

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ

На правах рукопису

СОРОКІНА Інна Вадимівна

**СИНТЕЗ, РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ
ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ
3-(1Н-БЕНЗІМІДАЗОЛІЛ-2)КУМАРИНІВ
ТА ЇХ 2-ІМІНОАНАЛОГІВ**

15.00.07⁵ — фармацевтична хімія та фармакогнозія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Харків 1997

615.2



Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано на кафедрі органічної хімії Української фармацевтичної академії (м. Харків).

Наукові керівники: доктор хімічних наук,
доктор фармацевтичних наук, професор
ЧЕРНИХ Валентин Петрович;

доктор хімічних наук, професор
КОВАЛЕНКО Сергій Миколайович

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
ГРИЗОДУБ Олександр Іванович;

доктор фармацевтичних наук, професор
ПЕТЮНІН Геннадій Павлович

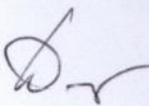
Провідна організація: Київська медична академія післядипломної освіти

Захист відбудеться “25” червня 1997 р. о 9⁰⁰ год. на засіданні спеціалізованої Вченої ради Д 02.16.02 при Українській фармацевтичній академії за адресою: 310002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Української фармацевтичної академії (310168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розіслано “24” травня 1997 р.

Вчений секретар
спеціалізованої Вченої ради,
доктор фармацевтичних наук,
професор

 Д. І. Дмитрієвський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми і ступінь дослідженості тематики.

Дев'яності роки принесли свої особливості в проблеми охорони здоров'я людини та лікування різноманітних захворювань. Все більш актуальними стають ВІЛ/СНІД, злоякісні та доброякісні новоутворення, алергічні захворювання тощо. За даними ВООЗ, СНІД став у США причиною № 1 смерті молодих чоловіків від 23 до 44 років у 1994 році, випередивши смертність від травм, серцево-судинних захворювань та новоутворень. Слід відзначити, що динаміка захворюваності на ВІЛ/СНІД в Україні (зокрема, сплеск інфікування ВІЛ/СНІДом в 1996 році у південних областях країни) цілком аналогічна динаміці в США приблизно 10 років тому, тож можна очікувати аналогічних наслідків.

Ситуація в Україні, крім того, має свої особливості. Внаслідок аварії на ЧАЕС значна територія країни була забруднена штучними довгоживучими радіонуклідами. За оцінками спеціалістів екологічно значуще забруднення території (на рівні 10 доаварійних фонів та вище) зареєстровано на площі біля 130 тис. кв. км, тобто на 20 % території України.

В цілому сучасне становище можна охарактеризувати як комплекс факторів, що складається з комбінованого і сумісного впливу радіації з іншими факторами фізичної, хімічної та біологічної природи і викликає ряд шкідливих наслідків для населення; постійний психогенний стрес; відсутність достатньої кількості чистих продуктів та вітамінів. Це призводить до зростання показників практично по всіх групах захворювань, але в більшій мірі по групі захворювань серцево-судинної системи, органів кровотворення, системи травлення, нервової системи та новоутворень.

З огляду на існуючий стан речей, ми зупинили свій вибір на класі похідних кумарину, представники якого за даними попередніх дослідників володіють антиретровірусною, протипухлинною, антиалергічною, радіопротекторною та іншими видами біологічної активності. Об'єктами дисертаційної роботи є 3-(1H-бензімідазоліл-2)кумарини та їх 2-іміноаналогі, що поєднують в своїй структурі кумариновий фрагмент із залишком бензімідазолу, який також є відомим фармакофором. Похідні бензімідазолу застосовуються як імуномодулятори, судиннорозширюючі та антигельмінтні засоби.

Розширення групи похідних кумарину за допомогою синтетичних методів дозволяє динамічно модифікувати структуру цих сполук, що робить їх перспективними для детальних біологічних та фізико-хімічних досліджень.

Похідні кумарину використовуються як активні середовища для лазерів, біологічні маркери тощо. З огляду на це об'єкти представленої роботи є перспективними з точки зору пошуку флуоресцентних та лазерних барвників.

Дисертаційна робота є продовженням досліджень з синтезу та вивчення похідних кумарину, що проводяться на кафедрі органічної хімії Української фармацевтичної академії (УкрФА).

Мета і завдання досліджень. Мета досліджень — розробка нових та вдосконалення існуючих методів синтезу похідних кумарину і продуктів їх перетворень, як потенційних біологічно активних сполук, та скринінг біологічної активності синтезованих речовин.

Для її досягнення сформульовані такі завдання:
— проаналізувати існуючий світовий досвід в галузі синтезу та вивчення біологічної активності похідних кумарину;

- синтезувати систематичні ряди 3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумаринів та їх 2-іміноаналогів, що містять різноманітні замісники у бензольному кільці та 2-іміногрупі; вивчити взаємодію 2-імінокумаринів з нуклеофільними реагентами, що проходить без розкриття імінолактонного циклу;
- здійснити реакції рециклізації 2-імінокумарин-3-карбоксамідів під дією нуклеофільних реагентів: о-фенілендіамінів, о-амінофенолів, о-амінотіофенолу;
- вивчити взаємодію 3-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-імінокумаринів з о-фенілендіаміном;
- синтезувати 5-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-(алкіл-, арил-)4-оксо-2,3,5,6-тетрагідро-2,6-метано-2Н-1,3-бензоксазоцини реакцією 3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумаринів з метилкетонами;
- вивчити за допомогою інструментальних (ІЧ-, УФ-, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія) методів будову синтезованих речовин;
- вивчити мембранотропну активність одержаних сполук в умовах радіації та стресу та виявити закономірності зв'язку "структура – дія".

