

Рисунок 2.

Проведені дослідження дозволили нам запропонувати ймовірний механізм ANRORC-перегрупування який передбачає протонування [1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолінової системи з наступним розщепленням зв'язку N5–C6 та утворенням N-метиліліденбензамінієвого катіону, циклізація якого приводить до формування [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну (Рисунок 2).

Висновки. Встановлено, що взаємодія 4-гідразинохіназолінів з 1,2-біелектрофілами може вести як до формування [1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолінів так і ізомерних їм [2,3-с]-серій. Утворення останніх є наслідком ANRORC-перегрупування повноароматичних трициклічних інтермедіатів. Аналіз складу реакційних сумішей в різні проміжки часу методом ^1H ЯМР-спектроскопії дозволило встановити особливості перебігу реакцій циклізації та запропонувати механізм ANRORC-перегрупування.

СИНТЕЗ НОВИХ 2-АМІНО-3-ЦІАНО-4H-ХРОМЕНІВ НА ОСНОВІ ЕСТЕРІВ 4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-6-R-ЦИКЛОГЕКСЕН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Левашов Д.В., Горячий В.Д., Шемчук Л.М., Старчикова І.Л., Черних В.П., Шемчук Л.А.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
ldv.orgchem@gmail.com

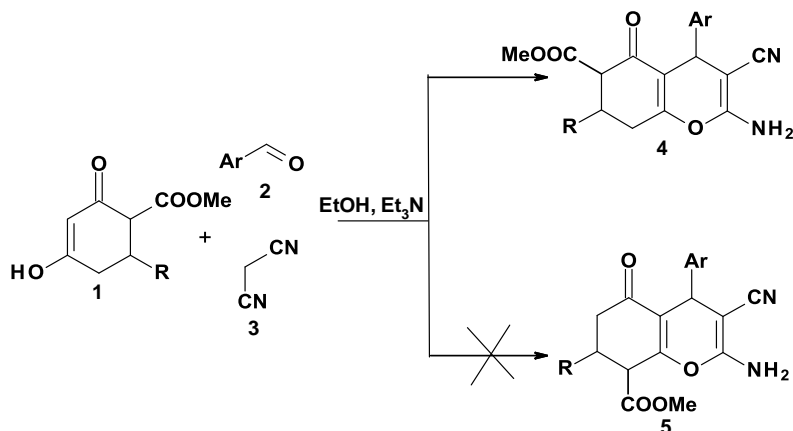
Вступ. Одним із ефективних методів, що використовують для побудови ядра 2-аміно-4H-пірану є трикомпонентна «доміно»-взаємодія між енолнуклеофілами, метилактивними нітрилами та карбонільними сполуками. На сьогодні, більшість публікацій з даного напрямку присвячені пошуку нових умов, каталізаторів для даної мультикомпонентної взаємодії, а також введенню в коло досліджень нових енолнуклеофілів. Нашу увагу привернули естери 4-гідрокси-2-оксо-6-R-циклогексен-2-карбонОВОЇ кислоти, методи добування яких є відомими, але ці речовини не досліджувались в зазначеній взаємодії.

Мета дослідження. Одержання нової групи карбанельованих 2-аміно-4H-піранів – 2-аміно-4,7-диарил-6-метоксикарбоніл-5-оксо-3-ціано-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хроменив на основі естерів 4-гідрокси-2-оксо-6-R-циклогексен-2-карбонОВОЇ кислоти.

Матеріали та методи. Вихідні речовини та реагенти: ариліденацетони, диметилмалонат, ароматичні альдегіди, малонітрил, триетиламін, етанол; методи органічного синтезу, ІЧ-, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопія, хромато-масс спектрометрія, РСА.

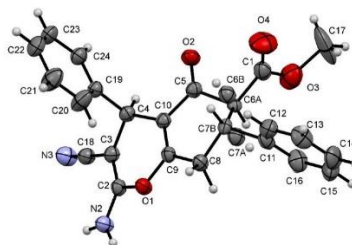
Отримані результати. Естери 4-гідрокси-2-оксо-6-R-циклогексен-2-карбонОВОЇ кислоти (1) можуть бути використані в якості вихідного білдінг-блока – темплейта в багатокомпонентних реакціях, оскільки містять активовану метиленову групу та мають декілька функціональних груп, зокрема естерну, які легко дериватизуються, що дозволяє отримати серії споріднених сполук і забезпечити хімічне розмаїття.

Естери (1) вводили у взаємодію з ароматичними альдегидами (2) та малонітрилом (3) в етанолі у присутності каталітичної кількості триетиламіну. Як результат, з високими виходами було синтезовано ряд нових 2-аміно-4-арил-6-метоксикарбоніл-5-оксо-3-ціано-5,6,7,8-тетрагідро-7-R-4Н-хроменів (4).



