

УДК 547.588.51:547.425.3

<sup>1</sup>О.І.БАРЧИНА, аспірант, <sup>1</sup>А.М.ДЕМЧЕНКО, д-р. фармац. наук, проф.,

<sup>2</sup>О.С.СМОЛЬСЬКИЙ, канд. біол. наук., <sup>3</sup>В.В.СУХОВЄЄВ, д-р. хім. наук, доц.,

<sup>2</sup>А.В.КРАВЧЕНКО, аспірант

<sup>1</sup>Інститут фармакології та токсикології;

<sup>2</sup>Чернігівський національний педагогічний університет імені Т.Г.Шевченка;

<sup>3</sup>Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

## СИНТЕЗ ТА АНТИРАДИКАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 4,6-ДИМОРФОЛІНО-1,3,5-ТРИАЗИНІВ

**Ключові слова:** нітроген(II) оксид; оксидативний стрес; нітрозуючий стрес; антиоксидант; прооксидант; похідні 4,6-диморфоліно-1,3,5-триазинів

Синтез нових гетероциклічних сполук, що містять у своїй будові сим-триазин є перспективним напрямом досліджень, бо саме похідні 1,3,5-триазину виявили широкий спектр практично корисних властивостей і тому отримали застосування у промисловості як відбілювачі [22], барвники [13, 15], домішки до полімерних матеріалів і гуми [7, 21], присадки до нафтопродуктів [16, 17] тощо.

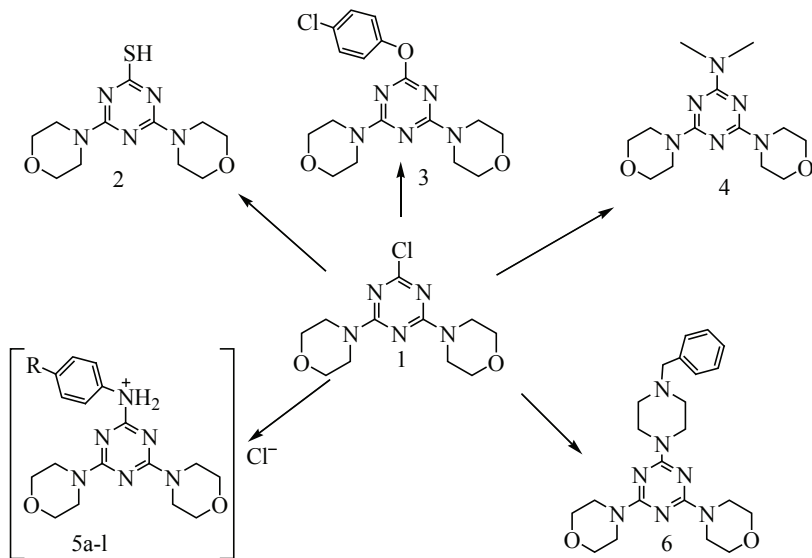
Завдяки широкому спектру фізіологічної дії похідні s-триазину також використовують і в сільському господарстві як пестициди [2, 12, 27] та в медицині як лікарські засоби [23, 25, 26].

Попередніми дослідженнями нами встановлено, що похідні 3-(4-аміно(Н)-3-S-арил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-6-іл)пропіонової кислоти можуть бути ефективними для пошуку нових антиоксидантів [18]. Біологічну активність похідних 4,6-диморфоліно-1,3,5-триазинів до початку наших робіт не описано.

Метою зазначеної роботи є синтез нових похідних s-триазину та вивчення їх антирадикальних властивостей щодо системи неферментативного утворення NO в дослідах *in vitro* за умов штучного окисного стресу.

Об'єктом дослідження були обрані похідні 4,6-диморфоліно-1,3,5-триазинів, які одержані за схемою 1.

С х е м а 1



де R: H (5a); CH<sub>3</sub> (5b); C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (5c); C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (5d); C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-ізо (5e); Cl (f); F (5g); OCH<sub>3</sub> (5h); OCF<sub>3</sub> (5i); OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (5j); OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (5k); COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (5l).

