

К 70-летию академика
ЮНУСОВА МАРАТА САБИРОВИЧА



РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИИ И НАУК О МАТЕРИАЛАХ РАН
НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
И ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ОХНМ РАН
РОССИЙСКИЙ ФОНД ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ УФИМСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА РАН
УФИМСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАН
АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
УФИМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НЕФТЯНОЙ
ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ХИМИЯ И МЕДИЦИНА

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ
VIII ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

6–8 апреля 2010 г.
Уфа, Россия



Уфа «Гилем» 2010

УДК 61:54
ББК 52.8
Х 46

Рекомендовано к печати

Ученым советом Института органической химии Уфимского научного центра РАН

Редакционная коллегия:

академик РАН М.С. Юнусов (отв. редактор),
чл-корр. АН РБ, проф. М.С. Мифтахов,
к.х.н. И.П. Цыпышева (отв. секретарь)

Химия и медицина: тезисы докладов VIII Всероссийской конференции с международным участием. – Уфа: АН РБ, Гилем. – 2010. – 390 с.

ISBN 978-5-7501-1124-4

В сборнике опубликованы результаты исследований в области медицинской химии, химии природных соединений, органического синтеза и фармакологии, представленные на VIII Всероссийской конференции «Химия и медицина» с международным участием, посвященной к 70-летию академика Юнусова Марата Сабировича (6–8 апреля 2010, Уфа).

Для научных работников, преподавателей, аспирантов и студентов, специализирующихся в области медицинской химии.

ISBN 978-5-7501-1124-4

© ИОХ УНЦ РАН, 2010

© АН РБ, издательство «Гилем»

РАЗДЕЛ I

ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

УСТАНОВЛЕНИЕ СТРОЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ РЕАКЦИЙ МЕТОДАМИ ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

В.П. Анаников

*Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского, Российской академии наук,
119991, Москва, Ленинский проспект 47
val@ioc.ac.ru*

Совместное применение спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии в структурных исследованиях является хорошо известной практикой. С использованием современного оборудования структура практически всех классов органических молекул может быть однозначно установлена этими физико-химическими методами. Изучение механизмов химических реакций представляет собой более сложную задачу, поскольку необходимо регистрировать и анализировать информацию о строении и концентрации субстрата, продуктов, катализатора и целого ряда промежуточных реакционно способных соединений. Ключевое значение в исследовании механизмов органических реакций является выявлению факторов, лимитирующих выход и селективность химического превращения.

Спектроскопия ЯМР предоставляет богатые возможности для количественных измерений (спектры ^1H и гетероядер), установления молекулярной структуры (гомоядерные и гетероядерные двумерные эксперименты) и определения пространственного строения (измерения ЯЭО и анализ КССВ) растворенных органических соединений. Сочетание масс-спектрометрии высокого разрешения и ионизации при атмосферном давлении (ESI) также является мощным инструментом для изучения растворов органических соединений. Неудивительно, что в последние годы много внимания уделяется развитию адекватных подходов для эффективного совместного использования этих методов.

В настоящем докладе дается обзор основных тенденций в разработке нового оборудования и создании методических подходов, которые могут представлять интерес для мультидисциплинарных приложений ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии в органической химии.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ
МД-4831.2009.3 и гранта РФФИ 10-03-00370.*

(ТИА)КАЛИКС[4]АРЕНЫ: СТЕРЕО- И ХЕМОСЕЛЕКТИВНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ НИЖНЕГО ОБОДА

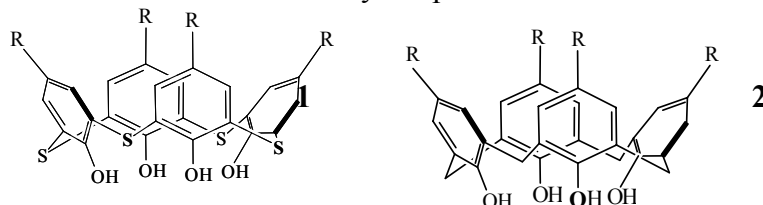
И.С. Антипин, И.И. Стойков, С.Е. Соловьева, А.И. Коновалов

*Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета,
420008 Казань, ул. Кремлевская 18*

Igor.Antipin@ksu.ru

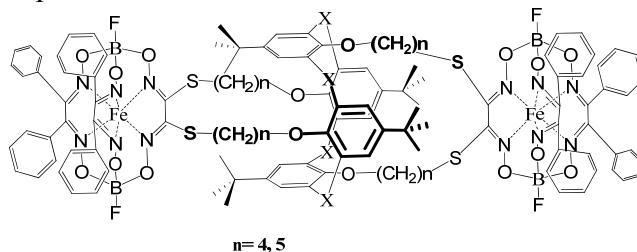
*Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН,
420088 Казань, ул. Арбузова 8*

Одной из наиболее актуальных проблем органической химии является молекулярный дизайн и синтез пространственно предорганизованных молекул, способных на принципах молекулярного распознавания и многоточечного связывания к образованию комплексов гость-хозяин, а также самоорганизующихся супрамолекулярных ансамблей и устройств. Химия каликс[4]аренов (**1**, **2**) переживает в последние десятилетия период бурного развития. Интерес к производным каликсаренов обусловлен, прежде всего, их уникальными рецепторными и амфифильными свойствами, которые позволяют эффективно реализовывать хорошо известный нанотехнологический подход "снизу-вверх".



Каликс[4]арены обладают рядом привлекательных свойств: (i) доступность исходных макроциклов одностадийным синтезом; (ii) нетоксичность каликсареновой платформы; (iii) способность включать за счет гидрофобных взаимодействий небольшие органические молекулы в свою молекулярную полость с образованием комплексов типа "гость – хозяин"; (iv) существование нескольких конформаций, способных фиксировать требуемую пространственную ориентацию центров связывания, (v) уникальные возможности функционализации макроцикла и широкого варьирования гидрофильно-липофильных свойств, что позволяет многократно повысить эффективность и селективность взаимодействия субстратов.

В докладе будут представлены основные закономерности стерео- и хемоселективной функционализации нижнего обода тиакаликс[4]арена, подходы к установлению пространственной структуры синтезированных макроциклов, а также стратегия и методы синтеза нового класса макроциклических соединений – конъюгатов тиакаликс[4]аренов и клатрохелатов – трисдиоксимата железа (II) **3**, а также установлены структурные и пространственные факторы, влияющие на их образование.



*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда
фундаментальных исследований (№10-03-00728) и программы №6 ОХИМ РАН.*

МЕДИЦИНСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ИЗ БИОМАССЫ ЛИСТВЕННИЦЫ

В.А. Бабкин, Л.А. Остроухова, В.В. Шпрах, О.И. Киселев

*Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского СО РАН,
664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1
babkin@irioch.irk.ru*

Общее содержание фенольных соединений в растительных экстрактах часто используется, чтобы объяснить антиоксидантную активность, тем не менее, это не всегда можно использовать для расчета общей антиоксидантной возможности и активности субстанций. Следовательно, данные полученные для отдельных соединений важны в оценке антиоксидантной активности экстрактов.

Кулонометрическим методом проведено изучение антиоксидантной активности образцов, с различным содержанием дигидрокверцетина (ДКВ), который с бромом реагирует быстро и количественно. Стехиометрические коэффициенты реакций растительных полифенолов с электрогенерированным бромом равны 1:2. Данные определения антиоксидантной емкости образцов ДКВ (АОЕ) приведены в таблице.

№ образца	Образец ДКВ	Содержание ДКВ, %	АОЕ
1	стандартный	99,9	1,0
2	лабораторный	98,33	1,05
3	лабораторный	95,33	1,09
4	промышленный	91,4	1,2
5	лабораторный	85,3	0,76
6	промышленный	77,85	0,36

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что максимальной АОЕ обладает промышленный образец 4, полученный по разработанной нами технологии, с содержанием основного вещества 91–92 %. Образцы 1–3 с большим содержанием ДКВ обладают меньшей АОЕ.

Для подтверждения высокой антиоксидантной активности промышленного образца ДКВ было проведено исследование по системе ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) - специальной шкале, по которой определяется количество антиоксидантов в тех или иных продуктах. Система измерения ORAC была разработана учеными Национального Института Старения США в 1992 году и используется как полноценный инструмент в измерении антиоксидантных свойств продуктов и пищевых добавок. По данным этого исследования значение показателя ORAC для промышленного образца (4) ДКВ 32743 $\mu\text{mol TE /g}$, что в 2,8 раза превышает показатель ORAC для образца ДКВ 98%, предоставленного Sigma Aldrich (11790 $\mu\text{mol TE /g}$). Эти данные согласуются с нашими исследованиями АОЕ образцов ДКВ различной степени очистки.

С целью продолжения изучения биологической активности экстрактивных веществ древесины лиственницы, расширения их практического применения, проведено исследование применения дигидрокверцетина в качестве антиоксиданта у больных с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и церебральных артерий. Антиоксидантная терапия оказывает позитивное влияние на когнитивные функции таких больных. Изучено влияние антиоксидантных препаратов: милдронат, диквертин, мексидол на высшие мозговые функции. Показано, что все три препарата улучшили показатели когнитивной сферы, но в большей степени позитивное влияние на параметры высших мозговых функций оказал диквертин, наименьшее – мексидол (рис. 1).

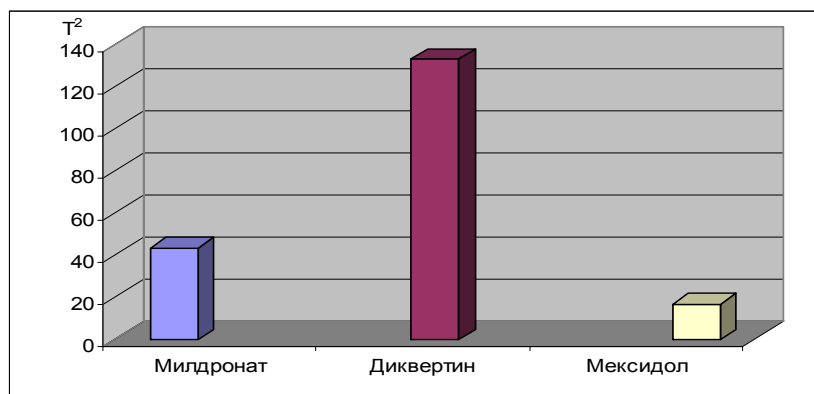


Рис. 1. Сравнительное влияние препаратов антиоксидантной терапии на когнитивные функции больных с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и церебральных артерий

Ежегодно в России инсультом заболевают около 450 тысяч человек, из них почти 200 тысяч человек в течение года умирают. По данным эпидемиологических исследований, ранние формы сосудистых заболеваний головного мозга имеются у 15-20% лиц в возрасте 40-60 лет. Дигидрокверцетин обладает антиагрегантным, гиполипидемическим, антиоксидантным, вазоактивным и ноотропным действиями и оказывает существенное влияние на механизмы развития церебральной ишемии. Проведенное на кафедре неврологии и нейрохирургии Иркутского ГИУВа изучение эффективности диквертина у больных дисциркуляторной энцефалопатией I стадии показало, что на фоне двухмесячной монотерапии этим препаратом значимое клиническое улучшение наблюдалось у 93,3% пациентов, что проявлялось исчезновением повышенной умственной утомляемости, а также повышением работоспособности и когнитивных функций.

Ранее было показано, что дигидрокверцетин проявляет противовирусные свойства на модели экспериментальной летальной гриппозной пневмонии, независимо от того, вызвана она вирусом гриппа типа А или В.

Сезонные эпидемии гриппа и ОРВИ представляют наибольшую опасность для людей с ослабленным иммунитетом, часто болеющих, детей и людей пожилого возраста. Течение гриппа и ОРВИ у таких пациентов характеризуется тяжелым течением заболевания с сильной интоксикацией организма, а также высокой вероятностью возникновения осложнений. Таким образом, у этой группы больных целесообразно в составе комплексной терапии гриппа и ОРВИ применение нелекарственных препаратов, способных облегчить течение заболевания и снизить риск развития осложнений. Для этих целей ГУ Научно-исследовательский институт гриппа РАМН был разработан комплексный препарат «Араглин Д», в состав которого входит ДКВ, природный полисахарид арабиногалактан (АГ) и аскорбиновая кислота. Промышленная технология выделения и очистки АГ из древесины лиственницы разработана нами ранее. При применении «Араглина Д» в рекомендуемых дозах выявлено: снижение частоты возникновения ОРВИ; более легкое течение заболевания, отсутствие осложненных форм; повышение уровня секреторного и сывороточного иммуноглобулина А, являющегося гуморальным фактором защиты организма от инфекционных агентов.

КОНЬЮГАТЫ ПОЛИЭДРИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ БОРА С БИОМОЛЕКУЛАМИ ДЛЯ НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА

В.И. Брегадзе

*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
119991, Москва, Россия, ул. Вавилова 28
bre@ineos.ac.ru*

Главным направлением использования полиэдрических соединений бора в медицине является бор-нейтронозахватная терапия рака (БНЗТ). Для успешного лечения онкологических больных методом БНЗТ необходима избирательная доставка борсодержащего фрагмента в злокачественную опухоль. Один из путей решения этой проблемы заключается в присоединении борного фрагмента к различным биологически активным соединениям, обеспечивающим его избирательную доставку в раковую клетку.

В настоящем докладе будут представлены литературные и собственные данные по разработке методов синтеза и получению различных конъюгатов полиэдрических соединений бора с такими биологически активными соединениями, как порфирины, фталоцианины, нуклеозиды, углеводы, аминокислоты и липиды. Нами синтезированы конъюгаты природных порфиринов и фталоцианинов с анионами *клозо*-додекабората $[B_{12}H_{12}]^-$ и бис(дикарболлида) кобальта $[Co(C_2V_9H_{11})]^-$ [1-3]. Комбинация этих двух фрагментов в одной молекуле дает возможность использовать их как для флуоресцентной диагностики (ФД), так и для БНЗТ опухолей. Нуклеозиды, связанные с борными фрагментами, также могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для БНЗТ, так как они могут накапливаться в опухолевых клетках. Нам удалось получить первые конъюгаты аниона *клозо*-додекабората с тимидином двумя универсальными и эффективными методами [4]. В докладе будут представлены данные по синтезу новых борсодержащих аминокислот, липидов [5] и карборанкарбоновых кислот [6].

Мы благодарим наших соавторов из России, Германии и Польши за плодотворное сотрудничество и Президиум РАН (программа П-18) и Российский фонд фундаментальных исследований (проекты 08-03-00463, 09-03-00504, 09-03-00701, 10-03-91331 и 10-03-00698) за финансовую поддержку.

1. V.I. Bregadze, A.A. Semioshkin, J.N. Laskova, M.Ya. Berzina, I.A. Lobanova, I.B. Sivaev, M.A. Grin, R.A. Titeev, D.I. Brittal, O.V. Ulybina, A.V. Chestnova, A.A. Ignatova, A.V. Feofanov, A.F. Mironov, *Appl. Organomet. Chem.*, 2009, 23, 370.
2. М.А. Грин, Р.А. Титеев, Д.И. Бриттал, А.В. Честнова, А.В. Феофанов, И.А. Лобанова, И.Б. Сиваев, В.И. Брегадзе, А.Ф. Миронов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2010, 215.
3. A. Semioshkin, O. Tsaryova, O. Zhidkova, V. Bregadze, D. Wöhrle, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2005, 9, 268; 2006, 10, 1293.
4. A. Semioshkin, J. Laskova, B. Wojtczak, A. Andrysiak, I. Godovikov, V. Bregadze, Z.J. Lesnikowski, *J. Organomet. Chem.*, 2009, 694, 1375.
5. A. Semioshkin, J. Laskova, O. Zhidkova, I. Godovikov, Z. Starikova, V. Bregadze, D. Gabel, *J. Organomet. Chem.*, 2010, 695, 370.
6. M.Yu. Stogniy, I.B. Sivaev, P.V. Petrovskii, V.I. Bregadze, *Dalton Trans.*, 2010, 39, 1817.

“ONE POT” МЕТОДЫ В СИНТЕЗЕ АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИХ АРОМАТИЧЕСКИХ РЕТИНОИДОВ

В.Г. Трибулович, А.В. Гарабаджиу, И. Калвиньш

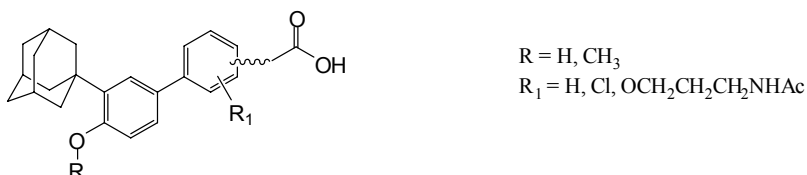
НИИ Группы СЗО РАМН, 196376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17,
tribulovich@rambler.ru

СПбГТИ(ТУ), 190013, Санкт-Петербург, Московский пр. 26.,
gar-54@mail.ru

Институт Органического Синтеза, LV-1006 Латвия, Рига, Айзкрауклес 21

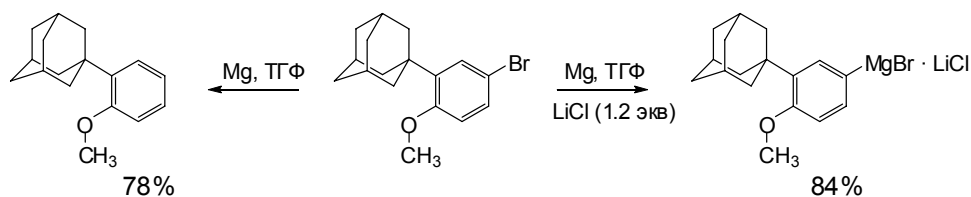
Ретиноиды являются специфическими модуляторами клеточной пролиферации, дифференциации и морфогенеза. Современный этап исследований ретиноидов сконцентрирован в области терапии онкологических [1] и дерматологических заболеваний [2]. Несмотря на проявляемую активность, клиническое применение природных ретиноидов ограничено в силу их малой селективности. Поиск селективных синтетических ретиноидов является актуальной задачей на протяжении последних десятилетий.

Молекула ретиноида состоит из трех главных структурных компонентов: циклической концевой группы, полиеновой боковой цепи и полярной концевой группы. Каждый из этих компонентов можно модифицировать, например циклическая концевая группа может быть ароматической, а полиеновая цепочка свернута в цикл, это дает возможность получения широкого ряда синтетических ретиноидов, которые могут сильно отличаться от природных по своему фармакологическому профилю. В настоящее время в литературе утвердился термин “адамантилзамещенные ретиноиды”, поскольку этот ряд соединений исследуется с целью поиска новых противораковых препаратов.



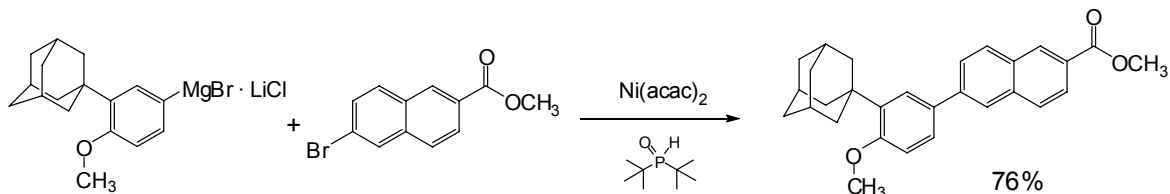
Ключевой стадией построения углеродного скелета ретиноида является образование С-С связи между 3-(1-адамантил)-4-алкоксифенильным и арильным фрагментом, содержащим полярную группу. Для проведения селективного синтеза с высоким выходом требуется функционализация одного из сочетаемых фрагментов. Поскольку 3-(1-адамантил)-4-алкоксифенильный фрагмент входит в состав ряда адамантилзамещенных ретиноидов, мы выбрали для функционализации именно его.

Нами было установлено, что фактором, определяющим успешное получение реактива Гриньяра из 2-(1-адамантил)-4-броманизола является наличие в реакционной смеси хлористого лития (1.2 экв). В отсутствие LiCl преимущественным направлением реакции является формальное восстановление до 2-(1-адамантил)-анизола.

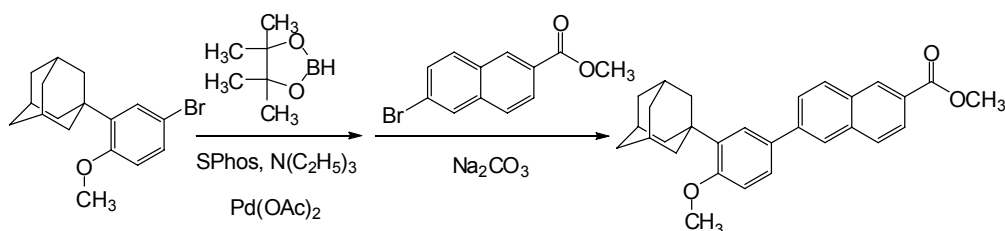


Кросс-сочетание по методу Кумады, в отличие от методов Сузуки и Негиши не требует дополнительной функционализации магнийорганического соединения и может быть отнесено к “one-pot” методам. Однако имеется мало информации о проведении реакции Кумады с арилмагнийгалогенидами, дезактивированными комплексообразованием с хлористым литием [3].

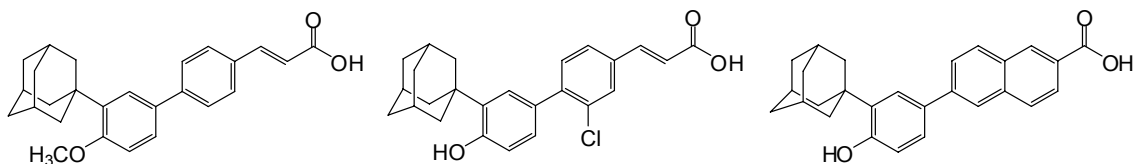
Мы предположили, что в реакции Кумады для дезактивированных арилмагнийгалогенидов возможно использование каталитической системы фосфиноксид - Ni[0]. Проведение кросс-сочетания по Кумадэ 3-(1-адамантил)-4-метоксифенилмагнийбромида в комплексе с хлористым литием с метил 6-бromo-2-нафтоатом при использовании каталитической системы ди-*трет*-бутил-фосфиноксид - Ni(acac)₂ позволило нам получить метил 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтоат с выходом 76%.



Альтернативным способом функционализации является каталитическое сочетание боросодержащего нуклеофильного реагента и арильного электрофильного субстрата [4]. Поскольку условия проведения данной реакции и реакции каталитического сочетания по Сузуки-Мияре имеют лишь небольшие различия (во втором случае необходимо более сильное основание), существует возможность проведения последовательно двух процессов, без выделения промежуточного продукта - пинакольного эфира арилборной кислоты [5]. Нами установлено, что применение 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (Sphos) в качестве лиганда позволяет осуществлять эффективный "one-pot" синтез. В качестве оптимального реагента для функционализации, экспериментальным путем был подобран пинаколборан.



Разработанные нами "one-pot" методы были использованы для получения как известных, так и новых адамантилзамещенных ретиноидов.



Данные препараты проявляет активность как *in vitro*, так и *in vivo*, они замедляют пролиферацию раковых клеток и селективно индуцируют апоптоз.

1. Camacho L. H., *J. Biol. Regul. Homeost Agents*. 2003. Vol. 17. No 1. P. 98.
2. Orfanos C. E., Zouboulis C. C., *Drugs* 1997. Vol. 53. No 3. P. 358.
3. Martin R., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.* 2007, Vol. 129. N 13. P. 3844.
4. Ishiyama T., Murfata M., *J. Org. Chem.* 1995. Vol. 60. N 23. P. 7508.
5. Zhu L., Duquette J., *J. Org. Chem.* 2003. Vol. 68. N 9. P. 3729.

ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ФАРМАКОЛОГИИ ДИТЕРПЕНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ

Ф.Н. Джахангиров

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова
АН Республики Узбекистан
100170, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека 77
ttd44@mail.ru*

Достигнутые, к настоящему времени успехи в области фармакологии дитерпеноидных алкалоидов (ДА) в значительной степени связаны с достижениями в области выделения и установления химического строения различных структурных типов ДА.

Начатые ИХРВ АН РУз с 60-х годов прошлого столетия под руководством М.С. Юнусова интенсивные исследования в области химии различных структурных типов ДА заложили основу для систематических исследований фармакологических свойств ДА и выявления зависимости структура-активность в ряду данного класса природных веществ.

В результате этих исследований был установлен спектр биологического действия ДА. Выявлены новые вещества, обладающие выраженными курареподобными, нейрокардиотоксическими, миотропными, спазмолитическими, местноанестезирующими, анальгетическими, противовоспалительными, нейропротекторными и антиаритмическими свойствами, представляющие фундаментальный и практический интерес в качестве лекарственных препаратов и биореактивов.

В практическую медицину внедрены противоаритмические средства аллапинин и аклезин. Проходят клинические испытания в качестве новых противоаритмических препаратов аксаритмин и N-дезацетиллапаконитин. На стадии внедрения находятся «зеракор», 1-бензоилнапелин и курареподобный препарат «ротундолий». Для различного рода фундаментальных медико-биологических исследований предложены 24 биореактива, которые реализуются на мировом рынке французской фирмой «Латоксан». По данным литературы, для различных структурных типов ДА установлена противоопухолевая, цитотоксическая, антиконвульсантная, иммуномодулирующая, антифибринолитическая, инсектицидная, противомикробная и противовирусная активность.

АДДУКТЫ ПРИРОДНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ И ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ. МЕХАНОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

**А.В. Душкин, В.И. Евсеенко, Е.С. Метелева, Т.Г. Толстикова,
М.П. Долгих, М.В. Хвостов**

*Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН,
Российская Федерация, 630128, Новосибирск, ул. Кутумеладзе, 18,
dushkin@solid.nsc.ru*

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 9*

Одним из важнейших направлений развития современной фармации является разработка эффективных средств доставки активных ингредиентов лекарственных средств – так называемые “Drug Delivery Systems”. В русле этого направления лежит повышение эффективности и безопасности твердых лекарственных форм путем коррекции их сольубилизационных характеристик. Для создания лекарственных средств с направленной скоростью высвобождения действующих веществ, весьма перспективны методы химии твердого тела, а именно использование механохимических превращений в смесях твердых веществ. Преимуществом механохимической технологии является возможность проведения технологического процесса в одну стадию механической обработки порошкообразного материала, а также отсутствие растворителей, расплавов и технологических операций, связанных с их использованием. В настоящей работе исследованы возможности механохимического синтеза и свойства аддуктов малорастворимых лекарственных веществ (ЛВ) и природных полисахаридов – арабиногалактана из лиственницы Сибирской и Гмелина, фруктового пектина и хитозана, а также глицирризиновой кислоты, полусинтетического полисахарида гидроксипектина, биосинтетических декстранов и бета-циклодекстрина. Используемые нами полисахариды являются фармацевтически приемлемыми для использования в составе лекарственных средств. По ряду причин жидкофазные (из растворов и расплавов) способы получения их твердых дисперсий/аддуктов с малорастворимыми в воде лекарственными веществами имеют существенные ограничения. В этих случаях механохимический путь получения таких композиционных материалов является наиболее эффективным.

В настоящей работе нами получены твердые дисперсии малорастворимых лекарственных веществ и арабиногалактана, пектина, хитозана, гидроксипектина, бета-циклодекстрина, декстранов 10, 40 и 70, а также глицирризиновой кислоты. Физико-химические изменения в твердых фазах после механической активации в планетарной (40g) и ротационной (1g) шаровых мельницах в смесях исследованных веществ в различных весовых соотношениях исследованы методами рентгенофазового анализа, дифференциальной сканирующей калориметрии, ВЭЖХ и оптической микроскопии. Молекулярная динамика межмолекулярных взаимодействий в растворах также исследована методами ЯМР-релаксации. Произведены гель-хроматографические исследования молекулярно-массовых характеристик полисахаридов и их самоассоциации. Обнаружено значительное повышение растворимости лекарственных субстанций из полученных дисперсий за счет образования водорастворимых комплексов лекарственных веществ с примененными комплексообразователями. Так, при комплексообразовании, общая концентрация ЛВ в растворе $C_{\text{ЛВ}}$ будет равна сумме концентраций свободного ЛВ_{pp} и ЛВ, находящегося в составе комплексов.

$$C_{\text{ЛВ}} = [\text{ЛВ}_{\text{pp}}] + [\text{ЛВ}_{\text{комплекс}}]$$

Увеличение растворимости ЛВ в растворе, в присутствии комплексообразователя будет $X = C_{\text{ЛВ}} / [\text{ЛВ}_{\text{pp}}]$. Значение повышения растворимости удобно использовать в качестве критерия прочности образующихся межмолекулярных комплексов, поскольку величина X прак-

тически пропорциональна константе его стабильности. Примеры численных значений экспериментально измеренных X некоторых малорастворимых лекарственных веществ из твердых дисперсий с комплексообразователями, приготовленных в весовом соотношении 1:10 приведены в таблице.

Лекарственное вещество	Комплексообразователь	Увеличение растворимости X , без м/а	Увеличение растворимости X , после м/а
Диазепам	арабиногалактан	1,8	2,4/48,2*
Диазепам	пектин	отсутствует	14
Диазепам	бета-циклодекстрин	1,7	1,8
Диазепам	декстран-40	1,04	1,92
Ммезапам	арабиногалактан	4,9	19,1/140,6*
Мезапам	пектин	отсутствует	77
Мезапам	бета-циклодекстрин	4,1	4,6
Азалептин	арабиногалактан	4,4	20,5/107,9*
Азалептин	пектин	отсутствует	41
Азалептин	бета-циклодекстрин	11,7	15,1
Индометацин	арабиногалактан	1,1	9,9/40,4*
Индометацин	бета-циклодекстрин	1,2	2,4
Ибупрофен	арабиногалактан	отсутствует	16,5*
Нифедипин	арабиногалактан	1,8	6,9
Нифедипин	глицирризиновая кислота	1,3	5,1
Иодантипирин	арабиногалактан	1,6	11,5*

* механохимическая активация в ротационной шаровой мельнице.

Арабиногалактан и глицирризиновая кислота во всех случаях являются наиболее эффективными комплексообразователями и позволяют достичь наибольшей растворимости исследованных ЛВ. В обоих случаях молекулы ЛВ включаются в самоассоциаты вышеуказанных комплексообразователей – тримеров, гексамеров и додекамеров в случае арабиногалактана или в мицеллы, состоящие из 60-90 молекул глицирризиновой кислоты. Механохимический метод синтеза весьма значительно (до ~20 раз) увеличивает прочность межмолекулярных комплексов, вероятно, за счет их формирования в безводной твердой среде или в процессе неравновесного растворения твердых дисперсии.

В проведенных в НИОХ СО РАН токсико-фармакологических испытаниях механохимически синтезированных композитов арабиногалактана и лекарственных веществ показано снижение (до 20 раз) терапевтической дозы при сохранении базовой фармакологической активности, а так же снижение побочных эффектов, например, ulcerогенности у нестероидных противовоспалительных препаратов. Показана перспективность использования полученных в настоящей работе механохимическим путем твердых дисперсий/аддуктов малорастворимых лекарственных веществ с полисахаридами и другими родственными соединениями, как основы лекарственных средств повышенной эффективности и безопасности.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСА ЛАПАКОНИТИНА С ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

**Ф.С. Зарудий, Р.Ю. Хисамутдинова, Н.Ж. Басченко,
М.С. Юнусов, Ю.И. Муринов**

*Институт органической химии УНЦ РАН, 450054, Уфа, пр. Октября, 71
newpharm@anrb.ru*

В настоящее время в клинической практике применяются различные медицинские препараты, содержащие производные глицирризиновой кислоты (ГК), получаемые из корня солодки. Наличие полярных гидрокси- и карбоксильных групп обуславливает способность ГК к образованию комплексов с органическими молекулами, в результате чего наблюдается снижение побочного токсического действия основного препарата и усиление его фармакологической эффективности [1].

В случае с лапаконитином (ЛА), являющимся действующим веществом противоаритмического препарата аллапинин, оказалось возможным получить комплекс состава 1:4 (ЛА:ГК). По значениям LD₅₀ комплекс ЛА с ГК относится к классу умереннотоксичных соединений [3,4].

На экспериментальных моделях аритмий различного генеза, вызванных химическими соединениями, комплекс не уступал аллапинину по способности устранять возникшие нарушения ритма, удлинять латентный период возникновения аритмии и превосходил препарат сравнения по продолжительности оказываемого им антиаритмического эффекта. [3]. Эффективная доза комплекса ЛА с ГК, предупреждающая течение и исход аконитиновой и хлоридкальциевой аритмии у 50 % крыс (ED₅₀), составила, как и у аллапинина – 0,3 мг/кг. Ширина его терапевтического действия (LD₅₀/ED₅₀) была выше в 7 раз по сравнению с гидробромид лапаконитином (аллапинин). Выраженный противофибрилляторный эффект комплекса наблюдался и на моделях аритмий желудочкового типа, вызванных электрической стимуляцией миокарда крыс и двустепенной перевязкой коронарной артерии у собак по методу А. Harris.

В дозах, вызывающих выраженный и длительный антиаритмический эффект, комплекс ЛА с ГК не угнетал сократительную способность миокарда и не снижал системное артериальное давление, что является благоприятным дополнением к спектру его антиаритмического действия. В экспериментах, выполненных на крысах при внутривенной инфузии со скоростью кратной 2ED₅₀, уровень аритмогенности комплекса оказался ниже, чем у аллапинина.

Многие современные антиаритмические препараты, в дозах оказывающих противоаритмический эффект, вызывают угнетение ганглионарной проводимости, обладают М-холинолитическим или адrenoлитическим действиями, что в ряде случаев значительно ограничивает их сферу практического применения. Комплекс ЛА с ГК в острых опытах на анестезированных кошках в дозах 0,5-2 мг/кг (в/в) не изменял гипотензию и брадикардию, обусловленную внутривенным введением ацетилхолина или электрическим раздражением периферического конца блуждающего нерва, т.е. не оказывал блокирующего действия на сердечные ганглии блуждающего нерва и не влиял на М-холинорецепторы сердца и сосудов.

Результатами проведенных доклинических токсикологических исследований установлено, что комплекс ЛА с ГК в опытах на крысах в дозах 2, 50 и 100 мг/кг при 60 дневном применении, хорошо переносится подопытными животными, о чем свидетельствовали данные веса животных, уровень лейкоцитов и эритроцитов, данные биохимических исследований сыворотки крови. Кумулятивное действие комплекса было слабо выражено и носило функциональный характер. Комплекс в дозах 1-5 мг/кг достоверно не изменял продолжительность наркотического действия гексенала и хлоргидрата, в дозе 50 мг/кг уменьшал интенсивность и продолжительность судорожного действия кортизола. Комплекс ЛА с ГК в дозах 2,5-5 мг/кг не влиял на прочно выработанные, в условиях лабиринта и двигательного

пищевые условные рефлексy крыс. Его действие на центральную нервную систему было выражено слабо и проявлялось в дозах более чем в 10-40 раз превышающих эффективные противоаритмические дозы.

Комплекс в дозе 100 мг/кг не вызывал статистически достоверного снижения уровня гемагглютининов, не оказывал статистически значимых изменений активности и интенсивности фагоцитоза - не оказывал токсического действия на иммунную систему у крыс.

В эффективной терапевтической дозе и в дозе в 10 раз ее превышающей, в опытах на морских свинках, комплекс не вызывал признаков реакции общей анафилаксии, алергизирующего действия, не вызывает кожно-раздражающего действия при нанесении на кожу в опытах на крысах.

В экспериментах по исследованию мутагенной активности комплекса, не отмечалось повышенной чувствительности половых клеток самцов к его воздействию на каких-либо отдельных стадиях сперматогенеза. Число мест имплантации живых эмбрионов, пред-, пост-имплантационная и общая эмбриональная гибель эмбрионов для всех стадий сперматогенеза также находилась в пределах контрольных значений. комплекс не вызывал генетических изменений ни в соматических, ни в половых клетках мышей и крыс.

Таким образом, в результате комплексообразования лаппаконитина с глицирризиновой кислотой в молярном соотношении 1:4, наряду с усилением главного - противоаритмического действия, оказалось возможным в 8 раз снизить побочное токсическое действие основного препарата. Используя лаппаконитин в меньших, по сравнению с аллапинином, дозах, в клинических условиях при различных аритмиях можно будет достичь терапевтического эффекта без существенных токсических действий, присущих многим антиаритмическим препаратам. Комплекс ЛА с ГК не оказывает токсического действия на иммунную систему, не обладает алергенным, мутагенным, эмбриогенным и тератогенным действиями. Полученные данные позволят считать его малотоксичным и предполагают безопасность его применения у больных лечебной практике..

1. Толстиков Г.А., Балтина Л.А. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине, Новосибирск: Академическое издательство «Гео», 2007, 311 с.

2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: под общ. ред. В.П. Фисенко, М.: ЗАО «ИИА «Ремедиум», 2000.

3. Хисамутдинова Р.Ю., Басченко Н.Ж., Зарудий Ф.С. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2006, 69, 3, 26.

4. ГОСТ 12.1.007-76* ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

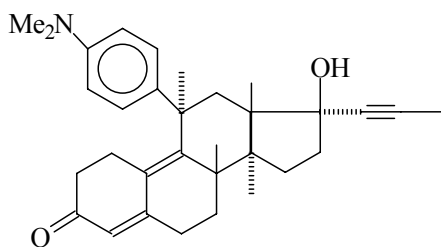
СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА

Ф.С. Зарудий, Н.А. Иванова, М.С. Мифтахов, Т.А. Сапожникова,
С.Ф. Габдрахманова, Н.С. Востриков, В.В. Лоза, Н.А. Басченко

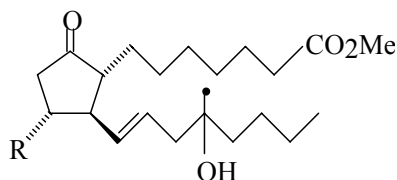
*Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук
450054, Уфа, пр. Октября, 71
bioereg@anrb.ru*

Неослабевающий интерес к простагландинам (ПГ) связан с необычайной высокой и разнообразной биологической активностью этих веществ. Простагландины содержатся во всех тканях и наряду с циклическими нуклеотидами и ионами Ca^{++} являются основными регуляторными компонентами клетки. Однако часто в результате широты спектра действия лечебное воздействие природных ПГ сопровождается рядом серьезных побочных эффектов, что, наряду с быстрой инактивацией в организме, препятствует их широкому клиническому использованию. Более перспективны синтетические ПГ, в частности, метилзамещенные аналоги, сочетающие высокую активность с направленностью биологического действия и метаболической стабильностью.

Первым из внедренных в практику лекарственных средств на основе ПГ является 16-метилзамещенный аналог ПГЕ₁ – (±)-мизопропрост **1**. Препараты на его основе (Сайтотек, Артротек) эффективны при лечении индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами гастропатий желудочно-кишечного тракта, а в последнее десятилетие стали очень активно применяться в комбинированных «антигестагенный стероид+простагландин» средствах для акушерства и гинекологии (для прерывания беременности на ранних сроках). Стероидной компонентой служит высокомодифицированный стероид Мифепристон.



