

ОБЗОРЫ

Е.А. Дикусар¹, В.И. Поткин¹, Н.Г. Козлов¹, Д.А. Рудаков¹, С.Г. Стёпин²

ФАРМАКОФОРНЫЕ СОЛИ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ И АМИНОВ: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ Сообщение 1. Аминовые и трифенилфосфиновые соли органических кислот

¹ Институт физико-органической химии Национальной академии наук
Республики Беларусь

² Витебский государственный технологический университет

Рассмотрены современные данные по синтезу, физико-химическим свойствам и биологической активности аминовых и трифенилфосфиновых солей органических кислот.

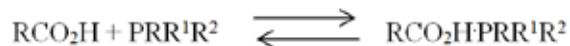
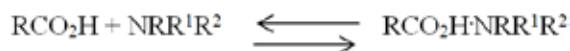
Ключевые слова: соли аминов, соли трифенилфосфинов, карбораны, органические кислоты, биологическая активность.

ВВЕДЕНИЕ

Интенсивное развитие синтеза новых органических соединений, содержащих в своем составе молекулярные фрагменты, конгруэнтные или изостерические специфическим участкам биологически активных субстратов – одно из перспективных направлений современной органической химии. Введение соответствующих фрагментов позволяет целенаправленно регулировать биологическую активность синтезированных препаратов биохимического или медицинского назначения, селективность прохождения их через биологические мембраны, аффинность и специфическую сорбцию целевыми органеллами и специализированными живыми клетками-мишенями [1–4]. Большинство из вышеперечисленных свойств как раз и обладают

аминовые соли фармакофорных органических кислот, что приводит к постоянному увеличению интереса исследователей различных направлений к этому классу соединений [2,5,6].

Аминовые и фосфиновые соли фармакофорных органических кислот представляют собой соединения, образованные за счет водородной связи. Энергия водородной связи в этих солях обычно не превышает 4–10 ккал/моль. Аминовые и фосфиновые соли, образованные слабыми органическими кислотами и основаниями, существуют в состоянии динамического равновесия с составляющими их исходными компонентами. Причем, доля соли составляет 85–97%, в зависимости от температуры, агрегатного состояния соли, растворителя и концентрации раствора [7,8].



Именно наличием водородной связи, связывающей относительно слабые кислоты и основания, образующие аминовые соли органических кислот, объясняется резкое отличие биологической активности солей от активности составляющих их компонентов. Это отличие связано, прежде всего, с различной проницаемостью биологических мембран органическими фармакофорными кислотами, основаниями и их солями [4,8].

Целью обзора является систематизация данных по синтезу новых фармакофорных аминовых и фосфиновых солей и их биологической активности.

В части 1 данного обзора приводится синтез и изучение физико-химических свойств и биологической активности аминовых и трифенилфосфиновых солей органических кислот и рассмотрены аспекты их возможного применения. В обзорную

статью вошли, в основном, работы авторов, выполненные и частично опубликованные в различных периодических изданиях за период 2000–2013 гг. Многие из этих изданий малодоступны для широкого круга читателей [9,10].

1. Аминовые и трифенилфосфиновые соли фармакофорных кислот. Малеопимаровая кислота является диеновым аддуктом, получаемым по реакции Дильса-Альдера из левопимаровой кислоты и малеинового ангидрида [11]. Малеопимаровая кислота служит удобным и легкодоступным синтоном для получения соединений, обладающих широким спектром биологической, в частности, противовоспалительной, нематоцидной и фунгицидной активности, а также для синтеза мономеров. Высокая биологическая ак-

тивность производных малеопимаровой кислоты обусловлена стереохимическими особенностями их 13 α -конфигурации, напоминающими по своему строению стереохимию А, В и С колец стероидных гормонов [12].

В работах [13–15] описано получение аминовых и трифенилфосфиновых солей малеопимаровой кислоты взаимодействием стехиометрических количеств малеопимаровой кислоты и соответствующих алифатических, ароматических аминов, гетероциклических азотсодержащих соединений и трифенилфосфина (R). Реакция протекала при температуре 20–23°C в растворе абсолютного хлороформа и завершалась за 3–5 мин. После удаления хлороформа в вакууме соли малеопимаровой кислоты были выделены с препаративными выходами 90–96%.

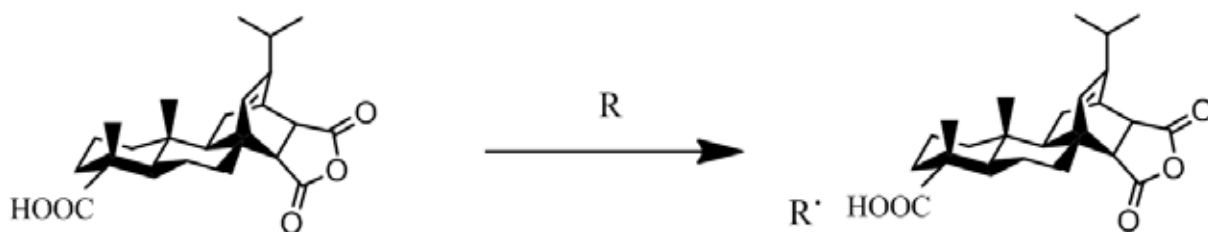


Рисунок 1 – Синтез солей малеопимаровой кислоты

Аминовые и трифенилфосфиновые соли левопимаровой, абиетиновой, холевой, дезоксихолевой и хенодезоксихолевой кислот получали при взаимодействии соответствующих кислот с ароматическими, гетероциклическими аминами и трифенилфосфином (R), взятыми в стехиометрических соотношениях 1:1 в безводном ацетоне [13]. Реакция сольобразования завершалась за 5–10 мин при температуре 20–23°C. После удаления растворителя в вакууме выход аминовых и трифенилфосфиновых солей левопимаровой, абиетиновой, холевой, дезоксихолевой и хенодезоксихолевой кислот составлял 91–96%. Соли этих кислот представляют собой бесцветные или слабоокрашенные хрупкие кристаллические вещества, растворимые в ацетоне и спиртах C₁₋₄ и плохо растворимые в воде. Они не гигроскопичны, хорошо хранятся в запаянных ампулах при температуре 0–+5°C в темноте.

Постоянное увеличение количества работ, посвященных синтезу и изучению

свойств производных адамантана, связано с высокой биологической активностью этого класса соединений [16,17]. В ряду производных адамантана найдены средства, обладающие антивирусной, курареподобной, антихолинэстеразной, психостимулирующей, нейротропной и местноанестезирующей активностью. На основе производных адамантана разработаны эффективные лекарственные средства – *мидантан*, *мемантин*, *глюдантан*, *ремантадин* и *адапромидин* [5]. За последние годы значительная часть работ направлена на разработку методов синтеза производных адамантана, содержащих в своем составе фармакофорные фрагменты с целью поиска среди них новых биологически активных веществ.

