

УДК 547.496.3; 547.879

М.Б.Исабаева¹, А.М.Газалиев¹, М.К.Ибраев¹, Ж.А.Ибатаев², А.С.Ескалиев²¹Карагандинский государственный технический университет;²Восточно-Казахстанский государственный университет им. С.Аманжолова, Усть-Каменогорск**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ТРИАЗИНА НА ОСНОВЕ ТИОМОЧЕВИНЫ**

Тиомочевина негізінде бірқатар жаңа гексагидро-1,3,5-триазин-4-тион туындылары және олардың аминдермен тұздары алынған. Синтезделген қосылыстардың құрамы мен құрылысы элементтік талдау және ИК-, ПМР-спектроскопия мәліметтерімен дәлелденген. Алынған заттар жоғары ықтималдықта гербицидтік және инсектицидтік белсенділік көрсетуі мүмкін.

Synthesized number of new derivatives of triazine on a basis of thiourea and their salts with amines. Structure and compound of the synthesized substances it is established on the basis of IR-, NMR-spectroscopy and the element analysis. Their substances be can a potentially herbicide and insecticide.

Широко известно, что многие S,N-содержащие гетероциклические соединения обладают огромным спектром биологической активности. Азот- и серосодержащие гетероциклические соединения занимают основную часть арсенала лекарственных средств современной медицины.

Синтез S,N-содержащих гетероциклических систем актуален и потому, что они входят в состав жизненно важных веществ: алкалоидов, ферментов, витаминов, антибиотиков и др. Изучение взаимосвязи структура–активность, структура–химические свойства также представляет важную составляющую цели синтеза новых гетероциклических систем [1, 2].

Функции серы и азота в живой природе сводятся к участию в структурной организации живой материи и регуляции метаболизма. Сера и азот участвуют в разнообразных биохимических и физиологических процессах, и прежде всего в окислительно-восстановительных реакциях, синтезе белка, делении клеток, мышечном сокращении, деятельности центральной нервной системы и др. Поиск новых лекарственных средств среди органических соединений серы и азота обусловлен важной ролью этих элементов в жизнедеятельности организма и наличием большого числа азот- и серосодержащих лекарственных препаратов различного назначения [3].

В синтезе новых S,N-содержащих гетероциклических систем важную роль играют вещества, которые имеют в своем составе реакционноспособные азот- и серосодержащие группы. В этом плане тиомочевина является удобными синтонами при получении различных азот и серосодержащих циклических соединений. Интерес к тиомочевине и ее производным можно объяснить также их широким применением. Данные соединения могут являться промежуточными продуктами в синтезе различных классов серосодержащих веществ [4–6].

Аминометилирование соединений с подвижным атомом водорода действием формальдегида и аммиака или аминов — реакция, открытая Маннихом, — широко применяется в органическом синтезе [7]. Так как тиомочевина содержит подвижные атомы водорода, она может вступать в реакцию аминметилирования, образуя моно-, ди-, три- и тетразамещенные соединения.

Аминокислоты, имея первичную аминогруппу, также могут быть активной компонентой для реакции аминметилирования.

Аминокислоты имеют исключительно важную роль в жизнедеятельности живого организма и являются основой всех белковых тел. Среди синтетических производных аминокислот обнаружены вещества, обладающие противовоспалительным, жаропонижающим, противовирусным и антибактериальным, гипотензивным и другими видами активности. Особенностью таких средств является то, что они благодаря своей структурной схожести легко проникают через мембраны клетки и редко вызывают защитные действия иммунной системы.

В этой связи нам представлялось особо интересным и перспективным использовать некоторые аминокислоты в качестве активной аминной компоненты в получении оснований Манниха.

