

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



ЖУРНАЛ
ОРГАНІЧНОЇ
ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ХІМІЇ

THE JOURNAL
OF ORGANIC
AND PHARMACEUTICAL
CHEMISTRY

ЖУРНАЛ
ОРГАНИЧЕСКОЙ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
ХИМИИ

Том 6, випуск 3(23), 2008

Харків
НФаУ

Редакційна колегія:

М.О.Лозинський (головний редактор), В.П.Черних (головний науковий консультант), С.А.Андронаті (Одеса), П.О.Безуглий (Харків), І.П.Белецька (Москва), В.В.Болотов (Харків), В.П.Георгієвський (Харків), І.С.Гриценко (заступник головного редактора), О.І.Гризодуб (Харків), Б.С.Драч (Київ), М.С.Зефіров (Москва), Б.С.Зіменковський (Львів), А.Я.Льченко (Київ), В.І.Кальченко (Київ), С.М.Коваленко (Харків), В.М.Ковальов (Харків), В.О.Ковтуненко (Київ), Т.А.Костіна (відповідальний секретар), В.П.Кухар (Київ), Й.Леманн (Жена), В.Д.Орлов (Харків), В.Ю.Пашинник (секретар секції органічної та елементорганічної хімії), О.М.Пінчук (Київ), А.Ф.Попов (Донецьк), Ю.О.Сергучов (Київ), А.Д.Синиця (Київ), В.І.Станінець (Київ), О.І.Толмачов (Київ), В.П.Хиля (Київ), О.О.Цуркан (Київ), О.П.Швайка (Донецьк), Ю.Г.Шермолевич (Київ), Л.М.Ягупольський (Київ)

Редакційна рада:

О.М.Біловол (Київ), М.В.Вовк (Київ), М.І.Ганущак (Львів), А.М.Демченко (Чернігів), С.М.Десенко (Харків), О.В.Доровський (Харків), В.А.Загорій (Київ), М.Г.Лук'яненко (Одеса), І.А.Мазур (Запоріжжя), В.І.Марков (Дніпропетровськ), В.П.Новіков (Львів), В.В.Петренко (Запоріжжя), Б.О.Прийменко (Запоріжжя), Н.Ю.Ростовцева (Київ), А.О.Толмачов (Київ), І.В.Українець (Харків), В.Я.Чирва (Сімферополь), О.Г.Юрченко (Київ), Ю.Л.Ягупольський (Київ)

У журналі розглядаються проблеми синтезу та аналізу органічних та елементорганічних сполук, синтезу аналогів природних сполук та лікарських субстанцій, результати фізико-хімічних досліджень у вищезазначених напрямках.

Для працівників науково-дослідних установ, вищих навчальних закладів та фахівців хімічного, фармацевтичного, біологічного, медичного і сільськогосподарського профілю.

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії” за рішенням ВАК України внесено до переліку видань, рекомендованих для публікації матеріалів дисертацій зі спеціальностей: органічна хімія, елементорганічна хімія, фармацевтична хімія і фармакогнозія (хімічні і фармацевтичні науки). Бюлетень ВАК України №4 2004 р

Затверджено до друку Вченою радою Інституту органічної хімії, протокол №12 від 15.09.2008 р.

Затверджено до друку Вченою радою Національного фармацевтичного університету, протокол №1 від 29.08.2008 р.

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція “Журналу органічної та фармацевтичної хімії”, тел./факс (057) 706-30-63. E-mail: prss@ukrfa.kharkov.ua

Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 08383, для підприємств — 08384

Міністерство України у справах преси та інформації. Реєстраційний №7392. Серія КВ від 05.06.2003 р.

Підписано до друку 19.09.2008 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризо.

Умовн. друк. арк. 9,3. Обліков.-вид. арк. 10,76. Тираж 160 прим. Зам. 3-99.

Літературний редактор — А.Л.Краснікова. Художній редактор — І.М.Величко. Комп'ютерна верстка — О.М.Білинська.

Видавництво Національного фармацевтичного університету

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії”. Том 6, випуск 3(23), 2008

ISSN 0533-1153

©Національний фармацевтичний університет, 2008

УДК 547.269.1+547.298.4+577.112.384+546.172.6

ТІОНІТРИТИ: БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЦИНІ

А.М.Борисевич, В.М.Брицун, М.О.Лозинський

Інститут органічної хімії НАН України,
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: bvn1967@rambler.ru

Ключові слова: тіонітриту (*S*-нітрозотіолу); *RSNO*; монооксид азоту

Розглянуті і проаналізовані методи синтезу, біологічні властивості тіонітритів та використання їх у медицині.

THIONITRITES: BIOLOGICAL PROPERTIES AND APPLICATION IN MEDICINE

A.N.Borisevich, V.N.Britsun, M.O.Loizinsky

The synthetic methods, biological properties and application of thionitrites in medicine have been considered and analysed.

ТИОНИТРИТЫ: БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНЕ

А.Н.Борисевич, В.Н.Брицун, М.О.Лозинский

Рассмотрены и проанализированы методы синтеза, биологические свойства и использование в медицине тионитритов.

Тіонітриту (*S*-нітрозотіолу, *RSNO*, *S*-нітрозопохідні тіолів), за деякими винятками, є малостійкими реакційноздатними сполуками, існування яких підтверджується за допомогою спектральних [1] і біохімічних методів [2, 3]. Ряд представників тіонітритів відноситься до природних сполук, які зустрічаються в живих організмах, у зв'язку з чим були розроблені аналітичні методи вилучення та ідентифікації тіонітритів у плазмі крові та інших біологічних рідинах [4]. Слід відзначити, що в останні тридцять років відбувався бурхливий розвиток досліджень в області хімії, біохімії та біології природних і деяких синтетичних *S*-нітрозотіолів. Це пов'язано з встановленням важливості їх ролі в процесах, які перебігають у живих організмах.

У теперішній час у біохімічних та біологічних дослідженнях широко використовуються *S*-нітрозопохідні цистеїну (*CysNO*), цистеїнілглутаміну (*GSNO*) [5], альбуміну [6], гемів [7], а серед синтетичних сполук — *N*-ацетилпеніциламіну (*SNAP*) [6]. Вказані природні тіонітриту були виявлені як у внутрішньоклітинному, так і в неклітинному просторі в багатьох тканинах і органах [8].

Багато біологічних функцій *S*-нітрозотіолів обумовлено наявністю у них однієї або зразу кількох властивостей [8]:

- 1) легке відщеплення монооксиду азоту (II) (як правило, у вигляді іона NO^+);
- 2) участь у реакціях *S*-перенітрузування та *S*-тіюлювання;
- 3) безпосередня дія *S*-нітрозотіолів на відповідні рецептори.

Згідно з сучасними уявленнями [9-12] монооксид азоту, який в організмі зустрічається у вигляді

NO^+ , NO^- , NO , є головною сигнальною молекулою в серцево-судинній, імунній та нервовій системах. Він відіграє важливу роль у процесах релаксації гладкої мускулатури, а також бере активну участь в інших регуляторних біохімічних процесах.

S-Нітрозотіолу є одними з головних носіїв монооксиду азоту в живих організмах [13], тому їх також відносять до сигнальних молекул [14].

Про важливість і значення досліджень, виконаних в області біології, біохімії та хімії монооксиду азоту і *S*-нітрозотіолів, свідчить факт присудження в 1998 р. Нобелівської премії в області фізіології і медицини трьом американським ученим професорам Ignarro L.T., Murad F., Furchgott R.F. [9-11], лабораторії яких внесли вагомий вклад у розвиток фундаментальних досліджень у вказаній області.

Необхідно також зазначити, що в цьому напрямку за останні 15 років з'явилося більше 20 тисяч публікацій [9], в тому числі 38 оглядів [1, 9-45]. Слід зазначити, що останнім часом кількість публікацій у цій області становила від 4500 до 5000 робіт щорічно і прослідковується тенденція до її зростання по експоненціальній кривій [9].

Великим позитивним підсумком проведених досліджень є впровадження їх результатів у клінічну практику. Зокрема, останнім часом було запатентовано ряд високоефективних фармацевтичних композицій [46-56]. Крім того, бурхливий розвиток біології і біохімії *S*-нітрозотіолів сприяв і продовжує сприяти прогресу в області технології їх синтезу, а також стимулює розробки нових, більш ефективних реагентів для *S*-нітрузування.

Вищенаведені дані свідчать про те, що синтетичний пошук як активаторів, так і інгібіторів

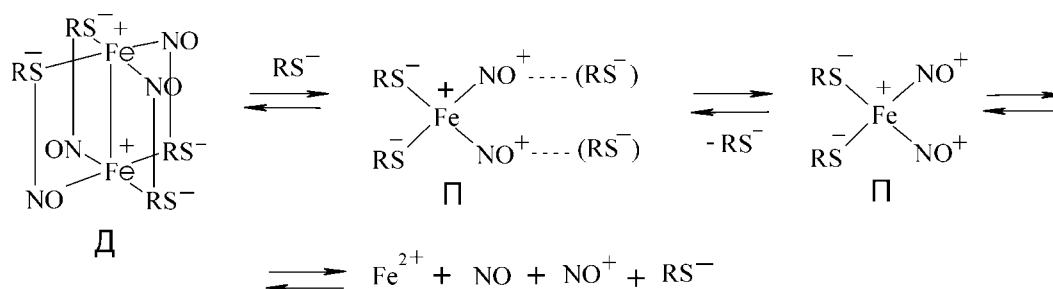


Схема 1

NO-синтази та ендогенного S-нітрозування, нових і безпечних S-нітрозуючих агентів, синтез і вивчення біологічних властивостей нових, стабільних S-нітрозотіолів є одним із актуальних і пріоритетних напрямків хімії біологічно активних речовин.

Мета нашого огляду — дати загальну картину стану досліджень тіонітритів за останні 15 років, зокрема детально розглянути їх фізико-хімічні та біологічні властивості і застосування в медицині. Одна з цілей огляду — привернути увагу хіміків України до одного з перспективних і бурхливо прогресуючих напрямків біології та хімії природних і синтетичних біологічно активних сполук, що має велике теоретичне та практичне значення.

Біологічні властивості та використання в медицині

Вище були описані лише деякі біологічні властивості тіонітритів. Цікавими є також дані по експериментальному вивченню видів біологічної активності вказаних сполук, їх участі в регулятивних процесах у живих організмах і їх практичне використання в терапії різноманітних захворювань.

В оглядах [11, 57] повідомлялось, що релаксація гладкої мускулатури під дією органічних нітратів та нітритів відбувається через реакцію цих сполук з ендогенними тіолами (цистеїном, глутатіоном та ін.), яка перебігає через проміжне утворення тіонітритів. При їх розкладанні виділяється монооксид азоту, що активує фермент гуанілат-циклазу, при дії якого в присутності іонів Ca^{2+} і Mg^{2+} утворюється циклічний гуанозинмонофосфат (ц-ГМФ), який і активує релаксацію.

Важливі дослідження [58-61] були виконані з метою з'ясування механізму узгодженого транспорту кисню і оксиду азоту (NO) у тканинах і органах людини. Виявилось, що в дихальних шляхах відбувається узгоджене S-нітрозування оксигемоглобіну, дезоксигемоглобіну і метгемоглобіну.

На основі експериментальних даних автори [59, 60] дійшли висновку, що оксигемоглобін існує в двох конформаційних формах — R і T. Частково нітрозований по атому заліза T-гемоглобін (Hb[Fe(II)NO]) потрапляє в легені, де промотується S-нітрозування по його цистеїновому залишку. У присутності кисню цей гемоглобін зазнає конформаційної перебудови в S-нітрозогемоглобін R. Ця R-форма у складі еритроцитів потрапляє в кровеносне русло. При дії передкапілярного спротиву потоку крові R-форма S-

нітрозогемоглобіну віддає кисень. Після цього в R-гемоглобіні відбуваються конформаційні, так звані алостеричні зміни, внаслідок чого утворюється T-форма, яка легко відщеплює монооксид азоту від тіонітритної групи. Монооксид азоту або безпосередньо переноситься на ендотелій гладкої мускулатури судин, або шляхом транснайтрозування глутатіону утворює S-нітрозоглутатіон (GSNO), який, у свою чергу, генерує NO, під дією якого відбувається вазодилатація капілярних судин. У результаті суттєво полегшується подача артеріальної крові в капіляри і наступне насичення тканин киснем.

Згідно з другою моделлю [60] R-форма сприймає кисневий градієнт ($p\text{O}_2$) у тканинах і реагує на нього при гіпоксії, перебудовуючись у конформаційну форму T. Остання легко генерує NO, викликаючи цим розслаблення мускулатури судин, покращення кровотоку і насичення тканин киснем. У випадку коли оксигенація тканин перевищує потребу в кисні, стабілізується R-форма гемоглобіну, яка перешкоджає відщепленню NO від S-нітрозогрупи. Це підвищує тонус судин і погіршує потік крові.

Слід відзначити, що вазодилатація, викликана GSNO, не залежить ні від кисневого потенціалу, ні від дії супероксидної пероксидази [60].

Важливу роль у генеруванні, транспорті і депонуванні NO і RSNO в живому організмі відіграють динітрозилні комплекси заліза (ДНКЗ) з тіолвмісними лігандами та з S-нітрозотіолами [25, 61, 62]. Ці комплекси можуть виникати як на основі неорганічних сполук двовалентного заліза, так і при вилученні іонів Fe^{2+} , які входять до складу гемів, альбумінів та інших білкових молекул [43]. Ендогенним джерелом NO для ДНКЗ є реакція окиснення l-аргініну в l-цитрулін, яка каталізується NO-синтазою і супроводжується виділенням NO [9]. Екзогенними джерелами NO в ДНКЗ можуть бути неорганічні нітрити та синтетичні естери азотистої кислоти [43].

Зраз відомо 2 форми ДНКЗ — димерна (діамагнітна, D) і мономерна (парамагнітна, П) [61, 62] (схема 1).

Форма D утворюється в нейтральному або слабоболужному середовищі при відношенні $\text{Fe}^{2+} : \text{RS}^- = 1 : 2$, а форма П, відповідно, $1 : 20$ [61, 62].

Обидві форми відрізняються як за своїми спектральними властивостями, так і за періодом вазо-

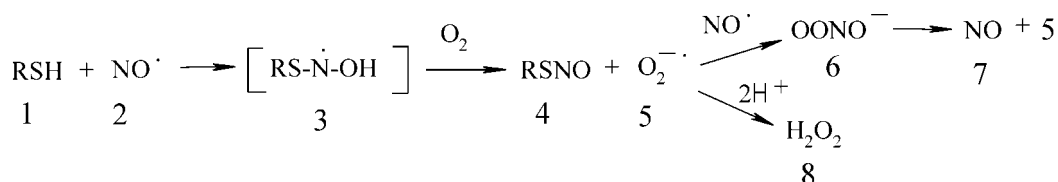


Схема 2

дилататорної дії. Залежно від концентрації тіолів ці форми можуть переходити одна в іншу.

При розкладенні форми П вивільнюється нейтральний NO і утворюється RSNO, який, у свою чергу, розкладається з виділенням іону NO^+ і тіоляту. Із схеми витікає, що ДНКЗ можуть знаходитися у взаємозв'язку з іншою формою стабілізації NO, а саме з RSNO, які утворюються при розпаді ДНКЗ або синтезуються при взаємодії іонів NO^+ з тіолами в координаційній сфері комплексу. Таким чином, тип S-нітрозотіолів може визначати стабільність ДНКЗ. Дійсно, висока стійкість ДНКЗ з глутатионом (GSH) знаходиться у відповідності з міцністю S-нітрозоглутатіону (GSNO), тоді як швидке розпадання ДНКЗ з цистеїном корелює з низькою стабільністю S-нітросоцистеїну [61].

Слід відзначити, що GSNO завдяки своїй відносній стабільності є своєрідним депо для збереження і транспортування NO. Однак роль депо для NO в плазмі крові та в еритроцитах виконують переважно S-нітросогемаглібін, S-нітросовані протеїни та S-нітросоцистеїнілглутамін [14].

Раніше повідомлялось, що S-нітрозотіоли можуть утворюватися в організмі реакцією іона нітронію з тіолами. Досліджувалась також можливість синтезу S-нітрозотіолів взаємодією відповідних тіолів з NO. Було показано [3], що реакція цистеїну з NO в аеробних умовах має другий порядок до монооксиду азоту і перший — по цистеїну, причому в присутності Cu, Zn-супероксидної дисмутази вдалось зафіксувати утворення перекису водню **43** у реакційній суміші [3]. Цей факт вказує на те, що акцептором електронів у цій взаємодії виступає кисень, який відновлюється до супероксиду $\text{O}_2^{\cdot-}$, що приводить до утворення перекису водню і пероксинітриду [3] (схема 2).

Факт утворення перекису водню вдалось зафіксувати за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (детектор — хемілюмінесцентна лампа) при вивченні S-нітросування глутатіону (GSH) пероксонітридом в аеробних і анаеробних умовах [63]: $\text{GSH} + \text{NO}_3^- = \text{GSNO} + \text{HO}_2^-$.

Як і в попередньому випадку, ця реакція відбувається при наявності акцептора електронів кисню.

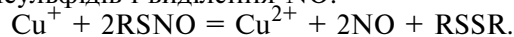
Повідомлялось також про участь N_2O_3 в S-нітросуванні тіолів як при фізіологічних, так і при нижчих значеннях pH [2].

Поряд з вивченням методів синтезу тіонітридів в організмі людини паралельно досліджувався шлях їх розпаду, а також фактори, що промотують цей розпад.

При вивченні кінетичної моделі розпаду S-нітрозотіолів у біологічних системах було показано

[64], що на стабільність S-нітрозотіолів впливають як електронні, так і просторові фактори. Встановлено, що в кислому середовищі S-нітрозотіоли утворюються швидко, а їх розпад є реакцією нульового порядку з дуже низькою константою швидкості. З'ясувалось, що утворення при розпаді RSNO дисульфідів з переважно третинною структурою, а також вплив електронних факторів здатні пришвидшувати відщеплення NO, яке в фізіологічних умовах може відігравати роль пускових механізмів [64].

Багато досліджень проводилось для вивчення механізмів розпаду S-нітрозотіолів *in vivo*. Недавно [65, 66] повідомлялось, що розкладання S-нітросопохідних глутатіону та цистеїну і деяких їх аналогів у присутності аскорбінової кислоти відбувається за двома механізмами. Так, при низьких концентраціях аскорбінової кислоти цей розпад пришвидшується іонами Cu^+ , які утворюються при відновленні Cu^{2+} аскорбіновою кислотою. У кінцевому підсумку це приводить до утворення дисульфідів і виділення NO:



Цей розпад негайно закінчується при додаванні до реакційного середовища етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА). Однак, якщо концентрацію аскорбінової кислоти збільшити в десять разів, то надлишок ЕДТА не впливає на швидкість розкладання S-нітрозотіолів. Імовірно, N-атом в RSNO при вказаній концентрації аскорбінової кислоти зазнає атаки аскорбат-іона, наслідком чого є утворення проміжної сполуки RO-NO, яка гомолітично розкладається з виділенням NO і дигідроксіаскорбату [65].

Інтенсивно досліджувалась також вплив іонів міді та заліза на розпад S-нітрозотіолів [67-70].

У дослідах *in vitro* у водному буферному розчині (pH=7,4) було встановлено каталітичну дію мізерної кількості іонів Cu^{2+} і Fe^{2+} на розкладання ряду тіонітридів, який перебігає з утворенням дисульфідів і NO, причому швидкість процесу була вищою у випадку тіонітридів, які мали два бідентатних центри для комплексоутворення з іонами металів [67]. Присутність кисню позитивно впливала на швидкість цього розпаду.

У той же час *in vivo*, як це було показано в роботах [68, 69], розкладання S-нітрозотіолів каталізується іонами Cu^+ , які з'являються при відновленні тіолами мідьвмісних ди- і трипептидів. Як витікає з роботи [70], іон Cu^+ є ефективнішим каталізатором розпаду, ніж іон Cu^{2+} .

У роботі [5] було показано, що відсоток конверсії тіонітриду в монооксид азоту і дисульфід залежить від хімічної будови S-нітрозотіолу та

його концентрації в розчині. Так, у випадку S-нітроцистеїну та його дипептиду — S-нітрозоцистеїнілгліцину при концентраціях 10^{-3} М у присутності Cu^{2+} (10^{-5} М) конверсія складає 100%, а її швидкість на декілька порядків вища, ніж у випадку GSNO та його дипептиду S-нітрозоглутамілцистеїну (SNOGluCys). При менших концентраціях реагентів (10^{-6} М) швидкості розкладення і відсоток конверсії приблизно однакові.

У роботі [71] наведені дані вивчення кінетики розкладення GSNO і S-нітрозотіомолочної кислоти в присутності гідратних комплексів Cu^+ та її комплексів з ацетонітрилом.

Автори статті [72] на основі отриманих даних з синтезу та розпаду RSNO в присутності іонів міді з використанням таких субстратів як альбумін бичачої крові, гемоглобін людини і глутатіон обґрунтували відповідний механізм утворення S-нітрозотіолів *in vivo*.

Недавно [73] було проведено порівняльне вивчення впливу іонів Cu^{2+} і Fe^{2+} на синтез і розпад S-нітрозотіолів *in vivo*. Поряд з вивченням впливу на метаболізм тіонітритів відносно простих сполук міді досліджувалась також дія мідьвмісних ензимів [74]. Було показано, що серед цих ензимів церулоплазмін найбільш активно стимулював виробку RSNO на культурах клітин RAW 264 і Hep 92.

Вплив іонів міді на релаксуючі та нейромедіаторні властивості S-нітрозотіолів вивчалися у роботі [75]. З цією метою було проведено паралельне вивчення релаксації шлункового дна у щурів під дією S-нітрозотіолів, екзогенного NO і при стимуляції електричним струмом у присутності і за відсутності хелаторів міді — неокупроїну та неокупризону. Після опрацювання експериментальних даних автори [75] дійшли висновків, що тіонітрити не є нейропередавачами в нітратній нервовій системі та що іони міді позитивно впливають на релаксаційні властивості S-нітрозотіолів.

Впливають на розкладення тіонітритів не тільки іони міді та заліза, а й селенові похідні цистеїну та цистеаміну, які каталізують розкладення RSNO в присутності деяких тіолів [76].

Окремі ферменти також сприяють розкладенню S-нітрозотіолів. Так, у цитоплазматичній фракції аорти свині був знайдений ензим, який викликає гетеролітичне розкладення RSNO [77]. Важливі дані про регуляцію ектоензимом — γ -глутамілтранспептидазою (GGT) — антипроліферативної дії GSNO на людські T- і B-лімфоцити наведено в роботі [78]. Показано, що клітини, які експресують цей ензим, викликають швидку метаболізацію GSNO, яка супроводжується виділенням NO. Останній інгібує синтез ДНК, причому одночасно зменшується концентрація внутрішньоклітинних дезоксирибонуклеотидів.

Є дані і про зворотний процес, а саме — пригнічення активності ферментів S-нітрозотіоламі, яке відбувається внаслідок реакцій транс-

нітрозування. Такий механізм був запропонований в [79] для пояснення інгібування ферменту глутатіонредуктази, яке супроводжується зниженням рівня глутатіону (GSH) і посиленням окиснювального стресу.

У роботі [80] було встановлено, що завдяки S-нітрозуванню S-нітрозо-L-цистеїном тіольної групи цистеїнового фрагменту ферменту ендотеліальних клітин людини — caspase-3 — попереджувалась загибель (апоптоз) цих клітин.

Авторами [81] було показано, що витримування гранулозно-лютеальних клітин людини, які містять фермент ароматазу, разом з S-нітрозо-N-ацетилпеніциламіном (SNAP) через 16 годин зменшувало активність цього ферменту на 26%, що стало наслідком S-нітрозування цього ферменту по цистеїновому залишку.

У процесі S-транснаїтрозування інгібувалась ринновірусна 3с-протеаза людини [82] та протеїновмісна тирозинова фосфатаза [83].

Було показано [84], що Na/K-АТФаза мозку та нирок людини слабо інгібується за допомогою GSNO, але набагато сильніше при дії ДНКЗ, які містять RSNO.

У випадку креатинкінази [85] було встановлено, що блокада тіольної групи цього ензиму при дії SNAP відбувається в результаті реакції S-перенітрозування, тоді як у випадку з GSNO перебігає S-тіолювання.

Ряд досліджень був присвячений вивченню відповідних реакцій організму на вплив зовнішніх несприятливих факторів і ролі S-нітрозотіолів у цих процесах.

У роботі [6] було встановлено, що при попередній обробці венозних ендотеліальних клітин GSNO, SNAP або S-нітрозоальбуміном (S-NOalb) і подальшому зараженню їх ліпосахаридами пухлинний некротичний фактор α суттєво знижувався в порівнянні з контролем. Спостерігалась також стимуляція відщеплення O_2^- від нейтрофілів і збільшення їх акумуляції спільно з гуанозинфосфатом. З'ясувалося, що S-нітрозоальбумін виявився на порядок сильнішим модулятором, ніж GSNO і SNAP. S-NOalb, на відміну від останніх, відщеплював NO повільно, поступово і з постійною швидкістю. Це дозволяє вважати його перспективним лікарським препаратом [6].

Авторами [86] було показано, що введення кроликам рекомбінантного фактора людини (rhG-CSF) разом із SNAP значно підвищувало концентрацію сировоткового гранулоцитарного колоністимулюючого фактора і збільшувало кількість лейкоцитів. Цей ефект не спостерігався, коли одночасно зі SNAP вводилась пастка для NO, так звана карбокси-PTIO [86].

У роботі [87] вивчався розвиток ендотоксемії у щурів після введення їм ліпосахаридів, добутих із грамнегативних бактеріальних клітин. Було встановлено, що при цьому відбувається експресія NO-синтази і різке збільшення продукування нею

NO. В цих же умовах активується зв'язування NO високомолекулярними тілами — альбуміном і гемоглобіном, що супроводжується утворенням S-нітросопохідних як своєрідних сховищ NO. Цікаво, що низькомолекулярні тіла — цистеїн та глутатіон у цих процесах участі не беруть.

У циклі робіт [88-91] досліджувалась захисна функція NO і S-нітрозотіолів у процесах адаптації організму до гіпоксії. В статті [88] повідомлялось, що при важкому гіпоксичному стані ($pO_2 < 2$ мм рт. ст.) спостерігається суттєве підсилення активності ферменту оксигенази ендотеліального гена (HO-1). На думку авторів [88], збільшення внутрішньоклітинних взаємодій NO з тілами, зокрема з GSH, приводить до утворення GSNO, що сприяє збудженню HO-1 при помітному зниженні рівня кисню в тканинах.

Важливі дані про захисну дію тіонітритів і NO при адаптації шурів до фізичних навантажень та гіпобаричної гіпоксії в барокамері (розрідження повітря — як на висоті 5 км над рівнем моря) наведені в статтях [89-91].

Було показано, що при адаптації до фізичних навантажень має місце двофазна зміна в продукуванні NO: перша фаза — збільшення і друга — зменшення його продукування [89]. Вказане збільшення продукування NO, зокрема в печінці, може лежати в основі антигіпоксичного ефекту цієї адаптації. Це підтверджує той факт, що введення дослідним шурам ДНКЗ, які містять CysNO, збільшувало стійкість тварин до гострої гіпоксії, тоді як введення блокатора NO-синтази (L-NNA) зменшувало цю стійкість.

У роботах [90, 91] на відповідних моделях вивчалось співвідношення процесів продукування та депонування NO під час адаптації до помірної гіпоксії. Автори [90, 91] встановили, що між цими процесами існує прямий взаємозв'язок, який підтверджується суттєвою кореляцією між співвідношенням нітритів та нітратів у плазмі крові та кількістю NO, що акумулюється у стінках судин. Ця адаптація викликає ряд процесів в організмі, які дають змогу, з одного боку, відвернути надмірну релаксацію і зменшити гіпотензивну характеристику інфаркту міокарда, а, з іншого — запобігти зростанню артеріального тиску і збільшити релаксацію у шурів, які знаходяться в стані нападу гіпертензії [91].

Таким чином, у процесі адаптації до помірної гіпобаричної гіпоксії спостерігалось як збільшення продукування NO в умовах його дефіциту шляхом стимуляції синтезу і (або) вивільнення зі сховищ, так і швидкості депонування NO у стінках судин, що перешкоджало розвитку цитотоксичного та гіпотензивного ефектів при дії надлишкового NO [90, 91].

Одержані дані можуть бути основою для використання в клініці методу гіпобаричної гіпоксії у хворих на гіпертензію, тому що після звичайного курсу лікування не завжди відновлюється ендотеліально-залежна вазодилататорна здатність.

Роботи [92, 93] присвячені вивченню наслідків відхилення від норми в той або інший бік вмісту S-нітрозотіолів у тканинах, впливу цих явищ на перебіг патологічних процесів і деяких способів їх коригування.

У статті [92] було показано, що в синовіальній і серозній рідині, які оточують хрящі хворих на остеоартрит, відмічається підвищена концентрація RSNO і нітритів. З метою нормалізації хворобливого стану досліджувалась дія субстанції “Rhein” (активна форма лікарського препарату “Diacerein”) і диклофенаку. З'ясувалося, що “Rhein” повністю інгібував підвищене продукування RSNO і нітритів, тоді як диклофенак був неактивним.

Зменшення вмісту S-нітрозотіолів нижче норми також негативно відображається на здоров'ї людини. У роботі [93] було знайдено, що в дихальних шляхах дітей, хворих на цистичний фіброз, у порівнянні з контрольною групою здорових дітей вміст RSNO і нітритів помітно нижчий. Одночасно фіксувалося зменшення кількості біохімічних реакцій, які зазвичай ініціюються тіонітритами.

На думку авторів [94], суттєвий вплив на розвиток патологічного процесу у дітей, хворих на важку форму астми, виявляє зниження рівня GSNO в гладкій мускулатурі дихальних шляхів. Ця робоча гіпотеза експериментально моделювалась на трахеях гвінейських свиней, яким вводили сенсibilізовану овальбуміном протеїнову фракцію легеневої тканини, здатної розкладати GSNO. Виявилось, що ця процедура суттєво інгібувала релаксацію кілець трахеї. Це підтверджує висновок, що підвищене розкладання GSNO негативно впливає на патофізіологію астми.

У роботі [95] показано, що існує зв'язок між захворюваннями на гіпертензію і мішенеподібну клітинну гемолітичну анемію (таласемію). Вважається, що це викликано S-нітросуванням гемоглобінів A і H за допомогою NO. При цьому знижується рівень NO в крові та ендотеліальній тканині судин, що й призводить до негативних наслідків. Ймовірно, зниження рівня NO сприяє розвитку гіпертензії і таласемії, але сумнівною є концепція необоротного S-нітросування вказаних гемоглобінів, що ніби-то є причиною дефіциту NO в організмі.

Недавно повідомлялось [7], що S-нітросування гемоглобіну є швидкою і оборотною реакцією. Треба також мати на увазі, що монооксид азоту може зв'язуватися комплексами ДНКЗ, як про це повідомлялося вище, але й тут процес є рівноважною реакцією. Так що конкретна причина зниження рівня NO в тканинах судин потребує подальших досліджень.

Авторами [96] вивчалась можливість трансляційного впровадження гомоцистеїну (Hcy) у протеїн за допомогою транспортної РНК (*m*-РНК). Встановлено, що сам по собі Hcy упровадити не вдається, але після його S-нітросування набагато полегшується його зв'язування з *m*-РНК і подаль-

ше впровадження в протеїн бактерії *Escherichia coli*. Було також показано, що S-NO-Hcy-PHK сприяє трансляції матричної ДНК в ретикулоцитну систему кролика. Автори [96] зробили висновок, що здатність цього S-NO-Hcy влаштуватися в протеїнові структури може бути причиною розвитку патогенетичного атеросклерозу.

Важливі дані про механізми релаксації гладкої мускулатури препаративних смужок баранячої уретри наведені в роботі [97]. Зокрема була досліджена релаксація при дії нітропрусида Na(SNP), нітроглицерину (GTN), S-нітрозо-L-цистеїну (CySNO), SNAP, S-нітрозо-N-ацетил-L-цистеїну і GSNO. Було встановлено, що повнота і швидкість відщеплення NO його донорами не завжди корелює з їх релаксуючою здатністю. Реєструвались випадки метаболічної активації субстратів по відношенню до NO в цитоплазмі, пряме перенесення NO на компоненти клітин і реакції нітрозування на клітинних мембранах [97].

Авторами роботи [98] були синтезовані нові S-нітрозотіоли — N-(S-нітрозо-N-ацетилпеніциламіно-2-аміно-2-дезоксид-1,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-α-глюкопіраноза (RIG-200) і S-нітрозо-N-валерил-α-пеніциламін. Було проведено порівняльне вивчення стійкості стегнових артерій до дії цих RSNO і нітроглицерину. Показано, що при дії останнього на артерії, попередньо звужені дією фенілефрину, у присутності інгібітора NO-синтази ефект вазодилатації тривав від 2 до 20 год, а при введенні нових тіонітритів у ті ж артерії в тих же умовах вазодилатація продовжувалась безперервно протягом 20 год. Таким чином, толерантність до дії нових S-нітрозотіолів не спостерігалась.

Цікаве дослідження, яке має практичне значення при лікуванні хворих, уражених вірусом ВІЧ-1, виконали автори [99]. Ними було встановлено, що тіонітрити і внутрішньоклітинний NO інгібують реплікацію цього вірусу в мононуклеарних клітинах периферичної крові, ураженої гострою формою хвороби, і виявляють адитивну інгібуючу дію в комбінації з 3'-азидо-3'-дезокситимідилатом. У той же час у клітинах, хронічно уражених вірусом ВІЧ-1, як NO, так і RSNO діють як реактиватори вірусу. Автори [99] зробили висновок, що не тільки NO і RSNO, але й синтетичні нітроестери з обмеженою токсичністю, які використовуються для лікування коронарної хвороби, можуть застосовуватися з метою інгібування вірусу ВІЧ-1, а також для його реактивації або одночасно в обох випадках.

Не можна не відзначити роботу [100], в якій показано, що в міоцитах правого шлуночка серця тхора S-нітрозотіоли стимулюють базальні токи в Ca²⁺-каналах L-типу. Цей ефект не залежить від клітинної проникності, модуляції секреції RSCa²⁺, активації кіназ, інгібування фосфатаз і зміни рівнів циклічного ГМФ (цГМФ). Крім того, спостерігалась схожа активація цГМФ S-нітрозотіолами і зворотна дія тіольних відновлювачів. Це під-

тверджує наявність тіольного “редокс-вмикача” на комплексі субодиниці Ca²⁺-каналу L-типу.

На додаток до вищесказаного потрібно зупинитися на даних з вивчення в ряду тіонітритів залежності структура — біологічні властивості. Потрібно відзначити, що нині таких даних відомо небагато [52, 97, 98, 101-104]. Головний висновок, який випливає з робіт [97, 102], полягає в тому, що сила і тривалість біологічної дії тіонітритів залежить в основному від особливостей їх хімічної будови.

У роботі [102] було синтезовано вісім нових тіонітритів і досліджена їх стійкість та релаксуюча здатність на гладкій мускулатурі аорти кроля та трахеї гвінейської свині. Автори статті [102] з'ясували, що біологічна активність тіонітритів залежить тільки від їх структури. Зроблено також висновок, що природа радикалу R впливає на індивідуальну селективність RSNO до тієї чи іншої тканини організму.

Однак є окремі випадки [62, 101], коли стійкість тіонітритів у водному розчині корелює з їх біологічною дією. Зокрема, було показано, що комплекси ДНКЗ (1 : 2), які вміщували GSNO, за своєю вазодилаторною дією були на порядок ефективніші, ніж аналогічні комплекси ДНКЗ з CysNO. Цей факт автори роботи [62] пов'язують з більшою стійкістю GSNO у водному розчині в порівнянні з CysNO. За даними статті [101] тіонітрит RIG-200 в буфері Кребса виявився стійкішим, ніж вихідна сполука SNAP. У відповідності з цим вазодилаторна дія RIG-200 на стегнових артеріях щурів виявилася тривалішою, ніж дія SNAP.

З огляду на вищенаведені факти можна вважати, що дані про стійкість різних типів тіонітритів у розчині будуть корисними для хіміків, зокрема для синтезу нових сполук цього ряду з потенційними біологічними властивостями. Відповідні відомості наведені в табл. 1.

Як впливає з табл. 1, час напіврозкладення ацетильованого по аміногрупі S-нітрозоцистеїну (сполука 2) суттєво більший, ніж у найменш живучого S-нітрозоцистеїну (сполука 1). Збільшення часу напіврозкладення відбувається також при подовженні ланцюга CySNO на одну метиленову групу (сполука 3), при введенні залишка цистеїну в трипептид (сполука 4) і наступному S-нітрозуванні [25, 62].

При наявності вторинного та особливо третинного вуглецю в α-положенні до групи SNO (сполуки 2, 5, 7, 8, 10-12) тривалість напіврозкладення вказаних тіонітритів помітно зростає. Значно більший час напіврозкладення спостерігається у тіонітритів 12 та 13, які мають у своїй структурі гідроксильні групи. У зв'язку з цим досить продуктивним виявився синтез нових тіонітритів, які містять залишки моносахаридів, завдяки чому помітно збільшується період напіврозкладення цих сполук і полегшується їх транспортування через мембрани клітин [17].

Таблиця 1

Період напіврозкладення деяких тіонітритів

№	Структура	Назва	Період напіврозкладення	Посилання
1		S-нітрозоцистеїн (CysNO)	1 хв	[43]*
2		S-нітрозо-N-ацетил-L-цистеїн (NAC-SNO)	декілька діб	[43]*
3		S-нітрозогомоцистеїн (HcyNO)	1 год	[43]*
4		S-нітрозо-L-γ-глутаміл-L-цистеїнілгліцин (GSNO)	1 тиждень	[62]*
5		S-нітрозо-N-ацетилпеніциламін (SNAP)	137,2±13,8 хв	[101]**
6		N-(S-нітрозо-N-ацетилпеніциламін)-2-аміно-2-дезоксид-1,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-α-глюкопіраноза (RIG-200)	216,2±26,7 хв	[101]**
7		Гідрохлорид 2-аміноетилтіонітриту	4 хв	[104]***
8		Гідрохлорид 2-аміно-1,1-диметилетилтіонітриту	12 хв	[104]***
9		Пропілтіонітрит	51 хв	[104]****
10		1-Метилпропілтіонітрит	96 хв	[104]****
11		1,1-Диметилпропілтіонітрит	303 хв	[104]****
12		2-Гідроксіетилтіонітрит	44 год	[104]***
13		2,3-Дигідроксипропілтіонітрит	280 год	[104]**

* у нейтральному водному розчині;

** в буфері Кребса;

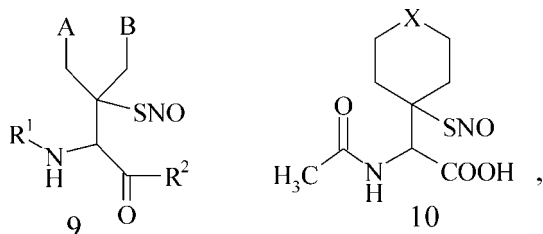
*** в буферному розчині з фосфатом калію;

**** в толуолі в огляді [13].

Необхідно також відзначити, що природні S-нітрозотіоли та S-нітрозогомоглобіни, як це було показано вище, містять у своїх структурах цистеїнові залишки, нітровані по вільних тіольних групах.

Таким чином, можна вважати, що одним із перспективних напрямків синтетичного пошуку в

області біологічно активних RSNO є включення цистеїнових залишків у більш складні, в тому числі і пептидні структури, які містять ароматичні, гетероциклічні та інші фрагменти. Сказане можна проілюструвати прикладом синтезу сполук **9**, **10**, які за вазодилаторною дією в 2 і більше разів перевищують GSNO [105].



де: A = B = Ph; R¹ = ацил; R² = OH або гліцил;
X = O, S, NR³.

Схема 3

Поряд з узагальненням і обговоренням даних експериментальних робіт безумовний інтерес становить тематика вищезгаданих оглядів.

В огляді [8] представлені біохімія, біологічні властивості і потенційне клінічне використання S-нітрозотіолів.

Лауреат Нобелівської премії F. Murad присвятив свою Нобелівську лекцію [9] відкриттю і вивченню біологічних властивостей NO, його ролі в клітинній сигналізації, характеристиці NO-синтази, її модифікацій та ізоформ, а також можливому використанню NO як пролікарського препарату.

Нобелівський лауреат R. F. Furchgott у своїй оглядовій лекції [10] зосередив увагу на відкритті і дослідженні ролі ЕРФ у живому організмі.

Темою доповіді [11] Нобелівського лауреата L. G. Ignarro була роль NO як унікальної ендогенної молекули в біології судин. У ній були розглянуті механізми відщеплення монооксиду азоту від нітрогліцерину і S-нітрозотіолів, активації гуанілатциклази, інгібування агрегації тромбоцитів і майбутні перспективні напрямки досліджень значення NO в біохімії судин.

Оглядова стаття [12] присвячена з'ясуванню ролі NO-синтази, яка підтримує базальний (тональний) рівень NO у тканинах, та її впливу на регуляцію процесів в імунній, серцево-судинній і нервовій тканинах.

Взаємозв'язок між NO[•], NO⁻, NO⁺, NO₃⁻ в живому організмі, біологія і реакції нітрокислого іона з тіолами, киснем і залізовмісними центрами гемів детально обговорені в огляді [13].

Роль реакцій S-нітразування в регуляції функцій протеїнів, у проведенні нітрозативного стресу, а також значення S-нітрозотіолів в нейропередачах грудинної залози, у функціях іонних осередків, внутрішньоклітинної сигналізації та в антимікробному захисті організму висвітлені в огляді [14].

В оглядовій роботі [15] обговорено вплив рН біологічного середовища на процеси S-нітразування тіолів, нітразування окси- і дезоксигемоглобінів і висунута ідея про те, що нітрит-іон є модулятором ЕРФ.

В огляді [16] докладно розписані літературні дані щодо S-нітразування інгібітора α₁PI-протеази по його цистеїновому залишку як *in vivo*, так *in vitro*. Подана інформація про корисні біологічні властивості цього S-нітрованого інгібітора — антиагрегаційні, бактеріостатичні, релаксаційні і гемодинамічні.

В оглядовій статті [17] основна увага була сфокусована на останніх відкриттях в області біологічних функцій тіонітритів, прогресі у вивченні їх хімічних властивостей та потенційному медичному використанні. Розкладення тіонітритів та їх біологічні функції в організмі за даними роботи [17] наведено на схемі 4.

Аналізу та обговоренню літературних даних про участь у реакціях S-нітразування системи пероксинітрит/пероксіязотиста кислота *in vivo* присвячений огляд [18], в якому наведені також дані про генерування NO із RSNO в присутності іона Cu⁺.

Біохімічні ефекти впливу NO на гладку мускулатуру кровоносних судин, які включають регуляцію тонуусу судин, утворення RSNO, інгібування проліферації клітин гладкої мускулатури судин і цитотоксичну дію, розглянуті в монографії [19].

В огляді [20], присвяченому хімії S-нітрозотіолів, окремий розділ відведено перетворенням вказаних сполук *in vivo*.

Концепція регуляції функцій протеїнів шляхом S-глютатіювання їх цистеїнових залишків у відповідь на окиснювальний і нітрозативний стреси, а також роль цих процесів у сигналізаціях і адаптаційної клітинної відповіді висвітлені в огляді [21].

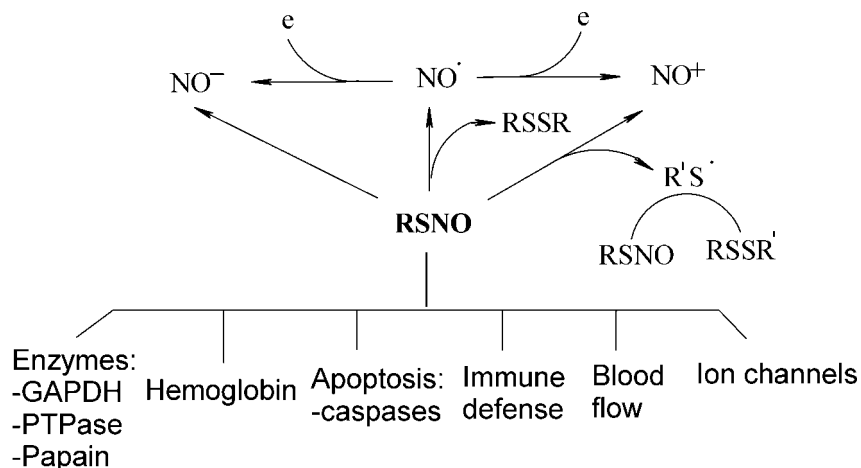


Схема 4

Значення зв'язування NO з гемами і з реактивними тиольними групами гемоглобіну, вплив конформаційного фактора на ці процеси, а також розпад RSNO в периферичних судинах у процесі дихального циклу представлені в оглядовій статті [22].

Виясненню ролі вазоактивних речовин — аденозину і NO в регуляції кровообігу скелетної мускулатури при фізичних тренуваннях присвячена робота [23]. Питання синтезу NO в організмі та його роль у функціонуванні серцево-судинної системи розглянуті в публікації [24].

Фізико-хімічні властивості, механізми синтезу і розпаду динітрозильних комплексів заліза (ДНКЗ) з тиоловмісними лігандами, S-нітрозотіоли і потенційна роль цих сполук у збереженні і транспорті NO в організмі докладно обговорені в роботі [25].

Молекулярні механізми, які лежать в основі регулятивних властивостей NO в серцево-судинній системі, та перспективні фармакологічні дослідження в цій області з метою впровадження їх результатів у терапевтичну практику представлені в оглядовій статті [26].

Огляд [27] присвячений хімії, біології та біологічній дії S-нітрозотіолів.

У роботі [28] основну увагу сконцентровано на хімії зворотних процесів, які включають реакції деяких протеїнів (особливо тирозинової фосфатази) з реактивними N-частинками та з H_2O_2 .

Деталізації механізму реакцій NO та його метаболітів з тиолами мітохондрій і впливу цих реакцій на функції клітин і мітохондрій присвячено огляд [29].

В оглядовій статті [30] обговорені питання, пов'язані з загальним гомоцистеїном плазми крові, реакціями тиолів з NO, оксидативним стресом, із пригніченням метилтрансферази та з S-нітרוзуванням гомоцистеїну.

Важлива роль тиолів та тиоловмісних речовин у клітинних редоксигнальних процесах, в яких беруть участь O- та N-реактивні частинки (ROS і RNS), висвітлена в огляді [31].

У роботі [32] описані методи синтезу S-нітрозотіолів, їх хімічна та фотохімічна реакційна здатність, представлені механізми реакцій і кінетичні дані, спектральні властивості тіонітритів та їх участь у біохімічних комплексах в якості лігандів, а також напрямки їх застосування в медичній практиці.

Автори [33] у своїй оглядовій статті підсумували останні літературні дані щодо модифікації активних тиольних груп гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (GAPDH) та caspase-3 монооксидом азоту та навели власні дані, які підтверджують потенційну роль S-нітרוзування та утворення змішаних дисульфідів у загальному сигнальному механізмі сприймання нітрозативного стресу.

Молекулярний механізм біологічного S-нітרוзування, який є однією з найважливіших фізіологічних та патофізіологічних функцій тіонітритів, а також роль RSNO у внутрішньоклітинній та

позаклітинній трансдукції і транспорті NO детально обговорено в огляді [34].

Стаття [35] є коментарем оглядового характеру на роботу Мінінга щодо здатності гемоглобіну аскарід поглинати кисень. Пропонується механізм цієї реакції, який містить гем, тиол і NO в редокс-триаді.

В огляді [36] розглянуті біологічні процеси S-нітרוзування цистеїнових залишків рецептора мозку — N-метил-D-аспарагіату (NMDAR) та ферменту caspase як альтернативний шлях захисту нейронів від загибелі при локальних інсультах мозку. Визначено індивідуальну роль NO^+ , NO^- , $NO\cdot$ у цих захисних реакціях.

Авторами [37] зроблено критичний перегляд існуючих висновків та поглядів щодо причин розвитку толерантності при довготривалому лікуванні органічними нітратами, зокрема нітрогліцерином, і визначено напрямки позитивної дії екзогенних тиолів на організм, які сприяють зникненню цієї толерантності.

В оглядовій статті [57] аналізувались питання взаємодії NO-генераторів з тиолами, зокрема наведені дані щодо залежності сили цієї взаємодії від хімічної будови тиолів та розглянуті неензиматичні та ензиматичні шляхи активації органічних нітратів в організмі. Обговорено також можлива участь тиолів у припиненні толерантності до вказаних нітратів під час лікування ними, а також біологічні аспекти взаємодії тиоловмісних лікарських засобів (каптоприлу та еналаприлу) з зазначеними естерами *in vivo* та *in vitro*.

Характерною особливістю огляду [106] є те, що в ньому зроблено короткий огляд класів NO-донорів, найчастіше вживаних для досліджень та їх біотрансформації в організмі. І найголовніше, наведені методи та експериментальні методики, що дають можливість оцінювати релаксантні, антиагрегаційні властивості тіонітритів та інших NO-донорів, а також їх токсичність *in vitro*.

Важливим практичним результатом зазначених фундаментальних досліджень в області тіонітритів є впровадження ряду їх представників в медичну практику. Так, деякі S-нітрозотіоли запатентовані в складі фармацевтичних композицій, які пропонуються для лікування астми [46].

У патенті [47] описані S-нітрозотіоли і деякі інші нітрозопохідні, а також композиції на їх основі, які використовуються для лікування імпотенції у чоловіків та статевих дисфункцій у жінок.

S-нітрозопохідні деяких гемопротеїнів і тканинного плазміногенного активатора були заявлені в складі замітника крові, а також в якості засобів, які проявляють антитромбозну дію [48].

За спеціальною методикою на Ca-каналах L-типу і ринадиновому рецепторі було досліджено і запатентовано ряд тіонітритів і інших сполук як засобів з позитивною інотропною дією, що можуть з успіхом використовуватися для лікування

важких декомпенсаторних і прогресуючих хвороб серця [49].

Розроблений і заявлений метод інгібування розмноження ряду вірусів шляхом введення інфікованим хворим певної кількості NO або еквівалентної кількості RSNO [50].

Деякі S-нітрозотіоли запатентовані як релаксанти скелетних м'язів у хворих, що страждають на самочинне скорочення скелетної мускулатури [51].

Становить інтерес використання RSNO в фармацевтичних композиціях для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема, виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки [52].

У патенті [53] описані тіонітри в складі лікарських композицій, які використовуються для судинорозширення, підвищення тонуусу вагінального м'яза, протидідріжджової дії та лікування жіночої статеві сфери.

На основі S-нітрозопохідних протеїнів запатентовані терапевтично ефективні композиції, які використовуються для лікування порушень циркуляції і мікроциркуляції крові, викликаних міокардальним інфарктом, шоком, проникними пораненнями, тромбозами [54].

Розроблено і запатентовано метод дослідження сполук на гіпотензивну або гіпертензивну дію за

характером їх впливу на периваскулярні нейро-сенсорні Ca-канали [55]. Серед досліджених речовин, яким притаманний як перший, так і другий вид судинної дії, виявлені і запатентовані відповідні тіонітри.

У патенті [56] описані стенти спеціальної конструкції, що генерують при контакті з кров'ю іони Cu^+ , які каталізують розпад GSNO. Зостанній відбувається з виділенням NO, який викликає розширення судин і попереджує утворення тромбів, спричинених агрегацією тромбоцитів.

