

**2,4-Диметил-6-феніл-2,3,4,6а,7,12b-гексагідро-1Н,6Н-хромено[4',3':4,5]пірано[2,3-д]піримідин-1,3-діон (3в).** Вихід 52%.  $T_{\text{топл.}}$  275°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч.): 2.27 м (1Н, СН); 3.10–3.25 м (6Н,  $\text{CH}_3$ ); 3.66 д (1Н, СН,  $J=10.9$  Гц); 4.25 д (1Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J=10.9$  Гц); 4.37 д (1Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J=4.7$  Гц); 5.16 д (1Н, СН,  $J=10.9$  Гц); 6.80–7.40 м (9Н,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Знайдено, %: С 70.07, Н 5.61, N 7.55.  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ . Обчислено, %: С 70.20, Н 5.36, N 7.44.

**РЕЗЮМЕ**

Досліджено взаємодію 2-(3-феніл-2-пропенілокси)бензальдегідів з барбітуровими кислотами. Показано, що процес відбувається як двостадійна доміно-реакція Кневенагеля-гетеро-Дільса-Альдера. З'ясовано стереохімічні особливості реакції.

**РЕЗЮМЕ**

Исследовано взаимодействие 2-(3-фенил-2-пропенилокси)бензальдегидов с барбитуровыми кислотами. Показано, что процесс протекает как двухстадийная домино-реакция Кневенагеля-гетеро-Дильса-Альдера. Определены стереохимические особенности реакции.

**SUMMARY**

The reaction of 2-(3-phenyl-allyloxy)benzaldehydes with barbituric acids was investigated. It was show that the process proceeds as domino Knoevenagel hetero-Diels-Alder reaction. The stereochemical features of the reaction were discovered.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Tietze L.F. Domino Reactions in Organic Synthesis / L.F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke // Weinheim: Wiley-VCH, 2006. 621 p.
2. Tietze L.F. Domino Reactions in Organic Synthesis / L.F. Tietze // Chem. Rev. – 1996. – Vol. 96, № 1. – P. 115–136.
3. Tietze L.F. Domino reactions in the synthesis of heterocyclic natural products and analogs / L.F. Tietze, N Rackelmann // Pure Appl. Chem. – 2004. – Vol. 76, № 11. – P. 1967–1983.
4. Domingo L.R. Theoretical studies on domino cycloaddition reactions / L.R. Domingo // Mini-Rev. Org. Chem.– 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 47–57.
5. Bogdanowicz-Szwed K. Intramolecular hetero-Diels-Alder reactions of functionalized  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds: polycyclic 2H-pyran derivatives / K. Bogdanowicz-Szwed, A. Palasz // Monats. Chem. – 1999. – Vol. 130. – P. 795–807.
6. Tietze, L.F. Domino-reactions: The tandem-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction and its application in natural product synthesis / L.F. Tietze // J. Heterocycl. Chem. – 1990. – Vol. 27, № 1. – P. 47–69.
7. Snider B.B. Total Synthesis of ( $\pm$ )-Leporin A / B.B. Snider, Q. Lu // J. Org. Chem. – 1996. – Vol. 61, № 8. – P. 2839–2844.
8. Haake M. Domino Knoevenagel hetero-Diels-Alder/Ene reactions with  $1\lambda^6$ -2,6-thiadiazine-3,5-diones / M. Haake, H. Holz // Phosph. Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 1999. – Vol. 153, № 1. – P. 407–408.
9. A new domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction / V.S. Matiychuk, R.B. Lesyk, M.D. Obushak [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49, № 31. – P. 4648–4651.
10. Tietze L.F. Stereoselective Intramolecular hetero Diels-Alder reactions of cyclic benzylidenesulfoxides and DFT calculations on the transition structures / L.F. Tietze, T. Pfeiffer, A. Schuffenhauer // Eur. J. Org. Chem. – 1998. – № 12. – P. 2733–2741.

Поступило до редакції 29.12.2010 р.

**А. М. Демченко, О. І. Барчина, В. В. Суховєєв\*,  
О. С. Смольський\*\*, А. В. Курач\*\***

**Інститут фармакології та токсикології АМН України  
\*Ніжинський державний університет ім. Миколи Гоголя**

**\*\*Чернігівський національний педагогічний університет ім. Т.Г.Шевченка**

УДК 542.88:547.897:547.588.51:547.425.3

## **СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 2-R-(4,6-ДИПІРОЛІДИН-1-ІЛ)-[1,3,5]-ТРИАЗИН-2-ІЛ)-N- ГІДРАЗІНОКАРБОТІОАМІДІВ**

В основі розвитку патологічних процесів організму знаходиться оксидативний стрес, який виникає внаслідок зміщення окисно-відновного гомеостазу в бік прооксидантної компоненти. Характерною ознакою цих процесів може бути інтенсифікація реакцій пероксидного окиснення ліпідів, яке, як відомо [1],

є одним з найбільш загальних механізмів пошкодження клітинних структур, зокрема, біологічних мембран. В організмах тварин у цих умовах активуються компенсаторно-адаптивні реакції, що забезпечують зниження рівня продуктів вільно-радикального окиснення речовин та підтримання їх вмісту у нормі [2].

