

УДК 546.185 + 547.787.1

СИНТЕЗ И ПРОГНОЗИРУЕМАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ β -АЛАНИНА

Цикалов В. В., Цикалова В. Н., Баевский М. Ю., Маркина С. И.

*Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия
E-mail: ts_v_v@mail.ru*

Синтезированы метил-3-(диалкиламино)- и метил-3-(алкиламино)пропаноаты. Получение производных β -аланина осуществлялся взаимодействием эквимольных количеств дипропиламина, *N*-метил-*N*-циклогексиламина, 2-метоксиэтиламина и *N,N*-диметоксиэтиламина с метиловым эфиром акриловой кислоты. Для расчета потенциальной биологической активности была использована программа PASSOnline.

Ключевые слова: β -аланин, присоединение, синтез, биологическая активность, PASS.

ВВЕДЕНИЕ

Основа нормального обмена веществ, борьба с гипогликемией, смягчение колебаний уровня глюкозы в крови, создание иммуноглобулинов и антител, улучшение памяти – вот далеко не полный список свойств β -аланина. β -Аланин отсутствует в составе белков, однако представляет собой продукт промежуточного обмена аминокислот и входит в состав некоторых биологически активных соединений. Так, одно из веществ, обнаруживающихся в клетках скелетной мускулатуры, – дипептид карнозин, который образуется в реакции β -аланина с гистидином и катализируется ферментом карнозинсинтазой. Главная функция карнозина (β -аланин-*L*-гистидина) – поддержание кислотного равновесия, а также защита клеток нервной системы. Карнозин защищает клетки от старения и является мощным антиоксидантом. Похожее вещество обнаружено в клетках мускулатуры – это ансерин (β -аланин-*N*-метил-*L*-гистидин). Ансерин поддерживает углеводно-фосфорный и окислительный обмен мышц, кроме того, защищает клетки мышц от изменений, наступающих при старении ткани. Остаток β -аланина входит в состав витамина B5, являющегося структурным компонентом кофермента А. β -Аланин используют для приготовления буферов и синтеза биологически активных пептидов, поэтому синтез новых производных β -аланина является актуальной задачей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Спектры ^1H -ЯМР получены на приборе Varian VXR-400, (Институт живых систем Северо-Кавказского федерального университета, г. Ставрополь). Внутренний стандарт – тетраметилсилан, химические сдвиги в δ -шкале. ИК-спектры для жидких образцов сняты на ИК-Фурье-спектрофотометре ФСМ-2202 «Инфраспек».

Для прогноза спектров биологической активности полученных соединений по их структурным формулам был использован веб-ресурс PASSOnline [1], обеспечивающий предсказание более 4 тысяч видов биологической активности, включая около 500 фармакологических эффектов, более 3 тысяч видов механизмов действия, 116 взаимодействий с ферментами метаболизма, со средней точностью выше 95 %. Данный прогноз широко используется для расчета потенциальной биологической активности, например в работах [3, 4].

