

По результатам корреляционного анализа тесной зависимости между активностью протеаз и уровнем кислотности почвы в изучаемом диапазоне рН не установлено (рисунок 3). Наблюдается слабая по силе корреляционная связь. Таким образом, изменение кислотности почвы в указанном диапазоне не оказывает существенного влияния на изменение активности протеаз.

Выявленные нами различия в активности протеазы в почве различных пробных площадей могут быть итогом, в том числе, и техногенного влияния, что требует проведения дополнительных исследований для возможности рекомендации использования данного параметра в качестве диагностического критерия состояния почвенного покрова.

Литература

1. Звягинцев Д.Г. Методы почвенной микробиологии и биохимии / Д.Г. Звягинцев, И.В. Асеева, И.В. Бабьева, И.П. Мирчинк. – М.: Изд-во МГУ, 1980. – 223 с.
2. Купревич В.К. Почвенная энзимология / В.К. Купревич. – Минск: Изд-во Наука и техника, 1974. – 404 с.
3. Хазиев Ф.Х. Системно-экологический анализ ферментативной активности почв / Ф.Х. Хазиев. – М., 1992. – 143 с.
4. Дневник погоды в Гомеле за июнь 2014-2015 г. [Электронный ресурс] // GISMETEO: погода в Беларуси. – Режим доступа: www.gismeteo.ru/diary/4918/2015/7/. – Дата доступа: 28.03.2016.

УДК 547.792.9

¹Вашенко Л.В., ¹Суховеев В.В., ²Демченко А.М., Янченко В.О.

¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя,

²ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України»

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ АРИЛАМІНООЦТОВИХ КИСЛОТ

У роботі наведено синтез нових похідних ариламінооцтових кислот та змодельована фармакологічна активність одержаних похідних залежно від природи замісника. Досліджені спектральні та фізико-хімічні особливості синтезованих речовин.

Ключові слова: похідні ариламінооцтових кислот, структурні та фізико-хімічні особливості синтезованих речовин, зв'язок «структура – активність».

В работе описан синтез новых производных ариламиноуксусных кислот и смоделирована фармакологическая активность полученных производных в зависимости от природы заместителя. Исследованы спектральные и физико-химические особенности синтезированных веществ.

Ключевые слова: производные ариламинооцтовых кислот, структурные и физико-химические особенности синтезированных веществ, связь «структура – активность».

In this paper the synthesis of new derivatives of arilaminootstovyyh acid and modeled pharmacological activity of obtained derivatives depending on the nature of the

substituent. Abstract the spectral and physico-chemical properties of the synthesized compounds.

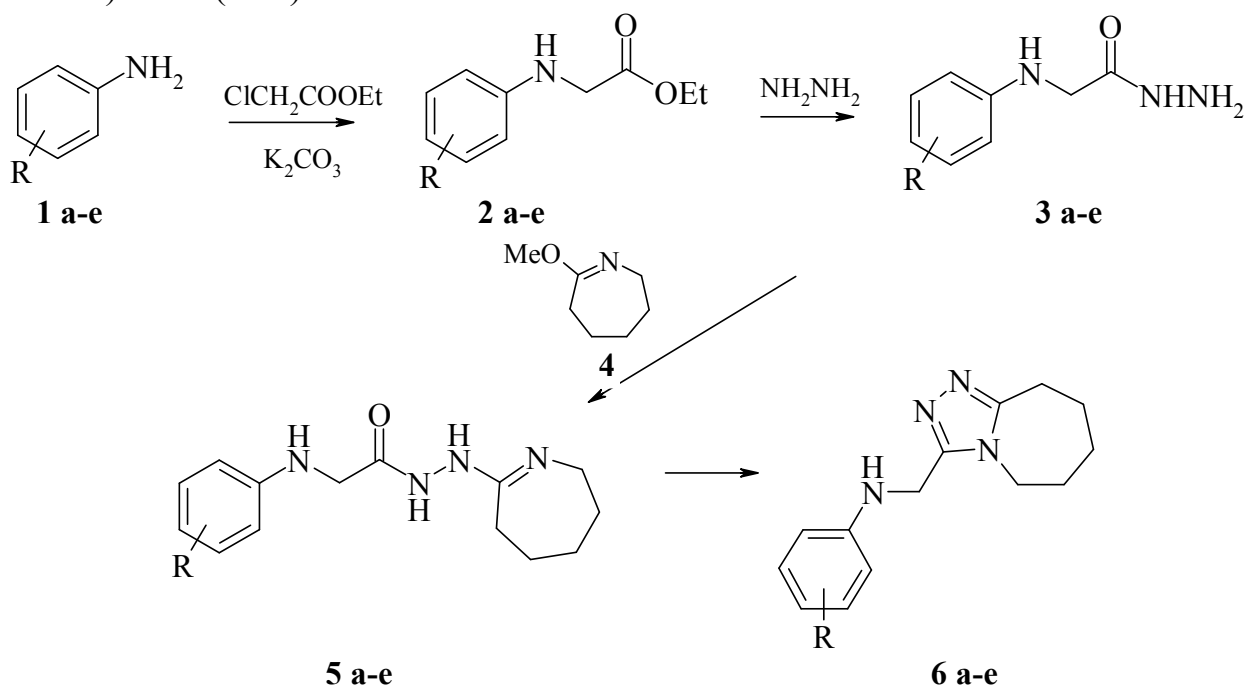
Keywords: derivatives of arilaminootstovyh acid, structural and physicochemical characteristics of the synthesized compounds, the link “structure – activity”.