В работах [9,10] описан препаративный метод синтеза аминовых и трифенилфосфиновых солей 1-адамантанкарбоновой кислоты. Подобраны оптимальные условия получения аминовых солей и трифенилфосфиновой соли, полученных взаимодействием взятых в стехиометри-

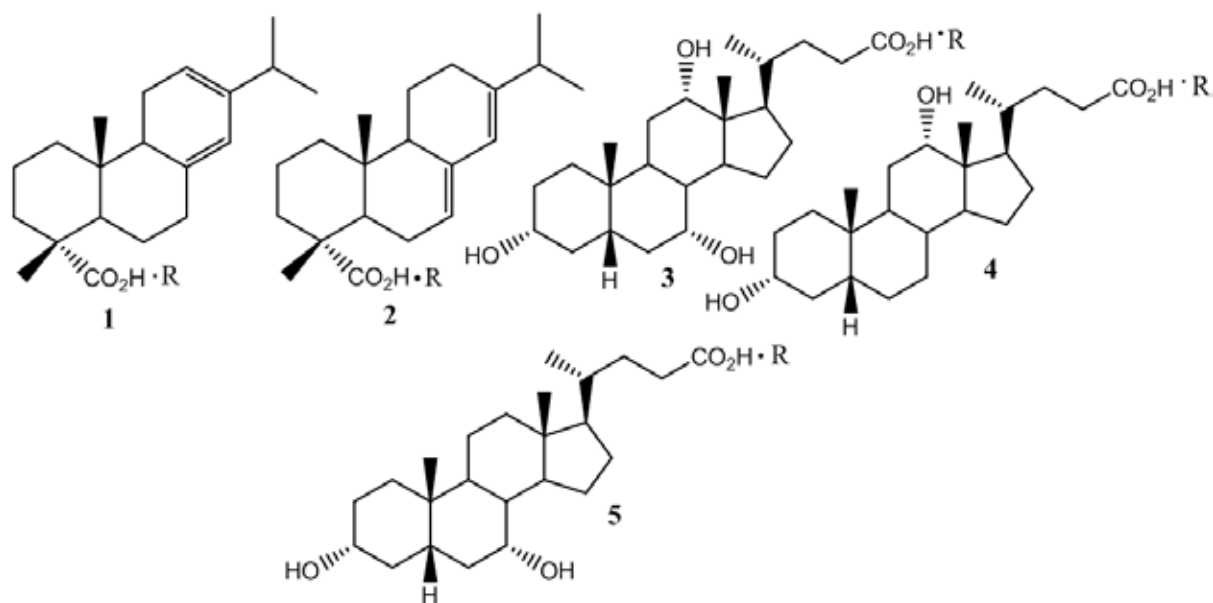


Рисунок 2 – Соли левопимаровой (1), абиетиновой (2), холевой (3), дезоксихолеовой (4) и хенодезоксихолеовой (5) кислот

ческих соотношениях (1:1) 1-адамантанкарбоновой кислоты и алифатических, ароматических, гетероциклических аминов или трифенилфосфина (R) в среде абсолютного метанола. Синтез проводили при кипячении в течение 10–15 мин. После удаления метанола в вакууме, вы-

ход солей составил 94–97%. Полученные соли – хрупкие кристаллические вещества, растворимые при нагревании в спиртах C_{1-4} и диметилсульфоксиде, и не растворимые в воде. Они не гигроскопичны, хорошо хранятся в запаянных ампулах при температуре 0–5°C в темноте.

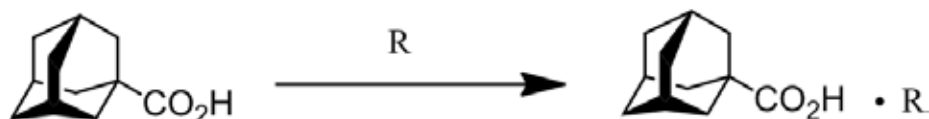


Рисунок 3 – Синтез солей адамантанкарбоновой кислоты

4,4'-Бифенилдикарбоновая кислота является доступным синтоном, получаемым омылением диметилового эфира 4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты – побочного продукта производства диметилтерефталата. На основе 4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты получают различные кислород-, азот- и серосодержащие бифенилы с комплексом ценных свойств: оптические отбеливатели, люминофоры, пероксидные инициаторы.

Аминовые и трифенилфосфиновые соли 4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты с рядом функционально замещенных алифатических, ароматических, гетероциклических аминов и трифенилфосфином (R) получали взаимодействием этой кислоты с соответствующими основаниями [18].

Моно- и дизамещенные соли 4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты были получены при использовании 4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты и соответствующих аминовых и фосфиновых оснований, взятых в соотношении 1:1 или 1:2. Из-за низкой растворимости 4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты в большинстве обычных органических растворителей и воде соответствующие навески исходных соединений тщательно растирали в агатовой ступке до получения однородной порошкообразной массы и для завершения реакции солеобразования кипятили в абсолютном *n*-бутаноле 3–4 ч. После удаления *n*-бутанола в вакууме аминовые и трифенилфосфиновые соли 4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты были выделены с препаративными выходами 91–96%.

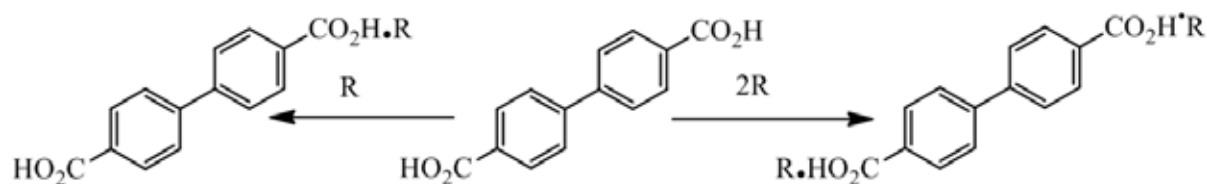


Рисунок 4 – Синтез солей бифенилдикарбоновой кислоты

L-аскорбиновая кислота (γ -лактон 2,3-дегидро-*L*-гулоновой кислоты, витамин С) играет важную роль в жизнедеятельности человеческого организма [5,19,20]. Благодаря наличию в молекуле *L*-аскорбиновой кислоты эндольной группы $C(OH)=C(OH)$ она обладает сильно выраженными восстановительными свойствами; участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена, свертываемости крови, регенерации тканей, образовании стероидных гормонов. Одной из важных физиологических функций *L*-аскорбиновой кислоты является участие в синтезе проколлагена и коллагена, нормализации проницаемости капилляров. *L*-аскорбиновая кислота и ее соли – аскорбинаты натрия, магния и кальция используются в качестве лекарственных средств [5]. Кислотные свойства *L*-аскорбиновой кислоты ($pK_1=4.17$, $pK_2=11.57$) обусловлены OH группой в положении 3 и частично OH группой в положении 2 [19, 20].