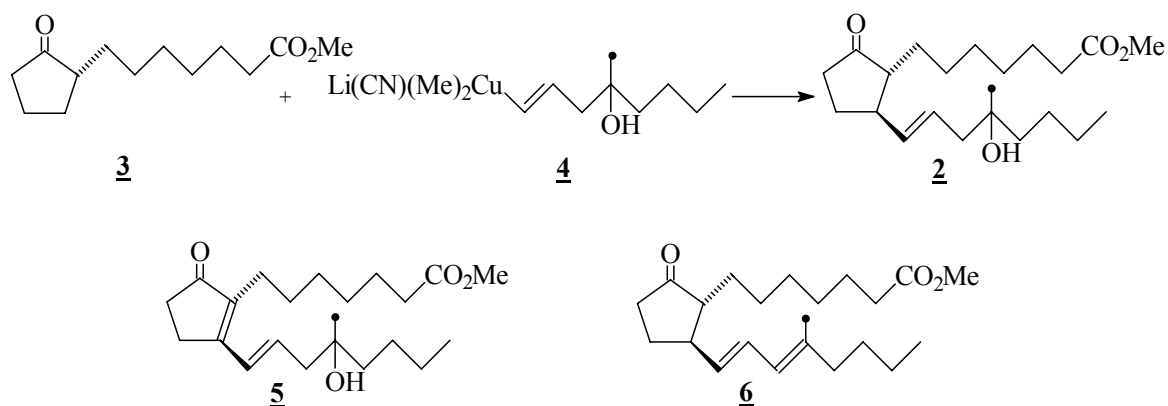
Мифепристон



Мизопропрост, **1** (R=OH)
11-Дезоксимизопропрост, **2** (R=H)

Синтез 11-дезоксипроизводного мизопростола сходной топологии – 11-дезоксимизопростола **1**, был осуществлен нами с использованием купратного подхода путем взаимодействия при $-60^{\circ}C$ легкодоступного циклопентенона **3** с приготовленным *in situ* купратным реагентом **4**, последующим кислотным гидролизом реакционной массы и хроматографической очистки целевого соединения.

Изучение фармакологической активности 11-дезоксимизопростола **1**, показало, что, последний обладал вдвое меньшей токсичностью, чем мизопропрост, и несмотря на отсутствие фармакологически важной 11-окси-функции, полученный новый аналог, показал ряд полезных фармакологических свойств.



Так, нами обнаружено, что 11-дезоксимизопростол проявляет:

- выраженные гастрозащитные свойства (сравнимые и выше, чем мизопростол) как при профилактическом режиме введения на моделях экспериментальных язв, вызванных НПВС, серотонином, перевязкой пилоруса и нейрогенным способом, так и при лечебном режиме введения на моделях хронических, длительно не заживающих язв, вызванных введением гистамина уксусной кислоты, этанола и криогенным способом;

- гепатопротекторные и желчегонные свойства: лечение животных 11-дезоксимизопростолом достоверно снижало уровень ферментов трансаминаз: АЛТ – в 2,9 раза ($P < 0,05$) и АСТ – в 5,6 раза ($P < 0,05$) по сравнению с контролем и было аналогично действию мизопростола. Усиливался и желчевыделительный процесс;

- противовоспалительные свойства на экссудативной фазе острых экспериментальных воспалений;

- антиагрегантные свойства, в отдельных случаях, аналогичные вазапрантану, известному широко используемому антиагрегантному препарату на основе нативного ПГЕ₁;

- в дозе 2×10^{-6} г/мл усиливает сократительную активность матки небеременных крыс в опытах *in vitro*;

- при пероральном введении в дозе 100 мкг/кг, с 1 по 6 и с 6 по 16 день беременности 11-дезоксимизопростол повышает уровень прогестерона в инкубатах яичников беременных крыс, проявляя лютеотропные свойства;

- при пероральном введении в дозе 100 мкг/кг, с 1 по 16 день беременности 11-дезоксимизопростол понижает уровень прогестерона в инкубатах яичников беременных крыс, вызывая аборт у 66,7% животных.

Сочетание высокой утеротонической активности 11-дезоксимизопростола и низкой токсичности открывает перспективы использования 11-дезоксимизопростола в качестве простагландинной компоненты для создания отечественного комбинированного препарата для гинекологии. Для проведения предклинических испытаний была изготовлена опытная партия таблетированной формы 11-дезоксимизопростола, и в связи с необходимостью стандартизации действующего вещества были осуществлены оригинальные синтезы РГВ-аналога 11-дезоксимизопростола **5** и продукта его С(14,15) дегидратации **6** – минорных изомеров, ожидаемых по технологическим схемам.

СПЕКТРЫ ВОЗБУЖДЕНИЯ И ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ КАК МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ НА ПРИМЕРЕ 5-ФТОРУРАЦИЛА, ТРИПТОФАНА И РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

Ш.Х. Ганцев, Ф.А. Халиуллин, С.С. Остахов, В.П. Казаков

*Башкирский Государственный медицинский университет
450000, Уфа, ул. Ленина 3
Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450054, Уфа, пр. Октября, 71
kazakov@anrb.ru*

Как известно, люминесценция позволяет определять весьма малые концентрации биологически активных веществ, что во все большей степени и применяется в медицине. Вместе с тем в исследовательской, лабораторной практике большой интерес вызывает чувствительность люминесценции к образованию координационных связей, структурным формам биологически активных соединений. При этом авторы привлекают спектры фотолюминесценции чаще, чем спектры возбуждения. Между тем последние не менее, а иногда и более информативны.

В докладе рассматриваются возможности, как люминесцентной спектроскопии, так и спектроскопии возбуждения на примере нескольких ярко флюоресцирующих биологически активных соединений, таких как 5-фторурацила, применяемого в онкологии, известной белковой молекулы триптофана и ряда недавно впервые синтезированных тиетан - производных 1.2.4-триазолов.

Рассмотрена обнаруженная нами в водно-спиртовом растворе аномальная флюоресценция триптофана со второго, более высоколежащего уровня ($S_2 \rightarrow S_0$) с максимумом при длине волны 295 нм и установлено, что квантовый выход флюоресценции аминокислоты с этого уровня зависит от частоты возбуждающего света (то есть нарушается закон Вавилова). Особо следует подчеркнуть, что в чистых растворителях, как в воде, так и в абсолютизированном C_2H_5OH , излучательный переход со второго синглетно-возбужденного S_2 -уровня на основной не наблюдается. Показано, что возможность перехода со второго синглетно-возбужденного S_2 -уровня аминокислоты на основной определяется процессами супрамолекулярной самоорганизации водно-этанольных растворов, что приводит к медленным, измеряемым сутками, процессам изменения в спектрах люминесценции. "Аномальная" $S_2 \rightarrow S_0$ ФЛ триптофана определяется процессами структурообразования водно-этанольных растворов и это позволяет использовать ее в качестве люминесцентного зонда при исследовании динамики возникновения и разрушения супрамолекулярных ансамблей. Исследовано фотоокисление триптофана в комплексах с уранил-ионом при их селективном возбуждении и определены квантовые выходы окисления аминокислоты. Установлено, что фотосенсибилизированное уранил-ионом окисление, приводящее к катаракте, протекает по цепной реакции катион-радикалов триптофана с O_2 , а не по общепринятому механизму взаимодействия катион-радикала субстрата с супероксид-ионом \dot{O}_2 . Взаимодействие O_2 с триптофаном идет через промежуточный диоксетан с образованием N-формилкинуруенина, последующий гидролиз которого приводит к кинуренину и муравьиной кислоте. Полученные результаты заставляют по-новому взглянуть на процессы фотодеструкции белков, в частности приводящих к такому распространенному заболеванию как катаракта.

На примере исследования спектров возбуждения 5-фторурацила – эффективного противоопухолевого препарата, показана возможность анализа кето-енольных изомерных форм этой молекулы. Было обнаружено значительное несоответствие спектров поглощения и возбуждения, которое, как оказалось, обусловлено присутствием в равновесном растворе нескольких изомеров. Из теоретически возможных шести изомерных форм удалось выделить с помощью спектров возбуждения четыре. Проведено разложение полного спектра возбужде-

ния на компоненты, соответствующие разным изомерам. Таким образом, выделяя характерные для каждого из них области возбуждения, удалось получить соответствующие каждой из форм полосы люминесценции. Так, при возбуждении светом 340 нм наблюдается флюоресценция с максимумом 440 нм, которая отнесена к диенольной форме 5-фторурацила. Ранее возможность спектрально-люминесцентной регистрации наименее устойчивого в нейтральной среде диенольного таутомера не принималась во внимание.

Продемонстрировано, что лабильное кето-енольное равновесие форм фторурацила в водных растворах может быть дифференцировано селективностью комплексообразования его таутомеров. В качестве комплексообразователя был выбран триптофан – аминокислотный остаток белков, ответственный за их флюоресценцию. Установлено, что фторурацил тушит флюоресценцию белков в соответствии с уравнением Штерна-Фольмера: $I_0/I - 1 = K [Q]$ с константой $K = 15 \times 10^3$ л/моль. Показано, что с помощью спектров возбуждения могут быть идентифицированы минорные количества присутствующих в препарате изомеров, которые отнюдь не являются желательными для введения в живой организм. Оказалось, что при тушении флюоресценции триптофана сенсibilизированное свечение 5-фторурацила не регистрируется, несмотря на перекрывание спектров испускания аминокислоты и поглощения фторурацила. Это свидетельствует о статическом механизме тушения. При полном тушении флюоресценции триптофана начинает регистрироваться спектр возбуждения фторурацила, в котором наблюдается изменение соотношений интенсивности переходов в таутомерах, а перегиб в области 340–370 нм, отнесенный к диенольной форме фторурацила преобразуется в максимум. Возбуждение в длинноволновом максимуме в присутствии триптофана позволяет отчетливо регистрировать диенольную форму таутомера. Исследована флюоресценция крови в присутствии 5-фторурацила. Обсуждаются особенности изменения в спектрах в зависимости от концентрационных условий. Показано, что по тушению флюоресценции крови можно количественно определять концентрацию 5-фторурацила от миллидо микро-молей. Полученные результаты открывают перспективу флюоресцентного титрования многокомпонентных растворов биологических жидкостей в экспресс-анализе количественного определения 5-фторурацила, что весьма существенно при исследовании пролонгированных его лекарственных форм. Таким способом удается избежать трудоемкую стадию подготовки проб, характерную для спектрофотометрического метода.

Исследовались флюоресценция впервые синтезированных тиетан – производных 1,2,4-триазолов, содержащие сульфидную, сульфоксидную и сульфоновые группы. Определены квантовые выходы люминесценции, влияние растворителя и комплексообразования с ионами европия. Получены спектры возбуждения и люминесценции также и бромпроизводных 1,2,4-триазолов, для которых характерно увеличение яркости свечения в красной области спектра, которое отнесено к запрещенным триплет-синглетным переходам, спектры возбуждения которых лежат в зеленой области спектра. В спектре возбуждения проявляются два центра поглощения и соответственно две области в спектре испускания. Наличие двух изолированных центров излучения и возбуждения с несомненностью можно отнести к одному фрагменту молекулы, а именно триазольному, ибо, как оказалось, другие фрагменты не являются эмиттерами, а только дезактивируют возбужденные состояния.

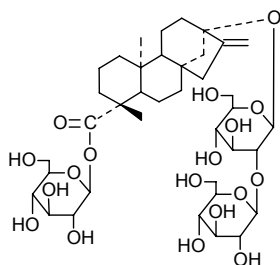
АНТИТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛИКОЗИДОВ РАСТЕНИЯ *STEVIA REBAUDIANA* И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

В.Е. Катаев

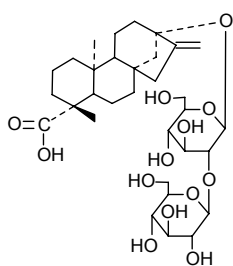
Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
Казанского научного центра РАН
kataev@iopc.ru

Обобщены и проанализированы литературные данные о антитуберкулезной активности природных метаболитов из числа терпеноидов, стероидов и гликозидов.

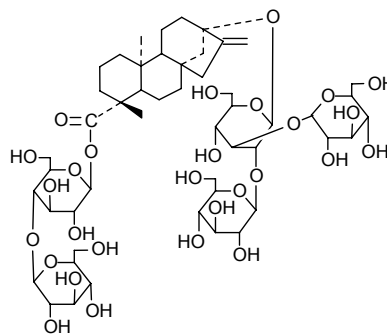
Изучена антитуберкулезная активность ($H_{37}R_V$, *in vitro*) и острая токсичность (мыши, *per os*) гликозидов растения *Stevia rebaudiana* Bertoni стевиозида **1**, стевиолбиозида **2**, продуктов ферментативного гликозилирования стевиозида **3-6** и их композиций с противотуберкулезным препаратом изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты). Установлено, что приготовлением таких композиций можно перевести



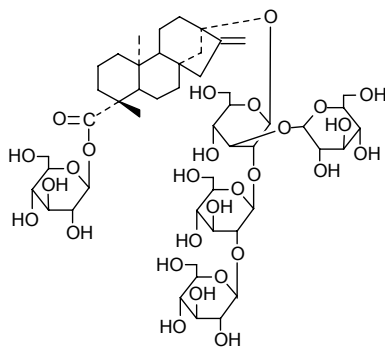
1



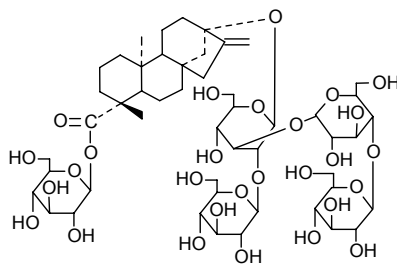
2



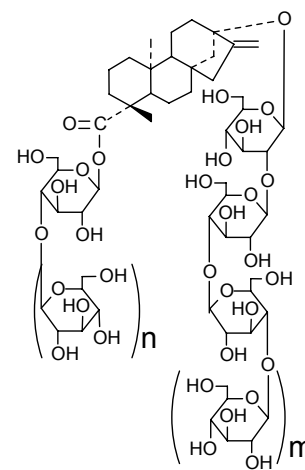
3



4



5

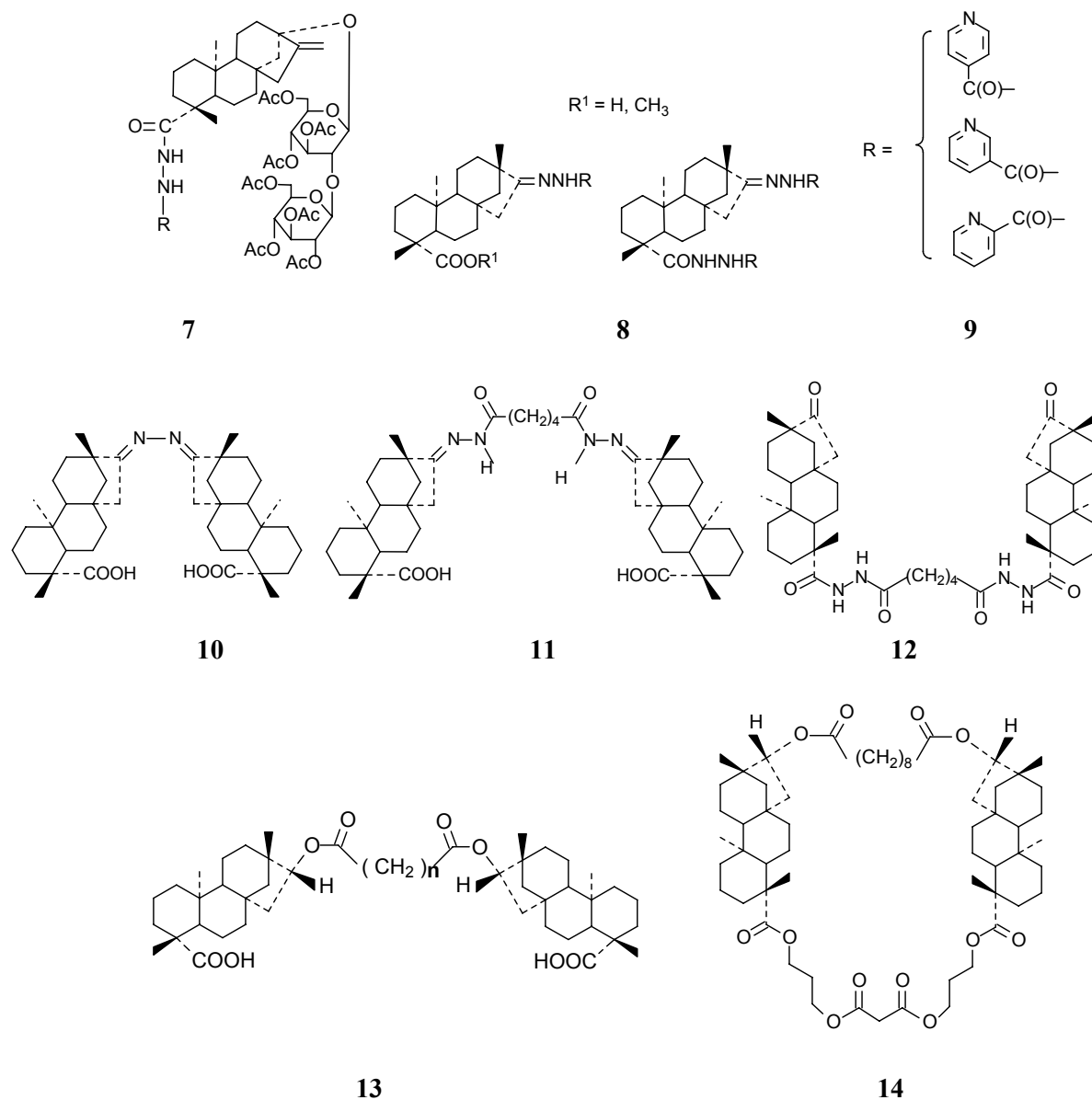


6

изониазид из класса малотоксичных веществ ($LD_{50} = 178$ мг/кг) в класс малоопасных ($LD_{50} = 2000 - \text{более } 8000$ мг/кг) при сохранении присущей ему высокой активности (МИК = 0.2 мкг/мл).

Синтезированы конъюгаты изониазида с гликозидом стевиолбиозидом и дитерпеноидом изостевиолом общих формул **7-9**, а также биядерные производные изостевиола **10-14**, в которых два *энт*-бейерановых каркаса соединены спейсерами различного строения, как с азот-

содержащими фармакофорными группами **10-12**, так и без них **13-14**, в том числе, первый представитель синтетических макроциклов в ряду высших терпеноидов **14**.



Синтезированные соединения **7-14** проявляют высокую (МИК = 1-20 мкг/мл) антибактериальную активность ($H_{37}R_v$, *in vitro*). Проведена корреляция «строение-активность». Высказано предположение о возможной причине ингибирования соединениями **1-14** роста клеток *M. tuberculosis*.

*Работа выполнена при финансовой поддержке программы № 21
Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине».*

ИММОБИЛИЗАЦИЯ ПРИРОДНЫХ ПОРФИРИНОВ НА ПОЛИМЕРНЫЕ НОСИТЕЛИ. ЗАДАЧИ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

О.И. Койфман, Т.А. Агеева, Ю.В. Романенко, Н.В. Жеглова

*Ивановский государственный химико-технологический университет,
Институт химии растворов РАН, Иваново, пр. Ф. Энгельса, 7
koifman@isuct.ru*

Несмотря на то, что в настоящее время ведется интенсивный поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии опухолей на основе синтетических порфиринов, их природные аналоги широко используются в препаратах «Фотодитазин», «Фотолон», «Фотогем». Производные хлорофилла *a*, используемые в первых двух препаратах, имеют несомненные преимущества, заключающиеся в том, что они обладают высоким квантовым выходом образования синглетного кислорода, интенсивный максимум поглощения в области 660–820 нм, наиболее низкую токсичность и возобновляемые источники сырья. В связи с этим поиск методов выделения хлорофиллов из различных источников, направленная модификация их молекул и получение эффективных фотосенсибилизаторов на их основе, представляет несомненный интерес.

В докладе приводятся особенности выделения природных хлорофиллов из различных растительных источников, пути их химических превращений и методы получения метилфеофорбида *a* и хлорина *e₆*. В докладе рассматриваются литературные и разработанные в лаборатории авторов методы модификации природных порфиринов с целью получения субстратов для фотосенсибилизаторов нового поколения с интенсивным поглощением света в длинноволновой области.

Одним из путей повышения эффективности действия этих соединений является включение порфиринов в полимерную матрицу. Закрепление тетрапиррольных макрогетероциклических соединений на полимере-носителе дает ряд преимуществ, заключающихся, прежде всего, в повышении стабильности порфирина и снижении его токсичности к биологическим средам. Все природные порфирины в своей структуре содержат необходимые элементы, позволяющие им тем или иным образом включаться в биополимерные комплексы, и, следовательно, их можно рассматривать как мономеры или иммобилизаны для синтеза новых порфиринопolyмерных систем.

В докладе рассматриваются основные принципы ковалентной иммобилизации природных порфиринов на синтетические и биополимеры. Закрепление производных хлорофилла на полимер-носитель может быть осуществлено с использованием двух типов реакций, характерных для синтеза высокомолекулярных соединений: сополимеризацией порфиринсодержащих мономеров и реакциями полимераналогичных превращений. Первый способ заключается в сополимеризации виниловых мономеров с порфирином, содержащим активную винильную группу, находящуюся на периферии макроцикла; второй основан на химической модификации готового полимера-носителя с известными свойствами и строением. Особое внимание уделяется методам иммобилизации порфиринов на полимеры-носители для получения как водорастворимых порфиринсодержащих препаратов для ФДТ. На основе нерастворимых в водных средах полимерных материалов, модифицированных порфиринами, разработаны методы направленного синтеза препаратов для дезактивации крови от патогенных вирусов визикулярного стоматита, герпеса и др., и их аналогами. В этом случае фотосенсибилизатор, иммобилизованный на поверхности полимера, после использования легко отделяется от биологической среды.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ И ПОЛИМЕРНЫХ КОМПОНЕНТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

А.В. Кучин

*Институт химии Коми научного центра Уральского отделения РАН,
167982, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48
info@chemi.komisc.ru*

В настоящее время особое значение приобретают фармакологические средства природного и полусинтетического происхождения с многофункциональным типом действия (адаптогены, антиоксиданты, антигипоксанты, энергопротекторы, иммуномодуляторы и др.). При этом возникает необходимость комплексного изучения одновременного проявления фармакологической активности, выяснения механизмов действия, а также оценки перспективности их дальнейшей разработки в качестве лекарственных средств.

Способ переработки растительного сырья методом эмульсионной экстракции, позволяет извлекать из сырья низкомолекулярные соединения и использовать их в народном хозяйстве. Экстрагирующие эмульсии используются для извлечения и концентрирования веществ из водных растворов. В технологии не используются токсичные и экологически опасные вещества и реагенты.

Древесная зелень (ДЗ) пихты относится к уникальному и естественно возобновляемому источнику биологически активных соединений. Проведено изучение на экспериментальных животных системных проявлений фармакологической активности экстрактивных веществ из древесной зелени пихты. Установлено, что Сумма полипrenoлов и сумма тритерпеновых кислот из ДЗ пихты могут быть использованы для дальнейшей разработки фармакологических средств с адаптогенными, антитоксическими и антиоксидантными свойствами. В настоящее время наибольший интерес представляет кора, являющаяся отходом переработки древесины, составляющим до 15-17 % от объема заготавливаемой древесины. В экстрактах внешней коры различных видов берез преобладают пентациклические тритерпеноиды группы лупана: бетулин, лупеол, бетулиновая кислота, бетулиновый альдегид. Основной компонент – бетулин. Эти соединения обладают широким спектром физиологической активности: противовоспалительными, радиопротекторными, гепатопротекторными, противовирусными, противоопухолевыми, иммуномодулирующими и антиоксидантными свойствами. Для выделения биологически активных веществ из внешней коры березы использовали эмульсионный способ экстракции. Установлено, что эмульсионный способ экстракции позволяет выделить из коры березы до 33% низкомолекулярных компонентов (выход бетулина составил 17 % от веса а.с.с.).

Одним из главных направлений научных исследований при создании лекарственных средств является совершенствование химического состава фармакологически активных веществ и средств их доставки до «биомишеней» в организме человека.

Целлюлоза, благодаря высокой биосовместимости и доступности и особенно в виде ее структурных модификаций – порошковых целлюлоз, является одним из наиболее перспективных биополимеров для получения соединений класса сульфатированных полисахаридов и антикоагулянтов на их основе. Для придания молекулам полисахаридов необходимых свойств их деполимеризуют, встраивают функциональные группы, объединяют (конъюгируют) с молекулами других полимеров или низкомолекулярных соединений, для которых они способны выступать в роли доставщика к органам и клеткам-мишеням. Установлено, что сульфатированные производные целлюлозы и крахмала обладают АОА в большинстве случаев превышающей показатель в 50 % от активности тролокса. Выявлено значительное различие в показателях АОА для фракций полисахаридов с различной молекулярной массой. Как правило, для сульфатированных производных целлюлозы и крахмала, значения АОА

меньше для фракций с меньшей молекулярной массой. Была показана способность сульфатированных производных ингибировать факторы свертываемости крови, проявлять гиполипидимические и другие свойства, на основании которых можно утверждать о широкой и разнообразной биологической активности полученных полимеров.

В продолжение работы в этом направлении разработан эффективный метод получения сульфатированных производных водорастворимых полисахаридов, выделенных из хвои пихты. Были сульфатированы полимеры, экстрагированные из растительного сырья с помощью щелочного, нейтрального и кислого растворов. Достигнутое содержание серы в сульфатированных образцах достигает 12 %. Осуществлено предварительное исследование гидродинамических свойств полученных линеек новых сульфатированных полимеров и получены первые данные об их гемореологических свойствах.

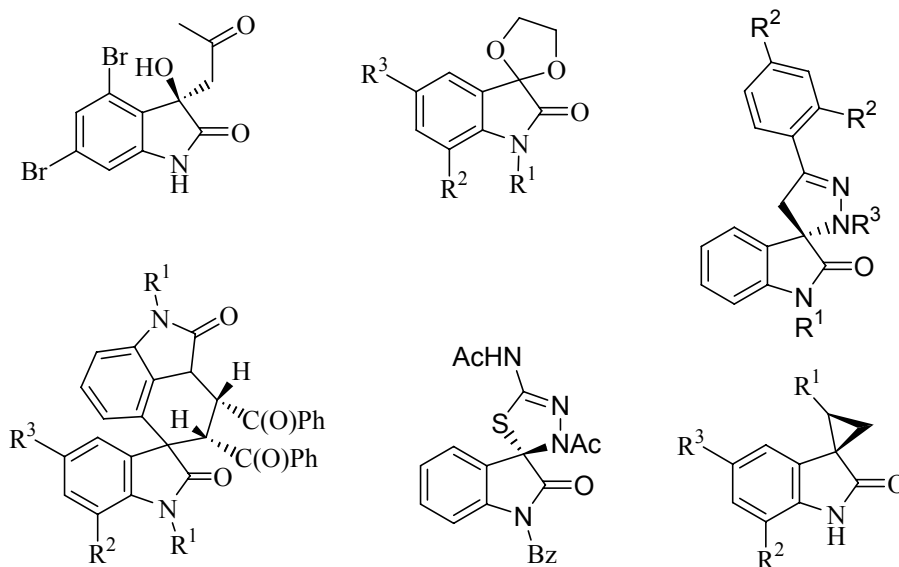
Работа выполнена при поддержке Федерального агентства по науке и инновациям (государственный контракт № 02.740.11.0081), Российской академии наук (фундаментальные исследования, выполняемые по программе Президиума РАН № 21 «Фундаментальные науки - медицине»; фундаментальные исследования, выполняемые по Программе Отделения химии и наук о материалах РАН «Создание научных основ экологически безопасных и ресурсосберегающих химико-технологических процессов. Отработка процессов с получением опытных партий веществ и материалов» и финансируемая из средств Уральского отделения РАН).

НЕКОТОРЫЕ УСПЕХИ В ХИМИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРИРОДНЫХ ОКСИНДОЛОВ И ИХ АНАЛОГОВ

Ф.З. Макаев

*Институт химии АН Молдовы
Академическая 3, MD-2028, Кишинев, Молдова
flmacaev@cc.acad.md and flmacaev@gmail.com*

Среди производных индола, оксиндолы занимают особое место благодаря строению и участию их в жизнедеятельности живых организмов. Легко проследить, что соединения, структуры которых представлены на схеме, являются производными 1*H*-индол-2,3-дионов (изатинов). Благодаря наличию бензопирольного кольца с карбонильной и амидной группами, изатину, характерны реакции нуклеофильного присоединения как по углеродным атомам С-1, С-3, так и по атому азота. Хемоселективность процесса зависит как от природы и количества реагента, так и от растворителя и температуры, и как следствие, исходное в реакции ведет себя либо как лактим либо как лактам.



В докладе будут представлены результаты исследований по синтетическим превращениям изатинов в биологически активные природные и синтетические оксиндолы.

1. Dearden J.C., Hewitt M., Geronikaki A.A., Garibova T.L., Macaev F.Z., Voroninac T.A. QSAR Comb. Sci. 28, 1123-1129, 2009.
2. Macaev F.Z., Radu O.M., Gudima A.P. Russ.Chem.Bl. 7, 380-383, 2008.
3. Macaev F. Synthesis of spiroindolin-2-ones from 1*H*-indole-2,3-dione. In INTERBIOSCREEN Monograph Series "Selected methods for synthesis and modification of heterocycles". Vol. 3. The chemistry of synthetic indole systems. IBS press, 75-102, 2004.
4. Geronikaki, A., Babaev E., Dearden J., Dehaen W., Filimonov D., Galaeva I., Krajneva V., Lagunin A., Macaev F., et al Bioorganic & Med.Chem. 12, 6559-6568, 2004.
5. Stangaci E., Macaev F., Pogrebnoi S. MD Patent № 2692 (2001).

НЕФЕРМЕНТАТИВНОЕ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ НАТИВНОЙ И МОДИФИЦИРОВАННОЙ ХОНДРОИТИНСУЛЬФАТОМ БЫЧЬЕЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ГИАЛУРОНИДАЗЫ

А.Д. Турашев, Е.Г. Тищенко, А.В. Максименко

*Институт экспериментальной кардиологии, Российский Кардиологический Научно-Производственный Комплекс, 3-ья Черепковская улица 15А, 121552 Москва, Россия
alexmak@cardio.ru*

Продукты неферментативного гликозилирования (гликирования) белков могут выступать одной из причин развития (выражено в условиях окислительного или карбонильного стресса) таких патологий как атеросклероз и сахарный диабет. Использование для их терапии ферментных препаратов снижает эффективность лечебного действия из-за инактивации биокатализаторов при гликировании. Препарат бычьей тестикулярной гиалуронидазы предназначен для терапевтического контролирования тканевой проницаемости. Функционирование гиалуронидазы в условиях нарушения углеводного обмена может быть затруднено протеканием ее неферментативного гликозилирования, что пока исследовано недостаточно и фрагментарно. Кроме того, в многофакторной картине нарушений микроциркуляторного русла выделяется явление *no-reflow*, превращающееся в новый вызов в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом ST-сегмента на ЭКГ. Среди многообразных причин *no-reflow* (как и других нарушений микроциркуляции) весьма слабо изучена роль эндотелиального гликокаликса. Полагают, что гиалуронан определяет проницаемость эндотелиального гликокаликса, а ассоциирующиеся с ним протеогликаны – его объем. Регулятором плотности углеводного покрытия эндотелия является фермент гиалуронидаза (ГУ). Моделируя гликозаминогликановое (ГАГ) микроокружение ГУ ковалентным многоточечным присоединением к ферменту разных ГАГ, мы изучили их воздействие на эндогликозидазную активность биокатализатора и его резистентность к гепариновому ингибированию. Оказалось, что сополимерные ГАГ (гепарин, дерматансульфат) инактивировали ГУ, а полимерные ГАГ (гиалуронан, хондроитинсульфат) стабилизировали активность фермента и придавали ему резистентность к гепариновому ингибированию. Наибольшей стабильностью обладала ГУ с высокой степенью модификации (82-95%) хондроитинсульфатом (ГУ-ХС). Гликозидазы (в силу их функции) подвергаются в организме воздействию сахаридов (особенно при нарушениях углеводного обмена), поэтому мы провели сравнительное изучение гликирования ГУ производных в нативной и модифицированной ХС форме нейтральными моно- (глюкоза, галактоза) и ди- (целлобиоза, лактоза, мальтоза) сахаридами и положительно заряженными гексозаминами.

Гликирование нативной ГУ моно- и ди- сахаридами заметно снижало ее эндогликозидазную активность (особенно для случаев галактозы, лактозы, смесей сахаридов) и увеличивало величину ее гепаринового ингибирования. Экранирование молекулярной поверхности ГУ от действия этих нейтральных сахаридов ХС микроокружением, созданным вокруг белковой молекулы в результате ковалентной модификации биокатализатора, способствовало сохранению ГУ активности и придавало ферменту резистентность к ингибированию гепарином. Функциональная стабильность нативной гиалуронидазы была заметно ниже стабильности ее модифицированной ХС формы.

В качестве гликирующих агентов могут выступать и продукты деградации гликокаликса, имеющие, как фрагменты ГАГ, с восстанавливающего конца N-ацетилглюкоз- или N-ацетилгалактоз- амины. Эти N-ацетилгексозамины могут быть использованы как молекулярные аналоги гликирующих ГАГ фрагментов. В физиологической области pH они обладают положительным зарядом. Их взаимодействие (N-ацетилглюкозамин и N-ацетилгалактозамин) с ГУ и ГУ-ХС показало обратную действию моно- и ди- сахаридов картину. Нативная ГУ оказалась достоверно стабильнее ГУ-ХС. Такой эффект объяснялся

вкладом электростатических взаимодействий ГУ-ХС (благодаря снижению ее рI после модификации) с положительно заряженными N-ацетилгексозаминами. С нативной ГУ (в этом интервале рН 5,5 – 7,5) это не происходило. Полученные эффекты подтверждались снижением гликирующей инактивации ГУ-ХС, но не нативной ГУ, проводимой в среде с повышенной величиной ионной силы (при ее изменении от 0,1 М к 0,75 М NaCl). При этом эндогликозидазная активность самой ГУ и ГУ-ХС слабо зависела от этого параметра.

Полученные данные указывают важность вида доминирующей фракции сахаридных производных для регуляции функционирования ГУ гликированием и для анализа сравнительного действия ГУ производных в организме в целях разработки подходов для мониторинга перфузии тканей и системы микроциркуляции. Производные ГУ (нативная ГУ и модифицированная ГУ-ХС) представляются перспективными для оценки их воздействия на эндотелиальный гликокаликс при ишемических нарушениях микроциркуляции. Таким образом, проведение парного ГУ теста (ГУ и ГУ-ХС) может позволить экспериментально выявить *in vivo* участие гликокаликса в микроциркуляторных нарушениях и вид доминирующих сахаридных производных в крови при этом. Полученные данные обосновано поставили эту задачу для последующего изучения *in vivo*.

*Настоящее исследование выполнено при частичной финансовой поддержке
Росмедтехнологий и грантов РФФИ 07-04-12057-офи и 09-04-00023.*

1. Турашев А.Д., Тищенко Е.Г., Максименко А.В. Кардиологический вестник, 2007, II (XIV), 2, 64.
2. Тищенко Е.Г., Турашев А.Д., Максименко А.В. Кардиологический вестник, 2007, II (XIV), 2, 68.
3. Максименко А.В., Турашев А.Д., Тищенко Е.Г. Молекулярная медицина, 2008, 2, 12.
4. Турашев А.Д., Тищенко Е.Г., Максименко А.В. 2009, 3, 51.
5. Турашев А.Д., Тищенко Е.Г., Максименко А.В. 2009, 6, 50.
6. Турашев А.Д., Максименко А.В. Кардиологический вестник, 2009, IV (XVI), 2, 59.

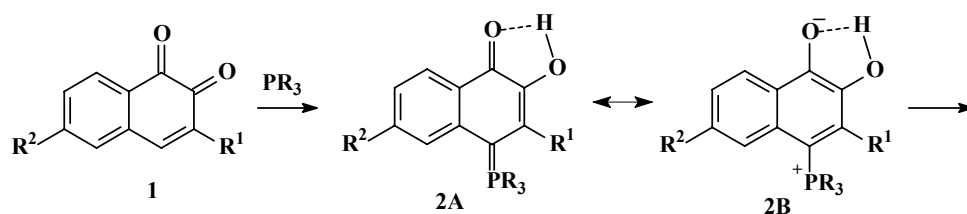
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ 1,2-НАФТОХИНОНОВ И 1,2-ДИГИДРОКСИНАФТАЛИНОВ

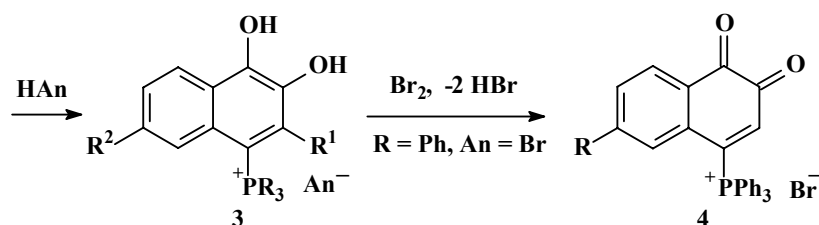
В.Ф. Миронов, Н.Р. Хасиятуллина, А.В. Богданов

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН;
Казань, ул. Арбузова, 8;
mironov@iopc.ru*

Орто-хиноны являются вторичными метаболитами растений, широко распространены в природе, проявляют высокую и разностороннюю биологическую активность. Нафталиновый фрагмент является структурной основой витаминов К, относящихся к группе липофильных витаминов, проявляющих антикоагулянтную активность, способствующие усвоению кальция и обеспечению его взаимодействия с витамином Д. Нафталиновый фрагмент входит в состав многих природных веществ, таких как мансоны, обладающими высокой антибиотической активностью [1], и лапахоны, проявляющие противоопухолевую и антитрипаносомную активность [2-5]. Многие замещенные 1,2-нафтохиноны являются эффективными ингибиторами тирозинфосфатазы – фермента регуляции инсулина [6-7], а также широко используются в качестве противомалярийных препаратов [8]. Исследование закономерностей фосфорилирования этого класса соединений с целью модификации хинонной структуры является актуальным направлением химии элементоорганических соединений, поскольку приводит к появлению новых практически полезных свойств и создает предпосылки для дальнейшего использования хинонов в синтезе аналогов природных соединений. До появления данной работы использование производных Р(III) для фосфорилирования *орто*-хинонов сводилось лишь к образованию соединений со связью фосфор–кислород, которое сопровождалось переходом хинонной структуры в диоксибензольную [9, 10]; примеры введения фосфорсодержащей функции в хинонный фрагмент в литературе отсутствовали. Между тем, именно такая модификация позволяет получать новые полифункциональные *орто*-хиноны, имеющие фосфорные центры, пригодные, в частности, для дополнительного связывания металлов. В этом отношении весьма перспективны соединения, содержащие катехолатные или *орто*-хинонные фрагменты, соединенные спейсерами, включающими цепочки фосфонатного, фосфиноксидного и фосфониевого типов.

В докладе обобщены данные по исследованию реакций 1,2-нафтохинона и его замещенных производных (**1**) с фосфинами и гексаэтилтриамидофосфитом, в которых происходит региоселективное фосфорилирование нафталинового кольца в четвертое положение с образованием ранее неизвестных фосфорсодержащих цвиттер-ионов (фосфобетаинов) (**2В**) [11]. В кристаллическом состоянии эти соединения существуют в виде илидов фосфора (**2А**) (рис. 1, 2). Обработка фосфобетаинов (**2**) различными кислотами позволяет получать устойчивые 1,2-дигидроксинафтилфосфониевые соли (**3**).





