



# **Пиранның биологиялық белсенді хиральды туындылары**

**Дәріскер: х.ғ.к., доцент**

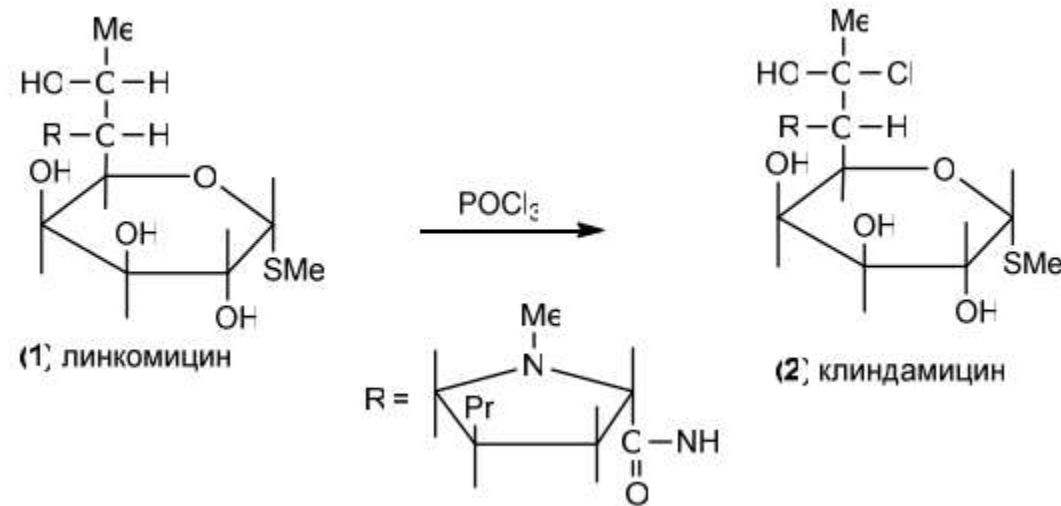
**Дюсебаева Мөлдір Әкімжанқызы**



Антибактериалды әсердің кең спектрі бар бірқатар табиғи антибиотиктердің құрамында пергидропиран ядросы бар. Оларға, мысалы, линкомицин (1), клиндамицин (2), стрептомицин (3), канамицин, неомицин және т.б. табиғи антибиотик линкомицин (1) бірқатар грам-позитивті және грам-теріс бактерияларға қарсы жоғары белсенділікке ие. Клиндамицин (2) одан да айқын (бірнеше есе) Бактерияға қарсы белсенділікті көрсетеді. Бұл жартылай синтетикалық антибиотик линкомицинді стереоселективті хлорлау арқылы синтезделеді (1).



