

Король Наталія Іванівна,

викладач,

Головко-Камошенкова Оксана Миколаївна,

старший науковий співробітник,

Сливка Михайло Васильович,

доцент,

Лендєл Василь Георгійович,

декан,

Ужгородський національний університет

ТРИЦИКЛІЧНІ НІТРОГЕН-ВМІСНІ СИСТЕМИ,
МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА БІОВЛАСТИВОСТІ

Даний огляд присвячений дослідженням останніх підходів до методів синтезу та біологічної дії трициклічних Нітрогено-вмісних систем. Особливу увагу виділено сполуці еліптицину, яка є важливою речовиною з огляду на її підтвержені протиракові властивості. В окремому підрозділі розглянуто азолонафтіридины, їхні способи отримання та цінні властивості.

Ключові слова: еліптицин, азолонафтіридин, піразолонафтіридины, імідазонафтіридины.

Останнім часом суттєва частина наукових досліджень присвячена розробці нових методів синтезу та оцінці біологічної активності аналогів алкалоїду еліптицину **1**. Це, насамперед, обумовленого неодноразово доведеними цінними протираковими властивостями. І хоча більшість опублікованих результатів присвячені, в основному, біохімічним дослідженням даних субстратів, нам все-таки вдалося виділити декілька нових синтетичних підходів для одержання еліптицину **1** та його похідних

Класичний синтетичний підхід для одержання еліптицину **1** через реакцію сполучення Сузукі-Міяура представлений на **Схемі 1**. Даний метод був розроблений на основі сполучення Сузукі-Міяура за участю стерично чутливої гідроксибензолборонової кислоти з використанням Pd(OAc)₂ в якості каталізатора та кристалогідрату Cu(OAc)₂ × H₂O - в якості добавки з подальшим подвійним N-арилуванням та циклізацією[1].

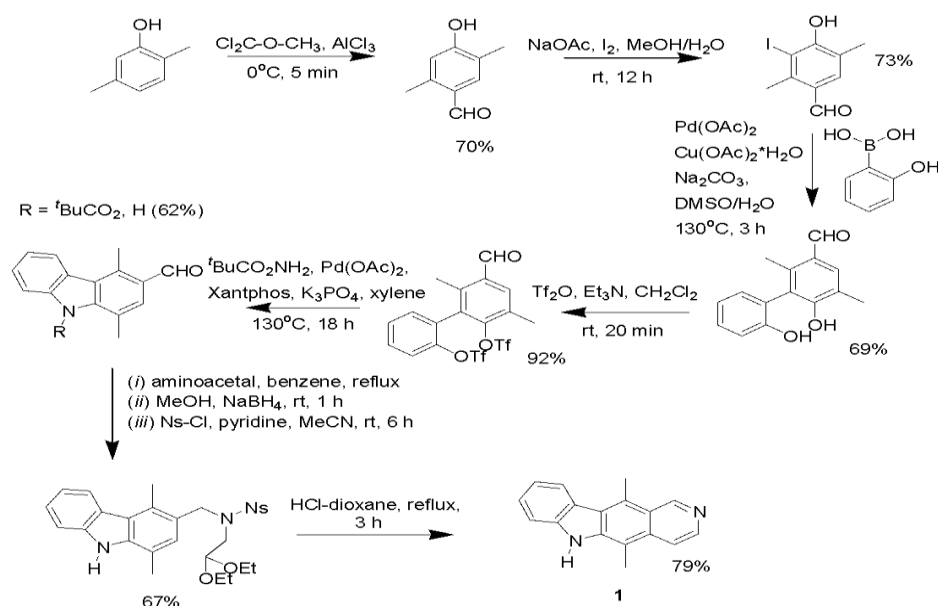


Схема 1

Протягом досліджуваного періоду були вивчені деякі цінні біохімічні і фізичні властивості сполуки **1**. Серед них, наприклад, її цитотоксичність по відношенню до клітинних ліній ракових клітин людини [2]. Вперше це було показано на прикладі ракових клітин щитовидної залози [3]. Було виявлено, що фермент P450 3A4 окиснює еліптицин в цілому до

п'яти метаболітів, проте передусім до 13-гідрокси-**1a** та 12-гідроксиеліптицину **1b**. Саме ці два метаболіти є ключовими субстратами в процесі синтезу йонів еліптицин-13-ілія та еліптицин-12-ілія, які в свою чергу відповідають за утворення ковалентних аддуктів ДНК (Схема 2).

