

In contrast to the results obtained previously (e.g., in the publication [2], where the authors have used the precise method of functional density and have constructed too simplified model of proton transfer for another polymer materials) we propose the model, where a complex system was constructed, that allows to obtain satisfactory results of calculation of proton transfer parameters in polymer matrix based on the semiempirical quantum-chemical method PM6 and the method of molecular dynamics.

Henceforth this model will be improved in order to take into account the inorganic components which are present in the composite organic-inorganic membranes on the basis of polymers and alkoxycompounds using sol-gel method.

References:

1. Komarov P.V., Veselov I.N., Khalatur P.G. Nanoscale morphology in ionomer membranes on the basis of sulfonated aromatic poly (ether ether ketones): mesoscopic modeling // *Vysokomolekuliarnyje soyedineniya*. – 2010. – 52(2). – P. 279-297.
2. Kreuer K.-D., Paddison S.J., Spohr E., Schuster M. The modeling of molecular structure and ion transport in sulfonic acid based ionomer membranes // *Journal of New Materials for Electrochemical Systems*. – 2001. – 4 (4). – P. 197-208.

Карнаухова Ю.О.

студентка,

Одеський національний університет імені І.І. Мечникова

Луцюк А.Ф.

інженер I категорії,

Фізико-хімічний інститут імені О.В. Богатського

Національної академії наук України

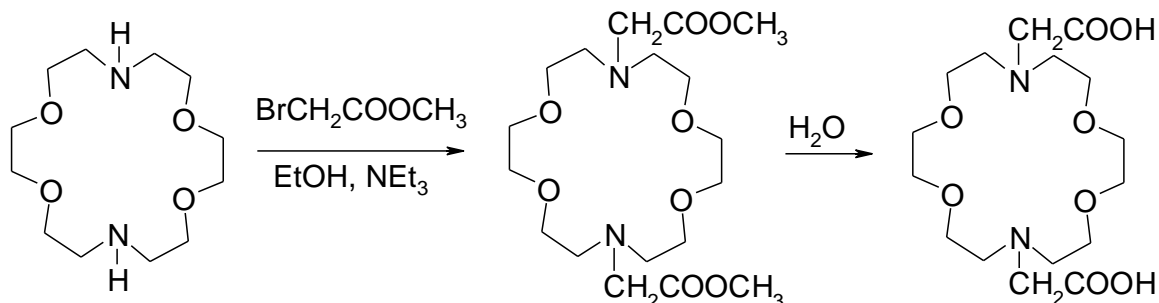
СИНТЕЗ ПОХІДНИХ N,N'-ДИКАРБОКСИМЕТИЛДІАЗА-18-КРАУН-6 З ПОТЕНЦІЙНОЮ ПРОТИВІРУСНОЮ АКТИВНІСТЮ

Краун-етери та їх похідні мають широкий спектр біологічної активності. Вони проявляють анальгетичну, антимікробну, ноотропну, протисудомну дію, виявляють протипухлинну та антивірусну активність [1, 2]. Біологічна активність краун-етерів обумовлена їх здатністю змінювати іонну проникність клітинних мембран і внаслідок цього полегшувати транспорт біологічно активних сполук через гістогематичні бар'єри. Особливий інтерес у цьому плані становлять діазакраун-етери, які, з одного боку, можуть забезпечити ефект концентрування антивірусних сполук, а з іншого – підвищити ефективність їх транспорту та біодоступність.

У зв'язку з цим, нами синтезовано N,N'-дикарбоксиметилдіаза-18-краун-6 і досліджено взаємодію з естерами ϵ -амінокапронової та *n*-амінометилбензойної кислот (бензиловим і *трет*-бутиловим) з метою створення на їх основі потенційних противірусних препаратів з вільною карбоксильною функцією.

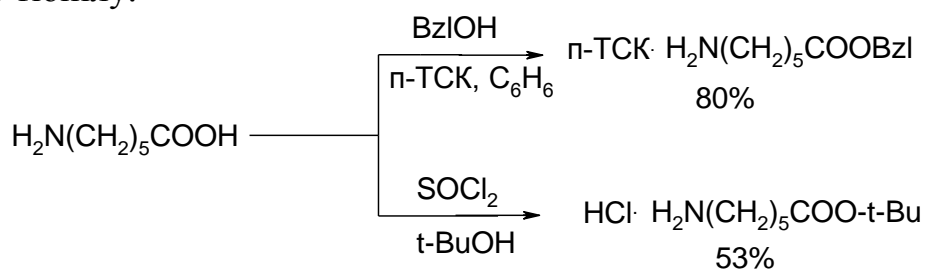
Як вихідні реагенти для отримання сполук з вільною карбоксильною групою були використані N,N'-дикарбоксиметил-діаза-18-краун-6 та естери досліджуваних амінокислот.

Алкилуванням діаза-18-краун-6 метилбромацетатом в етанолі в присутності триетиламіну отримували макроциклічний діестер, гідроліз якого призводив до цільової дикислоти з сумарним виходом 74%.

