

Литература

1. Дроздова, Н.И. Потенциометрическое исследование процессов гидроксо-комплексообразования в растворах $Mn^{2+}-Cu^{2+}(Cd^{2+})-NO_3^-H_2O$ / Н.И. Дроздова, В.Г. Свириденко, А.В. Хаданович // Катализ и нефтехимия, Киев, 2010.–№18–С.22– 25.
2. Давыдов, Ю.П. Состояние радионуклидов в растворах / Ю.П. Давыдов. – Минск: АН БССР, 1974. – 224 с.
3. Назаренко, В.А. Гидролиз ионов металлов в разбавленных растворах / В.А. Назаренко, В.П. Антонович, Е.М. Невская. – Москва: Атомиздат, 1979. – 192 с.

УДК 547.791

Симоненко А.П., Янченко В.О.

Чернігівський національний педагогічний університет імені Т.Г. Шевченка

ТОКСИКОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА ЙМОВІРНА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ АМІДІВ ТРИАЗОЛІЛТІООЦТОВОЇ КСИЛОТИ

Для амідів триазолілтїооцтової кислоти розраховано гостру токсичність, коефіцієнти LogP, біоконцентрації (Log BCF), адсорбції (Log Koc) та ймовірну біологічну активність. Визначено залежності ймовірності прояву біологічної активності від природи замісників у п'ятому положенні системи та в амідному фрагменті молекули.

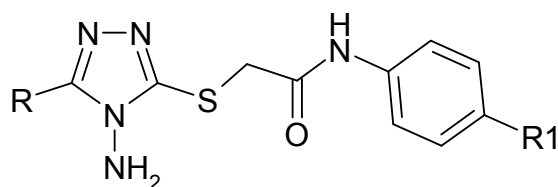
Для амидов триазолилтиоуксусной кислоты рассчитана острая токсичность, коэффициенты LogP, биоконцентрации (Log BCF), адсорбции (Log Koc) и вероятную биологическую активность. Определены зависимости вероятности проявления биологической активности от природы заместителей в пятом положении системы и в амидной фрагменте молекулы.

For triazoliltioacetic acid amides calculated acute toxicity coefficients LogP, bioconcentration (Log BCF), adsorption (Log Koc) and the probable biological activity. The dependence of the probability of biological activity of the nature of the substituents in the fifth position of the amide moiety in the molecule.

Ключові слова: амідн триазолілтїооцтової кислоти, гостра токсичність, LogP, Log BCF, Log Koc, прогнозування вірогідної біологічної активності.

Інтерес до сполук ряду триазолів викликаний широким спектром біологічної активності, який мають його представники. Серед них знайдено речовини, що проявляють протигрибкову [1,2,3,4], проти астматичну [7], протиалергічну [6], протизапальну [8], седативну [5] та інші види активностей.

Для проведення дослідження нами була взята вибірка амідів триазолілтїооцтової кислоти загальною формулою:



Де R= тієн-2-іл, феніл, циклогексил. R1= H, CH₃, OCH₃, OC₂H₅, Cl, Br, NO₂.

Гостру токсичність досліджуваних речовин розраховано в залежності від сумарної енергії зв'язків в молекулі речовин: $DL_{50}=0,00065 \cdot E_{зв} + 1,570$ (мг/кг), $E_{зв} = \sum E_{зв_i} n_i$, де $E_{зв}$ – сумарна енергія зв'язків в молекулі; 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 [9].

Використовуючи пакет програм ACD LABS було визначено коефіцієнти LogP [11], біоконцентрації (Log BCF) [12] та адсорбції (Log K_{oc}) [13].

Таблиця 1

Енергія зв'язку в молекулах, величина гострої токсичності, значення коефіцієнтів Log P, біоконцентрації та адсорбції для досліджуваних речовин

№ п/п	Формула сполуки	DL ₅₀ (мг/кг)	Log P	Log BCF	Log K _{oc}
1	R = тієн-2-іл R1= H	3913,06	2,96±0,65	2,0±1,0	3,0±1,0
2	R= тієн-2-іл R1= CH ₃	3988,72	3,42±0,65	2,4±1,0	3,2±1,0
3	R= тієн-2-іл R1= OCH ₃	4024,21	2,97±0,65	2,0±1,0	3,0±1,0
4	R= тієн-2-іл R1= OC ₂ H ₅	4099,87	3,50±0,65	2,4±1,0	3,3±1,0
5	R= тієн-2-іл R1= Cl	3901,55	3,93±0,65	2,8±1,0	3,5±1,0
6	R= тієн-2-іл R1= Br	3893,1	4,17±0,67	2,9±1,0	3,6±1,0
7	R= тієн-2-іл R1= NO ₂	3925,47	3,54±0,66	2,5±1,0	3,3±1,0
8	R= феніл R1= H	4202,7	3,36±0,64	2,3±1,0	3,2±1,0
9	R= феніл R1= CH ₃	4278,29	3,82±0,64	2,7±1,0	3,5±1,0
10	R= феніл R1= OCH ₃	4389,44	3,37±0,64	2,3±1,0	3,2±1,0
11	R= феніл R1= OC ₂ H ₅	4593,41	3,9±0,64	2,7±1,0	3,5±1,0
12	R= феніл R1= Cl	4085,89	4,32±0,64	3,1±1,0	3,7±1,0
13	R= феніл R1= Br	4077,44	4,56±0,66	3,2±1,0	3,9±1,0