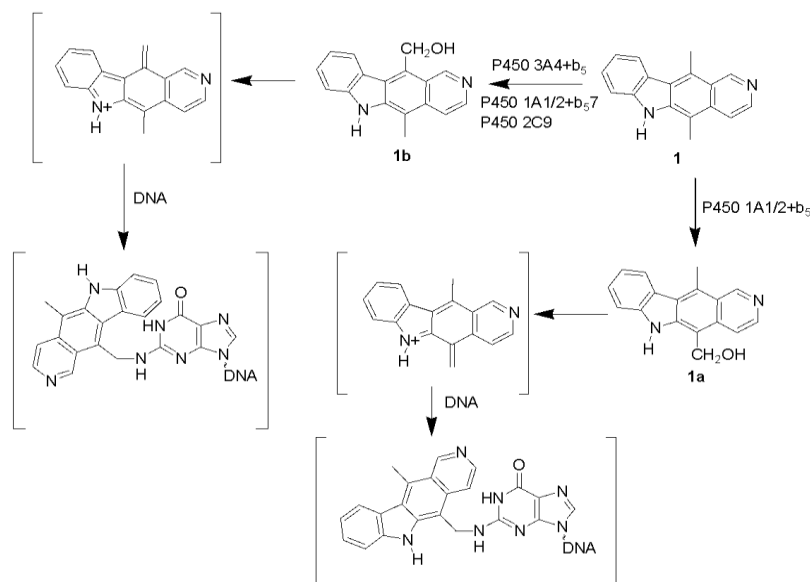
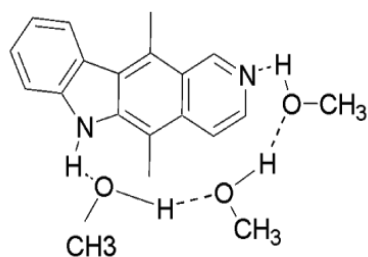


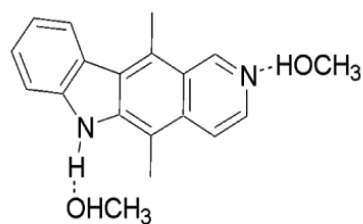
Схема 2

Було виявлено високу фото стабільність еліптицину **1** в полярному середовищі [5], а також досліджено причину виникнення його подвійної флуоресценції в деяких спиртових розчинниках [6]. Представлені експериментальні результати є першим прямим доказом реакції збудженого стану в еліптицині **1** константи швидкості цього процесу в чистому метанолі та етиленгліколі. Подвійна емісія еліптицину **1** в метанолі, яка виникла із фотозбудженої нормальної і протонованої форм молекули є результатом протонного переносу з розчинника. Одержані результати дозволяють припустити, що реакція збудженого стану включає перегрупування в молекулах розчин-

ника навколо еліптицину, яке призводить до утворенням «циклічних» сольватованих частинок із подальшим швидким переносом протону (ретрансляції) вздовж карбонового ланцюга і, таким чином, дві полоси поглинання є результатом існування двох форм еліптицину **1** - нормальної і таутомерної. Легкість утворення циклічного комплексу, який включає дві молекули етиленгліколю в порівнянні з аналогом який включає три молекули метанолу пояснює чому реакція збудженого стану в етиленгліколі протікає швидше, ніж в метанолі навіть не дивлячись на те що донууюча здатність водневих зв'язків метанолу є більшою за аналогічну характеристику етиленгліколю [6].



Cyclic solute-solvent complex



A representative blocked solute-solvent (1:2) complex

Синтез нових 1,3,4-оксадіазолвмісних похідних еліптицину **2-11** представлений на Схемі 3. Також була здійснена оцінка протираксової активності сполук **2-11**, в результаті якої більшість сполук продемонстрували позитивні результати проти чотирьох різних

ліній ракових клітин людини - Colo-205, MCF-7, A-549 та KB з GI50. Серед синтезованих сполук, сполуки **2,3,4,10** та **11** показали вищу потенційну активність ніж етопозид[7].