2-Хлоро-4,6-диморфоліно-1,3,5-триазин (**1**) синтезовано з ціанурхлориду та морфоліну в абс. бензені за температури 10–60 °С за наявності триметиламіну за методикою [28]. Заміщення галогену у сполуці (**1**) на сульфур здійснено тіосечовиною за температури 90–100 °С. Тіуронієва сіль, що утворюється, легко підлягає гідролізу до 2-тіо-4,6- диморфоліно-1,3,5- триазину (**2**) [3, 24].

2(4-Хлорфенокси)-4,6-диморфоліно-1,3,5-триазин (**3**) одержано при взаємодії 4-хлорфеноляту натрію зі сполукою (**1**) за методикою [28]. Амін (**4**) одержано при кип'ятінні 2-хлоро-4,6-диморфоліно-1,3,5-триазину в диметилформаїді, тоді як сполуки (**5 а-і**) та (**6**) синтезовані нами за модифікованими методиками [28].

Синтезовані сполуки (**2–6**) є кристалічними речовинами білого кольору, що розчинні у ДМФА та етанолі.

Склад і хімічну будову сполук (**2–6**) 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, %		Формула	Розраховано, %	
			N	Cl		N	Cl
2	89	250-1	24,5	–	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	24,7	–
3	67	217-8	18,4	9,22	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	18,5	9,38
4	56	188-9	28,3	–	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	28,6	–
5а	64	220-1	21,1	9,28	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	21,4	9,36
5b	68	218-9	20,0	9,18	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	22,2	9,02
5с	71	230-1	20,4	8,65	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	20,6	8,71
5d	74	171-2	19,1	8,03	C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	19,3	8,15
5е	65	212-3	20,1	8,49	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	20,0	8,42
5f	78	224-5	20,4	17,3	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	20,3	17,2
5g	72	207-8	21,0	8,87	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> ClFN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	21,2	8,96
5h	69	208-9	20,3	8,54	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	20,6	8,67
5і	75	220-1	18,1	7,53	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	18,2	7,66
5j	63	211-2	19,7	8,24	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	19,9	8,38
5k	71	192-3	17,5	7,45	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	17,8	7,53
5l	69	200-1	18,4	7,77	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	18,6	7,86
6	58	168-9	22,8	–	C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	23,0	–

Т а б л и ц я 2

*Дані ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії синтезованих сполук*

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м.д. ( ДМСО-d <sub>6</sub> )
2	3.67(м,8H, морфоліно), 3.78(м,8H,морфоліно), 12.8(м,1H,SH).
3	3.57(м,8H, морфоліно), 3.68(м,8H,морфоліно), 7.23-7.43 (д-д,4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -пара)
4	3.02(с,6H,(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.62(м,8H, морфоліно), 3.66(м,8H,морфоліно)
5а	3.65(м,8H, морфоліно), 3.75(м,8H,морфоліно), 7.04-7.61 (м,5H,Ph), 10.1(м,1H,NH).
5b	2.25(с,3H,CH <sub>3</sub> ), 3.63(м,8H, морфоліно), 3.75(м,8H,морфоліно), 7.16-7.48 (д-д,4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -пара), 10.2(м,1H,NH).
5с	1.14(т,3H,CH <sub>3</sub> ), 2.56(кв,2H,CH <sub>2</sub> ), 3.76(м,8H, морфоліно), 3.84(м,8H, морфоліно), 7.18-7.51 (д-д,4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -пара), 10.1(м,1H,NH).
5d	0.90(т,3H,CH <sub>3</sub> ), 1.27(кв, 2H,CH <sub>2</sub> ), 1.52(кв, 2H,CH <sub>2</sub> ), 2.53(кв, 2H,CH <sub>2</sub> ), 3.64(м,8H, морфоліно), 3.75(м,8H,морфоліно), 6.90-7.47 (д-д,4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -пара), 9.95(м,1H,NH).
5е	1.21(д,6H,(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.93(м,1H,CH), 3.61(м,8H,морфоліно), 3.72(м,8H, морфоліно), 7.32-7.61 (д-д,4H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -пара), 9.95(м,1H,NH).
5f	3.62(м,8H,морфоліно), 3.73(м,8H,морфоліно), 7.39-7.67 (д-д,4H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -пара), 9.91(м,1H,NH).
5g	3.61(м,8H,морфоліно), 3.74(м,8H,морфоліно), 7.15-7.63 (д-д,4H,C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -пара), 9.89(м,1H,NH).

