

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pat. WO 2007/074091 A2 США C07C 67/08, C07C 69/757. Epoxide intermediate in the Tamiflu synthesis/ F. Hofmann-LA Roche A. G. заявлено 18.12.2006; опубли. 5.07.2007, Бюл. № 069800 – 27 с.
2. Martin Karpf, Rene Trussardi, *Angewandte Chemie, International Edition.* – 2009. – Vol. 48. – № 31. – P.5760 – 5762.
3. Kongkamnerd, Jarinrat; De-Eknamkul, Wanchai; Cappelletti, Luca; Prandi, Adolfo; Seneci, Pierfausto; Rungrotmongkol, Thanyada; Jongaroonngamsang, Nutthapon; Rojsitthisak, Pornchai; Frecer, Vladimir; Miertus, Stanislav; Milani, Adelaide; Cattoli, Giovanni; Terregino, Calogero; Capua, Ilaria; Beneduce, Luca; Gallotta, Andrea; Pengo, Paolo; Fassina, Giorgio – *Bioorganic and Medicinal Chemistry.* – 2012. – Vol. 20. – № 6. – P. 2152 – 2157.

Калашников Александр Иванович, старший

УДК 547.495.7

СИНТЕЗ И АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КАЛИЕВОЙ СОЛИ НИТРОСЕМИКАРБАЗОН КАМФАНОНА

В.С. Глухачева, С.Г. Ильясов, А.О. Брызгалов, Т.Г. Толстикова

Взаимодействием нитросемикарбазида и его калиевой соли с камфарой была впервые синтезирована калиевая соль нитросемикарбазон камфанона, обладающая выраженными антиаритмическими свойствами.

Ключевые слова: N,N'-динитромочевина, 4-нитросемикарбазид, камфара, нитрогидразон.

ВВЕДЕНИЕ

N,N/ – Динитромочевина (ДНМ) и ее производные рассматриваются как промежуточные соединения в синтезе высокоэнергетических соединений [1,2]. Однако их можно использовать, как исходные соединения в синтезе лекарственных средств. В связи с этим, нами были проведены исследования по синтезу новых биологически активных веществ на основе ДНМ и известных реагентов обладающих этой активностью. В результате синтезирована калиевая соль нитросемикарбазон камфанона, водорастворимое производное камфары, которая была исследована на антиаритмическую активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Регистрацию ИК-спектров проводили на фурье-спектрометре «ФТ-801», в таблетках с KBr.

Элементный состав определяли на элементном С, Н, N, О анализаторе «FlashEA™ 1112».

4-Нитросемикарбазид (1). Получали по

научный сотрудник, кандидат химических наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

Сысолятин Сергей Викторович, директор, доктор химических наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

Сонина Екатерина Георгиевна, инженер Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

методике [3]. Константы продукта соответствуют литературным данным. Соединение является термически стойким.

Калиевая соль нитросемикарбазон камфанона (2). В 160 мл 50 % водном растворе диоксана растворяют 1,2 г (0,01 моль) нитросемикарбазида и дозируют КОН массой 0,56 г (0,01 моль). Выдерживают 10 мин. при комнатной температуре. При интенсивном перемешивании приливают раствор 1,52 г камфары (0,01 моль) в 10 мл диоксана, следя за температурой. Выдержка при температуре 60 °С в течение 4 ч. Реакционную массу отгоняют на роторном испарителе, досуха. Промывают полученную соль 3×20 мл эфира от следов камфары. Затем осадок переосаждают из водно-спиртового раствора, отфильтровывают примесь калиевой соли нитросемикарбазида, а маточник упаривают, досуха получая чистую калиевую соль нитросемикарбазон камфанона.

Выход – 0,76 г (30 % от теор.),
т.пл. = 118-120 °С.

ИК-спектр, см⁻¹: 3327, 3050, 1665, 1600, 1532, 1346, 1261, 1186;1118, 1085, 1045, 957, 784, 684.