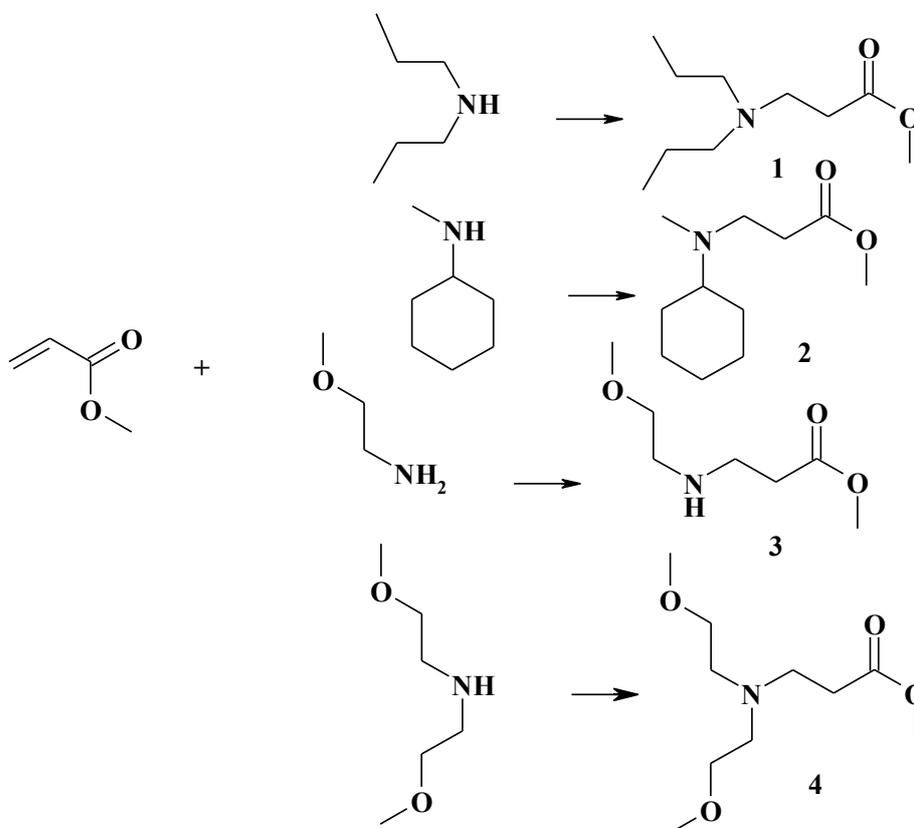


Рис. 1. Схема синтеза производных β -аланина

Синтез метил-3-дипропиламинопропионата (1). В трехгорную круглодонную колбу на 150 мл, снабженную обратным холодильником и термометром, загружали

10,81 г (13,6 мл; 0,1 моля) дипропиламина и 8,69 г (9,14 мл; 0,101 моля) метилового эфира акриловой кислоты. Смесь нагревали до кипения и кипятили 10 часов с обратным холодильником. После охлаждения реакционную смесь перегоняли в вакууме. Выход 68 %; $T_{\text{кип.}}=90-95^{\circ}\text{C}$ при 28 мм рт. ст., $n_{\text{D}}^{20}=1,4254$.

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1196 (C–H), 1400 (C–N), 1743 (C=O), 2957 ($\text{Csp}^3\text{-H}$).

Синтез метил-3-(*N*-метил-*N*-циклогексил)аминопропионата (**2**). В трехгорлую круглодонную колбу на 150 мл, снабженную обратным холодильником и термометром, загружали 11,32 г (13,16 мл; 0,1 моля) *N*-метил-*N*-циклогексиламина и 8,69 г (9,14 мл; 0,101 моля) метилового эфира акриловой кислоты. Смесь нагревали до кипения и кипятили 10 часов с обратным холодильником. После охлаждения реакционную смесь перегоняли в вакууме. Выход 63%; $T_{\text{кип.}}=127-132^{\circ}\text{C}$ при 10 мм рт. ст., $n_{\text{D}}^{20} = 1,4660$.

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1400 (C–N), 1171 (C–H), 3000 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1739 (C=O).

3) Синтез метил-3-(2-метоксиэтил)аминопропионата (3). В трехгорлую круглодонную колбу на 150 мл, снабженную обратным холодильником и термометром, загружали 7,51 г (8,69 мл; 0,1 моля) 2-метоксиэтиламина и 8,69 г (9,14 мл; 0,101 моля) метилового эфира акриловой кислоты. Смесь нагревали до кипения и кипятили 10 часов с обратным холодильником. После охлаждения реакционную смесь перегоняли в вакууме. Выход 62 %; $T_{\text{кип.}}=135^{\circ}\text{C}$, $n_{\text{D}}^{20} = 1,4350$.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 2,42 (2H, т, $-\text{CO}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 2,61 (2H, т, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$); 2,72 (2H, т, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}$); 3,21 (3H, с, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$); 3,33 (2H, т, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{OCH}_3$); 3,57 (3H, с, $\text{CH}_3-\text{CO}-$).