γ -лактон *L*-аскорбиновой кислоты в присутствии слабых оснований гидролизу не подвергается [20]. *L*-аскорбинаты некоторых аминов (производных функционально замещенных гуанидинов и бензиламинов) обладают бактерицидной, антиатеросклеротической и гиполипидемической активностью [20].

L-аскорбинаты некоторых функционально замещенных аминов и трифенилфосфина (R) были получены взаимодействием *L*-аскорбиновой кислоты с соответствующими основаниями [21]. Оптимальными условиями синтеза этих солей служило взаимодействие *L*-аскорбиновой кислоты с соответствующими алифатическими, ароматическими, гетероциклическими аминами и трифенилфосфином (R), взятыми в стехиометрических соотношениях 1:1, в среде абсолютного метанола. Реакция завершалась за 5–10 мин при температуре 30–40°C. После удаления метанола в вакууме в течение 4–5 ч при нагревании не выше 30–40°C выход солей составил 92–96%.

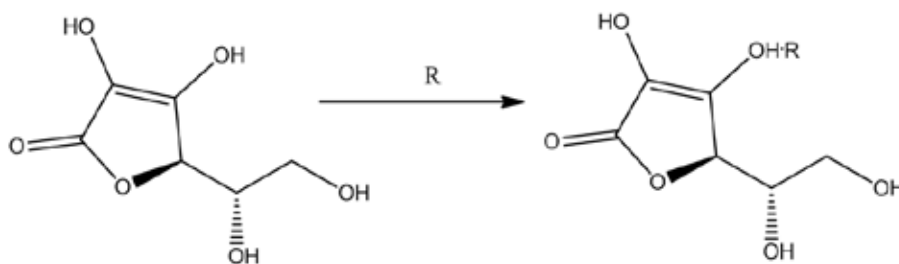


Рисунок 5 – Синтез солей аскорбиновой кислоты

Никотиновая (3-пиридинкарбоновая) кислота или витамин PP – не только один из важнейших витаминов, но также вещество, обладающее многогранной физиологической активностью [5,19]. Никотиновая кислота и ее амид играют существенную роль в жизнедеятельности организма: они относятся к простетическим группам ферментов – кодегидразам I и II, являющимся переносчиками водорода и осуществляющими окислительно-

восстановительные процессы. Кодегидраза II участвует также в процессе переноса фосфора. Соли никотиновой кислоты с аминами проявляют противоопухолевую, противовоспалительную и радиопротекторную активность [5].

Соли никотиновой кислоты получали взаимодействием этой кислоты с алифатическими, ароматическими, гетероциклическими аминами и трифенилфосфином (R), взятыми в стехиометрических соотноше-

ниях 1:1, в среде абсолютного метанола [22,23]. Реакция завершалась за 5–10 мин при температуре 20–23°C. После удаления метанола в вакууме выход солей составлял 91–97%. Соли никотиновой кислоты представляют собой бесцветные или сла-

боокрашенные хрупкие кристаллические вещества, хорошо растворимые в ацетоне и спиртах C_{1-4} и плохо растворимые в воде. Все соли не гигроскопичны, хорошо хранятся в запаянных ампулах при температуре 0–5°C, в темноте.

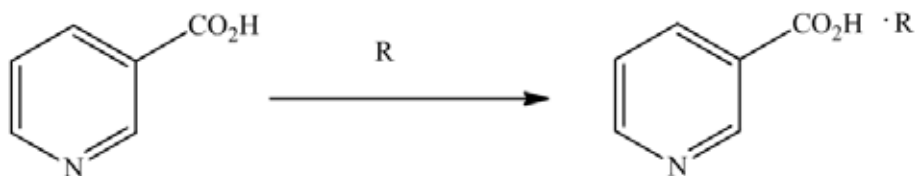


Рисунок 6 – Синтез солей никотиновой кислоты

В последние десятилетия интерес к производным изотиазола постоянно растет, что обусловлено высокой биологической активностью, выявленной у различных представителей этого класса веществ, позволяющей использовать эти соединения в агрохимии и в качестве эффективных лекарственных средств [24]. Широким спектром активности обладают эфиры, амиды изотиазолкарбоновых кислот, 4-карбметоксиизотиазолы, содержащие в положении 3 замещенную семикарбазонную группу, которые предложены в качестве антимикробных лекарственных средств, фунгицидов и гербицидов. Калиевая соль 3,5-дихлоризотиазол-5-карбоновой кислоты является известным регулятором роста растений.

Интенсивное развитие синтеза новых органических соединений, содержащих в своем составе молекулярные фрагменты, конгруэнтные или изостерические специфическим участкам природных и синтетических биологически активных субстратов, служит одним из перспективных направлений современной органической химии. Введение соответствующих фрагментов позволяет целенаправленно регулировать биологическую активность синтезированных соединений, прохождение их через биологические мембраны, аффинность и специфическую сорбцию целевыми органеллами и специализированными живыми клетками-мишенями.

В работе [25] описано получение новых потенциально биологически активных аминовых и фосфиновых солей 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты, которое проводилось взаимодействием вышеупомянутой кислоты с соответствующими

алифатическими, ароматическими, гетероциклическими аминами, аминокислотами (R): цетиламином, октадециламином, 2-аминофенолом, 4-броманилином, 4-аминопропиофеноном, 4-диметиламиноазобензолом, 2-нафтиламином, 1-бром-2-нафтиламином, 2-аминохризенном, 8-гидроксихинолином, 9-аминоакридином, 3-аминобензойной кислотой, 4-аминобензойной кислотой, *n*-бутиловым эфиром 4-аминобензойной кислоты, *L*-аланином, *L*-валином, *L*-лейцином, *L*-изолейцином, *L*- β -фенил- α -аланином, никотиновой кислотой, 2-хинальдиновой кислотой и трифенилфосфином. Ряд использованных аминов, а также сами аминокислоты обладают биологической активностью, поэтому сочетание их с гетероциклическим фрагментом изотиазола должно потенциально повысить биоактивность полученных продуктов.

Взаимодействие осуществляли в среде абсолютного метанола при эквимолярном соотношении реагентов. Реакция завершалась за 5–10 мин при температуре кипения растворителя. После удаления метанола в вакууме выход солей составлял 93–97%, чистота продуктов по данным спектров и тонкослойной хроматографии составляла 98–99%. Соли – бесцветные или слабоокрашенные кристаллические вещества, хорошо растворимые в спиртах C_{1-4} , ацетоне и диметилсульфоксиде.

