

Метод Б. 1,5 г (0,007 моль) тіоціанатоаміду **1 а** розчиняли в 20 мл (0,26 моль) свіжоперегнаного ДМФА і додавали 1 мл (0,007 моль) триетиламіну. Розчин кип'ятили зі зворотнім холодильником впродовж 4 год., охолоджували до кімнатної температури і екстрагували 15 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою і висушували безводним кальцій хлоридом. Після упарювання етеру залишок кристалізували з метанолу. Одержано 1,40 г (93 %) сполуки **5 а**.

Метод В. Змішували 1,5 г (0,007 моль) тіоціанатоаміду **1 а** і 1,2 г (0,01 моль) малеїнової кислоти або її ангідриду. Суміш при повільному нагріванні сплавляли впродовж 15–20 хв у результаті чого спостерігалось виділення газу. Охолоджену суміш промивали водою та перекристалізовували з метанолу. Одержано 1,44 г (96 %) сполуки **5 а**.

За аналогічними методиками одержані сполуки **5 b, c, 6 а-с**.

Література

1. Erian A. W. The chemistry of thiocyanic esters / A. W. Erian, S. M. Sherif // Tetrahedron. – 1999. – N. 55. – P. 7957–8024.
2. Барановский В. С. Синтез и гетероциклизация продуктов тиоцианатоарилирования метакриламида / В. С. Барановский, Р. В. Симчак, Б. Д. Грищук // Журнал общей химии. – 2009. – Т. 79, вып. 2. – С. 280–284.
3. Grishchuk B. D. Synthesis and antibacterial and antifungal properties of 2-thiocyanato-(2-methyl)-3-arylpropionamides and 2-amino-5-benzyl-(5-methyl)thiazol-4-ones / B. D. Grishchuk, V. S. Baranovskii, S. I. Klimnyuk // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2011. – V. 45, N. 9. – P. 532–535.

УДК 547.857.4

Янченко В. О.², Демченко А. М.², Суховєєв В. В.¹, Автуніч Я. В.¹

¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

²Чернігівський національний педагогічний університет імені Т. Г. Шевченка

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 8-БРОМТЕОФІЛІНУ

З калієвої солі 8-бромтеофіліну та α -хлорацетанілідів нами синтезовані відповідні гетероароматичні аміді. За аналогічних умов з бромацетиладамантану та калієвої солі 8-бромтеофіліну одержано відповідний гетероароматичний кетон. Здійснено прогнозування їх фармакологічних властивостей.

Ключові слова: калієва сіль 8-бромтеофіліну, α -хлорацетаніліди, бромацетиладамантан, фармакологічна активність.

С калиевой соли 8-бромтеофиллина и α -хлорацетанилидов нами синтезированы соответствующие гетероароматические амиды. При аналогичных условиях с бромацетиладамантану и калиевой соли 8-бромтеофиллина получен соответствующий гетероароматический кетон. Осуществлено прогнозирование их фармакологических свойств.

Ключевые слова: калиевая соль 8-бромтеофиллина, α -хлорацетанилиды, бромацетиладамантан, фармакологическая активность.

From the potassium salt of 8-bromotheophylline and the α -chloroacetanilide we synthesized corresponding heteroaromatic amides. Under similar conditions with bromacetyladamantan and potassium salt 8-bromotheophylline obtained corresponding heteroaromatic ketone. Implemented forecasting their pharmacological properties.