4) Синтез метил-3-ди(2-метоксиэтил)аминопропионата (4). В трехгорлую круглодонную колбу на 150 мл, снабженную обратным холодильником и термометром, загружали 13,32 г (14,77 мл; 0,1 моля) *N,N*-диметоксиэтиламина и 8,69 г (9,14 мл; 0,101 моля) метилового эфира акриловой кислоты. Смесь нагревали до кипения и кипятили 10 часов с обратным холодильником. После охлаждения реакционную смесь перегоняли в вакууме. Выход 73 %; $T_{\text{кип.}}=170^{\circ}\text{C}$, $n_{\text{D}}^{20} = 1,4407$.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 2,38 (2H, т, $-\text{CO}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 2,58 (4H, т, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$); 2,74 (2H, т, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}$); 3,21 (6H, с, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$); 3,33 (4H, т, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{OCH}_3$); 3,57 (6H, с, $\text{CH}_3-\text{CO}-$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Присоединение метилакрилата к дипропиламину, *N*-метил-*N*-циклогексиламину, 2-метоксиэтиламину и *N,N*-диметоксиэтиламину проводили по методике [5]. Выделение и очистка полученных продуктов осуществлялись вакуумной перегонкой.

Присоединения метилакрилата к диизопропиламину в таких условиях не происходило. Попытки проведения синтеза в течение более длительного времени и с добавкой в качестве кислотного катализатора уксусной кислоты в количестве 0,01 или 0,001 моля также не дали ожидаемого результата.

Структуру полученных производных β-аланина подтверждали с помощью методов ИК- и ¹H-ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектре метил-3-дипропиламинопропионата наблюдаются полосы валентных колебаний C–N связи в области 1400 см⁻¹, валентных колебаний простых связей C–H связи в области 2960 см⁻¹, а также колебания валентных колебаний сложных эфиров 1743 см⁻¹.

В ИК-спектре метил-3-(*N*-метил-*N*-циклогексил)аминопропионата наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний C–N связи в области 1400 см⁻¹, валентных колебаний алифатических аминов с 1171 до 1199 см⁻¹, валентных колебаний алифатических связей C–H связи в области 2800–3000 см⁻¹, валентных колебаний сложных эфиров в области 1739 см⁻¹.

В ¹H-ЯМР спектре метил-3-(2-метоксиэтил)аминопропионата наблюдаются характеристические сигналы трех протонов метильной группы сложноэфирной группы с химическим сдвигом 3,57 м. д., двух триплетов четырех протонов метиленовых групп пропановой кислоты с химическим сдвигом 2,42 и 2,72 м. д., синглет трех протонов метильной группы метоксиэтильного фрагмента с химическим сдвигом 3,21 м. д. и двух триплетов четырех протонов метиленовых групп метоксиэтильного фрагмента с химическим сдвигом 2,61 и 3,33 м. д.

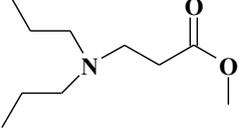
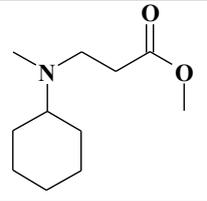
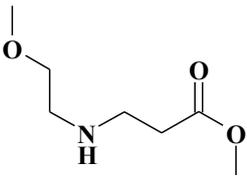
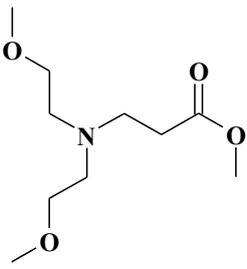
В ¹H-ЯМР спектре метил-3-ди(2-метоксиэтил)аминопропионата наблюдаются характеристические сигналы трех протонов метильной группы сложноэфирной группы с химическим сдвигом 3,57 м. д., двух триплетов четырех протонов метиленовых групп пропановой кислоты с химическим сдвигом 2,38 и 2,74 м. д., синглет шести протонов метильных групп метоксиэтильного фрагмента с химическим сдвигом 3,21 м. д. и двух триплетов восьми протонов метиленовых групп метоксиэтильного фрагмента с химическим сдвигом 2,58 и 3,33 м. д.

Расчетное значение программы PASSOnline для метил-3-дипропиламинопропионата (1) выявило следующие возможные виды активности: «аналептическая» с вероятностью 59 %, «фибринолитическая» с вероятностью 78 %, «лечение фобических расстройств» с вероятностью 89 %, «лечение мукозита» с вероятностью 79 %, «противосеборейное действие» с вероятностью 80 %, «общее анестетическое действие» с вероятностью 68 %.

Для метил-3-(*N*-метил-*N*-циклогексил)аминопропионата (2) расчетное значение программы PASSOnline выявило следующие возможные виды активности – «антиневротическая» с вероятностью 58 %, «ингибитор овуляции» с вероятностью 64 %, «лечение фобических расстройств» с вероятностью 91 %, «лечение мукозита» с вероятностью 56 %, «стимулятор агрегации тромбоцитов» с вероятностью 53 %.

