[1]Сизон О. О., [2]Янченко В. О.

[1]КЗ «Чернігівський обласний науковий ліцей» Чернігівської обласної ради
[2]Національний університет „Чернігівський колегіум" імені Т.Г.Шевченка,
Чернігів, Україна

КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОХІДНИХ 4-(2-ГІДРОКСИБЕНЗИЛІДЕНАМІНО)-3-МЕРКАПТОТРИАЗОЛУ

У даній статті наведені модифікації похідних 4-(2-гідроксибензиліденаміно)-3-меркаптотриазолу, здійснено прогнозування їх ймовірної біологічної активності, визначені енергетичні показники та проведений кореляційний аналіз залежності.

Ключові слова: похідні 4-(2-гідроксибензиліденаміно)-3-меркаптотриазолу, біологічна активність, енергетичні показники, залежність, кореляційний аналіз.

This article presents the modifications of 4-(2-hydroxybenzylideneamino)-3-mercaptotriazole derivatives, provides a prediction of their potential biological activity, determines energetic parameters, and performs a correlation analysis of the observed relationships.

Keywords: 4-(2-hydroxybenzylideneamino)-3-mercaptotriazole derivatives, biological activity, energetic parameters, relationship, correlation analysis.

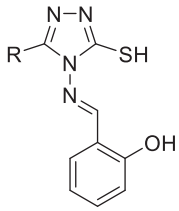
Триазоли посідають особливе місце в ряду біологічно активних гетероциклів, виступаючи універсальним структурним компонентом для розробки нових лікарських засобів. Завдяки здатності до введення різноманітних за природою замісників та утворення водневих зв'язків, ці сполуки демонструють високу селективність та широкий спектр дії: від антимікробної та противірусної до протипухлинної й антидепресивної [1, 2].

Також важливе значення мають основи Шиффа (іміни). Наявність азометинової групи визначає їхній високий фармакологічний потенціал та здатність утворювати стійкі комплекси з іонами біогенних металів. Окрім цього іміни є ключовими проміжними продуктами в синтезі антибіотиків та можуть використовуватися як «проліки» завдяки гідролітичній лабільності [3].

Поєднання цих двох структур може призвести до зміни як якісних, так і кількісних показників біологічної дії, тому дослідження властивостей бензиліденамінотриазолів є актуальним питанням сьогодення.

Досліджувані **похідні 4-(2-гідроксибензиліденаміно)-3-меркаптотриазолу**, було синтезовано за методом [4].

Формули досліджених сполук представлено на рис. 2.1.



1a R = –H
1b R = –CH_3
1c R = –CF_3
1d R = –C_2H_5
1e R = –C_3H_7
1f R = –ізо–C_3H_7
1g R = –C_4H_9
1h R = –трет–C_4H_9

Згідно методу молекулярних орбіталей, в молекулі, як і в атомі, існує набір дозволених дискретних енергетичних рівнів і відповідних хвильових функцій (молекулярних орбіталей), що описують поведінку електрона. Відповідно енергетичними характеристиками молекул є значення енергій вищої зайнятої (E_{HOMO}) та нижньої вакантної (E_{LUMO}) молекулярних орбіталей. Розраховані значення цих характеристики молекул представлені у табл. 1.

Таблиця 1

Енергетичні показники похідних [4-(2-гідроксибензиліденаміно)-3-меркаптотриазолу

Умовне позначення	E HOMO, eV	E LUMO, eV	ΔE, eV
1a	–5,908	–2,322	3,586
1b	–5,757	–2,180	3,577
1c	–5,640	–2,203	3,437
1d	–5,668	–2,161	3,507
1e	–5,658	–2,160	3,498
1f	–5,606	–2,147	3,459
1g	–5,656	–2,159	3,497
1h	–5,457	–2,099	3,358

З використанням програми SuperPred виявлено, що похідним похідних 4-(2-гідроксибензиліденаміно)-3-меркаптотриазолу з алкільними замісниками у 5 положенні триазольного циклу притаманно понад 100 різних видів біологічної активності.

Таблиця 2

Найбільш вірогідні біологічні активності сполук

Фармакологічна активність	Сполука							
	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h
	Ймовірність зв'язування з білком (P), %							
DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase	89,98	74,63	89,86	80,81	78,16	88,18	83,2	85,33
Cathepsin D	88,19	92,69	88,98	95,94	97,8	97,06	98,62	98,71
Muscarinic acetylcholine receptor M5	83,11	85,35	87,36	75,25	84,79	81,29	68,57	73,59
Casein kinase II alpha/beta	82,43	82,25	79,96	73,08	75,49	78,88	75,87	77,68
G-protein coupled bile acid receptor 1	81,56	90,33	87,27	81,99	81,28	80	78,07	78,07

Виходячи з подібності будови сполук, для них є вірогідним зв’язування з одними і тими ж білками. Білки з найбільшою вірогідністю зв’язування представлені у табл. 2.