Методологічна основа, об'єкти і методи дослідження.

Об'єкти досліджень — 3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумарини, їх 2-іміноаналогі та продукти їх перетворень: 2-ариліміно-3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумарини, 2-ацилідразоно-3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумарини, 6-(1Н-бензімідазоліл-2)-бензімідазо[1,2-а]хіноліни та 5-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-(алкіл-, арил-)4-оксо-2,3,5,6-тетрагідро-2,6-метано-2Н-1,3-бензоксазоцини, а також 3-(бензоксазоліл-2)кумарини і 3-(бензімідазоліл-2)кумарини.

Методи дослідження: синтез 2-імінокумарин-3-карбоксамідів під дією нуклеофільних реагентів: о-фенілендіамінів, о-амінофенолів, о-амінотіофенолу.

Методи дослідження: вивчення взаємодії 3-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-імінокумаринів з о-фенілендіаміном;

Предмет досліджень — методи тонкого органічного синтезу, фізико-хімічні властивості та біологічна активність сполук, які є об'єктами дисертації.

Методи досліджень — синтетичні, інструментальні (ІЧ-, УФ-, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія), метод кислотних ерит-програм та статистичної обробки даних.

Наукова новизна і теоретична цінність дослідження.

Вперше синтезовані 2-N-заміщені 3-(1H-бензімідазоліл-2)-2-імінокумарини.

Розроблено новий метод одержання 3-(1H-бензімідазоліл-2)кумаринів, 3-(бензтіазоліл-2)кумаринів та 3-(бензоксазоліл-2)-кумаринів шляхом рециклізації 2-імінокумарин-3-карбоксамідів під дією нуклеофільних реагентів.

Вперше здійснено рециклізацію 3-(1H-бензімідазоліл-2)-2-імінокумаринів під дією о-фенілендіаміну і одержані 6-(1H-бензімідазоліл-2)-бензімідазо[1,2-a]хіноліни.

Взаємодією 3-(1H-бензімідазоліл-2)кумаринів з метилкетонами вперше одержано 5-(1H-бензімідазоліл-2)-2-(алкіл-, арил)-4-оксо-2,3,5,6-тетрагідро-2.6-метано-2H-1,3-бензоксазоцини.

Одержано дані щодо будови та фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук, які розширюють уявлення про зв'язок структури з фізико-хімічними та біологічними властивостями в ряді сполук цих класів та споріднених структур.

Вивчена мембранотропна активність синтезованих речовин *in vitro* та встановлені деякі закономірності зв'язку "структура – активність".

Практична значущість дослідження і впровадження наукових розробок. Проведений аналіз сучасних досліджень біологічної

активності похідних кумарину, результати якого можуть бути використані для подальшого цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук цього класу.

Розроблений метод одержання 3-(1Н-бензімідазоліл-2)-, 3-(бензоксазоліл-2)- та 3-(бензтіазоліл-2)кумаринів, який дозволяє варіювати замісники у гетероциклічному фрагменті в положенні 3 кумаринового ядра.

Дослідження реакцій рециклізації 3-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-імінокумаринів під дією нуклеофільних реагентів та взаємодії 3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумаринів з метилкетонами розширюють можливості синтетичної модифікації похідних кумарину.

Результати інтерпретації одержаних спектральних даних розширюють уявлення про електронну та просторову будову похідних кумарину та продуктів їх перетворення і можуть бути використані для цілеспрямованого пошуку структур з практично корисними властивостями.

Вивчений вплив похідних кумарину та продуктів їх перетворення на мембрани еритроцитів в умовах радіації та стресу і встановлені деякі закономірності зв'язку "структура – дія".

Матеріали та результати досліджень використовуються у науково-дослідній роботі лабораторії експериментальної ендокринології Інституту експериментальної радіології Центру радіаційної медицини АМН України (м. Київ).

Апробація роботи. Основні результати досліджень були викладені й обговорені на республіканській науковій конференції "Реализация научных достижений в практической фармации" (Харків, 1991), XVIII Українській конференції з органічної хімії (Харків, 1995) та науково-практичній конференції, присвяченій

75-річчю УкрФА “Досягнення сучасної фармації — в медичну практику” (Харків, 1996).

Публікації. За темою дослідження опубліковано 9 робіт та 1 роботу подано до друку.

Зв'язок завдань досліджень з проблемним планом фармацевтичних наук. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт УкрФА (номер державної реєстрації 01.91.0002385).

Структура і обсяг роботи. Дисертаційна робота складається з вступу, 3 глав і загальних висновків. Викладена на 126 сторінках машинописного тексту, містить 15 таблиць і 36 рисунків. Перелік літератури містить 124 джерела.

Особистий внесок дисертанта у розробку наукових результатів:

Особистий внесок авторів полягає в одержанні та обговоренні наукових результатів, які викладені в дисертації, плануванні та проведенні експериментальних досліджень, обґрунтуванні та розробці розвинутих у дисертації підходів.