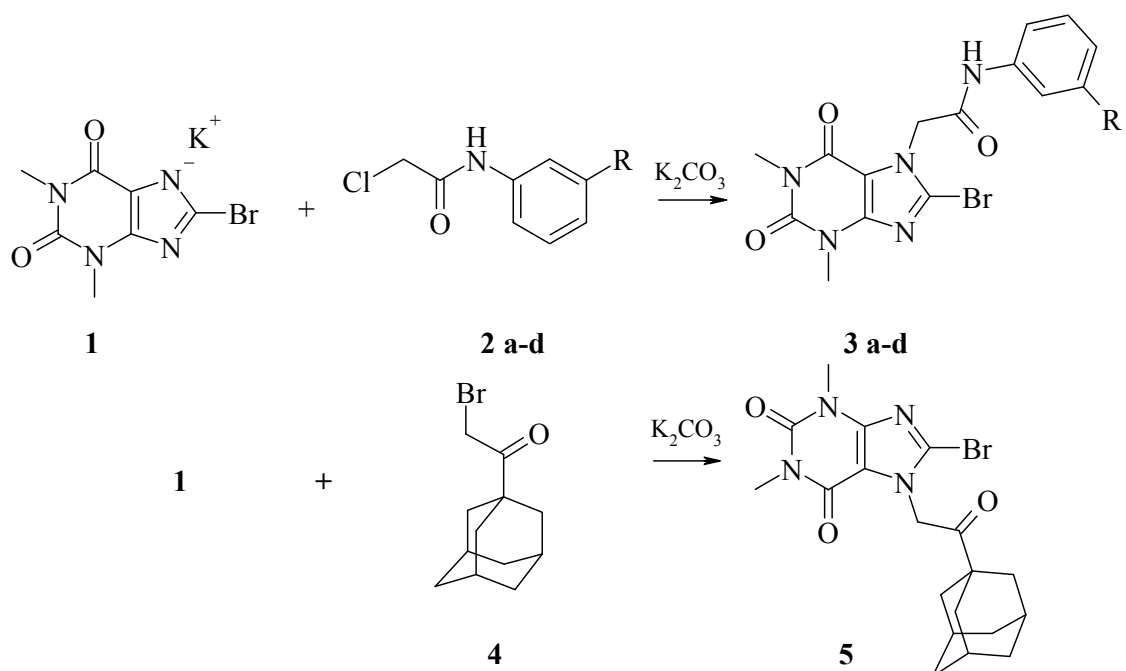
Key words: potassium salt of 8-bromotheophylline, α -chloroacetanilides, bromacetyladamantan, pharmacological activity.

Теофілін є алкалоїдом, який міститься в чайному листі, і за будовою він близький до кофеїну [1]. Теофілін виявляє широкий спектр фізіологічної дії на організм людини. Так, він стимулює дію ЦНС, підсилює скоротливу діяльність міокарда, розширює периферичні, коронарні та ниркові судини, виявляє помірну діуретичну дію, інгібує агрегацію тромбоцитів, гальмує вивільнення з клітин медіаторів алергії тощо [2]. Особливо важливою є здатність теофіліну та його аналогів виявляти бронхорозширювальний ефект [3–7]. На сьогодні використовують дві основні форми теофіліну: препарати короткої дії та форми зі сповільненим вивільненням активної субстанції [4]. До першої групи теофілінів належать, наприклад, препарати тео-дур, теотард, дуруфілін, теопек, теобілонг, ретафіл, а до другої – тео-24, уніфіл, еуфілонг тощо [5]. Слід зазначити, що й похідні теофіліну виявляють суттєву фармакологічну дію. Так, авторами [8] досліджена залежність антигіпоксичної активності від хімічної структури в ряду похідних 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну. Встановлено, що найбільший антигіпоксичний ефект виявив 7-п-метилбензил-8-(α -метил)-п-метоксибензиліден-гідразинотеофілін, який в умовах гострої нормобаричної гіпоксії зменшував витрати АТФ на біологічне окиснення у мітохондріях клітин та подовшував тривалість життя піддослідних щурів. Показано, що похідні 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну є перспективною групою органічних сполук для подальшого проведення цілеспрямованого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних лікарських антигіпоксичних препаратів.

Тому пошук нових фізіологічно активних речовин серед похідних теофіліну має не лише науковий, а й практичний характер.

