



УДК 547.26'118'466.07+541.697

**СИНТЕЗ И СТЕРЕОСПЕЦИФИЧНОСТЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО
И БИОХИМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ
ХИРАЛЬНЫХ ЭФИРОВ ТИОКИСЛОТ ФОСФОРА,
СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ АМИНОКИСЛОТ**

*Мастрюкова Т. А., Шипов А. Э., Вайсберг М. С.,
Бресткин А. П., Брик Н. А., Мандельштам Ю. Е.,
Федин А. Н., Каган Ю. С., Еришова Е. А.,
Савченко Г. Н., Кабачник М. И.*

Институт элементоорганических соединений Академии наук СССР, Москва

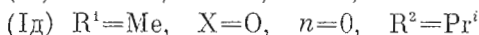
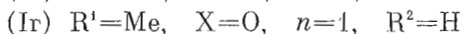
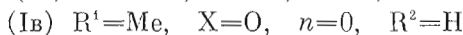
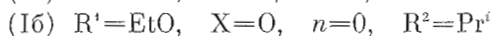
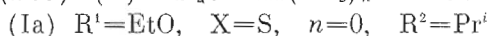
Описан синтез оптически активных этиловых эфиров N-(диэтоксифосфорилмеркапто)ацетилвалина, N-(диэтоксифосфорилмеркапто)ацетилвалина, N-(метилэтоксифосфорилмеркапто)ацетилглицина, β -аланина и -валина, в молекулах которых содержится один (S или R) или два (R и S) хиральных центра. Показано, что токсичность стереоизомеров в отношении теплокровных и членистоногих в общем симбатна их способности тормозить холинэстеразы этих животных, причем хиральность фосфорного центра оказывает большее влияние на антихолинэстеразную активность и токсичность стереоизомеров, чем хиральность углеродного центра, а наибольшей активностью обладают S_P -, R_C - и $S_P R_C$ -изомеры. В ряде случаев обнаружен синергизм и антагонизм действия энантиомеров в рацематах.

Ранее нами был получен ряд тиофосфорорганических соединений типа (I) [1, 2], среди которых найдены избирательные инсектициды и акарициды. Были исследованы также возможные причины избирательности действия этих соединений [3, 4], определена их токсичность для теплокровных животных, выяснены особенности метаболизма и некоторые факторы, влияющие на формирование их токсичности [5, 6]. Поскольку полученные соединения (I) содержали, как правило, один или два хиральных центра и представляли собой рацематы или даже смеси диастереомерных рацематов, необходимо было исследовать зависимость физиологической и биохимической активности всех оптических изомеров этих соединений от конфигурации их фосфорного и углеродного хиральных центров.

Изучению стереоспецифичности биологического действия хиральных фосфорорганических соединений посвящено много работ. Исследованы как фосфорорганические ингибиторы холинэстераз, которые не содержат фрагментов, взаимодействующих с анионным пунктом [7, 8], так и ингибиторы, содержащие такие группировки [9—11], соединения, содержащие наряду с асимметрическим атомом фосфора асимметрический углеродный атом в фосфорильной (неотщепляемой) части молекулы [12], и вещества с асимметрическим атомом углерода в отщепляемой части молекулы при симметрично замещенном атоме фосфора [13] (см. также обзор [14]). Оказалось, что хиральность фосфорного центра в значительно большей

степени влияет на биологическое действие, чем хиральность углеродных центров в отщепляемой или неотщепляемой частях молекул, и что в большинстве случаев более активны S_P -изомеры.

Настоящая работа посвящена синтезу хиральных соединений (I) и исследованию их токсичности по отношению к теплокровным и членистоногим и способности тормозить холинэстеразы этих животных. Для исследования были выбраны как соединения только с углеродным хиральным центром — производные валина (Ia, б) или только с фосфорным хиральным центром — производные глицина (Iв) и β -аланина (Iг), так и соединения с двумя хиральными центрами — производные валина (Iд).



Рацемические соединения (Ia) и (Iб), их S_C - и R_C -энантиомеры, а также рацемические соединения (Iв) — (Iд) были получены реакцией калиевых или натриевых солей моно- или дитиоокислот фосфора с этиловыми эфирами соответствующих рацемических или оптически активных N -хлорацетиламино кислот по методу [1, 2]. Для получения метилтиофосфонатов, содержащих хиральный фосфорный центр, мы использовали диастереомерные α -фенилэтиламмониевые соли (II) [15], образующиеся при разделении O -этилметилтиофосфоновой кислоты на оптические антиподы. Выходы, константы и данные элементного анализа полученных соединений приведены в табл. 1.