Положення, які виносяться на захист:

1. Синтез 2-ацилгідразоно-3-(1H-бензімідазоліл-2)кумаринів та 2-ариліміно-3-(1H-бензімідазоліл-2)кумаринів.

2. Новий метод одержання 3-(1H-бензімідазоліл-2)-, 3-(бензоксазоліл-2)-, та 3-(бензтіазоліл-2)кумаринів шляхом рециклізації 2-імінокумарин-3-карбоксамідів під дією нуклеофільних реагентів.

3. Результати вивчення реакції рециклізації 3-(1H-бензімідазоліл)-2-імінокумаринів під дією о-фенілендіаміну.

4. Синтез 5-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-(алкіл-, арил-) 4-оксо-2,3,5,6-тетрагідро-2,6-метано-2Н-1,3-бензоксазочинів шляхом взаємодії 3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумаринів з метилкетонами.

5. Результати дослідження будови синтезованих сполук за допомогою фізико-хімічних методів.

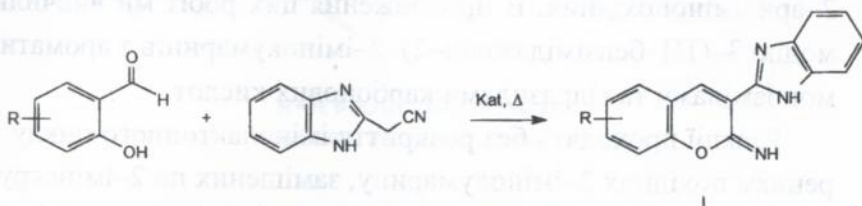
6. Дані вивчення мембранотропної активності синтезованих речовин *in vitro* в умовах радіації та стресу.

ЗМІСТ РОБОТИ

1. Синтез 3-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-імінокумаринів та вивчення реакційної здатності 2-іміногрупи

3-(1Н-Бензімідазоліл-2)-2-імінокумарини (I) одержували за реакцією Кньюенагеля взаємодією саліцилових альдегідів з 2-ціанометилбензімідазолом в середовищі пропанолу-2 в присутності основного каталізатору (піперидин) при нагріванні.

Схема 1



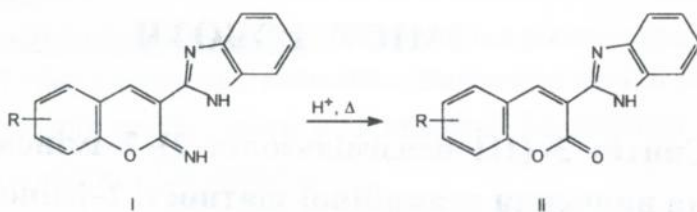
I: R = H; 6-OCH₃; 6-NO₂; 6-Br; 7-OH; 7-N(C₂H₅)₂; 8-OCH₃;
5,6-бензо; 6-н-С₆Н₁₃; 7-ОН; 6-Cl; 6,8-диCl

Далі сполуки (I) піддавали кислотному гідролізу. Потрібно зауважити, що 3-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-імінокумарини є досить стабільними по відношенню до дії кислоти. Розрахунки за методом молекулярної механіки ММХ виявили наявність в молекулах

3-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-імінокумаринів внутрішньомолекулярного водневого зв'язку (ВВЗ). Цей факт підтверджено за допомогою даних ІЧ- та ПМР-спектроскопії.

Гідроліз проводили при нагріванні з розведеною хлористоводневою кислотою у співвідношенні 1 частина речовини на 50 частин розведеної НСІ. В результаті гідролізу утворюються 3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумарини (II).

Схема 2



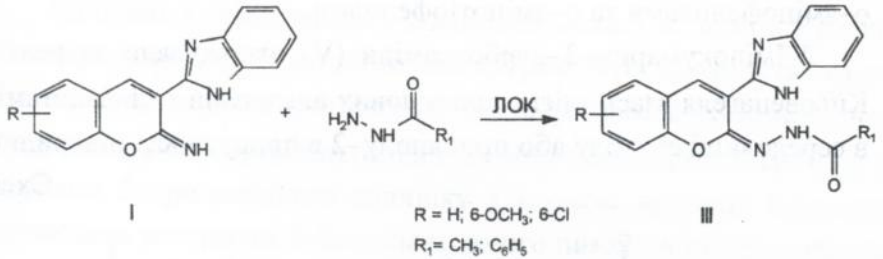
R = H; 6-OCH₃; 6-NO₂; 6-Br; 7-OH; 7-N(C₂H₅)₂; 8-OCH₃;
5,6-бензо; 6-n-C₆H₁₃; 7-OH; 6-Cl; 6,8-диCl

Попередніми дослідженнями, проведеними на кафедрі органічної хімії УкрФА, було показано, що 2-імінокумарин-3-карбоксаміди здатні реагувати з ароматичними амінами з утворенням 2-арилімінопохідних. В продовження цих робіт ми вивчили взаємодію 3-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-імінокумаринів з ароматичними моноамінами та гідрозидами карбонових кислот.

Реакції проходять без розкриття імінолактонного циклу з утворенням похідних 2-імінокумарину, заміщених по 2-іміногрупі.

