

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Е.А. Дикусар<sup>1</sup>, В.И. Поткин<sup>1</sup>, С.Г. Стёпин<sup>2</sup>

## 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

<sup>1</sup>Институт физико-органической химии Национальной академии наук Республики Беларусь

<sup>2</sup>Витебский 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 КВr, спектры ЯМР <sup>1</sup>H – на спектрометре Tesla BS-587A (100 МГц) для 5%-ных растворов в дейтерохлороформе-d или ДМСО-d<sub>6</sub>, 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.

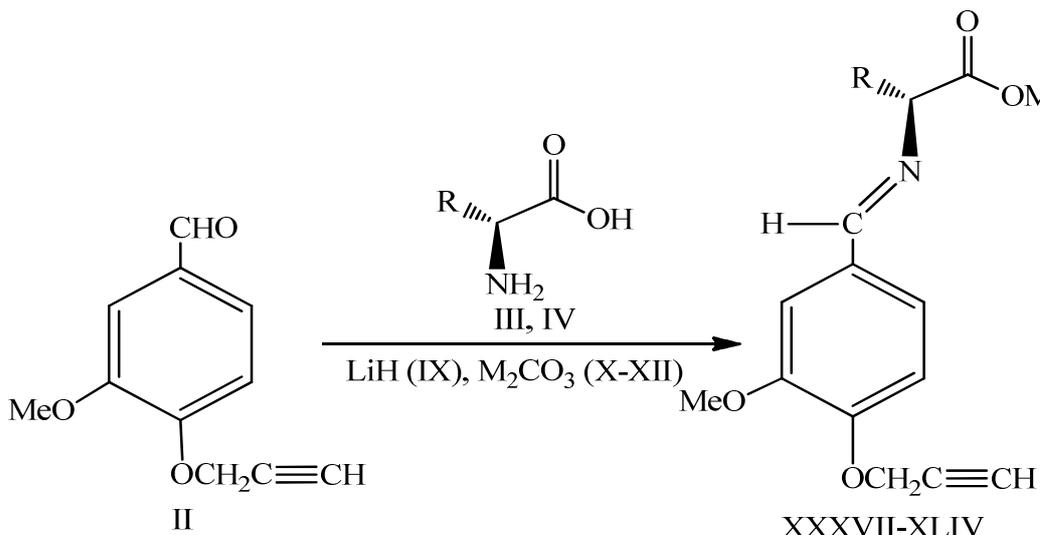
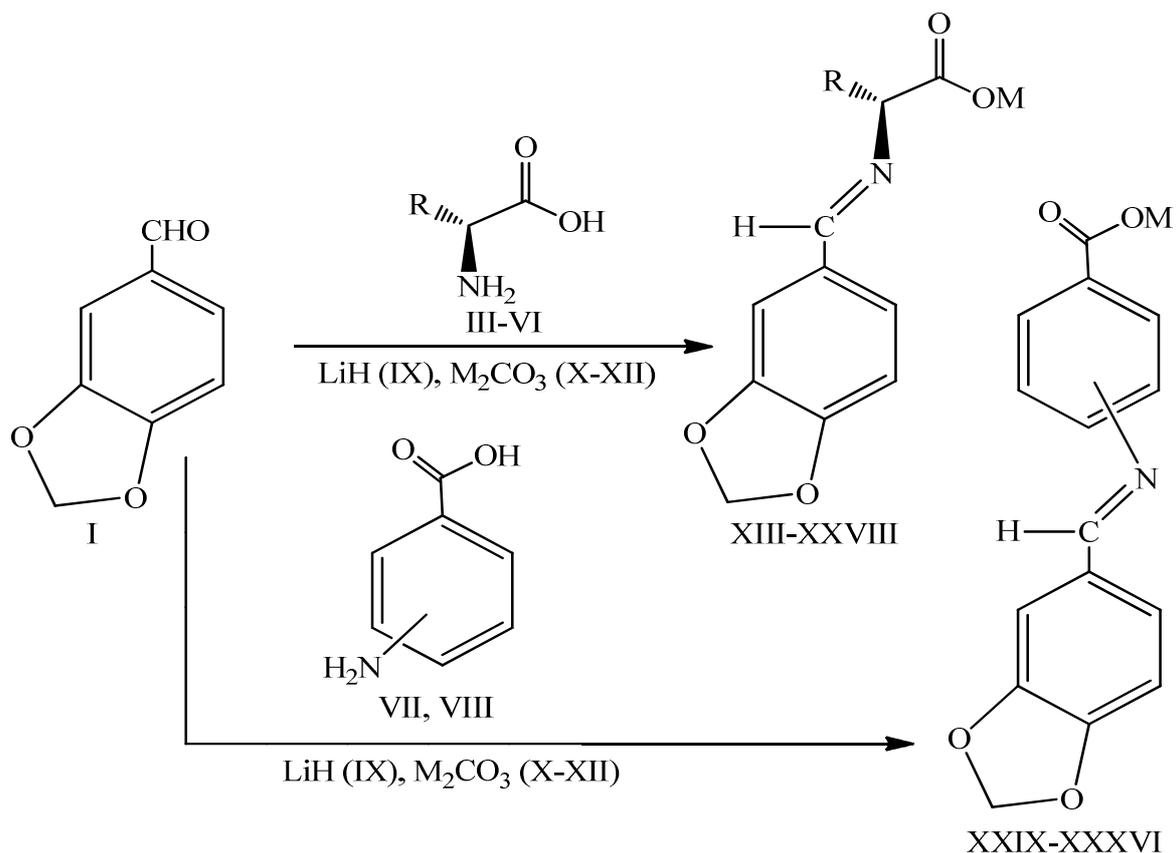
После удаления метанола в вакууме, литиевые, натриевые, калиевые и цезиевые соли (E)-2-{бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил- или 3-метокси(4-проп-2-ин-1-илокси)бензилиден}аминоуксусных и бензойных кислот (XIII-XLIV) образуются с количественным выходом, степенью конверсии около 100% и чистотой более 99%. Эти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