В работе [26] аминовые и фосфиновые соли ароматических 3- и 4-азометинбензойных кислот синтезированы из природных растительных альдегидофенолов (4-гидрокси-3-метоксибензальдегида – ванилина и 4-гидрокси-3-этоксibenзальдегида – ванилаля) [27,28]. В ка-

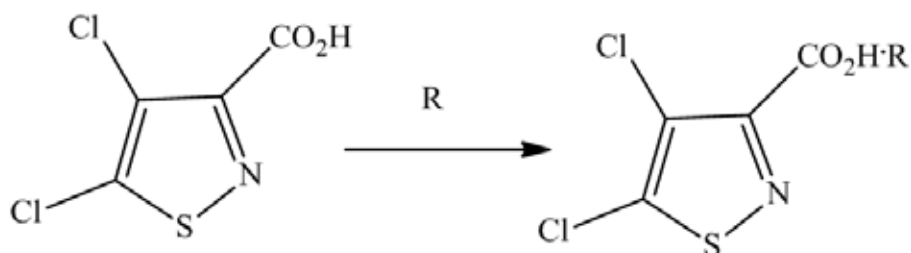


Рисунок 7 – Синтез солей 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты

честве исходных карбоновых кислот использовали: *E*-4-пропионилокси-3-метоксифенилметилден-(3-карбоксифенил)амин, *E*-4-(2,4-дихлорбензоилокси)-3-метоксифенилметилден-(3-карбоксифенил)амин, *E*-4-*n*-бутирилокси-3-этоксифенилметилден-(4-карбоксифенил)амин, *E*-4-бензоилокси-3-этоксифенилметилден-(4-карбоксифенил)амин, *E*-4-(4-метилбензоилокси)-3-этоксифенилметилден-(4-карбоксифенил)амин. В качестве оснований (R) были использованы: цетиламин, 4-*N,N*-диметиламиноазобензол, 2-нафтиламин, 2-амино-5-метилпиридин, 1,2,3-бензотриазол, 8-гидроксихинолин, 9-аминоакридин и трифенилфосфин.

Оптимальными условиями синтеза этих солей служило взаимодействие карбоновых кислот с основаниями, взятыми в стехиометрических соотношениях 1:1, в среде абсолютного хлороформа. Реакция завершалась за 25–30 мин при температуре кипения растворителя. После удаления хлороформа в вакууме в течение 3–4 ч при нагревании не выше 35–40°C, выход солей составил 93–96%. Полученные соли – бесцветные или окрашенные хрупкие кристаллические вещества, хорошо растворимые в хлороформе, ацетоне, диметилсульфоксиде. Они не гигроскопичны, хорошо хранятся в темноте в запаянных ампулах при температуре 0–5°C.

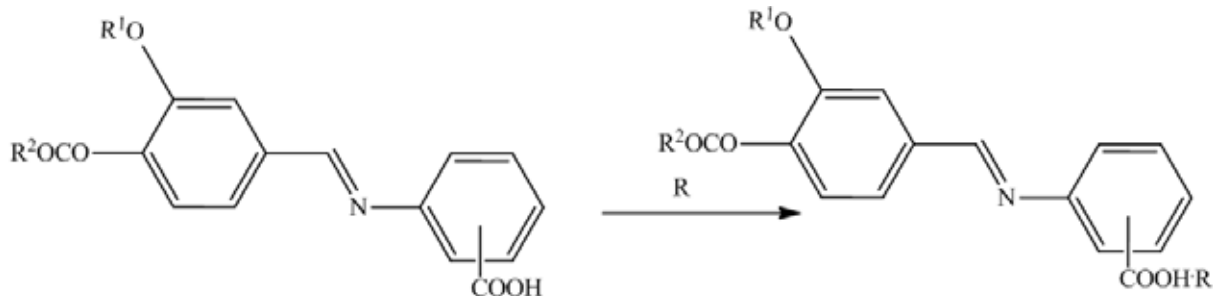


Рисунок 8 – Синтез солей 3- и 4-азометинбензойных кислот

2. Аминовые и трифенилфосфиновые соли карборанкарбоновых кислот. Применение соединений бора для борнейтронозахватывающей терапии онкологических заболеваний было впервые предложено Locher G.L. еще в 1936 году [29]. Это бинарная радиотерапия, при которой тепловые нейтроны улавливаются ядрами ^{10}B . Захват нейтронов приводит к образованию возбужденного ядра ^{11}B , которое расщепляется до высокоэнергичных ионов $^4\text{He}^{2+}$ и $^7\text{Li}^{3+}$. Гибель опухолевой клетки вызывается высвобождением этих заряженных частиц, которые создают ионизированные треки вдоль своих траекторий, приводящие к повреждению клетки [30].

Одним из перспективных направлений поиска объектов для получения борных кластеров, специфически сорбирующихся и накапливающихся в опухолевых клетках и необходимых для диагностики и лечения рака, является синтез производных карборанов, в том числе и азотсодержащих солей этих соединений [31].

В работах [15,32] описан синтез аминовых и трифенилфосфиновых солей *o(m)*-карборан-1-*C*-карбоновых кислот, которые получали взаимодействием стехиометрических количеств *o(m)*-карборан-1-*C*-карбоновых кислот с соответствующими алифатическими, ароматическими, гетероциклическими аминами и трифенилфос-

фином (R). Реакция солеобразования протекала при температуре 20–23°C в растворе абсолютного хлороформа и завершалась за 3–5 мин. После удаления хлороформа в вакууме аминовые и трифенилфосфиновые соли *o*(*m*)-карборан-1-С-карбоновых

кислот были выделены с количественным выходом 89–96%. Полученные соли представляют собой бесцветные или слабоокрашенные кристаллические вещества, хорошо растворимые в ацетоне, спиртах C₁₋₄ и плохо растворимые в воде.

