

Інститут фармакології та токсикології НАМН України,  
 Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя;  
 Чернігівський національний педагогічний університет імені Т.Г.Шевченка

## СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 4,6-БІС-(ЕТИЛАМІНО)-2-АЦИЛТІОТРИАЗИНІВ-1,3,5

**Ключові слова:** нітроген(II) оксид; оксидативний стрес; нітрозуючий стрес; похідні 4,6-біс(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5; антиоксидант; прооксидант

Після відкриття у другій половині минулого століття важливої фізіологічної ролі нітроген(II) оксиду в живих системах його віднесено до нового класу сигнальних молекул міжклітинної взаємодії [1]. Завдяки неспареному електрону молекула нітроген(II) оксиду є простим радикалом ( $\bullet\text{NO}$ ), яка легко утворює ковалентні зв'язки. Малий розмір і відсутність заряду забезпечує легке її пересування через міжклітинні мембрани багатьох тканин організму [2]. Біологічну дію нітроген(I) оксиду встановлено з безліччю мішеней, типу гемових і сульфгідрильних груп, ферум- та цинковмісних кластерів [3].

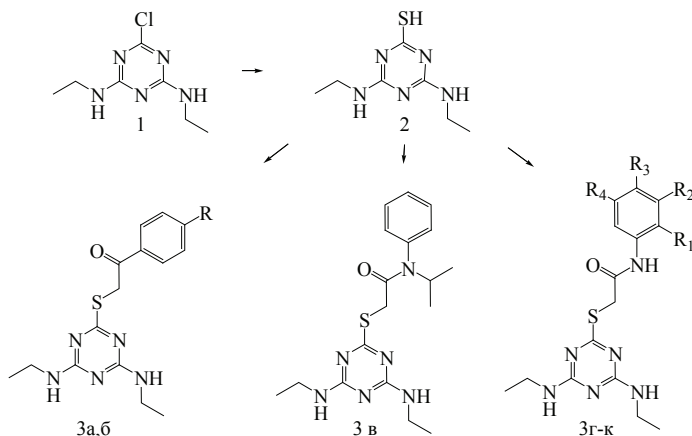
Залежно від концентрації  $\text{NO}$  виступає як фізіологічний регулятор або як токсичний агент. Так, у фізіологічних концентраціях нітроген(II) оксид є антиоксидантом, який гальмує розвиток радикальних окисних реакцій, а за умов його гіперпродукування посилює розвиток ряду патологічних процесів [4, 5]. Так,  $\bullet\text{NO}$  реагує з сульфгідрильними групами тіолів, формуючи нітрозотіоли [3, 6]. Окиснення сульфгідрильних груп до дисульфідних у білках є ранньою клітинною відповіддю на оксидативний стрес [7]. Токсичність  $\bullet\text{NO}$  сильно збільшується при взаємодії з супероксид-аніонрадикалом ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) [3, 8] і при утворенні дуже реактивного пероксинітританіону. При нейтральних значеннях рН пероксинітрит формують пероксинітритову кислоту  $\text{ONOOH}$ , яка, розкладаючись, утворює гідроксирадикал та  $\text{NO}_2^-$  [9]. Гіперпродукування  $\text{ONOO}^\bullet$  спричинює нітрозуючий стрес, який є однією з важливих ланок оксидативного стресу [10].

У невеликих концентраціях пероксинітританіон чинить бактерицидний ефект і може знешкоджувати ракові клітини, але його надлишок призводить до окисного пошкодження ліпідів [11]. Отже, з окисно-відновними процесами, що відбуваються в живій клітині, пов'язаний оксидативно-нітрозитивний стрес живих організмів [8, 12].

Зважаючи на викладене вище, актуальним є пошук нових антиоксидантів, які знижують токсичну дію  $\text{NO}$  та продуктів його метаболізму. Перспективними речовинами цього класу можуть бути похідні S-триазину. Відомо [13], що вони є речовинами з поліфункціональною фармакологічною активністю (анальгезуючою, протизапальною, седативною тощо) і це стало поштовхом для пошуку нових антиоксидантів серед цього класу гетероциклічних сполук [14].

