

осмисленні учнями прикладного аспекту знань про хімічні елементи, їх значущості у житті людини, довкіллі та соціумі.

Література

1. Абжалов Р. Міжпредметні факультативи та курси за вибором міжпредметного змісту як пріоритетний напрям навчання хімії / Роман Абжалов, Надія Чайченко // Імідж сучасного педагога. – 2013. - № 6 (135). – С. 5-9.
2. Державний стандарт базової і повної загальної середньої освіти // Про затвердження Державного стандарту базової і повної загальної середньої освіти, 2011 р. [Електронний ресурс]. – Сайт МОН України: <http://www.mon.gov.ua>.

УДК 547.56

¹Майстат М.М., ¹Суховєєв В.В., ²Демченко А.М., ²Янченко В.О.

¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

²ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України»

СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ ТІОПІРИМІДИНУ

У роботі наведено синтез нових похідних тіопіримідину, встановлена гостра токсичність та змодельована фармакологічна активність одержаних похідних залежно від природи замісника.

Ключові слова: похідні тіопіримідину, зв'язок “структура – активність”, гостра токсичність.

В работе описан синтез новых производных тиопиримидина, установлена острая токсичность и смоделирована фармакологическая активность полученных производных в зависимости от природы заместителя.

Ключевые слова: производные тиопиримидина, связь "структура - активность", острая токсичность.

In this paper the synthesis of new derivatives of tiopyrimidine, installed acute toxicity and modeled pharmacological activity of obtained derivatives depending on the nature of the substituent.

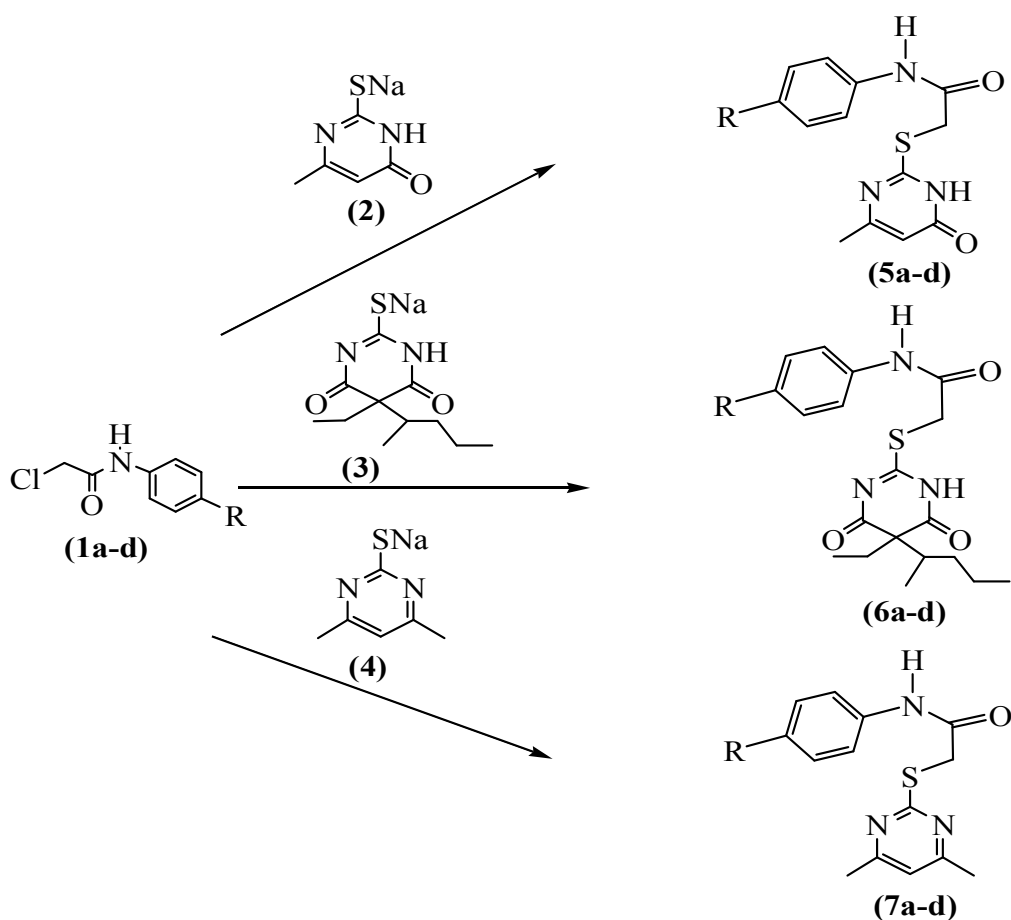
Key words: derivatives of tiopyrimidine, link “structure – activity”, acute toxicity

