

<sup>1</sup> Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя<sup>2</sup> Чернігівський національний педагогічний університет імені Т. Г. Шевченка**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 4-АМІНО-6-(*трет*-БУТИЛ)-3-МЕТИЛТІО-4,5-ДИГІДРО-1,2,4-ТРИАЗИН-5-ОНУ**

Реакцією нуклеофільного заміщення метилмеркаптогрупи 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-метилтіо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-ону ароматичними амінами синтезовано нові похідні 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-ариламіно-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-ону, структуру яких підтверджено методом ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії. Здійснено прогнозування фармакологічних властивостей синтезованих речовин.

*Ключові слова:* 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-ариламіно-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-он, нуклеофільне заміщення, прогнозування фармакологічної активності.

Реакцией нуклеофільного замещения метилмеркаптогруппы 4-амино-6-(*трет*-бутил)-3-метилтио-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-она ароматическими аминами синтезированы новые производные 4-амино-6-(*трет*-бутил)-3-ариламино-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-она, структура которых подтверждена методом ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии. Осуществлено прогнозирование фармакологических свойств синтезированных веществ.

*Ключевые слова:* 4-амино-6-(*трет*-бутил)-3-ариламино-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-он, нуклеофильное замещение, прогнозирование фармакологической активности.

It has been synthesized new 4-amino-6-(*tert*-butyl)-3-arylamino-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-5-one derivatives by the reaction of nucleophilic substitution methylmercapto group of 4-amino-6-(*tert*-butyl)-3-methylthio-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-5-one of aromatic amines, the structure of which has been confirmed by the method of NMR <sup>1</sup>H-spectroscopy. It has been realized the prognostication pharmacological properties of the synthesized substances.

*Key words:* 4-amino-6-(*tert*-butyl)-3-arylamino-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-5-one, nucleophilic substitution, prognostication of pharmacological properties.

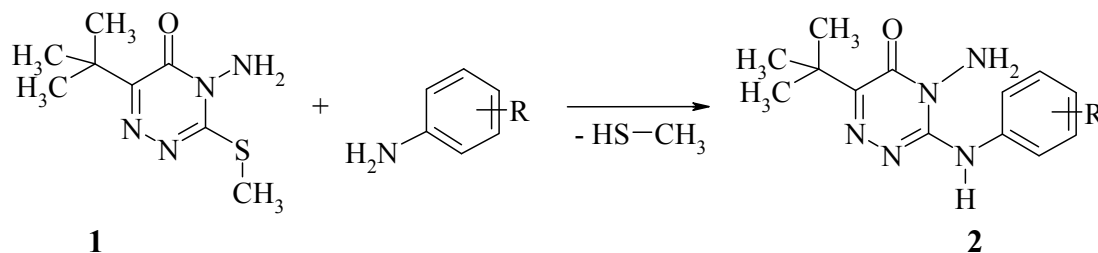
Несиметричні триазини – перспективний клас гетероциклічних сполук з широким спектром біологічної дії [3–6]. Найбільший інтерес становить наявність у похідних 1,2,4-триазину високого рівня пестицидної і фармакологічної активності. Так, серед них виявлено речовини, які використовують в якості гербіцидів, регуляторів росту рослин, фунгіцидів, стабілізаторів-антиоксидантів для полімерів та лікарських препаратів [1–3]. Отже, синтез нових похідних 1,2,4-триазинів із потенційно високою біологічною активністю та дослідження їх практично корисних властивостей становить не лише науковий, але і практичний інтерес.

Аналіз літературних джерел показав, що похідні 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-метилтіо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-ону мало досліджені [1–6]. Таким чином, ці похідні були обрані для цілеспрямованого синтезу та пошуку ефективних біологічно активних речовин.

Синтез сполук **2а-д** здійснено нуклеофільним заміщенням метилмеркаптогрупи 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-метилтіо-4,5-дигідро-1,2,3-триа-

зин-5-ону **1** відповідними ароматичними амінами (схема 1). Реакцію проводили протягом 1 години при температурі 160–180 °С без розчинника.

Схема 1



**2a** R=H; **2б**: R=4-CH<sub>3</sub>; **2в**: R=2,4-OCH<sub>3</sub>; **2г**: R=4-COOCH<sub>3</sub>; **2д**: R=3-CF<sub>3</sub>

Склад та будову синтезованих сполук **2а-д** підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії (табл. 1).

