

УДК 547.822.3: 547.861.3: 896.2

Т. А. Сулейманов<sup>1</sup>, Юсуф Озкай<sup>2</sup>, Ч. Я. Шукюров<sup>1</sup><sup>1</sup>Азербайджанский медицинский университет<sup>2</sup>Турецкая Республика, Университет Анатолу

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 2-((4-(ПИПЕРИДИН-1-ИЛ)ФЕНИЛАМИНО)-2-ОКСОЭТИЛ 4-ПИПЕРАЗИН-1-КАРБОДИТИОАТА

Синтезированы производные пиперазин-1-дитиокарбаматов с 4-пиперидин анилином и с помощью элементного анализа, ИК-, ЯМР- и масс-спектроскопии определены их структуры. Исследована биологическая активность синтезированных производных дитиокарбаматов и установлена противогрибковая активность веществ E1 и E3. Для изучения антифунгальной активности синтезированных веществ как тест-культуры из дрожжеподобных грибов были использованы *Candida albicans*, *Candida crusei* и *Candida parapsilosis*.

**Ключевые слова:** дитиокарбаматы; производные пиперазин-1-дитиокарбамата; противогрибковый 4-пиперидина анилин

### ВСТУПЛЕНИЕ

Известно, что грибковые поражения (микозы) – группа заболеваний, в основе которых лежит инфицирование кожи, слизистых оболочек, ногтей, волос, вызываемое болезнетворными грибами. Грибковые инфекции бывают разные, но поражения кожи и ногтей – одни из наиболее распространенных микозов. Попадая в организм человека, споры грибов могут поражать не только кожу, ногти, волосы, слизистые, но и внутренние органы, в таком случае речь идет уже о системном кандидозе. В настоящее время это серьезная проблема, которая является причиной высокой смертности.

В попытке найти новый класс антимикробных агентов были синтезированы серии новых 1,3,4-тиодиазолинов от 2,6-диарилпиперидин-4-онов через передачу 4'-фенилтиосемикарбазонов. Все синтезированные смеси на скрининге методом серийного разбавления показали антибактериальную (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Salmonella typhi*) и противогрибковую активность (*Candida albicans*, *Rhizopus sp*, *Aspergillus niger* и *aspergillus flavus*) [7].

Ряд производных пиперамида (8a-f) синтезирован с различными замещенными пиперидина и пиперазина. Исследовано антибактериальное действие полученных соединений против грамположительных

и грамотрицательных бактерий методом диффузии диска. Антиоксидантную активность соединений оценивали по DPPH и супероксидрадикальному методу поглощения и антидепрессивной активности с использованием тестов принудительного плавания и хвоста подвески поведенческого отчаяния у мышей [6].

В связи с увеличением числа случаев инвазивных грибковых инфекций и тяжелой лекарственной устойчивости к триазолам была разработана и синтезирована серия новых противогрибковых триазолов с замещенными триазол-пиперидина боковых цепей. Большинство целевых соединений показали хорошую ингибирующую активность в отношении различных клинически значимых патогенных грибов. Молекулярные доклинические исследования показали, что целевые соединения взаимодействовали с CACYP51 (*Candida albicans* lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase) в основном через гидрофобные и ван-дер-ваальсовы взаимодействия [9].

Были получены соединения [Sn{S<sub>2</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>}<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (1), [Sn{S<sub>2</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>}<sub>2</sub>Ph<sub>2</sub>] (2), [Sn{S<sub>2</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>}Ph<sub>3</sub>] (3), [Sn{S<sub>2</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>}<sub>2</sub>n-Bu<sub>2</sub>] (4) и [Sn{S<sub>2</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>}Cu<sub>3</sub>] (5) от реакции пирролидиндитиокарбамата аммония [NH<sub>4</sub>{S<sub>2</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>} с SnCl<sub>2</sub>, [Sn(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], [Sn(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>Cl], [Sn(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] и [Sn(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub>Cl]. Изучена противогрибковая активность олова (4), а также комплексов из лиганда у больных зараженными патогенными грибами *Candida Albicans*, в концентрациях 0,025; 0,050; 0,100; 0,200; 0,400; 0,800; 1,600 и 3,200 мМ. Наибольшая активность была обнаружена у соединений 1 и 4 [5].

