

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Хімічний факультет
Кафедра фармацевтичної хімії

Дипломна робота

бакалавра

**на тему: «Синтез та фізико-хімічний аналіз естерів моноциклічних
з насиченими карбоновими кислотами»**

«Synthesis and physico-chemical analysis of esters based on monocyclic terpenes with saturated
carboxylic acids»

терпенів

Виконала: студентка заочної форми навчання
напряму підготовки 6.040101 Хімія

Рижик Анна Олегівна

Керівник: д. б. н., проф. Кравченко І. А. Кр. А.
(підпис)

Рецензент: к. х. н. Ракіпов І.М.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ 11 від 25 травня 2017 р.

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії № 1
протокол № 55 від « 16 » серпня 2017 р.
Оцінка відмінно / A / 90
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

/ Завідувач кафедри
_____ акад. НАН України Андронаті С. А.
(підпис) Андронаті

Голова екзаменаційної комісії
_____ д. х. н. Ішков Ю.В.
(підпис) Ішков

Одеса – 2017

РЕФЕРАТ

Дипломна робота виконана на кафедрі фармацевтичної хімії Одеського національного університету імені І.І. Мечникова.

Робота присвячена пошуку потенційних аналгетичних агентів на основі моноциклічного терпеноїду тимолу та насичених карбонових кислот – пеларгонової та лауринової.

Мета даного дослідження полягає у синтезі естерів на основі тимолу із насиченими карбоновими кислотами з подальшим вивченням фармакологічної активності отриманих похідних.

Здійснено синтез естерів на основі тимолу та насичених карбонових кислот (пеларгонової та лауринової), структура отриманої сполуки підтверджена методами мас-спектрометрії, ІЧ, та ^1H ЯМР-спектроскопії. Використовуючи фармакологічні тести, вивчена аналгетична активність отриманих естерів на моделях хімічно-індукованого болю.

Можлива область застосування: використання як потенційного аналгетичного засобу.

Ключові слова: естер, тимол, TRP канали, трансдермальне введення, «капсаїциновий тест», «АІТЦ тест».

Дипломна робота складається з: 39 стор. машинописного тексту, 16 рис., 2 табл., 39 використаних джерел літератури.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	6
1.1. Іонні канали з транзиторним рецепторним потенціалом.....	6
1.2. Тимол – агоніст TRPA1 каналів	10
1.3. Канали транзиторного рецепторного потенціалу TRPV1.....	12
1.4 Фармакологічні властивості лауринової кислоти.....	14
1.5 Методи отримання естерів.....	16
1.6 Синтез хлорангідридів карбонових кислот.....	21
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	23
2.1. Матеріали дослідження.....	23
2.2 Методики проведення експериментів.....	24
2.2.1 Загальна методика синтезу 2-ізопропіл-5-метилфеніл лаурату та 2-ізопропіл-5-метилфеніл пеларгонату	24
2.2.2. Приготування м'якої форми	24
2.2.3 Визначення аналгетичної активності.....	25
2.3 Результати та їх обговорення.....	26
2.3.1. Синтез 2-ізопропіл-5-метилфеніл лаурату та 2-ізопропіл-5-метилфеніл пеларгонату	26
2.3.2 Анальгетична активність 2-ізопропіл-5-метилфеніл лаурату та 2-ізопропіл-5-метилфеніл пеларгонату	32
ВИСНОВКИ.....	35
ЛІТЕРАТУРА.....	36

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

TRP – канали з транзиторним рецепторним потенціалом

TRPC - канонічний канал

TRPV – ванілоїдний канал

TRPM – меластатиновий канал

TRPP - поліцистиновий канал

TRPML – муколіпіновий канал

TRPA – анкіріновий канал

TRPN – канал, що не має механорецепторного потенціалу

Alk – алкільний замісник

Ar – арильний замісник

ДЦГК - дициклогексилкарбодіімід

ДМАП - 4-N,N-диметиламінопіридин

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

ПЕГ – поліетиленгліколь

ПЕО – поліетиленоксид

АІТЦ - алілізотіоціанат

ВСТУП

В останні роки можна спостерігати численні публікації з приводу досліджень в області неспецифічних катіонних каналів (TRP). Ці канали приймають участь в багатьох фізіологічних і патологічних станах. Тому цікавим є вивчення механізмів передачі імпульсів TRP каналами та пошук можливого впливу на TRP-рецепцію. Відомо близько 28 TRP каналів. Деякі з цих каналів є медіаторами смаку, болю, холоду, тепла та ін.

Такі канали також активуються речовинами, що зустрічаються в природі, але знання їх участі в передачі, наприклад, больових відчуттів знаходиться в зародковому стані. У цьому огляді ми зосередимося на вкладі нових речовин, що потенціюють та інгібують дію рецепторів і розробці нових лікарських препаратів для лікування патологічних станів, в яких беруть участь ці канали. Таким чином, актуальним є синтез нових хімічних сполук, що могли б селективно впливати на TRP рецептори.