14	R= феніл R1= NO ₂	4215,11	3,93±0,65	2,8±1,0	3,5±1,0
15	R= циклогексил R1= H	4209,78	3,23±0,62	2,2±1,0	3,1±1,0
16	R= циклогексил R1= CH ₃	4349,6	3,69±0,62	2,6±1,0	3,4±1,0
17	R= циклогексил R1=OCH ₃	4460,75	3,24±0,63	2,2±1,0	3,1±1,0
18	R= циклогексил R1= OC ₂ H ₅	4664,72	3,77±0,63	2,6±1,0	3,4±1,0
19	R= циклогексил R1= Cl	4401,92	4,19±0,63	3,0±1,0	3,7±1,0
20	R= циклогексил R1= Br	4393,47	4,43±0,65	3,1±1,0	3,8±1,0
21	R= циклогексил R1= NO ₂	4425,84	3,8±0,64	2,7±1,0	3,4±1,0

Розрахунки показали, що дані сполуки відносяться до мало небезпечних. Усі речовини здатні проникати в клітину самостійно, не здатні до біоконцентрації, та мають середній потенціал адсорбції, що є позитивним для відбору субстанцій для скринінгу.

Моделювання фармакологічної активності досліджуваних сполук проведено за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703. [10]

Таблиця 2

Комп'ютерне прогнозування вірогідної біологічної активності амідів
триазолітїооцтової кислоти

Активність		-H	-CH ₃	-OCH ₃	-OC ₂ H ₅	-Cl	-Br	-NO ₂
Інгібітор β-лактамази		34,6	32,6	25,1	32,6	27,6	35,3	37,5
		28,3	25,9	20,1	25,9	22	29,2	31,5
		27,7	25,3	19,7	25,3	21,6	28,6	31,1
Протитуберкульозна		32,9	33,7	30,3	33,7	30,2	38,6	44,1
		43,7	44,2	41,7	44,2	41,6	49,4	55,1
		32,1	33	29,6	33	29,5	38	43,5
Інгібітор фактору транскрипції		51,4	56,7	53,5	56,7	47,3	56,5	43,8
		49,2	53,4	52,9	53,4	50,3	56,5	51,4
		36,5	41,1	40,1	41,1	36,9	45,3	38,2

Антагоніст орексин рецептора 1		60,7	63,6	63,8	63,6	56,7	63,2	52,1
		41,1	45	45,3	31,2	38,7	27,6	34,7
		18,1	33,5	33,8	33,5	27,5	33,1	22,5
Інгібітор цитидиндезамінази		80,9	82,8	81,5	82,8	78,3	86	87
		79,1	81	79,7	81	77,2	84	85,2
		71,5	73,3	72	73,3	69,5	76,4	77,5
Інгібітор цикліл-залежної кіннази		75,1	63,2	58,9	63,2	66,3	71,4	66,2
		58,9	44,4	39,2	44,4	46,5	53,4	46,3
		47	35,2	32,2	35,2	38,5	44,8	38,3
Антагоніст нейропептиду Y2		60,5	62,4	60,4	62,4	63,7	61,7	44,4
		77,4	79,5	77,8	79,5	81,1	79	69,2
		68,2	69,6	68,1	69,6	70,7	69,1	58,6
Інгібітор гексакінази		38,4	38,7	37,6	38,6	41,8	47	39
		25	25,5	25,3	25,5	28,9	36,2	26,3
		16	16,1	15,7	16,1	17,6	20,4	16,3
Інгібітор лужної фосфатази		32,9	34,5	37,3	34,5	39,9	30,7	37,2
		34,8	35,8	38,9	35,8	41,5	31,9	38,9
		24,9	25,7	27,1	25,7	28,5	23,4	27,1
Антимікобактеріальна		38	38,7	38,8	38,7	37,3	47,3	50
		47,9	48,3	48,3	48,3	47	56,5	60
		35,1	35,7	35,8	35,7	34,4	44,6	47,5

Комп'ютерне прогнозування вірогідної біологічної активності амідів триазолілтіооцтової кислоти показує, що досліджувані сполуки є перспективними для дослідження як інгібітора цитидиндезамінази, антагоніста нейропептиду Y2, інгібітор фактору транскрипції; лужного інгібітора фосфатази, інгібітора β -лактамази, інгібітора гексакінази та як антимікобактеріального препарату.

Для визначення залежності «будова – активність» було оцінено взаємозв'язок ймовірності активності амідів триазолілтіооцтової кислоти з природою замісника в

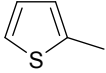
амідному фрагменті молекули, а саме проведено кореляцію ймовірності біоактивності до констант Гаммета, яка характеризує зміщення електронної густини в бензольному кільці під впливом радикалу.

Досліджувані сполуки було поділено на три групи в залежності від природи замісника в п'ятому положенні гетеросистеми, зокрема тієн-2-іл, феніл, циклогексил.