Похідні піримідину виявляють широкий спектр фізіологічної дії [1–2], тому синтез нових похідних на основі тіопіримідину має не лише науковий, але й практичний інтерес.

Метою нашого дослідження є синтез нових ариламідів тіопіримідонів (**5a–d**, **6a–d**) та тіопіримідину (**7a–d**) і дослідження їх деяких практично-корисних властивостей.

Як об'єкт дослідження нами було обрано похідні тіопіримідину в якості нових фармакологічно активних речовин.

При взаємодії хлорацетанлідів (**1a–d**) з похідними тіопіримідину (**2–4**) у м'яких умовах нами одержано з високим виходом гетероциклічні ариламіді (**5–7**) за схемою:



Одержані сполуки є кристалічними речовинами. Склад і будову їх підтверджено елементним аналізом і методом ЯМР ¹H-спектроскопії.

Спектри і температури плавлення одержаних речовин наведено в табл. 1.

Таблиця 1.

Структурні та фізико-хімічні особливості сполук (5a-d)

Сполука	Спектри речовин							T _{пл.} , °C
	с, 3H, CH ₃	с, 2H, CH ₂	с, 1H, CH	м, 5H, C ₆ H ₅	д-д, 4H, C ₆ H ₄	с, 1H, NH	с, 1H, NH	
5a	2.14	4.07	6.00	7.06 - 7.59	–	10.2	12.5	157-8
5b	2.25	4.06	6.00	–	7.10 та 7.44	10.2	12.5	163-5
5c	2.49	4.08	5.97	–	7.36 та 7.59	10.3	12.5	201-3
5d	2.18	4.01	5.97	–	7.41 та 7.52	10.2	12.5	215-6

Для визначення залежності фармакологічної активності синтезованих сполук від їх будови нами використано комп'ютерну програму PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії v. 1.703 [3], яка дає змогу прогнозувати широке коло фармакологічної дії органічних сполук.

Експериментальна хімічна частина

Синтез 2-[(4-метил-6-оксо-1H-піримідин-2-іл)сульфаніл]-N-фенілацетаміду (5a).

До 0,01 моль натрій (4-метил-6-оксо-1H-піримідин-2-іл) сульфід (2) додали

0,01 моль 2-хлоро-N-фенілацетаміду (**1a**) та 523 мг K_2CO_3 . Як розчинник нами було використано ацетонітрил. Реакція проходила в м'яких умовах протягом 4–5 годин. Осад, що утворився, відфільтрували і промили водою, висушили та перекристалізували з етанолу.

Аналогічно до сполуки (**5a**) було синтезовано інші похідні (**5b–d**, **6a–d**, **7a–d**).

Експериментальна фармакологічна частина

Моделювання фармакологічної активності одержаних сполук (**5a–d**, **6a–d**, **7a–d**) проведено нами за допомогою комп'ютерної програми PASS.

Знайдено, що одержані сполуки можуть мати широкий спектр фармакологічної активності (табл. 2).

Таблиця 2.

Імовірна фармакологічна активність сполук (**5 a–d**)

Вірогідність активності, %	Синтезовані сполуки			
	5a	5b	5c	5d
Gastrin inhibitor	71,0	72,0	69,8	60,2
Leukopoiesis stimulant	68,1	61,8	54,9	54,9
Transcription factor STAT inhibitor	62,7	65,5	61,8	68,5
Leukopoiesis inhibitor	61,6	53,5	60,0	50,9
Chloride peroxidase inhibitor	60,9	51,1	62,4	47,9
Mucomembranous protector	60,7	63,5	57,6	60,4
Константи Гамета $\sigma_{пара}$	0,00	-0,14	0,24	0,26
Константи σ_R	0,00	-0,13	-0,18	-0,16
Константи E_S	0,00	-1,24	-1,16	-0,97

