

УДК 661.77

*С.А. ПЕТРОВ*, асп., НТУ «ХПИ»

*В.Б. ДИСТАНОВ*, канд. хим. наук, доц., НТУ «ХПИ»

*А.Г. БЕЛОБРОВ*, канд. техн. наук, проф., НТУ «ХПИ»

### **КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛЮМИНОФОРОВ ПРОИЗВОДНЫХ БИС-2- ФЕНИЛ-4-ЦИННАМОИЛИДЕН-ОКСАЗОЛ-5-ОНА**

У статті надано дані прогнозу можливої біологічної активності новосинтезованих люмінофорів в ряду похідних бісоксазол-5-ону. Проаналізовано залежність між структурою і біологічними властивостями, яка дає можливість наблизитися до цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин, що представляють потенційний інтерес для застосування в медицині та біології.

В статье предоставлены данные прогноза возможной биологической активности новосинтезированных люминофоров в ряду производных бисоксазол-5-она. Проанализирована зависимость между структурой и биологическими свойствами, которая дает возможность приблизиться к целенаправленному синтезу биологически активных веществ, представляющих потенциальный интерес для применения в медицине и биологии.

In the article the data of prognosis for possible biological activity of in novo synthesized luminophores from the range of bisoxazol-5-one derivatives has been represented. The dependency between the structure and biological properties that gives the possibility to become closer to aim – directed synthesis of biologically active substances are of the potential interest for application in biology and clinics has been analyzed.

В настоящее время в развитых странах поиск новых лекарств преимущественно основан на скрининге *in vitro* огромных массивов химических веществ по отношению к сравнительно небольшому числу требуемых видов биологической активности (macromolecular targets). Свойства выявленных таким путем базовых структур (lead compounds) в последующем оптимизируются путем синтеза и исследования большого числа их аналогов. При этом многие виды биологической активности, присущие изучаемым веществам, но являющиеся "побочными" по отношению к избранному направлению исследований, остаются неизученными [1].

«В наследство» от СССР России, Украине, Казахстану, Армении, Молдове и другим независимым государствам досталась достаточно развитая органическая химия синтетических и природных веществ. Согласно оценкам ведущих фармацевтических фирм, наиболее крупные массивы химических соединений, синтезированных «вручную» (без использования комбинаторной химии) и доступных в настоящее время для скрининга, обеспечиваются химиками из стран

СНГ. Возникли и успешно функционируют фирмы-посредники, чей бизнес основан на приобретении у химиков и перепродаже фармацевтическим и агрохимическим компаниям образцов разнообразных веществ для скрининга и заказного синтеза [1].

При наличии достаточно богатой коллекции разнообразных химических соединений, страны СНГ обладают крайне ограниченными возможностями для их экспериментального тестирования, что требует тщательнейшего отбора потенциально перспективных веществ уже на ранних стадиях исследования. Такой отбор может быть осуществлен на основе компьютерного прогноза спектра биологической активности химических соединений. Программа, использованная в нашей работе носит название PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances).

Целью данной работы являлось изучение биологической активности новых эффективных люминофоров ряда производных бисоксазол-5-она.

Из литературных источников известно, что соединения с двумя оксазолоновыми циклами, включёнными в единую цепь сопряжённых связей, обладающие интенсивной жёлто-зелёной и более длинноволновой люминесценцией, предложены как красители для полиэфирных волокон [2]. Во многих случаях оксазолонны используются в качестве исходных и промежуточных продуктов в синтезе аминокислот и пептидов. Они часто служат исходными веществами для получения арилуксусных кислот, которые в свою очередь, применяются в синтезе разных анальгетиков и других лекарственных веществ [3]. Среди оксазол-5-онов найдены вещества, которые обладают интенсивной люминесценцией в достаточно широком диапазоне [4,5].

С целью поиска эффективных органических люминофоров и эффективных биологически активных веществ нами было получено 7 новых производных бис-2-фенил-4-циннамоилденноксазол-5-она, сведения о которых в литературных источниках нами не найдены (рис.1).