Інтенсивне вивчення окиснювальних процесів в організмі в останні роки пов'язане з накопиченням даних, які свідчать про те, що стресорні або екстремальні фактори, зокрема отруєння організму ксенобіотиками та іншими речовинами антропогенного походження, призводять до зміщення балансу в системі “прооксиданти-антиоксиданти”, внаслідок чого і створюються умови для формування оксидативного стресу [3, 4].

У процесі розвитку окисного стресу відбувається утворення нітроген (II) оксиду ( $\cdot\text{NO}$ ) з його подальшим перетворенням у більш токсичний пероксинітрит-радикал ( $\text{ONOO}\cdot$ ) шляхом зв'язування  $\text{NO}$  з супероксидрадикалом. Саме гіперпродукція  $\text{ONOO}\cdot$  викликає “нітрозуючий стрес”, який є однією з важливих ланок окисного стресу і може призводити до посттрансляційної модифікації білкових молекул та окиснення ліпідних компонентів мембран. Нітрозуючий стрес – це порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу зі зрушенням від сигнальної трансдукції до окиснювальної патофізіології. Він виникає при збільшенні продукування реактивних форм нітрогену, або супероксид-похідних оксидантів, що призводить до порушення редокс-статусу клітини. У ході нітрозуючого стресу спостерігається розвиток нітрозуючих реакцій (утворення нітрузоамінів, дезамінування основ ДНК й інших дериватів). Можна стверджувати, що нітрузування, по суті, є окиснювальною модифікацією, а нітрозуючий стрес є складовою оксидативного стресу [5].

Слід відзначити, що  $\text{NO}\cdot$  є універсальним регулятором метаболічних процесів у клітинах тварин та людини. Він може утворюватись під час екзогенного надходження в організм органічних нітрозосполук із лікарських засобів; з нітроген оксидів, що потрапляють в атмосферу з опалювальних систем та двигунів внутрішнього згоряння, а потім в організм – інгаляційним шляхом, а також з продуктами харчування та водою [3].

На теперішній час існує значна кількість даних, які свідчать про винятково важливу роль нітроген (II) оксиду ( $\cdot\text{NO}$ ) у регуляції основних життєво-важливих процесів. Синтезований  $\text{NO}$ -синтазами ( $\text{NOS}$ ) пероксинітрит-радикал регулює функціонування системи транспорту газів [6], імунної реактивності у відповідь на інфікуючі агенти, бере участь у передачі сигналів у мозку, регулює функціонування серцево-судинної, травної та сечостатевої систем.

$\text{NO}\cdot$  відіграє важливу роль у формуванні природної резистентності організму, стійкості до різноманітних супресорних факторів, у т.ч. до критичних та токсичних станів, які супроводжують майже всі патологічні процеси [7].