Синтетичні аналоги S-нітрузоцистеїну за своєю вазодилаторною дією *in vitro* в 2 і більше разів перевищують S-нітрузоглутатон [105].

Деякі тіонітри в комбінації з терапевтичними дозами аргініну є запатентованим засобом для профілактики і лікування захворювань печінки, спричинених надмірним вживанням алкоголю, дією ліків та промислових токсинів [107].

S-нітрозований людський гемоглобін входить до складу фармацевтичних композицій, заявлених у патенті [108] як засоби для лікування ішемічних уражень серця і мозку, а також шоків станів.

Висновки

В огляді проаналізовано та узагальнено застосування тіонітрів у біології та медицині.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bartberger M.D., Houk K.N., Powell S.C. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2000. — Vol. 122. — P. 5889-5890.
2. Kharitonov V.D., Sundquist A.R., Sharma V.C. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270. — P. 28158-28164.
3. Gowt A.T., Buerk D.G., Ischiropoulos H. // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272. — P. 2841-2843.
4. Welch G.N., Upchurch G.R., Loscalzo J. // *Methods Enzymol.* — 1996. — Vol. 268. — P. 293-298; *C. A.* — 1996. — Vol. 125. — 269785 p.
5. Noble D.R., Williams D.L.H. // *Nitric oxide.* — 2000. — Vol. 4. — P. 392-398; *C. A.* — 2000. — Vol. 133. — 318797 v.
6. Gluckman T.L., Grossman J.E., Fols J.D. et al. // *Toxicol. Environ. Health, Part. A.* — 2000. — Vol. 61. — P. 9-26; *C. A.* — 2000. — Vol. 133. — 329283 a.
7. Gladwin M.T., Ognibene F.P., Pannell L.K. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 9943-9948; *C. A.* — 2000. — Vol. 133. — 294125 w.
8. Hogg N. // *Free Radical Biol. Med.* — 2000. — Vol. 28. — P. 1478-1486; *C. A.* — 2000. — Vol. 133. — 246674 c.
9. Murad F. // *Angew. Chem., Int. Ed.* — 1999. — Vol. 38. — P. 1857-1868.
10. Furchgott R.F. // *Angew. Chem., Int. Ed.* — 1999. — Vol. 38. — P. 1871-1880.
11. Ignarro L.J. // *Angew. Chem., Int. Ed.* — 1999. — Vol. 38. — P. 1883-1892.
12. Stefano G.B., Goumon Y., Bilfinger T.V. // *Prog. Neurobiol.* — 2000. — Vol. 60. — P. 513-530; *C. A.* — 2000. — Vol. 133. — 2709 b.
13. Hughes M.N. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1999. — Vol. 1411. — P. 263-272; *C. A.* — 1999. — Vol. 131. — 166559 n.
14. Gaston B. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1999. — Vol. 1411. — P. 323-333; *C. A.* — 1999. — Vol. 131. — 166562 h.
15. Tian Y.P., Rokicinski M., Betts W.H. // *Shengwu Xuaxue Yu Shengwu Wuli Xuebao.* — 1999. — Vol. 31. — P. 133-137; *C. A.* — 1999. — Vol. 131. — 54055 p.
16. Miyamoto Y., Akaie T., Maeda H. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2000. — Vol. 1477. — P. 90-97; *C. A.* — 2000. — Vol. 133. — 1913 b.
17. Wang K., Zhang W., Xian M. et al. // *Curr. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 7. — P. 821-834.
18. Williams D.L.H. // *Acc. Chem. Res.* — 1999. — Vol. 32. — P. 869-876; *C. A.* — 1999. — Vol. 131. — 282728 r.
19. Lang D., Lewis M. 68 IVAB Conference on Haemodyn. Effects on Nitric Oxide. General Rev. — London: Imperial College Press, 1999. — P. 2-3; *C. A.* — 2000. — Vol. 132. — 149354.
20. Williams D.L.H. // *Nitric oxide.* — 1997. — Vol. 1. — P. 522-527; *C.A.* — 1998. — Vol. 128. — 148699 s.
21. Klatt P., Lamas S. // *Eur. J. Biochem.* — 2000. — Vol. 267. — P. 4928-4944; *C. A.* — 2000. — Vol. 133. — 279556 u.
22. Mc Mahon T.J., Stambler J.S. *Thes. of Addres on Conf. on Endothelium, Nitric Oxide and Atherosclerosis.* — Durham (USA), 1999. — P. 57-63; *C. A.* — 2000. — Vol. 132. — 219965 w.

23. Rodegran G., Hellsten Y. // *Acta Physiol. Scand.* — 2000. — Vol. 168. — P. 575-591; C. A. — 2000. — Vol. 133. — 877 f.
24. Hingorani A.D., Vallance P.J. // *Endothelial Cell. Res. Ser.* — 2000. — Vol. 7. — P. 3-28; C. A. — 2000. — Vol. 133. — 2716 b.
25. Ванин А.Ф. // *Биохимия.* — 1998. — Т. 63. — С. 924-938.
26. Stocklet J.C., Troncy E., Muller B. // *Expert. Opin. Inv. Drugs.* — 1998. — Vol. 7. — P. 1769-1779.
27. Upchurch G.R., Welch G.N., Loscalzo J. // *Adv. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 34 (Nitric oxide). — P. 343-349; C. A. — 1996. — Vol. 124. — 141575 g.
28. Forman H.J., Fukuto J.M., Torres M. // *Amer. J. of Physiol.* — 2004. — Vol. 287 (2, Pt. 1). — P. 246-P256; C.A. — 2004. — Vol. 141. — 152629.
29. Costa N.J., Dahm Ch.C., Hurrell F. et al. // *Antioxidants & Redox Signaling.* — 2003. — Vol. 5(3). — P. 291-305; C.A. — 2003. — Vol. 139. — 274079.
30. Gow A.J., Cobb F., Stamler J.S. // *Homocysteine in Health and Disease.* — 2001. — P. 39-45; C.A. — 2001. — Vol. 136. — 322783.
31. Moran L.K., Gutteridge J.M., Quinlan G.J. // *Current Med. Chem.* — 2001. — Vol. 8(7). — P. 763-772; C.A. — 2001. — Vol. 135. — 72778.
32. Szacilowski K., Stasicka Z. // *Progress in Reaction Kinetics and Mechanism.* — 2001. — Vol. 26(1). — P. 1-58; C.A. — Vol. 135. — 33236.
33. Brune B., Mohr S. // *Current Protein and Peptide Sci.* — 2001. — Vol. 2(1). — P. 61-72; C.A. — 2001. — Vol. 135. — 1982.
34. Akaike T. // *Free Radical Res.* — 2000. — Vol. 33(5). — P. 461-469; C.A. — 2000. — Vol. 134. — 248369.
35. Taboy C.H., Crumbliss A.L. // *Chemtracts.* — 2000. — Vol. 13(5). — P. 320-325; C.A. — 2000. — Vol. 133. — 204234.
36. Lipton S.A. // *Cell Death and Differentiation.* — 1999. — Vol. 6(10). — P. 943-951; C.A. — 1999. — Vol. 132. — 163813.
37. Boesgaard S., Nielsen-Kudsk J.E., Laursen J.B., Aldershvile J. // *Amer. J. of Cardiol.* — 1998. — Vol. 81 (1A). — P. 21A-29A; C.A. — 1998. — Vol. 128. — 212462.
38. Padgett Ch.M., Whorton A.R. // *Cell Biochem. and Biophys.* — 1997. — Vol. 27(3). — P. 157-177; C.A. — 1997. — Vol. 127. — 259005.
39. Yoshimura T. // *Jap. Saishin Igaku.* — 1997. — Vol. 52 (5). — P. 919-925. C.A. — 1997. — Vol. 127. — 3236.
40. Fukuto J.M. // *Adv. in Pharmacol.* — 1995. — Vol. 34. — P. 1-15; C.A. — 1995. — Vol. 124. — 141573.
41. Bruene B., Mohr S., Messmer U.K. // *Reviews of Physiol., Biochem. and Pharmacol.* — 1996. — Vol. 127. — P. 1-30; C.A. — 1996. — Vol. 124. — 113155.
42. Boesgaard S. // *Danish Med. Bull.* — 1995. — Vol. 42 (5). — P. 473-84; C.A. — 1995. — Vol. 124. — 163885.
43. Girard P., Potier P. // *FEBS Letter.* — 1993. — Vol. 320 (1). — P. 7-8; C.A. — 1993. — Vol. 119. — 3193.
44. Abrams J. // *Amer. J. of Med.* — 1991. — Vol. 91 (3C). — P. 106S-12; C.A. — 1991. — Vol. 116. — 50634.
45. Welch G.N., Upchurch G.R., Loscalzo J. // *Methods in Neurosci.* — 1996. — Vol. 31. — P. 34-40; C.A. — 1996. — Vol. 126. — 3929.
46. Pat. WO 9852,580 (1998); C. A. — 1999. — Vol. 130. — 20568 x.
47. Pat. USA 5958926 (1999); C. A. — 1999. — Vol. 131. — 252588 c.
48. Pat. WO 9630,006 (1996); C. A. — 1997. — Vol. 126. — 37023 f.
49. Pat. WO 9055,317 (1999); C. A. — 1999. — Vol. 131. — 317779 n.
50. Pat. WO 9602,268 (1996); C. A. — 1996. — Vol. 125. — 1364 h.
51. Pat. WO 9602,241 (1996); C. A. — 1996. — Vol. 125. — 1413 y.
52. Pat. WO 0050,037 (2000); C. A. — 2000. — Vol. 133. — 203023 x.
53. Pat. WO 9921,562 (1999); C. A. — 1999. — Vol. 130. — 343052 u.
54. Pat. EP 853944 (1998); C. A. — 1998. — Vol. 129. — 113508 x.
55. Pat. WO 9742,951 (1997); C. A. — 1998. — Vol. 128. — 30396 n.
56. Pat. WO 00/02051 (1999); C. A. — 2000. — Vol. 132. — 113129 m.
57. Nuhn P., Sritzel R. // *Pharmazie.* — 1993. — Bd. 48 (№6). — S. 403-406.
58. Mc Mahon T.J., Stamler J.S. // *Methods Enzymol.* — 1999. — Vol. 301. — P. 99-114; C. A. — 1999. — Vol. 130. — 220126 p.
59. Bonaventura J.L.C., Bonaventura J., Stamler J.S. // *Nature.* — 1996. — Vol. 380 (№657). — P. 2221-2226.
60. Stamler J.S., Jia L., Eu J.P. // *Sci.* — 1997. — Vol. 276. — P. 2034-2037.
61. Vanin A.F. // *NATO AST, Ser. 3.* — 1997. — Vol. 27. — P. 351-363; C. A. — 1997. — Vol. 127. — 2069 u.
62. Ванин А.Ф., Стукан Р.А., Манухина Е.Б. // *Биофизика.* — 1997. — Vol. 42. — С. 11-21.
63. Van Der Vliet A., Hoen P.A., Wong P.S. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273. — P. 30255-30262; C. A. — 1999. — Vol. 130. — 120605 a.
64. Gabor G., Allon N., Weetal H.H. // *Microchem. J.* — 1997. — Vol. 56. — P. 177-187; C. A. — 1997. — Vol. 127. — 146735 f.
65. Holmes A.J., Williams D.L.H. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2.* — 2000. — Vol. 8. — P. 1639-1644; C. A. — 2000. — Vol. 133. — 281407 q.

66. Xu A., Vita J.A., Keaney J.F. // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 36. — P. 291-295.
67. Askew S.C., Barnett D.J., McAninly L. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*. — 1995. — P. 741-745.
68. Dicks A.P., Williams D.L.H. // *Chem. Biol.* — 1996. — Vol. 3. — P. 655-659; C. A. — 1996. — Vol. 125. — 214978 y.
69. Williams D.L.H. // *Methods Enzymol.* — 1996. — Vol. 268. — P. 299-308; C. A. — 1996. — Vol. 125. — 269786 q.
70. Singh R.J., Hogg N., Joseph J. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271. — P. 18596-1860.
71. Burg A., Cohen H., Meyerstein D. // *J. Biol. Inorg. Chem.* — 2000. — Vol. 5. — P. 213-217; C. A. — 2000. — Vol. 133. — 116355 p.
72. Stubauer G., Giufre A., Sarti P. // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 28128-28133.
73. Vanin A.F., Malenkova J., Serezhnikov V. // *Portland Press. Proc.* — 1998. — Vol. 15. — P. 306; C. A. — 1998. — Vol. 129. — 189620 y.
74. Jnoue K., Akaike T., Miyamoto Y. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 27069-27075.
75. De Man J.G., Moreels T.G., De Winter B.Y. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 381. — P. 151-159; C. A. — 1999. — Vol. 131. — 317688 g.
76. Hou Y., Guo Z., Li G. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1996. — Vol. 228. — P. 88-93; C. A. — 1996. — Vol. 125. — 321309 c.
77. Sorenson E., Skiles E.H., Xu B. et al. // *Eur. J. Biochem.* — 2000. — Vol. 267. — P. 4593-4599; C. A. — 2000. — Vol. 133. — 250160 z.
78. Henson S.E., Nichols T.C., Holers V.M. et al. // *J. of Immunol.* — 1999. — Vol. 163. — P. 1845-1852; C. A. — 1999. — Vol. 131. — 270896 f.
79. Butzer U., Wiedenbach H., Gansauge S. et al. // *FEBS. Lett.* — 1999. — Vol. 445. — P. 274-278; C. A. — 1999. — Vol. 130. — 335870 u.
80. Rossig L., Fichtlscherer B., Breitschopf S. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 6823-6826.
81. Snyder G.D., Holmes R.W., Bathes J.M. // *J. Steroid. Mol. Biol.* — 1996. — Vol. 58. — P. 63-69; C. A. — 1996. — Vol. 125. — 297713 g.
82. Xian M., Wang Q.M., Chen X. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2000. — Vol. 10. — P. 2097-2100; C. A. — 2000. — Vol. 133. — 358905 k.
83. Xiang M., Wang K., Chen X. et al. // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* — 2000. — Vol. 268. — P. 310-314; C. A. — 2000. — Vol. 132. — 247883.
84. Boldyrev A.A., Bulygina R.A., Kramarenko G.G. et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1997. — Vol. 1321. — P. 243-251; C. A. — 1997. — Vol. 127. — 343228 u.
85. Konarew F.A., Kalyanaraman B., Hogg N. // *Free Radical Biol. Med.* — 2000. — Vol. 28. — P. 1671-1678; C. A. — 2000. — Vol. 133. — 307051 w.
86. Watanabe Y., Utoguchi N., Ishii A. et al. // *J. Drug. Targeting.* — 2000. — Vol. 8. — P. 185-194; C. A. — 2000. — Vol. 133. — 271506 g.
87. Jourdhueil D., Gray L., Grisham M.B. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2000. — Vol. 273. — P. 22-26; C. A. — 2000. — Vol. 133. — 191326 h.
88. Motterlini R., Foresti R., Bassi R. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 13613-13620; C. A. — 2000. — Vol. 133. — 72295 n.
89. Аймашева Н.П., Зенина Т.А., Манухина Е.Б. // *Изв. АН, сер. Биол.* — 1997. — №5. — С. 634-638.
90. Manukhina E.B., Malyshev T.Yu., Smirin B.V. et al. // *Nitric oxide: Biology and Chemistry.* — 1999. — Vol. 3. — P. 393-401; C. A. — 2000. — Vol. 132. — 62230 c.
91. Manukhina E.B., Mashina S.Yu., Smirin B.V. et al. // *Physiol. Res.* — 2000. — Vol. 49. — P. 89-97; C. A. — 2000. — Vol. 133. — 84657 v.
92. Menkes C.J.B., Digner H., Alain E.O. // *Bull. De l'Acad. Nationale de Medicine.* — 1999. — Vol. 183. — P. 785-786; C. A. — 2000. — Vol. 132. — 18586 z.
93. Graseman H., Gaston B., Fang K. et al. // *J. of Pediatr.* — 1999. — Vol. 135. — P. 770-772; C. A. — 2000. — Vol. 132. — 206308 j.
94. Harrington E.O., Smeglin A., Parks N. et al. // *Amer. J. Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. 1733-1734; C. A. — 2000. — Vol. 133. — 361242 x.
95. Reddy P., Bowie L., Callistein S. // *Clin. Chem.* — 1997. — Vol. 43, Pt.1. — P. 1442-1447; C. A. — 1997. — Vol. 127. — 218781 t.
96. Jakubowski H. // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 276. — P. 21813-21816.
97. Garcia-Pascual A.C., Gonsaio L.A., Jimene Z.E. et al. // *Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacol.* — 1999. — Vol. 360. — P. 80-91; C. A. — 1999. — Vol. 131. — 267014 m.
98. Miller M.R., Megson I.L., Roseberry M.J. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 403. — P. 111-119; C. A. — 2000. — Vol. 133. — 329310 g.
99. Mannick J.B., Stamler J.S., Teng E. et al. // *J. Acquired Immune Defic. Syndr.* — 1999. — Vol. 22. — P. 1-9; C. A. — 2000. — Vol. 133. — 305293 c.
100. Gampbell D.L., Stamler J.S., Strauss H.C. // *J. Gen. Physiol.* — 1996. — Vol. 108. — P. 277-293; C. A. — 1996. — Vol. 125. — 297773 b.

101. Megson I.L., Greig I.R., Gray G.A. et al. // *Br. J. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 122. — P. 1617-1624; C. A. — 1998. — Vol. 128. — 149366 t.
102. Mathews W.R., Kerr S.W. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1993. — Vol. 267. — P. 1529-1537; C. A. — 1994. — Vol. 120. — 94778 f.
103. Tullett J.M., Hodson H.F., Gescher H. et al. // *Portland Press Proc.* — 1996. — Vol. 10. — P. 182; C. A. — 1996. — Vol. 125. — 48357 y.
104. Roy B., d'Hardemare A., Fontekave M. // *J. Org. Chem.* — 1994. — Vol. 59. — P. 7019-7028.
105. Pat. WO 0044,714 (2000); C. A. — 2000. — Vol. 133. — 150471 h.
106. Tullett J.M., Rees D.D. // *Mol. Biotechnol.* — 1999. — Vol. 11. — P. 93-100; C. A. — 1999. — Vol. 131. — 155414 k.
107. Pat. WO 94,16,740 (1994); C. A. — 1994. — Vol. 121. — 170568 a.
108. Pat. WO 97,18,000 (1997); C. A. — 1997. — Vol. 127. — 44968 s.

Надійшла до редакції 02.12.2007 р.

УДК 547.638 + 547.556.7

КАТАЛІТИЧНІ І НЕКАТАЛІТИЧНІ РЕАКЦІЇ АРОМАТИЧНИХ СОЛЕЙ ДІАЗОНІЇУ З АЛКЕНАМИ У ПРИСУТНОСТІ НУКЛЕОФІЛІВ

Б.Д.Грищук, П.М.Горбовий, В.С.Барановський, М.І.Ганущак*

Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка
46027, м. Тернопіль, вул. М.Кривоноса, 2. E-mail: baranovsky@tnpu.edu.ua

* Львівський національний університет ім. Івана Франка

Ключові слова: ароматичні солі діазонію; ненасичені сполуки; нуклеофіли; аніонарилювання

В огляді узагальнено та систематизовано дані досліджень каталітичних і некаталітичних реакцій ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеофілів і розглянуті їх імовірні механізми.

CATALYTIC AND NON-CATALYTIC REACTIONS OF DIAZONIUM AROMATIC SALTS WITH ALKENES IN THE PRESENCE OF NUCLEOPHILES

B.D.Grishchuk, P.M.Horbovy, V.S.Baranovsky, N.I.Ganushchak

The research data of catalytic and non-catalytic reactions of diazonium aromatic salts with alkenes in the presence of nucleophiles have been generalized and systematized in the review and their probable mechanisms have been considered.

КАТАЛИТИЧЕСКИЕ И НЕКАТАЛИТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЛЕЙ ДИАЗОНИЯ С АЛКЕНАМИ В ПРИСУТСТВИИ НУКЛЕОФИЛОВ

Б.Д.Грищук, П.М.Горбовой, В.С.Барановский, Н.И.Ганущак

В обзоре обобщены и систематизированы данные исследований каталитических и некаталитических реакций ароматических солей диазония с алкенами в присутствии нуклеофилов и рассмотрены их вероятные механизмы.

Минуло понад 70 років з часу відкриття Гансом Мейервейном реакції хлоридів арилдіазонію з ненасиченими сполуками [1] (схема 1).

Реакція знайшла широке застосування в синтетичній органічній хімії для одержання хлоро- і аренопохідних [2-6].

На початку 80-тих років минулого століття були знайдені умови, за яких сульфати, нітрати і тетрафтороборати арилдіазонію також реагують з ненасиченими сполуками у присутності нуклеофілів з утворенням продуктів приєднання ариль-

ної групи та аніону за місцем розриву кратного зв'язку. Таку взаємодію нами запропоновано називати реакцією аніонарилювання [6-8]. При використанні як аніоноідного реагенту хлориду натрію реакція Мейервейна стає частковим випадком реакції аніонарилювання [9] (схема 2).

З часу опублікування огляду з реакцій ароматичних солей діазонію з ненасиченими сполуками у присутності нуклеофілів минуло більше 10 років [7]. За цей час опублікована значна кількість робіт, присвячених цьому цікавому напрямку

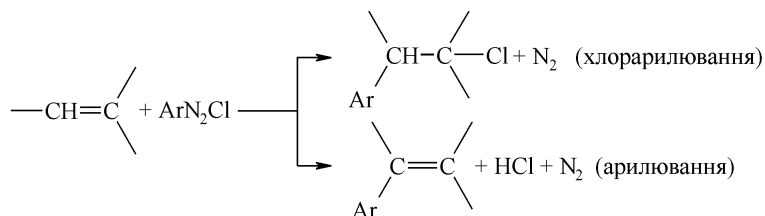


Схема 1

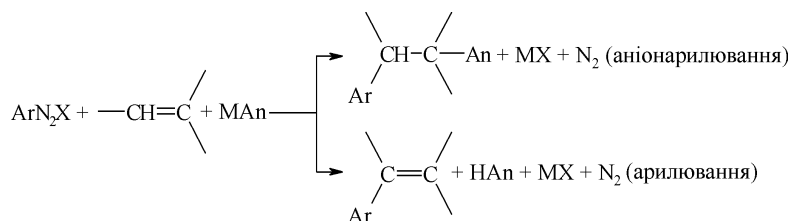


Схема 2

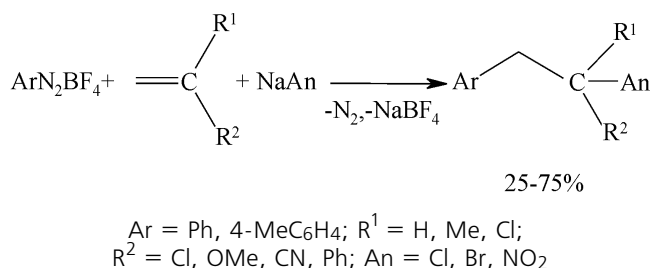


Схема 3

синтетичної органічної хімії, значно розширене коло ненасичених сполук і нуклеофілів, відкритий новий напрямок — некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з ненасиченими сполуками у присутності нуклеофілів, досліджені механізми таких реакцій. Розроблено підходи до синтезу 5-заміщених похідних 4-тіазолідинону та 2,4-тіазолідиндіону на основі гетероциклізації продуктів галоген- та тиоціанатоарилування ненасичених сполук. Сполуки такого типу заслуговують на увагу як потенційні протидіабетичні засоби. Ряд речовин, одержаних реакцією аніонарилування, містять фармакофорні фрагменти і є перспективними в плані біологічної активності. У даному огляді розглянуті та узагальнені літературні джерела за останні 15 років. Дані більш ранніх досліджень згадуються тільки в міру необхідності.

Фактори, що визначають ефективність реакції

Соли діазонію. В реакції аніонарилування використовувалися сульфати, нітрати, ацетати й тетрафтороборати арилдіазонію. Останні виявилися найбільш зручними, тому що є досить стійкими при кімнатній температурі протягом тривалого часу.

Природа замісників у молекулах ароматичних солей діазонію суттєво не впливає на виходи цільових продуктів. У випадку використання ароматичних солей діазонію, що містять замісники в *мета*-положенні, виходи продуктів реакції суттєво знижуються.

Ненасичені сполуки. В реакції аніонарилування вивчені дієнові, мононенасичені та біненасичені сполуки з ізолюваними кратними зв'язками.

Найбільш легко вступають у реакцію аніонарилування вільні похідні CH₂=CH—X і CH₂=CX₂, в яких кратний зв'язок активований однією або двома електроакцепторними групами (X = Cl, CN, Ar, COR, COOH, COOAlk і т.п.).

Каталізатори. Як каталізатори реакції аніонарилування випробувані солі міді — ацетат, гідроксокарбонат, тетрафтороборат, N,N-діетилдитіокарбамат, O,O-діетилдитіофосфат, етилксантогенат, а також хлорид і сульфат заліза. Оптимальне молярне співвідношення каталізатора до солі діазонію перебуває в межах від 0.1 до 0.01-0.025. Слід відзначити, що аніон солі міді або заліза практично не впливає на перебіг реакції. Крім того, у цих умовах відбувається реакція обміну між солями міді (заліза) і аніоноідними реагентами з утворенням CuAn₂ і FeAn₂. У більшості випадків наявність

каталізатора — солей міді або заліза є обов'язковою умовою. Знайдено, що в присутності сильних нуклеофілів аніонарилування задовільно проходить і у відсутності каталізатора.

Аніоноідні реагенти. Досліджені такі аніоноідні реагенти як хлориди, броміди, йодиди, сульфіді, нітрити, роданіди, O,O-діалкіл(діарил)дитіофосфати, O-алкілксантогенати, N,N-діетилдитіокарбамати, які вводились у реакції у вигляді солей лужних металів або амонію.

Розчинники. Реакція аніонарилування може відбуватися в різних розчинниках: воді, ацетоні, ацетонітрилі, діетиловому етері, диметилсульфоксиді, диметилформаміді, етанолі. Якщо ненасичена сполука розчиняється у воді, то реакцію можна проводити у водному середовищі, але оскільки більшість ненасичених сполук нерозчинна у воді, реакцію зазвичай проводять у водно-органічному середовищі. Оптимальними є суміші вода-ацетон або вода-ацетонітрил у співвідношенні 1:(1-4). В окремих випадках реакція задовільно перебігає тільки в органічних розчинниках.

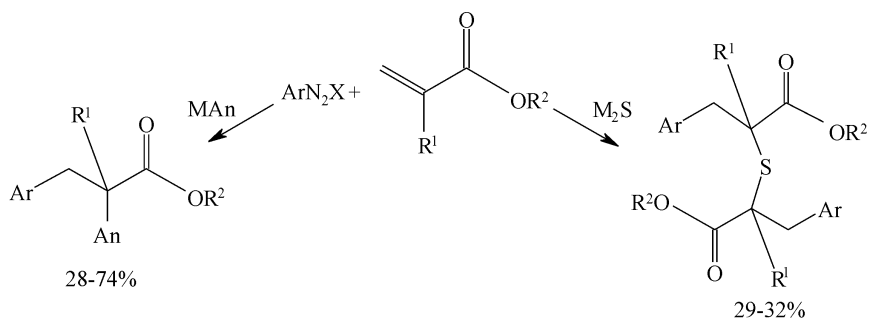
Кислотність середовища. Оптимальні значення pH реакційного середовища знаходяться у межах 4÷6. Для підтримки і регулювання необхідного значення pH у випадку використання сульфатів і нітратів арилдіазонію вводять CH₃COONa, CaO, Ca(OH)₂, NaHCO₃.

Температурний режим. Реакція аніонарилування в залежності від ступеня нуклеофільності аніону, що вводиться, і порядку додавання реагентів відбувається в інтервалі температур від -65 до +25°C. Якщо не регулювати температуру, то реакція стає неконтрольованою, швидко зростає температура, інтенсивно виділяється азот; у таких випадках домінує процес заміщення діазогрупи на аніони, які є у реакційному середовищі з утворенням похідних типу AgAn.

Проведення реакції. Рекомендується наступний порядок введення реагентів у реакційне середовище: каталізатор, розчинник, ненасичена сполука, аніоноідний реагент, сіль діазонію. Якщо останнім вводиться аніоноідний реагент, то реакція перебігає, як правило, дуже швидко, про що свідчить активне виділення азоту. При введенні останнім реагентом солі діазонію процес перебігає значно спокійніше навіть при вищій температурі. Найкращим є співвідношення реагентів — сіль діазонію : ненасичена сполука : аніоноідний реагент у межах 1:(1-1.5):(1.25-2).

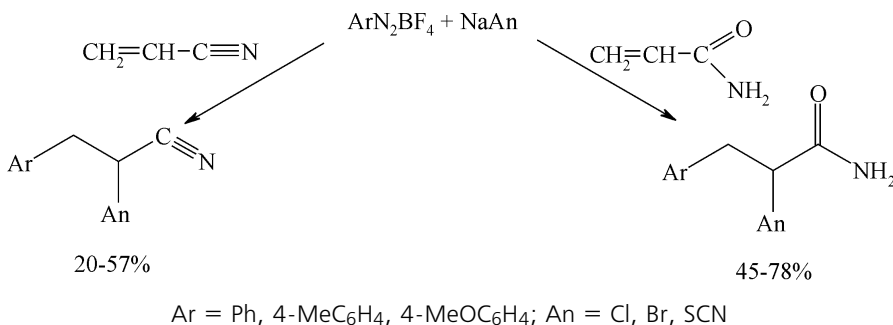
Каталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеофілів

Можливість аніонарилування мононенасичених сполук вперше була описана в роботі [8]. Показано, що тетрафтороборати арилдіазонію взаємодіють з акрилонітрилом, метилметакрилатом, хлористим вінілом, 1,1-дихлоретиленом і стиролом у присутності хлориду, броміду, нітриту натрію і каталітичних добавок солей міді таким чином, що за місцем розриву кратного зв'язку від-



X = NO₃, HSO₄, BF₄; Ar = Ph, 3- і 4- MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄; R¹ = H, Me; R² = Me, Et, Bu, Buⁱ; An = Cl, SCN, NO₂

Схема 4



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄; An = Cl, Br, SCN

Схема 5

бувається спряжене приєднання арильного радикалу та аніона з утворенням хлоро(бромо, нітро)арилетанів (схема 3).

Пізніше [9, 10] показано, що незалежно від аніону солі діазонію, сульфати, нітрати і тетрафторборати арилдіазонію при взаємодії з зазначеними вище ненасиченими сполуками у присутності галогенідів або нітриту натрію і каталізатора (ацетату міді) утворюють ті ж самі аніонарилетани.

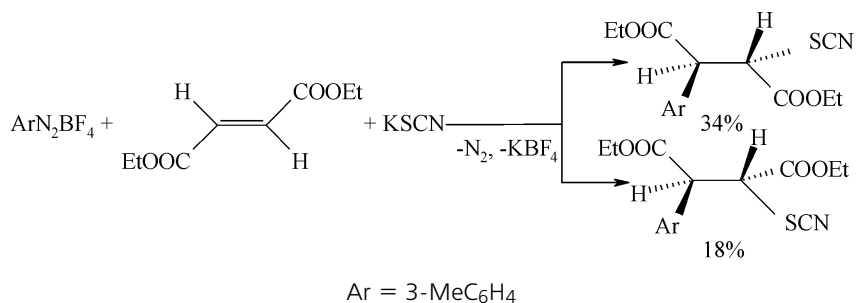
У роботах [10-13] встановлено, що тетрафторборати (сульфати, нітрати) арилдіазонію взаємодіють з естерами акрилової і метакрилової кислот у присутності хлоридів (роданідів, нітритів) лужних металів з утворенням 1-хлоро(тіоціанато, нітро)-1-алкоксикарбоніл-2-арилетанів, а у присутності сульфідів лужних металів або амонію — з утворенням *bis* (1-арил-2-алкоксикарбоніл-2-метилетил)сульфідів [8, 14]. Реакції супроводжуються утворенням побічних продуктів — відповідно хлоро-, ізотіоціанато-, нітроаренів і діарилсульфідів у кількості 10-20%. Слід відзначити, що перебіг реакції тіоціанатоарилування акрилатів у відсутності каталізатора зумовлює зниження ви-

ходів цільових продуктів приблизно у два рази (схема 4).

В аналогічних умовах тетрафторборати арилдіазонію взаємодіють з акриламідом та акрилонітрилом у присутності роданіду (хлориду, броміду) натрію відповідно з утворенням 2-тіоціанато(хлоро, бромо)-3-арилпропіонамідів та 1-ціано-1-хлоро(бромо, нітро, тіоціанато)-2-арилетанів [14-16]. У відсутності каталізатора аніонарилювання акриламідом та акрилонітрилом практично не відбувається (схема 5).

Стереохімія реакції тіоціанатоарилування досліджена на прикладі взаємодії діетилового естеру фумарової кислоти з тетрафторборатом *метатоллідіазонію* і роданідом калію, що приводить до суміші *еритро*- і *трео*-діастереомерів 3-(3-метилфеніл)-2-тіоціанатобутандіонової кислоти у співвідношенні 2:1 [17]. Одержані результати дозволяють стверджувати, що тіоціанатоарилування відбувається, в основному, як *транс*-приєднання арильного радикалу і тіоціанатної групи до подвійного зв'язку (схема 6).

У роботі [18] показано, що у присутності етилксантогенатів калію та міді акрилонітрил реагує з



Ar = 3-MeC₆H₄

Схема 6

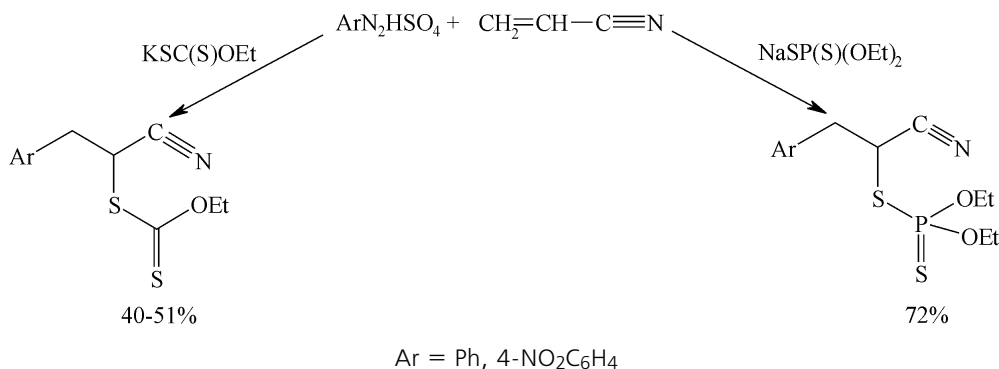


Схема 7

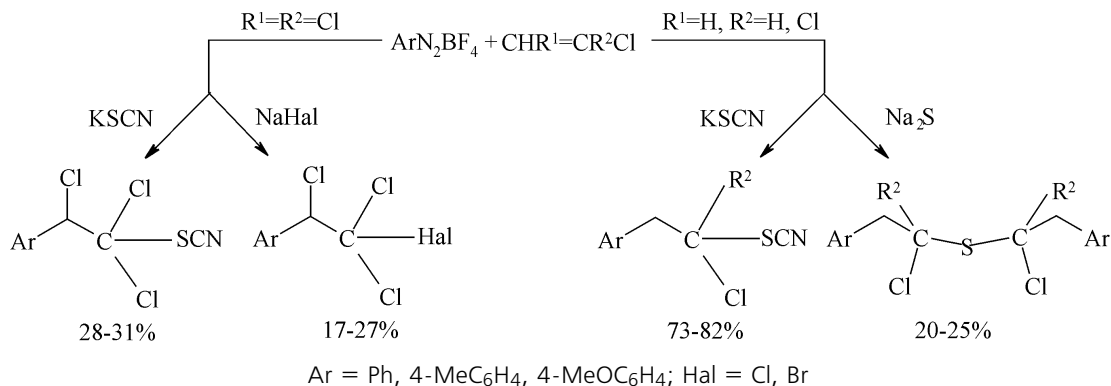


Схема 8

сульфатами феніл- і 4-нітрофенілдіазонію з утворенням 2-(*O*-етилдитіокарбонато)-3-фенілпропіонітрилу і 2-(*O*-етилдитіокарбонато)-3-(4-нітрофеніл)пропіонітрилу. В аналогічних умовах сульфат 4-нітрофенілдіазонію взаємодіє з акрилонітрилом у присутності *O,O*-діетилдитіофосфатів натрію і міді, утворюючи 2-(*O,O*-діетилдитіофосфато)-3-(4-нітрофеніл)пропіонітрил [19] (схема 7).

Відомо [20], що арилалкільні тиоціанати, які містять галогени в аліфатичному фрагменті, є біологічно активними речовинами. Для одержання таких сполук використана реакція тетрафтороборатів арилдіазонію з хлористим вінілом, 1,1-дихлоретиленом та трихлоретиленом у присутності роданіду калію [21-24]. Без каталізатора реакція практично не відбувається. Використання як аніонідного реагенту сульфиду натрію дозволяє одержати з невисокими виходами продукти сульфідарилювання хлористого вінілу та 1,1-дихлоретилену [14], а у присутності галогенідів утворюються продукти галогенарилювання трихлоретилену (схема 8).

Наведені вище приклади підтверджують, що активними субстратами в реакції аніонарилювання є вінільні похідні, в яких подвійний зв'язок активований однією або двома електроноакцепторними групами.

З метою виявлення закономірностей взаємодії солей діазонію з ненасиченими сполуками, подвійний зв'язок яких ізольований від впливу електроноакцепторних груп, вивчені похідні пропену-1. Об'єктами досліджень були вибрані алілгалогеніди та алілізотиоціанат.

Тетрафтороборати арилдіазонію взаємодіють із вказаними сполуками у присутності роданіду калію з утворенням 2-тіоціанато-1-арил-3-хлоро(бромо, йодо, ізотиоціанато)пропанів [25-28] (схема 9).

Необхідною умовою здійснення цієї реакції є наявність каталізатора. При використанні як аніонідного реагенту хлориду натрію утворюються 3-арил-2,3-дихлорпропани [29]. У присутності калієвих солей *O*-бутил(*ізо*-бутил)ксантогенатних кислот тетрафтороборати арилдіазонію взаємодіють з алілізотиоціанатом з утворенням 1-арил-2-[*O*-бутил(*ізо*-бутил)дитіокарбонато]-3-ізотиоціана-

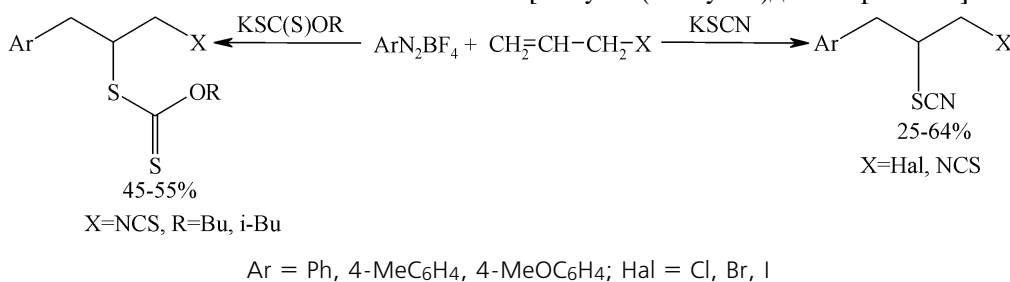


Схема 9

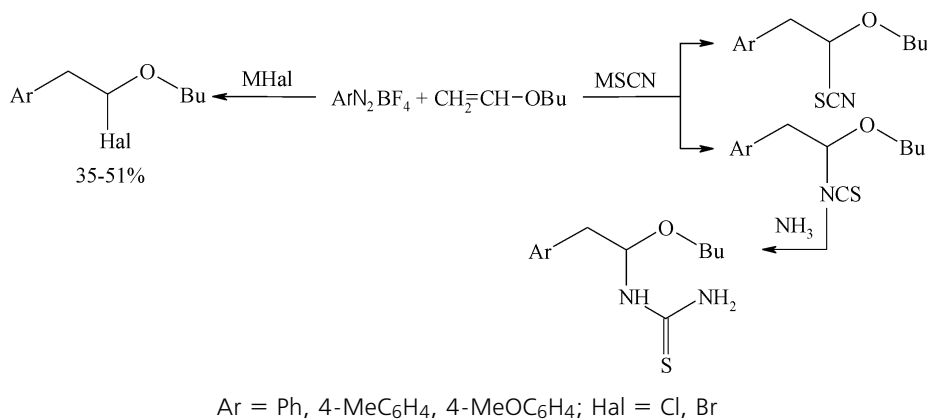


Схема 10

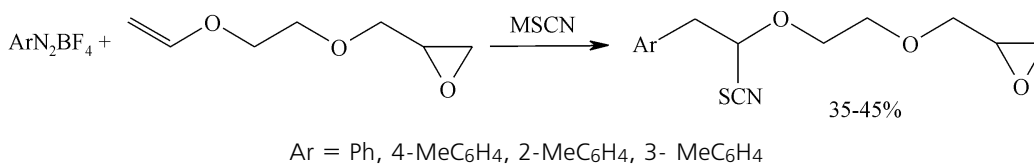


Схема 11

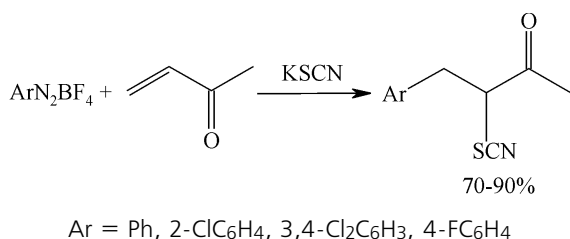


Схема 12

топропанів [30]. Нижчі виходи продуктів тіоціанатоарилування хлористого алілу в порівнянні з хлористим вінілом і 1,1-дихлоретиленом підтверджують, що одним з найбільш важливих факторів, який сприяє перебігу реакції аніонарилування, є активація подвійного зв'язку електроноакцепторними групами.

З метою вивчення впливу електроноакцепторних груп на активацію кратного зв'язку в молекулах ненасичених сполук у реакції аніонарилування досліджений вінілбутиловий етер [31, 32]. Встановлено, що його взаємодія з тетрафторборатами арилдіазонію у присутності галогенідів лужних металів приводить до 1-хлоро(бромо)-1-бутоксид-2-арилетанів, а у випадку роданідів утворюються суміші 1-тіоціанато- та 1-ізотіоціанато-1-бутоксид-2-арилетанів [31] (схема 10).

Утворення суміші продуктів тіоціанато- та ізотіоціанатоарилування насамперед пояснюється амбідентним характером роданід-аніону і близькими значеннями теплоти їх утворення, що узгоджується з даними квантово-хімічних розрахунків [31]. Встановлено, що тіоціанати та ізотіоціанати утворюються в співвідношенні 3:1. При обробці суміші продуктів реакції надлишком аміаку з кількісними виходами були одержані N-(1-арил-2-бутоксидетил)тіосечовини.

Натомість вінілоксиетилловий етер гліцидолу в умовах реакції купрокаталітичного роданарилу-

вання утворює виключно 2-[2-(1-тіоціанато-2-арилетокси)етоксиметил]оксирані [33]. Реакція перебігає при $-25 \div -35^\circ\text{C}$ і супроводжується побічними процесами — утворенням ізотіоціанатоаренів (9-11%) і смолоподібних речовин невідомої будови. Тіоціанатоарилування вінілоксиетиллового етеру гліцидолу відбувається і у відсутності каталізатора при $0-5^\circ\text{C}$, але виходи цільових продуктів знижуються до 10-15%, а виходи ізотіоціанатоаренів зростають на 15-17% (схема 11).

Серед вінільних похідних, подвійний зв'язок яких активований карбонільною групою, в реакції тіоціанатоарилування досліджений метилвінілкетон [34], який взаємодіє з тетрафторборатами арилдіазонію у присутності роданіду калію, утворюючи високі виходи 4-арил-3-тіоціанато-2-бутанонів (схема 12).

З метою вивчення впливу фенільного фрагменту на реакційну здатність ненасичених сполук у реакціях аніонарилування досліджений стирол [14]. Тетрафторборати, сульфати і нітрати арилдіазонію взаємодіють з ним у присутності хлоридів, нітритів, роданідів лужних металів з утворенням 1-хлоро(нітро, тіоціанато)-1-феніл-2-арилетанів (схема 13).

Побічні продукти — хлоро-, нітро- та ізотіоціанатоарени. Методом ГРХ у продуктах реакції хлороарилування ідентифіковані фенол і *para*-хлорфенол. Слід відзначити, що тіоціанатоарилування стиролу може відбуватися і за відсутності каталізатора, але виходи цільових продуктів знижуються на 35-50%, а виходи ізотіоціанатоаренів зростають. У цих умовах у присутності каталізатора і сульфиду натрію одержані продукти сульфідарилювання — *bis* (1-арил-2-фенілетил)сульфіди (~25%) [14]. При обробці продуктів хлоро-, бромо- і тіоціанатоарилювання стиролу спиртовим розчином луку з кількісними виходами утворюються стильбени [14].

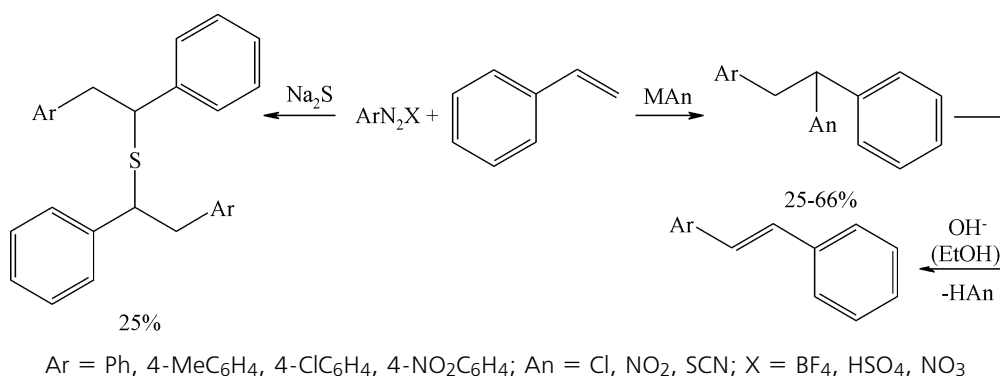


Схема 13

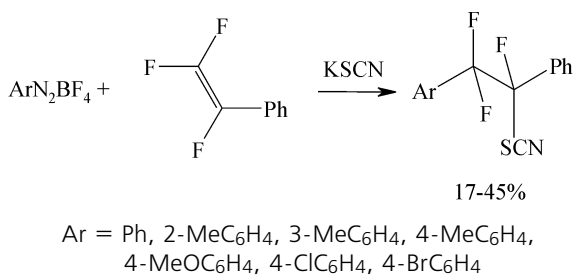


Схема 14

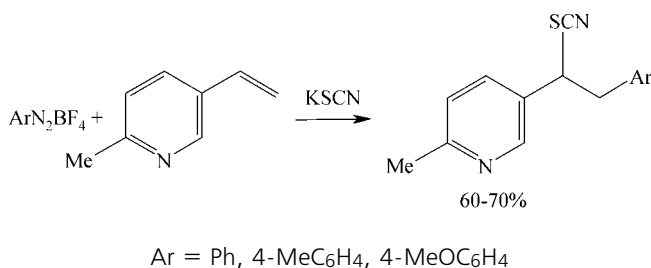


Схема 15

Аніонарилювання фторолефінів практично не вивчалось, за винятком тиоціанатоарилювання α,β,β -трифторостирола, який утворює 1-тиоціанато-1,2,2-трифторо-1-феніл-2-арилетани [35, 36]. У некаталітичних умовах виходи продуктів тио-

ціанатоарилювання зменшуються на 5-10% і збільшується індукційний період реакції (схема 14).

Можливість тиоціанатоарилювання вінільних похідних, що містять гетероциклічні фрагменти, показана на прикладі 2-метил-5-вінілпіридину. Тетрафтороборати арилдіазонію взаємодіють з цією сполукою в присутності роданідів з утворенням 2-(1-тиоціанато-2-арилетил)-5-метилпіридинів [37] (схема 15).

Одним з перспективних напрямків розширення синтетичних можливостей реакцій аніонарилювання є використання ненасичених сполук з двома ізольованими кратними зв'язками [38]. Встановлено, що тетрафтороборати арилдіазонію взаємодіють з діакрилатами тетраметилен-, діетилен- і дипропіленгліколів у присутності роданідів і каталітичних кількостей тетрафтороборату міді з утворенням продуктів приєднання до одного з двох кратних зв'язків (моноадуктів) [39-42]. Двократне збільшення кількостей солі діазонію і роданіду не забезпечує вступ у реакцію другого кратного зв'язку, який модифікується приєднанням арильного фрагмента і тиоціанатаніону тільки в умовах безпосереднього тиоціанатоарилювання моноадуктів [43] (схема 16).

Методом ВЕРХ показано, що взаємодія тетрафтороборатів арилдіазонію з діакрилатом тетра-

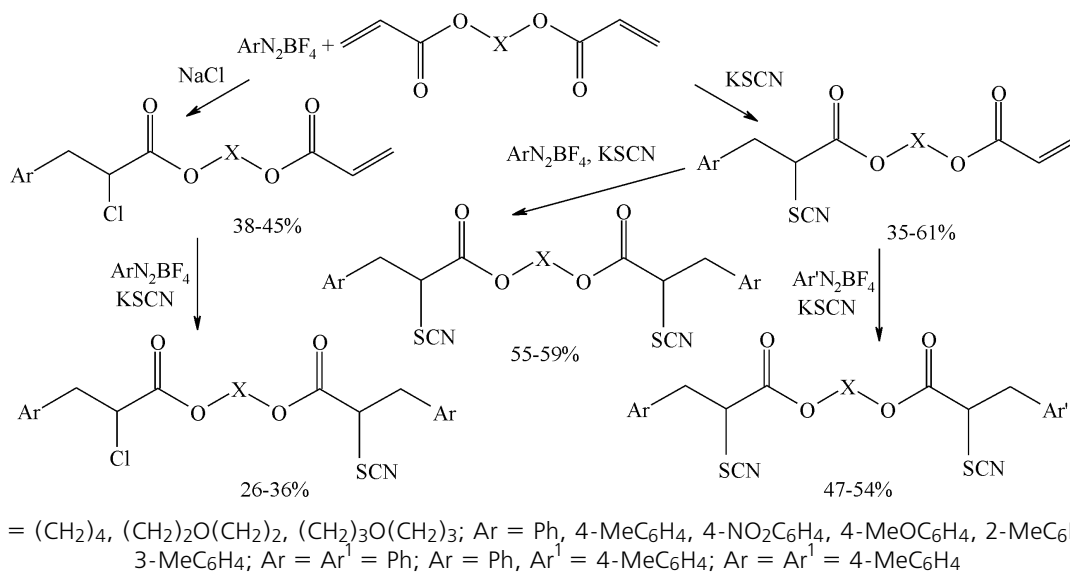


Схема 16

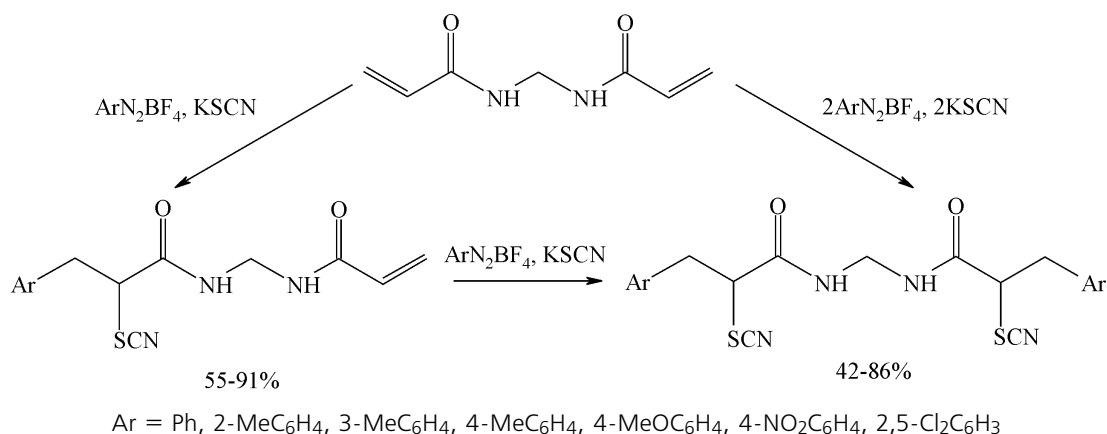


Схема 17

метиленгліколю в присутності роданидів відбувається неоднозначно. У суміші продуктів реакції ідентифіковано наступні сполуки: ізотіоціанатобензол, тіоціанатобензол, діакрилат тетраметиленгліколю, *cis*-азобензол, 1-(2-тіоціанато-3-фенілпропіоніокси)-4-акрилоїлокси-бутан, дифеніл, 1,4-*bis*(2-тіоціанато-3-фенілпропіоніокси)бутан, причому останній утворюється в незначних кількостях (до 5%) незалежно від співвідношення реагентів [44].