Для оценки антихолинэстеразной активности рацемических и хиральных соединений (Iб) — (Iд) определяли бимолекулярные константы (k_2) скорости взаимодействия этих веществ с ацетилхолинэстеразой эритроцитов человека, бутирилхолинэстеразой сыворотки крови лошади и холинэстеразой нервной ткани американского таракана (*Periplaneta americana* L.). Полученные данные приведены в табл. 2.

Токсичность соединений определена на белых мышах (введение per os) и американских тараканах (при покровном нанесении и внутрибрюшинно) и охарактеризована величинами LD_{50} , рассчитанными методом пробит-анализа [16]. Для рацемических и хиральных соединений (Ia) и (Iв) определена также контактная инсектицидная активность на злаковой тле (*Toxoptera graminum* Rond) и контактная акарицидная активность на паутинном клеще (*Tetranychus urticae* Koch), выраженная в величинах $СК_{50}$ (рассчитаны по методу [16]). Результаты токсикологических испытаний приведены в табл. 3.

Как видно из табл. 2, конфигурация хирального углеродного центра отщепляемой части молекулы ингибитора совсем не влияет на скорость взаимодействия стереоизомеров с бутирилхолинэстеразой, лишь незначительно влияет на их способность ингибировать ацетилхолинэстеразу и в несколько большей степени — на способность ингибировать холинэстеразу таракана; при этом в двух последних случаях изомер R_C -(Iб) более активен (соответственно в 1,5 и 5 раз), чем S_C -антипод.

В значительно большей степени скорости взаимодействия ингибиторов с ацетилхолинэстеразой зависят от конфигурации фосфорного хирального центра. Так, S_P -энантиомеры метилтиофосфонатов (Iв) и (Iг) соответственно в 60 и 50 раз более активны, чем их R_P -энантиомеры. Для холинэстеразы таракана эти различия не так резко выражены и составля-

Выходы, константы и данные элементного анализа соединений (I)

Соединение	Выход, %	Т. п. л., °C	[α] _D (t°C)	Найдено, % (вычислено, %)			Эмпирическая формула
				C	H	N	
<i>рац</i> -(Ia)	88	53–54 *	—	—	—	—	—
<i>S</i> -(Ia)	76	36–37	-12,8(24)	—	—	3,89 (3,77)	C ₁₃ H ₂₆ NO ₅ PS ₂
<i>R</i> -(Ia)	83	36–37	+12,0(24)	—	—	3,88 (3,77)	C ₁₃ H ₂₆ NO ₅ PS ₂
<i>рац</i> -(Iб)	82	35–37 *	—	—	—	—	—
<i>S</i> -(Iб)	78	—	-12,8(23)	44,23 (43,93)	7,18 (7,37)	—	C ₁₃ H ₂₆ NO ₅ PS
<i>R</i> -(Iб)	80	—	+13,5(23)	43,79 (43,93)	7,52 (7,37)	4,02 (3,93)	C ₁₃ H ₂₆ NO ₅ PS
<i>рац</i> -(Iв)	60	55–56 **	—	—	—	—	—
<i>S</i> -(Iв)	95	—	-24,8(21)	37,88 (38,16)	5,91 (6,40)	4,73 (4,94)	C ₉ H ₁₈ NO ₅ PS
<i>R</i> -(Iв)	74	—	+25,5(21)	38,37 (38,16)	6,30 (6,40)	5,05 (4,94)	C ₉ H ₁₈ NO ₅ PS
<i>рац</i> -(Iг)	97	—	—	39,94 (40,39)	6,89 (6,78)	4,89 (4,71)	C ₁₀ H ₂₀ NO ₅ PS
<i>S</i> -(Iг)	84	—	-22,5(23)	40,01 (40,39)	6,73 (6,78)	—	C ₁₀ H ₂₀ NO ₅ PS
<i>R</i> -(Iг)	86	—	+22,5(23)	40,16 (40,39)	6,73 (6,73)	—	C ₁₀ H ₂₀ NO ₅ PS
<i>рац</i> -(Iд)	50	—	—	44,42 (44,30)	7,65 (7,44)	—	C ₁₂ H ₂₄ NO ₅ PS
<i>S_pS_c</i> -(Iд)	94	—	-30,8(20)	43,93 (44,30)	7,62 (7,44)	4,61 (4,30)	C ₁₂ H ₂₄ NO ₅ PS
<i>R_pR_c</i> -(Iд)	84	—	+30,4(20)	44,01 (44,30)	7,37 (7,44)	4,43 (4,30)	C ₁₂ H ₂₄ NO ₅ PS
<i>S_pR_c</i> -(Iд)	85	—	-22,6(20)	44,38 (44,30)	7,62 (7,44)	4,60 (4,30)	C ₁₂ H ₂₄ NO ₅ PS
<i>R_pS_c</i> -(Iд)	93	—	+22,6(20)	44,06 (44,30)	7,59 (7,44)	4,56 (4,30)	C ₁₂ H ₂₄ NO ₅ PS

* Получено по методу [1].

