



ІПКЄФ
НФДУ



Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Матеріали

*II Науково-практичної Internet-конференції
з міжнародною участю*

ФАРМАЦЕВТИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Харків, 22 травня 2025

СИНТЕЗ ТА ПРОСТОРОВА БУДОВА 2-АМІНО-4,7-ДІАРИЛ-3-ЦІАНО-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-4Н-ХРОМЕНІВ

Левашов Д. В.¹, Воронович А. С.¹, Лега Д. О.¹, Шемчук Л. А.²

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²Донецький національний медичний університет, м. Кропивницький, Україна
orgchem.shemchukla@gmail.com

Вступ

Пірани – це клас природних органічних сполук, які активно вивчаються ще з середини минулого століття. Речовини, що містять ядро пірану, зустрічаються майже у всіх рослинах.

Це кумарини, хромони, катехіни, флавоноїди, ксантани, антоціани тощо. Крім того, вуглеводи переважно існують у формі піранози; основою іридоїдів є циклопентанопіранова система; ряд алкалоїдів містить конденсоване ядро пірану.

Однак слід зазначити, що природні пірани не розглядаються як єдиний клас сполук, а тому кожна група досліджується окремо, незалежно одна від одної.

Важливе місце в хімії піранів займають також їх синтетичні похідні. Більшість статей, в яких описуються синтетичні похідні пірану, присвячені розробці препаративних методів синтезу похідних 2-аміно-4Н-пірану.

Серед останніх були виявлені речовини з високою протизапальною, антибактеріальною, протипухлинною та іншими видами біологічної дії.

Мета дослідження

Синтез нових похідних 2-аміно-4,7-діарил-3-ціано-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-хроменів шляхом трикомпонентної одnoreакторної взаємодії естерів 4-гідрокси-2-оксо-6-арилциклогексен-2-карбонової кислоти з аренальдегідами та малононітрилом, встановлення їх просторової будови.

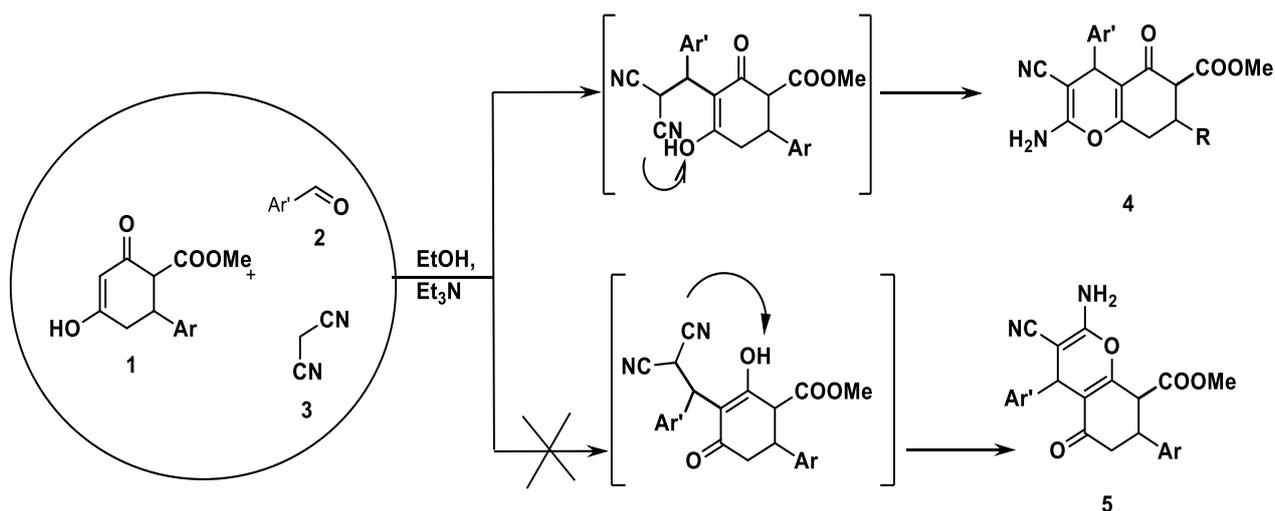
Методи дослідження

У ході досліджень використані сучасні методи органічного синтезу та ІЧ, ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії, методи рентгеноструктурного аналізу монокристалів.

