

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
(институт)
Химия, химические процессы и технологии
(кафедра)
020100.62 «Химия»
(код и наименование направления подготовки, специальности)
«Медицинская и фармацевтическая химия»
(наименование профиля, специализации)

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему «ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИПОФИЛЬНОСТИ НЕКОТОРЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[2,1-*b*]ТИАЗОЛА»

Студент

Я.А.Высоцкий

(И.О. Фамилия)

_____ (личная подпись)

Руководитель

О.Б.Григорьева

(И.О. Фамилия)

_____ (личная подпись)

Допустить к защите

Заведующий кафедрой, д.х.н, профессор Г.И. Остапенко

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

_____ (личная подпись)

« _____ » _____ 2016г.

Тольятти 2016 г.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

КАФЕДРА «ХИМИЯ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ТЕХНОЛОГИИ»

УТВЕРЖДАЮ

Заведующая кафедрой Г.И. Остапенко

(подпись) (И.О. Фамилия)

«___» _____ 20__ г.

ЗАДАНИЕ
на выполнение бакалаврской работы

Студенту Высоцкому Якову Анатольевичу

1. Тема квалификационной работы: Определение липофильности некоторых производных имидазо[2,1-*b*]тиазола
2. Срок предоставления законченной готовой работы 27 июня 2016 г.
3. Исходные данные к проекту (работе): производные имидазо[2,1-*b*]тиазола, литературные данные, жидкостный хроматограф Agilent 1220, программное обеспечение OpenLAB
4. Содержание текстового документа (перечень подлежащих разработке вопросов) _____
 - 4.1 Подготовить литературный обзор по вопросам синтеза и исследования свойств и структуры изучаемых соединений
 - 4.2 Оптимизировать методику хроматографического определения липофильности соединений, получить уравнение, связывающее параметр гидрофобности и фактор удерживания, рассчитать значения logP для производных имидазо[2,1-*b*]тиазола.
 - 4.3 Рассчитать параметры гидрофобности и некоторые физико-химические свойства квантово-химическими методами, сопоставить расчётные и экспериментально полученные данные
 - 4.4 Проанализировать полученные результаты, сделать выводы о влиянии структуры соединений на величины их гидрофобности
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): структурные формулы исследованных соединений, графики зависимости факторов удерживания от доли метанола для всех исследуемых соединений, а также корреляционные зависимости значений logP стандартов от фактора удерживания, таблицы с экспериментальными и расчетными данными, презентация.

Дата выдачи задания на выполнение Бакалаврской работы – 26.02.2016г.

Руководитель _____ О.Б. Григорьева

Задание принял к исполнению _____ Я.А. Высоцкий

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
КАФЕДРА «ХИМИЯ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ТЕХНОЛОГИИ»

УТВЕРЖДАЮ: _____
(подпись)

Зав. Кафедрой Остапенко Г.И.

«___» _____ 2016 г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН
бакалаврской работы

Студента: Высоцкого Якова Анатольевича

по теме: Определение липофильности некоторых производных имидазо[2,1-
b]тиазола.

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	07.04.2016 г.			
Выполнение экспериментальной части работы	02.05.2016 г.			
Написание раздела «Экспериментальная часть»	11.05.2016 г.			
Написание остальных разделов	14.05.2016 г.			
Верстка работы, проверка научным руководителем	15.05.2016 г.			
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	20-30 мая 2016 г.			
Верстка и переплетение пояснительной записки	Первая неделя июня 2016 г.			
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	За пять дней до защиты ВКР			

Руководитель выпускной
квалификационной работы

(подпись)

О.Б. Григорьева
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

Я.А. Высоцкий
(И.О. Фамилия)

АННОТАЦИЯ

Данная бакалаврская работа имеет объём 54 страницы, содержит 17 рисунков, 9 таблиц, приложения, использовано 43 литературных источника.

Ключевые слова: ЛИПОФИЛЬНОСТЬ, КОЭФФИЦИЕНТ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ, ИМИДАЗОТИАЗОЛЫ, $LOGP$, ОБРАЩЁННО - ФАЗОВАЯ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ.

Цель работы – определение экспериментальных значений параметра гидрофобности впервые полученных производных имидазо[2,1-*b*]тиазола.

В разделе «Литературный обзор» (теоретическая часть) изложены основные аспекты понятия «липофильности» и «гидрофобности», значимость липофильных свойств, способы определения липофильности, получение производных имидазо[2,1-*b*]тиазола, практическая значимость исследуемых веществ, как биологически активных соединений.

Раздел «Экспериментальная часть» включает в себя методики определения коэффициента распределения $logP$ методом обращенно-фазовой ВЭЖХ, расчёта факторов удерживания исследуемых объектов, вычисления теоретических значений липофильных свойств через программное обеспечение HyperChem 7.0

Раздел «Результаты и их обсуждение» включает в себя анализ полученных результатов в ходе экспериментов, сопоставления экспериментально полученных и расчетных значений гидрофобности (липофильности).

Согласно одному из правил Липински, величина $logP$ должна быть меньше 3,5, чтобы вещество было рассмотрено в качестве кандидата на получение на его основе лекарственного средства. Как видно из таблицы 8, этому требованию отвечают многие из производных имидазотиазолов, но есть вещества и не отвечающие этому требованию. (VY 12 – 21).

Сравнение экспериментальных данных и рассчитанных по аддитивной схеме, заложенной в программе HyperChem, показывает не соответствие результатов не только по абсолютным, но и по относительным результатам. Но поскольку вещества в условиях ОФ ВЭЖХ демонстрируют реальные механизмы распределения между гидрофильной и гидрофобной фазами, мы полагаем, что большего доверия все же заслуживают экспериментально определенные величины.

СОДЕРЖАНИЕ

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	8
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1 Вводные аспекты терминов гидрофобности, липофильности, гидрофильности.....	10
1.2 Вещества, имеющие липидный состав и их значимость.....	13
1.3 Прогноз биологической активности, коэффициент распределения.	14
1.4 Определение, виды ВЭЖХ и её функциональность.	16
1.5 Теории Гильденбранта и Хорвата – Миландера	18
1.6 Получение имидазотиазолов.	21
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	28
2.1 Реагенты и оборудование.....	28
2.2 Объекты исследования	29
2.2.1. QSAR – анализ	32
2.3 Методика эксперимента	33
2.4 Определение фактора удерживания.....	35
3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	39
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	49
ПРИЛОЖЕНИЕ А	55
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	63
ПРИЛОЖЕНИЕ В	69

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

ЖХ – жидкостная хроматография

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ОФ ВЭЖХ – обращённо – фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография

ТСХ – тонкослойная хроматография

ВМВС – внутримолекулярные водородные связи

ЯМР ^1H – ядерно – магнитный резонанс

ПМР – протонный магнитный резонанс

C_{18} – октадецильная группа

НСМО – низшая свободная молекулярная орбиталь

ВЗМО – высшая занятая молекулярная орбиталь

ВВЕДЕНИЕ

Имидазотиазолы – гетероциклические системы, вызывающие большой интерес, благодаря своим уникальным свойствам. Главная особенность таких соединений и их производных – высокая вероятность проявления биологической активности, что придает им огромную ценность в биоорганической химии и в химии гетероциклических соединений, привлекая к себе внимание химиков – фармакологов, занимающихся поиском прекурсоров в создании более эффективных лекарственных препаратов в борьбе с тяжелыми онкологическими заболеваниями.

Важным параметром, характеризующим биологически активные вещества, является коэффициент распределения $\log P$. Через данный физико – химический параметр возможно не только прогнозировать биологическую активность, но и смоделировать тип терапевтического эффекта на организм и окружающую среду. К сожалению, методика определения $\log P$ классическим методом остается трудоёмкой и имеет ограничения к ряду соединений.

Цель данной работы – определение липофильности некоторых впервые полученных производных имидазо[2,1-b]тиазола методом ОФ ВЭЖХ, анализ взаимосвязи вероятности проявления видов биологической активности исследуемых соединений с коэффициентом распределения $\log P$.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- с помощью ОФ ВЭЖХ определить факторы удерживания исследуемых соединений и веществ-стандартов при различных объемных соотношениях подвижной фазы метанол – вода
- на основании полученных экспериментальных данных найти значение фактора удерживания, экстраполированное на нулевое содержание метанола в подвижной фазе

- из экспериментальных данных веществ-стандартов вывести уравнение, связывающее $\log P$ с фактором удерживания, рассчитать по нему параметр гидрофобности для различных серий производных имидазо[2,1-*b*]тиазола

- провести оценку биологической активности функциональных производных имидазо[2,1-*b*]тиазола способом «липофильность - биологическая активность» с помощью программного обеспечения Passonline.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Вводные аспекты терминов гидрофобности, липофильности, гидрофильности.

Термин «липофильность», в буквальном смысле слова, означает сродство к жирам – особенность вещества, обозначающая химическое сродство к биоорганическим веществам. Данная величина может быть получена с помощью результатов экспериментов, но существует возможность расчёта при помощи таблиц инкрементов групп атомов для биоорганических соединений.

Липофильность также имеет близкие по смыслу понятия, такие как гидрофобность и гидрофильность. Данные понятия ввел французский физик Жан Батист Перрен в 1905 году. Терминология появилась от греческих слов: *hydro* - вода, *phileo* - любить, *phobos* — боязнь. [1] В буквальном смысле слова, определение гидрофильности означает «любить воду». Если вода вступает в сильное взаимодействие с молекулами исследуемого вещества, при котором возникают водородные связи, то вещество гидрофильно.

Если же молекула по своим физическим свойствам, избегает контакта с водой, то такая молекула обладает гидрофобными свойствами. Гидрофильные свойства характерны для веществ, которые имеют сходное с водой химическое строение, а гидрофобные свойства проявляются, если вещество не имеет подобия с водой. Чем значительнее гидрофильные свойства вещества, тем слабее поверхностное натяжение, поэтому величины гидрофильности и гидрофобности поверхности вещества могут определяться краевым углом смачивания θ . Данная величина измеряется между поверхностью и водой внутри воды (рис. 1).

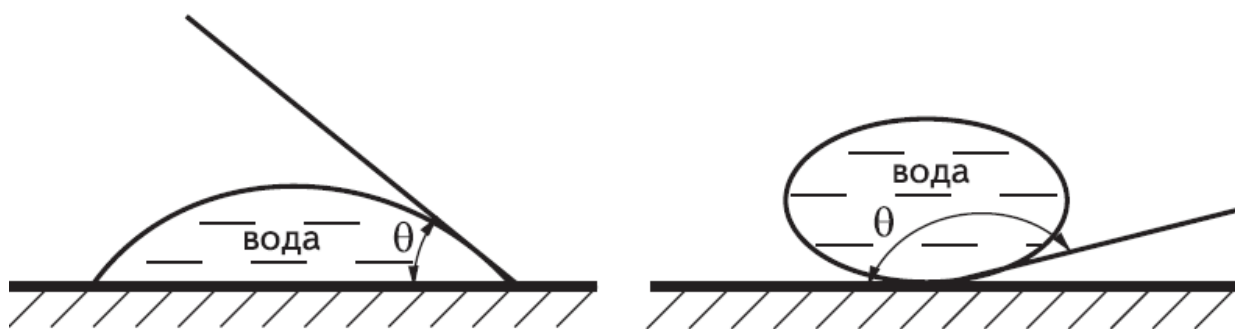


Рисунок 1 - Определение краевого угла смачивания Θ

Если краевой угол смачивания меньше 90° , то поверхности присущи гидрофильные свойства. В этом случае поверхностное натяжение на границе раздела твердого тела с водой гораздо меньше, чем на границе раздела твердого тела с воздухом. Чем ниже θ , тем выше гидрофильные свойства поверхности. На максимально гидрофильных поверхностях совершается растекание воды. Если краевой угол смачивания больше 90° , то поверхность имеет гидрофобные свойства. На такой поверхности молекулы воды образуют частицы, которые, свою очередь, преобразовываются в капли. Понятие гидрофобности часто принимают в той или иной степени за характеристику гидрофильности, поскольку большинство веществ имеют сильное взаимодействие с водой [2].

Гидрофобные и гидрофильные свойства имеют место не только у однородных частей по составу, строению и свойствам (фазы), у которых они являются свойствами поверхности, но также они присущи некоторым функциональным группам и отдельным молекулам. В таблице 1 приведены функциональные группировки, которые располагаются в порядке уменьшения гидрофильных свойств и порядке возрастания гидрофобных [3].

Таблица 1 - Функциональные группировки, расположенные в порядке уменьшения гидрофильных свойств

Гидрофильные группы		Гидрофобные группы	
Структурная формула	Наименование	Структурная формула	Наименование
- C(O)OH	Карбоксильная↓	- C ₆ H ₅	Фенил
- OH	Гидроксильная↓	- CHC(CH ₃)CHCH ₂	Изопренил↑
- C(O)H	Альдегидная↓	- C _n H _{2n+1}	Алкил↑
>C = O	Кетогруппа↓	- C ₃ H ₇	Пропил↑
- NH ₂	Аминогруппа↓	- C ₂ H ₅	Этил↑
- NH	Иминогруппа↓	= CH ₂ , >CH ₂	Метилен↑
- C(O)NH ₂	Амидогруппа↓	- CH ₃	Метил↑
- C(NH)OR	Имидогруппа↓	- SH	Сульфогидрильная группа↑

Гидрофильность отдельных атомных групп можно рассматривать по числу присоединения молекул к воде (явление гидратации). В таблице 2 приведены количественные характеристики гидрофильных свойств атомных группировок.

Таблица 2 - Количественные характеристики гидрофильных свойств атомных групп

Атомные группировки	Гидратация молекул в воде
- C(O)OH	4
- OH	3
- NH ₂	2-3
-C(O)H, >CO, >NH	2
- CHNH – (в белке)	1

1.2 Вещества, имеющие липидный состав и их значимость.

К важным веществам, обладающим липофильными свойствами, относятся жиры и жироподобные вещества: совокупность полиненасыщенных жирных кислот (витамин F), принимающие участие в биологических процессах, сложные липиды, сложные эфиры многоатомных спиртов и высших жирных кислот, стероиды, жирорастворимые витамины и др. Соединения, носящие липидный характер, играют роль в важнейших процессах метаболизма, регуляции и обмена, также являются основным, элементарным фундаментом для клеток.

На сегодняшний день растет интерес к рассмотрению липидных веществ и их свойств со стороны медицинской и биоорганической химии. Какие функции выполняют данные вещества в организме человека – вопрос достаточно актуальный. По мнению экспертов, вещества, обладающие липидными свойствами, имеют колоссальную перспективу, а главное не раскрыт полный потенциал всех органических веществ, относящихся к липидам, которые, впоследствии, смогли бы зарекомендовать себя, как лекарственное и диагностическое вещество для борьбы с серьёзными заболеваниями.

Липидные вещества, находящиеся в организме представляют собой основные составляющие эластической молекулярной структуры, состоящей из белков и липидов (биологическая мембрана), также являются основным видом запаса биоэнергии и соединений углерода. Обладают особенностями специфических регуляторов метаболических превращений внутри клеток, принимают участие в реализации взаимодействий между клетками, передаче сигнала (нервного импульса) в виде одного нейрона от одной клетки к другой, сокращении мышечных тканей. За счёт липидов происходит обеспечение потребности клетки в энергии, при этом создаются энергетические резервы, которые реализуются в ходе биохимических реакций. Липиды также участвуют в

виде водозащитного и термозащитного «щита» (барьера), отвечают за механическую плотность клеток. Серия липидных соединений – это гормоны и витамины [4].

1.3 Прогноз биологической активности, коэффициент распределения.

Один из значимых вопросов медицинской и фармацевтической химии является установление зависимости между структурными формулами гетероциклических соединений и важным свойством, именуемым биологической активностью.

QSAR (Quantitative Structure - Activity Relationships - поиск количественных соотношений структура-активность) – значимый раздел медицины с точки зрения теории, позволяющий предопределять биологическую активность гетероциклических систем на основе физико-химических свойств молекул, получаемых экспериментальным путем. Именно способность растворяться в жирах и возможность лекарственным веществам преодолевать клеточные мембраны, которую и характеризует липофильность, является главным физико-химическим параметром, который прогнозирует биологическую активность соединений. С помощью коэффициента распределения ($\log P$) можно смоделировать воздействие веществ на организм и окружающую среду. $\log P$ входит в уравнение для количественного определения зависимости «структура – свойство», которое используют для проектирования молекул с необходимыми транспортными характеристиками.

По мнению специалистов, создание моделей и программного обеспечения для расчета коэффициента распределения P остаётся трудоемким и даже нерешённым вопросом, в частности, для вновь синтезированных биоорганических соединений, способных менять свои

конформационные свойства в различных условиях. Также имеется ряд сложностей в экспериментальных определениях $\log P$. Экспериментальные параметры, в свою очередь, используют в совершенствовании расчетных моделей. Типичный метод определения коэффициента распределения представляет собой многоступенчатую и кропотливую работу и ограничен величинами $\log P < 3,5$.

В конечном итоге, образование водородных связей внутри молекул (ВМВС) в биоорганических молекулах в растворах играет важную роль в создании новейших лекарственных с заданной мембранной проницаемостью. Имеющиеся спектральные методы определения внутримолекулярных водородных связей не могут быть использованы для стадий формирования молекулярных лекарственных библиотек, состоящих из множества полученных соединений. В то время как критерии липофильности в системе метанол – вода используется для установления характера внутри – и межмолекулярных взаимодействий, в том числе и внутримолекулярных водородных связей, а также пространственного расположения атомов в молекулах определённой конфигурации (конформационная структура).

Появившаяся не так давно новая методика измерения липофильных свойств соединений на основе ВЭЖХ, позволяет определить коэффициент распределения $\log P$ соединений с различной молекулярной структурой в интервале $\log P$ от 1.5 до 7, что превосходит возможность «классического» определения величин на несколько порядков [4].

Установлено, что модифицирование мобильной фазы метанолом делает более приближёнными показатели $\log k_w$ к имитации параметра коэффициента распределения $\log P$. Было предложено объяснение такого явления увеличением концентрации метанола на поверхности неподвижной фазы (адсорбция) и воздействием на ход удерживания, определяющим взаимодействие ВЭЖХ.

1.4 Определение, виды ВЭЖХ и её функциональность.

Высокоэффективная жидкостная хроматография – методика проведения анализа и разделения достаточно сложных соединений, где подвижной фазой является жидкость. Подвижная фаза выполняет различные функции в ЖХ: 1) осуществляет перенесение поглощённых веществ, покинувших поверхность фазы (десорбированных молекул) по колонке; 2) устанавливает баланс между константами равновесия, а также удерживания в процессе взаимодействия неподвижной фазы с частицами разделяемых соединений. В жидкостной хроматографии характер подвижной фазы играет достаточно значимую роль. В результате сочетания ограниченного количества жидкостей, избирательно поглощающих растворённые вещества (такие жидкости именуется сорбентами) и множества подвижных фаз, отличие которых заключено в их составе, существенно повышает шансы для решения широкого круга поставленных задач. Преимущество жидкостной хроматографии перед газовой заключается в том, что в ЖХ возможно разделение для гораздо, наибольшего круга соединений, так как большинству соединений не свойственно улетучиваться при контакте с воздухом, а множество объектов обладают малой устойчивостью при больших температурах. В жидкостной хроматографии процесс разделения, как правило, проводят при комнатной температуре [5].

С помощью обращённо – фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии возможно определение липофильных свойств исследуемых соединений через коэффициент распределения $\log P$.