Взаємодію 3-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-імінокумаринів з гідрозидами оцтової та бензойної кислот проводили в середовищі льодяної оцтової кислоти (ЛОК) при кімнатній температурі або незначному нагріванні для розчинення вихідних реагентів.

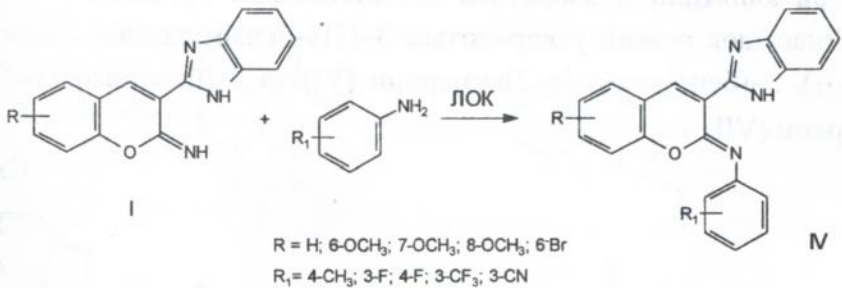
Схема 3



Внаслідок реакцій одержані 2-ацилгідрозо-3-(1H-бензімідазоліл-2)кумарини (III).

Реакцію сполук (I) з ароматичними первинними амінами також проводили в середовищі льодяної оцтової кислоти при кімнатній температурі або незначному нагріванні.

Схема 4



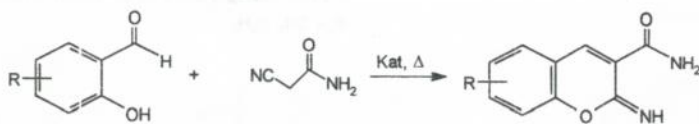
2. Рециклізація 3-заміщених 2-імінокумаринів під дією нуклеофільних реагентів

Продовжуючи вивчення реакційної здатності 3-заміщених 2-імінокумаринів під дією нуклеофільних реагентів, ми здійснили

взаємодію 2-імінокумарин-3-карбоксамідів з о-фенілендіаминами, о-амінофенолами та о-амінотіофенолом.

2-Імінокумарин-3-карбоксаміди (V) одержували за реакцією Кньюенагеля взаємодією саліцилових альдегідів з ціанацетамідом в середовищі етанолу або пропанолу-2 в присутності піперидину.

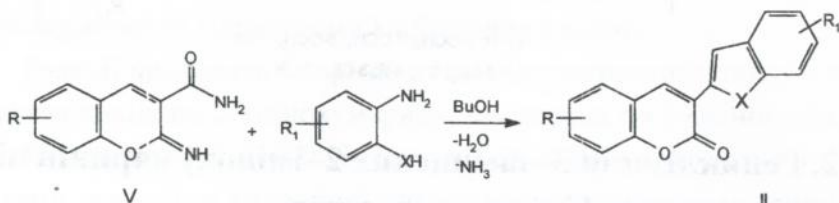
Схема 5



V: R = H; 6-OCH₃; 6-NO₂; 6-Br; 7-OH; 7-N(C₂H₅)₂;
5,6-бензо; 6-n-C₆H₁₃; 7-OH; 6-Cl

Під дією о-фенілендіамінів, о-амінофенолів та о-амінотіофенолу 2-імінокумарин-3-карбоксаміди рециклізуються у 3-гетерилзаміщені кумарини. Реакція проходить у середовищі бутанолу при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 3-4 годин. Внаслідок реакції утворюються 3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумарини (II), 3-(бензоксазоліл-2)кумарини (VI) та 3-(бензтіазоліл-2)кумарини (VII).