Полученные 1,2-дигидрокси-1,2-дигидрохинолиновые соли (3) легко окисляются в мягких условиях под воздействием брома с образованием фосфорсодержащих 1,2-нафтохинонов (4).

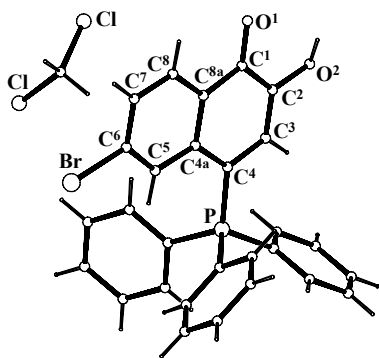


Рис. 1. Геометрия молекулы (2A) (R = Ph, R¹ = H, R² = Br) в кристалле (сольват с CH₂Cl₂).

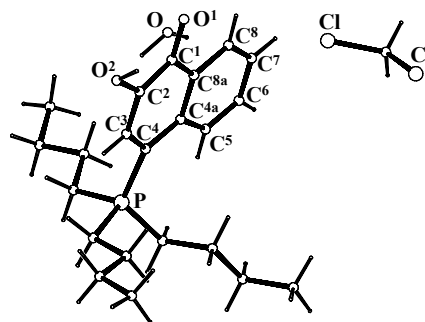


Рис. 2. Геометрия молекулы (2A) (R = Bu, R¹ = R² = H) в кристалле (сольват с CH₂Cl₂ и H₂O, показана одна из 4 независимых молекул)

Исследована антимикробная и фунгистатическая активность полученных солей (3). Наиболее высокую активность проявили соединения, в которых R = Et₂N, Bu, R¹ = Cl, R² = Br, в отношении грамм-положительных бактерий (*Staphylococcus aureus* 209-P и *Bacillus cereus* 8035). Наибольшая бактериостатическая и фунгистатическая активность наблюдалась у солей на основе трибутилфосфина [12].

1. S. Gibbons, Nat. Prod. Rep. 2004, 21, 263.
2. K.C.G. De Moura, F.S. Emery, C. Neves-Pinto, M. do C.F.R. Pinto, A.P. Dantas, K. Salomão, S.L. de Castro, A.V. Pinto, J. Braz. Chem. Soc. 2001, 12, 325.
3. V.F. Ferreira, A. Jorqueira, A.M. T. Souza, M.N. da Silva, M.C.B.V. de Souza, R.M. Gouve, C.R. Rodrigues, A.V. Pinto, H.C. Castro, D.O. Santos, H.P. Araujo, S.C. Bourguignon, Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 5459.
4. R.S.F. Silva, E.M. Costa, Ú.L.T. Trindade, D.V. Teixeira, M. de C.F.R. Pinto, G.L. Santos, V.R.S. Malta, C.A. de Simone, A.V. Pinto, S.L. de Castro, Eur. J. Med. Chem. 2006, 41, 526.
5. E.N. Silva Júnior, M.C.B.V. Souza, A.V. Pinto, M.C.F.R. Pinto, M.O.F. Goulart, F.W.A. Barros, C. Pessoa, L.V. Costa-Lotufo, R.C. Montenegro, M.O. Moraes, V.F. Ferreira, Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 7035.
6. R.A. Urbanek, S.J. Suchard, G.B. Steelman, K.S. Knappenberger, L.A. Sygowski, C.A. Veale, M.J. Chapdelaine, J. Med. Chem. 2001, 44, 1777.
7. M.E. Sobhia, P.V. Bharatam, Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 2331.
8. N.H. Gokhale, K. Shirisha, S.B. Padhye, S.L. Croft, H.D. Kendrick, V. Mckee, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 430.
9. А. Кутырев, В. В. Москва. Усп. хим. 1987, 56, 1798.
10. F.H. Osman, F. A. El-Samahy, Chem. Rev. 2002, 102, 629.
11. A.V. Bogdanov, V.F. Mironov, N.R. Khasiyatullina, D.B. Krivolapov, I.A. Litvinov, A.I. Kononov, Phosphorus. Sulfur. Silicon and Relat. Elem. 2008, 183, 571.
12. Н.П. Хасиятуллина, В.Ф. Миронов, А.В. Богданов, В.В. Зобов, А.Д. Волошина, Н.В. Кулик, А.И. Коновалов. Хим.-Фарм. ж. 2009, 43, 22.

ДИЗАЙН НОВЫХ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ ПЕРЕРАБОТКИ ЛИСТВЕННИЦЫ

Э.Е. Нифантьев, М.П. Коротеев, Г.З. Казиев, Т.С. Кухарева, А.Т. Телешев

*Московский педагогический государственный университет, Химический факультет
119021, Москва, Несвижский пер., 3. Факс: (499)246 5453,
chemdept@mtu-net.ru*

Проведено исследование структуры и реакционной способности дигидрокверцетина. Установлена возможность тотального и избирательного фосфор(III)илирования изучаемого флавоноида. Полученные фосфиты и амидофосфиты введены в реакции окисления, сульфуризации, селенизации и алкилирования. В Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН и на кафедре фармакологии московской медицинской академии И.М. Сеченова показана высокая активность и избирательность полученных препаратов в подавлении аденокарциномы молочной железы Ca-755, эпидермоидной карциномы легких Льюиса LLC и других новообразований. В тоже время новые препараты не ингибируют нормальные ткани.

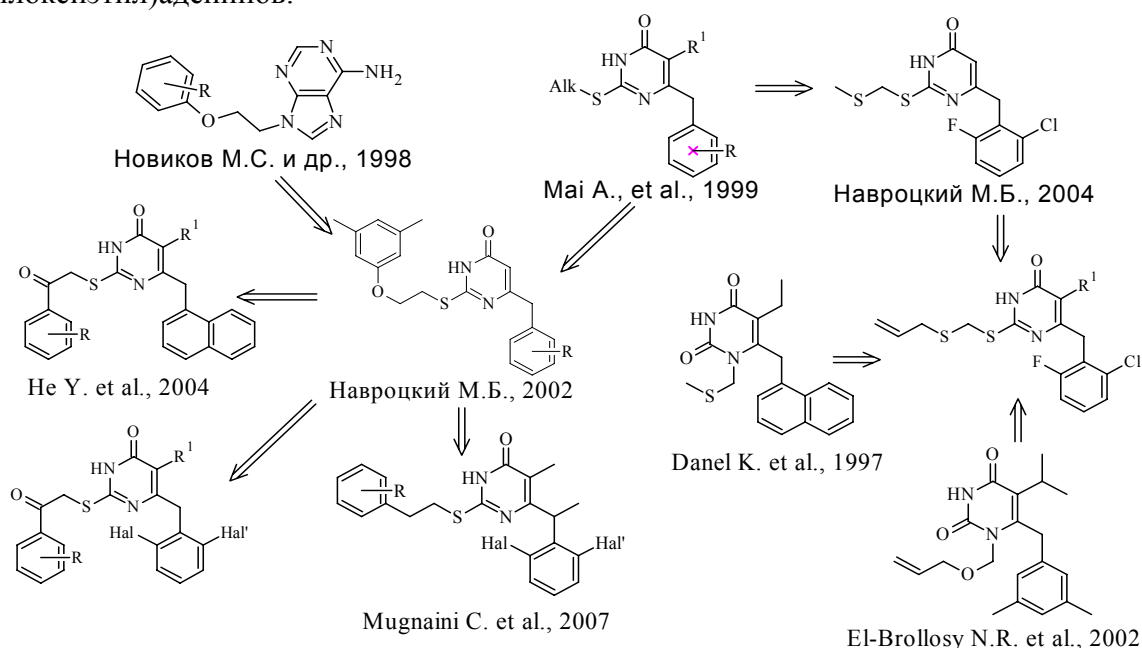
Кроме этого, фосфорные производные дигидрокверцетина успешно ингибируют ряд воспалительных процессов.

НАПРАВЛЕННОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ ВЫСОКОАКТИВНЫХ АНТИ-ВИЧ-1 АГЕНТОВ НА ОСНОВЕ ХИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ РЯДА S-DABO

И.А. Новаков, Б.С. Орлинсон, М.Б. Навроцкий, Л.Л. Брунилина

*Волгоградский государственный технический университет,
400131, Волгоград, просп. Ленина, 28,
phanchem@vstu.ru*

Впервые, для направленного конструирования новых ненуклеозидных ингибиторов ревертазы ВИЧ ряда S-DABO (2-(алкилсульфанил)-6-(арилметил)пиримидин-4(3H)-онов), был применен подход создания химерных структур, основанный на формулах известных производных ряда S-DABO, МТМ-S-DABO, ненасыщенных аналогов эмивирина и 9-(2-арилоксиэтил)аденинов.



Следует отметить, что первые три класса веществ являются ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ-1, взаимодействующие с аллостерическим участком связывания фермента и проявляющие высокую антиретровирусную активность. Последний класс веществ, обладает умеренной активностью в отношении ВИЧ-1, однако эффективно подавляет репликацию ЦМВ.

Предложенные вещества были получены в 3 стадии на основе соответствующих 2-(2,6-дигалогенарил)ацетонитрилов. На основе последних, с использованием синтеза Блэйза, были получены соответствующие β -кетоефиры, конденсация которых с тиомочевинной в основной среде привела к образованию 5-алкил-6-(2,6-дигалобензил)-2-тиоурацилов. Посредством региоселективного S-моноалкилирования, эти вещества были превращены в целевые производные с хорошим выходом. Структуры полученных веществ доказаны с использованием современных физико-химических методов анализа.

Наиболее перспективные из полученных веществ, проявили активность в отношении ВИЧ-1 в пикомолярном диапазоне концентраций, а также – эффективно угнетали репликацию ВИЧ-2 в эксперименте на зараженных колониях клеток. Также, была показана высокая эффективность полученных соединений в тестах с использованием изолированных ревертаз вирусного происхождения.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Ю.С. Оводов

*Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН,
Сыктывкар*

Биоорганическая химия изучает химическое строение биополимеров и низкомолекулярных биорегуляторов, а также их биологическую активность, включающую биологические функции, которые выполняет данное соединение в организме, и физиологическую активность, которой обладает выделенное из данного источника соединение в отношении человека и других организмов.

Биоорганическая химия возникла на базе химии природных соединений, истоки которой лежат в народной медицине. Последняя служит путеводителем при выборе биологических объектов в качестве источников ценных биопрепаратов, активных пищевых добавок и лекарственных средств. Здесь следует отметить женьшень и трепанг, экстракты которых издавна применяются в китайской народной медицине как активные биостимуляторы.

Очень активными низкомолекулярными биорегуляторами являются алкалоиды. Ряд из них обнаруживает антиаритмическое действие.

Большой класс активных природных соединений составляют флаваноиды. Большинство из них обладает способностью укреплять капилляры (Р-витаминная активность), многие являются антиоксидантами и проявляют противоопухолевое действие.

Наибольшей физиологической активностью обладают яды и токсины, последние подразумевают токсичные вещества только природного происхождения. Наиболее токсичным является ботулинотоксин, белковый токсин из анаэробного микроорганизма *Clostridium botulinum*.

Из небелковых токсинов самым известным является тетродотоксин из рыбы фугу сем. Tetrodontidae. Он является мощным нейротоксином. Микроводоросли тропических морей продуцируют самый сильный из небелковых токсинов – маитотоксин. Другим мощным небелковым токсином является палитоксин. Строение обоих токсинов установлено.

Из биополимеров следует прежде всего отметить растительные полисахариды и, в первую очередь, пектиновые вещества, обладающие широким спектром физиологической активности. В частности, хорошим иммуномодулятором является зостеран, пектин морских трав сем. Zosteraceae, имеющий своеобразное строение.

О-соматические антигены грамотрицательных бактерий, которые вызывают все симптомы заболевания и в то же время стимулируют выработку иммунитета к данному заболеванию, представляют собой липополисахариды (ЛПС), причем липидная часть (липид А) обуславливает эндотоксические свойства, а О-специфические боковые цепи ответственны за выработку иммунитета. Поэтому при снижении токсичности антигены можно использовать как мощные иммуноадьюванты, усиливающие действие вакцин при иммунизации. В этом отношении очень ценными оказались лишенные эндотоксичности ЛПС синезеленых водорослей, которые обладают сильным адьювантным действием.

Мощными иммуномодуляторами являются углеводбелковые биополимеры (биогликаны) морских беспозвоночных. В частности, митилан, биогликан мидий, обладает иммуностимулирующим противогриппозным действием. Митилан является очень ценным компонентом биокремов, которые обладают стимулирующим и гидратантным действием на кожу и способствуют ее омоложению. Он нашел широкое применение в парфюмерии.

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ СИСТЕМЫ PASS

В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, Т.А. Глоризова, А.А. Лагунин

*Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН,
119121, Россия, Москва, Погодинская ул., 10
vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru*

Компьютерная система PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances – Свидетельство Роспатента № 2006613275 от 15 сентября 2006 г.) создана на основе идей, возникших около 40 лет тому назад в рамках Государственной системы регистрации и биологических испытаний новых химических соединений, синтезированных в СССР [1]. Современная версия PASS 9.1 основана на анализе обучающей выборки, содержащей 205873 структуры лекарств, фармакологически активных и токсичных веществ, и позволяет прогнозировать для органических соединений 3750 фармакотерапевтических эффектов, механизмов действия, специфическую токсичность, особенности метаболизма, влияние на генную экспрессию и транспорт со средней точностью ~ 95% [2]. Для прогнозирования биологической активности с помощью PASS нужна лишь структурная формула молекулы, и прогноз может быть получен для виртуальных, еще не синтезированных структур.

Использование PASS существенно повышает число активных молекул среди отобранных из коммерчески доступных библиотек химических соединений [3]. PASS широко используется российскими и зарубежными исследователями на основе лицензионных соглашений. В число лицензиаров входят: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Институт органической химии УНЦ РАН (Уфа), Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Кафедра органической химии Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва), Петербургский государственный технологический институт (Санкт-Петербург), Самарский государственный университет (Самара), Университет Северной Каролины (Чапел-Хилл, США), Университет Луиса Пастера (Страсбург, Франция), Национальный раковый институт (Фредерик, США), «Санофи-Авентис» (Монпелье, Франция), «Мерк КГаА» (Дармштадт, Германия), «Ново-Нордиск» (Копенгаген, Дания) и ряд других организаций.

С 2000 года мы поддерживаем веб-сервис (<http://www.ibmc.msk.ru/PASS>), обеспечивающий зарегистрированным пользователям бесплатный прогноз спектров биологической активности для отдельных молекул [4]. Более 5,5 тыс. человек из 60 стран используют этот сервис, на прогноз направлено более 120 тысяч структурных формул. Опубликовано около 40 работ, в которых компьютерный прогноз подтвержден в эксперименте независимыми исследователями для веществ, принадлежащих к различным химическим классам и обладающих разными видами биологической активности (примеры – см. в [5]).

В докладе будут рассмотрено применение PASS для виртуального скрининга противоязвенных [6], гепатопротекторных [7], антиангиогенных [3], анксиолитических [8], ноотропных [9] и ряда других биологически активных веществ, а также препаратов, фармакотерапевтическое действие которых основано на взаимодействии с множественными мишенями (антигипертензивные вещества - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и нейтральной эндопептидазы [10], противовоспалительные вещества - ингибиторы циклооксигеназы 1/2 и липоксигеназы 5 [11]).

Использование PASS в рамках Российской национальной сети биологического скрининга (НСБС) позволит существенно снизить число «холостых» синтезов и проводимых биологических тестов изучаемых веществ, что значительно повысит эффективность поиска новых лекарственных препаратов, а отсеивание на ранних стадиях соединений, потенциально обладающих побочными эффектами и токсичностью, приведет к созданию более эффективных и безопасных лекарств.

Мы признательны за частичную финансовую поддержку работы грантами CRDF RC1-2064, INTAS 00-0711 и 03-55-5218, РФФИ 02-03-81007, 03-07-90282, 05-07-90123 и 06-03-08077, МНТЦ 574, 3197 и 3777, FP6 LSHB-CT-2007-037590, FP7 200787.

1. *Поройков В.В.* Система государственной регистрации и биологических испытаний химических соединений: воспоминания о будущем. В кн.: Медицинская биофизика. Биологические испытания химических соединений. Под ред. Л.А. Пирузяна, М.: Медицина, 2005, с.546-549.
2. *Filimonov D.A., Poroikov V.V.* Probabilistic approach in activity prediction. In: Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening. Eds. Alexandre Varnek and Alexander Tropsha. Cambridge (UK): RSC Publishing, 2008, p.182-216.
3. *Poroikov V.V., Filimonov D.A., Ihlenfeldt W.-D., et al.,* J. Chem. Inform. Comput. Sci., 2003, 43 (1) 228-236.
4. *Lagunin A., Stepanchikova A., Filimonov D., Poroikov V.,* Bioinformatics, 2000, 16 (8), 747-748.
5. *Geronikaki A., Druzhilovsky D., Zakharov A., Poroikov V.,* Environ. Res., 2008, 19 (1 & 2), 27-38.
6. *Трапков В.А., Будунова А.П., Бурова О.А. и др.,* Вопросы мед. химии, 1997, 43 (1), 41-57.
7. *Флехтер О.Б., Карачурина Л.Т., Поройков В.В. и др.,* Биоорганическая химия, 2000, 26 (3), 215-223.
8. *Geronikaki A., Babaev E., Dearden J., et al.,* Bioorg. Med. Chem., 2004, 12 (24), 6559-6568.
9. *Geronikaki A., Dearden J., Filimonov D., et al.,* J. Med. Chem., 2004, 47 (11), 2870-2876.
10. *Lagunin A.A., Gomazkov O.A., Filimonov D.A., et al.,* J. Med. Chem., 2003, 46 (15), 3326-3332.
11. *Geronikaki A.A., Lagunin A.A., Hadjipavlou-Litina D.I., et al.,* J. Med. Chem., 2008, 51 (6), 1601-1609.

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Н.Ф. Салахутдинов

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Новосибирск, Проспект академика Лаврентьева, 9
anvar@nioch.nsc.ru*

Туберкулез – хроническое инфекционное заболевание – известен с глубокой древности. Это заболевание и сегодня остается крупнейшей не только медицинской, но и социальной проблемой. Ежегодно от туберкулеза на земном шаре умирает 3 млн человек и каждый год появляется около 8 млн. случаев впервые зарегистрированного туберкулеза. Успехи химиотерапии туберкулеза в середине XX века сменились в последнее время озабоченностью эволюцией лекарственной устойчивости на основе генетически закрепленных мутаций *M. tuberculosis*. Кроме того, практически все лекарственные средства, применяемые для лечения туберкулеза и обладающие различным механизмом действия, способны вызвать негативные побочные эффекты на организм человека. В связи с этим чрезвычайно актуальна проблема поиска новых, низко-токсичных лекарственных агентов, превосходящих по активности и эффективности существующие препараты. В первую очередь это относится к агентам, эффективным в борьбе со штаммами *M. tuberculosis* с множественной устойчивостью к лекарственным препаратам.

В докладе рассмотрено химическое строение и микобактериальная активность соединений, обнаруженных в последнее десятилетие и обладающих значениями минимальных ингибирующих концентраций (МИК) меньшими или равными 5 $\mu\text{g/ml}$. Такое ограничение позволило проанализировать наиболее эффективные структуры, относящиеся как к синтетическим, так и природным соединениям.

Среди синтетических антитуберкулезных агентов рассмотрены структуры, базирующиеся на азотсодержащих гетероциклах, кислород- и серусодержащих гетероциклах. Среди природных антимикобактериальных соединений основное внимание уделено алкалоидам, терпеноидам, фенолам, хинонам, пептидам, стероидам, соединениям с открытой цепью, содержащим алкиновые заместители.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИОЛАТЫ КРЕМНИЯ И ТИТАНА И ГИДРОГЕЛИ НА ИХ ОСНОВЕ

Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620041, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, д. 22/20
khonina@ios.uran.ru*

В Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН разработаны глицеролаты (глицераты) кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и глицерогидрогели на их основе [1]. Наличие эссенциального микроэлемента кремния в синтезированных соединениях стимулирует репаративные процессы в тканях, снижает дозу активных веществ в местных фармацевтических композициях с их использованием.

Введение в структуру молекулы глицератов кремния атомов титана приводит к синергитическому повышению транскутанной активности и оказывает дополнительное положительное воздействие на организм за счет наличия в структуре одновременно атомов кремния и титана [2].

Замена глицерокси-групп у атома кремния в глицератах на метильные при получении модифицированных производных [3] приводит к возрастанию количественного содержания кремния, что положительно сказывается на процессах репарации тканей и транскутанной активности, а также приводит к замедлению процессов гидролиза глицератов кремния и последующей их конденсации в неактивную дисперсную фазу при получении гидрогелей; при этом возрастает содержание кремния в дисперсионной среде, что также повышает фармакологическую активность. Кроме того, введение метильных групп в молекулу глицератов кремния повышает ее липофильность, что способствует трансмембранному переносу кремния через липидный бислой клеточных мембран и тем самым также повышает транскутанную активность.

Кремний- и кремнийтитанорганические глицерогидрогели, а также ряд фармацевтических композиций на их основе прошли доклинические исследования и предварительную клиническую апробацию, показав при этом высокую эффективность при лечении инфекционно-воспалительных поражений кожи, мягких тканей, слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта [4-7].

В докладе будут представлены результаты исследований состава и структуры кремнийорганического глицерогидрогеля «Силативит» – средства для местного применения, обладающего противовоспалительной, регенерирующей и транскутанной активностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства промышленности и науки Свердловской области (гос. контракты № № ЛС -26 от 29.09.08; ЛС-14 от 24.08.09) и РФФИ (проект № 07-03-97638 p_офи).

1. Пат. РФ 2255939; Бюл. изобрет., 2005, 19.
2. Пат. РФ 2322448; Бюл. изобрет., 2008, 11.
3. Пат. РФ 2382036; Бюл. изобрет., 2010, 5.
4. Пат. РФ 2314843; Бюл. изобрет., 2008, 2.
5. Пат. РФ 2326667; Бюл. изобрет., 2008, 17.
6. Пат. РФ 2336877; Бюл. изобрет., 2008, 30.
7. Пат. РФ 2340366; Бюл. изобрет., 2008, 34.

РАЗДЕЛ II
УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ СОПОЛИМЕРОВ НОВЫХ СТРУКТУРНЫХ ТИПОВ

Л.В. Аникина, М.Н. Горбунова

*Институт технической химии Уральского отделения РАН,
614013, г. Пермь, ул. Королева, 3
farm.inv@mail.ru*

Свободные радикалы и другие активные формы кислорода генерируются во всех аэробных клетках и принимают участие в широком спектре разрушительных реакций. Свободные радикалы влияют на все важные компоненты клеток – липиды, белки, углеводы и нуклеиновые кислоты. Наиболее легко протекает процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ), осуществляемый цепной реакцией свободнорадикального окисления, результатом чего становится дегенерация клеточных мембран. Одной из групп антиоксидантов прямого действия являются вещества, способные выступать в роли доноров протона – соединения с фенольной группой и азотсодержащие гетероциклы, кроме того, эффективными антиоксидантами могут быть соединения с ненасыщенными двойными связями.

Настоящая работа посвящена исследованию антиоксидантной активности новых сополимеров азанорборненов, 2,2-диаллил-1,1,3,3-тетраэтилгуанидинийхлорида, трис (диэтиламино)диаллиламинофосфоний хлорида и тетрафторбората с диоксидом серы, некоторыми винильными мономерами и малеимидами.

Антиоксидантную активность соединений определяли по способности их ингибировать гемолиз эритроцитов, вызванный перекисью водорода, и перекисное окисление липидов мембран, вызванное железом-аскорбатным способом.

Установлено, что сополимер *N*-бензил-2-азанорборнена-5 с диоксидом серы проявил антиоксидантную активность в тесте железом-аскорбат индуцированного ПОЛ, но не в тесте гемолиза эритроцитов с H₂O₂. Можно предположить, что данное соединение может улавливать по фенольному фрагменту свободные радикалы, образовавшиеся в культуральной среде при искусственном добавлении ионов железа. Однако, будучи незаряженным полимером, оно не способно проникать внутрь клеток и не проявляет действия в тесте гемолиза эритроцитов, так как в этом случае ионы железа и образовавшиеся в результате реакции Фентона свободные радикалы находятся по другую сторону мембраны.

Выявлено, что антиоксидантную активность в тесте гемолиза эритроцитов с перекисью водорода проявил сополимер 2,2-диаллил-1,1,3,3-тетраэтилгуанидинийхлорида с диоксидом серы. В связи с тем, что данный полимер не оказывает эффекта в тесте железом-аскорбат индуцированного ПОЛ, имеет положительный заряд и легко растворим в воде, можно предположить, что его действие связано с мембраностабилизирующими свойствами и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в результате проведенного исследования были установлены антиоксидантные свойства у двух сополимеров – *N*-бензил-2-азанорборнена-5 с диоксидом серы и 2,2-диаллил-1,1,3,3-тетраэтилгуанидинийхлорида с диоксидом серы, причем эффект последнего вероятно связан со стабилизацией мембран.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда
фундаментальных исследований (код проекта 09-03-00220)*

ОЗОНИДЫ *N*-ТРИФТОРАЦЕТИЛ-4,8-ДИ- И -4-МОНОЗАМЕЩЕННЫХ 3а,4,5,9b-ТЕТРАГИДРО-3*H*-ЦИКЛОПЕНТА[с]ХИНОЛИНОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНТИМАЛЯРИЙНЫЕ СРЕДСТВА

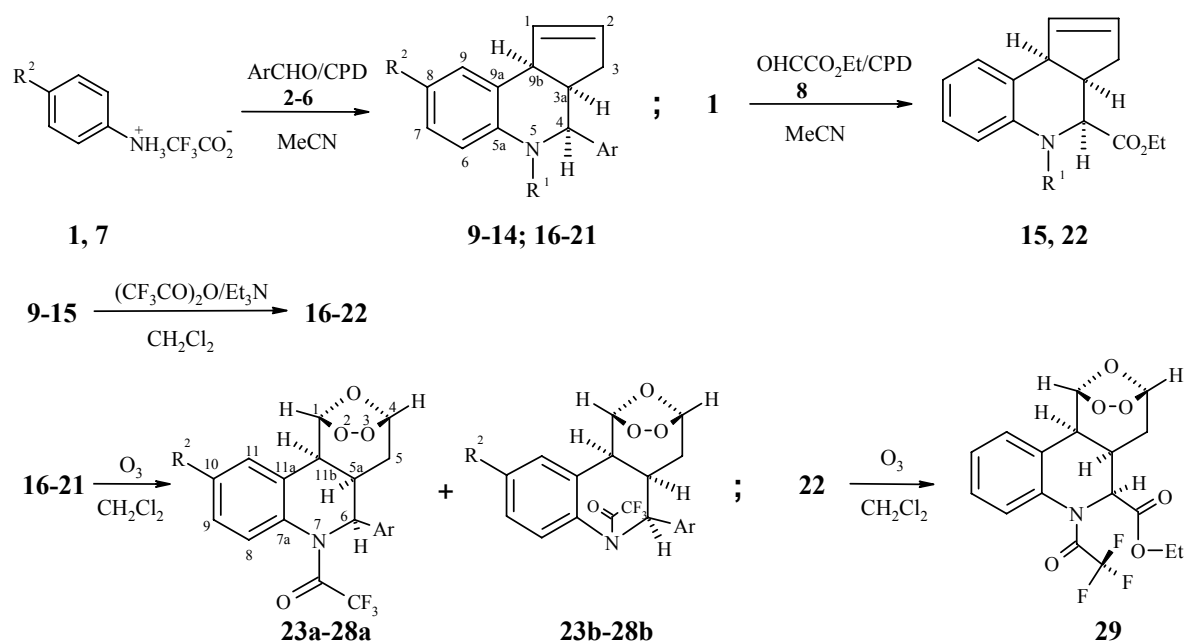
**С.Р. Афонькина, Р.Г. Савченко, Д.В. Недопекин, Е.С. Лукина,
В.Н. Одинокоев, А.Г. Толстикоев**

*Институт нефтехимии и катализа Российской академии наук,
Российская Федерация, 450075 Уфа, пр. Октября, 141
svetafonk@mail.ru*

Высокая эффективность в терапии малярии артемизинина – уникального природного сесквитерпеноида и обнаружение таких же свойств в ряду синтетических 1,2,4-триоксаланов, включая озониды с хинолиновым фрагментом, обусловили повышенный интерес к синтезу озонидов подобной структуры [1].

Нами получены озониды *N*-трифторацетил-4-арил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]хинолинов (**23-29**). Базовые соединения **9-15** были синтезированы трехкомпонентной реакцией в растворе CH₃CN генерируемого *in situ* трифторацетата ариламмония **1** или **7** с эквимольным количеством соответствующего альдегида **2-6** или **8** и 5-ти кратным избытком CPD (реакция Поварова [2]).

Обработкой аддуктов **9-15** трифторуксусным ангидридом в растворе CH₂Cl₂ в присутствии Et₃N получены соответствующие *N*-трифторацетаты **16-22**.



R¹=H (**9-15**), CF₃CO (**16-22**); R²=H (**1, 9-13, 16-20, 23-27**), CO₂Me (**7, 14, 21, 28**); Ar=Ph (**2, 9, 14, 16, 21, 23, 28**), *m*-ClC₆H₄ (**3, 10, 17, 24**), *p*-ClC₆H₄ (**4, 11, 18, 25**), *p*-(CF₃)C₆H₄ (**5, 12, 19, 26**), *p*-(CH₃)C₆H₄ (**6, 13, 20, 27**)

Относительная *цис*-ориентация протонов при хиральных атомах C(3а), C(4) и C(9b) в соединениях **9-15** и их *N*-трифторацетатах **16-22** следует из значений КССВ вицинальных протонов Н(3а)-Н(9b) (*J*_{9b,3a}=8-9.6 Гц) и Н(3а)-Н(4) (*J*_{4,3a}=2.4-8.8 Гц), найденных при регистрации спектров при -10°C.

Уширенные сигналы атомов C(1), C(2) (δ 130.0-135.9 м.д.) и C(4) (δ 57.4-59.2 м.д.) соединений **16-22** в спектрах ЯМР ¹³C и протонов при этих атомах в спектрах ЯМР ¹H (область δ 4.7-6.5 м.д.) свидетельствуют о медленной во временной шкале ЯМР инверсии гетероцик-

ла (между конформерами с псевдоаксиальной и псевдоэкваториальной С(4)-арильной группой), и инверсии у атома азота гетероцикла. С другой стороны, в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соответствующих неацетилованных аддуктов **9-15** обозначенные сигналы узкие, то есть в молекулах этих соединений происходит быстрый обмен между конформерами, который замедляется после введения *N*-трифторацетильной группы.

Озонолизом *N*-трифторацетатов **16-22** в CH_2Cl_2 при 0°C получены соответствующие озониды **23-29**. Образование 1,2,4-триоксоланового цикла озонидов подтверждено появлением в спектре ЯМР ^{13}C каждого из соединений **23-29** узких сигналов в характерной для озонидов области δ 98.9-101.5 м.д. (С(1) и С(4)) вместо уширенных сигналов С(1) и С(2)) в спектрах исходных соединений (δ 130.0-135.9 м.д.). В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C озонидов с 6-арильной группой **23-28** наблюдается двойной набор сигналов, что свидетельствует об образовании смеси двух озонидов с псевдоаксиальным (**a**) и псевдоэкваториальным (**b**) положением 6-арильной группы. Соотношение конформеров **a** и **b** в озонидах **23-28** зависит от заместителей в 6-арильной группе, а также от наличия заместителя при атоме С(10). Из относительной интенсивности двух сигналов протона Н(1) или Н(4) следует, что конформеры **a** и **b** в озонидах находятся в соотношениях $\sim 70:30$ (озонид **23**), $92:8$ (**24**), $88:12$ (**25** и **26**), $89:11$ (**27**), $99:1$ (**28**). Свойственное конформерам **b** псевдоаксиальное положение трифторацетильной группы приближает ее к триоксолановому циклу и, вследствие донорно-акцепторного взаимодействия *p*-электронов атомов О триоксоланового цикла с сильно электроотрицательными атомами F трифторметильной группы затрудняет конформационные переходы. Показателем заторможенности конформеров **b** служит узкий сигнал соседнего с азотом атома С(6) (δ 58.8-59.3 м.д.), тогда как этот сигнал конформеров **a** уширен, что свидетельствует о наличии обменного процесса между энергетически близкими конформерами.

В озонидах **23-29** протоны при хиральных вицинальных атомах С(5a), С(6) и С(11b) *цис*-ориентированы относительно друг друга, о чем свидетельствуют величины их КССВ ($J_{6,5a} \sim 11$ Гц, $J_{11b,5a} = 8.4-11.6$ Гц). На основании данных ЯМР ^1H и ^{13}C , а также данных РСА, полученных для родственного озониду **23** соединению с *N*-ацетоксигруппой (вместо *N*-трифторацетильной группы), озониды **23-29** имеют структуру (1*R**, 4*S**, 5a*R**, 6*S**, 11b*R**)-7-трифторацетил-6-арил-4,5,5a,6,7,11b-гексагидро-1*H*-1,4-эпокси[1,2]диоксепино[5,4-с]хинолина (в озониде **28** дополнительно присутствует метоксикарбонильная группа при атоме С(10), а в озониде **29** в положении С(6) вместо группы Ar находится группа CO_2Et).

Таким образом, трехкомпонентной конденсацией в ацетонитриле ариламмонийтрифторацетата, альдегида и циклопентадиена с последующим *N*-трифторацетилированием и озонолизом синтезированы новые стабильные озониды – потенциальные антималярийные агенты пероксидного типа.

1. Толстиков Г.А., Толстиков А.Г., Толстикова О.В., Успехи химии, 1996, 65, 836 [Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.), 1996, 65, 769].

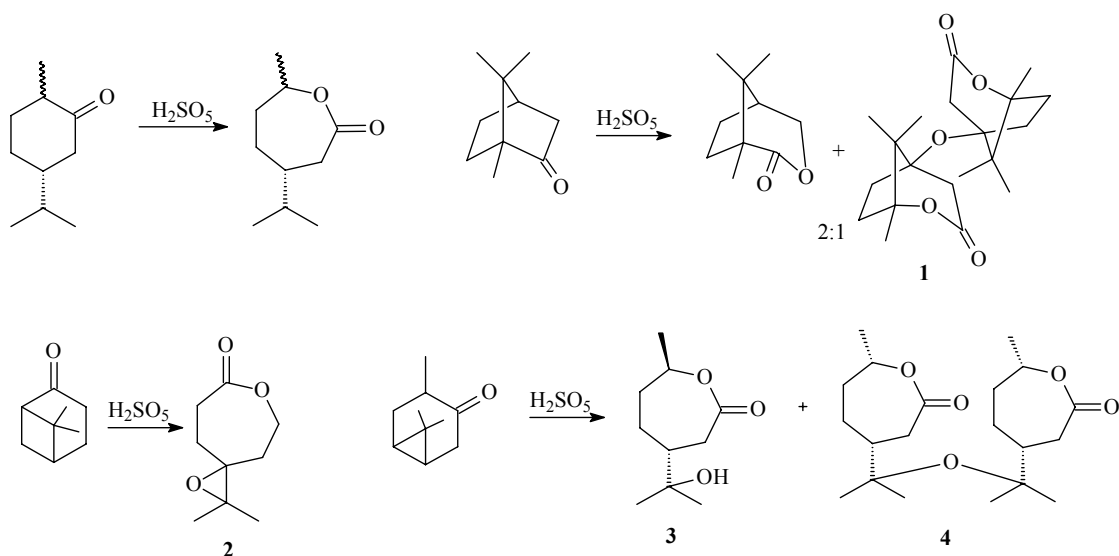
2. Глушков В.А., Толстиков А.Г., Успехи химии, 2008, 77, 138 [Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.), 2008, 77, 137].

ХИРАЛЬНЫЕ СЕМИЧЛЕННЫЕ ЛАКТОНЫ ИЗ ПРИРОДНЫХ МОНО-ТЕРПЕНОИДОВ: СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ВОССТА-НОВИТЕЛЬНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ

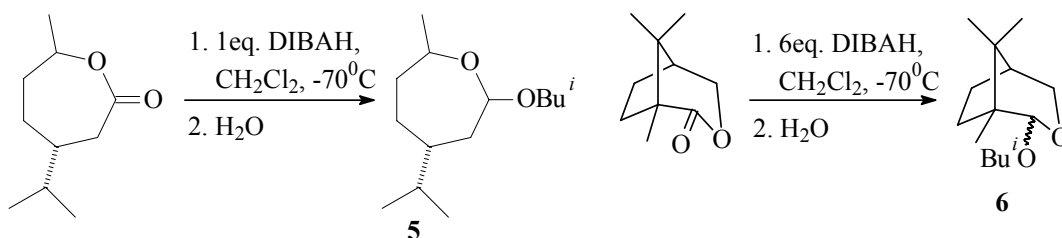
Э.Ф. Валеева, В.А. Выдрина, М.П. Яковлева, Г.Ю. Ишмуратов, Г.А. Толстиков

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450054 Уфа, проспект Октября, 71
insect@anrb.ru*

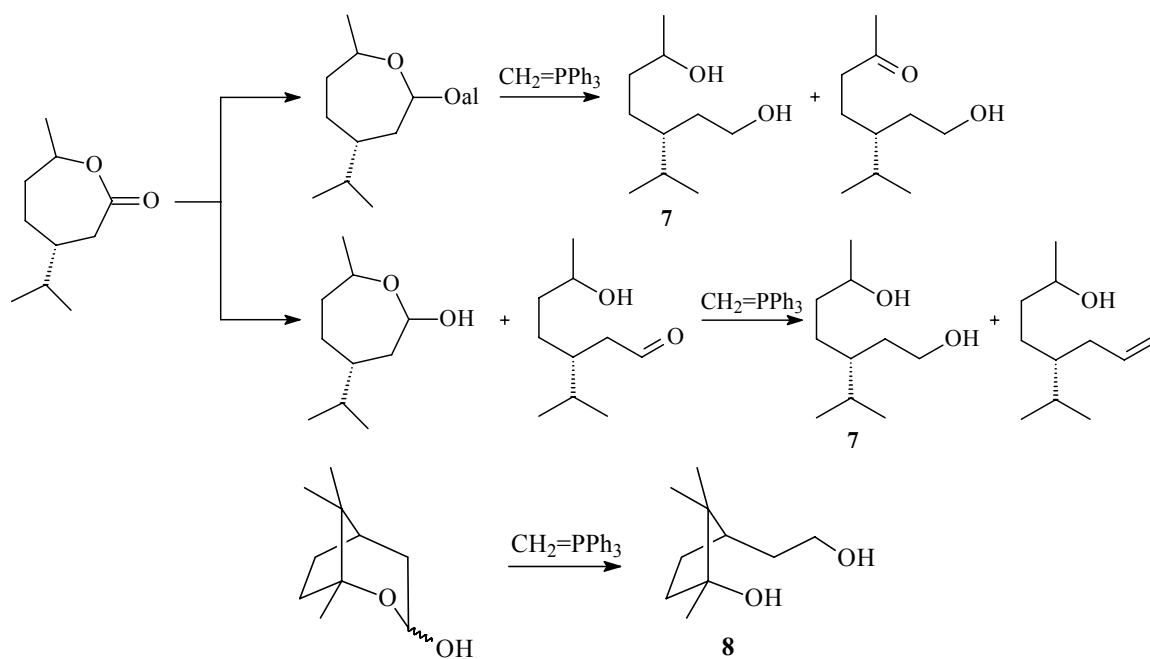
С использованием кислоты Каро выполнен синтез ряда семичленных стерически затрудненных лактонов, в том числе четырех ранее не описанных (**1**, **2**, **3**, **4**), образующихся в результате окислительных и скелетных превращений бициклических терпеноидов.