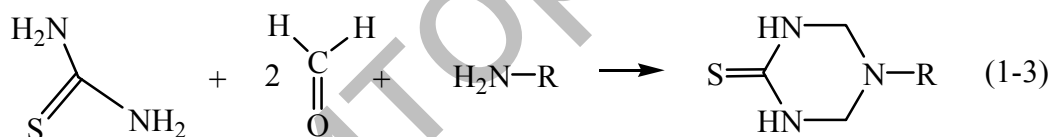
Для аминотетирования тиомочевинны нами были использованы аминокислоты, такие как глицин и ϵ -аминокапроновая кислота, а также сульфаминовая кислота.

Расположение 1,3 водородных атомов в молекуле тиомочевинны дает возможность получить цикл при действии на нее формальдегидом и первичным амином. По схеме аминотетирования тиомочевинны первичными аминами легко доступны замещенные гексагидро-1,3,5-триазин-4-тионы [8].

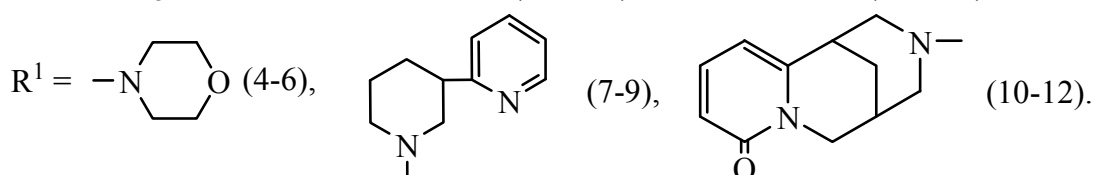
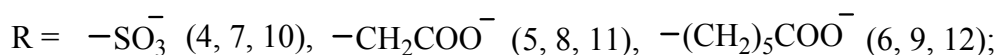
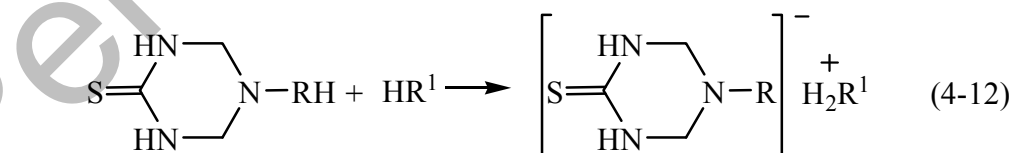
Многие производные триазинов известны как биологически активные соединения. Они обладают широким спектром практически ценных свойств и являются одним из перспективных классов гетероциклических соединений. Производные *симм*-триазина обладают комплексом ценных, порой уникальных свойств: их можно применить в качестве модификаторов, антиоксидантов, термостабилизаторов, антипиренов, отбеливателей, красителей. Они проявляют инсектицидную и гербицидную активности и т.п. Кроме того, производные *симм*-триазина представляют особенно большой интерес для химии высокомолекулярных соединений, где они имеют как самостоятельное значение в качестве мономеров при получении полимеров, так и вспомогательное — в качестве высокоэффективных модифицирующих добавок [9, 10].

В этом плане актуальны работы как по расширению ассортимента указанных соединений и полимеров с целью получения новых материалов с комплексом заданных ценных свойств, так и по изысканию новых областей применения уже известных соединений и полимеров триазинового ряда.

С целью изучения свойств и реакционной способности, а также для увеличения количества новых биологически активных соединений аминотетированием тиомочевинн получен ряд гексагидро-1,3,5-триазин-4-тионов (1–3). Для аминотетирования тиомочевинны с формальдегидом были выбраны сульфаминовая (1), аминоексусная (2) и ϵ -аминокапроновая (3) кислоты.



Синтезированные соединения (1–3) представляют собой кристаллические вещества белого цвета, которые плохо растворимы в воде, спирте и хорошо растворимы в горячем ДМФА. Продукты имеют четкие воспроизводимые температуры плавления. Полученные соединения (1–3) из-за наличия кислотных групп хорошо растворимы в щелочных растворах. Взаимодействием этих соединений с аминами (морфолин, анабазин, цитизин) нами получен ряд солей (4–12):



Синтезированные соединения (4–12) представляют собой гигроскопичные бесцветные кристаллы, расплывающиеся при стоянии на воздухе.

