

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Факультет хімії та фармації
Кафедра фармацевтичної хімії

Д и п л о м н а р о б о т а

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

на тему: **«Протизапальна активність естерів 4-аліл-2-метоксифенолу»**

«Anti-inflammatory activity of 4-allyl-2-methoxyphenol esters»

Виконала: студентка денної форми навчання
спеціальності 102 Хімія

Маркова Катерина Іванівна

Керівник: к.б.н. Нестеркіна М.В. _____

Рецензент: к.х.н. Алексеева О.О.

Рекомендовано до захисту:

Протокол засідання кафедри

№ ____ від ____ грудня 2018 р.

Захищено на засіданні ЕК №__

протокол № ____ від « ____ » _____ 2018 р.

Оцінка _____ / _____ /

(за національною шкалою, за шкалою
ECTS, бал)

Завідувач кафедри

_____ Андронаті С. А.

(підпис)

Голова ЕК

_____ к.х.н. Чеботарьов О.М.

(підпис)

Одеса – 2018

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	6
1.1. <i>Запальний процес</i>	6
1.2. <i>Медіатори запалення</i>	9
1.3. <i>Загальна характеристика 4-аліл-2-метоксифенолу.....</i>	14
1.4. <i>Фармакологічна активність 4-аліл-2-метоксифенолу та його похідних.....</i>	15
1.5. <i>Протизапальна активність 4-аліл-2-метоксифенолу</i>	20
1.6. <i>Технології виробництва м'яких лікарських форм.....</i>	22
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	24
2.1. <i>Матеріали дослідження.....</i>	24
2.2. <i>Методики проведення експериментів</i>	25
2.2.1. <i>Загальна методика синтезу естерів 4-аліл-2-метоксифенолу</i>	25
2.2.2. <i>Приготування м'якої лікарської форми</i>	26
2.2.3. <i>Визначення протизапальної активності естерів</i>	26
2.3. <i>Результати та їх обговорення</i>	27
2.3.1. <i>Синтез естерів 4-аліл-2-метоксифенолу</i>	27
2.3.2. <i>Механізм етерифікації за Стегліхом</i>	28
2.3.3. <i>Вивчення протизапальної активності естерів.....</i>	31
ВИСНОВКИ.....	37
ЛІТЕРАТУРА.....	38

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ФАТ – фактор активації тромбоцитів

ФХЕ-А – фактори хемотаксису еозинофілів при анафілаксії

БК – брадикінін

ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр

КССВ – константа спін-спінової взаємодії

ПМР – протонний магнітний резонанс

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

ТШХ – тонкошарова хроматографія

Вос – *трет*-бутилоксикарбонільна група

ГАМК – гамма-аміномасляна кислота

ДМПА – диметиламінопіридин

ДЦГК – дициклогексилкарбодіімід

ВСТУП

Запальний процес – один із провідних процесів багатьох захворювань, які в свою чергу складають близько 80% патологічних станів людини [1]. В даний час багато вчених та клініцистів у області комплексної терапії гострих та хронічних хвороб, для усунення болю та зменшення вираження запальних процесів використовують велику кількість лікарських препаратів, переважно із групи нестероїдних протизапальних засобів та глюкокортикостероїдів [2]. Однак наряду зі сприятливою фармакологічною дією та достатньою клінічною ефективністю, всі вони викликають ряд небажаних побічних реакцій. В зв'язку із цим залишається актуальним пошук нових високоефективних лікарських засобів, які б максимально пригнічували запальні процеси, і водночас проявляли мінімальний побічний вплив.

Для вирішення цього питання багато вчених шукали та перевіряли різні речовини та сполуки. Ці пошуки велися у різних галузях хімії, медицини та біології. Вчені перевіряли як природні так і синтетичні речовини. І все ж знайшли вирішення цієї проблеми. Повністю дослідивши механізм гальмівної дії неромедіаторних кислот, зокрема ГАМК та Гліцину, вчені переконалися що ці кислоти викликають пресинаптичне гальмування, тобто призводять до пригнічення вивільнення збуджувального медіатора [3].

