

Т.М. Тарас¹, О.П. Сабадах¹, М.З. Федорів¹, О.З. Комаровська-Порохнявець²

¹Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,

²Національний університет “Львівська політехніка”,

кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

СИНТЕЗ ПОТЕНЦІЙНО БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАХІНОНУ

© Тарас Т.М., Сабадах О.П., Федорів М.З., Комаровська-Порохнявець О.З., 2008

Синтезовано речовини із потенційною біологічною активністю. Розроблена методика діазотування з більшим виходом солей антрахінондіазонію. Встановлено вплив способу введення амінопохідних на бактерицидну активність.

Matters are synthesized with potential biological activity. The developed method of diazotization is with the greater output of salts of anthraquinondiazoniym. Influence of method of introduction is set amino derivatives on bactericidal activity.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. Незважаючи на значні успіхи синтетичної органічної хімії, сьогодні залишається актуальним пошук речовин, що володіють широким спектром біологічної активності і задовольняють вимоги до лікарських субстанцій з боку медичної і фармацевтичної хімії. Така актуальність пояснюється декількома принципами, одним з яких є резистентність мікроорганізмів до наявних лікарських форм, що спонукає до пошуку нових ефективніших сполук із заданими практично корисними властивостями.

Іншою причиною є успіхи хімії природних сполук. За останні роки було виявлено у природній сировині значну кількість речовин, що володіють різноманітною біологічною активністю і є діючим началом багатьох природних ліків. Ці речовини або є проміжними метаболітами біохімічних реакцій різних організмів, або якимось впливають на перебіг біосинтетичних реакцій. Дослідження цих речовин, з'ясування механізмів їхньої дії та спрямований синтез дасть змогу одержати нові потенційно біологічно активні речовини, а їхня хімічна модифікація дасть змогу виділити ефективніші із заданими практично корисними властивостями. Значним внеском у вирішення цієї проблеми було б встановлення закономірностей зв'язку “структура – біологічна активність” одержаних сполук. Досягненнями хімії природних сполук виявлено достатню кількість речовин, що мають антрахіноновий фрагмент і володіють різноманітною біологічною активністю та є діючою основою багатьох лікарських засобів рослинного та тваринного походження.

Сьогодні відома достатньо численна група антрациклінових антибіотиків, які синтезуються мікроорганізмами типу *Streptomyces* і успішно використовуються у хіміотерапії раку [1]. До структури цих антибіотиків зазвичай входить оксизаміщений антрахіноновий фрагмент, проте в сучасній науковій літературі є відомості [2] про речовини, до складу яких входять нітрогеновмісний антрахіноновий фрагмент і які володіють різноманітною біологічною активністю.

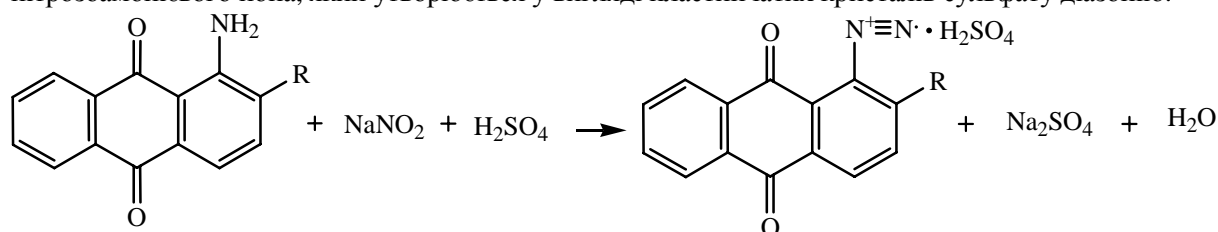
Мета роботи. Метою дослідження було синтезувати нові нітрогеновмісні похідні антрахінону і дослідити їхню біологічну активність.