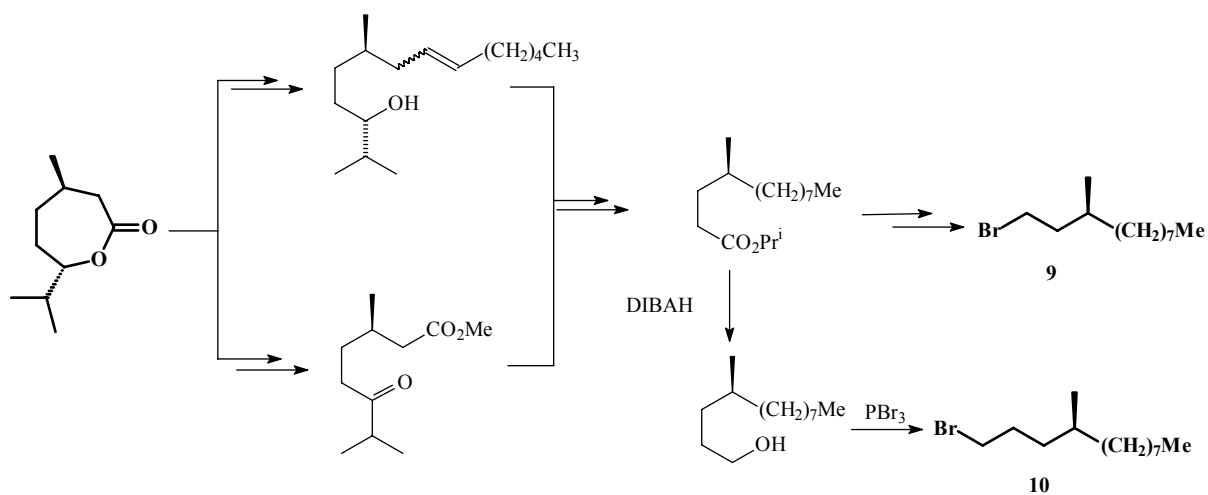
При исследовании низкотемпературного ($-70^{\circ}C$) восстановления карвоментолактона и α -камфолида диизобутилалюминийгидридом в хлористом метиле обнаружено образование *O*-изобутильных производных семичленных лактолов (**5**, **6**) по новой реакции в химии алюминийорганических соединений.



Установлено, что $CH_2=PPh_3$ в реакциях с рядом семичленных лактолов и их алюминатов может выступать как восстанавливающий до соответствующих диолов (**7**, **8**) агент.



С использованием продуктов низкотемпературного гидридного восстановления менто-лактона предложен новый подход к синтезу оптически чистых ключевых синтонов (**9**, **10**) для (S,S,S)-диприонилацетата – полового феромона рыжего соснового пилильщика.



ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПРОИЗВОДНОГО 5-АМИНО-3-АЗАТРИЦИКЛО-[5.2.1.0^{2,6}]ДЕКАНОНА

**Ю.В. Вахитова, Р.С. Ямиданов, Е.И. Антипина, Р.Ю. Хисамутдинова,
Н.С. Макара, Н.Ж. Басченко, В.А. Докичев**

*Институт органической химии УНЦ РАН, Уфа, пр-т Октября, 71;
Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, Уфа, пр-т Октября, 71
juvv73@gmail.com*

Как известно, лекарственное воздействие приводит к изменению функционального состояния большого количества мишеней разного уровня, являющихся компонентами различных структурных, метаболических и сигнальных путей, что определяет множественность эффектов, часть из которых может быть нежелательной для конкретного лекарственного средства. В настоящее время одним из подходов, широко используемым на ранних этапах разработки, скрининга и анализа механизмов действия лекарств, является технология молекулярной гибридизация на биочипах, позволяющая осуществлять поиск и идентификацию генов-мишеней, ассоциированных с определенным лекарственным воздействием.

В данной работе проводилось изучение молекулярных механизмов действия оригинального производного 5-амино-3-азатрицикло-[5.2.1.0^{2,6}]деканона (Р-11), обладающего выраженной антиаритмической, ноотропной, противовоспалительной и анальгезирующей активностями. В экспериментах использовали беспородных белых крыс-самцов крыс 160-200 г. Моделирование нарушений ритма сердца осуществляли введением животным контрольной группы аритмогенного вещества аконитина в дозе 50 мкг/кг. Опытной группе крыс исследуемое соединение Р-11 вводили внутривенно профилактически за 2 мин до введения аконитина в дозе 0,3 мг/кг (ЭД₅₀). Через 2-3 мин после введения аконитина регистрировали нарушения ритма смешанного предсердно-желудочкового типа. Продолжительность аритмий в среднем составляет 1,5-2 часа. Животных забивали декапитацией после восстановления синусового ритма.

С целью идентификации генов-мишеней Р-11 были использованы экспрессионные микрочипы AtlasTM Rat cDNA Expression Array (#7738-1; BD Biosciences, США). Сравнительный анализ индуцированных Р-11 изменений экспрессионного статуса генов в клетках сердца крыс на фоне моделируемой *in vivo* аритмии выявил 15 генов, воспроизводимо меняющих уровень экспрессии. Регулируемые препаратом гены кодируют белки цитоскелета, внеклеточного матрикса, внутриклеточного сигналинга, ионных каналов, метаболизма, межклеточного взаимодействия, транскрипционных факторов, системы гемостаза. Увеличение транскрипционной активности было выявлено для генов липокортин 1, rho GTPase активирующего белка 7, тирозин фосфатазы 4a1, фосфодиэстеразы 4D, глипикана 1, тканевого активатора плазминогена. Ингибирование экспрессии под действием Р11 отмечено для следующих генов: c-fos, Rab3b, плакоглобина, фосфоинозитид 3-киназы p85, субъединицы 12 G-белка, фосфофруктокиназы, тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 и 3. Отметим, что некоторые гены-мишени Р-11 ассоциированы с механизмами патогенеза аритмий. В частности, плакоглобин, ингибиторы металлопротеиназ 2 и 3 типов, липокортин 1, глипикан 1. Таким образом, полученные нами данные об избирательном влиянии Р-11 на гены, продукты которых вовлечены в механизмы аритмогенеза, позволяют рассматривать это соединение в качестве перспективного средства патогенетически ориентированной фармакотерапии аритмий.

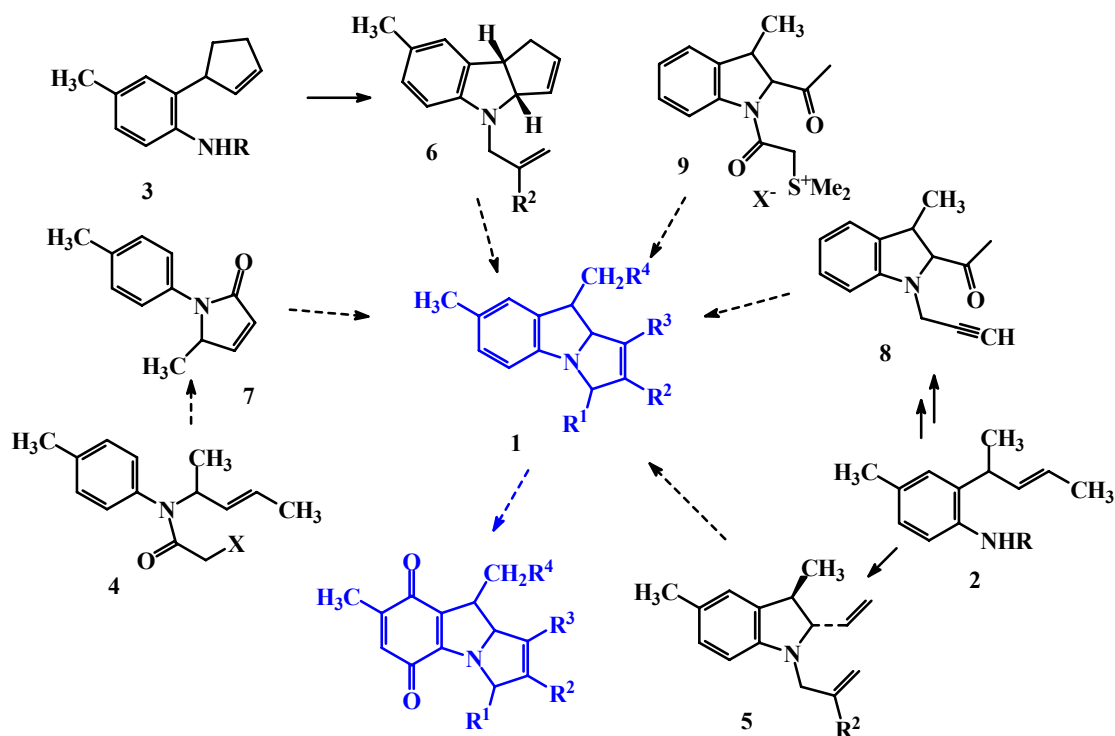
ПОИСК ПУТЕЙ УТИЛИЗАЦИИ 2-(2-ЦИКЛОПЕНТЕН-1-ИЛ)- И 2-(2-ПЕНТЕН-4-ИЛ)-4-МЕТИЛАНИЛИНОВ В СИНТЕЗЕ ПИРРОЛО [1,2-*a*]ИНДОЛОВ – ОСТОВА МИТОМИЦИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ

Р.Р. Гатауллин

Институт органической химии УНЦ РАН, Уфа, пр-т Октября, 71
gataullin@anrb.ru

Поиск удобных и технологичных способов получения соединений пирроло [1,2-*a*]индольного ряда, представляющих трициклический остов митомидиновых алкалоидов и их синтетических аналогов остается в центре внимания широкого круга исследователей [1,2]. За достаточно длительное время изучения возможностей синтеза конденсированных циклических структур выкристаллизовались 5 основных направления, доложенных на конференции по азотсодержащим гетероциклам [3]. В свете последних открытий высокоактивных бензконденсированных азотсодержащих восьмичленных гетероциклов [4], способных легко трансформироваться в структуры пирроло[1,2-*a*]индольного типа, к этому списку направлений на наш взгляд, можно было бы включить и подход через бензазетины.

В данном докладе представлены результаты наших исследований, выполненных по изучению синтетического потенциала циклопентенил- (3) и пентенил- (5) производных *para*-толуидина для получения пирроло[1,2-*a*]индольного остова митомидиновых алкалоидов и их аналогов.



1. Рябова С.Ю., Алексеева Л.М., Лисица Е.А., Мастерова Н.С., Киселев С.С., Евстратова М.И., Граник В.Г. Изв. АН. Сер. хим. 2006, 12, 2186.

2. Vobeck D.R., Warner D.L., Vedejs E. J. Org. Chem. 2007, 22, 8506.

3. Бутин А.В., Строганова Т.А., Смирнов С.К. Новые возможности в синтезе митозенов, митомидинов и противоракового препарата ЕО-9. В кн. "Азотистые гетероциклы и алкалоиды." Т. 1. Под ред. В.Г. Карцева и Г.А. Толстикова. М., Иридиум-Пресс. 2001.

4. Trost B.M., O'Boyle B.M. Org. Lett. 2008. 10, 1369.

ПОИСК ПЕРСПЕКТИВНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В РЯДУ ПИРИМИДИНОВ

С.А. Грабовский, И.Г. Конкина, С.П. Иванов, Ю.И. Муринов, Н.Н. Кабальнова

*Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук,
Российская Федерация, 450054, г. Уфа, просп. Октября, 71
stas_g@anrb.ru*

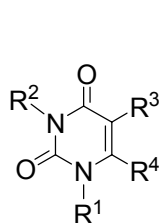
В качестве средств, повышающих резистентность организма к различным заболеваниям, с каждым годом все шире применяются производные пириимидина и пурина. Огромная заслуга в изучении производных пириимидина принадлежит Н. В. Лазареву, который более 60 лет назад первым пришел к мысли о необходимости средств, ускоряющих процессы регенерации. Производные пириимидина интересны тем, что они обладают низкой токсичностью, стимулируют белковый и нуклеиновый обмен, ускоряют клеточный рост и размножение, вызывают противовоспалительное действие. Они способны предупреждать снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, которое наступает под влиянием антибиотиков, вызывают индукцию синтеза интерферона, увеличивают уровень иммунизации, уровень нормальных антител. Наибольшее распространение в качестве стимулятора антиинфекционной резистентности получил метилурацил, который стимулирует лейкопоэз, эритропоэз.

Отмечается, что многие соединения этого класса являются ингибиторами свободно-радикального окисления. Этот факт может оказаться одним из определяющих в поиске новых высоко эффективных лекарственных препаратов и понимании механизма их действия, так как в последние годы все больше данных о том, что глубинной причиной повреждения живых систем являются различные активные формы кислорода и, прежде всего, гидроксильные и пероксильные радикалы. Широта терапевтического действия лекарственного препарата часто коррелирует с антиоксидантной активностью (т.е. с константой скорости реакции с пероксильными радикалами).

Что касается количественных данных, то они не многочисленны. Известно, что тимин и урацил практически не реагируют с пероксильными радикалами [1], 5,6-диаминоурацилы проявляют высокую антиоксидантную активность аналогичную тролоксу которая определяется наличием амино группы в пятом положении пириимидинового кольца, 6-амино урацилы не проявляют ингибирующих свойств [2].

Константа скорости взаимодействия ряда урацилов с пероксильными радикалами этилбензола по данным работы [3], близка к константе скорости реакции с оксипероксильными радикалами пропанола-2 в реакции окисления изопропилового спирта [4] и к данным для ионола $2.6 \cdot 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$.

Для изучения реакционной способности производных урацилов нами выбран следующий ряд соединений:



1 $R^1=R^2=R^3=R^4=H$;

3 $R^1=R^2=R^4=Me$, $R^3=H$;

5 $R^1=R^2=R^4=H$, $R^3=Me$;

7 $R^1=R^2=R^4=H$, $R^3=F$;

9 $R^1=R^2=H$, $R^3=Br$, $R^4=Me$;

11 $R^1=R^2=R^4=H$, $R^3=CO_2H$;

13 $R^1=R^2=R^4=H$, $R^3=OH$;

15 $R^1=R^2=R^4=Me$, $R^3=OH$;

2 $R^1=R^2=R^3=H$, $R^4=Me$;

4 $R^1=R^2=R^3=H$, $R^4=CO_2H$;

6 $R^1=R^2=R^4=H$, $R^3=CH_2OH$;

8 $R^1=R^2=R^4=H$, $R^3=I$;

10 $R^1=R^2=H$, $R^3=I$, $R^4=Me$;

12 $R^1=R^2=R^4=H$, $R^3=NH_2$;

14 $R^1=R^2=H$, $R^3=OH$, $R^4=Me$;

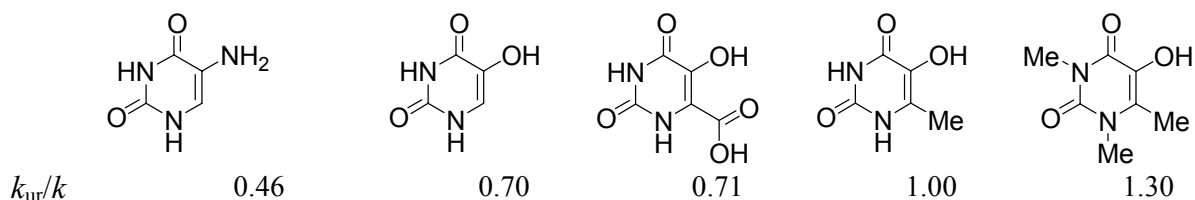
16 $R^1=R^2=H$, $R^3=OH$, $R^4=CO_2H$

5-Гидрокси производные урацила были синтезированы на основе реакции Элбса, выход 5-гидроксиурацила, 5-гидрокси-6-метилурацила, 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила и 5-гидроксиоротовой кислоты составляет 50, 55, 80 и 60%, соответственно. Полученные соеди-

нения идентифицированы методами ЭСП, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, ВЭЖХ.

В данной работе пероксильные радикалы получали при термическом распаде диазоинициаторов (АИБН и ААРН) в аэробных условиях.

Константу скорости реакции производных урацила с ROO^\bullet радикалами (k_{ur}) оценили методом конкурирующих реакций, проведя окисление в присутствии кверцетина, для которого известны продукты взаимодействия с ROO^\bullet радикалами генерируемыми АИБН и константа скорости с пероксильными радикалами ($k_{\text{qu}} \approx 10^8 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ [5]). Данные для соединений, проявляющих активность по отношению к пероксильным радикалам, приведены ниже:



qu

Полученные величины константы скорости реакции свидетельствуют, что наличие протон-донорного заместителя в пятом положении пиримидинового кольца определяет их реакционную способность по отношению к пероксильным радикалам.

Известно, что терапевтическое действие 5-гидрокси-6-метилурацила («Иммурега») значительно превышает эффективность 6-метилурацила. Это может быть связано с тем, что 5-гидрокси-6-метилурацил (**14**) эффективно улавливает свободные радикалы, тем самым, предупреждая развитие окислительного стресса. Полученные результаты позволяют предположить, что 5-гидроксиоротовая кислота (**16**) будет также высокоэффективным лекарственным препаратом.

1. Muraoka S., Miura T., *Pharmacology Toxicology*, 2003, 93, 284.

2. Fraisse L., Verlhac J.-B., Roche B., Rasclé M. C., Rabion A., Seris J. L., *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 1465.

3. Толстиков Г. А., Мышкин В. А., Балтина Л. А., Муринов Ю. И., Срубиллин Д. В., Вакарица А. Ф., Алехин Е. К., *Хим. фарм. журн.*, 1996, 30, 36.

4. Герчиков А. Я., Гарифуллина Г. Г., Султанаева И. В., Кривоногов В. П., Мустафин А. Г., Абдрахманов И. Б., *Хим. фарм. журн.*, 2000, 34, 28.

5. Zhou B., Miao Q., Yang L., Liu Z.-L., *Chem. Eur. J.*, 2005, 11, 680;

6. Bors W., Michel C., Saran M., *Methods Enzymol.*, 1994, 234, 420; Bors W., Heller W., Michel C., Saran M., *Methods Enzymol.*, 1990, 186, 343.

БЕНЗО-1,3-ДИОКСАЦИКЛОАЛКАНЫ. СИНТЕЗ, ПРЕВРАЩЕНИЯ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

С.С. Злотский

*ГОУ ВПО Уфимский государственный нефтяной технический университет,
450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1
nocturne@mail.ru*

Молекулы широкого круга биологически активных и лекарственных соединений включают бензо-1,3-диоксациклоалкановый фрагмент. Нами подробно изучена циклизация в бензо-1,3-диоксациклоалканов замещенных пирокатехина и салицилового спирта карбонильными соединениями и гем.-дигалогеналканами.

Оценена относительная активность в этих реакциях соответствующих хлоридов и бромидов, определены условия и катализаторы, обеспечивающие количественное образование бензо-1,3-диоксациклоалканового фрагмента. Показано, что в случае 1,2,3-тригалогеналканов пирокатехин реагирует только по одной ОН-группе с образованием соответствующих арилалкиловых и алкениловых эфиров.

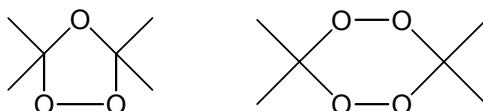
В докладе рассматриваются превращения бензо-1,3-диоксациклоалканов, протекающие как с разрушением так и с сохранением гетероцикла.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПЕРОКСИДЫ

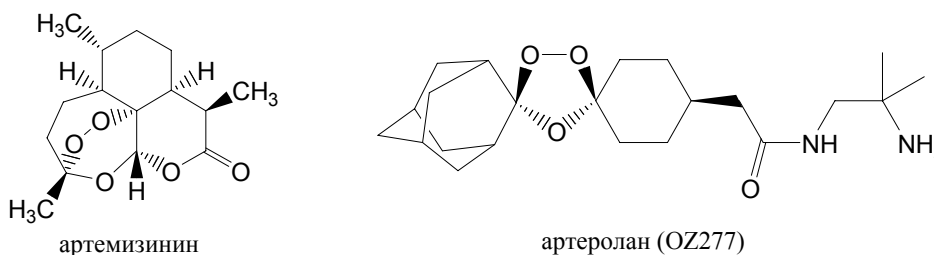
Д.В. Казаков

Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
DKazakov@anrb.ru

Последнее десятилетие можно по праву назвать ренессансом химии циклических пероксидов благодаря открытию выдающейся биологической активности у целого ряда пероксисоединений, содержащих триоксолановые и тетраоксановые фрагменты [1-3]:



Оказалось, что некоторые пероксиды по антималярийной активности не только сравнимы, но и превосходят известный препарат артемизинин и его аналоги [4]. Эти находки привели к тому, что в настоящее время один из триоксоланов на основе адамантанона артеролан (OZ277) находится на третьей фазе клинических испытаний, проводимых фирмой Ranbaxy [5] в качестве нового препарата против малярии.



В докладе дается представление о современном состоянии дел в области химии биологически активных пероксидов. В частности, рассматривается их механизм действия, ключевой стадией в котором считается реакция пероксида с двухвалентным железом гема, приводящей к генерации радикалов, взаимодействующих с малярийным паразитом. Особое внимание уделено результатам недавно инициированного в стенах ИОХ УНЦ РАН проекта по химии и хемилюминесценции биологически активных пероксидов: сообщается об успешном синтезе нового класса потенциально активных триоксоланов на основе тритерпеноидов – молекул с двумя фармакофорами, а также о важном свойстве 1,2,4,5-тетраоксанов и 1,2,4-триоксоланов – способности генерировать электронно-возбужденные состояния в ходе химических трансформаций.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 09-03-00831-а), гранта Президента РФ для поддержки молодых российских ученых – докторов наук (грант № МД-3852.2009.3), а также Отделения химии и наук о материалах РАН (№1-ОХ).

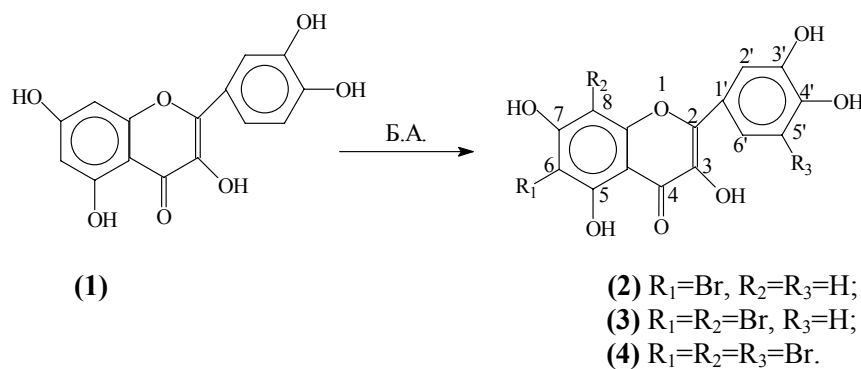
1. J.L. Vennerstrom et al., Nature, 2004, 430, 900.
2. P. M. O'Neill et al., Org. Biomol. Chem., 2006, 4, 4431.
3. J.L. Vennerstrom et al., J. Med. Chem. 2010, 53, 481.
4. C. W. Jefford, Drug Discovery Today, 2007, 12, 487.
5. <http://www.ranbaxy.com/researchdevelopment/overview.aspx>.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ КВЕРЦЕТИНА

Э.Р. Каримова, Л.А. Балтина, О.С. Куковинец, М.И. Абдуллин

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, г. Уфа, проспект Октября, 71
Башкирский государственный университет,
450074, г. Уфа, ул. Фрунзе, 32 baltina@anrb.ru*

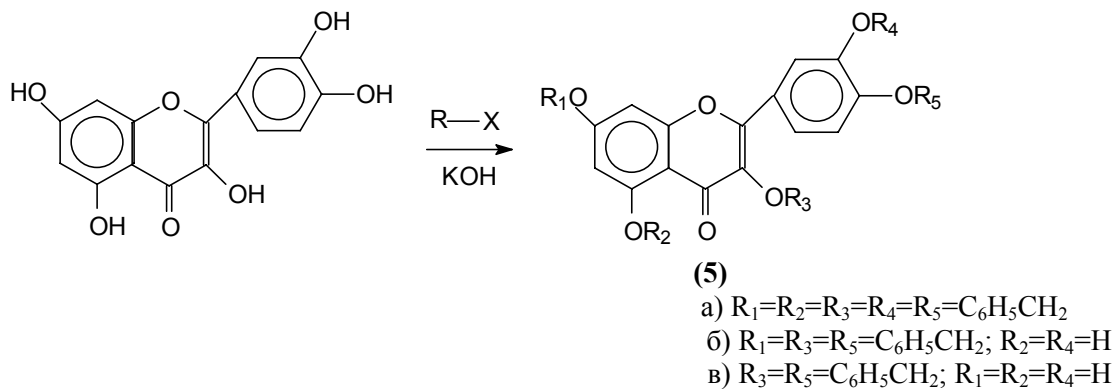
Флавоноиды – одна из наиболее многочисленных и широко распространенных в природе групп природных полифенольных соединений. Отечественная промышленность выпускает ряд биофлавоноидных препаратов с Р-витаминной активностью, основными из которых являются рутин и кверцетин (КВ) **(1)**, которые наряду с другими флавоноидными препаратами используются для профилактики и лечения различных заболеваний, связанных с нарушением проницаемости и ломкости стенок капилляров, а также в качестве антиоксидантов, гепатопротекторов, противовоспалительных и противоязвенных средств. Наличие нескольких гидроксильных групп, двух ароматических колец и пиранового цикла в молекуле КВ позволяет проводить его химические модификации с получением библиотек новых биологически активных производных, представляющих интерес для медицины.



Продолжая наши работы по химической модификации КВ, мы осуществили синтез его бромпроизводных **(2-4)**. При бромировании КВ эквимольным количеством Br_2 в диоксане при 20-22 °С образуется 6-бром-КВ **(2)** (выходом 69%). Реакция бромирования в ледяной уксусной кислоте (ЛУК) эквимольным количеством Br_2 приводила к образованию смеси продуктов, основным из которых оказался 6-бром-КВ (выход 61%). При проведении реакции бромирования в ЛУК при 35-40 °С с использованием двух эквивалентов Br_2 наблюдалось образование 6,8-дибром-КВ **(3)**, элементный анализ которого совпал с расчетным. При проведении реакции в среде абсолютного EtOH независимо от соотношения реагентов реакция протекала региоселективно с образованием 6,8,5'-трибром-КВ **(4)** с максимальным выходом 70%. Бромирование КВ в 75% серной кислоте при соотношении субстрата и Br_2 1:3 ммоль привело к образованию смеси продуктов бромирования, основным из которых является 6,8,5'-трибром-КВ. Таким образом, строение и состав продуктов бромирования КВ зависят от среды органического растворителя, в которой проводится реакция, а выход продуктов - от времени реакции и от температурного режима.

Осуществлен синтез бензиловых эфиров КВ, представляющих интерес в качестве субстратов для дальнейших превращений. При алкилировании КВ избытком $C_6H_5CH_2Br$ в ДМСО в присутствии KOH при 20-22 °С при соотношении КВ/ $C_6H_5CH_2Br$ = 1:10 ммоль был получен пента-О-бензиловый эфир **(5a)** с выходом 67%. Бензилирование КВ при соотношении реагентов КВ: $C_6H_5CH_2Br$ = 1:5 ммоль в аналогичных условиях в течение 4 ч проходило преимущественно по положениям С3, С7 и С4' с образованием трибензилового эфира **(5b)** с выходом 59%. Бензилирование КВ $C_6H_5CH_2Br$ при соотношении реагентов 1:3 ммоль приве-

ло к образованию смеси продуктов, из которой был выделен в гомогенном состоянии только дибензиловый эфир (**5в**) (выход 22%). Таким образом, варьируя соотношения КВ и алкилгалогенида, растворитель и щелочной агент, можно получить полностью или частично замещенные бензиловые эфиры КВ. Чистота соединений контролировалась ТСХ и ВЭЖХ. Структуры всех полученных соединений подтверждены спектрами ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК, УФ и LC/MS.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта НШ – 1725.2008.3.

АНТИАГРЕГАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СУЛЬФАТИРОВАННОГО АРАБИНОГАЛАКТАНА

Я.А. Костыро, Л.Б. Корякина, Т.В. Ганенко

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
Российская Федерация, 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, д.1.,
НЦ реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, г. Иркутск
vykos@bk.ru*

Различные изменения в системе гемостаза являются причиной развития многих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой системы, приводят к осложнениям в хирургической, акушерской практиках и травматологии. В частности, на нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена приходится 80% клинически определяемых кровотечений и 95% случаев тромбообразования.

Основным звеном первичного гемостаза являются тромбоциты, обеспечивающие ангиотрофическую функцию эндотелиальных клеток и регулирующие агрегантное состояние крови за счет способности резко изменять локальный и гемостатический потенциал, который способствует сохранению жидкого состояния крови в норме или ведет к гемокоагуляции при определенных патологических ситуациях.

В настоящее время корригирующее действие на функцию тромбоцитов выявлено у широкого спектра фармакологических препаратов, применяемых при самых различных заболеваниях. Так в качестве антиагрегантов используют:

1. Стероидные гормоны (гидрокортизон, метилпреднизолон), блокирующие образование арахидоновой кислоты из фосфолипида мембран тромбоцитов посредством угнетения активности фосфолипазы A_2 ;

2. Ацетилсалициловую кислоту и другие нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, бутадиион, ибупрофен), ингибирующие циклооксигеназу;

3. Имидазол, его производные и никотиновую кислоту, селективно блокирующие метаболизм арахидоновой кислоты в сторону тромбоксана A_2 с сохранением синтеза простаглицина в сосудистой стенке;

4. Простагландины PGE_1 , PGD_2 и особенно PGI_2 (простациклин), а также аналог простаглицина - илопрост, препятствующие действию внутриклеточных ионов кальция путем увеличения концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тромбоцитах;

5. Дипиридамол (курантил), папаверин, теofilлин и кофеин, ингибирующие действие фермента фосфодиэстеразы, катализирующей распад цАМФ;

6. Антагонисты ионов кальция - коринфар, лидокаин и верапамил, блокирующие перемещение ионов кальция внутри клетки или в клетку;

7. Аденозинтрифосфат (АТФ) и аденозин, блокирующие специфические рецепторы для эндогенных агонистов (аденозиндифосфат (АДФ), тромбин, коллаген, серотонин) на мембране тромбоцитов;

8. Колхицин, винбластин и цитохалазин В, действующие на контрактильные белки тромбоцитов [1].

Несмотря на большое количество препаратов, проявляющих антиагрегантные свойства, разработка лекарственных препаратов, влияющих на функцию тромбоцитов, а, следовательно, на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, является актуальной проблемой современной медицины и фармации.

В Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН разработаны серебросодержащие наноструктурированные препараты на основе сульфатированного арабиногалактана, размер частиц серебра в которых по данным просвечивающей электронной микроскопии составляет 10-15 нм. Предварительными исследованиями была показана антикоагулянт-

ная активность самого сульфатированного арабиногалактана [2]. Целью представленной работы явилось изучение влияния полученных на его основе серебросодержащих производных на функцию тромбоцитов.

Антиагрегантную активность исследовали в опытах *in vitro* по влиянию исследуемых соединений на агрегацию тромбоцитов плазмы здоровых доноров, вызванную действием индуктора агрегации, в качестве которого использовали АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл по унифицированной методике с использованием агрегометра фирмы "Colar" и реактивов фирмы «Технология – Стандарт» [3].

Результаты, проведенных экспериментов представлены на рисунке 1.

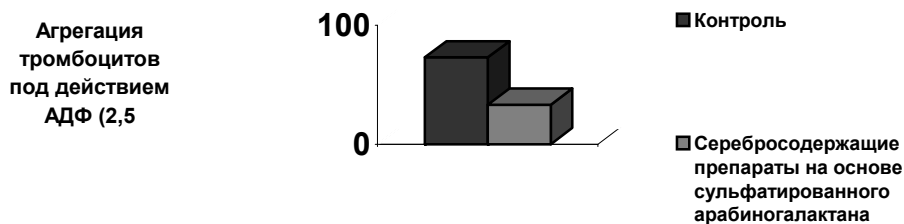


Рис. 1. Влияние серебросодержащих препаратов на основе сульфатированного арабиногалактана на агрегацию тромбоцитов

Серебросодержащие препараты на основе сульфатированного арабиногалактана в концентрации 0,5-1 мг/мл плазмы проявляют терапевтический антиагрегационный эффект, заключающийся в снижении агрегации тромбоцитов под действием индуктора на 50% по сравнению с контролем.

Таким образом, исследуемые соединения в опытах *in vitro* способны оказывать воздействие на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, что является перспективным, в связи с чем планируется исследование их влияния на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз в экспериментах *in vivo*.

1. Сидоркина А.Н. Биохимические основы системы гемостаза и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови /А.Н. Сидоркина, В.Г. Сидоркин, М.В. Преснякова. - Н. Новгород: ННИИТО, 2001. - 92 с.

2. Костыро Я.А., Ганенко Т.В., Ковальская Г.Н., Сухов Б.Г., Естествознание и гуманизм., 2006, 3, 4, 27.

3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. В.П. Фисенко. - М.: ЗАО ИИА «Ремедиум», 2000. 398 с.

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДИБОРНОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛЬТА

**Е.А. Краснов, Е.Е. Назмутдинова, Т.Г. Хоружая, В.А. Шелехова,
И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин**

*ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»,
г. Томск, ул. Московский тракт, 2
krasnov.37@mail.ru*

Острые нарушения мозгового кровообращения (инсульт) занимают второе место среди причин смертности населения и первое среди причин первичной инвалидизации. Ввиду этого актуальным является применение в терапии нарушений мозгового кровообращения нейропротекторных средств, обеспечивающих метаболическую защиту головного мозга, к которым относятся антиоксиданты и антигипоксанты. Такими свойствами обладают пространственно-затрудненные фенолы, к которым относится диборнол, который по результатам фармакологических исследований проявляет высокую антирадикальную и нейропротекторную активность в сочетании с низкой токсичностью [1, 2]. Нами предложена таблетированная лекарственная форма диборнола, положительными качествами которой является точность дозирования вводимых лекарственных веществ, портативность, удобство хранения, транспортировки и отпуска. В качестве объекта исследования использованы две серии опытного образца субстанции 4-метил-2,6-диизоборнилфенола (диборнола), синтезированные в Институте химии Коми НЦ УрО РАН.

На основании изучения технологических свойств субстанции нами установлено, что прямое прессование невозможно. В результате апробации 26 прописей, включающих различный характер вспомогательных веществ из групп наполнителей, связывающих, разрыхляющих, антифрикционных с разнообразным их количественным соотношением была отобрана оптимальная пропись, включающая диборнол и композиции вспомогательных веществ. После проведения стадии влажной грануляции получены таблетки, отвечающие требованиям ГФ XI.

Определено качество таблеток по органолептическим (внешний вид, геометрические показатели), физическим и химическим показателям. Установлено, что полученные таблетки диборнола по распадаемости, прочности, истираемости, определению средней массы и тесту растворения, содержанию действующего вещества соответствуют требованиям ГФ XI изд.

Для количественного определения диборнола в субстанции и таблетках предложен метод прямой спектрофотометрии 0,01% этанольного раствора при длине волны максимального поглощения 282 ± 2 нм.

Таблетки диборнола, полученные по разработанной прописи, успешно прошли фармакологические испытания в НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (руководитель проф М.Б. Плотников), обнаружив высокую антиромбоцитарную и антиромбогенную активность, что свидетельствует о значительной биодоступности.

Таким образом, нами разработана таблетированная лекарственная форма диборнола, которая может быть использована в схеме лечения инсультов.

1. Плотников М.Б., Смольякова В.И., Кучин А.В. и др., Бюл. эксперим. биол. и мед., 2008, 145, 3, 296.

2. Иванов И.С., Актуал. проблемы эксперим. и клин. фармакол., Матер. конф. Томск, 2007, 35.

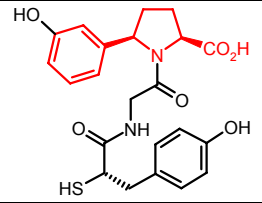
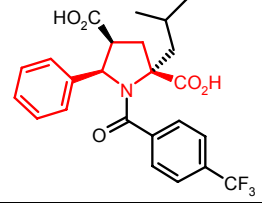
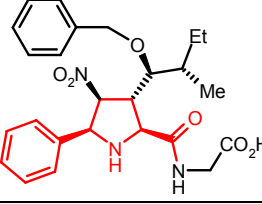
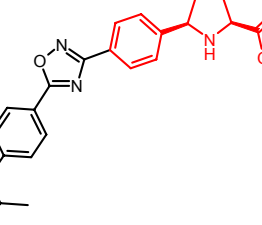
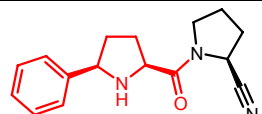
ПРИВИЛЕГИРОВАННЫЕ СТРУКТУРЫ В СОЗДАНИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ: 5-АРИЛПРОЛИНЫ

К. В. Кудрявцев

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет, Ленинские горы 1/3, 119991, Москва, Россия
kudr@org.chem.msu.ru

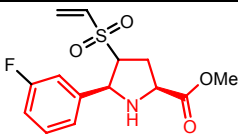
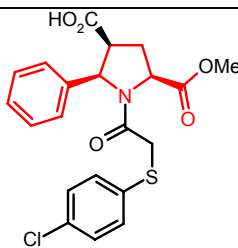
Определенные молекулярные структурные фрагменты встречаются в биологически активных соединениях значительно чаще остальных, что позволило сформулировать в медицинской химии концепцию *привилегированных структур* (ПС). На основе ПС могут быть созданы лиганды, взаимодействующие с различными биологическими мишенями - *протеинами, рецепторами, ферментами* и т.п. В настоящей работе обобщены данные по биологической активности низкомолекулярных органических соединений, содержащих структурный фрагмент *цис-5-фенилпролина*.