Схема 6



II: R = H; 6-OCH₃; 6-NO₂; 6-Br; 7-OH; 7-N(C₂H₅)₂;
5,6-бензо; 6-n-C₆H₁₃; 7-OH

R₁ = H; 5-Cl

VI: R = H; 5,6-бензо; R₁ = H; 6-NO₂

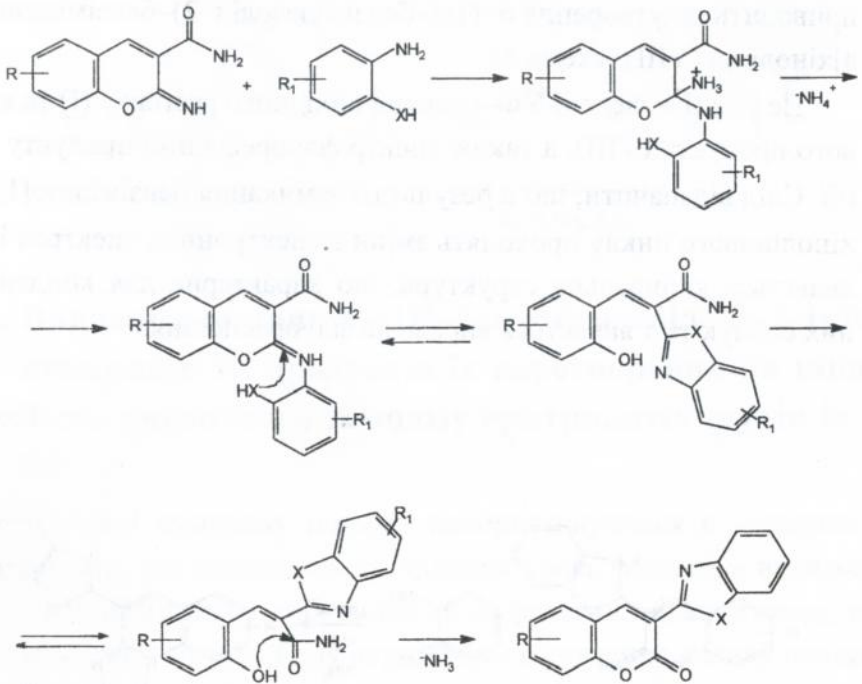
VII: R = H; 6-OCH₃; 5,6-бензо

X = NH (II); O (VI); S (VII)

Перебіг реакції контролювали за виділенням аміаку.

На схемі 7 представлено можливий механізм перебігу реакції. Ймовірно, на першій стадії взаємодія реагентів проходить без розкриття 2-імінолактонного циклу з утворенням 2-N-R-похідного. Далі внаслідок внутрішньомолекулярної взаємодії замісника у положенні 2 ариламінного залишку з атомом вуглецю іміногрупи проходить розкриття 2-імінолактонного циклу. А потім за рахунок цис-транс-ізомерії та взаємодії гідроксильної групи з карбамідною відбувається замикання кумаринового циклу.

Схема 7



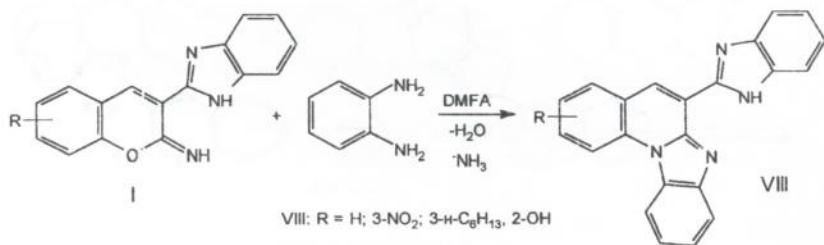
Фізико-хімічні характеристики сполук (II), одержаних двома способами – кислотним гідролізом 3-(1H-бензімідазоліл-2)-2-імінокумаринів (схема 2) та рециклізацією 2-імінокумарин-3-карбоксамідів, співпадають. Змішана проба речовин, одержаних різними способами, не давала депресії температури плавлення.

Використання ідеї рециклізації 2-імінокумаринів було проведено для інших об'єктів, а саме для 3-(1H-бензімідазоліл-2)-2-імінокумаринів (I).

Було знайдено, що взаємодія 3-(1H-бензімідазоліл-2)-2-імінокумаринів з о-фенілендіаміном в середовищі диметилформаміду приводить до утворення 6-(1H-бензімідазоліл-2)-бензімідазо[1,2-a]хінолінів (VIII) (схема 8)

На рис. 1 наведені УФ-спектри вихідного реагенту (I) та кінцевого продукту (VIII), а також спектр флуоресценції продукту реакції. Слід відзначити, що в результаті замикання бензімідазо[1,2-a]-хінолінового циклу проходять зміни в електронних спектрах і проявляється коливальна структура, що характерна для конденсованих сполук та з'являється виражена флуоресценція.

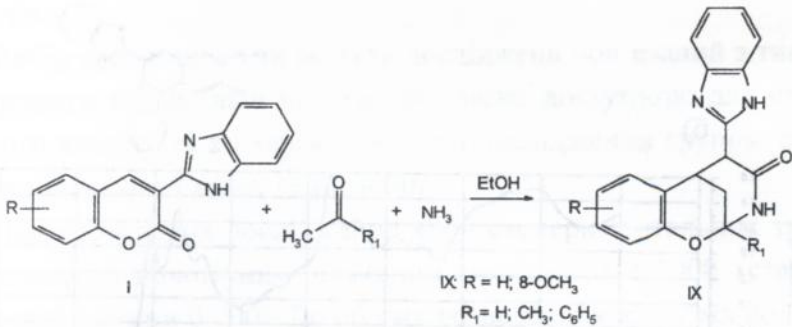
Схема 8



3. Взаємодія 3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумаринів з метилкетонами

Нами вивчено реакцію між 3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумаринами та метилкетонами. Взаємодія проходила в середовищі етанолу з додаванням аміаку. В результаті реакції одержані 5-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-(алкіл-, арил-) 4-оксо-2,3,5,6-тетрагідро-2,6-метано-2Н-1,3-бензоксазони (IX).

