

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**Державний вищий навчальний заклад
«Тернопільський держаний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського»**

**III Всеукраїнська науково-практична
конференція**

«ХІМІЯ ПРИРОДНИХ СПОЛУК»



30-31 жовтня 2012 року

Тернопіль
«Укрмедкнига»
2012

СИНТЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПО ОДЕРЖАННЮ 7-ЗАМІЩЕНИХ 3-АРИЛ(АРАЛКІЛ)КСАНТИНІЛ-8-ПРОПІОНОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ

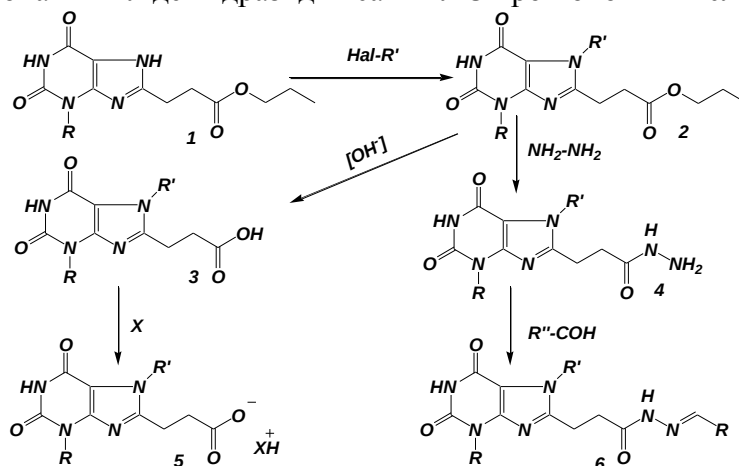
Александрова К. В., Левіч С. В., Шкода О. С., Крісанова Н. В., Рудько Н. П.
Запорізький державний медичний університет

Хімічна модифікація біологічно активних речовин природного генезу (наприклад, похідних пурину та ксантину) залишається одним із основних підходів до створення нових лікарських засобів. Серед похідних 3-метилксантину знайдено багато сполук, що виявляють високу антиоксидантну, діуретичну, бронхолітичну та кардіопротективну дію, проте їх структурні аналоги – відповідні 3-арил(аралкіл)ксантини – практично не вивчені, хоча прогноз біологічної активності за допомогою програми PASS C&T показав перспективність даного напрямку досліджень.

Нами був здійснений синтез невідомих 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметил- та 3-арил(аралкіл)-8-метилксантинів шляхом введення замісника в положення 3 ксантинової молекули на стадії її побудови, а саме до циклізації піримідинового циклу. Наявність в положенні 8 гідроксильної групи значно підвищує гідрофільність молекули, що в купі з арильним або аралкільним радикалом в положенні 3 призводить до зниження температур плавлення, і, як наслідок, до ускладнення виділення та очищення продуктів подальшої хімічної модифікації – різноманітних 7-заміщених похідних 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів. Заміна гідроксиметильного радикалу на метильний призвела до збільшення ліпофільності молекули, що позитивно відзначилося на виходах відповідних 7-заміщених похідних 8-метилксантинів. Проте, ця зміна привела до зникнення реакційноздатного центру в положенні 8, і, як наслідок, зменшило варіативність подальшої модернізації молекули.

Тому, в якості вихідної молекули для виконання синтетичних досліджень по пошуку нових, неописаних раніше потенціальних біологічно активних сполук нами були використані *n*-пропілові естери 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8-пропіонових кислот, які мають в своїй структурі три реакційних центри (N^1H -група піримідинового, N^7H -група імідазольного фрагментів та карбоксильна групи в кислотному залишку в положенні 8).

Кип'ятінням естерів **1** в ДМФА в присутності еквімолярної кількості натрій гідрокарбонату з різноманітними галогенопохідними нами були синтезовані відповідні 7-заміщені похідні **2**, гідролізом яких отримані 7-заміщені 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8-пропіонові кислоти **3**, а реакцією з гідразиногідратом – відповідні гідразиди **4**. Надалі, взаємодією кислот **3** з первинними, вторинними та третинними амінами нами були одержані їх водорозчинні солі **5**, а при кип'ятінні гідразидів **4** в діоксані з різноманітними альдегідами та кетонами – іліденгідразиди ксантиніл-8-пропіонових кислот **6**.



