

УДК 547.495.9+ 547.1

Повідайчик М.В., асп.; Кут М.М., к.х.н., доц.; Онисько М.Ю., д.х.н., доц.;
Лендел В.Г., д.х.н., проф.

КОМПЛЕКС АЛІЛДИФЕНІЛГУАНІДИНУ З АРИЛТЕЛУРТРИХЛОРИДОМ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м.Ужгород, вул.Підгірна, 46;
e-mail: mariannapovidajchuk@gmail.com

Функціоналізовані ациклічні та циклічні гуанідини володіють широким спектром біологічної активності. Зокрема, володіють протипухлинною, антибактеріальною активностями, є імунодепресантами, анестетиками, анальгетиками та аналогами природніх алкалоїдів. Пошук методів синтезу нових похідних гуанідину є актуальною проблемою.

Введення до гуанідинового остову ненасиченого алкільного замісника відкриває шлях до синтезу гетероциклічних сполук азольного чи азинового ряду з використанням методу електрофільної гетероциклізації під дією галогеновмісних електрофільних агентів. З цією метою синтезовано N-аліл-N',N''-дифенілгуанідин. Відомо, що алільні гуанідини здатні циклізуватися під дією галогенів. Використання халькогенгалогеновмісного електрофілу може привести до утворення потенційно біологічно активного ациклічного чи гетероциклічного похідного гуанідину. З цією метою використано як електрофільний агент *n*-метоксифенітелуртрихлорид.

Взаємодія еквімолярних кількостей N-аліл-N',N''-дифенілгуанідину з *n*-метоксифенітелуртрихлоридом в хлороформі при 12 годинному перемішуванні реагентів приводить до утворення адуктів складу субстрат-електрофіл 1:1. Збільшення часу проведення реакції та температурного режиму не приводить до утворення продуктів приєднання чи циклізації. Будову комплексу запропоновано на основі спектральних даних та даних елементного аналізу.

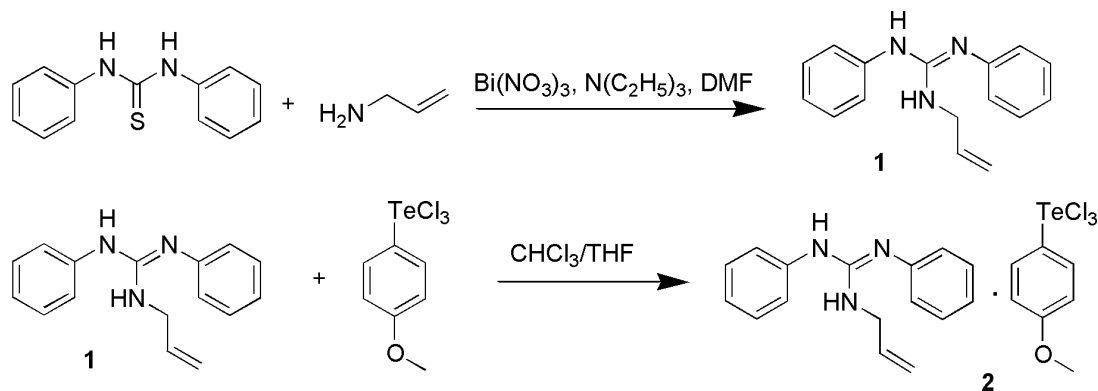
Ключові слова: алілдифенілгуанідин; *n*-метоксифенітелуртрихлорид; комплекс.

Функціоналізовані ациклічні та циклічні гуанідини володіють широким спектром біологічної активності [1, 2]. Зокрема, володіють протипухлинною [3-6], антибактеріальною активностями [7], є імунодепресантами [8], анестетиками [9], анальгетиками [10-12] та аналогами природніх алкалоїдів [13]. Пошук методів синтезу нових похідних гуанідину є актуальною проблемою.

