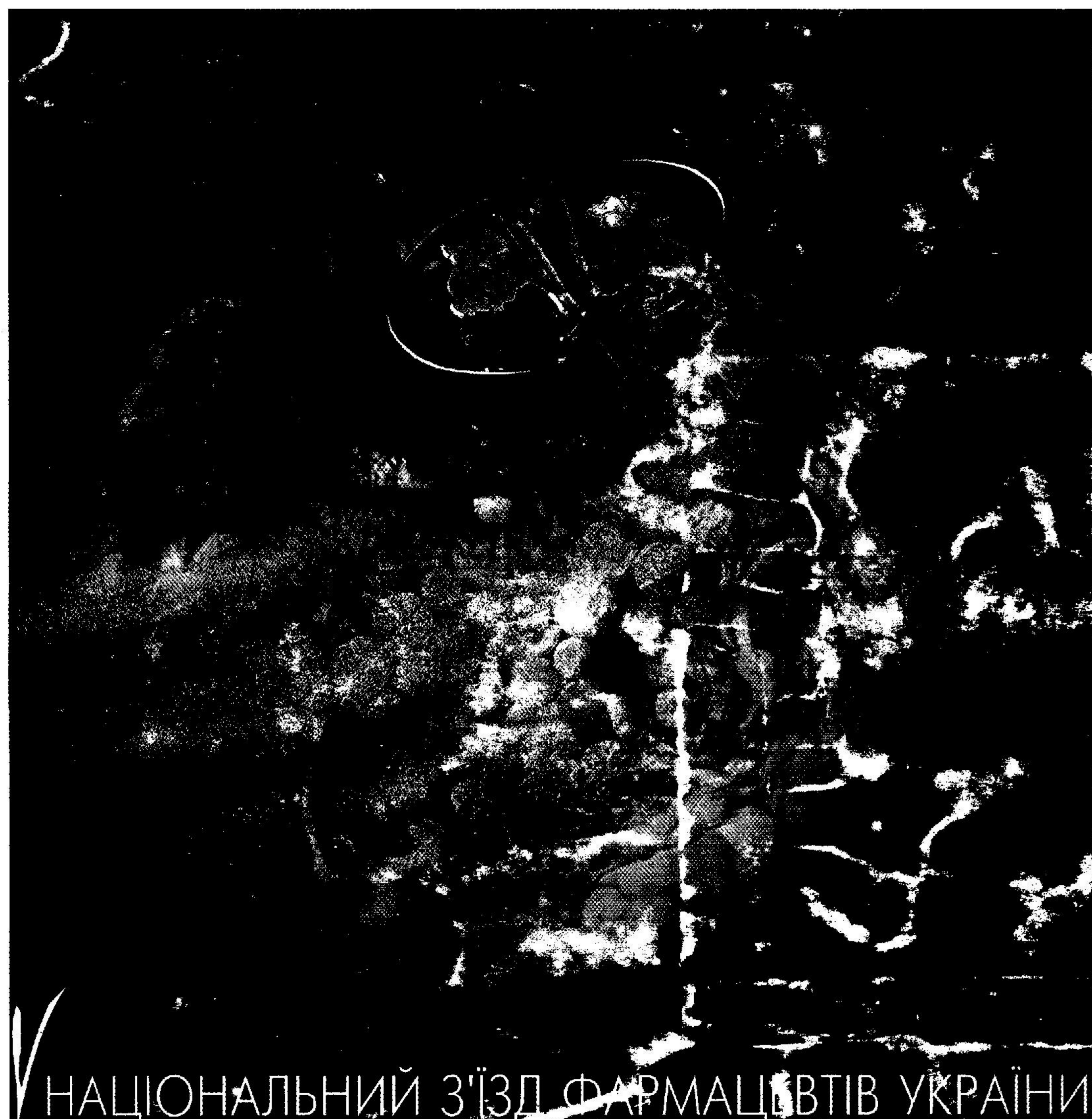


# ВІСНИК ФАРМАЦІЇ



НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

№ 2(20) '99

УДК 547.124:542.951

# ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕКТРОННОЇ БУДОВИ N-ЗАМІЩЕНИХ ГЛУТАРІМІДІВ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