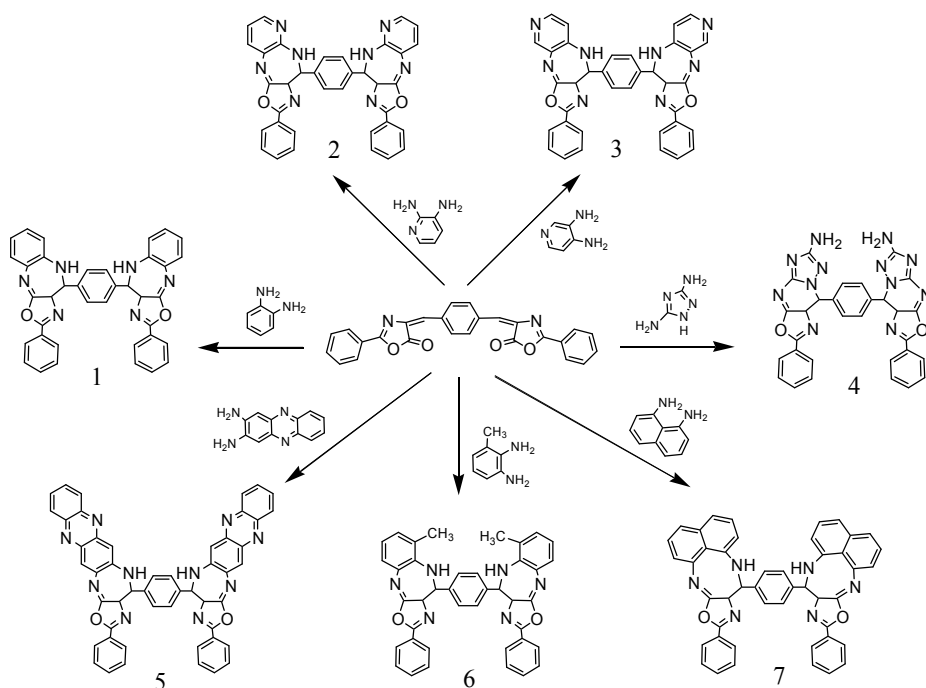


Рис.1. Схема получения производных бис-2-фенил-4-циннамоилденноксазол-5-она.

Полученные производные обладают интенсивной люминесценцией в жёлто-зелёной области спектра. Структура полученных соединений подтверждена результатами УФ- и ПМР-спектроскопии.

При помощи компьютерной программы PASS были рассчитаны биологические активности производных оксазолонов.

Результаты прогноза представлены в виде таблицы с указанием названий вероятных видов активности с расчетными оценками вероятностей наличия, которые имеют значения от 0 до 100% (Таблица ).

Таблица . Результаты прогноза биологической активности

| Активность                                 | Продукт  |       |       |       |       |       |       |       |
|--|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|  | Исходный | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     |
| Лечение рестеноза                          | 98.40    |       |       |       |       |       |       |       |
| Лечение мукозита                           |          | 56.80 |       |       | 52.40 | 50.10 |       | 50.10 |
| Ингибитор убухинол-цитохром-С редуказы     | 71.50    |       |       |       |       |       |       |       |
| Агонист целостности мембран                | 73.70    |       |       |       |       |       |       |       |
| Лечение атеросклероза                      |          | 50.80 |       |       |       |       |       |       |
| Противоопухолевый                          |          | 60.10 | 57.40 | 68.60 |       | 64.50 |       | 61.30 |
| Цитотоксический                            |          | 55.90 |       | 54.50 |       | 54.10 | 51.60 | 61.80 |
| Вызывающее слюнотечение                    |          | 55.60 | 54.80 | 54.30 |       | 55.30 | 53.70 | 52.90 |
| Аналог инсулина                            |          | 54.30 |       |       | 51.20 |       | 51.30 | 55.20 |
| Ингибитор фосфалипазы фосфалипидов         | 71.80    | 51.10 | 54.40 |       |       |       |       |       |
| Лечение острых неврологических расстройств |          | 53.50 |       |       |       | 60.40 | 56.60 |       |
| Ингибитор хлоридпероксидазы                |          | 56.60 |       |       |       | 50.10 |       | 50.10 |