** Получено по методу [2].

Таблица 2

Константы скорости ингибирования холинэстераз рацемическими и хиральными соединениями (I)

Соединение	<i>k</i> ₂ , л·моль ⁻¹ ·мин ⁻¹		
	ацетилхолинэстераза	бутирилхолинэстераза	холинэстераза таракана
<i>рац</i> -(Iб)	(6,6±0,2)·10 ³	(6,4±0,25)·10 ⁴	(4,2±0,1)·10 ³
<i>S</i> -(Iб)	(5,8±0,3)·10 ³	(6,4±0,1)·10 ⁴	(1,4±0,06)·10 ³
<i>R</i> -(Iб)	(9,1±0,3)·10 ³	(6,1±0,3)·10 ⁴	(6,6±0,2)·10 ³
<i>рац</i> -(Iв)	(2,9±0,1)·10 ⁵	(7,3±0,2)·10 ³	(1,2±0,1)·10 ⁴
<i>S</i> -(Iв)	(6,6±0,3)·10 ⁵	(1,9±0,1)·10 ⁵	(4,2±0,5)·10 ⁴
<i>R</i> -(Iв)	(1,1±0,02)·10 ⁴	(1,2±0,1)·10 ⁴	(3,5±0,3)·10 ³
<i>рац</i> -(Iг)	(6,7±0,4)·10 ⁵	(6,6±0,03)·10 ⁴	(5,1±0,1)·10 ⁴
<i>S</i> -(Iг)	(7,3±0,2)·10 ⁵	(1,8±0,04)·10 ⁴	(7,7±0,2)·10 ⁴
<i>R</i> -(Iг)	(1,5±0,04)·10 ⁴	(1,1±0,02)·10 ⁵	(3,2±0,1)·10 ³
<i>рац</i> -(Iд)	(2,3±0,1)·10 ⁵	(1,7±0,06)·10 ⁵	(3,3±0,1)·10 ⁴
<i>S_pS_c</i> -(Iд)	(3,2±0,1)·10 ⁵	(4,6±0,1)·10 ⁴	(2,6±0,2)·10 ⁴
<i>R_pR_c</i> -(Iд)	(3,0±0,1)·10 ⁴	(4,6±0,2)·10 ⁵	(1,2±0,1)·10 ⁴
<i>S_pR_c</i> -(Iд)	(5,6±0,2)·10 ⁵	(4,1±0,06)·10 ⁴	(1,4±0,1)·10 ⁵
<i>R_pS_c</i> -(Iд)	(7,6±0,04)·10 ⁴	(1,3±0,04)·10 ⁵	(1,7±0,1)·10 ⁴

ют 12 и 24 раза. В случае бутирилхолинэстеразы *S_p*-производное глицина (Iв) в 16 раз более активно, чем его *R_p*-антипод, а для энантиомерных производных β-аланина наблюдается иная стереоспецифичность действия — соединения *R_p*-(Iг) в 6 раз активнее, чем *S_p*-(Iг). Для бутирилхолинэстеразы следует также отметить необычное уменьшение антихолинэстеразного действия рацемата (Iв) по сравнению с обоими энантиомерами: он в 26 раз слабее *S_p*-изомера и в 1,6 раза слабее, чем менее активный *R_p*-изомер, т. е. наблюдается антагонизм действия энантиомеров в смеси.

