

ХІМІЧНІ НАУКИ

УДК 547.756

*Шипідченко Марина Володимирівна,
Ісак Олександр Дем'янович*
Інститут хімічних технологій Східноукраїнського
національного університету ім. В. Даля

ПОШУК НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК НА ОСНОВІ ІЗАТИНУ

Запропоновано новий спосіб отримання ізатин-5-сульфохлориду для подальшого перетворення його у 5-алкільні похідні ізатину, які потенційно проявляють різні біологічно активні властивості. Одержано продукт поліпшеної якості с високим виходом.

Ключові слова: *ізатин-5-сульфохлорид, біологічно активні властивості, високий вихід, продукт поліпшеної якості, 5-алкільні похідні ізатину.*

Постановка проблеми: Ізатин (індол-діон-2,3 або 2,3-діоксобензопіррол) добре відомий в хімії гетероциклічних сполук по синьому барвнику - індиго [1].

Ізатин і його похідні мають досить широкий спектр біологічної [2] і фармакологічної активності [3], тому пошук нових сполук ізатину є досить актуальним.

Аналіз останніх досліджень та публікацій: Деякі алкіл- і галогенопохідні ізатину можуть застосовуватися в якості гербіцидів. Сам ізатин, тільки в більш слабкому ступені, ніж індоліл-3-оцтова кислота проявляє стимулюючу ріст рослин дію, хоча в його структурі немає тих особливостей, які характерні для ауксинів індольного ряду [2].

Функціоналізовані просторовозатрудненні фенолами похідні ізатину проявляють біологічну активність по відношенню до золотистого стафілококу та грибів *Candida*, що перевершує активність стандартних антибіотиків пеніциліну, сульфадімізіна, левоміцетину [4].

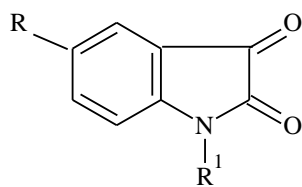
Ізатин використовується в якості важливого структурного елементу в органічних сполуках, які виявляють різноманітні фармакологічні активності (седативну, нейропротекторну, антиконвульсантну дію) [3]. Також ізатин відносять до ендогенної низькомолекулярної сполуки непептидної природи. Він виявлений у всіх органах, тканинах і біологічних рідинах

тварин і людини. Останні дослідження ізатину показали його в ролі біорегулятора. Він вибірково контролює як формування, так і розпад ряду білкових комплексів [5,6].

Численні похідні ізатину представляють інтерес для синтезу нових потенційних біологічно активних сполук індольного ряду. Так, в якості вихідних сполук інтерес представляють 5-аміно-2-оксіндол і 5-аміноізатин [7]. Багато тіосемікарбазонів ізатину і N-алкілізатинів мають різні противірусні активності [3]. Відомі алкільні похідні сульфонілізатина [8], які є ефективними інгібіторами каспаз, застосовуються для лікування апоптозу.

Апоптоз - програмована клітинна загибель, яка запускається специфічними сигналами. Цим специфічним сигналом є наявність маркера CD95, на поверхні клітин, що встановлюється лабораторним шляхом. Норма CD95 - від 0 до 5%. Розробка лікарського препарату, здатного регулювати апоптоз, відкриває нові можливості в лікуванні злоякісних пухлин, вірусних інфекцій, захворювань нервової системи, імунодефіцитів і аутоімунних захворювань, дає можливість продовжити життя людини на роки і десятиліття [9].

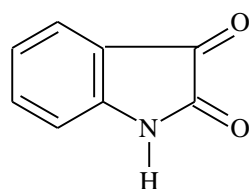
Разом з тим, похідним, заміщенням у бензольному кільці ізатину, приділено дуже мало уваги [2,3]. Серед таких сполук знайдені непептидні інгібітори риновірусу 3С протеази людини. Ними є такі сполуки:



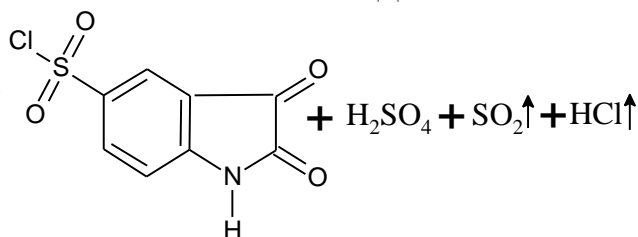
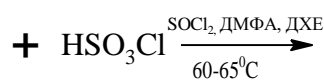
Де $R=H, Cl, J, NO_2, COOH, COCH_3, CN, CONH_2, CONHCH_3, CON(CH_3)_2, CSNH_2COCH_3, OSCH_3$; $R^1=CH_3, CH_2-CH=C_6H_5, CH(CH_2)_3, C_6H_5, CH_2C_6H_5, CH_2(4-CH_3-C_6H_4), CH_2(3,4-(CH_3)_2-C_6H_3), CH_2(3-OCH_3-C_6H_4), CH_2(3,5-(OCH_3)_2-C_6H_3)$.

Вихідною сполукою для отримання 5-похідних ізатину, є ізатин-5-сульфохлорид або ізатин-5-сульфо кислота.