Таблица 1

Номер соединения	Структурная формула	Биологическая мишень, активность [литературный источник]	Потенциальное терапевтическое применение
1		Оральный двойной ингибитор длительного действия нейтральной эндопептидазы (NEP, K_i 1.6 nM) и ангиотензин-превращающего фермента (ACE, K_i 0.35 nM) [1]	Гипертония
(±)-2		Ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса HCV (IC_{50} 700 nM) [2]	Гепатит С
3		Ингибитор взаимодействия VLA-4/VCAM-1 [3]	Метастазная меланома
(±)-4		Агонист сфингозин-1-фосфатного-1 ($S1P_1$) рецептора (IC_{50} 75 nM) [4]	Подавление иммунитета
5		Ингибитор дипептидилпептидазы IV (DPP-IV, K_i 720 nM) [5]	Диабет, ожирение

В табл. 1 представлены данные из рецензируемой периодической литературы об активности производных 5-арилпролина **1-5** [1-5]. Наши собственные синтетические разработки по 1,3-диполярному циклоприсоединению электроноакцепторных алкенов к азометиновым илидам, приводящему к стереохимически индивидуальным функционализированным *цис*-5-арилпролинам [6], явились привлекательной стартовой точкой для дизайна новых активных соединений. В результате проведенного тестирования были идентифицированы низкомолекулярные ингибиторы сортазы А золотистого стафилококка [7] и ингибиторы тромбина (фактора IIa), содержащие *цис*-5-арилпролиновый фрагмент. В табл. 2 представлены структурные формулы ингибиторов **6** и **7**. Данные докинга производного *цис*-5-фенилпролина **7**, содержащего *n*-хлорфенилсульфанильный заместитель, указывают на возможность эффективного взаимодействия этого структурного фрагмента с S1-доменом активного сайта тромбина и направления дальнейшей структурной модификации этого лиганда с целью увеличения ингибирующей активности.

Таблица 2

Номер соединения	Структурная формула	Биологическая мишень, активность [литературный источник]	Потенциальное терапевтическое применение
(±)- 6		Ингибитор сортазы А <i>S. Aureus</i> (k_{inact}/K_I 17800 M ⁻¹ min ⁻¹) [7]	Антибактериальные средства
(±)- 7		Ингибитор тромбина (IC ₅₀ 4 mM)	Антикоагулянтная терапия

Таким образом, можно заключить, что конформационно-ограниченный молекулярный скелет *цис*-5-фенилпролина 1) способен формировать строго-определенную пространственную направленность функциональных групп, 2) входит в состав ряда соединений, эффективно взаимодействующих с различными молекулярными мишенями, 3) обладает широкими возможностями структурной модификации с целью оптимизации активности и селективности, что позволяет рассматривать его в качестве перспективной *привилегированной структуры*.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 08-04-01800-а).

1. M. Fournie-Zaluski, P. Coric, V. Thery, W. Gonzalez, H. Meudal, S. Turcaud, J. Michel, B.P. Roques. J. Med. Chem. 1996, 39:2594.
2. G. Burton, T.W. Ku, T.J. Carr, T. Kiesow, R.T. Sarisky, J. Lin-Goerke, A. Baker, D.L. Earnshaw, G.A. Hofmann, R.M. Keenana, D. Dhanak. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15:1553.
3. A. Zubia, L. Mendoza, S. Vivanco, E. Aldaba, T. Carrascal, B. Lecea, A. Arrieta, T. Zimmerman, F. Vidal-Vanaclocha, F.P. Cossio. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44:2903.
4. V.J. Colandrea, I.E. Legiec, P. Huo, L. Yan, J.J. Hale, S.G. Mills, J. Bergstrom, D. Card, G. Chebret, R. Hajdu, C.A. Keohane, J.A. Milligan, M.J. Rosenbach, G.-J. Sheib, S.M. Mandala. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16:2905.

5. Z. Pei, X. Li, K. Longenecker, T.W. von Geldern, P.E. Wiedeman, T.H. Lubben, B.A. Zinker, K. Stewart, S.J. Ballaron, M.A. Stashko, A.K. Mika, D.W.A. Beno, M. Long, H. Wells, A.J. Kempf-Grote, D.J. Madar, T.S. McDermott, L. Bhagavatula, M.G. Fickes, D. Pireh, L.R. Solomon, M.R. Lake, R.Edalji, E.H. Fry, H.L. Sham, J.M. Trevillyan. *J. Med. Chem.* 2006, 49:3520.
6. K.V. Kudryavtsev, M.Yu. Tsentalovich, A.S. Yegorov, E.L. Kolychev. *J. Heterocyclic Chem.* 2006, 43:1461.
7. K.V. Kudryavtsev, M.L. Bentley, D.G. McCafferty. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17:2886.

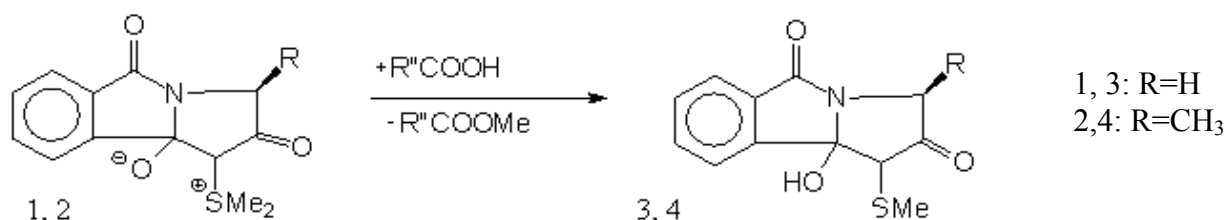
КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРЕВРАЩЕНИЙ N,N-АЦИЛЗАЩИЩЕННЫХ КЕТОИЛИДОВ СЕРЫ

Л.Р. Кутушева, И.В. Вакулин

*Башкирский государственный университет,
Россия, 450074, г. Уфа, ул.Валиди, д. 32
leika87@mail.ru*

Исследованиями в Институте Органической Химии УНЦ РАН обнаружено превращение N,N-ацилзащищенных кетостабилизированных сульфониевых илидов в метилтиопирролизиндионы их кипячением в толуоле, в присутствии эквимолекулярного количества бензойной кислоты по реакции внутримолекулярной циклизации (1А). Судя по характеру образующихся продуктов, данная реакция не похожа на реакцию Кори-Чайковского (1В). Эта реакция наиболее близка к реакции Виттига (1С) с единственным отличием – атом серы, стабилизирующий карбанион илида сохраняется в продуктах в виде тиоалкильного заместителя [1]. При этом указанное превращение конкурирует с образованием ациклических сульфидов и кетобензоатов. При сравнительном анализе механизмов конкурирующих реакций (1В и 1С) показано, что 1,4-миграция метильной группы от диметилсульфониевого центра к кислородному аниону возможна и без участия карбоновой кислоты. Однако этот процесс обладает весьма высокой энергией активации E_A и энтальпией реакции [2].

В данной работе изучено превращение *цис*-бетаина (1, 2) в тиоспирт (3, 4) с участием карбоновой кислоты. В отличие от 1,4-метильного сдвига данная стадия заключается в переносе метильного карбокатиона на карбоновую кислоту и приводит к образованию не тиоэфира, а тиоспирта. Кислота здесь играет роль акцептора метильной группы, связывая ее в сложный эфир.



С целью изучения влияния структуры кислот и температуры реакционной среды на конкурентоспособность данного направления превращения *цис*-бетаина были исследованы как строения илидов, кислот и продуктов реакции, так и термические зависимости свободных энергий Гиббса (таблица 1) при использовании приближений RHF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d,p). Квантово-химические расчеты проводились в программе PC-GAMESS v.6.4 на основе GAMESS (US).

Таблица 1

Расчетные значения свободных энергий Гиббса превращений илидов 1 и 2, кДж/моль

Кислота	рК	R=H			R=CH ₃		
		0°C	80°C	100°C	0°C	80°C	100°C
Уксусная	4,76	-222,6	-223,7	-223,9	-221,6	-222,7	-223,1
Пропановая	4,88	-222,2	-223,3	-223,5	-221,2	-222,3	-222,6
Бензойная	4,20	-222,1	-223,2	-223,4	-221,2	-222,2	-222,5

Терефталевая	3,51	-222,8	-223,9	-224,1	-221,8	-222,9	-223,2
Тиофеновая	-	-223,7	-224,8	-225,0	-222,7	-223,8	-224,1
Циклогексановая	4,86	-222,0	-223,0	-223,2	-221,0	-222,1	-222,3
О-гидроксibenзойная	2,98	-185,1	-187,7	-188,3	-184,1	-186,7	-187,4
П-гидроксibenзойная	4,58	-221,7	-222,8	-223,0	-220,7	-221,8	-222,1
О-нитробензойная	2,17	-221,2	-222,8	-223,1	-220,2	-221,8	-222,2
М-нитробензойная	3,45	-222,4	-223,4	-223,7	-221,4	-222,5	-222,8
П-нитробензойная	3,43	-224,1	-225,1	-225,3	-223,1	-224,1	-224,4
Уксусный ангидрид	-	-252,8	-253,1	-253,1	-251,5	-251,7	-251,8
Фталевый ангидрид	-	-190,1	-178,6	-175,7	-188,7	-176,9	-174,1

Показано, что превращение цис-бетаина в тиоспирт при участии карбоновой кислоты - процесс термодинамически выгодный. Сравнением расчетных значений свободных энергий Гиббса исследованной реакции установлено, что повышение температуры не оказывает влияния на вышеуказанное взаимодействие. Доказано, что строение используемой кислоты не влияет на реакцию.

Согласно полученным значениям активационных барьеров, в условиях кинетического контроля преимущественной должна быть внутримолекулярная циклизация по реакции Виттига (1С), которая является термодинамически невыгодной, вследствие того, что расчетные значения свободных энергий Гиббса илидов данной реакции равны 9 и 1 кДж/моль соответственно. Циклизация илидов с образованием метилтиопирролизиндионов (1А) хоть и обладает высоким активационным барьером, но термодинамически является более предпочтительной по причине того, что свободные энергии Гиббса указанной реакции составляют соответственно -105 и -96 кДж/моль [3]. Исследованная в данной работе реакция превращения цис-бетаина в тиоспирт с использованием карбоновых кислот термодинамически является предпочтительней, чем реакция циклизации илидов с образованием метилтиопирролизиндионов, так как свободные энергии Гиббса указанной реакции составляют соответственно -222,1 и -221,2 кДж/моль для цис-бетаинов 1 и 2.

1. Толстиков Г.А., Галин Ф. З., Лакеев С.Н., Изв. РАН. Сер. хим., 1989., 5, 1209.
2. Галин Ф.З., Лакеев С.Н., Толстиков Г.А., Изв. РАН. Сер. хим., 1997, 1, 2008.
3. Чувашов Д.А. Квантово-химическое исследование особенностей превращений N,N-ацилзащищенных кетоилидов серы: автореф. дис. канд. хим. наук.: 02.00.17 ,Чувашов Дмитрий Александрович, Уфа, 2006, 22.

МЕХАНОХИМИЧЕСКОЕ ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА ВОДОРАСТВОРИМЫХ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПОЛИСАХАРИДОВ И БЕТА-ЦИКЛОДЕКСТРИНА С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Е.С. Метелева, А.В. Душкин, Т.Г. Толстикова, М.В. Хвостов

*Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН,
630128, Россия, Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18
meteleva@solid.nsc.ru*

Многие лекарственные вещества (ЛВ) малорастворимы в водных растворах, что зачастую снижает их биодоступность и эффективность лекарственных средств на их основе. В связи с этим, для достижения основного терапевтического действия приходится использовать повышенные дозировки ЛВ, что приводит к возрастанию вероятности нежелательных побочных эффектов. С целью улучшения растворимости в водных/физиологических средах и, следовательно, токсико-фармакологических свойств лекарственных веществ часто используют способы, основанные на образовании их комплексов/конъюгатов с водорастворимыми синтетическими или природными полимерами или олигомерами

В настоящей работе мы провели сравнительное исследование эффективности различных условий механохимического синтеза и использования различных комплексообразователей – арабиногалактана из лиственницы Сибирской и Гмелина (АГ), фибрегама – гликопроина из акации Японской, пектина, гидроксипропилкрахмала, декстранов 10, 40, 70, а также β -циклодекстрина. Все эти комплексообразователи разрешены для использования в пищевой или фармацевтической промышленности. При этом β -циклодекстрин, уже широко применяющийся в фармацевтической промышленности именно в целях повышения растворимости малорастворимых ЛВ, был выбран в качестве эталона. Было применено два режима механической обработки – интенсивный – в планетарной лабораторной мельнице, а также более «мягкий» – в ротационной шаровой мельнице.

При использовании в качестве комплексообразователя природного полисахарида арабиногалактана во всех исследованных случаях имеет место наибольшее повышение растворимости малорастворимых ЛВ, что демонстрирует высокую эффективность АГ в качестве комплексообразователя. Также во всех случаях растворимость ЛВ повышается, в зависимости от способа получения смесей в ряду: смешение без механической обработки < интенсивная механическая обработка < механическая обработка в «мягких» условиях (см. Таблицу).

Как известно, макромолекулы полимеров в условиях интенсивных механических воздействий могут подвергаться частичной деструкции, сопровождающейся уменьшением молекулярной массы. Для изучения этого явления в исследуемых системах мы применили метод гель-фильтрационной хроматографии. Из полученных результатов следует, что при использовании интенсивного режима механической обработки происходит значительное снижение молекулярной массы арабиногалактана. Его макромолекула ММ~19 кДа «разрушается» на 2 практически равных осколка ММ~8-9 кДа. Это явление механохимической деструкции АГ может объяснить различия в растворимости ЛВ, и соответственно, в прочности комплексообразования. Вероятно, нативные макромолекулы АГ образуют более «прочные» комплексы с молекулами ЛВ, чем макромолекулы, являющиеся продуктом механохимической деструкции. С точки зрения использования изученных композиций в составе БАД и лекарственных средств, в технологических процессах их приготовления желательно избегать заметного изменения молекулярно-массовых характеристик полимерных материалов, так как в противном случае могут потребоваться дополнительные испытания и стандартизация продуктов. Вследствие этого, на основании совокупности полученных данных, для получения водорастворимых дисперсий ЛВ-АГ можно сделать вывод о целесообразности использования преимущественно «мягкого» режима механической обработки.

**Увеличение растворимости малорастворимых лекарственных веществ в воде
из композиций с арабиногалактаном в соотношении АГ/ЛВ – 10/1**

Способ получения	Увеличение растворимости			
	Сибазон	Мезапам	Азалептин	Индометацин
Смесь без механической обработки	1,2	4,9	4,4	1,1
Смесь м/о арабиногалактаном мельница АГО-2, 10 мин	1,8	10,2	15,5	2,1
Смесь м/а арабиногалактаном мельница ВМ-1, 12 ч.	1,5	9,3	6,0	1,4
Мехактивированные смеси планетарная мельница АГО-2, 10 мин, 60g	2,4	19,1	20,5	9,9
Мехактивированные смеси шаровая мельница, 2 часа, 1g	21,7	79,6	91,7	29,6

Для сравнительной оценки возможностей использования других, отличных от арабиногалактана олиго- и полисахаридов для получения межмолекулярных комплексов малорастворимых лекарственных веществ мы исследовали олигосахарид β -циклодекстрин ($M_w = 1135$ Да) и полисахариды - пектин ($M_w = 38$ кДа), фибрегам ($M_w = 526$ кДа), декстраны ($M_w \sim 10, 40, 70$ кДа) и гидроксиэтилкрахмал ($M_w \sim 180$ кДа). Во всех исследованных случаях имеет место повышение растворимости малорастворимых ЛВ. При этом «прочность» межмолекулярных комплексов возрастает в ряду: декстран 70 < декстраны 40 и 10 < ГЭК < β -циклодекстрин, фибрегам < пектин < арабиногалактанан. Конкретный выбор комплексообразователя для разработки новых лекарственных средств и БАД зависит не только от прочности водорастворимых комплексов, но от ряда других параметров, как например – биологическая активность комплексообразователя, его стоимость, степени чистоты, наличия соответствующих сертификационных документов и т.д. По нашему мнению, все исследованные полисахариды могут использоваться для увеличения растворимости малорастворимых биологически активных веществ, наряду с популярным комплексообразователем β -циклодекстрином, который был включен в наше исследование в качестве некоего «эталоны». Однако использование арабиногалактана позволяет достичь наибольшей водорастворимости ЛВ

Также были проведены фармакологические исследования, подтверждающие влияние эффекта комплексообразования фармаконов (ЛВ) водорастворимыми полисахаридами на базовые свойства ЛВ. Так, при испытании на лабораторных животных (мышях) полученных нами композиций эффект специфического фармакологического действия достигался при уменьшении дозы лекарственных веществ (в виде комплексов с полисахаридами) до 20 раз.

Описанные результаты перспективны для создания технологии лекарственных средств повышенной эффективности и безопасности.

3-ФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ-ЦИКЛОАЛКАНО[*e* и *d*]ПИРАЗОЛО[1,5-*a*] ПИРИМИДИНЫ: НОВЫЙ ХЕМОТИП ВЫСОКОАКТИВНЫХ И СЕЛЕКТИВНЫХ АНТАГОГИСТОВ 5-НТ₆ РЕЦЕПТОРОВ

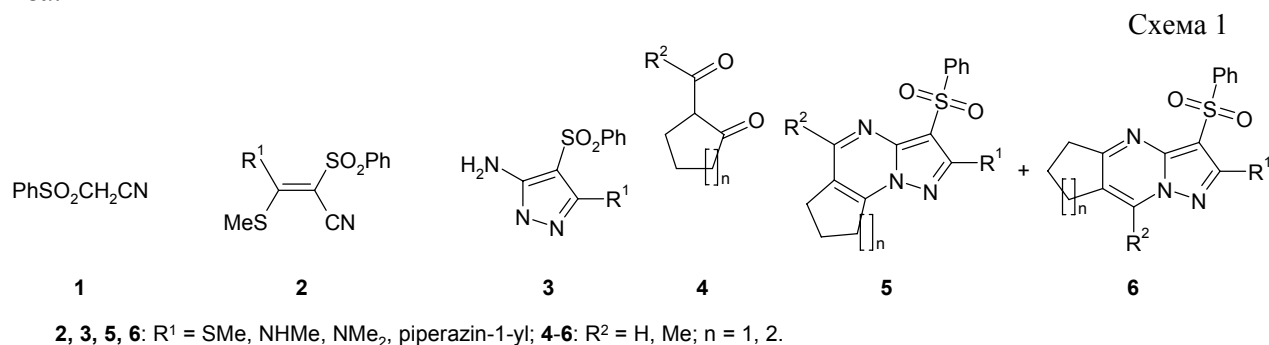
А.В. Иващенко, М.Г. Кадиева, А.А. Воробьев, Е.С. Головина,
А.Г. Корякова, О.Д. Митькин, В.М. Кисиль

Исследовательский Институт Химического Разнообразия, 114401 Химки,
ChemDiv, Inc., San Diego, CA 92121, USA
mod@chemdiv.com

Изучение новых лигандов серотониновых 5-НТ₆ рецепторов (5-НТ₆Р) с целью разработки высокоэффективных лекарственных препаратов для лечения таких широко распространенных расстройств, как деменция и нарушения памяти с одновременным отсутствием периферических побочных эффектов, является актуальной задачей современной медицинской химии. Такой интерес обусловлен расположением 5-НТ₆Р исключительно в ЦНС, особенно в участках, ответственных за когнитивные процессы [1]. Безопасность ингибиторов 5-НТ₆Р подтверждается результатами доклинических и клинических испытаний.

Данная работа посвящена синтезу ангулярных 3-(фенилсульфонил)циклоалкано[*e*]- **5** и линейных 3-(фенилсульфонил)циклоалкано[*d*]-пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **6**, представляющих собой новый хемотип высокоактивных и селективных антагонистов 5-НТ₆Р.

Синтез новых антагонистов **7** и **8** был осуществлен взаимодействием 3-замещенных-1*H*-пиразол-5-иламинов **3** с 2-карбонилзамещенными циклоалканами **4** (Схема 1). В зависимости от условий реакции были получены ангулярные продукты **5** либо смеси ангулярных **5** и линейных **6** продуктов, которые разделяли хроматографически. Строение полученных соединений подтверждено методами LC-MS, ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.



Взаимодействие синтезированных соединений с 5-НТ₆Р мы исследовали в условиях функционального клеточного анализа и конкурентного радиолигандного связывания. Их селективность оценивалась по отношению к 57 терапевтическим мишеням, включая некоторые рецепторы, сопряженные с G-белком, рецепторы ионных каналов и транспортные белки. Взаимодействие оценивали по их способности вытеснять радиомеченные лиганды из их комплексов с соответствующими протеинами. Также обсуждается взаимосвязь структура - 5-НТ₆Р антагонистическая активность.

1. Gérard C. et al, Brain Research, 1997, 746, 207.

ДИНАМИКА НАКОПЛЕНИЯ ПОЛИПРЕНОЛОВ РАСТЕНИЯ ALCEAE NUDIFLORA

**М. Рахматова, Н.И. Мукаррамов, Н.К. Хидырова,
Р.Х. Шахидоятов, Х.М. Шахидоятов**

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз
Ташкент, Узбекистан
nhidirova@yandex.ru*

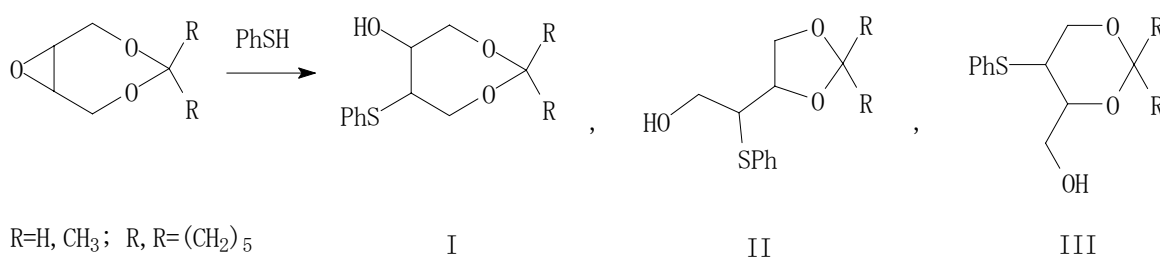
Растение *Alceae nudiflora* (Malvaceae)-широко распространено в природе. Продолжая наши исследования по изучению полипренолов растений семейства мальвовых- перспективных соединений для создания препаратов, мы в данном сообщении приводим результаты изучения динамики накопления полипренолов в различных органах растений *Alceae nudiflora*: в семенах, стеблях, цветках, подчашках и в листьях. Следует отметить, что количество полипренолов и соотношение полипренилгомологов зависит от исследуемого органа растений. При этом выявлено, что оптимальное накопление полипренолов приходится в листьях растений. Далее по содержанию полипренолов они располагаются в следующий ряд: подчашки > стебли > цветки > семена. Разработан быстрый и чувствительный метод анализа ВЭТСХ для сопоставления качественного и количественного состава полипренилгомологов. Выявлены оптимальные условия (система растворителей, природа растворителя для нанесения на пластинку и др.) разделения полипренолов, подобраны марки пластинок для эффективного разделения.

СИНТЕЗ И АНТИМИКОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ β-ГИДРОКСИСУЛЬФИДОВ НА ОСНОВЕ 3,5,8-ТРИОКСАБИЦИКЛО[5.1.0]ОКТАНОВ

Р.С. Павельев, В.В. Скрязина, Л.Е. Никитина, Е.Н. Климовицкий

*Химический институт им. А.М. Бутлерова КГУ,
г. Казань, Кремлевская, 18 к 9
Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Бутлерова, 49
pavelev.r.s@mail.ru*

Проведена серия реакций 3,5,8-триоксабицикло[5.1.0]октана, его 4,4-пентаметилен- и 4,4-диметил-производных с тиофенолом.



Структура продуктов реакции зависит от рН среды, что дает возможность получать ацетали разного размера цикла. При тиолизе в щелочной среде образуются исключительно семичленные ацетали I. В кислой среде дизамещенные ацетали I изомеризируются в ацетали с сокращенным размером цикла II и III. Известно, что пятичленные дизамещенные ацетали полиолов энергетически более выгодны, чем семи- и шестичленные [1,2]. При комнатной температуре в хлороформе термодинамическое соотношение семи- и пятичленных ацеталей I и II составляет 1:9. Высокое содержание пятичленного ацетала II в смеси делает изомери­зацию удобным методом его получения. При тиолизе эпоксикетала циклогексанона в горячей воде в присутствии DABCO удалось выделить ацеталь III, который при комнатной температуре в кислой среде нацело переходит в ацеталь II, что обусловлено термодинамической невыгодностью 2,2-дизамещенных 1,3-диоксанов. Факт изомеризации незамещенного у С² гидроксисульфида не установлен.

Получены соответствующие ацетаты I и II, окисленные в дальнейшем до сульфонов. Структура соединений доказана методами одно- и двумерной ЯМР-спектроскопии, хромато-масс спектрометрии, РСА и элементного анализа.

Биологическая активность полученных соединений была спрогнозирована с использованием программы PASS (<http://www.ibmc.msk.ru/PASS>). Первичный скрининг полученных соединений на фунгицидную и фунгиостатическую активности на плесневом грибе *Aspergillus fumigatus* показал перспективность функционально замещенных ацеталей.

1. M. Aepkers, B. Wünsch. Arch. Pharm., 2004, 337, 2, 67.
2. I. Meyers, P. Lawson, D.G. Walker, R.J. Linderman. J. Org. Chem., 1986, 51, 26, 5111.

ПОЛИПОТЕНТНОСТЬ СТРУКТУРЫ МАКРОМОЛЕКУЛЫ ОПРЕДЕЛЯЕТ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕКТИНОВ

С.В. Попов, Ю.С. Оводов

*Учреждение Российской академии наук Институт физиологии
Коми научного центра Уральского отделения РАН,
167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50
popov@physiol.komisc.ru*

Действие на иммунную систему более 20 пектинов с различным типом строения углеводной цепи изучено с целью выявления зависимости иммуномодулирующей активности от структуры пектиновой макромолекулы.

Общим свойством пектинов, состоящих в основном из гомогалактуронана и рамногалактуронана, является способность снижать функциональную активность лейкоцитов. В частности, пектины с содержанием остатков галактуроновой кислоты более 80 % ингибируют активность фагоцитирующих клеток. Пектины с содержанием остатков галактуроновой кислоты менее 75 % такой способностью не обладают, а напротив, некоторые из них, такие как бутомосан, пектин сусака зонтичного, и силенан, пектин смолевки обыкновенной, стимулируют активность клеток. Фрагменты галактуронана, лишённые разветвленных областей рамногалактуронана I (RG I) или апиогалактуронана, снижают реактивность лейкоцитов независимо от того, обладают такой способностью исходные пектины или нет. Высокая степень метилэтерифицирования остатков галактуроновой кислоты главной углеводной цепи (СМ > 50 %) препятствует ингибирующему действию пектинов на активность лейкоцитов. Противовоспалительное действие пектина сабельника болотного (комарумана), содержащего блоки разветвленного галактуронана, имеет двухфазный характер – первоначальное снижение клеточной инфильтрации сменяется увеличением подвижности лейкоцитов.

Пектины, имеющие развитую разветвленную область, которая представлена RG I или апиогалактуронаном, стимулируют неспецифические (фагоцитоз) и антиген-специфические клеточные иммунные реакции, в частности реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Тонкое строение боковых углеводных цепей пектинов определяет способность стимулировать активность клеток. Силенан и танацетан, пектин пижмы обыкновенной, имеют схожее строение, однако силенан стимулирует фагоциты, тогда как танацетан не обладает такой способностью. Разветвленная область силенана представлена в основном линейными 1,4- связанными β -галактановыми и 1,5 α -арабинановыми цепями, тогда как боковые углеводные цепи танацетана содержат в большом количестве разветвленные блоки арабинана и галактана. Макромолекула бергенана, пектина бадана толстолистного, как и силенана содержит в составе рамногалактуронановой области в основном слаборазветвленные участки, представленные 1,5-связанной α -арабинофуранозой и 1,4 и 1,6- связанной β -галактопиранозой. Обнаружены особенности иммуностимулирующего действия лемнана, пектина ряски малой, который содержит в своем составе апиогалактуронан в качестве основного компонента разветвленной области макромолекулы. Лемнан в отличие от пектинов с разветвленной областью типа RG-I стимулирует продукцию антител. Показано, что усиление антителообразования лемнаном обусловлено фрагментом апиогалактуронана.

Установлено, что иммуномодулирующее действие зависит от молекулярной массы пектинов. Способностью снижать иммунную реактивность обладают вышеназванные пектины и галактуронаны с молекулярной массой свыше 300 кДа. Иммуностимулирующее действие исследованных пектинов вызывается полисахаридными цепями с молекулярной массой 20-100 кДа.

Показано, что пектины и галактуронаны, снижающие активность нейтрофилов, повышают резистентность лабораторных мышей при эндотоксиновом шоке и зимозановом пери-

тоните, а также защищают стенку толстой кишки от химически индуцированного повреждения. В результате стимуляции функций нейтрофилов и макрофагов пектины оказывают иммуноадьювантное и противоаллергическое действие.

Таким образом, макромолекула всех пектинов включает в себя фрагменты, способные увеличивать или снижать иммунную реактивность. Характер иммуномодулирующего действия пектина определяется преобладанием высокомолекулярного линейного галактуронана или низкомолекулярных разветвленных областей макромолекулы. Полученные результаты служат обоснованием для выбора способа получения пектинов с заданной иммуномодулирующей активностью.

ТРАНСФОРМАЦИИ 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА КАК ПУТЬ СИНТЕЗА ПРИРОДНЫХ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ

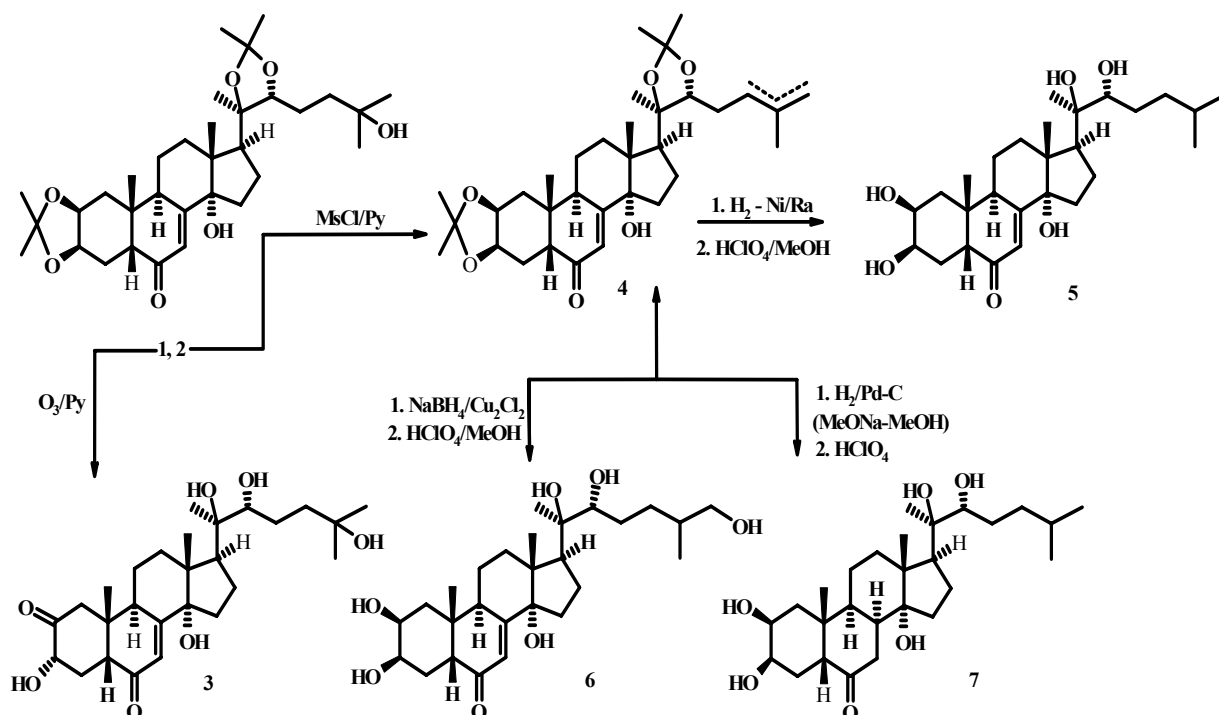
Р.Г. Савченко, Я.Р. Уразаева, В.Н. Одинок

*Институт нефтехимии и катализа РАН
450075, Уфа, пр. Октября, 141
ink@anrb.ru*

Фитоэкдистероиды – стероидные молекулы, регулирующие процессы линьки и метаморфоза насекомых. Наиболее доступный и широко встречающийся экдистероид – 20-гидроксиэкдизон **1**, используется для синтеза минорных фитоэкдистероидов или аналогов с новыми свойствами.

Нами предложены пути трансформации экдистероида **1** и его диацетонида **2**, ведущие к ряду минорных фитоэкдистероидов. Найдено, что при озонировании соединения **1** в пиридине регио- и стереоселективно происходит окисление 2-ОН группы и эпимеризация 3-гидроксильной группы, в одну стадию приводя к 2-дегидро-3-эпи-20-гидроксиэкдизону **3** – минорному экдистероиду, выделенному из семян растения *Froelichia floridana* и синтезированного ранее из **1** в шесть стадий.

Полученная из диацетонида **2** смесь $\Delta^{24/25}$ - и $\Delta^{25/26}$ - производных понастерона **4** была превращена в 2 стадии в понастерон А **5**. Гидроборированием соединения **4** и последующим гидролизом синтезирован инокостерон **6**. С помощью найденного нами метода каталитического гидрирования в метаноле в присутствии метилата натрия и последующего гидролиза синтезирован 7,8 α -дигидропонастерон А **7**, 8 β -эпимер которого был недавно выделен из семян растения *Taxus cuspidate*.



РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ФЛОРЫ ЦЕНТРАЛЬНО-АЗИАТСКОГО РЕГИОНА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СРЕДСТВ

В.Н. Сыров, С.М. Юсупова, З.А. Хушбактова, Н.Х. Юлдашева, М.П. Юлдашев

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз,
Ташкент, Узбекистан*

Флавоноиды являются одним из наиболее многочисленных классов природных фенольных соединений, обладающих высокой биологической активностью и низкой токсичностью. Многие из них благодаря наличию мембраностабилизирующего, антиоксидантного, противовоспалительного, гиполипидемического действия в последнее время с успехом используются в гепатологической практике. Учитывая, что заболевания печени и желчевыводящих путей довольно широко распространены во всем мире, продолжение поиска в этом ряду новых более эффективных гепатозащитных средств представляется весьма актуальной задачей. Поскольку флора Центрально-азиатского региона чрезвычайно богата флавоноидоносными растениями, целью настоящей работы был поиск как среди индивидуальных флавоноидов, так и среди суммарных флавоноидных препаратов, выделенных из местных растений, субстанций, представляющих интерес в аспекте рассматриваемой проблемы. В ряду индивидуальных соединений флавоноидной структуры исследовали изофлавоны: оробол (1), формонетин (2), генистин (3), ононин (4), биоханин (5); флавоны: лютеолин (6), хризозеиол (7), цинарозид (8), термопсозид (9), гиспидулин (10); флавонолы: галангин (11), кверцетин (12), рутин (13), морин (получен синтетическим путем), мирицетин (14), мирицетин-3-глюкозид (15), лимоцетрин (16), хаплогенин-7-глюкозид (17), хаплозид (18); флаванолы: пиноцембрин (19), глабринин (20), изоглабринин (21), изобавахин (22), глаброл (23), вексидинол (24), леманин (25); халкон аммотамнидин (26). Эти соединения были выделены из *Thermopsis dolichocarpa* (1), *Cicer mogoltavicum* (2,4,5), *Thermopsis alterniflora* (3,7,9), *Ferula varia* (6,8), *Saussurea elegans* (10), *Glycyrrhiza glabra* (11,19,20,21), *Lagonychium farctum* (14,15), *Haplophyllum perforatum* (16,17,18), *Vexibia alopecuroides* (22, 23, 24), *Ammothamnus Lehmanii* (25,26). Рассматриваемые в работе суммарные флавоноидные препараты выделены из *Thermopsis dolichocarpa*, *Thermopsis alterniflora*, *Glycyrrhiza glabra* и *Vexibia alopecuroides*. В результате проведенных экспериментов было установлено, что введение всех исследуемых нами флавоноидов мышам (18-20 г) и крысам (180-200 г) орально в дозах 25-50 мг/кг уменьшает (с разной скоростью выраженности) гепатотоксическое действие гелиотрина, тетрахлорметана, этанола. Это проявлялось снижением в сыворотке крови активности ферментов АлАт, АсАТ, ЩФ и ЛДГ, быстрым устранением гипопро-еинемии, гипербилирубинемии и гиперхолестеринемии. Непосредственно в ткани печени наблюдалось восстановление функционального состояния монооксигеназной, антиоксидант-ной и NO-эргической систем, выявлена четкая тенденция к нормализации углеводного, энергетического и липидного обменов. Кроме этого, исследуемые флавоноиды у животных с развившимся токсическим гепатитом способствовали восстановлению желчсекреторных процессов, улучшали печеночное звено обмена билирубина, синтез желчных кислот, экскрецию холестерина. Установлена зависимость гепатозащитной активности флавоноидов от их химической структуры. Наиболее активно проявили себя в проведенных экспериментах галангин, кверцетин, морин, глаброл, леманин, аммотамнидин. Из исследованных суммарных препаратов выделялась сумма флавоноидов из *Vexibia alopecuroides*, которая за счет эффекта потенцирования входящих в ее состав лютеолина, изобавахина, глабрала, вексидина, вексидинола, аммотамнидина и трифолиризи-на имела по большинству исследуемых параметров определенные преимущества не только

перед изученными нами эффективными индивидуальными флавоноидами, но и перед известными медикаментозными средствами, созданными на флавоноидной основе и широко применяемыми для лечения гепатобилиарной патологии: легалоном, силибором, катергеном, флакумином.

Таким образом, проделанная работа показывает, что, ориентируясь на соединения флавоноидной структуры, целесообразно вести дальнейший поиск потенциально высокоэффективных гепатозащитных средств.

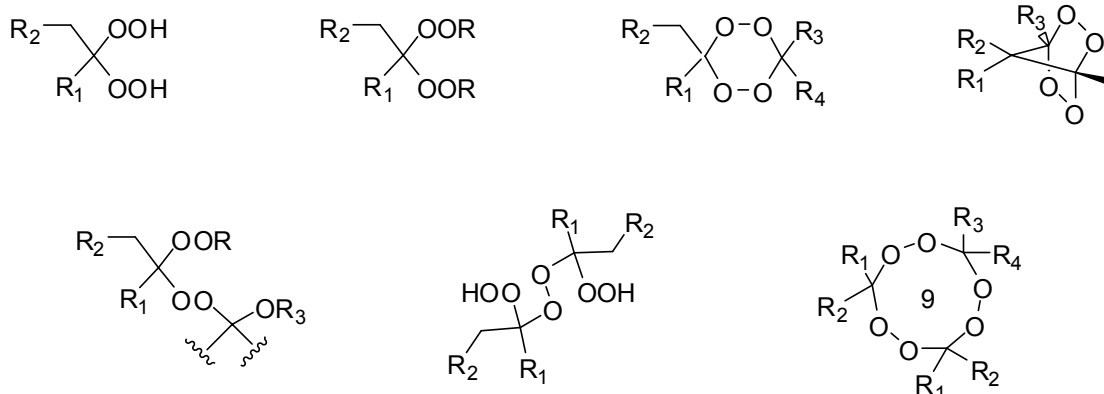
ГЕМИНАЛЬНЫЕ БИСПЕРОКСИДЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ АНТИПАРАЗИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Терентьев А.О., Борисов Д.А., Кривых О.В., Семенов В.В., Никишин Г.И.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва

В последние десятилетия химики и специалисты по разработке лекарственных средств уделяют органическим пероксидам повышенное внимание, оно обусловлено поиском препаратов для лечения паразитарных заболеваний, таких как малярия и гельминтозы. В создании эффективных пероксидных противомалярийных средств достигнуты значительные успехи – природный пероксид артемизинин и его полусинтетические производные широко используются в медицинской практике. Среди синтетических пероксидов обнаружены соединения с активностью равной или превосходящей артемизинин. Для ряда пероксидов отмечена противоопухолевая и рост-регуляторная активность.