В.П.Черних, Х.М.Канаан, Л.А.Шемчук, І.Л.Старчикова, Л.М.Шемчук, В.М.Кузнецова

Українська фармацевтична академія

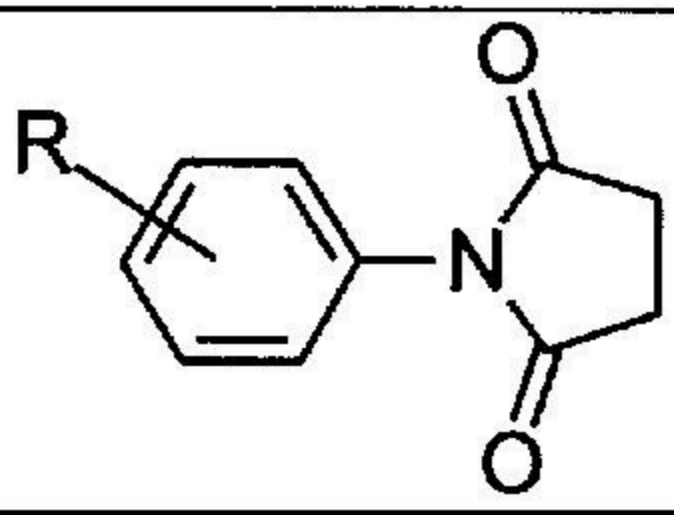
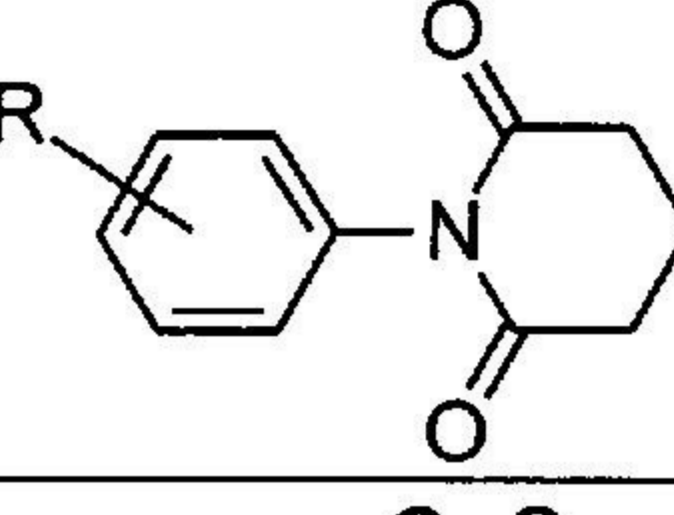
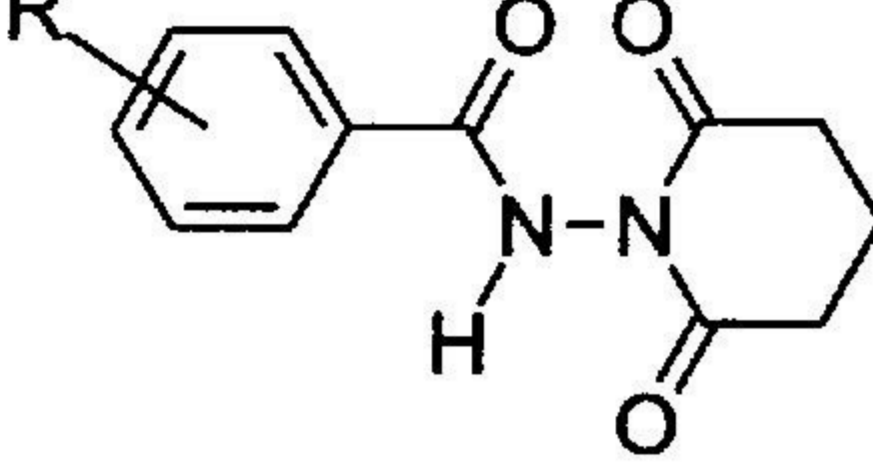
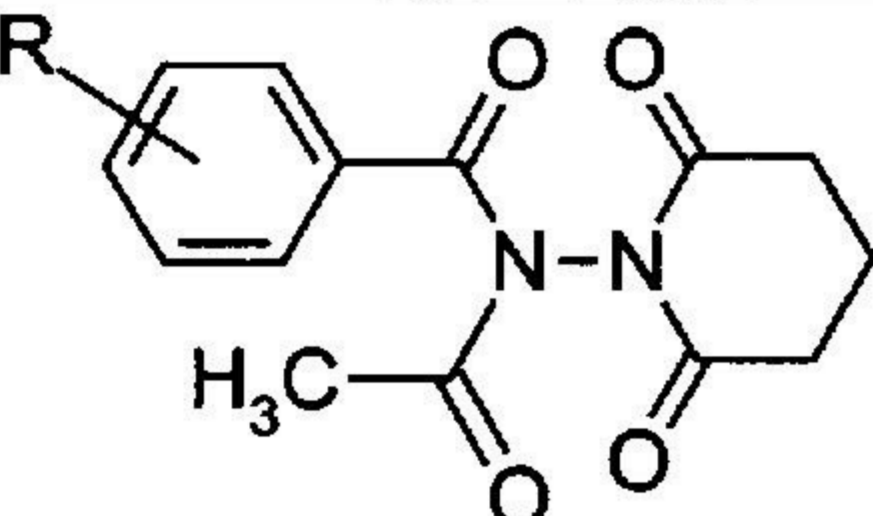
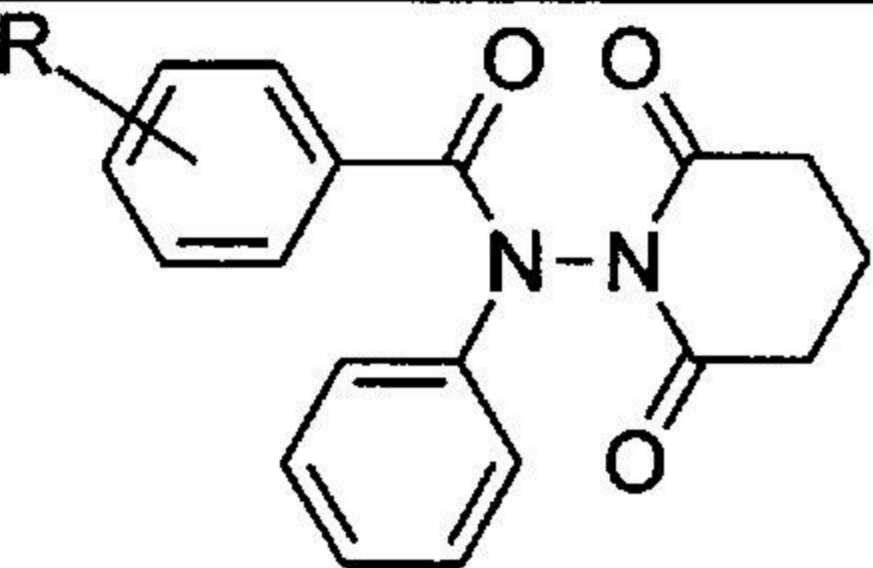
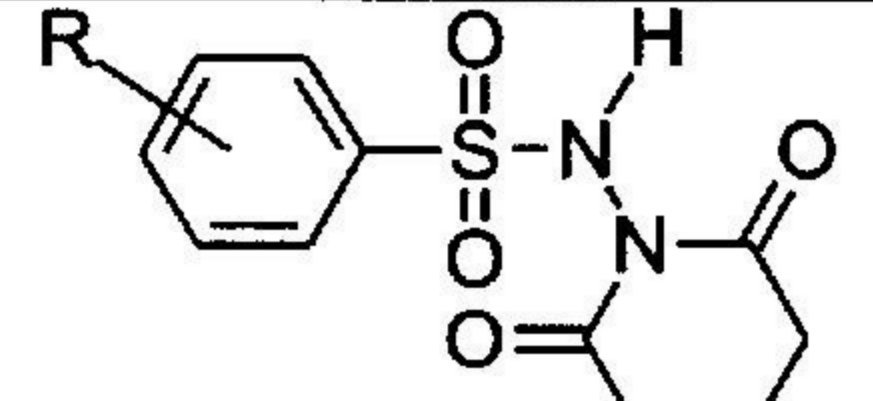
Методами MMX і MNDO проведений конформаційний аналіз та розраховані заряди на реакційних центрах імідного ядра в молекулах N-заміщених глутаримідів. Встановлено, що на розподіл зарядів значно впливає природа замісника. Наведені дані антигіпоксичної, сечогінної, гемостатичної та протизапальної дії синтезованих речовин.

