СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ ТРИПТАНТРИНУ: ЗАВДАННЯ ТА РІШЕННЯ

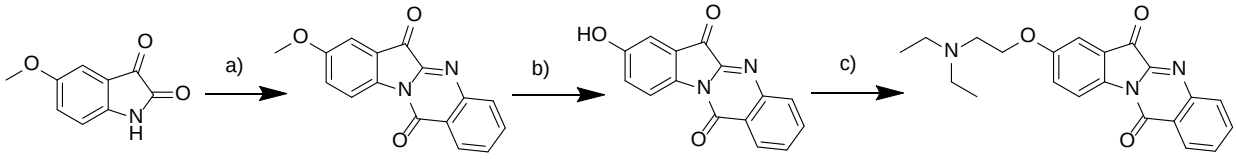
В. В. Бальжик[1](ОПП Хімія IV курс), Т. О. Корж[1] (ОПП Хімія IV курс)
А. В. Радудік[1,2], О. В.Шевченко[1]
[1]*Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, факультет хімії та фармації,*
[2]*Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України*
balzhyk.valeriia@stud.onu.edu.ua

Постійна взаємодія між збудниками хвороб та протиінфекційними засобами призводить до елементу селекції збудників, появлення нових, більш стійких штамів та клітинних ліній. Розвиток лікарських засобів протипухлинної та протизапальної дії на сьогодні також далекий від ідеалу, якщо враховувати тяжкі побічні ефекти лікування. Таким чином постійно актуальною залишається потреба в новітніх більш ефективних та дієвих препаратах. Світова наука активно працює над створенням нових лікарських речовин, зокрема шляхом модифікації структури відомих біологічно активних сполук.

Одним із актуальних напрямів є модифікація алкалоїду триптантрину (6,12-дигідро-6,12-діоксоіндоло[2,1-b]хіназоліну). Триптантрин та його похідні проявляють широкий спектр біологічної активності: антибактеріальну, протигрибкову, протипротозойну, протипаразитарну, протитуберкульозну, протипухлинну [1]. Цю сполуку ідентифіковано у екстракті з дріжджів *Candida lipolytica* та китайської лікарської рослини *Strobilanthes cusia* Kuntze. Однак такий метод добування має низький вихід, тому синтетичний шлях є значно вигіднішим. Одним із поширених методів синтезу триптантрину є конденсація ізатину та ізатового ангідриду в середовищі толуолу за присутності триетиламіну (TEA) [2].

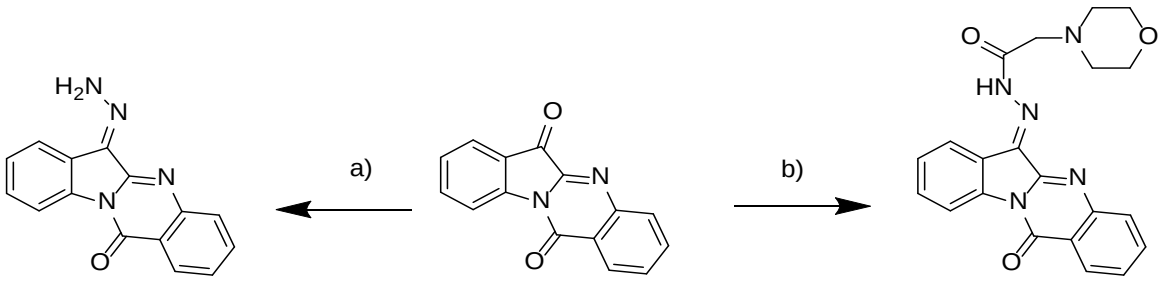
Введення замісників у різні положення триптантрину здатне змінювати та модулювати його біологічну активність, що зумовлює постійний пошук нових біологічно активних похідних та шляхів їх синтезу.

Оксими триптантринів у 6-му положенні мають доведену противірусну та протизапальну активність [3]. Очікується, що введення гідрофільної групи в триптантриновий цикл покращить розчинність у воді, придатність сполуки як потенційного лікарського засобу. В якості найбільш ефективного шляху такої модіфікації нами було обране введення (диетиламіно)етоксигрупи у положення 8 триптантрину за наступною схемою:



Реагенти та умови: **a)**, ізатовий ангідрид, TEA (5 екв.), толуен, кип’ят.; **b),** $AlBr_3$ (3 екв.), нітробензен, 115-125 ◦C, **c),** $(C_2H_5)NC_2H_4Cl*HCl$ (3.5 екв.), K_2CO_3 (8 екв.), CH_3Cl, H_2O, перем.

Ще одним зручним місцем функціоналізації похідних триптантрину є карбонільна група у положенні 6. Відомо, що гідразинові похідні триптантрину мають більший потенціал для формування водневих зв'язків, що впливає на проникнення в клітини і взаємодію з білками. Також, аналогічні похідні показали помірну протипухлинну активність [4]. Таким чином 6-гідразони триптантрину також є привабливими об'єктами нашого дослідження. Їх було синтезовано цільові за наведеною схемою:



Реагенти та умови: **a)**, гідразин гідрат, тетрагідрофуран, кип'ят. 12 год., переміш.; **b)**, 2-морфоліноацетогідразид, етанол, HCl, кип'ят., перем.

Чистоту та будову всіх синтезованих сполук підтвердили за допомогою методів хроматографії та мас-спектрометрії.

1. Kaur, R., Manjal, S.K., Rawal, R.K., Kumar, K., Recent Synthetic and Medicinal
2. Perspectives of Tryptanthrin, Bioorganic & Medicinal Chemistry (2017).
3. Sharma V. M., Prasanna P., Abi Seshu K. V., Renuka B., Laxman Rao C. V., Sunil Kumar G., Prasad Narasimhulu C., Aravind Babu P., Puranik R. C., Subramanyam D., Venkateswarlu A., Rajagopal S., Sunil Kumar K. B., Seshagiri Rao C., Rao Mamidi N. V. S., Dhanvanthri S., Ajaykumar R., Rajagopalan R. Novel Indolo[2,1-b]quinazoline Analogues as Cytostatic Agents: Synthesis, Biological Evaluation and Structure–Activity Relationship. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2002. Vol. 12. P. 2303-2307.
4. Schepetkin I., Khlebnikov A., Potapov A., Kovrizhina A., Matveevskaya V., Belyanin M., Quinn M. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of 11H-indeno[1,2-b]quinoxalin-11-one derivatives and tryptanthrin- 6-oxime as c-Jun N-terminal kinase inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry. 2019. Vol. 161. P. 179 – 191.
5. Guda, R., Korra, R., Balaji, S., Palabindela, R., Eerla, R., Lingabathula, H., … Kasula, M. (2017). Design, synthesis and biological evaluation of 8-substituted-6-hydrazonoindolo[2,1- b]quinazolin-12(6 H)-one scaffolds as potential cytotoxic agents: IDO-1 targeting molecular docking studies. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 27(20), 4741–4748.