

которую выше по течению поступают поверхностные стоки с территории г. Добруша и бумажной фабрики. Однако растения данного водоема имеют одно из самых низких концентраций меди. Водоем имеет сильное течение, видимо, поэтому содержание металла в растениях низкое. В оз. Малое поступают поверхностные стоки с территории копильного цеха и троллейбусного парка, расположенных на берегу водоема, а в оз. Круглое – поверхностные стоки с территории предприятий «Электроаппаратура», «Гидропривод и Гидроавтоматика». Однако существует разница между количеством металла в растениях этих двух озер. Содержание меди в растениях оз. Малого составляет 30,5 мг/кг, а в растениях оз. Круглого – 22 мг/кг, что является самым низким показателем содержания металла.

На рисунке 3 приведена сравнительная характеристика исследуемых видов моллюсков по их способности концентрировать медь в мягких тканях. Из приведенных результатов видно, что наиболее активным концентратором меди является живородка. Обнаружено, что содержание меди в тканях двустворчатых моллюсков в среднем в 2-5 раз ниже, чем у брюхоногих.

Заключение

1. В настоящее время контрольный водоем не может служить водоемом сравнения, так как показатели содержания тяжелых металлов в компонентах водоема не являются минимальными. На примере данного водоема можно сделать вывод, что антропогенные нагрузки не являются единственным фактором накопления тяжелых металлов в растениях, моллюсках и донных отложениях водоемов.
2. Донные отложения водоемов, принимающих стоки предприятий и поверхностный сток города содержат меньше соединений меди, чем водоемы с высокой антропогенной нагрузкой.
3. Максимальное содержание меди наблюдалось в растениях оз. Дедно и на участке р. Сож ниже города, где в донных отложениях отмечено низкое накопление металла. Минимальной концентрацией меди характеризуются растения оз. Круглого испытывающего высокую антропогенную нагрузку.
4. Повышенное содержание металлов в растениях и моллюсках р. Сож в центре города и ниже города по течению является следствием поступления в реку поверхностных стоков г. Гомеля. Это подтверждает факт влияния Гомельской городской агломерации на речную систему р. Сож.

Литература

1. Ветров, В.А. Микроэлементы в природных средах региона озера Байкал / В.А. Ветров, А.И. Кузнецова. – Новосибирск : СО РАН, НИЦ ОИГГМ, 1997. – 234 с.
2. Макаренко, Т.В. Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов в мягких тканях моллюсков водоемов Гомеля и прилегающих территорий / Т.В. Макаренко // Экологический вестник. – 2009. – № 3/4 (9/10). – С. 161–169.

УДК 547.583:547.789.18

¹Марченко Н.И., ¹Суховсёв В.В., ²Янченко О.В., ²Демченко А.М.

¹Ніжинський державний університет імені М. Гоголя

²Чернігівський національний педагогічний університет імені Т.Г.Шевченка

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 4-АМІНОБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

У даній статті наведено синтез нових похідних 4-амінобензойної кислоти, здійснено моделювання фармакологічної активності одержаних похідних та з'ясовано їх імовірну токсичність.

Ключові слова: похідні 4-амінобензойної кислоти, токсичність, фармакологічна активність.

В данной статье приведено синтез новых производных 4-аминобензойной кислоты, смоделировано фармакологическая активность полученных производных и выяснено их вероятную токсичность.

Ключевые слова: производные 4-аминобензойной кислоты, токсичность, фармакологическая активность.

This article presents the synthesis of new derivatives of 4-aminobenzoic acid, the pharmacological activity of the derivatives is modeled and their acute toxicity is elucidated.

Key words: 4-aminobenzoic acid derivatives, toxicity, pharmacological activity

4-Амінобензойна кислота є складовою фолієвої кислоти (вітаміну B₉), разом з якою утворює коферменти, необхідні для синтезу нуклеїнових кислот, метіоніну, інших біологічно активних речовин [1]. У медичній практиці широке застосування знайшли похідні 4-амінобензойної кислоти – анестезин, новокаїн, новокаїн амід, дикаїн та ін. [2]. Серед похідних 4-амінобензойної кислоти знайдено сполуки для лікування підшлункової залози [3] та злоякісних пухлин [4, 5].

Гетероциклічні сполуки займають основну нішу серед усіх біологічно активних сполук. Широке застосування знайшли і похідні тіазолу. Тіазольне ядро є складовою вітаміну B₁ [2]. Останнім часом синтезовано ряд похідних тіазолу з широким спектром біологічної активності, серед яких цефалоспоринові антибіотики [6] та монобактами [7], сполуки з протизапальною [8], протипухлинною [9], протиалергійною [10] та противиразковою [11] активностями. Тіазольмістні сполуки є ефективними коагулянтами [12] та імуномодуляторами [13]. Поєднання декількох фармакоформних фрагментів зазвичай приводить до зміни або появи нових біологічних властивостей. Тому синтез нових похідних 4-амінобензойної кислоти з тіазольним фрагментом, та дослідження їх фармакологічної активності є перспективним напрямком експериментальних досліджень.