ОФ ВЭЖХ имеет серию преимуществ по сравнению с другими вариантами ЖХ:

- достаточно гибкая методика выполнения, поскольку возможно разделение веществ, имеющих различный характер, на одной колонке, с помощью изменения химического состава водно – органических смесей;

- отношение массы целевого продукта к общей массе полученных продуктов (селективность) заданной методики часто заметно больше, чем у вариаций ЖХ для всех веществ, не включая сильнополярные соединения;

- присутствие модифицированных силикагелей, обладающих гидрофобными свойствами, даёт возможность быстро установить равновесие между фазами (подвижной и неподвижной);

- способность разделения, как веществ, которые растворяются в воде, так и веществ, растворяющихся в органических растворителях;

- использование растворов с определённой устойчивой концентрацией водородных ионов (буферный раствор), что существенно повышает селективные свойства и результативность разделения ионогенных веществ [5].

В ОФ ВЭЖХ гидрофобизированные силикагели выступают в качестве неподвижной фазы, получаемой при обработке силикагеля хлорсилиланом и алкоксилиланом. Как правило, на практике, такая неподвижная фаза имеет октадецильные группы (C_{18}). В зависимости от метода обработки силикагель с гидрофобными свойствами может менять свой характер, поэтому множество фирм задаёт различные условия для колонок. Присутствие углерода в неподвижной фазе имеет значение 5 – 20%. Уровень спецпокрытия поверхности силикагеля имеет значение в пределах от 10 – 60%, а в идеальных случаях цифра достигает 90%. Остаточные силанольные группировки приводят к идентичности обращённо – фазовых механизмов с ионообменными и адсорбционными. Для понижения количества силанольных группировок используют процесс эндкеппинга, который подразумевает под собой обработку сорбента триметилхлорсиланом. Минусами ОФ жидкостей, поглощающих

растворённые вещества, являются узкий интервал рН и поглощающая активная способность силанольных группировок [5].

1.5 Теории Гильденбранта и Хорвата – Миландера

Способ разделения веществ в ОФ ВЭЖХ до конца не изучен. Наиболее результативно и общепринято рассмотрение двух теорий: представление о величинах растворимости Гильденбранта и теория Хорвата – Меландера, основанная на сольвофобности. По теории Гильденбранта, фактор удерживания (k) рассчитывается через молекулярное взаимодействие разделяемых объектов с неподвижной и подвижной фазой. Зависимость фактора удерживания соединения от структуры подвижной связи выражается уравнением (1):

$$\ln k = A\varphi^2 + B\varphi + C, \quad (1)$$

где φ – объёмная доля модификатора (органическая составляющая); A, B, C – величины постоянные (константы).

Однако эксперименты показали, что характер более сложных, структурных соединений с функциональными группировками не всегда получается описать представленной зависимостью. Поэтому для такого случая в обращённо–фазовой жидкостной хроматографии существует теория сольвофобных свойств, помогающая более понятно объяснить закономерности удерживания сорбатов. Основываясь на теорию Миландера и Хорварта, было выявлено, что подвижная фаза (элюент), не имеющая никаких органических растворителей на октадецилсиликагеле, может быть использована для разделения исследуемых объектов, имеющих электрический дипольный момент (полярные соединения, проявляющие биологическую активность). Если подвижная фаза (элюент) не имела в составе органический растворитель, то растворенное вещество удерживалось намного дольше, чем в присутствии растворителя (взаимодействие между октадицельными группировками (C₁₈) – неподвижной

фазой и растворённым веществом). Данное явление позволило сделать вывод о том, что фактор удерживания в ОФ – варианте, главным образом, определяется степенью гидрофобности соединений [5].

Рассмотрение и понимание механизма удерживания веществ в ОФ ВЭЖХ основывается на различии процессов поглощения жидкостью на поверхностях, имеющих электрический дипольный момент (полярная поверхность) из сравнительно неполярных растворителей и поглощение вещества из воды растворителем, имеющий довольно высокий дипольный момент. В первом случае, между частицами поглощённых веществ и колонок с силикагелем (неподвижная фаза) образуются более сложные молекулы из наиболее простых частиц, не изменившие химическую природу вещества (ассоциаты) за счет водородных связей или взаимодействия между неподвижными точечными электрическими зарядами (кулоновские взаимодействия). Во втором случае, фактором ассоциации на поверхности, является агрегация неполярных частей молекул в разбавленных растворах (сольвофобные взаимодействия) в подвижной фазе (элюент). Для подвижных фаз, имеющих электрический дипольный момент, преимущественно имеющих в своём составе воду, характерно сильное взаимодействие между неподвижными точечными электрическими зарядами, а также образование связей с водородом. Все частицы в таких растворителях закреплены между собой достаточно прочно посредством взаимодействия между молекулами (межмолекулярные силы). Для того, чтобы поместить частицу поглощённого вещества (сорбата) в эти условия, нужно образовать специфическое пространство, именуемое «полостью» между частицами растворителя. Затраты энергии на образование такого пространства лишь немного компенсируются взаимодействия групп, имеющих электрический дипольный момент в молекуле поглощённого вещества с неполярными частицами растворителя. По аналогии по отношению к растворителю, находятся частицы силикагеля (неподвижная фаза), для

которых электрический дипольный момент отсутствует. С точки зрения затрат энергии более приемлемо такое положение, в котором поверхность раздела между растворителем и частями силикагеля, не имеющими электрический дипольный момент и молекул поглощённого вещества минимальна. Снижение такой поверхности получается посредством процесса сорбции. Это показано на рисунке 2.

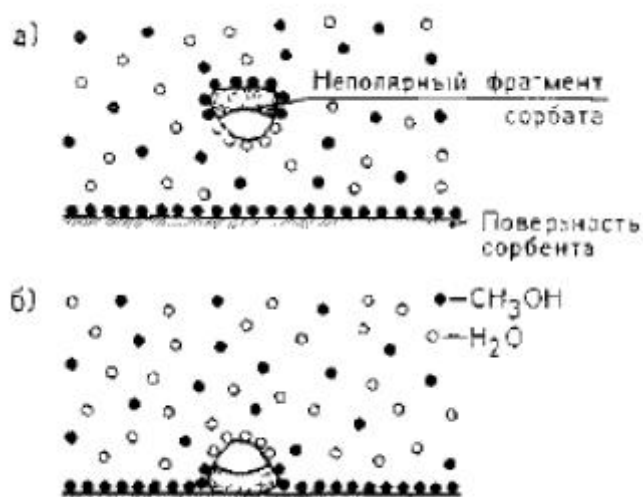


Рисунок 2 – Механизм сорбции в ОФ ВЭЖХ: а – поглощенное вещество (сорбат) в растворе; б – поглощенное вещество (сорбат) на поверхности силикагеля (неподвижная фаза); частицы воды имеют обозначение светлых кружков, а частицы растворителя – темных).

ОФ ВЭЖХ широко используется для разделения нейтральных объектов и ионогенных соединений. Сольвофобная теория, созданная Хорватом и Миландером, также годится для процесса описания сорбции для соединений с подобными свойствами. Однако сорбаты такого типа находятся в растворе в виде ионогенных и нейтральных молекул. Для каждой форм существует собственное время удерживания или фактор удерживания. От того, какое задано значение pH среды, изменяется число соотношений разных форм и время удерживания.

В качестве элюента смешивают растворители, при этом повышается избирательность и результативность разделения и сокращается время, необходимое для проведения данной работы.

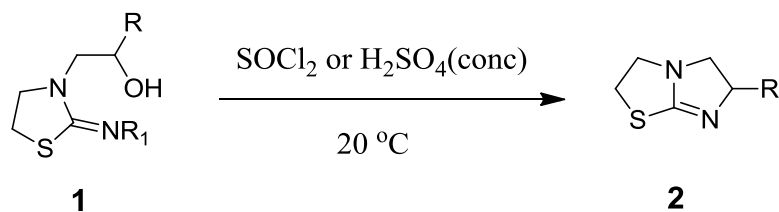
Используемые в данной работе расчетные и экспериментальные методы к нахождению коэффициента распределения ($\log P$) исследуемых объектов дают возможность найти статистическую взаимосвязь двух или более случайных величин (корреляцию молекул) и зависимость «структура – свойство». Такие методики помогают лучше смоделировать поведение молекул на живой организм и окружающую среду.

В данной работе предметом изучения липофильных свойств через коэффициент распределения посредством ОФ ВЭЖХ, стали производные имидазо[2,1 – b]тиазолы, которые представляют собой гетероциклические системы. В настоящее время ряд подобных соединений обладает биологической активностью и может являться веществами - прекурсорами для синтеза новых лекарственных препаратов [5].

1.6 Получение имидазотиазолов.

Сотрудники под руководством Дженсена [6] впервые обнаружили возможность создания имидазо[2,1-b]тиазольного ядра с помощью проведения процесса циклизации внутри молекулы *N*-(2-гидроксиалкил)-2-иминотиазолидинов **1** под влиянием агентов, способных отнимать воду (SOCl_2 , H_2SO_4 , POCl_3). Первоначальные тиазолидины могут быть достаточно просто синтезированы с помощью метилирования амина до четвертичной аммониевой соли (реакция кватернизации) 2-аминотиазола под влиянием α – галогенкетона с дальнейшим изменением степеней окисления атомов NaBH_4 в спиртовом растворе (схема 1):

Схема 1:

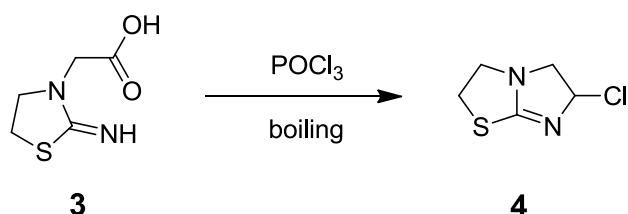


$R^1 = \text{H, Ac}$

$R = \text{Ph, 2-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2,3\text{-ClC}_6\text{H}_3, 2,3,4\text{-ClC}_6\text{H}_2, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeO-5-FC}_6\text{H}_3, 3\text{-F-4-MeOC}_6\text{H}_3, 3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 5\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-OHC}_6\text{H}_4, 2\text{-thienyl, 2-furil}$

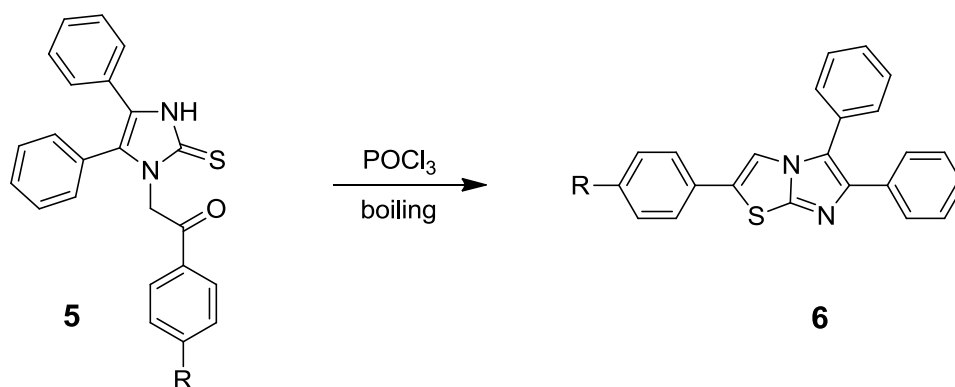
В представленной методике вместо подобранных *N*-(2-гидроксиалкил)-2-иминотазолидинов удачно можно использовать 2-(2-иминотиазол-3(2*H*)-ил)уксусная кислота **3** [7]. Хлорокись фосфора может выступать в роли агента со свойствами конденсации, с помощью которого возможно синтезирование 6-хлоримидазо[2,1-*b*]тиазола **4** (схема 2):

Схема 2:



Процесс построения имидазо[2,1-*b*]тиазольной циклической системы формируется также с помощью базы выбранного бифункционального имидазола. Так, при кипячении 1,4,5-тризамещённых-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-тионов **5** в конденсирующем агенте (хлорокись фосфора) происходит возникновение соответствующих 2,5,6-тризамещённых имидазо[2,1-*b*]тиазола **6** [8]. Принимая во внимание широкую возможность получения серии замещённых 2-тиоимидазола, такой метод обладает достаточно высокой степенью универсальности (схема 3):

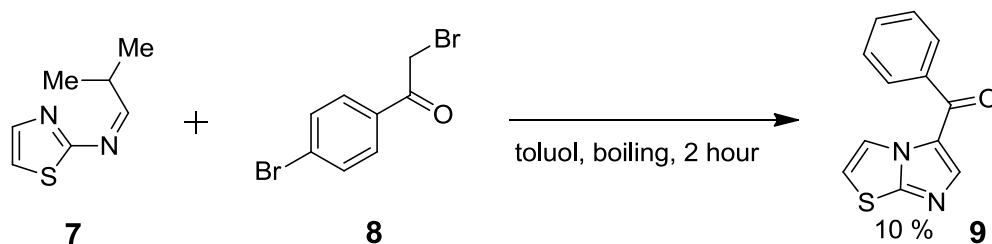
Схема 3:

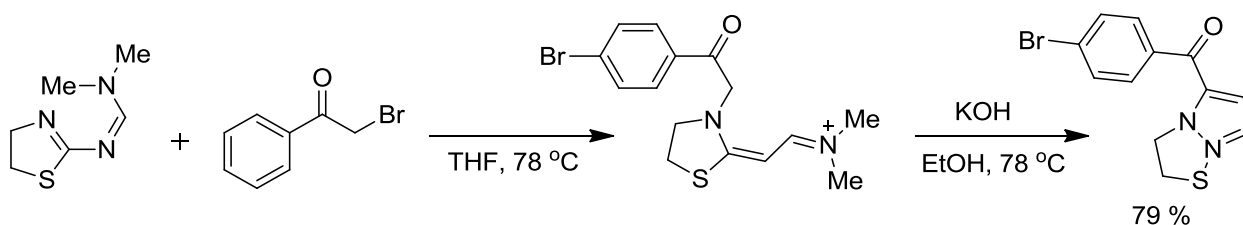


R = H, Ph, Me, MeO, Cl, Br

К некоторым типам построения имидазо[2,1-*b*]тиазольной структуры относится ряд реакций, основываясь на взаимодействии α – галогенкетонов **8** с *N,N*-диметилформимидами **7** [9-12]. Рассматривая то, что соответствующие формимидами без трудностей синтезируются их 2-аминотиазолов в условиях диметилацетата *N,N*-диметилформамида, такой путь для создания производных, которые имеют в имидазольном фрагменте различные заместители **9**. В взаимодействие вступают производные незамещённого 2-аминотиазола [9], а также тиазолы, включающие в себя всевозможные заместители (схема 4):

Схема 4:

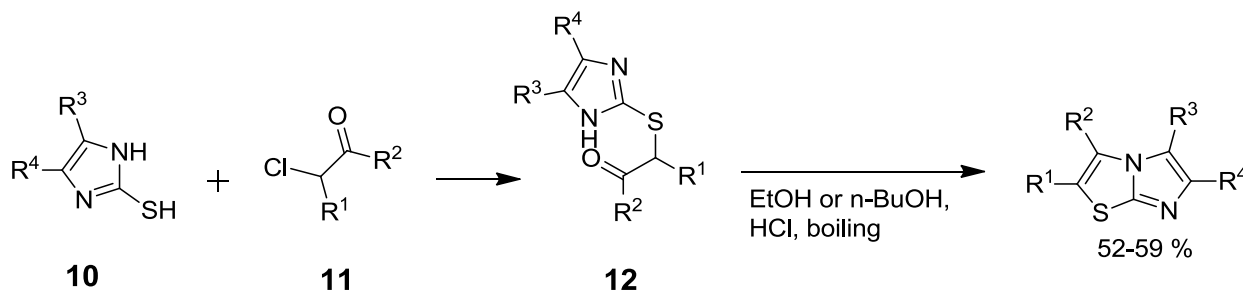




В одной из работ, посвященных получению имидазо[2,1-*b*]тиазолов, оно рассмотрено с позиции двухкомпонентных взаимодействий (3+2) в закрытие в цикл. Как основу, вводящую NCS, NCN фрагменты, реализуют производные 2-меркаптоимидазола [14-26, 37, 39, 42, 43, 44] или 2-аминотиазола [27-34, 38, 40, 41]. Второе составляющее может быть самым разнообразным, таким, как α – галогенкетоны, α -галогенкарбоновые кислоты, α -галогенкарбонильные структуры и др.

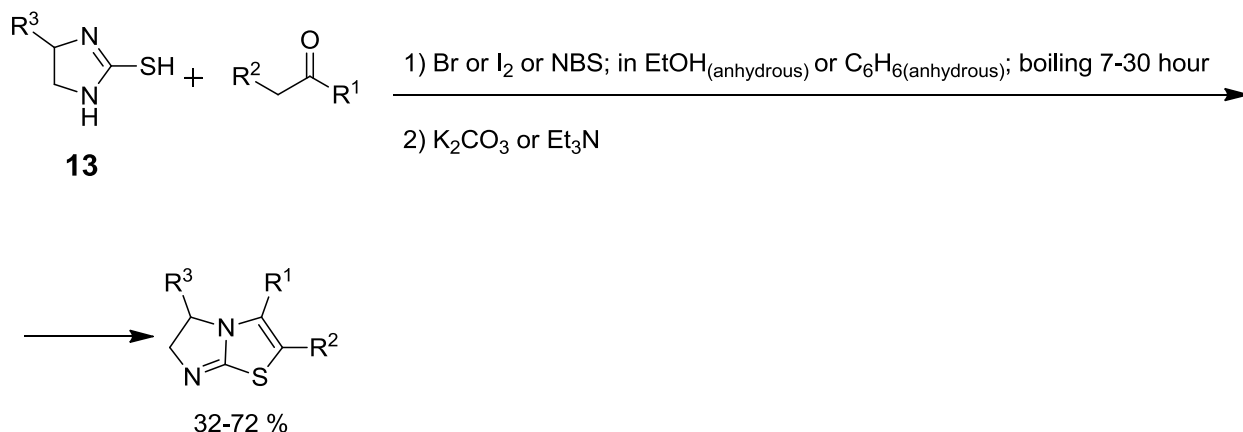
Образцом синтезирования производных имидазо[2,1-*b*]тиазола, обладающих полифункциональностью можно рассмотреть введение алкильного заместителя в молекулу замещенного 2-тиоимидазола **10** по атому серы (*S*-алкилирование) с помощью α -хлоркетона **11** с последующим закрытием в цикл внутри молекулы (внутримолекулярная циклизация) получающегося полупродукта **12** [14] (схема 5):

Схема 5:



Также, могут быть использованы подобранные ди- и тетрагидропроизводные **13** наравне с 2-тиоимидазолами, продукты реакции введения алкильного заместителя по атому серы (процесс *S*-алкилирования) которых достаточно хорошо закрываются в цикл под действием кислотного или основного катализа [16-24] (схема 6):

Схема 6:



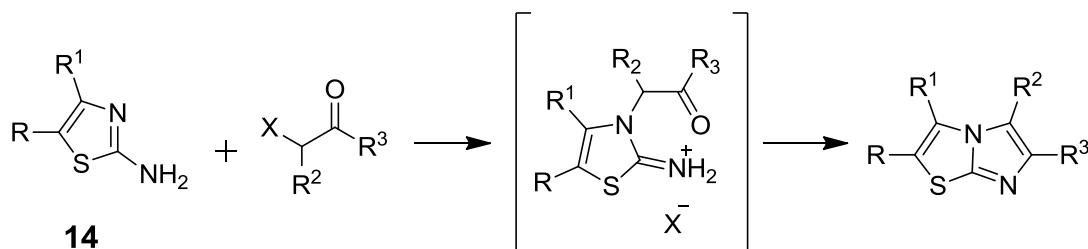
$\text{R}_1 = \text{Me, Ph, p-BrC}_6\text{H}_4, \text{p-ClC}_6\text{H}_4, \text{p-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{p-PhC}_6\text{H}_4, \text{p-MeC}_6\text{H}_4, \text{p-OHC}_6\text{H}_4, \text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$