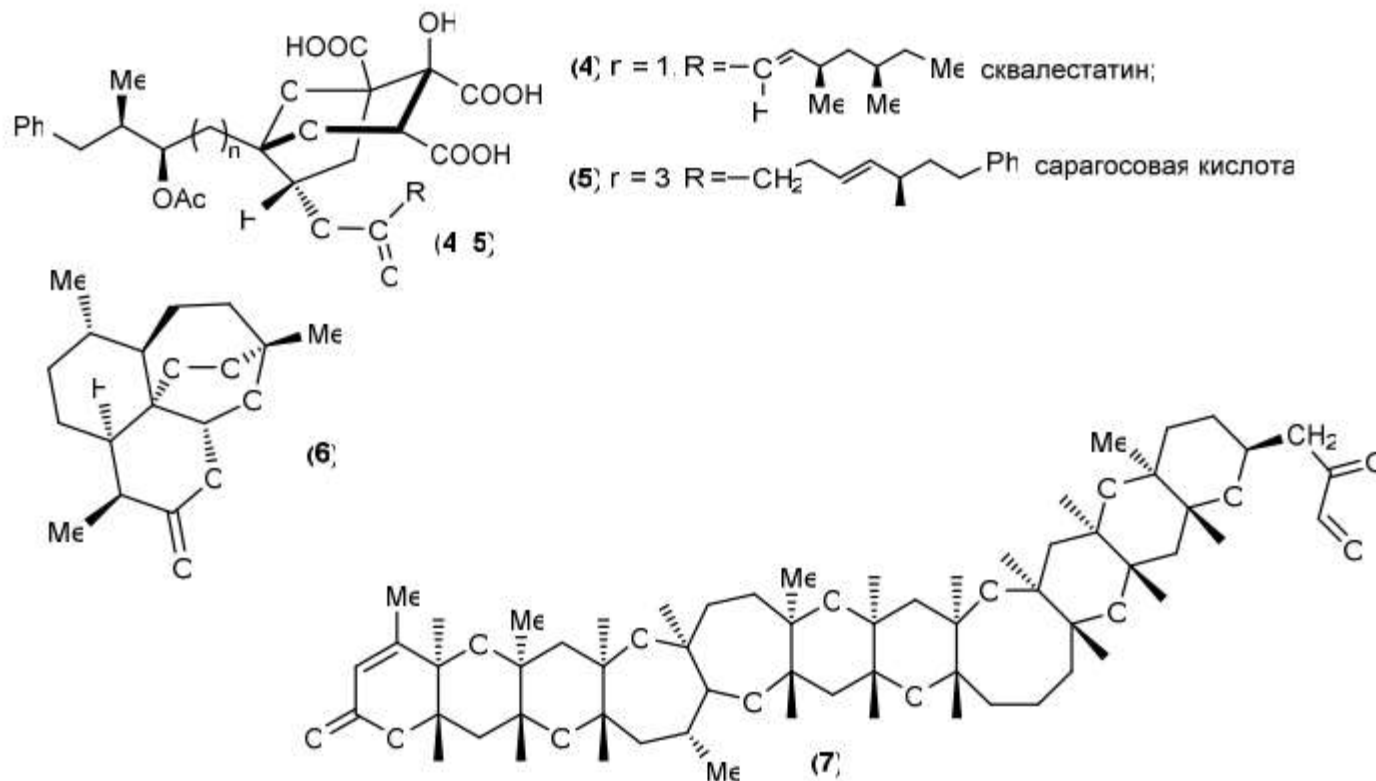
Галоидтау  $S_N2$  механизмі бойынша жүреді, нәтижесінде ол топты профиль тобындағы С-2 асимметриялық көміртегі атомының конфигурациясының толық айналмалы хлорымен алмастырады:



Стрептомицин (3) – *Streptomyces globisporum* өндірушісі – туберкулезді емдеуде қолданылады. Ол микобактериялармен ақуыз синтезін тежейді, рибосомалармен байланысады және патогендік бактерияның РНҚ дұрыс жұмыс істемеуіне әкеледі. Аталған антибиотиктерді (1 және 3) биотехнологиялық әдіспен шығарады.



1992 жылы бөлу және белгілеу туралы алғаш рет хабарланды. Сквиалестатин құрылымдары (4; Phoma sp мәдениетінен.) және Сарагос қышқылы (5; Sporomiella intermedia – дан) – скваленсинтетазаның екі тиімді ингибиторы, сүтқоректілердегі холестерол биосинтезін бақылайтын фермент:

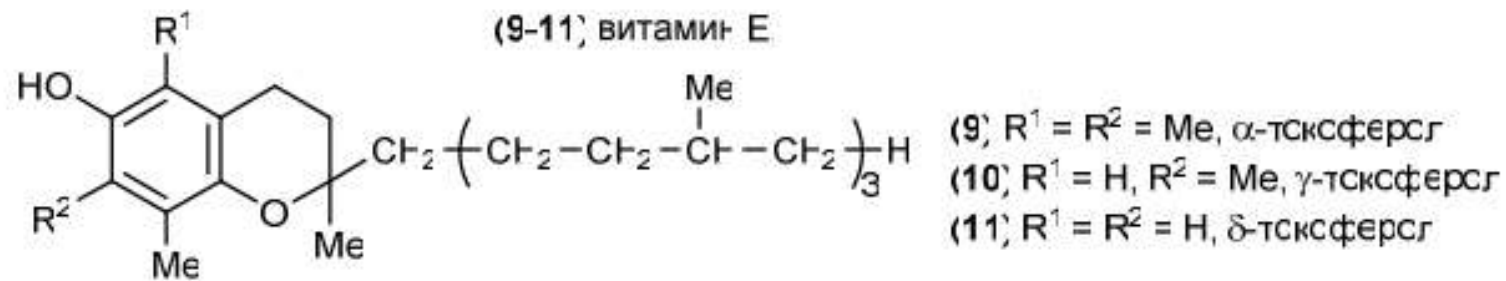
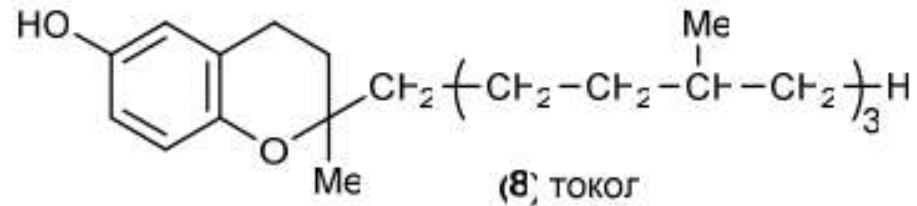