Отримані дані вказують на перспективність пошуку серед похідних похідним похідних 4-(2-гідроксибензиліденаміно)-3-меркаптотриазолу сполук з протипухлинною, антидіабетичною, антиалергічною, антиасттматичною та гіпотензивною активністю,

Для пошуку кореляційних залежностей нами було обрано білки-мішені, вірогідність зв’язування з яким є найвищою.

Згідно сучасним підходам до обґрунтування біологічної активності важливими є встановлення закономірностей будова – активність.

Для похідних 4-(2-гідроксибензиліденаміно)-3-меркаптотриазолу виявлено ймовірність прояву широкого спектру фармакологічної активності, Для білка Cathepsin D встановлено високу кореляцію з енергією нижньої вакантної молекулярної орбіталі.

Для оцінки лікоподібності досліджуваних сполук проводять аналіз відповідності їхньої структури критеріям, що входять до так званого «правила п’яти» або правила Ліпінського. Це правило встановлює допустимі значення таких параметрів: молекулярної маси (MW); коефіцієнту розподілу у системі 1-октанол/вода (LogP); кількості нетермінальних зв'язків, що обертаються (nrotb); кількості донорів водневого зв'язку (nON) та кількості акцепторів водневого зв'язку (nOHNH). Відповідність цим критеріям дозволяє попередньо оцінити потенціал сполуки як лікарського засобу з погляду її абсорбції та проникності в організмі.

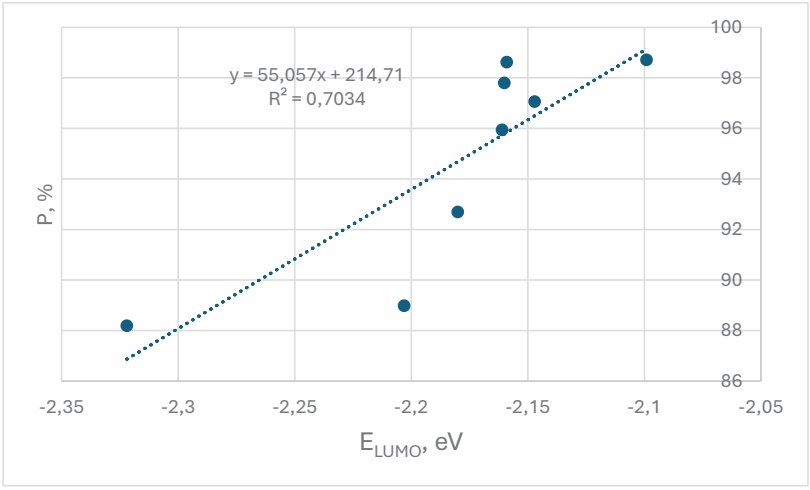


Рис.1. Графік залежності ймовірності зв’язування Cathepsin D від енергії **нижньої вакантної** молекулярної орбіталі.

Аналіз структур 4-(2-гідроксибензиліденаміно)-3-меркаптотриазолу **1a–h** (табл. 3) за допомогою сервісу Molinspiration Cheminformatics показав відповідність структур всім критеріям правила Ліпінського.

Таблиця 3

Відповідність 4-(2-гідроксибензиліденаміно)-3-меркаптотриазолів **1a-h** вимогам правила Ліпінського

Показник	Згідно правилу	Значення показника для відповідної сполук							
		1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h
LogP	< 5	1,55	1,64	2,55	2,21	2,71	2,69	3,27	3,78
MW	< 500	220	234	288	248	262	262	276	290
nON	< 5	5	5	5	5	5	5	5	5
nOHNH	< 10	1	1	1	1	1	1	1	1
nrotb	< 10	2	2	3	3	4	3	5	6
TPSA	140 A^0	63,31	63,31	63,31	63,31	63,31	63,31	63,31	63,31

Значення показника ліпофільності (LogP) всіх молекул в межах від 1 до 5 вказує на гарну здатність до проникнення крізь клітинні мембрани. Це також підтверджується значенням топологічної площі полярної поверхні, значення якої становить менше 140 A^0 для всіх сполук, що є одним з визначальних факторів пероральної біодоступності речовин.

За даними онлайн-прогнозу Pro–Tox всі речовини мають низький ризик прояву гепато-, нейро- та нефротоксичності та переважно відносяться до 4 класу небезпеки, що відповідає вимогам для потенційних фармакологічних препаратів.