Схема 9



4. Вивчення впливу 3-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-імінокумаринів та продуктів їх перетворення на швидкість кислотного гемолізу еритроцитів щурів *in vitro*

Похідні кумарину широко використовуються в медицині як препарати, які впливають на зсідання крові. Механізм антикоагулянтної дії містить в собі вплив як на фактори зсідання крові, так і на мембрани клітин. Тому актуальним є вивчення впливу похідних кумарину на мембрани еритроцитів в умовах стресу, а також при дії інкорпорованих радіонуклідів цезію-137. Експерименти прово-

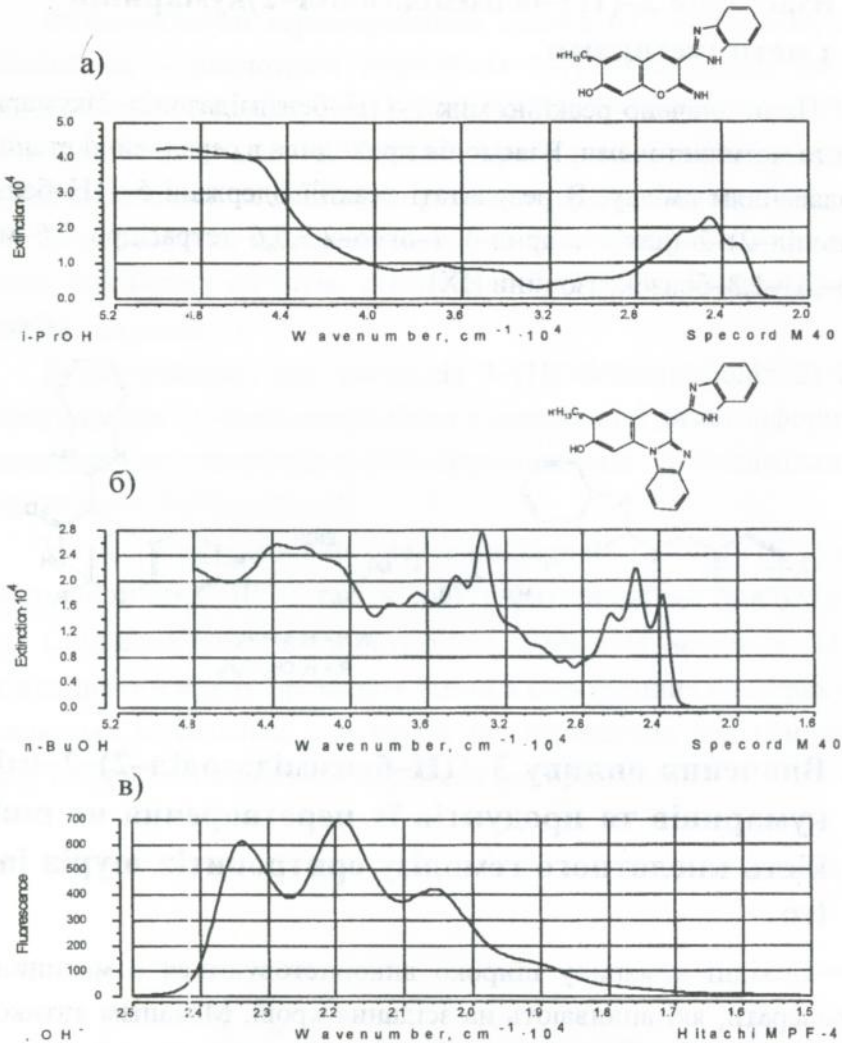


Рис. 2. УФ-спектр 3-(1Н-бензімідазоліл-2)-6-н-гексил-7-гідрокси-2-імінокумарину (а) та УФ-спектр (б) і спектр флуоресценції (в) 6-(1Н-бензімідазоліл-2)-3-н-гексил-2-гідрокси-бензімідазо[1,2-а]хіноліну

дилися із синтезованими похідними кумарину на крові трьох груп щурів: інтактних тварин, тварин, які піддавалися дії стресу (імобілізаційний стрес щотижня на протязі 4 тижнів по 2 години), та щурів, які протягом трьох місяців щоденно вживали разом з харчовим раціоном по 600 Бк цезію-137 (доза біля 1 Бер). Резистентність еритроцитів визначали за швидкістю кислотного гемолізу.

Застосований метод кислотних еритрограм, принцип якого полягає в тому, що під впливом гемолітика відбувається розпад еритроцитів.

Вибір еритроцитів як об'єкта досліджень пов'язаний з тим, що еритроцити є найбільш численною, легко доступною для статистичного аналізу та колориметричного дослідження групою клітин завдяки наявності в них гемоглобіну.

Для проведення дослідження кров експериментальних тварин розчиняли фізіологічним розчином приблизно 1:1000 (стандарт оптичної густини 0,700). До об'єму розведеної крові 2 мл додавали спиртові розчини речовин, що вивчалися, у кількості 4 мкл 1 % розчину. Інкубація проходила при температурі 24⁰С протягом 10 хвилин. Через цей час суспензію еритроцитів вміщували до кювети фотоелектроколориметру та додавали гемолітик – 0,004 н розчин соляної кислоти на ізотонічному розчині хлориду натрію. Суміш ретельно перемішували в кюветі протягом 10 сек. Після цього кожні 5 сек реєстрували оптичну густину вмісту кювети до двох-трьох однакових значень. Наприкінці вимірювання зберігалася оптична густина, як залежала від поглинання розчину солянокислого гематину, що утворювався внаслідок руйнування еритроцитів. Дослідження проводилися на довжині хвилі 650 нм.

Внаслідок вимірювань одержували ряд значень змінення оптичної густини розчину крові у різні проміжки часу.

На основі одержаних даних побудовані графічні залежності кількості зруйнованих еритроцитів у відсотках від інтервалу часу, що пройшов з початку вимірювання, і одержані кислотні еритрограми.