$\text{R}_2 = \text{H, Ph, Me}$

$\text{R}_3 = \text{H, Me}$

В работах [27-34] выявлена большая возможность реакции получения из соединений с менее высокой молекулярной массой в более объёмные структуры, взаимодействующей с отсоединением атомных групп (процесс конденсации) замещённых 2-аминотиазолов **14** с α -бромкетонами и α -хлоркетонами, которая, в свою очередь, приводит к образованию ядра, в состав которого входит имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент (схема 7):

Схема 7:



$\text{R} = \text{H, Me, Cl, CO}_2\text{Me, Ph}$

$\text{R}^1 = \text{H, Me, Et, CH}_2\text{CO}_2\text{Et, Cl, CO}_2\text{Me, Ph}$

$\text{R}^2 = \text{H, Me}$

$\text{R}^3 = \text{Me, Ph, 5-nitrofuril-2-furil, 2-furil, 2-thienil, 2-benzofuril, 3-Me-2-benzofuril, p-ClC}_6\text{H}_4, \text{p-BrC}_6\text{H}_4, \text{p-MeC}_6\text{H}_4, \text{p-MeOC}_6\text{H}_4, \text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4 \text{ other.}$

$\text{X} = \text{Cl, Br}$

Начальная стадия представляет собой предварительное метилирование амина до четвертичной аммониевой соли (процесс кватернизации) 2-аминотиазола **15** с последующим закрытием в цикл образовавшейся соли в условиях водной соляной кислоты [34], этанола/соляной кислоты, уксусной кислоты [37,38], изопропанола [38], ацетонитрила [38] (схема 8,9):

Схема 8:

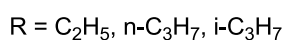
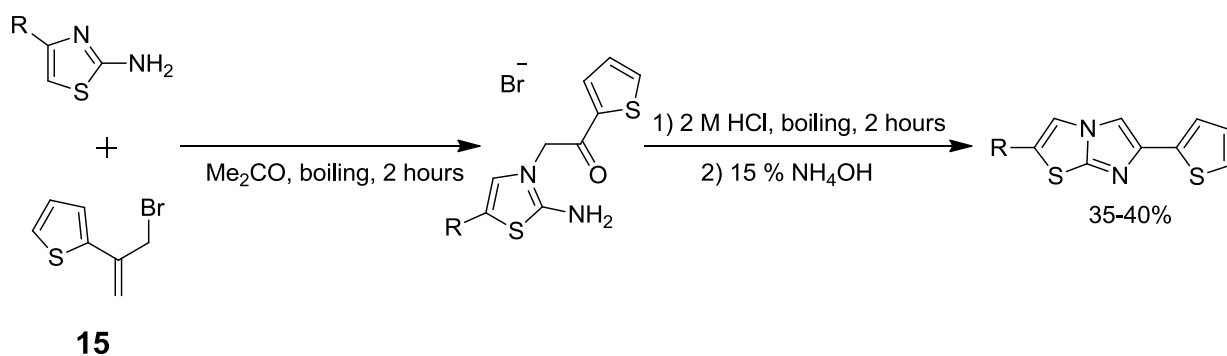
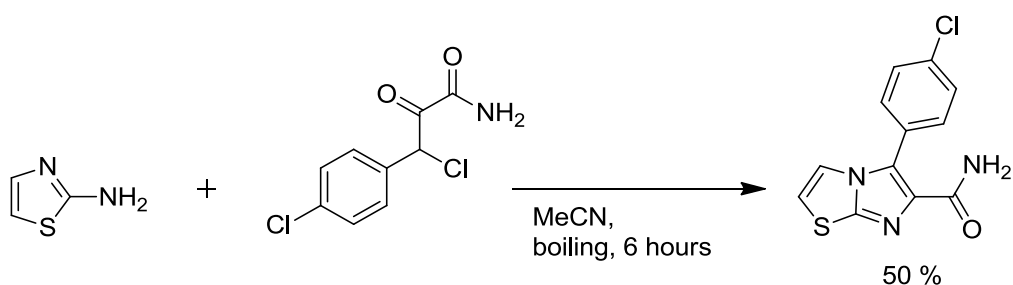


Схема 9:

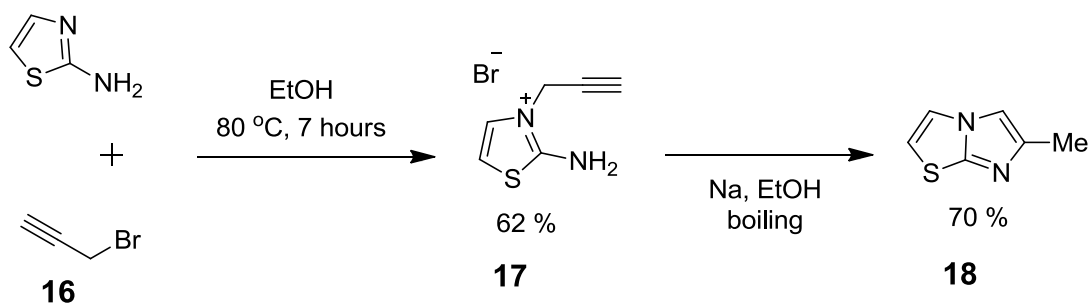


Выгоднее получается синтезировать продукты целевых соединений в условиях незамещённого 2-аминотиазола [38] и 4(5)-алкилзамещённых. Внедрение в 4 положение 2-аминотиазола арильного заместителя существенно снижает основность атома азота, имеющего sp⁵ – гибридное состояние (эндоциклический атом) и таким образом, понижается процент получения имидазо[2,1-b]тиазола. Характер заместителя в α –

галогенкарбонильном соединении не сильно оказывает отрицательное воздействие на исход продукта.

Также интересна еще одна схема из подбора методик, имеющая место в получении эквивалентов α – галогенкетонов [39-41, 44]. Таким образом, выбранное X_2 – составляющее пропаргилбромида **16** помогает получить соответствующее конечное соединение **17** реакции введения алкильного заместителя по атому азота (N-алкилирование), который претерпевает закрытие в цикл внутри молекулы (внутримолекулярная циклизация) под действием основного катализа с получением 6-метилимидазо[2,1-b]тиазола **18** с небольшими выходами (схема 10):

Схема 10:



2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Реагенты и оборудование

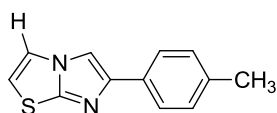
1. Жидкостный хроматограф фирмы Agilent Technologies 1220
Infinity LC

2. Микрошприц Agilent объёмом 50 мкл
3. Кран – дозатор с петлей объёмом 20 мкл
4. Программное обеспечение OpenLab
5. Ультразвуковая ванна « Сапфир »
6. Пенициллиновые флаконы
7. Метанол для ОФ ВЭЖХ, 99,9 %
8. Дистиллированная вода
9. Фильтровальная бумага
10. Нитрит натрия
11. Цилиндр объёмом 100 мл
12. Мерная колба объёмом 250 мл
13. 2-бутанон
14. Ацетофенон
15. Нафталин
16. Бромбензол

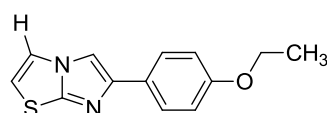
2.2 Объекты исследования

В данной работе предметом изучения липофильных свойств, стали производные имидазо[2,1-*b*]-тиазола, которые, в свою очередь, представляют собой гетероциклические системы, имеющие биологическую активность.

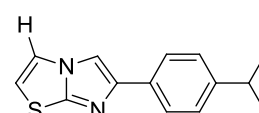
На изображениях представлен ряд таких производных с различными заместителями, синтезированных в Тольяттинском Государственном Университете, сотрудником научно – исследовательской лаборатории Сухоносой Е.А. Исследуемые объекты состоят из трёх серий (1, 2, 4). В первой серии – 5 соединений, во второй серии – 7, в четвертой серии – 9.



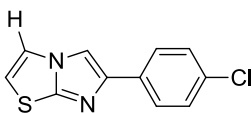
VY - 1



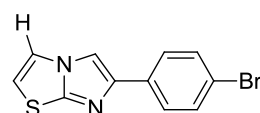
VY - 2



VY - 3

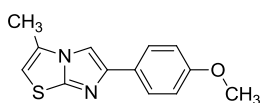


VY - 4

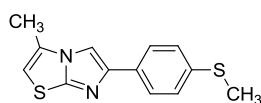


VY - 5

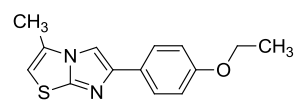
Рисунок 3 – Структурные формулы серии 1



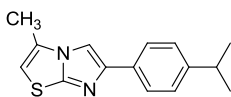
VY - 6



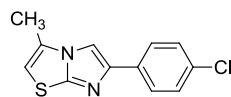
VY - 7



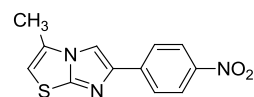
VY - 8



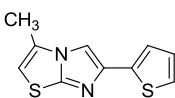
VY - 9



VY - 10

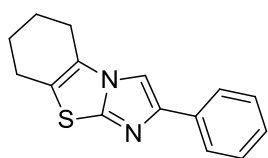


VY - 11

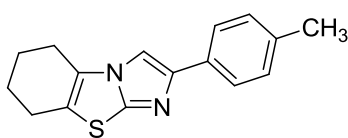


VY - 12

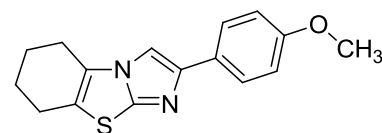
Рисунок 4 – Структурные формулы серии 2



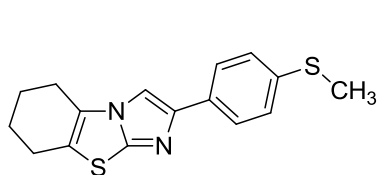
VY - 13



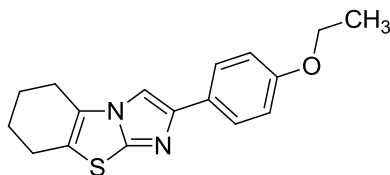
VY - 14



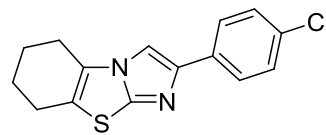
VY - 15



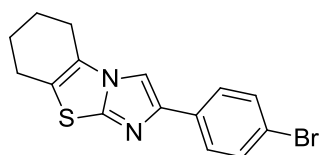
VY - 16



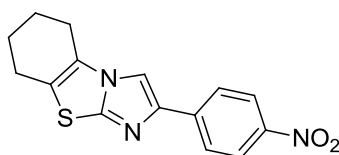
VY - 17



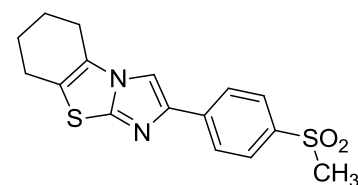
VY - 18



VY - 19



VY - 20



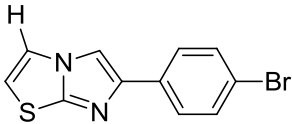
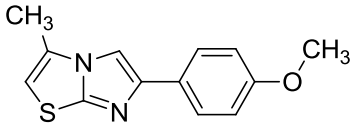
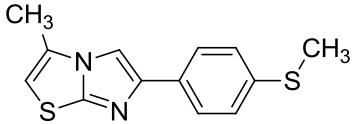
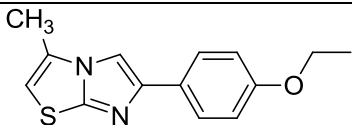
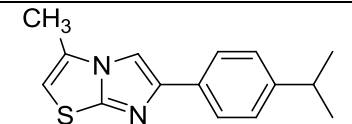
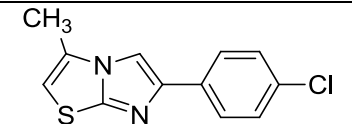
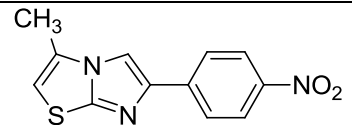
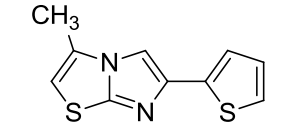
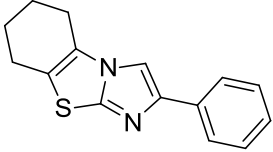
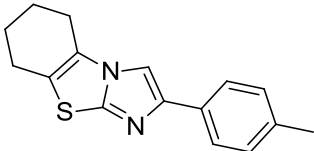
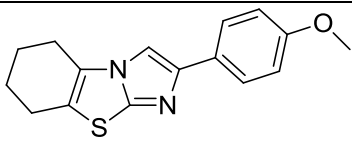
VY - 21

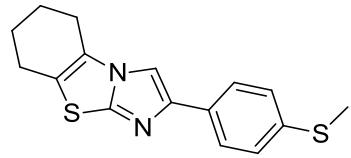
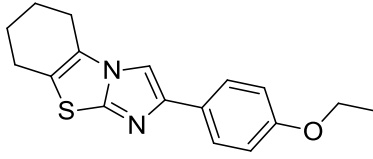
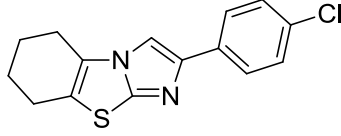
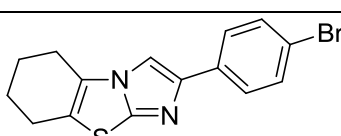
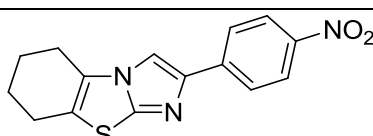
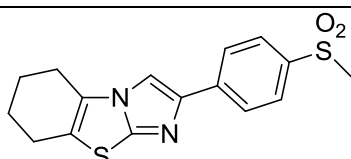
Рисунок 5 – Структурные формулы серии 4

С помощью программы ChemUltraDraw 12.0 были даны наименования, согласно правилам ИЮПАК (Таблица 3).

Таблица 3 – Название исследуемых соединений

№	Структурная формула	Наименование соединения
1		6-(п-толил)имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
2		6-(4-этоксифенил)имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
3		6-(4-изопропилфенил)имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
4		6-(4-хлорфенил)имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол

Продолжение таблицы 3		
5		6-(4-бромфенил)имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
6		6-(4-метоксифенил)-3-метилимидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
7		3-метил-6-(4-(метилтио)фенил)имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
8		6-(4-этоксифенил)-3-метилимидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
9		6-(4-изопропилфенил)-3-метилимидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
10		6-(4-хлорфенил)-3-метилимидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
11		3-метил-6-(4-нитробензол)имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
12		3-метил-6-(тиофен-2-ил)имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
13		2-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
14		2-(<i>p</i> -толил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
15		2-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол

Продолжение таблицы 3		
16		2-(4-(метилтио)фенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
17		2-(4-этоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
18		2-(4-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
19		2-(4-бромфенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
20		2-(4-нитробензол)-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол
21		2-(4-(метилсульфонил)бензол)-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол

2.2.1. QSAR – анализ

Было проведено вычисление физико-химических параметров исходных соединений при помощи программы HyperChem 8.0 полуэмпирическим методом PM3 с полной оптимизацией геометрии. Такие как, гидрофобность ($\log P$), молекулярная рефракция (MR), площадь поверхности (Собщ, Sрешт.), молекулярная масса (Mr), дипольный момент (μ), высшая занятая молекулярная орбиталь (ВЗМО), низшая свободная молекулярная орбиталь (НСМО). (Таблица 4)

Таблица 4 – Результаты физико-химических параметров исследуемых соединений

№	$\log P$	$MR, \text{Å}^3$	$\alpha, \text{Å}^3$	$V, \text{Å}^3$	Собщ., Å^2	Срешт., Å^2	Mr, а.е.м.	$\mu, \text{Д}$	$E_{\text{ВЗМО}}, \text{эВ}$	$E_{\text{НСМО}}, \text{эВ}$
1	2,68	68,69	24,80	647,83	338,87	411,03	214,28	3,81	-8,64	-0,39
2	2,30	75,53	27,27	729,64	389,03	461,85	244,31	4,67	-8,46	0,68
3	3,41	77,84	28,47	745,12	392,40	463,08	242,34	3,80	-8,72	-0,69
4	4,04	69,13	24,89	638,28	330,75	407,04	234,70	4,63	-8,73	-0,82
5	3,00	71,95	25,89	657,36	339,94	417,17	279,15	4,87	-8,90	-0,85
6	1,99	76,57	27,27	723,07	390,07	452,85	244,31	3,25	-8,45	-0,65
7	2,33	260,37	29,63	752,78	405,57	468,39	260,37	3,53	-8,25	-0,75
8	2,33	74,91	26,72	689,17	366,37	433,62	248,73	5,01	-8,71	-0,78
9	3,43	77,43	27,42	707,34	375,51	442,54	293,18	5,24	-8,86	-0,82
10	2,76	76,42	26,51	707,42	388,45	445,52	259,28	9,32	-9,21	-1,35
11	2,19	104,60	36,93	919,76	455,11	552,24	320,41	4,06	-8,27	-0,69
12	3,22	67,49	24,32	622,52	321,29	400,11	220,31	4,91	-8,76	-0,82
13	2,70	83,23	29,53	754,28	345,86	464,10	254,35	4,73	-8,66	-0,63
14	3,17	87,51	31,36	806,52	388,57	493,44	268,38	4,54	-8,55	-0,61
15	2,45	89,61	32,00	831,35	404,04	509,80	284,38	5,46	-8,40	-0,60
16	2,79	96,05	34,36	859,99	419,50	524,58	300,44	6,35	-8,23	-0,70
17	2,79	94,35	33,84	888,04	438,82	545,74	298,40	5,36	-8,38	-0,59
18	3,22	87,95	31,46	796,35	380,50	490,51	288,79	5,48	-8,64	-0,73
19	3,49	90,77	32,15	815,25	389,73	500,33	333,25	5,73	-8,80	-0,76
20	2,65	90,12	32,15	840,63	402,93	513,46	301,96	5,32	-8,70	-0,67
21	2,96	99,29	36,64	926,37	475,51	567,15	322,44	4,95	-8,41	-0,78

2.3 Методика эксперимента

Исследования проводили на жидкостном хроматографе фирмы Agilent Technologies 1200 Infinity LC с хроматографической колонкой (неподвижная фаза) Zorbax Eclipse Plus C₁₈ 4,6 × 100 мм, размер частиц сорбента 5 мкн. В качестве элюента (подвижной фазы) использовали смесь метанол – вода в соотношениях 70 : 30 об. %, 75 : 25 об. %, 80 : 20 об. %.

Экспериментальные условия 1:

1. неподвижная фаза: силикагель с привитыми группами C₁₈
2. подвижная фаза: смесь метанол – вода в соотношении 70:30 об. %.
3. Несорбирующееся вещество: нитрит натрия (NaNO₂)

4. Расход элюента: 0,600 мл
5. Длина волны: 220 - 300 нм
6. Объем пробы: 1 мл

Экспериментальные условия 2:

1. Неподвижная фаза: силикагель с привитыми группами C18
2. Подвижная фаза: смесь метанол – вода в соотношении 75:25 об. %
3. Несорбирующее вещество: нитрит натрия (NaNO_2)
4. Расход элюента: 0,600 мл
5. Длина волны: 220 - 300 нм
6. Объем пробы: 1 мл

Экспериментальные условия 3:

1. Неподвижная фаза: силикагель с привитыми группами C18
2. Подвижная фаза: смесь метанол – вода в соотношении 80:20 об. %
3. Несорбирующее вещество: нитрит натрия (NaNO_2)
4. Расход элюента: 1,00 мл
5. Длина волны: 220 - 300 нм
6. Объем пробы: 1 мл

В качестве сорбатов были использованы производные имидазо[2,1-b]тиазола. Данные соединения синтезированы в Тольяттинской Государственном университете, их структурные свойства подтверждены ПМР- и ЯМР-спектрами, а также элементным анализом.

