

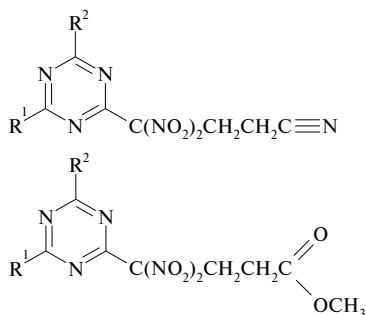
А. А. Гидаспов<sup>1</sup>, В. В. Бахарев<sup>1</sup>, Е. В. Качановская<sup>1</sup>, Н. Г. Якунина<sup>2</sup>,  
Ю. Н. Булычев<sup>2</sup>

## СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭФИРОВ И НИТРИЛОВ 1,3,5-ТРИАЗИНИЛДИНИТРОМАСЛЯНЫХ КИСЛОТ

<sup>1</sup> Самарский государственный технический университет;

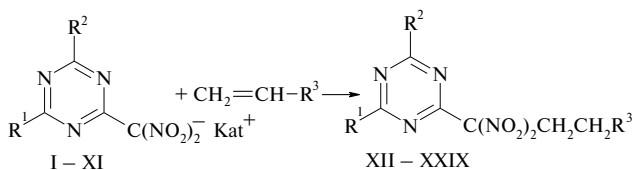
<sup>2</sup> НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

В предыдущей статье нами были описаны методы синтеза, физико-химические характеристики и цитотоксическая активность *in vitro* замещенных 1,3,5-триазинил-динитроэтанолов и -динитроэтанов [1]. Настоящая работа продолжает поиск биологически активных соединений в ряду полинитрометильных производных 1,3,5-триазины и посвящена синтезу и изучению цитотоксической активности производных 4-(2'-R<sup>1</sup>-4'-R<sup>2</sup>-1,3,5-триазин-6'-ил)-4,4-динитро-масляных кислот общих формул:

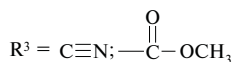


где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> — различные алкоксильные и аминные заместители

Исходные калиевые или натриевые соли 2-R<sup>1</sup>-4-R<sup>2</sup>-6-динитрометил-1,3,5-триазинов (I – XI) были синтезированы денитрованием соответствующих тринитрометил-1,3,5-триазинов по методу Гловера-Камлета [2]. Синтез целевых производных 1,3,5-триазинилдинитро-масляных кислот (XII – XXIX) был осуществлен по реакции Михаэля взаимодействием солей 2-R<sup>1</sup>-4-R<sup>2</sup>-6-динитрометил-1,3,5-триазинов (I – XI) с соединениями с активированной двойной связью:

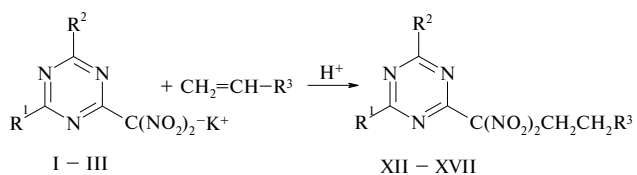


где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> – различные алкоксильные и аминные заместители;



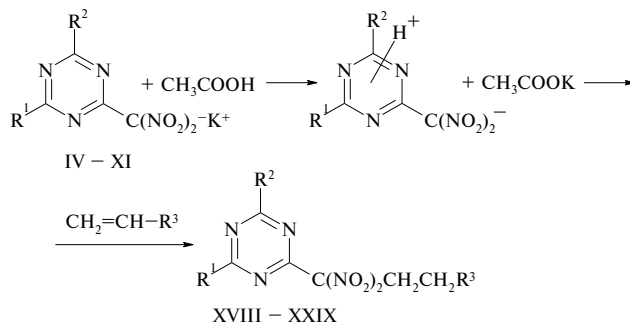
Kat<sup>+</sup> = K<sup>+</sup> или Na<sup>+</sup>

Необходимо отметить некоторые особенности протекания этой реакции. В зависимости от заместителей R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> в цикле 1,3,5-триазины эта реакция протекает по механизму кислотного или основного катализа. Если R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> — алкоксигруппы, то реакция протекает при кислотном катализе (катализатор — уксусная кислота):



R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub> (I, XII, XIII); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (II, XIV, XV); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (III, XVI, XVII); R<sup>3</sup> = CN (XII, XIV, XVI); R<sup>3</sup> = COOCH<sub>3</sub> (XIII, XV, XVII)

Если хотя бы один из заместителей R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup> — аминогруппа, то реакция протекает через стадию образования цвиттер-ионного динитрометильного соединения, которое образуется при протонировании соли 2-R<sup>1</sup>-4-R<sup>2</sup>-6-динитрометил-1,3,5-триазины. Далее это цвиттер-ионное соединение взаимодействует с соединением с активированной двойной связью, причем реакция в этом случае протекает при основном катализе (катализатором является образующийся на первой стадии CH<sub>3</sub>COOK):