Введення до гуанідинового остову ненасиченого алкільного замісника відкриває шлях до синтезу гетероциклічних сполук азольного чи азинового ряду з використанням методу електрофільної гетероциклізації під дією галогеновмісних електрофільних агентів. З цією метою синтезовано N-аліл-N',N''-дифенілгуанідин за описаною методикою [14]. Алільні гуанідини здатні циклізуватися під дією йоду [14-17].

Використання халькогенгалогеновмісного електрофілу може привести до утворення потенційно біологічно активного ациклічного чи гетероциклічного похідного гуанідину. З цією метою використано як електрофільний агент *n*-метоксифенітелуртрихлорид.

Реакцію еквімолярних кількостей N-аліл-N',N''-дифенілгуанідину з *n*-метоксифенітелуртрихлоридом проводили в хлороформі з мінорною кількістю ТГФ. Встановлено, що при 12 годинному перемішуванні реагентів утворюються адукти складу субстрат-електрофіл 1:1. Будову комплексу **2** запропоновано на основі спектральних даних та даних елементного аналізу. Слід відмітити, що, за даними ТШХ, збільшення часу проведення реакції та температурного режиму не приводить до утворення продуктів приєднання чи циклізації.



В спектрі ПМР комплексу **2**, слід відмітити наявність пари дублетних *n*-феніленових протонів арилтелуртрихлориду при 8.33 м.ч. та 7.05 м.ч., а також сигнали протонів алільного фрагменту: метинового протону при 5.90 м.ч., двох дублетних сигналів =CH₂ групи при 5.31 м.ч. та 5.24 м.ч., протони NCH₂ групи ідентифіковано у вигляді мультиплетного сигналу при 3.97 м.ч. Сигнал протонів OCH₃ проявляється у вигляді синглету при 3.79 м.ч., що разом з сигналами ароматичних протонів свідчить про утворення комплексу **2**.

Висновки

Таким чином, в результаті взаємодії *N*-аліл-*N*',*N*''-дифенілгуанідину з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом одержано комплекс складу субстрат-електрофіл 1:1 незалежно від співвідношення та умов проведення реакції.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для ¹H 400 МГц. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30. Елементний аналіз проводили на приладі Elementar Vario MICRO. *N*-аліл-*N*',*N*''-дифенілгуанідин синтезовано за методикою [14].

Методика одержання комплексу **2**

До 0.00088 моль гуанідину **1**, розчиненого у 10 мл CHCl₃, по краплях додають 0.00088 моль *n*-метоксифенілтелуртрихлориду, розчиненого у CHCl₃/THF (20:1). Реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Осад світло-коричневого кольору фільтрували, промивали хлороформом.

Вихід 70%; T_{пл} 245-247°C. ¹H ЯМР (400 Гц, DMSO-d₆): δ (м.ч.) 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.97 (м, 2H, NH-CH₂); 5.24 (д, J=10.4 Гц, 1H, =CH₂); 5.31 (д, J=16 Гц, 1H, =CH₂); 5.90 (м, 1H, =CH); 7.05 (д, J=8,4 Гц, 2H, CH-аром.); 7.22 (м, 4H, CH-аром.); 7.37 (м, 6H, CH-аром.); 8.33 (д, J=8.4 Гц, 2H, CH-аром.); 8.55 (т, J=4.8 Гц, 1H, NH); 9.89 (с, 1H, NH).

Вираховано, % для C₂₃H₂₄N₃O₂TeCl₃: C, 46.58; H, 4.05; N, 7.09; Cl, 17.97. Знайдено, %: C, 47.25; H, 4.17; N, 6.96; Cl, 18.06.