Оскільки тіоціанатоарилування діакрилатів гліколів проходить спочатку за одним, а потім за другим кратним зв'язком з утворенням моно- і бісдуктів відповідно, на прикладі діакрилатів тетраметилен- і діетиленгліколів реалізована реакція змішаного аніонарилування [45]. Взаємодією хлоридів арилдіазонію з даними ненасиченими сполуками одержані моноадукти хлороарилування, введенням яких у реакцію тіоціанатоарилування синтезовані відповідні бісдукти.

З метою одержання нових закономірностей реакцій ароматичних солей діазонію з ненасиченими сполуками, що містять два ізольовані кратні зв'язки, у роботах [46, 47] досліджено тіоціанатоарилування *N,N*-метиленбісакриламід. Встановлено, що його реакція з тетрафтороборатами арилдіазонію у присутності роданиду калію приводить до утворення продуктів тіоціанатоарилування за участю одного та двох кратних зв'язків — [(3-арил-2-тіоціанатопропіоніламіно)метил]-2-акриламідів і *N,N*-метилен *bis*(2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів). Реакція відбувається у середовищах вода-ДМФА (1:3) або вода-ДМСО (1:4) у присутності каталітичних кількостей тетрафтороборату міді. З'ясовано, що при еквімолярному співвідношенні реа-

гентів сіль діазонію : *N,N*-метиленбісакриламід : роданид калію утворюються моноадукти, а при збільшенні кількості солі діазонію і роданиду в 2 рази — бісдукти тіоціанатоарилування (схема 17).

На прикладах *N*-алілакриламід і алілметакрилату досліджено тіоціанатоарилування біненасичених сполук, що містять два ізольовані кратні зв'язки різної реакційної здатності [48, 49]. Взаємодія тетрафтороборатів арилдіазонію з такими сполуками в присутності роданиду калію відбувається селективно з утворенням продуктів тіоціанатоарилування за участю кратного зв'язку акриламідного та метакрилатного фрагментів відповідно — *N*-аліл-3-арил-2-тіоціанатопропіонамідів та алілових естерів 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонових кислот, незважаючи на використання двократного надлишку солі діазонію і роданиду калію (схема 18).

Тіоціанатоарилування діалільних систем вивчалось на прикладах діалілоксиду, діалілсульфіду, діалілових естерів фталевої та ізофталевої кислот, а також діалілового етеру 1,1,1-триметилпропану. Встановлено, що тетрафтороборати арилдіазонію реагують з діалілоксидом і діалілсульфідом у присутності роданид-аніонів за участю тільки одного алільного фрагмента з утворенням 2-тіоціанато-1-арил-3-алілокси(тіо)пропанів [50, 51]. Аналогічно з утворенням моноадуکتів відбувається взаємодія тетрафтороборатів арилдіазонію з діалілфталатом і діалілізофталатом та діаліловим етером 1,1,1-триметилпропану [52-54] (схема 19).

Досліджені реакції можуть відбуватися і за відсутності каталізатора, однак при цьому виходи цільових продуктів зменшуються вдвічі. Збільшення кількості солі діазонію та аніоноідного

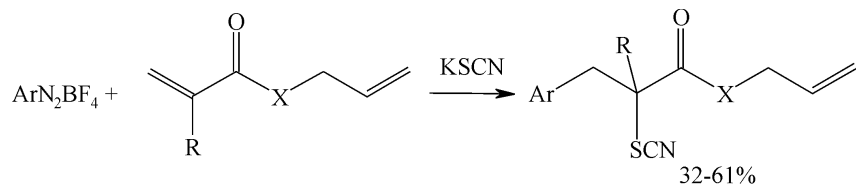


Схема 18

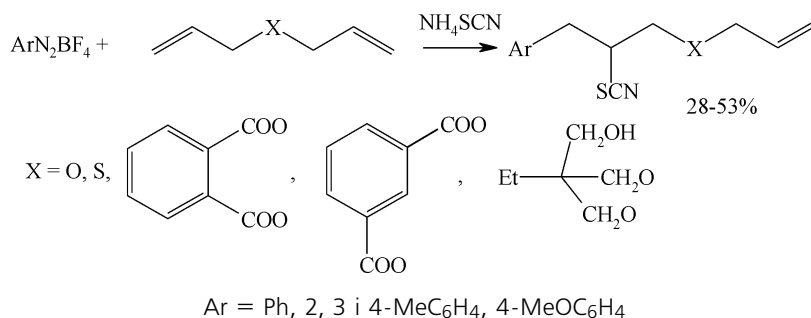


Схема 19

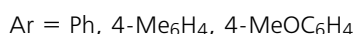
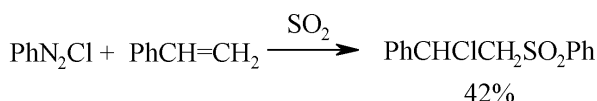


Схема 20

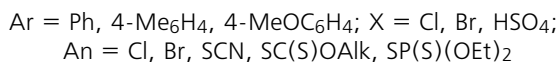
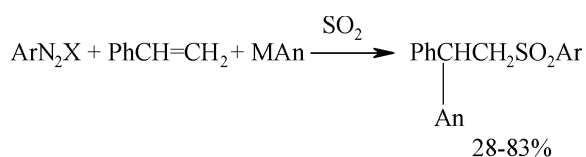


Схема 21

реагенту в два рази не приводить до залучення в реакцію другого алільного фрагмента або ж зміни регіоселективності процесу.

Синтетичні можливості реакції аніонарилювання значно розширюються при її проведенні в присутності діоксиду сірки. Так, у роботі [55] показано, що насичений діоксидом сірки розчин хлориду фенілдіазонію реагує із стиролом з приєднанням атома хлору і фенілсульфонільної групи до подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку з утворенням 1-хлоро-1-феніл-2-фенілсульфонілетану (схема 20).

В аналогічних умовах реакція стиролу з ароматичними солями діазонію у присутності хлорид-,

бромід-, роданід-, *O,O*-діетилдитіофосфат-, алкілксантогенат-аніонів і каталітичних кількостей іонів міді приводить відповідно до 1-хлоро-, 1-бромо-, 1-тіоціанато-, 1-*O,O*-діетилдитіофосфато- і 1-*O*-етилдитіокарбонато-1-феніл-2-арилсульфонілетанів [55, 56] (схема 21).

З метою розширення препаративних можливостей реакції аніонарилювання в ній вивчені бісдіазонієві солі на основі бензидину та його похідних. У роботі [57] вперше досліджено взаємодію тетрафтороборатів бісдіазотованого бензидину та його аналогів — 4,4'-діамінодифенілметану, 4,4'-діамінодифенілоксиду та 4,4'-діамінодифенілсульфіду з ненасиченими сполуками типу $\text{CH}_2=\text{CR}^1\text{R}^2$ з однаковими або різними замісниками біля одного з атомів карбону в присутності хлорид-аніонів. Встановлено, що тетрафтороборат дифеніл-4,4'-бісдіазонію реагує з названими сполуками залежно від природи замісників R^1 і R^2 з утворенням продуктів трьох типів (схема 22):

1. Продукти хлороарилування за участю двох діазогруп.

2. Продукти хлороарилування за участю однієї діазогрупи із заміщенням іншої хлором.

3. Продукти арилювання за участю однієї діазогрупи із заміщенням іншої хлором.

Продукти реакції (2) і (3) утворюються у випадку стиролу та його похідних. Слід зазначити,

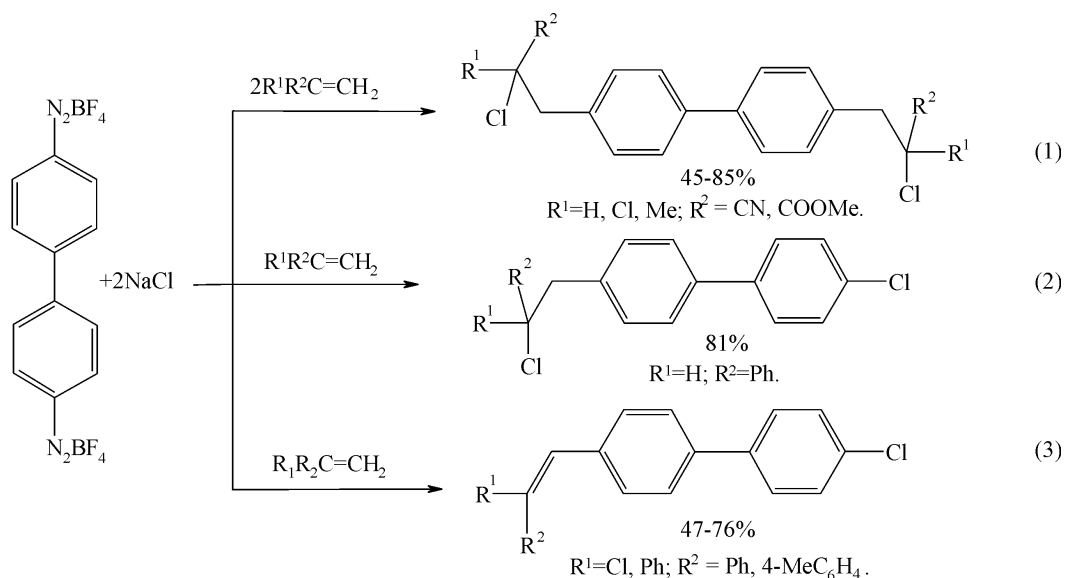


Схема 22

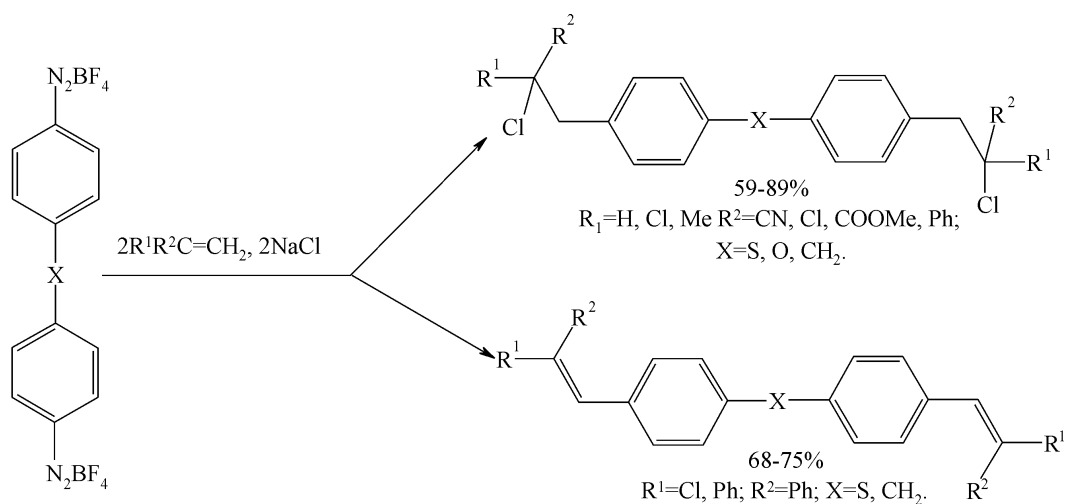


Схема 23

що виходи продуктів хлороарилування або арилування олефінів при використанні тетрафтороборату дифенілбисдіазонію вищі, ніж у випадку відповідного хлориду.

Похідні бензидину, що містять між ядрами місткові атоми S, O і групу CH_2 — тетрафтороборати 4,4'-бис(діазонійдифенілсульфіду(оксиду, метану)), взаємодіють з цими ж олефінами з утворенням продуктів хлороарилування або арилування за участю двох діазогруп незалежно [58]. У всіх випадках у залежності від використаних бисдіазотованих діамінів у невеликих кількостях (~10%) виділені продукти реакції Зандмейера типу $Cl-C_6H_4-X-C_6H_4-Cl$ ($X = зв'язок, S, O, CH_2$) (схема 23).

Тetraфтороборати арилдіазонію на основі бензидину і 4,4'-діамінодифенілоксиду взаємодіють з естерами акрилової і метакрилової кислот у присутності *O,O*-діалкілдитіофосфатів калію, ацетату міді і мідного порошку з утворенням продуктів *O,O*-діалкілдитіофосфатоарилування за участю двох діазогруп [59] (схема 24).

Поряд з тим, діазонієві солі на основі фенілендіамінів у реакціях аніонарилування практично не використовувалися. Досліджена лише взаємодія тетрафтороборату *мета*-феніленбисдіазонію з акрилонітрилом, стиролом, естерами акрилової

і метакрилової кислот у присутності хлориду натрію і $CuCl_2$, що супроводжується утворенням продуктів хлороарилування за участю однієї діазогрупи і заміщенням іншої хлором за реакцією Зандмейера, що є основним напрямком процесу [60] (схема 25).

На основі одержаних експериментальних даних запропонована ймовірна схема механізму реакції ароматичних солей діазонію з ненасиченими сполуками в присутності зовнішніх нуклеофілів у каталітичних умовах [61].

На першій стадії тетрафтороборати арилдіазонію взаємодіють із аніоноідними реагентами з утворенням солей аніонарилдіазонію. В умовах реакції Cu (II) відновлюється до Cu (I). Далі утворена на стадії (2) сіль Cu (I) утворює з аніонарилдіазонієвою подвійну сіль, в якій діазогрупа координується з комплексним аніоном $[Cu(An)_2]^-$. Подвійна сіль утворює з ненасиченими сполуками реакційний комплекс (стадія 3), в якому діазогрупа та олефін з'єднані з іоном міді відповідно до його координаційного числа.

Утворення комплексів перехідних металів, у т.ч. міді і заліза з солями арилдіазонію описане в літературі [62-68]. Такі комплекси є відносно стійкими у водних, водно-органічних і органічних розчинах на холоді і при кімнатній температурі,

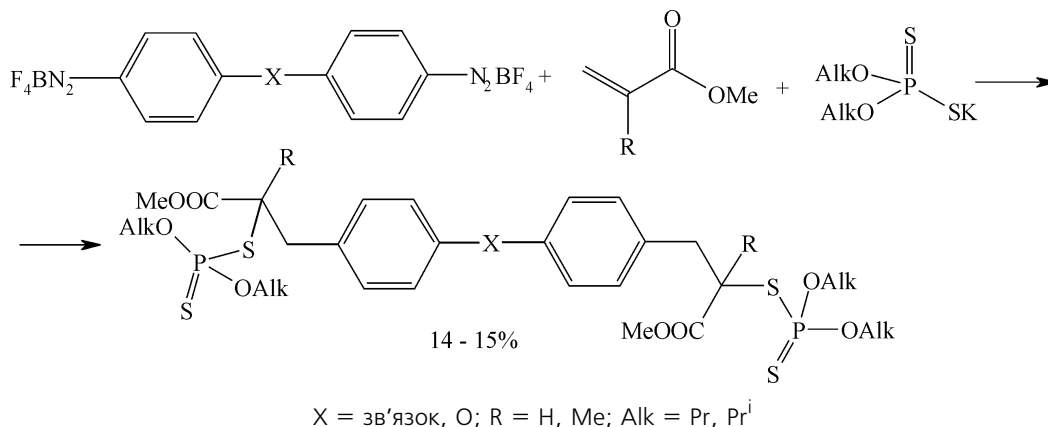


Схема 24

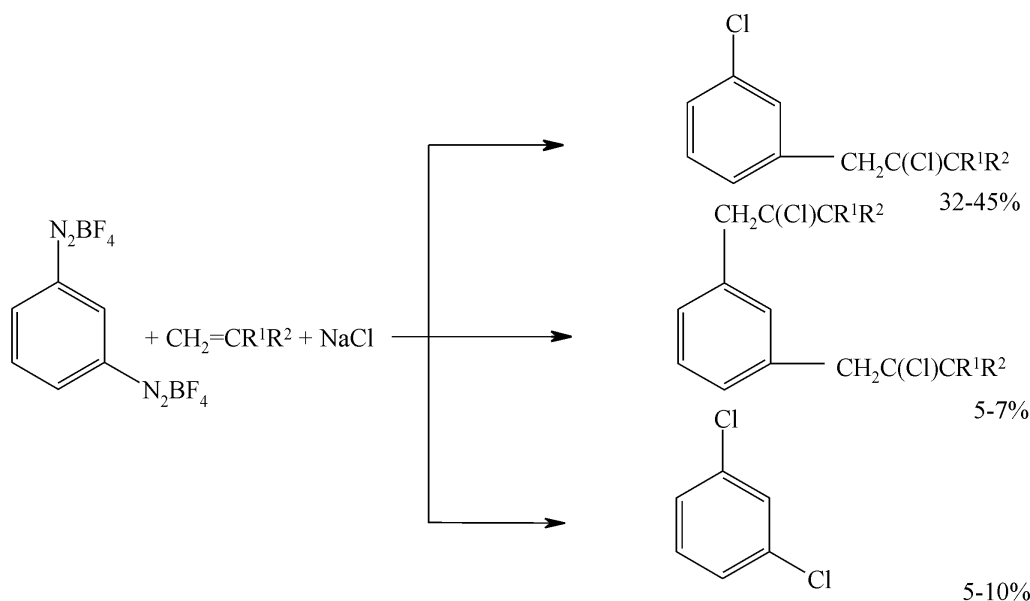


Схема 25

проте починають розкладатися при додаванні до них ненасичених сполук. Також відомо, що солі Cu (I) утворюють π -комплекси з ненасиченими сполуками в органічних, водно-органічних і водних середовищах, на чому ґрунтується метод промислового хемосорбційного розділення вуглеводнів [69]. За рахунок переносу електрону від Cu (I) до діазоній-катиону в комплексі (A) проходить виділення азоту діазогрупи з утворенням радикалу Ar^\bullet і Cu (II). Встановлено, що за поляризуючої дії іону міді катіон арилдіазонію відновлюється до радикалу Ar^\bullet за одноелектронним механізмом [70-72].



Далі без виходу в об'єм середовища радикал Ar^\bullet утворює з ненасиченою сполукою жирноароматичний радикал. Утворення таких радикалів зафіксовано методом ЕПР за допомогою спінових пасток [73, 74]. Арилалкільний радикал, що утворився, при взаємодії з $Cu(An)_2$ в результаті переносу аніон-радикалу дає продукти аніонарилювання (схема 26).

У випадку застосування як каталізатора солей заліза (II) реакція, очевидно, також проходить за вищенаведеною схемою, в якій має місце перехід $Fe^{+2} \rightarrow Fe^{+3} \rightarrow Fe^{+2}$.

У роботі [14] показано, що аніонарилювання ненасичених сполук є прикладом хімічних коливань реакцій з газовиділенням. Період такого коливання визначається переходом Cu (I) через стадію Cu (II) знову до Cu (I). У випадку використання як каталізатора солей заліза (II) період коливання визначається часом переходу Fe (II) через стадію Fe (III) знову до Fe (II). Умови каталітичних реакцій ароматичних солей діазонію з алкенами представлені в табл. 1.

Некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами в присутності нуклеофілів

Необхідною умовою перебігу реакції аніонарилювання є наявність каталізатора — солей міді або заліза [7]. Однак в окремих випадках реакція аніонарилювання може відбуватися і без купро- або ферокаталізу. Так, наприклад, тіоціанатоарилювання естерів акрилової і метакрилової кислот

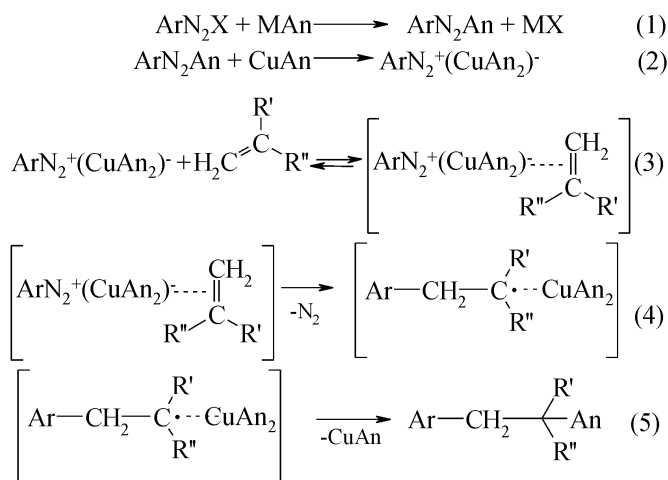


Схема 26

Таблиця 1

Умови каталітичних реакцій ароматичних солей діазонію з алкенами в присутності нуклеофілів

Реакція аніонарилювання	Сіль діазонію	Алкен	Аніоноідний реагент	Каталізатор	Сіль діазонію: алкен : аніоноідний реагент : каталізатор	Реакційне середовище	Вихід, %	Посилання
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Хлороарилування	ArN ₂ BF ₄ ArN ₂ HSO ₄ ArN ₂ NO ₃	Акрилонітрил, метилметакрилат, стирол, хлористий вініл, 1,1-дихлоретилен	NaCl	CuAc ₂	1:1:0,01	Ацетон-вода (2:1)	25-75%	8
	ArN ₂ BF ₄	Трихлоретилен	NaCl	CuCl ₂	1:1,25:1,25:0,1	Ацетон-вода (2:1)	22-27%	23
	ArN ₂ BF ₄	Акриламід	MCl	Cu(BF ₄) ₂	1:1:1,5:0,1	Ацетон-вода (2:1)	45-71%	15
	ArN ₂ BF ₄	Хлористий аліл	MCl	CuCl ₂	1:1,25:1,25:0,1	Ацетон-вода (3:1)	51-60%	25
	ArN ₂ BF ₄	Вінілбутиловий ефір	MCl	CuCl ₂	1:1,2:1,5:0,1	Ацетон-вода (2:1)	35%	31
	ArN ₂ BF ₄ ArN ₂ HSO ₄ ArN ₂ NO ₃	Стирол	MCl	CuCl ₂	1:1:1,5:0,1	Ацетон- вода (2:1)	25-30%	14
	(BF ₄ N ₂ -C ₆ H ₄) ₂ (BF ₄ N ₂ -C ₆ H ₄)X	Акрилонітрил, метилакрилат, метилметакрилат, стирол, хлористий вініл	NaCl	CuCl ₂ , FeCl ₂ , CuAc ₂ , Cu(BF ₄) ₂ , (CuOH) ₂ CO ₃	1:2,5:2,5:0,2	Ацетон-вода (2:1)	45-89%	57, 58
m-C ₆ H ₄ (N ₂ BF ₄) ₂	Акрилонітрил, естери акрилової та метакрилової кислот, стирол	NaCl	CuCl ₂	1:3:1,15:0,1	Ацетон	32-45%	60	
Бromoарилування	ArN ₂ BF ₄ ArN ₂ HSO ₄ ArN ₂ NO ₃	Акрилонітрил, метилметакрилат, стирол, хлористий вініл, 1,1-дихлоретилен	NaCl	CuAc ₂	1:1:0,01	Ацетон-вода (2:1)	25-75%	8
	ArN ₂ BF ₄	Трихлоретилен	NaBr	CuBr ₂	1:1,25:1,25:0,1	Ацетон-вода (2:1)	17-22%	23
	ArN ₂ BF ₄	Акриламід	MBr	Cu(BF ₄) ₂	1:1:1,5:0,1	Ацетон-вода (2:1)	67-69%	15
	ArN ₂ BF ₄	Вінілбутиловий етер	MBr	CuBr ₂	1:1,2:1,5:0,1	Ацетон-вода (2:1)	51%	31
Тіоціанато-арилування	ArN ₂ BF ₄ ArN ₂ HSO ₄ ArN ₂ NO ₃	Естери акрилової і метакрилової кислот	MSCN	Cu(CH ₃ COO) ₂ (CuOH) ₂ CO ₃ Cu(BF ₄) ₂	1:1,12:0,05	Ацетон-вода (2:1)	41-72%	11
	ArN ₂ BF ₄	Акриламід	MSCN	Cu(BF ₄) ₂ Fe(BF ₄) ₃	1:1:1,5:0,1	Ацетон-вода (2:1)	65-78%	15
	ArN ₂ BF ₄	Акрилонітрил	MSCN	CuSCN Cu(BF ₄) ₂	1:1,2:2:0,1	Ацетон, ацетон-вода (2:1)	50-59%	14, 16
	ArN ₂ BF ₄	Хлористий вініл, 1,1-дихлоретилен	MSCN	Cu(BF ₄) ₂ , Fe(SCN) ₂	1:2:1,5:0,1	Ацетон, ацетон-вода (4:1)	73-82%	21
	ArN ₂ BF ₄	Трихлоретилен	MSCN	CuSCN Fe(SCN) ₂	1:1,25:1,25:0,1	Ацетон-вода (2:1)	28-31%	23
	ArN ₂ BF ₄	Хлористий, бромистий, йодистий та ізотіоціанатний аліли	MSCN	Cu(BF ₄) ₂ CuAc ₂	1:1,2:1,3:0,5	Ацетон-вода (3:1)	25-54%	25, 27, 28
	ArN ₂ BF ₄	Вінілбутиловий етер	NH ₄ SCN	Cu(BF ₄) ₂	1:1,2:1,2:0,1	Ацетон-вода (2:1)	55-69%	31
	ArN ₂ BF ₄	Вінілоксіетиловий етер гліцидолу	MSCN	Cu(BF ₄) ₂ CuAc ₂	1:1,2:1,4:0,1	Ацетон-вода (3:1)	35-45%	33
	ArN ₂ BF ₄	Метилвінілкетон	KSCN	CuSO ₄	1:1:1,1:0,1	Ацетон-вода (2:1)	70-90%	34
	ArN ₂ BF ₄ ArN ₂ HSO ₄ ArN ₂ NO ₃	Стирол	KSCN	CuAc ₂	1:1:1,5:0,1	Ацетон-вода (2:1)	45-66%	14
	ArN ₂ BF ₄	α,β,β-Трифторостирол	KSCN	CuAc ₂	1:1:1,5:0,1	Ацетон-вода	17-45%	36
	ArN ₂ BF ₄	Діакрилати тетраметилен-, діетилен- і дипропіленгліколів	MSCN	Cu(BF ₄) ₂ CuAc ₂	1,2:1:1,3:0,1	Ацетон-вода (2:1)	35-61%	39, 40
	ArN ₂ BF ₄	N,N-метиленбісакриламід	KSCN	Cu(BF ₄) ₂	1,1:1:1,1:0,1 2,2:1:2,2:0,2	ДМФА-вода (3:1)	55-91% 42-86%	46
	ArN ₂ BF ₄	N-алілакриламід	KSCN	CuAc ₂	1:1:1,25:0,1	Ацетон-вода (2:1)	52-61%	48
	ArN ₂ BF ₄	Діалілоксид, діалілсульфід	NH ₄ SCN	Cu(BF ₄) ₂ CuAc ₂	1:1:1,2:0,1	Ацетон-вода (2:1)	31-42%	50
	ArN ₂ BF ₄	Діалілові естери фталевої та ізопталевої кислот	NH ₄ SCN	Cu(BF ₄) ₂	2,2:1:2,3:0,22	Ацетон-вода (3:1)	34-53%	52
	ArN ₂ BF ₄	Діаліловий етер 1,1,1-триметилпропану	NH ₄ SCN	Cu(BF ₄) ₂	1,5:1:1,5:0,15	Ацетон-вода (3:1)	28-35%	54
Хлоро- та тіоціанато-арилування	ArN ₂ Cl, ArN ₂ BF ₄	Діакрилати тетраметилен- і діетиленгліколів	NaCl, KSCN	CuCl ₂ , Cu(BF ₄) ₂	1,3:1:1,3:0,1	Ацетон-вода (3:1)	26-38%	45
Нітроарилування	ArN ₂ BF ₄ ArN ₂ HSO ₄ ArN ₂ NO ₃	Стирол, метилметакрилат, акрилонітрил	NaNO ₂	CuAc ₂ (CuOH) ₂ CO ₃	1:1:1:0,1	Ацетон-вода (4:1)	20-29%	14

Продовження табл. 1

Сульфідарилювання	ArN ₂ BF ₄	Стирол, 1,1-дихлоретилен, акрилонітрил	Na ₂ S	CuAc ₂	1:1:0,1	Ацетон-вода (4:1)	20-32%	14
1	2	3	4	5	6	7	8	9
О-Алкілдитіокарбонатоарилювання	ArN ₂ HSO ₄	Акрилонітрил	KSC(S)OEt	Cu(SC(S)OEt) ₂	1:1:1,25:0,25	Ацетон-вода (3:1)	40-51%	18
	ArN ₂ BF ₄	Алілізотіоціанат	KSC(S)OBu KSC(S)OBu ^l	Cu(BF ₄) ₂ CuAc ₂	1:1,5:1,2:0,1	Ацетон-вода (3:1)	45-55%	30
О,О-Діалкілдитіофосфатоарилювання	ArN ₂ BF ₄	Акрилонітрил	KSP(S)(OEt) ₂	Cu(SP(S)(OEt) ₂) ₂	1:1,1,1,2:0,25	Ацетон-вода (3:1)	72%	19
	(BF ₄ N ₂ -C ₆ H ₄) ₂ X	Естери акрилової і метакрилової кислот	KSP(S)(OPr) ₂ KSP(S)(OPr ^l) ₂	CuAc ₂ +Cu	1:2:2:0,15	Ацетон	14-15%	59
Хлоросульфоарилювання	ArN ₂ Cl	Стирол	SO ₂ , NaCl	CuCl ₂	1:3:2:0,3	Ацетон-НАс (4:3)	63-70%	55
Бромосульфоарилювання	ArN ₂ Br, ArN ₂ HSO ₄	Стирол	SO ₂ , KBr	CuBr ₂	1:3:2:0,3	Ацетон-НАс (4:3)	56-83%	55
Тіоціанатосульфоарилювання	ArN ₂ HSO ₄	Стирол	SO ₂ , NH ₄ SCN	CuSCN	1:3:2:0,3	Ацетон-НАс (4:3)	40-69%	56
Алкілксантогена тосульфоарилювання	ArN ₂ HSO ₄	Стирол	SO ₂ , KSC(S)OEt	Cu(SC(S)OEt) ₂	1:3:2:0,3	Ацетон-НАс (4:3)	45-81%	55

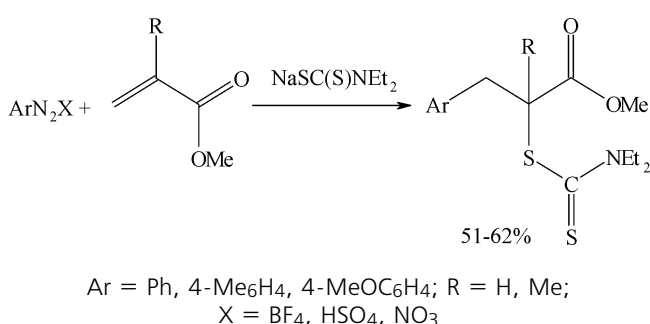


Схема 27

[11], стиrolу [14], α-хлоро- і α, β, β-трифторостиrolів [35, 36] відбувається як у каталітичних, так і некаталітичних умовах, але виходи продуктів тіоціанатоарилювання при відсутності каталізатора значно нижчі. У цих же умовах при відсутності каталізатора, наприклад, хлороарилювання зазначених ненасичених сполук практично не відбувається. Виходячи з цих фактів, у роботі [75] було висунуте припущення, що одним з найбільш важливих факторів, який визначає перебіг реакції аніонарилювання при відсутності каталізатора, є збільшення нуклеофільності аніона.

З метою перевірки висунутого припущення в роботі [76] вивчена взаємодія солей діазонію з естерами акрилової і метакрилової кислот у присутності *N,N*-діетилдитіокарбамат-аніона, більш нуклеофільного ніж роданід-аніон. Встановлено, що тетрафтороборати, сульфати і нітрати арилдіазонію взаємодіють з естерами акрилової і метакрилової кислот у присутності солей *N,N*-діетилдитіокарбаматної кислоти з утворенням 1-*N,N*-діетилдитіокарбамато-1-метоксикарбоніл-2-арилетанів [76] (схема 27).

Слід зазначити, що *N,N*-діетилдитіокарбаматоарилювання акрилатів відбувається практично однаково як з каталізатором (солі Cu або Fe), так і без нього. У випадку застосування сульфатів і нітратів арилдіазонію виходи цільових продуктів зменшуються на 25-30%.

Значна різниця в нуклеофільності тіоціанат- та *N,N*-діетилдитіокарбамат-аніонів, а також наявність неподіленої пари електронів на атомі сірки, з'єднаному з нуклеофільним центром, найімовірніше, може бути поясненням того, що процес дітійокарбаматоарилювання проходить і при відсутності каталізатора.

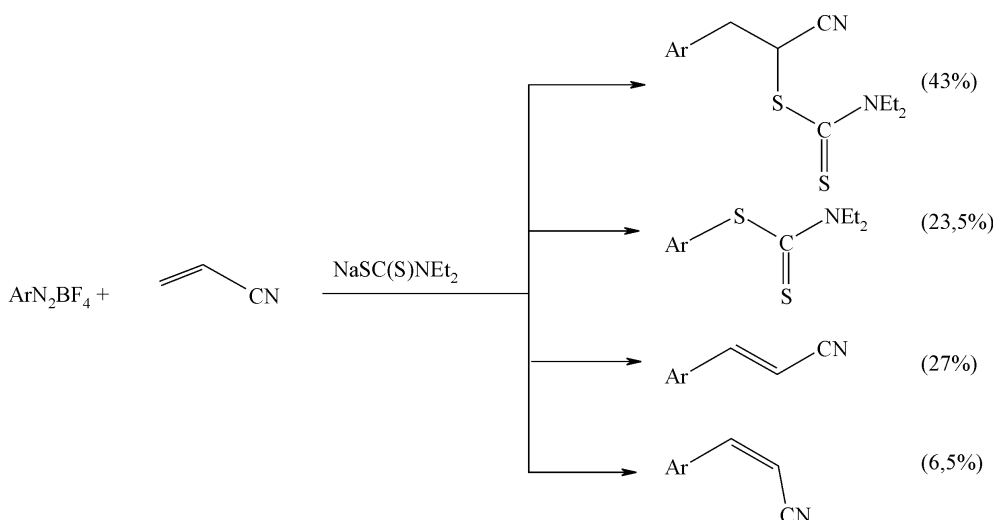


Схема 28

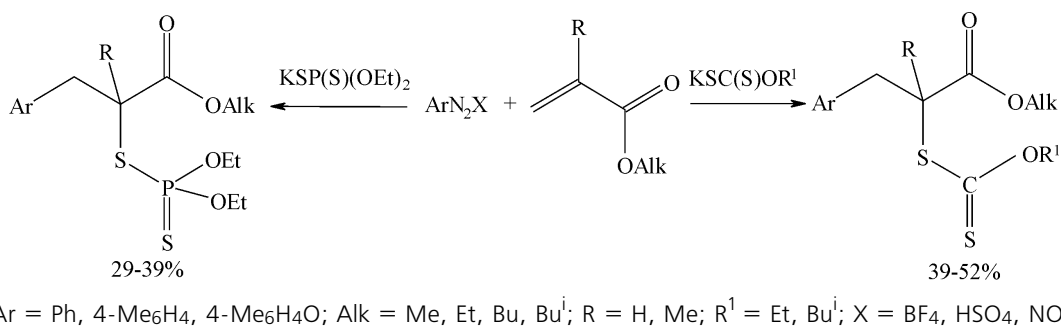


Схема 29

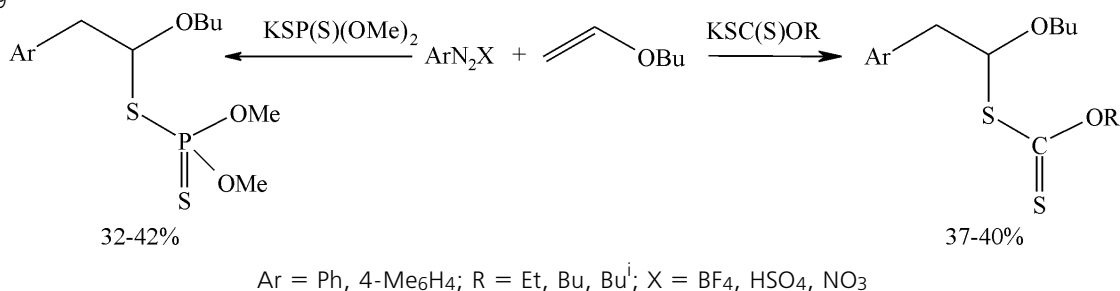


Схема 30

У роботі [77] вивчено поведінку акрилонітрилу в реакції *N,N*-діетилдитіокарбаматоарилування і показано, що на відміну від естерів акрилової та метакрилової кислот такий процес у некаталітичних умовах проходить неоднозначно, причому в некаталітичних умовах реакції аніонарилування і арилування перебігають паралельно (схема 28).

Одержані результати дозволили зробити припущення, що ароматичні солі діазонію будуть вступати в некаталітичну реакцію з ненасиченими сполуками у присутності інших аніонічних реагентів, близьких за ступенем нуклеофільності до *N,N*-діетилдитіокарбаматної групи. Так, у роботах [78, 79, 82, 83] показано, що взаємодія солей діазонію з естерами акрилової і метакрилової кислот у присутності ксантогенат- та *O,O*-діетилдитіофосфат-аніонів приводить відповідно до 1-*O*-алкілдитіокарбонато-1-алкоксикарбоніл-2-арилетанів та 1-(*O,O*-діетилдитіофосфато-1-алкоксикарбоніл)-2-арилетанів. Реакції також супроводжуються утворенням *O*-алкілдитіокарбонато- та *O,O*-діетилдитіофосфатоаренів у кількостях 10-20% (схема 29).

Хлоро(бромо-, тіоціанато-, ізотіоціанато)арилювання вінілбутилового етеру проходить тільки у присутності каталізатора [31]. У зв'язку з цим певний інтерес викликало дослідження взаємодії солей діазонію з вінілбутиловим етером у присутності більш сильних нуклеофільних реагентів. Показано, що тетрафтороборати, сульфати і нітрати арилдіазонію взаємодіють з вінілбутиловим етером у присутності калієвих солей ксантогенатних кислот з утворенням *O*-алкіл(2-арил-1-бутоксietил)дитіокарбонатів [80, 81], а у присутності калієвої солі *O,O*-диметилдитіофосфатної кислоти утворюються *O,O*-диметилдитіофосфато-1-бутоксietил-2-арилетани [84, 85]. Реакції проходять практично однаково як з каталізатором, так і без нього і супроводжуються утворенням побічних продуктів — *O*-алкілдитіокарбонато- та *O,O*-діетилдитіофосфатоаренів (схема 30).

Хлоро(бромо-, тіоціанато-)арилювання хлористого і бромистого алілів реалізується тільки в каталітичних умовах [25]. У роботах [86-88] досліджено тіоціанато- та *O*-алкілдитіокарбонатоарилювання алілгліцидилового етеру — біфункціо-

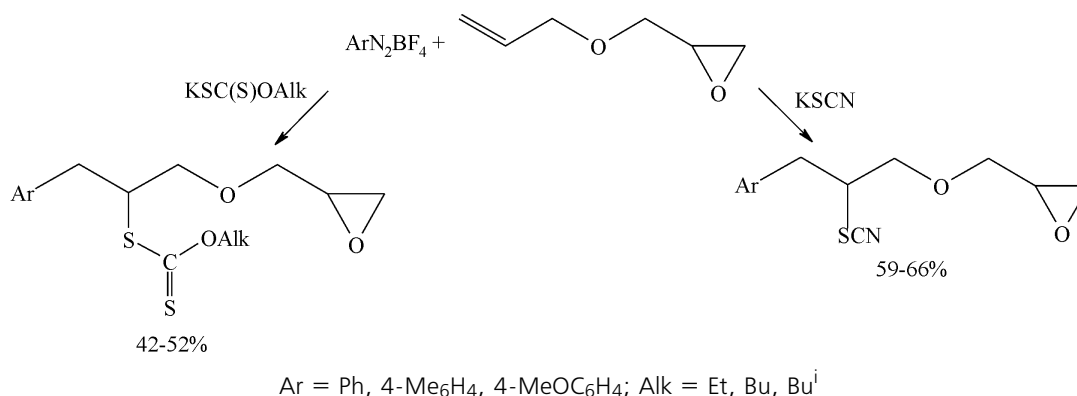
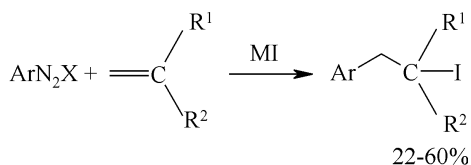
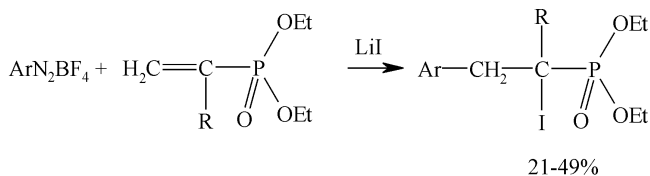


Схема 31



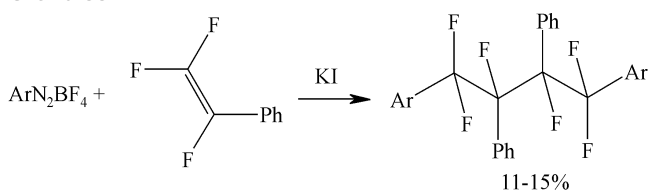
Ar = Ph, 2-Me₆H₄, 3-Me₆H₄, 4-Me₆H₄, 4-MeOC₆H₄;
R¹ = H, Me, Pr; R² = COOMe, COOBu, CN;
X = Cl, BF₄, HSO₄; M = K, Na, NH₄

Схема 32



Ar = Ph, 2-Me₆H₄, 3-Me₆H₄, 4-Me₆H₄,
4-MeOC₆H₄; R = H, Me

Схема 33



Ar = Ph, 4-Me₆H₄, 4-NO₂C₆H₄

Схема 34

нальної сполуки, що містить алільний фрагмент і епоксигрупу. Тетрафтороборати арилдіазонію взаємодіють з алілгліцидоловим естером у присутності роданіду калію з утворенням (2-тіоціанато-3-арилпропоксиметил)оксиранів [86, 87], а у присутності

калієвих солей ксантогенатних кислот з утворенням (2-*O*-алкїлдітіокарбонато-3-арилпропоксиметил)оксиранів [88]. Виходи продуктів тіоціанато- і алкїлксантогенатоарилування алілгліцидолового етеру практично однакові в каталітичних і некаталітичних умовах (схема 31).

У роботах [89, 90] вперше описано йодоарилування похідних акрилової кислоти. Реакцію проводять у водному середовищі або в органічних розчинниках (етанолі, бензолі, діоксані, ДМСО, ДМФА). На виходи арилйодоетанів впливає будова субстрату, а також природа і положення замісника в ароматичному ядрі солі діазонію. Йодоарилування акрилонітрилу проходить більш інтенсивно, ніж йодоарилування естерів акрилової кислоти. Виходи йодоарилпохідних зростають при переході від метилових естерів акрилових кислот до бутилових і при введенні алкїльних замісників в α-положення, що, можливо, пояснюється стійкістю інтермедіату Ar-C*(R¹)C(O)Oalk.

Введення в реакцію солей діазонію, які містять донорні замісники в *para*-положенні, сприяє збільшенню виходів цільових продуктів у порівнянні з *ortho*- і *meta*-ізомерами [91]. У всіх випадках поряд із продуктами йодоарилування утворюються продукти йодування ароматичного ядра (схема 32).

При обробці спиртовим лугом 1-йодо-1-метоксикарбоніл(ціано)-2-арилалканів відбувається дегідройодування і гідроліз естерної групи з утворенням з високими виходами (70-90%) похідних коричної кислоти, що містять замісники в α-положенні і в ароматичному ядрі [90].

Вплив гетероатомних замісників на можливість вступу подвійного зв'язку в реакцію йодоарилування

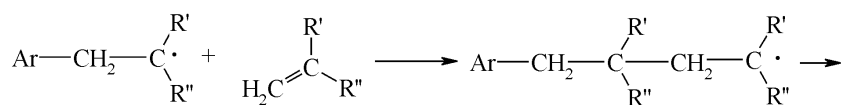
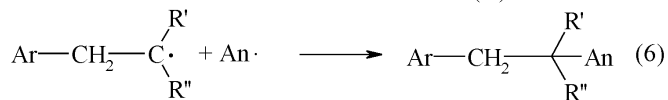
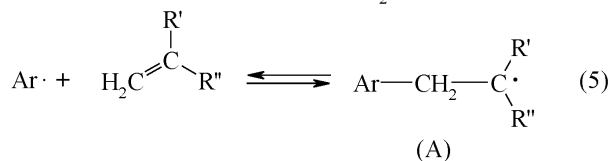
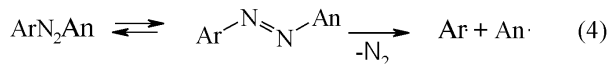
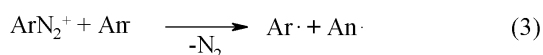
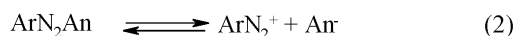


Схема 35

Таблиця 2

Умови некаталітичних реакцій ароматичних солей діазонію з алкенами в присутності нуклеофілів

Реакція аніонарилювання	Сіль діазонію	Алкен	Аніоноідний реагент	Сіль діазонію : алкен : аніоноідний реагент	Реакційне середовище
N,N-Діетилдитіокарбаматоарилювання	ArN ₂ BF ₄ ArN ₂ HSO ₄ ArN ₂ NO ₃	Естери акрилової і метакрилової кислот	NaSC(S)NEt ₂	1:1,2:1,5	Ацетон-вода (2:1)
	ArN ₂ BF ₄	Акрилонітрил	NaSC(S)NEt ₂	1:1:1,25	Ацетон-вода (2:1)
O-Алкілдитіокарбонатоарилювання	ArN ₂ BF ₄ ArN ₂ HSO ₄ ArN ₂ NO ₃	Естери акрилової і метакрилової кислот	KSC(S)OEt KSC(S)OBu ^t	1:1,4:1,5	Ацетон, ацетон-вода (2:1)
	ArN ₂ BF ₄ ArN ₂ HSO ₄ ArN ₂ NO ₃	Вінілбутиловий етер	KSC(S)OEt KSC(S)OBu ^t KSC(S)OBu ^t	1:1.1:1.2	Ацетон-вода (3:1)
	ArN ₂ BF ₄	Алілгліцидиловий етер	KSC(S)OEt KSC(S)OBu ^t KSC(S)OBu ^t	1:1,2:1,5	Ацетон, ацетонітрил, ацетон-вода (2:1)
O,O-Діалкілдитіофосфатоарилювання	ArN ₂ BF ₄ ArN ₂ HSO ₄ ArN ₂ NO ₃	Естери акрилової і метакрилової кислот	KSP(S)(OEt) ₂	1:1,4:1,5	Ацетон-вода (2:1)
	ArN ₂ BF ₄	Вінілбутиловий етер	KSP(S)(OMe) ₂	1:1,2:1,2	Ацетон, ацетонітрил, ацетон-вода (2:1)
Тіоціанатоарилювання	ArN ₂ BF ₄	Алілгліцидиловий етер	KSCN	1:1,25:1,5	Ацетон, ацетон-вода (2:1)
Йодоарилювання	ArN ₂ Cl ArN ₂ HSO ₄ ArN ₂ BF ₄	Естери акрилової і метакрилової кислот, акрилонітрил	MI	1,6:1:1,6	Вода, бензол, діоксан, ДМСО, ДМФА

досліджений на прикладі вінільних похідних фосфору, зокрема етилових естерів вінілфосфонової і 2-пропенілфосфонової кислот [91] (схема 33).

У реакції тетрафтороборатів арилдіазонію з α, β , β -трифторостиролом у присутності йодиду калію замість очікуваних продуктів йодоарилювання виділені 1,4-діарил-2,3-дифеніл-1,1,2,3,4,4-гексафторбутани [92]. У даному випадку утворюються винятково *мезо*-ізомери тетраарилперфторобутанів, отже реакція перебігає за радикальним механізмом з утворенням проміжних радикалів складу PhCFCF₂Ar з наступною їх димеризацією, що узгоджується з даними роботи [93] (схема 34).

Ймовірно схему механізму некаталізованої взаємодії солей діазонію з ненасиченими сполуками у присутності сильних нуклеофілів можна представити наступним чином (схема 35).

У розчинниках, які не викликають дисоціації на стадії (1), перебігає обмінна реакція між аніоном солі діазонію і зовнішнім аніоном. У воді або водно-ацетоновому середовищі сіль діазонію дисоціює за схемою (2).

У присутності таких сильних нуклеофільних груп як роданидні, *N,N*-діетилдитіокарбаматні, *O*-алкілксантогенатні, *O,O*-діалкілдитіофосфатні відбувається одноелектронне перенесення від них на катіон арилдіазонію з утворенням арильного радикалу (реакція 3). У нейтральному або лужному середовищах сіль діазонію переходить в азосполуку, що далі розкладається з виділенням азоту і утворенням вільних радикалів (реакція 4). Далі

арильні радикали взаємодіють з ненасиченими сполуками з утворенням арилалкільних радикалів (реакція 5), які вдалося зафіксувати методом ЕПР [73, 74]. Надалі напрямок реакції визначається стабільністю цих радикалів. Якщо радикал (А) достатньо стабільний, то проходить аніонарилювання ненасичених сполук (реакція 6). Якщо він нестабільний, то перебігають реакції (7, 8) які приводять до утворення функціалізованих похідних бензолу типу ArAn і смолоподібних полімерних речовин [94-96]. Утворення похідних типу ArAn є побічним процесом реакції аніонарилювання олефінів, що стає основним у відсутності останніх [94, 97-101].