R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = NHCH<sub>3</sub> (IV, XVIII, XIX); R<sup>1</sup> = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub> (V, XX); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (VI, XXI, XXIX); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = NH<sub>2</sub> (VII, XXII, XXIII); R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = C(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub> (VIII, XXIV); R<sup>1</sup> = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = N<sub>3</sub> (IX, XXV, XXVI); R<sup>1</sup> = морфолино, R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub> (X, XXVII); R<sup>1</sup> = N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub> (XI, XXVIII); R<sup>3</sup> = CN (XIX – XXII, XXVI, XXVII), R<sup>3</sup> = COOCH<sub>3</sub> (XVIII, XXIII – XXV, XXVIII, XXIX)

В ИК-спектрах метиловых эфиров 1,3,5-триазинил-динитро-масляной кислоты XIII, XV, XVII, XVIII, XXIV, XXV, XXIX полоса поглощения карбонильной группы лежит в области 1728 – 1736 см<sup>-1</sup>, вне этой области лежат полосы поглощения карбонильной группы в соединениях XXIII (1710 см<sup>-1</sup>) и XXVIII (1748 см<sup>-1</sup>) (табл. 1). В первом случае это можно объяснить наличием прочных водородных связей с участием NH<sub>2</sub>-групп, во втором случае тем, что ИК-спектр снимался в тонкой пленке, а не в таблетке КВг (так как вещество жидкое). В ИК-спектрах нитрилов 1,3,5-триазинилдинитро-масляной кислоты XII, XIV, XVI,

XIX – XXII, XXVI, XXVII полоса поглощения нитрильной группы лежит в области 2248 – 2256 см<sup>-1</sup> для всех исследованных соединений. Поглощение динитрометильной группы наблюдается в области 1580 – 1620, 1360 – 1390 и 1310 – 1330 см<sup>-1</sup>, поглощение цикла 1,3,5-триамина — в области 1560 – 1590, 1060 – 1110, 960 – 1000 и 800 – 820 см<sup>-1</sup>. В ПМР-спектрах синтезированных соединений сигналы протонов метиленовых групп в виде триплетов или мультиплетов лежат в области 2,50 – 2,95 м.д. для CH<sub>2</sub>-группы у динитрометильного фрагмента и

3,00 – 3,40 м.д. для CH<sub>2</sub>-группы, соединенной со сложноэфирной или с нитрильной группой. В соединениях XIII, XV, XVII, XVIII, XXIII – XXV, XXVIII, XXIX сигнал протонов эфирной метильной группы наблюдается в виде узкого синглета при 3,60 – 3,61 м.д.

Для соединений XIX и XXIX была определена молекулярная структура с помощью рентгеноструктурного анализа. Строение молекулы соединения XIX показано на рис. 1, длины связей и валентные углы приведены в табл. 2 и 3 соответственно. Строение

Т а б л и ц а 1

**Характеристики метиловых эфиров и нитрилов 4-(2'-R<sup>1</sup>-4'-R<sup>2</sup>-1,3,5-триазин-6'-ил)-4,4-динитромасляных кислот XII – XXIX**

