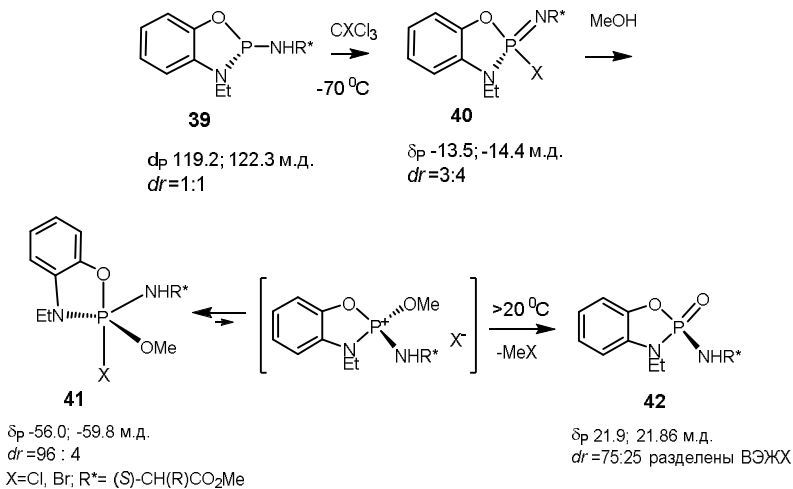


рам **41** (δ_P -56 и -58 м.д.) в соответствии со структурой пентакоординированного атома фосфора. При нагревании алкоксифосфоран **41**, превращался в циклический амидофосфолан **42** (δ_P 75:25) [1].



Список литературы

1. Kolodiaznyy, O. I. *Asymmetric Synthesis in Organophosphorus Chemistry: Synthetic Methods, Catalysis and Applications*, John Wiley: Weinheim, 2016, p. 398.
2. Kolodiaznyy, O. I.; Kukhar, V. P.; Kolodiazhna, A. O. *Tetrahedron: Asymmetry* 2014, 25, 865–922.
3. Kolodiaznyy, O. I. Recent advances in asymmetric synthesis of P-stereogenic phosphorus compounds. In: J.-L. Montchamp (Ed.), *Topics in Current Chemistry*; Springer International Publishing: Switzerland, 2015, 361, pp. 161–236.

УДК 547. 831

Круподер Т.О., Суховсєв В.В., Янченко В.О., Демченко А.М.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 8-ГІДРОКСИХІНОЛІНУ

У даній статті наведено синтез нових похідних 8-гідроксихіноліну, змодельовано фармакологічну активність одержаних похідних та з'ясовано їх ймовірну токсичність.

Ключові слова: похідні 8-гідроксихіноліну, токсичність, фармакологічна активність.

В данной статье приведен синтез новых производных 8-гидроксихинолина, смоделирована фармакологическая активность полученных производных и определена их вероятная токсичность.

Ключевые слова: производные 8-гидроксихинолина, токсичность, фармакологическая активность.

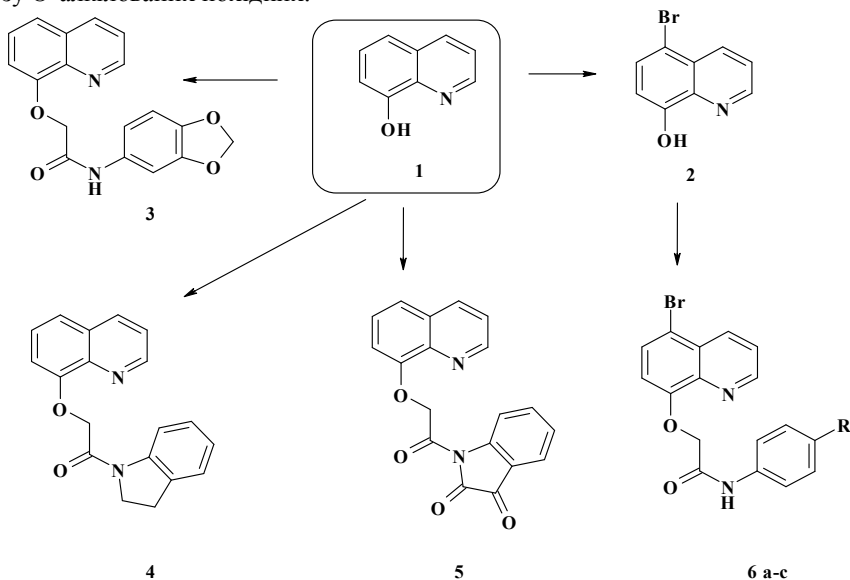
This article presents the synthesis of new derivatives of 8-hydroxyquinoline, the pharmacological activity of the derivatives is modeled and their acute toxicity is elucidated.

Key words: 8-hydroxyquinoline derivatives, toxicity, pharmacological activity.