Аналіз попередніх досліджень і публікацій. У сучасній науковій літературі є достатня кількість публікацій, що стосуються синтезу різноманітних похідних антрахінону та дослідження їхніх властивостей. Серед похідних антрахінону є такі, що синтезуються мікроорганізмами, належать до антрациклінових антибіотиків і відіграють важливу роль в хіміотерапії раку [3]. Серед синтетично модифікованих природних аналогів таких антрациклінових антибіотиків, як лактоміцин, прадіміцин, виявлено сполуки, що проявляють не тільки протипухлинні властивості, але й можуть використовуватися як інгібітори Т-клітин, інфікованих вірусом імунодефіциту людини

[4,5]. Відома [6] велика група антибіотиків природного походження ангіциклінового ряду, основою яких є антрахіноновий фрагмент, і які ілюструють широкий спектр біологічної дії, зокрема проти-пухлинну, протигрибкову активність, а також можуть бути інгібіторами певних фрагментів.

Деякі антибіотики цієї групи відомі як селективні агенти проти різноманітних мікро-організмів. В останні десятиріччя встановлено, що деякі похідні антрахінону, що містять у своїй структурі нітрогеновмісні гетероцикли, володіють біологічною активністю, причому така активність посилюється у разі введення в антрахіноновий фрагмент біогенних амінів.

Експериментальна частина. З метою синтезу амінокислотних похідних 9,10-антрахінону як вихідні речовини нами був використаний 1-аміно-9,10-антрахінон та його похідна 1-аміно-4-бромантрахінон-2-карбонова кислота. Як ароматичні аміни 1-аміно-9,10-антрахінон та його похідні можуть вступати в реакції діазотування. На відміну від інших ароматичних амінів, аміногрупа в 9,10-антрахінонах володіє порівняно низькою основністю і тому для діазотування таких сполук використовують жорсткіші умови, а як нітрозувальний агент – нітрозилсульфатну кислоту, яка утворюється при обробці натрій нітриту концентрованою сульфатною кислотою [7]. Для цього α -аміноантрахінон, нагріваючи, розчиняли у концентрованій сульфатній кислоті і переосаджували, виливаючи одержаний розчин у холодну воду. Утворену у такий спосіб дрібнодисперсну систему на холоді діазотують водним розчином натрій нітриту. Натрій нітрит додають порціями, ретельно перемішуючи реакційну масу і контролюючи надлишок нітритної кислоти індикаторним методом. По атому нітрогену аміногрупи відбувається електрофільна атака нітрозувального агента, що приводить до утворення N-нітрозоамонієвого йона, який утворюється у вигляді пластинчатих кристалів сульфату діазонію.

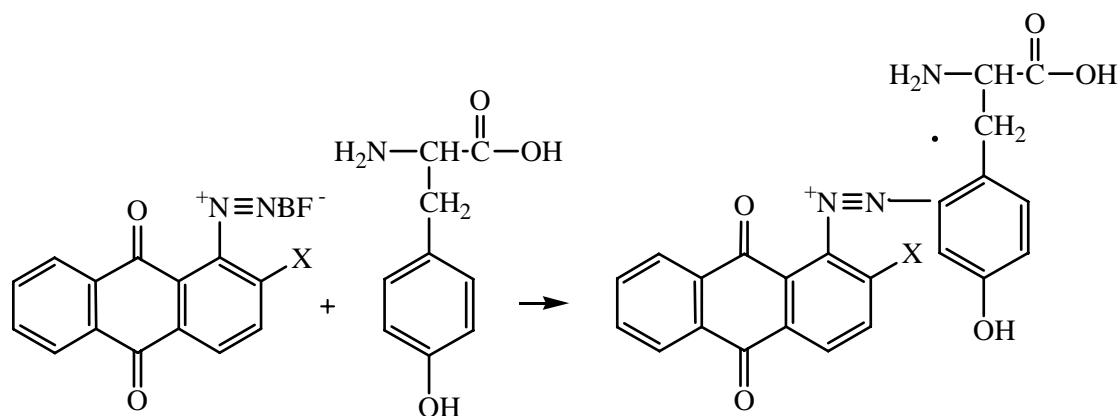


R=H, Cl

Більшість α -похідних антрахінондіазонію відрізняються високою стабільністю, тому їх висушуємо при кімнатній температурі.

Для збільшення виходу реакції нами як середовище використовувалася борфтористоводнева кислота; синтез виконували в умовах реакції Дока і Фрідмана. Ймовірно, аміноантрахінон здатний взаємодіяти з бором з утворенням внутрішньокмплесних солей, причому головною валентністю бор зв'язується з нітрогеном аміногрупи, що сприяє депротонуванню, і координаційно з киснем карбонільної групи [8].