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула	ИК-спектр, ν <sub>max</sub> , см <sup>-1</sup>			ПМР-спектр, δ, м.д.
				C=O	C≡N	прочие	
XII	75	81 – 83	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	–	2252	...	2,62 – 2,86 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,10 – 3,30 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,92 с (6H, OCH <sub>3</sub> )
XIII	82	54 – 55	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub>	1736	–	...	2,75 – 2,85 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,14 – 3,34 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,60 с (3H, COOCH <sub>3</sub> ), 3,94 с (6H, OCH <sub>3</sub> )
XIV	78	жидкость	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	–	2256	...	1,14 – 1,28 к (6H, CH <sub>3</sub> ), 2,66 – 2,88 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,15 – 3,33 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,64 – 3,76 т (4H, OCH <sub>2</sub> )
XV	74	жидкость	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub>	1732	–	...	1,16 – 1,26 к (6H, CH <sub>3</sub> ), 2,70 – 2,92 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,10 – 3,28 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,61 с (3H, COOCH <sub>3</sub> ), 3,60 – 3,76 т (4H, OCH <sub>2</sub> )
XVI	70	58 – 61	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	–	2252	...	1,24 – 1,32 д (12H, CH <sub>3</sub> ), 2,66 – 2,90 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,08 – 3,28 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 5,02 – 5,32 м (2H, OCH)
XVII	86	79 – 81	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub>	1736	–	...	1,26 – 1,36 д (12H, CH <sub>3</sub> ), 2,76 – 2,94 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,18 – 3,36 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,60 с (3H, COOCH <sub>3</sub> ), 5,12 – 5,34 м (2H, OCH)
XVIII	70	96 – 97	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub>	1728	–	3440, 3360 (NH)	2,58 – 2,70 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2,76 – 2,82 д (6H, NCH <sub>3</sub> ), 3,12 – 3,30 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,60 с (3H, COOCH <sub>3</sub> ), 7,62 м (2H, NH)
XIX	65	110 – 111	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	–	2256	3376 (NH)	2,68 – 2,76 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2,80 – 2,84 д (6H, NCH <sub>3</sub> ), 3,08 – 3,24 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,60 т (2H, NH)
XX	72	62 – 65	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub>	–	2256	...	2,64 – 2,82 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,00 – 3,08 д (6H, NCH <sub>3</sub> ), 3,18 – 3,30 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,90 с (3H, OCH <sub>3</sub> )
XXI	60	98 – 102	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	–	2256	...	2,75 – 2,90 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,02 – 3,06 д (12H, NCH <sub>3</sub> ), 3,16 – 3,26 т (2H, CH <sub>2</sub> )
XXII	75	216 – 218 (с разл.)	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	–	2256	3472, 3432, 3328, 3216 (NH <sub>2</sub> )	2,62 – 2,80 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,05 – 3,22 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 6,64 уш. с (4H, NH <sub>2</sub> )
XXIII	78	181 – 183 (с разл.)	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub>	1710	–	3464, 3375, 3168, 1638 (NH <sub>2</sub> )	2,64 – 2,90 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,06 – 3,18 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,60 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 6,68 уш. с (4H, NH <sub>2</sub> )
XXIV	65	160 – 163 (с разл.)	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>8</sub> O <sub>12</sub>	1732	–	3412, 3352, 3276, 1672 (NH <sub>2</sub> )	2,60 – 2,90 м (4H, CH <sub>2</sub> ), 3,12 – 3,38 м (4H, CH <sub>2</sub> ), 3,61 с (6H, COOCH <sub>3</sub> ), 8,32 уш. с (2H, NH <sub>2</sub> )
XXV	70	68 – 71	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>9</sub> O <sub>6</sub>	1732	–	2152 (N <sub>3</sub> )	2,74 – 2,88 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,04 – 3,08 д (6H, NCH <sub>3</sub> ), 3,12 – 3,28 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,60 с (COOCH <sub>3</sub> )
XXVI	68	77 – 80	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	–	2256	2152 (N <sub>3</sub> )	2,68 – 2,80 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,02 – 3,10 д (6H, NCH <sub>3</sub> ), 3,20 – 3,38 м (2H, CH <sub>2</sub> )
XXVII	82	145 – 147	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub>	–	2248	...	2,68 – 2,82 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,16 – 3,28 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,58 – 3,68 т (4H, NCH <sub>3</sub> ), 3,74 – 3,82 т (4H, OCH <sub>2</sub> ), 3,90 с (3H, OCH <sub>3</sub> )
XXVIII	65	жидкость	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>7</sub>	1748	–	...	0,92 – 1,18 к (6H, CH <sub>3</sub> ), 2,60 – 2,82 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,12 – 3,28 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,38 – 3,48 т (4H, NCH <sub>2</sub> ), 3,60 с (3H, COOCH <sub>3</sub> )
XXIX	78		C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub>	1732	–	...	2,74 – 2,86 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,04 – 3,10 д (12H, NCH <sub>3</sub> ), 3,16 – 3,34 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,60 с (3H, COOCH <sub>3</sub> )

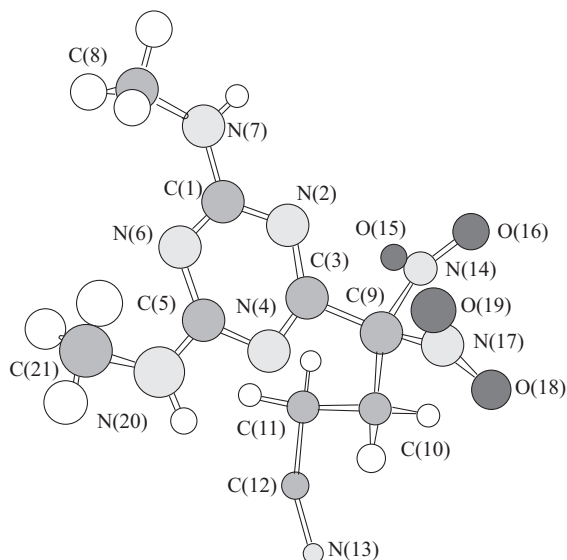


Рис. 1. Структура молекулы соединения XIX

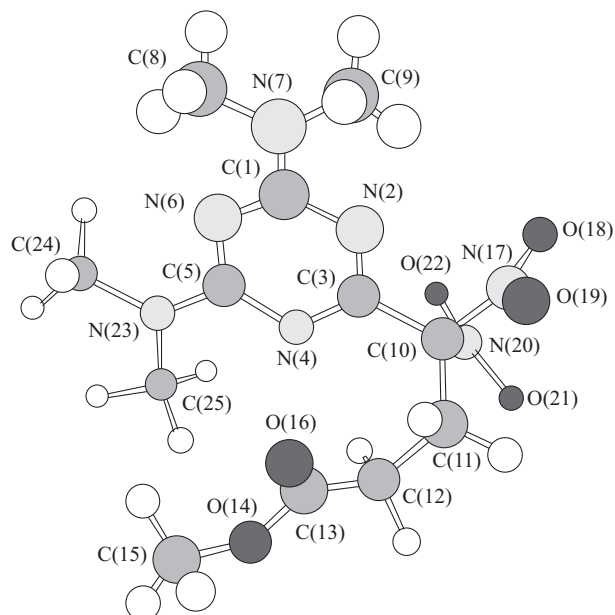


Рис. 2. Структура молекулы соединения XXIX

молекулы соединения XXIX показано на рис. 2, длины связей и валентные углы приведены в табл. 4 и 5 соответственно.