Таблиця 1

Дані ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії синтезованих сполук **2а-д**

Сполука	Хімічні зсуви (δ, м.д.), характерні сигнали				
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C с, 9H	NH <sub>2</sub> с, 2H	NH с, 2H	Ароматичні протони	Інші сигнали
2а	1,35	5,76	9,06	7,06-7,76 м, 5H	
2б	1,36	5,71	8,91	7,12 та 7,59 д-д, 4H	2,27 с, 3H CH <sub>3</sub>
2в	1,35	5,76	8,76	6,53 д, 1H; 6,68 с, 1H; 8,24 д, 1H	3,76 с, 3H, OCH <sub>3</sub> ; 3,88 с, 3H, OCH <sub>3</sub>
2г	1,36	5,65	8,96	7,95-8,08 м, 4H	3,91 с, 3H, OCH <sub>3</sub>
2д	1,43	5,71	9,54	7,83-8,46 м, 4H	

Прогнозування фармакологічної активності синтезованих сполук **2а-д** проведено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances [7]. При обробці даних враховували індекс активності, який становить більше 50 %.

З метою спрямованого синтезу нових лікарських засобів досліджено залежність будова – активність. Встановлено, що досліджувані сполуки можуть становити практичний інтерес для пошуку нових лікарських засобів у якості інгібіторів ферментних систем (табл. 2).

Таблиця 2

Імовірна фармакологічна активність синтезованих сполук **2а-д**

Інгібітори	Сполука				
	2а	2б	2в	2г	2д
1. Serum-glucocorticoid regulated kinase 1 inhibitor	0,99	0,99	0,98	0,98	0,99
2. Protein kinase (PKA, PKC, AKT, GRK, AGC-related, RSK, DBF2, SGK) inhibitor	0,99	0,98	0,96	0,96	0,98
3. Serum-glucocorticoid regulated kinase inhibitor	0,98	0,97	0,93	0,93	0,96
4. Maillard reaction inhibitor	0,94	0,92	0,9	0,89	0,9
5. Protein kinase inhibitor	0,68	0,57	0,49		0,54
6. 3-Hydroxybenzoate 6-monoxygenase inhibitor	0,56				
7. CYP2H substrate				0,61	
8. Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor					0,57

Варто зазначити, що індекс активності щодо Renal disease treatment знаходиться в інтервалі від 0,74 до 0,9, тобто всі синтезовані сполуки **2а-д** з високою вірогідністю здатні її проявити. Імовірна фармакологічна активність залежно від природи замісника R в ароматичному ядрі змінюється наступним чином (рис. 1.1):

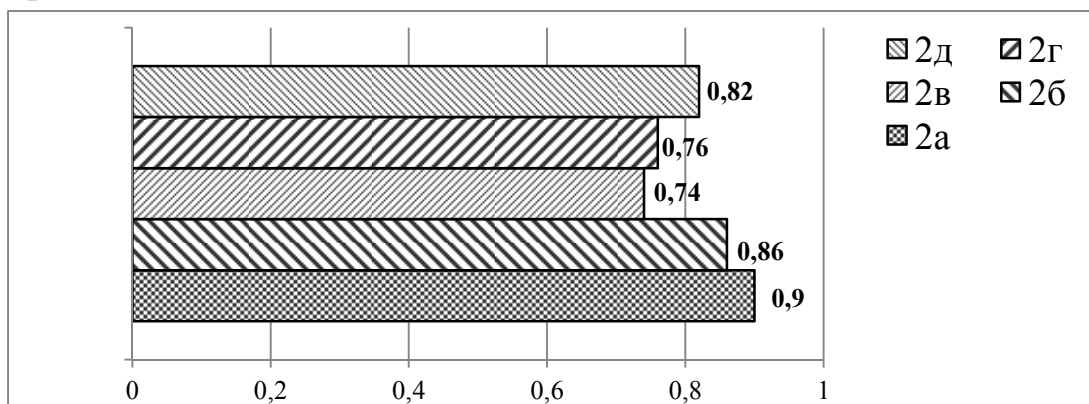


Рис. 1.1. Показники індексу фармакологічної активності щодо Renal disease treatment сполук **2а-д**

Таким чином, синтезовані сполуки, за даними прогнозу фармакологічної активності, є перспективними для подальшого поглибленого вивчення їх фізіологічної дії.

