

Лоскутова Ю.О.

студентка,

Одеський національний університет імені І.І. Мечникова

Басок С.С.

кандидат хімічних наук,

старший науковий співробітник,

Фізико-хімічний інститут імені О.В. Богатського

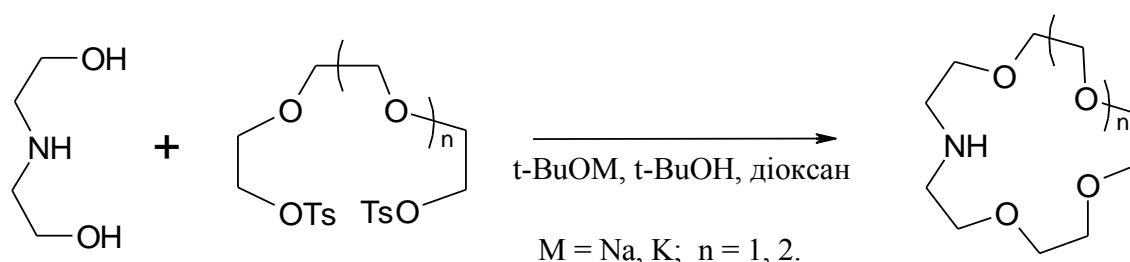
Національної академії наук України

СИНТЕЗ ТА АНТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ МОНОАЗАКРАУН-ЕТЕРІВ З ЗАЛИШКАМИ 6-АМІНОГЕКСАНОВОЇ ТА 4-АМІНОМЕТИЛБЕЗНОЙНОЇ КИСЛОТ

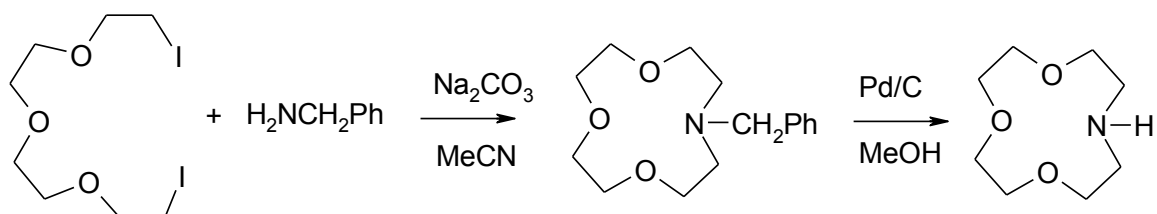
Останнім часом інтенсивно проводяться дослідження, що спрямовані на вивчення біологічних властивостей синтетичних макроциклічних рецепторів, які створені на основі краун-етерів, азакраун-етерів, криптаннів, калікс [n]аренів та ін. Макроциклічні сполуки зарекомендували себе як високоефективні комплекси, які можуть зв'язуватись з мембраною та формувати в ній іонні канали. Тому, біологічна активність цих сполук обумовлена, як здатністю розпізнавати іони металів та деякі органічні молекули (аміни, амінокислоти, олігопептиди), здійснювати їх транспорт крізь ліпідні мембрани, так і особливостями їхньої хімічної структури [1; 2].

Виходячи з вищевикладеного можна припустити, що завдяки здатності похідних макроциклічних сполук проникати крізь фосфоліпідні мембрани, створення супрамолекулярних ансамблів на їх основі, які містять в якості «гостей» чи замісників молекули відомих антивірусних препаратів, призведе до підвищення біодоступності, концентрування, а також пролонгування дії таких препаратів.

У зв'язку з цим, нами синтезовано моноазакраун-етери, проведено їх взаємодію з N-захищеними 6-аміногексановою та 4-амінометилбезнойною кислотами і вивчена антивірусна активність отриманих сполук з вільною аміногрупою. Синтез моноазакраун-етерів здійснювали алкілуванням діетаноламіну дитозилатами поліетилєнглїколів в присутності алкоголятів літію, натрію або калію в суміші трет-бутанолу з діоксаном при температурі $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$. Виявлено, що проведення синтезу при цій температурі, а також очистка цільових сполук за допомогою солеутворення дозволяє підвищити вихід чистого продукту з 20% ($n = 1,2$) в прототипі [3] до 55–62%.