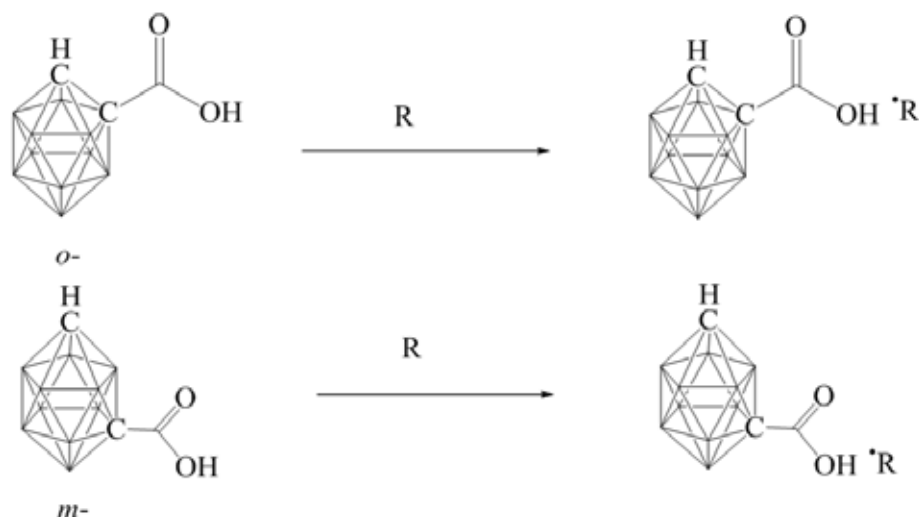


Рисунок 9 – Синтез солей карборанкарбоновых кислот

В работах [15,33] описано получение функционально замещенных азот- и фосфорсодержащих солей *D,L*-камфорной (1,2,2-триметилциклопропан-1,3-дикарбоновой) и *m*-карборан-1-С,7-С-дикарбоновой кислот, которые были получены взаимодействием соответствующих дикарбоновых кислот с ароматическими, гетероциклическими аминами и трифенилфосфином (R) (соотноше-

ние реагентов 1:2) в среде абсолютного метанола. Выбор в качестве исходных веществ *D,L*-камфорной и *m*-карборан-1-С,7-С-дикарбоновой кислот был обусловлен сходством их пространственного строения и необходимостью сравнительного изучения воздействия, оказываемого функциональными фрагментами молекул, связанными с карбоксильными и аминогруппами солей.

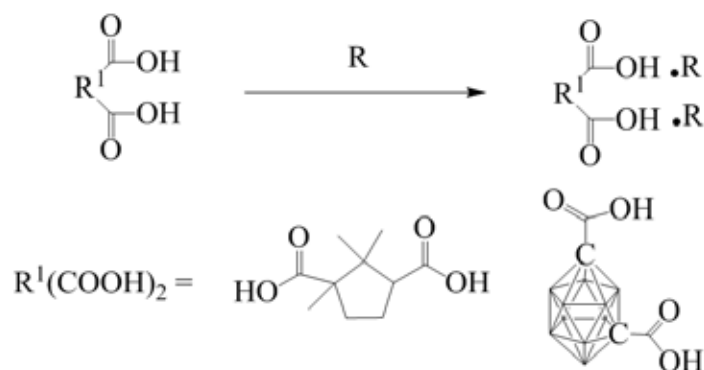


Рисунок 10 – Синтез солей *D,L*-камфорной и *m*-1-С,7-С карборандикарбоновой кислот

3. Аминовые соли карбоновых кислот и фармакофорных аминов. Доступность и биологическая активность растительного алкалоида лупинина, а также кар-

боновых и сульфокислот много лет привлекает интерес химиков-синтетиков [34]. Среди их известных производных наиболее изучены сложные эфиры, которые

обладают выраженной противовирусной, противоопухолевой и гепатопротекторной активностью. Ряд эфиров лупинина проявили местноанестезирующее действие и антихолинэстеразную активность [35].

В работе [36] представлено получение солей лупинина с рядом природных или родственных им карбоновых и сульфокислот (RCOOH): тридекановой, кетопиновой, 10-камфорсульфоновой, 3-эзо-изокамфанонсульфоновой, абиетиновой, малеопимаровой, бензойной, *L*-аланином, *L*-валином, *L*-лейцином, *L*-изолейцином, *L*-β-фенил-α-аланином, никотиновой, *n*-бутирилокси-3-этоксифенилметилен-(4-кар-

боксифенил)амином, 4-бензоилокси-3-этоксифенилметилен-(4-карбоксифенил)амином, 4-(4-метилбензоилокси)-3-этоксифенил-метилен-(4-карбоксифенил)амином, янтарной, *D,L*-камфарной, 4,4'-бифенилдикарбоновой, 2-гидрокси-4,4'-бифенилдикарбоновой, 2,2'-*транс*-, *транс*-4,4'-бифенилдиакриловой кислотой. Соли лупинина получали при взаимодействии соответствующих кислот с лупинином, взятыми в стехиометрическом соотношении 1:1, в безводном метаноле. После удаления метанола в вакууме в течение 5–6 ч при нагревании не выше 30–35°C выход солей составил 93–96%.

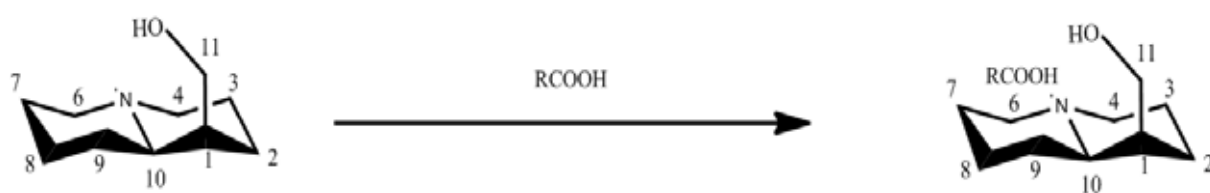


Рисунок 11 – Синтез солей лупинина и карбоновых, природных и сульфокислот

Полученные соли лупинина проявили высокую антимикробную активность против штамма возбудителя туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v при концентрации 5–7 мкг/мл [37,38].

Реакцией лупинина с хлорангидридом 2-хлорбензойной кислоты в среде абсолютного бензола был синтезирован гидрохлорид 11-(2-хлорбензоилокси)лупинина. Обработкой полученного гидрохлорида водным раствором гидрокарбоната натрия был получен 11-(2-хлорбензоилокси)лупинин с выходом 78% [39]. Взаимодействием 11-(2-хлорбензоилокси)лупинина с рядом органических кислот (RCOOH): тридекановой, стеариновой, кетопиновой, 10-сульфокамфорной, 3-эзо-изокамфанонсульфокислотой, абиетиновой, малеопимаровой, бензойной, 2-хлорбензойной, 2,4-дихлорбензойной, 3-нитробензойной, 3,5-динитробензойной, 3-фенилмасляной, *транс*-коричной, 4-оксо-4-фенилмасляной, 2,4-дихлорфеноксиуксусной, *L*-аланином, *L*-валином, *L*-лейцином, *L*-изолейцином, *L*-β-фенил-α-аланином, 3-аминобензойной, 4-аминобензойной, никотиновой, 2-хинальдиновой, *E*-4-(2,4-дихлорбензоилокси)-3-метоксифенилметилен-(3-карбоксифенил)амином, *E*-4-(4-метилбензоилокси)-3-метоксифенилметилен-(4-карбоксо-фенил)амином, *E*-4-(4-хлорбензоилокси)-3-мето-

ксифенилметилен-(4-карбоксофенил)амином, янтарной, *D,L*-камфарной, *D*-винной, 4,4'-бифенилдикарбоновой, 2-гидрокси-4,4'-бифенилдикарбоновой, 2,2'-*транс*-, *транс*-4,4'-бифенилдиакриловой и фенилмышьяковой кислотой синтезированы соли. Исходные реагенты растворяли в стехиометрическом соотношении 1:1 в абсолютном метаноле. Реакция завершалась за 15–20 мин при температуре кипения растворителя. После удаления метанола в вакууме выход солей составлял 92–96% [39].

