

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Е.А. Дикусар¹, В.И. Поткин¹, С.Г. Стёпин²

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ СОЛИ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ (E)-2-{БЕНЗО[d][1,3]ДИОКСОЛ-5-ИЛМЕТИЛЕН- ИЛИ 3-МЕТОКСИ-(4-ПРОП-2-ИН-1-ИЛОКСИ)БЕНЗИЛИДЕН}АМИНОУКСУСНЫХ И БЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

¹Институт физико-органической химии Национальной академии наук Республики Беларусь

²Витебский государственный технологический университет

Разработан удобный препаративный метод синтеза водорастворимых литиевых, натриевых, калиевых и цезиевых солей (E)-2-{бензо[d][1,3]диоксол-5-илметиленили 3-метокси(4-проп-2-ин-1-илокси)бензилиден}аминоуксусных и бензойных кислот взаимодействием пипероналя или 3-метокси-4-проп-2-ин-1-илоксибензальдегида с аминокислотами – глицином, L-валином, L-лейцином, L-изолейцином, 3-амино- и 4-аминобензойными кислотами, гидридом лития или карбонатами натрия, калия или цезия в среде кипящего метанола. Исследована фунгицидная и бактерицидная активность синтезированных солей.

Ключевые слова: соли лития, натрия, калия, цезия, бензилиденаминокислоты, глицин, L-валин, L-лейцин, L-изолейцин, аминокислоты, пиперональ, 3-метокси-4-проп-2-ин-1-илоксибензальдегид, фунгицидная и бактерицидная активность.

ВВЕДЕНИЕ

Производные природных аминокислот обладают высокой биологической активностью [1-3], что стимулирует развитие исследований по разработке удобных методов их получения [4,5]. Особенно актуальным является синтез водорастворимых производных, перспективных для биотестирования и создания лекарственных средств [6,7].

Целью настоящей работы является синтез устойчивых водорастворимых литиевых, натриевых, калиевых и цезиевых солей (E)-2-{бензо[d][1,3]диоксол-5-илметиленили 3-метокси(4-проп-2-ин-1-илокси)бензилиден}аминоуксусных (XIII-XXVIII, XXXVII-XLIV) и бензойных кислот (XXIX-XXXVI) с использованием в качестве исходных соединений пипероналя (I) или 3-метокси-4-(проп-2-ин-1-илокси)-бензальдегида (II) и аминокислот – глицина (III), L-валина (IV), L-лейцина (V), L-изолейцина (VI), 3-амино- и 4-аминобензойных кислот (VII, VIII) и оценка их бактерицидной и фунгицидной активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ИК-спектры соединений записывали на ИК Фурье-спектрофотометре Protégé-460 фирмы Nicolet в КВг, спектры ЯМР ¹H – на спектрометре Tesla BS-587A (100 МГц) для 5%-ных растворов в дейтерохлороформе-d или ДМСО-d₆, химические сдвиги определяли относительно внутреннего стандарта – ТМС. Использовали для взвешивания электронные аналитические весы ВЛР-200 г, 2 кл. точности (до 0,5 мг), ГОСТ 19491-74.

Пиперональ (I), 3-метокси-4-(проп-2-ин-1-илокси)-бензальдегид (II), глицин (III), L-валин (IV), L-лейцин (V), L-изолейцин (VI), 3-амино- и 4-аминобензойные кислоты (VII, VIII), гидрид лития (IX), карбонаты натрия (X), калия (XI) и цезия (XII) использовали с содержанием основного вещества ~99,5±3%. Метанол дважды перегоняли с применением елочного дефлегматора.

Методика синтеза солей (E)-2-{бензо[d][1,3]диоксол-5-илметиленили 3-метокси(4-проп-2-ин-1-илокси)бензилиден}аминоуксусных и бензойных кислот (XIII-XLIV).

Смесь 0,01 моль альдегида (I, II), 0,01 моль аминокислоты (III-VIII), 0,01 моль гидрида лития (IX) или 0,005 моль карбоната щелочного металла (X-XII) в 50 мл абсолютного метанола кипятили с обратным холодильником 3-4 ч до полного растворения всех компонентов реакции. Растворитель удаляли в вакууме. Выход солей (XIII-XLIV) составлял практически 100%.