© Сулейманов Т. А., Юсуф Озкай, Шукюров Ч. Я., 2016

Были синтезированы 2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил) пропил дитиокарбаматы как новые аналоги флуконазола и изучена их противогрибковая активность. Среди этих соединений вещества 2аef и 2аeg показали более высокую активность, чем активность флуконазола против почти всех видов проверенных грибов *Aspergillus*, за исключением *A.fumigatus* [8].

Были синтезированы замещенные 2-тиометилбензимидазолов 2-4, 2-феноксиметилметилбензимидазолы 5 и 2-аминометилбензимидазолы 6 и 7 на основе реакции 2-хлорометилбензимидазол-1-дитиокарбамата с пиримидин-2-тионами, производными фенола, а также соответственно с первичными ароматическими и гетероциклическими аминами. Большинство из синтезированных соединений были проверены на их противогрибковую активность против *B. sinerea*, *F. solani*, *R. solani* и грибов [4].

Пропранолол дитиокарбамат (PDTC) и его комплексы с Cu (II), Co (II) Ni (II), Zn (II) и Cd (II) были синтезированы и исследованы с помощью элементного анализа, ИК-, электронных спектров, абсорбционных поглощений, молярной проводимости, массы и ЯМР-1H-спектральных данных. Противомикробные исследования активности комплексов металла были зафиксированы на *Bacillus megaterium*, *Bacillus Brevis*, *Yersinia enterocolitica*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Kluyveromyces marxianus*, *Candida tropicalis*, *Candida Albicans* и *Kluyveromyces fragilis* [3].

В настоящее время разработано много различных противогрибковых средств, которые отличаются областью и степенью поражения, способами применения, дозами и схемами. Среди них имеются средства, включающие производные дитиокарбаматов.

Целью данной работы является синтез производных 2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил 4-пиперазин-1-карбодитиоата и изучение их антифунгальной активности.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

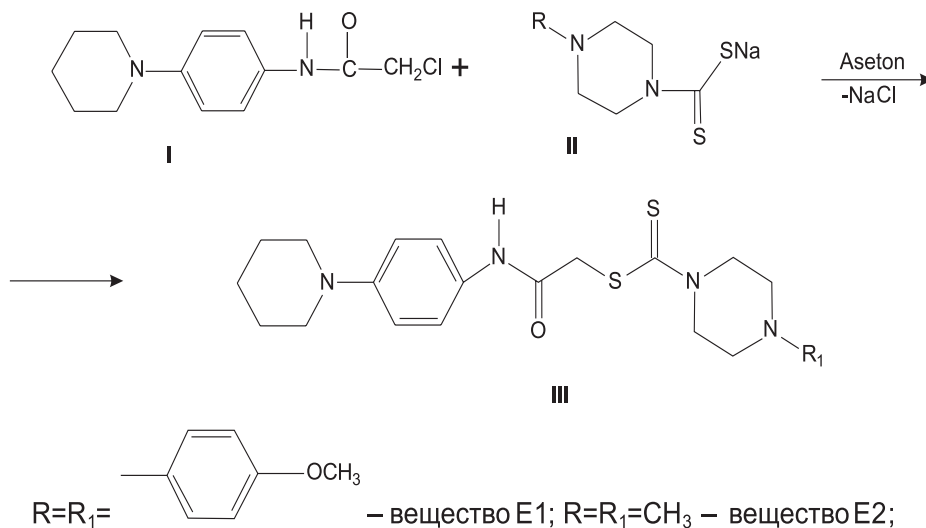
В качестве исходных веществ для синтеза соединений были использованы: 4-этилпиперазин, 4-метилпиперазин, 4-метокси 4-бензилпиперазин, карбон дисульфид, хлорацетилхлорид фирмы Sigma Aldrich и 4-пиперидин анилин фирмы Maybridge Great Britain.