Вчених також зацікавили моноциклічні терпени, важлива складова багатьох ефірних масел. Ще здавна люди використовували ефірні масла для лікування різних недугів, адже вони проявляють антимікробні, бактерицидні, антивірусні, імуномодельючі та протизапальні властивості [4]. З часом наука розвивалась і вчені проводячи різні дослідження виявили що саме терпени відповідають за досить широкий спектр фармакологічної активності ефірних масел. Тому в ході довготривалих дискусій багато із дослідників дійшли згоди, що перспективним напрямком є спільне використання неромедіаторних кислот із моноциклічними терпенами. Таким чином, вивчаючи різні джерела, та проводячи різного роду порівняльні тести ми

вирішили перевірити саме 4-аліл-2-метоксифенол та його похідні як потенційні протизапальні агенти.

Таким чином, **мета** даного дослідження полягає у визначенні протизапальної активності естерів 4-аліл-2-метоксифенолу на моделі алілізотіоціанат-індукованого запалення *in vivo*.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні **задачі**:

1. Синтезувати естери 4-аліл-2-метоксифенолу, які містять залишки нейромедіаторних амінокислот – гамма-аміномасляної та гліцину.
2. Підтвердити будову отриманих похідних за допомогою ряду фізико-хімічних методів дослідження.
3. Вивчити протизапальну активність синтезованих естерів на моделі на алілізотіоціанат-індукованого запалення.

ВИСНОВКИ

1. Синтезовано естери 4-аліл-2-метоксифенолу, що містять залишки нейромедіаторних амінокислот, за допомогою реакції Стегліха.
2. Будову отриманих естерів доведено методами мас-спектрометрії, ІЧ- та ^1H ЯМР-спектроскопії
3. Виявлено, що отримані естери 4-аліл-2-метоксифенолу проявляють значну активність на моделі алілізотіоціанат-індукованого запалення, яка дорівнює або перевищує дію препарату-порівняння – ібупрофену.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зайко Н. Патологическая физиология. / Н. Н. Зайко и Ю.В. Быця – Киев “Логос”, 1996. – С. 194-224.
2. Гордій О. Нейромедіатори / С.К. Іккерт, О.В. Гордій, Н.М. Кургалюк – Львів: Видавничий центр ЛНУ імені Івана Франка, 2006. – С. 33
3. Понамарева О. Використання ефірних масел у фармації/ О.І. Понамарева, А.К. Холов, Е.І. Молохова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2015. – С. 5462.
4. Атаман А.В. Патологічна фізіологія: Підручник для студентів медичних вузів / А.В. Атаман, Р.І. Горін – М.: Медпресс-інформ, 2002. – С. 196-224.
5. Гольдберг Е.Д. Патофізіологія: підручник для мед. вузів / Е.Д. Гольдберг, В.В. Новицький – Томск «Видавництво ТГУ», 2001. – С. 207-235
6. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Частина 1 / А.Ш. Зайчик., Л.П. Чурилов – М.: Медпресс- інформ, 2003. – С. 273-354.
7. Сіров В.В. Воспаление/ В.В. Сіров, В.С. Пауков – М., Медицина, 2005. – С. 640.
8. Шанін В.Ю. Типічні патологічні процеси / В.Ю. Шанін – С.-П., Наука, 20016. – С. 278.
9. Артющіна Г.П. Основы медичних знань / Г.П. Артющіна, С.А. Ігнаткова –М., Мир, 2005. – С. 236.
10. Гордієнко А.Н. Патологічна фізіологія/ А. Н. Гордієнко, А.А. Вишневський – М., Академия, 1998. – С. 442.
11. Дигало І.Н. Сімейна медицина/ І.Н. Дигало, Л. В. Шпорт, О. С. Кравцова - Ростов-на-Дону, Медицина 2005. – С. 163.
12. Капитонова Т.А. Основы медичних знань/ Т.А. Капитонова, І.С. Козлова. – М., Вища освіта , 2006. – С. 125 .
13. Муркалова І. В. Зміна механічних властивостей шкіри на початкових стадіях запалення / І.В. Муркалова, О.Л. Сіров. – М., Логос, 2002.