Проба сорбата была приготовлена с растворением твёрдого вещества в метаноле.

Времена удерживания определяли при комнатной температуре. Расход элюента (подвижной фазы) для ОФ – варианта ВЭЖХ составляет 0,6 мл/мин. Детектирование проводили при длине волн УФ – детектора, равной 280-300 нм. Длины волн выбраны эмпирическим способом.

По экспериментальным данным провели расчёт факторов удерживания (k) исследуемых объектов. Для определения коэффициента k в качестве веществ для сравнения (стандартов) использовали 2-бутанон, ацетофенон, нафталин, бромбензол. Для расчета фактора удерживания был использован в качестве несорбирующего вещества в обращённо – фазовом варианте нитрит натрия (NaNO_2).

2.4 Определение фактора удерживания

Фактор удерживания был рассчитан по формуле (2):

$$k = (t_R - t_M)/t_M, \quad (2)$$

где t_R – время удерживания исследуемых соединений, с;

t_M – время удерживания несорбирующего соединения (NaNO_2), с.

Полученные величины k при подвижной фазе метанол – вода при соотношениях 70 : 30 , 75 : 25, 80 : 20 об.% (Таблица 5):

Таблица 5 – Факторы удерживания исследуемых соединений при разных соотношениях элюента:

Шифр «VY», нумерация соединения	Фактор удерживания (k) при соотношении 70:30 об. %	Фактор удерживания (k) при соотношении 75:25 об. %	Фактор удерживания (k) при соотношении 80:20 об. %
1	2,17	1,65	1,40
2	1,70	1,44	1,24
3	4,91	2,88	1,41
4	3,00	2,06	1,76
5	3,55	2,36	1,99
6	2,32	1,72	1,38

Продолжение таблицы 5			
7	4,19	2,82	2,27
8	4,75	3,16	2,54
9	5,65	3,71	2,96
10	2,84	1,96	1,62
11	4,26	2,86	2,07
12	3,24	1,94	1,31
13	8,71	4,86	3,77
14	16,22	8,23	5,71
15	9,33	5,10	3,27
16	17,80	9,07	5,42
17	15,70	8,14	4,81
18	17,98	10,28	5,79
19	20,88	11,63	6,09
20	10,23	6,23	3,03
21	2,65	1,80	1,11

Найденные значения фактора удерживания были представлены в виде значений их десятичного логарифма (Таблица 6):

Таблица 6 – Величины десятичного логарифма фактора удерживания.

Шифр «VY», нумерация соединения	$\log k$ при соотношении 70:30 об. %	$\log k$ при соотношении 75:25 об. %	$\log k$ при соотношении 80:20 об. %
1	0,34	0,22	0,15
2	0,23	0,16	0,09
3	0,69	0,55	0,46
4	0,48	0,31	0,25
5	0,55	0,37	0,30

Продолжение таблицы 6			
6	0,37	0,24	0,14
7	0,62	0,45	0,36
8	0,68	0,49	0,41
9	0,75	0,57	0,47
10	0,45	0,29	0,21
11	0,63	0,46	0,32
12	0,51	0,29	0,12
13	0,94	0,69	0,58
14	1,21	0,92	0,76
15	0,98	0,71	0,51
16	1,25	0,96	0,73
17	1,2	0,91	0,68
18	1,25	1,00	0,76
19	1,32	1,06	0,79
20	1,00	0,79	0,48
21	0,42	0,25	0,04

Также, при соотношениях 70:30 об. %, 75:25 об. %, 80:20 об. % был проведён анализ стандартов при одинаковой подвижной фазе (метанол – вода) и вычислен фактор удерживания для всех соединений (таблица 7) :

Таблица 7 – Факторы удерживания стандартов при различных соотношениях состава элюента

Наименование стандарта (соединения)	Фактор удерживания (k) при соотношении 70:30 об. %	Фактор удерживания (k) при соотношении 75:25 об. %	Фактор удерживания (k) при соотношении 80:20 об. %
2-бутанон	0,41	0,37	0,35

Продолжение таблицы 7			
ацетанилид	0,57	0,50	0,45
ацетофенон	0,91	0,71	0,56
нафталин	5,16	3,34	2,72

Имея полученные результаты величины k , аналогично, можно найти $\log k$, полученные значения сведены в таблицу 8:

Таблица 8 - Величины десятичного логарифма фактора удерживания стандартов:

Наименование стандарта (соединения)	Значение $\log k$ при соотношении 70:30 об. %	Значение $\log k$ при соотношении 75:25 об. %	Значение $\log k$ при соотношении 80:20 об. %
2-бутанон	-0,39	-0,43	-0,46
ацетанилид	-0,24	-0,30	-0,35
ацетофенон	-0,04	-0,15	-0,25
нафталин	0,71	0,52	0,43

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Имидазотиазолы – гетероциклические системы, для которых характерны высокие вероятности проявления некоторых видов биологической активности. На их основе могут создаваться новые перспективные лекарственные препараты.

Одним из физико-химических параметров, в первую очередь оцениваемых для подобных перспективных биологически активных веществ, является параметр гидрофобности (липофильности). С его помощью характеризуется способность соединения, проникать через мембраны клеток, то есть оценивается способность соединения к транспортировке в организме. $\log P$ – важный параметр QSAR-анализа, он также является физико-химической константой любого вещества, в том числе, и с иными практически важными свойствами.

В данной работе экспериментальным путем были определены параметры гидрофобности для впервые синтезированных производных имидазотиазолов трех различных серий (рис. 3, 4, 5; таблица 3).

Для экспериментального определения $\log P$ был выбран хорошо зарекомендовавший себя метод ОФ-варианта ВЭЖХ, с помощью которого все чаще определяется липофильность органических соединений [43].

В этом методе для серии стандартов с уже известными параметрами гидрофобности определяются факторы удерживания в ОФ ВЭЖХ с использованием метанольно-водных элюентов с различным содержанием органического компонента (таблица 6). После этого, экстраполяцией на нулевое содержание метанола находится фактор удерживания k_0 , условно соответствующей 100%-ной водной фазе. На рисунках 6 - 9 приведены графики с подобной экстраполяцией для четырех веществ-стандартов.

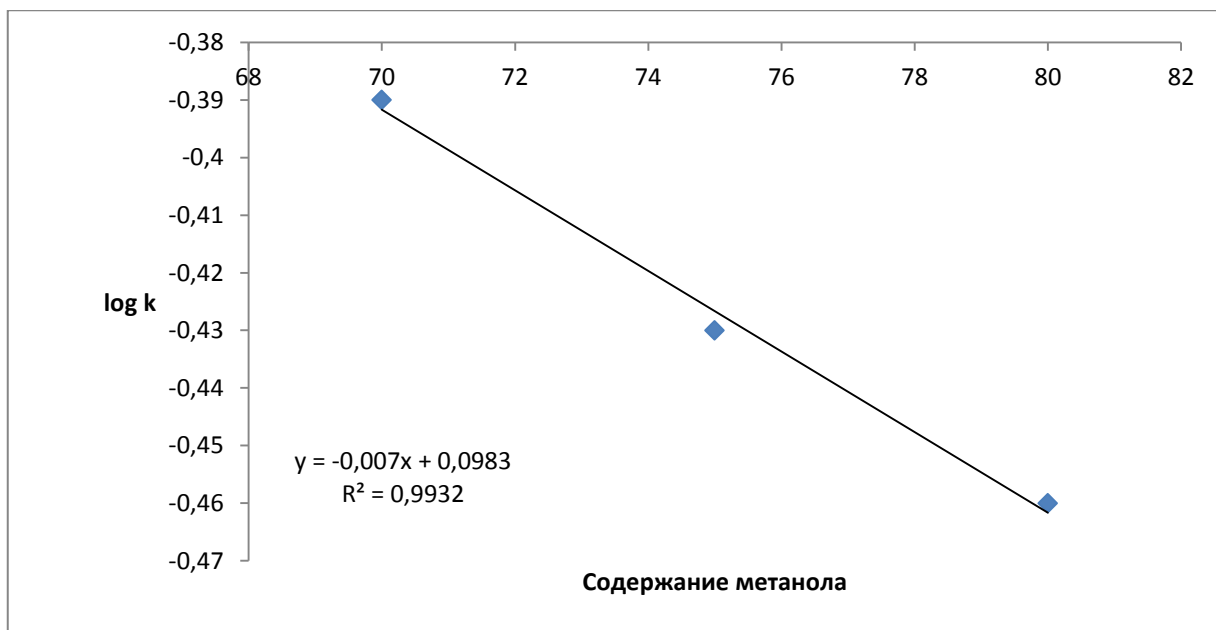


Рисунок 6 – Зависимость логарифма фактора удерживания от доли метанола в подвижной фазе для стандартного соединения - 2-бутанон

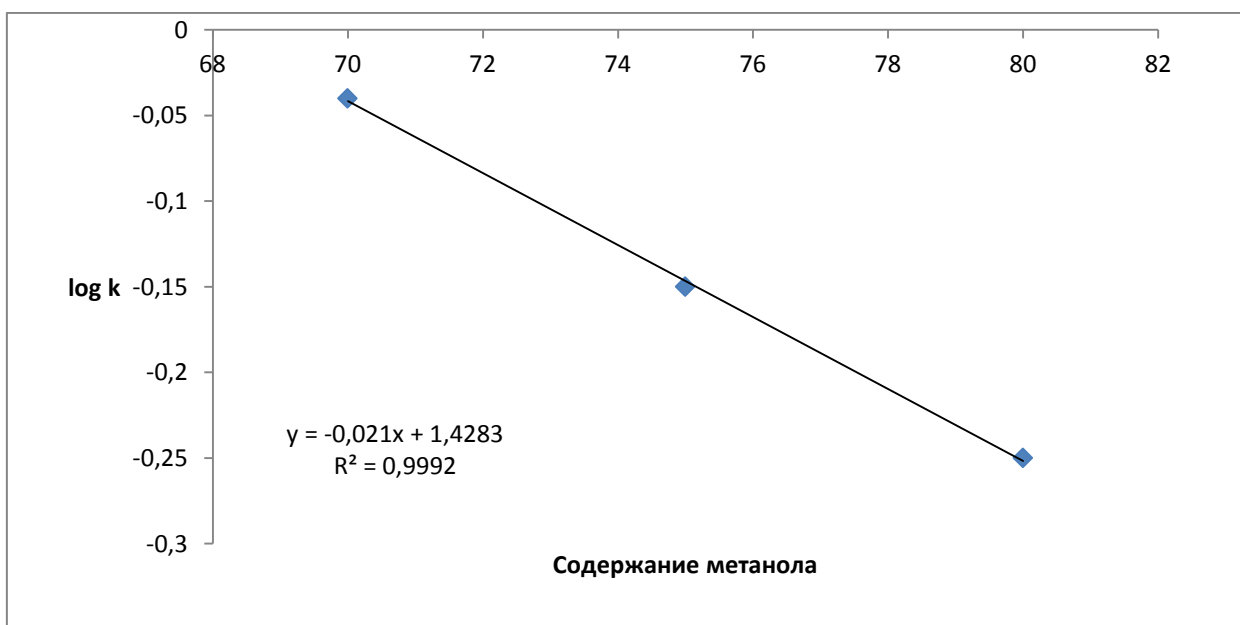


Рисунок 7 – Зависимость логарифма фактора удерживания от доли метанола в подвижной фазе для стандартного соединения - ацетофенон

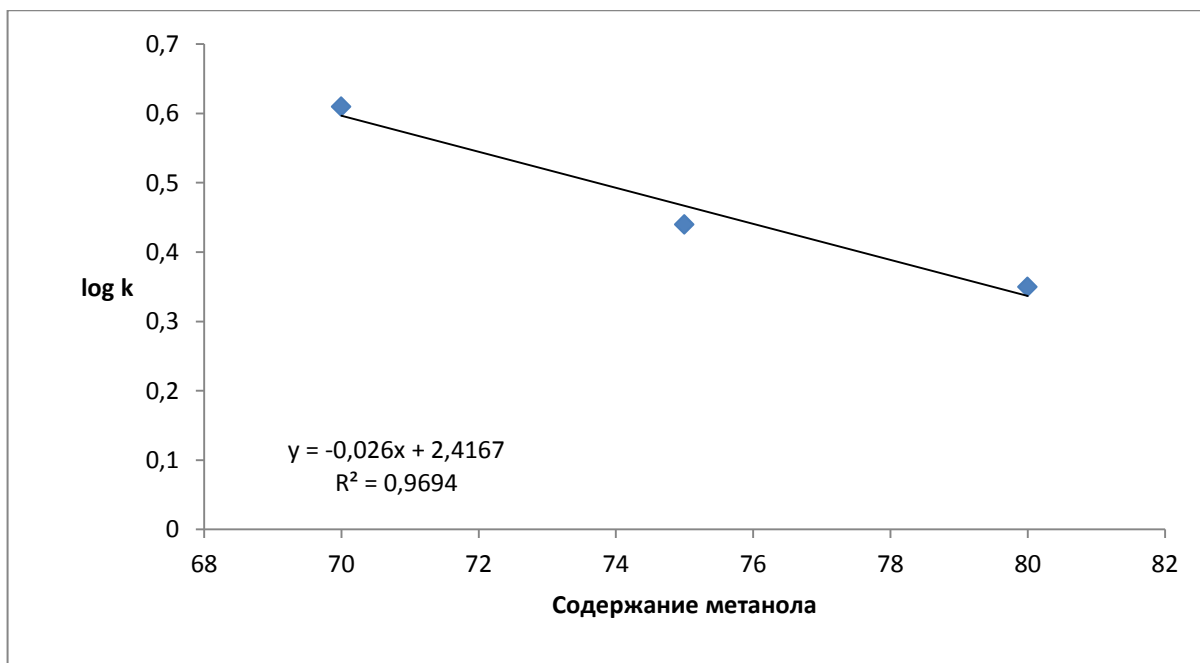


Рисунок 8 – Зависимость логарифма фактора удерживания от доли метанола в подвижной фазе для стандартного соединения - бромбензол

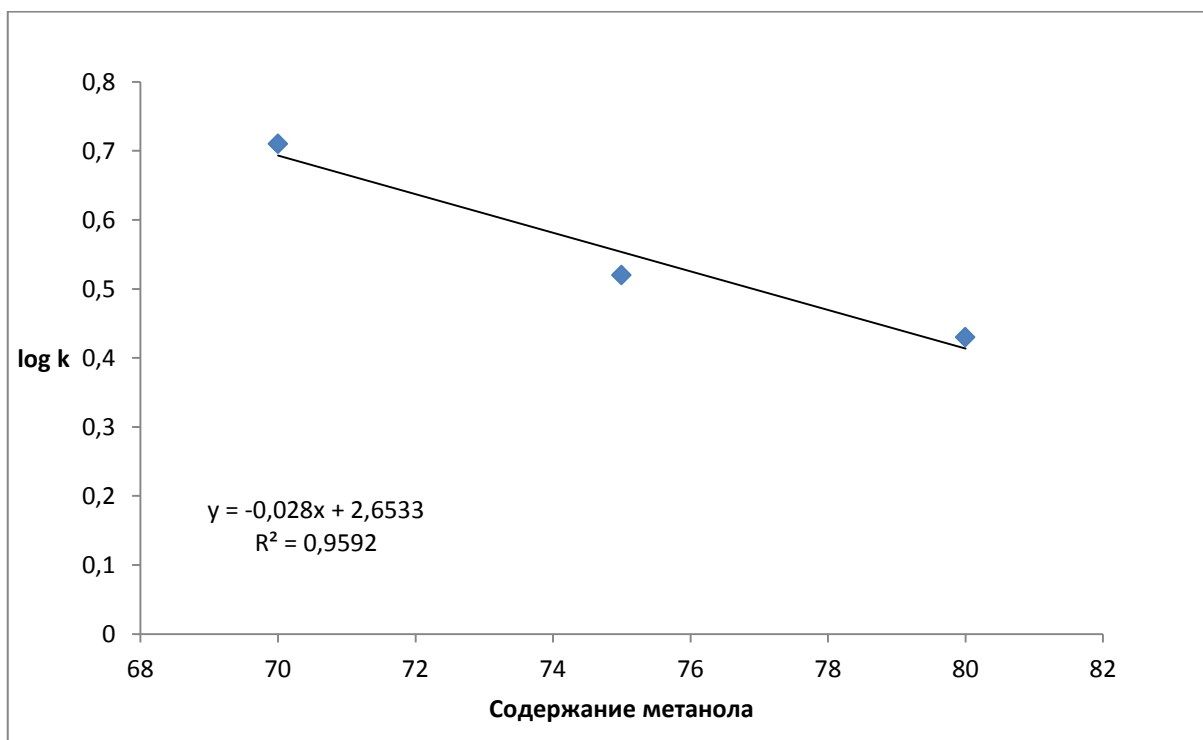


Рисунок 9 – Зависимость логарифма фактора удерживания от доли метанола в подвижной фазе для стандартного соединения - нафталин

После определения величины k_0 строится график зависимости гидрофобности стандартных веществ от фактора удерживания (рисунок 10) и получается уравнение, связывающее $\log P$ с k_0 .

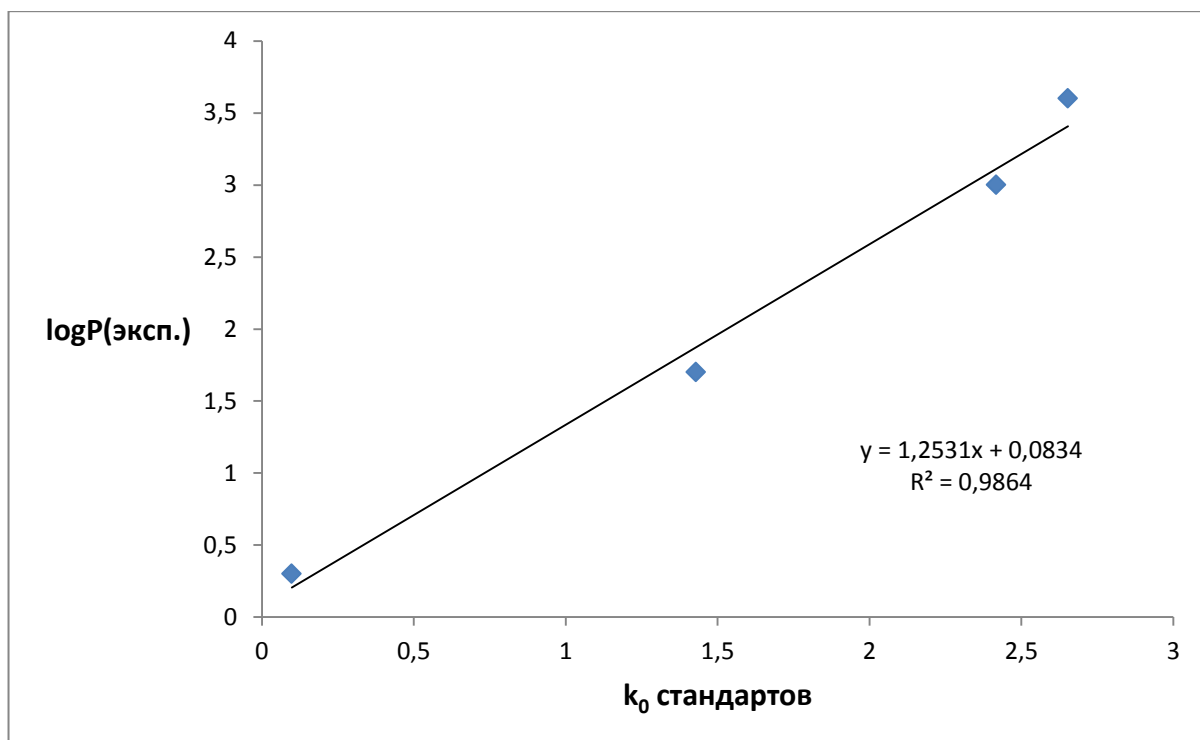


Рисунок 10 – Зависимость гидрофобности стандартных веществ от фактора удерживания

Для нашей хроматографической системы получено следующее уравнение(3):

$$\log P = 1,2531 + 0,0834 \quad (3)$$

Аналогично были получены и данные для k_0 для каждого из исследованных соединений. На следующих рисунках приведены графики экстраполяции на нулевое содержание метанола для некоторых имидазотиазолов, графики для остальных веществ приведены в Приложении А.

