

dissymmetry dependent on restriction of rotation about a single bond. Optically active benzenesulphonyl-8-nitro-1-naphthylglycine // J. Amer. Chem. Soc., 82, 1155-61, 5/3 (1960). 4 T. Zincke, H. Muller, *The action of diazo-salts on aromatic sulphonamides. Part I //Ann., 264, 201 (1891).* 5. Пат. англ. 874, 770, Mar. 4 (1960). 6. C. Shellhammer & S. Petersen, *The reaction of p-benzoquinone with sulphurous acid and with alkali. Part I// Ann., 624, 108-18 (1959).* 7. Пат.нидер.6, 505, 524, Nov 1 (1965). 8. Пат. австр. 220, 425, Mar. 26 (1962). 9. Пат. австр. 221, 311, Mar. 25 (1962). 10. Пат. ФРГ 1.114.194, 21. 5 (1959). 11. Захаров Л.И. *Техника безопасности в химических лабораториях.* – Ленинград: Химия. – 1985.- 184с. 12. Макаров В.Г. *Охрана труда в химической промышленности.* – Москва. – Химия.- 1989. – 496с. 13. G. Capossi, G. Modema. *The chemistry of the thiol groups.* – 1974. – cap.17. 14. A. Scholberl, A. Wagner. *Methoden der organischen chemie.* – 1955. – V.9. – cap.3. 15. Пат. нем. 883.145, July 16, 1953 (120,10). 16. *J. Med. Chem., 1986, N 29(8), 1329.* 17. Volanda T. Pratt / *J. Org. Chem., 27, 3905-10 (1962).* 18. Volanda T. Pratt, L. Drake, *The action of diazo-salts on aromatic sulphonamides. Part II. The mechanism of the reaction and the constitution of the diazosulphonamides // J. Amer. Chem. Soc., 277, 37-40 (1955).* 19. Пат. фр. №67639 от 1/3-55- дополнение к фрю пат. 1.118.425. 20 Пат. нем. 967-344, 1957, Wov. 7, (12p, 5).

УДК 547-304.9-32-304.2

С.В. Половкович, О.Б. Миколів, М.Б. Стець, О.І. Кузик, Н.І. Михняк,
Н.Г. Марінцова, Л.Р. Журахівська, І.І. Губицька, Л.Д. Болібрух
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

СИНТЕЗ НОВИХ АМІНОПОХІДНИХ НА ОСНОВІ 2,4,6-ТРИХЛОР -1,3,5-ТРИАЗИНУ

© Половкович С.В., Миколів О.Б., Стець М.Б., Кузик О.І., Михняк Н.І.,
Марінцова Н.Г., Журахівська Л.Р., Губицька І.І., Болібрух Л.Д., 2007

Досліджено перебіг реакцій заміщення атомів хлору 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину різними аміновмісними замісниками. Розроблено зручні та ефективні препаративні методи синтезу монозаміщених, дизаміщених, тризаміщених похідних 1,3,5-триазину.

Passing of reactions of substitution of atoms of chlorine of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine by different aminocontaining derivatives was investigated. Comfortable and effective preparative methods of synthesis of mono-, di-, three- aminoacidsubstituted derivative of 1,3,5-triazine was developed.

Актуальність теми. За останні роки особливої актуальності набуло одержання лікарських препаратів поліфункціональної дії шляхом поетапного включення замісників з різним спектром властивостей. Розробка ефективних і зручних методів синтезу гетероциклічних амінопохідних і подальша їх модифікація є перспективним напрямком пошуку нових фізіологічно активних речовин. У науковому співтоваристві добре помітна зацікавленість класом гетероциклічних сполук, зокрема похідними 2,4,6-трихлор 1,3,5-триазину. У зв'язку з цим було розглянуто отримання сполук на основі ціанурхлориду заміщенням одного, двох, трьох атомів хлору різними замісниками.