Умови некаталітичних реакцій ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеофілів представлені в табл. 2.

Висновки

Узагальнення та систематизація літературних даних свідчать, що для органічного синтезу значний інтерес становить подальше розширення кола використаних у реакції аніонарилювання ненасичених сполук, солей діазонію, особливо на основі гетероциклічних амінів та діамінів ароматичного ряду, а також не вивчених на теперішній час нуклеофілів. Важливим аспектом залишається розробка ефективних та вдосконалення існуючих методик реакцій аніонарилювання, а також зведення до мінімуму конкуруючих процесів з метою одержання важкодоступних жирноароматичних синтонів, які містять декілька реакційних центрів.

Література

1. Meerwein H., Bucher E., Emster K. // *J. Pract. Chem.* — 1939. — Vol. 152. — P. 237-266.

2. Рондестведт Х.С. *Органические реакции*. — М.: Мир, 1965. — Т. 11. — С. 199-266.
3. Rondstvedt C.S. // *Org. Reaction*. — N-Y-L. John Wiley and Sons, 1976. — Vol. 247. — P. 224-259.
4. Домбровский А.В. *Реакции и методы исследования органических соединений*. — М.: ГНТХЛ, 1962. — С. 286-373.
5. Ганущак Н.И. *Дис. ... докт. хим. наук*. — Л., 1973. — 352 с.
6. Домбровский А.В. // *Усп. хим.* — 1984. — Т. 53, №10. — С. 1625-1645.
7. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И., Домбровский А.В. // *Усп. хим.* — 1994. — Т. 63. — С. 269-279.
8. Ганущак М.І., Гришук Б.Д., Баранов В.О. та ін. // *Укр. хім. журн.* — 1977. — Т. 43, №12. — С. 1299-1303.
9. Ганущак Н.И. // *Вест. Львов. у-та. Сер. хим.* — 1980. — №22. — С. 53-57.
10. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И. *Новые методы и реагенты в тонком органическом синтезе* // *Тез. докл. V Всесоюз. симп. по орг. синтезу*. — М., 1988. — С. 30-31.
11. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И. // *ЖОХ*. — 1989. — Т. 59, №8. — С. 1868-1872.
12. Гришук Б.Д., Проданчук Н.Г., Горбовой П.М., Синченко В.Г. // *Хим.-фарм. журн.* — 1990. — Т. 24, №2. — С. 139-140.
13. Гришук Б.Д., Горбовий П.М., Ганущак М.І. // *Тез. доп. XVI Укр. конф. з орг. хім.* — Тернопіль, 1992. — С. 244.
14. Гришук Б.Д. *Автореф. дис. ... докт. хім. наук*. — Львів, 1995. — 40 с.
15. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я., Ганущак Н.И. // *ЖОХ*. — 1993. — Т. 63, №10. — С. 2335-2341.
16. Найдан В.М., Найдан Г.Д. // *ЖОрХ*. — 1974. — Т. 10, №3. — С. 664, 665.
17. Обушак Н.Д. // *ЖОрХ*. — 1998. — Т. 34, №10. — С. 1576-1577.
18. Найдан В.М., Найдан Г.Д., Литвин Г.В. // *ЖОрХ*. — 1978. — Т. 14, №9. — С. 2010, 2011.
19. Найдан В.М., Найдан Г.Д. // *ЖОХ*. — 1978. — Т. 48, №12. — С. 2787, 2788.
20. Pataj S. *The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives*. — Jerusalem, 1977. — Pt II. — P. 819-886.
21. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я., Ганущак Н.И. // *ЖОХ*. — 1991. — Т. 61, №11. — С. 2583-2588.
22. Гришук Б.Д., Проданчук Н.Г., Синченко В.Г. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1991. — № 12. — С. 47, 48.
23. Гришук Б.Д., Кудрик Е.Я., Горбовой П.М. и др. // *ЖОХ*. — 1994. — Т. 64, №8. — С. 1294-1297.
24. Гришук Б.Д., Синченко В.Г., Горбовой П.М. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1995. — № 6. — С. 33-36.
25. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И. и др. // *ЖОХ*. — 1993. — Т. 63, №7. — С. 1655-1658.
26. Гришук Б.Д., Синченко В.Г., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я. // *Хим.-фарм. журн.* — 1994. — №9. — С. 39-41.
27. Обушак Н.Д., Ганущак Н.И., Карпьяк В.В., Роговий М.П. // *ЖОХ*. — 1993. — Т. 63, №8. — С. 1823-1827.
28. Гришук Б.Д., Загричук Г.Я., Горбовой П.М., Барановский В.С. // *ЖОХ*. — 1999. — Т. 69, №6. — С. 995-998.
29. Обушак Н.Д., Карпьяк В.В., Ганущак Н.И. // *Вест. Львов. у-та. Сер. хим.* — 1987. — №28. — С. 71-73.
30. Гришук Б.Д., Горбовий П.М. // *Наук. зап. Тернопільського пед. ун-ту. Сер. хім.* — 1997. — №1. — С. 29-32.
31. Гришук Б.Д., Кудрик Е.Я., Горбовой П.М. и др. // *ЖОХ*. — 1996. — Т. 66, №4. — С. 639-642.
32. Гришук Б.Д., Власык Л.И., Блиндер А.В. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1996. — №10. — С. 25-27.
33. Горбовой П.М., Загричук Г.Я., Барановский В.С. и др. // *ЖОХ*. — 2000. — Т. 70, №11. — С. 1872-1875.
34. Остап'юк Ю.В., Матійчук В.С., Обушак М.Д. // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* — 2005. — №46. — С. 170-176.
35. Билая Е.Е., Обушак Н.Д., Ганущак Н.И. // *Вест. Львов. у-та. Сер. хим.* — 1989. — №30. — С. 74-78.
36. Билая Е.Е., Обушак Н.Д., Ганущак Н.И. // *ЖОрХ*. — 1997. — Т. 33, №7. — С. 1068-1071.
37. Гришук Б.Д., Горбовий П.М., Кудрик Е.Я. та ін. // *Тез. доп. XVI Укр. конф. з орг. хім.* — Тернопіль, 1992. — С. 243.
38. Grishchuk B.D., Gorbovoy P.M., Baranovskyy V.S., Ganushchak M.I. // *The 2nd Conf. on Multicomponent Reactions, Combinatorial and Related Chemistry, MCR 2003. (Abstr. of Reports)*. — Genova, 2003. — P. 133.
39. Горбовой П.М., Барановский В.С., Ковальский Я.П., Гришук Б.Д. // *ЖОХ*. — 2002. — Т. 72, №8. — С. 1311-1314.
40. Гришук Б.Д., Барановский В.С., Горбовой П.М. и др. // *ЖОХ*. — 2002. — Т. 72, №9. — С. 1497-1500.
41. Гришук Б.Д., Климнюк С.И., Барановский В.С. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2001. — Т. 35, №7. — С. 26-27.
42. Гришук Б.Д., Климнюк С.И., Барановский В.С. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2001. — Т. 35, №9. — С. 33-34.
43. Гришук Б.Д., Барановський В.С., Горбовий П.М., Дроздова Е.Л. // *Наук. зап. Тернопільського пед. ун-ту. Сер. хім.* — 2001. — №5. — С. 3-9.
44. Horbovy P., Baranovsky V., Grishchuk B. // *The 8th Intern. Symp. on Separation Sci. (Abstr. of Reports)*. — Torun' (Poland), 2002. — P. 227.
45. Гришук Б.Д., Барановский В.С., Горбовой П.М. // *ЖОХ*. — 2005. — Т. 75, №4. — С. 650-653.
46. Гришук Б.Д., Барановский В.С., Горбовой П.М., Ганущак Н.И. // *ЖОХ*. — 2003. — Т. 73, № 6. — С. 1011-1014.
47. Гришук Б.Д., Власик Л.И., Барановский В.С. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2002. — Т. 36, №2. — С. 30-32.
48. Гришук Б.Д., Загричук Г.Я., Горбовой П.М. // *ЖОХ*. — 1999. — Т. 69, №2. — С. 283-285.
49. Гришук Б.Д., Загричук Г.Я., Климнюк С.И. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1999. — Т. 33, №3. — С. 30-31.
50. Гришук Б.Д., Загричук Г.Я., Горбовой П.М. // *ЖОХ*. — 2000. — Т. 70, №5. — С. 809-814.
51. Загричук Г.Я. *Автореф. дис. ... канд. хім. наук*. — Львів, 2000. — 18 с.
52. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Барановский В.С., Ганущак Н.И. // *ЖОХ*. — 2003. — Т. 73, №8. — С. 1342-1345.
53. Горбовой П.М., Барановский В.С., Гришук Б.Д. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2002. — Т. 36, №3. — С. 20-22.
54. Гришук Б.Д., Барановский В.С., Ковальский Я.П., Горбовой П.М. // *ЖОХ*. — 2004. — Т. 74, №12. — С. 2019-2022.
55. Найдан В.М., Найдан Г.Д. // *ЖОХ*. — 1980. — Т. 50, №11. — С. 2611-2615.

56. Найдан В.М., Найдан Г.Д., Домбровский А.В. // *ЖОХ*. — 1979. — Т. 49, №8. — С. 1829-1830.
57. Гришук Б.Д. Реакції бісдіазотованих солей ароматичних місткових діамінів з алкенами і алкадієнами у присутності хлорид-аніона. — *НМК ВО*. — К., 1993. — 24 с.
58. Гришук Б.Д. Взаимодействие тетрафторобората бифенил-4,4'-бисдиазония и его производных с мононепредельными соединениями в присутствии хлорида натрия и некоторые превращения продуктов реакции. — К., 1993. *Деп. в Укр. НИИНТИ №578-Ук 933*. — 16 с.
59. Ганущак Н.И., Обушак Н.Д., Федорович И.С. // *Укр. хим. журн.* — 1987. — Т. 53, №9. — С. 970-972.
60. Обушак Н.Д., Ганущак Н.И., Лесюк А.И. и др. // *ЖОрХ*. — 1997. — Т. 33, №4. — С. 490-493.
61. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Барановский В.С., Ганущак Н.И. // *Механизмы каталитических реакций. (Тез. докл. 6 Росс. конф.)*. — М., 2002. — Т. 2. — С. 105.
62. Казицына Л.А., Реутов О.А., Бучковский З.Ф. // *ЖОХ*. — 1961. — Т. 31, №9. — С. 2943-2950.
63. Обушак Н.Д., Ганущак Н.И., Ляхович М.Б. // *ЖОрХ*. — 1991. — Т. 27, №8. — С. 1757-1761.
64. Ляхович М.Б., Федорович И.С., Обушак М.Д., Ганущак М.И. // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* — 1992. — №32. — С. 113-116.
65. Обушак Н.Д., Ляхович М.Б., Федорович И.С., Ганущак Н.И. // *ЖОрХ*. — 1996. — Т. 32, №10. — С. 1522-1527.
66. Ляхович М.Б. Автореф. дис. ... канд. хім. наук. — Львів, 1997. — 151 с.
67. Обушак Н.Д., Ляхович М.Б., Федорович И.С., Ганущак Н.И. // *ЖОрХ*. — 1997. — Т. 33, №3. — С. 392-394.
68. Obushak M.D., Lyakhovych M.V., Ganushchak M.I. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39. — P. 9567-9570.
69. Павлов С.Ю. Выделение и очистка мономеров для синтетического каучука. — Л.: Химия, 1987. — С. 115-128.
70. Ковальчук Е.П., Ганущак Н.И., Обушак Н.Д., Круняк И.Н. // *Укр. хим. журн.* — 1983. — Т. 49, №2. — С. 161-164.
71. Киприанова Л.А., Левит А.Ф., Грагеров И.П. // *Теор. и эксперим. химия*. — 1976. — Т. 12. — С. 219-224.
72. Грушин В.В., Толстая Т.П., Лисичкина И.П. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* — 1981. — Т. 30 — С. 2175-2178.
73. Ляхович М.Б., Гасанов Р.Г., Обушак Н.Д. и др. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* — 1991. — №5. — С. 1214-1216.
74. Muller U., Utterodt A., Morke W. et al. // *J. of Photochem. and Photobiol., A: Chem.* — 2001. — Vol. 140. — P. 53-56.
75. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Свицерская Л.П., Ганущак Н.И. // *Синтез и реакционная способность органических соединений серы. (Тез. докл. XVII Всесоюз. конф.)*. — Тбилиси, 1989. — С. 163.
76. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Свицерская Л.П. и др. // *ЖОХ*. — 1990. — Т. 60, №2. — С. 432-436.
77. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я., Ганущак Н.И. // *Укр. хим. журн.* — 1995. — Т. 61, №5. — С. 14-16.
78. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я., Ганущак Н.И. // *ЖОХ*. — 1996. — Т. 66, №4. — С. 635-638.
79. Гришук Б.Д., Власик В.И., Блиндер А.В. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1996. — Т. 30, №11. — С. 46-48.
80. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я., Ганущак Н.И. // *ЖОХ*. — 1996. — Т. 66, №9. — С. 1522-1525.
81. Гришук Б.Д., Власик В.И., Блиндер А.В. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1996. — Т. 30, №11. — С. 49-51.
82. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я. и др. // *ЖОХ*. — 1997. — Т. 67, №3. — С. 387-390.
83. Гришук Б.Д., Власик В.И., Блиндер А.В. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1998. — Т. 32, №1. — С. 34-35.
84. Гришук Б.Д., Кудрик Е.Я., Горбовой П.М. и др. // *ЖОХ*. — 1997. — Т. 67, №10. — С. 1654-1656.
85. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Власик Л.И. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1997. — Т. 31, №11. — С. 37-38.
86. Гришук Б.Д., Загрчичук Г.Я., Горбовой П.М. // *ЖОХ*. — 1999. — Т. 69, №6. — С. 999-1001.
87. Гришук Б.Д., Загрчичук Г.Я., Власик Л.И. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1999. — Т. 33, №1. — С. 22-23.
88. Горбовой П.М., Кудрик Е.Я., Гришук Б.Д. // *ЖОХ*. — 1998. — Т. 68, №7. — С. 1186-1188.
89. Ганущак Н.И., Обушак Н.Д., Полищук О.П. // *ЖОрХ*. — 1984. — Т. 20, №3. — С. 654-655.
90. Ганущак Н.И., Обушак Н.Д., Полищук О.П. // *ЖОрХ*. — 1986. — Т. 22, №4. — С. 2554-2558.
91. Полищук О.П. Автореф. ... дис. канд. хім. наук. — Львов, 1988. — 16 с.
92. Ганущак Н.И., Билая Е.Е., Обушак Н.Д. // *ЖОХ*. — 1990. — Т. 60, №2. — С. 403-405.
93. Тодрес З.В. // *Итоги науки и техники. Орг. хим.* — Т. 4. — М.: ВИНТИ, 1984. — С. 156.
94. Гришук Б.Д., Загрчичук Г.Я., Горбовой П.М. и др. // *ЖОХ*. — 1999. — Т. 69, №8. — С. 1349-1353.
95. Ганущак Н.И., Голик В.Д., Мигайчук И.В. // *ЖОрХ*. — 1972. — Т.8, №11. — С. 2356-2361.
96. Ганущак Н.И., Обушак Н.Д., Ковальчук Е.П., Трифонова Г.В. // *ЖОХ*. — 1984. — Т.54, №10. — С. 2334-2337.
97. Kochi J.K. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1957. — Vol. 79. — P. 2942-2948.
98. Dickerman S.C., DeSouza D.J., Jacobson N. // *J. Org. Chem.* — 1969. — №3. — P. 710-713.
99. Kumar R., Singh P.R. // *Tetrahedron Lett.* — 1972. — №7. — P. 613-616.
100. Opgenorth H.-J., Ruchardt Ch. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1974. — №10. — S. 1333-1347.
101. Singh P.R., Kumar R., Khanna R.K. // *Tetrahedron Lett.* — 1982. — Vol. 23, №49. — P. 5191-5194.

Надійшла до редакції 31.10.2007 р.

УДК 615.211:615.276:547.735:547.853.3

СИНТЕЗ, МОДИФІКАЦІЯ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 4-ГІДРАЗІНО- ТА 4-ТІО-5-МЕТИЛТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИН-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

А.І.Федосов, С.М.Коваленко, С.В.Власов, О.М.Шаповал,
О.В.Борисов, Л.В.Яковлева, В.П.Черних

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua

Ключові слова: тіофен; піримідин; анагетичні засоби; протизапальні засоби

Здійснено синтез етилових естерів 4-гідразино та 4-тіо-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти з використанням у якості ключового напівпродукту відповідного 4-хлоропохідного. З метою зниження токсичності одержані сполуки було модифіковано: гідразин шляхом сульфоарилування, а тіон шляхом алкілування. Досліджено анагетичну та протизапальну активність синтезованих сполук.

SYNTHESIS, MODIFICATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 4-HYDRAZINO AND 4-THIO 5-METHYLTHIENO[2,3-*d*]PYRIMIDINE-6-CARBOXYLIC ACID ETHYL ESTERS

A.I.Fedosov, S.N.Kovalenko, S.V.Vlasov, A.N.Shapoval, A.V.Borisov, L.V.Yakovleva, V.P.Chernykh
The synthesis of 4-hydrazino- and 4-thio- ethyl 5-methylthieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylate derivatives has been performed using the corresponding 4-chloroderivative as the key intermediate. In order to obtain less toxic compounds they were modified: hydrazines by sulfoarylation and thiones by alkylation. The analgesic and anti-inflammatory activities of the compounds synthesized have been studied.

СИНТЕЗ, МОДИФІКАЦІЯ І БІОЛОГІЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 4-ГИДРАЗИНО И 4-ТИО 5-МЕТИЛТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

А.И.Федосов, С.Н.Коваленко, С.В.Власов, А.Н.Шаповал, А.В.Борисов, Л.В.Яковлева, В.П.Черных
Осуществлен синтез этиловых эфиров 4-гидразино- и 4-тио-5-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты с использованием в качестве ключевого полупродукта соответствующего 4-хлорпроизводного. С целью снижения токсичности полученных соединений они были модифицированы: гидразины путем сульфоарилрования, а тионы путем алкилирования. Исследована анальгетическая и противовоспалительная активность синтезированных соединений.

Одним з напрямків модифікації тієно[2,3-*d*]піримідинових систем є використання 4-хлортієно[2,3-*d*]піримідинів, які можуть бути одержані при обробці тієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів хлоруючими агентами (PCl₅, POCl₃, SOCl₂ та ін.) [1- 8].

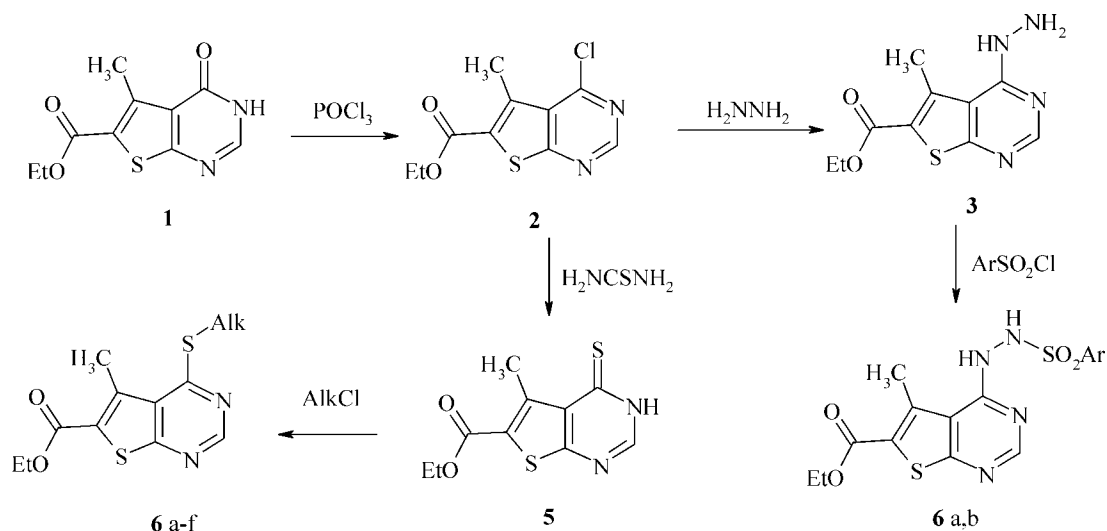
4-Хлортієно[2,3-*d*]піримідини широко використовуються для синтезу 4-амінопохідних. З літератури відомі дані щодо синтезу естерів 4-аміно-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот [1, 5, 7, 8], але естери 4-гідразино- та 4-тіо-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот невідомі, хоча для інших тієно[2,3-*d*]піримідинів сполуки з гідразинною групою у положенні 4 описані у літературі та навіть використовувалися у подальших гетероциклізаціях на їх основі [2,4]; також відомі 4-тієно[2,3-*d*]піримідини з іншими замісниками у положеннях 5 та 6 [4, 8, 9, 10].

З метою розширення рядів тієно[2,3-*d*]піримідинів та поєднання у рамках однієї молекули

естерної групи (у положенні 6) із гідразинною та тієноною (у положенні 4) ми зосередили свою увагу на розробці методів синтезу етилових естерів 5-метил-4-гідразинотієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти та 5-метил-4-тієно-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти.

У якості ключового напівпродукту для синтезу цільових сполук нами було обрано етиловий естер 5-метил-4-хлортієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **1**, який одержували за відомими методиками [1, 6] з етилового естеру 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти при обробці останнього хлорокисом фосфору.

Етилові естери 4-гідразино-5-метил-тієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **3** та 5-метил-4-тієно-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **5** одержували із сполуки **2** шляхом обробки трикратним надлишком гідразин-



Схема

гідрату або еквімолекулярною кількістю тіосечовини. Останній метод (нагрівання похідного **2** з тіосечовиною у середовищі ДМФА) дозволив в одну стадію одержати з високими виходами тіон **5** (схема).

Подальшу модифікацію гідразину **3** проводили шляхом сульфоарилування аренсульфоохлоридами (6a: Ar = *n*-MePh і 6b: Ar = *n*-ClPh). Відомо,

що подібна модифікація гідразидної групи приводить не тільки до зниження токсичності, а й до появи різних видів біологічної активності. Сполуки, які містять сульфогідразидний фрагмент, відомі як гіпоглікемічні та протизапальні [11-13] засоби.

Наявність у структурі **5** тіоімідного фрагменту є сприятливою для одержання на основі **5** S-алкільних похідних **6**. Сполуки **6** синтезували при

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики та дані ІЧ-спектрів етилових естерів 5-метил-4-алкілтіотієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти 6a-6f

Сполука	Alk	Мол. формула М.м. Т пл. °C	Вихід, %	N, %		ІЧ-спектр
				розрах.	знайд.	
6a		C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₂ 358,48 134-135	67	7,81 7,93	2926 1712 1529 1511 1494 1429 1409 1362	
6b*		C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ S ₂ 401,51 178-180	82	10,47 10,58	3295 2980 1714 1667 1602 1536 1511 1496	
6c		C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₂ 415,54 223-224	68	10,11 10,21	3270 2985 2927 1714 1656 1596 1536 1512	
6d		C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₂ 415,54 232-233	87	10,11 10,18	3071 2989 1709 1616 1532 1495 1454 1368	
6e		C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄ S ₂ 417,51 204-205	77	10,06 10,13	3290 2980 1715 1667 1602 1536 1511 1497	
6f		C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₄ S ₂ 431,54 183-185	53	9,74 9,77	3276 3068 2932 1720 1655 1614 1586 1535	

* LC/MS: 402,4 [M⁺H]

Таблиця 2

Дані ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрів етилових естерів
5-метил-4-алкілтіо-тієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти ба-бф

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.д.		
	CH_3 (3H, с.)	CH (1H, с.)	$\text{COOCH}_2\text{CH}_3 + \text{Alk}$
6a*	2,92	8,89	1,29 (3H, т., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 2,23 (3H, с., $\text{SCH}_2\text{ArCH}_3$); 4,31 (2H, кв., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 4,62 (2H, с., $\text{SCH}_2\text{ArCH}_3$); 7,10 (2H, д., 3'-H+5'-H); 7,36 (2H, д., 2'-H+6'-H)
6b**	3,01	8,86	1,29 (3H, т., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 2,21 (3H, с., $\text{SCH}_2\text{CONHArCH}_3$); 4,33 (4H, м., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3 + \text{SCH}_2\text{CONHArCH}_3$); 7,07 (2H, д., 3'-H+5'-H); 7,32 (2H, д., 2'-H+6'-H); 10,27 (1H, уш.с., $\text{SCH}_2\text{CONHArCH}_3$)
6c	3,01	8,89	1,31 (3H, т., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 2,12+2,21 (6H, с+с., $\text{SCH}_2\text{CONHAr}(\text{CH}_3)_2$); 4,32 (4H, м., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3 + \text{SCH}_2\text{CONHAr}(\text{CH}_3)_2$); 6,95 (2H, м., 3'-H+5'-H); 7,32 (1H, д., 6'-H); 9,63 (1H, уш.с., $\text{SCH}_2\text{CONHAr}(\text{CH}_3)_2$)
6d	2,99	8,93	1,31 (3H, т., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 2,19 (6H, с., $\text{SCH}_2\text{CONHAr}(\text{CH}_3)_2$); 4,32 (4H, м., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3 + \text{SCH}_2\text{CONHAr}(\text{CH}_3)_2$); 6,67 (1H, с., 4'-H); 7,19 (2H, с., 2'-H+6'-H); 10,19 (1H, уш.с., $\text{SCH}_2\text{CONHAr}(\text{CH}_3)_2$)
6e	3,01	8,87	1,31 (3H, т., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 3,69 (3H, с., $\text{SCH}_2\text{CONHArOCH}_3$); 4,32 (4H, м., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3 + \text{SCH}_2\text{CONHArOCH}_3$); 6,87 (2H, д., 3'-H+5'-H); 7,49 (2H, д., 2'-H+6'-H); 10,21 (1H, уш.с., $\text{SCH}_2\text{CONHArOCH}_3$)
6f	2,95	8,81	1,28 (3H, т., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 3,71 (3H, с., $\text{SCH}_2\text{CONHCH}_2\text{ArOCH}_3$); 4,10 (2H, с., $\text{SCH}_2\text{CONHCH}_2\text{ArOCH}_3$); 4,22 (2H, д., $\text{SCH}_2\text{CONHCH}_2\text{ArOCH}_3$); 4,34 (2H, кв., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 6,84 (2H, д., 3'-H+5'-H); 7,14 (2H, д., 2'-H+6'-H); 10,21 (1H, уш.т., $\text{SCH}_2\text{CONHCH}_2\text{ArOCH}_3$)

* ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d* 6): 14,0; 16,0; 20,6; 33,3; 61,6; 125,4; 128,2; 129,0; 129,1; 133,5; 136,7; 138,9; 153,6; 161,8; 165,7; 167,2;

** ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d* 6): 21,7; 22,5; 24,8; 25,1; 37,6; 43,0; 111,6; 122,3; 127,5; 128,8; 128,9; 129,0; 132,3; 134,3; 137,1; 138,2; 140,3; 147,0; 149,5.

алкілюванні алкалогенідами в ДМФА у присутності триетиламіну. Даний метод є вагомою альтернативою використанню для синтезу етилових естерів 5-метил-4-алкілтіотієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти взаємодії між **2** та меркаптанами або похідними меркаптооцтової кислоти [4]. Дані для сполук **6** наведені в табл. 1 та 2.

У ПМР-спектрах синтезованих сполук **3-6** спостерігаються сигнали метильної групи у положенні 5 тієно[2,3-*d*]піримідинової системи 2,58-3,07 м.ч., а також сигнали протонів карбетокси-групи у положенні 6 (3H, т, CH_2CH_3) при 1,22-1,31 м.ч. та (2H, кв, CH_2CH_3) при 4,23-4,33 м.ч.; наявний сигнал протону у положенні 2 при 7,75-8,93 м.ч. Для сполуки **3** також спостерігаються уширені сигнали фрагменту NHNH_2 3,3 (2H, уш. с., NH_2) м.ч. та 7,6 м.ч. (1H, уш.м., NH), а для

сполуки **5** NH тіоїмідного фрагменту — при 13,93 м.ч. Для сполук **4** у спектрі з'являються сигнали протонів аренсульфофрагменту в діапазоні 7,31-7,84 м.ч., а сигнали NH поширюються та зсуваються у слабке поле порівняно із **3** або знаходяться у деітеробмінні. У сполуках **6** зникає сигнал NH та з'являються сигнали протонів алкільних залишків при атомі сірки.

Вплив сполук під шифрами **5** та **6a** на периферичну ноцицептивну систему вивчали на моделі оцтово-кислих корчів у мишей [15]. Результати вивчення впливу сполук під шифрами **5** та **6a** на периферичну ноцицептивну систему, які проводили на моделі оцтово-кислих корчів у мишей, свідчить про їх виражену аналгетичну дію (табл. 3). Так, ЕД₅₀ (ізоєфективна доза) за аналгетичною дією речовини під шифром **5** дорівнює 0,75 мг/кг та віддзеркалює її перевагу над препаратом порівняння ортофеном (ЕД₅₀=5 мг/кг) в 6,7 рази (табл. 3). Ізоєфективна доза сполуки **6a** така: ЕД₅₀=0,9 мг/кг, її значення свідчить про перевагу над ортофеном (ЕД₅₀=5 мг/кг) в 5,7 рази (табл. 3). Аналіз отриманих результатів вказує на те, що активнішою з нових похідних за вираженістю аналгетичної дії є речовина **5**.

Зважаючи на хімічні структури похідних під шифрами **5** та **6a**, було необхідно також вивчити їх вплив у порівнянні зі стандартним нестероїдним протизапальним засобом з відомим механізмом дії ортофеном на перебіг ексудативного запального процесу. Для цього була обрана модель ексудативного карагенінового запалення стопи у щурів [16]. Цей вибір обґрунтовується тим, що на різних етапах розвитку ексудативного ка-

Таблиця 3

Вивчення впливу похідних **5** та **6a** на розвиток периферичної ноцицептивної реакції на моделі "оцтово-кислих" корчів у мишей

Сполука	Доза, мг/кг	Аналгетична активність, %	ЕД ₅₀ , мг/кг
5	1,0	67,54±4,80	0,75
	5,0	57,86±8,87	
	10,0	32,15±5,55	
6a	1,0	38,62±2,78	0,90
	5,0	62,58±3,54	
	10,0	49,03±3,13	
Ортофен	5,0	77,14±9,34	5,00

Таблиця 4

Вивчення впливу похідних 5 та 6а на ексудативну фазу запалення на моделі карагенінового набряку лапи у мишей

Сполука	Доза, мг/кг	Протизапальна активність, % середня за 5 год	ЕД, мг/кг
5	1,0	22,17±4,4	ЕД ₃₀ =1,30
	5,0	30,8±3,78	
	10,0	35,2±2,76	
6а	1,0	22,17±4,4	-
	10,0	20,11±4,79	
Ортофен	8,0	66,62±1,87	ЕД ₅₀ =8,00

рагенінового запалення, яке є системним, беруть участь різноманітні флоготропні агенти: серотонін, гістамін, кінінова система та простагландини [16], що дозволяє опосередковано припускати наявність протизапальної дії досліджуваних речовин.

У процесі вирішення цього завдання встановлено, що за протизапальною активністю речовини **5** і **6а** значно поступаються рефернс-препаратів ортофену (ЕД₅₀=8 мг/кг) (табл. 4) і скоріше за все мають відмінний від НПЗЗ механізм дії. Сполука під шифром **5** проявляє помірну на рівні ЕД₃₀ протизапальну дію, а для речовини під шифром **6а** характерний слабкий протизапальний ефект (табл. 4).

Відомо, що сучасні НПЗЗ виявляють виражені як анальгетичні, так і протизапальні властивості, пов'язані із впливом на медіатори болю та запалення (гістамін, серотонін, кінініни) та з пригніченням ЦОГ, наслідком якого є інгібування простагландинів. Спираючись на вищевикладене, можна зробити припущення, що сполуки під шифрами **5** і **6а** проявляють виражені анальгетичні властивості за рахунок інших, не пов'язаних з вищеназваними механізмів дії.

Згідно з методикою [17, 18] та з загальноприйнятою класифікацією [17, 19] визначено, що сполука під шифром **5** характеризується значенням ЛД₅₀=5860 (4840÷6880) мг/кг та належить до V класу практично нетоксичних речовин, а ЛД₅₀ речовини під шифром **6а** лежить за межами 5000 мг/кг, що також дозволяє віднести її до V класу практично нетоксичних речовин (табл. 5).

Експериментальна частина

Хімічна частина

Сполуки **1** та **2** були одержані за відомими методиками [2, 8, 14].

Етиловий естер 4-гідразино-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **3**

До суміші 3 г (0,011 Моль) **2** у 10 мл ізопропілового спирту додавали 1,75 мл гідразингідрату (0,035 Моль) та суміш кип'ятили протягом 30 хв до утворення значного осаду. Після охолодження

Таблиця 5

Характеристика гострої токсичності нових похідних 5 та 6а

Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг	Клас токсичності
5	5860 (4840÷6880)	V Практично нетоксичні
6а	>5000	V Практично нетоксичні

осад відфільтровували та промивали водним ізопропанолом (50%).

Вихід — 65%. Т пл. — 193-195°C.

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆): 1,27 (3H, т., COOCH₂CH₃); 2,81 (3H, с., CH₃); 3,3 (2H, уш. с., NH₂); 4,28 (2H, кв., COOCH₂CH₃); 7,6 (1H, уш.м., NH); 8,34 (1H, с., CH).

ІЧ (KBr): 3402, 3318, 3246, 2997, 1701, 1635, 1558, 1503, 1479, 1395 см⁻¹.

Знайдено, %: N — 22,52. C₁₀H₁₂N₄O₂S. Розраховано, %: N — 22,21. М. 252,30.

Загальна методика синтезу етилової естер 4-[2-(арилсульфоніл)гідразино]-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **6**

До суміші гідразину 3 0,12 г (0,48 ммоль) та триетиламіну 0,08 мл (0,55 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали 0,50 ммоль відповідного аренсульфохлориду. Суміш нагрівали протягом 5 год. Осад, який утворився, відфільтровували та кристалізували з ізопропанолу.

Етиловий естер 4-{2-[(4-метилфеніл)сульфоніл]гідразино}-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **6а**.

Вихід — 58%. Т пл. — 280-282°C.

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆): 1,22 (3H, т., CH₂CH₃); 2,31 (3H, с., ArCH₃); 2,58 (3H, с., CH₃); 4,23 (2H, кв., CH₂CH₃); 7,31 (2H, д., 3'-H+5'-H); 7,75 (3H, м., 2'-H+6'-H +CH); 9,23 (1H, уш.с., HetNHNHSO₂Ar); 11,81 (1H, уш.с., HetNHNHSO₂Ar).

ІЧ (KBr): 3240, 3054, 1709, 1616, 1447, 1378, 1324, 1297 см⁻¹.

Знайдено, %: N — 13,90. C₁₇H₁₈N₄O₄S₂. Розраховано, %: N — 13,78. М. 406,49.

Етиловий естер 4-{2-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]гідразино}-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **6а**.

Вихід — 71%. Т пл. — 234-236°C.

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆): 1,27 (3H, т., CH₂CH₃); 2,58 (3H, с., CH₃); 4,24 (2H, кв., CH₂CH₃); 7,62 (2H, д., 3'-H+5'-H); 7,84 (3H, м., 2'-H+6'-H +CH); 9-12 (2H, уш.с., HetNHNHSO₂Ar).

ІЧ (KBr): 3335, 3075, 1711, 1611, 1592, 1476, 1454, 1362, 1328 см⁻¹.

Знайдено, %: N — 13,14. C₁₆H₁₅ClN₄O₄S₂. Розраховано, %: N — 13,12. М. 426,90.

Етиловий естер 5-метил-4-тіоксо-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **5**.

До суміші 2,56 г (0,01 Моль) **2** у 5 мл ДМФА додавали 0,92 г (0,012 Моль) тіосечовини та суміш нагрівали при 120-140°C протягом години. Осад,

який утворився, після охолодження відфільтрували та промивали ізопропанолом.

Вихід — 85%. Т пл. — 254-255°C.

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆): 1,27 (3H, т., CH₂CH₃); 3,07 (3H, с., CH₃); 4,28 (2H, кв., CH₂CH₃); 8,22 (1H, с., NH); 13,93 (1H, уш.с., NH).

ІЧ (KBr): 2982, 2864, 1719, 1691, 1555, 1443, 1417, 1374 см⁻¹.

Знайдено, %: N — 10,95. C₁₀H₁₀N₂O₂S₂. [MН]⁺ 255,7 (LC/MS). Розраховано, %: N — 11,01. М. 271,32.

Загальна методика синтезу етилових естерів 5-метил-4-алкілтіотієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбоної кислоти 6.

До суміші 0,25 г (0,1 ммоль) тіопохідного **5** та триетиламіну 0,17 мл (0,12 ммоль) у 3 мл ДМФА додавали хлорпохідне 0,12 ммоль та суміш нагрівали протягом 8 год при 130°C. Після охолодження розчин, який утворився, виливали у воду. Осад відфільтрували та перекристалізували з ізопропанолу.

Фармакологічна частина

Вплив сполук на периферичну ноцицептивну систему. В експерименті використовували білих мишей обох статей масою 18-20 г по 8 тварин у групі. Корчі викликали внутрішньоочеревинним введенням 0,67% розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тіла тварини через 60 хв після внутрішньошлункового введення досліджуваних речовин. Як референт-препарат використовували широко відомий та найбільш ефективний засіб із групи нестероїдних протизапальних засобів диклофенак натрію з торговою назвою “Ортофен”, який проявляє виражені анальгетичні та протизапальні властивості. Згідно з Методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України [15] виучувані речовини вводили перорально: нові сполуки у дозах 1,0, 5,0 та 10,0 мг/кг з метою визначення ЕД₅₀ на цій моделі, препарат порівняння ортофен у дозі 5 мг/кг (ЕД₅₀ на цій моделі за даними Сигідіна Я.А та співавт.). Контрольна група мишей одержувала еквівалентну кількість розчинника. Підрахунок кількості “корчів” починали після введення оцтової кислоти та проводили протягом 20 хв. Після закінчення експерименту тварин наркотизували ефіром та виводили з досліду за допомогою дислокації шийних хребців.

Анальгетичну активність досліджуваних сполук оцінювали за їх здатністю зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин у порівнянні з контрольною і виражали у %, розрахунок проводили за такою формулою:

$$AA = (C_k - C_o / C_k) \cdot 100\%,$$

де: AA — анальгетична активність, %;

C_k — середня кількість корчів у тварин контрольної групи;

C_o — середня кількість корчів у тварин дослідної групи.

З метою інтегральної оцінки можливої анальгетичної дії розраховували ЕД₅₀ цих речовин та їх довірчі інтервали з використанням методу найменших квадратів [20, 21]. Результати експерименту наведені у табл. 3.

Антиексудативні властивості. Їх вивчали на моделі карагенінового набряку стопи у білих щурів масою 180-200 г [16]. Набряк викликали субплантарним введенням 0,1 мл 1% розчину карагеніну в одну із задніх кінцівок тварин дослідних та контрольних груп через 1 год після введення виучуваних сполук у дозах 1,0; 5,0 і 10,0 мг/кг та препарату порівняння вольтарену у дозі 8,0 мг/кг (ЕД₅₀ антиексудативної дії за даними Сигідіна Я.А., Шварца Г.Я. та співавт.). Контрольна група щурів одержувала еквівалентну кількість розчинника. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму стопи, який вимірювали в динаміці через 1; 2; 3; 4 і 5 год за допомогою механічного онкометра за А.С.Захаревським [22]. Антиексудативну активність речовин виражали у % і визначали за здатністю зменшувати набряки лап у дослідних тварин у порівнянні з контрольними. Розрахунок проводили за формулою:

$$A = (\Delta V_k - \Delta V_o / \Delta V_k) \cdot 100\%,$$

де: A — антиексудативна активність, %; ΔV_o і ΔV_k — різниця між набряклою та ненабряклою лапами в досліді і в контролі.

Результати дослідження наведені у табл. 4.

Гостру токсичність (ЛД₅₀) сполук **5** та **6a** вивчали з використанням експрес-методу за Т.В.Пастушенком та співавт. [17, 18] на білих мишах вагою 18-20 г при одноразовому внутрішньошлунковому (пероральному) введенні. Спостереження проводили протягом двох тижнів. Результати дослідження наведені у табл. 5.

Висновки

Здійснено синтез етилових естерів 4-гідразино та 4-тіо 5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбоної кислоти з використанням у якості ключового напівпродукту відповідного 4-хлоропохідного. З метою зниження токсичності одержані сполуки модифіковано: гідразин шляхом сульфоарилування, а тіон — шляхом алкілування. Досліджено анальгетичну та протизапальну активність синтезованих сполук. У результаті встановлено, що етиловий естер 5-метил-4-тіоксо-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбоної кислоти **5** виявляє значну анальгетичну активність, значно вищу за ортофен та скоріше за все має відмінний від НПЗЗ механізм дії.

Література

1. Baumgartner A., Pech R., Boehm R. // *Pharmazie*. — 1993. — Vol. 48, №3. — P. 192-194.
2. Ram V.J., Pandey H.K., Vlietinck A.J. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1981. — Vol. 18, №7. — P. 1277-1280.

3. Perrissin M., Favre M., Luu-Duc C. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1984. — Vol. 19, №5. — P. 420-424.
4. Robba M., Lecomte J.-M., Cugnon de Sevrécourt M. // *Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sci., Serie C: Sci. Chim.* — 1968. — Vol. 266, №2. — P. 128-130.
5. Moneer A.A., Ismail M.M., Osman A.N. et al. // *Egyptian J. Pharm. Sci.* — 1994. — Vol. 34, №4-6. — P. 599-609.
6. Гринев А.Н., Каплина Н.В. // *ХГС.* — 1985. — №7. — С. 925-928.
7. Pech R., Eisenaecher T., Boehm R. // *Pharmazie.* — 1992. — Vol. 47, №1. — P. 20-21.
8. Шведов В.И., Рыжкова В.К., Гринев А.Н. // *ХГС.* — 1967. — №3. — P. 459-460.
9. Guetschow M. // *Sulfur Lett.* — 1993. — Vol. 16, №2. — P. 71-76.
10. Оганисян А.Ш., Оганисян Арт.Ш., Норавян А.С. // Тез. докл. междунар. конф. “Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов”, 14-17 окт. 2003 г. — М., 2003. — Т. 1. — С. 370-374.
11. Черных В.П., Банный И.П., Джан-Темирова Т.С. // *Хим.-фармац. журн.* — 1978. — Т. 12, №9. — С. 49-52.
12. Черных В.П., Банный И.П., Валяшко Н.Н. и др. // *Фармакол. и токсикол.* — 1979. — Т. 42, №3. — С. 285-287.
13. Черних В.П., Горячий В.Д., Шемчук Л.А. та ін. // *Вісник фармації.* — 1995. — №3-4. — С. 24-28.
14. Robba M., Lecomte J.M. // *Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques.* — 1967. — Vol. 264, №2. — P. 207-209.
15. Пошук та експериментальне вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як ненаркотичні анагетіки: Метод. рекомендації. / М.А.Мохорт, Л.В.Яковлева, О.М.Шаповал. — К.: ДФЦ МОЗ України, 2000. — 23 с.
16. Дроговоз С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А. та ін. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. член.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 292-306.
17. Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. член.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К., 2001. — С. 74-97.
18. Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А., Пилипенко Ю.А. // *Гигиена и санитария.* — 1985. — №6. — С. 46-48.
19. Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47-57.
20. Хаджай Я.И. // *Фармакол. и токсикол.* — 1968. — №1. — С. 118-123.
21. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.
22. Захаревский А.С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему. — Дисс. ... канд. мед. наук. — Мн, 1962. — С. 78-80.

Надійшла до редакції 13.05.2008 р.

УДК 547.831.7:547.541.521

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 4-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН- 6-АРИЛСУЛЬФАМІДІВ

В.О.Зубков, І.С.Гриценко, Т.О.Цапко, О.Г.Гейдеріх

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: medchem@ukrfa.kharkov.ua*Ключові слова:* хінолін-2-они; сульфохлорування; сульфаміди; синтез; антимікробна активність

З метою вивчення можливих шляхів модифікації структур хінолін-2-онів проведено сульфохлорування 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів і встановлено напрямок перебігу даної реакції. Виходячи з 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлоридів, здійснено синтез ряду 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-арилсульфамідів, досліджені їх фізико-хімічні характеристики та мікробіологічна активність.

SYNTHESIS AND THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 4-METHYL-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONIC ACID ARYLAMIDES

V.A.Zubkov, I.S.Gritsenko, T.A.Tsapko, O.G.Geyderikh

Sulfochlorination of 4-methyl-1,2-dihydro-quinolin-2-ones has been carried out with the aim of studying the possible ways of modification of quinoline-2-ones structures. The direction of this reaction has been determined. From 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfochlorides the synthesis of 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonic acid arylamides has been carried out, their physical and chemical characteristics and microbiological activity have been studied.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 4-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-АРИЛСУЛЬФАМИДОВ

В.А.Зубков, И.С.Гриценко, Т.А.Цапко, О.Г.Гейдерих

С целью изучения возможных путей модификации структур хинолин-2-онов было проведено сульфохлорирование 4-метил-1,2-дигидрохинолин-2-онов и установлено направление протекания данной реакции. Исходя из 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфохлоридов, осуществлен синтез ряда 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-арилсульфамидов, изучены их физико-химические характеристики и микробиологическая активность.

Реакція сульфування хінолінів відома давно та є достатньо добре вивченою [1]. Але, незважаючи на це, на сьогодні сульфопохідні хінолін-2-онів є дуже мало дослідженим класом сполук. У літературі представлені окремі дані щодо синтезу цих похідних [1, 2], але тільки поодинокі повідомлення щодо їх біологічної дії. Так, наприклад, нещодавно були запатентовані 6-сульфамідо-4-трифлуорометил-1,2-дигідрохінолін-2-они як антагоністи андрогенових рецепторів [1, 2], 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-сульфоокислоти та 2-оксо-6-сульфамідо-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти як сполуки з протисудомною дією [1, 2]. Серед похідних цього класу сполук також відомі речовини для лікування тромботичних захворювань [1].

Якщо розглядати сульфоокислоти як об'єкти для пошуку нових БАР, то одними з їх найважливіших похідних є сульфаміди, оскільки сульфамідна група входить до структури таких препаратів як сульфаніламідні антибактеріальні засоби,

діуретики та ін. [1]. Тому з метою пошуку нових біологічно активних речовин нами вважалось цікавим і достатньо перспективним поєднати в структурі однієї молекули два відомих фармакофори шляхом введення до структури хінолінового циклу сульфохлоридної групи та подальшим отриманням на основі цих сполук ряду арилсульфамідів.

Вихідні 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-они (**1a,б**) були синтезовані за методом Кнора, виходячи з відповідних анілідів ацетооцтової кислоти (схема 1) [1].

У структурі 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів (**1a,б**) можна виділити два електрофільні центри, а саме атом карбону в положенні 3 піридинового циклу та атоми карбону бензольного кільця гетероциклу. Для попередньої оцінки напрямку реакції сульфування були здійснені квантовохімічні розрахунки повних енергій з оптимізацією геометрії молекули 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**1a**) за допомогою програми "HyperChem 8.0"* (метод PM3). При з'ясуванні напрямку перебігу суль-

* Повнофункціональна "trial" версія "HyperChem 8.0" доступна в мережі інтернет на сайті компанії HyperCube: www.hyper.com

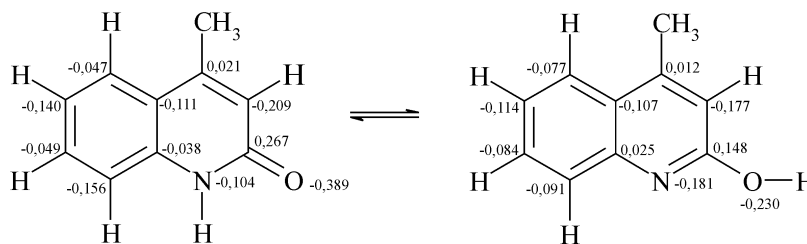


Рис. 1. Квантовохімічні розрахунки повних енергій з оптимізацією геометрії молекули таутомерних форм 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**1a**).

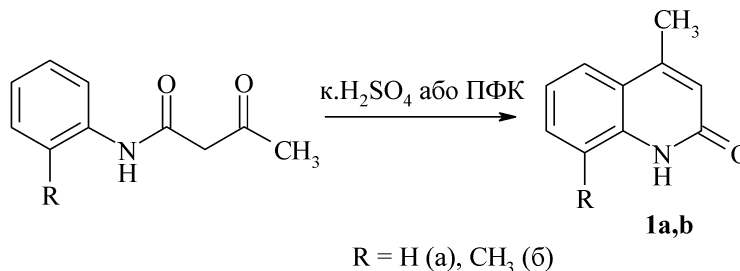


Схема 1

фування слід також враховувати існування лактам-лактимної таутомерії, яка притаманна структурі хінолін-2-онів. Тому квантовохімічні розрахунки були проведені для двох таутомерних форм (рис. 1).

Отримані результати показали, що в лактамній формі 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**1a**) вірогідність перебігу реакцій електрофільного заміщення більше в положення 3. Проте, якщо розглядати таутомерну форму сполуки **1a**, а саме 2-гідрокси-4-метилхінолін, то в даному випадку піридиновий цикл хіноліну буде дезактивований до дії електрофільних реагентів [1]. Тому сульфування буде перебігати ймовірно в бензольне кільце гетероциклу в положення 6 та 8.

Для сульфування вихідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів (**1a,б**) як сульфуючий реагент

було використано надлишок хлорсульфонової кислоти (схема 2) [1].