Одними з ключових сполук в синтезі похідних глутарової кислоти є іміді. Мета даної роботи – визначити вплив різноманітних замісників біля атома азоту на розподіл зарядів на атомах карбонільних груп імідного ядра, отже, на їх реакційну спроможність у реакціях з нуклеофільними реагентами.

Методом молекулярної механіки MMX [2] був проведений конформаційний аналіз молекул N-

Таблиця

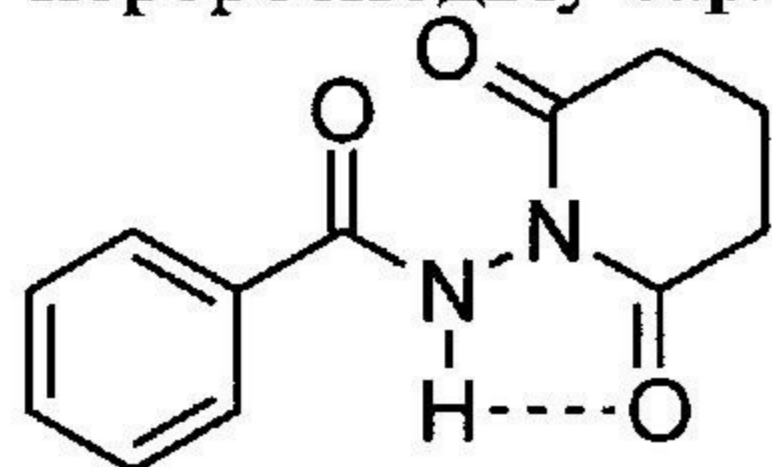
Заряди на атомах реакційних центрів (-CO-N-CO-) в молекулах N-фенілсукциніміду (I), N-фенілглутариміду (II), N-(ароїламідо)- (IIIa-в), N-(N'-ацетилароїламідо)- (IVa,б) N-(N'-фенілароїл-амідо)- (Va-в) і N-(арилсульфонамідо)глутаримідів (VIa,б)

Сполука	R	Заряди на атомах карбонільних груп імідного кільця		
		δ+	δ-	
	I	H	+0,315; +0,315	-0,321; -0,321
	II	H	+0,337; +0,337	-0,327; -0,327
	IIIa	4-CH <sub>3</sub> O	+0,352; +0,331	-0,272; -0,310
	IIIб	3-Br	+0,351; +0,330	-0,272; -0,310
	IIIв	4-NO <sub>2</sub>	+0,350; +0,330	-0,272; -0,310
	IVa	4-Br	+0,346; +0,340	-0,295; -0,291
	IVб	3-NO <sub>2</sub>	+0,340; +0,347	-0,295; -0,292
	Va	4-Br	+0,362; +0,349	-0,271; -0,321
	Vб	H	+0,362; +0,349	-0,270; -0,321
	Vв	2-Cl	+0,360; +0,348	-0,271; -0,320
	VIa	H	+0,370; +0,341	-0,240; -0,325
	VIб	4-CH <sub>3</sub>	+0,369; +0,340	-0,240; -0,324

фенілсукциніміду (I), N-фенілглутар-іміду (II), N-ароїламідо- (III а-в), N-(N'-ацетилароїламідо)- (IV а,б), N-(N'-фенілароїламідо)- (V а-в) та N-арилсульфонамідоглутарімідів (VI а,б) і для найстабільніших конформацій молекул MNDO-методом [4] були розраховані заряди на атомах їх реакційних центрів. Результати проведених розрахунків наведені в таблиці.

Як видно з таблиці, часткові позитивні заряди на атомах вуглецю карбонільних груп сукцинімідного циклу (I) (+0,315) менші, ніж аналогічні заряди на атомах глутарімідного циклу (II) (+0,337). Ці дані узгоджуються з експериментальними даними відносно реакційної здатності п'яти- і шестичленних імідних циклів, згідно з якими глутарімідний цикл є більш реакціоспроможним в реакціях лужного гідролізу [7-9].

Несподівані результати були отримані для N-(ароїламідо)глутар-імідів (III а-в). Виявилось, що на відміну від імідів (I, II), заряди на атомах двох карбонільних груп різняться між собою. Різниця складає 0,020-0,021. Такий результат можна пояснити наявністю внутрішньомолекулярного водневого зв'язку (ВМВЗ) в цих молекулах. Утворення ВМВЗ між атомом водню NH-групи та атомом кисню однієї з карбонільних груп призводить до порушення супряження в імідному циклі і, як наслідок, — до перерозподілу зарядів.



Проведені розрахунки електронної густини для N-(арилсульфон-амідо)глутарімідів (VI а,б) показали, що в їх молекулах спостерігається ще більше відхилення зарядів на карбонільних атомах вуглецю (0,029). Це можна пояснити тим, що SO<sub>2</sub>-група виявляє сильніші електронноакцепторні властивості.