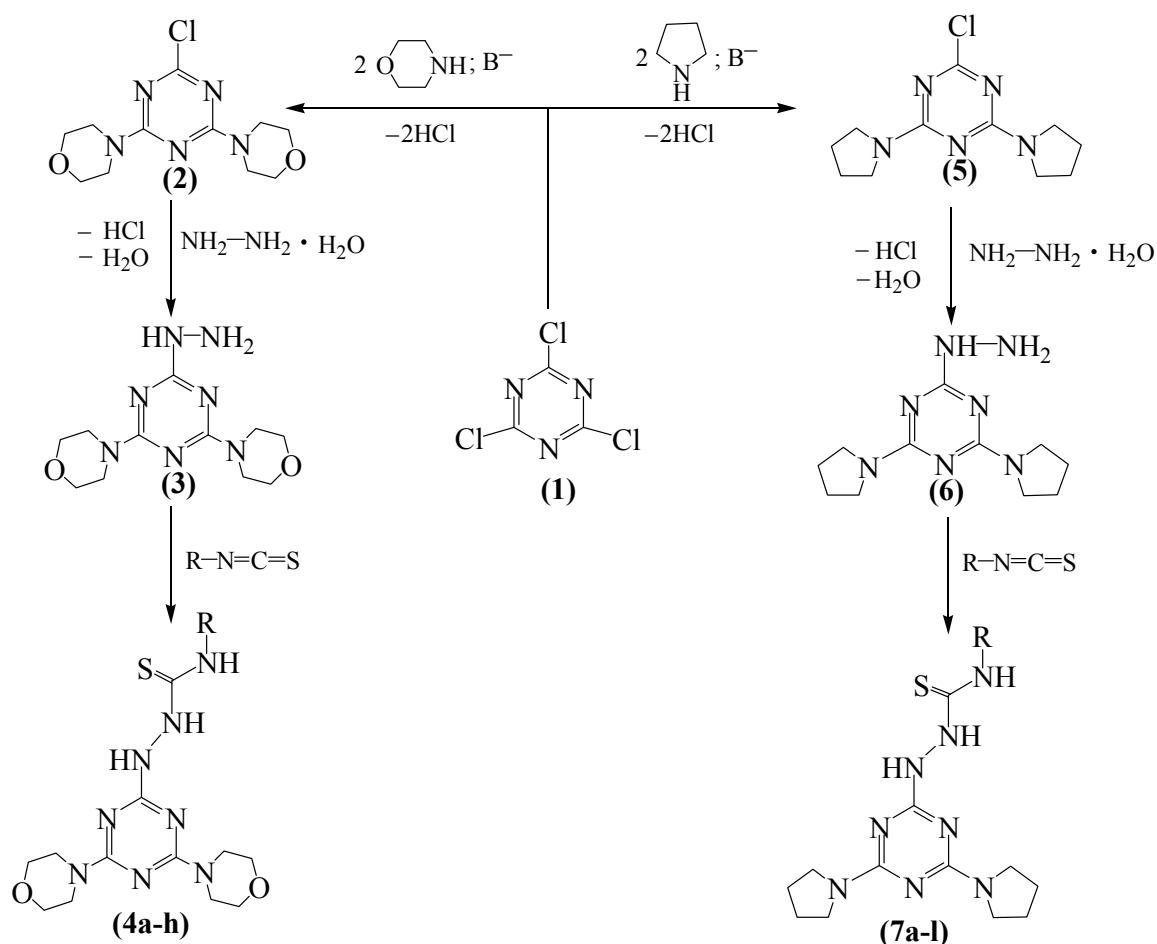
За нормальних умов концентрація  $\text{NO}\cdot$  в організмі низька. Патологічні стани, що супроводжуються запальними процесами, і гіпоксичний стрес характеризуються збільшенням  $\text{NO}$  [8]. Хоча позитивна дія  $\text{NO}\cdot$  як азотогенного фактору при цьому не викликає сумніву, все більш очевидним стає той факт, що надмірне утворення цього радикала в організмі спричиняє низку метаболічних порушень. Це зумовлено ушкодженням функціонально важливих структурних компонентів клітин реактивними нітроген оксидами ( $\text{NO}^-$ ,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ONOO}^-$ ), що утворюються з  $\text{NO}$ .

Стає все більш очевидним необхідність пошуку природних і синтезу нових потенційних регуляторів процесів генерації та шляхів перетворення  $\text{NO}$  в організмі. Подібні біологічно активні речовини в подальшому можна використовувати для корекції метаболічних порушень, пов'язаних з біологічним проявом вільного радикала  $\text{NO}\cdot$  та інших продуктів, які за умов патології й викликають окисний та “нітрозуючий” стрес.

Отже, пошук нових перспективних антиоксидантів, які б знижували токсичну дію  $\text{NO}\cdot$  та його похідних в живих організмах є актуальним завданням. Перспективними сполуками такого типу можуть бути похідні 1,3,5-триазину, які виявляють не лише пестицидну дію [9], а й широкий спектр фармакологічної активності (анальгезуючу, протизапальну, седативну, протипухлинну тощо) [10, 11]. Це сприяло проведенню нами попередніх досліджень з синтезу 2-R-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинокарботіоамідів як нових антиоксидантів [12].

Метою даної роботи був синтез нових похідних 2-(4,6-ді-пірролідин-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоаміду (**7a-l**) та вивчення їх впливу на систему неферментативного утворення  $\text{NO}$  в дослідах *in vitro* за умов штучного окисного стресу в порівнянні з найближчими аналогами - 2-R-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинокарботіоамідами (**4a-h**).

Об'єктом дослідження нами були обрані 2-R-(4,6-дипіролідин-1-іл)-[1,3,5]-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоаміди (**7a-l**), а як об'єкт для порівняння – 2-R-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинокарботіоаміди (**4a-h**), що одержані за схемою:



де R = **4a, 7a** -CH<sub>3</sub>, **4b, 7b** -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, **4c, 7c** -CH<sub>2</sub>Ph, **4d** -Ph, **4e** -4<sup>1</sup>ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **4f, 7f** -4<sup>1</sup>MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **4g** -4<sup>1</sup>MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **4h, 7h** -4<sup>1</sup>EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **7i** -2<sup>1</sup>5<sup>1</sup>Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **7j** -3<sup>1</sup>4<sup>1</sup>Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **7k** -3<sup>1</sup>ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **7l** -2<sup>1</sup>MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Реакцію взаємодії ціанурхлориду (1) з морфоліном проведено у присутності основи при охолодженні за методикою [12]. Амін (2), що утворився, легко взаємодіє з гідразингідратом з утворенням сполуки (3) [13]. При взаємодії 2-гідразино-4,6-(ди-морфолін-4-іл)-[1,3,5]-триазину (3) з аліфатичними або ароматичними ізотіоціанатами за методикою [12] утворюються з високими виходами 2-R-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразінокарботіоаміди (**4a-h**). Сполуки (**4a-h**) є кристалічними речовинами, розчинними в ДМФА та етанолі і відповідають спектральним властивостям та фізичним константам, що наведені в [12].