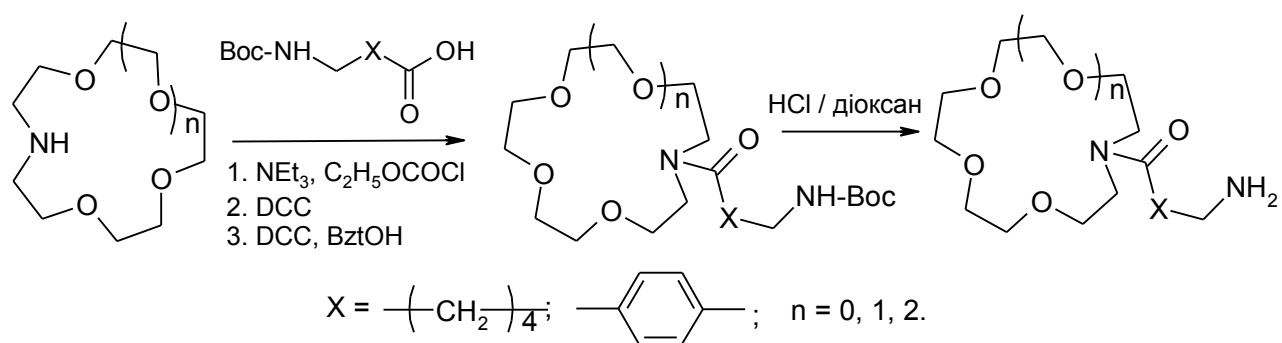


Так як, вихід аза-12-краун-4 в цьому методі не перевищував 5%, то його синтез здійснювали алкілуванням бензиламіну 1,11-дйодо-3,6,9-триоксаундеканом в ацетонітрилі в присутності карбонату натрію з наступним вилученням бензильної групи в проміжному N-бензил-12-краун-4 каталітичним гідрогенолізом на паладієвому каталізаторі в оцтовій кислоті при температурі 60 °С і тиску 3 атмосфери протягом 15 годин [4].



Нами встановлено, що заміна оцтової кислоти на метанол дозволяє провести дебензилювання при атмосферному тиску за 7-8 годин. Додавання в реакційну суміш каталітичних кількостей оцтової або соляної кислот, скорочує час реакції до 3-5 годин.

З метою пошуку найкращого варіанту синтезу похідних аза-краун-етерів з фрагментами досліджуваних амінокислот, нами були застосовані три методи пептидної хімії: метод змішаних ангідридів з етилхлоркарбонатом, карбодіімідний і карбодіімідний із застосуванням N-гідроксибензотріазолу як нуклеофільної добавки.



Порівняння методів ацилювання моноаза-краун-етерів показало, що найкращим методом є карбодіімідний із застосуванням N-гідроксибензотріазолу, при якому досягається максимальний вихід цільових сполук (95 – 97%) та найвища ступінь їх чистоти. Вилучення захисних груп в проміжних сполуках призвело до бажаних сполук з вільною аміногрупою.

Противірусна активність синтезованих сполук по відношенню до вірусу грипу А/Гонконг/1/68 (H3N2) була вивчена *in vitro* на культурі тканини хоріон-алантоїсних оболонок (ХАО) [5; 6]. Необхідно відзначити, що сполуки з фрагментом 6-аміногексанової кислоти проявляли більшу активність в порівнянні зі сполуками із залишком 4-амінометилбензойної кислоти. Таким чином, отримані дані показують перспективність пошуку потенційних противірусних препаратів серед макроциклічних сполук з фармакофорними групами (4-амінометилбензойна та 6-аміногексанова кислоти).

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. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. Мембраноактивные комплексоны. – М.: Наука, 1974. – 363 с.
2. Gokel G. W. Crown ethers: sensors for ions and molecular scaffolds for materials and biological models / G. W. Gokel, W. M. Leevy, M. E. Weber // Chemical reviews. – 2004. – Vol. 104, N 5. – P. 2723–2750.
3. Maeda H. Facile synthesis of monoaza crown ethers / H. Maeda, Y. Nakatsuji, M. Okahara // J. Chem. Soc. Chem. Commun. – 1981. – № 10. – P. 471–472.
4. Calverley M. J. 1,4,7-Trioxa-10-azacyclododecane and Some N-Substituted Derivatives; Synthesis and Cation Complexing / M. J. Calverley, J. Dale // Acta Chem. Scand. B. – 1982. – Vol. 36, № 4. – P. 241–247.
5. Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации: [ред. А.В. Стефанов]. – К.: Авиценна, 2002. – С. 395–420.
6. Мальцева А.И. Репродукция вирусов гриппа в культуре ткани ХАО, прикрепленной к скорлупе / А. И. Мальцева, В. Е. Аграновская, Я. С. Шварцман // Лаб. Дело. – 1973. – № 11. – С. 689–690.

Подиман О.С.

інженер;

Молотовська Л.А.

кандидат хімічних наук, інженер;

Шахнін Д.Б.

*кандидат хімічних наук,
науковий співробітник;*

Малишев В.В.

*доктор технічних наук,
завідувач відділу фізичної хімії йонних рідин,
Інститут загальної та неорганічної хімії імені В.І. Вернадського
Національної академії наук України*

ЖАРОМІЦНІ НАНОКРИСТАЛІЧНІ ПОРОШКИ, МОНОКРИСТАЛИ І ПОКРИТТЯ ДИСИЛИЦИДУ ХРОМУ ЯК ЕКОЛОГІЧНО БЕЗПЕЧНІ ТЕРМОЕЛЕКТРИЧНІ МАТЕРІАЛИ

Дисиліцид хрому є предметом багатьох досліджень через його цінні фізико-хімічні властивості: високу міцність, стійкість до корозії, термічну стабільність і т.і. Крім того, CrSi_2 демонструє привабливі напівпровідникові і термоелектричні властивості завдяки р-типу провідності, що уможлиблює його