Для анализа и идентификации синтезированных веществ и определения их структурных формул были использованы спектральные методы исследования: ИК- (Shimadzu 8400 FTIR), <sup>1</sup>H ЯМР- (Bruker 500MHz UltraShield) в ДМСО-d<sub>6</sub> (внутренний стандарт – тетраметилсилан), масс-спектропия (Agilent 1100 Series LC/MSD Trap VL&SL). Элементный анализ (C, H v N) проводился с помощью анализатора Perkin Elmer.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез целевых новых производных дитиокарбаматов с пиперидином проводился в 3 стадии: ацетилирование 4-пиперидина анилина хлорацетилхлоридом, получение 4-метокси 4-бензилпиперазин дитиокарбамата [1], 4-метилпиперазин-1-дитиокарбамата и 4-этилпиперазин-1-дитиокарбаматных солей [2], реакция ацетилированного 4-пиперидина анилина с полученными солями пиперазин-1-дитиокарбамат натрия с получением целевых основных веществ.

Промежуточное соединение формулы I по реакции нуклеофильного замещения, где в качестве нуклеофила выступает ион дитиокарбаминовой кислоты, который может быть введен в реакцию в виде его натриевой соли II (схема).



**Схема.** Реакция получения производных 2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил 4-пиперазин-1-карбодитиоатов.

E3-1H

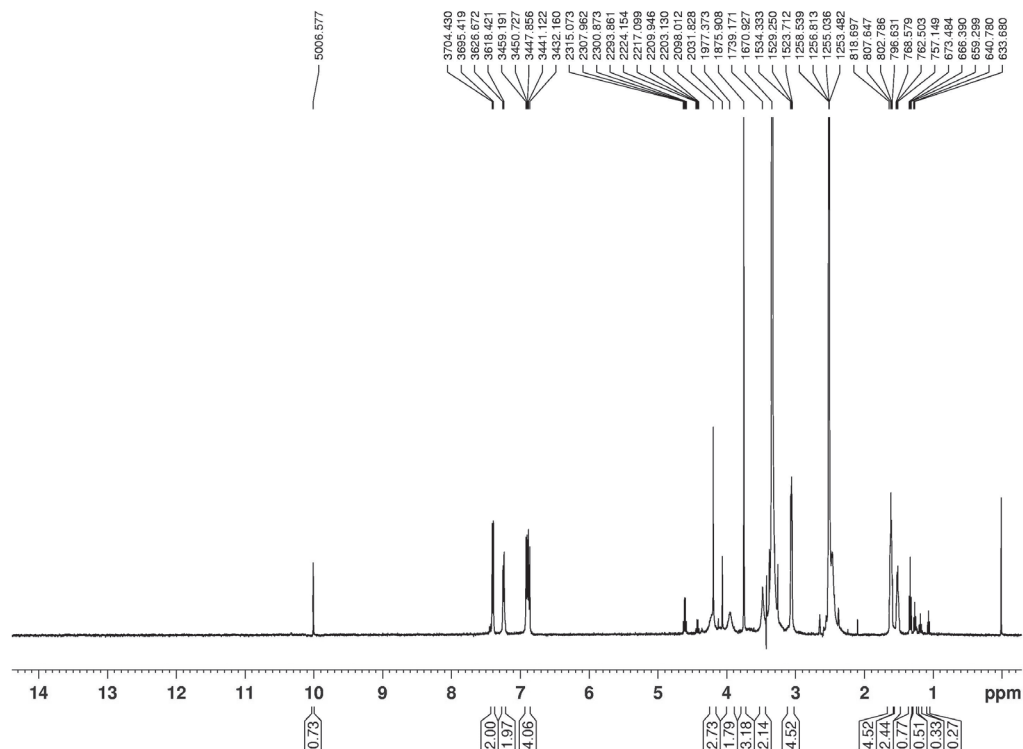


Рис. 1. ЯМР-спектр вещества E1.

**Вещество E1**

2-((4-(Пиперидин-1-ил)фенил)амино)-2-оксо-этил 4-(4-метоксибензил) пиперазин-1-карбодитиоат.

ИК (KBr  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3277 (N-H), 2933-2808 (алифатические C-H), 1658 (C=O), 1529-1429 (C=N в  $\nu$  C=C), 856 (1,4-дизамещенный бензольный цикл).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,5-4,63 (25H, m, алифатические протоны), 6,87 (2H, d, ароматические протоны,  $J = 8.96$  Hz), 6,91 (2H, d, ароматические протоны,  $J = 8.46$  Hz), 7,24 (2H, d, ароматические протоны,  $J = 8.25$  Hz), 7,39 (2H, d, ароматические протоны,  $J = 9.01$  Hz), 10,05 (H, s, NH). MS (m/z): 499 ( $M^+$ ). Т. пл. – 153-155°C. Выход – 64%. Элементный анализ  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено: C, 62,62; H, 6,87; N, 11,23; O, 6,82; S, 12,86. Найдено: C, 61,5; H, 6,72; N, 11,05; O, 6,69; S, 12,74 (рис. 1).

