

УДК 547.92 + 547.245 + 547.327 + 547.362 + 547.574 + 547.831 + 547.835

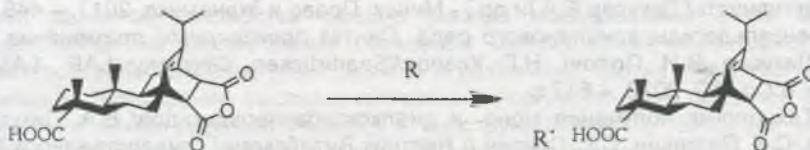
ФАРМАКОФОРНЫЕ СОЛИ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ: СИНТЕЗ, ТЕХНОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Дикусар Е.А., Козлов Н.Г., Поткин В.И., Петкевич С.К., Стёпин С.Г.,
Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
УО «Витебский государственный технологический университет»,
г. Витебск, Республика Беларусь

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, афинность и специфическую сорбцию целевыми органеллами и специализированными живыми клетками-мишенями. Большинство из вышеперечисленных свойств как раз и обладают аминные соли фармакофорных органических и элементоорганических кислот, что приводит к постоянному увеличению интереса исследователей различных направлений к этому классу соединений [1].

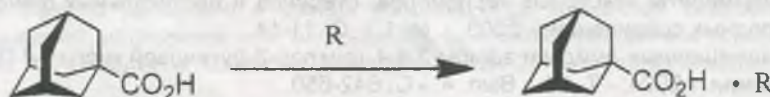
Аминные и фосфиновые соли фармакофорных органических кислот представляют собой координационные соединения, образованные за счет донорно-акцепторной водородной связи. Энергия водородной связи в этих солях обычно не превышает 4-10 ккал/моль. Аминные и фосфиновые соли, образованные слабыми органическими 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 [2, 3]. Именно наличием водородной связи, связывающей относительно слабые кислоты и основания, образующие аминные соли органических кислот и координационным взаимодействием этих соединений с молекулами воды, 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 [1].

В работах [4-6] описано получение аминных 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%.



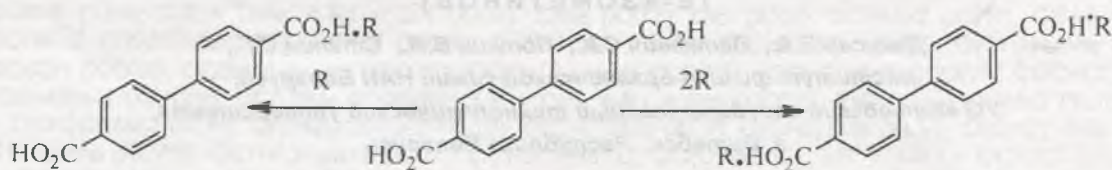
Аминные и трифенилфосфиновые соли левопимаровой, абиетиновой, хелевой, дезоксичелевой и хенодезоксичелевой кислот получали при взаимодействии соответствующих кислот с ароматическими, гетероциклическими аминами и трифенилфосфином (R), взятыми в стехиометрических соотношениях 1:1 в безводном ацетоне [4]. Реакция солеобразования завершалась за 5-10 мин при температуре 20-23°C. После удаления растворителя в вакууме, выход аминных и трифенилфосфиновых солей левопимаровой, абиетиновой, хелевой, дезоксичелевой и хенодезоксичелевой кислот составлял 91-96%.

В работах [2, 3] описан препаративный метод синтеза аминных и трифенилфосфиновых солей 1-адамantanкарбоновой кислоты. Подобраны оптимальные условия получения аминных и трифенилфосфиновых солей, полученных взаимодействием взятых в стехиометрических соотношениях (1:1) 1-адамantanкарбоновой 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, выход солей составил 94-97%. Полученные соли – хрупкие кристаллические вещества, растворимые при нагревании в спиртах C₁₋₄ и диметилсульфоксиде, и не растворимые в воде. Они не гигроскопичны, хорошо хранятся в запаянных ампулах при 0-5°C в темноте.