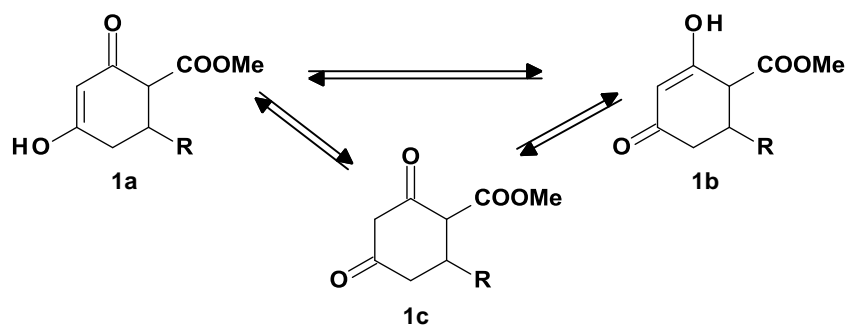
В залежності від того за яким атомом Оксигену естеру (1) перебігатимете гетероциклізація, теоретично в цій трикомпонентній взаємодії можливо утворення двох ізомерів положення: 6-заміщеного (4) або 8-заміщеного (5). При цьому дані ІЧ-, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопії виявились недостатніми, оскільки в певній мірі співвідносяться з обома структурами. Зробити остаточний вибір на користь 6-метоксикарбоніл заміщених ізомерів (4) дозволило проведене кристалографічне дослідження.

Одержані сполуки є цікавими об'єктами як у фармакологічному плані так і в якості субстратів для подальших зручних перетворень, зокрема за рахунок наявності естерної групи.



В ході досліджень виникла необхідність встановлення будови не лише синтезованих хроменів (4), але і вихідних естерів (1): в різних джерелах наведені різні структури. При цьому вибір на користь тієї чи іншої таутомерної форми не обґрунтовується, а поглиблені дослідження цього питання не проводились. Те, що будова естерів не була дотепер доведена, швидше за все пов'язано з тим, що вони використовувались як проміжні продукти.

Естери (1) теоретично можуть існувати у вигляді трьох наступних таутомерних форм: 4-гідрокси (1a), 2-гідрокси (1b) та дикетоформа (1c):



Застосування РСА дозволило встановити, що із трьох можливих таутомерних форм, естери (1) в кристалічному стані перебувають у 4-гідрокси форми (1а).

Висновки. Використання естерів 4-гідрокси-2-оксо-6-R-циклогексен-2-карбонової кислоти в якості енолнуклеофілів у трьохкомпонентній взаємодії, дозволило розробити простий, ефективний одностадійний метод синтезу хроменів з високим виходом із легкодоступних реагентів.

ОЦІНКА РОЗЧИННОСТІ, КАРІЄСПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТА ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ 2-, 3-, 4-КАРБОКСИЕТИЛПІРИДИНІЮ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ

Литвинчук І.В., Шишкін І.О., Гельмбольдт В.О.

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

lytvynchuck_iryana@ukr.net

Вступ. Карієс – дуже поширене захворювання. На початкових стадіях розвитку карієсу при його лікуванні використовується ремінералізуюча терапія, зокрема, фторидна терапія. Місцеве застосування фторидів є ключовим елементом успішної профілактики і лікування карієсу. Наявні дані свідчать про те, що високий карієстатичний ефект досягається при використанні амонієвих гексафторосилкатів, які активно вивчаються останніми роками як перспективні антикарієсні і пародонтопротекторні агенти.

Мета дослідження. Визначення розчинності, карієспрофілактичної ефективності (КПЕ) та пародонтопротекторної ефективності (ППЕ) 2-, 3-, 4-карбоксіетилпіридинію гексафторосилкатів (I-III, відповідно) як нових антикарієсних агентів.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були синтезовані нами сполуки I-III, що містять фармакофорну групу – залишок пропіонової кислоти, наявність якої пов'язують з проявом протизапальної активності. Визначали розчинність зразків I-III у воді, в метанолі, етанолі (96 %) та диметилсульфоксиді (ДМСО) за рекомендаціями, поданими у Державній Фармакопеї України. Визначення КПЕ та ППЕ синтезованих сполук та сполук порівняння було проведено з використанням семи груп щурів лінії Вістар віком 1.5 місяці (на початок експерименту), вагою 67-70 грам. Реєстрували кількість та глибину каріозних уражень, ступінь атрофії альвеолярного відростка, а також біохімічні показники сироватки крові і пульпи зубів. У якості сполук порівняння використано натрію фторид і амонію гексафторосилкат (АГФС), також була група плацебо.

Отримані результати. Згідно отриманих результатів сполуки I, II дуже легкорозчинні у воді, дуже малорозчинні в етанолі та метанолі і легкорозчинні у ДМСО; сіль III легкорозчинна у воді, дуже малорозчинна в етанолі та метанолі і помірно розчинна у ДМСО. Аналіз даних, що було отримано, показав, що для I-III значення КПЕ (41.5 %, 51.2 %, 39.0 %, відповідно) вище, ніж у сполук порівняння натрію фториду і АГФС (29.3 %, 31.7 %). Також констатуємо, що для солі II спостерігається найвища КПЕ серед аналізованих сполук: КПЕ сполуки II перевищує аналогічний показник для натрію фториду в 1.75 рази. Ступінь атрофії альвеолярного відростка при використанні сполук I-III нижчий за відповідний ефект сполук порівняння натрію фториду та АГФС (18.3 %, 18.6 %) і складає 16.3 %, 15.3 % та 16.4 % відповідно; дія I-III супроводжується поліпшенням біохімічних показників пульпи зубів.