**Вещество E2**

2-((4-(Пиперидин-1-ил)фенил)амино)-2-оксо-этил 4-метилпиперазин-1-карбодитиоат.

ИК (KBr  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3277 (N-H), 2929-2787 (алифатические C-H), 1658 (C=O), 1533-1469 (C=N в  $\nu$  C=C), 854 (1,4-дизамещенный бензольный цикл).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,51-4,62 (23H, m, алифатические протоны), 6,87 (2H, d, ароматические протоны,  $J = 8.75$  Hz), 7,40 (2H, d, ароматические протоны,  $J = 8.97$ ), 10,05 (H, s, NH). MS (m/z): 393 ( $M^+$ ). Т. пл. – 135-138°C. Выход – 61%. Элементный анализ  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено: C, 58,13; H, 7,19; N, 14,27; O, 4,08; S, 16,34. Найдено: C, 57,35; H, 6,98; N, 13,95; O, 3,98; S, 16,17 (рис. 2).

**Вещество E3**

2-((4-(Пиперидин-1-ил)фенил)амино)-2-оксо-этил 4-этилпиперазин-1-карбодитиоат.

ИК (KBr  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3290 (N-H), 2926-2806 (алифатические C-H), 1664 (C=O), 1519-1429 (C=N в  $\nu$  C=C), 819 (1,4-дизамещенный бензольный цикл).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,37-4,20 (25H, m, алифатические протоны), 6,88 (2H, d, ароматические протоны,  $J = 9.03$  Hz), 7,40 (2H, d, ароматические протоны,  $J = 9.02$ ), 10,01 (H, s, NH). MS (m/z): 407 ( $M^+$ ). Т. пл. – 173-175°C. Выход – 66%. Элементный анализ  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено: C, 59,08; H, 7,44; N, 13,78; O, 3,93; S, 15,77. Найдено: C, 58,97; H, 7,31; N, 13,26; O, 3,84; S, 15,56 (рис. 3).

Для изучения антифунгальной активности синтезированных веществ в роли тест-культур из дрожжеподобных грибов были использованы *Candida albicans*, *Candida crusei* и *Candida parapsilosis*. С этой целью был использован метод серийного разведения. Для этого было изъято 4 единицы стерильной пробирки. В первую и во вторую пробирку был добавлен 1 мл исследуемого вещества (в качестве растворителя был использован димексид). Начиная со 2-ой, в каждую пробирку был добавлен 1 мл дистиллированной воды. Потом 1 мл из второй пробирки переводили в третью, 1 мл смеси из третьей – в четвертую, а из четвертой пробирки 1 мл смеси выбрасывали. Таким образом, в пробирках исследуемые новые вещества были разбавлены в пропорциях 1:100, 1:200, 1:400, 1:800. С помощью пипетки Пастера в каждую пробир-

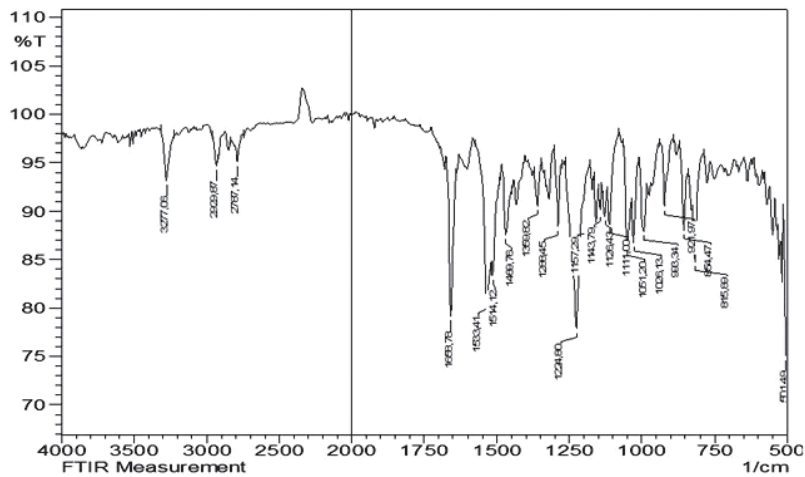


Рис. 2. ИК-спектр вещества E2.