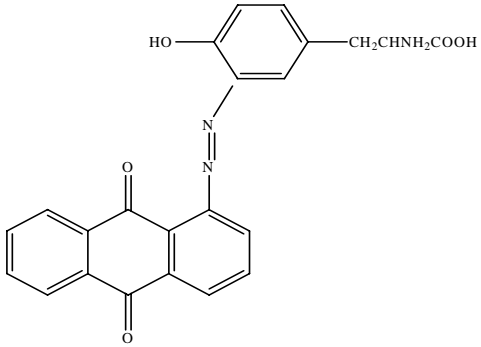
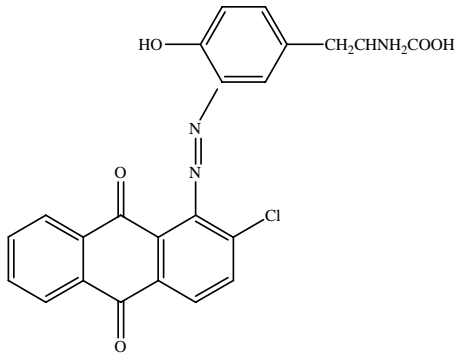
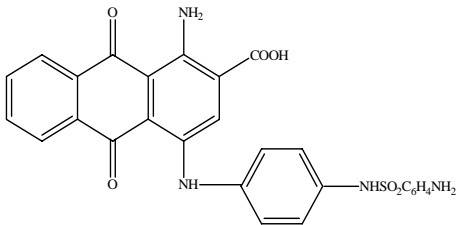
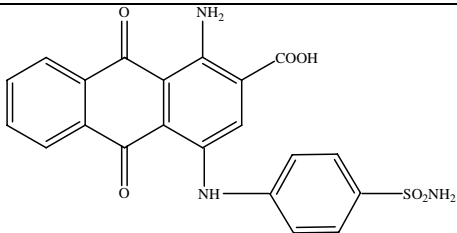
Одержану сіль антрахінондіазонію використовували в реакціях азосполучення з ароматичними амінокислотами.



X=H, Cl

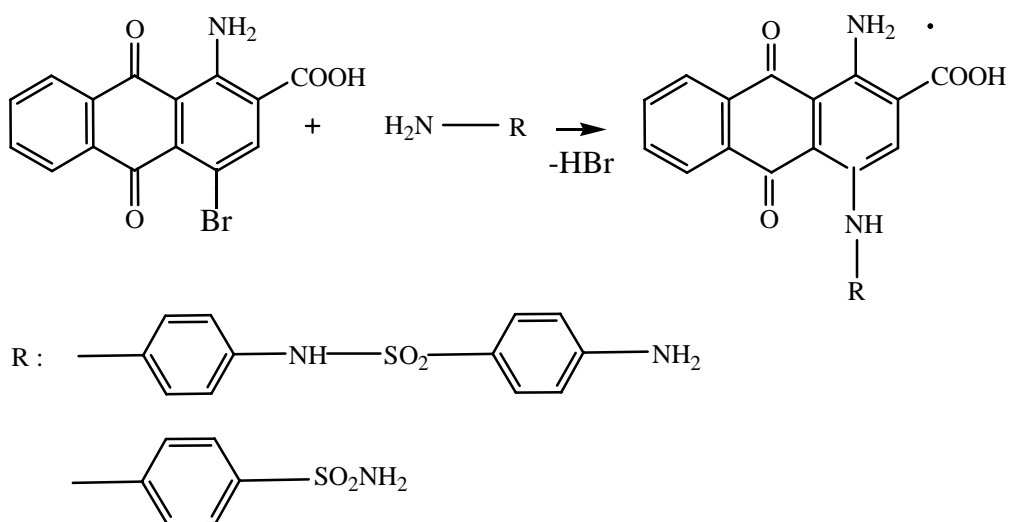
Будова отриманих сполук була доведена методами ІЧ-спектроскопії.