Элементный анализ. Найдено,%:

C 43,6; H 5,25; N 20,4. C₆H₅N₅O₆ Вычислено, %: C 43,32; H 5,05; N 20,22.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что камфара, – оказывает непосредственное действие на сердечную мышцу, усиливает обменные процессы в ней и повышает ее чувствительность к влиянию симпатических нервов. Под влиянием камфары суживаются периферические кровеносные сосуды. В то же время, камфара ингибирует агрегацию тромбоцитов, в связи с чем она рекомендована к применению для улучшения микроциркуляции [2]. Камфаре свойственно большинство реакций кетонов, в том числе образование гидразонов при взаимодействии с гидразин производными [3, 4].

Учитывая плохую растворимость камфары в воде и хорошую в малополярных растворителях, а также диаметрально противоположную растворимость нитросемикарбазида и его солей, было решено, в качестве реакционной

среды использовать 50 % водный диоксан.

Выделить чистый нитросемикарбазон камфанона (3) не удалось, в ходе синтеза получается маслянистая смесь веществ. Потенциальными центрами атаки 4-нитросемикарбазида рассматривались три атома азота: аминный, амидный и нитраминный. Вероятность образования химической связи у каждого атома азота является паритетной. В связи с этим были подобраны условия синтеза с заведомо направленной вероятностью образования гидразона.

Блокирование реакционного центра на атоме нитраминного азота путем перевода 4-нитросемикарбазида в калиевую соль при конденсации с камфарой приводит к образованию с 30 % выходом калиевой соли нитросемикарбазон камфанона (2).

Выбор иона калия связан с его положительным влиянием на работу сердца и сосудов.

Многостадийная очистка полученной соли позволила получить кристаллический продукт, ИК-спектр которого подтверждает наличие в структуре нитроаминной группы, а элементный анализ соответствует расчетным значениям.

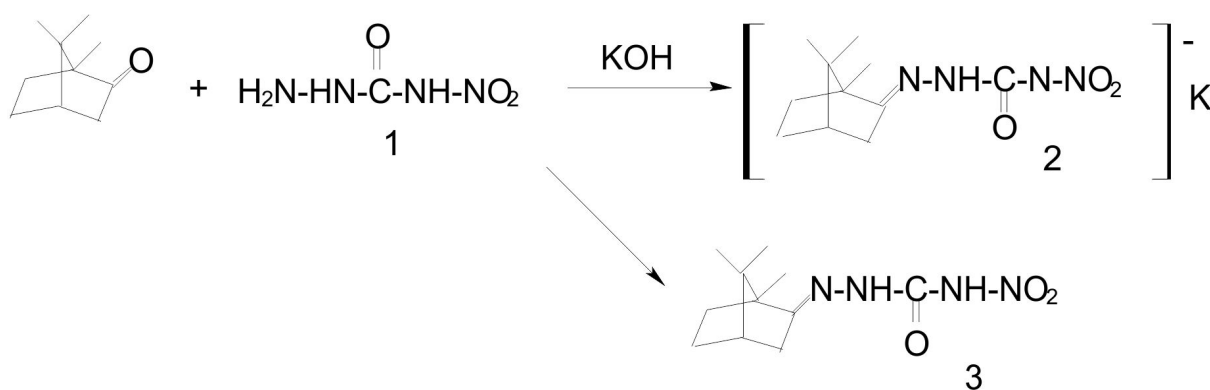


Схема 1

Выход продукта зависит от температуры и времени реакции.

Так при выдержке в течение 4 часов наблюдается прямая зависимость увеличения выхода соединения (2) при повышении температуры с 0 °С до 60 °С, экспериментальные данные представлены в таблице 1. Дальнейшее увеличение температуры нежелательно, так как начинается разложение исходных реагентов и протекание побочных реакций.

