

12. СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ПРИРОДНИХ КУМАРИНІВ

Н.В. Бондаренко

Лицей № 303 суспільно-природничого профілю м. Києва

З глибокої давнини людина використовувала рослини і як джерело харчування, і для полегшення недугів. Спостережливість і народна мудрість заклали основи застосування рослин для лікування людини. Лікування травами пройшло перевірку тисячоліттями та збереглося в арсеналі лікарських засобів до наших днів.

Одним з важливих завдань хімії є пошук нових фізіологічно активних сполук. Рослинний світ, як величезна синтетична лабораторія, можливості якої ще дуже мало вивчені, є не лише невичерпним джерелом біологічно активних сполук, а й джерелом моделей для нових синтетичних лікарських засобів. Тому розробка методів органічного синтезу природних сполук без участі їх першоджерел — живих організмів, а також їх похідних безперечно є актуальною проблемою.

Сполуки природного походження, а серед них і похідні кумарину, останнім часом викликають підвищений інтерес фармакологів, токсикологів та спеціалістів з гігієни харчування в зв'язку з широким спектром їх біологічної активності, малою токсичністю та відсутністю побічних ефектів [1].

Природні кумарини, а також їх синтетичні аналоги виявляють різнопланові фармакологічні властивості, зокрема володіють протипухлинною, антибактеріальною, протизапальною, антикоагулянтною та антивірусною (в тому числі анти-ВІЛ-1) активністю, деякі з них є перспективними агентами при лікуванні нейродегенеративних захворювань, наприклад хвороби Альцгеймера [2, 3].

В останні десятиріччя велика увага приділяється так званому «оксидативному стресу» — окиснювальному пошкодженню біологічних молекул, який генерується в основному вільними радикалами. Пошук нових антиоксидантних препаратів став предметом багатьох досліджень, так як представляє великий інтерес для профілактики та терапії багатьох захворювань [4, 5].

Хоча організм людини й здатен сам виробляти антиоксиданти, не менш важливими є й ті, які він отримує з їжею. Проте в сучасних умовах отримати всі необхідні антиоксиданти в достатній кількості з харчових продуктів досить важко, тому розробка лікарських препаратів та біологічно активних добавок, в яких присутні антиоксиданти є дуже актуальною проблемою.

Як відомо, антиоксидантна активність рослинних екстрактів зумовлена, головним чином, присутністю в них природних фенольних сполук. Виходячи з цього, об'єктом дослідження були обрані природні сполуки кумаринового ряду. Наш інтерес був викликаний високим антиоксидантним потенціалом цих сполук, який обумовлює їх антиканцерогенну дію.

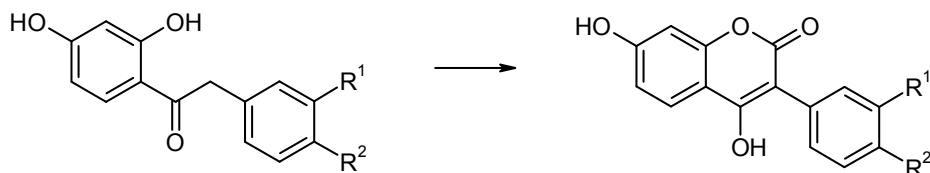
З огляду на цінні біологічні властивості та широке застосування в медичній практиці, предметом дослідження стало синтетичне одержання похідних природних кумаринів.

Метою даної роботи був синтез заміщених 4,7-дигідрокси-3-арилкумаринів, які маючи структуру $C_6-C_3-C_6$, за біогенетичним походженням відносяться до флавоноїдів.

Так, вихідними сполуками для синтезу цільових кумаринів слугували заміщені 2',4'-дигідрокси-2-фенілацетофенони 1 – 3, які були отримані конденсацією

резорцину з заміщеними арилацетонітрилами в етераті трифториду бору при пропусканні в реакційну суміш сухого хлороводню, з наступним гідролізом проміжних гідрохлоридів кетімінів під дією мінеральних кислот.

Заміщені 4,7-дигідрокси-3-арилкумарини 4 – 6 були одержані циклізацією 2',4'-дигідрокси-2-фенілацетофенонів 1 – 3 під дією метилхлорформіату в ацетоні в присутності безводного поташу [6].



- 1 R¹ = H, R² = OMe
 2 R¹ = R² = OMe
 3 R¹ = H, R² = Cl

- 4 R¹ = H, R² = OMe
 5 R¹ = R² = OMe
 6 R¹ = H, R² = Cl

Структура синтезованих заміщених 4,7-дигідрокси-3-арилкумаринів 4 – 6 була підтверджена на основі даних спектроскопії ЯМР ¹H та елементного аналізу.

Таким чином, нами були синтезовані похідні природних кумаринів з метою подальшого вивчення їх антиоксидантної дії. Температура плавлення та дані спектра ЯМР ¹H відомої сполуки 4 відповідали літературним даним [7]. 4,7-Дигідрокси-3-арилкумарини 5 та 6 були одержані вперше.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Зиновьева М.Л., Слатья Е.А., Жминько П.Г.* Биологическая активность кумарина и его метаболита умбеллиферона. Роль метаболитов кумарина в реализации его токсического действия // Проблемы харчування. — 2009. — № 3 – 4. — С. 37 – 45.
2. *Kostova I.* Synthetic and Natural Coumarins as Cytotoxic Agents // Curr. Med. Chem. — Anti-Cancer Agents. — 2005. — № 5. — P. 29 – 46.
3. *Hoult J.R.S., Payá M.* Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential // Gen Pharmacol. — 1996. — № 7. — P. 713 – 722.
4. *Bandyopadhyay D., Chattopadhyay A., Ghosh G., Datta A.* Oxidative stress-induced ischemic heart disease: protection by antioxidants // Curr. Med. Chem. — 2004. — Vol.11, № 3. — P.369-387.
5. *Зенков Н.К., Кандалицева Н.В., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б.* Фенольные биоантиоксиданты. — Новосибирск: СО РАМН, 2003. — 328 с.
6. *Kirkiacharian S., Thuy D.T., Sicsic S., Bakhchinian R., Kurkjian R., Tonnaire T.* Structure- activity relationships of some 3-substituted-4-hydroxycoumarins as HIV-1 protease inhibitors // Farmaco. — 2002. — Vol. 57, № 9. — P. 703 — 708.
7. *Micheli R.A., Booth A.N., Livingston A.L., Bickoff E.M.* Coumestrol, Plant Phenolics, and Synthetic Estrogens : a Correlation of Structure and Activity // J. Med. Chem. — 1962. — Vol. 5. — P. 321 – 334.

Наукові керівники: С.П. Бондаренко, О.А. Перепелиця