5h	3.65(м,8Н, морфоліно), 3.74(с,3Н,ОСН <sub>3</sub> ), 3.77(м,8Н,морфоліно), 6.91-7.49 (д-д,4Н, С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> -пара), 10.1(м,1Н,НН).
5i	3.61(м,8Н,морфоліно),3.70(м,8Н,морфоліно),7.33-7.77(д-д,4Н,С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> -пара),9.95(м,1Н,НН).
5j	1.31(т,3Н,СН <sub>3</sub> ), 3.63(м,8Н,морфоліно), 3.72(м,8Н,морфоліно), 3.99(кв, 2Н,СН <sub>2</sub> ), 6.90-7.47 (д-д,4Н,С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> -пара), 9.95(м,1Н,НН).
5k	3.61(м,8Н,морфоліно), 3.72(м,8Н,морфоліно), 7.01-7.62 (м,9Н,аром.), 10.1(м,1Н,НН).
5l	1.31(т,3Н,СН <sub>3</sub> ), 3.62(м,8Н,морфоліно), 3.73(м,8Н,морфоліно), 4.34(кв, 2Н,СН <sub>2</sub> ), 7.81-7.94 (д-д,4Н,С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> -пара), 10.0(м,1Н,НН).
6	2.33(м,4Н,СН <sub>2</sub> СН <sub>2</sub> ), 3.50(с,2Н,СН <sub>2</sub> ), 3.54-3.72(с,20Н,10СН <sub>2</sub> ), 7.25-7.40(м,5Н,Ph)

### Експериментальна хімічна частина

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

**4,6-Диморфоліно-1,3,5-триазин-2-іл гідросульфід (2)** одержано за методом [24].

**2(4-Хлорфенокси)-4,6-диморфоліно-1,3,5-триазин (3)** одержано за методом [27].

**Загальна методика синтезу N2-арил-4,6-диморфоліно-1,3,5-триазин-2-амінів (5a-l, 6)**

До розчину 0,01 моль 2-хлоро-4,6-диморфоліно-1,3,5-триазину в 50 мл етанолу додають 0,01 моль відповідного аміну. Реакційну суміш кип'яють протягом 5 год, після чого охолоджують до кімнатної температури. Осад, що випав, відфільтровують і перекристалізують з етанолу або суміші вода–ДМФА. Вихід сполук (5a-l та 6) становить 56–78 %.

### Експериментальна фармакологічна частина

Антирадикальну активність (АРА) синтезованих сполук оцінювали за ступенем інгібування активних форм NO *in vitro* за методом [14]. Цей метод засновано на здатності натрію нітропрусиду до автоокиснення під дією світла з утворенням NO [4].

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. Як стандарт для порівняння було обрано загальноприйнятій антиоксидант – іюнол [1].

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 [11].

### Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка антиоксидантної активності фармакологічних речовин має містити кілька етапів, а саме: скринінг біологічно активних речовин *in vitro* на моделях з генерацією певного радикала та оцінку антиоксидантної активності речовин у різних тканинах при індукції вільнорадикальної патології [6]. Доклінічне дослідження органічних сполук зазвичай проводять *in vitro*, використовуючи хімічні тест-системи [5], які дають дані про антиоксидантну активність (АОА).

### Антирадикальна ефективність похідних 4,6-диморфоліно-1,3,5-триазинів за умов фотоіндукування NO *in vitro*

Результати дослідження антирадикальної ефективності синтезованих сполук узагальнено в табл. 3.

#### Таблиця 3

Антирадикальна активність похідних 4,6-диморфоліно-1,3,5-триазину у процесі фотоіндукування утворення NO *in vitro*

№	Шифр сполуки	Δ оптичної густини (λ=265 нм) M±m (n=5)	АОА, %
1	2	0,005* ± 0,001	89,9
2	3	0,038 ± 0,010	-20