Таким чином на підставі результатів комплексного комп'ютерного прогнозування для похідних 4-(2-гідроксибензиліденаміно)-3-меркаптотриазолу встановлено їхню високу спорідненість до низки біологічних мішеней, серед яких найбільш імовірною є взаємодія з *G-protein coupled bile acid receptor 1*, *Casein kinase II alpha/beta*, *Muscarinic acetylcholine receptor M5*, *Cathepsin D* та *DNA-lyase*. Проведеним кореляційним аналізом виявлено залежність активності щодо білка *Cathepsin D* від енергії нижньої вакантної молекулярної орбіталі (R^2 = 0,7), що дозволяє прогнозувати спрямовану біологічну дію. Відповідність досліджуваних структур усім критеріям правила Ліпінського, зокрема оптимальні показники ліпофільності та топологічної площі полярної поверхні, свідчить про їхню високу здатність до мембранної проникності. Враховуючи низький прогнозований ризик токсичності та належність сполук до 4-го класу небезпеки, дані похідні є перспективними об'єктами для подальшої розробки потенційних фармакологічних препаратів.

Перелік інформаційних джерел

1. Янченко В. О., Суховєєв В. В., Демченко А. М., Потебня Г. П. Хімія гетероциклічних сполук: лекційний курс та лабораторний практикум для студентів закладів вищої освіти зі спеціальностей 102 Хімія та 226 Фармація, промислова фармація: навч. посіб. Ніжин : НДУ ім. М. Гоголя, 2020. 312 с.

2. Янченко В.О., Смольський О.С., Ясна Н.С. Біологічно активні речовини: навч. посібник для студентів закладів вищої освіти. Чернігів: НУЧК, 2023. 348 с.
3. Da Silva, C. M., da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. B., de Resende, M. A., Martins, C. V., & de Fátima, Â. (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. Journal of Advanced research, 2(1), 1–8.
4. Yanchenko V. A., Malishev V. V., Khairulin A. R., Demchenko A. M. Synthesis of 7*H*-[1,2,4]-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazine derivatives.The international symposium devoted to the 100-th anniversary of academician A.V.Kirsanov. Abstracts (August 21–23,2002 Kyiv). Kyiv, 2002. P. 108.

[1]Симчак Р.В., [1]Тулайдан Г.М., [2]Яцюк В.М., [1]Барановський В.С.

[1]*Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка, Тернопіль, Україна*

[2]*Тернопільський науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України, Тернопіль, Україна*

КАТАЛІТИЧНЕ АНІОНАРИЛЮВАННЯ АМІДІВ АКРИЛОВОЇ І МЕТАКРИЛОВОЇ КИСЛОТ СОЛЯМИ 5-КАРБОКСИФЕНІЛЕН-1,3-БІСДІАЗОНІЮ

Досліджено взаємодію тетрафлуороборату 5-карбоксифенілен-1,3-бісдіазонію з акриламідом і метакриламідом у присутності бромід- та роданід-аніонів, що відбувається з утворенням продуктів бромо(тіоціанато)арилювання за участю однієї діазогрупи з одночасним нуклеофільним заміщенням іншої на атоми брому або тіоціанатну групу.

Ключові слова: тетрафлуороборат 5-карбоксифенілен-1,3-бісдіазонію, бром- і тіоціанатоарилювання, аміди акрилової і метакрилової кислот, 3-(3-аміно-2-бромо(тіоціанато)-(2-метил)-3-оксопропіл)-5-бромо(тіоціанато)-бензойні кислоти.

The interaction of 5-carboxyphenylene-1,3-bisdiazonium tetrafluoroborate with acrylamide and methacrylamide in the presence of bromide and rhodanide anions was studied. The reactiom occurs with the formation of products of bromo-(thiocyanato)-arylation with the participation of one diazo group and simultaneous nucleophilic substitution of another by bromine atoms or a thiocyanate group.

Keywords: 5-carboxyphenylene-1,3-bis(diazonium) tetrafluoroborate, bromo- and thiocyanatoarylation, amides of acrylic and methacrylic acids, 3-(3-amino-2-bromo(thiocyanato)- (2-methyl)-3-oxopropyl)-5-bromo(thiocyanato)-benzoic acid.

З метою вивчення нових арилюючих реагентів в реакції тіоціанатоарилювання амідів ненасичених карбонових кислот [1, 2] нами досліджено купрокаталітичну взаємодію тетрафлуороборату 5-карбоксифенілен-1,3-бісдіазонію з акриламідом і метакриламідом у присутності бромід- та роданід-аніонів.