

РОЗДІЛ II

Органічна хімія

УДК 547.655.6 + 547.368.3

Микола Платонов

Синтез ряду 2-заміщеного-3-сульфоніл-1,4-нафтохінону та виявлення залежності впливу замісників на ймовірність виникнення прогнозованої біологічної активності

Пошук нових сульфоокислотних похідних 1,4-нафтохінону та дослідження прогнозованої активності за допомогою програми PASS має на меті виявлення впливу замісників на ймовірність виникнення, підсилення чи інгібування певних активностей для подальшого цілеспрямованого синтезу сполук з обраною фармакологічною дією.

Ключові слова: сульфононі кислоти, нафтохінон, PASS, активність.

Постановка наукової проблеми та її значення. У нинішній час похідні сульфононих кислот дедалі частіше привертають до себе увагу науковців, оскільки їх застосовують для виробництва нейролептиків, діуретичних засобів, антиаритмічних препаратів, антимікробних препаратів, пестицидів та антигрибкових засобів [4; 5; 10].

З іншого боку, значна кількість похідних 1,4-нафтохінону проявляє бактеріостатичну, бактерицидну, фунгіцидну активність, і їх також можуть використовувати як фунгіциди та інсектициди [7; 9; 14]. Існують похідні 1,4-нафтохінону, котрі проявляють противірусну, протитуберкульозну, антибіотичну, антималярійну дію, їх можна застосовувати як фармакологічні препарати для лікування респіраторних захворювань [1; 3; 8].

Препарати на основі похідних 1,4-нафтохінону ефективно застосовують під час лікування розладів функцій головного мозку (церебрального інфаркту, крововиливу в головний мозок, атеросклерозу). Вони мають високу антиоксидантну, цитолітичну та цитостатичну активність [11].

Уведення сульфоокислотної групи в нафтохіноновий цикл підвищує гідрофільні властивості отриманої сполуки, а також дає змогу синтезувати сульфамідні препарати нафтохінонового ряду, в яких прогнозується поєднання протизапальної, бактеріостатичної активності відомих сульфамідних похідних та окисновідновних властивостей нафтохінонових сполук [12].

На підставі наведеного вище можна зробити висновок, що пошук нових сполук, які поєднують у молекулі фрагменти похідних сульфононих кислот і 1,4-нафтохінону, та дослідження можливостей їх застосування у фармацевтичній галузі є перспективним завданням хімії біологічно активних речовин.

Аналіз досліджень цієї проблеми. У теперішній час у розвинених країнах пошук нових ліків переважно ґрунтується на скринінгу *in vitro* величезних масивів хімічних речовин щодо порівняно невеликої кількості необхідних видів біологічної активності (*macromolecular targets*). Властивості виявлених таким чином базових структур (*lead compounds*) у подальшому оптимізуються методом синтезу й дослідження великої кількості їх аналогів. При цьому багато видів біологічної активності, властивої речовинам, які досліджуються, але які є «не цільовими» щодо вибраного напрямку активності, залишаються не вивченими.

За наявності багатодисциплінарної різноманітної хімічних сполук науковці зазвичай володіють украй обмеженими можливостями для їх експериментального тестування, що потребує ретельного відбору

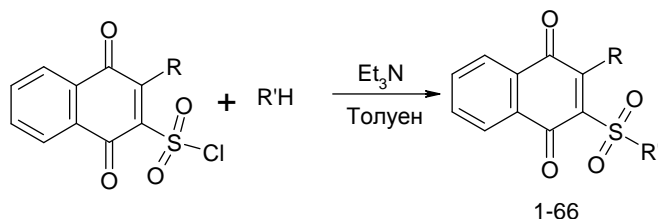
потенційно перспективних речовин уже на ранніх стадіях дослідження. Такий відбір можна здійснити на основі комп'ютерного прогнозу спектра біологічної активності хімічних сполук [13].

Мета і завдання дослідження прогнозованої активності сульфокислотних похідних 1,4-нафтохінону – за допомогою програми PASS виявити вплив замісників на ймовірність виникнення, підсилення чи інгібування певних активностей.