Такі сполуки були винайдені в спеціях, а саме в часнику, перці чилі, гірчиці, а також деякі терпени – ментол, камфора, тимол та ін. Ці речовини здатні активувати TRP-канали та потенціювати їх дію.

Сімейство TRP рецепторів об'єднує 30 каналів. Гомологічні аналізи показують, що всі канали мають різний набір білків, а отже і різні властивості.

Однак, вищеперераховані активатори TRP іонних каналів проявляють свою фармакологічну активність протягом короткого проміжку часу. Для пролонгування дії таких сполук доцільним є синтез похідних карбонових кислот, а саме – естерів. Тому актуальним є отримання сполук, що місять у своєму складі як залишок тимолу, так і кислотні залишки. Отримання таких естерів підвищує ліпофільність сполук та дозволяє подовжити фармакологічний ефект.

Отже, **мета** даного дослідження полягає у синтезі естерів на основі тимолу із насиченими карбоновими кислотами з подальшим вивченням фармакологічної активності отриманих похідних.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

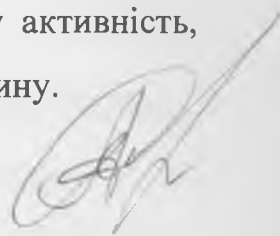
1. Синтезувати естери тимолу з карбоновими кислотами, а саме лауриною та пеларгоною, шляхом ацилювання терпену хлорангідами відповідних кислот.

2. Встановити будову синтезованих сполук за допомогою ряду фізико-хімічних методів.

3. Дослідити фармакологічну активність естерів тимолу як потенційних аналгетичних агентів на різноманітних фармакологічних моделях *in vivo*.

ВИСНОВКИ

1. Синтезовано естери на основі тимолу з лауриною та пеларгоною кислотами 2-ізопропіл-5-метилфеніл лаурат та 2-ізопропіл-5-метилфеніл пеларгонат взаємодією спирту з ангідридами кислот.
2. Будова отриманих естерів доведена методом мас-спектрометрії, ІЧ-спектроскопії та ^1H ЯМР-спектроскопії.
3. При вивченні фармакологічної активності синтезованих речовин доведено, що отримані естери проявляють значну аналгетичну активність, яка дорівнює або перевищує дію препарату-порівняння – анестезину.



ЛІТЕРАТУРА

1. Julius D. TRP channels and pain / D. Julius // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. – 2013. – V. 29. – P. 355–354.
2. Pedersen S.F., Owsianik G., Nilius B. TRP channels: an overview // Cell Calcium. – 2005. – Vol. 38, N3-4. – P. 233–252.
3. Pierau F.K., Torrey P., Carpenter D.O. Mammalian cold receptor afferents: role of an electrogenic sodium pump in sensory transduction // Brain Res. – 1974. – Vol. 73, N1. – P. 156–160.
4. Bidaux G., Roudbaraki M., Merle C. et al. Evidence for specific TRPM8 expression in human prostate secretory epithelial cells: functional androgen receptor requirement // Endocr. Relat. Cancer. – 2005. – Vol. 12, N2. – P. 367–382.
5. Sabnis A.S., Shadid M., Yost G.S., Reilly C.A. Human lung epithelial cells express a functional cold-sensing TRPM8 variant // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2008. – Vol. 39, N4. – P. 466–474.
6. cold temperatures // Cell. – 2003. – Vol. 112, N6. – P. 819–829. Tominaga M. Molecular mechanisms of thermosensation // Nip. Yak. Zas. – 2004. – Vol. 124, N4. – P. 219–227.
7. Clapham D.E. TRP channels as cellular sensors // Nature. – 2003. – Vol. 426, N6966. – P. 517–524.
8. Tsuruda P.R. Coiled coils direct assembly of a cold-activated TRP channel // Neuron. – 2006. – Vol. 51, N2. – P. 201–212.
9. Erler I., Al-Ansary D.M., Wissenbach U. et al. Trafficking and assembly of the cold-sensitive TRPM8 channel // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281, Issue 50. – P. 38396–38404.
10. Brauchi S., Orta G., Salazar M. et al. A Hot-Sensing Cold Receptor: C-Terminal Domain Determines Thermosensation in Transient Receptor Potential Channels // J. Neurosci. – 2006. – Vol. 26, N18. – P. 4835–4840.
11. Liman E.R. Thermal gating of TRP ion channels: food for thought? // Sci. STKE. – 2006. – Vol. 2006, Issue 326. – P. 12.