Биологические испытания проводили по методикам, аналогичным описанным в работе [8]. Проверку активности проводили методом посева, фунгицидную активность определяли в жидкой питательной среде Чепека-Докса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимодействием пипероналя (I) или 3-метокси-4-(проп-2-ин-1-илокси)-бензальдегида (II) с аминокислотами – глицином (III), L-валином (IV), L-лейцином (V), L-изолейцином (VI), 3-амино- и 4-аминобензойными кислотами (VII, VIII), гидридом лития (IX) или карбонатами натрия (X), калия (XI) или цезия (XII), взятых в стехиометрических соотношениях, в среде кипящего абсолютного метанола синтезированы устойчивые водорастворимые литиевые, натриевые, калиевые и цезиевые соли (E)-2-{бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил- или 3-метокси(4-проп-2-ин-1-илокси)бензилиден}аминоуксусных (XIII-XXVIII, XXXVII-XLIV) и бензойных кислот (XXIX-XXXVI) (рисунок 1). Данная схема синтеза является одностадийной и объединяет стадии получения азометиновых производных аминокислот и их солей, что приводит к упрощению синтеза, значительному сокращению его длительности, исключению очистки промежуточных азометиновых производных аминокислот и значительному увеличению выхода целевых продуктов.

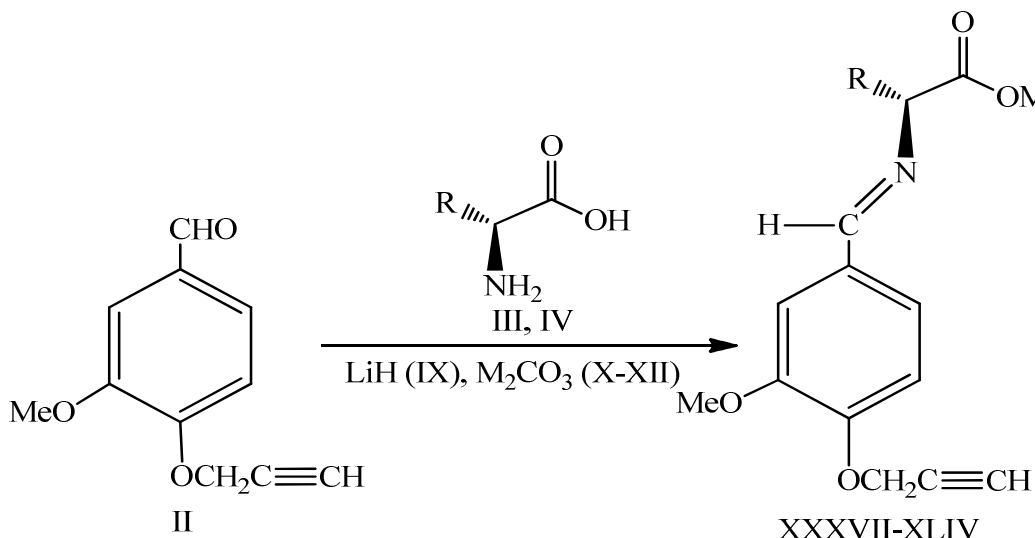
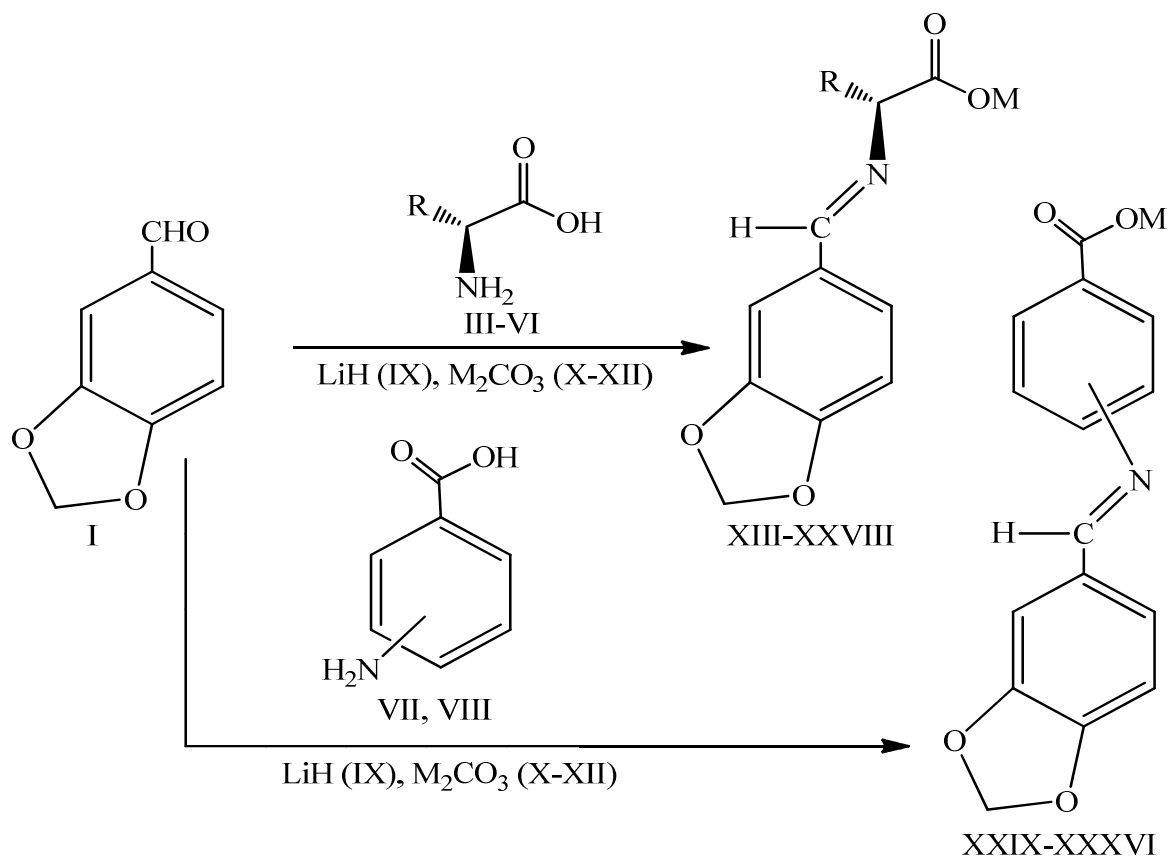
После удаления метанола в вакууме, литиевые, натриевые, калиевые и цезиевые соли (E)-2-{бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил- или 3-метокси(4-проп-2-ин-1-илокси)бензилиден}аминоуксусных и бензойных кислот (XIII-XLIV) образуются с количественным выходом, степенью конверсии около 100% и чистотой более 99%. Эти факторы зависят только от чистоты исходных компонентов (I-XII) и точности их взвешивания.

Синтезированные соли (XIII-XLIV)

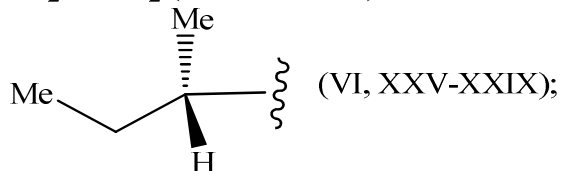
представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в метаноле, этаноле, диметилсульфоксиде и воде. Кроме того, калиевые и цезиевые соли растворимы в эфире, бензоле и хлороформе, причем, цезиевые соли лучше растворимы, чем калиевые. Соли лития и натрия не гигроскопичны, а соли калия и цезия расплываются при контакте с влагой воздуха, но легко могут быть получены в сухом виде путем удаления следов воды при азеотропной отгонке бензола.