Метою нашої роботи був синтез речовин з антирадикальними властивостями та вивчення їх впливу на систему неферментативного утворення  $\text{NO}$  в досліді *in vitro* за умов штучного окисного стресу.

Як об'єкт дослідження ми обрали похідні 4,6-біс(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5 (3а-к), які одержані за такою схемою:



де: R = H (**3а**), R = CH<sub>3</sub> (**3б**); R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H (**3г**); R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>4</sub>=H (**3д**); R<sub>1</sub>=R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H (**3е**); R<sub>1</sub>=R<sub>4</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H (**3ж**); R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Cl, R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H (**3з**); R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>4</sub>=H R<sub>3</sub>=OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**3і**); R<sub>1</sub>=NO<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>4</sub>=H R<sub>3</sub>=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**3к**)

При дії на ціанурхлорид етиламіну за наявності водного розчину натрію гідроксиду утворюється з гарним виходом 2-хлор-4,6-*bis*-(етиламіно)-1,3,5-триазин (**1**), який застосовують у сільському господарстві як гербіцид симазин широкого спектра дії. Останній при взаємодії з тиосечовиною утворює тиуронієву сіль, яка легко підлягає гідролізу до 2-тіо-4,6-*bis*-(етиламіно)-1,3,5-триазину (**2**) [15, 16].

Сполуки (**3а-к**) одержані нами алкілюванням тіолу(**2**) заміщеними α-галогенкетонами або α-хлорацетанілідами за видозміненими методиками [17].

Синтезовані сполуки (**2, 3а-к**) є кристалічними речовинами від білого до жовтого кольору, розчинні у ДМФА та етанолі.

Склад і хімічну будову сполук (**2, 3а-к**) доведено даними елементного аналізу (табл. 1) та методом ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії (табл. 2).

Т а б л и ц я 1

Структурні та фізико-хімічні особливості синтезованих речовин

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %		Емпірична формула	Вирахувано, %	
			N	S		N	S
<b>2</b>	83	252–253	35,3	15,9	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> S	35,1	16,1
<b>3а</b>	76	115–117	22,0	10,0	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> OS	22,1	10,1
<b>3б</b>	86	152–153	21,2	9,55	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> OS	21,1	9,70
<b>3в</b>	82	173–174	22,3	8,42	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> OS	22,4	8,60
<b>3г</b>	78	143–145	23,5	8,75	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> OS	23,3	8,90
<b>3д</b>	76	147–149	23,2	8,83	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> OS	23,3	8,90
<b>3е</b>	79	193–194	23,5	8,74	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> OS	23,3	8,90
<b>3ж</b>	85	164–166	20,8	7,85	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> C <sub>12</sub> N <sub>6</sub> OS	20,9	8,00
<b>3з</b>	77	172–173	20,8	7,88	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> C <sub>12</sub> N <sub>6</sub> OS	20,9	8,00
<b>3і</b>	76	134–135	19,9	7,42	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	19,8	7,56
<b>3к</b>	78	152–153	23,2	7,48	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> S	23,3	7,60