Полученные соединения представляют интерес в качестве ингибиторов ферментов [40,41].

Производные 8-гидроксихинолина обладают антибактериальной, противопаразитной и противогрибковой активностью. Соединения этого ряда применяются в качестве химиотерапевтических и антисептических средств. Среди лекарственных средств на основе производных 8-гидроксихинолина можно назвать *хинозол*, *хлорхинальдол*, *нитроксолин*, *хинофон*, *интетрикс*, *дермозолон* [5].

Реакцией 8-гидроксихинолина с хлорангидридом 2-хлорбензойной кислоты в бензоле, в качестве растворителя, в присутствии пиридина был получен 8-(2-хлорбензоилокси)хинолин с препаративным выходом 88% [42].

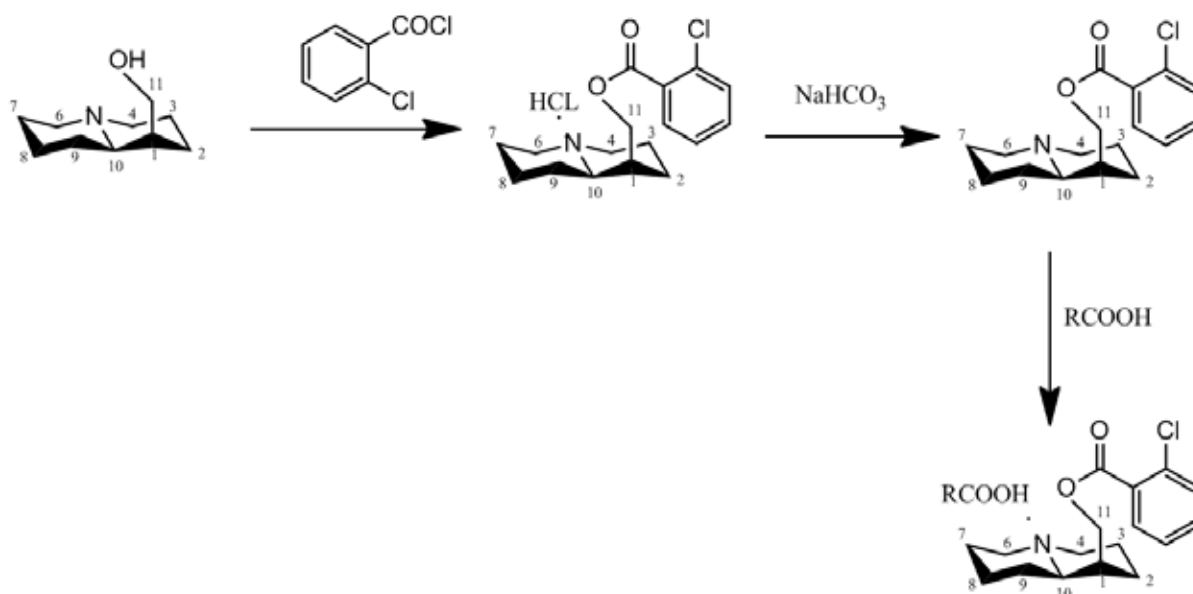


Рисунок 12 – Синтез солей 11-(2-хлорбензоилокси)лупинина и карбоновых кислот

Взаимодействием 8-(2-хлорбензоилокси)хинолина с рядом органических кислот (RCOOH): тридекановой, стеариновой, кетопиновой, 10-сульфокамфорной, 3-эзо-изокамфанонсульфокислотой, абиетиновой, малеопимаровой, бензойной, 2-хлорбензойной, 2,4-дихлорбензойной, 3-нитробензойной, 3,5-динитробензойной, 3-фенилмасляной, *транс*-коричной, 4-оксо-4-фенилмасляной, 2,4-дихлорфеноксиуксусной, *L*-аланином, *L*-валином, *L*-лейцином, *L*-изолейцином, *L*- β -фенил- α -аланином, 3-аминобензойной, 4-аминобензойной, никотиновой, 2-хинальдиновой, *E*-4-(2,4-дихлорбензоилокси)-3-метоксифенилметиле-

(3-карбоксифенил)амином, *E*-4-бензоилокси-3-этоксифенилметиле-(4-карбоксифенил)амином, *E*-4-(4-метилбензоилокси)-3-этоксифенилметиле-(4-карбоксифенил)амином, янтарной, *D,L*-камфарной, *D*-винной, 4,4'-бифенилдикарбоновой, 2-гидрокси-4,4'-бифенилдикарбоновой, 2,2'-*транс*-, *транс*-4,4'-бифенилдиакриловой и фенилмышьяковой кислотой синтезированы соли. Исходные реагенты растворяли в стехиометрическом соотношении 1:1 в абсолютном метаноле. Реакция завершалась за 15–20 мин. при температуре кипения растворителя. После удаления метанола в вакууме выход солей составлял 94–97% [42].

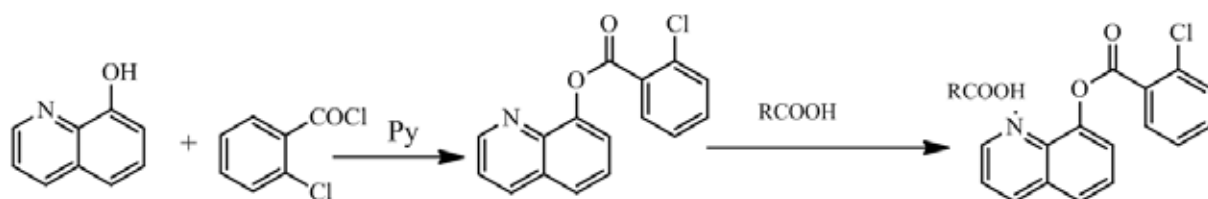


Рисунок 13 – Синтез солей 8-(2-хлорбензоилокси)хинолина и карбоновых кислот

Производные бензо[*f*]хинолина (4¹,4¹-диметил-*спиро*-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]хинолин-[2;1¹]-циклогексан-2¹,6¹-диона), полученные трехкомпонентной каскадной гетероциклизацией 2-нафтиламина, формальдегида и димедона [43], содержат в своем составе фрагменты структуры алкалоида *нитрамина*, содержащегося в назем-

ной части растения *Силитрянка сибирская* (*Nitraria sibirica* Pall), произрастающего в Западной Сибири, Средней Азии, Казахстане, Джунгарии, Кашгарии и Монголии [44–46].