14. Сироткін Н.Н. Фізіологічні процеси / Н.Н. Сироткін - М., Медицина, 2006.
15. Тен Е. Е. Основи медичних знань / Е.Е. Тен, Д.Р. Колін – М., Медицина, 2002. – С. 86.
16. Семенова І. І. Хірургія / І.І.Семенова, С.С. Штельн – М., Академія, 2000. – С. 166.
17. Волжин А.І. Патологічна фізіологія/ А.І. Волжин, В.В. Іванов – М., Медицина, 2000. – С. 312.
18. Ішимова Л.М. Патофізіологія нирок/ Л.М. Ішимова, П.С. Кузін – М. Біном, 2006. – С. 199.
19. Глєбов Н.Ф. Загальна Фізіологія / Н.Ф. Глєбов, В.В. Михайлов – М. Медицина, 2000. – С. 384.
20. Волжин А.І. Патофізіологія ендокринної системи / А.І. Волжин, Д.С. Саркісова– М., Медицина, 2007. – С. 254.
21. Фролов В.А. Патофізіологія крові / В.А. Фролов – М., ММCI, 2007. – С. 564.
22. Barceloux G. Medical Toxicology of Natural Substances. Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Plants and Venomous Animals./ G. Barceloux – Hoboken, 2008. – P. 48.
23. Mahapatra S.,Alteration of immune functions and Th1/Th2 cytokine balance in nicotine-induced murine macrophages: immunomodulatory role of eugenol and N-acetylcysteine / [S Mahapatra, S. Bhattacharjee, S. Chakraborty, S. Majumdar, S. Roy] – 2011. – P. 485-495.
24. Zheng G. Sesquiterpenes from clove (*Eugenia caryophyllata*) as potential anticarcinogenic agents / Q. Kenney, L. Lam, G. Zheng – Nat Prod, 1992 –P. 999-1003.
25. Sabat, R. IL-10 family of cytokines / R. Saba – Biotechno 2010 – P. 315–324

26. Zheng G. Sesquiterpenes from clove (*Eugenia caryophyllata*) as potential anticarcinogenic agents / G. Zheng P. Kenney L. Lam – J Nat Prod, 1992 – P. 999-1003.
27. Yogalakshmi B, Investigation of antioxidant, anti-inflammatory and DNA-protective properties of eugenol in thioacetamide-induced liver injury in rats / B. Yogalakshmi, P. Viswanathan, C. Anuradha – Toxicology, 2010. – P. 204-212.
28. Mahapatra S. Phytopharmacological approach of free radical scavenging and anti-oxidative potential of eugenol and *Ocimum gratissimum* Linn / S Mahapatra K. Roy, – Trop Med, 2014. – P. 391-397.
29. Slamenová D, Investigation of anti-oxidative, cytotoxic, DNA-damaging and DNA-protective effects of plant volatiles eugenol and borneol in human-derived HepG2, Caco-2 and VH10 cell lines \ E.Horváthová. M. Sramková, J. Navarová D. Slamenová – Mutat Res, 2009. – P. 46-52.
30. Singh V. In vivo antioxidative and neuroprotective effect of 4-Allyl-2-methoxyphenol against chlorpyrifos-induced neurotoxicity in rat brain. / V.Singh – Biochem, 2014. – P. 61-74.
31. López P, Solid- and vapor-phase antimicrobial activities of six essential oils: susceptibility of selected foodborne bacterial and fungal strains. / P. López, C. Sánchez, R. Batlle, C. Nerín, – Agric Food Chem, 2003. – P. 6939-6946.
32. Hemaiswarya S, Synergistic interaction of eugenol with antibiotics against Gram negative bacteria / S. Hemaiswarya, M. Doble – Phytomedicine, 1990 – P. 997-1005.
33. Goetzl, E. Specificity of expression and effects of eicosanoid mediators in normal physiology and human diseases/ E. Goetzl, S. An, W. Smith, – FASEB 2005 – P. 1051–1058
34. Соколов С.Я Фітотерапія і фітофармакологія / С. Я. Соколов – М.: «Нева»,2000 – С. 976.