Т а б л и ц я 2

Спектральні дані синтезованих сполук

Сполука	CH <sub>3</sub> <sub>м</sub> (3H)	CH <sub>3</sub> <sub>м</sub> (3H)	CH <sub>2</sub> <sub>т</sub> (2H)	CH <sub>2</sub> <sub>т</sub> (2H)	CH <sub>3</sub> <sub>д</sub> (2H)	NH+NH <sub>м</sub> (2H)	H аромат.	NHCO <sub>м</sub> (1H)	Інші сигнали
<b>2</b>	1,07	1,11	2,96	3,25	-	6,45-6,95			
<b>3а</b>	0,8	1,07	2,90	3,19	4,65	6,95-7,20	7,52-8,01 (м,5H)		
<b>3б</b>	0,85	1,15	2,93	3,13	4,20	6,92-7,25	7,51 та 7,70 (д-д,4H)		2,15 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>3в</b>	1,01	1,14	3,09	3,47	3,65	6,65-7,12	7,25-7,50 (м,5H)		1,03 (с,6H, 2CH <sub>3</sub> ), 4,30 (м,1H, CH)
<b>3г</b>	1,03	1,12	3,22	3,30	3,85	7,10-7,35	6,95-7,03 (м, 3H)	9,28	2,05 (с,3H, CH <sub>3</sub> ), 2,24 (с,3H, CH <sub>3</sub> )
<b>3д</b>	1,04	1,13	3,24	3,31	3,82	7,30-7,43	6,91-7,18 (м, 3H)	9,15	2,08 (с,3H, CH <sub>3</sub> ), 2,23 (с,3H, CH <sub>3</sub> )
<b>3е</b>	1,08	1,11	3,27	3,32	3,84	7,30-7,41	7,83-7,18 (м, 3H)	9,16	2,08 (с,3H, CH <sub>3</sub> ), 2,25 (с,3H, CH <sub>3</sub> )
<b>3ж</b>	1,05	1,12	3,21	3,29	3,90	6,97-7,36	7,17-8,15 (м, 3H)	9,65	
<b>3з</b>	1,06	1,13	3,25	3,29	3,89	6,98-7,28	7,31-7,98 (м, 3H)	9,68	

<b>Зі</b>	1,00	1,12	3,23	3,29	3,82	6,88-7,17	6,93-7,58 (м, 9H)	10,0	
<b>Зк</b>	1,03	1,11	3,22	3,28	3,88	6,91-7,18	7,29-7,49 (м, 3H)	10,3	1,35 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,10 (к, 2H, CH <sub>2</sub> )

Відповідно до даних табл. 2, у ПМР-спектрах сполук (**За–к**) наявні сигнали NH-групи у вигляді мультиплету в ділянці 6,45–7,43 м.д., а ароматичних протонів – в ділянці 6,91–8,15 м.д. Сигнали протонів метилової групи SCH<sub>2</sub> зареєстровано у вигляді дублету при 3,65–4,65 м.д.

#### Експериментальна хімічна частина

Спектри ЯМР<sup>1</sup>H синтезованих сполук записані на приладі «Bruker-300», робоча частота – 300 МГц, розчинник – ДМСО-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – ТМС.

#### Методики синтезу похідних 4,6-біс-(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5

##### Синтез 2-тіо-4,6-біс-(етиламіно)-1,3,5-триазину (2).

У колбі місткістю 50 мл змішують без розчинника 1,008 г (0,005 моль) 4,6-біс-(етиламіно)-2-хлор-1,3,5-триазину та 0,381 г (0,005 моль) тіосечовини, потім реакційну суміш нагрівають на масляній бані за температури 160°C протягом 1,5 год. Після цього суміш охолоджують до кімнатної температури, розтирають з невеликою кількістю ізопропанолу, утворений осад ізотіоуронієвої солі фільтрують та промивають невеликою кількістю ізопропанолу.

До одержаної ізотіоуронієвої солі додають водний розчин натрію гідроксиду і кип'ятять протягом 30 хв. Після закінчення реакції до суміші додають надлишок хлоридної кислоти. Утворений жовтуватий осад фільтрують та промивають невеликою кількістю води.

**Загальна методика синтезу 2-[4,6-біс-(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл гідросульфаніл]-1-феніл-1-етанонів.** До спиртового розчину натрію гідроксиду при перемішуванні додають 0,001 моль 4,6-біс-(етиламіно)-2-тіолу (2), а далі – 0,001 моль відповідного заміщеного фенацилброміду. Реакційну суміш змішують за кімнатної температури протягом 5 год. Осад, що випав, відфільтровують і сушать. Кристалізують з ізопропанолу.

**Загальна методика синтезу 4,6-біс-(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5 (За-к).** У спиртовому розчині натрію гідроксиду змішують 0,001 моль 4,6-біс-(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-тіолу (2) з 0,001 моль з відповідного α-хлорацетаніліду. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 5 год. Утворений білий осад фільтрують та висушують. Кристалізують з ізопропанолу.