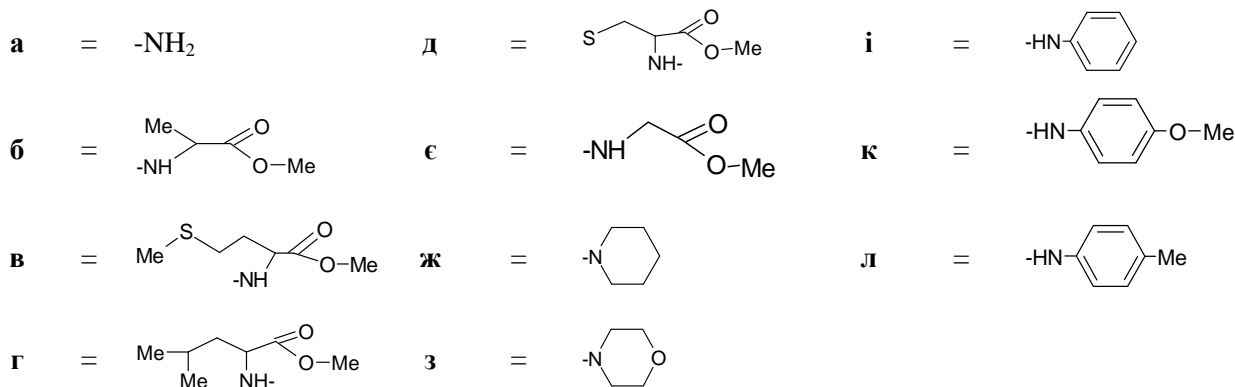
Виклад основного матеріалу й обґрунтування отриманих результатів дослідження. Попередній біологічний скринінг за програмою PASS показав доцільність синтезу похідних 2-заміщеного-3-сульфоніл-1,4-нафтохінону. Згідно з розрахунками вони з високою ймовірністю можуть володіти широким спектром біологічної дії.

Тому було проведено взаємодію відповідних сульфогалогенідів з амінами за схемою 1.

Схема 1



R, R' = а, б, в, г, д, є, ж, з, і, к, л



1	R, R' = а, а	18	R, R' = б, з	35	R, R' = г, з	52	R, R' = ж, ж
2	R, R' = а, б	19	R, R' = б, і	36	R, R' = г, і	53	R, R' = ж, з
3	R, R' = а, в	20	R, R' = б, к	37	R, R' = г, к	54	R, R' = ж, і
4	R, R' = а, г	21	R, R' = б, л	38	R, R' = г, л	55	R, R' = ж, к
5	R, R' = а, д	22	R, R' = в, в	39	R, R' = д, д	56	R, R' = ж, л
6	R, R' = а, є	23	R, R' = в, г	40	R, R' = д, є	57	R, R' = з, з
7	R, R' = а, ж	24	R, R' = в, д	41	R, R' = д, ж	58	R, R' = з, і
8	R, R' = а, з	25	R, R' = в, е	42	R, R' = д, з	59	R, R' = з, к
9	R, R' = а, і	26	R, R' = в, ж	43	R, R' = д, і	60	R, R' = з, л
10	R, R' = а, к	27	R, R' = в, з	44	R, R' = д, к	61	R, R' = і, і
11	R, R' = а, л	28	R, R' = в, і	45	R, R' = д, л	62	R, R' = і, к
12	R, R' = б, б	29	R, R' = в, к	46	R, R' = є, є	63	R, R' = і, л
13	R, R' = б, в	30	R, R' = в, л	47	R, R' = є, ж	64	R, R' = к, к
14	R, R' = б, г	31	R, R' = г, г	48	R, R' = є, з	65	R, R' = к, л
15	R, R' = б, д	32	R, R' = г, д	49	R, R' = є, і	66	R, R' = л, л
16	R, R' = б, є	33	R, R' = г, є	50	R, R' = є, к		
17	R, R' = б, ж	34	R, R' = г, ж	51	R, R' = є, л		

Синтез сульфамідів (1–66) проводили в толуені при нагріванні. Для вловлювання хлороводню, що виділяється в процесі реакції, використовували триетиламін. У випадку застосування інших акцепторів хлороводню, таких як натрій карбонат, швидкість реакції і виходи знижувалися.