Напрямок перебігу реакції було встановлено за допомогою ПМР-спектроскопії сполуки **3е**, отриманої в результаті подальшої взаємодії продукту сульфохлорування **2a** з *n*-толуїдином (схема 2). При аналізі ПМР-спектра сполуки **3е** видно, що сульфування відбувається виключно по 6 положенню хінолінового циклу. Про це свідчить наявність у спектрі сполуки **3е** синглетного сигналу протону в 3-му положенні при 6,48 м.д., а також характер мультиплетності сигналів трьох ароматичних протонів хінолін-2-ону (рис. 2). Так, сигнал 5-го протону проявляється при 7,96 м.д у вигляді дублету (J-1,9 Гц), сигнал 7-го протону — у вигляді дублету дублетів при 7,76 м.д. (J-8,8 Гц

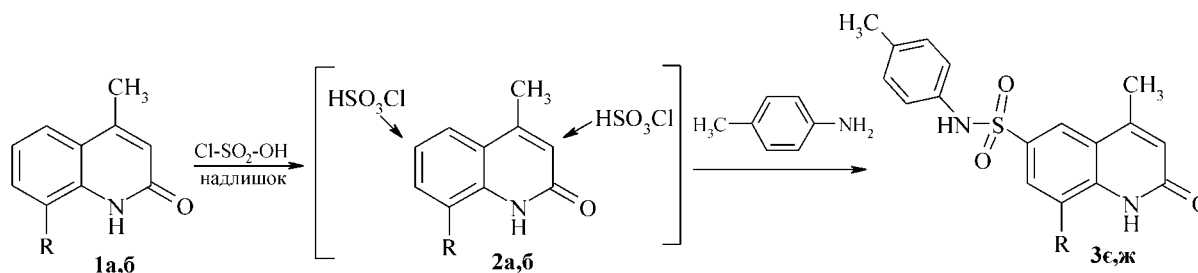


Схема 2

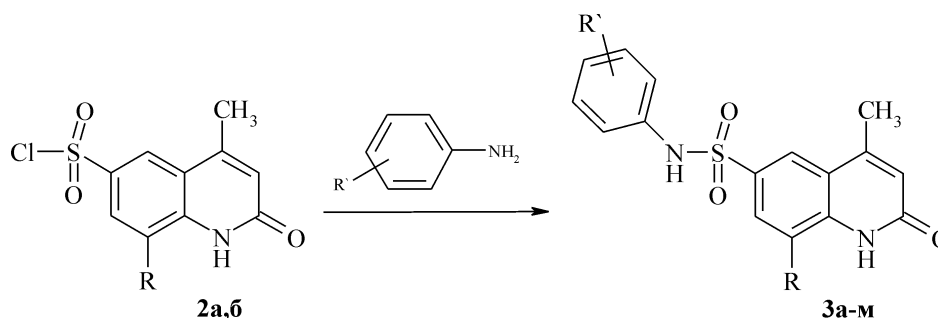


Схема 3

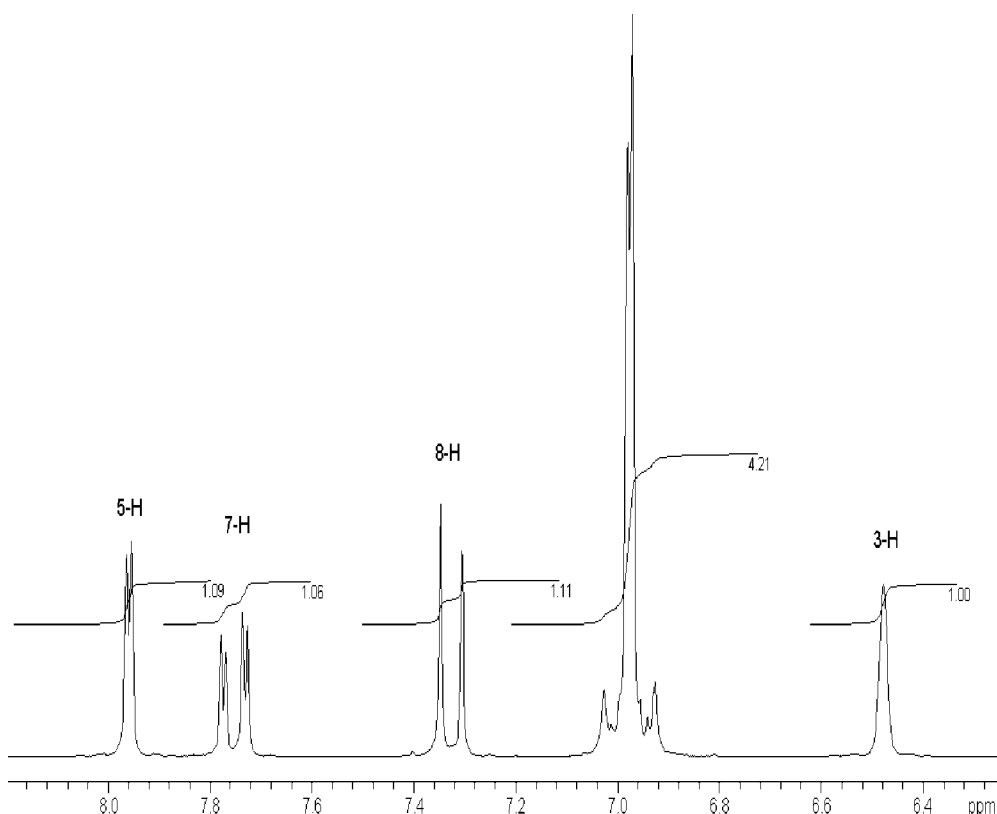


Рис. 2. ПМР-спектр *p*-толіаміду 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфоїкислоти (**3ε**).

і $J=1,9$ Гц) і сигнал 8 протону — у вигляді дублету при 7,33 м.д. ($J=8,8$ Гц).

Сульфонування 4,8-диметил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**1б**) також перебігає тільки по 6 положенню хінолінового циклу (схема 2). У ПМР-спектрі *p*-толіаміду 4,8-диметил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфоїкислоти (**3ж**) сигнали двох протонів аро-

матичного кільця хіноліну проявляються у вигляді дублетів з КССВ 1,9 Гц (табл. 2).

Синтезовані 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориди (**2а,б**) були використані для подальших перетворень як зручні вихідні реагенти в синтезі ряду нових хінолін-6-арилсульфамідів **3а-м**. Реакцію сульфохлоридів **2а,б** з ароматичними амі-

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів 3а-м

Сполука	R	R'	Брутто-формула	Т.пл., °C	Вихід, %	Вирахувано, %			Знайдено, %		
						C	H	N	C	H	N
3а	H	H	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	239-240	77	61,13	4,49	8,91	61,20	4,51	8,90
3б	CH ₃	H	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	255-257	79	62,18	4,91	8,53	62,22	4,89	8,51
3в	H	2-CH ₃	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	245-246	74	62,18	4,91	8,53	62,13	4,87	8,60
3г	CH ₃	2-CH ₃	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	226-228	76	63,14	5,30	8,18	63,18	5,28	8,26
3д	H	3-CH ₃	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	285-287	76	62,18	4,91	8,53	62,26	4,98	8,59
3е	CH ₃	3-CH ₃	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	251-253	77	63,14	5,30	8,18	63,08	5,24	8,16
3ε	H	4-CH ₃	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	286-288	80	62,18	4,91	8,53	62,12	4,95	8,61
3ж	CH ₃	4-CH ₃	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	243-245	82	63,14	5,30	8,18	63,21	5,34	8,21
3з	H	3,4-диCH ₃	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	302-304	76	63,14	5,30	8,18	63,19	5,27	8,25
3и	CH ₃	3,4-диCH ₃	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	300-302	75	64,02	5,66	7,86	64,11	5,71	7,89
3і	H	4-Br	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ O ₃ S	190-192	69	48,87	3,33	7,12	48,78	3,35	7,19
3к	CH ₃	4-Br	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂ O ₃ S	278-280	73	50,13	3,71	6,88	50,20	3,74	6,92
3л	H	4-OH	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	282-284	73	58,17	4,27	8,48	58,14	4,23	8,45
3м	CH ₃	4-OH	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	244-246	75	59,29	4,68	8,13	59,33	4,70	8,18

Таблиця 2

Спектри ПМР 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів За-м

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.д.									
	1-NH (1H, c)	NH-SO ₂ (1H, c)	H _{хінол.}				Наром.	8-CH ₃ хінол. (3H, c)	4-CH ₃ хінол. (3H, c)	Інші протони
			5H (1H, д)	7H (1H)	8H (1H, д)	3H (1H, c)				
За	11,94	10,21	7,96	7,76 (дд)	7,33	6,48	6,96-7,25 (5H, м)	-	2,35	-
Зб	11,02	10,17	7,84	7,65 (д)	-	6,50	6,98-7,26 (5H, м)	2,40	2,32	-
Зв	11,96	9,46	7,81	7,70 (дд)	7,36	6,50	7,03-7,16 (3H, м); 6,84-7,00 (1H, м)	-	2,30	1,98 (3H, c, CH ₃)
Зг	10,86 (уш.)	9,40 (уш.)	7,70	7,57 (д)	-	6,51	7,01-7,14 (3H, м); 6,87-6,94 (1H, м)	2,42	2,30	2,00 (3H, c, CH ₃)
Зд	11,94	10,09	8,00	7,80 (дд)	7,35	6,48	7,07 (1H, т); 6,75-6,93 (3H, м)	-	2,36	2,17 (3H, c, CH ₃)
Зе	9,82-11,10 (2H, c, уш.)		7,87	7,63 (д)	-	2,41	7,06 (1H, т); 7,74-7,93 (3H, м)	2,41	2,35	2,18 (3H, c, CH ₃)
Зє	11,92	10,07	7,97	7,75 (дд)	7,33	6,49	6,90-7,05 (4H, м)	-	2,34	2,14 (3H, c, CH ₃)
Зж	10,90 (уш.)	10,04	7,84	7,63 (д)	-	6,50	6,90-7,05 (4H, м)	2,41	2,34	2,15 (3H, c, CH ₃)
Зз	11,93	9,97	7,95	7,76 (дд)	7,32	6,47	6,74-6,96 (3H, м)	-	2,35	2,05 (3H, c, CH ₃) 2,06 (3H, c, CH ₃)
Зи	11,92 (уш.)	10,05 (уш.)	7,84	7,64 (д)	-	6,50	6,76-6,96 (3H, м)	2,40	2,35	2,04 (3H, c, CH ₃) 2,07 (3H, c, CH ₃)
Зі	11,95	10,35	8,00	7,77 (дд)	7,30-7,44 (1H, м)*	6,49	7,30-7,44 (2H, м)*; 7,03 (2H, д)	-	2,38	-
Зк	11,04	10,37	7,87	7,65 (д)	-	6,50	7,38 (2H, д); 7,05 (2H, д)	2,41	2,37	-
Зл	11,92	9,60	7,85	7,68 (дд)	7,30	6,48	6,72 (2H, д); 6,57 (2H, д)	-	2,34	9,28 (1H, c, OH)
Зм	10,93 (уш.)	9,46 (уш.)	7,74	7,57 (д)	-	6,49	6,83 (2H, д); 6,58 (2H, д)	2,42	2,34	9,30 (1H, c, OH)

* мультиплет при 7,30-7,44 м.д. має інтегральну інтенсивність 3H і містить сигнали протону в 8 положенні хінолонового ядра та двох арильних протонів.

нами проводили за відомою методикою [10] в середовищі піридину (схема 3).

Сульфаміди **За-м** представляють собою білі кристалічні речовини, не розчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Структура та індивідуальність сполук підтверджена даними елементно-аналізу та ПМР-спектроскопії (табл. 1, 2).

Враховуючи обмеженість даних щодо біологічної активності отриманого класу сполук, а також спорідненість їх структури з сульфаніламідними препаратами, нами проведені мікробіологічні випробування 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів **За-м**.

Проведене вивчення антимікробної дії не виявило значної антимікробної дії у більшості 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів **За-м** по відношенню до наведених штамів мікроорганізмів. Цікаво відзначити, що три сполуки з метильними радикалами в 8 положенні хінолінового циклу, а саме сполуки **Зб** (R'=H), **Зе** (R'=3-CH₃), **Зж** (R'=4-CH₃) виявили помірну активність (МПК = 125 мкг/мл) по відношенню до *E. Coli* та *P. Aeruginosa*, що є представниками грамнегативних бактерій.

Слід зазначити, що *E. Coli* та *P. Aeruginosa* належать до умовно патогенних мікроорганізмів з високим рівнем природної резистентності до антибіотиків та антисептиків. Це може визначити подальший напрямок поглиблених мікробіологічних досліджень 8-алкілзамішених сульфопохідних 1,2-дигідрохінолін-2-ону по відношенню до грамнегативних збудників інфекцій.

З метою визначення напрямку подальшого вивчення біологічної дії отриманих сполук було проведено комп'ютерне прогнозування біологічної активності за допомогою програми PASS (Prediction Activity Spectra for Substances), результати якого свідчать про перспективність дослідження синтезованих хінолін-6-арилсульфамідів **За-м** як речовин з антипротозойною, протизапальною, протівиразковою, протипухлинною та анальгетичною дією.

Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО-D₆ на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота 200 МГц, внутрішній стандарт — ТМС.

Загальна методика синтезу 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлоридів (2а,б).

До 0,1 Моль відповідного 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (1а,б) при охолодженні та перемішуванні додають краплями 0,5 Моль кислоти хлорсульфонової протягом 30 хв. Реакційну суміш перемішують при температурі 100-120°C протягом 1,5-2 год, охолоджують і виливають на подрібнений лід. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають великою кількістю води. Т.пл. — >300°C (2а,б); виходи — 83,5% та 86,0% для сполук 2а та 2б відповідно.

Загальна методика синтезу 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (3а-м).

0,01 Моль відповідного хінолін-6-сульфохлориду 2а,б та 0,011 Моль ароматичного аміну нагрівають у 15 г безводного піридину при перемішуванні при 80°C протягом 4 год. До реакційної суміші додають 100 мл води, підкислюють кислотою хлористоводневою до рН=3-4. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з підходящого розчинника.

Для визначення антимікробної активності було використано метод дворазових серійних розведень у рідкому поживному середовищі, набір 5 референс-штамів мікроорганізмів: *S. Aureus* ATCC 25923, *E. Coli* ATCC 25922, *B. Subtilis* ATCC 6633, *P. Aeruginosa* ATCC 9027, *C. Albicans* ATCC 885-653. Наважка досліджуваної речовини — 1 мг/мл, розчинник — ДМФА (контроль).

Висновки

1. Проведено сульфохлорування 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів та встановлено напрямок перебігу цієї реакції.

2. Синтезовані 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориди використані як зручні вихідні реагенти для синтезу ряду нових 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-арилсульфамідів.

3. Проведено мікробіологічне дослідження синтезованих хінолін-6-арилсульфамідів, результати якого показали, що для цього класу сполук антимікробна дія не притаманна. Але деякі сполуки мають помірну активність по відношенню до *E. Coli* та *P. Aeruginosa*.

Література

1. Гетероциклические соединения / Под ред. Р.Эльдерфилда. — М.: Изд-во иностр. литературы, 1955. — В 8-ми т. — Т. 4. — 539 с.
2. DeCroos P.Z., Pedemonte R.P., Philips T.S. // US Patent 569624. — 1997.
3. Ivashchenko A.V., Kobak V.V., Kravchenko D.V. et al. // J. Comb. Chem. — 2005. — Vol. 7, №2. — P. 227-235.
4. Du D.Y., Fyfe M.C.Th., Procter M.J. et al. // US Patent 0085467. — 2005.
5. Du D.Y., Fyfe M.C.Th., Procter M.J. et al. // US Patent 7009052. — 2005.
6. Giovambattista De Sarro, Rosaria Gitto, Emilio Russo et al. // Current Topics in Medicinal Chemistry. — 2005. — №5. — P. 31-42.
7. Cordi A., Lepagnol J. // US Patent 5776949. — 1998.
8. Yasuo K., Minoru O. // Jpn. Patent 10279562. — 1998.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособ. для врачей. — М.: Новая Волна, 2006. — 1206 с.
10. Органикум. Практикум по орг. химии. — М.: Мир, 1979. — В 2-х т. — Т. 1. — 405 с.

Надійшла до редакції 13.05.2008 р.

УДК 54.052:54'7.791.6

СИНТЕЗ НОВИХ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ У РЯДУ ПОХІДНИХ 1-АРИЛ-4-(*p*-АЛКІЛФЕНІЛСУЛЬФОНІЛ)-5-АМІНО-1,2,3-ТРИАЗОЛУ(1H)

В.А.Георгіянец*, А.В.Глущенко, Л.О.Перехода, С.М.Коваленко

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua

* Державний науковий центр лікарських засобів

Ключові слова: синтез; 1-арил-4-(*p*-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1H); антиконвульсанти

Синтезовано похідні 1-арил-4-(*p*-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1H) та 4-(*p*-алкілфенілсульфоніл)-5-ариламіно-1,2,3-триазолу(1H). Обговорюються фізико-хімічні та фармакологічні властивості синтезованих речовин.

SYNTHESIS OF THE NEW POTENTIAL ANTICONVULSANTS AMONG THE DERIVATIVES OF 1-ARYL-4-(*p*-ALKYLPHENYLSULFONYL)-5-AMINO-1,2,3-TRIAZOLE(1H)

V.A.Georgiyants, A.V.Glushchenko, L.A.Perekhoda, S.N.Kovalenko

The derivatives of 1-aryl-4-(*p*-alkylphenylsulfonyl)-5-amino-1,2,3-triazole(1H) and 4-(*p*-alkylphenylsulfonyl)-5-arylamino-1,2,3-triazoles(1H) have been synthesized. The physical, chemical and pharmacological properties of the compounds synthesized are being discussed.

СИНТЕЗ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 1-АРИЛ-4-(*p*-АЛКИЛФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ)-5-АМИНО-1,2,3-ТРИАЗОЛА(1H)

В.А.Георгиянец, А.В.Глущенко, Л.А.Перехода, С.Н.Коваленко

Синтезированы производные 1-арил-4-(*p*-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазола(1H) и 4-(*p*-алкілфенілсульфоніл)-5-ариламіно-1,2,3-триазолу(1H). Обсуждаются физико-химические и фармакологические свойства синтезированных соединений.

Останнім часом у літературі з'явилась велика кількість наукових статей, присвячених створенню біологічно активних речовин на основі гетероциклічної системи 1,2,3-триазолу. Похідні 1-(4-амінофуразан-3-іл)-5-діалкіламінометил-1H-[1,2,3] триазол-4-карбонової кислоти в досліджах *in vitro* виявили здатність стимулювати продукцію інсуліну [1]. Серед 4-заміщених 3-[(N-метил-1,2,3-триазол-4-іл)метил]-2-азетидинон-1-сульфонатів було знайдено інгібітори β-лактамази [2], що може бути використано при створенні нових лікарських форм β-лактамних антибіотиків. Дослідженнями авторів [3] встановлено, що 1-[1-(4-хлорфеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-ілметил]-4-фенілгексагідропіразин є лігандом дофамінових рецепторів, що підтверджується його синергізмом з амфетаміном у здатності викликати гіпотермію, катаlepsією та іншими проявами. Деякі похідні 1,2,3-триазину запропоновано застосовувати для лікування захворювань центральної нервової системи [4], зокрема шизофренії [5] та епілепсії [6-9].

Нашими власними дослідженнями було встановлено, що різні групи похідних цього гетероциклу є перспективними у створенні антиконвульсантів — це аніліди 1-арил-5-метил(5-аміно)-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот [10, 11], їх сульфо-аналоги [12], метилові естери 1-арил-1,2,3-триазол-4,5-дикарбонових кислот [13]. Фарма-

кологічний скринінг довів їх перспективність як потенційних протисудомних засобів.

Для продовження робіт у цьому напрямку ми запланували модифікацію синтезованих раніше речовин з метою вивчення сумісного впливу сульфо- та аміногрупи на протисудомну активність похідних 1,2,3-триазолу. Для реалізації мети дослідження ми використали загальноприйнятий спосіб синтезу 5-амінопохідних 1,2,3-триазолу — взаємодію різноманітних азосполук з відповідними нітрилами [14], що відбувається за механізмом 1,3-дипольного циклоприєднання [15].

Для синтезу цільових продуктів здійснювали взаємодію арилазидів (1) з відповідним арилсульфоацетонітрилом (2) у середовищі метанолу у присутності метилату натрію як основного каталізатора. Саме такі умови реакції, на наш погляд, є оптимальними та дозволяють отримати кінцеві продукти з високими виходами [10-12].

Синтез здійснювали відповідно до схеми.

У сучасному органічному синтезі широко використовується перегрупування Димрота — термічна ізомеризація амінопохідних азаетероциклів, зокрема 1,2,3-триазолів. При цьому замісник (як правило, арильний), що міститься при 1 атомі нітрогену гетероциклічного кільця, переміщується до аміногрупи у 5 положенні. З урахуванням можливості блокування гідрофільної аміногрупи

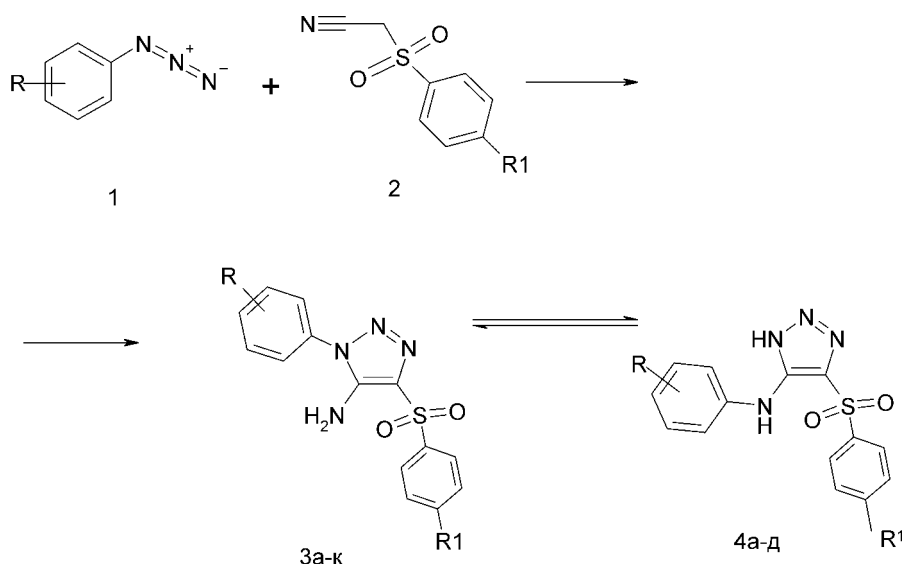


Схема 1

де R = H (3а,е, 4б), 4-CH₃ (3б,ж); 3-Cl (3в,з, 4в); 4-Cl (3г,и, 4а,г); 4-F (3д,к, 4д); R¹ = етил (3а-д, 4а), трет-бутил (3е-к, 4б-д).

нам було цікаво провести перегрупування Димрота для синтезованих похідних 1-арил-4-(*n*-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1H). Для цього деякі з синтезованих речовин піддали нагріванню протягом 10-15 год при температурі 120-130°C. Відомості про збільшення виходу кислого продукту з заміщеною аміногрупою при збільшенні основності розчинника [15] стало передумовою при виборі для проведення реакції диметилформаміду та додавання триетиламіну для більш повного перебігу реакції. Контроль за утворенням продуктів реакції здійснювали методом ТШХ.

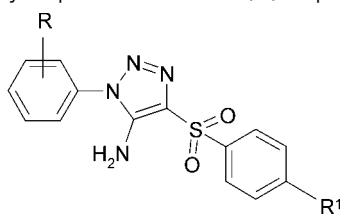
Отримані сполуки являють собою білі або з відтінками кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах та більшості органічних розчинників.

Будову синтезованих речовин було доведено з використанням елементного аналізу (табл. 1) та спектральних даних (табл. 2).

Інтерпретацію сигналів у спектрах ЯМР ¹H здійснювали відповідно до їх хімічних зсувів та мультиплетності, що повністю узгоджується з літературними даними [16, 17].

Таблиця 1

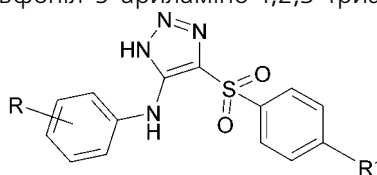
Характеристики 1-арил-4-арилсульфоніл-5-аміно-1,2,3-триазолів(1H) загальної формули:



№ п/п	R	R ¹	Вихід, %	Т.пл., °C	Спектри ЯМР ¹ H		
					Ar-H, м	NH ₂ , 2H, с	сигнали протонів інших функціональних груп
3а	H	Et	87	161-163	7,51-7,95, 9H	6,58	2,68, 2H, κ (CH ₂ CH ₃), 1,16, 3H, τ (CH ₂ CH ₃)
3б	4-CH ₃		85	173-175	7,38-7,91, 8H	6,51	2,67, 2H, κ (CH ₂ CH ₃), 2,35, 3H, с, (CH ₃), 1,17, 3H, τ (CH ₂ CH ₃)
3в	3-Cl		76	160-162	7,62-7,92, 8H	6,48	2,68, 2H, κ (CH ₂ CH ₃), 1,19, 3H, τ (CH ₂ CH ₃)
3г	4-Cl		83	216-218	7,46-7,91, 8H	6,67	2,67, 2H, κ (CH ₂ CH ₃), 1,18, 3H, τ (CH ₂ CH ₃)
3д	4-F		78	176-178	7,45-7,91, 8H	6,60	2,68, 2H, κ (CH ₂ CH ₃), 1,18, 3H, τ (CH ₂ CH ₃)
3е	H	t-Bu	90	168-170	7,58-7,93, 9H	6,60	1,27, 9H, с (3×CH ₃)
3ж	4-CH ₃		79	192-194	7,38-7,94, 8H	6,52	2,37, 3H, с, (CH ₃), 1,25, 9H, с (3×CH ₃)
3з	3-Cl		87	171-173	7,61-7,92, 8H	6,72	1,29, 9H, с (3×CH ₃)
3и	4-Cl		88	218-220	7,59-7,92, 8H	6,68	1,27, 9H, с (3×CH ₃)
3к	4-F		92	207-209	7,67-7,92, 8H	6,62	1,27, 9H, с (3×CH ₃)

Таблиця 2

Характеристики 4-арилсульфоніл-5-ариламіно-1,2,3-триазолів(1Н) загальної формули:



№ п/п	R	R ¹	Вихід, %	Т.пл., °С	Спектри ЯМР ¹ Н			
					NH(Het), 1H, с	Ar-H, м	NHAr, 1H, с	сигнали протонів інших функціональних груп
4а	4-Cl	Et	62	126-128	15,31	7,21-7,95, 8H	8,15	2,68, 2H, κ (CH ₂ CH ₃), 1,16, 3H, τ (CH ₂ CH ₃)
4б	H	t-Bu	65	129-131	15,21	6,98-7,94, 9H		1,24, 9H, с (3×CH ₃)
4в	3-Cl		54	186-188	15,01	6,95-7,95, 8H	8,22	1,29, 9H, с (3×CH ₃)
4г	4-Cl		70	188-190	15,04	7,29-7,95, 8H	8,13	1,29, 9H, с (3×CH ₃)
4д	4-F		53	184-186	15,06	7,08-8,02, 9H		1,22, 9H, с (3×CH ₃)

У спектрах ЯМР ¹Н спостерігається ряд загальних сигналів, обумовлених присутністю арильних фрагментів. Так, сигнали ароматичних протонів розташовані при 7,15-8,37 м.ч. в залежності від уведених замісників та їх розташування, мають відповідні інтенсивності та мультиплетність. На рисунку всіх спектрів ЯМР ¹Н серед інших сигналів ароматичних протонів присутній характерний дублет дублетів, що підтверджує наявність у молекулі двох пар магнітно еквівалентних протонів *n*-алкілзаміщеного фенільного радикалу (табл. 1, 2). Підтвердженням перебігу перегрупування Димрота є зміни в спектрах ЯМР ¹Н синтезованих речовин. Сигнали, що відповідають незаміщеній аміногрупі у спектрах 1-заміщених похідних 3а-к на ділянці 6,48-6,68 м.ч., [11, 12] зникають, натомість у спектрах речовин 4а-д з'являється сигнал заміщеної аміногрупи біля 8 м.ч., а у деяких сполук в області слабого поля (15 м.ч.) з'являється уширений сигнал, який відповідає протонам NH-групи гетероциклу (табл. 2).

У всіх сполуках в області сильного поля спостерігаються спільні сигнали протонів, які відповідають алкільним замісникам.

Останнім часом дуже широко використовуються комп'ютерні технології для попереднього скринінгу нових хімічних речовин [18, 19]. Це дозволяє оптимізувати подальший фармакологічний скринінг, заощадити тварин та реактиви. Сьогодні існує чимало програм віртуального скринінгу, які дозволяють спрогнозувати, на яку систему організму здатна впливати речовина з урахуванням її фізико-хімічних властивостей та просторової будови. Найбільш широко у країнах СНД сьогодні застосовується програма PASS [20]. Проведений попередній прогноз фармакологічної активності синтезованих речовин показав, що всі 1-заміщені похідні 1,2,3-триазолу (1Н) є перспективними протиепілептичними та антипротозойними засобами. Переміщення замісника до аміногрупи у 5 поло-

женні має призвести до втрати протиепілептичної активності. До антипротозойної активності в цьому випадку приєднуються такі види дії як проти-запальна та антиатеросклеротична.

Проведений фармакологічний скринінг підтвердив попередній прогноз щодо протисудомної активності синтезованих речовин. Проводяться поглиблені дослідження протисудомних властивостей на різних моделях судом у тварин.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹Н синтезованих речовин зняті на приладі Varian Mercury-VX-200, розчинник — ДМСО-D₆, внутрішній стандарт — тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведені в шкалі δ (м.ч.).

Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

1-Феніл-4-(4-етилфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазол(1Н) (3а)

2,09 г (0,01 Моль) 4-етилфенілсульфоацетонітрилу розчиняють у метанольному розчині метилату натрію (1,35 г 0,025 Моль) у 50 мл MeOH, додають (1,31 г 0,011 Моль) фенілазиду та витримують при кімнатній температурі протягом 20 год. Утворений осад відфільтровують та промивають ізопропанолом, сушать.

Т.пл. — 161-163°С (метанол).

Вихід — 2,85 г (87%).

Вирахувано % N: 17,06. C₁₆H₁₆N₄O₂S. Знайдено % N: 17,14.

Сполуки 3б-к були отримані аналогічно.

4-(4-Етилфенілсульфоніл)-5-(4-хлорфеніламіно)-1,2,3-триазол(1Н) (4а)

3,6 г (0,01 Моль) 1-(4-хлорфеніл)-4-(4-етилфенілсульфо)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1Н) (3г) розчиняють у 5 мл ДМФА, додають (0,1 Моль) триетиламіну та нагрівають суміш при 120-130°С протягом 14 год. Хід реакції контролюють за допомогою ТШХ. Після завершення реакції реакційну

суміш розбавляють водою, нейтралізують 2 мл хлорводневої кислоти, осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать.

Т.пл. — 126-128°C (ДМФА-ізопропанол 1:1).

Вихід — 2,25 г (62%).

Вирахувано % N: 15,44. C₁₆H₁₅ClN₄O₂S. Знайдено % N: 15,5.

Сполуки 4б-д були отримані аналогічно.

Висновки

1. Взаємодією заміщених фенілсульфоацетонітрилів з арилазидами синтезовано похідні 1-

арил-4-(*n*-алкілфенілсульфо)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1H).

2. Перегрупуванням Димрота синтезовано 4-(*n*-алкілфенілсульфо)-5-ариламіно-1,2,3-триазолу(1H).

3. Будову синтезованих речовин доведено даними елементного аналізу та ЯМР ¹H-спектроскопії.

4. Здійснено прогноз фармакологічної активності синтезованих сполук за допомогою програми PASS. Прогноз підтверджено попередніми фармакологічними дослідженнями.

Література

1. Olesen P.H., Srensen A.R., Urs B. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46, №15. — P. 3333-3341.
2. Phillips O.A., Czajkowski D.P., Atchison K. et al. // *XTC.* — 1998. — №11. — С. 1536-1547.
3. Neves G., Fenner R., Heckler A.P. et al. // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2003. — Vol. 36, №5. — P. 625-9.
4. Alam M.S., Kajiki R., Hanatani H. et al. // *J. Agric. Food Chem.* — 2006. — Vol. 54, №4. — P. 1361-1372.
5. Menegatti R., Cunha A.C., Ferreira V.F. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 11, №10. — P. 4807-4813.
6. Moukha-Hafiq O., Taha M.L., Lazrek H.B. et al. // *Nucleosides Nucleotides. Nucleic Acids.* — 2000. — №10-11. — P. 1811-21.
7. Kadaba P.K. // *Biomed. Pharmacother.* — 1996. — Vol. 50, №3-4. — P. 163-169.
8. Kadaba P.K., Stevenson P.J., Pnane I., Damani L.A. // *Bioorg. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 4, №2. — P. 165-178.
9. Десенко С.М., Орлов В.Д. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов. — Х.: Фолио, 1998. — 148 с.
10. Георгіянци В.А., Глущенко А.В., Перехода Л.О., Коваленко С.М. // *Укр. вісник психоневрал.* — 2006. — Т. 14, №2. — С. 102-105.
11. Георгіянци В.А., Плис С.В., Перехода Л.О. // *Фармац. журн.* — 2004. — №2. — С. 44-47.
12. Георгіянци В.А., Глущенко А.В., Перехода Л.О. // *Вісник фармації.* — 2007. — №2 (50). — С. 3-6.
13. Перехода Л.О., Георгіянци В.А., Плис С.В. та ін. // *ЖОФХ.* — 2007. — Т. 5, Вип. 2 (18). — С. 45-48.
14. Ghozlan S.A.S., Abdelhamid I.A., Ibrahim H.M., Elnagdi M.H. // *ARKIVOC.* — 2006. — Vol. XV. — P. 53-60.
15. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1996. — 442 с.
16. Silverstein R.M., Francis X.W. *Spectrometric Identification of organic compounds.* 6-th ed. — John Wiley & Sons Ltd, NY, 2001. — 196 p.
17. Breitmaier E. *Structure elucidation by NMR in organic chemistry.* 3-rd ed. — John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2002. — 258 p.
18. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* ed. 9. — New York: McGraw-Hill, 1996. — 752 p.
19. Flohr S., Kurz M., Kostenis E. et al. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45, №9. — P. 1799-1805.
20. Филлимонов Д.А., Поройков В.В. // *Рос. хим. журн.* — 2006. — Т. L, №2. — С. 66-75.

Надійшла до редакції 12.05.2008 р.

УДК 547.831.7:547.327

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-МЕТИЛХИНОЛИН-4-ОНОВ АМИДАМИ ХЛОРУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

В.А.Зубков, И.С.Гриценко, И.Н.Подольский, Е.А.Таран

Национальный фармацевтический университет
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: medchem@ukrfa.kharkov.ua*Ключевые слова: хинолин-4-оны; таутомерия; алкилирование; амиды хлоруксусной кислоты*

Изучена реакция алкилирования 2-метилхинолин-4-онов амидами хлоруксусной кислоты. С помощью спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа установлено направление алкилирования. Показано, что в системах ДМСО/К₂СО₃ и ДМФА/NaOH образуются 4-О-алкилпроизводные хинолинов.

ALKYLATION OF 2-METHYLQUINOLIN-4-ONES WITH THE CHLOROACETIC ACID AMIDES

V.A.Zubkov, I.S.Gritsenko, I.N.Podolsky, Ye.A.Taran

Alkylation reaction of 2-methylquinolin-4-ones with amides of the chloroacetic acid has been studied. The direction of alkylation has been determined by NMR spectroscopy and X-ray analysis. It has been shown that alkylation of 2-methylquinolin-4-ones in such systems as DMSO/K₂CO₃ and DMF/NaOH results in formation of 4-O-alkyl derivatives of quinolines.

АЛКИЛУВАННЯ 2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ОНІВ АМІДАМИ ХЛОРОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

В.О.Зубков, І.С.Гриценко, І.М.Подольський, К.А.Таран

Вивчена реакція алкілування 2-метилхінолін-4-онів амідами хлороцтової кислоти. За допомогою спектроскопії ЯМР і рентгеноструктурного аналізу визначено напрямок алкілування. Показано, що в системах ДМСО/К₂СО₃ і ДМФА/NaOH утворюються 4-О-алкілпохідні хінолінів.

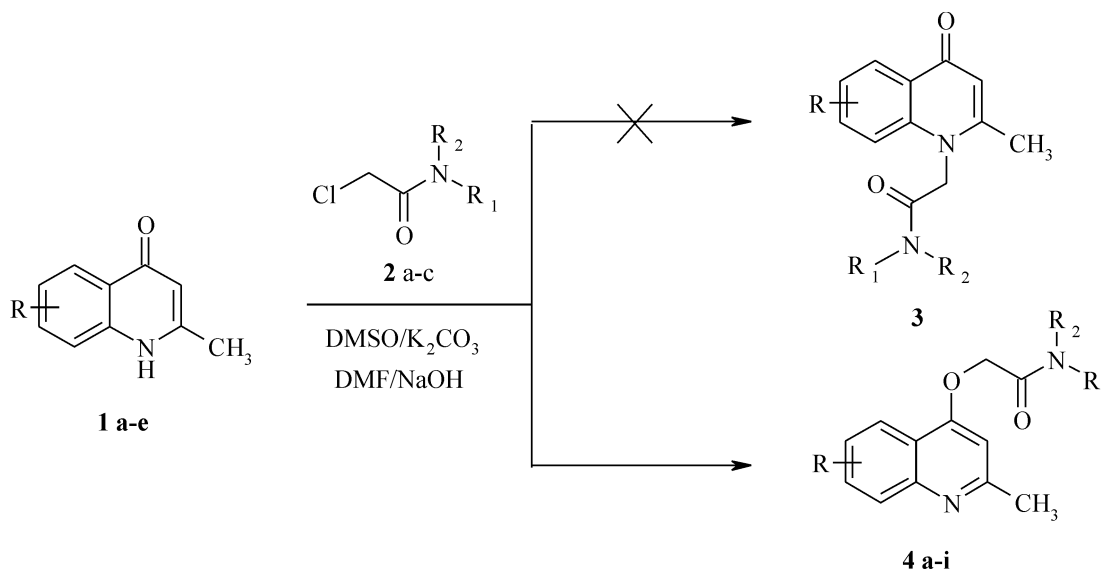
2-Алкилхинолин-4-он является структурным фрагментом многочисленных природных биологически активных веществ [1]. В последние десятилетия было выделено большое количество алкалоидов производных 2-алкилхинолин-4-онов из растений и продуктов жизнедеятельности микроорганизмов [2-3]. В структурах практически всех этих соединений кольцевой атом азота является либо незамещенным, либо содержит алкильные группы. Для оценки перспективности синтеза аналогов природных алкалоидов, содержащих N-алкилхинолин-4-оновый фрагмент, нами была изучена реакция алкилирования 2-метилхинолин-4-онов.

2-Метилхинолин-4-оны могут существовать в виде двух таутомерных форм, вследствие чего алкилирование этих соединений возможно с образованием как N-, так и O-алкилпроизводных или же смеси обоих изомеров. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что, действительно, алкилирование 2-алкил(арил)хинолин-4-онов алкилгалогенидами в присутствии неорганических оснований проходит неоднозначно. Так, в одних работах авторы описывают образование только исключительно либо O-алкилпроизводных [4], либо N-алкилпроизводных [7], в других — смеси O- и N-изомеров 2-алкил(арил)хинолин-4-онов в различных соотношениях [5, 6]. Также отмечается, что в направлении алкилирования важную роль играет наличие, характер и положение заместителей в ароматическом кольце хинолоновой системы [8].

Исходные 2-метилхинолин-4-оны **1a-e** были получены из соответствующих анилинов и ацетуксусного эфира по известной методике [9]. Алкилирование их амидами хлоруксусной кислоты **2a-c** было проведено в системах ДМСО/К₂СО₃ и ДМФА/NaOH при температуре 70-80 °С. В результате реакции с хорошими выходами были получены целевые соединения **4a-i** (табл. 1). Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена данными ТСХ и ЯМР спектроскопии (схема 1).

Использование в синтезе разных оснований (К₂СО₃ или NaOH) существенно не влияло на выход конечных продуктов.

При попытке определить направление алкилирования 2-метилхинолин-4-онов с помощью ЯМР-спектроскопии появились определенные затруднения, поскольку спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C не позволяют сделать однозначный вывод, по какому из путей протекает реакция. Действительно, 2-(2-метил-4-оксохинолин-1(4H)-ил)ацетамиды **3** и 2-[(2-метилхинолин-4-ил)окси]ацетамиды **4** являются структурными изомерами, а данные спектроскопии можно равновероятно отнести к обеим из этих структур. Спектр ЯМР ¹H этилового эфира 4-(2-амино-2-оксоэтокси)-2-метилхинолин-6-карбоновой кислоты **4e** несколько отличается от спектров соединений **4a-d**, и анализ этого спектра



4 a R = H, R₁ = R₂ = H; 4 b R = 8-CH₃, R₁ = R₂ = H; 4 c R = 8-OCH₃, R₁ = R₂ = H; 4 d R = 6-OCH₃, R₁ = R₂ = H;
 4 e R = 6-COOEt, R₁ = R₂ = H; 4 f R = 8-CH₃, R₁ = H, R₂ = CH₃; 4 g R = 8-OMe, R₁ = H, R₂ = CH₃;
 4 h R = H, R₁, R₂ = пиперидино 4 и R = 8-CH₃, R₁, R₂ = пиперидино.

Схема 1

позволил сделать предположение, что алкилирование 2-метилхинолин-4-онов амидами хлоруксусной кислоты протекает с образованием O-алкилпроизводных (рис. 1). Так, сигналы протонов карбамидной группы соединения **4e** наблюдаются в виде двух уширенных синглетов при 7,78 и 7,52 м.д. соответственно, в то же время амидная группа соединений **4a-d** проявляется в виде уширенного синглета с интегральной интенсивностью в два протона.

Такое различие в сигналах амидной группы можно объяснить наличием достаточно прочной внутримолекулярной водородной связи [10] и, очевидно, что такая связь может образоваться только в случае O-алкилирования этилового эфира 2-метилхинолин-4-он-6-карбоновой кислоты (рис. 2).

Кроме того, в пользу O-алкилирования 2-метилхинолин-4-онов свидетельствуют данные ЯМР ¹³C спектроскопии. Сигнал углеродного атома C-4 2,8-диметил-4-(2-оксо-2-пиперидин-1-илэтокси)

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений 4a-i

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т.пл., °C	Выход, %
		C	H	N		
4a	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂	$\frac{66,62}{66,65}$	$\frac{5,62}{5,59}$	$\frac{12,94}{12,95}$	192-194	52
4b	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂	$\frac{67,71}{67,81}$	$\frac{6,05}{6,13}$	$\frac{12,11}{12,17}$	164-166	55
4c	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	$\frac{63,29}{63,40}$	$\frac{5,64}{5,73}$	$\frac{11,31}{11,38}$	248-250	51
4d	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	$\frac{63,48}{63,40}$	$\frac{5,81}{5,73}$	$\frac{11,49}{11,38}$	225-227	46
4e	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄	$\frac{62,40}{62,49}$	$\frac{5,68}{5,59}$	$\frac{9,60}{9,71}$	242-244	61
4f	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂	$\frac{68,72}{68,83}$	$\frac{6,67}{6,60}$	$\frac{11,40}{11,47}$	176-178	56
4g	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	$\frac{64,71}{64,60}$	$\frac{6,28}{6,20}$	$\frac{10,70}{10,76}$	206-208	53
4h	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂	$\frac{71,72}{71,81}$	$\frac{7,14}{7,09}$	$\frac{9,91}{9,85}$	79-80	36
4i	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂	$\frac{72,39}{72,46}$	$\frac{7,49}{7,43}$	$\frac{9,48}{9,39}$	118-120	48

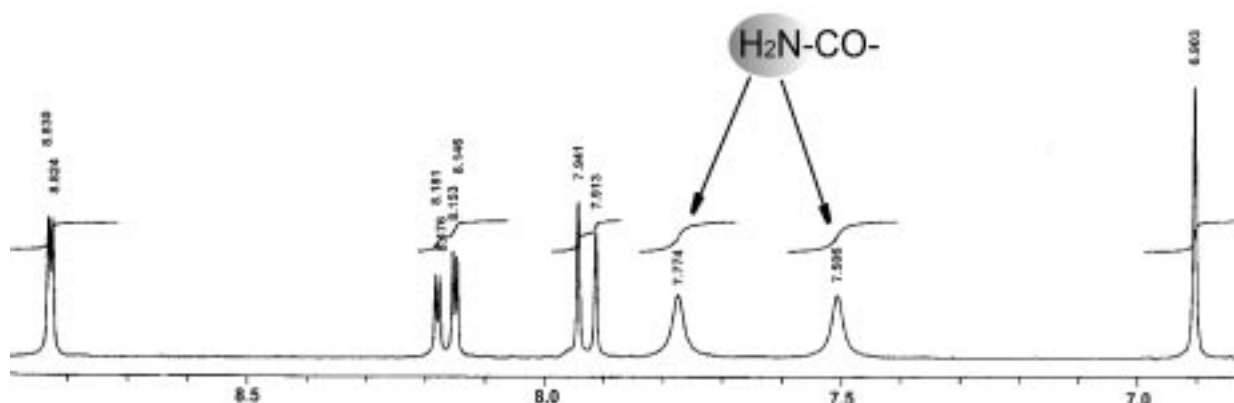


Рис. 1. Фрагмент ЯМР ^1H спектра этилового эфира 4-(2-амино-2-оксоэтокси)-2-метилхинолин-6-карбоновой кислоты **4e**.

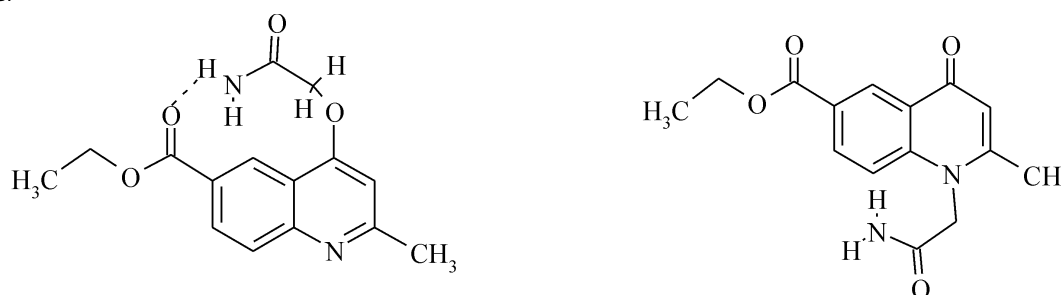


Рис. 2. Вероятность образования водородной связи в молекуле соединения **4e** и его N-изомера.

хинолина **4i** наблюдается в спектре при 166 м.д., хотя для 4-хинолоновой системы сигнал углерода C-4 должен проявляться в более слабых полях [11].

Окончательно вопрос о направлении алкилирования удалось разрешить, проведя рентгеноструктурный анализ для 2,8-диметил-4-(2-оксо-2-пиперидин-1-илэтокси)хинолина **4i**. Согласно дан-

ным рентгеноструктурного анализа алкилирование 2-метилхинолин-4-онов амидами хлоруксусной кислоты в системах ДМСО/ K_2CO_3 и ДМФА/ NaOH протекает с образованием O-алкилпроизводных.

Общий вид молекулы 2,8-диметил-4-(2-оксо-2-пиперидин-1-илэтокси)хинолина **4i** и ее основные геометрические параметры приведены на рис. 3.

Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H 2-[(2-метилхинолин-4-ил)окси]ацетамидов 4a-i

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д. (J, Гц)			
	NH амида	H аром	CH ₂ (2H, с)	Другие протоны
4a	8,12 (1H, д, J = 8,2);	7,92...7,62 (4H, м); 7,50 (1H, т); 6,88 (1H, с)	5,18	2,58 (3H, с)
4b	8,12 (1H, д, J = 8,2);	7,55...7,31 (4H, м); 6,82 (1H, с)	4,69	2,65 (3H, с); 2,60 (3H, с)
4c	7,52 (2H, с, ушир.)	7,80 (1H, д, J = 8,2); 7,37 (1H, т, J = 7,6); 7,13 (1H, д, J = 7,6); 6,83 (1H, с)	4,68	3,92 (3H, с); 2,56 (3H, с)
4d	7,58 (2H, с, ушир.)	7,76 (1H, д, J = 9,2); 7,52 (1H, д, J = 2,7); 7,32 (1H, д.д, J ₁ = 9,2, J ₂ = 2,7); 6,78 (1H, с)	4,70	3,89 (3H, с); 2,54 (3H, с)
4e	7,78 (1H, с); 7,51 (1H, с)	8,83 (1H, д, J = 2,0); 8,16 (1H, д.д, J ₁ = 8,8, J ₂ = 2,0); 7,93 (1H, д, J = 8,8); 6,90 (1H, с)	4,83	4,40 (2H, к, J = 7,1); 2,62 (3H, с); 1,37 (3H, т, J = 7,1)
4f	8,00 (1H, с, ушир.)	8,15 (1H, д, J = 8,5); 7,54 (1H, д, J = 7,0); 7,36 (1H, т, J = 7,0); 6,85 (1H, с)	4,71	2,71 (1H, д, J = 4,6); 2,65 (3H, с); 2,60 (3H, с)
4g	8,00 (1H, с, ушир.)	7,83 (1H, д, J = 8,2); 7,38 (1H, т, J = 8,1); 7,13 (1H, д, J = 7,6); 6,86 (1H, с)	4,70	3,92 (3H, с); 2,71 (1H, д, J = 4,6); 2,56 (3H, с)
4h		8,34...8,28 (2H, м); 8,06 (1H, т.д, J = 7,9, J ₂ = 1,4); 7,82 (1H, т, J = 7,9); 7,41 (1H, с)	5,44	3,50...3,32 (4H, м); 1,67...1,60 (6H, м)
4i		7,96 (1H, д, J = 8,2); 7,52 (1H, д, J = 6,7); 7,34 (1H, т, J = 7,6); 6,85 (1H, с)	5,04	3,47...3,42 (4H, м); 1,63...1,50 (6H, м)

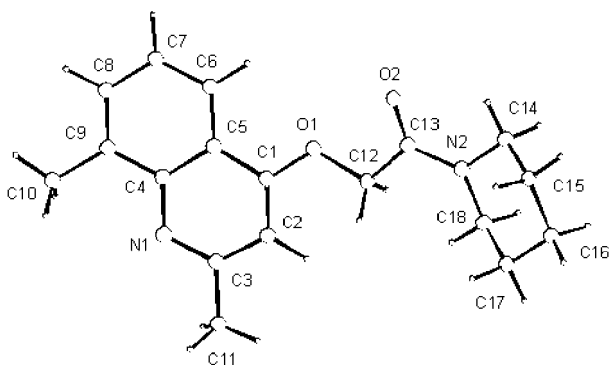


Рис. 3. Общий вид молекулы 2,8-диметил-4-(2-оксо-2-пиперидин-1-илэтокси)хинолина **4i**. Основные длины связей (Å) и валентные углы (град.): O(1)-C(1) 1.366(2), O(1)-C(12) 1.424(2), O(2)-C(13) 1.219(2), N(1)-C(3) 1.323(3), N(1)-C(4) 1.372(3), N(2)-C(13) 1.348(3), N(2)-C(14) 1.454(3), N(2)-C(18) 1.450(3); C(1)O(1)C(12) 116.1(2), C(3)N(1)C(4) 117.6(2), C(13)N(2)C(14) 120.6(2), C(13)N(2)C(18) 125.9(2), C(14)N(2)C(18) 113.4(2).

Центральная бициклическая система N(1)C(1-9) практически планарна: отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости не превышают 0,055 Å; двугранный угол между 6-членными циклами N(1)C(1-5) и C(4-9) составляет лишь 2,7°. Распределение длин связей в данной бициклической системе указывает на весьма существенную делокализацию электронной плотности. Пиперидиновый цикл N(2)C(14-18) имеет конформацию *кресла*: группировка C(14)C(15)C(17)C(18) плоская в пределах 0,002 Å, “уголки” N(2)C(14)C(18) и C(15-17) образуют с данной плоскостью двугранные углы 51,3 и 46,7°. Атом N(1) имеет плоскотригональную конфигурацию связей — сумма валентных углов при этом атоме составляет 359,8(6)°. Конформация молекулы **4i** весьма благоприятна для сопряжения неподеленной электронной пары атома N(2) с π-системой двойной связи C(13)=O(2) (торсионный угол O(2)-C(13)-N(2)-C(14) составляет лишь -0,9°, то есть данные системы параллельны). Действительно, связь N(2)-C(13) 1,348(3) Å существенно укорочена по сравнению с интервалом 1,43-1,45 Å, характерным для чисто одинарной связи N(sp²)-C(sp²) [12, 13].