Для соединений (Iд), в молекулах которых два хиральных центра, соблюдаются те же закономерности: изомеры с *S*-конфигурацией фосфорного хирального центра — *S_pS_c*-(Iд) и *S_pR_c*-(Iд) — более активно ингибируют ацетилхолинэстеразу и холинэстеразу таракана, чем антиподные соединения *R_pR_c*-(Iд) и *R_pS_c*-(Iд), при этом *S_pR_c*-изомер обладает наибольшей активностью. Как и в случае энантиомеров соединения (Iг), в

Токсичность рацемических и хиральных соединений (I)

Соединение	LD ₅₀ (мышь, рет ос), мг/кг	LD ₅₀ (тараканы), мкг/г		СФ ₅₀ , %	
		внутрибрю- шинно	покровно	злаковая тля	паутинный клевц
<i>рац</i> -(Ia)	90	—	—	0,17	0,0019
<i>S</i> -(Ia)	112	—	—	0,08	0,0013
<i>R</i> -(Ia)	150	—	—	0,09	0,0007
<i>рац</i> -(Iб)	75	12,0	95,0	—	—
<i>S</i> -(Iб)	90	5,0	100,0	—	—
<i>R</i> -(Iб)	55	14,0	85,0	—	—
<i>рац</i> -(Iв)	3,3	3,15	8,7	0,001	0,0004
<i>S</i> -(Iв)	5,0	5,0	4,7	0,0002	0,000065
<i>R</i> -(Iв)	8,0	23,5	85,0	0,0014	0,00052
<i>рац</i> -(Iг)	—	1,3	9,0	—	—
<i>S</i> -(Iг)	—	1,9	11,0	—	—
<i>R</i> -(Iг)	—	30,0	95,0	—	—
<i>рац</i> -(Iд)	—	3,0	12,5	—	—
<i>S_pS_c</i> -(Iд)	—	2,8	4,0	—	—
<i>R_pR_c</i> -(Iд)	—	17,0	90,0	—	—
<i>S_pR_c</i> -(Iд)	—	0,75	1,5	—	—
<i>R_pS_c</i> -(Iд)	—	55,0	105,0	—	—

отношении бутирилхолинэстеразы наблюдается иная стереоспецифичность действия — изомеры *R_pR_c*-(Iд) в 10 раз, а *R_pS_c*-(Iд) в 3 раза активнее, чем их антиподы.

Таким образом, в опытах *in vitro* для всех исследованных стереоизомеров соединений (Iб — Iд) в разной степени наблюдается стереоспецифичность биохимического действия.

Как видно из табл. 3, токсичность стереоизомеров соединений (Iа — д) в общем симбатна их способности взаимодействовать с холинэстеразами. Конечно, результаты токсикологических испытаний, полученные в опытах *in vivo*, не так однозначны, поскольку на степень и стереоспецифичность токсического действия влияет большое число различных факторов (например, легкость проникновения через наружные покровы и другие защитные барьеры, скорость детоксикации под действием гидролитических ферментов и др.). Однако и в опытах *in vivo* хиральность углеродного центра хотя и незначительно, но влияла на токсичность изомеров: и в этом случае изомер *R_c*-(Iа) несколько более активен, чем *S_c*-(Iа) против паутинного клеща, а соединение *R_c*-(Iб) при покровном нанесении несколько более токсично для американского таракана, чем изомерное вещество *S_c*-(Iб), что может объясняться лучшим проникновением *R_c*-энантиомера через кутикулу насекомого. Значительно реже стереоспецифичность токсического действия выражена для стереоизомеров с асимметрическим атомом фосфора. При этом для всех исследованных объектов *S_p*-энантиомеры более токсичны, чем их антиподы (до 20 раз). Как и в биохимических опытах, в случае хиральных изомерных соединений (Iд) с двумя асимметрическими атомами в молекулах наиболее активен *S_pR_c*-(Iд), превосходящий по токсичности свой антипод в 70 раз и рацемат — в 4 раза.

Интересно, что для соединений (Iв) (мышь, американский таракан) и (Iг) (американский таракан) токсичность рацематов выше, чем токсичность наиболее активных *S_p*-энантиомеров, т. е. наблюдается синергизм токсического действия энантиомеров в смеси. Это явление, возможно, связано с лучшей сорбцией *R_p*-энантиомеров на поверхностях тканей (о чем свидетельствует особенно резкое различие в токсичностях антиподов *S_p*-(Iв) и *R_p*-(Iв) при покровном нанесении) или с их преимущественным взаимодействием с защитными ферментами, что дает возможность

молекулам более активных S_P -энантимеров достигать «мишени» с меньшей потерей на непродуктивную сорбцию.