Об'єктом наших досліджень обрано калієву сіль 8-бромтеофіліну в якості вихідної речовини для синтезу нових гетероциклічних сполук, які можуть бути використані як білдинг-блоки для створення поліфункціональних лікарських засобів. Калієва сіль 8-бромтеофіліну (бротеофін) запатентовано [9] як сполуку, що має протипухлинну та протиметастазну дію, а трисамінну сіль 8-бромтеофіліну – як сполуку, що виявляє антиаритмічну активність [10]. Калієва сіль 8-бромтеофіліну використовується і в препаративному синтезі для одержання нових конденсованих систем, які є ефективними біологічно активними речовинами [11].

Синтез гетероароматичних амідів (**3a-d**) нами здійснено при взаємодії α -хлорацетанілідів (**2 a-d**) з калієвою сіллю 8-бромтеофіліну (**1**) та сухого поташу в середовищі ацетонітрилу. За аналогічних умов з бромацетиладамантану (**4**) та калієвої солі 8-бромтеофіліну (**1**) одержано гетероароматичний кетон (**5**):



2a, 3a: R = H; **2b, 3b:** R = Br; **2c, 3c:** R = C₂H₅; **2d, 3d:** R = OCH₃.

Склад та будову синтезованих сполук (**3a-d**) та (**5**) підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР ¹H-спектроскопії.

Прогнозування фармакологічної активності синтезованих сполук проведено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances [12]. 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 представляти практичний інтерес для пошуку нових лікарських засобів у якості інгібіторів ферментних систем (див. табл.).

Таблиця 1

Імовірна фармакологічна активність синтезованих сполук (**3a-d**) та (**5**)

Фармакологічна активність	Сполуки					
	1	3a	3b	3c	3d	5
Antiparkinsonian (антипаркінсонічна)	0,711	0,905	0,852	0,828	0,844	0,933
Neurodegenerative diseases treatment (лікування нейродегенеративних захворювань)	0,585	0,884	0,835	0,814	0,835	0,894
Radiosensitizer (радіосенсибілізатор)	0,606	0,621	0,554	0,581	0,592	0,408
Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor (Циклічний AMP інгібітор фосфодіестерази)	0,713	0,592	0,407	0,497	0,623	0,362
Kidney function stimulant (стимулятор функції нирок)	0,723	0,593	0,550	0,432	0,308	0,687
Antidepressant (антидепресант)	–	0,539	0,410	0,336	0,439	0,839
Mood disorders treatment (лікування розладів настрою)	–	0,527	0,398	0,330	0,433	0,827

Відповідно до наведеної таблиці, синтезовані аміді (**3a-d**) з вірогідністю 82,8–90,5 % можуть виявляти антипаркінсонічну дію, з вірогідністю 81,4–88,4 % можуть бути використані для лікування нейродегенеративних захворювань. Використання їх як радіосенсибілізаторів має значно меншу вірогідність (55,4–62,1 %). Як і аміді (**3a-d**), кетон (**5**) може виявляти зазначені активності (з вірогідністю 93,3 %, 89,4 % та 40,8 % відповідно), але він може знайти застосування і як антидепресант (вірогідність 83,9 %), або використаний для лікування розладів настрою (82,7 %), тоді як вихідна речовина є менш ефективною, або переліченої дії не виявляє.

Виявлення певної активності сполукою пов'язано, мабуть, не лише з механізмами її взаємодії з активними центрами організму, але і з її будовою. Так, при дослідженні взаємозв'язку “будова – активність” серед ароматичних амідів нами враховано, по-перше, електронні ефекти, що передаються по ядру. Вони описуються константами Гамета ($\sigma_{\text{пара}}$, $\sigma_{\text{мета}}$) і є мірою ефектів поля та резонансного ефекту замісника R в арені. Крім того, розглянуто кореляцію ймовірних активностей синтезованих амідів (**3a-d**) з константи Брауна (σ^+ , σ^-), що характеризують міру взаємодії замісника з зарядом, який виникає у процесі реакції (позитивний – у реакціях електрофільного заміщення або від’ємний), константами Тафта E_s , що визначають внесок просторового впливу замісника і є лінійними функціями радіусів Ван-дер-Ваальса, константами Чартона, молярною рефракцією, або здатністю до поляризації, константами σ_I , що характеризують індукційний вплив замісника через ароматичне кільце, та σ_R , які враховують резонансний вплив [13–15] (див. табл. 2).