ку добавляли по 1 капле микробной суспензии (1 мл = 500 млн микробов) и проводили посев на поверхность питательной среды в чашках Петри, на которой были экспозиции на 10, 20, 40 и 60 минут. После оставления посевов в термостате при температуре 28 °C на 2-3 суток результаты были зарегистрированы. Самыми активными веществами с антифунгальной активностью были 2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил 4-метилпиперазин-1-карбодитиоат (E4) и 2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил 4-этилпиперазин-1-карбодитиоат (E5). В качестве контроля использован растворитель димексид. Во всех испытаниях разбавитель оказал фун-

гицидное действие при разведении 1:100. Этот факт объясняется тем, что новое вещество действительно имеет фунгицидную активность. С целью сравнения в том же порядке была изучена активность к тем же грибам наиболее употребляемого фунгицидного препарата флюконазола способом серийного разведения. Установлено, что вещества (E4 и E5) 2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил 4-метилпиперазин-1-карбодитиоат и 2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил 4-этилпиперазин-1-карбодитиоат оказали на каждый из трех образцов грибов более активное фунгицидное действие по сравнению с препаратом флюконазолом, так как синтезированное вещество

### Compound Mass Spectrum List Report - MS

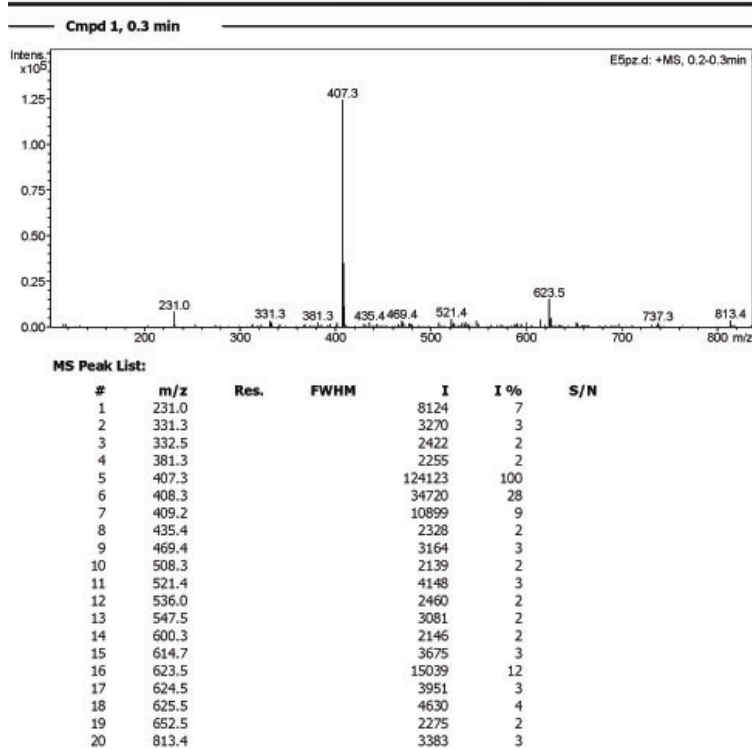


Рис. 3. Масс-спектр вещества E3.



в разведении 1:400 уничтожило *Candida* за 20 минут, в то время как у флюконазола это не отмечалось.