Синтезированные соли (XIII-XLIV)

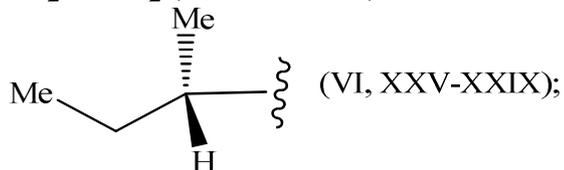
представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в метаноле, этаноле, диметилсульфоксиде и воде. Кроме того, калиевые и цезиевые соли растворимы в эфире, бензоле и хлороформе, причем, цезиевые соли лучше растворимы, чем калиевые. Соли лития и натрия не гигроскопичны, а соли 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  $^1\text{H}$  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  $^1\text{H}$ , 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  $^1\text{H}$  [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 ( $\nu$ , см $^{-1}$ ): СН ароматические – 3100-3005, 860-640; СН алифатические – 2980-2830; асимметричные и симметричные валентные колебания  $-\text{CO}_2-$  – 1610-1580, 1415-1405;  $\text{C}=\text{N}$  – 1648-1635;  $\text{C}=\text{C}$  ароматические – 1605-1590, 1515-1505;  $\text{C}-\text{O}$  – 1260-1240, 1175-1160, 1030-1015; и отсутствовала полоса поглощения  $\text{C}=\text{O}$  альдегидных групп – 1700-1680, характерная для исходных бензальдегидов (I, II). В ИК-спектрах ацетиленсодержащих солей (XXXVII-XLIV) присутствовали характеристические полосы поглощения монозамещенной ацетиленовой группы ( $\nu$ , см $^{-1}$ ): СН концевой ацетиленовой группы – 3303-3301 и  $\text{C}\equiv\text{C}$  – 2125-2120.



R = H (III, XIII-XVI, XXXVII-XL),  $Me_2CH$  (IV, XVII-XX, XLI-XLIV),  $Me_2CHCH_2$  (V, XXI-XXIV),



3-( $NH_2$ ): (VII, XXIX-XXXII); 4-( $NH_2$ ): (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  $^1\text{H}$ -спектрах солей (E)-2-{бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил- или 3-метокси(4-проп-2-ин-1-илокси)бензильден}аминоуксусных и бензойных кислот (XIII-XLIV) присутствовали следующие сигналы протонов ( $\delta$ , м.д.): сигналы группы ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ) 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 ( $\text{OCH}_2$ , 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  $^1\text{H}$ -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.