Ізатин-5-сульфохлорид по [8] отримують з 5-ізатинсульфоната натрію обробкою 5-кратним мольним надлишком хлороксида фосфору, в середовищі тетраметіленсульfoxида. Однак, вихід ізатин-5-сульфохлоридів становить 60,5% від теоретично можливого, а отримання 5-сульфо кислоти ізатину потребує олеум з підвищеною концентрацією триоксида сірки. Істотним недоліком цього способу ще є можливість проходження заміщення кисню в положенні -3 на хлор з утворенням 3,3-діхлорізатина, що може негативно позначитися на токсичності продуктів перетворення ізатин-5-сульфохлоридів.



ізатин



ізатин-5-сульфохлорид

Завдяки таким прийомам, спрощується технологія отримання, поліпшується якість цільового продукту, а також підвищується вихід ізатин-5-сульфохлоридів.

Одержаний описаним способом ізатин-5-сульфохлорид має $T_{пл} = 175,5-176^\circ C$. Сульфохлорид добре розчинний в: $AcOH$,

Мета статті: Розробка простого та ефективного способу введення сульфохлоридної групи в ароматичне ядро ізатину.

Нами [10] запропоновано новий спосіб отримання ізатин-5-сульфохлоридів для подальшого перетворення його в сульфаміди, сульфоефіри і сульфонілсечовини, які потенційно проявляють різні біологічно активні властивості.

Спосіб отримання ізатин-5-сульфохлоридів полягає в проведенні сульфохлорування ізатину хлорсульфоною кислотою в присутності розчинника і хлористого тіонілу. Найбільший вихід 99,4% (від теоретичного) був одержаний проведенням реакції ізатину з надлишком хлорсульфонової кислоти у діхлоретані із додаванням хлористого тіонілу і каталітичних кількостей ДМФА.

$AcOEt$, діоксані, діхлоретане, хлороформі, диметилсульфоксиде, толуолі; малорозчинен у бензолі, н-гептане, тетрачлорметані.

Знайдено, %: C-39,01; H-1,72; N-5,58; Cl-14,29; S-13,21.

$C_8H_4NClO_4S$, розраховано, %: C-39,11; H-1,64; N-5,70; Cl-14,43; S-13,06.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Носова Э.В. Химия гетероциклических биологически активных веществ. Учебное пособие. Екатеринбург, 2014. С.48.
2. Жунгиетту Ж. Г., Рехтер М. А., Изатин и его производные. Кишинев. 1997. С.152-159.

3. Pandeya S.N., Smitha Sivakumar, Jyoti Mayank, Sridhar Seshaiyah Krishnan. Biological activities of isatin and its derivatives. *Acta Pharm.* 2005. №55. С.27–46.

4. Нугуманова Г.Н., Тагашева Р.Г., Бухаров С.В. и др. Биологическая активность производных изатина, функционализированного пространственно затруднёнными фенолами. *Вестник Казанского Технологического Университета.* 2010.С. 91-95.

5. Бунеева О.А., Гнеденко О.В., Панова Н.Г. и др. Глицерол-3-фосфатдегидрогеназа - изатин-связывающий белок цитозоля. *Биомедицинская химия.* 2003. Т. 49. №6. С.627-631.

6. Иванов А.С., Ершов П.В., Мезенцев Ю.В. и др. Влияние биорегулятора изатина на белок-белковые взаимодействия, включающие изатин-связывающие белки. *Биоорганическая химия.* 2018. Т.44. №2. С. 176-182.

7. Гасымов У.М., Маклаков С.А. Исследования в области синтеза производных 2-оксиндола и изатина. *Успехи в химии и химической технологии.* 2016. Том XXX. №1.С.37-38.

8. Pat.US6403792B1. Sulfonilisatin compounds and methods of blocking apoptosis therewith. Dennis Lee, Scott Allen Long; заявл.30.07.98; опубл.11.06.2002.

9. Апоптоз — остановить старение.URL: <http://antiaging.org.ua/aging-mechanisms/internal-mechanisms/molecular-genetic/apoptosis>.

10. Пат. 110304 Україна, МПК С07D 209/38. Спосіб отримання ізатин-5-сульфохлориду. Карцев В.Г., Шипідченко М.В., Ісак О.Д.(Україна); №110304; заявл. 9.02.2016; опубл. 10.10.2016. Бюл. №19.

Шипідченко Марина Владимировна, Ісак Александр Демьянович.

ПОИСК НОВЫХ БИОЛОГИЧНО АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ИЗАТИНА.

Предложен новый способ получения изатин-5-сульфохлорида для дальнейшего превращения его в 5-алкильные производные изатина, которые потенциально проявляют различные биологически-активные свойства. Получен продукт улучшенного качества с высоким выходом.

Ключевые слова: *изатин-5-сульфохлорид, биологически-активные свойства, высокий выход, продукт улучшенного качества, 5-алкильные производные изатина.*

Shypidchenko Marina, Isak Alexander.

THE SEARCH OF A NEW BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS BASED ON ISATIN.

A new method for producing isatin-5-sulfochloride is proposed for its further conversion into 5-alkyl derivatives of isatin, which potentially exhibit various biologically active properties. With high received product of improved quality.

Key words: *isatin-5-sulfochloride, method for producing, product of improved quality, 5-alkyl derivatives of isatin, biologically active properties.*