Триазинное кольцо в соединениях XIX и XXIX плоское, атомы азота N(7), N(20) в соединении XIX и N(7), N(23) в соединении XXIX расположены в плоскости кольца. Значения длин связей (1,31 – 1,37 Å) и валентных углов (111 – 115° при атомах азота цикла и 124 – 130° при атомах углерода цикла) хорошо согласуются с аналогичными значениями, найденными для 2-(*трет*-бутиламино)-4,6-бис-(тринитрометил)-1,3,5-триазина [3].

Рентгеноструктурный анализ выявил влияние электроакцепторной полинитрометильной группы на изменение длины связи C-N экзоциклических аминогрупп. Так, длины связей экзоциклических аминогрупп C(1)-N(7), C(5)-N(20) в соединении XIX и C(1)-N(7), C(5)-N(23) в соединении XXIX составляют

1,32 – 1,34 Å, что заметно короче ординарной C-N связи в ароматических аминах (1,40 – 1,43 Å [4]), и несколько короче длины связи в 2,4,6-триамино-1,3,5-триазине (1,35 – 1,37 Å [5]). Это значение очень близко к длине C-N связи в полинитроанилинах (1,31 – 1,32 Å [4]) и шестичленных азотистых гетероциклах (1,32 – 1,35 Å [6]), что указывает на существование значительного сопряжения неподеленной пары электронов экзоциклических атомов азота метиламиногруппы в соединении XIX и диметиламиногруппы в соединении XXIX с π-системой 1,3,5-триазинового цикла, т.е. на существование частичной двоевзаимности.

Внутри цикла происходит некоторое удлинение связей C(1)-N(2), C(5)-N(4) в соединениях XIX и XXIX до 1,36 – 1,37 Å. Это приводит к заметной деформации цикла 1,3,5-триазина по сравнению с циклами в сим-

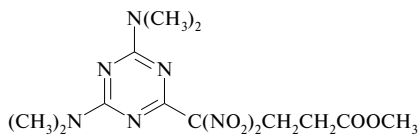
Таблица 2  
Длины связей  $d$  (Å) в молекуле соединения XIX

Связь	$d$	Связь	$d$
C(1)-N(6)	1,334(2)	C(9)-N(17)	1,551(3)
C(1)-N(2)	1,372(2)	C(21)-N(21)	1,448(2)
C(3)-N(2)	1,320(2)	C(8)-N(7)	1,453(2)
C(3)-N(4)	1,312(2)	C(10)-C(11)	1,410(4)
C(5)-N(6)	1,345(2)	C(11)-C(12)	1,565(4)
C(5)-N(4)	1,360(2)	C(12)-N(13)	1,118(3)
C(1)-N(7)	1,327(2)	N(14)-O(15)	1,214(2)
C(3)-C(9)	1,529(2)	N(14)-O(16)	1,206(2)
C(5)-N(20)	1,325(2)	N(17)-O(18)	1,202(2)
C(9)-C(10)	1,507(3)	N(17)-O(19)	1,179(2)
C(9)-N(14)	1,531(3)		

Таблица 3  
Валентные углы  $\omega$  в молекуле соединения XIX

Угол	$\omega$	Угол	$\omega$
N(6)-C(1)-N(2)	125,27(14)	C(10)-C(9)-N(14)	111,0(2)
N(2)-C(3)-N(4)	130,3(2)	C(10)-C(9)-N(17)	106,6(2)
N(6)-C(5)-N(4)	124,83(15)	N(14)-C(9)-N(17)	103,5(2)
C(1)-N(6)-C(5)	115,20(14)	C(9)-C(10)-C(11)	115,1(2)
C(1)-N(2)-C(3)	111,74(14)	C(10)-C(11)-C(12)	107,4(3)
C(3)-N(4)-C(5)	112,66(13)	C(11)-C(12)-N(13)	171,4(4)
N(6)-C(1)-N(7)	118,9(2)	C(9)-N(14)-O(15)	115,2(2)
N(2)-C(1)-N(7)	115,85(14)	C(9)-N(14)-O(16)	118,9(2)
C(9)-C(3)-N(2)	116,95(15)	O(15)-N(14)-O(16)	125,9(2)
C(9)-C(3)-N(4)	112,79(14)	C(9)-N(17)-O(18)	117,2(2)
N(6)-C(5)-N(20)	119,00(15)	C(9)-N(17)-O(19)	118,70(15)
N(4)-C(5)-N(20)	116,16(15)	O(18)-N(17)-O(19)	124,1(2)
C(3)-C(9)-C(10)	117,9(2)	C(5)-N(20)-C(21)	123,84(15)
C(3)-C(9)-N(14)	109,32(14)	C(1)-N(7)-C(8)	123,4(2)
C(3)-C(9)-N(17)	107,39(14)		

