

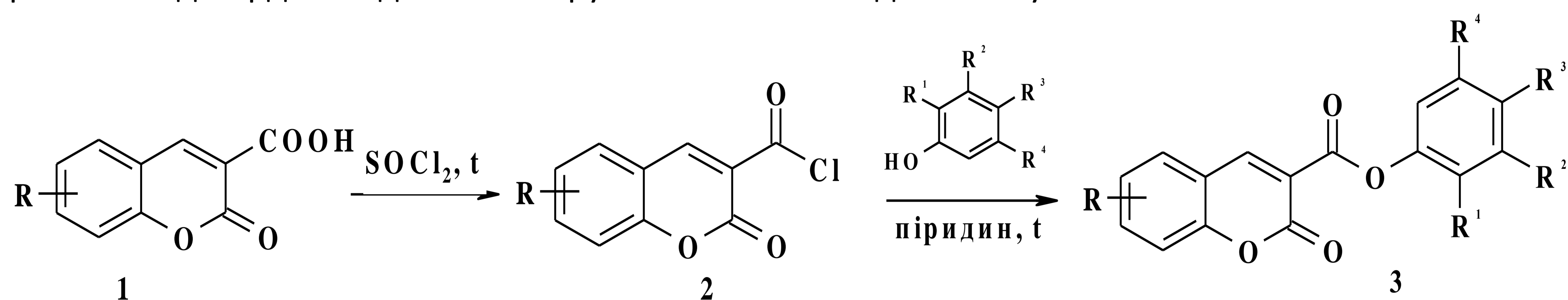
СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ФЕНІЛОВИХ ЕСТЕРІВ КУМАРИН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Ігор Білов*, Ірина Журавель, Оксана Бризицька, Сергій Колісник, Сергій Баярка
Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, Україна
*orgchem.bylov@gmail.com

Вступ. Похідні кумарину широко розповсюджені у рослинах, а також мають доступні методи синтезу та модифікації молекул. Значні можливості варіації замісників у кумариновому ядрі зумовлюють здатність речовин цього класу активно взаємодіяти з різноманітними білковими мішенями та виявляти широкий спектр фармакологічної дії. Наприклад, протимікробна дія пов'язана із впливом на бактерійні ДНК-гіразу та GlcN-6-P синтазу.

Матеріали та методи. Для синтезу нових сполук використовували стандартні синтетичні методи; структуру речовин доведено даними ІЧ- та ЯМР-спектроскопії. Протимікробну і протигрибкову активність сполук вивчали *in vitro* методом двократних серійних розведень в рідкому та твердому поживному середовищах.

Результати та обговорення. З метою пошуку нових протимікробних агентів взаємодією кумарин-3-карбонових кислот **1** з надлишком тіонілхлориду при нагріванні були синтезовані відповідні хлорангідриди **2**, які без додаткового очищення використовували в ацилюванні заміщених фенолів для синтезу фенілових естерів кумарин-3-карбонових кислот **3**. Реакцію проводили при нагріванні в середовищі безводного діоксану у присутності піридину, як каталізатору. Будову синтезованих речовин підтверджено даними інструментальних методів аналізу.



Проведено мікробіологічний скринінг антимікробної та протигрибкової дії синтезованих речовин *in vitro*. Встановлено, що найбільшу бактеріостатичну активність виявили 4-метил-2-хлорфеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти по відношенню до *Ps. aeruginosa* та *Pr. vulgaris*, 2-хлорфеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти (*Ps. aeruginosa*, *E. coli*), 4-гідроксифеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти (*Pr. vulgaris*), 2-ізопропіл-5-метилфеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти (*E. coli*). 2-Хлорфеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти виявляє також бактерицидну дію до *E. coli*. Синтезовані сполуки мають також протигрибкову дію по відношенню до використаного в експерименті штаму *C. albicans*. Так, 4-метил-2-хлорофеніловий естер, 4-фторфеніловий естер, 4-гідроксифеніловий естер, 2,3-дигідроксифеніловий естер, 2-ізопропіл-5-метилфеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти активні у концентрації 31,25 мкг/мл.

Висновки. В результаті проведеної роботи здійснено синтез фенілових естерів кумарин-3-карбонових кислот. Скринінг протимікробної та протигрибкової дії показав, що деякі з естерів кумарин-3-карбонової та 6-метоксикумарин-3-карбонової кислот виявляють помірну активність відносно грамнегативних мікроорганізмів та фунгістатичну активність по відношенню до *C. albicans*.

Список літератури

1. Ferroud D., Collard J., Klich M, et al. (1999). Synthesis and biological evaluation of coumarincarboxylic acid as inhibitors of gyrase B. L-Ramnose as an effective substitute for L-noviose. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, 2881-2886.
2. Naik M.D., Bodke Y.D., Kumar A.K., Naik J.K., Shastrie S.L. (2020). Synthesis, characterization and biological evaluation of novel series of 2-(benzylamino)-2-oxoethyl]-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamide derivatives. *Ind. J. Chem. March.*; 59(B): 406-419.