Завдяки своїм властивостям гетероциклічні сполуки знайшли широке застосування в різних галузях науки і техніки – в медицині, сільському господарстві. Відомі похідні триазину використовують як проміжні сполуки для синтезу біологічно активних речовин, термостабільних антиоксидантів, для вуглеводних палив, мастильних олів, полімерів і оптичних відбілювачів [1].

Серед триазинів відомі сполуки з високою гербіцидною, фунгіцидною та інсектицидною діями. Зокрема їх застосовують для боротьби з бур'янами різних сільськогосподарських культур [2]. Найбільша кількість гербіцидів є похідними 1,3,5-триазину. Сульфаніламід – це речовина, які проявляють протимікробну дію. Отже, беручи до уваги відомості про властивості сульфамідної групи, можна говорити про перспективу її поєднання з іншими активними компонентами. Амінокислоти, як відомо, широко використовують у медичній практиці, що пояснюється їх здатністю брати участь у синтезі необхідних для нормальної життєдіяльності речовин: білків, ферментів, гормонів тощо. Отже, модифікація триазинового циклу фармакофорними угрупованнями має важливе значення як з теоретичного, так і практичного погляду.

Мета роботи. Розробка зручних і ефективних препаративних методик синтезу монозаміщених, дизаміщених, тризаміщених похідних 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину.

Наукова новизна. Досліджено перебіг реакцій заміщення атомів хлору 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину різними аміновмісними замісниками.

Практична цінність. Розроблено прості препаративні методики одержання моно-, ди-, тризаміщених похідних триазину, що містять різноманітні біологічно активні фрагменти, що дає можливість здійснити цілеспрямований синтез нових біологічно активних сполук. Було проведено фармакологічний і біологічний скринінг активності синтезованих сполук з використанням програми PASS.

Експериментальна частина. Одним із методів одержання амінопохідних є ацилювання сполук, що містять вільну аміногрупу, ціанурхлоридом (хлорангідридом ціанурової кислоти).

У ціанурхлориді всі атоми хлору рівноцінні. Однак у разі заміщення одного атома хлору замісником активність інших атомів хлору зменшується. Так, якщо перший атом хлору взаємодіє з амінозамісником при 0–20°C, другий вже при 40–50°C, а третій тільки при 90–100°C. Отже, підбираючи умови проведення реакції, можна замістити всі атоми хлору однаковими або різними замісниками.

Для заміщення першого атома хлору був обраний замісник класу сульфаніламідів – стрептоцид. Одержання продукту взаємодії стрептоциду з ціанурхлоридом проводили так: кристали стрептоциду розчиняли в ацетоні. На льодяній бані при постійному перемішуванні охолоджували розчин до температури -2°C, далі завантажували кристали ціанурхлориду. Реакцію проводили при постійному перемішуванні і охолодженні, рН реакційного середовища повинен становити 6–7. Під час реакції виділяється HCl, яка нейтралізується додаванням в реакційну масу 10% розчину Na₂CO₃. Після 10 хв перемішування рН середовища стає кислим (рН=4-5) і починає утворюватися кристалічний осад білого кольору.

Реакцію вважали завершеною, якщо рН середовища, яке зрівноважується розчином соди, перестає змінюватися і зберігає стале значення протягом певного часу.

Реакція відбувалась за такою схемою 1:

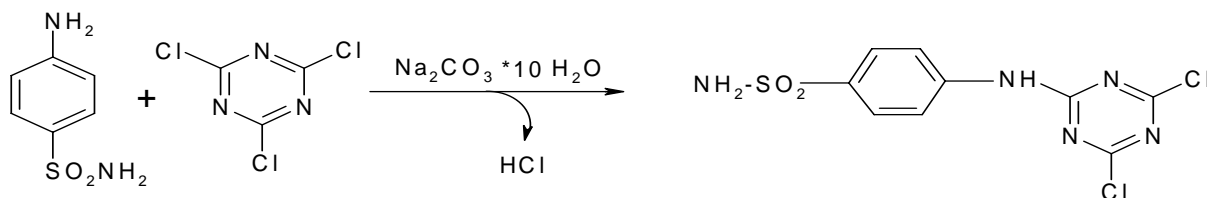


Схема 1

Утворений осад відфільтровували. Відфільтрований осад промивали водою для видалення залишків NaCl. Отриманий вологий осад висушували у вакуум-сушильній шафі.