Порівняння кислотної резистентності еритроцитів інтактних тварин, тварин, що зазнали впливу малих доз інкорпорованого опромінення, а також тварин, що зазнали впливу хронічного стресу, свідчить про їх неоднорідність. Картина кислотного гемолізу тварин, що зазнали впливу радіації, порівняно з інтактними тваринами, свідчить про те, що в умовах впливу малих доз радіації підвищується резистентність еритроцитів до кислотного гемолізу. Подібні відмінності, але менш виражені, спостерігаються і у тварин, які зазнали впливу стресу. Це може бути наслідком як наявності в крові більш молодих форм еритроцитів, так і зміни іонної проникності мембран. У тварин, які підлягали впливу хронічного багатозразового стресу, визначені подібні відмінності резистентності еритроцитів.

Результати досліджень показали, що похідні 3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумаринів, що містять хлор в бензімідазоліному фрагменті, значно прискорюють гемоліз. Похідні 3-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-імінокумарину гальмують руйнування еритроцитів. Найбільше уповільнюють гемоліз сполуки класу 6-(1Н-бензімідазоліл-2)-бензімідазо[1,2-а]хінолінів.

Проведені дослідження дозволяють вважати похідні кумарину та продукти їх перетворення перспективною групою сполук для пошуку лікарських засобів, що могли б підвищувати резистентність мембранних структур, які в даному дослідженні були представлені мембранами еритроцитів, до негативного впливу факторів довкілля, зокрема радіації та стресу.

ВИСНОВКИ

1. За розробленими та вдосконаленими методиками синтезовані систематичні ряди 3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумаринів та їх 2-іміноаналогів. Одержано 70 сполук, 37 з яких раніше не описані в літературі.
2. Вивчено взаємодію 3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумаринів з нуклеофільними реагентами, що відбувається без розкриття імінолактонного циклу, і одержано раніше не описані 2-ацилгідразоно-3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумарини та 2-ариліміно-3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумарини.
3. Вивчено взаємодію 2-імінокумарин-3-карбоксамідів з о-фенілєндіаминами, о-амінофенолами та о-амінотіофенолом і встановлено, що в результаті рециклізаційного процесу утворюються 3-гетерилзаміщені кумарини. Обговорено ймовірний механізм реакції.
4. Рециклізацією 3-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-імінокумаринів під дією о-фенілєндіаміну одержано не описаний в літературі клас сполук - 6-(1Н-бензімідазоліл-2)-бензімідазо[1,2-а]хіноліни.
5. Встановлено раніше невідомий факт взаємодії 3-(1Н-бензімідазоліл)кумаринів з метилкетонами з утворенням 5-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-(алкіл-, арил-)-4-оксо-2,3,5,6-тетрагідро-2.6-метано-2Н-1,3-бензоксазопинів.
6. За допомогою сучасних спектральних методів вивчено будову синтезованих сполук і встановлено закономірності зв'язку структури з фізико-хімічними властивостями.
7. Проведено аналіз досліджень біологічної активності похідних кумарину, на основі якого встановлені деякі закономірності для

цілеспрямованого пошуку біологічно активних сполук серед похідних кумарину та продуктів їх перетворення.

8. За допомогою методу кислотних еритрограм вивчений *in vitro* вплив синтезованих речовин на швидкість кислотного гемолізу еритроцитів в умовах дії хронічного стресу та малих доз внутрішнього опромінення. Виявлено, що найбільш перспективними речовинами, що виявляють мембраностабілізуючу активність в умовах радіації та стресу, є 6-(1Н-бензімідазоліл-2)-бензімідазо[1,2-а]хіноліни.

Тема дисертації відображена в публікаціях:

1. Рециклизация 2-имино-2Н-1-бензопиранов под действием нуклеофильных реагентов. 3. Взаимодействие 2-иминокумарин-3-карбоксамидов с о-фенилендиамином, о-аминофенолом и о-аминотиофенолом // С.Н.Коваленко, В.П.Черных, И.В.Сорокина и др. – ХГС. – (в друку).
2. Синтез, фізико-хімічні властивості та мембранотропна активність 6-(1Н-бензімідазоліл-2)-бензімідазо[1,2-а]хінолінів / І.В.Сорокіна, А.О.Порохняк // Фармац. журн. – 1997. – № 4. – С. 77–78.
3. Синтез, реакційна здатність та вплив на кислотний гемоліз еритроцитів 3-(1Н-бензімідазоліл-2)-2-імінокумаринів та продуктів їх перетворення / І.В. Сорокіна, А.О. Порохняк, М.В.Васильєв та інш. // Фармакологічний вісник. – 1997. – № 2. – С. 30–31.
4. Сорокіна І.В., Порохняк А.О. Влияние производных кумарина на мембраны эритроцитов в условиях радиации и стресса // Сб. научн.–практич. работ “Чернобыльская трагедия и здоровье киевлян через 10 лет”. – Киев, 1996. – С. 80.