Найкращі виходи продуктів (1–66) зафіксовано під час проведення реакції при 55–60 °С протягом 7–8 год. Якщо естер амінокислоти не виступав у ролі замісника чи реагента, швидкість реакції вдавалося збільшити, піднімаючи температуру реакційної суміші до 70–75 °С. У цьому випадку підвищення температури не впливало на чистоту продуктів. Будову синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, який показав відсутність атомів хлору, у той час як ПМР- та ІЧ-спектроскопія підтвердили проходження реакції.

Таким чином було отримано широкий спектр нових сульфамідних сполук, які показали високу потенційну активність за програмою PASS.

Опис експерименту. ІЧ спектри знято на спектрофотометрі «SPECORD M 80» (суспензія у вазеліновому маслі та запресовка в таблетках із KBr); спектри H^1 ЯМР знято на спектрометрі «Varian XL-400», «Bruker WP-200», «Tesla BS-467» (хімічні зсуви H^1 виражені в δ -шкалі відносно тетраметилсилану); елементний аналіз виконано на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Контроль за перебігом реакцій та індивідуальністю сполук проводили методом ТШХ на пластинках «Silufol UV 254». Органічні розчинники, що використовувалися, очищали згідно з методиками [2; 6].

2-R-3-сульфамід-1,4-нафтохінон (1–66). Загальна методика: синтез проводять у круглодонній колбі, оснащентій зворотним холодильником; у 100 мл толуену при постійному нагріванні і перемішуванні додають 0,1 моль сульфогалогеніду, 0,1 моль триетиламіну і каталітичну кількість диметилформаміду, після 5 хв перемішування вводять 0,1 моль амінопохідного. Час проведення реакції 4–6 год. Вихід 75–83 %.

Для дослідження прогнозованої активності було використано програму PASS, яка заснована на аналізі залежностей «структура–активність» для речовин із базової вибірки, що містить понад 45 000 різноманітних біологічно активних речовин. Хімічна структура представлена в PASS у вигляді оригінальних дескрипторів MNA (Multilevel Neighbourhoods of Atoms). MNA дескриптори мають універсальний характер і з достатньо високою точністю описують різноманітні залежності «структура–властивість» [13].

Середня точність прогнозу при ковзаючому контролі становить понад 85 %. Ковзаючий контроль проводиться таким чином: із базової вибірки по черзі обирають одну речовину і для неї роблять прогноз на основі аналізу частини базової вибірки, що залишилася, а результат порівнюють із відомими експериментальними даними. Процедуру повторюють ітеративно для кожної з речовин і розраховують середню точність прогнозу. Точність прогнозу у 85 % достатня для практичного застосування системи PASS із метою прогнозу спектра біологічної активності нових речовин, оскільки очікувана вірогідність випадкового вгадування одного із 780 видів активності становить близько 0,1 %.

Грунтуючись на даних комп'ютерного прогнозу, можна визначити, які тести найбільш доцільні для вивчення біологічної активності конкретної хімічної сполуки, виявити нові ефекти і механізми дії для раніше досліджених речовин, відібрати найбільш вірогідні базові структури нових потенційно перспективних ліків із необхідною біологічною дією серед доступних для скринінгу хімічних сполук і виконати ці тести вже на стадії планування синтезу.

Для синтезованих речовин (1–66) було проведено попередній біологічний скринінг за програмою PASS. На їх основі сформовано ряд діаграм, які відображають основні активності, згруповані за певними ознаками.

Як видно з рисунка 1, основна частина сполук проявляє протипухлинну активність. Відсутність цієї активності за наявності замісників z та k у нафтохінон-сульфоновому фрагменті (сполука 37) свідчить про недоцільність їх поєднання в протипухлинних препаратах. Натомість уведення у сполуку замісників i – l значно підсилює антинеопластичні властивості (сполуки 61–66).