Екі ингибитордың (4 және 5) құрылымы жақын және әрқайсысында 2,8-диоксабицикло[3.2.1]октан (тетрагидрофуран циклімен конденсацияланған 1,3-диоксан циклі) бар. 10 хиральды орталықты қамтитын бұл қосылыстар синтездеме алды (шамамен 30 кезең, жалпы өнімділігі 0,01 – ден 4% - ға дейін) және олар атеросклерозды емдеу үшін өте маңызды биологиялық белсенді қосылыстардың жаңа тобын-қандағы холестериннің жоғары деңгейімен байланысты кең таралған созылмалы тамыр жүйесі ауруын тудырады.

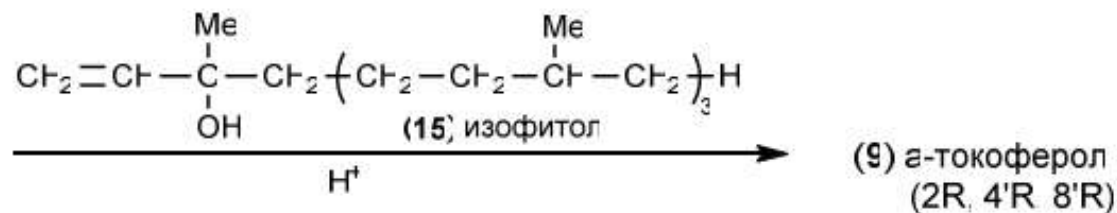
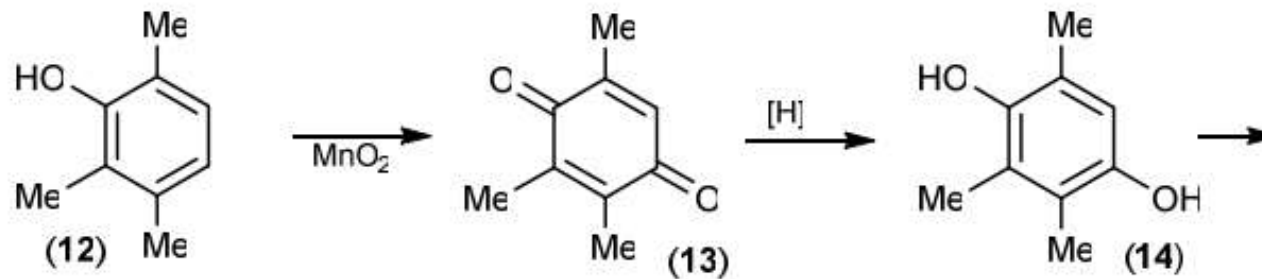


Бензопиранның хиральды туындылары. Антиоксиданттықазіргі медицинада қолданылатын Пиран сериялы хиральды дәрілік заттар негізінен бензопиран туындылары болып табылады. Бензопиранның дигидроқұрылымдарына жыл сайын екі үш он мың тонна мөлшерінде синтезделетін Е дәрумені жатады. Негізгі аралы токол (8) болатын Е дәрумені құрамына токоферолдар деп аталатын заттар тобы кіреді (мысалы, 9-11).





А-токоферол (9) синтезделеді-ең жоғары биоактивтікомпонент, - рацемат түрінде (2R,S-, 4 'R,S-, 8' R,S-диастереомерлер. Бұл жағдайда гидрохинон (14) изофитолмен (15) Льюис қышқылдарымен катализденеді. Гидрохинон (14) 3-метилфенолды метил спиртімен метилдену арқылы алынады, содан кейін белсенді марганец диоксиді триметилфенолды (12) пара-хинонға (13) дейін тотықтырады. Соңғысы қалпына келтіріледі.