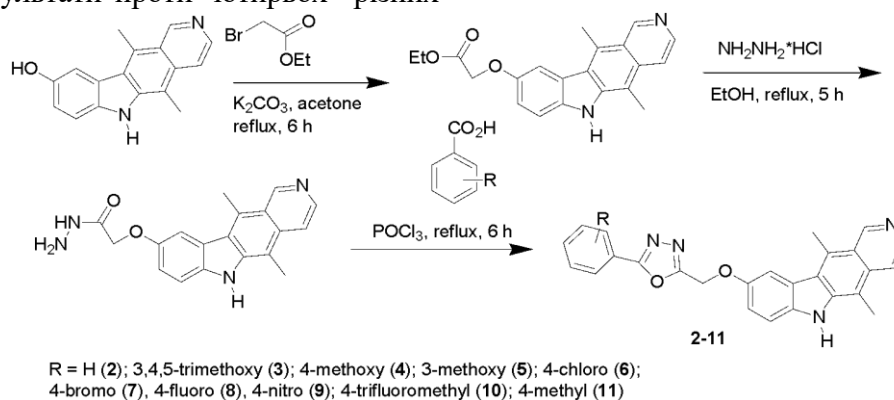


Схема 3

Піразолонафтіридини. Автори [8] пропонують синтез нових піразоло[3,4-*g*][1,8]нафтіридин-5-амінів **12-20** за участю мікрохвильового опромінення через конденсацію Фріндлендера. Конденсація *o*-амінонітрилів та циклічних кетонів відбувається в присутності хлориду цинку як каталізатора, який був відібраний серед інших каталізаторів як такий, що за безпечує найвищий вихід цільового продукту Схемат 4. Слід зазначити, що запропонована методика є екологічно чистою, простою і, водночас, ефективною, оскільки забезпечує високі виходи кінцевих продуктів. Ряд одержаних сполук був протестований проти стандартизованих штамів клінічно важливих грибів *S.*

albicansand, C. Neoformans. Одержані результати засвідчують, що *C. Albicansto* проявляють більшу чутливість по відношенню до цілого ряду досліджуваних сполук, ніж *C. neoformans*. Сполуки **12, 15** та **18**, які всі у своєму складі містять *n*-толільнийзамісник, але різні конденсовані кільця виявилися найбільш активними. Вони продемонстрували високу протигрибкову активність і є зручними модельними об'єктами для розробки нових аналогів з покращеною активністю. Дані протипухлинної оцінки показали, що сполуки **12** і **16** проявляють високу активність проти різних ліній ракових клітин зі значеннями GI50 в діапазоні 10–6 М.

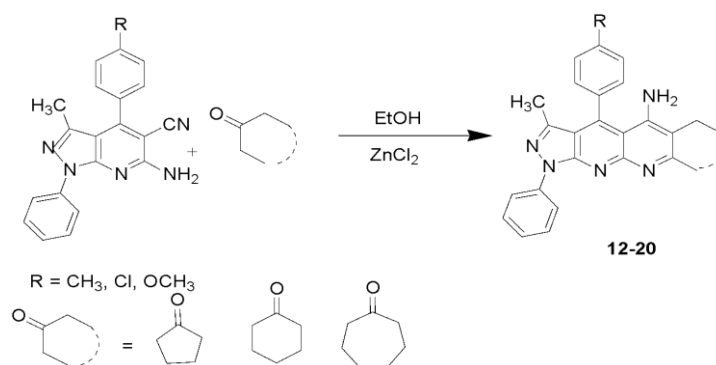


Схема 4

Представлений простий та ефективний підхід до синтезу високофункціонального 6-аміно-3-(4-метоксифеніл) - 1-феніл - 1H-піразоло[3,4-*b*]-піридин-5-карбальдегіду [9]. В рамках проведених досліджень була вивчена конденсація Фріндлендера для 6-амінопіразоло[3,4-*b*]піридин-5-карбальдегіду з реакційно

здатними метиленами. Першопочатково конденсація була проведена з ціанамідом у спиртовому розчині гідроксиду калію при кип'ятінні. Продуктами даного перетворення стали сполуки **21** і **22** (Схемат 5). Конденсація 6-амінопіразоло-[3,4-*b*]піридин-5-карбальдегіду з 1-інданомом, в аналогічних умовах, призводить

до утворення жовтувато-коричневої твердої речовини - 3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1,6-дигідроінденол [1,2-*b*] піразоло-[4,3-*g*][1,8] нафтіридину **23** (Схема 5).

Продуктом реакції аналогічного циклогексанону з *o*-аміноальдегідом є тетрациклічний гетероцикл **24** (Схема 5). Пізніше була досліджена конденсація *o*-аміноальдегіда з ацетофеноном та алкіл кетонами у спиртовому розчині калій гідроксиду, яка призводить до утворення

піразолонафтіридинових похідних **25-30** з високими виходами (Схема 5). Піразоло[3,4-*b*][1,8] нафтіридины **21-30** є дуже цінними субстратами у зв'язку з їхньою стабільністю та фотофізичними властивостями. Більше того, сполуки з високою флуоресцентною здатністю можуть знайти застосування в оптико-електричних приладах та є цінним доповненням хімічної бібліотеки нових гетероциклічних сполук [9].