Таблица 1 – Влияние температуры на выход соединения 2

Температура реакции, °С	Выход, %
0	-
20	12
40	20
60	30

Увеличение времени выдержки положительно сказывается на выходе конечного продукта, лишь при комнатных температурах, что

наглядно отражено на рисунке 1. Исходя из полученных результатов, оптимальными условиями синтеза калиевой соли нитросемикарбазон камфанона можно считать 4 ч при температуре 60 °С.

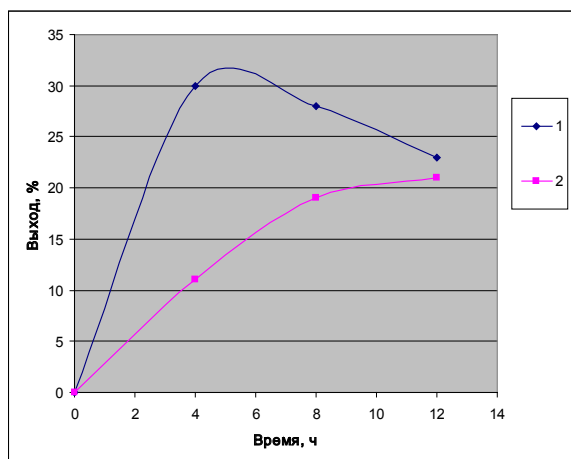


Рисунок 1 – Зависимость выхода соединения (2) от времени реакции: 1-при 60 °С; 2- при 20 °С

Биологическая активность соединения (2) изучалась в лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН путем определения антигипертензивной и антиаритмической активности на моделях хлоридкальциевой и адреналиновой аритмии. Опыты проводили на наркотизированных (тиопентал натрия в дозе 30 мг/кг внутривенно) половозрелых крысах-самцах массой 190-220 г. Животные были получены из вивария ИЦиГ СО РАН, все манипуляции проводили в соответствии с правилами и принципами гуманного обращения с животными. Опыты проводились в одно и то же время с 900 до 1200 ч. Для выполнения исследований животных разделяли на группы по 10 особей в каждой. Изучение антиаритмической активности проводили при внутривенном введении агента в различных дозах. Аритмия вызывалась путем однократного введения в бедренную вену 10 % раствора CaCl_2 в дозе 250 мг/кг или адреналина гидрохлорида (АГ) в дозе 0,3 мг/кг. Данные дозы CaCl_2 и АГ являются летальными для крыс в 100 % случаях.

Запись ЭКГ производилась в течение 10 мин. ЭКГ регистрировали во втором стандартном отведении на приборе фирмы «LabLinc V» model v75-11. Оценивали длительность интервалов RR, PQ, QRS, QT, зубца P; амплитуду зубцов P, T, R.

Таблица 2 –Данные фармакологических показателей для различных видов вызванных аритмий

Препарат	ЭД ₅₀ мг/кг	CaCl_2 аритмия	АГ аритмия
2	4	1/8	-
	0,4	5/7	1/8

Из полученных данных видно, что введение агента (2) в дозе 0,4 мг/кг предотвращает развитие аритмии, вызванной введением адреналина.

Исследование антиаритмической активности на хлорид кальциевой аритмии показало эффективность изучаемого агента в дозе 4 и 0,4 мг/кг.

Измерение давления проводили в остром эксперименте путем введения канюли в сонную артерию. Регистрацию показателей вели с помощью прибора фирмы «Coulbourn instruments» (США). Обработку данных вели с помощью программы «Statistica 6.0» посредством усреднения основных показателей систолического и диастолического артериального давления. В качестве отклонения от среднего значения использовалась средняя статистическая ошибка, в качестве критерия достоверности был взят t-критерий Стьюдента. В ходе изучения антигипертензивных свойств обнаружено, что соединение (2) снижает давление в дозе 4 мг/кг на 10 % у крыс с нормальным артериальным давлением. Снижение давления наблюдалось через 5 мин после введения исследуемого вещества в бедренную вену. Повышение дозы агента не приводило к большему процентному снижению давления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной работы синтезирована калиевая соль нитросемикарбазон камфанона, при взаимодействии 4-нитросемикарбазида с камфарой.