Экспериментальная часть

Углы вращения определяли на фотополариметре «Roussel-Jouan» (Франция) с точностью $\pm 0,0002^\circ$ в 1–3% растворах в 96% этаноле, спектры $^1\text{H-NMR}$ — на спектрометре «Perkin-Elmer R 20» (рабочая частота 60 МГц), а спектры ^{31}P — на приборе «Bruker HX-90» (рабочая частота 36,4 МГц) в CDCl_3 или CCl_4 . Оптическая чистота полученных соединений обусловлена чистотой исходных O -этилметилтиофосфонатов α -фенилэтиламмония [15] и производных аминокислот. Кроме того, отсутствие диастереомерных примесей в соединениях $S_P S_C$ -, $R_P R_C$ -, $S_P R_C$ - и $R_P S_C$ - (Id) подтверждена спектрами ЯМР ^1H и $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

Для определения антихолинэстеразной активности использовали коммерческие препараты ацетилхолинэстеразы эритроцитов человека (ацетилгидролаза ацетилхолина, КФ 3.1.1.7) и бутирилхолинэстеразы сыворотки крови лошади (ацилгидролаза ацилхолинов, КФ 3.1.1.8) производства Пермского НИИ вакцин и сывороток. Активность этих ферментов определяли методом потенциометрического титрования (субстрат — ацетилхолинхлорид) по методу [17]. Источником холинэстеразы таракана служил гомогенат нервной ткани американского таракана, а активность фермента определяли колориметрически по методу [18] (субстрат — ацетилтиохолинйодид). Бимолекулярные константы скорости взаимодействия холинэстераз с ингибиторами (k_2) определяли и рассчитывали по методу [17] с контролем остаточной активности ферментов одним из указанных способов.

Хиральные O-этилметилтиофосфонаты (Iв)–(Iг). Смесь 2,90 г (0,011 моль) оптически активного O -этилметилтиофосфоната α -фенилэтиламмония (II) [15] и хлорацетилового производного этилового эфира аминокислоты в 50 мл абсолютного бензола нагревали при перемешивании 8 ч при 55–60° С и оставляли на ночь. Осадок хлоргидрата фенилэтиламмония отделяли и бензол удаляли в вакууме. Остаток растворяли в 50 мл хлороформа, промывали 2–3 раза небольшими порциями ледяной воды, сушили над сульфатом натрия и, удалив хлороформ, выделяли продукт, который очищали либо хроматографией на колонке с безводным силикагелем Л 100/160 мкм в градиенте ацетон — гексан, 1 : 99–1 : 1,5 (контроль фракций осуществляли ТСХ на том же сорбенте в системе ацетон — гексан, 1 : 4 или 2 : 3), либо вымораживанием при -78°C из смеси гексана с эфиром. Чистота веществ подтверждена методами ТСХ и ГЖХ. Константы, выходы и анализы полученных соединений приведены в табл. 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мастрюкова Т. А., Шипов А. Э., Горбенко Э. Б., Шабанова М. П., Савченко К. И., Каган Ю. С., Кабачник М. И. Новый тип избирательно действующих фосфорорганических инсектицидов и акарицидов.— Изв. АН СССР. Сер. хим., 1968, № 9, с. 2042–2050.
2. Мастрюкова Т. А., Шипов А. Э., Горбенко Э. Б., Кабачник М. И., Каган Ю. С., Ершова Е. А., Шабанова М. П., Савченко К. И. Новый тип избирательно действующих фосфорорганических инсектицидов и акарицидов. Сообщение 2. Производство метилдигиофосфоновой кислоты.— Изв. АН СССР. Сер. хим., 1971, № 9, с. 2003–2005.
3. Брик И. Л., Мандельштам Ю. Е., Сундуков О. В., Ракитин А. А., Сазонова Н. Н., Савченко К. И., Федин А. И., Шипов А. Э., Жданова Г. В., Мастрюкова Т. А., Кабачник М. И. Некоторые особенности механизма действия на членистоногих производных тиофосфорной кислоты, содержащих остатки аминокислот.— Химия в с. х., 1974, т. 12, № 12, с. 33–37.
4. Сундуков О. В., Жуковский С. Г., Мандельштам Ю. Е., Мастрюкова Т. А., Шипов А. Э., Жданова Г. В., Кабачник М. И. Действие некоторых производных тиофосфорной кислоты, содержащих остатки аминокислот, на эстеразы паутинного клеща и злаковой тли.— Химия в с. х., 1978, т. 16, № 9, с. 20–23.