### Експериментальна частина

Спектри ЯМР<sup>1</sup>H синтезованих сполук записано на приладі Bruker-300, робоча частота 300 МГц, розчинник ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – ТМС.

#### Синтез 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-ариламіно-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-онів (**2а-д**)

До 0,01 моль (2,14 г) 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-метилтіо-4,5-дигідро-1,2,3-триазин-5-ону **1** додали 0,01 моль відповідного ароматичного аміну і нагрівали на повітряній бані без розчинника протягом 1 години при температурі 160–180 °С до повного виділення метилмеркаптану. Реакційну суміш охолодили та залили водою. Після утворення кристалічного осаду відфільтрували та перекристалізували з відповідного розчинника.

### Висновки

Реакцією нуклеофільного заміщення метилмеркаптогрупи 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-метилтіо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-ону ароматичними амінами синтезовано нові похідні 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-ариламіно-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-ону, структуру яких підтверджено методом ЯМР<sup>1</sup>H- спектроскопії. Показано, що синтезовані сполуки можуть бути перспективними для пошуку нових лікарських засобів.

### Література

1. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист. – М. : Мир, 1996. – 442 с.
2. Джоуль Д. Основы химии гетероциклических соединений / Д. Джоуль, Г. Смит. – М. : Мир, 1975. – 399 с.
3. Миронович Л. М. 1,2,4-Триазины / Л. М. Миронович, В. К. Променков. – М. : ВИНТИ, 1990. – 268 с.

4. Ковбаса П. М. Синтез та антиоксидантні властивості похідних 3-(4-аміно(Н)-3-меркапто-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-6-іл)пропанової кислоти / П. М. Ковбаса, А. М. Демченко, В. В. Суховєєв // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 6. – С. 63–67.
5. Демченко А. М. Синтез та властивості похідних [1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазину / А. М. Демченко, П. М. Ковбаса, В. В. Суховєєв, О. Є. Ядловський, Т. А. Бухтіарова // Фармацевтичний журнал. – 2011. – № 3. – С. 33–37.
6. Миронович Л. М. Синтез производных 8-R-7-амино-3-трет-бутил-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6Н)-онов / Л. М. Миронович, М. В. Костина // Химия гетероциклических соединений. – 2011. – № 10. – С. 1555–1559.
7. Комп'ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>. – Назва з екрана.

УДК 543.32/.34:581.19

Безверха Я. Ю, Прокопенко В. П.

Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова

### **ДОСЛІДЖЕННЯ БУЗИНИ ЧОРНОЇ ЯК ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ**

Досліджено хімічний склад та використання бузини чорної як лікарської рослинної сировини. Методом фотоелектроколориметрії визначено вміст Фосфору, Феруму, Кальцію, Магнію та Молібдену в різних органах бузини чорної, зібраної в Київській області. Найбільший вміст Фосфору характерний для квітів, що узгоджується з їх використанням у сучасній медицині як лікарської рослинної сировини. Вміст Феруму, Кальцію, Магнію та Молібдену найбільший в листках бузини, що, можливо, дозволяє використовувати останні як джерело необхідних макро- та мікроелементів при лікуванні, наприклад, анемії. Зроблено висновок щодо здатності бузини чорної накопичувати важкі метали, на підставі чого можливе використання цієї рослини як санітара-утилізатора з метою очищення довкілля від хімічного забруднення.

*Ключові слова:* лікарська рослинна сировина, бузина чорна, хімічний склад, неорганічні складові, екологія, фотоелектроколориметрія.

Исследован химический состав и использование бузины черной как лекарственного растительного сырья. Методом фотоэлектроколориметрии определено содержание Фосфора, Ферума, Кальция, Магния и Молибдена в различных органах бузины черной, собранной в Киевской области. Наибольшее содержание Фосфора характерно для цветков, что согласуется с их использованием в современной медицине в качестве лекарственного растительного сырья. Содержание Ферума, Кальция, Магния и Молибдена наибольшее в листьях бузины, что, возможно, позволяет использовать последние в качестве источника макро- и микроэлементов при лечении, например, анемии. Сделано вывод о способности бузины черной накапливать тяжелые металлы, на