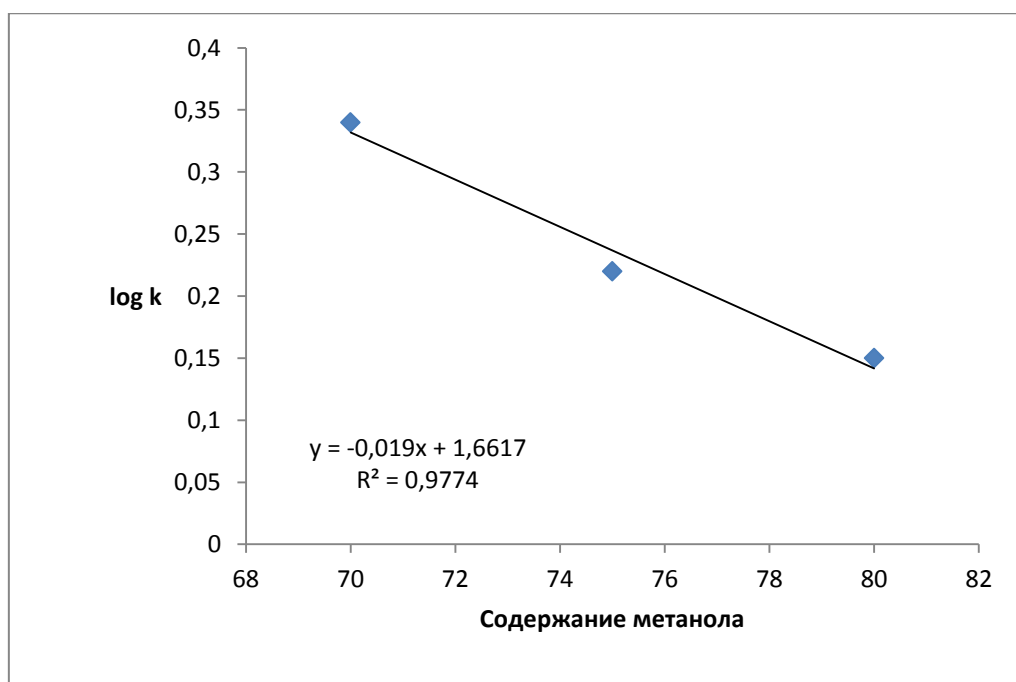


Рисунок 11 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 1.

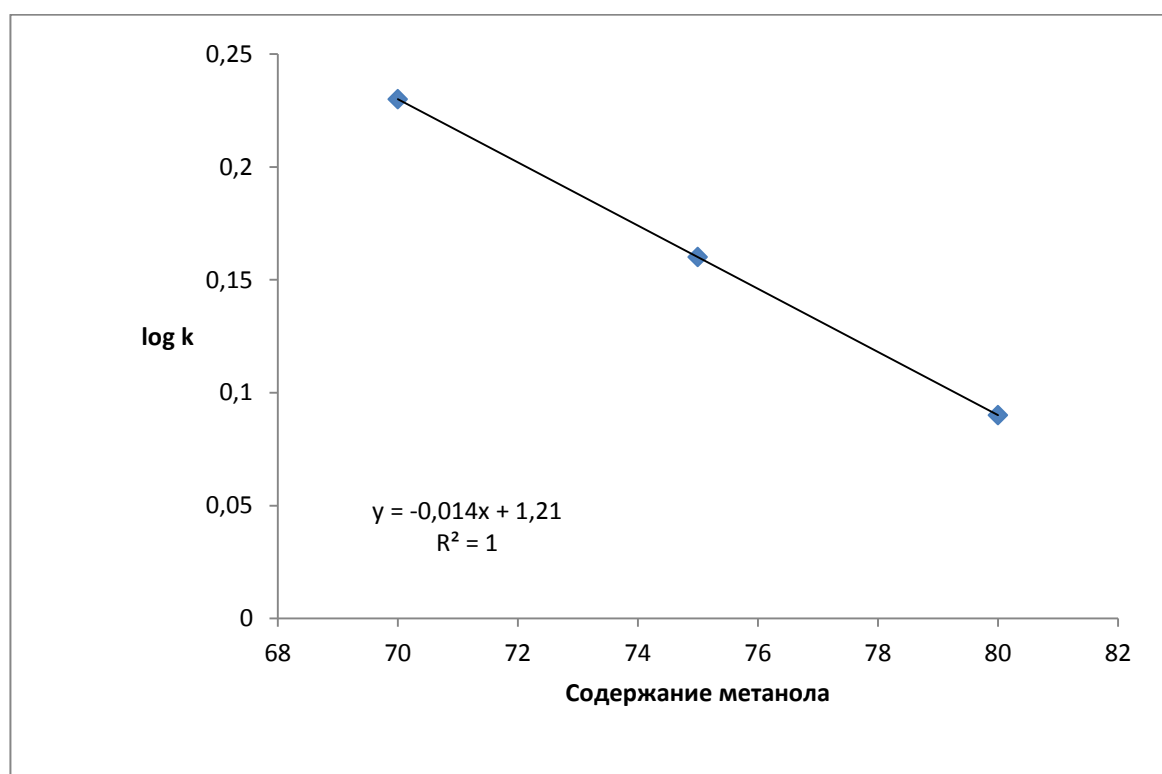


Рисунок 12 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 2.

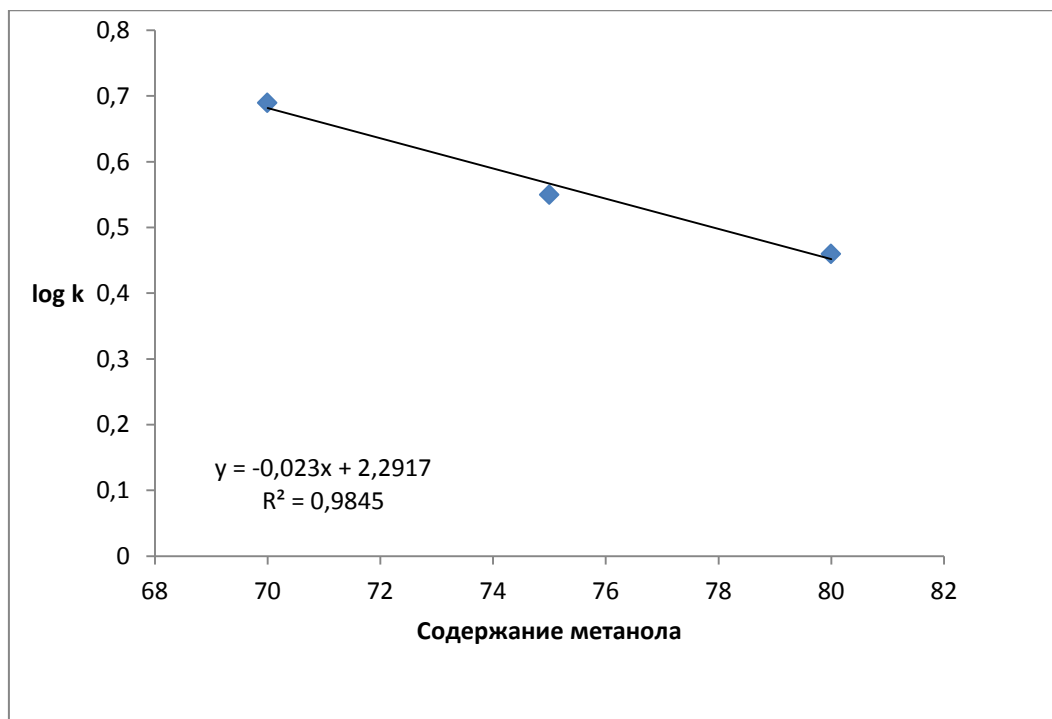


Рисунок 13 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 3.

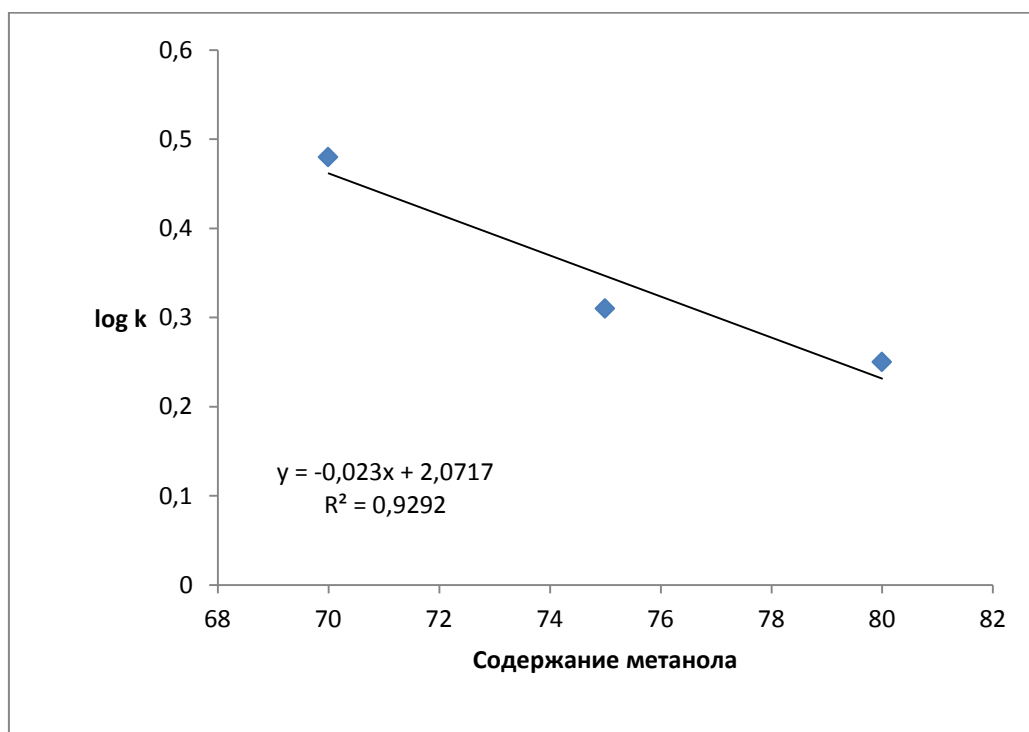


Рисунок 14 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 4

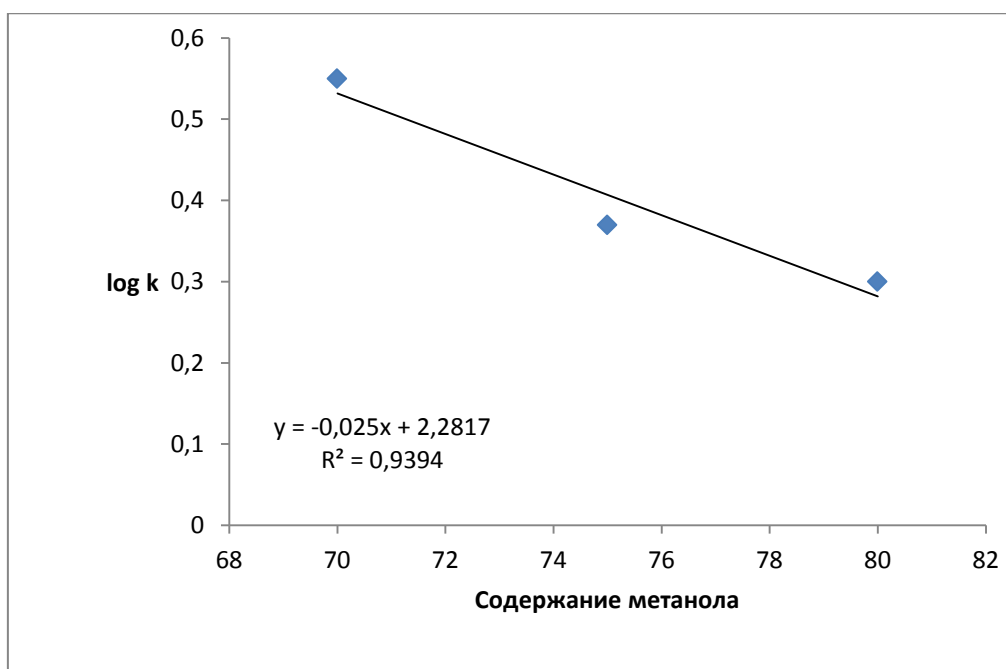


Рисунок 15 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 5.

По полученному уравнению рассчитаны значения $\log P$ для 21 впервые полученных производных имидазотиазола. Эти данные приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Значения $\log P$ для исследованных производных имидазо[2,1-b]тиазола

Номер соединения	k_o исследуемых соединений	$\text{Log}P$
1	1.6617	2.13
2	1.2100	1.57
3	2.2917	2.90
4	2.0717	2.63
5	2.2817	2.89
6	1.9750	2.51
7	2.4267	3.07
8	2.5517	3.22

Продолжение таблицы 9		
9	2.6967	3.40
10	2.1167	2.69
11	2.7950	3.52
12	3.2317	4.06
13	3.4367	4.31
14	4.3383	5.42
15	4.2583	5.32
16	4.8800	6.09
17	4.8300	6.03
18	4.6783	5.84
19	5.0317	6.28
20	4.6567	5.81
21	3.0867	3.88

В работе в программе Passonline были рассчитаны вероятности проявления различных видов биологической активности для исследованных соединений. Полученные результаты приведены в Приложении Б.

Были проанализированы вероятности проявления некоторых видов биологической активности от экспериментальных и рассчитанных значений $\log P$.

На рисунке 16 приведена зависимость вероятности проявления функции защитника слизистой от рассчитанных значений гидрофобности, а на рисунке 17 – от экспериментально определенных значений $\log P$. Как видно из рисунков, отмечается общая тенденция увеличения вероятности проявления данного вида биологической активности с ростом параметра гидрофобности.

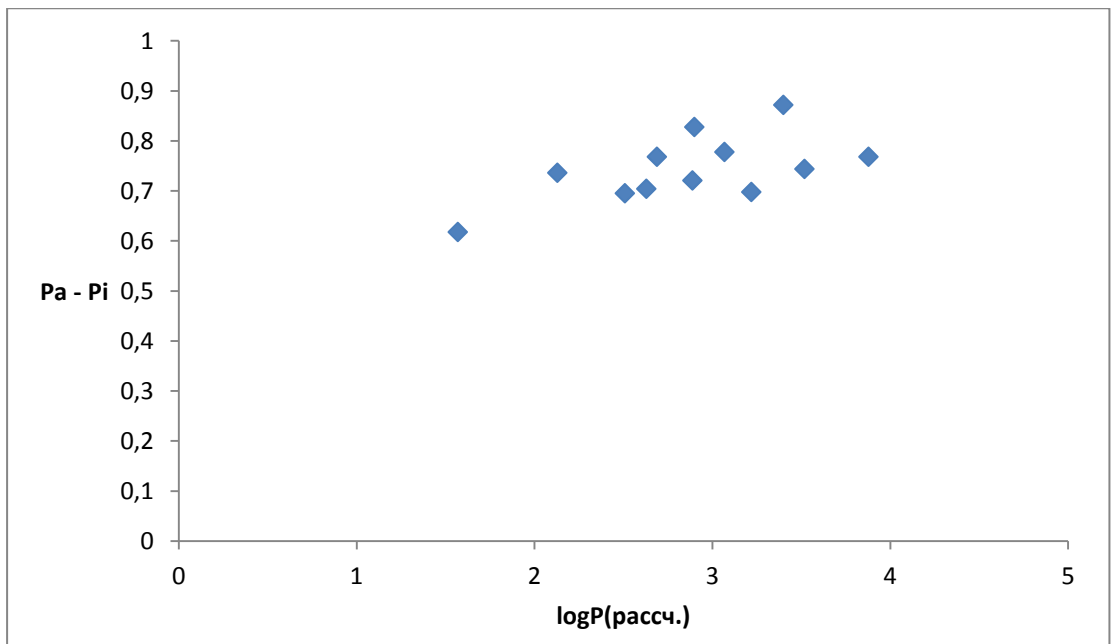


Рисунок 16 – Вероятность проявления функции защитника слизистой от рассчитанных величин $\log P$.

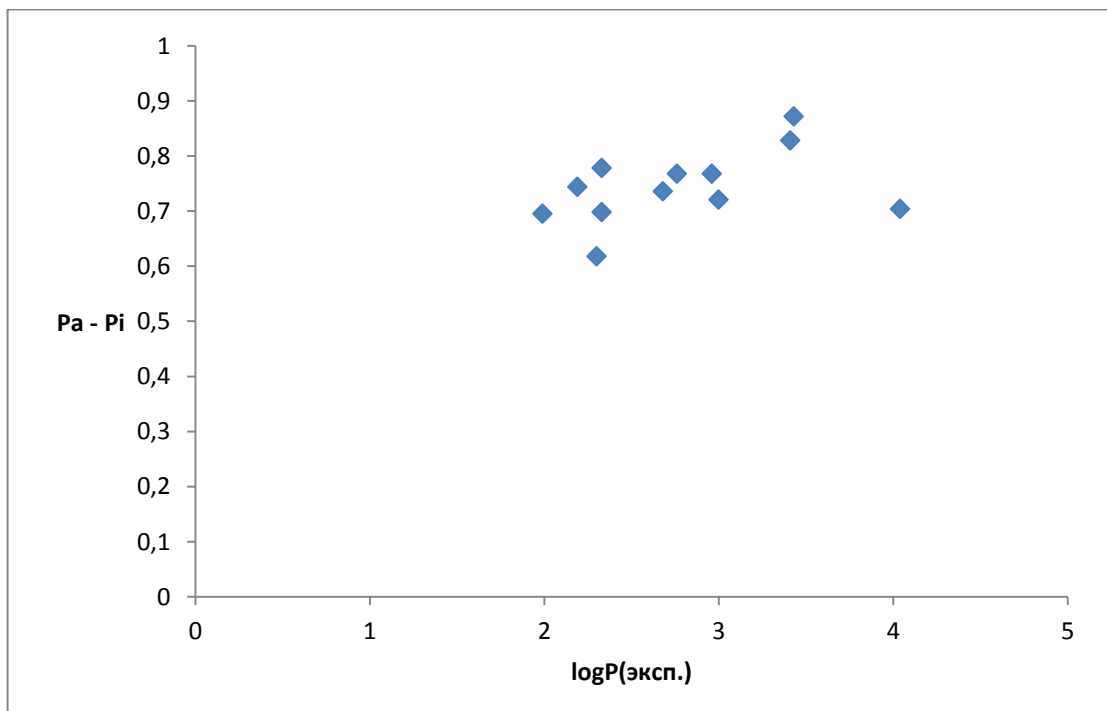


Рисунок 17 – Вероятность проявления функции защитника слизистой от экспериментальных величин $\log P$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Проанализирована литература по определению липофильных свойств некоторых производных имидазо[2,1-*b*]тиазола, описаны теоретические аспекты и методики анализа $\log P$, а также раскрыты ключевые понятия липофильности и биологической активности соединений

- с помощью ОФ ВЭЖХ были определены факторы удерживания исследуемых соединений и веществ-стандартов при различных объемных соотношениях подвижной фазы метанол – вода

- на основании полученных экспериментальных данных рассчитаны значения факторов удерживания, экстраполированные на нулевое содержание метанола в подвижной фазе

- из экспериментальных данных веществ-стандартов получено уравнение, связывающее $\log P$ с фактором удерживания, проведен расчет параметра гидрофобности для различных серий производных имидазо[2,1-*b*]тиазола

- с помощью программы Passonline проведена оценка вероятности проявления различных видов биологической активности функциональных производных имидазо[2,1-*b*]тиазола и исследованы корреляции «липофильность - активность».

