СИНТЕЗ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ 2-ОКСО-3,3-ДИФЕНІЛ-2,3- ДИГІДРО-1Н-ТІЕНО-[3,4-В]ПІРОЛ-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

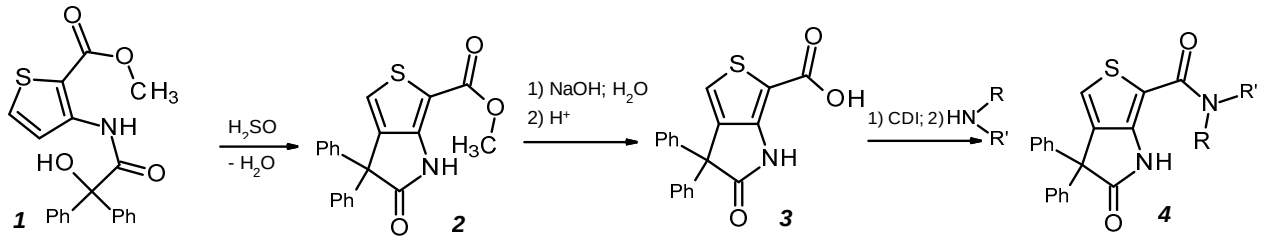
Ситнік К.М., Сюмка Є.І., Левашов Д.В., Лега Д.О., Колісник С.В., Цапко Є.О., Осолодченко Т.П.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

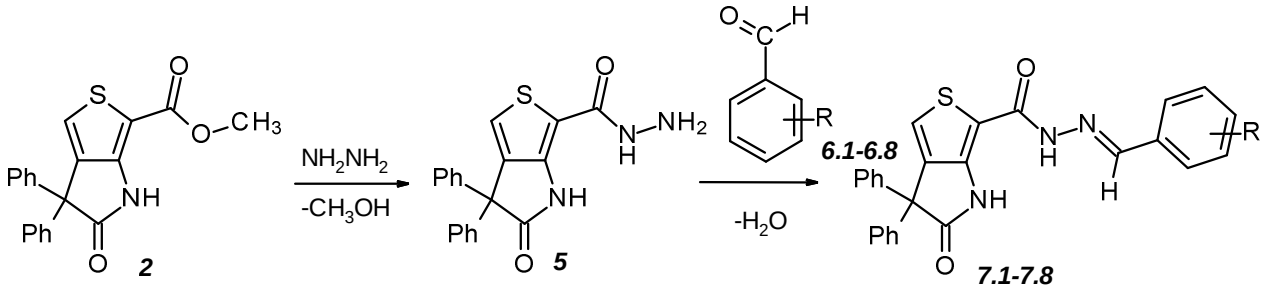
Кафедра органічної хімії

sytnik.kostiantyn@gmail.com

Робота є розвитком ідеї синтезу гетероциклічних сполук лактамної природи шляхом ацидохромної конденсації амідів бензилової кислоти. В такий спосіб було одержано п'яти-шести- та семичленні бензолактами, досліджувалась біологічна дія синтезованих сполук. Нами вперше було показано [1] можливість утворення тієнолактаму **2** при використанні 3-тієніл аміду бензилової кислоти **1**.



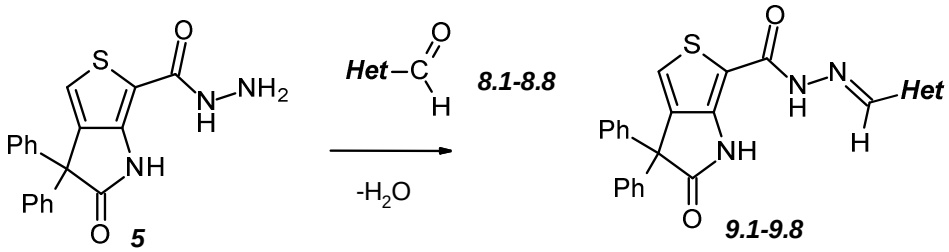
Цікавим є можливість подальшої модифікації естерного угруповання в складі молекули 1*H*-тієно-[3,4-b]піролу **2**. Гідролізом і подальшою активацією карбоксильної групи було синтезовано серію амідів **4**. Для одержаних похідних було проведено скринінгові дослідження щодо наявності антигіпоксичної активності [2] та зроблено оцінку психостимулюючої активності [3]. Було встановлено, що похідні **4** є досить перспективними сполуками для пошуку нових лікарських засобів. В інший спосіб було проведено модифікацію естерної групи – синтезовано гідразид 2-оксо-3,3-дифеніл-2,3-дигідро-1*H*-тієно[3,4-b]пірол-6-карбонової кислоти **5**.