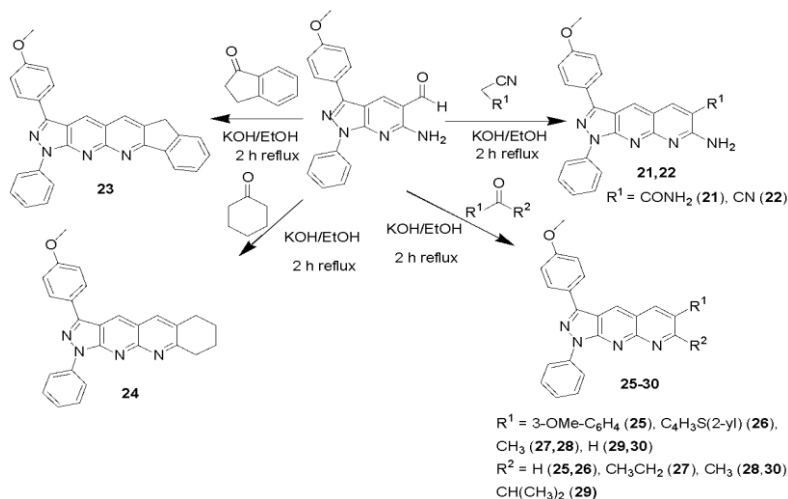
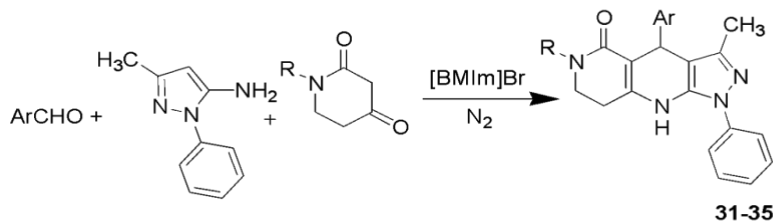


Схема 5

Ефективним та екологічно чистим методом для одержання похідних 1H-піразоло[3,4-*b*][1,6]нафтіридин-5(4H)-ону **31-35** є реакція ароматичних альдегідів з 3-метил-1-феніл-1H-піразоло-5-аміномтапіридин-2,4-діоном в йонних рідинах без участі каталізатора (Схема 6).

Результатом вищенаведеної трьох компонентної взаємодії є неароматичні піразолонафтіридины **31-35**. Безсумнівними перевагами даної реакції є її одностадійність, м'які умови проведення, високі виходи та екологічність [10]



Ar = 2-ClC₆H₄ (**31**), 3-BrC₆H₄ (**32**), 4-BrC₆H₄ (**33**), 2-MeOC₆H₄ (**34**), 2,4,5-(MeO)₃C₆H₂ (**35**)
 R = H (**31-34**), VOC (**35**)

Схема 6

Імідазонафтіридины. Було показано, що нагрівання енамінокетонів у поліфосфорній кислоті при 130–140°C або у дифеніловому етері при 250°C призводить до їхньої внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням 1,3-діалкіл-5,7-диметил-2-оксо-2H-імідазо[5,4-*b*][1,8]нафтіридинів **36-38** з 47–70% виходом (Схема 7). Аналогічним чином 1,3-діалкіл-5-аміно-2H-імідазо[4,5-*b*]-піридин-2-они реагують з етилацетоацетатом при 130–140°C з ут-

воренням етил 3-(1,3-діалкіл-2-оксо-2H-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-аміно)бут-2-єноатів, які піддаються внутрішньомолекулярній циклізації при нагріванні у поліфосфорній кислоті при 130–140°C або у дифеніловому етері при 250°C. Циклізація супроводжується елімуванням молекули етанолу з утворенням 8-гідрокси-1,3-діалкіл-7-метил-2H-імідазо[5,4-*b*][1,8]нафтіридин-2-онів **39-41** (вихід 35–70%) (Схема 7) [11].