В работах [47,48] описан препаративный метод синтеза биологически активных солей *спиро*-производных бензо[*f*]

хинолина с рядом природных карбоновых кислот (R) (кетопиновой, 10-камфорсульфоновой, 3-эзо-изокамфанонсульфоновой, абиединовой, бензойной,

L-аланином, L-валином, L-лейцином, L-изолейцином, никотиновой, янтарной, 4,4'-бифенилдикарбоновой и 2-гидрокси-4,4'-бифенилдикарбоновой).

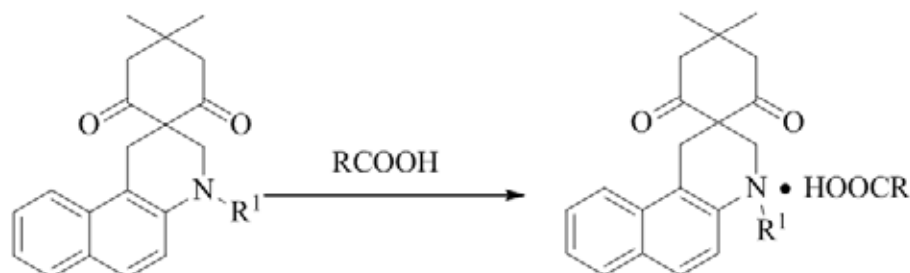


Рисунок 14 – Синтез солей спиро-производных бензо[f]хинолина и карбоновых кислот

Было проведено изучение противоопухолевой активности синтезированных соединений в отношении 5 видов онкологических заболеваний на различных культурах клеток: лейкемия, меланома, рак толстой кишки, почки и молочной железы. После первоначального компьютерного анализа по программе «структура-активность» соединения были подвергнуты тестированию *in vitro*. Все изученные соединения проявили наибольшую цитостатическую активность в отношении лейкемии. Замена R¹ = H фрагмента на NCH₂OMe приводит к увеличению активности ко всем 5 видам онкологических заболеваний. Все исследованные соли проявили более высокую активность, чем исходные бензо[f]хинолины. Наибольшую противоопухолевую активность проявили соли ароматических карбоновых кислот. Использование солей природных аминокислот не привело к существенному увеличению активности [48].

SUMMARY

E.A. Dikusar, V.I. Potkin, N.G. Kozlov,
D.A. Rudakov, S.G. Stepin
PHARMACOPHORE SALTS OF
ORGANIC ACIDS AND AMINES:
SYNTHESIS, STRUCTURE,
BIOLOGICAL ACTIVITY.

Communication 1. Amine and triphenylphosphine salts of organic acids

The current data on the synthesis, physico-chemical properties and biological activity of amine and triphenylphosphine salts of organic acids was considered.

Keywords: amine salts, triphenylphosphine salts, carboranes, organic acids, biological activity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биоизостеры / О.Н. Зефирова [и др.] // ЖОрХ. – 2002. – Т. 38. – Вып. 8. – С. 1176–1180.
2. Лопатик, Д.В. Химия и технология новых веществ и материалов / Д.В. Лопатик, В.А. Книжников, З.И. Куваева. – Минск: Наука и техника, 2005. – С. 222–224.
3. Корсун, В.Ф. Клиническая фитотерапия в онкологии / В.Ф. Корсун. – Минск, 2003. – 365 с.
4. Эванз, У.Г. Биологические мембраны / У.Г. Эванз, Д.Д. Море, Э.О. Брайтман. – М.: Мир, 1990. – 408 с.
5. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна. – 2001. – Т.1 и 2. – 608 с.
6. Stahl, P.H. Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection, and Use / P.H., Stahl, C.G. Wermuth // Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. – 2002. – 220 p.
7. The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters / Ed. S. Patai. Interscience-Publishers a division of John Wiley & Sons Ltd. London, New York, Sydney, Toronto. – 1969. – 650 p.
8. Desiraju, G.R. The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology / G.R. Desiraju, T. Steiner // Oxford University Press (U.S.). – 2001. – 480 p.
9. Аминовые соли органических кислот / Е.А. Дикусар [и др.]. – Нукус: «Каракалпакстан». – 2009. – 143 с.