Для очищення продукту від залишків непрореагованих вихідних речовин до кристалів продукту додавали ацетон і перемішували на магнітній мішалці. Одержаний продукт практично не розчинний в ацетоні. Але вихідні речовини, які використовували в синтезі, добре розчиняються в ацетоні, переходячи в розчин. Утворену суспензію відфільтрували і отримали готовий продукт. Наш продукт 4-(4,6-дихлоро(1,3,5)-триазин-іламіно)бензолсульфонамід нерозчинний у воді. Результати аналізу ТШХ свідчать, що вже через півгодини в реакційній масі міститься досить низька концентрація вихідних реагентів.

Склад і будова продукту підтверджена даними ІЧ-електроскопії. ІЧ-спектри отриманої сполуки лежать в області 600–4000 cm^{-1} . Спостерігаються скелетні коливання триазинового кільця; наявні інтенсивні максимуми поглинання в інтервалі 1400–1420 cm^{-1} , пов'язані з “дихаючими” коливаннями кільця; інтенсивні смуги поглинання при 800–820 cm^{-1} , що мало залежать від природи замісників у кільці, характерні для позаплощинних деформаційних коливань у циклі; частоти поглинання в області 700–720 cm^{-1} відповідають площинним деформаційним коливанням [3–5]. Валентні коливання зв'язків С-Cl, характерні для синтезованих хлорпохідних сим-триазину [6] спостерігаються як інтенсивні смуги поглинання при 830–850, 1250, 1270, 1300 cm^{-1} .

Присутність амідного ферменту у цих сполуках підтверджена інтенсивними смугами коливань при 1616–1632 cm^{-1} і 3310–3350 cm^{-1} .

Присутність сульфамідного фрагменту в отриманому продукті реакції підтверджена інтенсивними смугами симетричних і асиметричних коливань SO_2 групи при 1118–1126 cm^{-1} та 1310–1320 cm^{-1} .

Відомо, що під час ацилювання ціануромхлориду стрептоциду одержаний продукт не розчинний у воді, наступним етапом роботи було досягнення розчинності нашої сполуки у воді за рахунок введення в триазин замісника з гідрофільними властивостями. Таким замісником була обрана сульфанілова кислота, яка містить вільну аміногрупу, здатну до ацилювання 4-(4,6-дихлоро-(1,3,5)-триазин-2-іламіно) бензолсульфонамідом.

Оскільки при заміщенні одного атома хлора будь-якою групою активність інших атомів хлору знижується, одержання дизаміщеної похідної відбувається під час нагрівання до 50–60°C. Одержували продукт дизаміщення так: наважку сульфанілової кислоти розчиняли в воді і при постійному перемішуванні додавали кристали 4-(4,6-дихлоро-(1,3,5)-триазин-2-іламіно)бензолсульфонамідом. У разі додавання продукту монозаміщення в реакційну суміш утворюється суспензія, яку нагрівають до температури проходження синтезу (50–60°C). Під час реакції утворюється продукт взаємодії 4-(4,6-дихлоро-(1,3,5)-триазин-2-іламіно)бензолсульфонамідом з сульфаніловою кислотою, який розчинний у воді.

