

3. Синтез амінометильних похідних 3-арил-4,7-дигідроксикумаринів

Наталія Бондаренко, Ольга Перепелиця

Лицей № 303 суспільно - природничого профілю, Київ, Україна

Світлана Бондаренко

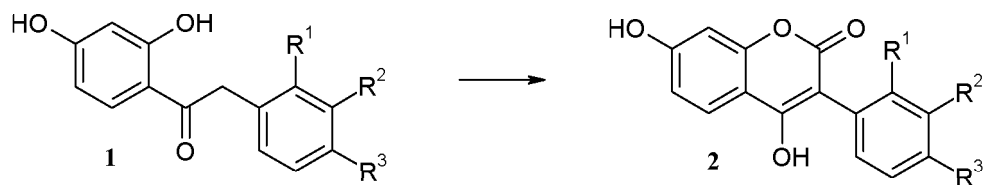
Національний університет харчових технологій

Вступ. Природні кумарини, а також їх синтетичні аналоги виявляють широкий спектр фармакологічних властивостей, зокрема володіють протипухлинною, антивірусною, протизапальною, антикоагулянтною та антиоксидантною активністю [1]. Виходячи з цього, об'єктом дослідження були обрані природні сполуки кумаринового ряду. Наш особливий інтерес викликали 4-гідроксикумарини, які є не лише перспективними антиоксидантами [2], а й виявляють антипроліферативну дію на ракові клітини [3].

З огляду на цінні біологічні властивості основ Манніха флавоноїдів, а саме на їх високу антиконвульсивну, протиалергійну, протизапальну активність та дію на ЦНС [4], предметом дослідження стало синтетичне одержання похідних 4-гідроксикумаринів та вивчення їх амінометилування. Метою роботи був синтез заміщених 3-арил-4,7-дигідроксикумаринів та їх 8-амінометильних похідних.

Матеріали та методи. Всі сполуки отримані методом органічного синтезу. Контроль за протіканням реакцій здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Merck (Німеччина). Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою спектрів ЯМР ^1H , виміряних на приладі VXR-300 ("Varian", 300 МГц) в DMSO-d_6 або CDCl_3 відносно ТМС (внутрішній стандарт), δ шкала.

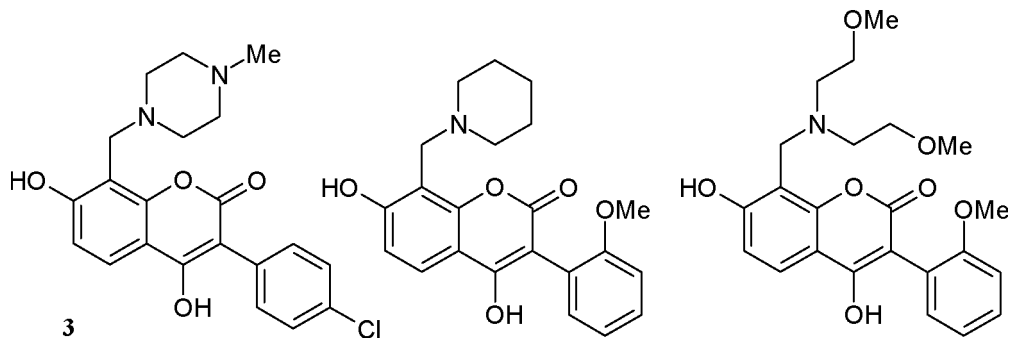
Результати. Заміщені 4,7-дигідрокси-3-арилкумарини **2** були одержані циклізацією 2',4'-дигідрокси-2-фенілацетофенонів **1** під дією метилхлороформіату в ацетоні в присутності безводного поташу. При обробці реакційної суміші кислотою протікає нейтралізація калієвої солі 4-гідроксикумарину та гідроліз естеру вугільної кислоти, з утворенням похідних 3-арил-4,7-дигідроксикумаринів **2**.



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{OMe}$

$\text{R}^3 = \text{H}, \text{OMe}, \text{Cl}$

Синтез основ Манніха **3** здійснювали дією аміналів вторинних амінів на 3-арил-4,7-дигідроксикумарини **2** в діоксані, вихід цільових продуктів при цьому становить 51 – 56 %. Слід зазначити, що такий вихід 8-амінометильних похідних **3** пов'язаний з труднощами при їх виділенні з реакційної суміші, що зумовлено взаємодією 4-гідроксигрупи, яка має кислотні властивості, з аміном, який вивільняється в ході реакції.



Структура синтезованих основ Манніха кумаринів **3** була підтверджена на основі даних спектроскопії ЯМР ^1H . Так, в спектрах ЯМР синтезованих сполук **3**, на відміну від вихідних 3-арил-4,7-дигідроксикумаринів **2**, з'являються синглети в області 3.87 – 4.57 м.ч., які відповідають сигналам протонів метиленової групи, а також сигнали протонів амінного фрагменту.

Висновки. Вперше одержано основи Манніха 3-арил-4,7-дигідроксикумаринів та досліджено особливості їх структури. Удосконалено препаративну методику амінометилування кумаринів, які містять 4-гідроксигрупу. Отримано 6 нових похідних природних кумаринів, які є потенційними низькомолекулярними біорегуляторами.

Література

1. Федоров, А. Ю. Каталитические методы создания и функционализации кумаринового скелета / А. Ю. Федоров, А. В. Нючев, И. П. Белецкая // Химия гетероцикл. соедин. - 2012. - № 1. - С. 175—186.
2. Perez-Cruz, F. Antitrypanosomal and antioxidant properties of 4-hydroxycoumarins derivatives / F. Perez-Cruz, S. Serra, G. Delogu // Bioorg. Med. Chem. Let. - 2012. - V.22, № 17. - P. 5569–5573.
3. Serra, S. Synthesis and cytotoxic activity of non-naturally substituted 4-oxycoumarin derivatives / S. Serra, A. Chicca, G. Delogu // Bioorg. Med. Chem. Let. - 2012. - Vol. 22, № 18. - P. 5791–5794.
4. Kontogiorgis, C. A. Synthesis and antiinflammatory activity of coumarin derivatives / C. A. Kontogiorgis, D. J. Hadjipavlou-Litina // J. Med. Chem. - 2005. - Vol. 48. - P. 6400 - 6408.