#### Експериментальна фармакологічна частина

Антирадикальну активність (АРА) синтезованих сполук оцінювали за ступенем інгібування активних форм NO *in vitro* за методом [18]. Метод засновано на здатності натрію нітропрусиду до автоокиснення під дією світла з утворенням NO [19].

Індукцію NO викликали дією на проби з натрію нітропрусидом світла від люмінесцентного джерела потужністю 40 Вт. Опромінення проводили протягом 60 хв при температурі 20 °С. Інкубаційна суміш містила натрію нітропрусид, аскорбінову кислоту та досліджувані речовини (кінцевий титр речовин становив відповідно 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-5</sup> та 10<sup>-7</sup> мг/мл).

Експеримент проводили в модельних умовах. Варіанти досліду включали контроль (що містив розчинник) та розчини досліджуваних речовин з кінцевим титром 0,03 мг/мл. В якості розчинника використовували ДМСО, а як стандарт для порівняння – відомий антиоксидант іюнол (Е321) [20].

Ефективність гальмування утворення активних форм NO визначали за ступенем інгібування окиснення аскорбінової кислоти шляхом реєстрації оптичної густини розчину при 265 нм на спектрофотометрі СФ-26. АРА виражали у відсотках інгібування окиснення аскорбату. Для врахування поглинання світла досліджуваними речовинами оптичну густину розчинів вимірювали до і після інкубації.

Статистичний аналіз даних проведено в пакеті програм „Statistic for Windows”. Математичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [21].

#### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження антиоксидантної активності нових речовин включає кілька етапів. Первинний скринінг біологічно активних речовин здійснюють *in vitro* на моделях з генерацією певного радикала. Другий етап вивчення антиоксидантної дії речовин здійснюють на різних тканинах при індукції вільнорадикальної патології [22]. Доклінічне дослідження органічних сполук зазвичай проводять *in vitro*, використовуючи хімічні тест-системи [23], які дають дані про антиоксидантну активність (АОА).

Результати антиоксидантної активності похідних 4,6-біс-(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5 у процесі фотоіндукування утворення NO *in vitro* узагальнено в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

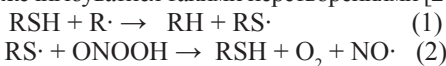
Антиоксидантна активність похідних 4,6-біс-(етиламіно)-2-ацетиліотриазинів-1,3,5 у процесі фотоіндукування утворення NO *in vitro*

№	Шифр сполуки	Δ оптичної густини (λ=265 нм) M±m (n=5)	АОА, %	t-факт. t <sub>ст.</sub> = 2,31
1	<b>2</b>	0,010 ± 0,001	93,60	3,80
2	<b>3а</b>	0,011 ± 0,000	93,50	3,80
3	<b>3б</b>	0,063 ± 0,004	61,20	2,32
4	<b>3в</b>	0,088 ± 0,004	45,50	3,16
5	<b>3г</b>	0,071 ± 0,001	56,20	2,41
6	<b>3д</b>	0,092 ± 0,020	43,20	2,52
7	<b>3е</b>	0,182 ± 0,026	-13,00	2,35
8	<b>3ж</b>	0,293 ± 0,025	-81,40	2,59
9	<b>3з</b>	0,180 ± 0,027	-11,60	2,31
10	<b>3і</b>	0,079 ± 0,029	50,80	2,98
11	<b>3к</b>	0,114 ± 0,004	29,10	2,83
12	<b>Іонол</b>	0,161 ± 0,014	35	3,28

Відповідно до даних табл. 3 антиоксидантна ефективність синтезованих сполук зменшується у такому ряді:



Отже, шість речовин виявили більшу антиоксидантну дію, ніж іонол. Найбільшу антиоксидантну активність (у 2,67 разу вищу, ніж стандартний антиоксидант Е321) виявила сполука (**2**), що містить сульфгідрильну групу у 2-му положенні триазинового кільця. Можливо, саме наявність у ній рухливого атома гідрогену забезпечує найбільшу антиоксидантну дію (93,6 %). Одержані результати добре корелюють з літературними даними [24, 25]. Тому можна припустити, що антирадикальна ефективність сполуки (**2**) пов'язана з проходженням окисно-відновних реакцій, що чергуються. Гіпотетично, розкладання, наприклад, пероксинітритової кислоти ONOОН, яка пов'язана з нітрузуючим стресом [10], може інгібуватися такими перетвореннями [24, 25]:



Подібні реакції типу (1) та (2) описано раніше на модельних об'єктах (аліфатичних нітросилах і гідроксиламінах в циклогексиламіні, що окислюється) [26]. Але для з'ясування механізму багаторазового обриву ланцюгів окиснення синтезованими сполуками потрібні додаткові дослідження.

Заміна гідрогену в SH-групі на кетонне або амідне угруповання веде до зниження антирадикальної активності. Причому арилкетонне похідне більш перспективне для пошуку нових антиоксидантів, ніж амідне. Так, антиокиснювальна здатність сполуки (**3а**), порівняно зі сполукою (**2**), зменшується на 0,1 %, тобто, є в межах похибки.

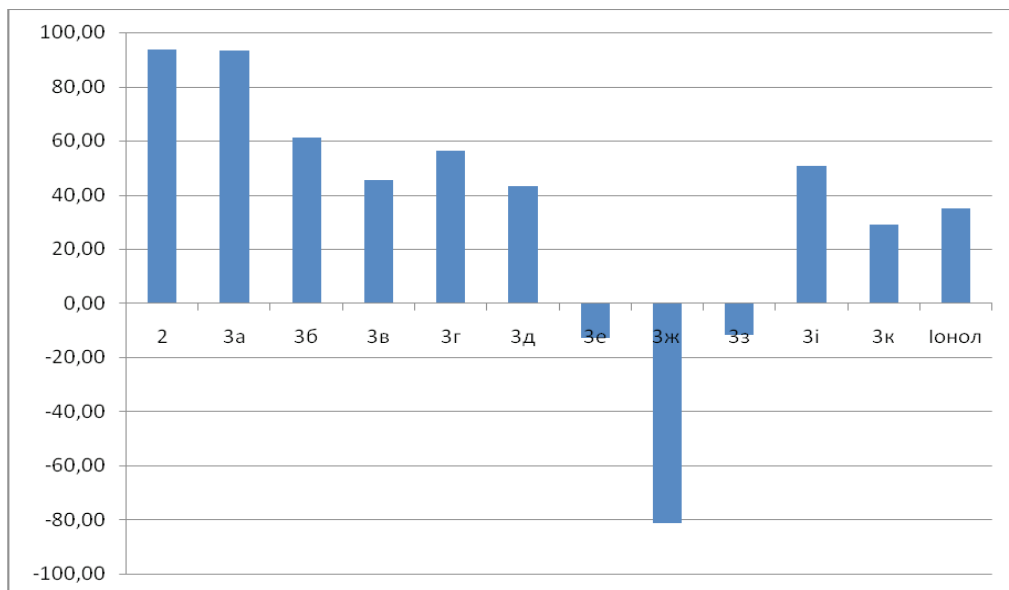
Слід зазначити, що антирадикальна ефективність суттєво залежить як від електронних, так і стеричних властивостей алкілюючої компоненти та замісника R в ароматичному кільці похідних s-триазинів. Заміна гідрогену в пара-положенні ароматичного кільця сполуки (**3а**) на CH<sub>3</sub>-групу, що виявляє +I-ефект, зменшує антиоксидантну дію сполуки (**3б**) на 32,3 %.

Можна припустити, що антиокиснювальна дія зазначених сполук пов'язана також і з NH-групами ариламідної та етиламінної компоненти, які можуть вступати у спряження з ароматичними системами сполуки. Тому заміщення NH-групи, навіть і за наявності двох метильних груп в о- і м-положеннях ароматичного кільця (сполука 3г), на N-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (сполука 3в) призводить до зниження антиоксидантної активності на 10,7 %.

