

И. Ф. Фаляхов, Р. З. Гильманов, Ф. Г. Хайрутдинов,
Е. С. Петров, Т. Н. Собачкина

СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНОВОГО РЯДА

Ключевые слова: биологическая активность, олеум, 3-гидрокси-2,4,6-тринитропиридин.

Впервые синтезированы и изучена биологическая активность 2,4,6-нитропроизводных пиридина. Установлено, что по активности они превосходят нитропроизводные, имеющие нитрогруппы в 3-положении пиридинового кольца.

Key words: biological activity, oleum, 3-hydroxy-2,4,6-trinitropiridin.

For the first time been synthesized and studied the biological activity of 2,4,6-nitro derivatives of pyridine. Found that the activity they are superior to nitro derivatives having the nitro group in the 3-position of pyridine ring.

Значение класса производных пиридина для создания биологически-активных веществ и лекарственных препаратов огромно. Этот класс сам по себе уникален, так как производные пиридина в виде различных модифицированных составляющих присутствуют в живых системах, и в качестве лекарственных средств могут быть использованы для лечения самых разнообразных болезней [1-4].

В этой связи интересны сообщения о применении производных 3-гидроксипроизводных и 3-гидроксинокотиновой кислоты как препаратов значительно улучшающих работоспособность организма [1], как препаратов способных бороться с ВИЧ [2] и онкологией [4].

В литературе описан метод получения 3-гидроксипиридина (3-ГОП) сульфированием пиридина 60%-ным олеумом и последующим сплавлением аммониевой соли 3-пиридинсульфокислоты со щелочью с получением 3 ГОП [5]. Данный метод получения 3- ГОП значительно осложнен использованием 60%-го олеума. Дозирование пиридина в олеум такой концентрации является длительной операцией и сопровождается сильным разогревом и осмолением реакционной массы, что не позволяет надежно регулировать температуру процесса. Кроме того, работа с 60% олеумом сопряжена с большими технологическими трудностями и повышенной опасностью. Указанные особенности исключают возможность использования больших количеств пиридина и позволяют препаративную наработку проводить малыми порциями.

Проведенная серия опытов по сульфированию пиридина олеумом с постепенно понижающимся содержанием свободного SO_3 показала, что при одинаковой выдержке при использовании олеума с пониженным содержанием свободного SO_3 выход уменьшается.

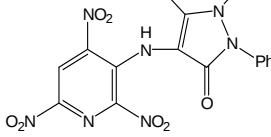
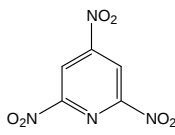
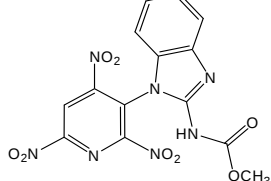
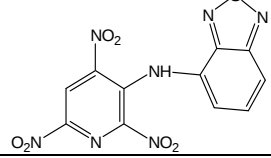
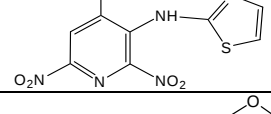
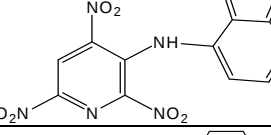
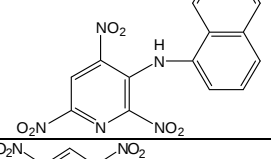
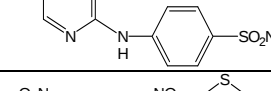
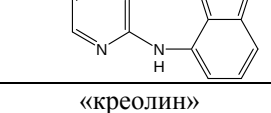
Известно, что скорость реакции сульфирования ароматических соединений находится в прямой зависимости от концентрации олеума [6]. Принимая это во внимание, мы увеличили время реакции в опытах с олеумом пониженной концентрации и установили, что при этом можно добиться выхода, равного выходу при сульфировании 60%-ым олеумом (75%).

Наиболее удобным является метод сульфирования с использованием олеума с 13,9% свободного SO_3 . При смешивании компонентов в этом случае не наблюдается такого сильного разогрева, как в случае использования высококонцентрированного олеума, а возможность работы с большими количествами и значительное снижение опасности процесса компенсирует увеличение времени выдержки с 8 до 16ч. Разработанный нами метод синтеза 3-ГОП сульфированием пиридина в низкопроцентном олеуме и последующим сплавлением 3-пиридинсульфокислоты со щелочью сразу, позволяет получать 3-ГОП и его производные в достаточных количествах. Аналогично сульфированием 3-метилпиридина низкопроцентным олеумом была получена 3-метилпиридин-5-сульфокислота, на основе которой синтезирована 3-гидроксинокотиновая кислота, амиды которой являются эффективными препаратами против СПИДА [4].