2-Гідразино-4,6-ди-пірролідін-1-іл-[1,3,5]-триазин (6) був одержаний аналогічно (3) при взаємодії 2-хлор-4,6-ди-пірролідін-1-іл-[1,3,5]-триазину (5) з гідразингідратом згідно патенту [14]. Гідразин (6) також легко реагує з аліфатичними або ароматичними ізотіоціанатами з утворенням похідних 2-R-(4,6-дипіролідін-1-іл-[1,3,5]-триазин-2-іл)-N-гідразінокарботіоаміду (**7a-l**).

Синтезовані сполуки (**7a-l**) є кристалічними речовинами від білого до жовтого кольору, що розчинні у ДМФА та етанолі. Склад і хімічна будова сполук (**7a-l**) узгоджується з даними елементного аналізу (табл. 1) та ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопії (табл. 2).

Таблиця 1

Виходи, константи та дані елементного аналізу синтезованих речовин (**7a-l**)

Сполука	R	T <sub>топл.</sub> , °C	Вихід, %	Емпірична формула	Знайдено, %		Обчислено, %	
					N	S	N	S
<b>7a</b>	CH <sub>3</sub>	227-228	67	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>8</sub> S	34.5	9.89	34.8	9.94
<b>7b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	191-192	64	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>8</sub> S	33.1	9.47	33.3	9.53
<b>7c</b>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	225-226	76	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>8</sub> S	28.3	8.13	28.1	8.05
<b>7f</b>	4 <sup>1</sup> MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	167-168	77	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>8</sub> S	27.9	7.96	28.1	8.05
<b>7h</b>	4 <sup>1</sup> EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	161-162	81	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>8</sub> OS	26.0	7.55	26.2	7.48
<b>7i</b>	2 <sup>1</sup> 5 <sup>1</sup> Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	175-176	80	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>8</sub> S	27.1	7.85	27.2	7.77
<b>7j</b>	3 <sup>1</sup> 4 <sup>1</sup> Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	174-175	73	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>8</sub> S	26.9	7.65	27.2	7.77
<b>7k</b>	3 <sup>1</sup> ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	221-222	88	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>8</sub> S	26.5	7.59	26.8	7.65
<b>7l</b>	2 <sup>1</sup> MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	188-189	72	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>8</sub> OS	27.3	7.87	27.0	7.74

Дані ЯМР  $^1\text{H}$  спектрів синтезованих сполук (7a-l)

Сполука	Хімічні зсуви, $\delta$ , м.ч. ( ДМСО- $d_6$ )
7a	1.84 (м, 8H, 2- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 2.85 (д, $J=4.8$ Hz, 3H, $\text{NHCH}_3$ ), 3.40 (м, 8H, 2- $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ -), 7.77 (т, $J=4.8$ Hz, 1H, $\text{NHCH}_3$ ), 8.39 (м, 1H, NH), 8.84 (м, 1H, NH)
7b	1.03 (м, $J=7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3$ ), 1.83 (м, 8H, 2- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 3.38 – 3.46 (м, 10H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ + 2- $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ -), 7.77 (т, $J=5.6$ Hz, 1H, NH), 8.36 (м, 1H, NH), 8.79 (м, 1H, NH)
7c	1.84 (м, 8H, 2- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 3.42 (м, 8H, 2- $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ -), 4.71 (д, $J=6.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2$ ), 7.70 – 7.29 (м, 5H, Ph), 7.36 (м, 1H, NH), 8.50 (м, 1H, NH), 9.07 (м, 1H, NH)
7f	1.85 (м, 8H, 2- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 2.27 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ), 3.43 (м, 8H, 2- $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ -), 7.09 та 7.40 (дд, $J=4.8$ Hz, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.54 (м, 1H, NH), 9.27 (м, 1H, NH), 9.40 (м, 1H, NH)
7h	1.31 (т, $J=7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.85 (м, 8H, 2- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 3.43 (м, 8H, 2- $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ -), 4.00 (кв, $J=7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.84 та 7.31 (д-д, $J=8.4$ Hz, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.52 (м, 1H, NH), 9.21 (м, 1H, NH), 9.36 (м, 1H, NH)
7j	1.85 (м, 8H, 2- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 2.18 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 3.43 (м, 8H, 2- $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ -), 7.03 – 7.22 (м, 3H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 8.52 (м, 1H, NH), 9.23 (м, 1H, NH), 9.30 (м, 1H, NH)
7k	1.85 (м, 8H, 2- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 3.43 (м, 8H, 2- $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ -), 7.14 – 7.72 (м, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.60 (м, 1H, NH), 9.52 (м, 1H, NH), 9.65 (м, 1H, NH)
7l	1.84 (м, 8H, 2- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 3.42 (м, 8H, 2- $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ -), 2.75 (с, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 6.90 – 8.37 (м, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.76 (м, 1H, NH), 8.95 (м, 1H, NH), 9.50 (м, 1H, NH)