Таблица 4  
Длины связей  $d$  (Å) в молекуле соединения XXIX



Связь	$d$	Связь	$d$
C(1)-N(2)	1,3679(8)	O(21)-N(20)	1,2195(9)
N(2)-C(3)	1,3148(9)	N(20)-C(10)	1,5335(10)
C(3)-N(4)	1,3232(8)	C(3)-C(10)	1,5212(9)
N(4)-C(5)	1,3626(8)	C(10)-N(17)	1,5367(9)
C(5)-N(6)	1,3416(9)	C(10)-C(11)	1,5178(11)
N(6)-C(1)	1,3392(8)	O(16)-C(13)	1,1974(9)
O(14)-C(15)	1,3380(9)	O(19)-N(17)	1,2086(8)
O(14)-C(15)	1,4377(11)	O(18)-N(17)	1,2111(9)
N(23)-C(5)	1,3356(8)	C(11)-C(12)	1,5210(11)
N(23)-C(24)	1,4509(10)	N(7)-C(8)	1,4480(9)
N(23)-C(25)	1,4378(10)	N(7)-C(9)	1,4451(10)
C(1)-N(7)	1,3397(9)	C(12)-C(13)	1,4865(11)
O(22)-N(20)	1,1972(8)		

Таблица 5  
Валентные углы  $\omega$  в молекуле соединения XXIX

Угол	$\omega$	Угол	$\omega$
C(1)-N(2)-C(3)	112,78(6)	N(4)-C(3)-C(10)	114,49(6)
C(5)-N(4)-C(3)	112,33(6)	N(20)-C(10)-C(3)	109,72(6)
C(1)-N(6)-C(5)	115,41(6)	N(20)-C(10)-N(17)	103,33(6)
N(2)-C(1)-N(6)	124,60(7)	N(20)-C(10)-C(11)	111,44(6)
N(4)-C(5)-N(6)	125,11(6)	C(3)-C(10)-N(17)	107,81(6)
N(2)-C(3)-N(4)	129,75(7)	C(3)-C(10)-C(11)	115,66(6)
C(13)-O(14)-C(15)	115,86(7)	N(17)-C(10)-C(11)	108,08(6)
C(5)-N(23)-C(24)	121,14(6)	C(10)-N(17)-O(19)	117,08(7)
C(5)-N(23)-C(25)	122,15(6)	C(10)-N(17)-O(18)	117,80(7)
C(24)-N(23)-C(25)	116,71(6)	O(19)-N(17)-O(18)	125,08(8)
N(2)-C(1)-N(7)	117,00(6)	C(10)-C(11)-C(12)	116,04(6)
N(6)-C(1)-N(7)	118,40(7)	C(1)-N(7)-C(8)	120,06(6)
N(4)-C(5)-N(23)	117,15(7)	C(1)-N(7)-C(9)	121,56(7)
N(6)-C(5)-N(23)	117,74(6)	C(8)-N(7)-C(9)	118,27(6)
O(22)-N(20)-O(21)	125,24(8)	O(14)-C(13)-O(16)	123,54(8)
O(22)-N(20)-C(10)	118,63(7)	O(14)-C(13)-C(12)	110,06(7)
O(21)-N(20)-C(10)	116,13(7)	O(16)-C(13)-C(12)	126,35(8)
N(2)-C(3)-C(10)	115,73(6)	C(11)-C(12)-C(13)	114,06(7)

Таблица 6  
Цитотоксическая активность метиловых эфиров и нитрилов 4-(2'-R¹-4'-R²-1,3,5-триазин-6'-ил)-4,4-динитромасляных кислот XII, XIII, XVIII – XXVIII

Тип опухоли, культура клеток	GI <sub>50</sub> , $\mu$ M, соединения:						
	XII	XIII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII
Лейкемия							
CCRF-CEM	35,1	> 100	75,8	> 100	> 100	45,8	> 100
HL-60(TB)	23,1	19,0	> 100	51,1	29,9	19,0	> 100
K-562	28,6	36,1	> 100	67,0	34,5	39,6	47,9
MOLT-4	34,6	> 100	75,9	> 100	> 100	28,9	> 100
RPMI-8226	39,4	27,3	> 100	55,7	40,1	28,8	95,1
SR	28,0	76,6	> 100	86,4	> 100	26,2	> 100
Рак легких							
A549/ATCC	> 100	69,3	> 100	> 100	> 100	43,0	> 100
EKVX	40,6	86,3	> 100	> 100	> 100	47,1	> 100
HOP-62	30,6	> 100	> 100	> 100	> 100	72,4	> 100
HOP-92	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	60,4	> 100
NCI-H226	23,8	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
NCI-H23	37,9	43,2	> 100	77,1	92,8	25,6	> 100
NCI-H322M	37,4	> 100	> 100	> 100	> 100	80,7	> 100
NCI-H460	39,6	> 100	> 100	> 100	39,5	33,0	> 100
NCI-H522	29,7	17,9	45,6	45,2	52,8	34,9	> 100
Рак толстой кишки							
COLO 205	20,1	> 100	> 100	> 100	57,4	33,1	> 100
HCC-2998	52,1	> 100	> 100	62,0	> 100	> 100	> 100
HCT-116	25,8	89,7	> 100	> 100	> 100	37,2	> 100
HCT-15	44,2	40,6	> 100	44,1	25,5	31,1	71,3
HT 29	38,5	36,8	> 100	> 100	40,5	33,4	> 100
KM 12	14,1	36,3	> 100	79,9	50,2	23,7	> 100
SW-620	45,8	66,7	> 100	> 100	> 100	49,0	> 100
Рак ЦНС							
SF-268	25,8	> 100	> 100	> 100	20,4	76,1	> 100
SF-295	65,5	> 100	> 100	> 100	> 100	41,4	> 100
SF-539	19,7	> 100	> 100	> 100	> 100	50,6	> 100
SNB-19	43,9	> 100	> 100	> 100	> 100	81,8	> 100
SNB-75	> 100	48,6	> 100	> 100	> 100	45,0	> 100
U251	40,1	> 100	> 100	> 100	37,4	15,4	> 100