Строение солей (E)-2-{бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил- или 3-метокси(4-проп-2-ин-1-илокси)бензилиден}аминоуксусных и бензойных кислот (XIII-XLIV) доказано данными ИК и ЯМР ^1H спектров, а состав подтвержден данными элементного анализа. Температуры плавления и данные элементного анализа солей (XIII-XLIV) приведены в таблице 1. Чистота солей (XIII-XLIV), по данным спектроскопии ЯМР ^1H , составляет $99,5 \pm 0,4\%$. Полученным соединениям (XIII-XLIV) приписана (E)-конфигурация по аналогии с родственными (E)-азометинами – производными ванилина [4,5], и согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H [6]. Соли (XVII-XXVIII, XLI-XLIV) – производные природных аминокислот – L-валина (IV), L-лейцина (V) и L-изолейцина (VI), являются хиральными соединениями и не подвергаются рацемизации в процессе их получения [4,5].

В ИК-спектрах солей (E)-2-{бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил- или 3-метокси(4-проп-2-ин-1-илокси)бензилиден}аминоуксусных и бензойных кислот (XIII-XLIV) наблюдались следующие характеристические полосы поглощения (ν , см $^{-1}$): C-H ароматические – 3100-3005, 860-640; C-H алифатические – 2980-2830; асимметричные и симметричные валентные колебания $-\text{CO}_2-$ – 1610-1580, 1415-1405; C=N – 1648-1635; C=C ароматические – 1605-1590, 1515-1505; C-O – 1260-1240, 1175-1160, 1030-1015; и отсутствовала полоса поглощения C=O альдегидных групп – 1700-1680, характерная для исходных бензальдегидов (I, II). В ИК-спектрах ацетиленсодержащих солей (XXXVII-XLIV) присутствовали характеристические полосы поглощения монозамещенной ацетиленовой группы (ν , см $^{-1}$): C-H концевой ацетиленовой группы – 3303-3301 и $\text{C}\equiv\text{C}$ – 2125-2120.



R = H (III, XIII-XVI, XXXVII-XL), Me₂CH (IV, XVII-XX, XLI-XLIV), Me₂CHCH₂ (V, XXI-XXIV),



3-(NH₂): (VII, XXIX-XXXII); 4-(NH₂): (VIII, XXXIII-XXXVI);

M = Li (XIII, XVII, XXI, XXV, XXIX, XXXIII, XXXVII, XLI), Na (X, XIV, XVIII, XXII, XXVI, XXX, XXXIV, XXXVIII, XLII), K (XI, XV, XIX, XXIII, XXVII, XXXI, XXXV, XXXIX, XLIII), Cs (XII, XVI, XX, XXIV, XXVIII, XXXII, XXXVI, XL, XLIV).

Рисунок 1 – Схема синтеза солей щелочных металлов

Таблица 1 – Температуры плавления и данные элементного анализа солей (XIII-XLIV)