Нами досліджена антиоксидантна активність (АОА) похідних 2-R-(4,6-дипіролідин-1-іл-[1,3,5]-триазин-2-іл)-N-гідразінокарботіоамідів порівняно з похідними 2-R-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразінокарботіоамідами. Встановлено (рис.1), що більшість похідних 2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразінокарботіоаміду проявляють антиоксидантні властивості, зокрема сполуки **4c**, **4e**, **4f**, **4g**, **4h** в яких замісниками є: бензил-, 4-хлорфеніл-, 4-метилфеніл-, 4-метоксифеніл-, 4-етоксифеніл- відповідно. Слід зазначити, що сполука (**4g**) за рівнем АОА наближуються до відомого стандартного антиоксиданту – іонулу (E321).

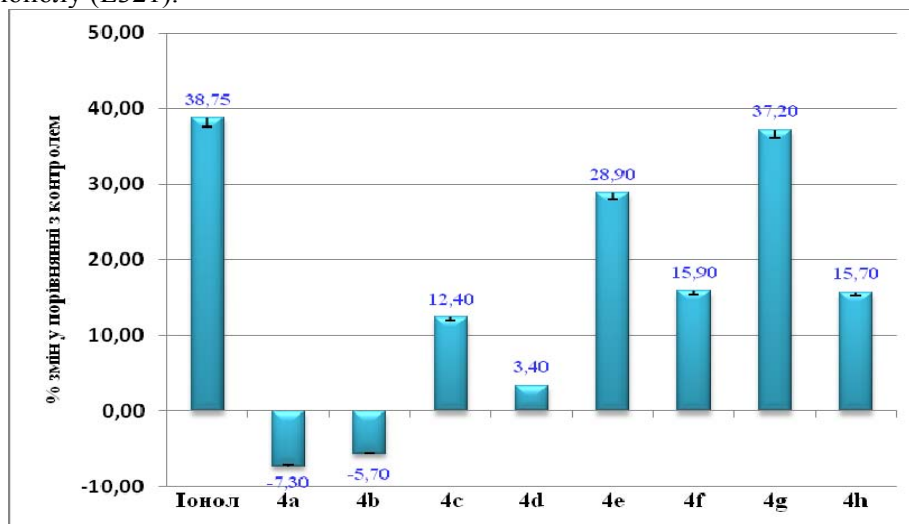
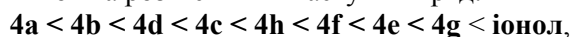


Рис.1. Антиоксидантна активність похідних 2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразінокарботіоаміду

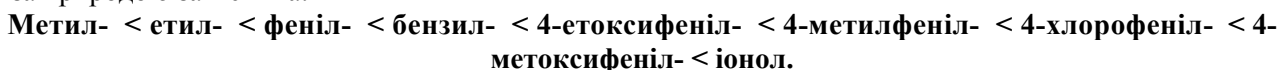
Неоднозначні (невиражені) властивості проявляють речовини: **4a**, **4b**, **4d**, в яких замісниками є: метил-, етил- і феніл- відповідно. При цьому слабку прооксидантну активність мають сполуки **4a** та **4b**, а сполука **4d** – слабку антиоксидантну.

Згідно отриманих даних можна чітко прослідкувати вплив замісників на антиоксидантні властивості речовин даного ряду: радикали які містять в 4-му положенні атом, здатний відтягувати на себе електронну густину бензенового кільця або, якщо бензенове кільце радикала зв'язане з молекулою 2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразінокарботіоаміду через  $\text{CH}_2$  групу, то речовина проявляє яскраво виражені антиоксидантні властивості.

Отже, 2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоаміди за збільшенням АОА залежно від характеру замісників можна розмістити в наступний ряд:



або за природою замісника:



Антиоксидантна активність похідних 2-R-(4,6-дипіролідин-1-іл-[1,3,5]-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоамідів представлена на рис. 2. Встановлено, що в сполуках **7f-7g** ступінь та характер активності суттєво залежить від фізико-хімічних властивостей замісника та його розташування.