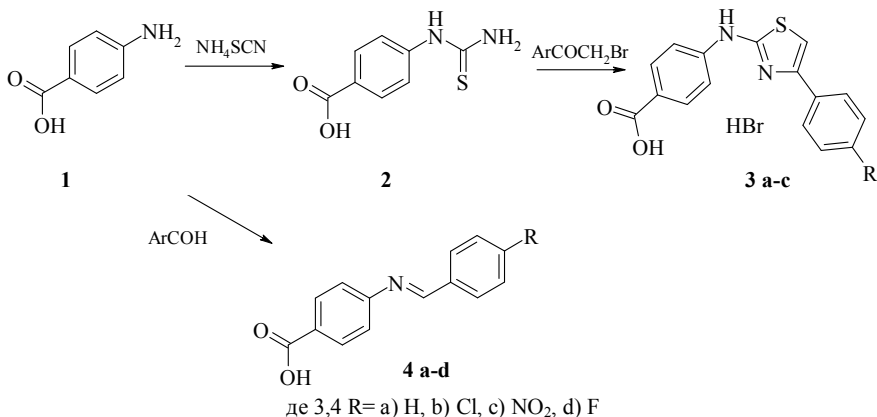
Метою нашої роботи є синтез нових похідних 4-амінобензойної кислоти та дослідження їх біологічної активності.

Об'єктом обрано 4-амінобензойну кислоту, яка є вихідною речовиною для синтезу нових біологічно активних субстанцій.

Нами показано, що 4-амінобензойна кислота (**1**) при взаємодії з амонієм радонідом легко утворює тіосечовину (**2**), яка алкілується заміщеними фенацільбормідами з утворенням відповідних похідних тіазолів (**3**). Нагрівання 4-амінобензойної кислоти (**1**) з ароматичними альдегідами приводить до утворення азометинів (**4**).

Склад та будову синтезованих сполук (**2-4**) 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) [14].



Експериментальна хімічна частина

Синтез *N*-(4-карбоксифеніл)тіосечовини (2). Суміш 0,05 моль 4-амінобензойної кислоти (1) та 0,05 моль амоній радоніду в 50 мл метанолу кип'ятили із зворотним холодильником 4 години. Після охолодження виливали в 250 мл води. Осад, що випав, відфільтровували та висушили. Перекристалізували з етанолу. Вихід 78%.

Синтез гідроброміду 4-[(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]бензойної кислоти (3a). Суміш 0,01 моль *N*-(4-карбоксифеніл)тіосечовини (2) та 0,01 моль фенацилброміду в 50 мл метанолу кип'ятили із зворотним холодильником 2 години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровували та висушили. Перекристалізували з етанолу. Вихід 76%.

Синтез гідроброміду 4-{[4-(4-хлорофеніл)-1,3-тіазол-2-іл]аміно}бензойної кислоти (3b) здійснено аналогічно до сполуки (3a) з *N*-(4-карбоксифеніл)тіосечовини та 4-хлорофенацилброміду. Вихід 84%.

Синтез гідроброміду 4-{[4-(4-нітрофеніл)-1,3-тіазол-2-іл]аміно}бензойної кислоти (3c) здійснено аналогічно до сполуки (3a) з *N*-(4-карбоксифеніл)тіосечовини та 4-нітрофенацилброміду. Вихід 89%.

Синтез 4-бензиліденамінобензойної кислоти (4a). Суміш 0,01 моль 4-амінобензойної кислоти (1) та 0,01 моль бензальдегіду в 50 мл етанолу кип'ятили із зворотним холодильником 2 години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровували та висушили. Перекристалізували з етанолу. Вихід 83%.

Синтез 4-(4-хлоробензиліденаміно)бензойної кислоти (4b) здійснено аналогічно до сполуки (4a) з 4-амінобензойної кислоти (1) та 4-хлоробензальдегіду. Вихід 81%.

Синтез 4-(4-нітробензиліденаміно)бензойної кислоти (4c) здійснено аналогічно до сполуки (4a) з 4-амінобензойної кислоти (1) та 4-нітробензальдегіду. Вихід 91%.

Синтез 4-(4-флуоробензиліденаміно)бензойної кислоти (4d) здійснено аналогічно до сполуки (4a) з 4-амінобензойної кислоти (1) та 4-флуоробензальдегіду. Вихід 72%.