5. *Мастрюкова Т. А., Кабачник М. И.* Некоторые пути рационального синтеза новых фосфорорганических инсекто-акарицидов.— *Ж. Всес. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева*, 1978, т. 23, № 2, с. 160–169.
6. *Kabachnik M. I., Mistryukova T. A.* Synthesis and selectivity of action of some new thiophosphoro-organic insecticides.— *Advances in Pesticide Science*, 1979, v. 21, part 2, Pergamon Press, p. 120–129.
7. *Hoskin F. C. G., Trick G. S.* Stereospecificity in enzyme hydrolysis of tabun and acetyl- β -methylcholine chloride.— *Can. J. Biochem. and Physiol.*, 1955, v. 33, № 6, с. 963–969.
8. *Boter H. L., Van Dijk C.* Stereospecificity of hydrolytic enzymes on reaction with asymmetric organophosphorus compounds. III. Inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase by enantiomeric forms of sarin.— *Biochem. Pharmacol.*, 1969, v. 18, № 10, p. 2403–2407.
9. *Fukuto T. R., Metcalf R. L.* Insecticidal activity of the enantiomorphs of O-ethyl-S-2-(ethylthio)ethyl ethylphosphonothioate.— *J. Econ. Entomol.*, 1959, v. 52, № 4, p. 739–740.
10. *Aaron H. S., Michel H. O., Witten B., Miller J. I.* The stereochemistry of asymmetric phosphorus compounds. II. Stereospecificity in the irreversible inactivation of cholinesterases by the enantiomorphs of an organophosphorus inhibitor.— *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, v. 80, № 2, p. 456–458.
11. *Hilgetag G., Lehman G.* Optisch aktive Thioposphate.— *J. prakt. Chem.*, 1959, B. 8, № 3–4, S. 224–234.
12. *Wustner D. A., Fukuto T. R.* Stereoselectivity in cholinesterase inhibition, toxicity, and plant systemic activity by the optical isomers of O-2-butyl-S-2-(ethylthio)ethyl ethylphosphonothioate.— *J. Agric. Food Chem.*, 1973, v. 21, № 5, p. 756–761.
13. *Hassan A., Dauterman W. C.* Studies on the optically active isomers of O,O-diethyl malathion and O,O-diethyl malaoxon.— *Biochem. Pharmacol.*, 1968, v. 17, № 7, p. 1431–1439.
14. *Ohkawa H.* Synthesis and biological activity of optical isomers of organophosphorus esters.— *J. Pesticide Sci.*, 1976, v. 1, № 4, p. 325–334.
15. *Boter H. L., Platenburg D. H. J. M.* Organophosphorus compounds. Part V. The resolution of O-alkyl hydrogen methylphosphonothioates with (+)- and (-)- α -phenylethylamine.— *Rec. trav. chim.*, 1967, v. 86, № 4, p. 399–404.
16. *Прозоровский В. Б.* Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности.— *Фармакология, токсикология*, 1962, т. 25, № 1, с. 115–120.
17. *Яковлев В. А.* Кинетика ферментативного катализа. Л.: Наука, 1963, с. 115.
18. *Брик И. Л., Мандельштам Ю. Е., Немец В.* Определение активности карбоксил-эстераз и холинэстераз нервной системы насекомых биохимическими микрометодами.— *Химия в с. х.*, 1977, т. 15, № 3, 40–44.

Поступила в редакцию

1.VII.1980

После доработки

23.XII.1980

SYNTHESIS AND STEREOSPECIFICITY OF PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL ACTION OF SOME CHIRAL ESTERS OF PHOSPHORUS THIOACIDS CONTAINING AMINO ACID FRAGMENTS

MASTRYUKOVA T. A., SHIPOV A. E., VAISBERG M. S., BRESTKIN A. P.,
 BRIK I. L., MANDEL'SHTAM Yu. E., FEDIN A. N., KAGAN Yu. S.,
 ERSHOVA E. A., SAVCHENKO K. N., KABACHNIK M. I.

*Institute of Organo Element Compounds, Academy of Sciences
 of the USSR, Moscow*

The synthesis of optically active ethyl esters of N-(diethoxyphosphoryl mercapto)-, (N-diethoxythiophosphoryl mercapto)acetylvaline, N-(methylethoxyphosphorylmercapto)acetyl glycine, β -alanine and -valine containing one (C or P atom) or two (P and C atoms) chiral centers is described. It is shown that toxicity of stereoisomers towards warm-blooded animals and arthropods is, in general, symbasic with their ability to inhibit cholinesterases of these animals. Chirality of the phosphorus center exerts greater influence upon the anticholinesterase activity and toxicity of the stereoisomers than that of the carbon center. S_P , R_C - and $S_P R_C$ -enantiomers showed the highest activity towards cholinesterases. In some cases in the racemic mixture the synergism and antagonism of action of enantiomers was observed.