Взаємодія 4-(4,6-дихлоро-(1,3,5)-триазин-2-іламіно)-бензолсульфонамідом з сульфаніловою кислотою відбувалася за схемою 2:

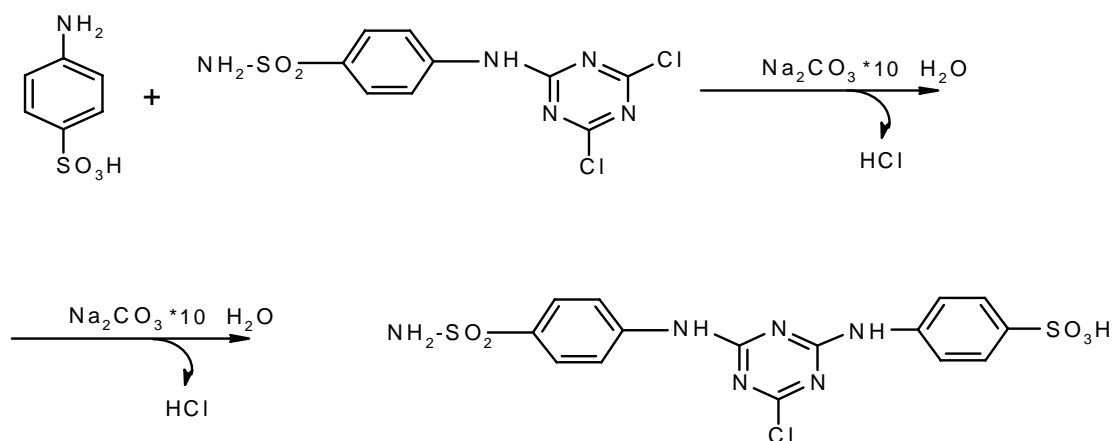


Схема 2

Перебіг реакції можна спостерігати за зникненням суспензії 4-(4,6-дихлоро-(1,3,5)-триазин-2-іламінобензолсульфонаміду в розчині. Соляну кислоту, яка виділяється під час реакції, нейтралізують 10% розчином Na_2CO_3 , підтримуючи рН в межах 6–7.

Реакційну масу при перемішуванні витримували 8 год. Реакцію вважали закінченою, коли 1–2 краплі реакційної маси, розчиненої в 10мл гарячої води ($60\text{--}65^\circ\text{C}$), перестали давати сильне помутніння під час охолодження до кімнатної температури.

Далі реакційну масу охолоджували до кімнатної температури і відфільтровували від залишків непрореагованого 4-(4,6-дихлоро-(1,3,5)-триазин-2-іламінобензолсульфонаміду. Отриманий фільтрат, в якому міститься продукт реакції, нагрівали до $60\text{--}65^\circ\text{C}$. При постійному перемішуванні в розчин додавали невеликими порціями 100г NaCl . Після одноденної витримки, під час перемішування і нагрівання (60°C), одержаний осад відфільтровували. Одержану пасту ретельно відтискали на фільтрі і сушили у вакуум-сушильній шафі при температурі 80°C . Одержаний продукт – кристали світло-бежового кольору, добре розчинні у воді.

Склад і будова продукту підтверджені даними ІЧ-спектроскопії. ІЧ-спектри отриманої сполуки лежать в області $1400\text{--}1620\text{ см}^{-1}$. Спостерігаються скелетні коливання триазинового кільця; наявні інтенсивні максимуми поглинання в інтервалі $1400\text{--}1420\text{ см}^{-1}$, які необхідно зарахувати до валентних коливань триазинового кільця. Максимум середньої інтенсивності в області $990\text{--}1120\text{ см}^{-1}$, пов'язані з „дихаючими” коливаннями кільця; інтенсивні смуги поглинання при $800\text{--}820\text{ см}^{-1}$, що мало залежать від природи замісників у кільці, характерні для позаплощинних деформаційних коливань у циклі; частоти поглинання в області $700\text{--}720\text{ см}^{-1}$ відповідають площинним деформаційним коливанням [7–8].

Валентні коливання зв'язків C-Cl, характерні для синтезованих хлорпохідних сим-триазинових [3] спостерігаються як інтенсивні смуги поглинання при $830\text{--}850$, 1250 , 1270 .