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н.С. Зефирова. Химическая энциклопедия. / Н.С. Зефирова, Н.Н. Кулова. // Том 1. – М. – 1988. – 567 с.
2. Адамсон А. Физическая химия поверхностей. / Адамсон. / М. - 1979. – 369 с.
3. З. А. Аркадьева. «Промышленная микробиология» / З. А. Аркадьева, А. М. Безбородов. // М.: – 1989.
4. И.А. Кировская. Экспериментальное определение и моделирование физико-химических свойств малых биологически активных молекул посредством оценки параметров липофильности. / И.А. Кировская, А.С. Фисюк. // Автореферат на соискание ученой степени кандидата химических наук. – Омск. – 2013. – 3 с.
5. Е.Н. Шаповалова. Хроматографические методы анализа. / Е.Н. Шаповалова, Пирогов А.В. // Учебно – методическое пособие для специального курса. – М.: – 2007. – 57, 63, 64 - 67 с.
6. А.Н.М. Raeymakers. Tetramisole and related derivatives of 6-arylimidazo[2,1-b]thiazole. Novel broad-spectrum anthelmintics / А.Н.М. Raeymakers, F.T.N Allewijn, J. Vandenberk и др. // Journal of Medicinal Chemistry. – 1966. – № 4. – P.545 – 551.
7. J.P. Paolini. Heterocyclic systems with a bridgehead nitrogen. II. 6-Chloroimidazo[2,1-b]thiazole and some of its 5-substituted derivatives / J.P. Paolini, L.J. Lendway // Journal of Medical Chemistry. – 1969. – № 6 – P. 1031 – 1034.
8. А. Mazur. Studies in the imidazole series / А. Mazur, Р.М. Kochergin, G.S. Tkachenko // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1970. – № 6. – P.763 – 765.
9. S. Fajgeli. Transformations of N-heteroarylformamides. A novel synthesis of imidazo[2,1-b]thiazole and imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives / S. Fajgeli, B. Stanovnik, M. Tisler // Heterocycles. – 1986. – № 2. – P. 379 – 386.

10. C. Landreau. A facile access to imidazo[2,1-b]thiazole and thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives / C. Landreau, D. Deniaud, M.Evain [и др.] // *Synthesis*. – 2001. – № 13. – P. 2015 – 2020.

11. C. Landreau. Efficient regioselective synthesis of triheterocyclic compounds: imidazo[2,1-b]benzothiazoles, pyrimido[2,1-b]benzothiazolones and pyrimido[2,1-b]benzothiazoles / C. Landreau, D. Deniaud, M.Evain [и др.] // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 2002. – P. 741 – 745.

12. J.Barradas. Synthesis and antiviral activity of azoles obtained from carbohydrates / J.S. Barradas, M.I. Errea, N.B. D' Accorso [и др.] // *Carbohydrate Research*. – 2008. – № 14. – P. 2468 – 2474.

13. J.Barradas. Imidazo[2,1-b]thiazole carbohydrate derivatives: Synthesis and antiviral activity against Junin virus, agent of Argentine hemorrhagic fever / J.S. Barradas, M.I. Errea, N.B. D' Accorso [и др.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – № 46. – P.259 – 264.

14. A. Mazur. Studies on the imidazole series. XLVI. Alkyl-, aryl-, and acyl – substituted imidazo[2,1-b]thiazoles / A. Mazur, P.M. Kochergin. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1970. – № 4. – P. 474 – 476.

15. W.L. Mosby. Heterocyclic systems with bridgehead nitrogen atoms: in two parts. // *Interscience Publishers*. – 1961. – P. 748

16. V.K. Chadha. Heterocyclic system containing bridgehead nitrogen atom. / V.K. Chadha, H.K. Pujari. // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1969. - № 15. – P.2843 – 2847.

17. K.S. Dhaka. Use of N-bromosuccinimide in the synthesis of heterocyclic systems. / K.S. Dhaka, V.K. Chadha, H.K. Pujari. // *Australian Journal of Chemistry*. – 1973. – № 2. – P.435 – 436.

18. A. Mazur. Investigations in the imidazole series / A. Mazur, P.M. Kochergin, V.G. Tromsa. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1971. – № 3. – P.359 – 362.

19. A.A. Mahfouz. / New synthesis of 2-substituted imidazo[2,1-b]thiazoles and their antimicrobial activities // A.A. Mahfouz, F.M. Elhabashy. // Archives of Pharmacal Research. – 1990. – № 1. – P. 9 – 13.
20. M.A.F. Sharaf. Reactions with 4,5-di(p-chlorophenyl)imidazolidine - 2-thione. / M.A.F. Sharaf, E.H.M Ezat, H.A.A. Hammouda. // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 1994. – № 1 – 4. – P. 19 – 27.
21. S. G. Dzhavakhishvili. Features of the reaction of unsymmetrical 2-mercapto – imidazoles with aromatic and aliphatic ketones. / S.G. Dzhavakhishvili, A.V. Borisov, V.M. Nikitchenko, S.N. Kovalenko. // Chemistry of Heterocyclic Compounds – 2007. - № 1. – P. 98 – 105.
22. Magd El-Din. Reactions of 5-arylidene-2-thiohydantoin with halogenated compounds and anthranilic acid. / Magd El-Din, S. Elsharabasy, A. Hassan. // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2006. – № 1. – P. 53 – 67.
23. Meric . Sythesis of some 3,4-disubstituted-6,7-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazole and 3,4-dusubstituted-7,8-dihydro-6H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazine derivatives and evaluation of their cytotoxicities against F2408 and 5RP7 cells / Meric. Z. Incesu, I. Hatipoglu. // Medical Chemistry Research. – 2008. – № 1. – P. 30 – 41.
24. A. Mazur. Studies on the imidazole series. XLV. Synthesis of imidazo[2,1-b]thiazole and some of its alkyl, aryl, and 5,6-dihydro derivatives / A. Mazur, M. Kochergin. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1970. – № 4. – P. 470 – 473.
25. N. Lecat-Guillet. Synthesis and evaluation of imidazo[2,1-b]thiazoles as iodide efflux inhibitors in thyrocytes. / N. Lecat – Guillet, Y. Ambroise. // ChemMedChem. – 2009. – № 4. – P.1819 – 1830.
26. Y. Li. High throughput synthesis of 2,3,6-trisubstituted-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazole derivatives / Y. Li, M. Giulianotti, R.A. Houghten. //Tetrahedron Letters. – 2011. - № 6. – P. 696 – 698.

27. W.L. Mosby. Heterocyclic systems with bridgehead nitrogen atoms in two parts. Part one. // New York: Interscience Publishers. – 1961. – P.748.

28. S.K. Dubey. Synthesis of 2-substituted benzthiazoles as tetramisole analogs / S.K. Dubey, R. Rastogi, S.Sharma. // Monatshefte fur Chemie. – 1981. – № 12. – P.1387 – 1391.

29. Y. Isomura. Studies on the synthesis and anti-inflammatory activity of 2,6-di-tert-butylphenols with a heterocyclic group at the 4-position. II. / Y. Isomura, N. Ito, S. Sakamoto, H. Homma, [и др.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1983. – № 9. – P.3179 – 3185.

30. J.F. Robert. Derivatives of the imidazo[2,1-b]thiazoles X. Fungistatic properties of 2-aminothiazoles and 6-arylimidazo[2,1-b]-thiazoles respectively substituted in 4 and in 3 by arylethyl, aroylmethyl, β -hydroxy β -arylethyl and ethoxycarbonylmethyl groups / J.F. Robert, S. Boukraa, J.J. Panouse, V. Loppinet [и др.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 1990. – № 9. – P. 731 – 736.

31. Andreani. Synthesis and mitogenic activity of new imidazo[2,1-b]thiazoles. / Andreani, M. Rambaldi, A. Locatelli, A.M. Isetta. // European Journal of Medical Chemistry. – 1991. – № 3. – P. 335 – 337.

32. F. Palagiano. Research on heterocyclic compounds. XXXIV. Synthesis and SAR study of some imidazo[2,1-b]thiazole carboxylic and acetic acids with anti-inflammatory and analgesic. / F. Palagiano, L. Arenare, E. Luraschil, P. de Caprariis [и др.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 1995. – № 11. – P. 901 – 909.

33. M. Therien. Synthesis and biological evaluation of 5,6-diarylimidazo[2,1-b]thiazole as selective COX – 2 inhibitors. / M. Therien, C. Brideau, C.C. Chan, W.A. Cromlish [и др.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 1997. - № 11. – P. 47 -52.

34. R. S. Varma. Solid state synthesis of 2-aryloxybenzo[b]furans, 1,3-thiazoles and 3-aryl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazoles from α -tosyloxyketones using microwave irradiation. / R.S. Varma, D. Kumar, P.J.

Liesen. // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1998. - № 24. – P. 4093 – 4096.

35. S. Shawali. Regioselectivity in reactions of bishydrazonoyl halides with some bifunctional heterocycles. / S.Shawali, M.A. Abdallah, M.E.M. Zayed. // Journal of the Chinese Chemical Society. – 2002. – № 6. – P. 1035 – 1040.

36. Neochoritis. A thorough study on the reaction of DMAD with 1-arylaminoimidazole-2-thiones. Expeditious synthesis of imidazo[2,1-b][1,3]thiazoles through a novel arylamino rearrangement. / Neochoritis, N.Eleftheriadis. // Tetrahedron. – 2010. – № 3. – P. 709 – 714.

37. M.A. Omar. Transition metal-free synthesis of imidazo[2,1-b]thiazoles and thiazolo[3,2- α]benzimidazoles via a S – propargylation / M.A. Omar, W. Frey, J.Conrad, U. Beifuss. // The Journal of Organic Chemistry. – 2014. – № 21 – P. 10367 – 10377.

38. Y. Tanabe. Preparation of fused thiadiazolo- and imidazobenzothiazoles from 2-amino-benzothiazoles. Their fungicidal activity. / Y. Tanabe, A. Kawai, Y. Yoshida, M. Ogura [и др.] // Heterocycles. – 1997. - № 8. – P. 1579 – 1588.

39. G. Kaugars. Synthesis of 2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazoles / G. Kaugars, S.E. Martin, S.J. Nelson, W. Watt. // Heterocyclis. – 1994. – № 12. – P. 2593 – 2603.

40. E. Oehler. Regioselektive cyclisierungsreaktionen acylsubstituierter epoxyphosphonate mit 2-mercaptoazolen: synthesen von thiazolo[3,2- α]benzimidazol -, imidazo[2,1-b]thiazol-, und thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-derivaten. / E. Oehler, H.S. Kang, E. Zbiral. // Chemische Berichte. – 1988. – № 5. – P. 977 – 990.

41. M. Bandy. Obtention d'intermediaires tetraedriques au course de la reaction des gem dicyanoepoxydes avec les thioamides substitues. Evolution de ces intermediaries en thiazoles mesoioniques. / M. Bandy, A. Robert. // Tetrahedron Letters. – 1980. - № 26. – P.2517 – 2520.

42. M. Ochiai. Synthesis of 2,4 – disubstituted thiazoles from (Z)-(2-acetoxyvinyl)phenyl- λ^3 -iodanes: nucleophilic substitution of α - λ^3 -iodanyl ketones with thioureas and thioamides. / M. Ochiai, Y. Nishi, S.Hashimoto, Y. Tsuchimoto [и др.] // Journal of Organic Chemistry. – 2003. – № 20. – P. 7887 – 7888.

43. D. J. Minick. A comprehensive method for Determining Hydrophobicity Constants by Reversed – Phase High – Performance Liquid Chromatography. / D. J. Minick, J. H. Frenz, M. A. Patrick, D.A. Brent. // Journal Medical Chemist. – 1988. – № 31. – P. 1923 – 1933.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

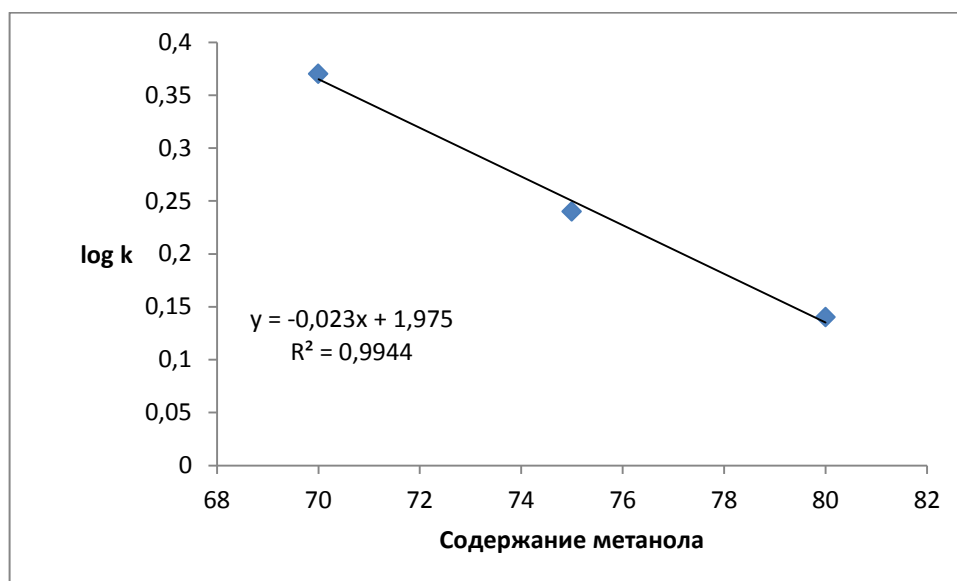


Рисунок А1 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 6.

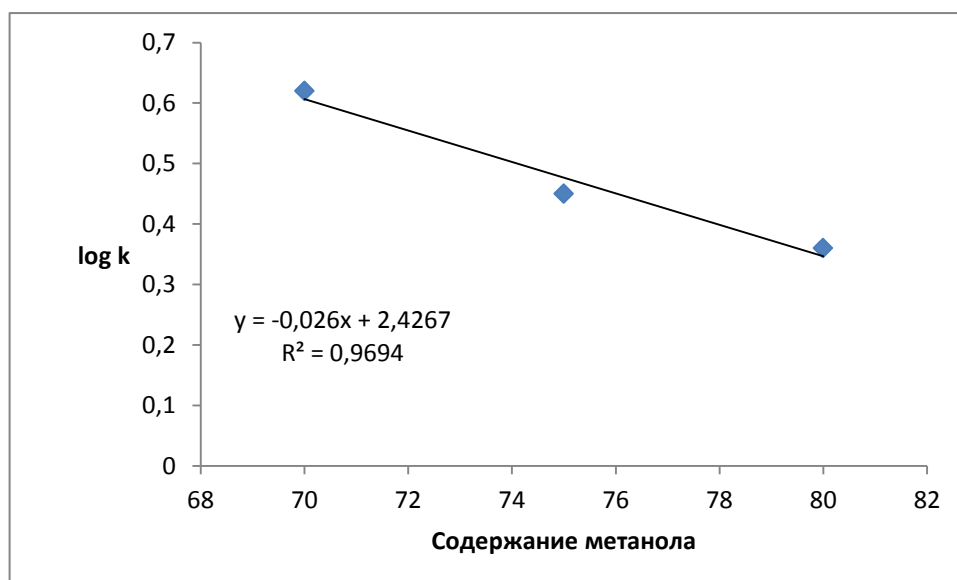


Рисунок А2 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 7.

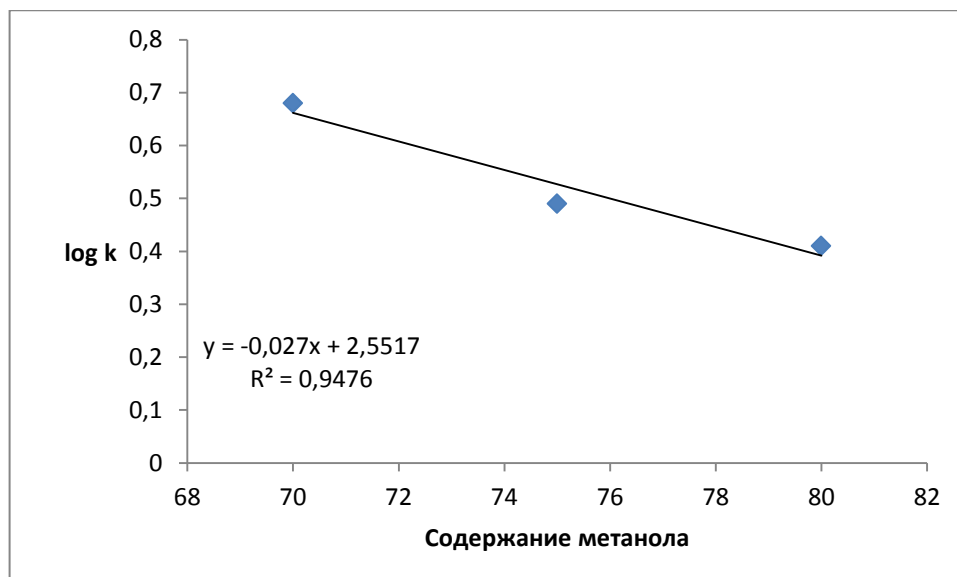


Рисунок А3 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 8.

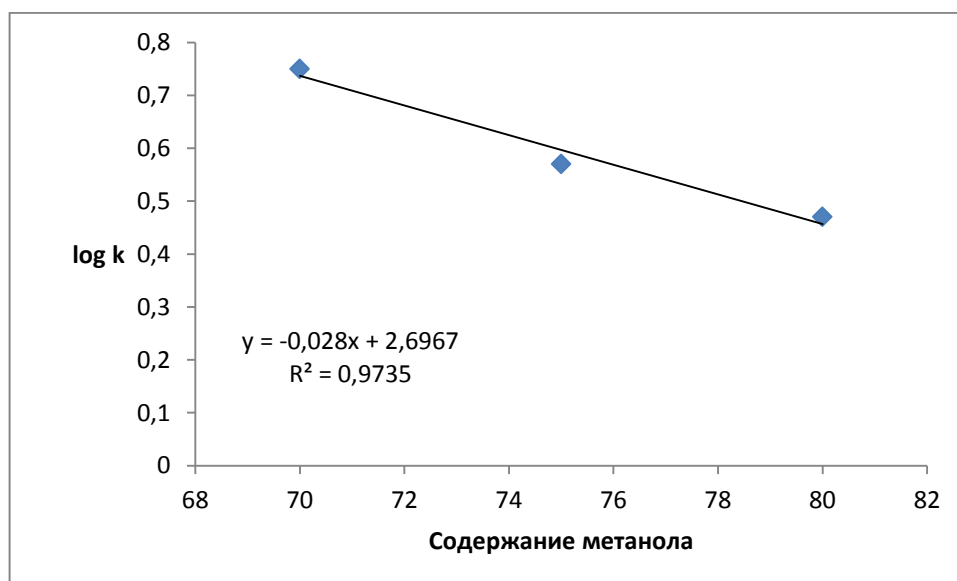


Рисунок А4 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 9.