12. Behrendt H.J., Germann T., Gillen C. et al. Characterization of the mouse cold-menthol receptor TRPM8 and vanilloid receptor type-1 VR1 using a fluorometric imaging plate reader (FLIPR) assay // *Br. J. Pharmacol.*— 2004.— Vol. 141, N4.— P. 737–745.

13. Chuang H.H., Neuhausser W.M., Julius D. The super-cooling agent icilin reveals a mechanism of coincidence detection by a temperature-sensitive TRP channel // *Neuron*.— 2004.— Vol. 43, N6.— P. 859–869.

14. McKemy D.D., Neuhausser W.M., Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation // *Nature*.— 2002.— Vol. 416, N6876.— P. 52–58.

15. Andersson D.A., Chase H.W., Bevan S. TRPM8 activation by menthol, icilin, and cold is differentially modulated by intracellular pH // *J. Neurosci.*— 2004.— Vol. 24, N23 — P. 5364– 5369.

16. Patapoutian A., Peier A.M., Story G.M., Viswanath V. ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation // *Nat. Rev. Neurosci.*— 2003.— Vol. 4, N7.— P. 529–539

17. Bautista D.M., Siemens J., Glazer J.M. et al. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold // *Nature*. — 2007.— Vol. 448, N7150.— P. 204–208.

18. Kenshalo D.R., Duclaux R. Response characteristics of cutaneous cold receptors in the monkey // *J. Neurophysiol.*— 1977.— Vol. 40, N2.— P. 319–332

19. Reid G. ThermoTRP channels and cold sensing: what are they really up to? // *Pflugers Arch.*— 2005.— Vol. 451, N1.— P. 250–263

20. Wasner G., Schattschneider J., Binder A., Baron R. Topical menthol – a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors // *Brain*.— 2004.— Vol. 127, N5.— P. 1159–1171.

21. Bandell M., Story G.M., Hwang S.W. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin // *Neuron*.— 2004.— Vol. 41, N6.— P. 849–857.

22. Wang S., Dai Y., Fukuoka T. et al. Phospholipase C and protein kinase A mediate bradykinin sensitization of TRPA1: a molecular mechanism of inflammatory pain // *Brain*.— 2008.— Vol. 131, N5.— P. 1241–1251.
23. Okuhara D.Y., Hsia A.Y., Xie M. Transient receptor potential channels as drug targets // *Expert. Opin. Ther. Targets*.— 2007.— Vol. 11, N3.— P. 391–401.
24. G. Bhawe, W. Zhu, and H. Wang, *Neuron*, 35, 721 – 731 (2002).
25. D. P. Mohapatra and C. Nau, *J. Biol. Chem.*, 278, 50080 – 50090 (2003)
26. S. Kato, E. Aihara, A. Nakamura, et al., *Biochem. Pharmacol.*, 66, 1115 – 1121 (2003)
27. S. Harrison, L. De Petrocellis, M. Trevisani, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 475, 107 – 114 (2003)
28. R. W. Johnson and T. L. Whitton, *Expert Opin. Pharmacother.*, 5, 551 – 559 (2004).
29. H. K. Rami, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 3631 – 3634 (2004).
30. L. De Petrocellis, S. Harrison, T. Bisogno, et al., *J. Neurochem.*, 77, 1660 – 1663 (2001)
31. H. J. Hu, G. Bhawe, and R. W. Gereau, *J. Neurosci.*, 22, 7444 – 7452 (2002).
32. A. Szallasi and P. M. Blumberg, *Pharmacol. Rev.*, 51, 159–211 (1999)
33. M. J. Caterina and D. Julius, *Annu. Rev. Neurosci.*, 24, 487 – 517 (2001).
34. M. Van der Stelt and V. Di Marzo, *Eur. J. Biochem.*, 271, 1827 – 1834 (2004).
35. H. K. Rami and M. J. Gunthorpe, *Drug. Discov. Today*, 1, 97 – 104 (2004).
36. R. O. Potts and G. W. Clery, *J. Drug Target*, 4(3), 247 – 251 (1995).
37. *Органикум: М.: Мир*, 2008, т.2, ст. 69-75.
38. Teruaki Mukaiyama, Masahiro Usui, Eiichiro Shimada, Kazuhiko Saigo A Convenient Method for the Synthesis of Carboxylic Esters (англ.) // *Chemistry Letters*. — 1975. — Vol. 4, no. 10. — P. 1045—1048.

39. Grochowski E., Hilton B. D., Kupper R. J., Michejda C. J. Mechanism of the Triphenylphosphine and Diethyl Azodicarboxylate Induced Dehydration Reactions (Mitsunobu Reaction). The Central Role of Pentavalent Phosphorus Intermediates // *Journal of The American Chemical Society*. — 1982. — Vol. 104, no. 24. — P. 6876—6877.