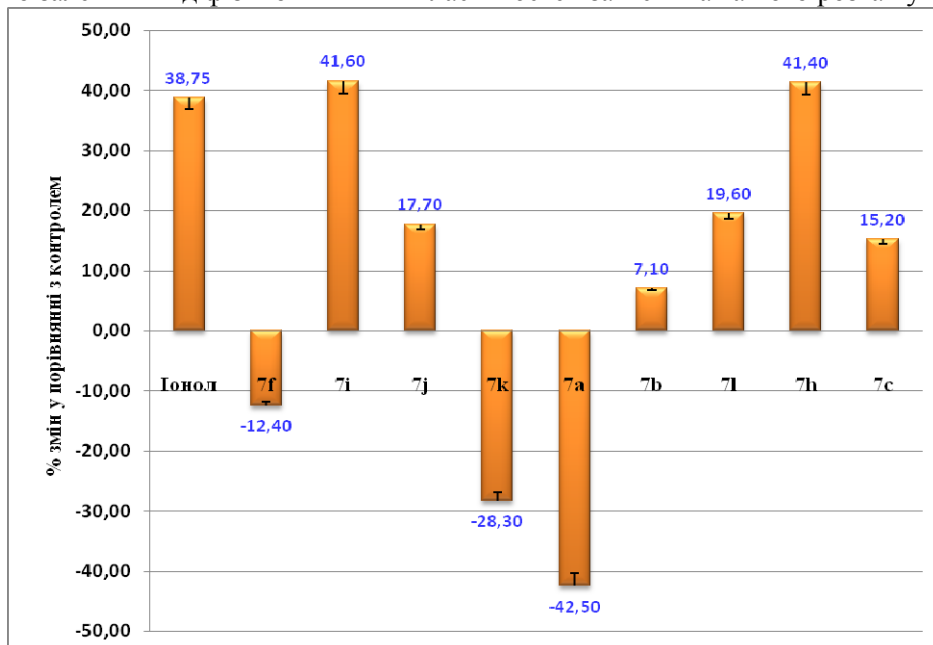
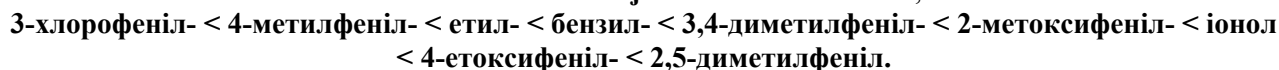
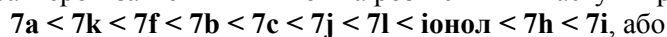


Рис.2. Антиоксидантна активність похідних 2-(4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоамідів

Серед досліджуваних сполук (**7a-7l**) виявлені речовини, які проявляють як антиоксидантні (**7i, 7j, 7b, 7l, 7g та 7c**), так і прооксидантні властивості (**7f, 7k, 7a**). Антиоксидантні властивості проявляють сполуки, які містять такі замісники: 2,5-диметилфеніл-, 3,4-диметилфеніл-, N-етил-, 2-метоксифеніл-, 4-етоксифеніл-, N-бензил-. Слід відзначити, що сполуки **7i** та **7g** за ступенем АОА дещо перевищують стандарт – іонол. Сполуки, що виявляють прооксидантні властивості, містять в своєму складі такі замісники: 4-метилфеніл-, 3-хлорфеніл- та N-метил- відповідно.

Згідно отриманих даних можна прослідкувати вплив замісників на антиоксидантні властивості речовин зазначеного ряду. Сполуки, радикали яких містять диметилфенільні, а також O-заміщені алкілфенільні залишки, що відтягують на себе електронну густину бензольного кільця, проявляють лише антиоксидантні властивості. Орієтанти першого роду – СІ (сполука **7k**), N-метильний замісник речовини **7a** та 4-метилфенільний замісник сполуки **7f** визначають їх прооксидантні властивості.

Отже, за ступенем посилення АОА похідних 2-R-(4,6-дипіролідин-1-іл-[1,3,5]-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоамідів та характером замісників їх можна розмістити в наступні ряди:



Ймовірно, посилення АОА у речовин піролідинового ряду пов'язане як з природою гетероциклічного аміну, так і з наявністю O-заміщених та дизаміщених алкілфенільних замісників.

Порівняльний аналіз сполук обох рядів свідчить, що за наявності однакових N-замісників у деяких сполук характер АОА та її направленість суттєво залежать від природи гетероциклу в аміні (морфолінової або піролідинової групи). За таким принципом досліджувані сполуки можна розділити на декілька груп:

1. *Однаковий характер та ступінь АОА за однакових N-замісників.* До зазначеної групи можна віднести такі пари речовин обох рядів:

**4a – 7a** (містять як замісник метил-, вони є прооксидантами, але при переході від морфолінової до піролідинової групи прооксидантні властивості посилюються);

**4c – 7c** (містять як замісник бензил-, обидві речовини мають приблизно однакові АО властивості);

**4h – 7h** (містять як замісник 4 –етоксифеніл-, в обох випадках речовини проявляють АОА, проте в піролідиновому ряді ступінь АОА збільшується).