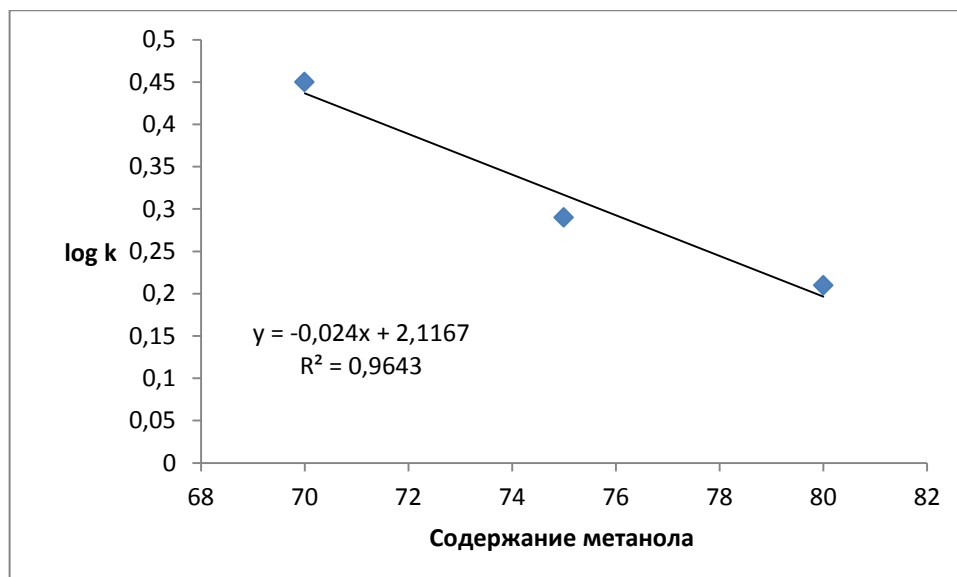


Рисунок А5 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 10.

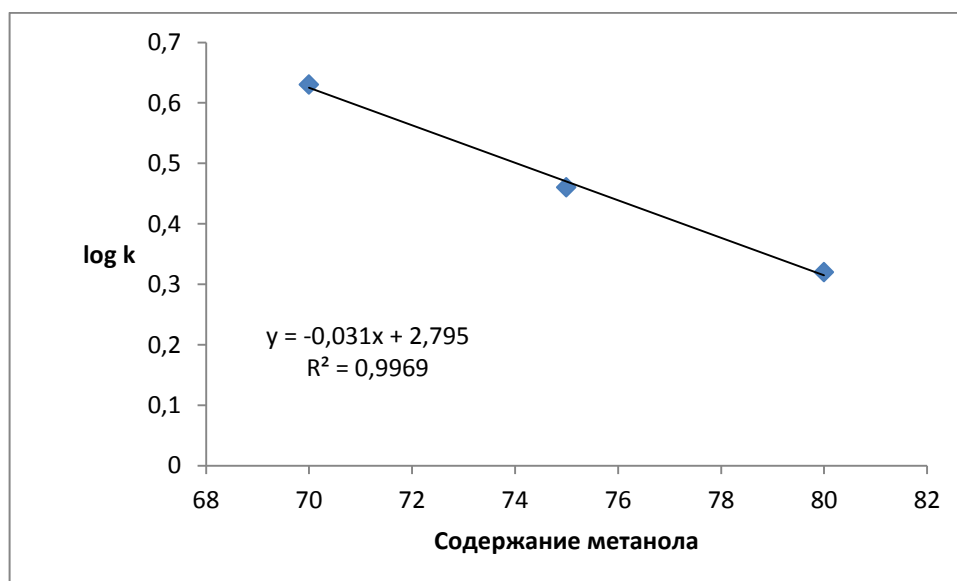


Рисунок А6 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 11.

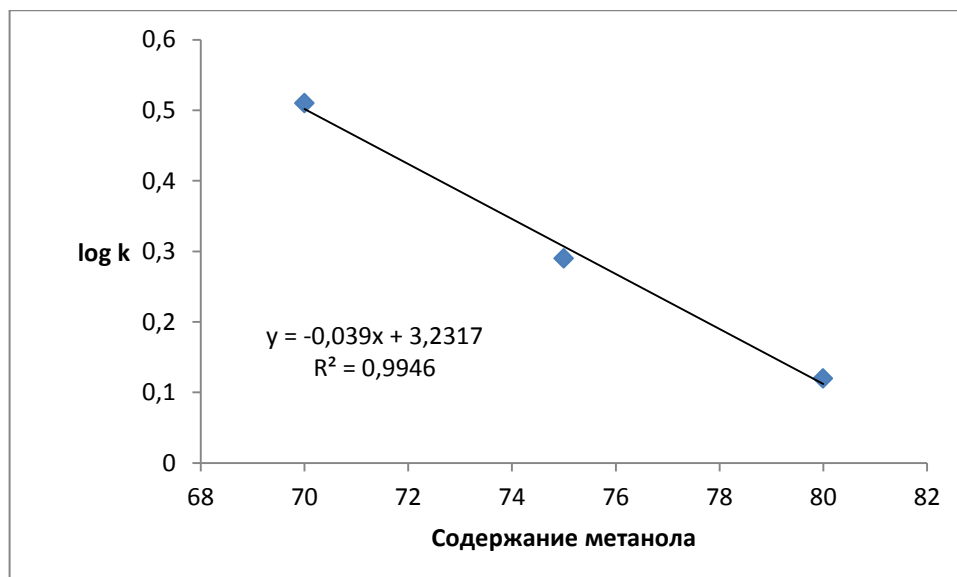


Рисунок А7 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 12.

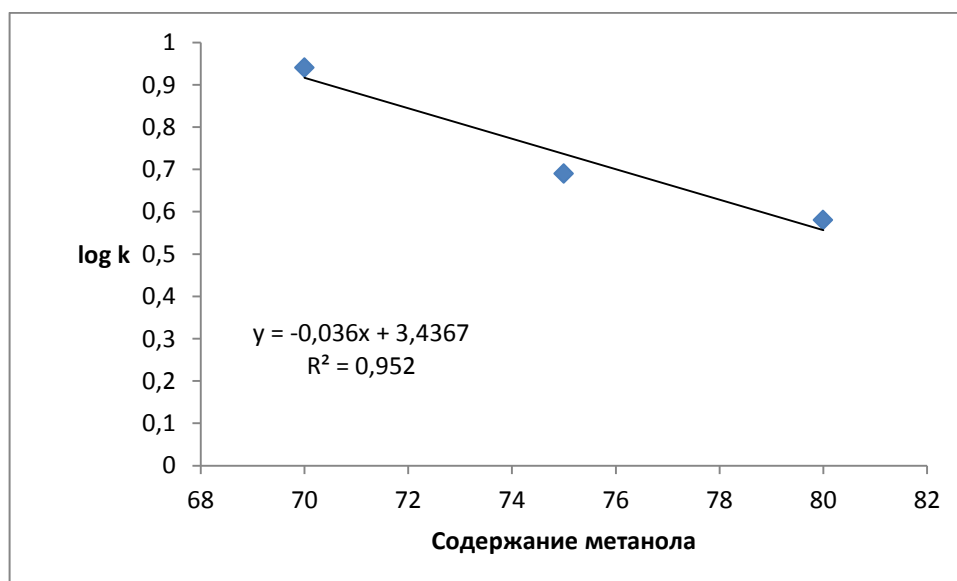


Рисунок А8 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 13.

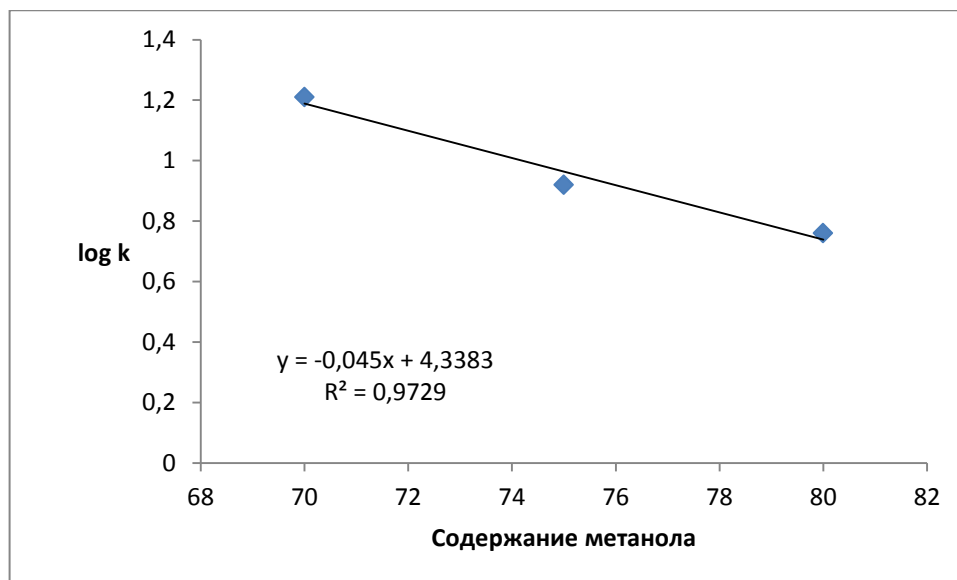


Рисунок А9 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 14.

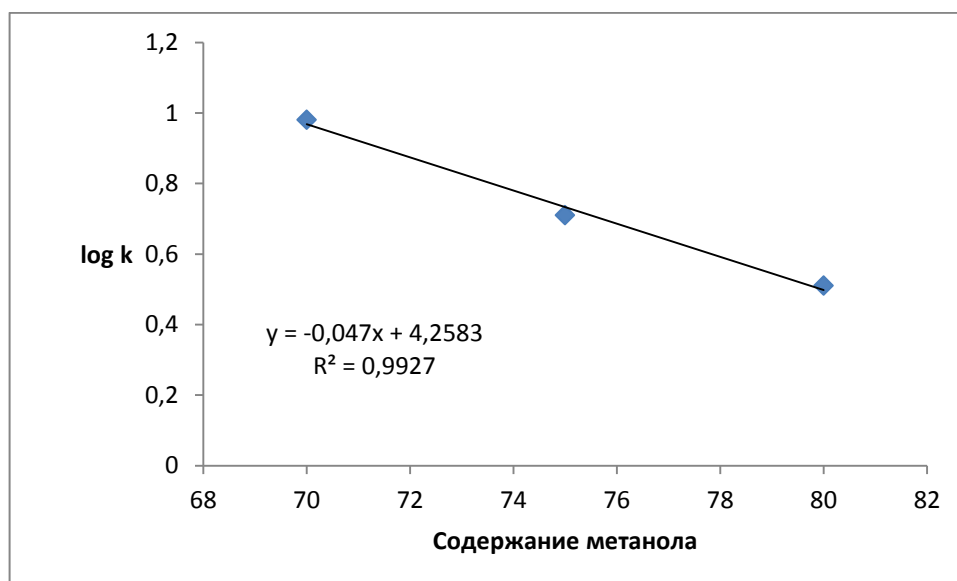


Рисунок А10 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 15.

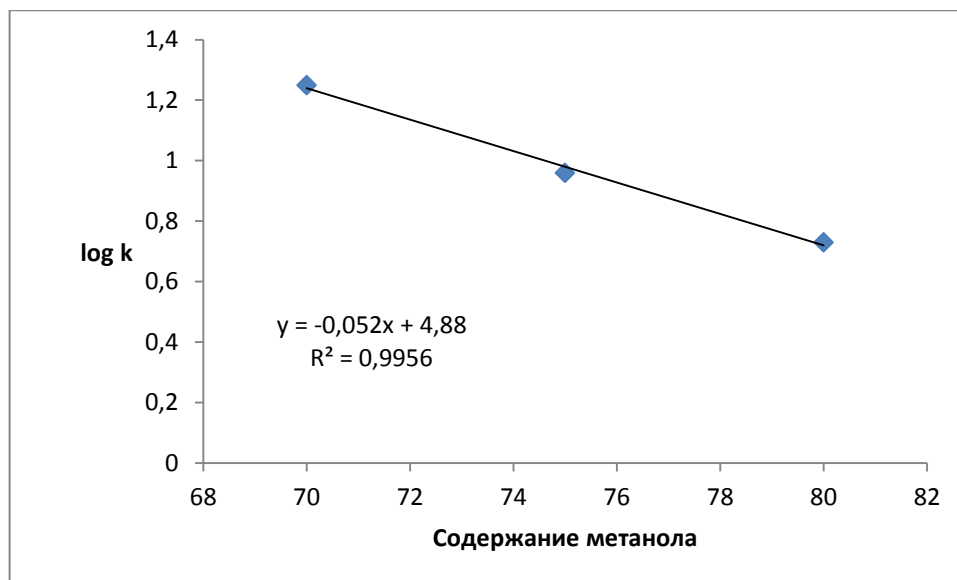


Рисунок A11 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 16.

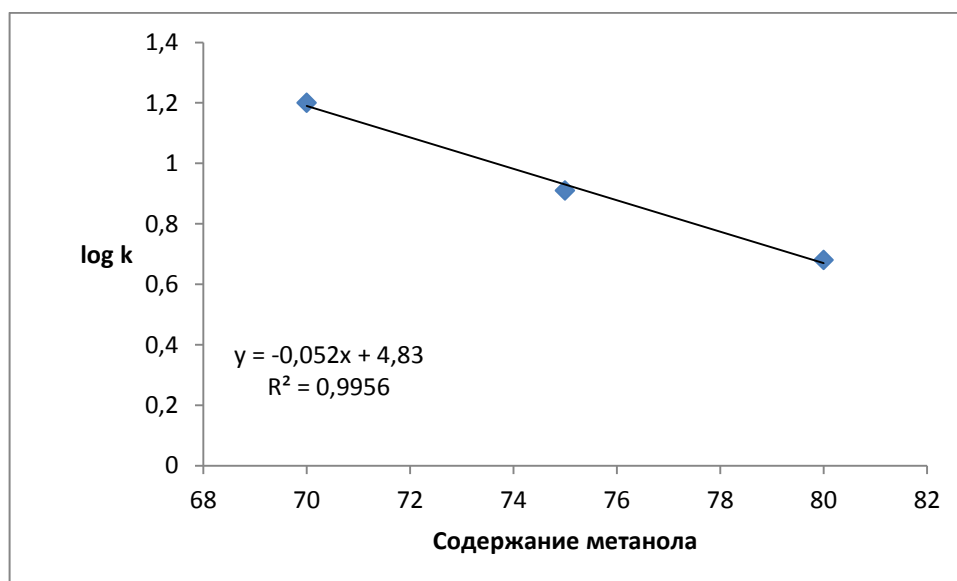


Рисунок A12 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 17.

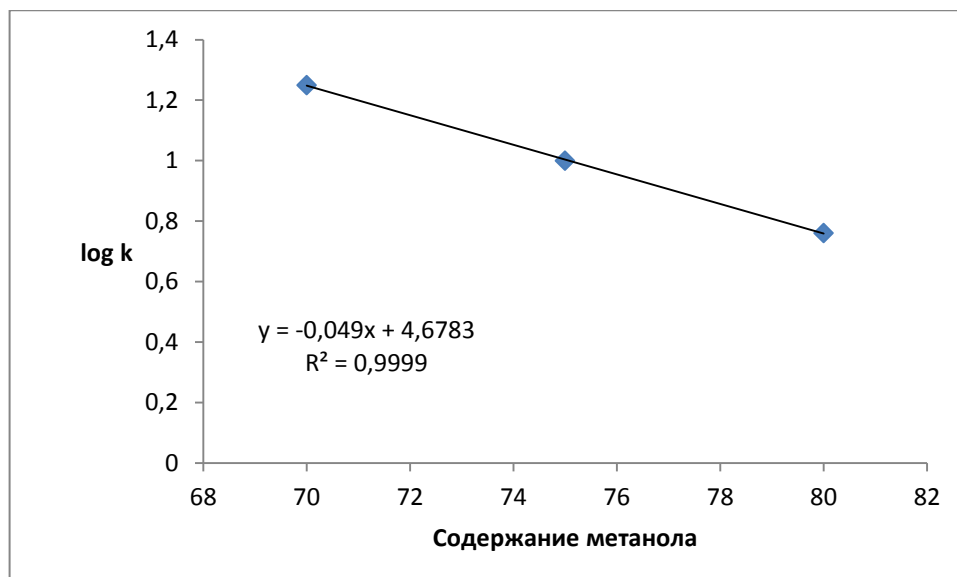


Рисунок A13 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 18.

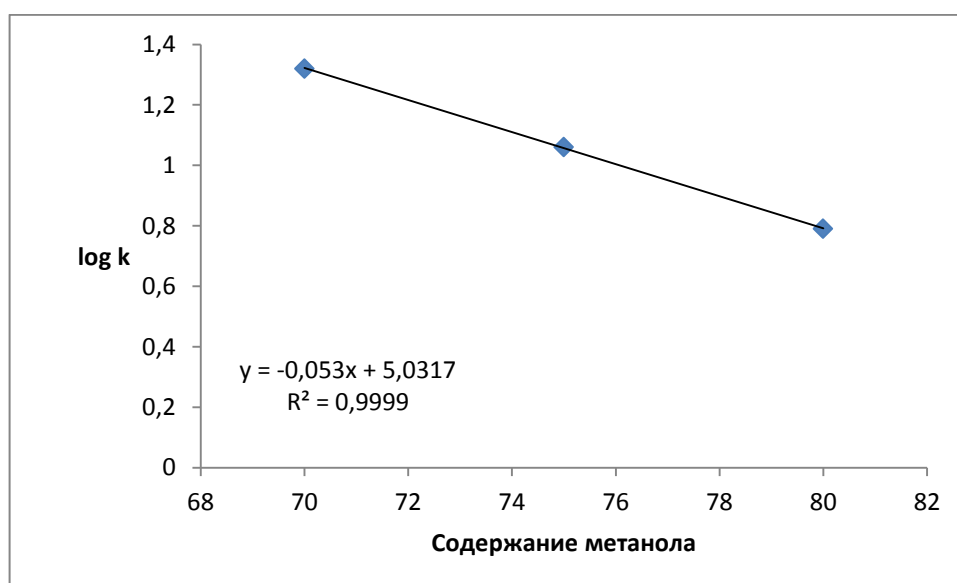


Рисунок A14 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 19.

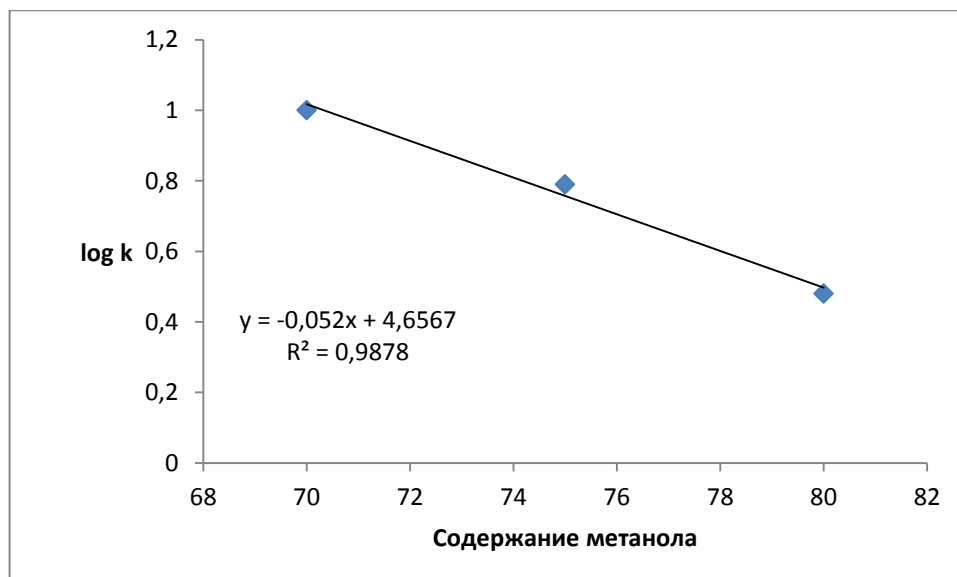


Рисунок А15 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 20.