3	4	$0,033 \pm 0,000$	-3,2
4	5a	$0,002^* \pm 0,001$	93,3
5	5b	$0,02 \pm 0,006$	58,9
6	5c	$0,237^* \pm 0,023$	-386,3
7	5d	$0,072 \pm 0,016$	-48,6
8	5e	$0,115 \pm 0,002$	-136,3
9	5f	$0,128 \pm 0,009$	-163,7
10	5g	$0,002^* \pm 0,000$	94,4
11	5h	$0,010^* \pm 0,001$	80,4
12	5i	$0,056 \pm 0,006$	-15,1
13	5j	$0,015^* \pm 0,006$	68,5
14	5k	$0,040 \pm 0,012$	17,1
15	5l	$0,079 \pm 0,010$	-61,6
16	6	$0,065 \pm 0,016$	-33,6
17	Контроль	$0,032 \pm 0,038$	-
18	Іонол	$0,022^* \pm 0,001$	31

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з контролем

Відповідно до зазначеної таблиці сполуки (2–6) зарекомендували себе як речовини різноспрямованого спектра дії (за виключенням сполуки (4), яка не виявила активності як антирадикальний засіб). Деякі речовини виявляють значну антиоксидантну активність, а деякі – прооксидантні властивості, що може бути пов'язано з електронними та стеричними властивостями замісників в ароматичному кільці.

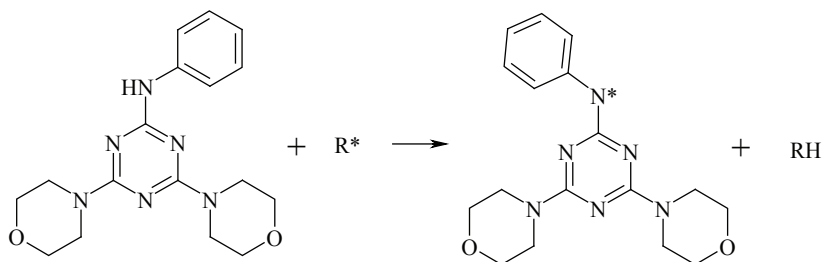
Порівняльна характеристика здатності речовин впливати на окиснення аскорбінової кислоти за умов фотоіндукування NO в досліді *in vitro* свідчить, що 7 із 16 речовин мають антиоксидантні властивості, а решта – прооксидантні.

Це може бути пов'язане, перш за все, з тим, що біля атома нітрогену аміногрупи відсутній рухомий атом гідрогену, який міг би легко відщеплюватися і реагувати з вільним радикалом. Сполука (5a) із залишком феніламіну призводить до суттєвого вірогідного підвищення здатності гальмувати окиснення аскорбінової кислоти (на 93,3 % порівняно з контролем), що значно перевищує показник іонолу (31%), який є потужним антиоксидантом і використовується як харчова добавка та медичний препарат – дибунол. На відміну від речовини (4), у сполуці (5a) аміногрупа має один рухомий атом гідрогену, що може легко відщеплюватися і перехоплювати вільні радикали. При цьому, мабуть, утворюється радикал біля атома нітрогену аміногрупи, стабілізований, з одного боку, загальною електронною щільністю  $\pi$ -системи триазинового циклу [8, 9], а з другого – фенільним замісником.

Механізм антиокиснювальної дії амінів та їхніх похідних відомий [10, 19]. Тому перехоплення вільного радикала сполукою 5a гіпотетично можна зобразити на схемі 2.

## Схема 2

Гіпотетичний механізм перехоплення вільного радикала сполукою (5a)



У сполук (5b, 5c, 5d, та 5e) в 4-му положенні бензенового кільця розташовані аліфатичні замісники, що виявляють певні стеричні властивості, які характеризуються константами Чар-

тона  $V_R$ . Так, зменшення антиоксидантної активності відбувається у такому ряді:

$$5a > 5b > 5d > 5e,$$

який узгоджується із зазначеними константами  $V_R$  [29].

Слід зазначити, що на антиоксидантні властивості досліджуваних сполук певним чином впливає і електронна природа замісника R у ароматичному аміні.