Водночас, розглядаючи прогнозовану антипротозойну активність, показану на рисунку 2, бачимо, що її проявляє дещо менша кількість досліджених сполук. Такої активності не проявляють речовини, у яких поєднуються такі замісники: 8, 26, 27, 34, 35, 41, 42, 47, 52, 53, 57. З отриманих результатів випливає, що замісники $ж$ та $з$ виступають інгібіторами антипротозойної активності. Відповідно, можна зробити висновок, що пошук нових фармацевтичних препаратів із зазначеною активністю з наведеними фрагментами не перспективний.

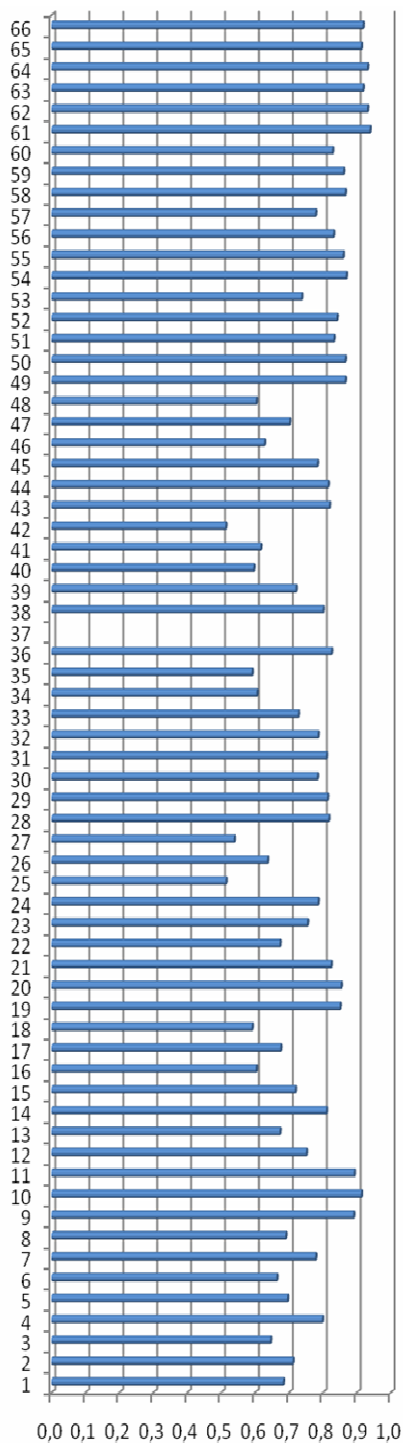


Рис. 1. Протипухлинна активність

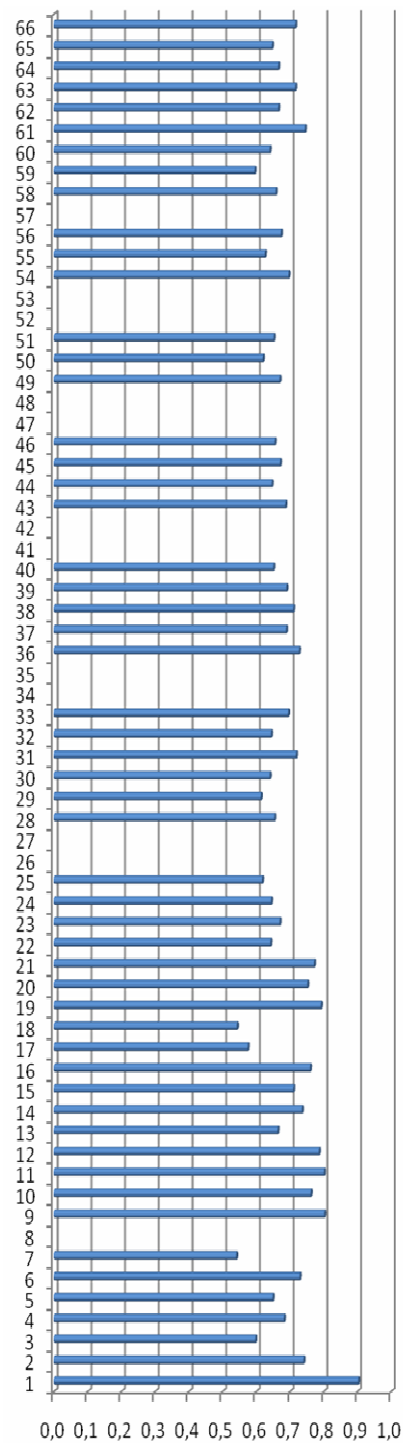


Рис. 2. Антипротозойна активність

Діаграма протиішемічної активності (див. рис. 3) засвідчує, що ця активність, як і в попередньому експерименті, проявляє значна кількість синтезованих сполук. Видно, що на діаграмі сполуки візуально поділені на групи. Аналізуючи діаграму, можна сказати, що основними інгібіторами протиішемічної активності є замісники *b*, *v* та *z*. Проте чіткої залежності, на відміну від попереднього випадку, не спостерігається, оскільки ряд сполук випадає. Видно, що при суміщенні в сполуці замісників *a(b-z)* чи *b(b-z)* активності не спостерігається, водночас у речовин 13(*vb*) чи 14(*bz*) прогнозована активність *e*. Найімовірніше, що в цьому разі має місце сумарний ефект нафтохінонсульфонового фрагмента та кожного замісника. Підтвердженням цього може слугувати випадання окремих речовин із загального ряду 41(*жд*) та 44(*дж*).

Не менш цікаві результати показав аналіз прогнозованої протиінфекційної активності. Як видно з рисунка 4 протиінфекційна активність проявляється лише у сполук, у яких відсутні замісники б, в, г, д, ж та з. З іншого боку, присутність одного з трьох замісників, таких як анілін, *n*-метоксианілін чи *n*-толуїдин, її підсилюють. Особливо яскраво це помітно на сполуках 61–66, для яких прогнозується максимальна ймовірність, оскільки дія цих замісників не інгібується іншими.