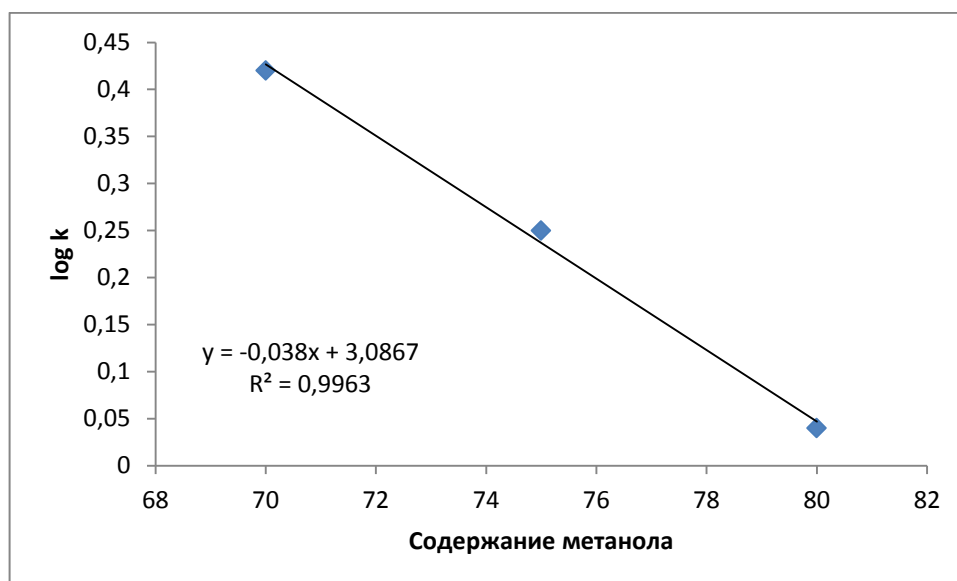


Рисунок А16 - Экстраполяция на нулевое содержание метанола для соединения VY – 21.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Прогноз биологической активности исследованных соединений, рассчитанных с помощью программного обеспечения Passonline.

Таблица Б1. Прогноз биологической активности объекта VY - 1

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,765	0,029	Защитник слизистой оболочки
0,726	0,013	Противовоспалительный
0,707	0,004	Факторы транскрипции STAT3
0,703	0,004	Факторы транскрипции STAT
0,680	0,009	Нейродегеративные болезни
0,663	0,009	Обезболивающее

Таблица Б2. Прогноз биологической активности объекта VY – 2

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,716	0,004	Факторы транскрипции STAT3
0,703	0,004	Факторы транскрипции STAT
0,664	0,021	Противовоспалительный
0,683	0,065	Защитник слизистой оболочки
0,620	0,016	Ингибитор лизостафина
0,603	0,016	Нейродегеративные болезни

Таблица Б3. Прогноз биологической активности объекта VY – 3

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,838	0,010	Защитник слизистой оболочки
0,768	0,009	Противовоспалительный
0,755	0,003	Мышечная дистрофия
0,652	0,010	Нейродегеративные болезни
0,601	0,013	Обезболивающее
0,575	0,013	Противоязвенный

Таблица Б4. Прогноз биологической активности объекта VY – 4

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,854	0,005	Гликозилфосфатидинозитольный ингибитор
0,729	0,011	Ингибитор фталевой кислоты
0,724	0,007	Транквилизатор
0,717	0,006	Обезболивающее
0,742	0,038	Защитник слизи оболочки
0,717	0,014	Противовоспалительный

Таблица Б5. Прогноз биологической активности объекта VY – 5

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,780	0,005	Ингибитор белка кинетохора
0,738	0,004	Факторы транскрипции STAT3
0,730	0,004	Факторы транскрипции STAT
0,754	0,033	Защитник слизи оболочки
0,679	0,004	Мышечная дистрофия
0,682	0,009	Транквилизатор

Таблица Б6. Прогноз биологической активности объекта VY – 6

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,725	0,002	Стимулянт деацетилазы гистонов SIRT1
0,725	0,002	Стимулянт деацетилазы гистонов
0,717	0,003	Мышечная дистрофия
0,736	0,041	Защитник слизи оболочки
0,645	0,005	Факторы транскрипции STAT3
0,652	0,022	Противовоспалительный

Таблица Б7. Прогноз биологической активности объекта VY – 7

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,797	0,019	Защитник слизи оболочки
0,730	0,012	Противовоспалительный
0,682	0,002	Стимулянт деацетилазы гистонов SIRT1
0,682	0,002	Стимулянт деацетилазы гистонов
0,663	0,005	Факторы транскрипции STAT3
0,641	0,005	Факторы транскрипции STAT

Таблица Б8. Прогноз биологической активности объекта VY – 8

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,738	0,040	Защитник слизистой оболочки
0,672	0,002	Стимулянт деацетилазы гистонов SIRT1
0,672	0,002	Стимулянт деацетилазы гистонов
0,659	0,004	Мышечная дистрофия
0,657	0,005	Факторы транскрипции STAT3
0,644	0,008	Противоязвенный

Таблица Б9. Прогноз биологической активности объекта VY – 9

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,907	0,002	Мышечная дистрофия
0,878	0,006	Защитник слизистой оболочки
0,741	0,011	Противовоспалительный
0,689	0,002	Стимулянт деацетилазы гистонов SIRT1
0,689	0,002	Стимулянт деацетилазы гистонов
0,659	0,007	Противоязвенный

Таблица Б10. Прогноз биологической активности объекта VY – 10

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,816	0,003	Мышечная дистрофия
0,792	0,015	Гликозилфосфатидилинозитольный ингибитор
0,789	0,021	Защитник слизистой оболочки
0,721	0,002	Стимулянт деацетилазы гистонов SIRT1
0,721	0,002	Стимулянт деацетилазы гистонов
0,717	0,006	Субстрат CYP2A8

Таблица Б11. Прогноз биологической активности объекта VY – 11

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,865	0,002	Мышечная дистрофия
0,771	0,027	Защитник слизистой оболочки
0,739	0,002	Стимулянт деацетилазы гистонов SIRT1
0,739	0,002	Стимулянт деацетилазы гистонов
0,767	0,044	Восстановленный кофермент Q
0,650	0,014	Ингибитор (R)-6-гидроксиникотина оксидазы

Таблица Б12. Прогноз биологической активности объекта VY – 12

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,872	0,002	Мышечная дистрофия
0,739	0,013	Фактор комплимента
0,714	0,002	Стимулянт деацетилазы гистонов SIRT1
0,714	0,002	Стимулянт деацетилазы гистонов
0,680	0,002	Антикахексинаое действие (истощение)
0,691	0,017	Противовоспалительный

Таблица Б13. Прогноз биологической активности объекта VY – 13

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,876	0,003	Антагонист лейкоцитов
0,764	0,020	Гликозилфосфатидилинозитольный ингибитор
0,732	0,003	Антагонист апоптоза
0,704	0,010	Ингибитор тиоредоксина
0,693	0,003	Хемопротективный
0,695	0,005	Противоязвенный

Таблица Б14. Прогноз биологической активности объекта VY – 14

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,771	0,003	Антагонист лейкоцитов
0,705	0,005	Противоязвенный
0,699	0,003	Антагонист апоптоза
0,663	0,004	Хемопротективный
0,614	0,006	Факторы транскрипции STAT3
0,610	0,003	Антихеликобактерный

Таблица Б15. Прогноз биологической активности объекта VY – 15

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,733	0,003	Антагонист лейкоцитов
0,687	0,005	Противоязвенный
0,639	0,004	Хемопротективный
0,620	0,003	Антихеликобактерный
0,610	0,006	Факторы транскрипции STAT3
0,733	0,003	Антагонист лейкоцитов

Таблица Б16. Прогноз биологической активности объекта VY – 16

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,680	0,003	Антагонист лейкоцитов
0,651	0,007	Противоязвенный
0,643	0,004	Хемопротективный
0,618	0,006	Факторы транскрипции STAT3
0,597	0,007	Факторы транскрипции STAT
0,624	0,034	Холиномиметический рецептор

Таблица Б17. Прогноз биологической активности объекта VY – 17

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,705	0,005	Противоязвенный
0,645	0,003	Антагонист лейкоцитов
0,623	0,005	Факторы транскрипции STAT3
0,613	0,005	Хемопротективный
0,595	0,003	Антихеликобактерный
0,593	0,007	Факторы транскрипции STAT

Таблица Б18. Прогноз биологической активности объекта VY – 18

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,823	0,009	Гликозилфосфатидилинозитольный ингибитор
0,776	0,003	Антагонист лейкоцитов
0,716	0,003	Антагонист апоптоза
0,656	0,023	Ингибитор фталевой кислоты
0,640	0,008	Противоязвенный
0,632	0,004	Хемопротективный

Таблица Б19. Прогноз биологической активности объекта VY – 19

Pa	Pi	Предполагаемая активность
,737	0,008	Улучшенное выражение белка HMGCS2
0,695	0,003	Антагонист лейкоцитов
0,665	0,004	Хемопротективный
0,669	0,010	Ингибитор белка кинетохора
0,645	0,005	Факторы транскрипции STAT3
0,614	0,005	Факторы транскрипции STAT

Таблица Б20. Прогноз биологической активности объекта VY – 20

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,843	0,003	Антагонист лейкоцитов
0,765	0,003	Антагонист апоптоза
0,726	0,016	Ингибитор глюкан эндо-1,3-бета-D-глюкозидазы
0,715	0,007	Ингибитор (R)-6-гидроксиникотина оксидазы
0,681	0,006	Противоязвенный
0,661	0,012	Улучшенное выражение белка HMGCS2

Таблица Б21. Прогноз биологической активности объекта VY – 21

Pa	Pi	Предполагаемая активность
0,789	0,021	Защитник слизистой оболочки
0,750	0,010	Противовоспалительный
0,742	0,004	Противоязвенный
0,674	0,008	Обезболивающее
0,604	0,005	Хемопротективный
0,613	0,018	Обезболивающее

ПРИЛОЖЕНИЕ В

На рисунке В1 приведена зависимость вероятности проявления функции антагониста лейкоцитов от рассчитанных значений гидрофобности, а на рисунке В2 – от экспериментально определенных значений $\log P$.

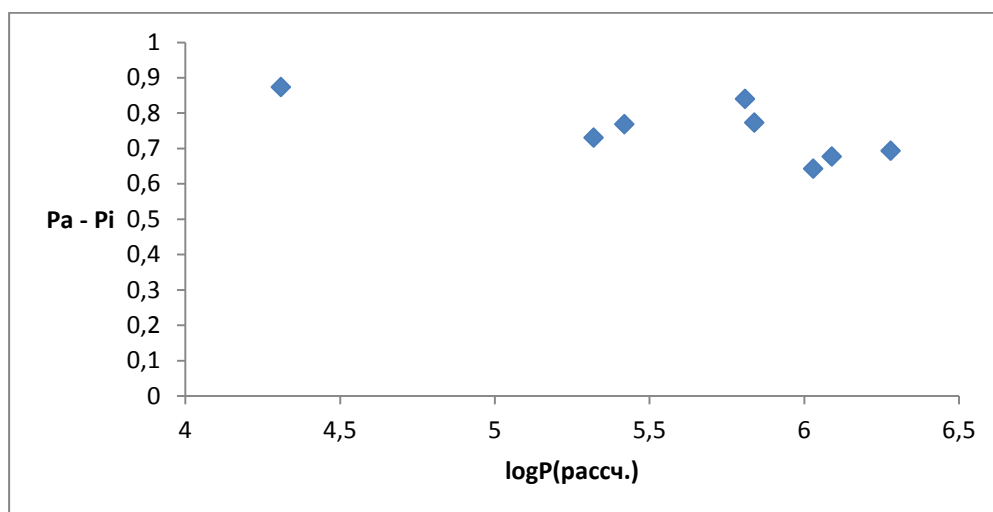


Рисунок В1 – Вероятность проявления функции антагониста лейкоцитов от рассчитанных величин $\log P$.

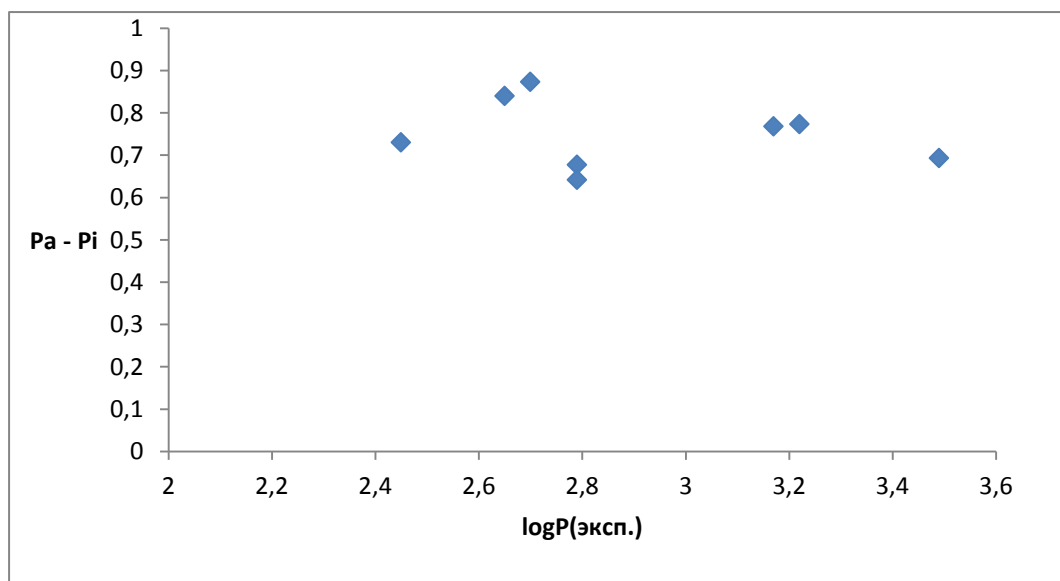


Рисунок В1 – Вероятность проявления функции антагониста лейкоцитов от экспериментальных величин $\log P$.

Аналогично, на рисунках В3 и В4 приведены зависимости вероятности проявления функции факторов транскрипции STAT3 от рассчитанных и экспериментальных значений гидрофобности.

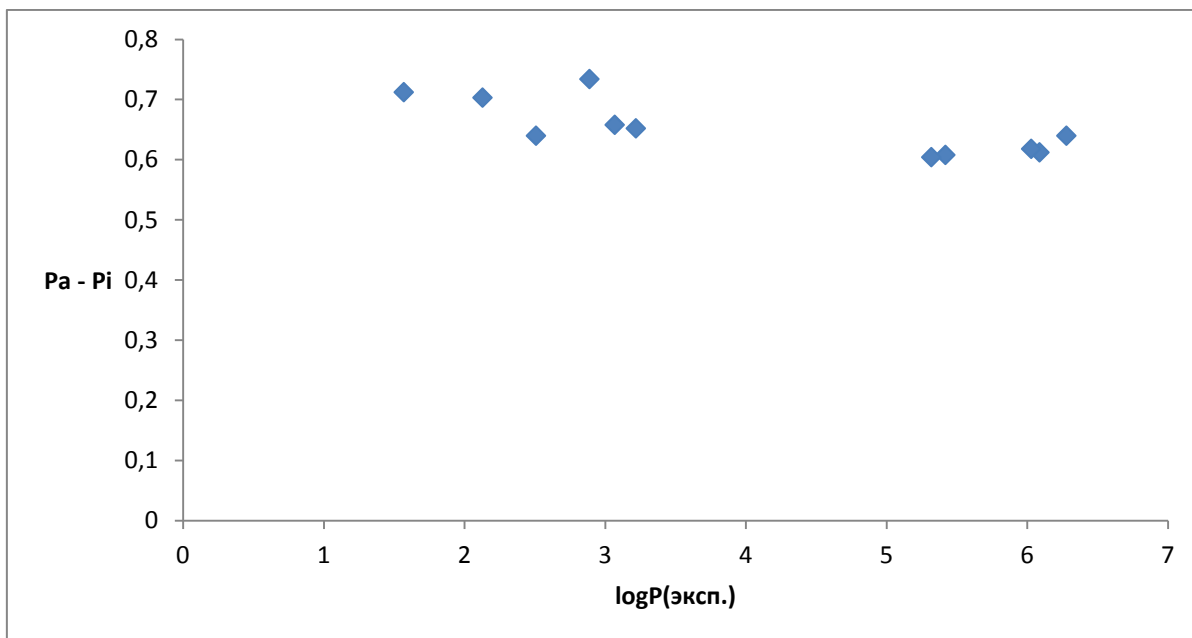


Рисунок В3 – Вероятность проявления функции факторов транскрипции STAT3 от экспериментальных величин logP.

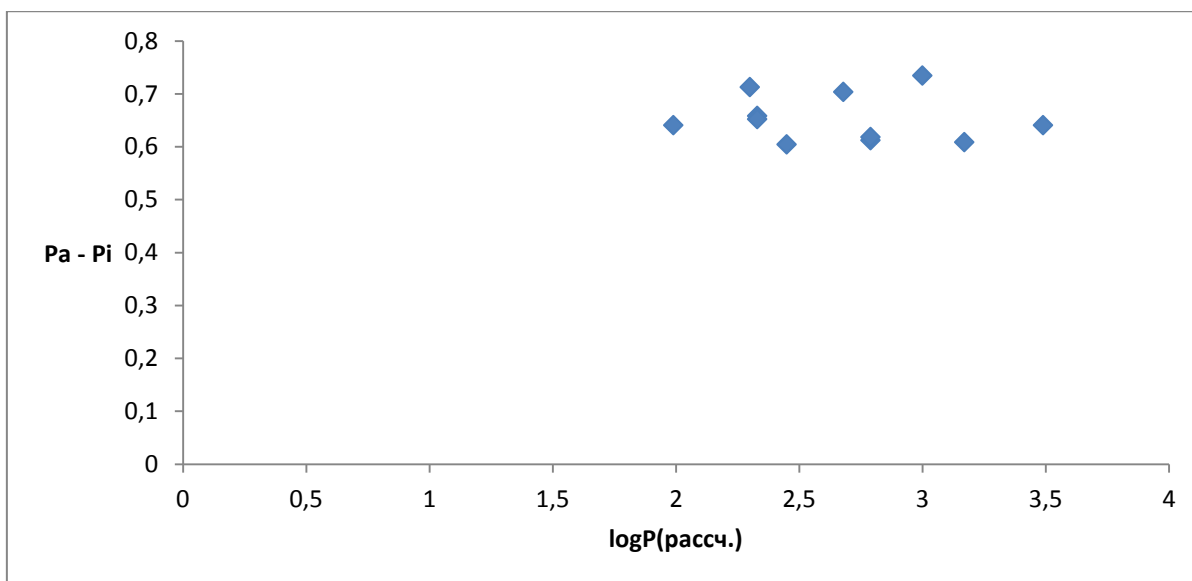


Рисунок В4 – Вероятность проявления функции факторов транскрипции STAT3 от рассчитанных величин logP