Так, на окиснення аскорбінової кислоти в умовах фотоіндукування NO речовина (5f) із залишком 4-хлорфеніламіну виявила значні прооксидантні властивості (-163,7 %), а сполука (5g) із залишком 4-фторфеніламіну – антиоксидантні (94,4 %). Такі результати можна інтерпретувати з точки зору мезомерних ефектів галогенів [30]. Оскільки відомо, що для фтору у пара-положенні характерний не лише (-I)-ефект, а й слабкий електронодонорний, тобто (+M)-ефект. Цим можна пояснити підвищення АОА сполуки (5g) порівняно із речовиною (5a), що містить залишок феніламіну. Іншим галогенпохідним, зокрема хлоровмісним, приписують слабкий електроноакцепторний, тобто (-M)-ефект, чим можна пояснити нижчий показник АОА у речовини (5f) порівняно з (5a) та (5g).

Речовини (5h, 5i, 5j, 5k) із залишками 4-метоксифеніламіну, 4-трифторметоксифеніламіну, 4-етоксифеніламіну та 4-феноксифеніламіну відповідно також виявили широкий діапазон антирадикальної активності. Так, сполуки (5h) та (5j) показали виражену антиоксидантну дію, що виявилася у здатності інгібувати окиснення вітаміну С на 80,4% та 68,5% відповідно. Сполука (5i), яка в 4-метоксифенільному заміснику має атоми фтору, виявила незначну прооксидантну дію (-15,1%), що може бути пов'язано з (-I)-ефектом фтору. Речовина (5k) виявила незначну невірогідну антиоксидантну дію (17,1%).

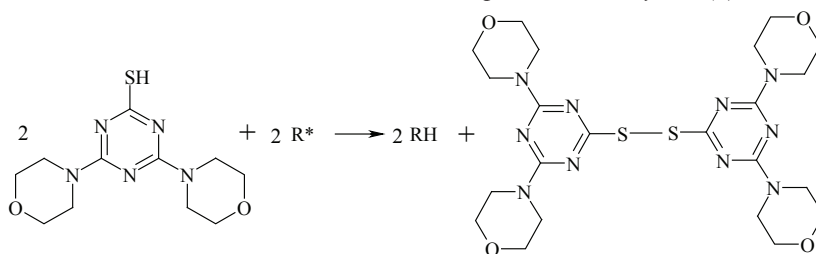
Сполука (5l), яка має залишок етилбензоату, виявила прооксидантну активність (-61,6%), що може бути результатом електроноакцепторного ефекту цього замісника. Сполука (6) із залишком піперазіно(феніл)метану також виявила незначну прооксидантну дію (-33,6%).

Речовина (2), на відміну від попередніх, містить замість аміногрупи сульфгідрильну групу у 2-му положенні триазинового кільця. Можливо саме за рахунок цієї групи зазначена сполука виявила значну антиоксидантну дію (89,9%).

Гіпотетично механізм знешкодження вільного радикала сполукою (2) може бути представлено на схемі 3, яка узгоджується з літературними даними [20].

### Схема 3

Гіпотетичний механізм знешкодження вільного радикала сполукою (2)



Речовина (3), що є похідним 4,6-диморфоліно-1,3,5-триазиною із залишком 4-хлорфенолу, виявила прооксидантну активність, яка становила 20 % порівняно з контролем.

Порівняльна характеристика здатності досліджуваних речовин інгібувати окиснення аскорбінової кислоти в умовах індукування оксиду NO *in vitro* свідчить, що значну роль в антиокиснювальній дії речовини відіграють замісники, а саме залишок феніламіну (5a), 4-фторфеніламіну (5g), 4-метоксифеніламіну (5h), 4-етоксифеніламіну (5j) та сульфгідрильна група (2). Речовини (5a) та (5g) виявили в три рази більшу АОА, ніж іонол, вірогідно інгібуючи окиснення аскорбінової кислоти за умов утворення NO на 93,3% та 94,4% відповідно. Незначне підвищення АОА сполуки (5g) порівняно із речовиною (5a) можна пояснити слабким (+M)-ефектом фтору, який віддаючи електронну густину, стабілізує утворений радикал.

У свою чергу, сполуки (5h, 5j) та (2) проявляють у 2,6, 2,2 та 2,9 рази відповідно більшу антиокиснювальну дію, ніж іонол. Такі результати дають змогу зробити припущення, що АОА цих п'яти сполук залежить від електронних та стеричних властивостей замісників. Причому високу АОА виявляє як речовина із залишком феніламіну, так і її похідні із -F, -OCH<sub>3</sub>,

– $\text{O}_2\text{H}_5$ -замісниками у пара-положенні ароматичного кільця, що може бути пояснено їхнім електронодонорним ефектом. Що стосується сполуки (2), то її висока, у порівнянні з іонолом, АОА, мабуть, пов'язана із сульфгідрильною групою.