Дані ІЧ-спектроскопії сполук

Сполука	ІЧ-спектри, cm^{-1}
	$(\text{C} = \text{O})$ 1610 – 1680, $(\text{C} = \text{C}_{\text{ар.}})$ 1485 – 1598 , (NH_2) 3315 – 3450
	$(\text{C} = \text{O})$ 1610 – 1680, $(\text{C} = \text{C}_{\text{ар.}})$ 1582 – 1598, (NH_2) 3280 – 3345, $(-\text{N}\equiv\text{N})$ 2285 - 2370
	$(\text{RN} - \text{H}_2)$ 1330 – 1350 , $(\text{C} = \text{C}_{\text{ар.}})$ 1675, $(\text{R}_2\text{N} - \text{H})$ 3300 – 3400, $(\text{C} = \text{O})$ 1560
	$(\text{RN} - \text{H}_2)$ 1330 – 1350 , $(\text{C} = \text{C}_{\text{ар.}})$ 1675, $(\text{R}_2\text{N} - \text{H})$ 3300 – 3400, (SO_2) 1330 – 1370 $(\text{C} = \text{O})$ 1560

Як один з методів одержання нітрогеновмісних похідних 9,10 - антрахінону використовували реакцію нуклеофільного заміщення атома бром у 1-аміно-4-бром-9,10-антрахінон-2-карбоновій кислоті різними амінами.

Реакцію виконували за відомими методиками [7] у водному середовищі, підтримуючи рН-середовища у межах 10. Як каталізатор у цій реакції використовували сполуки купруму.



Перебіг всіх реакцій та індивідуальність одержаних сполук контролювали методом ТШХ на пластинках Silufol (елюент – хлороформ: бензол: метанол у співвідношенні 2:1:1). Будова одержаних сполук підтверджена даними ІЧ-спектроскопії.

Всі одержані речовини досліджувалися на антимікробну активність на штамах грам-негативних бактерій *Escherichia coli* та грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* за методикою визначень бактерицидної активності методом дифузії речовини в агар-агар на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар) та гриби *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* – мікробне навантаження 10^9 клітин (спор) на 1мл.

Ступінь активності досліджуваних сполук оцінювали за величиною зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів.

З одержаних даних видно, що досліджувані сполуки виявляють бактерицидну дію щодо грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*.

Проте істотний бактерицидний ефект спостерігається у похідних аміноантрахінонкарбонової кислоти. Причому на виявлену біологічну активність впливає розміщення біогенних амінів в антрахіноновому циклі. Так, азопохідні проявляють низьку бактерицидну активність, введення атома хлору в ядро негативно впливає на прояв бактерицидної активності. Однак введення амінів безпосередньо до антрахінонового ядра підвищує бактерицидну активність.

Висновки. Одержано нові аміновмісні похідні антрахінону, досліджена їхня біологічна активність. Розроблена методика діазотування з більшим виходом солей антрахінондіазонію.

Синтезовані речовини було проаналізовано на біологічну активність і встановлено вплив способу введення амінопохідних на бактерицидну активність.

1. Вартамян П.С. Синтез основных лекарственных средств. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – С.531–552.
2. Pors K., d. Plumb A., Brown R. and other. Development of Nonsymmetrical 1,4-Disubstituted Anthraquinones That Are Potently Active Against Cisplatin-Resistant Ovarian Cancer Cells // *J. Med.Chem.* – 2005. – Vol.48. – №21. – P.6690 – 6694.
3. Kunnari T.J., Ylihonko K.P.J., Klika K.D. Hybrid Anthracyclines from a Genetically Engineered *Streptomyces Galilacus* Mutant // *J.Org.Chem.* – 2000. – Vol.65. – P.2851 – 2855.
4. Henderson D.A., Collier Ph.N., Pave G. and other. Studies on the Total Synthesis of Lactonamycin: Construction of Model ABCD Ring Systems // *J.Org. Chem.* – 2006. – Vol.71. – №6. P.2434 – 2443.
5. Krohn K., Bernhard S., Flörke U., Hayat N. Biomimetic – Type Synthesis of Benzo[a]naphthacemquinones Related to Pradimicinone // *J.Org.Chem.* – 2000. – Vol 65. – №10. – P.3218 – 3222.
6. Kaliappan K.P., Ravikumar V. Angucyclinone Antibiotics: Total Syntheses of YM-181741, (+)-Ochromycinone, (+)-Rubiginone.B₂, (-)-Tetrangomycin and MM-47755.//*J.Org.Chem.* – 2007 – Vol.72. – №16. – P.6116–6126.
7. Горелик М.В. Химия антрахинонов и их производных. – М.: Химия, 1983. – 296 с.