Ключевым классом соединений для поиска антипаразитарных препаратов являются геминальные биспероксидные соединения. Нашей группой предложены общие подходы к синтезу таких ключевых структурных видов геминальных биспероксидов как: геминальные бисгидропероксиды, геминальные биспероксиды, 1,2,4,5-тетраоксаны, мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны и 1,2,4,5,7,8-гексаоксананы.



Ряд полученных соединений проходит испытания на антипаразитарную активность в Швейцарском институте тропической медицины.

1. A.O. Terent'ev, Yu.N. Ogibin, A.V. Kutkin, M.M. Platonov, G.I. Nikishin. *Tetrahedron Letters*, 2003, 44, 7359.
2. A.O. Terent'ev, A.V. Kutkin, Z.A. Starikova, M.Yu. Antipin, Yu.N. Ogibin, G.I. Nikishin. *Synthesis*, 2004, 2356.
3. A.O. Terent'ev, M.M. Platonov, E.J. Sonneveld, R. Peschar, V.V. Chernyshev, Z.A. Starikova, G.I. Nikishin. *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 7237.
4. A.O. Terent'ev, D.A. Borisov, V.V. Chernyshev, G.I. Nikishin. *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 3335.

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ СТРУКТУРИРОВАНИЯ ПРИ УЧАСТИИ ГУАНИДИНОВЫХ ГРУПП АРГИНИНА ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ТЕЧЕНИЕ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА В ПОПУЛЯЦИИ *E. COLI*

Т.С. Тропынина, Г.Х. Вафина, Э.А. Иванова

Институт биологии Уфимского научного центра РАН,
450054, Россия, Уфа, пр. Октября, 69
evilina@anrb.ru

В 1992 году журнал “Science” назвал аргинин «Молекулой года». Мотивом для такого признания послужили работы, в которых было показано, что аргинин регулирует содержание в крови окиси азота, ответственного за управление кровотоком, иммунной функцией, коммуникацией между нервными клетками, работой печени, сворачиванием крови. Разумеется, аргинин действует не только как предшественник окиси азота. Подобно другим строительным блокам белка, аргинин участвует в поддержании мышечной и нежировой ткани тела. Структурной особенностью аргинина является наличие реакционно-активной в дельта положении гуанидиновой группы. В настоящее время, в связи с многочисленными проектами представленными в области нано-технологий, уделяется особое внимание полиалкиленгуанидинам (ПАГам), как экологически безопасным биоцидным полимерам. Гуанидиновые группы особенно прочно внедряются в нано-технологических разработках на микро- и макроорганизменном уровне. Около 1,8 миллиона человек ежегодно гибнут от кишечных инфекций, большинство из них дети в возрасте до 5 лет. Агрессивные микроорганизмы, вышедшие из-под контроля, только и ждут возможности завоевать новые пространства. Для того, чтобы грамотно построить системную защиту от такого нашествия необходимо знать физиолого-биохимические особенности структурирования жизненного цикла бактерий с целью выяснения биоцидного действия ПАГов и их конструирования путем целенаправленной химической модификации.

Наше внимание к гуанидиновым группам аргинина связано с тем, что протеом генетических структур про- и эукариот обогащен белками богатыми аргинином. Удобной моделью для анализа динамики процессинга белков по связям *Arg-X* является жизненный цикл популяции *E. coli*. При работе с протеомом прокариотической клетки использовался штамм *E. coli* JC-158 (Hfr PO1, thi, serA, lacI22, relA1) (любезно предоставленный нашими коллегами И.В. Ступак и Е.Э. Ступак). Клетки *E. coli* JC-158 выращивали на богатой питательной среде LB (Лурия-Бертани) до остановки роста популяции клеток. Протеом *E. coli* фракционировали на основе разрыва слабых и сильных взаимодействий надмолекулярных структур. Количество белка в надмолекулярных структурах определяли методом Бредфорд. *Arg-X* активность оценивали по расщеплению *Arg-X* связей в аргинин богатом белке – протамине («Merk»).

Известно, что в условиях стационарной фазы жизненного цикла бактерий происходит индукция экспрессии генов, обеспечивающих синтез белков, которые необходимы для их устойчивости к неблагоприятным условиям. В этот период отмечается высокая непрерывная активность *Arg-X* процессинга на уровне «цитоскелета» клетки. Знание механизмов регуляции экспрессии генов в разных фазах роста клеток позволит найти способы целенаправленной модификации гуанидиновых групп необходимой для нано-технологических конструкций.

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА И ЕГО α -ГАЛОИДПРОИЗВОДНЫХ ПО ОТНОШЕНИЮ К α,ω -ДИНИТРОАЛКАНАМ

Л.Х. Файзуллина, М.Г. Сафаров, Ф.А. Валеев

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054 Уфа, просп. Октября, 71
sinvmet@anrb.ru*

*ГОУ ВПО «Башкирский государственный университет»
450074 Уфа, ул. Заки Валиди, 32*

Изучены реакции Михаэля левоглюкозенона и его α -бром-, -иодпроизводных с α,ω -динитроалканами и некоторыми бифункциональными нитросоединениями. Так, проведение реакции Михаэля левоглюкозенона с нитросоединениями с использованием оснований, таких как NaH, MeONa, (i-Pr)₂NLi, t-BuOK, AcONa, K₂CO₃ привело к сложной смеси продуктов самоконденсации. Реакцию с 1,5-динитропентаном и 2,2-диметил-1,3-динитропропаном удалось провести в электрохимических условиях [1] с образованием аддуктов Михаэля.

α -Галоидпроизводные левоглюкозенона вступают в реакцию только с 2,2-диметил-1,3-динитропропаном и приводят к циклопентааннелированному аддукту [2] с другими динитросоединениями в химических условиях реакция протекает с образованием продуктов самоконденсации, в электрохимических условиях реакционная масса осмоляется.

Циклопентааннелированный аддукт является перспективным соединением для конструирования на его основе некоторых сесквитерпеноидов, содержащих гем-диметильную группу. С целью изучения его возможности изучены реакции нуклеофильного 1,2- и 1,4-присоединения, бромирования, оксимирования, борогидридное восстановление, Дильса-Альдера, Реформатского, Генри, Нефа.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ-Поволжье
«08-03-97033-р_поволжье_а»*

1. Niyazymbetov M. E., Evans D.H. J. Electrochem. Soc., 2000, 147, 1868.

2. Цыпышева И.П., Валеев Ф.А., Калимуллина Л.Х., Спирихин Л.В., Сафаров М.Г. ЖОрХ., 2003, 39, 1119.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ ГИДРАЗИДОВ ФОСФОРИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Ш.А. Фаттахов, О.В. Воскресенская, Р.И. Тарасова, И.И. Семина, М.Б. Газизов

Казанский государственный технологический университет, ул. К.Маркса, 68, Казань, 420015, Россия. E-mail: tarasova_raisa@mail.ru

Казанский государственный медицинский университет, ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Россия. E-mail: seminai@mail.ru

Систематические исследования в ряду фосфорилированных карбоновых кислот, проводимые совместно в КГТУ и КГМУ, привели к разработке методов синтеза биологически активных гидразидов фосфорилуксусных кислот с вариацией заместителей в фосфорильном фрагменте.

Незамещенные гидразиды $A, BP(O)CH_2C(O)NHNH_2$ (I-XI) получены по описанному ранее методу при действии на соответствующие эфиры избытком гидразин-гидрата [1,2].

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
A	Ph	4-ClPh	4-FPh	Et	Pr	i-Bu	ClEtO	ClEtO	ClEtO	ClEtO	ClEtO
B	Ph	4-ClPh	4-FPh	Et	Pr	i-Bu	ClEtO	Ph	MePh	ClPh	Me ₂ NPh

По результатам испытаний на нейрофармакологическую активность в ряду гидразидов (I-XI) выявлены перспективные препараты – фосеназид (I) и КАПАХ (XI), обладающие комплексом эффектов на ЦНС. Так, фосеназид рекомендован для широкого клинического применения в качестве транквилизатора и антиалкогольного средства, а КАПАХ на стадии экспериментального изучения проявил свойства нейропротектора, антидепрессанта и способность улучшать память, что свидетельствуют о перспективности его использования в качестве ноотропа с антидепрессивным компонентом [2-4].

Полученные экспериментальные данные и компьютерный прогноз по программе PASS [5] позволяют провести анализ зависимости нейрофармакологических эффектов от природы заместителей в фосфорильном фрагменте.

Острая токсичность гидразидов (I-VI) - производных окисей фосфинов, при переходе от алкильных к арильным заместителям при атоме фосфора увеличивалась в ряду $(ClCH_2CH_2O)_2P(O) < Et_2P(O) < i-Bu_2P(O) < Pr_2P(O) < Ph(ClCH_2CH_2O)P(O) < 4-Me_2NPh(ClCH_2CH_2O)P(O) < 4-FPh_2P(O) < Ph_2P(O) \cong 4-ClPh_2P(O)$. Наименее токсичным в указанном ряду был гидразид (VII) с двумя хлорэтоксильными заместителями у атома фосфора. Замена одного арильного радикала в фосфорильном фрагменте на хлорэтоксильный приводит к снижению токсичности гидразидов (VIII-XI) в сравнении с гидразидами (I-III).

Угнетающее действие гидразидов (тест – «угнетение ориентировочной реакции мышей») усиливалось в ряду заместителей $Et_2P(O) < (ClCH_2CH_2O)_2P(O) < 4-FPh_2P(O) < Ph_2P(O) < 4-ClPh_2P(O) < Ph(ClCH_2CH_2O)P(O) < 4-Me_2NPh(ClCH_2CH_2O)P(O)$. В сравнении с диарильными производными наличие двух алкоксильных заместителей у атома фосфора (VII) уменьшает угнетающее действие, а замена одного арильного заместителя на алкоксильный в соединениях (X, XI) приводит к усилению этого эффекта. Сравнимый ряд зависимости наблюдался также и для экспериментальных данных по антидепрессивной активности (тест – «поведенческое отчаяние») соединений (I, IV, IX-XI): $Et_2P(O) < Ph_2P(O) < 4-MePh(ClCH_2CH_2O)P(O) < 4-Me_2NPh(ClCH_2CH_2O)P(O) < 4-ClPh(ClCH_2CH_2O)P(O)$.

Анализ результатов изучения нейропротекторного действия и способности улучшать память и обучение (тест – «условная реакция пассивного избегания») показал изменение направленности влияния заместителей при атоме фосфора.

В ряду $4\text{-ClPh}(\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{P}(\text{O}) < 4\text{-MePh}(\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{P}(\text{O}) < \text{Ph}_2\text{P}(\text{O}) \cong 4\text{-Me}_2\text{NPh}(\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{P}(\text{O})$ наибольший эффект отмечен для соединения (XI) и близкий к нему эффект соединения (I), а для соединений (IX, X) наблюдалось уменьшение активности при переходе от электронодонорных к электроноакцепторным заместителям в арильном радикале при фосфоре.

Прогнозируемая нейропротекторная активность гидразидов (I-XI), рассчитанная с помощью программы PASS [5], увеличивается в зависимости от окружения фосфорильного фрагмента: $\text{Et}_2\text{P}(\text{O}) \approx \text{Pr}_2\text{P}(\text{O}) < i\text{-Bu}_2\text{P}(\text{O}) < (4\text{-FPh})_2\text{P}(\text{O}) \approx (4\text{-ClPh})_2\text{P}(\text{O}) < \text{Ph}_2\text{P}(\text{O}) < (\text{ClC}_2\text{H}_4\text{O})_2\text{P}(\text{O}) < 4\text{-ClPh}(\text{ClC}_2\text{H}_4\text{O})\text{P}(\text{O}) \approx \text{Ph}(\text{ClC}_2\text{H}_4\text{O})\text{P}(\text{O}) \approx 4\text{-MePh}(\text{ClC}_2\text{H}_4\text{O})\text{P}(\text{O}) < 4\text{-Me}_2\text{NPh}(\text{ClC}_2\text{H}_4\text{O})\text{P}(\text{O})$. В приведенном ряду наименьшей нейропротекторной активностью обладают гидразиды, содержащие диалкилфосфорильную группу. Замена алкильных заместителей на арильные повышает активность. Наибольший эффект в изученном ряду проявляют соединения содержащие фрагмент $4\text{-XPh}(\text{ClC}_2\text{H}_4\text{O})\text{P}(\text{O})$ с наиболее электронодонорными заместителями X.

Полученные результаты по оценке экспериментальной и прогнозируемой нейрофармакологической активности в целом совпадают и свидетельствуют о сложной зависимости влияния природы заместителей у атома фосфора на нейротропное действие. Характер этой зависимости определяется не только электронным влиянием заместителей у атома фосфора, но также наличием пространственных факторов и способности соединений к метаболическим превращениям, сопровождающихся гидролитическим расщеплением связи $\text{AP}(\text{O})\text{-OR}$ (когда $\text{V} = \text{OR}$) и образованием метаболитов с высокой активностью.

1. Разумов А.И., Тарасова Р.И., Михеева А.С., Николаева В.Г., Яфарова Р.Л., Журн. прикл. химии, 1983, 54, 2, 342.
2. Тарасова Р.И., Семина И.И., Павлов В.А., Москва В.В, Патент РФ № 2141961 (1999).
3. Семина И.И., Тихонова Н.А., Байчурина А.З., Шиловская Е.В., Тарасова Р.И., Гараев Р.С., Хим. фарм. журнал, 2002, 36, 4, 3.
4. Semina I., Schilovskaya E., Tarasova R., Baychourina A. et. Al, Phosphorus, Sulfur and Silicon, 1999, 144-146, 753.
5. Филимонов Д.А., Поройков В.В., Рос. хим. ж., 2006, 1, 2, 66.

АСПЕКТЫ МЕХАНОХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ МОДИФИКАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

С.С. Халиков

*Институт химии растительных веществ АН РУз,
100170, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77
salavatkhaliqov@mail.ru*

Механохимические явления (измельчение, ультразвук, прессование и пр.), имеющие место в процессах приготовления лекарственных средств, являются определяющими как физико-химические свойства препаратов, так и их биологический эффект.

В докладе планируется представить обзор исследований по механохимической технологии модификации свойств ряда биологически активных веществ в смесях с полимерами. Основная часть научно-исследовательских работ проведена в стенах Института химии растительных веществ Академии наук Республики Узбекистан (ИХРВ АН РУз) (г.Ташкент) в 1991–1998 гг.

В качестве объектов исследований были выбраны: синтетические биологически активные вещества - производные бензимидазола (медамин, альбендазол), природные БАВ - аллапинин, дезоксипеганин, рутин, флавосан и др., полимерные соединения - микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), полиметакриловая кислота (ПМАК), пектины различной природы (яблочный, ферментативный и пр.).

Методы исследований:

механохимическую обработку объектов проводили в планетарно-центробежном измельчителе-активаторе АГО-2У с использованием стальных барабанов, футерованных тефлоном, и агатовых шаров;

анализ растворимости проводили на приборе «Вращающаяся корзинка» (Госфармакопоя СССР, 1987). Количественное содержание активного вещества проводили спектрофотометрически;

анализ биодоступности проводили в двухкамерной ячейке, разделенной полупроницаемой мембраной. Количественное содержание лекарственного компонента проводили спектрофотометрически;

ИК-спектры снимали на спектрометрах «Спекорд-75IR» и «Hitachi»;

микроскопические исследования проводили с помощью оптического микроскопа МБИ-6;

рентгенографические исследования проводили на дифрактометре «ДРОН-3М»;

фармакологические исследования проведены в лаборатории фармакологии и токсикологии ИХРВ АН РУз под руководством д.м.н. Джахангирова Ф.Н.

Результаты исследований:

разработана технология механохимической модификации свойств лекарственных средств;

путем применения комплексных методов исследования показана возможность регулирования биодоступности, растворимости и фармакологического действия ряда известных препаратов (аллапинин, дезоксипеганин, рутин, флавосан);

сделаны рекомендации по улучшению свойств ряда известных препаратов (например, система «медамин-медапек») и составлены ТУ для внедрения в производство.

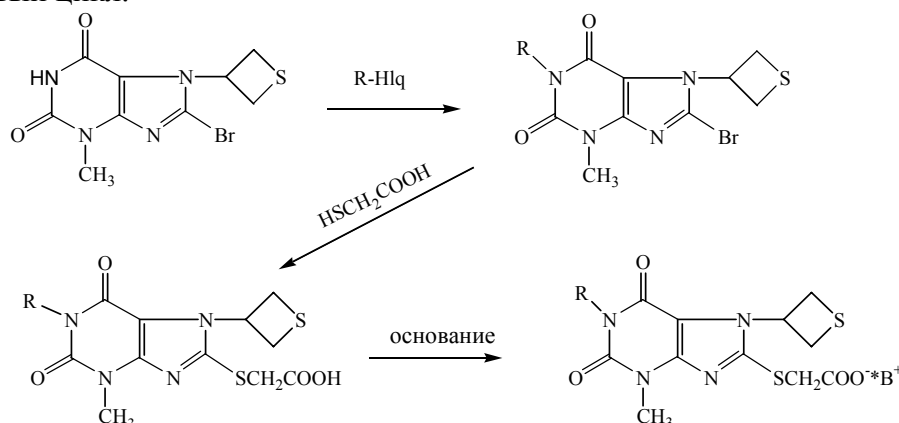
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ (3-МЕТИЛКСАНТИНИЛ-8-ТИО) УКСУСНЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ ТИЕТАНОВЫЙ ЦИКЛ

**Ф.А. Халиуллин, Р.А. Губаева, Ю.В. Шабалина, Д.З. Муратаев,
Ф.Х. Камиллов, Г.А. Тимирханова, А.В. Самородов**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
ул. Ленина, 3, г. Уфа, 450000, Россия
khaliullin_ufa@yahoo.com

Метилированные ксантины встречаются в природе - это алкалоиды кофеин, теofilлин и теобромин. Обнаружение биологической активности природных ксантинов стимулировало разработку методов синтеза новых рядов их производных. Исследования в данном направлении привели к созданию полусинтетических лекарственных средств производных ксантина: эуфиллина, ксантинола никотината, пентоксифиллина и др. [1].

Известны производные N-тиетанилзамещенных (бензимидазол-2-тио)- и (триазолил-5-тио)уксусных кислот, проявляющие биологическую активность [2,3]. Целью данной работы является синтез солей 1-замещенных (3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл.



Заместители в 1-е положение ксантина вводили алкилированием исходного 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина галогеналканами в ДМФА в присутствии оснований. Полученные 1-замещенные тиетансодержащие 8-бромксантины при взаимодействии с тиогликолевой кислотой в присутствии щелочи и последующем подкислении образуют 1-замещенные [3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусные кислоты. Их реакция с различными аминами и щелочами приводит к водорастворимым солям, удобным для проведения биологических испытаний. Строение синтезированных производных ксантина подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H и ¹³C-спектроскопии. Установлено, что соли [3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл, влияют на гемостаз. Среди них обнаружены вещества, превосходящие по активности препарат сравнения пентоксифиллин.

1. Государственный реестр лекарственных средств.- В 2-х томах.- Официальное издание, М, 2004, 1792 с.
2. Халиуллин Ф.А., Алехин Е.К., Клен Е.Э. и др., Хим.-фарм. журнал, 2001, 35, 1, 12.
3. Клен Е.Э., Халиуллин Ф.А., Агзамова Л.Ф. и др., Баш. хим. ж., 2008, 5, 4, 21.

ОЦЕНКА ЭСТРОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ПРОАНТОЦИАНИДИНОВ ИЗ РАСТЕНИЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ

З.А. Хушбактова, Д.А. Нарбутаева, С.С. Назруллаев, С.З. Нишанбаев, Ш.Ш. Сагдуллаев, Х.С. Ахмедходжаева, В.Н. Сыров

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз
Ташкент, Узбекистан*

В настоящее время в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных опухолей развивающихся в климактерии широко используются эстрогеноподобные вещества, выделенные из различных растений (фитоэстрогены). С целью поиска новых высокоэффективных фитоэстрогенов были проведены исследования эстрогенной активности проантоцианидинов, выделенных из *Clematis semenovii*, *Rhodiola pamiroalaica*, *Polygonum coriaryum*, *Alhagi pseudoalhagi*, *Platanus orientalis* относящиеся к конденсированным катехинам, состоящим из катехиновых-эпикатехиновых, эпигаллокатехиновых блоков и смешанных катехиново-галлокатехиновых сополимеров и их производных с галловой кислотой. Наряду с суммарными полимерными проантоцианидинами из выше указанных растений были изучены и гомогенные субстанции, выделенные из *Rhodiola pamiroalaica*: пентамер, условно названный нами PR-1 ((+)-галлокатехин $-7-O-\beta-D-Glcp \xrightarrow{6} -O-\beta-D-Glcp \xrightarrow{6} -O-\beta-D-Glcp \xrightarrow{6} -Galloyl-$ (4 α -8) - (-)-эпикатехин-(4 β -8)-(-)-эпикатехин-(4 β -8)-(+)-катехин-(4 α -8)-(+)-катехин-5-O- β -D-Glcp $\xrightarrow{6} -O-\beta-D-Glcp \xrightarrow{6} -O-\beta-Glcp \xrightarrow{6} -Galloyl$) и тетрамер - PR-2 (7-O- β -D-Glcp- $\xrightarrow{6} -O-\beta-D-Glcp$ -(-)-эпикатехин-(4 β -6)-(-)-эпигаллокатехингаллат-(4 β -6)-(-)-эпигал-локатехингаллат-(4 α -8)-(+)-катехин-5-O- β -D-Glcp $\xrightarrow{6} -O-\beta-D-Glcp \xrightarrow{6} -O-\beta-Glcp \xrightarrow{6} -Galloyl$).

Изучение эстрогенной активности выше перечисленных проантоцианидинов на неполовозрелых самках урыс (масса 35-45 г) показало, что отдельные изучаемые соединения вызывают увеличение прироста массы матки (метод J.Evans и соавторов, 1944) начиная с введения 1 мг/кг, но значимые эффекты отмечали после введения препаратов внутрь в дозе 10 мг/кг. Наиболее выраженный эстрогенный эффект отмечен у проантоцианидинов из *Clematis semenovii*, состоящих из смешанных катехино-галлокатехиновых полимеров, которые в этой дозе увеличивали массу матки с жидкостью на 530,1% и без жидкости на 286,7%. Пентамер, выделенный из *Rhodiola pamiroalaica* также проявлял эстрогенную активность, но уступал по эффективности проантоцианидинам из *Clematis semenovii*. Его эффект был сопоставим с активностью проантоцианидинов из *Polygonum coriaryum*, состоящего преимущественно из галлокатехинов. Введение проантоцианидинов *Rhodiola pamiroalaica* - PR-1 и PR-2 в дозе (10 мг/кг), вызывало прирост массы матки без жидкости на 190-208%, а с жидкостью на 256-284%, что было почти на 80 и 246% ниже, чем при ведении проантоцианидинов из *Clematis semenovii*. Увеличение дозы способствовало увеличению выраженности эстрогенной активности, вызывая у подопытных животных прирост массы матки без жидкости на 264%, а с жидкостью на 494%. При этом отмечается статистически достоверное увеличение массы яичников на 13-29,8%, что свидетельствует о гонадотропном или фолликулостимулирующем действии. Этот эффект подтвердился и в экспериментах на овариэктомированных животных, а также на интактных половозрелых животных.

Таким образом, проантоцианидины могут рассматриваться как новый источник для создания на их основе высокоэффективных нексеногенных эстрогенных препаратов.

ФЕРМЕНТАТИВНОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ В ИОННОЙ ЖИДКОСТИ [BMIM]PF₆ 2-(*RS*)-ХРОМАНИЛМЕТАНОЛОВ – ИНТЕРМЕДИАТОВ ДЛЯ СИНТЕЗА α -ТОКОФЕРОЛА

Р.В. Шафиков, А.Ю. Спивак, В.Н. Одинок

*Институт нефтехимии и катализа РАН,
450075, Уфа, пр. Октября, 141
ruslax@mail.ru*

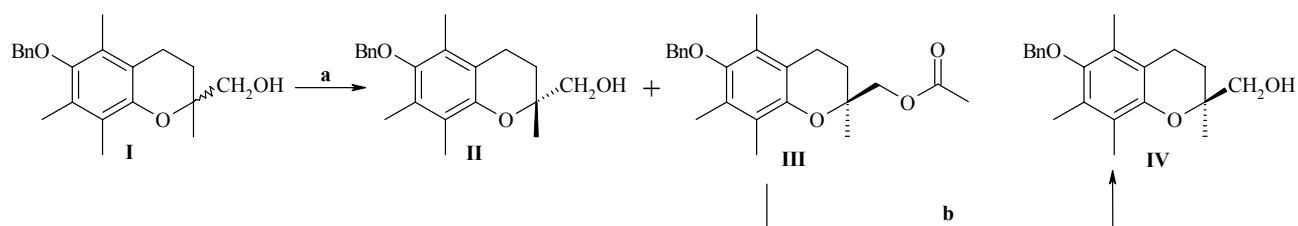
(*S*)-6-Гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2-(*S*)-хроманилметанол является важным интермедиатом для конвергентного синтеза природного витамина Е и α -токотриенола.

Нами предложен альтернативный подход к кинетическому разделению (*S*)-6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметил-2-(*RS*)-хроманилметанола с использованием доступной микробной липазы – *Amano PS* в смеси растворителей изопропилового эфира и ионной жидкости или в ионной жидкости [bmim]PF₆ при комнатной температуре.

Ферментативное ацилирование винилацетатом в смеси растворителей: изопропиловый эфир – ионная жидкость [bmim]PF₆ в разных соотношениях показало увеличение энантиомерного избытка (*S*)-(-)-спирта (IV) до 84% с увеличением соотношения ионной жидкости.

В случае же использования ацилирующего агента – винилацетата в ионной жидкости [bmim]PF₆ с липазой *Amano PS* нами было получено два продукта, которые были разделены с помощью колоночной хроматографии на индивидуальные соединения. Так, угол оптического вращения ацилированного спирта (III) составил $[\alpha]_D^{20} +3.1^\circ$ (CHCl₃), а угол вращения «остаточного» спирта (II) $[\alpha]_D^{20} +0.1^\circ$ (CHCl₃) (схема). После омыления ацилированного спирта натрием в метиловом спирте, угол оптического вращения составил $[\alpha]_D^{20} -2.1^\circ$ (CHCl₃), что соответствует по знаку (*S*)-конфигурации хроманилметанола с оптическим выходом *ee* 89%.

Ионную жидкость и липазу PS-C использовали не менее 3-х раз, и при этом стереоселективность реакции оставалась постоянной.



a. AcOCH=CH₂/lipase PS-C/(*i*PrO)₂O-[bmim]PF₆ or [bmim]PF₆; *b.* MeONa/MeOH.

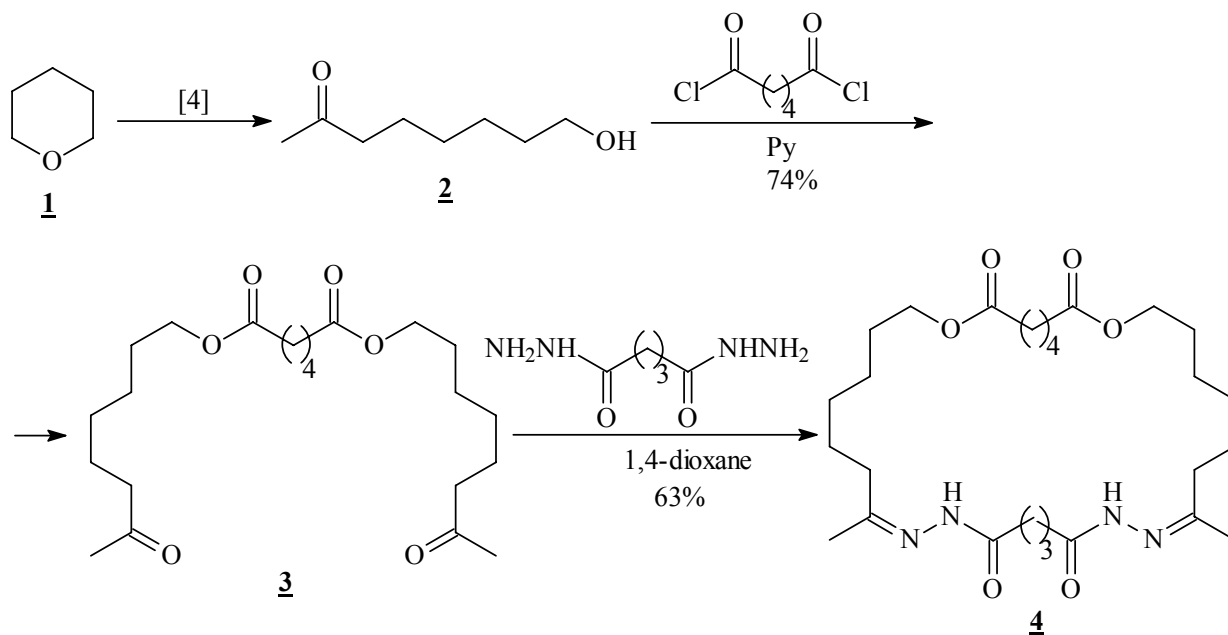
СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 31-ЧЛЕННОГО МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО ДИЭФИРОДИГИДРАЗИДА

Г.Ю. Ишмуратов, А.Ф. Исмагилова, Г.Р. Мингалеева, И.В. Чудов,
М.П. Яковлева, Р.Р. Муслухов, О.О. Шаханова, А.Г. Толстик

¹Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук
пр-т Октября, 71. г. Уфа, 450054. Республика Башкортостан. Россия.
insect@anrb.ru

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального
образования «Башкирский государственный аграрный университет»
ул. 50-летия Октября, 34. г. Уфа, 450001. Республика Башкортостан, Россия.
bgau@ufanet.ru

В продолжение работ в области синтеза макролидов с азотсодержащими фрагментами [1-3] нами в 5 стадий получен новый 31-членный макрогетероцикл (**4**), содержащий по две сложноэфирные и гидразидные функции. С этой целью, исходя из доступного тетрагидропирана (**1**), в 3 стадии, согласно [4], синтезирован гидроксикетон (**2**), [2+1]-конденсация которого с полным хлорангидридом адипиновой кислоты приводит к бис-производному (**3**), в котором два углеродных остова кетоспирта (**2**) соединены диэфирными спейсерами. Циклизация ключевого дикетодиэфира (**3**) в целевой макроцикл (**4**) выполнена [1+1]-конденсацией с дигидразидом глутаровой кислоты в диоксане при комнатной температуре в условиях высокого разбавления 1,4-диоксаном.



Для определения антибактериальной активности препаратами сравнения служили известные антибактериальные препараты группы макролидов – эритромицин, кларитромицин и спирамицин; нитрофурановый препарат фуразолидон и алициклический антибиотик – тетрациклин. Результаты исследования антибактериальной *in vitro* активности указывают на то, что в отношении музейного штамма синегнойной палочки (№509) макроцикл (**4**) и препараты сравнения имеют одинаковую МПК (3,13 мкг/мл), за исключением спирамицина, для которого в тех же условиях она составляла 1,56 мкг/мл. В отношении музейного (№1749) и полевого штаммов кишечной палочки наихудшая МПК отмечена у фуразолидона и тетрациклина (3,13 мкг/мл), самая эффективная – у спирамицина (0,09 мкг/мл). Макроцикл (**4**) имел

МПК, сравнимую с эритромицином (1,56 мкг/мл) в отношении музейного штамма. Увеличение МПК эритромицина и кларитромицина в серии опытов с полевым штаммом кишечной палочки по сравнению с музейным штаммом, очевидно, связано с возникновением антибиотик устойчивых штаммов микроорганизмов.

При определении антибактериальной активности в условиях *in vivo* по отношению к музейным штаммам золотистого стафилококка №209Р, кишечной палочки №1749 и синегнойной палочки №509 самая высокая выживаемость белых мышей при заражении патогенными штаммами микроорганизмов отмечена в группах, получавших спирамицин. При применении макроцикла (4) она была ниже в сравнении со спирамицином, но сопоставимой с применением эритромицина при тех же дозовых нагрузках.

Таблица

Антибактериальная *in vitro* и *in vivo* активность

Препарат	Антибактериальная активность <i>in vitro</i>			Антибактериальная активность <i>in vivo</i>				
	МПК, мкг/мл			Количество животных в группе, голлов	Доза, мг/кг	Средняя продолжительность жизни, сут		
	Синегнойная палочка № 509	Кишечная палочка № 1749	Полевой штамм кишечной палочки			Музейный штамм золотистого стафилококка (№ 209Р)	Музейный штамм кишечной палочки (№ 1749)	Музейный штамм синегнойной палочки (№ 509)
Макроцикл (4)	3,13	1,56	1,56	10	10	6.5	5.5	5.0
				10	15	7.5	6.0	6.5
				10	20	8.0	6.5	7.0
Эритромицин	3,13	1,56	3,13	10	15	7.5	6.0	6.5
Кларитромицин	3,13	0,78	1,56	10	15	8.0	7.5	7.0
Спирамицин	1,56	0,09	0,09	10	12	8.7	8.0	7.0
Фуразолидон	3,13	6,25	3,13	10	3	6.0	5.5	3.2
Тетрациклин	3,13	3,13	3,13	10	10	7.5	7.2	7.2
Контроль	-	-	-	10	-	1.7	2.0	1.7

1. Г. Ю. Ишмуратов, М. П. Яковлева, Г. Р. Мингалеева и др., Химия природ. соедин., 395, 2009.

2. Г. Ю. Ишмуратов, Г. Р. Мингалеева, М. П. Яковлева и др., Химия природ. соедин., 400, 2009.

3. Г. Ю. Ишмуратов, М. П. Яковлева, Г. Р. Мингалеева и др., Бутлеровские сообщения, 14, 59, 2008.

4. В. Н. Одинокоев, Г. Ю. Ишмуратов, Л. П. Боцман и др., Химия природ. соедин., 423, 1992.

РАЗДЕЛ III
СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ

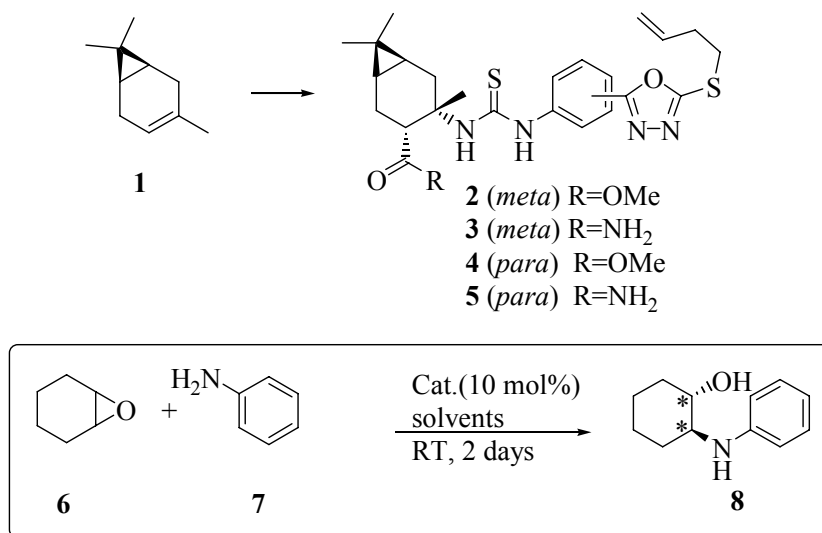
SYNTHESIS OF NEW (+)-3-CARENE DERIVATIVES AND EVALUATION OF THEIR CATALYTIC EFFICIENCY FOR EPOXIDE RING OPENING REACTION

L. Bets, Z. Ribkovskaia, L. Vlad, M. Freund, A. Zamfir,
S. Wei, S.B. Tsogoeva, F.Z. Macaev

*Institute of Chemistry, Academy of Sciences of Moldova, Academiei 3,
MD-2028, Chisinau, Moldova*
University of Erlangen-Nuremberg, Henkestrasse 42, 91054 Erlangen, Germany
flmacaev@cc.acad.md and flmacaev@gmail.com

Asymmetric synthesis mediated by organocatalysts becomes more and more important for the development of industrial processes as well as scientific research [1]. Cooperative catalysis with chiral thiourea-based bifunctional molecules has recently been recognized as a new and exciting strategy in asymmetric organocatalysis [2, 3]. On the other hand, monoterpenes derived amine readily accessible, could be easily converted to chiral thioureas and thioxopyrimidinones as well.

In this communication we report the results of the epoxide ring opening reaction of the model **6** with aniline in the presence of the chiral thioureas **2-3**, prepared from monoterpene (+)-3 carene **1**.



All the above-mentioned compounds act as catalysts for epoxide ring opening reaction. The data on the influence of the catalyst structure on the enantioselectivity [4] of the reaction will be discussed.

The authors gratefully acknowledge generous financial support from the BMBF (DLR) -ASM (project 09.820.05.08.GF) and World Federation of Scientists.

1. *Berkessel, H. Gröger*, Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
2. *S. J. Connon*, Chem. Eur. J., 12, 5418, 2006.
3. *G. Doyle, E. N. Jacobsen*, Chem. Rev., 107, 5713, 2007.
4. *Enantioselectivities* were determined by chiral HPLC analysis (Daicel Chiralpak IA) in comparison with authentic racemic material.

SYNTHESIS AND STRUCTURE OF COPPER(II) COMPLEX WITH ECONALOZE

G. Dulcevscaia, T. Yudin, V. Sargorovschi, E. Stingaci, V.Ch. Kravtsov,
S.G. Baca, S. Pogrebnoi, F. Macaev

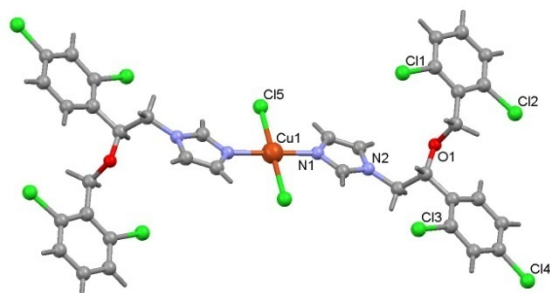
*Institute of Chemistry, Academy of Sciences of Moldova, Academiei 3,
MD-2028, Chisinau, Moldova;*

*Institute of Applied Physics, Academy of Sciences of Moldova, Academiei 5,
MD-2028 Chisinau, Moldova*

flmacaev@cc.acad.md and flmacaev@gmail.com

Our previous report has revealed that econazole nitrate exhibited *in vitro* anti-tubercular activity against *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294) [1]. In order to investigate the essential structural features for the anti-mycobacterial activity of such type compound, the synthesis and X-ray studies of new copper(II) carboxylates with econazole (L), a mononuclear complex [Cu(L)₂(O₂CMe)₂] \cdot 2H₂O and coordination polymer [Cu(L)₂(Pht)] _{∞} (where H₂Pht – *o*-phthalic acid) were initiated [2].