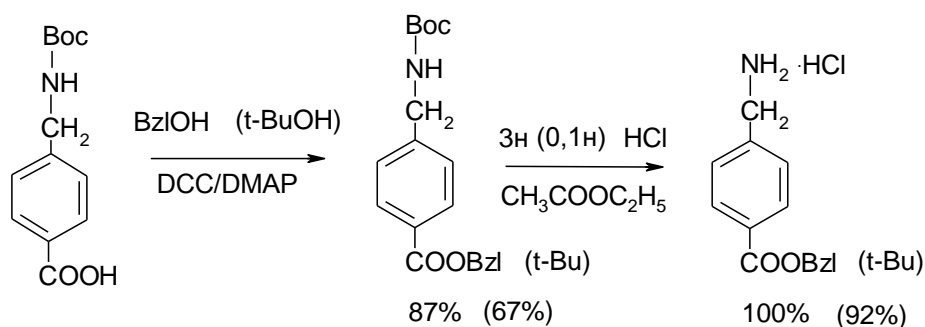


Використання метилбромацетату замість застосованого в літературі метилхлорацетату [3] дозволило скоротити час реакції з 24 до 15 годин і підвищити вихід цільової дикислоти з 47% до 74%.

Бензиловий естер ϵ -амінокапронової кислоти одержували взаємодією вихідної амінокислоти з бензиловим спиртом у присутності *n*-толуолсульфоїкислоти, а *трет*-бутиловий – з *трет*-бутанолом в присутності хлористого тіонілу.



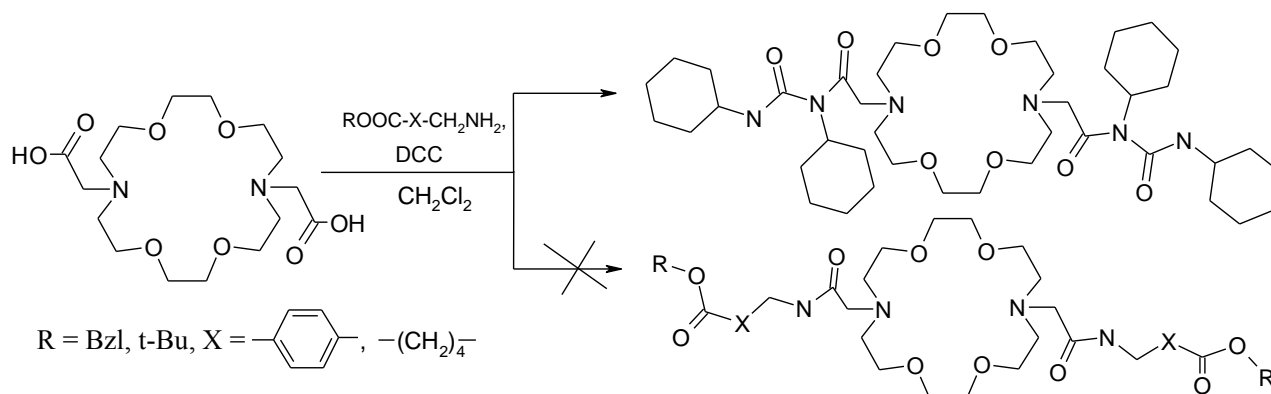
Низька розчинність 4-амінометилбензойної кислоти не дозволила отримувати її естери цими способами. Тому в якості вихідної сполуки для отримання її бензилового та *трет*-бутилового естерів була обрана 4-*Вос*-амінометилбензойна кислота. Реакцією цієї кислоти з відповідними спиртами в присутності дициклогексилкарбодіміду та 4-диметиламінопіридину з подальшим селективним видаленням *Вос*-захисних груп в проміжних сполуках отримували цільові естери.



До сих пір, переважно, для введення амінокислотних фрагментів в молекулу азакраун-етерів застосовується ацилування їх N-захисненими амінокислотами, тобто приєднання амінокислот до азакраун-етерів з С-кінця.

У той же час, методи побудови олігопептидного ланцюга на базі азраун-естерів з N-кінця майже не досліджені.

