

**STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY
OF PRODUCTS OF SYNTHESIS
OF TETRAKETONES WITH ARYLIDEN
ARYLAMINES**

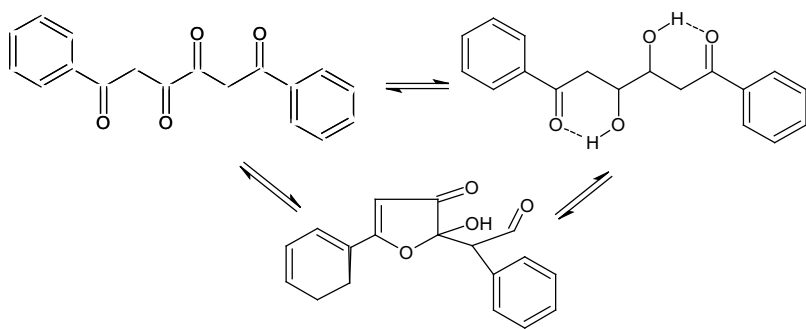
S. Zykova, Candidate of Pharmaceutical sciences
Perm Institute of the Federal Penitentiary Service, Russia

The author presents main stages of synthesis of new biologically active oxazines, obtained as a result of the reaction: 1,6-diaryl-3,4-dihydroxy-2,4-hexadiene-1,6-dione with various Schiff bases. Obtained compounds have shown the antioxidant activity on the model of oxidative stress on the culture of bacterial cells *Escherichia coli* BW 25113. These compounds are promising for further studying of other kinds of biological activity.

Conference participant, National championship
in scientific analytics

Одной из важнейших прикладных задач синтетической химии является получение новых биологически активных соединений. В качестве субстрата для получения таких веществ был выбран 1,6-диарил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дион, который вступает в реакцию с различными арилиденариламинами – основаниями Шиффа. Известными особенностями строения оснований Шиффа является наличие нуклеофильной части амина и электрондефицитного звена альдегидного фрагмента молекулы [1]. Ранее были проведены квантово-химические расчеты с учетом величин теплот образования ($T_{\text{опр}}$) и каплярности молекулы 1,6-диарил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-диона, которые показали, что в растворах наибольшей устойчивостью обладает кетонная форма 1,6-диарил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-диона [2] (рис 1).

Взаимодействие 1,6-диарил-3,4-гексадиен-2,4-гексадиен-1,6-диона с разнообразными основаниями Шиффа приводит к образованию 6-арилзамещенных-4-бензоилацетил-4-гидрокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазинов (рис. 2), представляющих собой кристаллические порошки желтого цвета, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, бензоле, толуоле, трудно растворимые в этаноле, хлороформе, нерастворимые в воде.



**Рис. 1. Схема образования таутомеров
1,6-диарил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-диона в растворах**

**ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ ПРОДУКТОВ
СИНТЕЗА ТЕТРАКЕТОНОВ
С АРИЛИДЕНАРИЛАМИНАМИ**

Зыкова С.С., канд. фармацевт. наук
Пермский институт ФСИН России, Россия

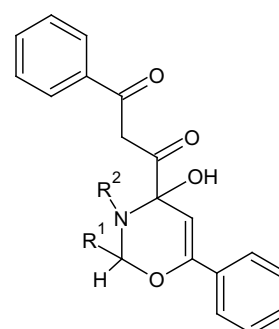
В работе обозначены основные этапы синтеза новых биологически активных оксазинов, полученных в результате реакции 1,6-диарил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-диона с разнообразными основаниями Шиффа. Полученные соединения показали антиоксидантную активность на модели оксидативного стресса на культуре бактериальных клеток *Escherichia coli* BW 25113 и являются перспективными для дальнейшего изучения других видов биологической активности.

Участник конференции, Национального первенства
по научной аналитике

Спектральные характеристики продуктов взаимодействия 1,6-диарил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-диона с арилиденариламинами свидетельствуют в пользу предложенной структуры [3, 4].

Полученные в ходе реакции оксазины обладают некоторым сходством с известным антиоксидантом полифенольной структуры – ресвератролом.

В последнее время большинство исследований доказывают, что в основе развития большинства патологических процессов находится общее токсическое состояние, именуемое оксидативным стрессом. Роль инициатора в его формировании играют свободные радикалы (СР) – химические вещества с одним валентным электроном, обладающие чрезвычайной активностью. В основе механизма образования СР – известные цепные реакции, которые были описаны и исследованы Нобелевским лауреатом Н.Н. Семеновым. В результате пула СР в организме появляются активные формы кислорода (АФК), которые образуются в умеренных количествах в процессе нормальной жизнедеятельности клетки и значительно увеличиваются при гипоксии, либо чрезмерной нагрузке на митохондрии. АФК сами являются свободными радикалами и отличаются различной способностью к оксидации. Большинство