Структура полученного соединения подтверждена методами ИК-спектроскопии и элементным анализом.

Данное соединение – калиевая соль нитросемикарбазон камфанона – имеет фармакологическую ценность в качестве антиаритмического и антигипертензивного препарата и обеспечивает хорошую защиту от развития хлоридкальциевой и адреналиновой аритмии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Il'yasov S.G., Sakovich G.V., Lobanova A.A. // Propellants, Explosives, Pyrotechnics – 2013. DOI: 10.1002/prep.201200030. – 2013. – № 38. – P. 327–334.
2. Il'yasov, S.G., Danilova E.O. Preparation of 1,3-diazido-2-nitro-2-azapropane from urea // Propellants, Explosives, Pyrotechnics. – 2012. – № 37. – P. 427–431.
3. Ильясов С.Г., Лобанова А.А., Попов Н.И., Сатаев Р.Р. Химия нитропроизводных мочевины. Взаимодействие N,N'-динитромочевины с основаниями // Журн. орг. химии. – 2002. – Т. 38, вып. 12. – С.1793-1804.
4. Пронченко Г.Е., Лекарственные растительные средства: справочник. – Москва: ГЭОТАР-МЕД. – 2002. – 288с.
5. Патент РФ №2088222 / Кучин А.В., Карманова Л.П., Рубцова С.А., Дорошева Р.И., опубли. 27.08.1997.
6. Рудаков Г.А. Химия и технология камфары. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва.: Лесная промышленность. – 1976. – 208 с.

Глухачева Вера Сергеевна, научный сотрудник лаборатории синтеза высокоэнергетических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского от-

деления Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), vera2878@mail.ru, ул. Социалистическая, 1, г. Бийск, 659322, Россия. Тел. (3854) 30-69-80.

Ильясов Сергей Гаврилович, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией синтеза высокоэнергетических соединений, доктор химических наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), ilysow@ipcet.ru, ул. Социалистическая, 1, г. Бийск, 659322, Россия. Тел. (3854) 30-57-70.

Брызгалов Аркадий Олегович, кандидат биологических наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), arkadiy@nioch.nsc.ru, пр. академика Лаврентьева, 9, г. Новосибирск, 630090, Россия. Тел. (383)330-07-31.

Толстикова Татьяна Генриховна, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией фармакологических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), tg_tolstikova@mail.ru, пр. академика Лаврентьева, 9, г. Новосибирск, 630090, Россия. Тел. (383)330-07-31.

УДК 678.4:547.458.8

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ОКИСЛЕНИЯ ДЕКСТРАНОВ*

В.С. Медведев, А.С. Жарков, Б.В. Певченко, Д.Ю. Глазев, Е.В. Копылов

Получены данные по молекулярной структуре полиальдегиддекстранов (ПАД). Предложено математическое описание процесса окисления ПАД с использованием модели, учитывающей различие в энергиях окисления глюкозных колец декстрана и высокую молекулярную массу декстрана. Получены оптимальные значения параметров процесса окисления декстранов, обеспечивающих необходимую карбонильную емкость продуктов при минимальных затратах. Ключевые слова: декстран, полиальдегиддекстран, окисление декстранов.

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине широкое применение нашли препараты на основе декстранов. Одним из производных веществ, перспективных для создания комплексных препаратов, является полиальдегиддекстран (ПАД).

В практике для производства ПАД применяются два метода окисления декстранов: химический – с использованием периодатов щелочных металлов, и физический – с при-

менением жесткого гамма-излучения. Преимуществом химического метода окисления декстранов является получение ПАД с различным содержанием альдегидных групп, исключая процесс деструкции полимерного остова молекулы декстрана. Физический метод получения ПАД обладает высокой технологичностью и чистотой производства. Основными недостатками при химическом методе окисления декстранов является необходимость применять трудозатратные процессы тонкой очистки

* Работа выполнялась в рамках ГК №16.522.12.2001.