Экспериментальная часть

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения (**4i**) с линейными размерами 0,12 × 0,43 × 0,49 мм проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (CuKα — излучение, λ = 1,54178 Å, отношение скоростей сканирования 2θ/ω 1,2, θ_{макс} = 65°, сегмент сферы 0 ≤ h ≤ 12, 0 ≤ k ≤ 20, -11 ≤ l ≤ 11). Всего было

Литература

1. Manske R.H.F., Rodrigo R.G.A. *The Alkaloids* (Vol. XVII). — Academic Press. — New York, 1979. — P. 177.
2. Michael J.P. // *Nat. Prod. Rep.* — 2005. — Vol. 22, №5. — P. 627-646.

собрано 3040 отражений (2772 симметрически независимых, фактор усреднения R_{int} = 0,019). Кристаллы соединения (**4i**) моноклинные, a = 10,995(3), b = 17,105(5), c = 9,263(3) Å, β = 110,42(2)°, V = 1632,5 Å³, M = 300,4, Z = 4, d_{выч} = 1,22 г/см³, μ = 6,4 см⁻¹, F(000) = 640, пространственная группа P2₁/c (N 14). Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [14]. В уточнении использовано 2138 отражений с I > 3σ(I) (199 уточняемых параметров, число отражений на параметр — 10,7). Около 660% атомов водорода было выявлено из разностного синтеза электронной плотности, положения остальных были рассчитаны геометрически. Все атомы H были включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами. При уточнении была использована весовая схема Чебышева [15] с четырьмя параметрами: 1,11, -0,43, 0,32 и -0,55. Окончательные значения факторов расходимости: R = 0,061 и R_w = 0,063, GOF = 1,082. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет 0,25 и -0,31 е/Å³. Учет поглощения в кристалле был выполнен с помощью метода азимутального сканирования [16]. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения (**4i**) депонирован в Кэمبرиджском банке структурных данных (CCDC 611478).

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury VX-200, рабочая частота — 200 МГц, растворитель ДМСО-D₆, внутренний стандарт ТМС.

Общая методика получения 2-[(2-метилхинолин-4-ил)окси]ацетамидов **4a-i**.

0,01 Моль 2-метилхинолин-4-она **1a-e**, 0,01 Моль амида хлоруксусной кислоты **2a-c** и 0,015 Моль тонко растертого поташа нагревают в 20 мл ДМСО при 70-80°C в течение 5-6 ч на магнитной мешалке при перемешивании. Разбавляют реакционную среду 150 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из подходящего растворителя. При использовании систем ДМФА/NaOH алкилирование проводили в сходных условиях.

Выводы

1. Изучена реакция алкилирования 2-метилхинолин-4-онов амидами хлоруксусной кислоты в системах ДМСО/К₂СО₃ и ДМФА/NaOH.
2. С помощью спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа установлено, что в данной реакции образуются 4-О-алкилпроизводные хинолинов.

3. Michael J.P. // *Nat. Prod. Rep.* — 2000. — Vol. 17, №6. — P. 603-620.
4. Ko T.C., Hour M.J., Lien J.C. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2001. — Vol. 11, №3. — P. 279-282.
5. Kuo S.C., Lee H.Z., Juang J.P. et al. // *J. Med. Chem.* — 1993. — Vol. 36, №9. — P. 1146-1156.
6. Somanathan R., Smith K.M. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1981. — Vol. 18. — P. 1077-1079.
7. Shim S.C., Chae S.A., Lee D.Y. et al. // *J. Kor. Chem. Soc.* — 1994. — Vol. 38, №10. — P. 774-775.
8. Hadjeri M., Mariotte A.M., Boumendjel A. // *Chem. Pharmac. Bull.* — 2001. — Vol. 49, №10. — P. 1352-1355.
9. Hodgkinson A. // *J. Org. Chem.* — 1969. — №34. — P. 1709.
10. Зубков В.О. Синтез, будова, реакційна здатність та біологічна активність похідних 2-іміно-2H-1-бензопірану: Автореф. дис. ... канд. хім. наук. — X., 1994. — 24 с.
11. Х. Гюнтер. Введение в курс спектроскопии ЯМР / Пер. с англ. — М.: Мир, 1984. — 478 с.
12. Burke-Laing M., Laing M. // *Acta Crystallogr. (B)*. — 1976. — Vol. 32, №12. — P. 3216-3224.
13. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* — 1987. — №12. — P. S1-19.
14. Watkin D.J., Prout C.K., Carruthers J.R., Betteridge P.W. *CRYSTALS. Chemical Crystallography Laboratory: Univ. of Oxford*, 1996. — №10.
15. Carruthers J.R., Watkin D.J. // *Acta Cryst. (A)*. — 1979. — Vol. 35, №3. — P. 698-699.
16. North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S. // *Acta Crystallogr. (A)*. — 1968. — Vol. 24, №2. — P. 351-359.

Надійшла до редакції 16.07.2008 р.

UDC 547.461+615.778

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 3,4-DIMETHYLPHENYLOXAMOYL AMINOACIDS AND THEIR SALTS WITH D(+)-GLUCOSAMINE

K.M.Alahawi, G.P.Petyunin*, L.N.Maloshtan**

Sana'a University (Yemen)

* Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education (Ukraine)

58 Korchagintsev str., Kharkiv, 61176, Ukraine. E-mail: office@med.edu.ua

** National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine)

Key words: synthesis; oxamoylaminoacid; optical activity; D-glucosamine's salt

New 3,4-dimethylphenyloxamoylaminoacids and their salts with D-(+)- glucosamine were synthesized. Convenient method of synthesis of optically active oxamoylaminoacids were discovered. The biological screening showed that some compounds have significant hepatoprotective, antiinflammatory and immunodepressant activities with low toxicity.

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 3,4-ДИМЕТИЛ-ФЕНІЛОКСАМОЇЛАМІНОКИСЛОТ ТА ЇХ СОЛЕЙ З D(+)-ГЛЮКОЗАМІНОМ

Х.М.Альрахові, Г.П.Петюнін, Л.М.Малоштан

Синтезовані 3,4-диметилноксамоїламінокислоти та їх солі з D-(+)глюкозаміном. Знайдений зручний спосіб синтезу оптично активних оксамоїламінокислот. Біологічний скринінг показав наявність у них гепатопротекторної, протизапальної та імунодепресивної активності при низькій токсичності.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3,4-ДИМЕТИЛ-ФЕНИЛОКСАМОИЛАМИНОКИСЛОТ И ИХ СОЛЕЙ С D-(+)-ГЛЮКОЗАМИНОМ

Х.М.Альрахови, Г.П.Петюнин, Л.Н.Малоштан

Синтезированы 3,4-диметилноксамоиламинокислоты и их соли с D-(+)глюкозаминном. Найден удобный метод синтеза оптически активных оксамоиламинокислот. Биологический скрининг показал наличие у них гепатопротекторной, противовоспалительной и иммунодепрессантной активности при низкой токсичности.

It is known that acyl derivatives of amino acids exhibit various pharmacological activities [1-6].

Taking into account these properties, it was interesting from the biological stand point to use oxamic acid derivatives and amino acids- which are considered biologically active compounds- as initial substances for obtaining new biologically active substances containing them in one molecule.

In continuation of the previous work [7-9] on the search for biologically active substances among the derivatives of oxamoylaminoacids, we synthesized 3,4-dimethylphenyl-oxamoylaminoacids and their salts with D-(+)-glucosamine base and studied their physico-chemical and biological properties. 3,4-dimethylphenyloxamoylaminoacids (1-11, table 1) was obtained by three methods using ethyl ester of 3,4-dimethylphenyloxamic acid and corresponding amino acids (scheme 1).

It was established that method A was not suitable for the synthesis of 3,4-dimethylphenyl-oxamoylserine and 3,4-dimethylphenyloxamoyltyrosine because of high boiling temperature of dimethylformamide and thermolability of these amino acids. Also this method was not suitable for synthesis of oxamoyl- β -alanine

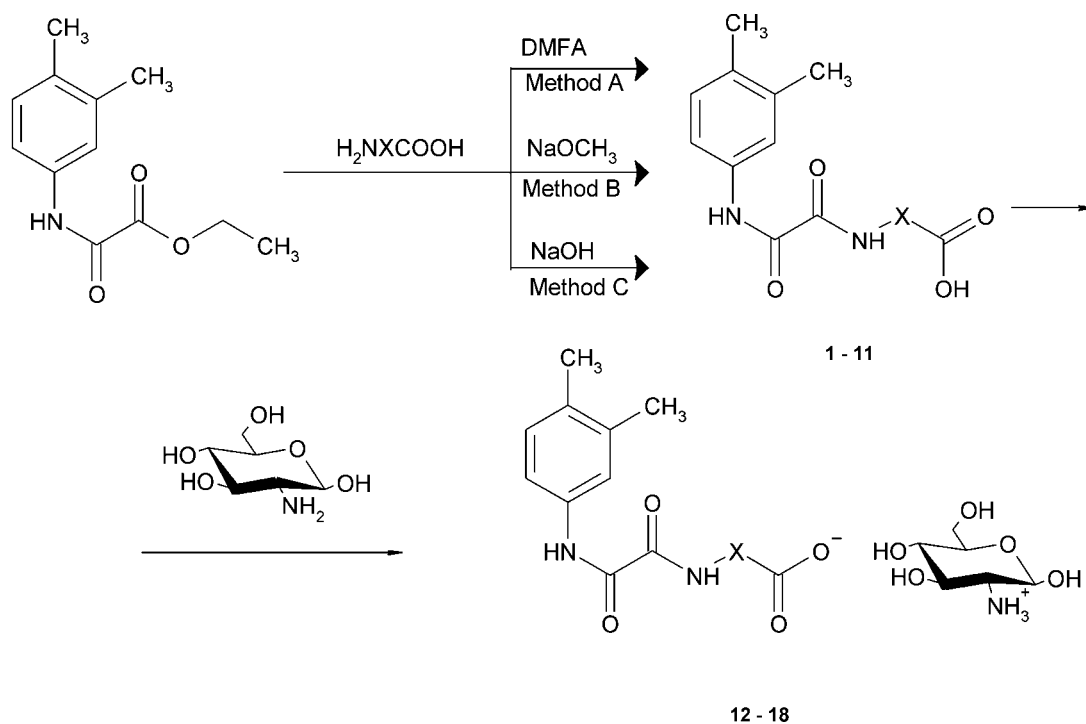
due to low yield and for oxamoylvaline and oxamoyl- γ -butyric acid as well.

Method B was conducted on cooling and can be used for synthesis of oxamoyl derivatives of thermolabile amino acids (serine) and was suitable for synthesis of oxamoyl- β -alanine, oxamoyl- γ -butyric acid and oxamoylvaline. However, this method has a limitation, which is unsuitability for synthesis of oxamoylleucine and oxamoylisoleucine because of insolubility of these amino acids in methanolic solution of sodium methoxide.

Method C also was conducted on cooling in the presence of aqueous sodium hydroxide. Using this method the oxamoyl of glycine, α -alanine, serine and valine were obtained with low yield.

As is known, the stereochemistry — optical activity-exerts pronounced effects on biological activities. As far as most of the amino acids contain in their structure chiral center, it was interesting to obtain their oxamoyl derivatives, but it should be noted that optically active α -amino acids in chemical reactions may be accompanied by racemization [10].

Optically active 3,4-dimethylphenyloxamoylaminoacids were obtained using dextrorotatory optically



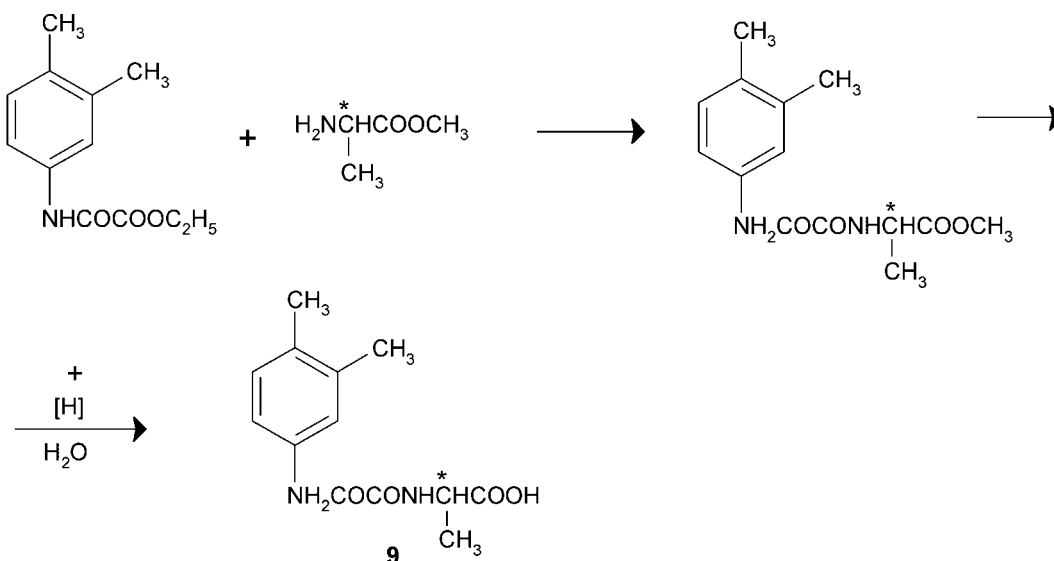
Scheme 1

active amino acids: L(+)-alanine, L(+)-serine, L(+)-valine. Synthesis of 3,4-dimethylphenyloxamoylalanine was carried out according to methods previously described A, B and C. It was shown that method A and C resulted in racemate products. This is caused by the high temperature in method A, and by the alkaline medium in method C [11]. When the reaction was conducted in the presence of absolute methanol (method B) the optically active compound 3,4-dimethylphenyloxamoylalanine 9 was obtained. In addition this compound was obtained by counter synthesis, interaction of ethyl ester of 3,4-dimethylphenyloxamoyl acid with methyl ester of L(+)-alanine, then the obtained methyl ester of 3,4-dimethylphenyloxamoylalanine was hydrolyzed to 3,4-dimethylphenyloxamo-

ylalanine. This chemical conversion is described in the following scheme 2.

In accordance with this result, optically active dimethylphenyloxamoylserine 10 and 3,4-dimethylphenyloxamoylvaline 11 were obtained by method B. The physico-chemical properties of the optically active oxamoylaminoacids 9-11 are similar to optically inactive analogues 2, 5, 6, but they are optically active and their specific rotation values are presented in table 1.

The obtained 3,4-dimethylphenyloxamoylaminoacids (1-11, table 1) have the form of white crystalline substances well soluble in polar organic solvent and alkaline solution, while insoluble in water (except compound 5). The purity and individuality of the synthesized compounds were checked by the method



Scheme 2

Table 1

Physicochemical Characteristic of Synthesized Compounds 1-11

Compd.	X	Method, Yield, %			M.p., °C	Found, % N	Empirical formula	Calculated, % N	Rf		pKa	[α] _D ²⁰ (2% DMFA)
		A	B	C					I	II		
1	CH ₂	86	-	50	204-206	11,10	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄	11,20	0,66	0,76	5,65	-
2	CHCH ₃	99	-	60	200-202	10,58	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ O ₄	10,60	0,71	0,82	5,14	-
3	CH ₂ CH ₂	-	99	-	207-209	10,70	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ O ₄	10,60	0,72	0,81	4,75	-
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂	-	78	-	158-160	10,00	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄	10,07	0,66	0,78	5,73	-
5	CH ₂ CH ₂ OH	-	-	50	200-202	9,98	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅	10,00	0,67	0,76	4,55	-
6	CHCH(CH ₃) ₂	-	-	40	185-186	9,44	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₄	9,58	0,71	0,81	4,77	-
7	CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	82	-	-	181-183	9,20	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄	9,15	0,77	0,93	5,16	-
8	CHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	96	-	-	172-174	9,25	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄	9,15	0,80	0,93	5,12	-
9	CHCH ₃	-	98	-	200-202	10,79	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ O ₄	10,60	0,71	0,82	5,14	-8,5
10	CH ₂ CH ₂ OH	-	94	-	200-202	9,98	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅	10,00	0,67	0,76	4,55	-10,0
11	CHCH(CH ₃) ₂	-	50	-	185-186	9,44	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₄	9,58	0,71	0,81	4,77	-17,5

of thin layer chromatography eluted with two systems of solvents (table 1).

Since the obtained substances are acids the ionization constants (pKa) were determined (table 1) and the obtained data confirms the presence of one carboxylic group in the structures of the compounds 1-11.

The proposed structures of the synthesized compounds were confirmed by the results of UV, IR and ¹H NMR spectroscopies (table 2).

The obtained acids 1-8 were used for the synthesis of biological active salts with D(+)-glucosamine 12-18. The obtained salts (12-18, table 3) appeared as white crystalline substances, readily soluble in water with the formation of neutral solution, which was sparingly soluble in polar organic solvents. Adding mineral acid into the solutions of the obtained salts leads to formation of the precipitate of initial compounds 3,4-dimethylphenyloxamoylaminoacids.

Table 2

Parameters of UV, IR and ¹H NMR Spectra of Synthesized Compounds 1-8

Compound	UV-Spectra λ_{nm} (lg ϵ)	IR-Spectrum (KBr), ν , cm ⁻¹	¹ H NMR Spectrum, δ , ppm
1	205 (4,39); 276 (4,39)	3338,3277 γ NH; 3044-2476 γ OH (COOH); 2920,2853 γ C-H 1725 γ CO (COOH); 1661 γ CO; 1520 CONH; 1595 γ C=C	2,00-2,10s (6H, CH _{3arom}); 3,65-3,88d (2H, CH ₂); 6,92-7,14d (1H _{arom}); 7,36-7,59t (2H _{arom}); 8,89-9,10t (1H, NHCH ₂); 10,25-10,49s (1H, NHCO)
2, 9	202 (3,24); 279 (2,99)	3318,3284 γ NH; 3028-2540 γ OH (COOH); 2927,2851 γ C-H; 1710 γ CO (COOH); 1659 γ CO; 1524 CONH; 1596 γ C=C	1,25-1,45d (3H, CH ₃); 2,04-2,25s (6H, CH _{3arom}); 4,20-4,40m (1H, CH); 6,95-7,15d (1H _{arom}); 7,42-7,63t (2H _{arom}); 8,90-9,10d (1H, NHCH); 10,33-10,54s (1H, NHCO)
3	203 (3,29); 278 (3,09)	3310,3280 γ NH; 3050-2530 γ OH (COOH); 2925,2852 γ C-H; 1715 γ CO (COOH); 1660 γ CO; 1522 CONH; 1596 γ C=C	1,24-1,49t (2H, CH ₂ COOH); 2,1-2,2s (6H, CH _{3arom}); 4,15-4,40 m (2H, NHCH ₂ CH ₂); 6,95-7,15d (1H _{arom}); 7,40-7,60t (2H _{arom}); 8,90-9,10t (1H, NHCH); 10,32-10,55s (1H, NHCO)
4	203 (4,217) 278 (2,98)	3340,3285 γ NH; 3030-2520 γ OH (COOH); 2928,2853 γ C-H; 1700 γ CO (COOH); 1662 γ CO; 1525 CONH; 1596 γ C=C	1,60-1,80m (2H, β CH ₂); 2,09-2,29m (6H, CH _{3arom} , 2H α CH ₂); 3,05-3,25q (2H, γ CH ₂); 6,94-7,15d (1H _{arom}); 7,42-7,63t (2H _{arom}); 8,83-9,03t (1H, NHCH ₂); 10,24-10,34s (1H, NHCO)
5, 10	201 (3,22); 278 (2,95)	3450 γ OHacc. 3335,3280 γ NH; 3100-2625 γ OH (COOH); 2930,2854 γ C-H; 1725 γ CO (COOH); 1645 γ CO; 1532 CONH; 1596 γ C=C	2,05-2,20s (6H, 3CH _{3arom}); 3,68-3,87m (2H, CH ₂ OH); 4,20-4,39m (1H, CH); 6,98-7,14d (1H _{arom}); 7,43-7,61t (2H _{arom}); 8,49-8,65d (1H, NHCH); 10,43-10,60s (1H, NHCO)
6, 11	201 (3,19); 278 (2,93)	3335,3285 γ NH; 3125-2600 γ OH; (COOH); 2923,2850 γ C-H; 1723 γ CO (COOH); 1655 γ CO; 1523 CONH; 1595 γ C=C	0,82-0,92d (6H, CH ₃); 2,04-2,25s (6H, CH _{3arom}); 2,16-2,35m [CH(CH ₃) ₂]; 4,19-4,40m (1H, NHCH); 6,95-7,15d (1H _{arom}); 7,42-7,60t (2H _{arom}); 8,90-9,10d (1H, NHCH); 10,33-10,55s (1H, NHCO)
7	203 (4,24) 278 (3,00)	3325,3280 γ NH; 3130-2660 γ OH; (COOH); 2940,2850 γ C-H; 1728 γ CO (COOH); 1670 γ CO; 1510 CONH; 1595 γ C=C	0,62-0,84t (6H, CH ₃ aliph); 1,40-1,62t (2H, CH ₂); 1,70-1,93m (1H, CH(CH ₃) ₂); 2,00-2,23s (6H, CH _{3arom}); 4,20-4,42q (1H, NHCH); 6,95-7,08d (1H _{arom}); 7,39-7,60t (2H _{arom}); 8,82-9,05d (1H, NHCH); 10,35-10,59s (1H, NHCO)
8	202 (4,21) 278 (2,96)	3325,3280 γ NH; 3130-2660 γ OH; (COOH); 2940,2850 γ C-H; 1728 γ CO (COOH); 1670 γ CO; 1510 CONH; 1595 γ C=C	0,70-0,94m (6H, CH ₃ aliph.); 1,14-1,38m (2H, CH ₂); 1,80-2,00m (1H, CHCH ₃); 2,05-2,28s (6H, CH _{3arom}); 4,14-4,35t (1H, NHCH); 6,93-7,15d (1H _{arom}); 7,40-7,15t (2H _{arom}); 8,24-8,47dd (1H, NHCH); 10,40-10,63d (1H, NHCO)

Table 3

Physical Constants of Synthesized Compound 12-18

Compound	X	Yeild, %	M.p (decomp.), °C	Found N, %	Empirical formula	Calculd. N, %
12	CH ₂	82	160	9.70	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₉	9,79
13	CHCH ₃	79	125	9.33	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₉	9,48
14	CH ₂ CH ₂	84	160	9.50	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₉	9,48
15	CH ₂ CH ₂ CH ₂	88	158	9.22	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₉	9,19
16	CH ₂ CH ₂ OH	90	185	8,99	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₁₀	9,15
17	CHCH(CH ₃) ₂	85	146	8,85	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₉	8,91
18	CHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	83	156	8,58	C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₉	8,65

The UV spectra of the salts 12-18 were determined by anions and were found to be identical to the spectra of acids. Their IR spectra contained broad absorption band due to stretching vibration of associated NH and OH groups in the region of 3430-3251 cm⁻¹, stretching absorption bands of CO of COOH group in the region of 1710-1680 cm⁻¹, CO amid I and amide II in the region of 1640-1620, 1530-1510 cm⁻¹ respectively and groups of stretching absorption bands in the region of 3000 cm⁻¹ belonging to ammonium groups. The hydrocarbon ring of D-(+)-glucosamine exists in pyranose form and shows two bands in IR spectrum asymmetric at 920 cm⁻¹ and symmetric at 770 cm⁻¹ due to pyranose vibration.

Experimental part

The UV-spectra were measured on a UV-160 IPC (Shimadzu) spectrophotometer using samples (10⁻⁴ mol) dissolved in methanol or ethanol. The IR spectra were obtained on a IR-FTIR-8300 (Shimadzu) spectrophotometer in tablets of potassium bromide, at the range of 4000-400 cm⁻¹. The ¹HNMR-spectra were recorded on spectrophotometer "Varian Mercury-VX-200" (200 MHz), using DMSO-d₆ as solvent and TMS as the internal standard.

The ionization constants at various concentrations were determined by potentiometric titration with a potassium hydroxide solution. The measurements were performed on FTI-6 Universal Digital pH-meter (England) at a 0,005 mol concentration of samples in 50% dioxane. The values were determined by the half-neutralization potential.

The melting temperatures were determined on melting point apparatus SMP3 (England).

TLC patterns were obtained on aluminium plates with 0,25 mm silica gel 60 F₂₅₄ layer (Merk, Germany) visualized under UV illumination and developed with selective and non-selective reagents.

3,4-Dimethylphenyloxamoyl- α -Alanine (2)

Method A. Mixture of 0,01 mole of α -alanine and 0,01 mole of ethyl ester of 3,4-dimethyloxanylic acid in 5 ml dimethylformamide was heated with reflux air condenser until dissolving the amino acid. The reaction mixture was added into water, the formed precipitate filtered and crystallized from ethanol. Analogous procedure compounds 1, 7 and 8 were synthesized.

Method B. To a solution of 0,01 mole of ethyl ester of 3,4-dimethyloxanylic acid in 10 absolute methanol was added a solution of 0,01 mole of α -alanine in sodium methoxide (obtained from 0.01 g metal sodium and 10 ml absolute methanol) and allowed to stand to neutral pH. Then the mixture was acidified to pH=2 by hydrochloric acid (1:1), the formed precipitate was filtered and crystallised from ethanol, analogous procedure compounds 3, 4 9-11 were synthesized.

Method C. 0,01 mole of methanolic solution of ethyl ester of 3,4-dimethyloxanylic acid was added into aqueous solution of 0,01 mole of α -alanine and 0,01 potassium hydroxide, the mixture allowed to stand until a neutral pH, the formed precipitate was dissolved in water and acidified with HCl (1:1) to pH=2, the precipitate was filtered and crystallized from ethanol compound 1, 5, 6 were obtained using this method.

2-D-(+)-Glucosamonium 3,4-Dimethylphenyloxamoylglycinate (12)

0.05 mole of D(+)-glucosaminium chloride was dissolved by heating in potassium hydroxide solution (obtained from 0.05 mole of potassium hydroxide and 10 ml 50% aqueous ethanol). The precipitate of potassium chloride was filtered, then the filtrate was added into a solution of 0.05 mole of 3,4-dimethyloxanyloylglycine in 15 ml ethanol. The reaction mixture was allowed to stand for one night. The formed precipitate (salt) was filtered, washed by diethyl ether and dried. Other salts were similarly obtained.

Biological Activity of 3,4-dimethylphenyloxamoyl-aminoacids

Hepatoprotector Activity

Hepatoprotector activity was studied on the acute hepatitis model in comparison with Silymarin [12-14]. The experiment showed that 100% survival rate was found in animals which received substances 12 and 13, while animals receiving silymarin had survival rate of 75% (table 4).

As a result of the experiment, it was established that substances 12 and 13 exhibited hepatoprotective activity (table 4) and can be recommended for further investigation.

The Immunodepression Activity

The immune activity was studied on parameters of cellular immunity by the conventional method [15].

Table 4

Hepatoprotector Activity of Compounds 12-18

Compound (10 mg/kg)	Liver's coefficient	% survival rate	AST mmole/L	ALT mmole/L	TBARS mic mole/L
12	4,59±0,32	100	1,16±0,03	1,53±0,03	44,33±2,06
13	4,43±0,33	100	1,10±0,05	1,41±0,06	46,31±1,55
14	5,07±0,52	75	1,28±0,03	1,64±0,01	55,0±1,88
15	5,13±0,18	75	1,15±0,05	1,50±0,10	58,4±1,89
16	4,60±0,10	50	1,13±0,06	1,65±0,020	52,31±2,13
17	4,60±0,20	50	1,42±0,02	1,66±0,031	49,92±3,35
18	4,40±0,32	75	1,31±0,015	1,63±0,023	59,32±2,55
Silymarine 25 mg/kg	4,60±0,06	75	1,15±0,03	1,63±0,07	49,71±1,87

Table 5

Influence of Investigated Substances on Parameters of Specific Immunity

Compound	Spleen weight coefficient	Amount of karyocytes, million/1mg of tissue • 10 ⁶	Amount of bone marrow cells, million/1mg of tissue • 10 ⁶
1	1,41±0,27	56,86±0,85	50,66±0,88
3	1,33±0,25	56,50±2,45	48,91±0,93
5	0,99±0,14	17,32±0,88	45,16±2,45
6	1,65±0,55	53,30±1,45	52,66±0,72
8	1,15±0,19	49,71±0,97	50,91±1,34
Control	1,05±0,13	51,32±0,88	47,00±1,52

The results of the investigation are demonstrated in table 5.

Analysis of obtained results showed that substance 5 exhibited the most expressed inhibiting effect on lymphoid organs (spleen), and significantly reduced the amount of karyocytes in comparison with the control group.

Anti-inflammatory Activity

Anti-inflammatory activity was measured using carageenin-induced rat paw oedema assay [16, 17]. It was established that compounds 5, 6, 10, 12 produced the highest anti-inflammatory activity. The most expressed anti-inflammatory activity was observed for compound 6 which was more than Diclofenac sodium during all the period of the experiment. Substance 10 showed equal anti-inflammatory effect with Diclofenac sodium.

References

1. Li W., Jing F., Wei L. // *Carbohydrate Res.* — 2008. — Vol. 343. — P. 685-694.
2. Bruneau C., Renaud J., Jerphagnon T. // *Coord. Chem. Rev.* — 2008. — Vol. 252, №5. — P. 532-544.
3. Пат. Евр. EP1130108 *European Patent Application*, Sept. 2001.
4. Пат. Японии JP2005239601 *Patent Abstracts of Japan*, Sept. 2005.
5. Galeazzi R., Martelli G., Mobbili G. et al. // *Tetrahedron.* — 2006. — Vol. 62, №44. — P. 10450-10455.
6. Iizuka T., Funayama H., Kusano G. et al. // *J. Pharm. Soc. of Japan.* — 2003. — Vol. 123, №11. — P. 963-971.
7. Карацук Ю.В. Синтез и биологическая активность оксамошаминпропионовых кислот: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — X., 1990. — 22 с.
8. А.с. 1782000 (1992). СССР // Б.И. — 1992. — №24.
9. Абдуллаева Б.М. Синтез и биологическая активность производных оксалил- и аренсульфониламино кислот: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — X., 1991. — 23 с.
10. Потапов В.М. *Стереохимия.* — М.: Химия, 1978. — 696 с.

Toxicity of the Most Biologically Active Compounds

According to the classic method [18] acute toxicity of the most pharmacologically active substances 5, 6, 12 and 13 was investigated, and the toxicity was evaluated by the conventional method [16]. It was found that all of test compounds have low toxicity (LD 50≥1000 mg/kg).

Conclusion

1. The synthesis of the new oxamoylaminoacids and their salts with D-(+)-glucosamine has been achieved.
2. The convenient method to synthesize the optically-active oxamoylaminoacids has been found.
3. It has been established that the synthesized compounds showed a hepatoprotective, anti-inflammatory, immunodepressant activity and low toxicity.

11. *Jakubke H.-D., Jtschkeit H. Aminosäure, Peptide, Proteine. — B.: Akademie-Verlag, 1982. — 456 S.*
12. *Zimmerman H.J., Seeff L.B. Enzymes in Hepatic Disease. — Philadelphia: Lea and Febiger, 1970. — 138 p.*
13. *Vogel G. In Natural Substances with Effects on the Liver. — Springer Verlag: New York, 1977. — 249 p.*
14. *Miguez M., Anundi I., Sainz-Pardo L. et al. // Chem. Biol. Interact. — 1994. — Vol. 91. — P. 183-186.*
15. *Veereshwarayya V., Thiruvengadam D. // J. Ethno Pharmacol. — 2004. — Vol. 90. — P.151-154.*
16. *Winter C.A., Risley E.A., Proc G.W. // Soc. Exp. Biol. Med. — 1966. — Vol. 111. — P. 544-548.*
17. *Duffy J.C., Dearden J.C., Rostorn C. // J. Pharm. Pharmacol. — 2001. — Vol. 53. — P.1505-1514.*
18. *Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. — М.: Медицина, 1970. — 142 с.*

Надійшла до редакції 05.05.2008 р.

УДК 547.898+541.49+546.311+546.766

КОМПЛЕКСЫ КРАУН-ЭФИРОВ С СОЕДИНЕНИЯМИ ХРОМА (VI). 1. СИНТЕЗ И СТРУКТУРА КОМПЛЕКСОВ КРАУН-ЭФИРОВ С ГАЛОГЕНОХРОМАТАМИ И ГАЛОГЕНОДИПЕРОКСОХРОМАТАМИ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ И АММОНИЯ

С.А.Котляр, Г.Н.Чуприн, А.В.Кирияк, О.Ю.Жовтяк, Г.Л.Камалов

Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины
65080, г. Одесса, Люстдорфская дорога, 86. E-mail: chem@tm.odessa.ua

Ключевые слова: краун-эфиры; комплексы; галогенохроматы; галогенодипероксохроматы; синтез; состав; строение; рентгеноструктурный анализ

Разработаны подходы к синтезу кристаллических комплексов алифатических, циклоалифатических, бензо- и дибензокраун-эфиров с галогенохроматами и галогенодипероксохроматами щелочных металлов и аммония. На основании результатов рентгеноструктурного исследования 24 комплексов галогенохроматов выявлены основные факторы, определяющие их стехиометрию и молекулярную организацию (архитектуру).

COMPLEXES OF CROWN ETHERS WITH CHROMIUM (VI) COMPOUNDS. 1. SYNTHESIS AND STRUCTURE OF CROWN ETHERS COMPLEXES WITH HALOGENOCHROMATES AND HALOGENODIPEROXOCHROMATES OF ALKALINE METALS AND AMMONIUM

S.A.Kotlyar, G.N.Chuprin, A.V.Kiryak, O.Yu.Zhovtyak, G.L.Kamalov

The approaches to synthesis of the crystalline complexes of aliphatic, cycloaliphatic, benzo- and dibenzocrown ethers with alkaline metals and ammonium halogenochromates and halogenodiperoxochromates have been developed. On the basis of the X-ray diffraction analysis of 24 halogenochromates complexes the main factors determining their stoichiometry and molecular organization (architecture) have been found.

КОМПЛЕКСИ КРАУН-ЕТЕРІВ ЗІ СПОЛУКАМИ ХРОМУ (VI). 1. СИНТЕЗ І СТРУКТУРА КОМПЛЕКСІВ КРАУН-ЕТЕРІВ З ГАЛОГЕНОХРОМАТАМИ ТА ГАЛОГЕНОДИПЕРОКСОХРОМАТАМИ ЛУЖНИХ МЕТАЛІВ ТА АМОНІЮ

С.А.Котляр, Г.М.Чупрін, А.В.Кіріяк, О.Ю.Жовтяк, Г.Л.Камалов

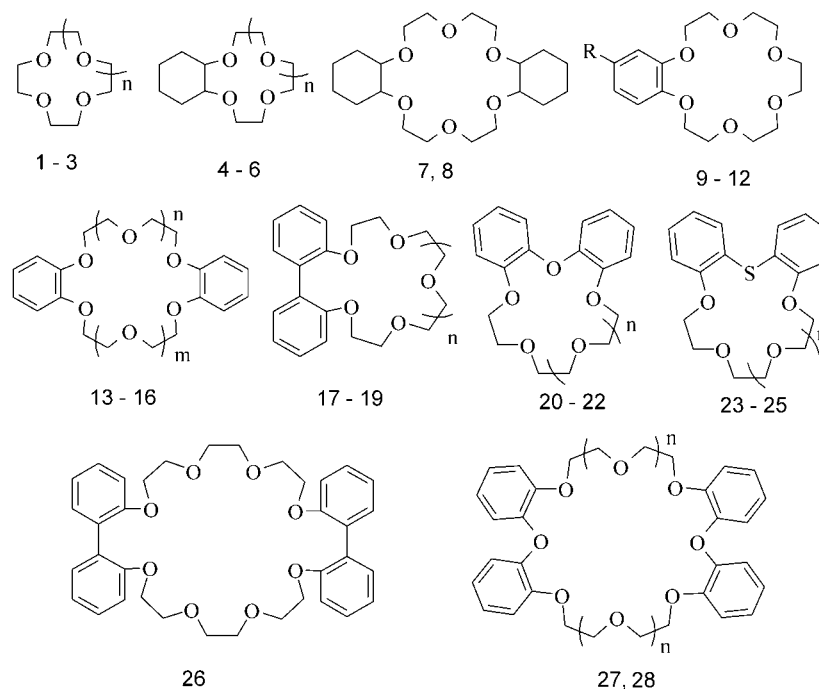
Розроблені підходи до синтезу кристалічних комплексів аліфатичних, циклоаліфатичних, бензо- та дибензокраун-етерів з галогенохроматами та галогенодипероксохроматами лужних металів та амонію. На основі результатів рентгеноструктурного дослідження 24 комплексів галогенохроматів були виявлені основні фактори, що визначають стехіометрію та молекулярну організацію (архітектуру) отриманих комплексів.

Оксипроизводные марганца, хрома, рутения и осмия часто используются в тонком органическом синтезе для окислительной трансформации субстратов. Среди оксипроизводных металлов переменной валентности соединения хрома играют наиболее важную роль, поскольку окислительные реакции на их основе легко осуществимы, а сами реагенты доступны и дешевы [1-3].

Окисление гидроксильных, карбонильных, метильных(алкильных) групп и углерод-углеродных кратных связей реагентами, содержащими хром (VI), в зависимости от условий реакции приводит к образованию эпоксидов, гликолей, альдегидов, кетонов, карбоновых кислот и т.п. Для этих целей, как правило, используют хромовую кислоту (в воде, уксусной или серной кислотах), дихроматы (в уксусной или серной кислотах), хромилацетат

(в уксусном ангидриде или в его смеси с уксусной кислотой), *трет*-бутилхромат, хромилнитрат, хромилхлорид (в инертных растворителях) и др. [1, 2, 4-7]. Имеющаяся информация о синтезе и применении соединений хрома (VI) в качестве реагентов для окисления органических субстратов, чрезвычайно обширна. Вместе с тем, использование перечисленных реагентов становится нецелесообразным, например, при получении соединений, "чувствительных" к действию кислот. Этот фактор во многом и предопределяет интерес органиков-синтетиков к "нейтральным" комплексным соединениям хрома (VI).

В настоящее время в тонком органическом синтезе используются хлорохромат (реагент Кори) [8, 9] и дихромат (реагент Кори-Шмидта) [9, 10] пиридиния (ПХХ и ПДХ, соответственно),



1-3, $n=1-3$; **4-6**, $n=1-3$; **7**, *цис-син-цис*-изомер; **8**, *цис-анти-цис*-изомер; **9**, $R=H$;
10, $R=NO_2$; **11**, $R=NH_2$; **12**, $R=Br$; **13**, $n=0$, $m=1$; **14**, $n=m=1$; **15**, $n=0$, $m=2$; **16**, $n=1$, $m=2$;
17-19, $n=0,1,2$; **20-22**, $n=1-3$; **23-25**, $n=1-3$; **27**, $n=1$; **28**, $n=2$.

Схема 1

комплексы пиридина с хромовым ангидридом (реагенты Коллинза и Саретта) [11] и оксидипероксохромом [12], а также их многочисленные аналоги (см. также [2, 4, 7]).

Открытие уникальных комплексонов — краунэфиров (КЭ) обусловило широкое применение этих макроциклов в межфазном катализе [13-16] органических реакций, в том числе и в процессах окисления. Известно [14-16], что КЭ и четвертичные аммонийные соли могут солюбилизовать ряд хроматов в органической фазе, что позволяет, например, получать карбонильные соединения из алкилгалогенидов и спиртов. Однако многочисленные попытки препаративно выделить и исследовать соответствующие комплексы долгое время успеха не имели.

Синтез первых представителей стабильных кристаллических комплексов КЭ, типа “хозяин-гость”, с соединениями хрома (VI) описан в работах [17-21]. Было обнаружено, например, что такие комплексы обладают уникальными фунгицидными свойствами, предохраняя покрытия на основе лаков, красок, эмалей, смол, пластмасс и пр. от воздействия технофильных грибков [22-24].

В последнее время мы показали [25-33], что комплексы разнообразных КЭ с галогенохроматами, дихроматами, трихроматами и др. соединениями хрома (VI), в растворах либо в условиях межфазного катализа быстро и селективно окисляют спирты до соответствующих альдегидов (кетон), заметно превосходя ПХХ и ПДХ (как правило, используемых в значительном избытке) по скорости процесса и выходам продуктов. Об-

наружено, что растворимость ПХХ и ПДХ в дихлорметане в десятки раз ниже указанных комплексов КЭ. Кроме того, в сравнении с последними ПХХ и ПДХ менее устойчивы при температурах выше комнатной, в то время как, например, в кипящем толуоле КЭ не окисляются указанными соединениями Cr (VI). В кипящем насыщенном растворе 2-х кратного избытка комплекса **35** (табл. 1) в CH_2Cl_2 бензиловый спирт за 30 мин количественно превращается в бензальдегид, а при использовании в этих же условиях ПХХ наблюдается сильное осмоление реакционной смеси.

Обнаружено также, что при окислении циклических ацеталей комплексами КЭ с галогенодипероксохроматами образуются сложные моноэфиры соответствующих гликолей [29, 30].

На наш взгляд, стабильные комплексы КЭ с соединениями хрома (VI) могут представлять определенный препаративный интерес как новые эффективные реагенты селективного окисления разнообразных органических субстратов.

В настоящем сообщении предпринята попытка систематизировать и обобщить разработанные нами подходы к синтезу новых кристаллических комплексов (табл. 1) галогенохроматов (ГХ) $MCrO_3X$ ($M = Li, Na, K, Cs, NH_4$; $X = F, Cl, Br$) и галогенодипероксохроматов (ГДХ) $MCrO_5X$ ($M=Na, K$; $X=F, Cl$) с широким рядом алифатических, моно- и дидиклоалифатических, бензо- и дибензоКЭ, отличающихся размером макроцикла, составом и строением (схема 1).

При этом, особое внимание мы уделили данным рентгеноструктурного анализа (РСА) полу-

Таблица 1

Характеристики синтезированных комплексов краун-эфиров (КЭ) с галогенохроматами и галогенодипероксохроматами

Комплекс	КЭ - "гость"	Состав	Выход, %, (метод)	Т. разл., °С	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
					Hal	Cr		Hal	Cr
29	1 - NaCrO ₃ Cl	2 : 1*	68 (А)	130-136	6,80	10,05	C ₁₆ H ₃₂ ClCrNaO ₁₁	6,94	10,18
30	1 - KCrO ₃ Cl	2 : 1*	89 (А), 92 (Б)	152-156	6,56	9,71	C ₁₆ H ₃₂ ClCrKO ₁₁	6,73	9,87
31	2 - LiCrO ₃ Cl - H ₂ O	3 : 2 : 2*	86 (А)	80-85	7,07	10,43	C ₃₀ H ₆₄ Cl ₂ Cr ₂ Li ₂ O ₂₃	7,22	10,59
32	2 - NaCrO ₃ F	1 : 1	41 (А)	131-140	-	14,15	C ₁₀ H ₂₀ FCrNaO ₈	-	14,35
33	2 - NaCrO ₃ Cl	2 : 2*	52 (А)	128-132	9,12	13,56	C ₁₀ H ₂₀ ClCrNaO ₈	9,36	13,73
34	2 - KCrO ₃ F	2 : 1	78 (А)	181-184	-	8,52	C ₂₀ H ₄₀ FCrKO ₁₃	-	8,69
35	2 - KCrO ₃ Cl	2 : 1*	75 (А), 81(Б)	174-176	5,70	8,32	C ₂₀ H ₄₀ ClCrKO ₁₃	5,76	8,45
36	2 - KCrO ₃ Br	2 : 1*	83 (А)	154-157	11,76	7,74	C ₂₀ H ₄₀ BrCrKO ₁₃	12,12	7,88
37	2 - CsCrO ₃ Cl	2 : 1*	53 (А)	163-165	4,93	7,21	C ₂₀ H ₄₀ ClCrCsO ₁₃	5,00	7,33
38	2 - NH ₄ CrO ₃ Cl	2 : 1*	87 (А)	165-167	5,89	8,67	C ₂₀ H ₄₄ ClCrNO ₁₃	5,97	8,75
39	3 - NaCrO ₃ F : H ₂ O	1 : 1 : 1*	46 (А)	145-149	-	12,13	C ₁₂ H ₂₆ FCrNaO ₁₀	-	12,25
40	3 - NaCrO ₃ Cl	1 : 1	16 (А)	144-149	8,24	12,13	C ₁₂ H ₂₄ ClCrNaO ₉	8,39	12,30
41	3 - KCrO ₃ F	1 : 1*	71 (А)	175-177	-	12,19	C ₁₂ H ₂₄ FCrKO ₉	-	12,31
42	3 - KCrO ₃ Cl	1 : 1*	93(А), 94(Б)	167-172	7,90	11,67	C ₁₂ H ₂₄ ClCrKO ₉	8,08	11,85
43	3 - CsCrO ₃ Cl	1 : 1	65 (А)	155-158	6,54	9,63	C ₁₂ H ₂₄ ClCrCsO ₉	6,66	9,76
44	4 - NaCrO ₃ Cl	2 : 1*	37 (А)	120-130	5,64	8,30	C ₂₄ H ₄₄ ClCrNaO ₁₁	5,73	8,40
45	4 - KCrO ₃ Cl	2 : 1*	48 (А)	112-114	5,46	8,12	C ₂₄ H ₄₄ ClCrKO ₁₁	5,58	8,19
46	5 - KCrO ₃ Cl	2 : 1	51 (А)	131-133	4,78	7,10	C ₂₈ H ₅₂ ClCrKO ₁₃	4,90	7,19
47	6 - KCrO ₃ Cl	1 : 1*	55(А), 85(Б)	144-147	7,08	10,40	C ₁₆ H ₃₀ ClCrKO ₉	7,19	10,50
48	7 - LiCrO ₃ Cl	1 : 1	85 (А)	70-75	6,79	9,99	C ₂₀ H ₃₆ ClCrLiO ₉	6,89	10,10
49	7 - NaCrO ₃ F	1 : 1	70 (А)	125-128	-	10,05	C ₂₀ H ₃₆ FCrNaO ₉	-	10,11
50	7 - NaCrO ₃ Cl	1 : 1	84 (А)	115-117	6,59	9,64	C ₂₀ H ₃₆ ClCrNaO ₉	6,68	9,79
51	7 - KCrO ₃ Cl	1 : 1*	82(А), 85(Б), 61(В), 71(Г)	148-151	6,34	9,38	C ₂₀ H ₃₆ ClCrKO ₉	6,48	9,50
52	7 - NH ₄ CrO ₃ Cl	1 : 1*	69 (А)	136-139	6,64	9,79	C ₂₀ H ₄₀ ClCrNO ₉	6,74	9,89
53	7 - CsCrO ₃ Cl	2 : 2*	90 (А)	173-175	5,46	8,01	C ₂₀ H ₃₆ ClCrCsO ₉	5,53	8,09
54	8 - KCrO ₃ Cl	1 : 1*	75(А), 90(Б)	165-168	6,38	9,38	C ₂₀ H ₃₆ ClCrKO ₉	6,48	9,50
55	8 - CsCrO ₃ Cl	1 : 1	93 (А)	155-163	5,45	8,01	C ₂₀ H ₃₆ ClCrCsO ₉	5,53	8,11
56	9 - KCrO ₃ Cl	1 : 1*	91 (Б)	170-171	7,21	10,54	C ₁₆ H ₂₄ ClCrKO ₉	7,28	10,68
57	10 - KCrO ₃ Cl	2 : 2*	83 (Б)	168-171	6,54	9,63	C ₁₆ H ₂₃ ClCrKNO ₁₁	6,67	9,78
58	12 - KCrO ₃ Cl	1 : 1*	78 (Б)	162-164	6,15	9,07	C ₁₆ H ₂₃ BrClCrKO ₉	6,27	9,19
59	13 - KCrO ₃ Cl	2 : 1	79 (Б)	150-152	4,33	6,34	C ₃₆ H ₄₀ ClCrKO ₁₃	4,39	6,44
60	14 - KCrO ₃ Cl	1 : 1*	79(Б), 58(В), 63(Г)	163-165	6,52	9,64	C ₂₀ H ₂₄ ClCrKO ₉	6,63	9,72
61	15 - KCrO ₃ Cl	1 : 1*	90 (Б)	149-151	6,58	9,67	C ₂₀ H ₂₄ ClCrKO ₉	6,63	9,72
62	16 - KCrO ₃ Cl	1 : 1	85 (Б)	162-163	6,05	8,84	C ₂₂ H ₂₈ ClCrKO ₁₀	6,12	8,98
63	19 - KCrO ₃ Cl	1 : 1	53 (Б)	186-188	6,21	9,06	C ₂₂ H ₂₈ ClCrKO ₉	6,30	9,24
64	21 - KCrO ₃ Cl	1 : 1*	65 (Б)	144-147	6,53	9,61	C ₂₀ H ₂₄ ClCrKO ₉	6,63	9,72
65	2 - NaCrO ₅ Cl	1 : 1	75(Д), 61(Е)	75-81	8,49	12,55	C ₁₀ H ₂₀ ClCrNaO ₁₀	8,63	12,66
66	2 - KCrO ₅ F	2 : 1	76(Д), 78(Е)	71-75	-	8,12	C ₂₀ H ₄₀ FCrKO ₁₅	-	8,25
67	2 - KCrO ₅ Cl	2 : 1	79(Д), 82(Е)	81-84	5,39	7,91	C ₂₀ H ₄₀ ClCrKO ₁₅	5,48	8,04
68	3 - KCrO ₅ Cl	1 : 1	85(Д), 83(Е)	94-97	7,42	10,92	C ₁₂ H ₂₄ ClCrKO ₁₁	7,53	11,04
69	7 - KCrO ₅ Cl	1 : 1	83(Д), 68(Е)	93-96	6,01	8,87	C ₂₀ H ₃₆ ClCrKO ₁₁	6,12	8,98

* - по данным рентгеноструктурного анализа

Таблица 2

Стехиометрия и организация структуры (по данным РСА) в кристаллах комплексов краун-эфиров (КЭ) с галогенохроматами (ГХ)

ГХ		Комплекс (КЭ)	Стехиометрия КЭ : ГХ	Организация структуры в кристалле	Координационное число катиона (комплекс)	Атом аниона, координируемый катионом (комплекс)
Катион \oplus	Анион \ominus					
$\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Cs}^+, \text{NH}_4^+$	CrO_3Cl^- CrO_3Br^-	29(1), 30(1), 35(2), 36(2), 37(2), 38(2), 44(4), 45(4)	2 : 1		8 (29, 30, 44, 45) 10 (35, 36, 37)	-
Li^+	CrO_3Cl^-	31(2)	3 : 2 : 2·H ₂ O		6	-
Na^+, Cs^+	CrO_3Cl^-	33(2), 53(7)	2 : 2		7 (33) 9 (53)	O
$\text{K}^+, \text{NH}_4^+$	CrO_3Cl^-	47(6), 51(7), 52(7), 60(14), 64(21)	1 : 1		7 (47, 60) 8 (51, 64)	O (47, 51) Cl (60) O и Cl (64)
K^+	CrO_3Cl^- CrO_3F^-	41(3), 42(3), 54(8), 56(9), 58(12), 61(15)	1 : 1		8	O* (41, 42, 58) O и Cl* (54, 56, 61)
Na^+	CrO_3F^-	39(3)	1 : 1 : H ₂ O		8	F*
K^+	CrO_3Cl^-	57(10)	2 : 2		9	O

* - образуются полимерные цепочки по одному из кристаллографических направлений

ченных комплексов (табл. 2), что позволило не только выявить основные факторы, влияющие на их стехиометрию и организацию (архитектуру), но и осуществить направленный синтез обсуждаемых соединений с заданным строением и составом.