Експериментальна фармакологічна частина

Встановлено, що для сполук (3a-с) імовірність прояву активності інгібітора супероксидази дисмутази знаходиться в межах 91,6 – 65,4%, промотора інсуліну в межах 81,3–52,0%, інгібітора глутатіонтіоестерази – 75,8–74,3% , протектора мікомембран – 75,8–74,3% а інгібітора тауриндегідрогенази – 74,7–59,0%. Для сполук (4a-d) імовірність прояву активності інгібітора супероксидази дисмутази знаходиться в межах 93,2–62,5%, інгібітора глутатіонтіоестерази – 91,3–83,9% а інгібітора тауриндегідрогенази – 90,5–80,1%.

Таблиця 1.

Ймовірна фармакологічна активність синтезованих сполук (2-4)

Фармакологічна активність	Імовірність активності (у %)						
	3a	3b	3c	4a	4b	4c	4d
Superoxide dismutase inhibitor	82,0	65,4	91,6	86,6	73,1	93,2	62,5
Insulin promoter	77,1	81,3	52,0	79,4	-	-	-
Glutathione thiolesterase inhibitor	75,7	54,5	54,5	91,3	83,9	83,9	83,9
Mucomembranous protector	75,8	74,5	74,3	58,5	-	-	-
Taurine dehydrogenase inhibitor	74,5	74,7	59,0	90,4	90,5	84,5	80,1

Прогнозування можливої токсичності було здійснено за допомогою програми CUSAR Online [15]. Загальну гостру токсичність було розраховано за допомогою програми DL₅₀ Cal. Версії 1.0.0. (Beta), що створена на основі патенту [16].

За допомогою комп'ютерного прогнозування встановлено (табл.2), що всі синтезовані сполуки в основному відносяться до 4 класу токсичності, що дає можливість продовжувати пошук нових похідних 4-амінобензойної кислоти.

Таблиця 2

Гостра токсичність та класи токсичності синтезованих сполук

Сполука	Rat IP*	Rat IV*	Rat Oral*	Rat SC*	Гостра токсичність LD ₅₀ , mg/kg
	LD ₅₀ , mg/kg Classification	LD ₅₀ , mg/kg Classification	LD ₅₀ , mg/kg Classification	LD ₅₀ , mg/kg Classification	
3a	511,000	246,600	1830,000	847,300	4190
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4	
3b	471,600	297,200	1921,000	983,100	4177
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4	
3c	427,300	167,100	1343,000	977,000	4361
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4	
4a	405,500	231,500	1465,000	769,100	3855
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4	
4b	435,300	249,200	1726,000	638,300	3842
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4	
4c	352,900	219,000	1460,000	472,100	4070
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4	
4d	251,800	256,400	982,900	498,200	3865

	Class 4	Class4	Class 4	Class 4	
--	---------	--------	---------	---------	--

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

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

1. Показано, що 4-амінобензойна кислота при взаємодії з амоній радонідом легко утворює тіосечовину, яка алкілується заміщеними фенацилбромідами з утворенням гідробромідів 4-[(4-арил-1,3-тіазол-2-іл)аміно]бензойної кислоти.

2. За допомогою комп'ютерної програми PASS змодельовано фармакологічну активність досліджуваних речовин.

3. За допомогою комп'ютерної програми GUSAR розраховано гостру токсичність та визначено що всі сполуки в основному належать переважно до 4 класу токсичності.

4. Синтезовані сполуки можуть мати практичний інтерес в якості активних субстанцій для пошуку нових лікарських засобів.