Известно, что нитропроизводные 3-гидроксипиридина обладают высокой биологической активностью [7]. В ходе исследований был разработан метод получения 3-гидрокси-2,4,6-тринитропиридина нитрованием 3-гидрокси-2-нитропиридина смесью азотной кислоты с уксусной. В литературе есть сообщения о синтезе 3-гидрокси-2,4,6-тринитропиридина, выход которого не превышает 1% [8]. Разработанный нами способ позволяет получать его с выходом 70%, считая на 3-ГОП [9]. В последние годы интерес к этому соединению и нитро-производным 3-гидроксипиридина возрос, так как комплексы 3-гидроксинитропиридинов с основаниями обладают высокой биологической активностью [7]. Хлорированием 3-гидрокси-2,4,6-ТНП нами впервые синтезирован новый реагент 3-хлор-2,4,6-ТНП на основе которого были синтезированы 2,4,6-тринитропроизводные пиридина с различными заместителями в 3-положении пиридинового кольца [10]. В Казанской государственной академии ветеринарной медицины была изучена биологическая активность (антимикробная активность – микробная среда Staph. Aureus) 3-замещенных-2,4,6-тринитропиридинов, а также других изомерных нитропиридинов.

Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 - Биологическая активность 2,4,6-тринитропиридинов

№ соед.	Структурная формула	St. au- rens. МБСК, %	As. Niger. МФСК, %
1		0,005	—
2		0,0062 5	0,2
3		>0,05	>0,5
4		0,0006 25	0,007
5		0,0125	-
6		0,05	>0,5
7		0,0002	0,003
8		>0,05	>0,05
9		>0,05	>0,05
10	«креолин»	0,07	-

Как видно из табл. 1, 2,4,6-тринитропроизводные пиридина обладают высокой биологической активностью. По антимикробной активности они превосходят широко применяемые «креолин», а также нитропроизводные пиридина с нитрогруппами в 3 и 5 положениях. Проведенные исследования показывают, что синтез 3-замещенных-2,4,6-тринитропиридина дает весьма активные антимикробные и антигрибковые препараты.

Литература

1. Bodor, N. Drugs of the future / N. Bodor // 1981. – V.6. – S. 165-183.
2. Р.З. Гильманов, И.Ф.Фаляхов, Е.С.Петров и др. Вестник КТУ, №1, 15 (2012).
3. Лукевиц, Э. Производные пиридина в арсенале лекарственных средств / Э. Лукевиц // Х.Г.С.. - 1995. - № 6. – С. 723-734.
4. Заявка № 2005119520 Российская Федерация, С07Д213/65. Ингибиторы метастазов и средства повышающие химиотерапевтическую активность противоопухолевых препаратов (Россия); Б.С.Федоров, М.А.Фадеев, Н.П. Коновалова, С.М.Алдошин, А.Е.Сашенкова; опубл. 24.06.2005 г.
5. Препаративная органическая химия. - М.: Химия, 1959. - 275 с. – 446 с.
6. Duden, P., Ponndorf, J. Ueber ad-Dinitroalkohole / Duden, P., Ponndorf, J. // Ber. - 1905. – V.38. – S. 2031.
7. Пат 3409630 США. С07Д213/65. Водорастворимые соли нитро-3-пиридолов.
8. И.Ф.Фаляхов, Р.З.Гильманов, Ф.Г.Хайрутдинов и др. Вестник КТУ №10, 2010.
9. Фаляхов, И.Ф. Нитрование 3-гидроксипиридина и его производных./И.Ф.Фаляхов, Г.П.Шарнин, Р.З.Гильманов, Т.Г.Большакова. // Х.Г.С. - 1998. - № 7. – С. 958-961.
10. Гильманов Р.З., Фаляхов И.Ф., Шарнин Г.П., Большакова Т.Г. Синтез и реакции нового реагента-3-хлор-2,4,6-тринитропиридина с нуклеофилами. Материалы XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Казань. 2003.-С.438-439.

© И. Ф. Фаляхов – д-р хим. наук, проф. каф. химической технологии органических соединений азота КНИТУ; Р. З. Гильманов – д-р. хим. наук, проф., зав. каф. химической технологии органических соединений азота КНИТУ; Ф. Г. Хайрутдинов - канд. хим. наук, доц. той же кафедры; Т. Н. Собачкина - канд. хим. наук, доц. той же кафедры; Е.С. Петров – асп. той же кафедры, romanova_rg@mail.ru.