5. Сорокіна І.В., Порохняк А.О. Вплив похідних кумарину на резистентність мембран в умовах радіації та стресу // Вісник наукових досліджень. – 1997. – № 4–5. – С. 50–52.
6. Взаємодія 2-іміно-2Н-1-бензопіранів з гідразидами карбонових кислот / С.М. Коваленко, Я.В. Білокінь, М.В. Васильєв та інші. // Тез. доп. наук.-практ. конф., присвяченої 75-річчю Української фармацевтичної академії “Досягнення сучасної фармації – в медичну практику”. – Харків, 1996. – С. 46–47.
7. Рециклізація 2-іміно-3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумаринів під дією о-фенілендіамінів / І.В. Сорокіна, С.М. Коваленко, В.П. Черних, С.А. Руднев // Тез. доп. наук.-практич. конф., присвяченої 75-річчю Української фармацевтичної академії “Досягнення сучасної фармації – в медичну практику”. – Харків, 1996. – С. 73–74.
8. Взаємодія 3-(1Н-бензімідазоліл-2)кумаринів з метилкетонами / І.В. Сорокіна, С.М. Коваленко, А.О. Порохняк, І.Є. Білов // Тез. доп. наук.-практ. конф., присвяченої 75-річчю Української фармацевтичної академії “Досягнення сучасної фармації – в медичну практику”. – Харків, 1996. – С. 74–75.
9. Вивчення продуктів взаємодії 2-імінокумарин-3-карбоксамідів з о-фенілендіаминами / С.М.Коваленко, І.В.Сорокіна, В.П.Черних, С.М.Івков // Тез. доп. XVII Укр. конф. з органічної хімії, жовтень 1995 р. – Харків, 1995. – С. 32.
10. Взаимодействие производных циануксусной кислоты с 2-оксибензальдегидами / В.А.Зубков, И.В.Баранник, И.В.Сорокина и др. // Тез. докл. республ. научной конференции “Реализация научных достижений в практической фармации”, 16–18 октября 1991 г. – Харьков, 1991. – С. 128–129.

Сорокина И.В. “Синтез, реакционная способность и биологическая активность 3-(1Н-бензимидазолил-2)кумаринов и их 2-иминоаналогов”.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 15.00.07 — фармацевтическая химия и фармакогнозия; Украинская фармацевтическая академия, Харьков, 1997 г.

Диссертацией является рукопись.

По разработанным и усовершенствованным методикам синтезированы систематические ряды 3-(1Н-бензимидазолил-2)кумаринов и их 2-иминоаналогов, 2-ацилгидразоно-3-(1Н-бензимидазолил-2)кумарины, 2-арилимино-3-(1Н-бензимидазолил-2)кумарины, 6-(1Н-бензимидазолил)-бензимидазо[1,2-а]хинолины, 5-(1Н-бензимидазолил-2)-2-(алкил-, арил-)4-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-2,6-метано-2Н-1,3-бензоксазоцины, 3-(бензоксазолил-2)кумарины и 3-(бензтиазолил-2)кумарины.

Изучено взаимодействие 3-замещенных 2-иминокумаринов с нуклеофильными реагентами, которое протекает с раскрытием и без раскрытия иминолактонного цикла.

Строение и индивидуальность полученных соединений доказаны с помощью ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Проведен анализ современных исследований биологической активности производных кумарина. Изучено влияние синтезированных соединений *in vitro* на скорость кислотного гемолиза эрит-

роцитов крыс. Показано, что производные кумаринов и продукты их превращений являются перспективными веществами для поиска веществ с мембраностабилизирующей активностью в условиях радиации и стресса.

Sorokina I.V. "Synthesis, reaction ability and biological activity of 3-(1H-benzimidazolyl-2)coumarins and their 2-iminoanalogs".

The thesis for Ph. D. in Chemistry on speciality 15.00.07 — Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Ukrainian Academy of Pharmacy, Kharkov, 1997.

The thesis is a manuscript.

The systematic rows of 3-(1H-benzimidazolyl-2)coumarins, their 2-iminoanalogs, 2-arylimino-3-(1H-benzimidazolyl-2)coumarins, 2-acylhydrazono-3-(1H-benzimidazolyl-2)coumarins, 6-(1H-benzimidazolyl)-benzimidazo[1,2-a]quinolines, 5-(1H-benzimidazolyl-2)-2-(alkyl-, aryl-)-4-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-2,6-methane-2H-1,3-benzoxazocines and 3-(benzoxazolyl-2)coumarines and 3-(benzthiazolyl-2)coumarines have been obtained.

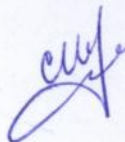
The interaction between the 3-substituted 2-iminocoumarins and the nucleophiles with the iminolacton cycle opening and without them has been studied.

The structure and individual patterns of the compounds obtained were confirmed using such physical and chemical methods as IR-, UV-, PMR-spectroscopy, mass-spectrometry and element analysis.

The analysis of the current researches in the field of the biological activity of the coumatin derivatives has been carried out. The effects of compounds obtained on the acidic hemolysis of erythrocytes have been

investigated in conditions of radiation and stress. The perspective of search of the compounds with the mebranostability properties in the coumarins derivatives has been showed.

Ключові слова: синтез, кумарин, бензімідазол, кислотний гемоліз, радіація, стрес.



Подписано к печати 24.04 97. Формат 60x84 1/16.

Бумага для множительных аппаратов

Зак. 635 Тир. 100.

ООО "Нова Ньюс", 310153, Харьков, пр-т 50 лет ВЛКСМ, 52.