Для метил-3-(2-метоксиэтил)аминопропионата (3) расчетное значение программы PASSOnline выявило следующие возможные виды активности – «антиневротическая» с вероятностью 65 %, «антиангинальная» с вероятностью 59 %, «стимулятор лейкопоза» с вероятностью 60 %, «лечение фобических расстройств» с вероятностью 93 %, «лечение мукозита» с вероятностью 79 %, «лечение предраковых состояний» с вероятностью 70 %, «общее анестетическое действие» с вероятностью 53 %, «регулятор метаболизма липидов» с вероятностью 61 %, периферическое и коронарное сосудорасширяющее действие с вероятностью 68 и 65 % соответственно.

Таблица 2
Оценка биологической активности, рассчитанная по программе PASS Online

Вещество	Pa	Pi	Активность
	0,895	0,006	Phobic disorders treatment
	0,798	0,02	Antiseborrheic
	0,786	0,015	Mucositis treatment
	0,755	0,005	Preneoplastic conditions treatment
	0,680	0,008	Anesthetic general
	0,696	0,024	Fibrinolytic
	0,677	0,008	Platelet aggregation stimulant
	0,616	0,019	Oxygen scavenger
	0,585	0,004	Oxidizing agent
	0,594	0,020	Analeptic
	0,913	0,004	Phobic disorders treatment
	0,643	0,010	Ovulation inhibitor
	0,580	0,079	Antineurotic
	0,558	0,056	Mucositis treatment
	0,515	0,016	Leukopoiesis inhibitor)
	0,533	0,052	Platelet aggregation stimulant
	0,925	0,004	Phobic disorders treatment
	0,794	0,014	Mucositis treatment
	0,699	0,009	Preneoplastic conditions treatment
	0,682	0,011	Vasodilator, peripheral
	0,649	0,010	Vasodilator, coronary
	0,625	0,018	Antianginal
	0,651	0,055	Antineurotic
	0,612	0,020	Lipid metabolism regulator
	0,603	0,018	Leukopoiesis stimulant
	0,597	0,026	Platelet aggregation stimulant
0,529	0,018	Anesthetic general	
	0,915	0,004	Phobic disorders treatment
	0,825	0,014	Antiseborrheic
	0,782	0,005	Anesthetic general
	0,679	0,010	Antihypoxic
	0,684	0,027	Mucositis treatment
	0,703	0,005	Platelet aggregation stimulant
	0,706	0,009	Vasodilator, peripheral
	0,707	0,010	Lipid metabolism regulator
	0,694	0,009	Preneoplastic conditions treatment
	0,653	0,010	Vasodilator, coronary

Для метил-3-ди(2-метоксиэтил)аминопропионата (4) расчетное значение программы PASSOnline выявило следующие возможные виды активности: «антисеборрейная» с вероятностью 83 %, «антигипоксическая» с вероятностью 68 %, «общее анестетическое действие» с вероятностью 78 %, «лечение фобических

расстройств» с вероятностью 92 %, «лечение мукозита» с вероятностью 68 %, «лечение предраковых состояний» с вероятностью 69 %, «регулятор метаболизма липидов» с вероятностью 71 %, периферическое и коронарное сосудорасширяющее действие с вероятностью 71 и 65 % соответственно.

Для метил-3-(2-метоксиэтил)аминопропионата и метил-3-ди(2-метоксиэтил)аминопропионата прогнозируются периферическое и коронарное сосудорасширяющее действие и действие как регуляторов метаболизма липидов. А для метил-3-дипропиламинопропионата и метил-3-ди(2-метоксиэтил)аминопропионата – антисборреинная и антигипоксическая активность. Для всех полученных соединений прогнозируется высокая вероятность проявления таких свойств, как стимуляция агрегации тромбоцитов и лечение фобических расстройств и мукозита, а также предраковых состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Синтезированы и идентифицированы метил-3-дипропиламинопропионат, метил-3-(*N*-метил-*N*-циклогексил)аминопропионат, метил-3-(2-метоксиэтил)аминопропионат и метил-3-ди(2-метоксиэтил)аминопропионат.
2. Проведен прогнозируемый скрининг биологической активности синтезированных соединений с использованием интернет-сервиса PASSOnline.