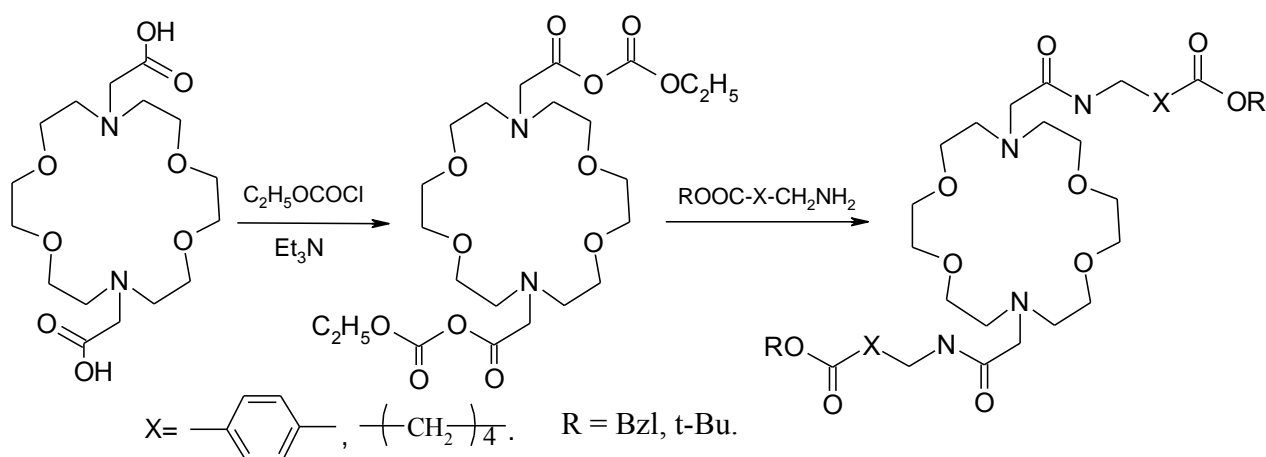
Одним із найбільш поширених, добре апробованих способів формування амідного зв'язку є карбодіімідний [4 – 6]. Тому нами була вивчена конденсація синтезованого N,N'-дикарбоксиметил-діаза-18-краун-6 з бензиловими естерами ϵ -амінокапронової та *n*-амінометилбензойної кислот за допомогою дициклогексилкарбодіімиду. На превеликий жаль, основним продуктом реакції була макроциклічна N-ацилсечовина, а бажані сполуки не були отримані. Зміна співвідношення вихідних реагентів до позитивних результатів не призвела.



Тому для ацилювання естерів досліджуваних кислот нами був застосований метод змішаних ангідридів з етилхлоркарбонатом [6].

За допомогою цього методу були отримані естери дипептидів з високими виходами (70 – 80%).

Подальше видалення бензильної захисної групи в проміжних диестерах проводили каталітичним гідрогенолізом, а *трет*-бутильної – кислотним розщепленням.



На наш погляд, найбільш оптимальним є застосування бензилових естерів амінокислот. Оскільки вони є більш доступними в синтетичному плані, ніж *трет*-бутилові естери і дозволяють отримувати цільові продукти, як у вигляді вільних основ, так і їх солей.

Індивідуальність синтезованих сполук контролювалася методом тонкошарової хроматографії, очищення здійснювалося методом кристалізації або колонкової хроматографії на силікагелі. Структура підтверджена методами ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії БША.

Список використаних джерел:

1. Krali M., Tušek-Božić L., Frkanec L. ChemInform Abstract: Biomedical Potentials of Crown Ethers: Prospective Antitumor Agents // ChemMedChem. – 2008. – P. 1478-1492.
2. Tsukube H., Takashi Y., Satoshi Sh. Crown ether strategy toward chemical activation of biological protein functions // Journal of heterocyclic chemistry. – 2001. – Vol. 38, № 6. – P. 1401-1408.
3. Kulstad S., Malmsten L. A. Diaza-crown Ethers. I. Alkali Ion Promoted Formation of Diaza-crown Ethers and Syntheses of Some N,N'-Disubstituted Derivatives. // Acta Chem. Stand. – 1979. – B33. – P. 469-474.
4. Макрогетероциклы. XVII. Синтез и энантиоселективные свойства хиральных N',N'-диацилдиазо-18-краун-6. // Лукьяненко Н.Г. и др. – 1984. – Т. 20, вып. 7. – С. 1580-1585.
5. Kulikov N.V., Basok S.S., Lukyanenko N.G. Studies on the carbodiimide-mediated model couplings of Z-Pro-Leu-OH with benzoaza-15-crown-5 // International journal of peptide and protein research. – 1993. – Vol. 42, № 1. – P. 20-23.
6. Гринштейн Дж., Виноц М. Химия аминокислот и пептидов // Москва: Мир. – 1965. – 822 с.

Шовкова Г.В.

молодший науковий співробітник;

Гайдай Я.М.

аспірант;

Міщенко А.М.

інженер-технолог I категорії;

Трунова О.К.

доктор хімічних наук, завідувач відділу,

*Інститут загальної та неорганічної хімії імені В.І. Вернадського
Національної академії наук України*

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕКТРОННО-ЗБУДЖЕНИХ СТАНІВ РІЗНОПРОТОНОВАНИХ ФОРМ N-(ФОСФОНОМЕТИЛ) АМІНОЯНТАРНОЇ КИСЛОТИ

Важливим напрямком розвитку хімії комплексонів є синтез та дослідження амінокарбоксифосфонових кислот, що містять два різні типи кислотних залишків (карбоксильну та фосфонову групи) біля донорного атому азоту. Одним з представників цього класу сполук є N-(фосфонометил)-аміноянтарна кислота (PMAS, H₄L), поєднання в молекулі якої двох нееквівалентних карбоксильних та однієї фосфонові груп при основній аміногрупі дозволяє одержувати різноманітні за складом комплекси за рахунок утворення стійких хелатних металоциклів [1].