Таблиця 2

Константи впливу замісників у бензеновому кільці

Замісник R у ароматичному кільці	H (3a)	Br (3b)	C ₂ H ₅ (3c)	OCH ₃ (3d)
Константи Чартона (σ_v) [13]	0,00	0,65	0,56	0,36
Константи Гамета ($\sigma_{\text{мета}}$) [13]	0,00	0,39	–0,07	0,12
Константи Брауна ($\sigma_{\text{мета}}^+$) [14]	0,00	0,15	–0,30	–0,78
Константи Тафта E_s [13]	0,00	–1,16	–1,31	–0,55
Молярна рефракція MR [13]	1,03	8,88	10,30	7,87
Константи σ_I [13]	0,00	0,50	–0,05	0,27
Константи σ_R [15]	0,00	–0,16	–0,12	–0,42

Знайдено, що радіосенсибілізаційна дія синтезованих амідів антибатна константам Чартона, що пов'язано, мабуть, зі стеричними утрудненнями взаємодії молекул з активними центрами (див. табл. 3).

Таблиця 3

Кореляція радіосенсибілізаційної дії амідів (**3a-d**) до констант Чартона (σ_v)

Замісник R у ароматичному кільці	H (3a)	OCH ₃ (3d)	C ₂ H ₅ (3c)	Br (3b)
Константи Чартона (σ_v) [13]	0,00	0,36	0,56	0,65
Radiosensitizer (радіосенсибілізатор)	62,1 %	59,2 %	58,1 %	55,4 %

Отже, синтезовані речовини, за даними прогнозу фармакологічної активності, є перспективними сполуками для подальшого поглибленого вивчення їх фізіологічної дії і можуть бути використані в якості білдинг-блоків для спрямованого синтезу нових лікарських засобів при урахуванні

електронних властивостей замісників R у ароматичному ядрі гетероароматичного амідів.

Експериментальна частина

Сpektри ЯМР¹H синтезованих сполук записано на приладі Bruker-300, робоча частота 300 МГц, розчинник ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС.

Загальна методика синтезу сполук (3a-d): До суспензії 0,005 моль калієвої солі 8-бромтеофіліну в 50 мл ацетонітрилу додавали 0,005 моль відповідного α-хлорацетанілідів (**2 a-d**) та 0,0125 моля сухого поташу. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником 4 години. Після охолодження виливали в 250 мл води. Осад, що випав, відфільтровували, сушили.

За аналогічних умов з бромацетиладамантану (**4**) та калієвої солі 8-бромтеофіліну (**1**) одержано гетероароматичний кетон (**5**).

Висновки

Нами синтезовано нові похідні 8-бромтеофіліну, а саме: амідів (**3a-d**) та кетон (**5**), структуру яких підтверджено методом ЯМР¹H- спектроскопії. Показано, що синтезовані сполуки можуть бути перспективними для пошуку нових лікарських засобів.