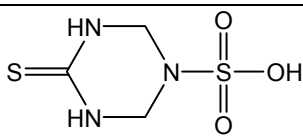
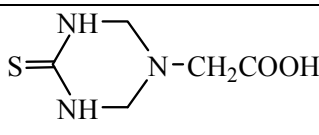
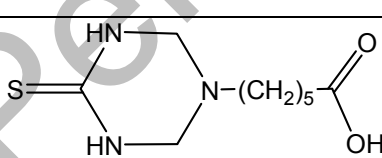
С целью установления предполагаемой биологической активности синтезированных соединений нами был проведен биопрогноз с использованием одной из наиболее эффективных на сегодняшний день компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), использующей при расчетах единое описание химической структуры и универсального математического алгоритма установления зависимостей «структура-активность» [11–14].

Компьютерная система PASS предсказывает 2468 фармакологических эффектов на основе структурной формулы, включая фармакологические эффекты и механизмы действия, мутагенности, канцерогенности. Эффективность применения данного подхода при скрининге новых соединений составляет свыше 500 %. Точность компьютерного прогноза на 300 % превосходит предсказания экспертов. Анализ результатов прогноза PASS показал, что использование программы увеличивает число отобранных «активных» соединений от 2 (при $P_a > 10\%$) до 17 раз (при $P_a > 90\%$) по сравнению со случайным скринингом.

Результаты биопрогноза некоторых синтезированных соединений и исходных аминов представлены в таблицах 1 и 2. Указаны вид предполагаемой активности и коэффициенты вероятностей наличия (P_a) и отсутствия (P_i) каждого вида активности, которые имеют значения от 0 до 1. При анализе прогнозируемого списка активностей выбраны условия $P_a > 70\%$.

Таблица 1

Результаты компьютерного биопрогноза некоторых синтезированных соединений

№	Структурная формула	P_a^1	P_i^2	Предполагаемый вид активности
1		0,990	0,001	Muramoyltetrapeptide carboxypeptidase inhibitor
		0,942	0,001	HDL-cholesterol increasing
		0,907	0,006	Atherosclerosis treatment
		0,860	0,000	Lactamase C inhibitor
		0,844	0,007	NMDA receptor glycine site agonist
		0,745	0,005	Cystic fibrosis treatment
		0,738	0,025	Squalene-hopene cyclase inhibitor
		0,715	0,007	Antibacterial
2		0,956	0,001	HDL-cholesterol increasing
		0,933	0,005	Atherosclerosis treatment
		0,882	0,006	Psychotropic
		0,882	0,006	Neuroprotector
		0,882	0,006	Nootropic
		0,882	0,006	NMDA receptor glycine site agonist
		0,882	0,006	Antipsychotic
		0,809	0,065	Platelet antagonist
		0,809	0,065	Anticoagulant
		0,809	0,065	Fibrinolytic
		0,809	0,065	Fibrinogen receptor antagonist
		0,809	0,065	Antithrombotic
		0,726	0,003	Growth stimulant
		0,726	0,003	Antiobesity
0,726	0,003	Growth hormone agonist		
3		0,914	0,005	Atherosclerosis treatment
		0,905	0,001	HDL-cholesterol increasing
		0,860	0,007	NMDA receptor glycine site agonist
		0,795	0,018	Gaucher disease treatment
		0,775	0,014	Aldose-6-phosphate reductase (NADPH) inhibitor
		0,714	0,004	Growth hormone agonist
		0,706	0,011	Creatinase inhibitor
		0,706	0,007	Hypolipemic

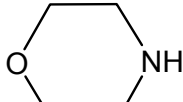
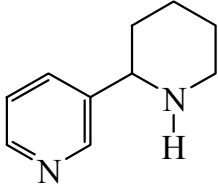
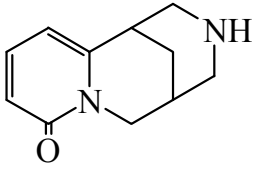
Примечание. 1P_a — вероятность проявления данного вида активности; 2P_i — вероятность отсутствия данного вида активности.