Присутність сульфанільного фрагменту в отриманому продукті реакції підтверджено інтенсивними смугами симетричних і асиметричних коливань SO_2 -групи при $1118\text{--}1126\text{ см}^{-1}$ та $1310\text{--}1320\text{ см}^{-1}$. Наявність сульфогрупи в структурі сполуки підтверджується інтенсивними смугами симетричних і асиметричних коливань SO_3H -групи при $1040\text{--}1050\text{ см}^{-1}$.

Наступним етапом роботи було одержання тризаміщених похідних 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазинових. Для заміщення третього атома хлору взяли амінокислоти: метіонін, аргінін, норлейцин, тирозин, фенілаланін. Вибір амінокислот як замісників для модифікації 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазинових був оснований на високій біологічній активності амінокислотних похідних [9–11]. Третій атом хлору в 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазині заміщається дуже важко. Заміщення двох атомів хлору замісниками знижує активність третього атома хлору, тому реакцію одержання тризаміщених похідних 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазинових проводять при високій температурі.

Кристали одержаного продукту дизаміщення 4-(4-хлоро-6(4-сульфамойлфеніламіно)-(1,3,5)-триазин-2-іламіно)-бензолсульфофеніламіно розчиняли у диметилформаміді. Додавали до розчину кристали обраної амінокислоти. Реакційну суміш нагрівали до $120\text{--}130^\circ\text{C}$. Реакції проводили в присутності органічної основи – пірідину. Введення органічної основи в реакційну масу активує триазинове кільце і сприяє утворенню амінопохідної і також скорочує час перебігу реакції. Реакцію проводили протягом трьох годин під час нагрівання (120°C) і постійного перемішування.

Наприкінці реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Одержаний осад відфільтровували і сушили в сушильній шафі. Одержаний сухий осад розчиняли у воді, відфільтровували від залишків непрореагованих вихідних речовин.

Одержаний фільтрат нагрівали до 60°C і при постійному перемішуванні малими порціями додають кристали NaCl . Утворений осад відфільтровували, добре відтискали і сушили в сушильній шафі, одержали кристали амінокислотного тризаміщеного похідного 4-(4-хлоро-6(4-сульфамойлфеніламіно)-(1,3,5)-триазин-2-іламіно)-бензолсульфофеніламіно. Одержані кристали амінокислотних похідних розчинні у воді і мають різне забарвлення і різну температуру топлення.