Меланома							
LOX IMVI	32,9	43,2	> 100	> 100	> 100	25,7	> 100
MALME-3M	22,9	> 100	47,5	31,3	32,1	27,3	36,3
M14	29,8	28,6	> 100	56,5	> 100	21,3	> 100
SK-MEL-2	> 100	62,3	> 100	44,3	> 100	14,2	> 100
SK-MEL-28	48,1	> 100	> 100	> 100	> 100	95,2	> 100
SK-MEL-5	22,9	35,1	> 100	14,5	15,4	21,0	> 100
UACC-257	41,5	> 100	> 100	> 100	> 100	33,9	> 100
UACC-62	48,8	88,0	> 100	> 100	35,0	39,1	41,4
Рак яичника							
IGROVI	26,1	74,2	62,8	85,5	59,6	43,2	> 100
OVCAR-3	36,9	69,9	> 100	> 100	> 100	28,0	> 100
OVCAR-4	> 100	> 100	95,8	> 100	52,1	47,4	> 100
OVCAR-5	75,7	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
OVCAR-8	23,4	> 100	> 100	> 100	> 100	33,8	> 100
SK-OV-36	60,2	> 100	> 100	> 100	> 100	66,2	> 100
Рак почек							
768 – 0	34,3	16,0	> 100	> 100	> 100	57,5	> 100
A 498	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
ACHN	39,7	> 100	> 100	> 100	> 100	52,6	> 100
CAKI-1	46,7	> 100	> 100	> 100	> 100	47,9	> 100
RXF-393	22,0	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
SN12C	38,8	> 100	> 100	> 100	> 100	31,1	> 100
TK-10	60,6	> 100	> 100	26,6	> 100	27,7	> 100
UO-31	> 100	35,5	> 100	> 100	> 100	32,4	> 100
Рак предстательной железы							
PC-3	38,7	56,5	> 100	> 100	> 100	33,3	> 100
DU-45	65,1	> 100	> 100	> 100	> 100	90,9	> 100
Рак груди							
MCF7	38,8	> 100	> 100	> 100	> 100	53,3	> 100
MCF <sub>7</sub> /ADR-RES	22,3	47,5	> 100	91,6	> 100	32,7	> 100
MDA-MB-231/A	32,3	> 100	> 100	> 100	> 100	60,6	> 100
HS 578T	49,0	> 100	> 100	39,4	> 100	52,9	> 100
MDA-MB-435	22,9	16,8	98,7	27,4	86,5	23,7	35,7
MDA-N	21,8	13,1	39,1	33,3	25,1	36,5	68,8
BT-549	> 100	> 100	> 100	22,0	> 100	21,2	> 100
T-47D	> 100	97,0	70,6	> 100	> 100	> 100	> 100
GI <sub>50</sub> , μM, соединения:							
Тип опухоли, культура клеток	XXIII	XXIV	XXV	XXVI	XXVII	XXVIII	
Лейкемия							
CCRF- CEM	> 100	34,4	47,5	34,1	41,6	16,9	
HL-60(TB)	> 100	82,0	27,4	14,8	24,1	15,9	
K-562	49,5	> 100	> 100	> 100	40,0	27,9	
MOLT-4	> 100	> 100	> 100	77,4	46,2	31,0	
RPMI-8226	> 100	> 100	35,1	44,2	> 100	28,5	
SR	> 100	14,6	90,6	16,1	> 100	43,4	
Рак легких							
A549/ATCC	> 100	> 100	> 100	38,0	> 100	34,8	
EKVX	> 100	> 100	14,6	46,6	> 100	52,4	
HOP-62	> 100	47,0	> 100	> 100	61,2	57,4	
HOP-92	> 100	> 100	> 100	27,0	52,4	33,6	
NCI-H226	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	16,3	
NCI-H23	> 100	86,9	> 100	49,7	76,5	43,9	
NCI-H322M	> 100	40,7	> 100	> 100	73,6	> 100	
NCI-H460	35,4	56,3	22,5	19,3	28,6	29,2	
NCI-H522	22,9	66,7	42,2	22,0	19,8	30,5	
Рак толстой кишки							
COLO 205	> 100	> 100	> 100	22,0	34,1	24,7	
HCC-2998	93,8	33,0	> 100	> 100	> 100	64,5	
HCT-116	> 100	66,3	> 100	44,9	24,1	42,6	
HCT-15	> 100	73,1	> 100	25,3	25,7	28,0	
HT 29	> 100	> 100	48,7	26,0	25,9	21,8	
KM 12	67,6	> 100	> 100	19,6	15,8	21,8	