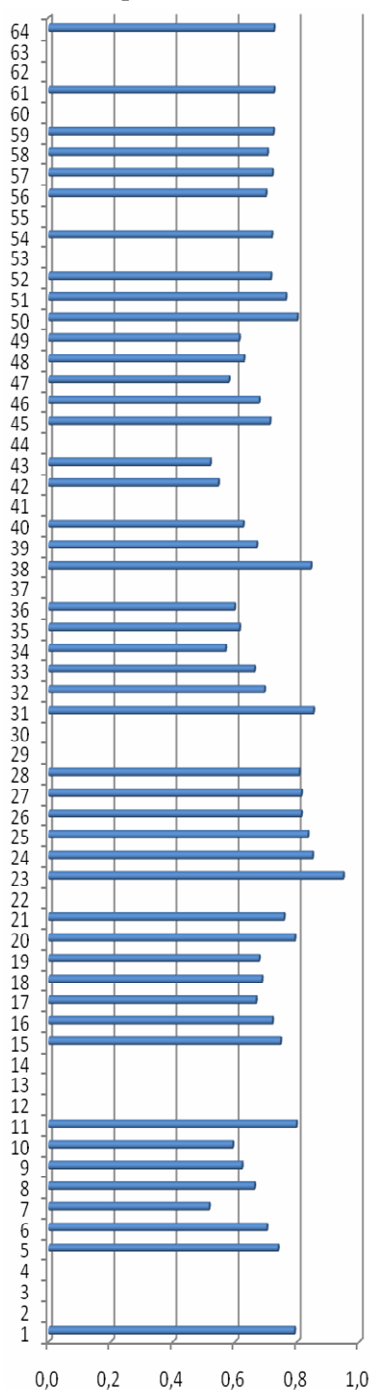


Рис. 3. Протишемічна активність

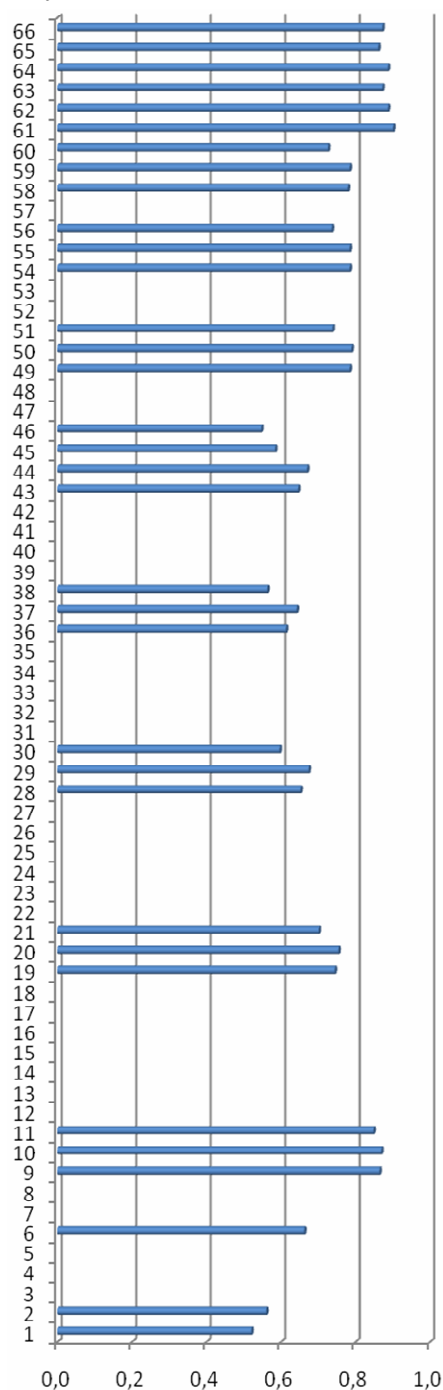


Рис. 4. Протиінфекційна активність

Ще одним підтвердженням того, що замісники *i-l* виступають у ролі стимулятора та підсилювача протиінфекційної активності, може слугувати розгляд речовин, у яких одним із замісників є аміногрупа. Як видно з діаграми, для сполуки 1 спрогнозована ймовірність активності є значно нижчою порівняно з речовинами 9–11, у яких у третьому положенні перебувають замісники *i-l*.

Висновок. Аналіз попередньої біологічної активності дав змогу виділити ряд потенційних замісників, відповідальних за виникнення протишемічних, протиінфекційних та антипротозойних

засобів. Окремо слід відзначити потенційну протипухлинну активність синтезованого ряду речовин, які, враховуючи актуальність питання, потребують більш ґрунтовного вивчення. Отримані результати також демонструють широкий спектр використання програми PASS для економії часу та коштів через відсів сполук, які не володіють потрібною фармацевтичною дією і перешкоджають ще на стадії планування експерименту.

Широкий спектр потенційної біологічної активності, що її засвідчила програма PASS, іще раз підтверджує доцільність подальшого вивчення сульфонових сполук нафтохінонового ряду.