Список використаних джерел

1. Saczewski F., Balewski L. Biological activities of guanidine compounds. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2009, 19(10), 1417–1448. Doi: 10.1517/13543770903216675.
2. Rauf M.K., Imtiaz-ud-Din, Badshah A. Novel approaches to screening guanidine derivatives. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2014, 9(1), 39–53. Doi: 10.1517/17460441.2013.857308.
3. Aron Z.D., Pietraszkiewicz H., Overman L.E., Valeriote F., Cuevas C. Synthesis and anticancer activity of side chain analogs of the crambescidin alkaloids. *Bioorg Med Chem Lett*. 2004, 14(13), 3445–3449 Doi: 10.1016/j.bmcl.2004.04.071.
4. Xie F., Zhao H., Zhao L., Lou L., Hu Y. Synthesis and biological evaluation of novel 2,4,5-substituted pyrimidine derivatives for anticancer activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009, 19(1), 275–278. Doi: 10.1016/j.bmcl.2008.09.067.
5. Żołośńska B., Sławiński J., Szafranski K., Angeli A., Supuran C.T., Kawiak A., Wiczór M., Zielińska J., Bączek T., Bartoszewski S. Novel 2-(2-arylmethylthio-4-chloro-5-methylbenzenesulfonyl)-1-(1,3,5-triazin-2-ylamino)guanidine derivatives: Inhibition of human carbonic anhydrase cytosolic isozymes I and II and the transmembrane tumor-associated isozymes IX and XII, anticancer activity, and molecular modeling studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, 143, 1931–1941 Doi: 10.1016/j.ejmech.2017.11.005.

6. Costas-Lago M.C., Vila N., Rahman A., Besada P., Rozas I., Brea J., Loza M.I., González-Romero E., Terán C. Novel Pyridazin-3(2H)-one-Based Guanidine Derivatives as Potential DNA Minor Groove Binders with Anticancer Activity. *ACS Med. Chem. Lett.* 2022, 13, 3, 463–469. Doi: 10.1021/acsmchemlett.1c00633.
7. Hu Y., Du Y., Yang J., Kennedy J.F., Wang X., Wang L. Synthesis, characterization and antibacterial activity of guanidinylated chitosan. *Carbohydrate Polymers.* 2007, 67(1), 66–72. Doi: 10.1016/j.carbpol.2006.04.015.
8. Yang S.M., Malaviya R., Wilson L.J., Argentieri R., Chen X., Yang C., Wang B., Cavender D., Murray W.V. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007, 17(2), 326–331. Doi: 10.1016/j.bmcl.2006.10.062.
9. Stephen P.E., Whittaker M., Ichihara O., Kotey J.K., Bamford J.S. Compounds for treating cancer. *Taktix Corporation*. WO-105779; 2003.
10. Clark R.D., Jahangir A., Severance D., Salazar R., Chang T., Chang D., Frances Jett M., Smith S., Bley K. Discovery and SAR development of 2-(phenylamino)imidazolines as prostacyclin receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004, 14(4), 1053–1056. Doi: 10.1016/j.bmcl.2003.10.070.
11. Samad T.A., Sapirstein A., Woolf C.J. Prostanoids and pain; unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. *Trends Mol Med.* 2002, 8, 390–396. Doi: 10.1016/s1471-4914(02)02383-3.
12. Nakae K., Saito K., Iino T., Yamamoto N., Wakabayashi M., Yoshikawa S., Matsushima S., Miyashita H., Sugimoto H., Kiba A., Gupta J. A prostacyclin receptor antagonist inhibits the sensitized release of substance P from rat sensory neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005, 315(3), 1136–1142. Doi: 10.1124/jpet.105.091967.
13. Zavesky B.P., Babij N.R., Wolfe J.P. Synthesis of Substituted 2-Aminoimidazoles via Pd-Catalyzed Alkyne Carboamination Reactions. Application to the Synthesis of Preclathridine Natural Products *Org. Lett.* 2014, 16(18), 4952–4955. Doi: 10.1021/ol502471x.
14. Dzondza N.F., Onysko M.Yu., Lendel V.G. Synthesis and heterocyclization of allyldiphenylguanidine. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2011, 26, 66–67.
15. Davies D., Fletcher M.D., Franken H., Hollinshead J., Kähm K., Murphy P.J., Nash R., Potter D.M.C. Iodocyclisation and rearrangement reactions of mono-protected allyl substituted guanidines. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51(52), 6825–6829. Doi: 10.1016/j.tetlet.2010.10.050.
16. Albrecht C., Barnes S., Böckemeier H., Davies D., Dennis M., Evans D.M., Fletcher M.D., Jones I., Leitmann V., Murphy P.J., Rowles R., Nash R., Stephenson R.A., Horton P.N., Hursthouse M.B. Cyclisation reactions of bis-protected guanidines. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49(1), 185–188. Doi: 10.1016/j.tetlet.2010.10.050.
17. Al Shuhaib Z., Davies D.H., Dennis M., Evans D.M., Fletcher M.D., Franken H., Hancock P., Hollinshead J., Jones I., Kähm K., Murphy P.J., Nash R., Potter D., Rowles R. Iodocyclisations reactions of Boc- and Cbz-protected N-allylguanidines. *Tetrahedron.* 2014, 70(29), 4412–4419. Doi: 10.1016/j.tet.2014.03.087.