В молекулах N-(N'-ацетилароїламідо)- (IV а,б) та N-(N'-фенілароїламідо)глутарімідів (V а-в) теж

спостерігається різниця в зарядах на атомах карбонільних груп. На атомах вуглецю вона складає відповідно 0,006-0,007 та 0,012-0,013. Одержані дані можуть бути інтерпретовані як результат просторової взаємодії між імідним кільцем та замісниками при N-аміногрупі. Наявність двох замісників перешкоджає копланарності фрагмента імідного кільця.

Синтезовані сполуки (IIIа,б, IVа,б, Vб) були піддані фармакологічному скринінгу.

Антигіпоксичну активність визначали у еквімолярній дозі по відношенню до еталонного препарату — оксибутирату натрію в умовах гострої гіпобаричної гіпоксії [3]. Найвищу активність спостерігали у N'-ацетиліміду (IV а), показник якої відносно препарату порівняння складає до 94%. Значно поступається за активністю сполука (IVб), дія якої виявляється лише на 25%. Для імідів (IIIа,в) вона становить 59% та 54% відповідно.

Вивчення сечогінної дії проводили за методом Тейлора і Томсона [1]. Аналіз діуретичної здатності синтезованих речовин показав, що вони практично не впливають на сечогінну функцію нирок.

Гемостатичну активність сполук вивчали *in vitro*. Ознаку гемостатичного ефекту підтверджували за часом зсідання крові дослідних тварин по відношенню до контролю (інтактні тварини) [5]. ε-Амінокапронову кислоту було використано як еталонний препарат. Ступінь коагуляції крові має найвище відсоткове значення для іміду (IIIв) — 27%. Інші сполуки з різним рівнем дії також виявили даний ефект: IVа — 6,8%, IIIа — 17%, Vб — 18%. Активність ε-АКК — 44,8%.

Аналіз результатів вивчення протизапальної дії дослідних речовин показав їх невисоку антиексудативну активність [6]. Вони суттєво поступаються препарату порівняння — індометацину, активність якого становить 55,9%. Серед них найбільшу активність виявив імід (IIIа) та імід (IVа), дія яких становить 17% та 23% відповідно.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. Фармакология почек и ее физиологические основы. — М.: Медицина, 1979. — 336 с.
2. Буркерт У., Эллингджер Н. Молекулярная механика / Пер. с англ. д-ра хим. наук В.С.Мастрюкова. — М.: Мир, 1986. — 365 с.
3. Гацула В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — 143 с.
4. Кларк Т. Компьютерная химия / Пер. с англ. канд. физ-мат. наук А.А.Коркина. — М.: Мир, 1990. — 383 с.
5. Предтеченский В.Е. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям. — М.: Медицина, 1960. — С. 77-83.
6. Тринус Ф.М., Клебанов Б.М., Мохорт Н.А. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгетических и жаропонижающих средств (метод. указания). — К., 1974. — 27 с.
7. Шемчук Л.М. Синтез, реакционная способность и биологическая активность глутараниловых кислот и их производных: Автореф. дисс... канд. хим. наук. — Х., 1992. — 24 с.

8. *Browh H.C., Brewster I.H., Shechter H. // J.Amer. Chem. Soc. — 1954. — Vol. 76, №2. — P. 467-474.*  
9. *Hall H.K., Brandt M.K., Mason R.M. // J. Amer. Chem. Soc. — 1958. — Vol. 80, №23. — P. 6420-6427.*

UDC 547.124:542.951

INVESTIGATION OF AN ELECTRON STRUCTURE OF N-SUBSTITUTED OF GLUTARIMIDES AND THEIR BIOLOGICAL PROPERTIES

V.P.Chernykh, Kh.M.Kanaan, L.A.Shemchuk, I.L.Starchikova, L.M.Shemchuk, V.M.Kuznetsova

By MMX and MNDO methods an conformation analysis has been carried out. The charges on the reaction centres of an imid nucleus in the N-substituted of glutarimides molecules have been calculated. It's been established that nature of the substituted nature influences considerably charges distribution. The article includes the data about antihypoxic, diuretic, haemostatic and anti-inflammatory action of the synthesized substentions.

УДК 547.124:542.951

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОННОГО СТРОЕНИЯ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ГЛУТАРИМИДОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В.П.Черных, Х.М.Канаан, Л.А.Шемчук, И.Л.Старчикова, Л.М.Шемчук, В.М.Кузнецова

Методами MMX и MNDO проведен конформационный анализ и рассчитаны заряды на реакционных центрах имидного ядра в молекулах N-замещенных глутаримидов. Установлено, что на распределение зарядов значительно влияет природа заместителя. Приведены данные антигипоксического, диуретического, гемостатического и противовоспалительного действия синтезованных веществ.