Обнаружено [31-46], что в водных растворах дихроматов и галогеноводородных кислот НХ (X = F, Cl, Br), где имеет место (схема 2), равновесие [47, 48], водорастворимые алифатические и циклоалифатические КЭ **1-8** селективно и практически мгновенно с выходами до 93% образуют стабильные кристаллические комплексы **29-55** (табл. 1) состава 2:1 либо 1:1 (за исключением комплекса **31**) только с одним из компонентов равновесной смеси, а именно — с ГХ (схема 3).

Реакцию проводили при комнатной температуре прибавлением КЭ к водному раствору реагентов (метод А), соотношение которых ($\text{M}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$: НХ : КЭ = 1 : 8,7 : 4 либо 1 : 8,7 : 2) определялось стехиометрией соответствующего комплекса. Чистые комплексы получали обычной фильтрацией без дополнительной перекристаллизации (очистки). Лучшая растворимость в воде комплексов КЭ

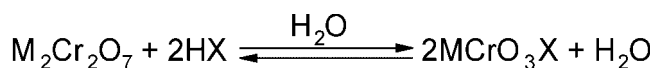


Схема 2

с ГХ лития и натрия (сравнительно с калиевыми, и тем более цезиевыми) приводит к необходимости получать первые в концентрированных охлажденных водных растворах.

На примере синтеза комплекса **35** обнаружено, что его выход (табл. 1) остается практически неизменным при замене $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ на K_2CrO_4 . Отметим также, что выход этого комплекса уменьшается лишь на 6% даже при стехиометрическом соотношении $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ и HCl. Синтез комплексов КЭ с йодохроматами по методу А сопровождается выделением йода ($2\text{Cr}^{6+} + 6\text{I}^{-} \rightarrow 2\text{Cr}^{3+} + 3\text{I}_2$), что не позволяет идентифицировать образующиеся твердые продукты.

Обнаруженное селективное комплексообразование КЭ с ГХ позволило нам предложить двухфазную систему ($\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) окисления спиртов комплексами КЭ с ГХ [33, 46], в которой КЭ является межфазным катализатором, солюбилизующим в органической фазе ГХ, образующийся в воде.

Молекулы комплексов **29, 30, 34-38, 44-46**, полученных из тетра- и пентадентатных КЭ **1, 2**,

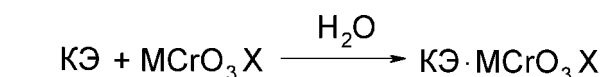


Схема 3

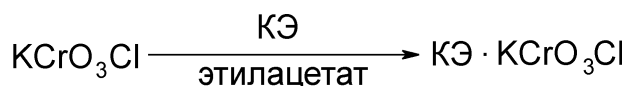


Схема 4

4 и **5**, имеют сэндвичевую структуру [31-34, 37, 43, 45, 46]. Анион ГХ в этих комплексах расположен во внешней координационной сфере и связан с комплексным катионом $[\text{КЭ} \cdot \text{M}]^+$ слабыми межмолекулярными взаимодействиями (табл. 2). Реакцией гексадатных КЭ **3** и **6** с KCrO_3Cl получены комплексы **42** и **47**, соответственно (1:1, табл. 2), в которых длины связей $\text{K}-\text{O}_{\text{эф}}$ варьируют незначительно — 2,785-2,836Å [40] и 2,778-2,886Å [38].

Сопоставляя структуры комплексов КЭ **2** с хлорохроматами лития (**31**), натрия (**33**), калия (**35**) и цезия (**37**) (табл. 2), отметим необычную стехиометрию и архитектуру комплекса **31** [44, 45], аналоги которого неизвестны. В “трехпалубном” сэндвиче (средние плоскости макроциклов практически параллельны) этого комплекса, молекула КЭ удерживается исключительно за счет водородных связей (1,920-2,360Å) с двумя молекулами воды, координированными с соответствующими катионами Li^+ — 1,876Å и 1,920Å. Комплекс **33** (2:2) воду не содержит, а координационная сфера катиона натрия “достраивается” (табл. 2) за счет бидентатных мостиковых хлорохромат-анионов [33, 44, 46].

Можно заключить, что в ряду комплексов КЭ **2** с хлорохроматами с ростом ионного радиуса катиона M^+ изменяется стехиометрия комплексов (от 1:1 до 2:1), а связи $\text{M}^+-\text{O}_{\text{эф}}$ удлиняются. Так, в случае “маленьких” Li^+ и Na^+ , проявляющих координационные числа (КЧ) 6 и 7 (табл. 2), необходима (и, действительно, имеет место) дополнительная координация катиона с атомами кислорода (или галогена) аниона либо молекулами воды, а в сэндвичевых комплексах [31, 33, 34, 43, 44, 46] калия (**35**) и цезия (**37**) КЧ катионов возрастают до 10.

Интересно, что в кристалле сэндвичевого комплекса **45** ($\text{K}^+-\text{O}_{\text{эф}}$ 2,690-2,847Å) молекулы КЭ **4** ориентированы “голова к голове” либо “голова к хвосту” (50:50). Вместе с тем, в кристалле аналогичного комплекса **44** ($\text{Na}^+-\text{O}_{\text{эф}}$ 2,431-2,652Å), несмотря на меньшее расстояние между лигандами, последние ориентированы исключительно “голова к голове”, что, однако, не приводит к заметному стерическому отталкиванию между ними [33, 37, 45, 46].

Наблюдаемые различия в стехиометрии и структурной организации комплексов **51-54** *цис*-изомеров КЭ **7** и **8** (табл. 2) обусловлены, можно полагать, природой катиона [33, 35, 39, 45]. Так, в кристалле комплекса **51** (1:1) катион калия (КЧ = 8) координирован с двумя атомами кислорода аниона, в то время как в комплексе **53** (2:2) комплексные катионы связаны анионными “мостиками” посредством контактов $\text{Cs}^+-\text{O}_{\text{ан}}$ (КЧ = 9).

Характерно, что за исключением соединений **31** и **39** (табл. 2) молекулы воды не участвуют в организации структуры комплексов, полученных методом А.

Из-за плохой растворимости в воде бензо- и дибензоКЭ получить их комплексы с ГХ методом А достаточно трудно. Обсуждаемые комплексы (табл. 1, соединения **56-64**) были синтезированы смешением растворов КЭ **9-28** (а также для сопоставления КЭ **1-3**, **6-8**, получены комплексы **30**, **35**, **42**, **47**, **51**, **54**) и KCrO_3Cl в этилацетате (ЭА) [49] при комнатной температуре (метод Б, схема 4) [31-33, 35, 39, 41-43, 45, 46]. В большинстве случаев выпадение кристаллических осадков происходит практически мгновенно.

Простота метода Б определяется достаточной для достижения цели растворимостью KCrO_3Cl в ЭА, что выгодно отличает последний от других сложных эфиров, оказавшихся малоэффективными.

В рассматриваемом случае образование соответствующих комплексов ароматических КЭ (табл. 1) в существенной степени зависит от природы лиганда. Если бензо- (**9-12**) и дибензоКЭ **13-16** легко образуют кристаллические комплексы **56-62** [41, 42, 49], то при взаимодействии KCrO_3Cl с бифенильными (**17-19**, **26**), дифенилсульфидными (**20-22**, **27**, **28**) и дифенилсульфидными (**23-25**) КЭ удается выделить только комплексы **63** и **64** (табл. 1) гексадатных КЭ **19** и **21**, соответственно [32, 33, 35, 41, 46]. В отличие от 4-нитро- и 4-бромпроизводных КЭ **10** и **12**, 4-аминогруппа КЭ **11** (а также его тетра- и пентадатных гомологов) частично окисляется KCrO_3Cl .

Отметим, что природа заместителя в положении “4” *o*-фенилена бензоКЭ оказывает заметное влияние на стехиометрию и организацию структуры образующихся комплексов. Так, в кристалле соединений **56** и **58** (1:1) комплексные катионы $[\text{КЭ} \cdot \text{K}]^+$ координируются с атомами кислорода и(или) хлора двух анионов, расположенных по обе стороны макрокольца, образуя полимерные цепочки из чередующихся анионов и катионов (табл. 2) с тем лишь отличием, что в кристалле комплекса **58** (табл. 2) 4-бромпроизводного **12** полимерные цепочки связаны в слои вследствие необычного межмолекулярного контакта $\text{Cl}-\text{Br}$ (3,40Å) [42]. Однако, стехиометрия и структура комплекса **57**, полученного из 4-нитропроизводного **10**, меняются кардинально — этот комплекс является димером (табл. 2), молекулы лигандов в кристалле ориентированы “голова к голове”, а катион дополнительно координирует с атомом кислорода нитрогруппы, что приводит к стэкинг-взаимодействию (3,47Å) между бензольными кольцами [45].

Одинаковые по составу (1:1) комплексы **60**, **61** и **64**, полученные из изомерных гексадатных дибензоКЭ **14**, **15** и **21**, тем не менее, заметно отличаются (табл. 2) характером взаимодействий

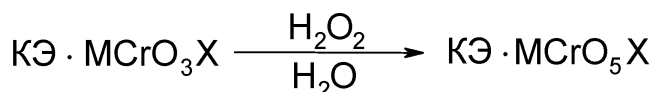


Схема 5

КЭ ··· К⁺ ··· CrO₃Cl, в зависимости от “симметричности” взаимного расположения бензольных колец в макрокольце КЭ [35, 41]. Так, отклонение катиона калия от средней плоскости шести атомов кислорода КЭ **14**, **15** и **21**, в соответствующих комплексах составляет 0,160А° (**60**), 0,110А° (**61**) и 0,895А° (**64**). В этом же ряду комплексов закономерно увеличивается средняя длина связи К⁺—О_{эф} (от 2,678 до 2,975А°) и разность максимальной и минимальной длины этих связей — от 0,046 до 0,231А°. Интересно, что в кристалле комплекса **60** наблюдается контакт катиона К⁺ с π-системой бензольного ядра соседнего лиганда, ответственный за образование своеобразных “стопок”. При этом, катион К⁺ координирует с анионом только посредством атома хлора, в то время как в случае комплексов **61** и **64**, такое взаимодействие реализуется, в основном, с атомами кислорода и хлора хлорохромат-аниона.

Обнаруженное селективное комплексообразование КЭ с GX образующимися в водных растворах K₂Cr₂O₇ и соответствующих галогеноводородных кислот позволило нам модифицировать метод А, осуществив синтез комплексов ароматических КЭ в двухфазной системе “вода-органический растворитель” (метод В). На примерах комплексов **51** и **60** (табл. 1) показано, что они могут быть получены с выходами 61 и 58%, соответственно, при смешивании (20°С) растворов K₂Cr₂O₇ и HCl в воде и лиганда — в ЭА [33, 46]. Вместе с тем использование водного раствора “готового” KCrO₃Cl позволяет повысить выходы указанных комплексов до 68-75%. Установлено также, что образующийся KCrO₃Cl (см. выше) в виде комплекса с КЭ легко экстрагируется из водной фазы в дихлорметановый раствор последнего и выделяется упариванием растворителя.

Кроме того, интенсивным перемешиванием суспензии KCrO₃Cl в кипящем CH₂Cl₂, содержащем КЭ (метод Г), комплексы **51** и **60** получены с выходами 71 и 63%, соответственно [46]. Установлено, что выходы комплексов увеличиваются при избытке KCrO₃Cl. Отметим, что эти результаты легли в основу разработанного нами эффективного способа селективного окисления спиртов до альдегидов (кетонов) суспензиями GX в органических растворителях, используя КЭ в качестве катализаторов межфазного переноса [25-28, 32, 33].

Комплексы **29-64** (табл. 1) представляют собой мало- либо негигроскопичные порошки различных оттенков желто-оранжевого цвета (слабо-коричневого в случае бромохроматов), устойчивые длительное время в отсутствие света и влаги, хорошо растворимые в ДМСО, ДМФА, CH₂Cl₂, CHCl₃, CH₃CN, хуже — в 1,4-диоксане, ацетоне

и диэтиловом эфире, плохо — в ЭА, *n*-гексане, бензоле и толуоле.

Стабильные кристаллические комплексы КЭ · ГДХ (**65-69**) синтезированы (табл. 1) окислением соответствующих комплексов КЭ · GX (**33-35**, **42** и **51**) 30%-ным пероксидом водорода при 0°С (метод Д, схема 5) с выходами 75-85% [31-33, 46].

Эти же комплексы (табл. 1) можно получить окислением (0°С) GX, образующихся в водных растворах K₂Cr₂O₇ и галогеноводородных кислот (схемы 2, 3) 30%-ным H₂O₂ в присутствии стехиометрического количества соответствующих КЭ (метод Е) [31-33, 46].

В твердом состоянии либо в водном растворе ГДХ, в отличие от GX, неустойчивы. Дипероксо-комплексы **65-69** (густого синего либо сине-фиолетового цвета) близки по растворимости к соответствующим комплексам КЭ · GX, но разлагаются (табл. 1) при меньших температурах. Отметим, что длительное хранение твердых сухих дипероксо-комплексов КЭ не приводит к их спонтанным взрывам (либо разложению), как этого можно было ожидать. Вместе с тем нам пока не удалось вырастить кристаллы этих комплексов, пригодные для РСА.

Стабилизация ГДХ краун-эфирами и хорошая растворимость комплексов КЭ · ГДХ в некоторых неполярных растворителях позволяет надеяться на возможность конструирования на их основе новых каталитических систем, в которых подобные комплексы могут функционировать как переносчики кислорода [33].

В заключение отметим, что в условиях методов А-Е родственные КЭ соединения, а именно 1,4-диоксан, бензо-1,4-диоксан, нециклические аналоги (диметилвые эфиры олигоэтиленгликолей) и поданды комплексы с GX и ГДХ не образуют.

Нам представляется, что выявленные особенности комплексообразования КЭ с GX и ГДХ позволяют, варьируя состав и строение макротероциклов и природу соединений хрома (VI), получать комплексы, содержащие активированный “гость-окислитель” и сочетающие в себе преимущества металлокомплексных и межфазных катализаторов. С учетом данных РСА появляется возможность понять механизм воздействия факторов, определяющих организацию структуры (архитектуру) супрамолекулярного ансамбля на его реакционную способность. Эти вопросы мы надеемся подробно рассмотреть в последующих публикациях.

Экспериментальная часть

Температуры разложения комплексов определяли на приборе ПТП-1 в запаянных и открытых капиллярах, скорость нагревания составляла 4 °С/мин.

Рентгеноструктурные исследования проводили на автоматическом четырехкрупном дифрактометре “Xcalibur 3” (MoKα, графитовый монохроматор, CCD детектор, ω-сканирование, 2θ_{макс} = 58°).

Структуры комплексов расшифрованы прямым методом по комплексу программ SHELXTL [50].

Содержание хрома (VI) в полученных комплексах определяли прямым титрованием солью Мора в присутствии фенилантраниловой кислоты по методике, описанной в [51]. Содержание хлора и брома определяли argentометрически согласно [51]. Использовались: КЭ с содержанием основного вещества не менее 98% (ГЖХ, ТСХ); кислоты, хроматы, 30%-ный H_2O_2 — квалификации х.ч. либо ч.д.а, растворители — ч.д.а.

Метод А. Комплексы КЭ с фторохроматами (32, 34, 39, 41, 49)

Быстро прибавляли (20°C) 30 ммоль (КЭ 2; комплексы состава 2:1) либо 15 ммоль (КЭ 3, 7 комплексы 1:1) КЭ при интенсивном перемешивании к раствору 7,5 ммоль дихромата и 3 мл 40%-ной HF в 20 мл воды. Мгновенно образовавшийся кристаллический осадок оранжевого цвета отфильтровывали, промывали на фильтре 2-3 мл холодной ($\sim 5^\circ\text{C}$) воды, 5-10 мл холодного ($\sim 0^\circ\text{C}$) эфира, хорошо отжимали, сушили 12 ч над P_2O_5 (10-20 мм рт. ст.), затем при $40-50^\circ\text{C}$ (1-2 ч) до постоянной массы.

Метод А. Комплексы КЭ с хлорохроматами (29-31, 33, 35, 37, 38, 40, 42-48, 50-55)

Получали аналогично, прибавляя 60 ммоль (КЭ 1, 2, 4 и 5; комплексы 2:1) либо 30 ммоль (КЭ 3, 6-8; комплексы 1:1) КЭ к раствору 15 ммоль дихромата и 10 мл 35%-ной HCl в 50 мл воды.

Метод А. Комплекс КЭ 2 с KCrO_3Br (36)

Получали аналогично из 8,81 г (40 ммоль) КЭ 2 и раствора 2,94 г (10 ммоль) $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ и 6,7 мл 46%-ной HBr в 33 мл воды.

Метод Б. Комплексы КЭ с хлорохроматом калия (30, 35, 42, 47, 51, 54, 56-64)

Смешивали (20 C) растворы 20 ммоль (1, 2, 13; комплексы состава 2:1) либо 10 ммоль (3, 6-10, 12, 14-16, 19, 21; комплексы 1:1) КЭ в 5-15 мл сухого ЭА и 10 ммоль KCrO_3Cl в 20 мл ЭА. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 3 мл холодного ($\sim 5^\circ\text{C}$) этилацетата, 3-5 мл холодного ($\sim 0^\circ\text{C}$) эфира, сушили ($40-50^\circ\text{C}$, 1-2 ч) до постоянной массы.

Метод В. Комплекс КЭ 7 с KCrO_3Cl (51)

К раствору 1,5 г (5,1 ммоль) $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ и 3,8 мл 35%-ной HCl в 15 мл воды прибавляли раствор 4,18 г (11,2 ммоль) КЭ 7 в 15 мл ЭА. Интенсивно перемешивали 3 ч при 20°C . Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали на фильтре 2 мл холодного ($\sim 5^\circ\text{C}$) ЭА, 5 мл холодного ($\sim 0^\circ\text{C}$) эфира, сушили ($40-50^\circ\text{C}$, 1-2 ч) до постоянной массы.

Метод В. Комплекс КЭ 14 с KCrO_3Cl (60)

Получали аналогично описанному для комплекса 51, используя раствор 4,04 г (11,2 ммоль) КЭ 14 в 50 мл ЭА.

Метод Г. Комплекс КЭ 7 с KCrO_3Cl (51)

При интенсивном перемешивании кипятили (5-6 ч) суспензию 6,0 г (34,4 ммоль) мелкорастертого KCrO_3Cl в 100 мл сухого CH_2Cl_2 , содержащего 7,1 г (18,9 ммоль) КЭ 7. Охлаждали до 20°C , избыток соли тщательно отфильтровывали, фильтрат упаривали (10-20 мм рт. ст.) досуха. Твердый остаток промывали 5 мл холодного ($\sim 5^\circ\text{C}$) ЭА, 7 мл холодного ($\sim 0^\circ\text{C}$) эфира, сушили ($40-50^\circ\text{C}$, 2 ч) до постоянной массы.

Метод Д. Комплексы КЭ с галогенодипероксохроматами (65-69)

К свежеприготовленной суспензии 15 ммоль комплекса 33-35, 42, 51 в 5 мл холодной ($\sim 0^\circ\text{C}$) воды, при охлаждении льдом с солью и интенсивном перемешивании быстро приливали 7-10 мл охлажденного (0°C) 30%-ого H_2O_2 . Мгновенно образовавшийся кристаллический осадок синего цвета быстро отфильтровывали, промывали на фильтре 3 мл холодной ($\sim 0^\circ\text{C}$) воды, 5 мл холодного (0°C) эфира, сушили до постоянной массы 12 ч над P_2O_5 (10-20 мм рт. ст.).

Метод Е. Комплексы КЭ с хлоридпероксохроматами (65, 67-69)

К раствору 10,2 ммоль дихромата в 20-30 мл воды, поддерживая (охлаждение льдом с солью) температуру процесса не выше 0°C , при интенсивном перемешивании быстро и последовательно прибавляли 7 мл 35%-ной HCl, 20,4 ммоль (КЭ 2, комплексы состава 2:1) либо 10,2 ммоль (КЭ 3, 7, комплексы состава 1:1) КЭ и 10-14 мл охлажденного (0°C) 30%-ного H_2O_2 . Продукты выделяли, как описано выше.

Выводы

1. Обнаружено, что в водных растворах дихроматов и галогеноводородных кислот, где реализуется равновесие “дихромат \rightleftharpoons галогенохромат”, алифатические и циклоалифатические краун-эфиры образуют комплексы исключительно с последним.

2. В зависимости от состава и строения краун-эфиров их комплексы с галогенохроматами щелочных металлов и аммония образуются в водных растворах, органических средах либо двухфазных системах.

3. Установлено влияние природы лиганда, катиона, галогена и растворителя на стехиометрию и организацию структуры (архитектуру) в кристаллах комплексов краун-эфиров с галогенохроматами.

4. Выявлено, что краун-эфиры стабилизируют галогендипероксохроматы в виде комплексов, образующихся при окислении пероксидом водорода соответствующих комплексов галогенохроматов.

Литература

1. Wiberg K.B. *Oxidation in organic chemistry. Part A.* — N.Y.: Academic Press, 1965. — P. 377.
2. Canielli G., Cardillo G. *Chromium oxidation in organic chemistry.* — Berlin: Springer Verlag, 1984. — P. 267.

3. Авербух Т.Д., Павлов П.Г. *Технология соединений хрома*. — Л.: Химия, 1967. — 336 с.
4. Баданян Ш.О., Минасян Т.Т., Вардапетян С.К. // *Усп. хим.* — 1987. — Т. 56, №8. — С. 1296-1323.
5. Coolton R. // *Coord. Chem. Rev.* — 1988. — Vol. 90. — P. 1-27.
6. Malito J. // *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. A.* — 2003. — P. 165-190.
7. Freeman F. In: *Organic syntheses by oxidation with metal compounds*. — N.Y.: Plenum Press, 1986. — P. 441.
8. Corey E.J., Suggs J.W. // *Tetrahedron Letters*. — 1975. — №31. — P. 2647-2650.
9. Тутце Л., Айхер Т. *Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории*. — М.: Мир, 1999. — 704 с.
10. Corey E.J., Schmidt G. // *Tetrahedron Letters*. — 1979. — №5. — P. 399-402.
11. Collins J.S., Hess W.W., Frant F.S. // *Tetrahedron Letters*. — 1968. — Vol. 11, №30. — P. 3363-3366.
12. Firouzabadi H., Iranpoor N., Kiaeezadeh F., Toofan J. // *Tetrahedron*. — 1986. — Vol. 42, №2. — P. 719-722.
13. Хираока М. *Краун-соединения. Свойства и применение*. — М.: Мир, 1986. — 363 с.
14. Вебер В., Гоккель Г. *Межфазный катализ в органическом синтезе*. — М.: Мир, 1980. — 327 с.
15. *Межфазный катализ. Химия, катализаторы и применение* / Под ред. Ч.М. Старкса. — М.: Химия, 1991. — 160 с.
16. Демлов Э., Демлов З. *Межфазный катализ*. — М.: Мир, 1987. — 485 с.
17. Котляр С.А., Федорова Г.В., Лукьяненко Н.Г. // *ЖОХ*. — 1987. — Т. 57, №11. — С. 2645-2646.
18. Котляр С.А., Федорова Г.В., Городнюк В.П., Лукьяненко Н.Г. // *ЖОХ*. — 1989. — Т. 59, №12. — С. 2799-27801.
19. Федорова Л.С., Новожилова Н.В., Тудоровская Г.Л. и др. // *ЖНХ*. — 1989. — Т. 34, №12. — С. 3066-3072.
20. Котляр С.А., Федорова Г.В., Городнюк В.П. и др. // *ЖОХ*. — 1989. — Т. 59, №8. — С. 1887-1888.
21. Федорова Г.В., Новожилова Н.В., Федорова Л.С. и др. // *ЖНХ*. — 1990. — Т. 35, №1. — С. 92-96.
22. А.с. 1517340 (1989) СССР.
23. А.с. 1608206 (1990) СССР.
24. А.с. 1633539 (1990) СССР.
25. Katalov G.L., Kotlyar S.A., Grigorash R.Ya. et al. In: *Oxygen- and Sulfur-containing Heterocycles*. Kartsev V.G., Ed. — Moscow: IBS PRESS, 2003. — Vol. 1. — P. 238-244.
26. Чуприн Г.Н., Котляр С.А., Кирияк А.В. и др. В сб.: *Перспективные процессы и продукты малотоннажной химии* / Под ред. Д.Л.Рахманкулова. — Уфа: НТЦ РЕАКТИВ, 2002. — С. 76-80.
27. Котляр С.А., Чуприн Г.Н., Кирияк А.В. и др. В сб. *Перспективные процессы и продукты малотоннажной химии* / Под ред. Д.Л.Рахманкулова. — Уфа: НТЦ РЕАКТИВ, 2002. — С. 173-177.
28. Чуприн Г.Н., Григораш Р.Я., Котляр С.А. и др. // *Башкирский хим. журн.* — 2003. — Т. 10, №3. — С.16-19.
29. Акбалина З.Ф., Кабальнова Н.Н., Злотский С.С. и др. // *ЖОХ*. — 2002. — Т. 72, вып. 3. — С. 481-482.
30. Акбалина З.Ф., Злотский С.С., Кабальнова Н.Н., Котляр С.А. // *ЖПХ*. — 2002. — Т. 75, вып. 7. — С. 1138-1139.
31. Kotlyar S.A., Chuprin G.N., Kiriya A.V. et al. // *XXVII Intern. Symposium on Macrocyclic Chemistry*. — Provo, USA, 2002. — P. A36.
32. Chuprin G.N., Kiriya A.V., Grygorash R.Ya. et al. // *XXVIII Intern. Symposium on Macrocyclic Chemistry*. — Gdansk, Poland, 2003. — P. 49.
33. Котляр С.А., Камалов Г.Л. // *XX Укр. конф. по орг. химии*. — Одесса, 2004. — С. 55.
34. Чуприн Г.Н., Кирияк А.В., Зубатюк Р.И. и др. // *Международ. симп. по супрамолекулярной химии*. — К., 2003. — С. 115-117.
35. Чуприн Г.Н., Кирияк А.В., Зубатюк Р.И. и др. // *Международ. симп. по супрамолекулярной химии*. — К., 2003. — С. 118-120.
36. Кирияк А.В., Чуприн Г.Н., Зубатюк Р.И. и др. // *Международ. симп. по супрамолекулярной химии*. — К., 2003. — С. 144-146.
37. Kotlyar S.A., Zubatyuk R.I., Shishkin O.V. et al. // *Acta Cryst. (E)*. — 2004. — Vol. 60. — P. m907-m909.
38. Kotlyar S.A., Zubatyuk R.I., Shishkin O.V. // *Acta Cryst. (E)*. — 2004. — Vol. 60. — P. m1015-m1016.
39. Kotlyar S.A., Zubatyuk R.I., Shishkin O.V. et al. // *Acta Cryst. (E)*. — 2004. — Vol. 60. — P. m1847-m1848.
40. Kotlyar S.A., Zubatyuk R.I., Shishkin O.V. // *Acta Cryst. (E)*. — 2005. — Vol. 61. — P. m293-m295.
41. Kotlyar S.A., Zubatyuk R.I., Shishkin O.V. et al. // *Acta Cryst. (E)*. — 2005. — Vol. 61. — P. m2163-m2165.
42. Kotlyar S.A., Shishkina S.V., Shishkin O.V. et al. // *Acta Cryst. (E)*. — 2006. — Vol. 62. — P. m120-m122.
43. Chuprin G.N., Kiriya A.V., Zhigalko M.V. et al. // *XIV Intern. Conf. "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*. — Chisinau, Moldova, 2002. — P. 20.
44. Kiriya A.V., Zubatyuk R.I., Kotlyar S.A. et al. // *XXX Intern. Symp. on Macrocyclic Chemistry*. — Dresden, Germany, 2005. — P. 240.
45. Kotlyar S.A., Chuprin G.N., Kiriya A.V. et al. // *Moldavian-Polish-Ukrainian Symposium on Supramolecular Chemistry*. — Chisinau, Moldova, 2005. — P. 42.
46. Котляр С.А., Чуприн Г.Н., Кирияк А.В. и др. // *XXII Международ. Чугаевская конф. по координационной химии*. — Кишинев, Молдова, 2005. — С. 139-141.
47. Реми Г. *Курс неорганической химии*. Т. 2. — М.: Мир, 1966. — 836 с.
48. *Руководство по неорганическому синтезу*. В 6-ти т. Т.5. / Под ред. Г.Брауэра. — М.: Мир, 1985. — 360 с.
49. Котляр С.А., Чуприн Г.Н., Григораш Р.Я., Городнюк В.П. // *ЖОХ*. — 2000. — Т. 70, №5. — С. 871-872.
50. Sheldrick G.M. *SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data*. Rev.5.1. 1998.
51. Крешков А.П. *Основы аналитической химии*. — М.: Химия, 1976. — Т. 2. — 480 с.

Надійшла до редакції 16.02.2007 р.

Рентгеноструктурное исследование синтезированных комплексов проведено д.х.н., проф. О.В.Шишкиным, С.В.Шишкиной и Р.И.Зубатюком (НТК "Институт монокристаллов", Институт сцинтилляционных материалов НАН Украины, г. Харьков), которым авторы выражают искреннюю признательность за неоцененную помощь и плодотворное сотрудничество.

УДК 54.061:543.42.061:543.544:547.495.9:547.599

РОЗРОБКА МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ НОВОГО АНТИГІПЕРГЛІКЕМІЧНОГО ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ЗАСОБУ, СТВОРЕНОГО НА ОСНОВІ ДІАКАМФУ ТА МЕТФОРМІНУ

С.І.Мерзлікін, Д.Г.Подгайний

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: toxchem@ukrfa.kharkov.ua

Ключові слова: метаболічний синдром; цукровий діабет 2 типу; діакаμφ; метформін; ідентифікація

Розроблені методики ідентифікації нового антигіперглікемічного фармакологічного засобу, створеного на основі діакаμφ та метформіну з використанням методів тонкошарової хроматографії, спектрофотометрії та хімічних реакцій, які є придатними у процесі стандартизації його якості.

DEVELOPMENT OF THE IDENTIFICATION METHODS FOR A NEW ANTIHYPERGLYCEMIC PHARMACOLOGICAL REMEDY CREATED ON THE BASIS OF DIACAMF AND METFORMIN

S.I.Merzlikin, D.G.Podgayny

The identification methods for a new antihyperglycemic pharmacological remedy created on the basis of diacamf and metformin have been developed using the methods of thin-layer chromatography and spectrophotometry and chemical reactions, which are suitable in the process of its quality standardization.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ИДЕНТИФИКАЦИИ НОВОГО АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО СРЕДСТВА, СОЗДАННОГО НА ОСНОВЕ ДИАКАМФА И МЕТФОРМИНА

С.И.Мерзликин, Д.Г.Подгайный

Разработаны методики идентификации нового антигипергликемического фармакологического средства, созданного на основе диакамфа и метформина с использованием методов тонкослойной хроматографии, спектрофотометрии и химических реакций, которые являются приемлемыми в процессе стандартизации его качества.

Проблема метаболічного синдрому (МС) відноситься до найбільш актуальних проблем сучасної медицини та фармації. У першу чергу, це обумовлено широкою розповсюдженістю МС — до 20% у популяції. Крім того, виділення МС як окремого захворювання має велике клінічне значення, оскільки, з одного боку, цей стан є зворотним — при відповідному лікуванні можна призупинити розвиток його основних проявів, а з іншого боку, МС у 75% випадків обумовлює розвиток цукрового діабету (ЦД) 2 типу. На сьогодні терапію вищезазначених захворювань здійснюють за допомогою антидіабетичних засобів [1-6].

В основі розвитку ЦД 2 типу та проявів МС лежать такі патогенетичні ланки: зменшення чутливості тканин до інсуліну (інсулінорезистентність), зменшення секреторної функції β-клітин підшлункової залози та збільшення синтезу глюкози в печінці (глюконеогенез). Така гетерогенність вказаних захворювань обумовлює значні труднощі в їх терапії. Тому на теперішній час є актуальним одночасне застосування двох та більше антидіабетичних засобів з різним механізмом фармакологічної дії, що дає змогу позитивно одночасно впливати на декілька патогенетичних ланок захворювання. Як приклад вже створено ряд ком-

бінованих лікарських препаратів з фіксованими дозами: авандамет (метформін / розиглітазон), авандарил (розиглітазон / глібурид), глібомет (глібенкламід / метформін), метагліп (метформін / гліпізид), глюкованс (глібурид / метформін). Однак лікування даними препаратами не в повній мірі вирішує проблему МС та ЦД 2 типу, а високі дози діючих речовин зберігають їх побічні ефекти [7].

Одним з найчастіше призначуваних на сьогодні препаратів для лікування ЦД 2 типу та проявів МС є метформін — антидіабетичний засіб з групи бігуанідів, який застосовується для лікування ЦД 2 типу вже більше 50 років. Препарат збільшує чутливість периферичних тканин до інсуліну, знижує продукцію глюкози печінкою через вплив на глюконеогенез, знижує глікогеноліз [9, 10, 12]. Однак крім позитивної дії, застосування вказаного препарату супроводжується й побічними ефектами, такими як диспептичні розлади, металічний присмак тощо. Лактат-ацидоз розвивається рідко, але є серйозним ускладненням внаслідок прийому метформіну [11].

У Національному фармацевтичному університеті розроблено новий оригінальний антидіабетичний препарат “Діакаμφ” у вигляді таблеток (реєстраційне посвідчення на активну субстанцію

Результати розділення плям діакаμφу та метформіну на хроматографічних пластинках за методом ТШХ

Система розчинників	Показники Rf досліджуваних речовин		
	діакаμφ	метформін	фармацевтична композиція діакаμφу з метформіном
Бутанол - мурашина кислота - вода:*			
40:10:20	0,81	0,30	0,81 / 0,34
10:10:10	0,80	0,57	0,80 / 0,57
20:20:10	0,86	0,53	0,86 / 0,57
20:10:70	0,85	0,42	0,85 / 0,42
30:10:60	0,86	0,35	0,86 / 0,35
40:10:50	0,73	0,22	0,73 / 0,24
50:10:40	0,83	0,26	0,83 / 0,28
60:10:30	0,79	0,30	0,79 / 0,30
70:10:20	0,84	0,30	0,85 / 0,32
80:10:10	0,88	0,31	0,88 / 0,35
80:5:15	0,70	0,15	0,70 / 0,15
90:5:5	0,66	0,20	0,66 / 0,20
Бутанол - оцтова кислота - вода:**			
5:5:10	0,74	0,50	0,78 / 0,50
10:10:10	0,80	0,60	0,80 / 0,50
30:10:10	0,70	0,29	0,73 / 0,27
40:10:50	0,69	0,30	0,70 / 0,25
60:10:30	0,79	0,26	0,78 / 0,29
90:5:5	0,75	0,13	0,75 / 0,13
Етанол - мурашина кислота - вода (40:10:20)**	0,85	0,47	0,85 / 0,47
Ефір - мурашина кислота - етанол (90:7:10)*	0,75	0,07	0,73 / 0,09
Ацетон - мурашина кислота - етанол - вода:*			
10:7:5:3	0,88	0,65	0,88 / 0,65
45:7:10:12	0,92	0,65	0,93 / 0,65
Етанол - 25% р-н аміаку (100:1,5)*	0,12	0	0,12 / 0
Хлороформ - ацетон (2:1)*	0,86	0,27	0,75 / 0,08

Примітка: проявники - * пари йоду, ** розчин калію йодовісмутату Р2.

№UA/3130/01/01). Фармакологічний ефект діакаμφу зумовлений гіпоглікемічною (без ризику розвитку гіпоглікемії), гіполіпідемічною, антиоксидантною дією, здатністю підсилювати чутливість тканин до інсуліну та сприянням відновленню фізіологічної активності панкреатичних β -клітин [8].

У зв'язку з вищенаведеним є актуальним створення нового перорального фармакологічного засобу у вигляді капсул на основі активних речовин діакаμφу та метформіну у співвідношенні 125/250 мг відповідно. Проведені фармакологічні досліджен-

ня виявили, що в експериментальних тварин вказана фармацевтична композиція у порівнянні з монотерапією метформіном позитивно впливає практично на всі вищенаведені патогенетичні ланки ЦД 2 типу та МС при вдвічі менших у порівнянні з терапевтичними дозах активних речовин, що забезпечує зниження ризику розвитку побічних дій метформіну [13].

Метою даної роботи є розробка методик ідентифікації новоствореного фармакологічного засобу на основі діакаμφу та метформіну гідрохлориду

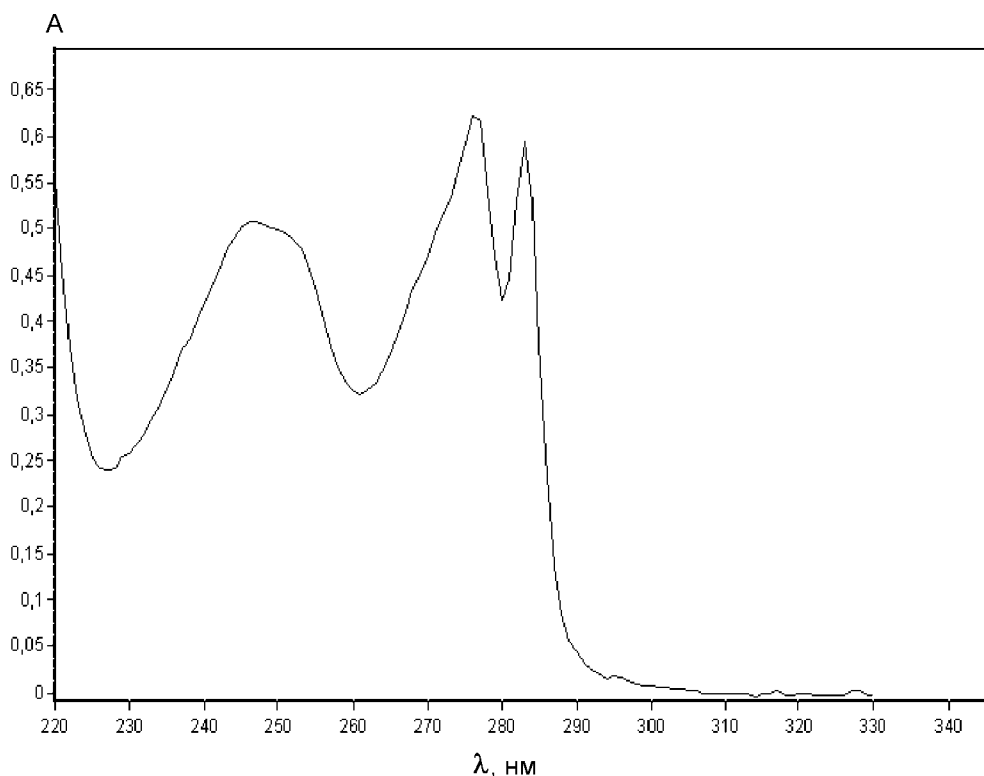


Рис. Уф-спектр поглинання 0,001% етанольного розчину діакаμφу.

із застосуванням хімічних та фізико-хімічних методів.

Для ідентифікації діакаμφу та метформіну гідрохлориду, що містяться в лікарській формі, використовували метод тонкошарової хроматографії (ТШХ). Зазначені дослідження проводили з використанням таких хроматографічних пластинок: “Сорбфіл ПТСХ-П-В” (силікагель СТХ-1ВЕ, фракція 8-12 мкм, тип основи — ПЕТФ, розмір пластинки — 10×15 см), “Merck” (силікагель G F₂₅₄) та на скляних пластинках для високоефективної ТШХ виробництва Естонії (силікагель — КСКГ, фракція — 5-20 мкм, товщина шару — 130±25 мкм, розмір пластинки — 20×20 см). Як рухомі фази використовували різні елююючі системи нейтрального, основного та кислотного характеру.

За результатами проведених досліджень виявлено, що з наведених хроматографічних пластинок більш придатною є Сорбфіл ПТСХ-П-В, при використанні якої було досягнуто достовірного розділення плям досліджуваних речовин та отримані надійні значення величин R_f. Одержані дані наведені в таблиці.

Встановлено, що в системі бутанол — оцтова кислота — вода (елюент на метформін, ЕР) при збільшенні об’ємного співвідношення бутанолу від 5 до 90 та води від 5 до 50 суттєвих змін величини R_f діакаμφу не відзначено, а співвідношення становило від 0,70 до 0,80. Значення величини R_f метформіну зменшилось від 0,60 до 0,13. При зменшенні вдвічі об’ємного співвідношення оцтової кислоти з 10 до 5 спостерігали зменшення R_f метформіну. Виявлено, що в даній системі

пляма метформіну у парах йоду майже не проявляється. При застосуванні калію йодовісмутату розчину Р2 плями діакаμφу та метформіну проявляються коричневим кольором протягом декількох секунд, після чого зникають. У системі бутанол — мурашина кислота безводна — вода при збільшенні об’ємного співвідношення бутанолу від 10 до 90 значення R_f діакаμφу суттєво не змінювалось, тоді як значення R_f метформіну зменшилось. Також при зменшенні об’ємного співвідношення води з 70 до 5 спостерігали зменшення R_f метформіну. Збільшення об’ємного співвідношення води в зазначеній системі призводило до збільшення значення R_f діакаμφу.

В інших системах, зазначених у таблиці, були одержані незадовільні значення R_f досліджуваних речовин та при проявленні хроматограм отримували плями продовгуватої форми. Так, у системі етанол — 25% розчин аміаку (100:1,5) метформін залишався на лінії старту. У системі ацетон — мурашина кислота — етанол — вода отримували незначне розділення речовин та надто великі значення R_f діакаμφу.

Найбільш оптимальні результати були одержані при хроматографуванні досліджуваних зразків у системі розчинників бутанол — мурашина кислота — вода (60:10:30) із значеннями R_f діакаμφу 0,79 та метформіну 0,30.

Для ідентифікації діакаμφу та метформіну вказані речовини необхідно було попередньо виділити з лікарської форми в індивідуальному вигляді. Відомо, що на відміну від діакаμφу метформін добре розчинний у воді. Тому для їх розділення

використовували саме воду. Одержаний водний розчин досліджували на наявність у ньому метформіну. Одержаний осад розчиняли в етанолі, який досліджували на наявність діакаамфу. Кольорову реакцію з розчином α -нафтолу Р на метформін та осадову на хлорид-іон метформіну гідрохлориду проводили згідно з ЕР [12]. Для ідентифікації метформіну запропоновано також біуретову реакцію. Для ідентифікації діакаамфу використовували реакцію утворення комплексної амонійної солі діакаамфу з розчином сульфату міді Р [14].

Спектрофотометричне виявлення діакаамфу проводили на спектрофотометрі СФ-46. Ультрафіолетовий спектр поглинання 0,001% етанольного розчину діакаамфу в діапазоні від 220 нм до 330 нм має три максимуми поглинання за довжин хвиль 247 ± 2 нм, 276 ± 2 нм і 283 ± 2 нм (рис.).

Експериментальна частина

Дослідження ТШХ-методом

Хроматографування досліджуваних зразків проводять у камері об'ємом 500 см^3 , в яку вносять 50 мл елюентів. Камеру насичують протягом 30 хв. Пластинки активують нагріванням при 110°C протягом 30 хв, 100 мг вмісту капсули вміщують у пробірку місткістю 20 мл, додають 5 мл 96% спирту етилового Р і збовтують протягом 10 хв. Фільтрують через паперовий фільтр "синя стрічка" в мірну колбу місткістю 10 мл та доводять об'єм розчину 96% спиртом етиловим Р до позначки (випробуваний розчин).

На лінію старту хроматографічної пластинки Сорбфіл ПТСХ-П-В на відстані 2 см від краю наносять 4 мкл (10 мкг діакаамфу та 20 мкг метформіну) випробуваного розчину, в другу точку — 4 мкл (10 мкг) розчину стандартного зразка речовини свідка (СЗРС) діакаамфу, в третю точку — 4 мкл (20 мкг) розчину СЗРС метформіну гідрохлориду та елюють у системі розчинників бутанол — мурашина кислота — вода (60:10:30). Довжина шляху пробігу розчинників складає 10 см. Після елюювання пластинку виймають з камери, висушують при температурі від 100 до 110°C та проявляють. Плями діакаамфу та метформіну виявляють парами йоду. Чутливість парів йоду для досліджуваних речовин становить 1 мкг у пробі.

На хроматограмі випробуваного розчину мають бути плями: на рівні плями розчину СЗРС діакаамфу та на рівні плями розчину СЗРС метформіну гідрохлориду відповідні їм за розміром та забарвленням.

Приготування розчину СЗРС діакаамфу. Близько 25 мг діакаамфу (точна наважка) розчиняють у 5 мл 96% спирту етилового Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

Приготування розчину СЗРС метформіну гідрохлориду. Близько 50 мг (точна наважка) метформіну гідрохлориду розчиняють у 5 мл 96% спирту етилового Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

Ідентифікація метформіну та діакаамфу хімічними реакціями

Вміст капсули (500 мг) вміщують у хімічний стакан місткістю 200 мл, додають 100 мл води, перемішують та відфільтровують через паперовий фільтр "синя стрічка". Одержаний фільтрат досліджують на метформін, а осад — на діакаамф.

А. Ідентифікація метформіну гідрохлориду

1. 2 мл одержаного водного розчину доводять водою Р до 100 мл. До 2 мл отриманого водного розчину додають 0,25 мл натрію гідроксиду розчину концентрованого Р та 0,10 мл розчину α -нафтолу Р, перемішують та відстоюють у холодній воді протягом 15 хв. До розчину додають 0,50 мл розчину натрію гіпоброміту Р та перемішують. Розчин забарвлюється у рожевий колір (реакція на гуанідин). Чутливість реакції — 0,01 мг/мл.

2. До 2 мл одержаного водного розчину додають краплями натрію гідроксиду розчин концентрований Р з рН 10-11 та одну краплю купруму (II) сульфату розчин Р. З'являється рожево-фіолетове забарвлення (утворення комплексної мідної солі метформіну). Чутливість реакції — 0,5 мг.

3. 2 мл одержаного водного розчину підкислюють кислотою азотною розведеною Р, додають 0,4 мл розчину срібла нітрату Р1, перемішують та відстоюють. Спостерігають утворення білого сироподібного осаду, який розчиняється при додаванні 1,5 мл розчину аміаку Р (реакція на хлорид-іон).

Б. Ідентифікація діакаамфу

До одержаного осаду додають 10 мл 96% спирту етилового Р та збовтують протягом 10 хв. Осад відфільтровують, а етанольний розчин досліджують на діакаамф.

1. До 2 мл одержаного розчину додають 2 мл розчину аміаку розведеного Р. Нагрівають до повного видалення запаху аміаку (червоний лакмусовий папір, змочений водою не повинен синіти в парах) та продовжують нагрівати ще протягом 4 хв, охолоджують та додають 1 краплю купруму (II) сульфату розчин Р. Утворюється осад блакитного кольору. Чутливість реакції — 5 мкг (реакція на карбоксіильну групу).

2. 1 мл одержаного розчину доводять 96% спиртом Р до об'єму 10 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання одержаного розчину в області від 220 нм до 330 нм повинен мати три максимуми поглинання за довжин хвиль 247 ± 2 нм, 276 ± 2 нм і 283 ± 2 нм.

Висновки

1. Запропоновані хімічні реакції ідентифікації діакаамфу та метформіну гідрохлориду, а також метод спектрофотометрії для визначення діакаамфу, які придатні для стандартизації якості створеного комбінованого фармакологічного засобу.

2. Розроблено методику ідентифікації діакаамфу та метформіну гідрохлориду за методом ТШХ з отриманням достовірних значень R_f досліджуваних речовин.

Література

1. Brunzell J.D., Ayyubi A.F. // *Am J. Med.* — 2003. — №8. — P 24-28.
2. Парфенова Н.С. // *Росс. кардиол. журн.* — 1998. — №2. — С. 42-48.
3. Reaven G.M. // *Diabetes.* — 1988. — №37. — P. 1595-607.
4. Lopez-Candales A. // *J. Med.* — 2001. — №32. — P. 283-300.
5. Szapary P.O., Hark L.A., Burke F.M. // *Patient Care.* — 2002. — №36. — P. 75-88.
6. Darwin Deen M.D., M.S. // *American Family Physician.* — 2004. — Vol. 69, №12. — P. 2875-2882.
7. Пат. WO 2005/065663 A1 (2005). США. — Опубл. 21.07.2005.
8. Пат. 2205826 (2000). Рос. Федер. — Опубл. 10.06.03. — Бюл. №16.
9. Kenneth Cusi, De Fronzo R.A. // *Diabetes Reviews.* — 1998. — №6. — P. 89-131.
10. Giannarelli R., Aragona M., Coppelli A., Del Prato S. // *Diabetes Metabolism.* — 2003. — Vol. 29 — P. 6S28-6S35.
11. Misbin R.I., Green L., Stadel B.V. et al. // *New Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 265-266.
12. *European Pharmacopoeia.* — 4-th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2001. — P. 1548-1549.
13. Мерзликін С.І., Соколюк Т.В. // *Фармакологія 2006 — крок у майбутнє: Тези доп. III Нац. з'їзду фармакологів України 17-20 жовтня 2006 р.* — Одеса: Одеський медичний університет, 2006. — С. 222.
14. Мерзликін С.И., Черных В.П., Болотов В.В. и др. // *ФАР.* — 2000. — №1 (29). — С. 32-34.

Надійшла до редакції 13.05.2008 р.

УДК 543.422:547.7:615.256:547.587.1

ИССЛЕДОВАНИЕ САМОАССОЦИИИ И КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ СИЛДЕНАФИЛА МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

Л.А.Яковишин, А.Л.Кузнецова, М.А.Рубинсон, В.И.Гришковец*

Севастопольский национальный технический университет
99053, г. Севастополь, Стрелецкая балка, Студгородок. E-mail: chemsevntu@rambler.ru

* Таврический национальный университет им. В.И.Вернадского

Ключевые слова: силденафил; ИК-спектроскопия; комплекс; ацетилсалициловая кислота; никотиновая кислота

Методом ИК-спектроскопии установлено, что в кристаллическом виде силденафил существует в лактамной форме и ассоциирован за счет водородных связей. Впервые получены молекулярные комплексы силденафила с никотиновой и ацетилсалициловой кислотами. Комплексообразование подтверждено ИК-спектроскопией.

STUDY OF SELF-ASSOCIATION AND COMPLEX'S FORMATION OF THE SILDENAFIL BY IR-SPECTROSCOPY

L.A.Yakovishin, A.L.Kuznetsova, M.A.Rubinson, V.I.Grishkovets

The method of IR-spectroscopy is installed that in crystalline type sildenafil exists in the lactam form and is associated to account of the hydrogen bonds. For the first time molecular complexes of the sildenafil are received with nicotinic and acetylsalicylic acids. The complex's formation is confirmed by IR-spectroscopy.

ДОСЛІДЖЕННЯ САМОАСОЦІАЦІЇ І КОМПЛЕКСООТВОРЕННЯ СИЛДЕНАФІЛУ МЕТОДОМ ІЧ-СПЕКТРОСКОПІЇ

Л.О.Яковішин, Г.Л.Кузнецова, М.А.Рубінсон, В.І.Гришковець

Методом ІЧ-спектроскопії встановлено, що в кристалічному вигляді силденафіл існує в лактамній формі та асоційований за рахунок водневих зв'язків. Вперше отримані молекулярні комплекси силденафілу з нікотиною та ацетилсалициловою кислотами. Комплексоутворення підтверджено ІЧ-спектроскопією.