Стаття надійшла до редакції: 21.05.2022.

ALLYLDIPHENYLGUANIDINE COMPLEX WITH ARYLTELLURIUM TRICHLORIDE

Povidaichyk M., Kut M., Onysko M., Lendel V.

*Uzhhorod National University, Pidhirna St., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine
e-mail: mariannapovidaichyk@gmail.com*

Functionalized acyclic and cyclic guanidines have a wide range of biological activity. In particular, they possess antitumor, antibacterial activities, are immunosuppressants, anesthetics, analgesics and analogues of natural alkaloids. The search of methods for the synthesis of new guanidine derivatives is an urgent problem.

The introduction of an unsaturated alkyl substituent to the guanidine backbone opens the way to the synthesis of heterocyclic compounds of the azole or azine series using the method of electrophilic heterocyclization under the action of halogen-containing electrophilic agents. For this purpose, N-allyl-N',N'-diphenylguanidine was synthesized according to the described procedure. Allyl substituted guanidines are able to cyclize under the action of iodine. The use of a chalcogen halogen-containing electrophile may lead to the formation of a potentially biologically active acyclic or

heterocyclic guanidine derivative. For this purpose, p-methoxyphenyltellurium trichloride was used as an electrophilic agent.

Reaction of equimolar amounts of N-allyl-N',N''-diphenylguanidine and p-methoxyphenyltellurium trichloride was performed in chloroform with a minor amount of THF. It was found that with 12 hours of reagents stirring, adducts of the substrate-electrophile composition 1: 1 are formed. The structure of the complex is proposed on a basis of spectral data and elemental analysis data. The increasing of the reaction time and temperature does not lead to the formation of addition or cyclization products.

Keywords: allyldiphenylguanidine; p-methoxyphenyltellurium trichloride; complex.