Амінокислоти в живих організмах виконують багато важливих біологічних функцій [1]. Вони входять до складу білків [2], фізіологічно активних речовин та лікарських засобів [3]. Тому синтез нових похідних ариламіннооцтових кислот має не лише науковий, а й практичний інтерес [4–6].

Метою нашого дослідження є синтез нових перспективних похідних ариламіннооцтових кислот на основі комерційно доступної сировини та визначити можливі шляхи їх застосування як фармакологічних препаратів.

Як **об’єкт** дослідження нами було обрано похідні ариламіннооцтових кислот в якості нових фармацевтичних препаратів.

Нами розроблено методики синтезу арил-(6,7,8,9-5Н-[1,2,4] триазоло[4,3-а]азепін-3-їлметил)амінів з етилового естеру монохлороцтової кислоти та ароматичних амінів (**1a-e**). У середовищі ацетонітрилу вихідні речовини утворюють естери арилоцтових кислот (**2a-e**), які у надлишку гідразингідрату перетворюються на гідразиди (**3a-e**). Останні в середовищі сухого ксилену взаємодіють з О-метилкаролактимом (**4**) до сполук (**5a-e**), які без виділення циклізуються в кінцеві продукти – арил-(6,7,8,9-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їлметил)аміни (**6a-e**):



де: R = а) Н, b) CH₃, c) OCH₃, d) Cl, e) 3,4(Cl)₂.

Склад і будову синтезованих сполук (**6a-e**) підтверджено елементним аналізом і методом ЯМР ¹H-спектроскопії. Спектри синтезованих сполук записано на приладі Bruker-300, робоча частота 300 МГц, розчинник ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС.

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

Для визначення залежності фармакологічної активності синтезованих похідних ариламіннооцтових кислот від їх будови нами використано комп’ютерну

програму PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії v. 1.703 [7], яка дає змогу прогнозувати широке коло фармакологічної дії органічних сполук.

Таблиця 1.

Структурні та фізико-хімічні особливості арил-(6,7,8,9-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їлметил)амінів (6а-е)

Сполука	Спектри речовин						Т _{пл.} , °С
	τ NH (1H)	δ CH ₂ NH (2H)	δ CH ₂ N (2H)	τ CH ₂ (2H)	μ (CH ₂) ₃ (6H)	Ароматичні протони та інші сигнали	
6a	6,11	4,32	4,02	2,83	1,59–1,77	6,54 (т, Ar, 1H) 6,67 (д, Ar, 2H) 7,06 (т, Ar, 2H)	199-200
6b	4,96	4,40	4,07	2,92	1,68–1,89	6,56 (т, Ar, 1H) 6,75 (д, Ar, 1H) 6,95 (д, Ar, 1H) 7,02 (т, Ar, 1H) 2,19 (с, CH ₃ , 3H)	179–181
6c	5,70	4,31	4,03	2,75	1,54–1,77	6,66 і 6,72 (д-д, Ar, 4H) 3,62 (с, OCH ₃ , 3H)	175–177
6d	6,03	4,31	4,04	2,91	1,67–1,85	6,66 і 7,01 (д-д, Ar, 4H)	197–198
6e	6,35	4,34	4,02	2,91	1,69–1,88	6,62 (д, Ar, 1H) 6,83 (с, Ar, 1H) 7,12 (д, Ar, 1H)	213–214

Експериментальна фармакологічна частина

Моделювання фармакологічної активності одержаних сполук (**6а-е**) проведено нами за допомогою комп'ютерної програми PASS.