Отже, порівняльна характеристика здатності похідних 4,6-диморфоліно-1,3,5-триазину інгібувати окиснення аскорбінової кислоти в умовах індукування оксиду NO *in vitro* свідчить, що значну роль в антирадикальній ефективності синтезованих сполук відіграють їх замісники, а саме: залишок феніламіну (5a), 4-фторфеніламіну (5g), 4-метоксифеніламіну (5h), 4-етоксифеніламіну (5j), а також сульфгідрильна група (2). Речовини (5a) та (5g) виявляють в три рази більшу АОА, ніж іонол, тоді як сполуки (5h, 5j) та (2) – у 2,6, 2,2 та 2,9 разу більшу АОА, ніж зазначений антиоксидант.

Отримані дані дають змогу рекомендувати сполуки (5a, 5g, 5h, 5j) та (2) як типові антиоксиданти для подальших скринінгових досліджень для створення нових лікарських препаратів.

1. *Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкіна Е.М.* Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. – М.: Наука, 1975. – С.50–59.

2. *Волков А.И.* Пестициды и окружающая среда: s-триазины. Химия в сельском хозяйстве. – 1975. – Т. 13. № 12. – С. 921–923.

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

4. *Губен – Вейль* // Методы органической химии. – 2-е изд., стер. – Т. 2. Методы анализа. – М.: Химия, 1967. – 1032 с.

5. *Губський Ю.І., Дунаєв В.В., Бленічев.* Методи оцінки антиоксидантної активності фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільно радикальних процесів у дослідах *in vitro*: Методичні рекомендації. – Київ. – 2002. – 26 с.

6. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За редакцією член-кор. АМН України *О.В. Стефанова.* – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

7. *Кутєнов Д.Ф.* Полимеры, содержащие симм.-триазины. Пласт. массы. – 1970. – № 12. – С.43–90.

8. *Келарев В.И., Караханова Р.А., Лужин А.Ф. и др.* Синтез и свойства производных сим-триазина //ХТС. – 1987. – №10. – С. 1392–1397.

9. *Келарев В.И., Маалова О.В., Вишнякова Т.П.* Синтез и свойства производных сим-триазина // ХТС. – 1984. – № 2. – С. 1678–1682.

10. *Ковтун Г.А.* // Катализ и нефтехимия. – 2003. – № 12. – С. 1–9.

11. *Лакін Г. В.* Биометрия. – М.: Высш. школа., 1990. – 351 с.

12. *Мельников Н.Н., Мельникова И.А., Стонов Л.Д. и др.* S-Триазиновые гербициды. Авт. Свид. 447995 Gi A 01 п. Опубл. 30.10.1974. – Заяв. 30.08.1973.

13. *Мур В.И.* Цианурхлорид и перспективы его применения. Усп. Химии. – 1964. – Т.33, В.2. – С.182–204.

14. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідах *in vitro*. – Метод. реком., Київ: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.

15. *Панкратов В.А., Виноградова В.* Политриазины. Усп. Химии. – 1972. – Т. 41. – В.1. – С.117–149.

16. *Рогачевская Т.А., Лаихи В.Л., Виппер А.Б., Малышева Т.Г., Кайдала Е.В., Клейменова З.А.* // Химия и технология теплиц и масел. – 1979. – № 8. – С.37–39.

17. *Островерхов В.Г., Малиновский Г.Т., Серов В.А.* Смазочная композиция. Авт. свид. № 427045. – Опубл. 5.09.1975. – Заявл. 18.12.1972. – РЖХим. – 1976. – 2П235П.

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

19. *Суховєєв О.В., Ковтун Г.О., Суховєєв В.В.* Біс(N-фенілантранілати) металів в обриві ланцюгів окиснення органічних сполук // Доповіді НАН України. – 2007. – №.10 – С. 138–141.

20. *Суховєєв В.В., Ковтун Г.О., Сенченко С.Г., Сенченко Г.Г.* // Катализ та нафтохімія. – Київ. – 1997. – вип. 3. – С. 20–23.