| № | Т. пл., °С | Найдено, % | | | | Формула | Вычислено, % | | | | М вычислено |
|---------|-------------|------------|------|-------|------|----------------------|--------------|------|-------|------|----------------|
| | | С | Н | М | N | | С | Н | М | N | |
| XIII | 173-174 | 56,73 | 3,87 | 3,02 | 6,22 | $C_{10}H_8LiNO_4$ | 56,36 | 3,78 | 3,26 | 6,57 | 213,12 |
| XIV | 87-88 | 52,89 | 3,28 | 9,99 | 5,80 | $C_{10}H_8NaNO_4$ | 52,41 | 3,52 | 10,03 | 6,11 | 229,16 |
| XV | 247-248 | 49,19 | 3,51 | 15,80 | 5,43 | $C_{10}H_8KNO_4$ | 48,97 | 3,29 | 15,94 | 5,71 | 245,27 |
| XVI | 155-156 | 35,86 | 2,57 | 38,86 | 3,95 | $C_{10}H_8CsNO_4$ | 35,42 | 2,38 | 39,20 | 4,13 | 339,08 |
| XVII | 275-276 | 61,38 | 5,32 | 2,50 | 5,14 | $C_{13}H_{14}LiNO_4$ | 61,18 | 5,53 | 2,72 | 5,49 | 255,20 |
| XVIII | 197-198 | 57,90 | 5,42 | 8,10 | 4,87 | $C_{13}H_{14}NaNO_4$ | 57,56 | 5,20 | 8,48 | 5,16 | 271,24 |
| XIX | 193-194 | 54,62 | 5,19 | 13,28 | 4,60 | $C_{13}H_{14}KNO_4$ | 54,34 | 4,91 | 13,61 | 4,87 | 287,35 |
| XX | 206-207 | 41,29 | 3,88 | 34,35 | 3,40 | $C_{13}H_{14}CsNO_4$ | 40,96 | 3,70 | 34,87 | 3,67 | 381,16 |
| XXI | 137-138 | 62,10 | 6,13 | 2,21 | 4,88 | $C_{14}H_{14}LiNO_4$ | 62,46 | 5,99 | 2,58 | 5,20 | 269,22 |
| XXII | 174-175 | 59,27 | 5,31 | 7,66 | 4,68 | $C_{14}H_{16}NaNO_4$ | 58,94 | 5,65 | 8,06 | 4,91 | 285,27 |
| XXIII | 167-168 | 55,58 | 5,54 | 12,45 | 4,22 | $C_{14}H_{16}KNO_4$ | 55,79 | 5,35 | 12,97 | 4,65 | 301,38 |
| XXIV | 70-71 | 42,19 | 4,52 | 33,31 | 3,20 | $C_{14}H_{16}CsNO_4$ | 42,55 | 4,08 | 33,63 | 3,54 | 395,19 |
| XXV | 288-289 | 62,79 | 6,10 | 2,21 | 4,92 | $C_{14}H_{14}LiNO_4$ | 62,46 | 5,99 | 2,58 | 5,20 | 269,22 |
| XXVI | 254-255 | 59,30 | 5,02 | 7,65 | 4,60 | $C_{14}H_{16}NaNO_4$ | 58,94 | 5,65 | 8,06 | 4,91 | 285,27 |
| XXVII | 267-268 | 55,99 | 5,12 | 12,22 | 4,65 | $C_{14}H_{16}KNO_4$ | 55,79 | 5,35 | 12,97 | 4,65 | 301,38 |
| XXVIII | 97-98 | 42,76 | 3,95 | 33,60 | 3,19 | $C_{14}H_{16}CsNO_4$ | 42,55 | 4,08 | 33,63 | 3,54 | 395,19 |
| XXIX | 248-249 | 65,80 | 3,47 | 2,25 | 4,83 | $C_{15}H_{10}LiNO_4$ | 65,47 | 3,66 | 2,52 | 5,09 | 275,19 |
| XXX | 208-209 | 62,08 | 3,38 | 7,53 | 4,37 | $C_{15}H_{10}NaNO_4$ | 61,86 | 3,46 | 7,89 | 4,81 | 291,23 |
| XXXI | 243-244 | 59,01 | 3,06 | 12,27 | 4,16 | $C_{15}H_{10}KNO_4$ | 58,62 | 3,28 | 12,72 | 4,56 | 307,34 |
| XXXII | 233-234 | 45,18 | 2,76 | 32,90 | 3,56 | $C_{15}H_{10}CsNO_4$ | 44,91 | 2,51 | 33,13 | 3,49 | 401,15 |
| XXXIII | >320, разл. | 65,21 | 3,70 | 2,22 | 4,76 | $C_{15}H_{10}LiNO_4$ | 65,47 | 3,66 | 2,52 | 5,09 | 275,19 |
| XXXIV | >320, разл. | 61,98 | 4,14 | 7,70 | 4,50 | $C_{15}H_{10}NaNO_4$ | 61,86 | 3,46 | 7,89 | 4,81 | 291,23 |
| XXXV | >320, разл. | 58,58 | 3,31 | 12,70 | 4,17 | $C_{15}H_{10}KNO_4$ | 58,62 | 3,28 | 12,72 | 4,56 | 307,34 |
| XXXVI | 285-286 | 44,82 | 2,65 | 32,80 | 3,04 | $C_{15}H_{10}CsNO_4$ | 44,91 | 2,51 | 33,13 | 3,49 | 401,15 |
| XXXVII | 122-123 | 62,12 | 4,90 | 2,52 | 5,28 | $C_{13}H_{12}LiNO_4$ | 61,67 | 4,78 | 2,74 | 5,53 | 253,18 |
| XXXVIII | 79-80 | 58,29 | 4,70 | 8,21 | 4,96 | $C_{13}H_{12}NaNO_4$ | 58,00 | 4,49 | 8,54 | 5,20 | 269,23 |
| XXXIX | 96-97 | 55,02 | 4,11 | 13,28 | 4,50 | $C_{13}H_{12}KNO_4$ | 54,72 | 4,24 | 13,70 | 4,91 | 285,34 |
| XL | 86-87 | 41,45 | 3,32 | 34,80 | 3,27 | $C_{13}H_{12}CsNO_4$ | 41,18 | 3,19 | 35,05 | 3,69 | 379,14 |
| XLI | 249-250 | 65,43 | 6,29 | 2,04 | 4,32 | $C_{16}H_{18}LiNO_4$ | 65,09 | 6,14 | 2,35 | 4,74 | 295,26 |
| XLII | 85-86 | 62,02 | 6,02 | 7,06 | 4,26 | $C_{16}H_{18}NaNO_4$ | 61,73 | 5,83 | 7,38 | 4,50 | 311,31 |
| XLIII | 67-68 | 58,85 | 5,34 | 11,43 | 4,20 | $C_{16}H_{18}KNO_4$ | 58,69 | 5,54 | 11,94 | 4,28 | 327,42 |
| XLIV | 46-47 | 45,25 | 4,51 | 31,20 | 3,09 | $C_{16}H_{18}CsNO_4$ | 45,62 | 4,31 | 31,55 | 3,33 | 421,22 |