Как видно из таблицы, в результате конденсации 2-фенил-4-циннамоилиденоксазол-5-она с о-диаминами, вероятность того, что полученные продукты могут быть ингибитором убухинол-цитохром-С редуказы и агонистом целостности мембран исчезает. Введение 3,4-диаминопиридина подавляет такие механизмы воздействия вещества на организм как лечение рестеноза и мукозита. Способность к лечению мукозита не сохраняется у продуктов № 2,3,6. Введение о-фенилендиамина приводит к появлению возможности лечения атеросклероза. При введении в бис-2фенил-4-циннамоилиденоксазол-5-он о-фенилендиамина, 2,3-диаминопиридина, 3,4-диаминопиридина, 2,3-диаминофеназина, 2,3-

диаминотолуола и 1,8-диаминонафталина проявляется противоопухолевая активность. Введение о-фенилендиамина, 2,3-диаминофеназина, 2,3-диаминотолуола приводит к появлению такой способности как лечение острых неврологических расстройств. Кроме того, у полученных соединений выявлены следующие активности: цитотоксические, ингибитора фосфалипазы фосфалипидов, ингибитора хлоридпероксидазы, а так же активности как у аналогов инсулина.

В результате выполненных исследований получены результаты компьютерного прогноза биологической активности производных бисоксазол-5-она. Было определено, что некоторые синтезированные соединения могут проявлять противоопухолевые свойства, а так же применяться для лечения острых неврологических расстройств. Для углублённых исследований в качестве потенциального противоопухолевого средства предлагаются продукты № 3 и № 5, для лечения острых неврологических расстройств - продукт № 5. Благодаря этим данным открывается перспектива дальнейшего исследования полученных соединений.

**Список литературы:** 1. *Поройков В.В.* Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного. Химия в России, 1999, № 2, С. 8-12. 2. *Красовицкий Б.М.,* Лысова И.В., Колмогорова С.Н., Шилова Г.И., Афанасиади Л.М., Суров Ю.Н. Люминесцентные азлактоновые красители для полиэфирных волокон - Иваново, Перспективы развития химии и технологии крашения и синтеза красителей, 1989 - С. 5-8. 3. *Красовицкий Б.М.,* Болотин Б.М. Органические люминофоры. - М: Химия, 1984 - С. 255. 4. *Красовицкий Б.М.,* Лысова И.В., Афанасиади Л.М. Синтез и спектрально-люминесцентные свойства 2-арил-4-бензилиденоксазол-5-онов - Рига, Химия гетероциклических соединений, 1980, № 7 - С.909-911. 5. *Красовицкий Б.М.,* Юдашкин А.В., Лысова И.В., Афанасиади Л.М., Липкин А.Е. 4-гетарилиден-2-арилоксазол-5-оны - Рига, Химия гетероциклических соединений, 1979, № 12 - С.1624-1627.

*Поступила в редколлегию 17.05.2011*

**УДК 663.44**

**Ф.Ф.ГЛАДКИЙ**, д-р техн. наук, проф., НТУ «ХП»

**Л.А.ДАНИЛОВА**, канд.техн.наук, доц., НТУ «ХП»

**Т.О.БЕРЕЗКА**, ст.викл., НТУ «ХП»

**О.М. ПИВЕНЬ**, канд.техн.наук, доц., НТУ «ХП»

**В.А. ДОМАРЕЦЬКИЙ**, д-р. техн. наук, проф., НУХТ, Київ

## **ПРО МЕХАНІЗМ РЕАКЦІЇ ОКИСНЕННЯ ІЗО-АЛЬФА-КИСЛОТ ХМЕЛЮ КИСНЕМ ПОВІТРЯ**

Розглянуто механізм процесу окиснення ізо-альфа-кислот (джерела гіркоти пива), які утворюються в процесі ізомеризації альфа-кислот при кип'ятінні сусла із хмелем. Встановлено, що за рахунок реакцій окиснення ізо-альфа-кислот відбувається утворення в пиві летких сполук, що надають йому запах «несвіжості». Запропоновано спосіб сповільнення окиснення ізо-альфа-кислот.

Рассмотрен механизм процесса окисления изо-альфа-кислот (источник горечи пива), которые образуются в процессе изомеризации альфа-кислот при кипячении сусла с хмелем.