Література

1. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/4-%D0%90%D0%BC%D1%96%D0%BD%D0%BE%D0%B1%D0%B5%D0%BD%D0%B7%D0%BE%D0%B9%D0%BD%D0%B0_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B0
2. Фармацевтическая химия. / Под ред. Т.В. Плетеновой. – М.:Издательский центр «Академия», 2004, 384 с.
3. Hishinuma, I.; Kawashima, H.; Kawata, T.; Miyamoto, K.; Miyazawa, S.; Nagakawa, J.; Nagaoka, J.; Nagaoka, N.; Shimomura, N.; Souda, S.; Ueda, N.; Wakabayashi, T.; Yamanaka, T. (Eisai Co., Ltd.); Guanidinobenzoic ester deriv., a process for preparing same and pharmaceutical compsns. containing same. EP 0229370; JP 1987155253; JP 1994298730; US 4801603; US 5075335.
4. Marxer, A. (Novartis Corp.); Imidazole urea and amino compounds. EP 0004561; GB 2016011; JP 79125668; SA 7901062; US 4292429.
5. Vadlamudi, S.; Loo, T.L.; Lin, Y.T.; Goldin, A.; Preparation and antitumor activity of derivatives of 1-phenyl-3,3-dimethyltriazenes. J Med Chem 1972, 15, 2, 201-203.
6. Swigor, J.E.; Standridge, R.T.; Synthesis of 7-[alpha-(2-amino-[2-14C]thiazol-4-yl)-alpha-(Z)-methoxyiminoacetamido]-3-(1-methylpyrrolidinio)methyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride ([14C]cefepime hydrochloride). J Label Compd Radiopharm 1993, 33, 8, 759.
7. Koster, W.H.; Sundeen, J.E.; Straub, H.; Ermann, P.H.; Treuner, U. (Bristol-Myers Squibb Co.); Heteroaroyl derivs. of monocyclic beta-lactam antibiotics. EP 0484881; JP 1992283579.
8. Rachlin, S.; et al.; Basic antiinflammatory compounds, N,N1,N2-trisubstituted guanidines. J Med Chem 1980, 23, 1, 13–20.
9. Bras, J.-P.; Frehel, D.; Gully, D.; Valette, G. (Sanofi-Synthelabo); Heterocyclic derivs. of acylaminothiazole, their preparation and pharmaceutical compsns. containing them. EP 0432040; FR 2655344; FR 2661677; JP 1991279374; JP 1998130147; US 5189049.

10. 10 . Casadio, S.; Cousse, H.; Tarayre, J.P.; Mouzin, G. (Pierre Fabre SA.); 4-Phenyl-2-thiazolyloxamate derivs., method for their preparation and their application in the treatment of asthma. EP 0006368; ES 481633; FR 2429210; JP 55002684; US 4246271.
11. Anglada, L.; Mórquez, M.; Sacristón, A.; Ortiz, J.A.; Inhibitors of gastric acid secretion: N-Sulphonyl formamidines in a series of new histamine H₂-receptor antagonists. Eur J Med Chem 1988, 23, 97–100.
12. Yoshino, K.; Seko, N.; Yokota, K.; Ito, K.; Tsukamoto, G. (Kanebo Pharmaceuticals, Ltd.); Novel 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-(pyrrol-2-yl)thiazoles, process for the preparation thereof and pharmaceutical compsn. containing the same. EP 0159677; JP 198522481; JP 1986033186; JP 1986200985; US 4659726.
13. Ozato, Y.; Tamura, N.; Masumori, H.; Yamamoto, M.; Kojima, A.; Nishikaku, F.; Kimura, Y. (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.); Aminazole derivatives and their production and use. EP 0248399; JP 1988152368; JP 1993247014; US 4914112; US 5066666; US 5180731.
14. Комп'ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>; – Назва з екрану.
15. Gusar online [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. – Назва з екрану.
16. 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.13.09.1999.

УДК 748.736.4

¹Михалічко В.М., ²Федина Л.О., ³Федорчук А.О., ⁴Федина М.Ф.

¹Національний університет «Львівська політехніка»,

²Львівський інститут економіки і туризму,

³Львівський національний університет ветеринарної медицини
та біотехнологій імені С.З. Гжицького,

⁴Національний лісотехнічний університет України, м.Львів

КРИСТАЛІЧНА СТРУКТУРА ТЕРНАРНОЇ СПОЛУКИ $\text{DyCu}_{4,805(2)}\text{Al}_{7,195(2)}$

Рентгенівським дифракційним методом порошку (Huber G670 Imaging Plate Guinier camera, $\text{Cu } K\alpha_1$ - випромінювання) досліджено кристалічну структуру тернарного алюмініду $\text{DyCu}_{4,805(2)}\text{Al}_{7,195(2)}$ (структурний тип CeMn_4Al_8 , символ Пірсона $tI26$, просторова група $I4/mmm$, $a = 8,70104(3)$, $c = 5,12562(3)$ Å, $V = 388,134(5)$ Å³, $R_I = 0,0432$, $R_P = 0,0660$). Проаналізовано просторове заповнення структури сполуки поліедрами навколо атомів Диспрозійу.

Ключові слова: Диспрозій, Купрум, Алюміній, рентгенівський метод порошку, кристалічна структура.

Рентгеновским дифракционным методом порошка (Huber G670 Imaging Plate Guinier camera, $\text{Cu } K\alpha_1$ - излучение) изучена кристаллическая структура тернарного алюминиды $\text{DyCu}_{4,805(2)}\text{Al}_{7,195(2)}$ (структурный тип CeMn_4Al_8 , символ Пирсона $tI26$, пространственная группа $I4/mmm$, $a = 8,70104(3)$, $c = 5,12562(3)$ Å,