Список литературы

1. PASSOnline: [Электронный ресурс] // URL: <http://www.way2drug.com/passonline>
2. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASSOnline / Д. А. Филимонов, А. А. Лагунин, Т. А. Глориезова [и др.] // Химия гетероциклических соединений – 2014. – № 3. – С. 483–499.
3. Иванова Е. В. Моно- и бициклические анионные σ -аддукты производных 3,5-динитропиридина в синтезе полифункциональных насыщенных гетероциклических соединений: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Иванова Евгения Владимировна. – Тула, 2014. – 222 с.
4. Дружиловский Д. С. Поиск и оптимизация свойств новых ингибиторов интегразы вич-1 на основе компьютерного прогноза: автореф. дисс. ... канд. биол. наук: 03.01.09 / Дружиловский Дмитрий Сергеевич. – М., 2013. – 22 с.
5. Органикум. В 2-х т. Пер. с нем. 4-е изд./ Г. Беккер [и др.]. – Т. 2. – М.: Мир, 2008. – С. 197.

SYNTHESIS AND FORECASTING BIOLOGICAL ACTIVITY DERIVATIVES OF β -ALANINE

Tsikalov V. V., Tsikalova V. N., Baevsky M. Y., Markina S. I.

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russian Federation
E-mail: ts_v_y@mail.ru*

β -Alanine derivatives were synthesized and identified. β -Alanine is necessary for normal metabolism, hypoglycemia, for mitigation of blood glucose levels fluctuations, the immunoglobulins and antibodies formation, memory improvement. The residue of

β -alanine is a part of biologically active substances (vitamin B5, carnosine and anserine), and β -alanine is used to form buffers and synthesis of biologically active peptides. Carnosine protects our cells from aging and is a powerful antioxidant. Anserin supports the carbohydrate-phosphorus metabolism, and oxidative muscle, also protects the muscle cells from the changes associated with aging tissue. The acceesion of methyl acrylate to dipropylamine, *N*-methyl-*N*-cyclohexylamine, 2-methoxyethylamine and *N,N*-dimethoxyethylamine carried out by boiling them in equimolar amounts in 10 hours. Cleaning of the formed products was carried out by vacuum distillation. The structure of the obtained compounds was confirmed by IR- and ¹H-NMR spectroscopy. The predicted screening of biological activity of synthesized compounds using the Internet service PASSOnline was carried out. For methyl-3-(2-methoxyethyl)aminopropionate and methyl-3-di(2-methoxyethyl)aminopropionate, the peripheral and coronary vasodilator action and the action as lipid metabolism regulators are predicted. And for methyl-3-dipropylaminopropionate and methyl-3-di(2-methoxyethyl)aminopropionate antiseborrhea and antihypoxic activity. Stimulation of platelet aggregation and use in the treatment of phobic disorders and mucositis, as well as preneoplastic conditions, revealed for all the compounds.

Keywords: β -alanine, addition, synthesis, biological activity, PASS.

References

1. www.way2drug.com/passonline
2. Filimonov D. A., Lagunin A. A., Glorizova T. A., Rudyk A. V., Druzhilovsky D. S., Pogodin P. V., Poroikov V. V. Prediction of spectra of biological activity of organic compounds with the help of the PASSOnline web resource, *Chemistry of heterocyclic compounds*, **3**, 483 (2014). (*in Russ.*)
3. Ivanova E. V. (2014) *Mono- and bicyclic anionic σ -adducts of 3,5-dinitropyridine derivatives in the synthesis of polyfunctional saturated heterocyclic compounds* (PhD Thesis), Tula: Tula State Pedagogical University behalf of L. N. Tolstoy (*in Russ.*)
4. Druzhilovsky D. S. (2013) *Search and optimization of the properties of new inhibitors of integrase vich-1 on the basis of computer prediction* (PhD Thesis), Moscow: Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Biomedical Chemistry named after VN Orekhovich" of the Russian Academy of Medical Sciences (FGBU "IBMH" RAMS) (*in Russ.*)
5. Becker H., Beckert R., Berger W., Gewald K., Gentz F. (eds.) (2008). *Organicum*, Moscow: Mir. (*in Russ.*)