2. *Протилежний характер та ступінь АОА за однакових N-замісників.* До цієї групи можна віднести наступні пари речовин обох рядів:

**4b – 7b** (містять як замісник етил-, ці речовини також виявляють слабкі антиоксидантні та прооксидантні властивості);

**4f – 7f** (містять як замісник 4-метилфеніл-, при переході від морфолінової до піролідинової групи АОА змінюється на прооксидантну дію).

Таким чином, за допомогою хімічної тест-системи в дослідах *in vitro* на моделі штучного окисного стресу нами встановлена залежність антиоксидантно-прооксидантного статусу похідних 2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоамідів (**4a-h**) та 2-(4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоамідів (**7a-l**), в залежності від типу N-замісників, їх властивостей та природи аміну, що входить до складу гідразинкарботіоаміду.

Сполуки **4e**, **4g**, **7i**, **7h** є потенційно сильними антиоксидантами, які можна рекомендувати для подальших досліджень з використанням біологічних систем.

#### Експериментальна частина

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

**2-Гідразино-4,6-(ди-морфолін-4-іл)-[1,3,5]-триазин (3)** одержано за методикою [13].

**Похідні 2-R-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоаміду (4a-h)** синтезовані за методиками [12].

**2-Гідразино-4,6-(ди-піролідин-1-іл)-[1,3,5]-триазин (6)** одержано за методикою [14].

**Загальна методика синтезу похідних 2-R-(4,6-дипіролідин-1-іл)-[1,3,5]-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоаміду (7a-l):** До 0.01 моль 2-гідразино-4,6-(ди-піролідин-1-іл)-[1,3,5]-триазину (**6**) в етанолі додають 0,01 моль відповідного алкіл- або арилізотіоціанату. Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. при 75–78°C, охолоджують до кімнатної температури і залишають на добу. Осад, що випав, відфільтровують і перекристалізують з етанолу або ДМФА. Вихід сполук (**7a-l**) складає 64-88 %.

Антиоксидантну активність синтезованих сполук оцінювали за ступенем інгібування активних форм NO *in vitro* за методом [15] в нашій модифікації. Метод заснований на здатності натрій нітропрусиду до автоокиснення під дією світла з утворенням NO [16].

Індукцію NO викликали дією на проби з натрій нітропрусидом світла з люмінесцентного джерела потужністю 40 Вт. Опромінення проводили протягом 60 хв. при 20°C. Інкубаційна суміш містила 4 мл 0.001 % розчину натрій нітропрусиду, 0.5 мл 0.01 % розчину аскорбінової кислоти та досліджувані речовини (0.5 мл) із кінцевими значеннями титру у загальній інкубаційній суміші  $3 \cdot 10^{-3}$  мг/мл.

Ефективність гальмування утворення активних форм NO визначали за інгібуванням окиснення аскорбінової кислоти шляхом реєстрації зміни оптичної густини розчину при 265 нм на спектрофотометрі “СФ-26”. Антиоксидантну активність виражали у відсотках інгібування окислення аскорбату. Для врахування поглинання світла досліджуваними речовинами оптичну густину розчинів вимірювали до та після інкубації. Паралельно проводили контрольну пробу, що не містила розчинів препаратів. При цьому оптичну густину розчинів вимірювали до та після інкубації.

Математичну обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [17].

#### РЕЗЮМЕ

З метою пошуку антиоксидантів нового покоління здійснено синтез похідних 2-R-(4,6-дипіролідин-1-іл)-[1,3,5]-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоамідів. Фармакологічні дослідження *in vitro* показали, що ці сполуки мають більшу антиоксидантну активність порівняно з 4-метил-2,6-ди-трет-бутилфенолом (E321). Антиоксидантні властивості синтезованих сполук оцінені на основі ефекту поглинання радикалів нітроген(II) оксиду. Одержані сполуки можуть бути базовими речовинами для створення препаратів, ефективних в умовах оксидативного стресу.

#### РЕЗЮМЕ

С целью поиска антиоксидантов нового поколения проведен синтез производных 2-R-(4,6-дипирролидин-1-ил)-[1,3,5]-триазин-2-ил)-N-гидразинкарботиоамидов. Фармакологические исследования *in vitro* показали, что эти соединения обладают высшей антиоксидантной активностью по сравнению с 4-метил-2,6-ди-трет-бутилфенолом (E321). Антиоксидантные свойства синтезированных соединений были оценены на основе эффекта поглощения радикалов окиси азота (NO). Полученные соединения могут быть ценными базовыми веществами для создания препаратов, эффективных в условиях оксидативного стресса.

