

М.З. Федорів, Т.М. Тарас, І.І. Губицька\*, Н.С. Леочко\*\*

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,  
кафедра теоретичної і прикладної хімії

\*Національний університет "Львівська політехніка",

кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології,

\*\*Івано-Франківський медичний університет,

кафедра хімії

## СИНТЕЗ ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАХІНОНУ, ЩО МІСТЯТЬ S-ТРИАЗИНОВИЙ ФРАГМЕНТ

© Федорів М.З., Тарас Т.М., Губицька І.І., Леочко Н.С., 2008

На основі похідних 9,10-антрахінону здійснено синтез 2,4,6-тризаміщених триазинвмісних гетероциклів з метою підвищення біологічної активності одержаних сполук. Підібрано оптимальні умови синтезу, а саме співвідношення вихідних речовин, температуру та час реакції. Структуру одержаних сполук підтверджено даними ІЧ-спектроскопії та елементним аналізом.

In the process of work the reaction of nucleophile substitution of atoms of halogen is conducted in 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine with the purpose of increase of biological activity of the got connections. New connections are synthesized, the optimum terms of synthesis are neat, namely correlation of initial matters, temperature and time of reaction. The structure of the got connections is confirmed given IR-spectrum and by an element analysis.

**Постановка проблеми.** Сьогодні відомо, що антрахіноновий фрагмент входить до складу багатьох антибактеріальних лікарських препаратів, що використовуються у хіміотерапії раку. Гетероциклічні сполуки, які містять S-триазинове кільце, використовуються у фармакології як протипухлинні і протитуберкульозні препарати. Введення у ядро біогенних амінів підвищує біологічну активність сполук.

Саме тому нам було цікаво поєднати антрахіноновий та S-триазиновий фрагменти з метою одержання нових біологічно активних речовин, які володіють цитостатичною та антинеопластичною активністю. У ході роботи як антрахіноновий фрагмент застосовується 1-аміно-4-бромантрахінон-9,10-2-сульфокислота (технічна назва – бромамінова кислота) та 1-аміно-4-бромантрахінон-9,10-2-карбонова кислота (технічна назва – бромамінокарбонова кислота). Як S-триазиновий фрагмент використовується 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин (технічна назва – ціанурхлорид). Вищенаведені речовини широко використовуються хімічною промисловістю, їхнє виробництво є багатотоннажним, тому вони є порівняно дешевими і доступними.

З метою підвищення біологічної активності похідних 9,10-антрахінону під час синтезу було використано  $\gamma$ -аміноасляну кислоту, аспарагінову кислоту, цистеїн, глюкозамін, етилендіамін, п-аміноссульфоанлід та гетероциклічні аміни: 2 – аміногіазол, 1 – амінопіридин.

**Мета роботи.** Поєднати антрахіноновий та S-триазиновий фрагменти. Підібрати оптимальні умови процесу, а саме співвідношення вихідних речовин, температуру та час реакції. Одержати нові біологічно активні речовини, які володіють цитостатичною та антинеопластичною активністю.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Заміщений 9,10-антрахінон є важливим структурним компонентом різноманітних антрациклінових антибіотиків, що володіють протипухлинними властивостями [1, 2]. Вони здатні алкілювати ДНК, вбудовуючись в спіраль, або розривати ДНК, припиняючи їхній біосинтез. Виробляють ці антибіотики біотехнологічним методом на культурах пліснявих грибів.

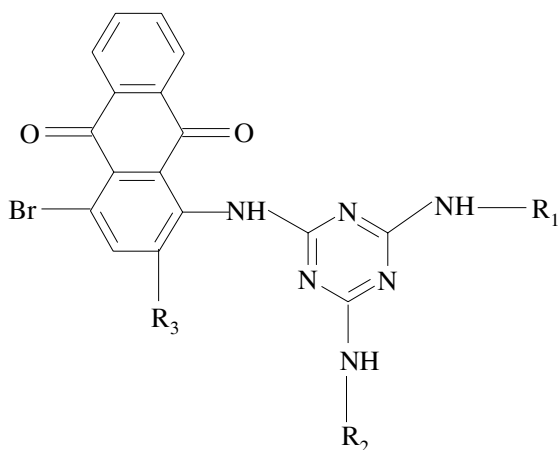
Речовини з базовим гетероциклічним фрагментом займають перше місце в арсеналі лікарських препаратів. Серед них є група алкілювальних протипухлинних препаратів групи азиридину, до складу яких входять лікарські засоби, що містять S-триазиновий фрагмент. Ці препарати виявляють цитотоксичну дію, гальмуючи ріст ракових клітин завдяки алкілюванню ДНК переважно по гуанідину, відщепленням цієї пуринової основи і зшиванням молекул нуклеїнових кислот [1]. Гетероциклічні сполуки, які містять сим-триазинове кільце, проявляють широкий спектр біологічної активності, знаходячи застосування в агрохімії як гербіциди та інсектициди, у фармакології – при виробництві протипухлинних і протитуберкульозних препаратів [3].

Деякі похідні антрахінонів, які містять азотистий гетероцикл, володіють біологічною, зокрема протипухлинною активністю. Переважно подібна активність проявляється або посилюється у разі наявності в ядрі гетероантрахінонів фрагментів біогенних амінів [4].