В результаті регресійного аналізу були отримані коефіцієнти кореляції R^2 , які представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Коефіцієнти кореляції впливу природи замісника на прояв біологічної активності в ряду амідів триазолітїооцтової кислоти.

Активність	Замісник у п'ятому положенні гетеросистеми		
			
Інгібітор β -лактамази	0,397	0,484	0,097
Протитуберкульозна	0,644	0,695	0,646
Інгібітор фактору транскрипції	0,623	0,072	0,071
Антагоніст орексин рецептора 1	0,791	0,146	0,812
Інгібітор цитидиндезамінази	0,316	0,328	0,326
Інгібітор цикліл-залежної кінази	0,362	0,249	0,313
Антагоніст нейропептиду Y2	0,628	0,547	0,598
Інгібітор гексакінази	0,087	0,079	0,081
Інгібітор лужної фосфатази	0	0,028	0,018
Антимікобактеріальна	0,647	0,678	0,659

Отримані результати свідчать про наявність залежності ймовірності прояву біологічної активності від природи замісників у п'ятому положенні системи та в амідному фрагменті молекули. Встановлено, що для таких активностей як інгібітор гексакінази та інгібітор лужної фосфатази відсутня кореляція між проявом активності та будовою досліджуваних сполук ($R^2 \leq 0,3$).

Для сполук які містять тіофенове кільце в п'ятому положенні гетеросистеми відмічається більша залежність між ймовірним проявом активності та будовою досліджуваних сполук.

Для протитуберкульозної, антимікобактеріальної активностей та антагоніста нейропептиду Y2 відмічається достатньо висока кореляція в системі «будова – активність» ($R^2 \geq 0,5$).

Найбільша залежність ймовірності прояву біологічної активності від природи замісників в гетеросистемі відмічено для активності антагоніста орексин рецептора 1 при наявності тіофенового циклу ($R^2=0,791$) та циклогексильного радикалу ($R^2=0,812$) в п'ятому положенні триазольного циклу.

Для розрахунку ймовірності прояву біологічної активності антагоніста орексин рецептора 1 при наявності тіофенового циклу в п'ятому положенні гетеросистеми можна використовувати рівняння $y=0,078x+4,887$.

Для розрахунку ймовірності прояву біологічної активності антагоніста орексин рецептора 1 при наявності циклогексильного радикалу можна використовувати рівняння $y = -0,084x + 2,716$.

Отже, аміди триазолітїооцтової кислоти є перспективними субстанціями для пошуку інгібітора цитидиндезамінази, антагоніста нейропептиду Y2, інгібітора фактору транскрипції; лужного інгібітора фосфатази, інгібітора β -лактамази, інгібітора гексакінази та антимікобактеріального препарату. Встановлення високої кореляції дозволяє проводити прогностичні розрахунки активності сполук в залежності від природи замісника в амідному фрагменті.

Література

1. Gymer G.E., Richardson K., Ger. (East) DD 232,044; Chem. Abstr., 124. 261055 (1996).
2. Konosu T., Tajima Y., Takeda N., Miyaoka T., Kasahara M., Yasuda H., Oida S., Chem. Pharm. Bull., 39. №10 P.2581-2589 (1991).
3. Tanaka T., Takeda N., Konosu T., Yasuda H., Oida S., Chem. Pharm. Bull., 40. №3 P.661-665 (1992).
4. Zhong W., Wannian L.K., Zhou Y., Zhu Y., Lu Y., J. Chin. Pharm. Sci., 9. №1 P.15-18 (2000); Chem. Abstr., 133. 104998 (2000).
5. C.H. Boehringer Sohn. Investigational Brochure 1976, 30, 6, Suppl. 1.
6. Castañer, J.; Prous, J.; Mealy, N.; Y-24180. Drugs Fut 1993, 18, 11, 1016.
7. Lewis, J.; Shea, P.J. (Aventis Pharmaceuticals, Inc.); Triazolopyridazines used to alleviate bronchial spasms. US 4136182.
8. Weber, K.-H.; Bechtel, W.D.; Brotizolam radioimmunoassay: Development, evaluation. J Pharm Sci 1985, 74, 1265.
9. 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; публ. 27.03.2001
10. Поройков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного. Химия в России, 1999, № 2, С. 8-12.
11. <http://sirius-analytical.com/science/logp>
12. http://humbio.ru/humbio/tarantul_sl/0000165d.htm
13. <http://window.edu.ru/library/pdf2/218/69218/43949/page9>

УДК 371.214.46:54(09)

Ситник А.О., Лукашова Н.І.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

ХІМІЧНІ ЗАДАЧІ ЯК МЕТОД ФОРМУВАННЯ ХІМІЧНИХ ЗНАТЬ ТА ПІДХОДИ ДО ЇХ РОЗВ'ЯЗУВАННЯ

У статті розглянуто хімічні задачі як метод формування хімічних знань, розкрито структуру процесу розв'язування задач, методичні підходи, що при цьому використовуються.

Ключові слова: хімічні задачі, розв'язування задач, методичні підходи до розв'язування задач.