Джерела та література

1. Биологическая активность замещенных нафтохиноидных соединений / Е. В. Авраменко, А. Я. Якубовская, Н. Д. Похило [и др.] // Исследования в области физико-химической биологии и биотехнологии : сб. тез. докл. II Регион. науч. конф. (Владивосток, 19–21 дек. 2006 г.). – Владивосток : [б. и.], 2006. – С. 8.
2. Гамильтон К. Синтезы органических препаратов : пер. с англ. / К. Гамильтон, Т. Браун. – М. : Изд-во иностр. лит., 1953. – Т. 4. – С. 150–151.
3. Евграфова Н. И. Реакция N-арилсульфонил-п-нафтохинониминов с ацилгидразинами / Н. И. Евграфова // Журн. орг. хим. – 1987. – Т. 23, вып. 5. – С. 1060–1063.
4. Коваль И. В. Успехи химии пергалогенметилсульфинилгалогенидов / И. В. Коваль // Успехи химии. – 1991. – Т. 60, № 8. – С. 1645–1679.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В 2-х т. Т. 2 / М. Д. Машковский. – Харьков : Торсинг, 1997. – 560 с.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В 2-х т. Т. 2 / М. Д. Машковский. – М. : Медицина, 1988. – 544, [119] с.
7. Патент РФ № 2196764. Способ получения замещенных хинонов, катализатор для его осуществления и способ получения катализатора / О. А. Холдеева, Н. Н. Трухан, В. Н. Пармон [и др.]. – № 2196764: 2001.
8. Патент РФ № 2278106. РСТ/RU application 2005/000495. Способ получения 2-метил-1,4-нафтохинона / О. А. Холдеева, М. Росси [Method for production of 2-methyl-1,4-naphthoquinone / O. A. Kholdееva, M. Rossi]. – № 2196764: 28.03.2005.
9. Синтез и строение хлорсодержащих производных 1,4-нафтохинона / Б. Л. Литвин, З. В. Губрий, Ю. Г. Шемолович, В. П. Новиков // Журн. орган. химии. – 1999. – Т. 35, № 3. – С. 401–407.
10. Haas A. Reactivite comparee des perfluoriodoalcanes et des perfluorofloy 1-2-jodo-1-ethanes en presense de couple metallique zinc-cuivredans un soluant dissociant particulier: lesulfolane / A. Haas, W. Vanzke, N. Veleman // J. Fluorine Chem. – 1983. – Vol. 23, № 1. – P. 47–55.
11. King J. F. Organic sulfur mechanisms. 20. Sulfenes from 1-haloalkanesulfonic acids: the 'abnormal route' / J. F. King // Accounts Chem. Res. – 1975. – Vol. 8. – P. 10.
12. King J. F. Vinyllogous nucleophilic catalysis. The tertiary amine promoted reaction of ethenesulfonyl chloride with alcohols / J. F. King, S. M. Loosmore // J. C. S. Chem. Comm. – 1976. – Vol. 4. – P. 1011.
13. MNA (Multilevel Neighbourhoods of Atoms) [Electronic resource]. – Access mode : <http://www.mch1.chem.msu.su/rus/publ/Poroykov/welcome.html>
14. Zincke T. Current Opinion in Nephrology and Hypertension / T. Zincke, H. Muller // Ann. – 1891. – Vol. 264. – P. 201.

Платонов Николай. Синтез ряда 2-замещеного-3-сульфонил-1,4-нафтохинона и выявление зависимости влияния заместителей на вероятность появления спрогнозированной биологической активности. Синтез новых сульфокислотных производных 1,4-нафтохинона с рядом разных заместителей дал возможность исследования их предполагаемой активности с помощью программы PASS. Соответственно, основной целью работы является выявление влияния заместителей на вероятность возникновения, усиления или ингибирования исследуемых активностей. Полученные данные дадут возможность дальнейшего целенаправленного синтеза соединений с необходимым фармакологическим действием. В работе проанализировано влияние заместителей синтезированного ряда 2-R-3-сульфонил-1,4-нафтохинона на возникновение, усиление и ингибирование противоишемических, противоинфекционных, антипротозойных и противораковых активностей.

Ключевые слова: сульфоновые кислоты, нафтохинон, PASS, противоишемическая, противоинфекционная, антипротозойная, противораковая активность.

Platonov Mykola. Synthesis of the 2-Substituted-3-Sulfonyl-1,4-Naphthoquinone and Identifying the Influence of Substituent's Depends on the Probability of Occurrence of the Predicted Biological Activity. Synthesis of new sulfonic acid's derivatives of 1,4-naphthoquinone with a with several of different substituent's, provided an opportunity to investigate their prognoses activity using the PASS program. Accordingly, the main purpose of this work is to identify the effect of substituents on the probability of occurrence, enhancing or inhibiting of the investigated activities. Obtained data will enable the further targeted synthesis of compounds with the desired pharmacological effect. The effect of substituents in synthesized 2-R-3-sulfonyl-1,4-naphthoquinones on the initiation, amplification and inhibition of anti-ischemic, anti-infective and anti-cancer antiprotozoal activities are analyzed in this paper.

Key words: Sulfonic Acid, Naphtho Quinone, PASS, Anti-Ischemic, Anti-Infective, Antiprotozoal, Anticancer Activity.

Академія сухопутних військ
імені гетьмана Петра Сагайдачного

Стаття надійшла до редколегії
20.04.2013 р.