Література

1. Теофілін. – Режим доступу: <http://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B5%D0%BE%D1%84%D1%96%D0%BB%D1%96%D0%BD>. – Назва з екрана.
2. Теофілін (theophyllinum). 1, 3-Диметилксантин. Режим доступу: <http://uk.shram.kiev.ua/health/med/pre/preparat-570.shtml>. – Назва з екрана.
3. Перцева Т. О., Онищенко Т. С. Теофілін у лікуванні хворих на бронхіальну астму // Український пульмонологічний журнал. – 2000. – № 3. – С. 67–69. Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/theophil.htm>. – Назва з екрана.
4. Чучалин А. Г., Даниляк И. Г., Барвиченко Л. И. и др. Теофиллин пролонгированного действия в терапии бронхиальной астмы // Терапевт. арх. – 1989. – № 8. – С. 30 – 37.
5. Белоусов Ю. Б., Омеляновский В. В.// Клиническая фармакология болезней органов дыхания. – Москва : Универсум Паблишинг, 1996. – С. 93–105.
6. Цой А. Н., Гавриленко Л. П., Боговский Б. П и др. Клиническая эффективность пролонгированных препаратов теофиллина // Клин. медицина. – 1990. – № 9. – С. 72–75.
7. Чучалин А. Г., Кеменова В. А., Булгаков С. А., Мидани С. М. Новый отечественный комбинированный бронходилататор комбипэк в лечении больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 1992. – № 3. – С. 54–58.
8. Дослідження залежності антигіпоксичної активності від хімічної структури в ряду похідних 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну / А. В. Таран, О. П. Матвійчук, Б. А. Самура, М. І. Романенко, Л. В. Євсєєва // Український біофармацевтичний журнал. – 2011. – № 5. – С. 26–30.
9. Калієва сіль 8-бромтеофіліну (бротеофін), що має протипухлинну та протиметастазну дію. Режим доступу: <http://uapatents.com/2-23324-kaliehva>

sil-8-bromteofilinu-broteofin-shho-maeh-protipukhlinnu-ta-protimetastaznu-diyu.html. – Назва з екрана.

10. Трисамінна сіль 8-бромтеофіліну, яка має антиаритмічну активність. Режим доступу: <http://uapatents.com/patents/13917-trisaminna-sil-8-bromteofilinu-yaka-maeh-antiaritmichnu-aktivnist-1.png>. – Назва з екрана.
11. Повстяной М. В., Федоренко А. М., Повстяной В. М., Лебедева И. А. Применение аминокислот в гетероциклизации 7,8-дифункционально замещенных теофиллинов до производных имидазо(1,2-f)теофиллинов // Учёные записки Таврического национального университета В. И. Вернадского. – Серия “Биология, химия”. – Т. 25 (64). – 2012. – № 4. – С. 271–278.
12. Комп’ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>. – Назва з екрана
13. C. Hansch and A. Leo, "Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology," Wiley-Interscience, NY, 1979. Режим доступу: <http://www.wiredchemist.com/chemistry/data/hammett-sigma-constants>. – Назва з екрана
14. Корреляционные соотношения. Режим доступу: <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2129.html>. – Назва з екрана.
15. Константы заместителей. Режим доступу: http://kochem.samsu.ru/O_doc/constants.htm. – Назва з екрана.

УДК 547.32+547.556.7

Яцюк В. М., Гуцало П. А., Баран В. Д., Барановський В. С., Грищук Б. Д.

Тернопільський національний педагогічний університет
імені Володимира Гнатюка

ТЕТРАФЛУОРОБОРАТ 5-КАРБОКСИФЕНІЛ-1,3-БІСДІАЗОНІУ В РЕАКЦІЯХ АНІОНАРИЛЮВАННЯ АМІДІВ ТА НІТРИЛІВ НЕНАСИЧЕНИХ КИСЛОТ

Взаємодія тетрафлуороборату 5-карбоксифеніл-1,3-бісдіазонію з амідами та нітрилами акрилової і метакрилової кислот в умовах реакцій бром- і тиоціанатоарилування відбувається з утворенням продуктів аніонарилювання та нуклеофільного заміщення діазогрупи в межах молекули арилюючого реагенту.

Взаимодействие тетрафторобората 5-карбоксифенил-1,3-бисдiazония с амидами и нитрилами акриловой и метакриловой кислот в условиях реакций бром- и тиоцианатоарилрования сопровождается образованием продуктов анионарирования и нуклеофильного замещения диазогруппы в пределах одной молекулы арилирующего реагента.

The interaction of 5-carboxyphenyl-1,3-bisdiazonium tetrafluoroborate with amides and nitriles of acrylic and methacrylic acids under conditions of bromo- and thiocyanatoarylation reaction accompanied by the formation of anionarylation and nucleophilic substitution of diazo group products within one molecule of arylating reagent.