R=H (**6.1, 7.1**); R=3-OCH_3, 4-OH (**6.2, 7.2**); R=4-OCH_3 (**6.3, 7.3**); R=3,4,5-$(OCH_3)_3$ (**6.4, 7.4**); R=2,5-$(OCH_3)_2$, 4-SCH_3 (**6.5, 7.5**); R=4-$N(CH_3)_2$ (**6.6, 7.6**); R=4-Cl (**6.7, 7.7**); R=4-NO_2 (**6.8, 7.8**)

На основі гідразиду і ряду бензальдегідів **6** синтезовано з високими виходами ряд бензіліденів **7**. Останнім часом значно зріс інтерес до вивчення антимікробної дії ацилгідразонів, які містять гетероциклічний фрагмент. Цей факт спонукав нас до проведення відповідних досліджень. Похідні 2-оксо-3,3-дифеніл-2,3-дигідро-1*H*-тієно[3,4-b]пірол-6-карбонової кислоти (**2**, **5**) та цільові N'-арилідени (**7.1-7.8**) проявили широкий спектр антимікробної активності. Усі досліджувальні мікроорганізми еталонних штамів із типової колекції культур: Staphylococcus aureus ATCC 25923, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Bacillus subtilis ATCC 6633, Proteus vulgaris ATCC 4636, Candida albicans ATCC 885/653 виявили чутливість до синтезованих сполук [4]. Зважаючи на використання органічних сполук для створення різних лікарських форм, актуальність синтезу нових органічних

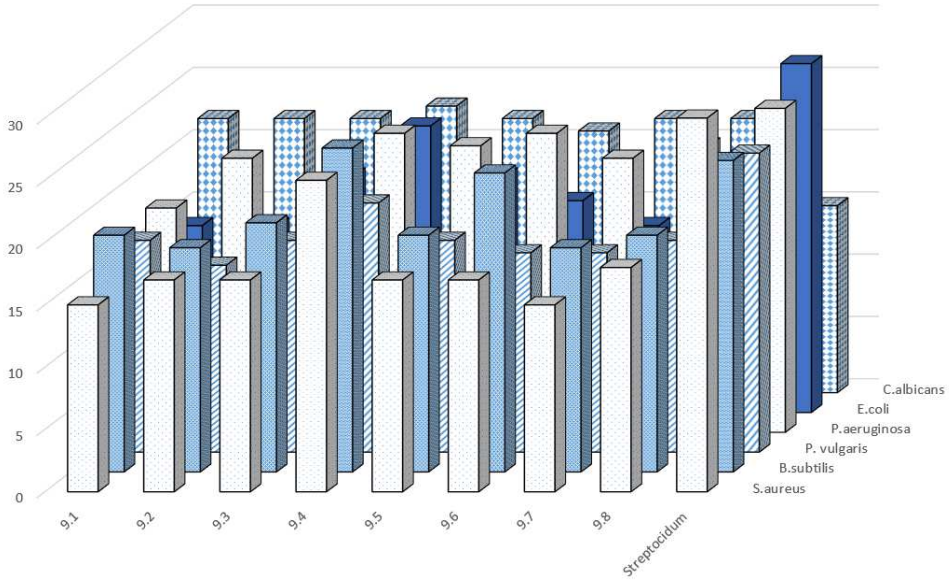
сполук гетероциклічної природи, встановлення звязків «хімічна структура – біологічна дія» ми продовжили ці дослідження і обрали N-гетариліден-2-оксо-3,3-дифеніл-2,3-дигідро-1*H*-тієно[3,4-b]пірол-6-карбогідразиди **9**.



Het=2-thienyl (**8.1, 9.1**); *Het*=2-furyl (**8.2, 9.2**); *Het*=5-nitro-2-furyl (**8.3, 9.3**); *Het*=N-methyl-2-pyrryl (**8.4, 9.4**); *Het*=3-indolyl (**8.5, 9.5**); *Het*=1-Ph-3-COOEt-4-pyrazolyl (**8.6, 9.6**); *Het*=β-pyridyl (**8.7, 9.7**); *Het*=γ-pyridyl (**8.8, 9.8**)

Досліджувані сполуки одержані з високими виходами, є кристалічними речовинами з чіткими температурами плавлення, будову яких доведено за допомогою методів ІЧ-, ЯМР-спектроскопії, а індивідуальність та чистота – за допомогою LC MS-спектрометрією.

Для одержаних похідних було проведено дослідження щодо виявлення антимікробної дії.



Антимікробну активність синтезованих речовин вивчали в умовах *in vitro* методом дифузії в агар у модифікації колодязів. Отримані данні свідчать про перспективність одержаних речовин як потенційних антимікробних агентів. Найбільш активною виявилася сполука 9.4, що містить у своєму складі фрагмент N-метилпіролу.

Література

1. Использование ацидохромной циклоконденсации в синтезе производных 2-оксо-3,3-дифенил-2,3- дигидро-1Н-тиено-[3,4-b]пиррол-6-карбоновой кислоты / К.М. Сытник, Л.А. Шемчук, М.Е. Кончаковская, В.П. Черных // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2007. – Т. 5, вип. 1(17). – С. 21-26.
2. I.V. Kireyev, S.V. Kolisnyk, N.M. Tryshchuk, K.M. Sytnik / News of Pharmacy. – 2016. – №2 (86). – С. 51-53.
3. I.V. Kireyev, S.V. Kolisnyk, N.M. Tryshchuk, K.M. Sytnik / Science and Education Studies. – 2016. – Vol. II, №1(17). – P. 746-753.
4. Синтез та дослідження антимікробної активності N-ариліден-2-оксо-3,3-дифеніл-2,3-дигідро-1Н-тієно[3,4-b]пірол-6-карбогідразидів / К. М. Ситнік, Т. П. Осолодченко, С. В. Колісник, Є. І. Сюмка. Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2018. – Т. 16, вип. 3 (63). С. 57 – 62.