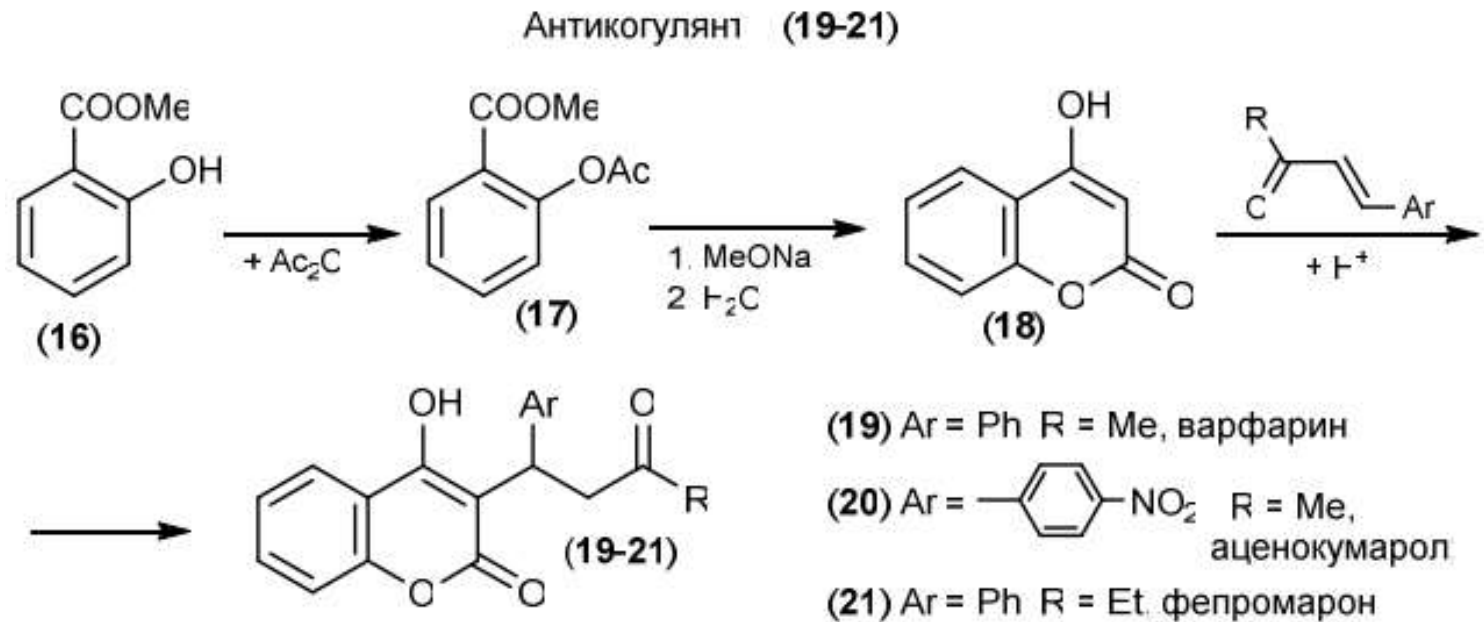


Варфарин тобының антикоагулянттары. Гипертензияға қарсы кромакалим. Қанның антикоагулянты (S) – варфарин (19) атрианы емдеуде аспирирге қарағанда тиімдірек қасиеттерге ие-қан айналымы бұзылып, қан ұйығыштары пайда болатын жүрек ауруы, бұл инфарктқа әкелуі мүмкін. Инфаркт алдындағы науқастарда (s)-варфаринді (оның R-изомері бес есе аз белсенді) қан сұйылтқыш ретінде қолдану инфаркт қаупін күрт төмендетеді. Тромбоциттердің агрегациясына және қанның ұюына әсер ететін осы кластағы антикоагулянттар ретінде медицинада аценокумарол (20) және фепромарон (21) қолданылады. Осы бензопирандардың өнеркәсіптік синтезінде (19-21) бірінші кезеңде Метилсалицилаттың (16) Диэфирге (17) дейін о-ацилденуі қолданылады, содан кейін гидроксикумарин алу үшін натрий метилатының қатысуымен молекулаішілік циклоконденсацияға ұшырайды (18).