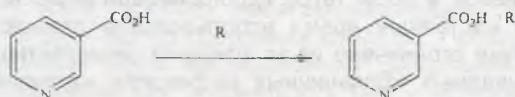


Аминные и трифенилфосфиновые соли 4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты с рядом функционально замещенных алифатических, ароматических, гетероциклических аминов и трифенилфосфином (R) получали взаимодействием этой кислоты с соответствующими основаниями [7]. Моно- и дизамещенные соли 4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты были получены при использовании 4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты и соответствующих аминных 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

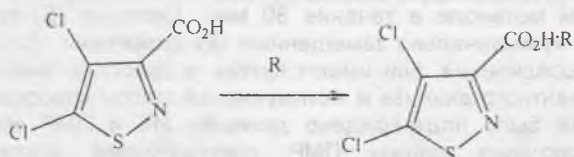
однородной порошкообразной массы, и для завершения реакции солеобразования, кипятили в абсолютном *n*-бутаноле 3-4 ч. После удаления *n*-бутанола в вакууме, аминовые и трифенилфосфиновые соли 4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты были выделены с препаративными выходами 91-96%.



Соли никотиновой кислоты получали взаимодействием этой кислоты с алифатическими, ароматическими, гетероциклическими аминами и трифенилфосфином (R), взятыми в стехиометрических соотношениях 1:1, в среде абсолютного метанола [8, 9]. 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 слабоокрашенные хрупкие кристаллические вещества, хорошо растворимые в ацетоне и спиртах C₁₋₄ и плохо растворимые в воде. Все соли не гигроскопичны, хорошо хранятся в запаянных ампулах при 0-5°C, в темноте.



В работе [10] 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-аминохризеном, 8-гидроксихинолином, 9-амиоакридином, 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. 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 C₁₋₄, ацетоне и диметилсульфоксиде.



Аминовые и фосфиновые соли органических и элементоорганических карбоновых кислот, а также элементсодержащих кислот проявляют высокую биологическую активность. У ряда изученных солей была выявлена противоопухолевая и антимикробная, в том числе, противотуберкулезная, активность [2, 3].

Список использованных источников

1. 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.
2. Аминовые соли органических кислот/Е.А. Дикусар [и др.]– Нукус: «Каракалпакстан», 2009. - 143 с.
3. 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 с.
4. Функционально замещенные азот- и фосфорсодержащие соли смоляных и желчных кислот /Е.А. Дикусар [и др.]– // ХПС. 2003. № 3. С. 219-222.
5. Азотсодержащие соли малеопимаровой кислоты/Е.А. Дикусар [и др.]– // Весці НАН Б. Сер. хім. навук. - 2004. - № 1. - С. 70-73.
6. Функционально-замещенные азот- и фосфорсодержащие соли циклоалкилкарбоновых и карборанкарбоновых кислот Е.А. Дикусар [и др.]– // Журнал общей химии.- 2005. - Т. 75. - Вып. 1. - С. 67-76.
7. Синтез солей 4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты с функционально замещенными аминами и трифенилфосфином. Е.А. Дикусар [и др.]– // Весці НАН Б. Сер. хім. навук.- 2005. - № 3. - С. 60-64.
8. Дикусар, Е.А. Соли никотиновой кислоты с рядом замещенных аминов/ Е.А. Дикусар, С.В. Дубовик, Н.Г. Козлов, А.П. Ювченко // ХПС. - 2003. - № 6. -С. 501-502.
9. Дикусар Е.А., Дубовик С.В., Козлов Н.Г., Ювченко А.П. Синтез функционально замещенных аминовых и фосфиновых солей никотиновой кислоты. // Весці НАН Б. Сер. хім. навук. 2005. № 2. С. 71-74.
10. Нечай, Н.И. Аминовые и трифенилфосфиновые соли 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты/Н.И. Нечай, В.И. Поткин, Н.Г. Козлов, Е.А. Дикусар// Вестн. Фонда фундамент. Исслед.-2005. -№ 4. -С. 50-53.