Речовина (**3г**), що має залишки CH<sub>3</sub>-груп в о- та м-положеннях ароматичного кільця, при окисненні аскорбінової кислоти в умовах фотоіндукування NO, виявила значні антиоксидантні властивості (56,2%). Якщо замість CH<sub>3</sub>-груп у зазначених положеннях перебуває Cl (сполука 3з), то замість антиоксидантної дії речовина виявляє прооксидантні властивості

(-11,6 %). Такі результати можна інтерпретувати з точки зору електронних ефектів замісників. Відомо [27], що метильна група виявляє (+I)-ефект, а хлору приписують (-I)-ефект та слабкий (-M)-ефект, чим і можна пояснити зниження показника АОА на 67,8 % сполуки (3з) порівняно з (3г), тоді як для речовин (3е) та (3ж) зниження зазначеного показника відбувається на 68,4 %. Отже, прооксидантну активність виявили сполуки (3з), (3е) та (3ж).

Загалом, залежність антирадикальної ефективності досліджуваних сполук можна зобразити таким чином (рисунок):



Залежність антирадикальної ефективності похідних 4,6-*bis*-(етиламіно)-2-ацилгіотриазинів-1,3,5 від їх будови

### В и с н о в к и

1. На основі симазину нами синтезовано ряд похідних 4,6-*bis*-(етиламіно)-2-ацилгіотриазинів-1,3,5.

2. Встановлено, що синтезовані сполуки залежно від природи замісника в алкілюючій компоненті виявляють антиоксидантні або прооксидантні властивості.

3. При порівнянні АОА досліджуваних сполук зі стандартом – йонолом (Е321) виявлено, що шість синтезованих сполук виявили антиоксидантну дію, яка перевищує стандарт на 8,2–58,6 %.

4. Отримані дані дають змогу рекомендувати сполуки (**2**, **3а–3д**) як типові антиоксиданти для подальших скринінгових досліджень для створення нових лікарських препаратів.

1. Марков Х.М. Окись азота и окись углерода – новый класс сигнальных молекул. // Успехи физиол. наук. – 1996. – 27: 4. – 30–43.

2. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Биофизика. – 1992. – Т. 29. – С. 3–250.

3. Beckman, J.S. and J.H.M. Tsai // The Biochem. – 1994. – 16. – P. 8–10.

4. Nathan C., Hibbs J.V. Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity. Curr Opin in Immunology. – 1991; 3: 65–70.

5. Star R.A. // Am J Med. Sci. – 1993. – 306. – 5. – 348–358.

6. Wong, P.S.Y., Hyun, J., Fukuto, J.M., Shiota, F.N., DeMaster, E.G., Shoeman, D.W. & Nagasawa, H.T. // Biochemistry. – 1998 – 37. – P. 5362–5371.

7. Zheng, M., F. Ashund, and G. Storz. // Science. – 1998. – 279. – P. 1718–1721.

8. Hausladen, A., Privalle, C.T., Keng, T., DeAngelo, J. & Stamler, J.S. Nitrosative stress: activation of the transcription factor OxyR // Cell. – 1996 – 86. – P. 719–729.

9. Гоженко А.І., Ніколаєвська І.В., Котюжинська С.Г. та ін. // Мед. хімія. – 2001. – № 3. – С. 5–8.

10. Коваленко С.І., Бєленічев І.Ф., Карпенко О.В. та ін. // Ліки. – 2003. – № 1–2. – С. 68–72.

11. Missall T.A., Lodge J.K., McEwen J.E. // Eucaryotic Cell. – 2004. – Vol. 3. – № 4. – P. 835–846.

12. Missall T.A., Lodge J.K., McEwen J.E. // Eucaryotic Cell. – 2004. – Vol. 3. – № 4. – P. 835–846.

13. Tri Cowpervedi A.J., Astik G.S., Thaker R.R. // J. Inst. Chem. – 1981. – 53. – № 2. – P. 85–88.

14. Ренькас Ю.В., Суховєєв В.В., Демченко А.М., Смольський О.С., Курач А.В. // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 4 – С.68–75.

15. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии: «Химия». – М. – 1968. – 944 с.

16. Dovlatyan V.V., Chakryan T.O. // Armyanskii Khimicheskii Zhurnal. – 1971. – Vol. 24. – № 3. – С. 264–270.

17. *Wehner W., Farooq S., Koestler H.G.* Triazine compounds containing triorganotin groups From Eur. Pat. Appl. (1982), EP 49682 A2 19820414.
18. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідях *in vitro*. – Метод. реком., Київ: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
19. *Губен – Вейль //* Методы органической химии. – 2-е изд., стер. – Т. 2. Методы анализа. – М.: Химия, 1967. – 1032 с.
20. *Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина Е.М.* Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. – М.: Наука, 1975. – С. 50–59.
21. *Лакин Г.В.* Биометрия. – М.: Высш. школа., 1990. – 351 с.
22. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За редакцією член-кор. АМН України *О.В. Стефанова*. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
23. *Губський Ю.І., Дунаєв В.В., Беленічев І.Ф.* Методи оцінки антиоксидантної активності фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільно радикальних процесів у дослідях *in vitro*: Методичні рекомендації. – Київ. – 2002. – 26 с.
24. *Суховєєв В.В., Ковтун Г.О., Сенченко С.Г., Сенченко Г.Г.* // Каталіз та нафтохімія. – Київ. – 1997. – Вип. 3. – С. 20–23.
25. *Ковтун Г.А., Плужников В.* Химия ингибиторов окисления органических соединений. – К.: Наукова думка. – 1995. – 296 с.
26. *Денисов Е.Т.* Константы скорости гомолитических жидкофазных реакций. – М.: Наука, 1971. – 712 с.
27. *Реутов О.А., Куриц А.Л., Бутин К.П.* Органическая химия в 4-х частях. – Ч. 1 – М.: Бинном. – 2005. – 568 с.

Надійшла до редакції 24.12.2010.

*Е.И.Барчина, И.В.Герашенко, В.В.Суховеев, О.С.Смольский, А.М.Демченко*

#### СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4,6-БИС-(ЭТИЛАМИНО)-2-АЦИЛТИОТРИАЗИНОВ-1,3,5

**Ключевые слова:** окись азота; оксидативный стресс; нитрозирующий стресс; производные 4,6-бис(этиламино)-2-ацилтиотриазинов-1,3,5; антиоксидант; прооксидант

В работе рассмотрено антиоксидантное воздействие впервые синтезированных производных 4,6-бис(этиламино)-2-ацилтиотриазинов-1,3,5.

Антирадикальные свойства исследованы *in vitro* на основе эффекта поглощения радикалов окиси азота. Установлено, что в зависимости от природы алкилирующей компоненты и заместителя R в ароматическом кольце производных s-триазинов, они обнаруживают про-, или антиоксидантное воздействие, которое превышает таковое ионола (E321).

Полученные соединения могут быть использованы в качестве исходных веществ при разработке лекарств, которые действуют в условиях оксидантного стресса.

*Barchyna O.I., Gerashchenko I.V., Sukhovyyev V.V., Smolskyi O.S., Demchenko A.M.*

#### SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF DERIVATIVES 4.6-BIS-(ETHYLAMINE)-2-ATSYLTIOTRYAZYN-1,3,5

**Key words:** nitrogen(II)oxide, oxidative stress, nitrosating stress; derivatives of 4.6-bis(ethylamine)-2-atsyltiotryazyn-1, 3,5; antioxidant; prooxidant

#### S U M M A R Y

This work considers the antioxidant action of the first synthesized 4.6-bis (ethylamine)-2-atsyltiotryazyniv-1,3,5.

Antiradical properties are investigated *in vitro* based on the effect of absorption of nitrogen(II)oxide radicals. It is found that depending on the nature of alkalizing components and R substitute in aromatic ring of s-triazine derivatives, they exhibit pro- or antioxidant effect, which exceeds ionol (E321).

These compounds may be used as initial substances in the development of drugs that operate in the conditions of oxidative stress.