Знайдено, що арил-(6,7,8,9-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їлметил)аміни (**6а-е**) можуть мати широкий спектр фармакологічної активності (табл. 2).

Таблиця 2.

Імовірна фармакологічна активність синтезованих амінів

Вірогідність активності, (%)	Синтезовані сполуки				
	6a	6b	6c	6d	6e
Antineurotic	70,9	71,7	79,0	79,1	81,8
Pancreatic disorders treatment	67,4	61,5	57,8	63,5	62,8
Alopecia treatment	68,3	61,2	52,3	54,2	54,2
Analgesic, non-opioid	55,3	72,0	63,8	57,9	61,4
Rhinitis treatment	62,0	62,6	54,8	62,1	52,1

Встановлено, що арил-(6,7,8,9-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їлметил)аміни (**6а-е**) є досить перспективними сполуками як *Antineurotic*, *Pancreatic disorders treatment*, *Analgesic, non-opioid*.

Відповідно до одержаних результатів, прогнозована фармакологічна активність синтезованих сполук (**6а-е**) залежить від природи замісника R. Так, для цих сполук зміна електронних властивостей замісника R призводить до збільшення фармакологічної антиневротичної дії у наступному ряді:



тоді, як лікувальна дія захворювань підшлункової залози збільшується у наступному ряді:



Крім того, сполука (6e) з вірогідністю 81,8% може виявляти антиневротичну дію.

Залежність вірогідної фармакологічної активності сполук (6a-e) від їх будови наведено на рис. 1.

Залежність активності сполук (6a-e) від їх будови (у %)

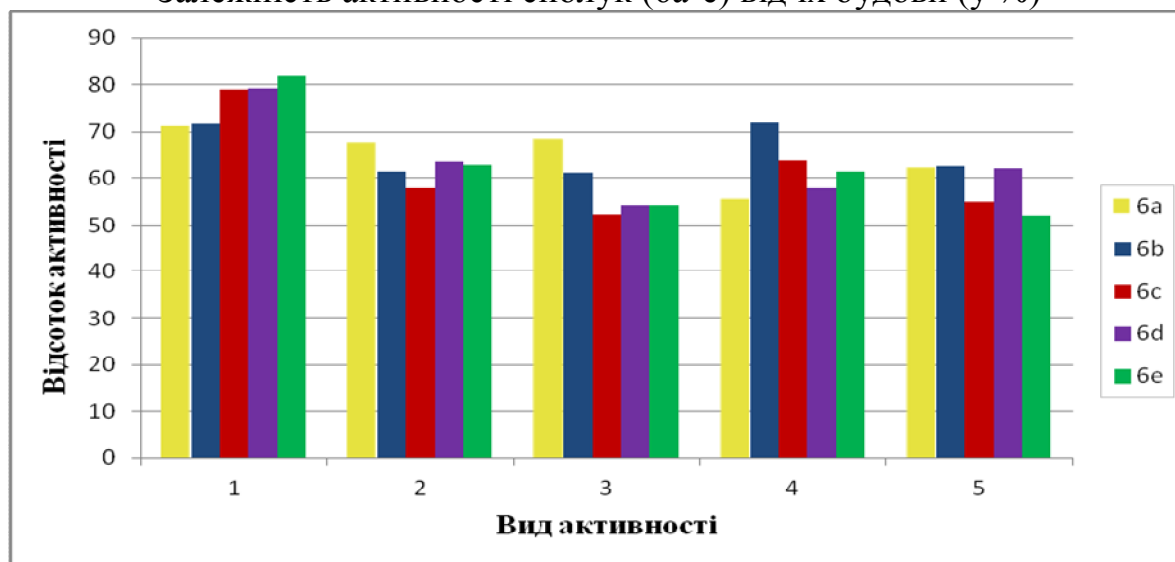


Рис. 1. Залежність активності сполук від властивостей замісника R у сполуках (6a-e): 1- Antineurotic; 2- Pancreatic disorders treatment; 3- Alopecia treatment; 4- Analgesic, non-opioid; 5- Rhinitis treatment.