Відповідно до табл. 2, активність синтезованих сполук залежить від електронних властивостей замісника в ароматичному ядрі. Так, константи Гамета є мірою електронних ефектів групи R, що знаходиться у бензеновому кільці. Константи σ_R відображують внесок резонансного впливу замісника через ароматичне ядро, а константи E_S – внесок просторового впливу замісника і є лінійними функціями радіусів Ван-дер-Ваальса [4, 5]. Отже, фармакологічна активність сполук може суттєво змінюватися залежно від електронних властивостей замісника в ароматичному ядрі і добре корелює з константами Гамета.

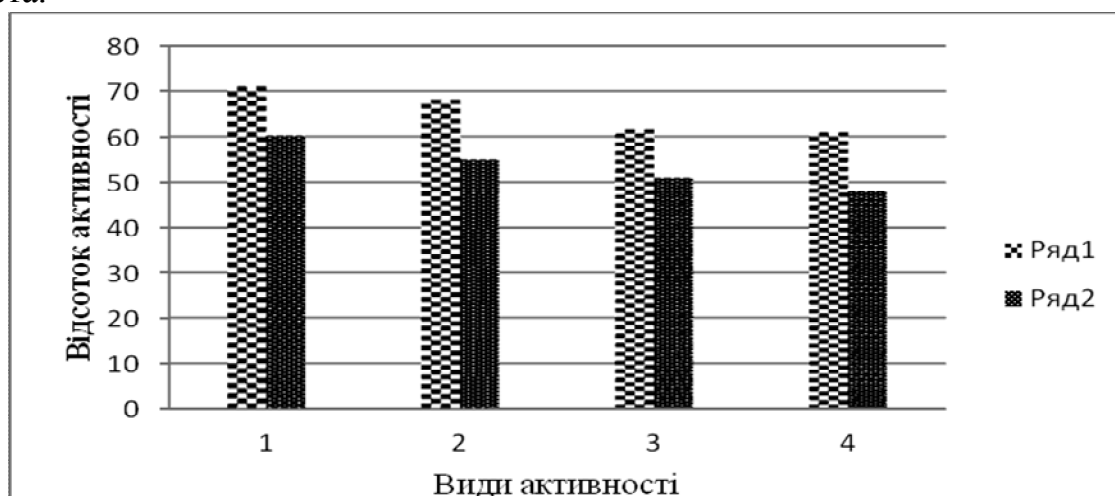


Рис.1 Моделювання фармакологічної активності при зниженні електронегативності R (%): 1 – Gastrin inhibitor; 2 – Leukopoiesis stimulant; 3 – Leukopoiesis inhibitor; 4 – Chloride peroxidase inhibitor.

При дослідженні залежності активності від будови сполук (**5a**) і (**5d**) виявлено, що зі зміною природи замісника R, спостерігається чітке збільшення всіх видів активності в межах від 10,7% до 13,2% (рис.1).

Сполука (**5a**) найбільше виявляє себе як Gastrin inhibitor, а речовина (**5d**) – як Transcription factor STAT inhibitor.

Знайдено, що на фармакологічну активність впливає й замісник у піримідиновому гетероциклі (див. табл. 3).

Таблиця 3.

Імовірна фармакологічна активність сполук (5 a, b– 7a, b)

Вірогідність активності, %	Синтезовані сполуки					
	5a	6a	7a	5b	6b	7b
Gastrin inhibitor	71,0	45,3	59,2	72,0	49,3	61,0
Transcription factor STAT inhibitor	62,7	–	58,5	65,5	–	61,0
PfA-M1 aminopeptidase inhibitor	56,1	48,4	54,6	55,4	48,0	53,9
Antiviral	46,2	18,8	32,2	43,8	17,9	43,0
Mucomembranous protector	60,7	30,8	73,6	63,5	32,1	75,1

Встановлено, що токсичність синтезованих речовин коливається в межах від 3,51 до 4,75 (табл.4) [6].

$$LD_{50} = 0,00065 * \sum \text{ен.зв.} + 1,57$$

Таблиця 4.