Поиск новых биологически активных соединений в ряду пиперазин-1-дитиокарбаматов с 4-пиперидин анилином является перспективным.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Сулейманов Т. А. Синтез и биологическая активность производных 4-бензилпиперазин-1-дитиокарбаматов / Т. А. Сулейманов, Юсуф Озкай, Ч. Я. Шукюров // Азербайджанский фармац. и фармакотерапевтический журн. – 2014. – № 2. – С. 10-14.
2. Сулейманов Т. А. Синтез и биологическая активность производных пиперазин-1-дитиокарбамата с морфолин анилином / Т. А. Сулейманов, Юсуф Озкай, Ч. Я. Шукюров // Азербайджанский фармац. и фармакотерапевтический журн. – 2015. – № 1. – С. 11-16.
3. Aysegül Gölcü. Transition metal complexes of propranolol dithiocarbamate: synthesis, characterization, analytical properties and biological activity / Gölcü Aysegül // Transition Metal Chem. – 2006. – Vol. 31. – P. 405-412.
4. Madkour H. M. F. Synthesis and Fungicidal Activity of New Imidazoles from 2-(Chloromethyl)-1H-benzimidazole / H. M. F. Madkour, A. A. Farag, S. Sh. Ram-  
ses, N. A. A. Ibrahim // Phosphorus, Sulfur, and Silicon. – 2006. – Vol. 181. – P. 255-265.
5. Menezes D. C. Tin (IV) complexes of pyrrolidinedithiocarbamate: synthesis, characterisation and antifungal activity / [D. C. Menezes, F. T. Vieira, G. M. Lima et al.] // Eur. J. of Med. Chem. – 2005. – Vol. 40. – P. 1277-1282.
6. Prashanth M. K. Synthesis, characterization, antidepressant and antioxidant activity of novel piperamides bearing piperidine and piperazine analogues / M. K. Prashanth, D. R. Hosakere, K. M. Lokanatha Rai, B. Veeresh // Bioorg. & Med. Chem. Lett. – 2012. – Vol. 22. – P. 7065-7070.
7. Seeman U. Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR studies of novel piperidin-4-yl-5-spiro-thiadiazoline derivatives / U. Seeman, B. Bhaskar, R. Muthiah, K. Senthamarai kannan // Bioorg. & Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20. – P. 6909-6914.
8. Yan Z. Synthesis, antifungal activities and molecular docking studies of novel 2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl) propyl dithiocarbamates / [Z. Yan, Yu Shichong, Li Renwu et al.] // Eur. J. of Med. Chem. – 2014. – Vol. 74. – P. 366-374.
9. Zhigan J. Design, synthesis and antifungal activity of novel triazole derivatives containing substituted 1,2,3-triazole-piperidine side chains / [J. Zhigan, G. Julin, W. Chen et al.] // Eur. J. of Med. Chem. – 2014. – Vol. 82. – P. 490-497.

#### УДК 547.822.3: 547.861.3: 896.2

Т. А. Сулейманов, Юсуф Озкай, Ч. Я. Шукюров

#### СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 2-((4-(ПІПЕРИДИН-1-ІЛ)ФЕНІЛ)АМІНО)-2-ОКСОЕТИЛ 4-ПІПЕРАЗИН-1-КАРБОДИТІОАТУ

Синтезовані похідні пиперазин-1-дитиокарбаматів з 4-пиперидину аніліном і за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР- і маспектроскопії визначені їх структури. Досліджена біологічна активність синтезованих похідних дитиокарбаматів і встановлена протигрибкова активність речовин Е1 і Е3. Для вивчення антифунгальної активності синтезованих речовин в ролі тест-культури з дріжджоподібних грибів були використані *Candida albicans*, *Candida crusei* та *Candida parapsilosis*.

**Ключові слова:** дитиокарбамати; похідні пиперазин-1-дитиокарбамату; протигрибковий 4-пиперидин анілін

#### UDC 547.822.3: 547.861.3: 896.2

T. A. Suleymanov, Yusuf Ozkay, C. Y. Shukurov

#### SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF DERIVATIVES OF 2-((4-(PIPERIDINE-1-YL)PHENYL)AMINO)-2-OXOETHYL 4-PIPERAZINE-1-CARBODITHIOATE

Derivatives of piperazin-1-dithiocarbamates 4-aniline piperidine were synthesized and their structures were identified by elemental analysis IR-, NMR- and mass-spectroscopy. The biological activity of the synthesized derivatives of dithiocarbamates was investigated and was determined antifungal activity of substances E1 and E3. To study the antifungal activity of the synthesized compounds as test culture were used *Candida albicans*, *Candida crusei* and *Candida parapsilosis*.

**Key words:** dithiocarbamates; derivatives of piperazine-1-dithiocarbamate; antifungal 4-aniline piperidine

Адреса для листування:

E-mail: china.86@mail.ru. Тел.: +99455-936-03-03.

Азербайджанський медичний університет

Надійшла до редакції 16.11.2015 р.