Результати дослідження

Багатокомпонентні реакції (МКР) між енолнуклеофілами, карбонільними сполуками та метиленовими активними нітрилами є ефективним методом, який використовують для побудови ядра 2-аміно-4Н-пірану та його карбанельованих похідних.

Як енолнуклеофіли ми використали естери 1, які в трикомпонентній взаємодії легко реагували з ароматичними альдегідами 2 та малононітрилом 3. Це дозволило розробити простий та ефективний одностадійний метод синтезу хроменів 4 з високим виходом з легкодоступних реагентів.



Трикомпонентну взаємодію проводили, змінюючи умови реакції (нагрівання без каталізатора, нагрівання з додаванням каталізатора, з додаванням каталізатора та без нагрівання).

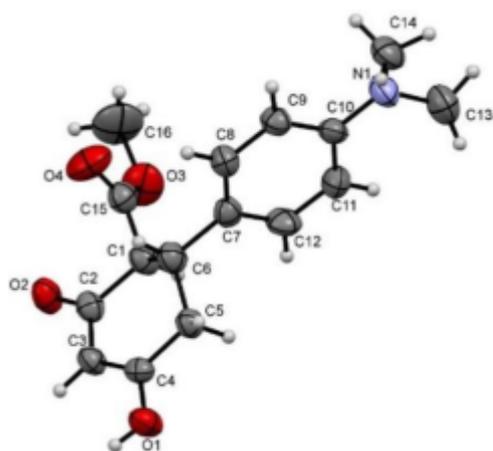
Таким чином були встановлені оптимальні умови реакції, а саме нагрівання в етанолі протягом 2 годин з додаванням каталітичної кількості триетиламіну.

Одним із найскладніших завдань для хіміків-органіків є визначення складу та встановлення просторової будови синтезованих сполук, особливо якщо в ході реакції може утворитися декілька стереоізомерів.

Теоретично в наведеній вище трикомпонентній взаємодії можливе утворення двох ізомерних хромонів (4 або 5) у залежності від того, за участі якого із атомів Оксигену в молекулі естеру 1 відбувається гетероциклізація. Продуктами реакції будуть або 6-заміщені (4) або 8-заміщені хромони (5).

Синтезовані нами вихідні естери 1 містять два асиметричних атоми вуглецю і, отже, можуть існувати у вигляді двох пар енантіомерів: пари енантіомерів з транс-розташуванням естерної групи і арильного залишку та пари енантіомерів з цис-конфігурацією.

Аналіз спектрів ¹H ЯМР показав, що в ході реакції утворюється лише одна з двох можливих пар енантіомерів, замісники в якій знаходяться в транс-конфігурації. Будови синтезованих естерів 1 було підтверджено за допомогою рентгеноструктурного аналізу. Одержані результати допомогли встановити структуру цільових продуктів реакції.



Як згадувалося вище, можливе утворення двох ізомерів положення естерної групи (6-метоксикарбонілхромонів (4) або 8-метоксикарбонілхромонів (5)). Щоб зробити вибір на користь будь-якого з цих метоксикарбонілзаміщених ізомерів, було проведено кристалографічне дослідження. Це дозволило встановити, що в рекції утворюється лише один із структурних ізомерів - 6-метоксикарбонілхромон (4). У результаті було

синтезовано низку нових 2-аміно-4,7-діарил-6-метоксикарбоніл-5-оксо-3-ціано-5,6,7,8-тетрагідро-7-R-4H-хроменів 4 з високими виходами.

Висновки

Синтезовано та встановлено просторову будову нових 2-аміно-3-ціано-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хроменів. Ці дослідження стануть базою для подальших фармакологічних досліджень.

Література:

1. Koyel Pradhan, Sanjay Paul and Asish R. Das* Catal. Sci. Technol., 2014, 4, 822
2. Y.-Z. Chen et al. Organic & Biomolecular Chemistry. 2018. Vol. 16, no. 36. P. 6675–6679.
3. Niknam K., et. al., Tetrahedron Letters. 2016. Vol. 57, no. 3. P. 361–365.