В ЯМР ^1H -спектрах солей (E)-2-{бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил- или 3-метокси(4-проп-2-ин-1-илокси)бензилден}аминоуксусных и бензойных кислот (XIII-XLIV) присутствовали следующие сигналы протонов (δ , м.д.): сигналы группы (OCH_2O) проявлялись в виде синглета в диапазоне 5,90-5,94 (2H) (XIII-XXXVI); группы ($\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) – в виде триплета в диапазоне 2,40-2,65 ($\text{C}\equiv\text{CH}$, 1H) и дублета – 4,75-4,90 (OCH_2 , 2H) (XXXVII-XLIV); ($\text{HC}=\text{N}$) – 8,03-8,45 с (1H), что указывает на их (E)-конфигурацию [9]; (Ar) – 6.50-7.85 м (3H или 7H).

В ИК- и ЯМР ^1H -спектрах солей (XIII-XLIV) присутствовали полосы поглощения и сигналы протонов, подтверждающие наличие соответствующих структурных фрагментов аминокислот (III-VIII) [10, 11].

Ряд полученных соединений (XIII-XLIV) проявил высокую фунгицидную активность по отношению к штаммам грибов *Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Monilia sp.*, *Mucor sp.*, *Penicillium lividum* и умеренную бактерицидную активностью при с ~ 200 мкг/мл против штаммов бактерий *Escherichia coli B*, *Pseudomonas aeruginosa PA01*, *Pseudomonas putida M*, *Serratia marcescens*, *Pantoea herbicola EH103*, *Salmonella typhimurium TA100*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis 494*, *Sarcina lutea*, *Mycobacterium smegmatis* [8,12,13]. Эти соединения могут представлять интерес для разработки лекарственных средств наружного применения (спреи, мази и мыла) для борьбы с микозами людей, домашних и сельскохозяйственных животных [14].

Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику биологического факультета Белорусского государственного университета, кандидату биологических наук Желдаковой Р.А. за проведенные биологические испытания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан новый препаративный метод синтеза солей щелочных металлов высокой чистоты с количественным выходом взаимодействием бензальдегидов, аминокислот, гидрида лития или карбонатов щелочных металлов в среде кипящего метанола. Синтезировано 31 новое химическое соединение и изучены их физико-химиче-

ские свойства и спектральные характеристики.

Установлено, что синтезированные соединения проявляют ярко выраженную фунгицидную активность и умеренную бактерицидную активность к целому ряду штаммов грибов и бактерий.

