

через порушення нормального функціонування 3CLpro. А також на скоординовану обробку вірусного поліпротеїну та процес позбавлення убиквітину від білків клітини-господаря, через порушення нормального функціонування PLpro. Це може бути основою для створення ефективних препаратів з метою лікування хвороби COVID-19, спричиненої вірусом SARS-CoV-2.

За сукупністю розрахованих енергій зв'язків за різними мішенями вірусу SARS-CoV-2 найбільш перспективною сполукою виявився 1-(1-(4-метоксифеніл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[сd]азулен-2-іл)бутан-1-он-6.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ 2-((4-ХЛОРО-1-ЕТИЛ-2,2-ДИОКСИД-1Н-БЕНЗО[с][1,2]ТІАЗИН-3-ІЛ)МЕТИЛЕН)МАЛОНОНІТРИЛУ З ПОХІДНИМИ 1,2-ДИГІДРО-3Н-ПІРАЗОЛ-3-ОНУ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

Колодяжна Т.І., Лега Д.О.

Науковий керівник: Шемчук Л.А.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

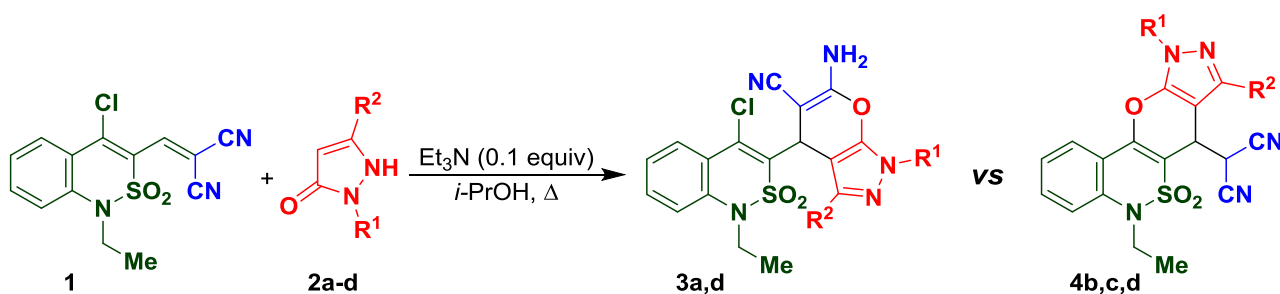
tatianaevt23@gmail.com

Вступ. Часто взаємодія між ненасиченими нітрилами та 1,3-О,С-динуклеофілами є прямим шляхом до ядра 2-аміно-4Н-пірану. Тим не менше, іноді результат реакції не є очевидним і передбачуваним, оскільки динуклеофіли можуть реагувати з поліфункціоналізованими субстратами різними шляхами. Цей факт робить дослідження таких реакцій цікавим, але складним завданням.

Мета дослідження. Дослідити напрямки взаємодії 2-((4-хлор-1-етил-2,2-діоксидо-1Н-бензо[с][1,2]тіазин-3-іл)метилен)малононітрилу з 2- R^1 -5- R^2 -1,2-дигідро-3Н-піразол-3-онами та встановити структуру ізольованих продуктів.

Матеріали та методи. У дослідженні застосовувались стандартні методи органічного синтезу. Підтвердження структури включало ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопію, ІЧ-спектроскопію, а також метод HPLC-MS. Як вихідні речовини у дослідженні використовувались 2-((4-хлор-1-етил-2,2-діоксидо-1Н-бензо[с][1,2]тіазин-3-іл)метилен)малононітрил та 2- R^1 -5- R^2 -1,2-дигідро-3Н-піразол-3-они.

Отримані результати. Взаємодія динітрилу **1** з піразолонами **2a** у киплячому *i*-PrOH та у присутності каталітичних кількостей триетиламіну призвело до очікуваних, згідно літературних даних, сполук **3a**, які містять ковалентно зв'язані ядра 2,1-бензотіазин 2,2-діоксиду та 2-аміно-4H-пірану. Структуру було підтверджено даними ЯМР-, ІЧ-спектроскопії та HPLC-MS. Несподіваний результат був отриманий за використання 5-метилпіразолін-3-ону (**2b**). Незважаючи на наші очікування, виділений продукт не мав структури 2-аміно-4H-піранів **3**, про що свідчить відсутність сигналу 2-аміногрупи та протону положення 4 4H-піранового кільця у спектрі ¹H ЯМР. Беручи до уваги той факт, що сполука **1** містить кілька електрофільних центрів, можна передбачити інший напрямок гетероциклізації, що включає нуклеофільне заміщення атома Cl. Враховуючи дані інструментальних методів аналізу, а також результати експериментів ¹H NOESY, структура продукту була віднесена до тетрациклічної конденсованої системи **4b**. Аналогічний результат був одержаний і у випадку використання 5-трифлуорометилпіразолін-3-ону (**2c**). Під час використання 5-фенілзаміщеного піразолінону **2d** виділяли суміш, що містить продукти **3d** і **4d**. Чистий 2-аміно-4H-піран **3d** вдалося ізолювати з огляду на різну розчинність продуктів **3d** та **4d** у *i*-PrOH.



a: R¹ = Ph, R² = Me; b: R¹ = H, R² = Me; c: R¹ = H, R² = CF₃; d: R¹ = H, R² = Ph

Синтезовані похідні було досліджено на аспект виявлення ними антимікробної активності. Виходячи із зон інгібування росту тест-штамів встановлено, що для них характерним є помірна антимікробна активність, що є більш вираженою для штамів *Basillus subtilis* (ATCC 6633) та *C. albicans* (ATCC 653/885).

Висновки. Взаємозв'язок між структурою вихідних піразолонів **2** та результатом реакції на даний момент нечіткий, і єдиний висновок, який можна зробити, полягає в тому, що положення та природа замісників у піразоліноні є вирішальними факторами, що визначають напрямок реакції.