10. Дикусар, Е.А. Соли органических кислот и аминов. Синтез, структура, биологическая активность / Е.А. Дикусар, Н.Г., Козлов, В.И. Поткин // Saarbrücken, Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. – 2013. – 250 p.
11. Никитин, В.М. Химия терпенов и смоляных кислот / В.М. Никитин // М.-Л.: Гослесбумиздат. – 1952. – С. 326–328.
12. Физер, Л. Стероиды / Л. Физер, М. Физер. – М.: Мир, 1964. – 982 с.
13. Функционально замещенные азот- и фосфорсодержащие соли смоляных и желчных кислот/ Е.А Дикусар [и др.] // ХПС. – 2003. – № 3. – С. 219–222.
14. Азотсодержащие соли малеопимаровой кислоты / Е.А. Дикусар [и др.] // Весці НАН РБ. Сер. хім. навук. – 2004. – № 1. – С. 70–73.
15. Функциональнозамещенные азот- и фосфорсодержащие соли циклоалкилкарбоновых и карборанкарбоновых кислот / Е.А. Дикусар [и др.] // ЖОХ. – 2005. – Т. 75. – Вып. 1. – С. 67–76.
16. Морозов, И.С. Фармакология адамантанов / И.С. Морозов, В.И. Петров, С.А. Сергеева // Волгоград: Волгоградская медицинская академия. – 2001. – 340 с.
17. Багрий, Е.И. Адамантаны: получение, свойства, применение / Е.И. Багрий // М.: Наука. – 1989. – 254 с.
18. Синтез солей 4,4¹-бифенилдикарбоновой кислоты с функционально замещенными аминами и трифенилфосфином / Е.А Дикусар [и др.] // Весці НАН РБ. Сер. хім. навук. – 2005. – № 3. – С. 60–64.
19. Витамины / Под. ред. Смирнова М.И. // М.: Медицина, 1974. – 340 с.
20. Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry / Ed. Tipson R.S. // New York and London: Academ Press. – 1970. – Vol. 25. – P.P. 91–96.
21. Дикусар, Е.А. Соли L-аскорбиновой кислоты с некоторыми замещенными аминами и трифенилфосфином / Е.А. Дикусар, Н.Г., Козлов, Л.А. Мельничук // ХПС. – 2004. – № 4. – С. 331–332.
22. Соли никотиновой кислоты с рядом замещенных аминов / Е.А Дикусар [и др.] // ХПС. – 2003. – № 6. – С. 501–502.
23. Синтез функционально замещенных аминовых и фосфиновых солей никотиновой кислоты / Е.А Дикусар [и др.] // Весці НАН РБ. Сер. хім. навук. – 2005. – № 2. – С. 71–74.
24. Кабердин, Р.В. Синтез производных изотиазолов/ Р.В. Кабердин, В.И. Поткин // Успехи химии. – 2002. – Т. 71. – № 8. – С. 764–786.
25. Аминовые и трифенилфосфиновые соли 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты/ Н.И. Нечай [и др.] // Вестн. Фонда фундамент. исслед. – 2005. – № 4. – С. 50–53.
26. Аминовые и фосфиновые соли ароматических азометиновых карбоновых кислот – производных ванилина и ванилалля / Е.А. Дикусар [и др.]; // Весці НАН Б. Сер. хім. навук. – 2007. – № 1. – С. 52–53.
27. 4-Гидрокси (ацилокси)-3-метокси (этоксифенилметилден(3-карбоксифенил) амины / Е.А. Дикусар [и др.] // ЖОХ. – 2006. – Т. 76. – Вып. 1. – С. 87–94.
28. Препаративный синтез 4-гидрокси (алкилоилокси, арилоилокси)-3-метокси (этоксифенилметилден(4-карбоксифенил) аминов/ Е.А Дикусар [и др.] // ЖОрХ. – 2006. – Т. 42. – Вып. 2. – С. 223–230.
29. Hosmane, N.S. Boron and Gadolinium Neutron Capture Therapy for Cancer Treatment / N.S. Hosmane, J.A. Maquire, Y. Zhu // World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. – 2012. – 300 p.
30. Перспективы использования бинарных технологий в медицине / К.В. Котенко [и др.] // Мед. радиобиол. и радиац. безопасн. – 2012. – Т. 57. – № 3. – С. 66–67.
31. Grimes, R.N. Carboranes / R.N. Grimes / 2nd ed. – Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Acad. Press is an imprint of Elsevier Inc. – 2011. – 1139 p.
32. Синтез и свойства аминовых солей о(м)-карборан-1-карбоновых кислот/ Е.А Дикусар [и др.] // Весці НАН РБ. Сер. хім. навук. – 2004. – № 4. – С. 64–67.
33. Функционально замещенные азот- и фосфорсодержащие соли D,L-камфарной и м-карборан-1,7-дикарбоновой кислот / Е.А. Дикусар [и др.] // Весці НАН РБ. Сер. хім. навук. – 2005. – № 1. – С. 45–48.
34. Семенов, А.А. Очерк химии природных соединений / А.А. Семенов // Новосибирск: Сибирская издательская фирма РАН. – 2000. – 220 с.
35. Садыков, А.С. Алкалоиды хинолизидинового ряда. Химия, стереохимия, биогенез / А.С. Садыков, Х.А. Асланов, Ю.К. Кушмурадов // М.: Наука. – 1975. – 340 с.
36. Соли лупинина с карбоновыми и

сульфо-кислотами / Е.А. Дикусар [и др.] // Вестні НАН РБ. Сер. хім. навук. – 2008. – № 1. – С. 54–56.

37. Дикусар, Е.А. Синтез и свойства солей лупинина / Е.А. Дикусар, Н.Г. Козлов, Р.Т. Тлегенов // Узбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожига ва келажакга. («Развитие и перспективы химии природных соединений»). Юбилейная конференция, посвященная 60-летию образования кафедры химии природных соединений Узбекского национального университета. Материалы конференции. 27-28 апреля 2007 г. Ташкент. – 2007. – С. 107-108.

38. Salts of Lupinine with Carboxylic and Sulphonic Acids / E.A. Dikumar [et.al.] // The 12th International Conference of the Chemical Society of the Republic of Moldova “Achievements and Perspectives of Modern Chemistry”. Abstracts of Communications. October 1–3, 2007. Chisinau, Moldova. – 2007. – P.P. 069. – P. 120.

39. Синтез 11-(2-хлорбензоилокси)лупинина и его солей / Е.А. Дикусар [и др.] // Вестні НАН РБ. Сер. хім. навук. – 2007. – № 2. – С. 62–64.

40. Уэбб, П. Ингибиторы ферментов и метаболизм / П. Уэбб // М.: Мир. 1976. – 436 с.

41. Холинэстеразы: Активный центр и механизм действия / А.С. Садыков [и др.] // Ташкент: Фан, 1976. – 240 с.

42. Синтез солей 8-(2-хлорбензоилокси)хинолина с рядом карбоновых, органических сульфо- и мышьяксодержащих кислот / Е.А. Дикусар [и др.] // Вестник Фонда фундаментальных исследований. – 2006. – № 3. – С. 99–101.

43. Kadutski, A.P. An efficient

synthesis of quinolines derivatives / A.P. Kadutski, N.G. Kozlov, A.V. Tkachev // 2nd International Conference on Natural Products and Physiologically Active Substances (ICNPAS-2004) and 3rd EuroAsian Heterocyclic Meeting «Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry» (EАНМ-2004), Book of Abstracts, Novosibirsk, Russia, Sept. 12–17, 2004. Novosibirsk. – 2004. – P. 157.

44. Бобров, Е.Г. Флора СССР / Е.Г. Бобров // Москва, Ленинград: АН СССР, 1949. – Т. 14. – С. 196.

45. Соколов, В.С. Алкалоидоносные растения СССР / В.С. Соколов // Москва, Ленинград: АН СССР, 1952. – С. 230.

46. Никитина, Е.В. Флора Киргизской ССР / Е.В. Никитина // Фрунзе: АН Кирг. ССР, 1957. – Т. 7. – С. 498.

47. Соли *спиро*-производных бензо[*f*]хинолина и ряда природных карбоновых кислот / Е.А. Дикусар [и др.] // Вестні НАН РБ. Сер. хім. навук. – 2006. – № 1. – С. 62–63.

48. Соли *спиро*-производных бензо[*f*]хинолина и ряда природных карбоновых кислот / Е.А. Дикусар [и др.] // ХПС. – 2006. – № 1. – С. 94–95.

Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Сурганова, 13,
Институт физико-органической
химии Национальной академии
наук Республики Беларусь,
тел +375-17-2841600,
моб. +375-29-6228644,
e-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by.
Дикусар Е.А.

Поступила 24.10.2013 г.