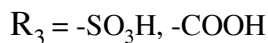
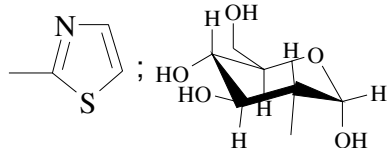
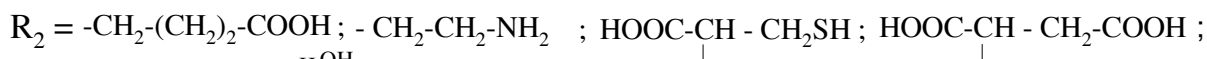
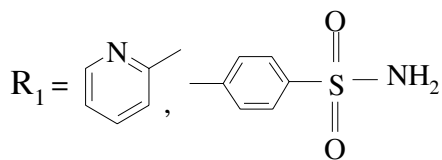
**Опис методики експериментів.** Ціанурхлорид має три рівноцінні атоми хлору, послідовне заміщення яких різними нуклеофільними замісниками дає змогу одержувати велику кількість різноманітних речовин.

У роботі заміщення першого атома хлору здійснювалось при взаємодії з п-аміносульфанілідом (стрептоцидом) та 1-амінопіридином та другого – при взаємодії з  $\gamma$ -аміномасляною і аспарагіною кислотами, цистеїном, глюкозаміном, амініотіазолом, етилендіаміном за відомими методиками [5]. Третій хлор заміщувався сполукою, яка містить антрахіноновий фрагмент. Похідні аміноантрахінонів конденсуються у відповідному розчиннику. У ранніх патентах як розчинник був запропонований нітробензол, а каталізатором була хлориста мідь; проте значно кращим розчинником для ціанування аміноантрахінонів є фенол [6].

Синтезовано ряд сполук :



де



Перший атом хлору заміщався при взаємодії з п-аміноссульфоанлідом (стрептоцидом) або 1-амінопіридином в середовищі ацетон-вода при 0 °С протягом чотирьох годин з періодичним додаванням потрібної кількості 10 % розчину соди для підтримки рН в межах від 6 до 7.

Заміщення другого атома хлору такими нуклеофілами, як  $\gamma$ -аміноасляна і аспарагінова кислоти, цистеїн, глюкозамін, амінотіазол, етилендіамін відбувалося у воді при 80 °С протягом шести годин, додавали 10 % розчин соди для підтримки рН в межах від 7 до 7,5.

Конденсування двозаміщеного ціанурхлориду з молекулою похідної 9,10-антрахінону здійснювалося в середовищі фенолу при 170 °С протягом п'яти годин. З фенолу сполука виділялася осадженням в ацетоні.

Індивідуальність продукту контролювалася методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol у системі розчинників бензол – хлороформ – метанол (10:7:3). Бензол попередньо насичувався аміаком.

**Результати досліджень та їхнє обговорення.** Будова отриманих речовин підтверджена даними ІЧ-спектроскопії та елементним аналізом. Порівнюючи спектри вихідних речовин та продуктів реакції, можна зробити висновок про перебіг цих реакцій. Так, в одержаних речовинах спостерігається смуга валентних коливань карбонільної групи  $\alpha$ -аміноантрахінонів, яка розщеплюється на дві при 1675 та 1610  $\text{cm}^{-1}$ . Причому високочастотніше розташування другої смуги свідчить про  $\alpha$ -структуру аміноантрахінону. У ділянці 1340  $\text{cm}^{-1}$  можна спостерігати валентні коливання, що притаманні групі  $\text{RN-H}_2$ . Також у спектрах наявні смуги, що відповідають вторинній аміногрупі – це валентні коливання в ділянці 3450  $\text{cm}^{-1}$  і слабка смуга в ділянці 1580–1490  $\text{cm}^{-1}$ , що відповідає деформаційним коливанням  $\text{N-H}$ .

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі “Specord-80” у діапазоні 400–4000  $\text{cm}^{-1}$ , використовували методику таблетування досліджуваного зразка з  $\text{KBr}$ .

**Висновки.** Отже, в процесі роботи поєднано антрахіноновий та S-триазиновий фрагменти з метою одержання нових біологічно активних речовин. У результаті синтезовано нові сполуки, будову яких підтверджено даними ІЧ-спектроскопії та елементним аналізом. Нині ведуться подальші дослідження одержаних сполук з метою доведення підвищення біологічної активності продуктів порівняно з вихідними речовинами.

1. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрік І.В. *Основы органической химии лекарственных веществ.* – М.: Химия, 2001. – С. 75–77. 2. Roush W.R., Bennett Ch.E. *A Highly Stereo selective Synthesis of the Landomycin a Hexasacchazide Unit* // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 122(25). – P. 6124–6125. 3. Крыльський Д.В., Шихаліев Х.С., Либерман М.М., Соловьев А.С. *Арилбигуаниды в синтезе триазинсодержащих гетероциклов* // *Вестн. ВГУ.* – 2003. – № 2. – С. 38–40. 4. Соколова М.С. *Внутримолекулярные реакции 1-ациламино-9,10-антрахинонов: Автореф. дис. ...канд. хим. наук.* – Новосибирск, 2007. – 3 с. 5. Горелик М.В. *Химия антрахинонов и их производных.* – М.: Химия, 1983. – 296 с. 6. Венкатараман К. *Химия синтетических красителей / Пер. с англ.; Под ред. Н.С. Вульфсона.* – Л.: Химия, 1957. – Т. 2. – 860 с.