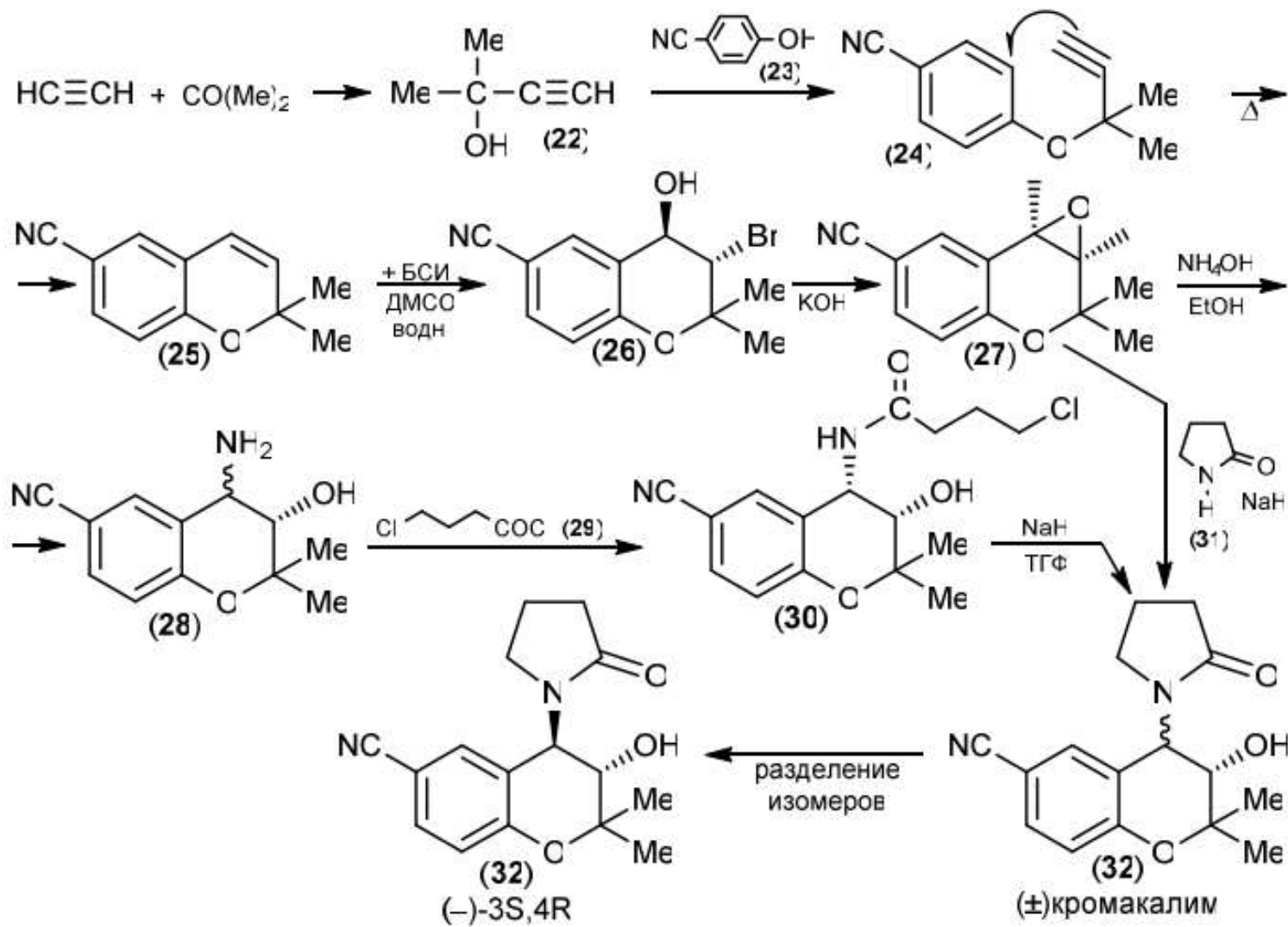


Соңғысы С-3 позициясы бойынша бензалацетондармен алкилденеді, бұл мақсатты антикоагулянттарды алуға әкеледі:





Кромакалим синтезінің схемасы (32) о-дихлорбензолда қайнаған кезде пайда болатын хромдағы (25) арилпропаргилэфирдің (24) молекулаішілік циклизациясына негізделген. Хром (25) Су ДМСО-дағы бромсукцинимидтің әсерінен бромгидринге (26) айналады, ол негіздің қатысуымен дегидробромдалады және циклизацияланадыоксиран (27). Содан кейін کروмакалимді (32) 2-пирролидинон анионын (31) тікелей енгізу арқылы (NaN қатысуымен) немесе эпоксидті аммиакпен ашу арқылы, содан кейін Аралық амин спиртінің (28) 4-хлорбутирилхлоридпен (29) амидке (30) дейін N-ацилденуі арқылы алуға болады, содан кейін хлорбутиламид тобының циклизациясы пирролидинил түзеді орынбасары:



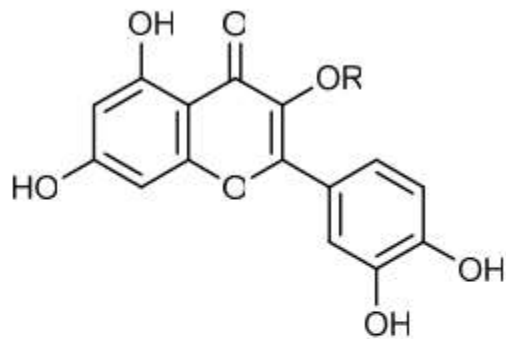


Бензол сақинасында электронды акцепторлық топтың болуы, сондай-ақ пиран фрагментіндегі диметил тобының гемі (с-2 кезінде) гипертензияға қарсы белсенділіктің жоғары көрінісі үшін маңызды. С-4-Тегі алмастырғыштардың өзгеруі алифатты аминдерді енгізу биоактивтілікті төмендететінін көрсетті, ал пирролидиннің, әсіресе 2-оксопирролидиннің болуы (соңғы идея аминдердің метаболикалық тотығуының амидтерге таралуына байланысты пайда болды) ең белсенді рацемиялық дәрілік затқа әкелді (32). Кромакалимнің биоактивтілігі негізінен (-)-3s, 4R-энантиомермен (33), s-(+)- $\alpha$ -метилбензилизотиоцианаттың рацематқа (32) әсерімен, содан кейін аралық уретандардың трихлорсиланмен ыдырауымен қамтамасыз етілетіні анықталды.

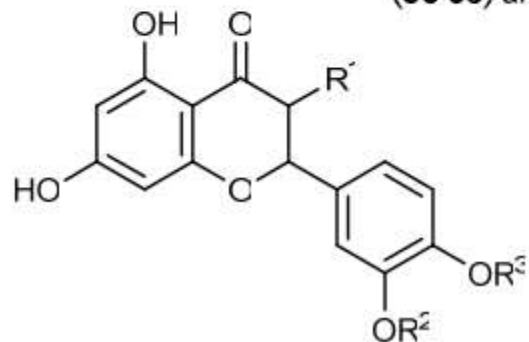


Антиоксидантты флавоноидтар. Р Дәрумені. Гидрокси туындылары 2-арилбензо[*b*]-4*n*-пиран-4-онов маңызды табиғи биофлавоноидтар тобын құрайды (34-38), олардың қоспасы капиллярларды күшейтетін белсенділікті көрсететін Р дәрумені деп аталады (қан капиллярларының сынғыштығы мен өткізгіштігін төмендетеді).

(34-38) витамин Р



(36-38) антиоксиданты флаваноны



(36) R¹ = R² = R³ = H нарингенин;

(37) R¹ = R² = OH, R³ = H дигидрокверцетин

(38) R¹ = рамнозилглюкозид, R² = OH, R³ = H  
гесперидин



Р дәрумені препараттары медицинада қолданылады витамин тапшылығының, радиациялық аурудың, көздің торлы қабығындағы қан кетудің, сондай-ақ ревматизм, гипертония, аллергия және басқа аурулардың алдын алу және емдеу. Олар сондай-ақ антиоксиданттық қасиеттерге ие және С дәрумені мен адреналин гормонын, сондай-ақ тамақ өнімдерін тез тотығудан қорғауға қабілетті (ұқсас тотығуды катализдейтін металл иондарының хелатталған ұстамасының арқасында). Биофлавоноидтар (34-38) тағамдық құрамда биологиялық белсенді заттар инсульт пен жүректің ишемиялық ауруының ықтималдығын азайтады, қан қысымын төмендетеді және коронарлық тамырларды кеңейтеді