21. *Симаненкова Л.Б., Донцов А.А., Новицька С.П.* Вулканизация СКФ-26 производными гидрированного симм.-триазина. Каучук и резина. – 1980. – № 6. – С.9–13.

22. *Танимото Р., Китано Н., Саито Х., Миура Д.* Способ получения производных симм.-триазина. – Япон. заявка Ш 46-26025 (С 07 d 55/36). – Опубл. 3.08.1973. – Заявл. 8.09.1970. 1974, 12Н195П.

23. *Яхонтов Л.Н., Вахатова Г.М.* // Хим.-фарм. журн. – 1981. – № 8. – С. 27–44.



24. *Dovlatyan V.V., Chakryan T.O., A. Dzh.* / *Armyanskii Khimicheskii Zhurnal.* – 1971. – Vol. 24. – № 3. – С. 264–270.
25. *Gadaginamath G.S., Kavali R.R., Pujar S.R.* // *Indian J.Chem. Sect.B.* –1999. – V.38. – P. 1226–1228.
26. *Konstantinova T., Pedeva St., Bogatzevska N.* // *Dokl. Bulg. Akad.Nauk.* – 1998.– V.51. – № 1–2. –P. 63–66.
27. *Konstantinova T., Vasileva R.* Synthesis of unsaturated 1,3,5-triazine derivatives with a possible herbicide effect. *viod.Yissh.Khim.-Tekhnol.Inst., Sofia.* – 1978. – V.25, 1 2, P. 152–155. *G.A., 1982, v.9b, 6690.*
28. *Chesniuk A.A., Mikhailichenko S.N., Zavodnov V.S., Zaplishny V.N.* Derivatives of sym-Triazine. 1. Synthesis and conversions of quaternary methylammonium salts of 2-chloro-4,6-disubstituted 1,3,5-triazines in nucleophilic substitution reactions // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2002. – Vol. 38, №2. – P. 177–182.
29. *Charton M.* Steric Effects / *M. Charton* // *J. Am. Chem. Soc.* – V. 97. – № 6. – P. 1552–1556.
30. *Рейтов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П.* Органическая химия в 4-х частях Ч. 1 – М.: Бинном. – 2005. – 568 с.

Надійшла до редакції 11.03.2011.

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

#### СИНТЕЗ И АНТИРАДИКАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4,6-ДИМОРФОЛИНО-1,3,5-ТРИАЗИНОВ

**Ключевые слова:** оксид азота; оксидантный стресс; нитрозирующий стресс; антиоксидант; прооксидант; производные 4,6-диморфолино-1,3,5-триазинов

В работе рассмотрено фармакологическое действие впервые синтезированных производных 4,6-диморфолино-1,3,5-триазинов.

Антирадикальные свойства исследованы *in vitro* на основе эффекта поглощения радикалов оксидом азота. Установлено, что синтезированные соединения проявляют про- или антиоксидантное действие, которое превышает 4-метил-2,6-ди-tert-бутилфенол (Е321), в зависимости от стерических и электронных свойств заместителя R в строении синтезированных веществ.

Полученные соединения могут быть ценными стартовыми соединениями при разработке лекарств, которые действуют в условиях оксидантного стресса.

*О.І.Барчина, А.М.Демченко, О.С.Смольский, В.В.Суховеев, А.В.Кравченко*

#### SYNTHESIS AND ANTIRADICAL EFFICIENCY OF THE DERIVATIVES OF 4,6-1,3,5 DYMORFOLINO-1,3,5-TRIAZINE

**Key words:** nitrogen(II)oxide, oxidative stress, nitrosating stress; antioxidant; prooxidant; derivatives of 4,6-dymorfolino1,3,5-triazine

#### S U M M A R Y

This work considers the pharmacological action of the first synthesized 4,6-dymorfolino-1,3,5-triazine.

Antiradical properties are investigated *in vitro* based on the effect of absorption of nitrogen(II) oxide radicals. It is found that depending on the steric and electronic properties of substitute R in the structure of the synthesized compounds, they exhibit pro-or antioxidant effect, which exceeds the 4-methyl-2,6-di-tert-butylfenol (E321).

These compounds may be valuable starting substances in the development of drugs that operate in the conditions of oxidative stress.