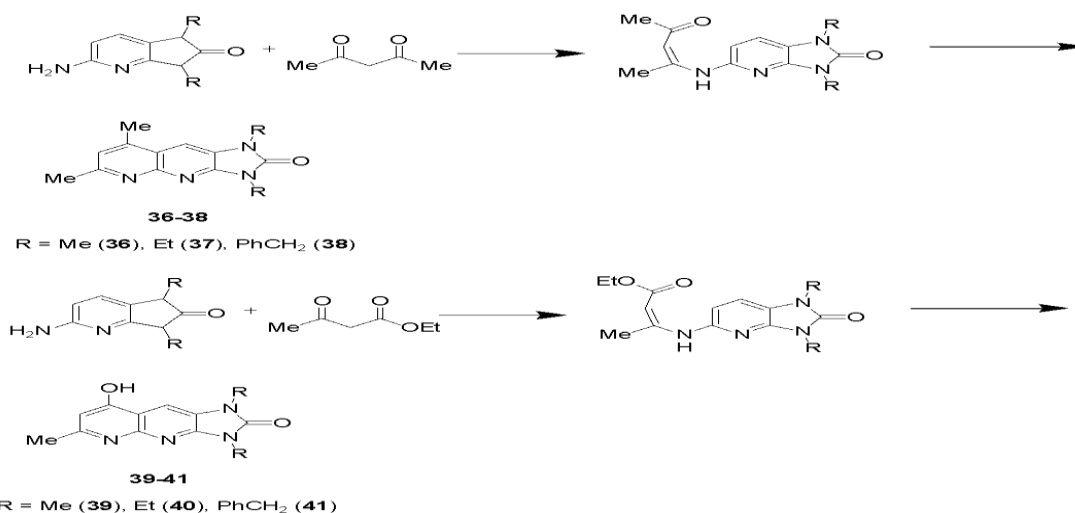


Схема 7

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

- [1] Takeo Konakahara, Y. B. Kiran, Yuri Okuno, Reiko Ikeda, Norio Sakai. *Tetrahedron Letters* 51 (2010) 2335–2338.
- [2] Marie Stiborová, Jitka Poljaková, Eva Martínková, Lucie Bořek-Dohalská, Tomáš Eckschlager, Rene Kizek, Eva Frei. *Interdiscip. Toxicol.* 2011; Vol. 4(2): 98–105.
- [3] Jitka Poljaková, Tomáš Eckschlager, Jindřich Činátl, René Kizek, Eva Frei, Marie Stiborová. *Int. J. Electrochem. Sci.*, 8 (2013) 1573 – 1585.
- [4] Marie Stiborová, Jitka Poljaková, Eva Martínková, Jitka Ulrichová, Vilím Simánek, Zdenek Dvorák, Eva Frei. *Toxicology*, 302 (2012) 233–241.
- [5] Helmut Gerner, Zsombor Miskolczy, Monika Megyesi, Laszlo Biczok. *Photochemistry and Photobiology*, 2011, 87: 284–291.
- [6] Sanghamitra Banerjee, Ashok Pabbathi, M. Chandra Sekhar, and Anunay Samanta. *J. Phys. Chem. A* 2011, 115, 9217–9225.
- [7] Sapavat Madhavi, Reddymasu Sreenivasulu, Rudraraju Ramesh Raju. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. May 2017, Volume 148, Issue 5, pp 933–938.
- [8] Paola Acosta, Estefanía Butassi, Braulio Insuasty, Alejandro Ortiz, Rodrigo Abonia, Susana A. Zacchino, Jairo Quiroga. *Molecules* 2015, 20, 8499–8520.
- [9] Raviraj Deore, Kunal Dingore, Madhukar Jachak. *J Fluoresc.* 2015 Nov;25(6):1549–57.
- [10] Bin-Bin Feng, Mei-Mei Zhang & Xiang-Shan Wang. *Journal Polycyclic Aromatic Compounds*, Volume 36, 2016 - Issue 4, 478–489.
- [11] N. N. Smolyar and D. A. Lomov. *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 2009, Vol. 45, No. 3, pp. 431–434.

Король Наталия Ивановна, Головка-Камошенкова Оксана Николаевна, Сливка Михаил Васильевич, Лендел Василий Георгиевич,

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АЗОСОДЕРЖАЩИЕ СИСТЕМЫ, МЕТОДЫ СИНТЕЗА И БИОСВОЙСТВА

Данный обзор посвящен исследованиям последних подходов к методам синтеза и биологического действия трициклических азотосодержащих систем. Особое внимание выделено веществу эллиптицин, которое является важным представителем данного класса, учитывая его подтвержденные противораковые свойства. В отдельном разделе рассмотрены азолонафтиридины, их способы получения и ценные свойства.

Ключевые слова: эллиптицин, азолонафтиридин, пиразолонафтиридины, имидазонафтиридины.

Korol Nataliya, Holovko-Kamoshenkova Oksana, Slivka Mykhailo, Lendel Vasyl,

TRICYCLIC NITROGEN-CONTAINING SYSTEMS, SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES

This review is devoted to investigation of the latest approaches to the synthesis and biological effects of tricyclic nitrogen-containing systems. Particular attention is given to the substance ellipticine, which is an important representative of this class, in order to its confirmed anticancer properties. In a separate section, azolonaphthyridines, their methods of production and valuable properties are examined.

Key words: ellipticine, azolonaphthyridines, pyrazolonaphthyridines, imidazonaphthyridines.