Все соединения (1–12) в своем составе содержат 1,3,5-триазиновый цикл, и поэтому вещества данного класса проявляют одинаковые по виду активности — психотропную, ноотропную, нейропротекторную и др. Эти соединения, кроме указанных активностей, проявляют ряд других, — «личные»

активности, обусловленные индивидуальными структурными характеристиками. Например, введение фрагментов молекул цитизина и анабазина приводит к соединениям с ярко выраженной антиэпилептической, антитабачной и психотропной активностью, прогнозируется возможность их использования в качестве ноотропиков, аналептиков и антидепрессантов.

Таблица 2

Результаты компьютерного биопрогноза исходных аминов (алкалоидов)

№	Структурная формула	P_a	P_i	Предполагаемый вид активности
1	 морфолин	0,884 0,867 0,846 0,843 0,827	0,013 0,013 0,005 0,005 0,002	Ингибитор тромбообразования Антидепрессант Кардиоаналептик Агонист имидазолина Сердечный
2	 анабазин	1,00	0,00	Агонист ацетилхолина Ацетилхолин холиномиметический агонист Аналептическое средство Антитабачный Холинергический Гипертензивный Инсектицид Дыхательное analeптическое средство Спазмогенный
		0,889 0,788 0,779 0,783 0,741 0,683 0,689 0,662 0,632 0,677	0,008 0,010 0,004 0,030 0,007 0,005 0,015 0,031 0,013 0,064	Ноотропный Лечение зависимости Вызывающий судороги Психостимулянт GABA антагонист рецептора Сердечно-сосудистое средство Аналептическое средство Лечение нарушений сознания Нейропротектор Лечение множественного склероза
3	 цитизин	1,0	0,00	Агонист ацетилхолина Ацетилхолин Холиномиметический агонист Аналептическое средство Холинергический Гипертензивный Дыхательное analeптическое средство
		0,893 0,677 0,724 0,645 0,643 0,635 0,630 0,674 0,562 0,516 0,538	0,001 0,036 0,083 0,013 0,014 0,013 0,015 0,066 0,031 0,017 0,043	Антитабачный Ноотропный Антагонист рецептора фибриногена Сосудорасширяющее средство, почечное Ацетилхолин M2 агонист рецептора Лечение нарушений сознания Лечение острых неврологических нарушений Нейропротектор Антагонист фактора роста GABA C антагонист рецептора Стимулянт выпуска ацетилхолина

Анализ данных биопрогноза новых производных триазина (4–12) показывает, что данные соединения, благодаря ионной структуре и наличию фрагментов биогенных аминов, проявляют совокупность активностей триазинового остатка и исходных аминов. При сочетании триазинового остатка с фрагментом молекулы цитизина, анабазина также прогнозируется появление новых видов биологической активности. Такие соединения могут использоваться как аналептики, ноотропики и лекарственные средства для лечения эпилепсии.

Обобщая все приведенное выше, можно сказать, что соединения, полученные на основе тиомочевин и биогенных аминов, проявляют широкий спектр биологической активности, и могут быть предложены в качестве новых и эффективных лекарственных препаратов.

Экспериментальная часть

Состав соединений (1–12) подтвержден данными элементного анализа, строение — ИК- и ПМР-спектроскопией.

В ИК-спектрах соединений (1–12) можно выделить характеристические полосы валентных колебаний связи NH (3220–3100 см⁻¹) триазинового цикла и связи C=S (1570–1520 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H синтезированных соединений (1–12) присутствуют характерный синглетный сигнал протонов NH триазинового цикла в области 8,42–7,91 м.д. с интенсивностью 2H и синглетный сигнал метиленовых протонов триазинового кольца в области 4,80–3,90 м.д. с интенсивностью 4H с небольшим расщеплением в 1,5 Гц на протоны NH групп.

Физико-химические константы синтезированных соединений (1–12) представлены в таблице 3.