Будова всіх синтезованих сполук була доведена даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії, а індивідуальність підтверджена методами тонкошарової хроматографії.

Первинний фармакологічний скринінг підтвердив перспективність подальшого пошуку серед похідних 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8-пропіонових кислот сполук з діуретичною, антиоксидантною, кардіо- та нейропротективною діями.

СИНТЕЗ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ ПРОДУКТІВ ВЗАЄМОДІЇ 2,3-ДИХЛОРО-1,4-НАФТОХІНОНУ ТА 5,6-ДИГІДРОКСИ- 2,3-ДИХЛОРО-1,4-НАФТОХІНОНУ З 1,4-S,N-БІНУКЛЕОФІЛАМИ

Болібрux X., Кархут А., Лень Ю., Винницька Р., Шах Ю., Кудрінецька А., Половкович С., Марінцова Н., Губицька І., Новіков В.

Національний університет „Львівська політехніка”

Гетероциклічні сполуки широко поширені в природі і відіграють важливу роль в таких ключових процесах життєдіяльності як дихання, фотосинтез, робота ферментативного апарату та передачі спадкових ознак, а гетероцикли, які містять більше ніж один атом нітрогену є ключовими структурами в дуже різноманітних біохімічних процесах. Наприклад, пурини, птеридини і флавіни, а також їх комплекси з металами відіграють важливу роль в багатьох ферментних реакціях. З позиції значимості для хімії гетероциклічних сполук вельми привабливим видається поєднання в одній молекулі хіноїдного та гетероциклічного фрагментів. У зв'язку з особливою цінністю нафтохінонів, безумовний інтерес викликає синтез гетероциклічних сполук, що містять хіноїдну систему зв'язків. Оскільки більшість лігандів для біологічних мішеней є сполуками складної гетероциклічної будови, то актуальним та обґрунтованим видається конструювання нових гетероциклічних систем на основі 1,4-хінонів, які містять фармакофорні гетероциклічні угруповання.

У нашій роботі розглянуто синтез ряду нових конденсованих гетероциклічних похідних сполук 1,4-нафтохінону. Реалізацію даного підходу вдалось здійснити шляхом взаємодії відповідних S,N-бінуклеофілів з 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноном **1** та 5,6-дигідрокси- 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноном **2**. Завдяки амбідентним властивостям обраних бінуклеофілів нам вдалося підбираючи умови реакції одержати, як продукти S-нуклеофільного заміщення **3** так, відповідно, N-заміщенні атома хлору **4** з подальшою їх циклізацією до відповідних поліциклічних конденсованих гетероциклічних похідних 1,4-хінону **5**, **8**, що відображено на нижче наведеній схемі.

Завдяки своїм структурним особливостям та наявності активних реакційних центрів отримані раніше сполуки **3**, **4** можуть бути модифіковані по декількох напрямках з метою підвищення їх біологічної активності. Основними шляхами подальших перетворень отриманих хімічних структур є введення алкільних, ацильних, арильних замісників у гетероциклічний фрагмент молекули (нуклеофільний центр), а також шляхом дії ряду нуклеофільних реагентів на атом вуглецю у положенні C³ 1,4-нафтохінону - введенням алкільних, арильних та глікозидних фрагментів.

На наведеній нижче схемі проілюстровано один із варіантів перетворення структур **3**, **4** введенням у молекулу залишків акрилових кислот по S,N-нуклеофільним центрам з отриманням відповідних продуктів **6a-c**, **7a-c**.

Будова та склад синтезованих сполук **5**, **6a-c**, **7a-c**, **8** були підтверджені фізико-хімічними методами аналізу (ПМР-, ІЧ-, хромато-мас-спектроскопія), даними елементного аналізу, ТШХ.