. Биологическая активность замещенных дитиокарбаматных производных // Indian J. Chem. Sect. B. 1993. V. 32, N 3. P. 343-346.
2. Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Фазылов С.Д. Новые биоактивные производные алкалоидов. Алматы: Гылым, 1992. 125 с.
3. Мельников Н.Н., Волков А.И., Короткова О.А. Пестициды и окружающая среда. М.: Химия, 1977. 240 с.
4. Dolin P.J., Raviglione M.C., Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during // Bull. World Health Organ. 1994. V. 72. P. 213-220.
5. ГУ НИИ Биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича РАМН: программа PASS [Электронный вариант]. 2003. Режим доступа: [http:// www.ibmh.msk.su/ibmh-rus](http://www.ibmh.msk.su/ibmh-rus).

### Резюме

Потенциалды биобелсенді  $\beta$ -(S-аминодитиокарбамоил)пропион қышқылдарының, сонымен қатар алка-лоид(амино)дитиокарбаминды қышқылдың акрилды қышқыл және олардың туындыларының әрекеттесуі арқылы метилды эфирлерінің, амидтерінің және нитрилдердің синтезі және биоболжамы жүргізілді.

### Summary

The bioforecast is lead and synthesis potentially bioactive  $\beta$ -(S-aminodithiocarbamoil)propionic acids, their methyl ethers, amides and nitriles by interaction alkaloid(amino)dithiocarbamic acids with acryl an acid and its derivatives is carried out.

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

*Поступила 08.05.06г.*