**Рис. 2. Общая структурная
формула 6-арилзамещенных-
4-бензоилацетил-
4-гидрокси-5,6-дигидро-
4Н-1,3-оксазинов**

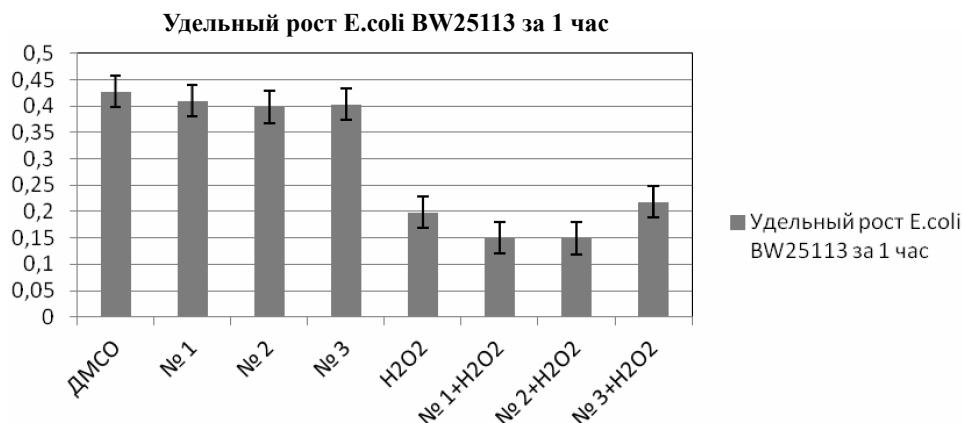


Рис. 3. Удельный рост E.coli BW 25113 за 1 час

свободных радикалов отличает высокая химическая активность и способность оказывать массивное повреждающее действие на мембранные липиды, белковые вещества и ДНК. Естественной «защитой» от агрессии АФК являются соединения с различной химической структурой, имеющие общее функциональное назначение и название «антиоксиданты». В последнее время большое значение уделяют поиску биологически активных веществ, обладающих антиоксидантным действием.

Ранее было доказано, что антиоксидантная активность обуславливается несколькими механизмами: прямое связывание свободных радикалов (Rice-Evans et al., 1995), хелатирование ионов металлов, например атомов железа в реакции Фентона (Афанасьев с соавт., 1989).

Антиоксидантная активность изучалась на штамме бактерий *Escherichiacoli* BW 25113, выращенной аэробно на минимальной жидкой питательной среде M9 с добавлением глюкозы. Исследования проводили в лаборатории изучения физиологии микроорганизмов в Институте экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН (Пермский филиал) (Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В., Самойлова З.Ю.). При создании модели оксидативного стресса 0,6 мМ раствором пероксида водорода на культуре клеток штамма *E.coli* BW 25113 исследовали удельный рост клеток за 1 час в присутствии четырех веществ из группы оксазинов. Результаты исследований показали, что исследованные соединения обладают биологической активностью (рис. 3).

Выполненные исследования свидетельствуют о том, что соединения № 1 и № 2 обладают прооксидантной, соединение № 3 обладает антиоксидантной активностью.

На основе реакций 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений с основаниями Шиффа получены 6-арилзамещенные-4-бензоилацетил-4-гидрокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазины, которые являются перспективными для изучения

их в качестве антиоксидантов.

Для установления возможных механизмов антиоксидантного действия синтезированных соединений в перспективе интерес представляет исследование хелатирующей способности оксазинов и исследование влияния данных веществ с прооксидантной активностью на экспрессию генов – регулонов каталазы-гидропероксидазы НР1 и супероксиддисмутазы Mn-SOD, поскольку ранее в литературе были сведения, что прооксидантные эффекты веществ связаны с их способностью усиливать выработку пероксида водорода. Ранее было показано, что прооксидантное действие вносит определенный вклад в защиту клеток *E.coli* от значительных концентраций пероксида водорода [5].

References:

1. Shiff, R./R.Shiff, C.Bertini// Ber.1897. – Bd.30-S.601-604.
2. Poje, M. 3(2H) - Furanonederivates. Ring-chaintautomerism in the 1,3,4,6-tetraketone series (1) / M. Poje, K. Balenovich // J. Heterocyclic Chem.1979. - vol.16. - P. 417-420.
3. Взаимодействие 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений с арилиденариламинами / Ширинкина С.С., Игидов Н.М., Козьминых В.О. / Мат. юбил. межвуз. научно-практ. конф., посвящ. 275-летию г. Перми и 80-летию фарм. образования на Урале. - Пермь. -1998.
4. Зыкова С.С. Синтез и исследование биологически активных соединений на основе реакций 1,2,4-три- и 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений с аминами и арилиденариламинами: дис.... канд. фарм. наук. – Пермь. 2002. – С. 154-155.
5. Самойлова З.Ю. Изучение антиоксидантного действия растительных экстрактов на бактерии *Escherichiacoli* / Автореф. дисс... к.б.н., Пермь. - 2009. с. 23.