## SUMMARY

For finding of a new generation of antioxidants the synthesis of 2-R-(4,6-dipyrrolidine-1-yl)-[1,3,5]-triazine-2-yl)-N-hydrazinocarbothioamide derivatives was carried out. Pharmacological studies *in vitro* showed that these compounds have significant antioxidant activity compared with 4-methyl-2,6-di-tert-butylphenol (E321). Antioxidant properties of the synthesized compounds were evaluated on the basis of the effect of absorption of radicals nitrogen(II) oxide. These compounds may be valuable starting substances for creation of drugs that are effective in terms of oxidative stress.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 257 с.
2. Барабой В. А. Перекисное окисление липидов и радиация / В. А. Барабой. – К.: Наук. думка, 1991. – 253 с.
3. Реутов В. П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов // Успехи биол. химии. – 1995. – Т. 35. – С. 189–228.
4. Cerebrovascular nitrosative stress mediates neurovascular and endothelial dysfunction induced by angiotensin II / H. Girouard, L. Park, J. Anrather [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27. – P. 303–309.
5. Escobales N. Oxidative-nitrosative stress in hypertension / N. Escobales, M. J. Crespo // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2005. – Vol. 3. – P. 231–246.
6. Oxidative stress, endothelial function and angiogenesis induced by cell therapy and gene therapy / Y. Higashi, K. Nishioka, T. Umemura [et al.] // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2006. – 7. – P. 109–116.
7. Мальшев И. Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И. Ю. Мальшев, Е. Б. Манухина // Биохимия. – 1998. – Т. 63, Вып. 7. – С. 992–1006.
8. Беленічев І. Ф. Нітрозуючий стрес і неврологічні порушення при експериментальній алкогольній інтоксикації та їх фармакологічна корекція нейропептидами / І. Ф. Беленічев, О. П. Соколик // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 4. – С. 3–8.
9. Мельников Н. Н. Пестициды: химия, технология и применение / Н. Н. Мельников. – М.: Химия, 1987. – С. 642, 643.
10. Studies on S-Triazinyl Compounds As Potential Medicinal Agents / A. J. Cowperveji, G. S. Astik, R. R. Thaker [et al.] // J. Inst. Chem. Part I. – 1981. – Vol. 53, N. 2. – P. 85–88.
11. Derivatives of sym-Triazine. 1. Synthesis and conversions of quaternary methylammonium salts of 2-Chloro-4,6-Disubstituted 1,3,5-Triazines in nucleophilic substitution reactions / A. A. Chesniuk, S. N. Mikhailichenko, V. S. Zavodnov, Y. N. Zaplishny // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2002. – Vol. 38, N. 2. – P. 177–182.
12. Синтез похідних 2-R-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-метилгідразинкарботіоаміду та дослідження їх антиоксидантної активності / Ю. В. Ренькас, В. В. Сухоєєв, О. С. Смольський [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 4 – С. 68–75.
13. Identification and optimization of novel and selective small molecular weight kinase inhibitors of mTOR / K. A. Meneer, S. Gomez, K. Malagu [et al.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2009. – Vol. 19, N. 20. – P. 5898 – 5901.
14. Pat. GB 942961 C2 C07D251/66; C07D401/12; C07D405/12; C07D417/12 New Triazines and process for preparing same // applicant : CIBA LTD. – N GB19610026604 19610721; date of filing: 21. 07.1960; date of publication: 27. 11.1963.
15. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідах *in vitro*. – Метод. реком., Київ: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
16. Губен – Вейль. Методы органической химии. – 2-е изд., стер. – Т. 2. Методы анализа / Губен – Вейль – М.: Химия, 1967. – 1032 с.
17. Лакин Г. В. Биометрия / Г.В. Лакин. – М.: Высш. школа, 1990. – 351 с.

Поступило до редакції 03.03.2011 р.

**В. М. Яцюк\*, В. С. Барановський, Б. Д. Грищук**  
**Тернопільський національний педагогічний університет ім. В. Гнатюка**  
**\* Науково-дослідний експертно-криміналістичний центр**  
**при УМВС України в Тернопільській області**

УДК 547.53:311.37

## КАТАЛІТИЧНА І НЕКАТАЛІТИЧНА ВЗАЄМОДІЯ ТЕТРАФЛУОРОБОРАТУ 1,4-ФНІЛЕНБІСДІАЗОНІЮ З НУКЛЕОФІЛАМИ

Введення в реакції аніонарилювання біненасичених сполук з ізольованими кратними зв'язками та ненасичених сполук з кількома реакційними центрами дозволило розробити методи регіоселективної модифікації даних субстратів з утворенням моно- та бісаніонарильованих похідних [1-4]. Синтез сполук подібного типу можна проводити використовуючи як арилюючі реагенти солі арилтетразонію. Ці арилюючі реагенти, за участю двох діазогруп, можуть в умовах реакцій дедіазоніювання взаємодіяти з