SW-620	> 100	> 100	45,0	13,3	28,3	53,3
Рак ЦНС						
SF-268	> 100	38,2	> 100	56,1	72,2	> 100
SF-295	> 100	23,7	> 100	93,5	83,2	31,2
SF-539	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	29,0
SNB-19	> 100	49,4	> 100	> 100	> 100	> 100
SNB-75	> 100	17,3	> 100	> 100	33,0	38,8
U251	> 100	24,3	> 100	> 100	> 100	46,5
Меланома						
LOX IMVI	> 100	40,1	> 100	44,9	76,3	31,6
MALME-3M	> 100	> 100	> 100	> 100	19,8	27,8
M14	> 100	13,9	> 100	42,0	29,6	27,2
SK-MEL-2	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	40,0
SK-MEL-28	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	56,6
SK-MEL-5	65,5	65,7	> 100	25,2	66,8	15,5
UACC-257	> 100	14,7	> 100	99,2	84,9	41,2
UACC-62	> 100	19,9	> 100	29,2	61,0	61,2
Рак яичника						
IGROVI	> 100	> 100	31,0	31,4	28,1	41,5
OVCAR-3	> 100	77,0	31,7	49,0	56,8	32,2
OVCAR-4	> 100	46,0	> 100	34,6	35,1	44,4
OVCAR-5	> 100	45,3	> 100	> 100	78,3	> 100
OVCAR-8	> 100	> 100	68,3	99,5	> 100	61,0
SK-OV-36	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
Рак почек						
768 – 0	> 100	19,6	> 100	64,9	32,0	73,7
A 498	> 100	> 100	36,6	43,8	> 100	46,6
ACHN	> 100	55,9	> 100	27,1	77,3	36,1
CAKI-1	> 100	> 100	> 100	> 100	50,4	54,4
RXF-393	> 100	> 100	> 100	59,7	19,2	65,1
SN12C	> 100	> 100	> 100	15,2	66,9	63,4
TK-10	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	66,1
UO-31	> 100	29,8	> 100	> 100	91,8	28,1
Рак предстательной железы						
PC-3	> 100	51,3	> 100	> 100	51,4	33,1
DU-45	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
Рак груди						
MCF7	> 100	> 100	> 100	> 100	97,1	37,8
MCF7/ADR-RES	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	42,6
MDA-MB-231/A	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
HS 578T	> 100	> 100	> 100	> 100	41,3	52,2
MDA-MB-435	25,2	38,4	44,6	14,0	14,6	36,6
MDA-N	34,6	30,9	28,5	75,9	20,4	44,6
BT-549	52,5	> 100	36,5	21,1	21,7	34,2
T-47D	> 100	22,8	> 100	33,3	44,9	69,5

метричных 2,4,6-трихлор- и 2,4,6-триамино-1,3,5-триазилах, где все связи C-N внутри цикла одинаковы и равны 1,33 Å [5].

Цитотоксическая активность *in vitro* синтезированных нитрилов и метиловых эфиров 4-(2'-R<sup>1</sup>-4'-R<sup>2</sup>-1,3,5-триазин-6-ил)-4,4-динитромасяных кислот XII, XIII, XVIII – XXVIII была изучена в Национальном Раковом Институте США на стандартной панели, состоящей из 60 линий опухолевых клеток человека [7].

Результаты первичного скрининга, приведенные в табл. 6, показали, что для всех исследованных соединений характерна умеренная неизбирательная цитотоксическая активность в отношении всех клеточных культур. Наибольшей цитотоксической активностью обладают нитрилы XII, XXI и метиловый эфир

XXVIII. Они проявляют цитотоксическое действие на уровне GI<sub>50</sub> = 10 – 60 μM в отношении большинства клеточных линий опухолей человека. Практически не обладают цитотоксическим действием 2,4-бис(метиламино)- и 2,4-диаминопроизводные XVIII, XIX и XXII, XXIII. Подобное отсутствие цитотоксического действия наблюдалось для аналогичных производных 1,3,5-триазин-6-ил-динитроэтана [1].

В целом следует отметить, что уровень цитотоксической активности нитрилов и метиловых эфиров 1,3,5-триазинилдинитромасяных кислот примерно одинаков и мало отличается от уровня активности ранее изученных аналогичных производных 2-(1,3,5-триазин-6-ил)-2,2-динитроэтана и динитроэтанола [1], хотя спектр действия нитрилов более широк, по срав-

нению с метиловыми эфирами (исключение — метиловый эфир XXVIII). Введение в цикл 1,3,5-триазина второго фрагмента динитромасляной кислоты (соединение XXIV) не привело к существенному повышению цитотоксического действия. Наибольшей чувствительностью к соединениям XII, XIII, XVIII — XXVIII обладают лейкозные клетки, клетки меланомы и рака толстой кишки, наименьшей — клеточные линии субпанелей рака почек и предстательной железы. Дальнейшие исследования могут показать, насколько перспективен этот класс соединений с точки зрения поиска новых цитотоксических и противоопухолевых агентов.

### Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре “Specord M 80” в таблетках KBr (кроме соединений XIV, XV, XXVIII, снятых в тонкой пленке). ПМР-спектры записаны на спектрометре “Bruker WP 80 DS” в ацетоне- $d_6$  (соединения XVIII, XIX, XXII, XXIII в ДМСО- $d_6$ ), внутренний стандарт — ГМДС. Данные элементного анализа удовлетворяют вычисленным значениям.

Рентгеноструктурный анализ соединений XIX и XXIX проведен при 298° K на дифрактометре Enraf-Nonius “Карра CCD” ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$  Mo K $\alpha$ , графитовый монохроматор,  $\Theta/2\Theta$  — сканирование,  $\lambda_{\text{max}} = 26^\circ$ ). Первичная обработка дифракционных картин проведена с использованием программы Denzo, расчеты выполнены по программе MaXus.

Кристаллы XIX (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>; M = 296,24) выращены из смеси этанол – гексан, моноклинные:  $a = 14,4410(10)$ ,  $b = 12,1590(10)$ ,  $c = 16,5480(10) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 108,140(10)^\circ$ ,  $V = 2761,3(3) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 8$ , пространственная группа C 2/c. Структуру расшифровывали прямым методом и уточняли методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Окончательные значения факторов расходимости  $R = 0,088$ ,  $R_w = 0,125$  по 2155 независимым отражениям с  $I > 3\sigma(I)$ .

Кристаллы XXIX (C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>; M = 357,32) выращены из смеси этанол – гексан, моноклинные:  $a = 9,0620(10)$ ,  $b = 11,4320(10)$ ,  $c = 17,0380(10) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 100,160(10)^\circ$ ,  $V = 1737,4(3) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ , пространственная группа P 2<sub>1</sub>/n. Структуру расшифровывали прямым методом и уточняли методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Окончательные значения факторов расходимости  $R = 0,075$ ,  $R_w = 0,094$  по 2511 независимым отражениям с  $I > 3\sigma(I)$ .

**Метиловые эфиры и нитрилы 4-(алкокситриазинил)-4,4-динитромасляных кислот (XII – XVII).** К раствору 0,01 моль соли 2-R<sup>1</sup>-4'-R<sup>2</sup>-6-динитроме-

тил-1,3,5-триазина (I – III) в смеси 20 мл ацетона и 10 мл воды прибавляют 0,03 моль метилового эфира или нитрила акриловой кислоты и затем медленно прибавляют 0,02 моль уксусной кислоты. Реакционную массу выдерживают при комнатной температуре от 1 до 5 сут. После окончания выдержки ацетон испаряют, остаток обрабатывают несколько раз водой и отфильтровывают кристаллический продукт. В случае соединений XIV и XV после обработки водой продукт экстрагируют хлористым метиленом, хлористый метилен отгоняют, остаток вакуумируют.

**Метиловые эфиры и нитрилы 4-(аминотриазинил)-4,4-динитромасляных кислот (XVIII – XXIX).** К раствору 0,01 моль соли 2-R<sup>1</sup>-4'-R<sup>2</sup>-6-динитрометил-1,3,5-триазина (IV – XI) в смеси 20 мл ацетона и 10 мл воды прибавляют 0,03 моль метилового эфира или нитрила акриловой кислоты и затем прибавляют 0,02 – 0,03 моль уксусной кислоты. При этом выделяется желто-зеленый осадок цвиттер-ионного соединения (илид). Реакционную массу выдерживают при комнатной температуре до полного исчезновения осадка илида (от 1 до 7 сут). После окончания выдержки ацетон испаряют, остаток несколько раз обрабатывают водой и отфильтровывают кристаллический продукт. В случае соединения XXVIII после обработки водой продукт экстрагируют хлористым метиленом, хлористый метилен отгоняют, остаток вакуумируют.

Выходы, температуры плавления, данные ИК- и ПМР-спектров синтезированных соединений приведены в табл. 1.

Изучение цитотоксической активности *in vitro* синтезированных соединений XII, XIII, XVIII – XXVIII проведено в рамках Международной программы по изысканию новых эффективных противоопухолевых препаратов в Национальном раковом институте США (NCI) по методике [7].

### ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Гидаспов, В. В. Бахарев, Ю. Н. Булычев, *Хим.-фарм. журн.*, **34**(7), 6 – 12 (2000).
2. D. J. Glover and M. J. Kamlet, *J. Org. Chem.*, **26**, 4734 (1961).
3. А. В. Шастин, Т. И. Годовикова, С. П. Голова и др., *Химия гетероцикл. соед.*, № 5, 679 – 688 (1995).
4. И. В. Целинский, И. В. Шугалей, М. Б. Щербинин, *Физическая химия нитросоединений*, ЛТИ им. Ленсовета, Ленинград (1985).
5. А. И. Финкельштейн, Е. Н. Бойцов, *Успехи химии*, **XXXI**(12), 1496 – 1510 (1962).
6. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II.*, № 12, 81 (1987).
7. M. R. Boyd, *Status of the NCI preclinical antitumor drug discovery screen.* in : V. T. Jr De Vita, S. Hellman, S. A. Rosenberg (eds), *Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates*, Vol. 3, № 10, J. B. Lippincott, Philadelphia (1989), pp 1 – 12.

Поступила 05.02.02