In continue this work a new copper(II) complex [Cu(L)₂Cl₂] (**1**) with econazole has been synthesized and characterized by X-ray crystallography, IR spectroscopy and thermogravimetric analysis. Compound **1** crystallizes in triclinic space group P₁ (No. 2), $a = 8.657(2)$ Å, $b = 9.062(2)$ Å, $c = 13.797(3)$ Å, $\alpha = 107.698(2)^\circ$, $\beta = 107.840(3)^\circ$, $\gamma = 92.215(3)^\circ$. X-ray crystallographic study of **1** revealed the centrosymmetrical mononuclear [Cu(L)₂Cl₂] complex in which Cu(II) atom coordinates



in trans-positions two econazole molecules and two chlorine atoms resulted in square-planar surrounding of the metal (Fig.). The econazole molecules act as neutral monodentate ligands and coordinate to copper by the nitrogen atom of imidazole group. The distances Cu(1)–N(1) = 2.006(1) Å and Cu(1)–Cl(5) = 2.2564(5) Å, the angle N(1)–Cu(1)–Cl(5) = 89.90(4)°. The imidazole group is nearly coplanar with the coordination plane of copper atom and forms dihedral angle of 18.31°. The bond distances C–N and C–C of imidazole group are in the range of 1.331 - 1.383 Å and indicate their delocalization. Intermolecular aromatic π - π interactions as well as C–H \cdots Cl and Cl \cdots Cl interactions stabilize the crystal structure of **1**.

tion plane of copper atom and forms dihedral angle of 18.31°. The bond distances C–N and C–C of imidazole group are in the range of 1.331 - 1.383 Å and indicate their delocalization. Intermolecular aromatic π - π interactions as well as C–H \cdots Cl and Cl \cdots Cl interactions stabilize the crystal structure of **1**.

This study is supported by Supreme Council for Science and Technological Development of Moldova, project 09.836.05.02A. The authors acknowledge the assistance of Dr. Yu. Wang in the collection of crystallographic data sets for 1.

1. V. Munteanu (Sargorovschi). VI All-Russian Scientific Seminar with young scientific school “Chemistry and medicine”. Ufa, Russia. P. 220, 2007.

2. V. Sargorovschi, G. Dulcevscaia, E. Stingachi, S. Pogrebnoi, V. Kravtsov, Yu. Simonov, Ya. Lipkowski, S.G. Baca, F. Macaev. The proceeding of the International Conference dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova. 26-28 May 2009, Chisinau, Moldova. PP-043. P. 101.

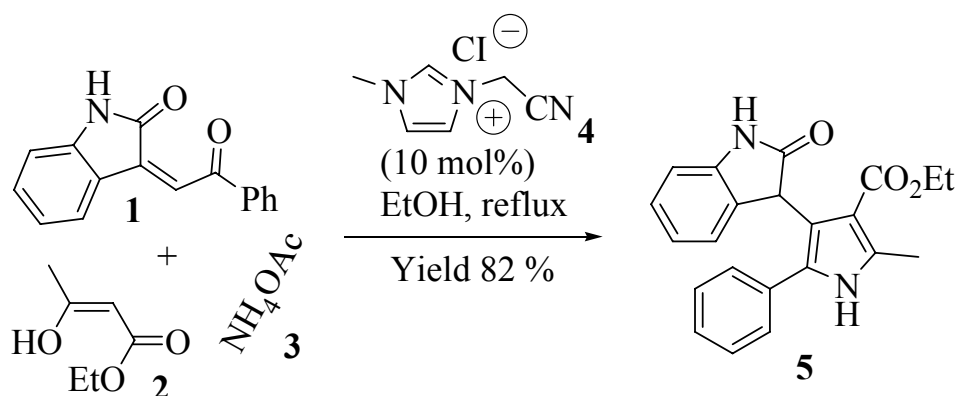
MONONITRILE-FUNCTIONALIZED IONIC LIQUID CATALYZED EFFICIENT ONE-POT SYNTHESIS OF 2-PYRROLO-3'-YLOXINDOLES

O. Radul, T. Yudin, E. Stingaci, S. Pogrebnoi, F. Macaev

*Institute of Chemistry, Academy of Sciences of Moldova, Academiei 3,
MD-2028, Chisinau, Moldova
flmacaev@cc.acad.md and flmacaev@gmail.com*

Ionic liquids participated organic reactions have been applied as an useful protocol in organic synthesis due to such approach often leads to shorter reaction times, increased yields, easier work-up, matches with green chemistry protocols, and may enhance the region- and stereo-selectivity of reactions.

Oxindoles as well as pyrroles are one of the most prevalent heterocyclic compounds, which are present as the basic cores in many potent pharmaceutical compounds, natural products and various kinds of useful materials. In view of their importance, the development of simple method for the synthesis of substances with both moieties is of importance. As part of our current studies on design of new approach for the preparing of biologically active organic compounds and in the application of functionalized ionic liquids we report herein a clear, facile and highly efficient method for addition ammonium acetate **3** and ethyl acetoacetate **2** to 3-phenacylideneoxindole **1** [1,2] in the presence of mononitrile-functionalized ionic liquids **4** [3].



Reaction was carried out by reflux of mixture compounds **1-3** and salt **4** (10 mol%) in ethanol for 1 hour. The structure of compound **5** was confirmed by elemental analysis, IR, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy.

In conclusion, we have developed an efficient method for the preparation of ethyl 2-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-3-indolyl)-5-phenyl-1H-3-pyrrolicarboxylate **5** as biologically interesting compound *via* mononitrile-functionalized ionic liquid **4** assisted coupling of ammonium acetate, ethyl acetoacetate and 3-phenacylideneoxindole.

1. Macaev F.Z., Radul O.M., Shterbet I.N., Pogrebnoi S.I., Sucman N.S., Malinovskii S.T., Barba A.N., Gdaniec M. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 43, 298, 2007.

2. Macaev F., Gavrilov K., Munteanu V., Stingaci E., Vlad L., Bet L., Pogrebnoi S., Barba A. *Chem. Nat. Comp.* 2, 114, 2007.

3. Sargarovschi V., Stingaci E., Macaev F. *Chem. J. Moldova*, 2, 95, 2008.

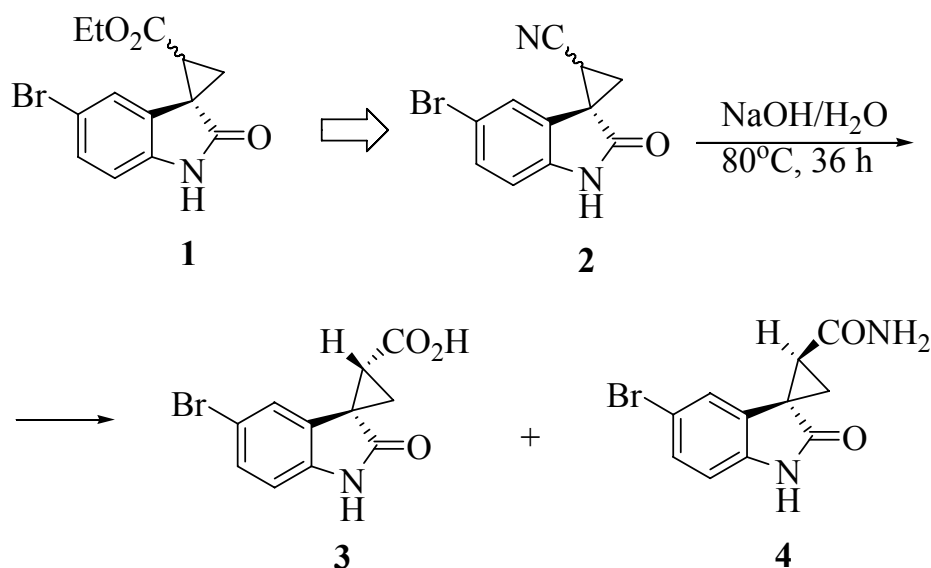
KINETIC RESOLUTION OF SPIROCYCLOPROPANE-1,3'-OXINDOLES

N. Sucman

*Institute of Chemistry, Academy of Sciences of Moldova, Academiei 3,
MD-2028, Chisinau, Moldova
flmacaev@cc.acad.md and flmacaev@gmail.com*

The issue of chirality has become increasingly important to the pharmaceutical, chemical, and agricultural industries in recent years. Chiral compounds can have very different pharmacological activities in the biological system. The determination of these differences in the pharmacological activities will ultimately require a stereoselective analytical assay to evaluate the enantiomeric purity of chiral compounds.

Ethyl *spiro*[cyclopropane-1,3'-oxindole]-2-carboxylates **1** are possess a HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors activity [1,2]. Stereo-isomeric nitriles **2** were prepared [3] and investigated in the hydrolysis resolution reactions for obtaining acids.



The preliminary results from this study indicate that 4.5 mol aqueous solutions of NaOH at +80°C for 36 hours is suitable media for achieving *stereo*-isomeric pure *spiro*cyclopropanes. Such condition gives pure *cis*-acid **3** and the *trans*-amide **4**.

The author gratefully acknowledges funding through a grant from World Federation of Scientists.

1. Lopez-Alvarado P., Steinhoff J., Miranda S., Avendan C., Menendez Carlos J. Tetrahedron, 65, 1660, 2009.

2. Tao Jiang, Kelli L. Kuhen, Karen Wolff, Hong Yin, Kimberly Bieza, Jeremy Caldwell, Badry Bursulaya, Tom Yao-Hsing Wub, Yun He. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16, 2105, 2006.

3. Сукман Н.С., Бец Л.П., Шаргаровский В., Стынгач Е.П., Макаев Ф.З. VII Всероссийская научная конференция «ХИМИЯ И МЕДИЦИНА, ОРХИМЕД-2009» с Молодежной научной школой. Уфа, Россия. 211, 2009.

АЛКАЛОИДЫ *RHINOPETALIUM BUCHARICUM*

Д.У. Абдуллаева, Р. Шакиров

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова, АН РУз,
100170, Ташкент, Узбекистан
raufshakirov@rambler.ru*

Исследованиями последних лет все больше уделяется внимание растениям содержащим стероидные алкалоиды, так как они обладают физиологической активностью широкого спектра действия. Доказательством этого является применение их в народной и практической медицине.

Продолжая изучение алкалоидов надземной части *Rhinopetalum bucharicum* (Regel), собранной в Бабатаге Сурхандарьинской области в период цветения, хлороформной экстракцией получили 0,16% суммы алкалоидов, которую делили на колонке с силикагелем. Алкалоиды элюировали хлороформом и смесью хлороформ-метанол в различных соотношениях. Из хлороформных элюатов выделили соланидин, а из хлороформ-метанольных – империалин и ринолидин.

Маточник ринолидина повторно хроматографировали на колонке с силикагелем и получили алкалоид, идентифицированный с подлинным образцом валивина (ИК-спектр, тонкослойная хроматография, проба смещения). Валивин из *Rhinopetalum bucharicum* выделен впервые. Ранее он был найден в *Fritillaria valujevii*.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА НОВЫХ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ $Y_xDy_{(1-x)}TaO_4$ и $LaTaO_4$

Т.В. Абрамова, М.Г. Зуев, А.А. Пупышев

*ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет-УПИ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина». 620062, Екатеринбург, ул. Мира, 19
abram4ik_tan4ik@mail.ru*

В диагностике различных заболеваний велико значение рентгеноконтрастных веществ (РКВ). В настоящее время создаются новые РКВ на основе ортотанталатов редкоземельных элементов (РЗЭ).

Синтез ортотанталатов и ряда твердых растворов проводили на воздухе методом обычной керамической технологии. Для синтеза ортотанталатов иттрия и диспрозия использовали оксиды иттрия, диспрозия и тантала. Твердые растворы $Y_xDy_{(1-x)}TaO_4$ получали из синтезированных ортотанталатов РЗЭ. Полноту реакций контролировали с помощью рентгенофазового анализа.

Для проведения идентификации ортотанталата лантана и твердых растворов состава $Y_xDy_{(1-x)}TaO_4$ были зарегистрированы ИК-спектры оксидов лантана и тантала, ортотанталатов лантана, иттрия и диспрозия, а также синтезированных твердых растворов. Установлено, что для всех типов рассмотренных проб наиболее информативной является область от 400 до 1000 cm^{-1} , в которой имеются характеристические полосы поглощения указанных соединений.

ИК-спектр ортотанталата лантана отличается от спектров оксидов лантана и тантала большой индивидуальностью спектральных характеристик.

ИК-спектры синтезируемых твердых растворов состава $Y_xDy_{(1-x)}TaO_4$ так же отличаются от спектров ортотанталатов иттрия и диспрозия, но индивидуальность спектральных характеристик небольшая, что можно объяснить незначительным изменением масс атомов, составляющих ряд твердых растворов, т.к. происходит взаимозамещение атомов иттрия и диспрозия из-за близости их ионных радиусов и химических свойств. Данная индивидуальность спектров ортотанталата лантана и твердых растворов доказывает, что полученные вещества не являются механической смесью оксидов и ортотанталатов соответственно.

Разработаны методики контроля качества новых РКВ $Y_xDy_{(1-x)}TaO_4$ ($x = 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,55; 0,8; 0,85; 0,9; 0,95$) и $LaTaO_4$ с использованием современных инструментальных методов и методов, прописанных в Государственной Фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ).

Для количественного анализа РКВ в первую очередь использовали методы, прописанные в ГФ РФ.

Определение содержания La, Y, Dy и Ta в образцах проводили гравиметрическим методом, который основан на осаждении РЗЭ в виде оксалатов насыщенным раствором щавелево-кислого аммония и осаждении Ta в виде гидроксида тантала избытком аммиака.

Разработана методика спектрофотометрического определения La, Y и Dy в синтезированных образцах, основанная на реакции комплексообразования РЗЭ с окрашенным реагентом арсенazo III. Выбраны оптимальные условия комплексообразования и измерения при работе на спектрофотометре UV-2450PC компании Shimadzu (табл. 1).

Таблица 1

Оптимальные условия измерений оптической плотности

Параметры	La-АрсIII	Y-Dy-АрсIII
Длина волны, нм	654	652
pH	2,8 - 3,0	
Время, мин.	40	

Гравиметрический и спектрофотометрический методы анализа для ряда твердых растворов имеют ограниченное применение из-за близости свойств Y и Dy. Эти методы используются, в основном, для определения их общего содержания в анализируемом образце. Кроме того, ионы диспрозия, в отличие от иттрия, в растворах солей обладают характерным спектром поглощения, состоящим из ряда узких полос в УФ- и ИК-областях, что позволяет проводить простое количественное определение диспрозия. На основании этого показаны возможности раздельного определения Y и Dy в твердых растворах спектрофотометрическим методом по разности результатов определения суммарного количества РЗЭ и отдельного определения Dy.

В качестве альтернативного метода определения содержания РЗЭ и тантала был выбран рентгенофлуоресцентный метод. Образцы сравнения и пробы для анализа готовили брикетированием. Полученные при этом спрессованные таблетки имеют края и подложку из уплотненной борной кислоты. Выбраны оптимальные условия возбуждения и регистрации спектров каждого элемента при работе на спектрометре ARL QUANT'X компании Thermo Scientific с использованием метода многофакторного планирования эксперимента (табл. 2). Оценены метрологические характеристики разработанных методик. Относительная погрешность анализов составляет менее 0,5%.

Таблица 2

Условия возбуждения и регистрации спектров

Параметры возбуждения и регистрации спектров	Определяемые элементы	Условия возбуждения и регистрации спектров
Напряжение, подаваемое на рентгеновскую трубку, кВ	Y	40
	Dy, Ta	20
	La	12
Сила тока, подаваемая на рентгеновскую трубку, мА	Y	1,26
	Dy, Ta	1,98
	La	1,98
Энергетические пределы пиков, кэВ	Y	13,53-15,75
	Dy	6,11-6,87
	Ta	7,85-8,63
	La	3,86-6,36
Время набора импульсов, с	Y, Dy, Ta, La	50

Работа выполнена при финансовой поддержке проектов фундаментальных исследований, выполняемых в ИХТТ УрО РАН в 2009 – 2011 гг.: междисциплинарного «Развитие основ медицинской химии твердого тела для дизайна новых лекарственных средств (рентгеноконтрастные вещества)» и проекта, выполняемого по программам Президиума РАН «Моделирование свойств активных центров, направленный синтез и экспериментальное исследование новых материалов для рентгенодиагностики».

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ РАСТЕНИЙ ФЛОРЫ ГРУЗИИ

М.Д. Алания, Т.Г. Сагарейшвили, Н.Ш. Кавтарадзе, К.Г. Шалашвили,
М.Г. Сутиашвили, Л.Н. Гвазава, И.А. Дадешидзе, Э.П. Кемертелидзе

*Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе,
ул. П. Сараджиевского, 36, Тбилиси, 0159, Грузия
merialania@yahoo.com*

За последние 10 лет из ранее выявленных перспективных растений глубокому исследованию подвергнуты 39 вида из 22 родов и 12 семейств. Из них выделены более 100 индивидуальных, относящиеся к разным группам биологически активных веществ (БАВ): флавоноиды, фенолокислоты, лигнаны, танины, кумарины, терпеноиды, стерины и циклоартаны. 60 % выделенных соединений впервые описаны в изученных растениях; 21 оказались структурно новыми. Среди них : олигомерные флавоноиды – флагалозиды А-D (*Astragalus galegiformis* L.), фалкозиды А-С (*Astragalus falcatus* Lam.) [1], кемпферол-3-О-β-D-дигалактоксилозид [2]; кемпферол-3-О-β-D-тригалактопиранозид, пеларгонидин-3-О-глюкодигалактозид – уртицианин 1, пеларгонидин-3-О-[(ξ-ванилил) - ксилопиранозил] -ξ-О-ксилопиранозид - уртицианин 2, пеларгонидин-3-О-ксилопиранозид - уртицианин 3 (*Urtica dioica* L.) [3]; энантиомеры *trans* типа 7-О-метил-аромадендрин-5-О-β-D-глюкопиранозид: микрантозид (+)2R:3R) и неомикрантозид (-) 2S:3S) (*Eupatorium micranthum* Less.) [4]; танины: 1-О-(галлоил) – (3,6-гексагидроксифенил)-β-D-глюкопиранозид – пусилагин (*Geranium pusillum* L.) [5], 2-О-галлоил,6-О-дигаллоил-О-β-D-глюкопиранозид – glareин В [6a], 6-дигаллоил-О-α-L-рамнопиранозид – glareин С (*Euphorbia glareosa* L.) [6b]; циклоартаны: циклогалегинозиды D и E [7]; циклоаскаулозид А – циклогалегигенин-3-О-β-D-(2'-О-ацетил) - глюкопиранозил-(6→1)-О-α-L-рамнопиранозид, циклоаскаулозид В – циклоцефалогенин-3-О-β-D-(2'-О-ацетил)- глюкопиранозил-(6→1)-О-α-L-рамнопиранозид (*Astragalus caucasicus* Pall.) [8]. Структуры выделенных соединений установлены на основании изучения физических, химических и физико-химических свойств и спектральных данных (УФ, ИК, ¹H и ¹³C ЯМР, HSQC, HMBC, COSY, DEPT) и масс-спектрометрии.

Изолированные очищенные суммы и индивидуальные соединения проявляли интересные биологические активности, напр. Сумма экстрактивных веществ из *Salvia officinalis* L. проявил высокую антиоксидантную, а из *Satureja hortensis* L. – гипогликемическую, из разных видов рода *Astragalus* – лейкопоетическую и антиоксидантные активности. Очищенный от липофильных веществ экстракт *Pueraria hirsuta* L. оказался перспективным при почечных заболеваниях для лечения гиперазотемии. Сумма двух циклоартановых гликозидов в опытах *in vivo* проявляет кардиотоническую активность. Гликозиды изорамнетина оказались эффективными гипогликемическими, диуретическими и гипоазотемическими веществами. Индивидуальный гликозид – микрантозид (выход ~ 2 %) *in vitro* показал свойство ингибировать апоптоз клеток Jurkat и характеризуется выраженным антиоксидантным и пролиферативно-стимулирующим эффектом. Добавление микрантозида на инкубированные клетки Jurkat на фоне H₂O₂ вызывает увеличение гаплоидных клеток (фаза апоптоза - (G₀), M1) на 46 % [8].

Разработаны методы выделения, очистки и анализа БАВ.

На основе выделенных БАВ созданы лечебные препараты (Tabulettae Salbei – для лечения заболеваний верхних дыхательных путей; Нуниси – лечебно-косметический крем для ног; Unguentum rodopesum – противовирусный препарат) и пищевые добавки (Saturin – гипогликемический; Salbin – для профилактики атеросклероза; Сухой экстракт *Pueraria hirsuta* L. – гипоазотемическое средство).

1. *М.Д. Алания, Э.П. Кемертелидзе, Н.Ф. Комиссаренко.* Флавоноиды некоторых видов *Astragalus L.* Флоры Грузии, Тбилиси, Мецниереба, 2002, 152 с.
2. *К.Б. Кобахидзе, М.Д. Алания,* Химия природ.соедин., 2, 162, 2002.
3. *Н.Ш. Кавтарадзе, М.Д. Алания,* Химия природ.соедин., 3, 249, 2003.
4. *Т.Г. Сагарешили, В.Г. Цицивили,* Химия природ.соедин., 4, 339-340, 2006.
5. *К.Б. Кобахидзе, М.Д. Алания,* Химия природ.соедин., 3, 204, 2003.
6. *Л.Н. Гвазава, М.Д. Алания,* Химия природ.соедин., а) 4, 270, 2002; б) №3, 250, 2005.
7. *Т.И. Гогошвили, М.Д. Алания, В.Г. Цицивили, Т. Фоуре, Л. Деброувер, Э.П. Кемертелидзе,* Химия природ. соедин., 4, 301, 2003.
8. *Т.Г. Сагарешили, М.М. Микаутадзе, Н.А. Иникирвели., М.Г. Енукидзе,* Медицинские новости Грузии, 157, 4, 62, 2008.

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Пономарева Е. И., Гераськин В. Н., Алейник И. А.

*ГОУ ВПО «Воронежская государственная технологическая академия»
Россия, г. Воронеж, пр-т Революции, 19, inna.aleinik@mail.ru*

В организме человека любые хронические дисбалансы приводят к системным отклонениям от определенных суточных динамично-изменяющихся параметров – системным заболеваниям. Здоровье необходимо рассматривать как динамическое равновесие между двумя противоположными видами активности, происходящее во всех живых системах. В нормальных условиях у взрослого человека процессы метаболизма (обмена веществ и энергии) представляют непрерывный цикл, состоящий из совокупности параллельно протекающих процессов: поступление веществ в различные ткани и клетки организма, включающие физическую и химическую обработку пищи (переваривание), всасывание продуктов гидролиза, поступление кислорода в организм и транспорт вещества кровью; совокупность параллельно протекающих процессов анаболизма и катаболизма, отвечающих за использование поступивших веществ тканями и клетками.

Процессы анаболизма и катаболизма находятся в состоянии динамического равновесия. Однако на стадиях хронических болезней в организме, или дисбалансов, а также в различные возрастные периоды процесс обмена веществ в организме подвергается изменениям. Нарушение равновесия в организме, т.е. относительное преобладание процессов анаболизма или катаболизма зависит от различных факторов. Одним из важнейших является употребляемая пища, соответственно в совокупности с психоэмоциональными стрессовыми реакциями, физическими нагрузками, обезвоживанием организма и др. Следовательно, обмен веществ обеспечивает организм необходимой для его жизнедеятельности энергией (энергетический обмен), возмещает расход органических веществ, участвующих в синтетических процессах (пластический обмен), восстанавливает потери воды (водный обмен), удовлетворяет потребность в витаминах и минеральных веществах (витаминный и минеральный обмен). При анаболизме происходит не только усвоение белков, жиров и углеводов, но и, как правило, защелачивание внутренней среды, а при катаболизме (распад веществ в организме) – ее закисление.

Для того, чтобы добиться в организме гармонии процессов, т.е. привести к норме равновесие между противоположными силами в организме, необходимо донести до населения, что есть недорогая и эффективная системная методика диагностики и оздоровления, которая может использоваться ими самостоятельно в интересах проведения в домашних условиях «нетоксичной ежесуточной управляемой химиотерапии над организмом». Необходимо в домашних условиях определить текущее кислотно-щелочное состояние обмена веществ по суточному динамически меняющемуся значению рН.

Для этого нами разработаны рекомендации по применению прибора рН-тестер Ghecker, который позволяет быстро произвести измерения рН в моче. В течение 5-7 дней 4-6 раз контролируют рН мочи, значения заносятся в карту-график контроля в течение недели суточной динамики изменения значений рН мочи. По результатам строятся графики. Такой подход выявляет преобладание анаболических или катаболических процессов в обмене веществ организма.

При анализе данных для самостабилизации динамического кислотно-щелочного баланса и корректировки его в сторону улучшения необходимо выбрать продукты (в том числе и воду) с противоположными свойствами: при катаболическом («кислом») процессе – защелачивающие продукты (содержащие защелачивающие химические элементы или продукты, полученные различными способами, позволяющие увеличить их рН); при анаболическом

(щелочном) процессе – наоборот (закисляющие химические элементы или продукты, полученными способами с характерным кислотным профилем).

Таким образом, включение в ежедневный рацион питания разнообразных продуктов, в том числе хлебобулочных изделий, максимально отвечающих физиологическим потребностям человека, правильный их подбор позволит скорректировать кислотно-щелочной баланс организма.

В современном обществе проблема питания сегодня приобретает концептуальный характер. Установлено, что именно нарушение структуры питания в значительной степени отвечает за малую продолжительность жизни россиян и высокую смертность от различных заболеваний. Довольно частым, носящим облигатный характер, и весомым видом нарушения питания является несбалансированность рациона. Наиболее часто отмечается недостаток в пище отдельных аминокислот, витаминов, растительных жиров, микроэлементов, пищевых волокон с одновременным потреблением холестерина, животных жиров и рафинированных продуктов. Нарушение физиологически полноценного питания людей с учетом их пола, возраста, характера труда и других факторов приводят к нутриентной недостаточности, снижению адаптационно-компенсаторных возможностей организма, изменению основных функций, что способствует формированию патологии или обострению хронических заболеваний.

Известно, что планирование питания следует начинать с расчета энергетической ценности пищи, необходимой для нормального уровня обменных процессов в организме. При этом необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого человека: возраст, пол, массу тела, уровень физической нагрузки. Правильно подобрать необходимые количества составляющих питания человека – белки, жиры, углеводы, витамины и минеральные вещества для индивидуального рациона при питании больных и для профилактики заболеваний – особенно важно.

Рациональное питание способствует сохранению здоровья, сопротивляемости вредным факторам окружающей среды, высокой физической и умственной работоспособности, а также активному долголетию. В современных условиях большинство авторов методик расчета индивидуального рациона придерживаются идеи рационального питания. Однако с учетом различных факторов, в том числе и характера заболевания на короткий или продолжительный срок могут изменяться требования к энергетической ценности и химическому составу рациона, сбалансированности в нем пищевых веществ, набору продуктов и способам их приготовления.

В настоящее время оценка качества продуктов питания осуществляется в основном только органолептическим методом (по вкусу, запаху, цвету). Конкретная же оценка наличия в изготавливаемой продукции структуры (состава), количества минеральных веществ и кислотно-щелочных свойств с учетом потребностей конкретной категории потребителя – не производится. Это особенно актуально в связи с наличием в сырье и продуктах чужеродных веществ, применением огромного числа пищевых и биологически активных добавок, увеличивающих химическую напряженность организма. Поскольку продукты питания через пищеварительный канал осуществляют связь между внешним и внутренним миром человека, очевидно, что количество и качество пищи определяет здоровье.

В связи с этим необходимы мероприятия по обеспечению защитных сил организма через проектирование рецептур продуктов питания с заданными свойствами и компьютерный расчет нормативов их потребления с учетом возрастных, физиологических, профессиональных и других особенностей. Реализация мероприятий в данном направлении позволит кардинально улучшить положение со здоровьем человека и со всеми вытекающими последствиями в государственном масштабе.

НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫЕ МЕТАЛЛОБИОКОМПОЗИТЫ - ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КОНСТРУИРОВАНИЯ ВАКЦИН НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

**Г.П. Александрова, В.И. Дубровина, Л.А. Грищенко,
С.А. Витязева, Б.Г. Сухов, Б.А. Трофимов**

*Иркутский институт химии СО РАН,
Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1.
ФГУЗ «ИркутскНИПЧИ Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора
alexa@irioch.irk.ru*

Наноструктурированные биокомпози́ты серебра могут найти широкое применение в медицине и ветеринарии в качестве высокоэффективных универсальных антимикробных средств, методы создания которых стали особенно актуальны в связи с распространением явления антибиотико-резистентности микробов. В этом плане новые препараты на основе наночастиц серебра, помещенных в мембранотранспортную биополимерную матрицу полисахаридов, будут иметь целый ряд принципиальных преимуществ перед существующими антисептиками, антибиотиками и противовирусными препаратами.

Нами оптимизирован способ получения новых металлобиокомпози́тов - аргентоарабиногалактанов, включающих в свой состав наноразмерные частицы серебра, стабилизированные природным полисахаридом арабиногалактаном. Содержание серебра в компози́тах в интервале от 3 до 20 % является регулируемым, при этом средний размер его наночастиц составляет 8-14 нм и имеет достаточно узкое распределение полидисперсности. Фундаментальной особенностью новых нанокомпози́тов является синергизм свойств биополимерной матрицы и материала наноядра, они сохраняют биосовместимость, мембранотропные свойства по отношению к живой клетке, иммуномодулирующие свойства арабиногалактана и антимикробный эффект ультрадисперсного серебра. Эти препараты сохраняют стабильность в течение длительного времени, являются полностью водорастворимыми, при парентеральном и энтеральном введении беспородным белым мышам не проявляет токсичности.

Изучение воздействия нанокомпози́тов на основе арабиногалактана на неспецифическую резистентность организма животных в отношении *Yersinia pestis EV* показало, что они в условиях *in vitro* стимулируют синтез медиаторов воспаления (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6), обеспечивающих запуск каскада иммунных реакций, способствующих завершению фагоцитоза чумного микроба с участием кислородзависимых, нитроксидзависимых и кислороднезависимых бактерицидных систем фагоцитов экспериментальных животных.

Разработка препаратов, обладающих как антимикробными, так иммуностимулирующими свойствами весьма перспективна, поскольку антибиотики, играющие важнейшую роль в борьбе с бактериальными инфекциями, одновременно могут подавлять эффекторные функции иммунокомпетентных клеток. Наноструктурированные серебросодержащие биокомпози́ты являются потенциальными объектами для конструирования вакцин нового поколения. Подобные материалы могут найти широкое применение в медико-биологической науке в качестве растворимых биодеградируемых антимикробных лекарственных средств.

*Работа выполнена при финансовой поддержке интеграционных проектов
СО РАН № 9 и 47.*

СРАВНЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕЛАФЕНА И ЕГО АНАЛОГА ПИРАФЕНА, НА МОДЕЛЬНЫЕ БИОМЕМБРАНЫ

**О.М. Алексеева, Ю.А. Ким, Е.А. Ягольник, А.Н. Голощанов,
Е.Б. Бурлакова, С.Г. Фаттахов**

*Институт Биохимической физики РАН им. Н.М. Эммануэля,
119334 Москва, ул. Косыгина, д.4*

olgavek@yandex.ru

Институт Биофизики клетки РАН, г. Пущино.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
Казанского научного центра РАН,
Тулский Государственный Университет, Россия.*

Синтезированные в ИОФХ им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра РАН биологически активные вещества – регулятор роста растений - Мелафен (Рис.1) (производное меламиновой соли бис (оксиметил) фосфиновой кислоты) и его пиримидиновый аналог – Пирафен, предлагаемый для лечения туберкулеза, в широком диапазоне концентраций (10^{-21} М - 10^{-3} М) были протестированы в ИБХФ РАН и в ИБК РАН. Исследовалось взаимодействие этих веществ с одной из первых мишеней при попадании в организм животных – с биологическими мембранами. Причем, на основании предыдущих исследований были выбраны метод, достаточно чувствительно определяющий тонкие изменения в мембранах, и модельные мембраны, адекватные как вне-, так и внутриклеточным структурам.

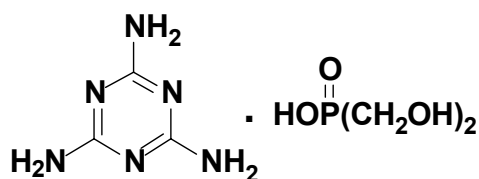


Рис. 1. Мелафен

Используя метод адиабатной дифференциальной калориметрии (ДАСМ-4) получили термоденатурационные характеристики 1) гигантских гомогенных мультиламеллярных липосом, сформированных из индивидуального нейтрального фосфолипида – димистоилфосфатидилхолина (ДМФХ), и 2) теней эритроцитов, в присутствии тестируемых веществ.

Оказалось, что в ДМФХ мембранах в присутствии водных растворов Мелафена в концентрациях более 10^{-17} М увеличивается теплоемкость липидных микродоменов на 1,6 - 8%, снижается кооперативность термоиндуцированных переходов на 17%, и пик перехода сдвигается к более высоким температурам на $0,1^{\circ}$ С. Эти данные свидетельствуют о том, что структурная организация ДМФХ-липосом стабилизируется водными растворами Мелафена в концентрационном диапазоне 10^{-17} М - 10^{-6} М. Т.е. водные растворы гидрофильного Мелафена вызывают такие перестройки липидных микродоменов, что требуется большая температура для индукции перехода. Интересно отметить, что ранее в ИОФХ РАН было обнаружено, что Мелафен в водных растворах 10^{-13} М образует супрамолекулярные структуры [А.И.Коновалов, I.S.Rygkina, S.G.Fattachov, 2008].

При исследовании действия Мелафена на тени эритроцитов, мембраны которых состоят из нескольких видов липидов и белков, характерных для большинства клеточных мембран, не было выявлено изменений даже при больших концентрациях Мелафена 10^{-5} М - 10^{-2} М. Мелафен не может изменить структуру, укрепленную белками и сбалансированным липидным составом. При воздействии Мелафеном на тени на третий день после выделения, когда структура более уязвима, также не было обнаружено изменений.

При исследовании действия водных растворов пиримидинового аналога Мелафена – Пирафена, было обнаружено, что в концентрациях 10^{-10} М - 10^{-4} М сдвигается к более высоким температурам на $0,1^{\circ}$ С пик термоиндуцированного перехода ДМФХ-липосом, снижается кооперативность и увеличивается теплоемкость липидных микродоменов. Это свидетельствует о том, что Мелафен и Пирафен в сверхнизких и низких концентрациях в водных растворах способны изменять структуру чисто липидных доменов мембран, не затрагивая структуру белков. Причем, Мелафен оказывается более действенным (на 7 порядков) веществом, чем Пирафен.

СИНТЕЗ И СРАВНЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ (+)-(S)-2-[(1R,5S), (-)-(S)-2-[(1S,5R) и (-)-(R)-2-[(1S,5R)-(3,7-ДИОКСО-2,4,6,8-ТЕТРААЗАБИЦИКЛО[3.3.0]ОКТ-2-ИЛ)]-4-МЕТИЛТИОБУТАНОВОЙ КИСЛОТЫ

В.В. Баранов, Л.В. Аникина, Ю.Б. Вихарев, А.Н. Кравченко

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
e-mail: kani@ioc.ac.ru

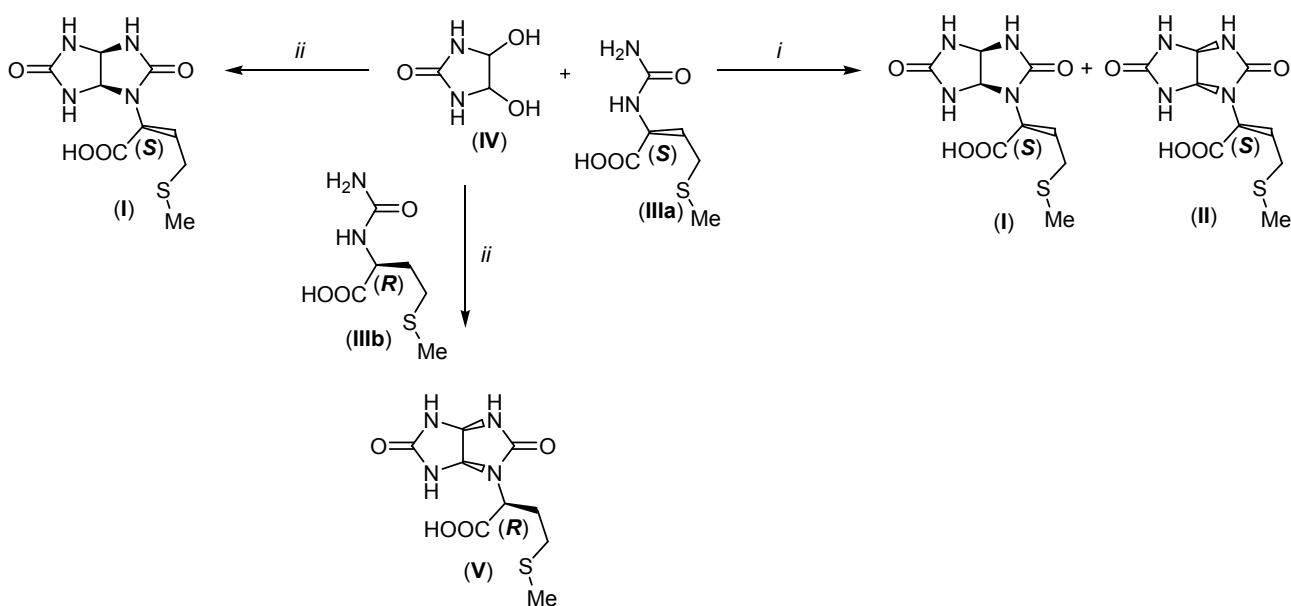
Институт технической химии Уральского отделения РАН
e-mail: farm.inv@mail.ru

Хорошо известно, что в рацемических лекарственных препаратах, как правило, полезным является только один из энантиомеров. Классическими примерами, подтверждающими этот факт являются кетамин, пеницилламин и талидомид.

В Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского выявлен новый класс нейротропно активных соединений – 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дионы, имеющий общепринятое в химической литературе тривиальное название гликользурилы. Одно из соединений этого класса – лекарственный препарат мебикар **I** (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион) уже 30 лет используется в медицинской практике в качестве дневного транквилизатора [1]. Недавно нами показано, что введение одного карбоксипропильного фрагмента уреидокислоты к атому азота гликользурила приводит к появлению у этого соединения нейротропной активности [2].

Большинство гликользурилов является рацематами [3-6]. Целью настоящей работы является синтез и исследование активности энантимерно чистых гликользурилов (диастереомеров и энантиомеров).

Энантимерно чистые диастереоизомеры (мажорный и минорный) гликользурилов (**I**) и (**II**) получены при использовании (S)-N-карбамоилметионина (**IIIa**) в циклоконденсации с 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-оном (ДГИ) (**IV**) в условиях диастереоселективности. Для синтеза энантиомеров гликользурилов (**I**) и (**V**) использовано взаимодействие (S) и (R)-N-карбамоилметионина (**IIIa**) и (**IIIb**) с ДГИ (**IV**) в условиях диастереоспецифичного проведения реакции.



Условия: i, pH 1, 1 ч, 80 °С для (**I**) и (**II**); ii, 2 моль/экв. HCl, 2 ч, 80 °С для (**V**).