References

1. Saczewski F., Balewski L. Biological activities of guanidine compounds. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2009, 19(10), 1417–1448. Doi: 10.1517/13543770903216675.
2. Rauf M.K., Imtiaz-ud-Din, Badshah A. Novel approaches to screening guanidine derivatives. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2014, 9(1), 39–53. Doi: 10.1517/17460441.2013.857308.
3. Aron Z.D., Pietraszkiewicz H., Overman L.E., Valeriote F., Cuevas C. Synthesis and anticancer activity of side chain analogs of the crambescidin alkaloids. *Bioorg Med Chem Lett*. 2004, 14(13), 3445–3449 Doi: 10.1016/j.bmcl.2004.04.071.
4. Xie F., Zhao H., Zhao L., Lou L., Hu Y. Synthesis and biological evaluation of novel 2,4,5-substituted pyrimidine derivatives for anticancer activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009, 19(1), 275–278. Doi: 10.1016/j.bmcl.2008.09.067.
5. Żołośowska B., Sławiński J., Szafranski K., Angeli A., Supuran C.T., Kawiak A., Wiczór M., Zielińska J., Bączek T., Bartoszewski S. Novel 2-(2-arylmethylthio-4-chloro-5-methylbenzenesulfonyl)-1-(1,3,5-triazin-2-ylamino)guanidine derivatives: Inhibition of human carbonic anhydrase cytosolic isozymes I and II and the transmembrane tumor-associated isozymes IX and XII, anticancer activity, and molecular modeling studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, 143, 1931–1941 Doi: 10.1016/j.ejmech.2017.11.005.
6. Costas-Lago M.C., Vila N., Rahman A., Besada P., Rozas I., Brea J., Loza M.I., González-Romero E., Terán C. Novel Pyridazin-3(2H)-one-Based Guanidine Derivatives as Potential DNA Minor Groove Binders with Anticancer Activity. *ACS Med. Chem. Lett*. 2022, 13, 3, 463–469. Doi: 10.1021/acsmchemlett.1c00633.
7. Hu Y., Du Y., Yang J., Kennedy J.F., Wang X., Wang L. Synthesis, characterization and antibacterial activity of guanidylated chitosan. *Carbohydrate Polymers*. 2007, 67(1), 66–72. Doi: 10.1016/j.carbpol.2006.04.015.
8. Yang S.M., Malaviya R., Wilson L.J., Argentieri R., Chen X., Yang C., Wang B., Cavender D., Murray W.V. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007, 17(2), 326–331. Doi: 10.1016/j.bmcl.2006.10.062.
9. Stephen P.E., Whittaker M., Ichihara O., Kotey J.K., Bamford J.S. Compounds for treating cancer, *Taktix Corporation*. WO-105779; 2003.
10. Clark R.D., Jahangir A., Severance D., Salazar R., Chang T., Chang D., Frances Jett M., Smith S., Bley K. Discovery and SAR development of 2-(phenylamino)imidazolines as prostacyclin receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2004, 14(4), 1053–1056. Doi: 10.1016/j.bmcl.2003.10.070.
11. Samad T.A., Sapirstein A., Woolf C.J. Prostanoids and pain; unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. *Trends Mol Med*. 2002, 8, 390–396. Doi: 10.1016/s1471-4914(02)02383-3.
12. Nakae K., Saito K., Iino T., Yamamoto N., Wakabayashi M., Yoshikawa S., Matsushima S., Miyashita H., Sugimoto H., Kiba A., Gupta J. A prostacyclin receptor antagonist inhibits the sensitized release of substance P from rat sensory neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005, 315(3), 1136–1142. Doi: 10.1124/jpet.105.091967.
13. Zavesky B.P., Babij N.R., Wolfe J.P. Synthesis of Substituted 2-Aminoimidazoles via Pd-Catalyzed Alkyne Carboamination Reactions. Application to the Synthesis of Preclathridine Natural Products *Org. Lett*. 2014, 16(18), 4952–4955. Doi: 10.1021/ol502471x.
14. Dzondza N.F., Onysko M.Yu., Lendel V.G. Synthesis and heterocyclization of allyldiphenylguanidine. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem*. 2011, 26, 66–67 (in Ukr.).
15. Davies D., Fletcher M.D., Franken H., Hollinshead J., Kähm K., Murphy P.J., Nash R., Potter D.M.C. Iodocyclisation and rearrangement reactions of mono-protected allyl substituted guanidines. *Tetrahedron Lett*. 2010, 51(52), 6825–6829. Doi: 10.1016/j.tetlet.2010.10.050.
16. Albrecht C., Barnes S., Böckemeier H., Davies D., Dennis M., Evans D.M., Fletcher M.D., Jones I., Leitmann V., Murphy P.J., Rowles R., Nash R., Stephenson R.A., Horton P.N., Hursthouse M.B. Cyclisation reactions of bis-protected guanidines. *Tetrahedron Lett*. 2008, 49(1), 185–188. Doi: 10.1016/j.tetlet.2010.10.050.
17. Al Shuhaib Z., Davies D.H., Dennis M., Evans D.M., Fletcher M.D., Franken H., Hancock P., Hollinshead J., Jones I., Kähm K., Murphy P.J., Nash R., Potter D., Rowles R. Iodocyclisations reactions of Boc- and Cbz-protected N-allylguanidines. *Tetrahedron*. 2014, 70(29), 4412–4419. Doi: 10.1016/j.tet.2014.03.087.