35. Porto M. Citral and eugenol modulate DNA damage and pro-inflammatory mediator genes in murine peritoneal macrophages. / B. Silva, C. Luperini, F. Bachiega, M.Porto – MolBioRep, 2014. – P. 7043-7051.
36. Лавренёва Г.В. Повна енциклопедія лікарських рослин / Г.В. Лавренёва В.К. Лавренёв. – М.: «ОЛМА-ПРЕСС», 1999. – С. 736.
37. Вахова Е.Л. Аромофітотерапія як профілактика гострих респіраторних захворювань у дітей / Е.Л. Вахова – М.: Здоров'я. – 2005. – № 3. – С. 52-53.
38. Laekeman G. Eugenol a valuable compound for in vitro experimental research and worthwhile for further in vivo investigation./ G. Laekeman , L. Hoof, A. Haemers, – Phytother Res, 1990. – P. 90–96.
39. Berghe D. Antimicrobial activities of eugenol and cinnamaldehyde against the human gastric pathogen *Helicobacter pylori* / D. Berghe – Ann Clin, 2011. – P. 20–24.
40. Inhibitory effect of β -pinene, α -pinene and eugenol on the growth of potential infectious endocarditis causing Gram-positive bacteria /[M. Lima, E. Souza, E. Diniz, M. Trajano A. Leite] – Braz J Pharm Sci, 2007 – P. 121–126.
41. The proposed mechanism of bactericidal action of eugenol, α -terpineol and 2-terpinene against *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus vulgaris* and *Escherichia coli*. /[A. Okoh, L. Mabinya, G. Pirochenva, A. Afolayan, S.Oyedemi] – Biotechnol, 2009 – P. 1280–1286.
42. Antimicrobial activity of cinnamate-eugenol: Synergistic potential, evidence of efflux pumps and amino acid effects / [G. Aparicio-Ozores, L. Dorantes-Alvarez, H. Hernández-Sanchez A. Rico-Molina] – Food Technol, 2012. – P. 289–300.
43. Qiu J. Eugenol reduces the expression of virulence-related exoproteins in *Staphylococcus aureus*. / J. Qiu, H. Feng, J. Lu, H. Xiang, D. Wang, – Environ Microbiol ,2012 – P. 5846-5851.

44. Rayet, B. Aberrant rel/nfkb genes and activity in human cancer/ B. Rayet, C. Gélinas – Oncogene 2009 – P. 6938–6947.
45. Moncada, S. Nitric oxide, cell bioenergetics and neurodegeneration/ S. Moncada, J. Bolanos – Neurochem 2006 – P. 1676-1689
46. Peters-Golden, M. Leukotrienes/ M. Peters-Golden, W. Henderson, Engl. – Med. 2007 – P. 1841–1854
47. Rider P. Interleukin-1/ P. Rider, Y. Carmi,.; E. Voronov, N. Semin – Immunol. 2013 – P. 430–438.
48. Khalifa A. Nature's Pharmacy/ A. Khalifa – Casablanca 2004 – P. 286–288.
49. Nesterkina M. Synthesis and pharmacological properties of novel esters based on monocyclic terpenes and GABA / M. Nesterkina, I. Kravchenko – Pharmaceuticals, 2016. – P. 1–10.
50. Nesterkina M. Synthesis and anticonvulsant activity of menthyl γ -aminobutyrate / M. Nesterkina, I. Kravchenko – Chemistry of Natural Compounds, 2016. – P. 237–239.
51. Органические растворители. Физические свойства и методы очистки / [Вайсберггер А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Тупс Э.]. – М. : Изд-во иностр. лит., 1958. – 520с.
52. Позднев В. Ф. Активация карбоновых кислот пирокарбонатами. Синтез сложных эфиров из N-ациламинокислот и вторичных спиртов с использованием системы ди-*трет*-бутилпирокарбонат-пиридин в качестве конденсирующего агента / В. Ф. Позднев // Биоорганическая химия. – 1985. – № 6. – С. 725–732