Таким чином, синтезовані сполуки (6a-e) є досить перспективними для пошуку нових лікарських засобів і можуть виявити широкий спектр фізіологічної активності.

Гостру токсичність досліджуваних речовин розраховано в залежності від сумарної енергії зв'язків в молекулі речовин:

$$DL_{50} = 0,00065 * E_{зв} + 1,570 \text{ (г/кг)},$$

де $E_{зв} = \sum E_{зв_i} n_i$, де $E_{зв}$ – сумарна енергія зв'язків в молекулі (Ккал/моль); n_i – кількість зв'язків даного виду в молекулі речовини; $E_{зв_i}$ – енергія зв'язку даного виду, що визначається по таблиці стандартних енергій зв'язків [8].

Встановлено, що токсичність сполук (6a-e) коливається в межах від 4,26 до 4,51 (табл. 3).

Таблиця 3

Сумарна енергія зв'язків та гостра токсичність синтезованих сполук

6a		6b		6c		6d		6e	
$\sum E_{зв_i} * n_i$	DL_{50}	$\sum E_{зв_i} * n_i$	DL_{50}	$\sum E_{зв_i} * n_i$	DL_{50}	$\sum E_{зв_i} * n_i$	DL_{50}	$\sum E_{зв_i} * n_i$	DL_{50}
4158,0	4,27	4471,8	4,48	4525,8	4,51	4139,7	4,26	4177,7	4,29

За результатами проведених досліджень можна зробити наступні **висновки**:

1. Синтезовано нові арил-(6,7,8,9-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепін-3-ілметил) аміни та досліджено їх спектральні та деякі фізико-хімічні властивості;
2. За допомогою комп'ютерної програми PASS змодельовано фармакологічну активність досліджуваних речовин;

3. Встановлено залежність фармакологічної дії синтезованих амінів від природи замісника R;
5. Показано, що зазначені сполуки можуть мати практичний інтерес в якості лікарських засобів.

Література:

1. Фармацевтическая химия. / Под ред. Т.В. Плетеновой. – М.:Издательский центр «Академия», 2004, 384 с.
2. J. C. Jaen, L. D. Wise, B. W. Caprathe, H. Tecle, S. Bergmeier, C. C. Humblet, T. G. Heffner, L. T. Meltzner, T. A. Pugsley, J. Med. Chem., 33, 311 (1990).
3. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология / Н.Я. Головенко // Одесса «Астропринт», 2004. – 720 с.
4. A. E. Fink, D. S. Mortensen, S. R. Stauffer, Z. D. Aron, J. A. Katzenellenbogen, Chem. Biol., 6, 205 (1999).
5. A. M. Vijesh, A. M. Isloor, V. Prabhu, S. Ahmad, S. Malladi, Eur. J. Med. Chem., 45, 5460 (2010).
6. Pavliuk O. V., Bezugly Y. V., Kashkovsky V. I. // XXIX наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України. Катализ и нефтехимия. – 2014. – Р. 104.
7. Комп'ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. [Електронний ресурс]: Назва з екрану. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>.
8. 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 631.417:549.25/.29:631.416:581.5

Громыко С.В, Дроздова Н.И.

УО «Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины»

ВЛИЯНИЕ ФРАКЦИОННОГО СОСТАВА ОРГАНИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧВЫ НА КОЭФФИЦИЕНТЫ ПЕРЕХОДА ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В СИСТЕМЕ ПОЧВА-РАСТЕНИЯ

Изучено влияние фракций органического вещества почвы на коэффициенты перехода (Кп) тяжелых металлов в системе почва - растения. Установлена достоверная корреляционная связь между величинами Кп меди, цинка, кадмия и соотношением некоторых фракций гумуса, которая выражается коэффициентами детерминации 0,43 – 0,74. Линии регрессии представлены полиномом второго порядка.

The influence of fractions of organic substance on coefficient of transition of heavy metals in system the soil plant is studied. Reliable correlation connection between sizes of Кп of copper, zinc, cadmium, and the relation of certain fractions of humus, which is expressed determenatsii coefficients 0,43 – 0,74. Lines of regression are presented by a polynom of the second order.

Ключевые слова: органическое вещество, фракционный состав, коэффициент перехода, тяжелые металлы, почва, растения.