SUMMARY

E.A. Dikumar, V.I. Potkin, S.G. Stepin
WATER-SOLUBLE SALTS OF ALKALI METALS (E)-2-{BENZO [d] [1,3]DIOXOL-5-YLMETHYLEN OR METHOXY-3-(4-PROPYL-2-YN-1-YLOXY)BENZYLIDENE} AMINO ACETIC AND BENZOIC ACIDS

A convenient preparative method for the synthesis of water-soluble lithium, sodium, potassium and cesium salts (E)-2-{benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethylen or 3-methoxy-(4-propyl-2-yn-1-yloxy)benzylidene} amino acetic and benzoic acids by the interaction of piperonal or 3-methoxy-4-prop-2-yn-1-yloxybenzaldehyde with amino acids - glycine, L-valine, L-leucine, L-isoleucine, 3-amino- and 4-amino benzoic acid, lithium hydride or sodium, potassium or cesium carbonates in boiling methanol was developed. The fungicidal and bactericidal activity of the synthesized salts was studied.

Keywords: lithium, sodium, potassium, cesium salts, benzylidene aminoacids, glycine, L-valine, L-leucine, L-isoleucine, aminobenzoic acids, piperonal, 3-methoxy-4-prop-2-yn-1-yloxybenzaldehyde, fungicidal and bactericidal activity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nelson, D.L. Lehninger Principles of Biochemistry / D.L. Nelson, M.M. Cox . 5th Ed. New York: – W.H. Freeman & Co Ltd., 2009. – 1100 p.
2. Huges, A.B. Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry. Vol. 1. Origins and Synthesis of Amino Acids / A.B. Huges. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA, 2009. – 610 p.
3. Barrett, G.C. Amino Acids and Peptides / G.C. Barrett, D.T.Elmore. – Cambridge: Cambridge University Press, 1998. – 480 p.
4. Метилловые эфиры (E, 2S, 3S)-2-арилденамино-3-метилвалериановых кислот / Е.А. Дикусар [и др.] // Вестник фармации. – 2012. – № 2. – С. 31-38.

5. Дикусар, Е.А. Синтез хиральных азометинов на основе гидрохлорида метилового эфира L-3-фенилаланина и замещенных бензальдегидов ванилинового ряда / Е.А. Дикусар // ЖОрХ. – 2011. – Т. 47. – Вып. 2. – С. 213-216.

6. Stahl, P.H. Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection, and Use / P.H. Stahl, C.G. Wermuth // Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2002. – 220 p.

7. Аминовые соли органических кислот / Е.А. Дикусар [и др.] – Нукус: «Каракалпакстан», 2009. – 143 с.

8. Дикусар, Е.А. Синтез, фунгицидная и антимикробная активность аммониевых солей *m*-карборан-*C*-карбоновых кислот и гетероциклических аминов / Е.А. Дикусар [и др.] // Весці НАН РБ. Сер. хім. навук. – 2010. – № 4. – С. 76-78.

9. Дайер, Д.Р. Приложения абсорбционной спектроскопии органических соединений / Д.Р. Дайер // М.: Химия, 1970. – С. 92.

10. Замещенные бензальдегиды ванилинового ряда в органическом синтезе: получение, применение, биологическая активность / Е.А. Дикусар [и др.] – Минск: Право и экономика, 2011. – 446 с.

11. Дикусар, Е.А. Бензальдегиды ва-

нилинового ряда. Синтез производных, применение и биологическая активность / Е.А. Дикусар, В.И. Поткин, Н.Г. Козлов // Saarbrücken, Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. – 612 с.

12. Методические рекомендации по испытанию химических веществ на фунгицидную активность. Под ред. Андреевой Е.И. и Картомышевой В.Г. Черкассы, 1990. – 96 с.

13. Красильников, А.П. Справочник по антисептике / А.П. Красильников. – Минск: Высшая школа, 1995. – 240 с.

14. Kauffman, C.A. Atlas of Fungal Infection / C.A. Kauffman, G.L. Mandell // 2-th ed. Philadelphia: Springer, 2007. – 364 p.

Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Сурганова, 13,
Институт физико-органической
химии Национальной академии
наук Республики Беларусь,
тел +375-17-2841600,
моб. +375-29-6228644,
E-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by.
Дикусар Е.А.

Поступила 09.02.2013 г.