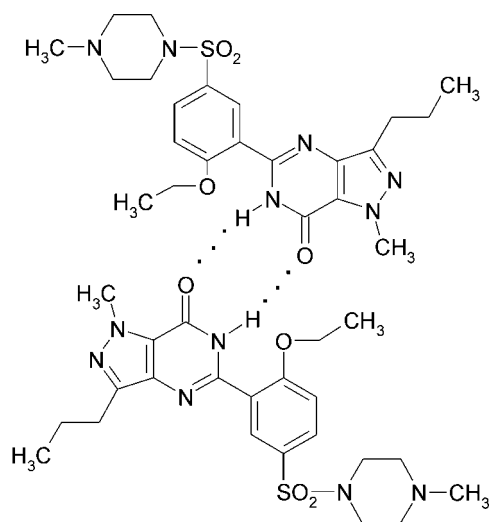
Силденафил в виде цитрата (виагра, дженагра) на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных лекарственных препаратов для лечения эректильной дисфункции [1, 2]. Являясь первым представителем класса ингибиторов фосфодиэстеразы 5-ого типа [3], виагра не утратила своего значения и применяется с другими новыми препаратами этой фармакологической группы — варденафилом и тадалафилом [4].

Изучение химических и физико-химических взаимодействий между различными лекарственными веществами является важной задачей, т. к. такого рода взаимодействия могут повлиять на фармакологическую активность веществ. Взаимодействие силденафила с лекарственными веществами различных фармакологических групп, в частности его молекулярное комплексообразование, остается еще до конца неизученным. Недавно получен молекулярный комплекс силденафила с тритерпеновым гликозидом α -хедерином, являющимся одним из действующих веществ противокашлевых препаратов растительного происхождения геделикса и проспана [5-7].

Установлено, что виагра в комбинации с аспирином не влияет на время кровотечения. При

этом сведения о безопасности применения виагры при заболеваниях, сопровождающихся кровотечениями, отсутствуют [8]. Влияние виагры на жаропонижающий, противовоспалительный и анальгетический эффекты аспирина не изучалось. Виагра является сосудорасширяющим средством и приводит к снижению артериального давления. Данных о взаимодействии виагры с никотиновой кислотой, которая также обладает сосудорасширяющим действием [9], нет. Кроме того, никотиновая кислота, как и аспирин, являются веществами ароматической природы и имеют некоторое структурное сходство. Ранее молекулярное комплексообразование силденафила с ацетилсалициловой и никотиновой кислотами не изучалось.

Самоассоциация силденафила. В ИК-спектре основания силденафила идентифицировали характерные интенсивные полосы поглощения “амид I” при 1670 см^{-1} (асимметричные колебания СО-группы с участием связей CN, C—C—O и C—N—C) и “амид II” при 1565 см^{-1} (деформационные колебания связей NH). Полоса средней интенсивности “амид III” (плоские деформационные колебания NH-групп) обнаружена при 1275 см^{-1} .



Схема

Валентные колебания связи NH проявляются в спектре в виде широкой полосы при 3390 см^{-1} , полосы средней интенсивности при 3295 см^{-1} и слабой полосы при 3050 см^{-1} . Интенсивные полосы характерны для валентных колебаний связи SO. При 1140 см^{-1} найдена полоса симметричных, а при 1340 см^{-1} — полоса асимметричных валентных колебаний этой связи. Валентные колебания связи S—N поглощают при 920 см^{-1} , а валентные колебания связи C—S — при 560 см^{-1} .

Валентные колебания связей C—H в группах CH_3 и CH_2 проявляются при 2910 см^{-1} . На низкочастотной стороне полосы ν_{CH} наблюдаются два слабых сигнала с частотой 2785 и $2850, \text{ см}^{-1}$, связанные со свободной неподеленной электронной парой атома азота [10]. На высокочастотной стороне полосы ν_{CH} ($3040\text{--}3025\text{ см}^{-1}$) отмечено несколько полос поглощения ароматических C—H связей. Повышенная интенсивность полос поглощения валентных колебаний C—C связей бензольного кольца ($1550, 1445$ и 1375 см^{-1}) объясняется наличием полярных заместителей. Область ниже 900 см^{-1} ($815, 775, 725$ и 675 см^{-1}) характерна для неплоских деформационных колебаний связей C—H ароматического кольца.

Известно, что область валентных колебаний связи C—N находится в диапазоне $1230\text{--}1030\text{ см}^{-1}$ [10], однако в циклических аминах поглощение происходит при нижних значениях указанного диапазона. У сildenaфила это полоса с поглощением при $\sim 1050\text{ см}^{-1}$.

Для сildenaфила, как и некоторых других гетероциклических оснований, характерна лактам-лактимная таутомерия. Данные ИК-спектроскопии указывают на то, что в кристаллическом виде он существует в виде лактамной формы, т.к. в спектре в области $\sim 1610\text{ см}^{-1}$ отсутствуют валентные колебания связи C=N [11], но имеется полоса поглощения связи CO при 1670 см^{-1} .

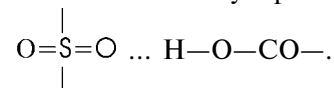
Низкое значение интенсивной полосы ν_{CO} указывает на ее участие в образовании водородной связи. Наличие нескольких полос поглощения

NH-групп, их интенсивность и форма также указывают на образование водородной связи, т. к. в случае отсутствия ассоциации обнаруживается только одна узкая полоса поглощения в области $3440\text{--}3420\text{ см}^{-1}$ [12]. На ассоциацию молекул сildenaфила указывает и повышенное значение ν для полосы “амид II” [12]. С учетом вышесказанного и особенностей строения сildenaфила можно предположить, что его молекулы ассоциированы за счет образования прочных водородных связей, образуя в твердом состоянии циклические димеры, что характерно для ряда гетероциклических оснований (схема).

Молекулярный комплекс сildenaфила с ацетилсалициловой кислотой. В ИК-спектре комплекса сildenaфила с ацетилсалициловой кислотой обнаружены группа полос поглощения при $\sim 2300\text{ см}^{-1}$ (“аммонийная полоса” $\nu_{\text{NH}} + [10]$), интенсивные полосы асимметричных колебаний групп CO при 1750 см^{-1} ($-\text{COCH}_3$), 1675 см^{-1} (CO сildenaфила), 1600 см^{-1} (CO карбоксилата COO^-), интенсивная уширенная полоса симметричных колебаний групп CO ($1450\text{--}1360\text{ см}^{-1}$), а также полоса с $\nu 925\text{ см}^{-1}$, отнесенная к валентным колебаниям связи S—N. В области ниже 900 см^{-1} отмечены полосы неплоских деформационных колебаний связей C—H ароматических колец. В области $3400\text{--}3000\text{ см}^{-1}$ наблюдаются полосы поглощения ассоциированных групп OH и NH [12, 13].

Анализ спектральных данных показал, что CO-группа сildenaфила практически не участвует в ассоциации с аспирином, т. к. $\Delta\nu_{\text{asCO}}$ составляет всего 5 см^{-1} . Напротив, уменьшение частоты поглощения связи CO карбоксильной группы аспирина в комплексе на $\sim 60\text{ см}^{-1}$ свидетельствует о повышении полярности связи CO и об ее участии во взаимодействии с сildenaфилом. При этом, очевидно, происходит протонирование атомов азота пиразольного и N-метилпиперазинового колец сildenaфила карбоксильной группой аспирина.

Колебания SO-связей в комплексе обнаружены в виде интенсивных полос поглощения при $1300\text{--}1290\text{ см}^{-1}$ (асимметричные колебания) и 1175 см^{-1} (симметричные колебания). Изменение частот поглощения по сравнению с индивидуальным сildenaфилом составляет, соответственно, $40\text{--}30\text{ см}^{-1}$ и 35 см^{-1} . Такие изменения могут указывать на дополнительную ассоциацию молекул также с участием группы SO_2 сildenaфила и карбоксильной группы аспирина путем образования межмолекулярной водородной связи



Комплекс сildenaфила с никотиновой кислотой. Полоса поглощения асимметричных колебаний CO-групп сildenaфила в комплексе сместилась на -65 см^{-1} , а в никотиновой кислоте — на -70 см^{-1} , что указывает на повышение полярности CO-связи как сildenaфила, так и никотиновой кис-

лоты. В спектре комплекса для никотиновой кислоты отмечено понижение ν^{CO} на 10 см^{-1} , а также наблюдается смещение центра широкой характеристической полосы колебаний NH^+ по сравнению с индивидуальной никотиновой кислотой с 1900 до 2000 см^{-1} . Причем для индивидуального сildenафила при 2000 см^{-1} поглощение практически не наблюдается. В ИК-спектре комплекса не обнаружены широкие полосы при ~ 2800 и $\sim 2425 \text{ см}^{-1}$, характерные для никотиновой кислоты, однако присутствует широкая полоса при $\sim 2625 \text{ см}^{-1}$ и интенсивные пики в области $2300\text{--}2350 \text{ см}^{-1}$. Возможно, это связано с электростатическими взаимодействиями цвиттер-ионной формы никотиновой кислоты с СО-группой сildenафила. Кроме того, повышение полярности СО-связи сildenафила также может быть объяснено ее участием в образовании межмолекулярных водородных связей с карбоксильной группой, а также и азотом никотиновой кислоты.

Экспериментальная часть

Таблетки лекарственного средства виагра (производитель фирма "Pfizer PGM", Франция; UA/0313/01/02) измельчали после удаления оболочки и извлекали сildenафил 3,5% водным раствором аммиака. Смесь фильтровали и к фильтрату добавляли хлороформ. Полученный хлороформный раствор препаративно разделяли на силикагеле КСК (фракция 5-17 мкм, LaNema, Чехия) при элюировании метанолом. ТСХ-анализ проводили на аналитических пластинках Sorbfil марки ПТСХ-П-А-УФ-254 ("Сорбполимер", Российская Федерация) с размером частиц силикагеля 5-17 мкм (тип сорбента СТХ-1А, алюминиевая подложка), элюент метанол. Сildenафил детектировали с помощью источника УФ-излучения в виде пятна синего цвета ($R_f 0,6$) [14].

Комплексы получали путем смешивания метанольных растворов, содержащих по 1 ммоль сildenафила и ацетилсалициловой кислоты, а также по 1 ммоль сildenафила и никотиновой кислоты. Полученные смеси выдерживали при $40\text{--}50^\circ\text{C}$ в течение 1,5 часов при постоянном перемешивании. Метанол отгоняли в вакууме.

ИК-спектры получали на приборе "Specord" IR 75 в таблетках с КВг.

ИК-спектр сildenафила (КВг, ν , см^{-1}): 3390 (NH), 3295 (NH), 3050 (NH), 3040-3025 (C_{ArH}),

2910 (CH), 2850 (NH), 2785 (CH_3N), 2350 (NH), 1670 (CO), 1565 (NH), 1550 (Ar), 1445 (Ar), 1375 (Ar), 1340 (SO), 1275 (C—O— C_{Ar}), 1238 (NH), 1140 (SO), 1050 (CN), 1015 (Ar), 920 (SN), 815 (C_{ArH}), 775 (C_{ArH}), 725 (C_{ArH}), 675 (C_{ArH}), 560 (CS).

ИК-спектр аспирина (КВг, ν , см^{-1}): 3000-2500 (OH), 3060 (C_{ArH}), 2910 (CH), 1735 (CO_{Ac}), 1660 (CO_{Ar}), 1600 (Ar), 1410 (OH и СО димеров), 1360 (CH_3), ~ 1270 (COC_{Ac}), ~ 1160 (OH и СО димеров, C_{ArO}), 1075 (Ar), 1025 (COC_{Ac}), 1010 (Ar), 910 (Ar), 780 (Ar), 750 (Ar).

ИК-спектр комплекса аспирина и сildenафила (ν , см^{-1} , КВг): 3400-3000 (OH, NH), 3065-3025 (C_{ArH}), 2910 (CH), ~ 2300 (NH^+), 1750 (CO_{Ac}), 1675 (CO), 1600 (CO), 1560 (NH), 1300-1290 (SO, COC_{Ac}), 1175 (SO, C_{ArO}), 925 (SN), 900 (C_{ArH}), 846 (C_{ArH}), 800 (C_{ArH}), 760 (C_{ArH}), 560 (CS).

ИК-спектр никотиновой кислоты (КВг, ν , см^{-1}): ~ 3400 (OH), 3065 (C_{ArH}), ~ 2800 (CNH^+), ~ 2425 (CNH^+), ~ 2275 (CNH^+), ~ 1900 (CNH^+), 1675 (CO), 1585 (Ar), 1495 (Ar), 1400 (OH, CO), 1275 (C_{ArH} , OH, CO), 1165-1075 (Ar), 1010 (C_{ArH}), 810 (C_{ArH}), 740 (C_{ArH}), 675 (C_{ArH}), 635 (C_{ArH}).

ИК-спектр комплекса сildenафила с никотиновой кислотой (КВг, ν , см^{-1}): ~ 3400 (OH, NH), 3070-3025 (C_{ArH}), 2925 (CH), ~ 2625 (NH^+), 2345 (NH^+), 2305 (NH^{M}), ~ 2000 (NH^+), 1605 (CO), 1515 (NH), 1475 (Ar), 1390 (CO, Ar), 1300 (SO), 1100 (SO), 1050 (CN), 1020 (Ar, C_{ArH}), 935 (SN), 800-400 (C_{ArH}), 560 (CS).

Выводы

1. Установлено, что молекулы сildenафила в кристаллическом виде существуют в лактамной форме и ассоциированы за счет образования водородных связей.

2. Впервые получены комплексы сildenафила с ацетилсалициловой и никотиновой кислотами.

3. Комплексообразование сildenафила с ацетилсалициловой кислотой происходит с участием карбоксильной группы кислоты и атомов азота пиразольного и N-метилпиперазинового колец сildenафила, а также его SO_2 -группы.

4. Взаимодействие сildenафила с никотиновой кислотой связано с электростатическим взаимодействием цвиттер-ионной формы никотиновой кислоты и СО-группы сildenафила, а также с образованием межмолекулярных водородных связей.

Литература

1. Drewes S.E., George J., Khan F. // *Phytochemistry*. — 2003. — Vol. 62. — P. 1019-1025.
2. Возіанов О.Ф., Горпинченко І.І., Бойко М.І. // *Урол.* — 2000. — №4. — С. 60-65.
3. Dale D.J., Dunn P.J., Golightly C. et al. // *Organic Process Res. & Develop.* — 2000. — Vol. 4, №1. — P. 17-22.
4. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. // *Фарматека.* — 2004. — №3/4. — С. 1-4.
5. Яковичин Л.А., Рубинсон М.А., Кузнецова А.Л. и др. // *Ученые записки ТНУ. Сер. "Биология, химия"*. — 2006. — Т. 19 (58), №1. — С. 179-182.
6. Яковичин Л.А., Гришковец В.И. // *ХПС.* — 2003. — №5. — С. 417-418.
7. Яковичин Л.А., Возжсова М.А., Кузнецова А.Л., Гришковец В.И. // *ЖОФХ.* — 2005. — Т. 3, вып. 1 (9). — С. 57-59.

8. *Виагра (viagra). Инструкция по применению (информация для специалистов).* — Представительство компании “Pfizer Н.С.Р. Сорг.” в Украине.
9. *Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. — 13-е изд.* — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 2 — 592 с.
10. *Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений.* — М.: Мир, 1965. — 216 с.
11. *Иванов С.П., Старикова З.А., Муринов Ю.И. Матер. I Междунар. молодежной конф.-школы по синтезу и строению супрамоп. соед., 27-31 авг. 2002 г.* — Казань, 2002. — С. 45-48.
12. *Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектроископии в органической химии.* — М.: Изд-во МГУ, 1979. — 240 с.
13. *Смит А. Прикладная ИК-спектроископия. Основы, техника, аналитическое применение.* — М.: Мир, 1982. — 328 с.
14. *Яковичин Л.А., Возжжова М.А., Кузнецова А.Л., Гришкорец В.И. Тез. докл. Всеукр. конф. “Прикладная физическая химия”, 14-18 сент. 2004 г.* — Алушта, 2004. — С. 146.

Надійшла до редакції 09.06.2007 р.

УДК 547.312:547.269.352

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФОАМИДОВ С КАРКАСНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

Л.И.Касьян, Е.Т.Зленко*, А.В.Туров**, С.А.Придьма, А.О.Касьян

Днепропетровский национальный университет
49050, г. Днепропетровск, пер. Научный, 13. E-mail: cf@ff.dsu.dp.ua

* Днепропетровская государственная медицинская академия

** Киевский национальный университет им. Т.Г.Шевченко

Ключевые слова: каркасные амины; сульфонамид; антигипоксическая активность

Изучена антигипоксическая активность стереоизомерных (N-арилсульфонил)-5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-енов. Показана связь биологического действия со структурой сульфонамидов — характером сульфонильного остатка, количеством и характером заместителей в бензольном кольце, а также пространственной ориентацией (экзо- или эндо-) заместителя относительно норборненового каркаса.

THE ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF SULFONAMIDES WITH FRAME FRAGMENTS

L.I.Kasyan, Ye.T.Zlenko, A.V.Turov, S.A.Pridma, A.O.Kasyan

The antihypoxic activity of stereoisomeric (N-arylsulfonyl)-5-aminomethylbicyclo[2.2.1]hept-2-enes has been studied. The “biological activity-structure” relationship (the character of the sulfonyl fragment, the number and the character of groups in the benzene ring, as well as the space orientation (exo- or endo-) of the substituent in relation to the norbornene frame) has been shown.

АНТИГИПОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ СУЛЬФОАМІДІВ З КАРКАСНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

Л.І.Касьян, О.Т.Зленко, О.В.Туров, С.О.Придьма, А.О.Касьян

Вивчена антигіпоксична активність стереоізомерних (N-арилсульфоніл)-5-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-2-енів. Показано зв'язок біологічної дії зі структурою сульфонамідів — характером сульфонильного фрагменту, кількістю і характером замісників у бензольному кільці, а також просторовою орієнтацією (екзо- або ендо-) замісника відносно норборненового каркасу.

Гипоксия представляет собой стрессорную ситуацию, которая сопровождается развитием разнообразных патологических процессов, возникающих на основе нарушения окислительного метаболизма. Дефицит кислорода наблюдается при различных условиях производственной деятельности человека, например, при работе шахтеров, подводников, космонавтов, альпинистов. Гипоксические состояния возникают при патологии сердечно-сосудистой системы и нарушении кровоснабжения различных органов и тканей и, в первую очередь, ЦНС. Ухудшение поступления кислорода является следствием таких тяжелых заболеваний как бронхоспазм, отек легких, депрессия дыхания.

В условиях кислородного дефицита наблюдаются глубокие нарушения энергетического обмена. Происходит редукция процессов окислительного фосфорилирования, угнетение сукцинат-оксидантной системы, ингибирование активности основных ферментов дыхательной цепи [1, 2]. Активируются процессы свободнорадикального окисления, приводящие к поражению мембран — мембранопатии различных жизненно важных органов и структур головного мозга [3].

Поэтому для эффективной терапии современная медицина нуждается в препаратах, повышаю-

щих устойчивость организма к дефициту кислорода, то есть являющихся антигипоксантами. Поиск новых соединений, способствующих устранению дезадаптации окислительного обмена, является актуальной и важной задачей фармакологии. Решению этой задачи посвящается настоящее исследование.

В данной работе приведены результаты изучения антигипоксической активности сульфонамидов с каркасными фрагментами, прежде всего производных стереоизомерных экзо- и эндо-5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-енов **1a**, **b**, полученных по схеме 1 [4].

Ранее была отмечена антитромботическая, антигликемическая и антисклеротическая активность соединений этой группы [5-7]. В работах [8-12] проведен анализ анальгетической, противосудорожной активности (N-арилсульфонил)-5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-енов и их аналогов, получены патенты, подтвердившие актуальность синтетических и фармакологических исследований в этой области [13, 14]. Жесткие каркасы с “закрепленными” в пространстве заместителями представляют собой перспективные модели для изучения зависимости биологической активности от химической структуры соединений. К числу до-

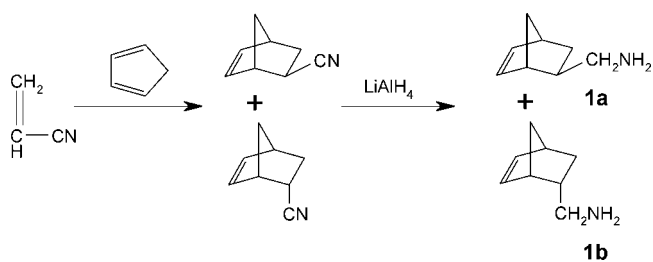
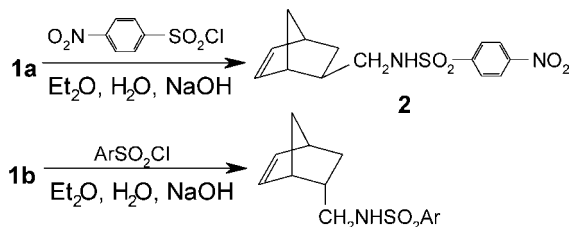


Схема 1



3a-g

Ar = C₆H₄NO₂-п (3a), C₆H₄NO₂-м (3b),
C₆H₄NO₂-о (3с), C₆H₃(NO₂)₂-о,п (3d),
C₆H₃NO₂-п,CH₃-о (3e), C₆H₃NO₂-о,CH₃-п (3f),
C₆H₃NO₂-о,Cl-п (3g)

Схема 2

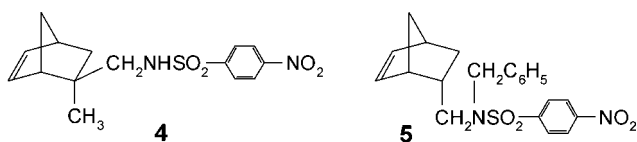


Схема 3

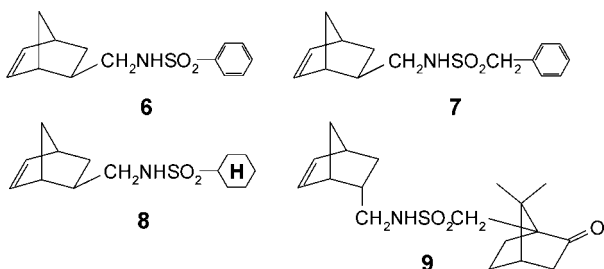


Схема 4

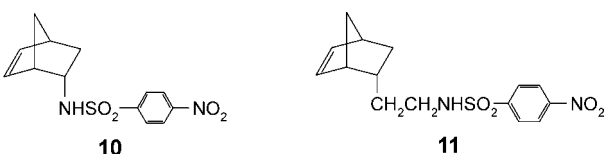


Схема 5

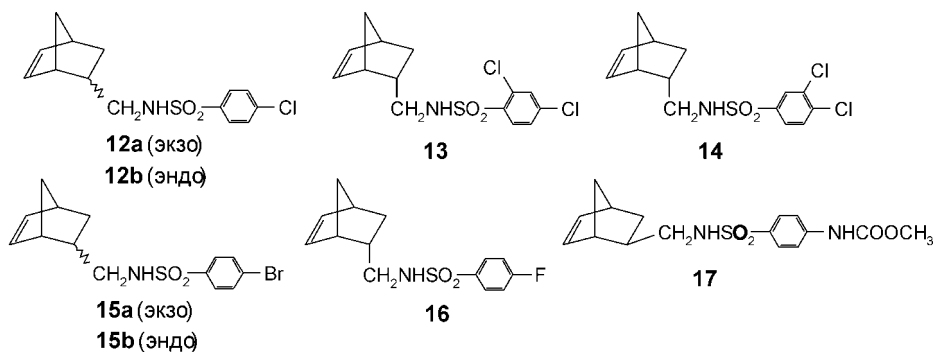


Схема 6

стоинств предложенных препаратов относится возможность их синтеза на основе циклопентадиена — доступного продукта коксохимического и нефтехимического производств.

Исследованные в данной работе соединения входят в группу нитрофенилсульфонамидов, а также их галогенсодержащих аналогов. Получение и свойства, а также строгое подтверждение химического строения соединений приведены в работах [15-17]. Нитрофенилсульфонамиды получены по схеме 2.

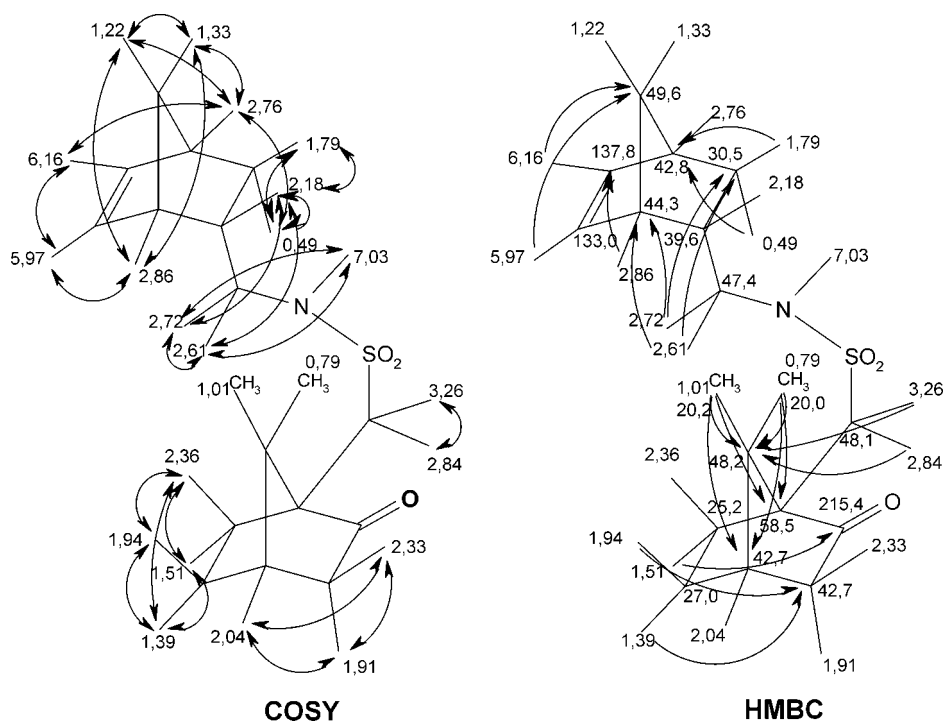
Варианты размещения нитрогрупп в бензольном кольце изучены на примере эндо-стереоизомеров **3a-g**. Для сравнения исследованы сульфонамиды **4, 5** [18, 19] (схема 3).

Для изучения вклада нитрогруппы и ароматического фрагмента получены и исследованы сульфонамиды **6-9** [16, 20] (схема 4).

Для установления влияния длины спейсерной группы, связывающий углеродный каркас с атомом азота, исследованы сульфонамиды **10, 11** [21, 22] (схема 5).

В группу галогенсодержащих сульфонамидов включены соединения **12-16**, полученные, как и вышеописанные, взаимодействием аминов **1a, b** с соответствующими арилсульфонилхлоридами [16, 17, 19]. Для сравнения использован уретан (**17**) (схема 6).

В данной работе впервые получен и исследован как потенциальный нейротропный агент сульфонамид **9**, включающий два родственных бициклических углеродных каркаса. Строение соединения подтверждено спектральными методами. В ИК-спектре соединения наблюдались полосы связей NH (3300 см⁻¹), карбонильной группы фрагмента камфоры (1741 см⁻¹), сульфонильной группы (1335, 1154 см⁻¹). Присутствие норборненового фрагмента следует из наличия полос в областях 3072 и 730 см⁻¹, которые отнесены соответственно к валентным и деформационным колебаниям связи =C—H [23]. В спектре ЯМР ¹H наблюдались сигналы протонов метильных групп и другие, но этого недостаточно для характеристики сложной структуры сульфонамида. В связи с этим проведены эксперименты по гомоядерной (COSY) и гетероядерной ¹H-¹³C (HMQC, HMBC) корреляции [24], результаты которых и значения химических сдвигов ядер отражены на рисунке.

Рис. Важнейшие корреляции, использованные для отнесения сигналов в спектрах ЯМР соединения **9**.

Изучение острой токсичности проводили по методу Литчфилда и Вилкоксона в модификации Прозоровского [25], антигипоксической активности — с использованием модели нормобарической артериально-гипоксической гипоксии в замкнутом пространстве [26]. Во всех случаях животным вводили испытуемые соединения в дозе 1/10 ЛД₅₀. Данные опытной серии сопоставляли с результатами изучения контрольной группы животных, получавших вместо препарата изотонический раствор хлорида натрия. К растворам обеих серий добавляли в качестве солюбилизатора ТВИН-40.

Результаты исследования токсичности и антигипоксической активности гидрохлоридов аминов **1a, b** и сульфонамидов приведены в табл.

Токсичность соединений обнаружена в пределах 56.3–1225.0 мг/кг. Наиболее токсичны в изученном ряду амид 10-камфорсульфокислоты **9** и уретан **17**, наименее токсичен эндо-сульфонамид **3a**, среди галогенсодержащих соединений — N-(п-фторфенилсульфонил)-эндо-5-аминометилбисцикло[2.2.1]гепт-2-ен **16** (1000.2 мг/кг). Более токсичны п-бромсульфонамиды **15a, b** (903.1 и 822.0 мг/кг) и хлорсодержащие сульфонамиды **12-14** (400–700 мг/кг).

Из 26 изученных соединений антигипоксантами оказались 16, диапазон их активности составил 13.3–144.2% по отношению к контролю. Значительный набор соединений позволил сделать ряд выводов о связи структуры соединений с биологической активностью.

Первый из выводов свидетельствует о связи проявления антигипоксического действия с присутствием в молекулах нитро- или галогензамещенного бензольного кольца. Показательно пол-

ное отсутствие активности у обеих стереоизомерных форм базовых аминов **1a, b**, а также производных бензил- и циклогексилсульфокислот **7, 8**; незначительно действие амида камфорсульфокислоты **9** и незамещенного по бензольному кольцу амида **6**. Наблюдается влияние на биологическую активность локализации заместителей в различных положениях бензольного кольца. Действительно, антигипоксическое действие нитрофенилсульфонамидов эндо-ряда **3a-c** возрастает в ряду пара-<мета-<орто-изомеров (0, 42.1, 80.3%) и максимально для динитрофенилсульфонамидов (**13, 14** с двумя атомами хлора также существенно различаются по активности (86.7 и 0%).

Набор стереоизомеров **2** и **3a, 12a, b, 15a, b** позволил сделать вывод о связи биологической активности с ориентацией заместителей в норборненовом фрагменте, а именно о преобладающей активности экзо-сульфонамидов по сравнению с эндо-стереоизомерами, два из которых (соединения **3a, 12b**) полностью неактивны как и фторсодержащий эндо-сульфонамид **16**. Показательно, что неактивен также продукт алкилирования **5** базового эндо-сульфонамида **3a**. Введение в орто-положения бензольных колец молекул эндо-сульфонамидов **3a, 12b** дополнительных активирующих заместителей позволило получить сульфонамиды **3g, 13**, обладающие антигипоксической активностью. Активация мета-положения не приводит к успеху (соединение **14**).

Показано, что пассивность эндо-стереоизомеров связана с характером спейсера — метиленовой группы, связывающей углеродный каркас с атомом азота. Об этом свидетельствует обнаруженная

Таблица

Острая токсичность и антигипоксическая активность аминов 1а, б и фенилсульфонамидов 2-17

№ соединения	ЛД ₅₀ , мг/кг	Увеличение продолжительности жизни в условиях гипоксии по отношению к контролю, %	№ соединения	ЛД ₅₀ , мг/кг	Увеличение продолжительности жизни в условиях гипоксии по отношению к контролю, %
1a HCl	335.0±28.9	0	7	235.2±33.9	0
1b HCl	331.0±31.0	0	8	518.0±35.2	0
2	434.0±45.0	95.7	9	56.3±12.0	30.8
3a	1225.0±125.0	0	10	268.0±42.0	18.7
3b	324.5±19.3	42.1	11	335.0±28.9	52.7
3c	949.0±92.5	80.3	12a	400.2±62.0	144.2
3d	248.3±52.3	86.0	12b	444.0±44.0	0
3e	469.3±40.7	54.2	13	350.1±28.6	86.7
3f	868.0±57.0	20.8	14	700.0±76.2	0
3g	284.1±25.2	98.2	15a	903.1±101.0	59.1
4	600.0±72.1	28.4	15b	822.0±81.3	13.3
5	1066.0±83.3	0	16	1000.2±115.1	0
6	358.4±31.5	23.0	17	146.1±44.0	0

активность аналогов соединения **3a** — сульфонида **10**, не содержащего метиленовой группы, и гомолога с двумя упомянутыми группами **11**.

На примере экзо-стереоизомеров показано, что хлорсодержащий изомер **12a** активнее аналогичного нитро- **2** и бромпроизводного **15a** (144,2%, 95,7%, 59,1%). Присутствие ангулярной по отношению к заместителю метильной группы снижает активность (для соединения **4** — 28,4%).

Механизм антигипоксического действия не изучен, однако обнаружены данные, свидетельствующие о связи этого вида нейротропной активности с транквилизирующим действием. Например, антигипоксическому действию шести наиболее активных соединений (**2**, **3c**, **3d**, **3g**, **12a**, **13**) соответствует высокая транквилизирующая активность (243,9, 172,5, 122,3, 180,2, 339,8, 91,0%); последняя присуща в разной мере всем исследованным сульфонидами (**1-17**).

Экспериментальная часть

ИК-спектры измеряли на спектрометре Spеcord 75-IR в таблетках с бромидом калия. Спектры ЯМР ¹H записывали на радиоспектрометрах с рабочими частотами 300 и 400 МГц для растворов соединений в дейтерохлороформе или дейтеродиметилсульфоксиде с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках "Silufol UV-254", элюент эфир, проявитель — пары йода. Элементный анализ выполняли на анализаторе Carlo Erba.

Синтез экзо- и эндо-5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-енов **1a**, **б** проведен по методике [4], полу-

чение соединения **2** описано в работе [14], соединений **6**, **12a**, **15a** — в работе [16], соединений **3a**, **с**, **d**, **g**, **12b**, **15b**, **16**, **17** — в работе [17], соединения **4** — в работе [18], соединений **3b**, **e**, **f**, **5**, **8**, **14** — в работе [19], сульфонидами **7**, **8** — в работе [20], соединений **10**, **11** — в работах [21, 22]. Физические свойства и спектральные параметры полученных образцов соответствуют опубликованным данным.

N-(Бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-эндо-5-илметил)-10-камфорсульфонидамид (9). К смеси 0,40 г (0,0032 Моль) амина **1b**, 0,32 г (0,45 мл, 0,0032 Моль) триэтиламина и 8 мл хлороформа добавляли по каплям при перемешивании раствор 0,80 г (0,0032 Моль) 10-камфорсульфохлорида, затем продолжали перемешивание, окончание реакции определяли по данным ТСХ. Раствор промывали 10 мл 5%-ной соляной кислоты, растворитель удаляли, сульфонидамид перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход — 74,7%, Т. пл. — 94-95°C, R_f 0,91. ИК-спектр, см⁻¹: 3300, 3072, 1741, 1335, 1154, 730. Найдено, %: С — 64,16, Н — 7,97, N — 4,09. С₁₈H₂₇NO₃S. Вычислено, %: С — 64,09, Н — 8,01, N — 4,15.

Выводы

1. Изучена антигипоксическая активность стереоизомерных N-(арилсульфонил)-5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-енов и их аналогов с бензильной, циклогексильной группой и дополнительным каркасным фрагментом камфоры.

2. Показана зависимость биологической активности от характера заместителей у атома азота и в бензольном кольце, а также от пространственной ориентации заместителей относительно норборненового каркаса.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Хачатурян М.Л., Панченко Л.А. // *Бюлл. эксп. биол. и мед.* — 1999. — Т. 127, №6. — С. 625-628.
2. Nitagami Y., Zubrov A.B., Mishra O.P., Delivoria-Papadouroulus M. // *J. Neurochem.* — 1997. — Vol. 69, № 4. — P. 1542-1547.
3. Талкин Б.Н., Баринов В.А., Гунов Л.А. и др. // *Вопр. мед. хим.* — 1994. — Т. 40, №1. — С. 16-18.
4. Alder K., Heimbach K., Reubke R. // *Chem. Ber.* — 1958. — Bd. 97, №7. — S. 1516-1524.
5. Заявка 3720760 (1989) ФРГ. // *РЖХим.* — 1990. — 2080П.
6. Bondavalli F., Bruno O., Mariani E. et al. // *Farmaco. Ed. Sci.* — 1987. — Vol. 42, №12. — P. 941-946.
7. Ranise A., Bondavalli F., Schenone P. et al. // *Farmaco. Ed. Sci.* — 1988. — Vol. 43, №1. — P. 79-81.
8. Касьян Л.И., Зленко О.Т., Мамчур В.И. та ін. // *Фармац. журн.* — 2002. — №2. — С. 59-62.
9. Зленко Е.Т., Мамчур В.И., Касьян Л.И. и др. // *Запорожский мед. журн.* — 2004. — Т. 2, №1 (22). — С. 48-50.
10. Зленко Е.Т., Касьян А.О., Карпенко Д.В., Касьян Л.И. // *Вопр. химии и хим. технол.* — 2005. — №4. — С. 20-23.
11. Зленко Е.Т., Касьян А.О., Тарабара И.Н. и др. // *Вопр. химии и хим. технол.* — 2004. — №4. — С. 85-89.
12. Тарабара И.Н., Зленко Е.Т., Бондаренко Я.С. и др. // *ЖОрФХ.* — 2006. — Т. 4, вип. 2 (14). — С. 54-59.
13. Пат. 10504 (1996). Україна. — Б.В. №6.
14. Пат. 46836 (2002). Україна. — Б.В. №6.
15. Марков В.И., Касьян А.О., Селютин О.Б. // *Укр. хим. журн.* — 1994. — Т. 60, №8. — С. 575-581.
16. Касьян Л.И., Касьян А.О., Горб Л.Г., Клебанов Б.М. // *ЖОрХ.* — 1995. — Т. 31, вып. 5. — С. 678-688.
17. Kasyan L.I., Sereda S.V., Potekhin K.A., Kasyan A.O. // *Heteroatom Chem.* — 1997. — Vol. 8, №2. — P. 177-184.
18. Касьян А.О., Зленко Е.Т., Оковитый С.И. и др. // *ЖОрХ.* — 2001. — Т. 37, вып. 11. — С. 1640-1645.
19. Касьян А.О., Исаев А.К., Касьян Л.И. // *ЖОрХ.* — 2002. — Т. 38, вып. 4. — С. 579-590.
20. Kasyan L.I., Tarabara I.N., Kasyan A.O. et al. // *Tetrahedron.* — 2007. — Vol. 63, №8. — P. 1790-1797.
21. Касьян Л.И., Тарабара И.Н., Касьян А.О. // *ЖОрХ.* — 1999. — Т. 35, вып. 4. — С. 647-648.
22. Касьян Л.И., Тарабара И.Н., Касьян А.О. // *ЖОрХ.* — 2002. — Т. 38, вып. 1. — С. 29-35.
23. Зефиоров Н.С., Соколов В.И. // *Усп. хим.* — 1967. — Т. 36, вып. 2. — С. 243-268.
24. Кларидж Т.Д.В. *Современные методики ЯМР высокого разрешения в химии / Пер. с англ.* — К., 2006. — 350 с.
25. Прозоровский В.Б. // *Фармакол. и токсикол.* — 1962. — Т. 25, №1. — С. 115-119.
26. Лукьянова Л.Д. // *Итоги науки и технологии. Фармакология. Химиотерапевтические средства.* — 1991. — Т. 27. — С. 4-26.

Надійшла до редакції 29.01.2008 р.



До 75-річчя академіка НАН України Мирона Онуфрійовича Лозинського

22 серпня 2008 року виповнилося сімдесят п'ять років видатному вченому в галузі органічної хімії, директору Інституту органічної хімії Національної академії наук України, академіку НАН України Мирону Онуфрійовичу Лозинському.

М.О.Лозинський зробив визначний внесок у хімію гетероциклічних сполук та дослідження природи взаємозв'язку між будовою молекул, їх фізико-хімічними властивостями та характером біологічної активності. Ним створені та впроваджені в практику препарати для медицини та ветеринарії, засоби хімізації сільського господарства, хімічні добавки до полімерних матеріалів, інгібітори накипоутворення, антимікробні добавки до мастильно-охолоджувальних рідин.

Мирон Онуфрійович народився у м. Куликів Львівської обл. в селянській родині. 1956 року він закінчив хіміко-технологічний факультет Львівського політехнічного інституту. У 1956-1958 роках працював молодшим науковим співробітником Рубіжанської філії Науково-дослідного інституту органічних напівпродуктів і барвників Мінхімпрому СРСР. З 1958 року і до цього часу працює в Інституті органічної хімії НАН України: спочатку аспірант, потім молодший науковий співробітник. З 1965 року — старший науковий співробітник, з 1971 року — начальник Центральної заводської лабораторії Дослідного виробництва Інституту органічної хімії НАН України, з 1980 року — завідувач відділу хімії біологічно активних речовин, з травня 1983 року — заступник директора Інституту з наукової роботи, а з 1998 року — директор Інституту органічної хімії НАН України. Доктор хімічних наук з 1974 р., професор з 1988 р., член-кореспондент НАН України з 1990 р., академік НАН України з 2000 р.

Широко відомі дослідження ювіляра з синтезу та реакційної здатності похідних арилгідразоноілхлоридів та арилімідоілхлоридів аліфатичних дикарбонових кислот, які є важливими синтонами для одержання різноманітних типів гетероциклів. При цьому ним відкрито перегрупування о-нітратів арилімідоілшавлевої кислоти в нітроаніліди шавлевої кислоти, знайдені нові реакції рециклізації гідразонів 2-ацилметил-1Н-бензімідазолів у нові гетеро заміщені похідні бензімідазолу і піразолу.

М.О.Лозинським із співробітниками виконано великий обсяг досліджень із вивчення реакційної здатності органічних сполук з активною метиленовою групою в реакції Яппа-Клінгемана та хімічних властивостей нових типів гетероциклічних систем — 5-арил-1,3-дитіан-1,1,3,3-тетраоксиду і 1,3-дитіентан-1,1,3,3-тетраоксиду. Також вперше синтезовано СН-кислоти — похідні фторованих β -дикетонів, що містять атом кисню у фторованому фрагменті. З використанням цих синтонів отримано гетероциклічні сполуки з фторовмісними замісниками.

У співдружності з працівниками Інституту фізики Академії наук Білорусії (проф. В.С.Хоменко) і Фізико-хімічним інститутом ім. О.В.Богатського НАН України (Одеса) (проф. С.Б.Мішкова) синтезовані стійкі комплексні сполуки хелатного типу з рідкісноземельними елементами, досліджено їх люмінесцентні властивості та ефективність як зсуваючих реагентів у ПМР-спектроскопії.

М.О.Лозинським встановлені залежності “будова — біологічна активність” амінокислот, 2-меркаптоалкілзаміщених бензімідазолів, четвертинних амонієвих солей.

Під керівництвом М.О.Лозинського створено субстанції оригінальних лікарських препаратів — актопротектора “Бемітил”, антигіпоксанту “Томерзол”, антимікробного препарату “Ломаден”. У співдружності з Інститутом біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України та Інститутом фармакології і токсикології АМН України впроваджено в медичну практику новий протипухлинний препарат “Мебіфон” для лікування захворювань молочної залози. Спільно зі співробітниками Українського науково-дослідного інституту педіатрії, акушерства і гінекології АМН України в медичну практику впроваджено оригінальний утеростимулятор “Адемол”.

Мирон Онуфрійович — співавтор понад 500 наукових праць, у тому числі 7 монографій та підручників, біля 300 авторських свідоцтв і патентів, 44 з яких впроваджені в народне господарство. Підготував доктора та 10 кандидатів хімічних наук.

Він проводить велику науково-організаційну роботу як директор Інституту органічної хімії НАН України, він головний редактор “Журналу органічної та фармацевтичної хімії”, заступник головного редактора “Українського хімічного журналу”, член редколегій “Журналу органічної хімії”, “Фармацевтичного журналу” та “Вісника фармації”.

М.О.Лозинський був головою організаційних комітетів Українських республіканських конференцій з органічної хімії та міжнародних конференцій, присвячених пам'яті академіків НАН України О.В.Кірсанова, Л.М.Марковського, Ф.С.Бабичева, Українсько-Польсько-Молдавського симпозиуму з супрамолекулярної хімії, 11 Міжнародного семінару зі сполук включення, які проводив Інститут органічної хімії НАН України. Він є заслуженим винахідником УРСР, членом науково-експертної ради Фармакологічного Центру МОЗ України, лауреатом премії ім. А.І.Кіпріанова НАН України.

Наукова громадськість щиро вітає Мирона Онуфрійовича з його славним ювілеєм, бажає міцного здоров'я, наснаги, довгих та щасливих років життя, нових творчих здобутків.

ЗМІСТ

ТІОНІТРИТИ: БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЦИНІ А.М.Борисевич, В.М.Брицун, М.О.Лозинський	3
КАТАЛІТИЧНІ І НЕКАТАЛІТИЧНІ РЕАКЦІЇ АРОМАТИЧНИХ СОЛЕЙ ДІАЗОНІЮ З АЛКЕНАМИ У ПРИСУТНОСТІ НУКЛЕОФІЛІВ Б.Д.Гришук, П.М.Горбовий, В.С.Барановський, М.І.Ганущак	16
СИНТЕЗ, МОДИФІКАЦІЯ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 4-ГІДРАЗИНО- ТА 4-ТІО-5-МЕТИЛТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ А.І.Федосов, С.М.Коваленко, С.В.Власов, О.М.Шаповал, О.В.Борисов, Л.В.Яковлева, В.П.Черних	33
СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 4-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-АРИЛСУЛЬФАМІДІВ В.О.Зубков, І.С.Гриценко, Т.О.Цапко, О.Г.Гейдеріх	39
СИНТЕЗ НОВИХ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ У РЯДУ ПОХІДНИХ 1-АРИЛ-4-(п-АЛКІЛФЕНІЛСУЛЬФОНІЛ)- 5-АМІНО-1,2,3-ТРИАЗОЛУ(1Н) В.А.Георгіянци, А.В.Глушенко, Л.О.Перехода, С.М.Коваленко	44
АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-МЕТИЛХИНОЛИН-4-ОНОВ АМИДАМИ ХЛОРУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ В.А.Зубков, И.С.Гриценко, И.Н.Подольский, Е.А.Таран	48
СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 3,4-ДИМЕТИЛ- ФЕНІЛОКСАМОІЛАМІНОКИСЛОТ ТА ЇХ СОЛЕЙ З D(+)-ГЛЮКОЗАМІНОМ Х.М.Альрахаві, Г.П.Петюнін, Л.М.Малоштан	53
КОМПЛЕКСЫ КРАУН-ЭФИРОВ С СОЕДИНЕНИЯМИ ХРОМА (VI). 1. СИНТЕЗ И СТРУКТУРА КОМПЛЕКСОВ КРАУН-ЭФИРОВ С ГАЛОГЕНОХРОМАТАМИ И ГАЛОГЕНОДИПЕРОКСОХРОМАТАМИ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ И АММОНИЯ С.А.Котляр, Г.Н.Чуприн, А.В.Кириак, О.Ю.Жовтяк, Г.Л.Камалов	59
РОЗРОБКА МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ НОВОГО АНТИГІПЕРГЛІКЕМІЧНОГО ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ЗАСОБУ, СТВОРЕНОГО НА ОСНОВІ ДІАКАМФУ ТА МЕТФОРМІНУ С.І.Мерзлікін, Д.Г.Подгайний	67
ИССЛЕДОВАНИЕ САМОАССОЦИИ И КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ СИЛДЕНАФИЛА МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ Л.А.Яковишин, А.Л.Кузнецова, М.А.Рубинсон, В.И.Гришконец	72
АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФОНАМИДОВ С КАРКАСНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ Л.И.Касьян, Е.Т.Зленко, А.В.Туров, С.А.Придьма, А.О.Касьян	76
ЮВІЛЕЙ М.О.ЛОЗИНСЬКОГО	81

CONTENTS

THIONITRITES: BIOLOGICAL PROPERTIES AND APPLICATION IN MEDICINE A.N.Borisevich, V.N.Britsun, M.O.Loizinsky	3
CATALYTIC AND NON-CATALYTIC REACTIONS OF DIAZONIUM AROMATIC SALTS WITH ALKENES IN THE PRESENCE OF NUCLEOPHILES B.D.Grishchuk, P.M.Horbovy, V.S.Baranovsky, <u>N.I.Ganushchak</u>	16
SYNTHESIS, MODIFICATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 4-HYDRAZINO AND 4-THIO 5-METHYLTHIENO[2,3-d]PYRIMIDINE- 6-CARBOXYLIC ACID ETHYL ESTERS A.I.Fedosov, S.N.Kovalenko, S.V.Vlasov, A.N.Shapoval, A.V.Borisov, L.V.Yakovleva, V.P.Chernykh	33
SYNTHESIS AND THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 4-METHYL-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONIC ACID ARYLAMIDES V.A.Zubkov, I.S.Gritsenko, T.A.Tsapko, O.G.Geyderikh	39
SYNTHESIS OF THE NEW POTENTIAL ANTICONVULSANTS AMONG THE DERIVATIVES OF 1-ARYL-4-(p-ALKYLPHENYLSULFONYL)-5-AMINO-1,2,3-TRIAZOLE(1H) V.A.Georgiyants, A.V.Glushchenko, L.A.Perekhoda, S.N.Kovalenko	44
ALKYLATION OF 2-METHYLQUINOLIN-4-ONES WITH THE CHLOROACETIC ACID AMIDES V.A.Zubkov, I.S.Gritsenko, I.N.Podolsky, Ye.A.Taran	48
SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 3,4-DIMETHYLPHENYLOXAMOYL AMINOACIDS AND THEIR SALTS WITH D(+)-GLUCOSAMINE K.M.Alrahawi, G.P.Petyunin, L.N.Maloshtan	53
COMPLEXES OF CROWN ETHERS WITH CHROMIUM (VI) COMPOUNDS. 1. SYNTHESIS AND STRUCTURE OF CROWN ETHERS COMPLEXES WITH HALOGENOCHROMATES AND HALOGENODIPEROXOCHROMATES OF ALKALINE METALS AND AMMONIUM S.A.Kotlyar, G.N.Chuprin, A.V.Kiriyak, O.Yu.Zhovtyak, G.L.Kamalov	59
DEVELOPMENT OF THE IDENTIFICATION METHODS FOR A NEW ANTIHYPERGLYCEMIC PHARMACOLOGICAL REMEDY CREATED ON THE BASIS OF DIACAMF AND METFORMIN S.I.Merzlikin, D.G.Podgayny	67
STUDY OF SELF-ASSOCIATION AND COMPLEX'S FORMATION OF THE SILDENAFIL BY IR-SPECTROSCOPY L.A.Yakovishin, A.L.Kuznetsova, M.A.Rubinson, V.I.Grishkovets	72
THE ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF SULFONAMIDES WITH FRAME FRAGMENTS L.I.Kasyan, Ye.T.Zlenko, A.V.Turov, S.A.Pridma, A.O.Kasyan	76