На сьогодні у медичній практиці знайшли застосування три ряди похідних хіноліну: похідні 8-оксихіноліну, 4-амінохіноліну та 8-амінохіноліну. Похідні 4-амінохіноліну є відомими антималярійними засобами шизонтотропної дії, тоді як похідні 8-амінохіноліну застосовують в якості антималярійних засобів гаметотропної дії [1]. Крім цього, серед похідних хіноліну знайдено сполуки з антиаритмічною [2], антиалергічною [3], протипухлинною [4] та протівірусною (анти-BIL) [5] активностями. Похідні 8-оксихіноліну знайшли застосування як антибактерійні та антисептичні засоби. Наприкінці XX сторіччя серед похідних 8-гідроксихіноліну знайдено сполуки з противиразковою активністю [6–8].

Тому **метою** нашої роботи є синтез нових похідних 8-гідроксихінолінів (**3а-с**) та дослідження їх біологічної активності.

Об'єктом обрано 8-гідроксихінолін, який є вихідною речовиною для синтезу О-алкілованих похідних.



Алкілюванням 8-гідроксихіноліну (**1**) N-замісненими хлорацетамідами в середовищі ацетонітрилу за присутності надлишку K₂CO₃ було одержано ряд хінолін-8-іл-окси-N-арил(гетерил)ацетамідів (**3-5**). При бромованні 8-гідроксихіноліну (**1**) було одержуємо 5-бromo-8-гідроксихінолін (**2**), при алкілюванні якого хлорацетанілідами одержано сполуки **6а-с**.

Склад та будову синтезованих сполук (**3-6**) підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР ¹H-спектроскопії.

Прогнозування фармакологічної властивості нових похідних було здійснено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances (PASS) [9].

Експериментальна хімічна частина

Синтез 5-бромо-8-гідроксхіноліну (2). До розчину 0,05 моль 8-гідроксхіноліну (1) в 100 мл оцтової кислоти додали 0,05 моль бром. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником 2 години. Після охолодження виливали в 250 мл води. Осад, що випав, відфільтровували та висушили.

Синтез хінолін-8-іл-окси-N-(3,4-метилendioксифеніл)ацетаміду (3). До суміші 0,01 моль 8-гідроксхіноліну (1) та 0,015 моль K_2CO_3 в 30 мл ацетонітрилу додали 0,01 моль N-(3,4-метилendioксифеніл)ацетаміду. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником 2 години. Після охолодження виливали в 250 мл води. Осад, що випав, відфільтровували та висушили. Перекристалізували з пропанолу-2.

Аналогічно до сполуки (3) були отримані сполуки (4, 5).

Сполуки (6a-c) було синтезовано аналогічно до сполуки (3) з 5-бромо-8-гідроксхіноліну (2) та відповідних хлорацетанілідів.

Експериментальна фармакологічна частина

Встановлено, що для сполук (3-5) імовірність прояву активності як інгібітора гліцеринового ефіру монооксигенази знаходиться в межах 61,6–65,0%, антогоніста нікотинових рецепторів (Nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-alpha-5-receptor antagonist) в межах 69,0–50,9%, інгібітора глікозилфосфотидилінозитолфосфоестерази 55,9–50,7%, а інгібітора глутатіонтіолестерази – 44,1–61,8%.

Таблиця 1.

Імовірна фармакологічна активність синтезованих сполук (3-5)

Фармакологічна активність, %	Імовірність активності (γ %)		
	3	4	5
Glyceryl-ether monooxygenase inhibitor	61,6	62,8	65,0
Nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-alpha-5-receptor antagonist	50,9	69,0	61,7
Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor	50,7	50,7	55,9
Glutathione thiolesterase inhibitor	47,6	44,1	61,8

Виявлено, що синтезовані сполуки (6a-c) в подальшому можуть бути використані як антипротозойні, антиневролетичні, протиінфекційні засоби, а також можуть виявити інгібуючу дію щодо гліцеринового етеру монооксигенази, фактора транскрипції STAT3, інсуліну тощо (табл. 2).

Таблиця 2.

Ймовірна фармакологічна активність синтезованих сполук (6a-c)

Фармакологічна активність, %	Імовірність активності (γ %)		
	6a	6b	6c
Glyceryl-ether monooxygenase inhibitor	61,6	59,0	56,5
Antiprotozoal (Amoeba)	55,4	55,8	51,6
Antineurotic	51,4	52,0	59,5
Transcription factor STAT3 inhibitor	53,5	56,5	54,4
Insulysin inhibitor	48,2	53,5	46,1
Antiinfective	39,7	45,3	35,1

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

Прогнозування можливої токсичності було здійснено за допомогою програми CUSAR Online [10]. За допомогою комп'ютерного прогнозування встановлено (табл.3), що всі синтезовані сполуки в основному відносяться до 4 та 5 класу токсичності, що дає можливість продовжувати пошук нових похідних 8-гідроксигіноліну.