Т а б л и ц а 3

Физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (1–12)

№ соед.	T _{пл.} , °C	Выход, %	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			C	H	N		C	H	N
1	185–186	88	18,20	3,61	21,33	C ₃ H ₇ N ₃ O ₃ S ₂	18,27	3,58	21,30
2	170–171	67	34,21	5,25	23,95	C ₅ H ₉ N ₃ O ₂ S	34,28	5,18	23,98
3	202–203	74	49,02	7,93	17,17	C ₁₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	48,95	7,81	17,13
4	155–158	89	29,64	5,67	19,78	C ₇ H ₁₆ N ₄ O ₄ S ₂	29,57	5,67	19,70
5	170–171	78	41,36	6,85	21,44	C ₉ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	41,21	6,92	21,36
6	160–162	83	50,62	8,36	16,93	C ₁₃ H ₂₆ N ₄ O ₃ S	50,58	8,49	16,85
7	190–192	81	43,38	6,00	19,37	C ₁₃ H ₂₁ N ₅ O ₃ S ₂	43,44	5,89	19,48
8	140–142	70	53,39	6,87	21,01	C ₁₅ H ₂₃ N ₅ O ₂ S	53,39	6,87	20,75
9	130–135	75	58,84	8,21	17,19	C ₁₉ H ₃₁ N ₅ O ₂ S	58,94	8,16	17,18
10	174–175	67	43,40	5,46	18,07	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ O ₄ S ₂	43,04	5,42	18,43
11	141–143	67	52,58	6,34	19,16	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O ₃ S	52,65	6,23	19,59
12	137–140	72	56,98	7,41	16,61	C ₂₀ H ₃₁ N ₅ O ₃ S	57,30	7,09	16,87

Температура плавления определена на приборе «Voetius» (погрешность измерений ±0,1 °C).

Ход всех реакций и индивидуальность соединений контролировали с помощью тонкослойной хроматографии на стандартных пластинках «Silufol UV-254», проявитель — йод. Системы (элюент): изопропиловый спирт–аммиак–вода = 7:2:1, ДМФА–спирт = 1:1.

Общая методика получения соединений (1–3). К водному раствору 0,02 моль тиомочевин добавляли при интенсивном перемешивании водный раствор 0,04 моль формальдегида (формалин), затем при перемешивании делительной воронкой добавили водный раствор 0,02 моль соответствующей кислоты. После введения раствора кислоты реакционную массу перемешивали еще 1 час, затем оставили на сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровали, несколько раз промыли дистиллированной водой. Высушили в вакуум-эксикаторе. Выход веществ 67–88 %.

Общая методика получения соединений (4–12). К водной суспензии 0,02 моль соединений (1–3) добавили 0,02 моль соответствующего амина, смесь перемешивали 15–20 минут, отфильтровали, фильтрат упарили почти досуха. Остаток перекристаллизовывали из спирта. Выход 67–89 %.

Список литературы

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1998. — Ч. 2. — 688 с.
2. *Быков Г.В.* История органической химии. Открытие важнейших органических соединений. — М.: Наука, 1978. — 379 с.
3. *Кофман А.М., Голендер В.Е., Скорова А.Э. и др.* Статистическое исследование информационного массива по биологически активным соединениям // Хим.-фарм. журн. — 1984. — Т. 18. — Вып. 5. — С. 583–588.
4. *Мозолис В.В., Йокубайтите С.П.* // Успехи химии. — 1973. — Т. 42. — № 7. — С. 1310.
5. *Беленький Л.И., Бжеззовский В.М., Власова Н.Н. и др.* Химия органических соединений серы. Общие вопросы / Под ред. Л.И.Беленького. — М., 1988.
6. *Barton S.D., Ollis W.D.* Общая органическая химия. — Т. 5. Соединения фосфора и серы. — М., 1985.

7. Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. — М., 1976.
8. Лазарев Д.Б., Рамиш С.М., Иваненко А.Г. // ЖОХ. — 2000. — Т. 70. — № 3. — С. 475.
9. Мельников Н.Н. Пестициды. Химия, технология и применение. — М., 1987.
10. Келарев В.И., Караханов Р.А., Кокосова А.С., Ганкин Г.Д. // ХГС. — 1992. — № 9. — С. 1250.
11. Poroikov V., Filimonov D. Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads / Holtje H.D., Sippl W., eds. Rational Approaches to Drug Design. — Barcelona: Prous Science, 2001.
12. Poroikov V.V., Filimonov D.A. QSAR and Molecular Modeling Concepts, Computational Tools and Biological Applications. — Barcelona: Prous Science Publishers, 1996. — P. 49–50.
13. Poroikov V.V., Filimonov D.A. How to acquire new biological activities in old compounds by computer prediction // J. Comput. Aided Mol. Des. — 2002. — Vol. 16. — P. 819–824.
14. Глориозова Т.А., Филлимонов Д.А., Лагунин А.А., Поройков В.В. Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выработке новых химических соединений // Хим. фарм. журн. — 1998. — Т. 32. — № 12. — С. 33–39.

УДК 547.244

А.В.Казанцев¹, Е.Г.Горин², А.З.Алимбеков¹, И.В.Корольков¹¹Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова;²НАК «КазАтомПром», ТОО «АППАК», Алматы**СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 3-(R-о-КАРБОРАНИЛ)-1,2-ЭПОКСИПРОПАНОВ**

3-(R-о-карборанил)-1,2-эпоксипропандар синтезделген және олардың B_2O_3 , H_3BO_3 , галогенді қышқылдармен, α -хлорэтилбутилді мен β, β' -дихлорэтилді эфирлермен реакциялары зерттелген. Реакцияларының заңдылықтары мен ерекшеліктері табылған. Карборандардың ғылыми, тұрмыстық мағынасы, жоғары функционалды туындылары синтезделген.

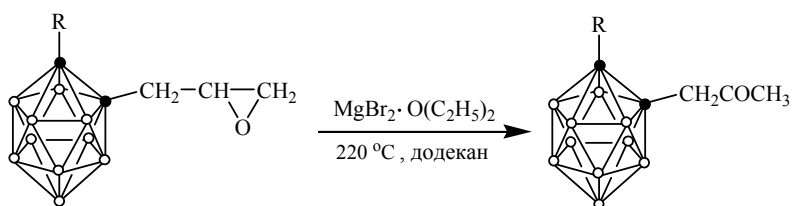
3-(R-o-carboranyl)-1,2-epoxypropanes were synthesized; their reactions with B_2O_3 , H_3BO_3 , halic acids, α -chloroethylbutyl and β, β' -dichloroethyl ethers were investigated. Regularities and special features of these reactions were shown. Functional derivatives of carboranes, having scientific and practical interests were obtained.

Карборанилсодержащие эпоксисоединения, как и жирно-ароматические аналоги, представляют большой теоретический и практический интерес, находят применение в производстве термостойких полимеров, пластификаторов и биологически активных веществ широкого спектра действия.

Несмотря на это, систематические исследования карборанилсодержащих эпоксисоединений в последние годы практически не проводились.

В связи с этим и с целью изыскания новых биологически активных веществ заданного спектра действия нами синтезированы 3-(R-о-карборанил)-1,2-эпоксипропаны и исследованы их свойства и превращения.

Приступая к исследованию свойств и превращений эпоксисоединений, мы руководствовались данными работ [1–3], в которых отмечалось, что 3-(R-о-карборанил)-1,2-эпоксипропаны обладают рядом специфических особенностей и в отличие от обычных эпоксисоединений при действии $FeCl_3$, $MgCl_2$ и $ZnCl_2$ вместо ожидаемых продуктов изомеризации (альдегидов и кетонов) дают соответствующие хлоргидрины. Продукты изомеризации — карборанилзамещенные β -кетоны образуются с удовлетворительным выходом лишь при длительном кипячении эпоксисоединений с эфиром бромистого магния в додекане:

R=CH₃, CH₂=CH, *i*-C₃H₇, C₆H₅.