Схема синтезу тризаміщених амінокислотних похідних 1,3,5-триазину

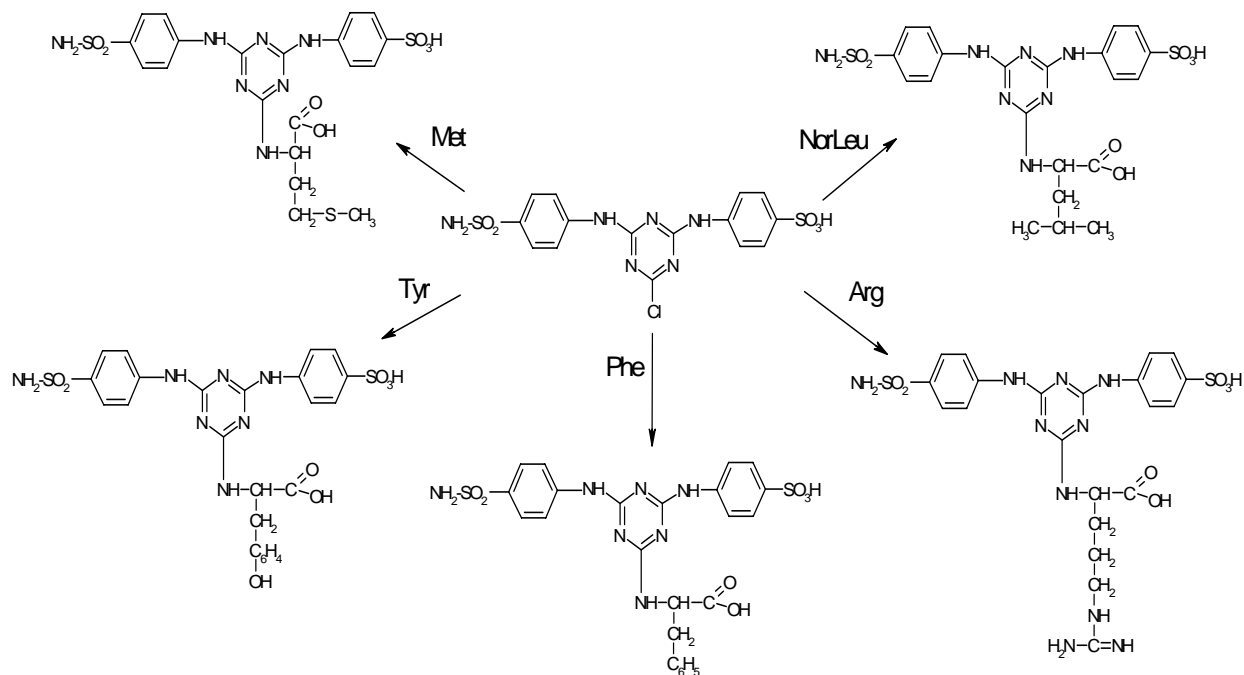


Схема 3

За вищенаведеною методикою були одержані такі амінокислотні похідні 1,3,5-триазину (схема 3):

- 4-метилсульфаніл-2-(4-(4-сульфамойлфеніламіно)-6-(4-сульфо-феніламіно)-1,3,5-триазину-2-іламіно)-бутилова кислота,
- 4-метил-2-(4-(4-сульфамойлфеніламіно)-6-(4-сульфофеніламіно)-(1,3,5)триазин-2-іламіно)пентанова кислота,
- 3-(4-гідроксифеніл)-2(4-(4-сульфамойлфеніламіно)-6-(4-сульфофеніламіно)-(1,3,5)триазин-2-іламіно)-пропіонова кислота,
- 3-феніл-2(4-(4-сульфамойлфеніламіно)-6-(4-сульфофеніламіно)-(1,3,5)триазин-2-іламіно)-пропіонова кислота,
- 5-гуанідин-2-(4-(4-сульфамойлфеніламіно)-6-(4-сульфофеніламіно)-(1,3,5)триазин-2-іламіно)-пентанова кислота.

Було проведено фармакологічний і біологічний скринінг активності синтезованих сполук з використанням програми PASS. Отримані результати прогнозу показали на такий ряд ефектів синтезованих амінокислотних похідних: антишемічний, діуретичний, антипротозоолітичний, мукопротекторний, антигельмінтний, що свідчить про необхідність подальших експериментальних досліджень нових амінокислотних похідних 1,3,5-триазину як лікарських субстанцій.

Висновки. Досліджено перебіг реакцій заміщення атомів хлору різними аміновмісними замісниками.

Розроблено зручні і ефективні препаративні методики синтезу монозаміщених, дизаміщених, тризаміщених похідних 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину.

Досліджено модифікацію триазинового циклу фармакофорними угрупованнями, що містять різноманітні біологічно активні фрагменти, що дає можливість здійснити цілеспрямований синтез нових біологічно активних сполук.

Проведений попередній скринінг за допомогою програми комп'ютерного прогнозування біологічної активності PASS показав доцільність проведення досліджень у цьому напрямку.

1. Келарев В.И., Кошелев В.Н., Белов Н.В., Малова О.В., Караханов Р.А. Синтез и свойства производных сим-триазина // *Химия гетероциклических соединений*. – 1994. – №2. – С .240–243.