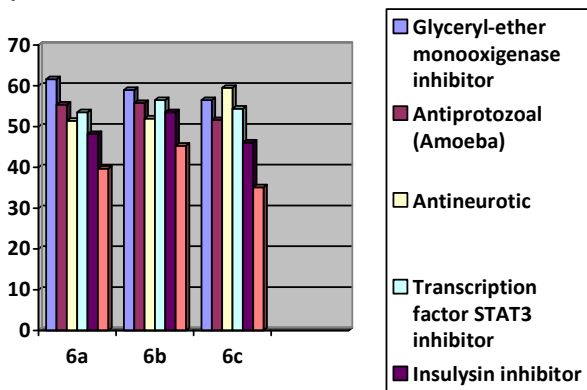


Рис. 1. Залежність активності сполук (**3a-c**) від їх будови (у %)

Таблиця 3

Гостра токсичність та класи токсичності синтезованих сполук

Сполука	Rat IP*	Rat IV*	Rat Oral*	Rat SC*
	LD ₅₀ , mg/kg Classification	LD ₅₀ , mg/kg Classification	LD ₅₀ , mg/kg Classification	LD ₅₀ , mg/kg Classification
3	813,800	111,400	1658,000	2822,000
	Class 5	Class 4	Class 4	Non Toxic
4	248,600	70,890	573,900	68,290
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 3
5	548,100	100,900	103,600	269,600
	Class 5	Class 4	Class 3	Class 4
6a	1141,000	125,600	1384,000	4053,000
	Class 5	Class 4	Class 4	Non Toxic
6b	1111,000	134,600	1600,000	5528,000
	Class 5	Class 4	Class 4	Non Toxic
6c	715,100	151,000	2110,000	5095,000
	Class 5	Class 4	Class 5	Non Toxic

* Шляхи введення: IP – внутрішньочеревний; IV – внутрішньовенний; Oral – оральний; SC – підшкірний.

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

1. Нами було синтезовано нові похідні 8-гідроксигіноліну та досліджено деякі фізико-хімічні властивості.
2. За допомогою комп'ютерної програми PASS змодельовано фармакологічну активність досліджуваних речовин.

3. За допомогою комп'ютерної програми GUSAR розраховано гостру токсичність та визначено класи токсичності синтезованих сполук.
4. Виявлено, що отримані похідні 8-гідроксохіноліну можуть бути використані в якості активних субстанцій лікарських засобів.

Література

1. Фармацевтическая химия. / Под ред. Т.В. Плетеновой. – М.:Издательский центр «Академия», 2004, 384 с.
2. Hardstone, J.D.; Palmer, M.J. A.; Campbell, S.F.; A convenient synthesis of 2,4-diaminoquinoline derivatives. Tetrahedron Lett 1984, 25, 42, 4813.
3. O'Brien, M.; Sledeski, A.W.; Truesdale, L.K.; Approaches to p-hydroxyphenoxy-methylquinolines which avoid intermediate chloromethylquinolines for the synthesis of the LTD4 antagonist, RG 12525. Tetrahedron Lett 1997, 38, 4, 509.
4. Boehm, J.C.; Kingsbury, W.D.; Jakas, D.R.; et al.; Synthesis of water soluble (aminoalkyl) camptothecin analogues: Inhibition of topoisomerase I and antitumor activity. J Med Chem 1991, 34, 1, 98-107.
5. Wipf, P.; Kim, Y.; Studies toward the large-scale synthesis of the HIV proteinase inhibitor Ro 31-8959. J Org Chem 1994, 59, 13, 3656.
6. Brown, T.H.; Reavill, D.R.; Wiggall, K.J.; Ife, R.J.; Keeling, D.J.; Leach, C.A.; Meeson, M.L.; Parsons, M.E.; Theobald, C.J.; Reversible inhibitors of the gastric (H⁺/K⁺)-ATPase. 3. 3-Substituted-4-phenylaminoquinolines. J Med Chem 1992, 35, 18, 3413.
7. Ife, R.J.; Brown, T.H.; Leach, C.A. (SmithKline Beecham plc); 4-Amino-3-substituted quinolines as inhibitors of gastric acid secretion. AU 8778741; EP 0259174; JP 1989500664; US 4806549; US 4806550; WO 8801621.
8. Atkins, R.J.; et al.; Synthetic routes to quinoline derivatives: Novel syntheses of 3-butyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)amino]quinoline and 3-butyl-8-(2-hydroxyethoxy)-4-[(2-methylphenyl)amino]quin. Org Process Res Dev 1997, 1, 3, 185.
9. Комп'ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. [Електронний ресурс]: Назва з екрану. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>;
10. Gusar online [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. – Назва з екрану.

УДК 543.272

Кузьменко І.С., Гриценко В.В.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ РОЗЧИНЕНОГО КИСНЮ У ВОДІ РІЧКИ ОСТЕР

У даній статті проаналізовано дослідження вмісту розчиненого кисню у воді р. Остер, що знаходиться на території Ніжинського району Чернігівської області.

Ключові слова: розчинений кисень, окиснення, фізико – хімічні показники, водоресурсний потенціал.