Енергія зв'язків та гостра токсичність синтезованих сполук

Сполука	Енергія зв'язків, Ккал/моль	Гостра токсичність
5a	3030,5	3,53
5b	3227,9	3,66
5c	3012,8	3,52
5d	2999,8	3,51
6a	4705,2	4,62
6b	4902,6	4,75
6c	4687,5	4,61
6d	4674,5	4,60
7a	3660,3	3,94
7b	3857,7	4,07
7c	3642,6	3,93
7d	3629,6	3,92

Висновки

1. Синтезовано нові похідні тіопіримідину та досліджено їх спектральні особливості.
2. За допомогою комп'ютерної програми PASS змодельовано фармакологічну активність досліджуваних речовин.
3. Встановлено залежність фармакологічної активності від електронних властивостей замісників.
4. Показано, що синтезовані сполуки можуть бути використані як білдинг-блоки для створення нових поліфункціональних фармацевтичних засобів.

Література.

1. Kutateladze T. G. A facile synthesis of tetramethyl thiophene-tetracarboxylate: reaction of dimethyl acetylenedicarboxylate with potassium p-toluenethiosulfo-nate / T. G. Kutateladze, J. L. Kice // J.Org.Chem. – 1992. – V. 57. – P. 5270–5271.

2. B. Tait. 4-Hydroxy-5,6-dihydropyrone. 2. Potent non-peptide inhibitors of HIV protease / B. Tait, S. Hager, J. Domagala [et al.] // J. Med. Chem. – 1997. – V. 40, № 23. – P. 3781–3792. 134. M. Nawata. Improved.
3. PASSonline. Режим доступа: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>
4. Константы заместителей. Режим доступа: http://kochem.samsu.ru/OX_doc/constants.htm.
5. Hammett Sigma Constants. Режим доступа: <http://www.wiredchemist.com/chemistry/data/hammett-sigma-constants>.
6. Пат. РФ, G01N33/00. Способ определения величины острой токсичности химических веществ по данным энергии связи в молекуле / Трушков В.Ф.; Клабукова Е.Р – № 2164684; заяв. 27.01.1998; опубл. 27.03.2001.

УДК 546.815:546.47:546.56:594(28)(476.2-21)

Макаренко Т.В., Горская Е.Н

УО «Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины»

ЗАГРЯЗНЕНИЕ МЯГКИХ ТКАНЕЙ МОЛЛЮСКОВ СВИНЦОМ, ЦИНКОМ И МЕДЬЮ В ВОДОЕМАХ Г. ГОМЕЛЯ

Тяжелые металлы занимают особое место среди техногенных веществ, поступающих в пресноводные водоемы. Обладая значительной биологической активностью, многие из них в больших концентрациях вызывают острые токсические эффекты. Проведенные исследования показали, что наиболее загрязнены соединениями свинца, меди и цинка моллюски водоемов пригородной зоны отдыха превышает фоновый уровень в 1,2 – 2,1 раза. В водоемах городской зоны отдыха концентрация тяжелых металлов в мягких тканях моллюсков минимальна [1, с.40].

Heavy metals play a significant role among the anthropogenic substances entering the freshwater. Being considerably active biologically, many of them in high concentrations induce acute toxic effects. Studies have shown that the mollusks living in the waters of suburban recreation area are mostly contaminated with lead compounds, copper and zinc and its background level being 1.2 - 2.1 times above normal. While speaking about the waters of urban recreation areas the concentration of heavy metals in the soft tissues of the bivalves living here is minimal.

Ключевые слова: тяжелые металлы, двустворчатые моллюски, загрязнение, водоемы.

Цель работы: изучить содержание свинца, цинка и меди в мягких тканях двустворчатых моллюсках водоемов г. Гомеля.

Материал и методы исследования

Исследования проводились в водоемах, расположенных на территории г. Гомеля и прилегающих территорий. По антропогенному воздействию исследуемые водоемы можно разделить на следующие группы: 1) водоемы пригородной зоны отдыха; 2) водоемы городской зоны отдыха; 3) водоемы расположенные выше черты города