

КОНСТРУЮВАННЯ 2-АМІНО-4Н-ПІРАНІВ НА ОСНОВІ 1,2-БЕНЗОКСАТІЇН-4-(3Н)-ОН 2,2-ДІОКСИДУ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

Григорів Г.В., Лега Д.О., Черних В.П., Шемчук Л.А.

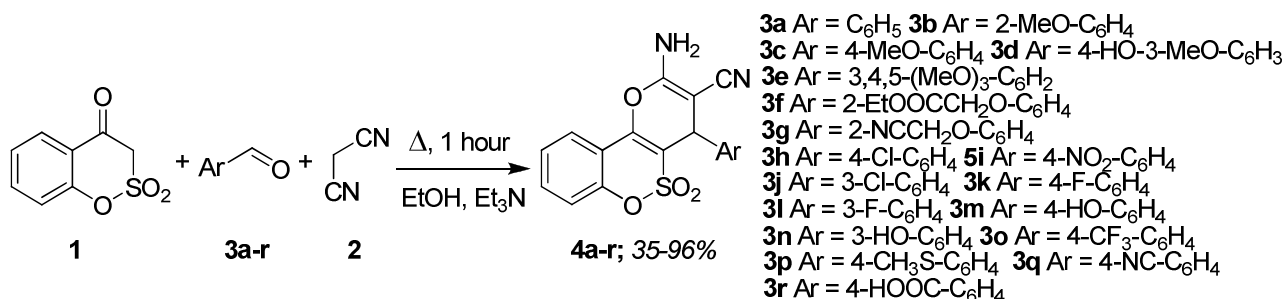
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра органічної хімії

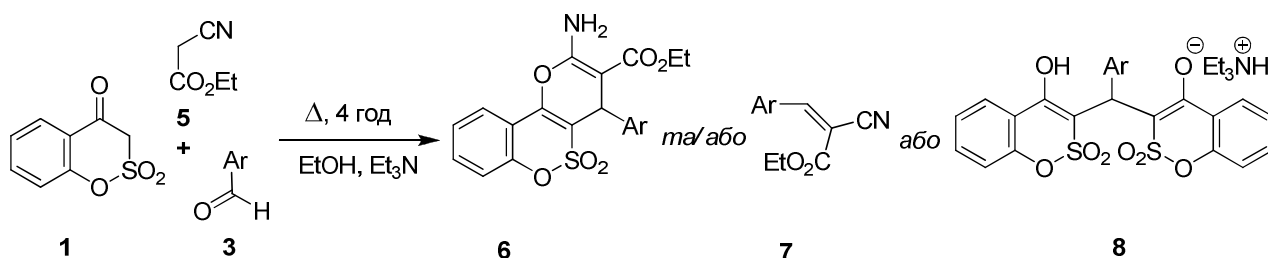
galkagrigoriv@gmail.com

Структура 1,2-бензоксатіїн-4(3Н)-он 2,2-діоксиду містить синтетично привабливий фрагмент COCH_2SO_2 , що є передумовою для використання даної сполуки в багатокомпонентних реакціях, а саме – у трикомпонентній взаємодії з метиленактивними нітрилами і карбонільними сполуками. Зазвичай дані реакції перебігають за механізмом Кневенагеля/Міхаеля/гетеро-Торпа-Циглера і приводять до утворення 2-аміно-4Н-піранів [4]. Сполуки, що містять даний фармакофор, відомі в медичній хімії завдяки високому рівню антибактеріальної, протизапальної та протипухлинної активності. Тому актуальними є дослідження особливостей хімічної поведінки 1,2-бензоксатіїн-4(3Н)-он 2,2-діоксиду в багатокомпонентних реакціях зазначеного типу з метою конструювання нових конденсованих 2-аміно-4Н-піранів, що є перспективними молекулами для подальшого вивчення їх біологічної активності та пошуку нових лікарських препаратів [1-3].

На першому етапі досліджували багатокомпонентні реакції 1,2-бензоксатіїн-4(3Н)-он 2,2-діоксиду 1 з ароматичними альдегідами 3 і малондинітрилом 2. У випадку нагрівання еквімолярного співвідношення вихідних речовин впродовж 1 години в етанолі у присутності каталітичної кількості триетиламіну з високими виходами утворювалися сполуки 4, структура яких була однозначно доведена методом РСА:

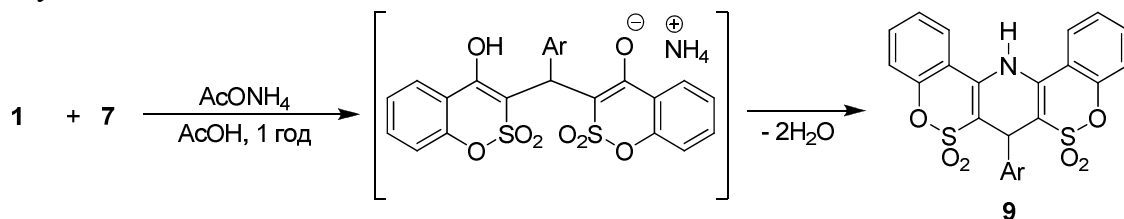


Заміна малондинітрилу 2 на етилціаноацетат 5 призвела до втрати селективності реакції і утворення сумішей цільових 2-аміно-4Н-піран-3-карбоксилатів 6, продуктів конденсації Кневенагеля 7 та триетиламонієвих солей 8, які є новим продуктом для взаємодій даного типу і можуть бути синтезовані шляхом прямої взаємодії сполук 1 та 3 у молярному співвідношенні 2:1:

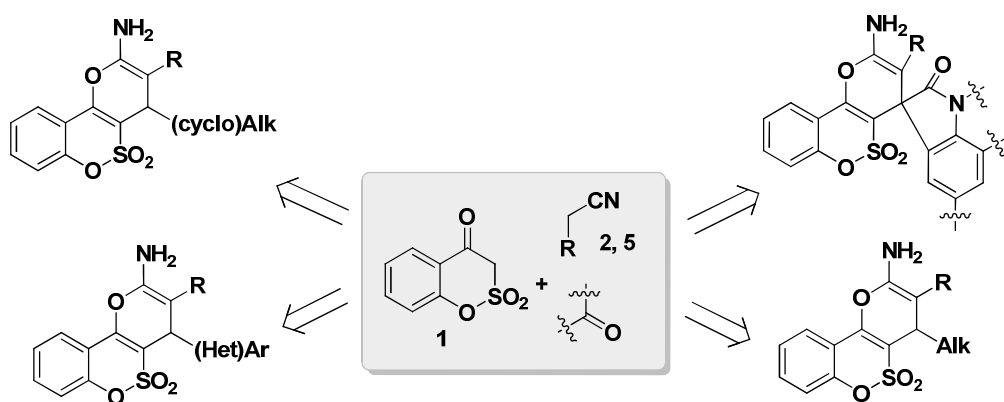


Цільовий піран типу 6 без домішок вдалося синтезувати шляхом двокомпонентної взаємодії 1,2-бензоксатіїн-4(3Н)-он 2,2-діоксиду 1 та арилідену 7 при використанні як каталізатора натрій ацетату.

Використання амоній ацетату як каталізатора в двокомпонентній взаємодії 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду 1 та ариліденів 7 дозволило вперше одержати новий продукт, а саме – сполуки, що містять пентациклічну конденсовану гетероциклічну систему 7-арил-7,14-дигідробензо[5,6][1,2]оксатііно[4,3-*b*]бензо[5,6][1,2]оксатііно[3,4-*e*]піридин 6,6,8,8-тетраоксиду 9:



На наступному етапі було розширено ряд карбонільних сполук, а саме – використані гетероароматичні, аліциклічні, аліфатичні альдегіди та ізатини, з якими вдалося синтезувати ряди цільових піранів наведеної структури:



Надалі було проведено вивчення біологічної активності синтезованих сполук: досліджено антимікробну, протизапальну та аналгетичну активність та вплив одержаних речовин на згортання крові.

Досліджувані сполуки за антимікробною дією виявились більш активними щодо грампозитивних бактерій (зони затримки росту склали 19-22 мм).

Рівень протизапальної активності виявився вірогідно нижчим, ніж у препарату порівняння «Піроксикам». Аналгетична активність досліджуваних речовин виявилася вищою, порівняно з протизапальною, проте доволі варіабельною.

Дослідження впливу на згортання крові виявили сполуки, які значно збільшили час згортання крові, що вказує на їх антикоагулянтні властивості. У той же час для ряду похідних була встановлена гемостатична активність, про що свідчить значне зменшення часу згортання крові у порівнянні з контролем.

Література

1. A facile one-pot green synthesis and antibacterial activity of 2-amino-4*H*-pyrans and 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromenes / D. Kumar, V. B. Reddy, S. Sharad et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009. № 44. С. 3805–3809.
2. Anticancer activities of some newly synthesized pyridine, pyrane, and pyrimidine derivatives / A. E. Amr, A. M. Mohamed, S. F. Mohamed et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2006. № 14. С. 5481–5488.
3. Litvinov Y. M., Shestopalov A. M. Synthesis, Structure, Chemical Reactivity, and Practical Significance of 2-Amino-4*H*-pyrans. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 2011. № 103. С. 175–273.
4. Tietze L. F. Domino Reactions in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*. 1996. № 96. С. 115–136.