2. Мельников Н.Н. Пестициды. Химия, технология, применение. – М.: Химия, 1987. – 711с.
3. Келарев В.И., Лужин А.Ф. Синтез и свойства производных сим-триазина // ХТС. – 1985. №11 – С.1557–1561.
4. Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. – М.: Медицина, 1982. – 583с.
5. Гетероциклические соединения / Под ред. Кочеткова Н.К. – М.: Издательство, 1961. Т.5. – 209 с.
6. Общая органическая химия / Под ред. Кочеткова Н.К. – М.: Химия, 1983. – 233с.
7. Келарев В.И., Караханова Р.А., Лужин А.Ф., Винокуров В.А. Синтез и свойства производных сим-триазина // ХТС. – 1987. №10 – С. 1392–1397.
8. Келарев В.И., Маалова О.В., Вишнякова Т.П. Синтез и свойства производных сим-триазина // ХТС. – 1984. №2 – С. 1678–1682.
9. Ель Ідріссі А. Бринь І.О. Журахівська Л.Р. та ін. Синтез та дослідження гострої токсичності деяких амінокислотних похідних 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону // Вісн. Нац. ун-ту “Львівська політехніка” “Хімія, техн. речов. та їх застос”. – Львів. – 2002. – № 461. – С. 218–220.
10. Журахівська Л.Р. Комаровська О.З. Новіков В.П. та ін. Синтез, гостра токсичність, протигіпоксична та протиішемічна активність нових амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону // Фармацевтичний журн. – 2005. – К., – №3. – С. 67–73.
11. Костюкова С.С., Журахівська Л.Р. Федорова О.В. та інші. “Амінопохідні 1,4-нафтохінону – сполуки з високою біологічною активністю” // Вісн. Держ. ун-ту “Львівська політехніка” “Хімія, техн. речов. та їх застос.” – Львів. – 1999. – № 361. – С. 89–92.

УДК 547.673

М.З. Павуш, Т.М. Тарас, І.І. Губицька*

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,

*Національний університет “Львівська політехніка”

кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

СИНТЕЗ РЕЧОВИН ІЗ ЗАДАНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ 9, 10 - АНТРАХІНОНУ

© Павуш М.З., Тарас Т.М., Губицька І.І., 2007

Проведено реакцію нуклеофільного заміщення атома галогену в дизаміщених похідних аміноантрахінону речовинами із заданими фізіологічно активними властивостями. Синтезовано нові сполуки, підбрано оптимальні умови синтезу, а саме співвідношення вихідних речовин, температуру та час реакції. Структуру одержаних сполук підтверджено даними ІЧ-спектроскопії.

In the process of work the reaction of nucleophile substitution of atom of halogen is conducted in disubstituted aminoanthraquinone derivatives by matters with the active properties set physiological. New connections are synthesized, the optimum terms of synthesis are neat, namely correlation of initial matters, temperature and time of reaction. The structure of the got connections is confirmed given IR-spectrum.

Постановка проблеми. Більша частина природних антрахінонів є окси- і метоксипохідними, які містяться в рослинних і тваринних організмах у вигляді глікозидів. Наявність гідроксильних груп і хіноїдного ядра дає змогу похідним антрахінону брати участь у окисно-відновних процесах, хелатувати двовалентні катіони і таким чином взаємодіяти з клітинними мембранами, змінюючи їх функції. Саме це стимулювало пошук схожих речовин і вивчення їх фармакологічних властивостей з метою створення нових синтетичних аналогів природних сполук із біологічно активною дією. Зокрема похідні антрахінонкарбонової кислоти виявляють протизапальну та протиостеоартритну [1], протипухлинну і гербіцидну [2] дії. Також відомо, що дизаміщені похідні аміноантрахінонів випробовуються як протиракові агенти [3]. Припущено, що такими похідними може виступати 1-аміно-4-бромантрахінон-2-сульфо кислота (бромамінова кислота) або її аналог 1-аміно-4-