Нейропротекторное действие полученных диастереомеров (I) и (II) и энантиомеров (I) и (V) оценивали по поведенческим реакциям интактных животных и животных после острой гипоксии. В результате исследований установлено, что диастереомеры (I) и (II) в условиях отсутствия гипоксического стресса не изменяли поведение подопытных животных в тесте «открытое поле». Энантиомер (V) угнетал двигательную активность мышей, но только в «приподнятом крестообразном лабиринте». Диастереомер (I) в условиях гипоксического стресса компенсировал вызванные гипоксией отклонения в поведении животных, повышая исследовательскую активность в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» и двигательную активность в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Гликольбурилы II и V не оказывали компенсирующего действия.

Вследствие того, что нейротропное действие иногда сопровождается антиоксидантными свойствами соединений и некоторые известные антиоксиданты, например токоферол, эмоксипин и пробукол, назначают при гипоксических состояниях в центральной нервной системе нами были исследованы антиоксидантные свойства соединений на гомогенатах мозга мыши по действию их на перекисное окисление липидов (ПОЛ), инициированное железомаскорбатным способом. Исследования показали, что соединения I, II и V не проявляют антиоксидантных свойств.

Таким образом, осуществлены диастереоселективный и диастереоспецифичный синтезы стереоизомеров (+)-(S)-2-[(1R,5S), (-)-(S)-2-[(1S,5R) и (-)-(R)-2-[(1S,5R)-(3,7-диоксо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]окт-2-ил)]-4-метилтиобутановой кислоты (I), (II) и (V) при использовании (R)- и (S)-N-карбамоилметионина и ДГИ и изучено влияние стереоизомеров на поведенческие реакции мышей. Установлено, что энантиомер (V) угнетал двигательную активность мышей в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт», тогда как стереоизомеры (I) и (II) не изменяют поведение животных. В условиях гипоксического стресса только диастереомер (I) компенсировал вызванные гипоксией отклонения в поведении животных, повышая исследовательскую и двигательную активности.

*Работа выполнена при финансовой поддержке программы
«Биомолекулярная и медицинская химия» Отделения химии наук о материалах РАН.*

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2005, 1, 86.
2. Вихарев Ю.Б., Аникина Л.В., Чикунев И.Е., Сигачев А.С., Кравченко А.Н., Шкляев Ю.В., Махова Н.Н. Вопросы биол. мед. и фарм. химии. 2006, (2), 12.
3. Кравченко А.Н., Сигачев А.С., Максарева Е.Ю., Газиева Г.А., Трунова Н.С., Ложкин Б.В., Пивина Т.С., Ильин М.М., Лысенко К.А., Нелюбина Ю.В., Даванков В.А., Лебедев О.В., Махова Н.Н., Тартаковский В.А. Изв. АН. Сер. хим. 2005, 680.
4. Кравченко А.Н., Лысенко К.А., Чикунев И.Е., Беляков П.А., Ильин М.М., Баранов В.В., Нелюбина Ю.В., Даванков В.А., Пивина Т.С., Махова Н.Н., Антипин М.Ю. Изв. АН. Сер. хим. 2009, 390.
5. Кравченко А.Н., Сигачев А.С., Беляков П.А., Ильин М.М., Лысенко К.А., Даванков В.А., Лебедев О.В., Махова Н.Н., Тартаковский В.А. Изв. АН. Сер. хим. 2009, 1229.
6. Газиева Г.А., Ложкин П.В., Баранов В.В., Нелюбина Ю.В., Кравченко А.Н., Махова Н.Н. Изв. АН. Сер. хим. 2009, 2408.

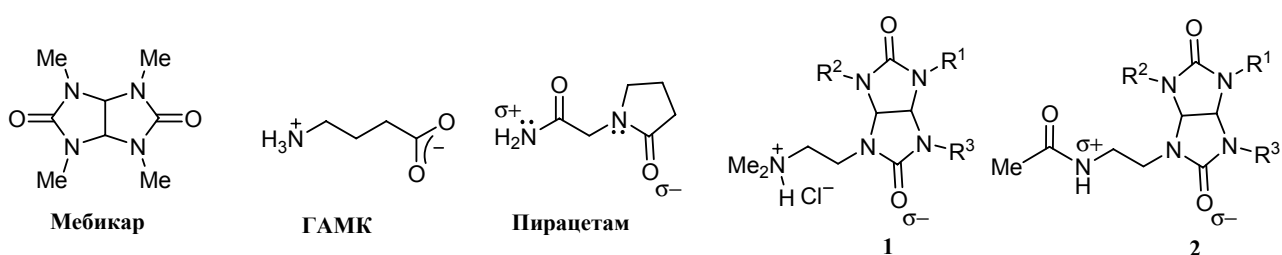
НООТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-(2-АЦЕТИЛАМИНОЭТИЛ)-4-МЕТИЛ-2,4,6,8-ТЕТРААЗАБИЦИКЛО[3.3.0]ОКТАН-3,7-ДИОНА

Л.В. Аникина, Ю.Б.Вихарев, Г.А. Газиева, В.В. Баранов, А.Н. Кравченко

Институт технической химии Уральского отделения РАН,
farm.inv@mail.ru

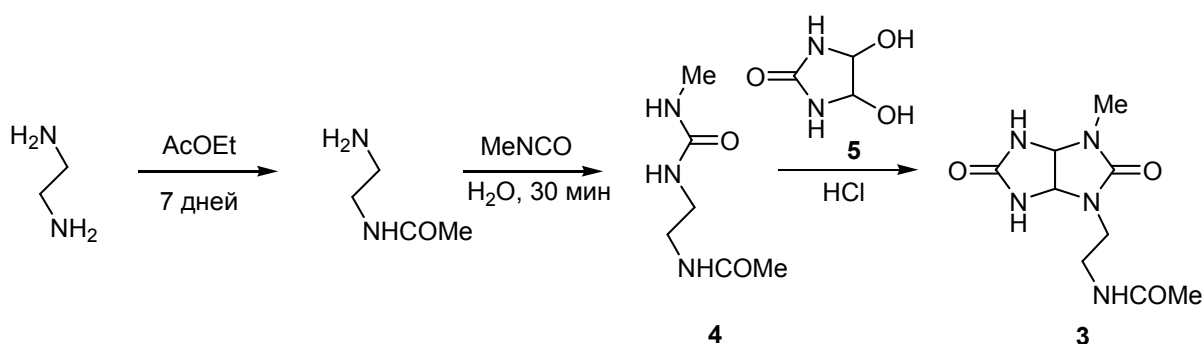
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
kani@ioc.ac.ru

Механизм действия мебикара [1] неизвестен, но высказываются предположения о его действии на ГАМК-ергическую систему [2]. ГАМК-ергические эффекты лежат и в основе действия ноотропов [3]. Электронные особенности пирацетама (ноотропила) и ГАМК (с учетом ее цвиттер-ионной природы) имеют определенное сходство [4].



Аналогичным образом можно модифицировать и молекулу гликольурилы (например, **1** и **2**), создав на аминогруппе заместителя частичный или целочисленный положительный заряд подобно пирацетаму и γ -аминомасляной кислоте.

Настоящая работа посвящена изучению ноотропного действия 2-(2-ацетиламиноэтил)-4-метил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона (гликольурил **3**), полученного реакцией α -уреидоалкилирования *N*-(2-ацетиламиноэтил)мочевины **4** 1,3-диметил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-оном **5** [5]. Мочевина **4** синтезирована *N*-карбамоилированием свежеприготовленного из этилендиамина и этилацетата *N*-ацетилэтилендиамин метилизоцианатом.



Ноотропное действие гликольурилы **3** по формированию условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) исследовали на мышях-самцах массой 18-20 г в темно-светлой камере [6]. В каждой группе было по 10 мышей. Мышь сажали в светлый отсек камеры и в течение 3 минут ожидали момента ее захода в темный отсек (норковый рефлекс). При ее заходе в темный отсек мышь получала легкий удар током 50В (первичный стимул). Соединение вводилось непосредственно после первичного стимула внутривбрюшинно дозах 50, 75, 100, 125, 150, 250 мг/кг. Контрольной группе внутривбрюшинно вводился физиологический раствор. Оценка формирования УРПИ проводилась через 24 часа после первичного стимула – в течение

ние 3 минут определяли процент мышей, не зашедших в темный отсек (запомнивших опасность захода в темный отсек камеры). Данные опытов представлены в таблице.

Таблица

Влияние гликольурила 3 на формирование УРПИ

№	Группа	Животные с сформировавшимся УРПИ, %
1	Контроль	10
2	Гликольурил 3, 50 мг/кг	90
3	Гликольурил 3, 75 мг/кг	90
4	Гликольурил 3, 100 мг/кг	50
5	Гликольурил 3, 250 мг/кг	90
6	Мебикар, 250 мг/кг	90
7	Ноотропил, 400 мг/кг	90

В дозах 50 и 75 мг/кг гликольурил 3 повышал количество животных со сформировавшимся рефлексом до 90% по сравнению с 10% в контрольной группе. При увеличении дозы гликольурила 3 до 100 мг/кг процент животных выработавших УРПИ снизился до 50, а при последующем увеличении дозы гликольурила 3 до 250 мг/кг снова произошло повышение количество «обученных» животных до 90 %.

Характер зависимости доза-эффект для гликольурила 3 заставляет предполагать наличие различных механизмов его ноотропного действия в относительно низких и высоких дозах. В данной методике в качестве ноотропного вещества гликольурил 3 выглядит привлекательнее мебикара и ноотропила, которые дают эффект 90% в более высоких дозах, и не активны в дозах, меньших 100 мг/кг.

*Работа выполнена при финансовой поддержке
Фонда фундаментальных исследований РАН (грант 08-03-01070).*

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2005, 1, 86.
2. Киришин С.В., Зимакова И.Е., Фармакология и токсикология, 1982, 2, 15.
3. Островская Р.У., Антидепрессанты и ноотропы, «Медицина», Москва, 1982, 101.
4. Граник В.Г., Лекарства, Вузовская книга, Москва, 2001, 150.
5. Газиева Г.А., Ложкин П.В., Баранов В.В., Нелюбина Ю.В., Кравченко А.Н., Махова Н.Н. Изв. АН. Сер. хим. 2010, 628.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, Фармакологический комитет МЗ РФ, Москва, 2000.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ 2,6-ДИЭТИЛ-4,8-ДИМЕТИЛТЕТРААЗАБИЦИКЛО[3.3.0] ОКТАНДИОНА-3,7 (АЛЬБИКАРА)

Л.В. Аникина, Ю.Б. Вихарев, А.Н. Кравченко, Н.Н. Махова

*Институт технической химии Уральского отделения РАН,
farm.inv@mail.ru*

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
kani@ioc.ac.ru*

Влияние альбикара на эффекты иохимбина (антагониста α_2 -адренорецепторов) изучали на беспородных белых мышах-самцах массой 18-20 г в тесте «открытое поле» [1] по изменению их двигательной и исследовательской активности. В «открытом поле» мыши находились 3 минуты. Двигательную активность оценивали по количеству пересеченных квадратов, исследовательскую активность – по количеству обследованных отверстий. Эксперимент был «разбит» на две части: в первой части препараты вводили за 30 минут до теста, во второй за 60 минут. Препараты вводили внутривентриально, альбикар-рацемат в дозе 150 мг/кг, энантиомеры альбикара в дозах 75 мг/кг, растворенными в физ.растворе. Иохимбин в обеих частях эксперимента вводили *per os* в дозе 0,5 мг/кг за 30 минут до теста. В каждой части эксперимента была своя контрольная группа, которой внутривентриально вводили физиологический раствор за 30 и 60 минут до теста соответственно. Во всех группах было по 6 мышей. Эксперименты с соответствующими опытными и контрольными группами проводились в один день с 10 до 12 часов.

В первой части эксперимента, через 30 минут после введения антагониста α_2 -адренорецепторов иохимбин вызвал снижение двигательной активности животных. Такой же эффект оказывает рацемическая форма альбикара. При этом их совместная постановка приводит к аналогичному результату, т.е. снижение двигательной активности до уровня вызываемого иохимбином и рацемическим альбикаром по отдельности.

1-й изомер альбикара через 30 минут после введения не изменяет двигательную активность и увеличивает исследовательскую активность. При совместной постановке иохимбина и 1-го изомера исчезают эффекты снижения двигательной активности, характерные для иохимбина, и увеличения исследовательской активности, характерные для 1-го изомера. 2-й изомер через 30 минут после введения вызывает снижение двигательной активности и его совместное применение с иохимбином значительно изменяет этот эффект, доводя до уровня иохимбина.

Во второй части эксперимента альбикар вводился за шестьдесят минут до оценки поведенческой активности, а не за тридцать как в предыдущей. В этой части эксперимента иохимбин снижал не только двигательную, но и исследовательскую активность. Эффекты рацемического альбикара в этом случае претерпевали такие же изменения, как и эффекты иохимбина – вызываемое им снижение двигательной активности дополнялось снижением исследовательской активности. При введении альбикара за 60 минут до иохимбина сохранялось снижение как двигательной, так и исследовательской активности характерное для эффекта одного альбикара, однако из-за полярного распределения значений на две крайние подгруппы, данные являются недостоверными. 1-й изомер через 60 минут после введения вызывал снижение двигательной активности и не изменял исследовательскую. При постановке на его фоне иохимбина двигательная активность оставалась достоверно неотличимой от контроля, а исследовательская значительно снижалась. Эффекты 2-го изомера в отличие от 1-го проявлялись не только снижением двигательной, но и исследовательской активности. Введение на его фоне иохимбина приводило к очень значительному снижению двигательной и исследовательской активности.

Судя по тому, как меняются эффекты изомеров при их сочетании в рацемате в первой и во второй части эксперимента можно предположить, что в первой части эксперимента идет конкуренция самих изомеров за рецепторы, а во второй взаимодействие происходит на уровне запущенных ими каскадов. Косвенным подтверждением этого служит результат совместного применения изомеров альбикара и иохимбина. Эффект совместного применения второго изомера и иохимбина в первой части эксперимента равен эффекту иохимбина, что указывает на сходный механизм его реализации. Действия же первого изомера и иохимбина в первой части эксперимента нивелируют друг друга. Отличие механизмов, лежащих в основе эффектов реализуемых изомерами альбикара через 30 и 60 минут после их введения, проявляются также при их совместном применении с иохимбином. Таким образом, эффекты первого изомера и иохимбина в первой части эксперимента взаимно противоположны, во второй части эксперимента они синергичны, однако в обоих случаях совместное применение первого изомера и иохимбина приводит к исчезновению эффекта. Снижение двигательной активности, вызываемое вторым изомером и иохимбином, во второй части эксперимента напротив синергично и достигает максимума при их совместном применении.

В заключение стоит отметить, что изомеры альбикара воздействуют на сходные мишени, но реализуемые через них механизмы различны. В мишени альбикара входят компоненты адренэргической системы. В связи с тесным "переплетением" (чередованием) адренэргических и серотонинэргических синапсов в афферентных путях и колотералиях, регулирующих передачу сигнала в эфферентных путях, различие, проявляющиеся в поздних эффектах изомеров альбикара, вполне согласуются с выявленным нами потенцирующим влиянием 1-го энантиомера на эффекты предшественника серотонина и отсутствия такого влияния у 2-го энантиомера

В заключение стоит отметить, что изомеры альбикара воздействуют на сходные мишени, но реализуемые через них механизмы различны. В мишени альбикара входят компоненты адренэргической системы.

*Работа выполнена при финансовой поддержке
Фонда фундаментальных исследований РАН (грант 08-03-01070).*

1. *Bossier I.R., Simon P., Zwolf I.M. Therapie, 1964, 19(3), 571.*
2. *Лапин И.П. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2000, 3, 58.*
3. *Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 2-е изд. – Л.: Медицинская литература, 1963.*
4. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, Фармакологический комитет МЗ РФ, Москва, 2000.*

НЕЙРОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА КАРКАСНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С АДАМАНТАНОМ

Л.В. Аникина, Ю.Б. Вихарев

*Институт технической химии Уральского отделения РАН,
614013 г. Пермь, ул. Королева, 3
farm.inv@mail.ru*

Азотсодержащие производные адамантана широко известны своей биологической активностью и на их основе были созданы и продолжают создаваться лекарственные средства. В медицинской практике используют противовирусный препарат ремантадин, нейротропные препараты мидантан и мемантин. Особенности биологического действия производных адамантана часто связаны с объемным липофильным ядром. Липофильность адамантанового ядра обеспечивает взаимодействие как с биологическими мембранами, содержащими липидный слой, так и с гидрофобными участками белковых молекул, входящими в структуру рецепторов. Введение адамантанового фрагмента в молекулу биологически активных гетероциклов изменяет их фармакологическое действие.

Настоящая работа посвящена исследованию нейротропной активности и цитотоксичности четырех производных адамантана, синтезированных в Институте технической химии УрО РАН (Пермь) к.х.н. Рожковой Ю.С., – 4^Н-спиро[адамантан-2,3'-[1]изокарбостерила], 4^Н-спиро[адамантан-2,3'-[1]метилтиоизохинолина], 4^Н-спиро-[адамантан-2,3'-[1]бензилтиоизохинолин] гидрохлорида, амида 2-(2^Н,4^Н'-спиро-[адамантан-2,3'-[6,7]диметоксиизохинолин]-[1]-илиден)-уксусной кислоты.

Нейротропные свойства соединений были оценены в тестах «горячая пластинка», «приподнятый крестообразный лабиринт» и «открытое поле». Для всех соединений в дозе 50 мг/кг примерно в одинаковой степени характерно угнетающее влияние на исследовательское поведение мышей. Соединения не влияют на двигательную активность мышей. Амид 2-(2^Н,4^Н'-спиро[адамантан-2,3'-[6,7]диметоксиизохинолин]-[1]-илиден)-уксусной кислоты оказывают выраженный анксиолитический эффект в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт», увеличивая время нахождения в открытых рукавах лабиринта по сравнению с данными контрольной группы животных. Данный эффект является дозозависимым. В исследуемом диапазоне доз максимальный анксиолитический эффект наблюдается при введении дозы 100 мг/кг – время нахождения мышей в открытом рукаве приподнятого лабиринта увеличивается в 15 раз. При введении дозы 50 мг/кг время нахождения мышей в открытом рукаве лабиринта увеличивается в 7 раз. При введении дозы 25 мг/кг – эффект не наблюдается.

Цитотоксичность соединений по МТТ-тесту определяли на двух линиях клеток с разным генезом: RD – человеческая эмбриональная рабдомиосаркома и SPEV – почечный эпителий эмбриона свиньи. Соединения инкубировались с культурами клеток в течение 72 часов. Для сравнения цитотоксичности соединений была рассчитана ингибирующая концентрация ИК₅₀. Таким образом, был оценен цитотоксичный потенциал соединений по отношению к опухолевым и нормальным клеткам.

ИК₅₀ 4^Н-спиро[адамантан-2,3'-[1]изокарбостерила] равна 322,18 мкМ к линии RD и 583,06 мкМ к линии SPEV.

ИК₅₀ 4^Н-спиро[адамантан-2,3'-[1]метилтиоизохинолина] равна 67,04 мкМ к линии RD и 254,17 мкМ к линии SPEV.

ИК₅₀ 4^Н-спиро[адамантан-2,3'-[1]бензилтиоизохинолин] гидрохлорида равна 146,35 мкМ к линии RD и 135,09 мкМ к линии SPEV.

ИК₅₀ амида 2-(2^Н,4^Н'-спиро[адамантан-2,3'-[6,7]диметоксиизохинолин]-[1]-илиден)-уксусной кислоты равна 66,97 мкМ к линии RD и 126,55 мкМ к линии SPEV.

Таким образом, среди каркасных гетероциклических соединений с адамантаном активными соединениями, требующими дальнейшего исследования, были признаны:

1) 4'Н-спиро[адамантан-2,3'-[1]метилтиоизохинолин] проявляющий токсичность к клеткам рабдомиосаркомы (ИК₅₀ равна 67,04 мкМ), и в 4 раза менее токсичный к клеткам почечного эпителия;

2) амид 2-(2Н',4Н'-спиро[адамантан-2,3'-[6,7]диметоксиизохинолин]-[1]-илиден)-уксусной кислоты – анксиолитик с седативными свойствами, кроме того проявляющий токсичность к клеткам рабдомиосаркомы (ИК₅₀ равна 66,97 мкМ), однако всего в 2 раза менее токсичный к клеткам почечного эпителия.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы Президиума РАН
«Фундаментальные науки – медицине»*

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ИЗОФЛАВОНОИДНОГО ПРЕПАРАТА НА ГЕМОСТАЗ КРЫС ПОСЛЕ ОВАРИОЭКТОМИИ

**А.М. Анищенко, О.И. Алиев, Г.А. Чернышева, В.И. Смольякова,
А.С. Васильев, М.Б. Плотников, А.С. Прокопьев**

*Научно-исследовательский институт фармакологии СО РАМН,
634028, г. Томск, Ленина 3
ЗАО «Эвалар», 659332, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, 23*

Высокое содержание в экстрактах люцерны посевной и клевера красного изофлавоноидов, данные об их эстрогеноподобной активности обосновывают изучения влияние экстрактов из этих растений на гемостаз крыс после овариоэктомии.

Целью данной работы явилось изучение влияния комплексного изофлавоноидного препарата на гемостазиологические показатели крыс после овариоэктомии.

Эксперименты проведены на 15 овариоэктомированных и 5 ложнооперированных самках крыс Вистар массой 300–380 г. В исследовании использовали сухие экстракты клевера и люцерны посевной. Данные экстракты были стандартизированы по содержанию изофлавоноидов с помощью ВЭЖХ. Экстракт клевера содержал 2,1% дайдзеина, 1,8% генистеина, 1,7% бийоханина, 4,3% формонетина и 1,1% ононина (итого 11,0% изофлавоноидов); экстракт люцерны – 0,2% дайдзеина, 1,4% генистеина, 0,7% бийоханина, 0,9% формонетина 1,7% ононина (итого 4,9% изофлавоноидов). Комплексный изофлавоноидный препарат получали смешиванием отдельных экстрактов в соотношении 1:1 по массе, затем добавляли 1% крахмальную слизь и размешивали до получения однородной суспензии. Для проведения гормональной заместительной терапии использовали этинилэстрадиол (ЭЭ). Препараты начинали вводить через 7 дней после овариоэктомии внутривенно в течение 14 суток: комплексный изофлавоноидный препарат – в дозе 200 мг/кг, ЭЭ в дозе – 25 мкг/кг. Исследование показателей свертывающей системы крови проводили на коагулометре КГ-4 (Corma, Польша). Концентрацию фибриногена в плазме оценивали методом тромбообразования Клаусса с использованием набора «Фибриноген-тест». Определение активированного парциального (частичного) тромбoplastинного времени проводили с помощью наборов «АПТВ (АЧТВ)-тест». Протромбиновое время свертывания с помощью набора «Техпластин-тест» фирмы.

Через 21 день после овариоэктомии у контрольных крыс Вистар не выявлено достоверного изменения уровня фибриногена и АЧТВ. Однако наблюдалось уменьшение протромбинового времени (в 2,5 раза) и выраженное снижение активности антитромбина III. В группе овариоэктомированных крыс, получавших в течение 7 суток ЭЭ, выявлено достоверное снижение по сравнению с контролем АЧТВ и активности антитромбина III. Количество фибриногена и протромбиновое время по отношению к контрольной группе значимо не изменились. Комплексный изофлавоноидный препарат достоверно по сравнению с группой, получавшей ЭЭ, повышал АЧТВ, протромбиновое время и активность антитромбина III соответственно на 17%, 33% и 39%.

Таким образом, овариоэктомия вызывает активацию отдельных показателей гемостаза (уменьшает протромбиновое время и активность антитромбина III). Применение ЭЭ у овариоэктомированных крыс вызывает дальнейшую активацию системы гемостаза, в то время как комплексный изофлавоноидный препарат ограничивает данные сдвиги.

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СЕМЯН ЛЬНА НА ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ ГИПЕРВЯЗКОСТИ КРОВИ *IN VITRO*

А.М. Анищенко, Н.В. Васильева, Т.М. Плотникова, О.И. Алиев

Научно-исследовательский институт фармакологии СО РАМН,
634028, г. Томск, Ленина 3
Сибирский государственный медицинский университет,
634050, г. Томск, Московский тр., 2
mbp2001@mail.ru

У женщин в постменопаузальный период существенно возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из факторов риска болезней сердца и сосудов при гипоэстрогемии считают повышение вязкости крови, в частности, в результате нарушения функциональных свойств эритроцитов. Перспективным подходом к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузе является применение фитоэстрогенов – экстрактов различных растений, содержащих изофлавоноиды и лигнаны.

Целью данного исследования явилось изучение действия экстракта семян льна на вязкость крови и функциональные свойства эритроцитов в опытах *ex vivo*.

Эксперименты выполнены на крысах-самках Вистар массой 300–350 г. Крысам опытной группы вводили внутривенно экстракт семян льна (ЭСЛ, 40 мг/кг в течение 5 дней). Содержание секоизоларицизинола в экстракте, по данным ВЭЖХ, составляет 42%. Животным контрольной группы вводили эквивалентное количество 1% крахмальной слизи. Кровь у опытных и контрольных животных забирала через 2 часа после последнего введения. В одних образцах регистрировали все исследуемые показатели сразу после забора крови, а в других – после инкубации при температуре $20,0 \pm 0,4$ °С в течение 60 минут. Для оценки вязкости крови на различных скоростях сдвига применяли ротационный гемовискозиметр АКР-2. Агрегацию эритроцитов исследовали силлектрометрическим методом. Исследование деформируемости эритроцитов осуществляли методом лазерной дифрактометрии [1]. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ «Statistica 6.0».

Для первичной оценки и выявления возможной гемореологической активности препаратов используют различные модели формирования гипервязкости крови *in vitro*, одна из которых заключается в инкубации крови животных при комнатной температуре [2]. Инкубирование крови контрольных животных в течение 60 минут приводило к достоверному повышению ее вязкости в диапазоне скоростей сдвига от 3 с^{-1} до 300 с^{-1} на 11–31%. Рост вязкости крови при инкубации был более выраженным (на 23–31% по отношению к исходным значениям) при низких скоростях сдвига (от 3 с^{-1} до 10 с^{-1}), что свидетельствует о большем вкладе в повышение этого показателя возросшей агрегационной активности эритроцитов [3]. Вязкость крови крыс, получавших в течение 5 дней ЭСЛ в дозе 40 мг/кг, до инкубации существенно не отличалась от показателей контрольной группы. Инкубирование проб крови животных опытной группы, также как и у крыс без введения препарата, приводило к повышению ее вязкости во всем исследуемом диапазоне скоростей сдвига на 6–11%, но при этом значения были ниже по сравнению с контролем. Снижение вязкости в диапазоне низких скоростей сдвига в опытных образцах крови было более значимым, чем на высоких скоростях и составило 12–14% по сравнению с контрольными значениями, тогда как на высоких скоростях сдвига – 6–10%. Анализ роли изменений отдельных гемореологических показателей в понижении вязкости крови после введения крысам ЭСЛ выявил повышение индекса деформируемости эритроцитов в пробах крови опытных животных как до (на 8–17%), так и после (на 8–14%) инкубации. ЭСЛ уменьшал также агрегацию эритроцитов до инкубации крови на 25% по сравнению с контролем. Особенно выраженным было действие экстракта

на этот показатель после часовой инкубации крови – агрегационная активность эритроцитов снижалась на 41% по сравнению с контролем, что, вероятно, явилось основной причиной отмеченной выше способности ЭСЛ наиболее эффективно уменьшать вязкость крови на низких скоростях сдвига.

Таким образом, способность экстракта семян льна уменьшать вязкость крови за счет повышения деформационных свойств и снижения агрегационной активности эритроцитов в условиях модели гипервязкости крови *in vitro*, позволяет считать перспективным дальнейшее исследование препарата в качестве гемореологического средства при синдроме повышенной вязкости крови, вызванном гипоестрогемией.

1. Белкин А.В., Сторожок С.А., Катюхин Л.Н. Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова, 1991, 77, 1, 133.

2. Плотников М.Б., Колтунов А.А., Алиев О.И. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1996, 6, 57.

3. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрина И.Х. Реология крови, М.: Наука, 1982, 268 с.

КОМПОНЕНТЫ *HAPLOPHYLLUM PEDICELLATUM* И ИХ ПРОТИВОРАКОВАЯ АКТИВНОСТЬ

В.И. Ахмеджанова, Л. Ангенот, М.С. Юнусов, Р.Ш. Шакиров

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз,
100170, Ташкент, ул. М. Улугбека, 77, Узбекистан*

Akhmedjanova@rambler.ru

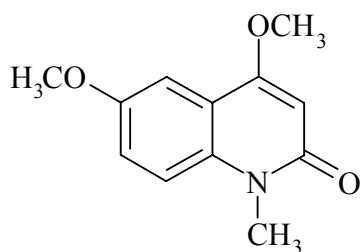
*Льежский университет, В-4000, Льеж, ШУ, В 36, Бельгия
Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, Уфа, просп. Октября, 71, Россия*

Растение *Haplophyllum pedicellatum* Bunge (сем. Rutaceae) произрастает во многих областях Узбекистана, в горных районах Туркмении, а также на севере Ирана и Афганистана. Ранее в нем были обнаружены алкалоиды [1], флавоноиды [2] и кумарины [3].

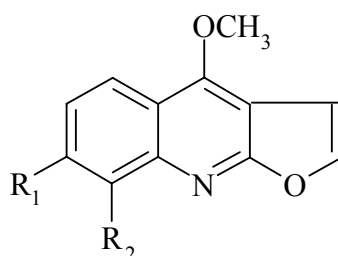
Нами было показано, что экстракт надземной части этого растения, собранного в Самаркандской области в период цветения, оказывает противораковое действие *in vitro* на раковые клетки человека линии HeLa с IC_{50} , равной 26 мг/мл. В результате поиска действующих активных компонентов из указанного экстракта были выделены новый алкалоид N-метил-4,6-диметоксихинолин-2-он (**1**) и известные вещества, в том числе алкалоиды ацетилэвоксин (**2**), гликоперин (**3**), глюкохаплопин (**4**), диктамнин (**5**), эвоксин (**6**), скиммианин (**7**), α -фагарин (**8**), хапламин (**9**), хаплопин (**10**) и фолипидин (**11**), лигнаны дифиллин (**12**), сучилактон (**13**) и юстицидин В (**14**), а также флавоноид 7-O- β -D-глюкопиранозид лимонитрина (**15**).

Строение **1** установлено на основании спектральных данных и частичного синтеза. Алкалоиды **2**, **4**, **9**, лигнаны **12-14** и флавоноид **15** в растении *H. pedicellatum* обнаружены впервые нами.

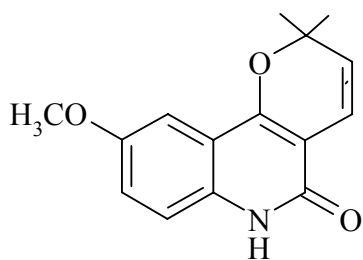
Мы провели тестирование алкалоидов **3**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, **10**, **11** и флавоноида **15** *in vitro* на раковых клетках человека линий HeLa и НСТ-116. Вещество растворяли в ДМСО и для тестирования использовали 6 различных концентраций от 1 до 100 мМ. Цитотоксичность оценивали с помощью реагента WST-1 и ELISA (450 нм). Соединения **5**, **7**, **8**, **9**, **10** и **15** проявили цитотоксические свойства на клетках HeLa с IC_{50} , мМ: 65.0, 11.6, 39.9, 36.5, 29.4, 50.0 соответственно, из них 3 вещества оказались цитотоксичными и на клетках НСТ-116 с IC_{50} , равной 85.0 мМ (**5**), 64.5 (**9**), 58.5 (**15**). Алкалоиды **3**, **6**, **11** показали очень низкую цитотоксичность на обеих линиях раковых клеток. Согласно литературным данным [4] лигнаны **12** и **14** обладают значительной противораковой активностью.



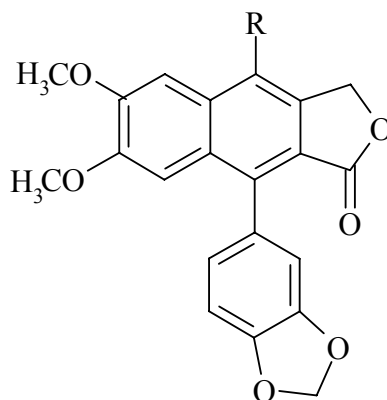
1



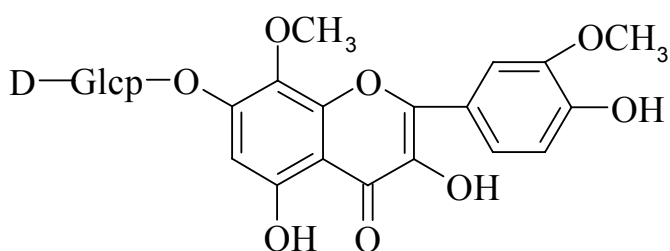
- 5:** $R_1=R_2=H$
7: $R_1=R_2=OCH_3$
8: $R_1=H, R_2=OCH_3$
10: $R_1=OH,$
 $R_2=OCH_3$



9



12: R=OH; 14: R=H



15

Таким образом, противораковое действие экстракта надземной части *H. pedicellatum* обусловлено в основном алкалоидами фуранохинолиновой (5, 7, 8, 10) и пирано-2-хинолоновой (9) групп, арилнафталидными лигнанами дифиллином (12), юстицидином В (14) и флавоноидом 15 группы лимонитрина.

Часть исследований осуществлена при финансовой поддержке ККРНТ Узбекистана (Грант МР-35, «Узбекистан-Россия 2008») в рамках совместного проекта Института химии растительных веществ им. акад. С. Ю. Юнусова АН РУз и Института органической химии Уфимского научного центра РАН.

1. Шакиров Р., Тележенецкая М.В., Бессонова И.А., Арипова С.Ф., Исраилов И.А., Султанходжаев М.Н., Виноградова В.И., Ахмеджанова В.И., Туляганов Т.С., Салимов Б.Т., Тельнов В.А., Химия природ. соедин., 179, 1996.
2. Ulubelen A., Oksuz S., Halfon B., Aynehchi Y., Mabry T. J., Maltin S. A., Phytochemistry, 23, 2941, 1984.
3. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Rutaceae-Elaeagnaceae, под ред. П. Д. Соколова, «Наука», Ленинград, 1988, стр. 13.
4. Furakamiya N., Lee K.-H., J. Nat. Prod., 49, 2, 348, 1986.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕМБРАНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ПЕКТИНА, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КОРЫ ЛИСТВЕННИЦЫ

**В.А. Бабкин, Н.В. Иванова, Н.Н. Трофимова, Л.А. Еськова,
Р.К. Саляев, В.Н. Нурминский**

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН
inv@irioch.irk.ru*

Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН

Известно, что многие из химических и синтезированных соединений имеют особое влияние на барьерные свойства биологических мембран – либо приводят их к гибели, либо к стабилизации и поддержанию высокой функциональной активности.

Задачей настоящей работы было изучение влияния на барьерные функции мембран комплекса фенольных соединений (АОК) и пектина, с целью определения их мембранотропной активности.

АОК и пектин – продукты, получаемые нами согласно разрабатываемым экономичным и экологически безопасным технологическим процессам по переработке многотоннажного отхода деревоперерабатывающей промышленности - коры лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Ledeb.) и/или коры лиственницы Гмелина (*Larix gmelinii* Rupr. (Rupr.)).

Моделями для исследований служили вакуоли, изолированные из клеток корнеплодов столовой свеклы (*Beta vulgaris* L.) согласно методу [1].

Мембранотропную активность АОК и пектина оценивали по изменению динамики разрушения изолированных вакуолей по сравнению с контролем методом цейтраферной видеосъемки микроскопических объектов [2].

Рис. 1 демонстрирует, что период полураспада фракции изолированных вакуолей при действии пектина уже при концентрации 0,33 мг/мл увеличивается в 2,4 раза по сравнению с контролем, а АОК не оказывает влияния на стабильность мембраны изолированных вакуолей вплоть до концентрации 1 мг/мл.

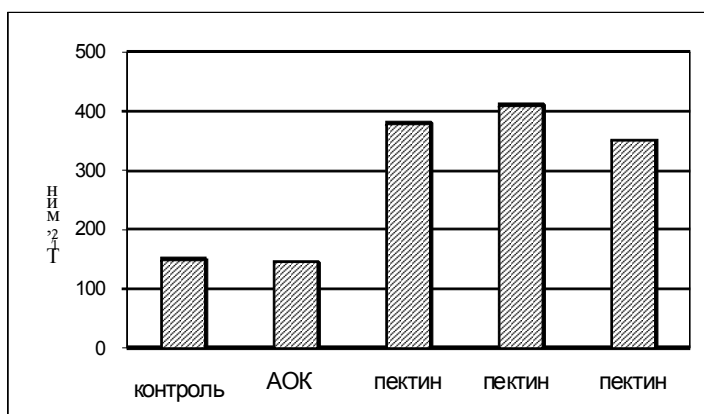


Рис. 1. Влияние АОК и пектина на период полураспада изолированных вакуолей (T_{1/2})

Таким образом, впервые установлено наличие мембранотропной активности у пектина, а также его способность стабилизировать мембранные структуры, что может быть использовано в медицине и биологии.

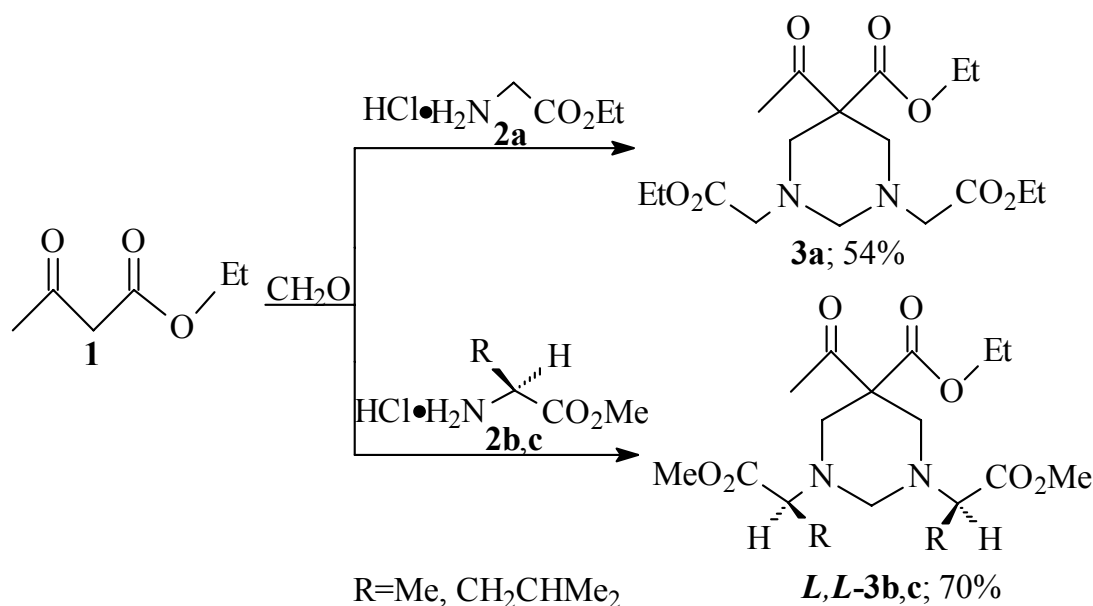
1. Саляев Р.К., Кузеванов В.Я., Хаптагаев С.Б. и др., Физиология растений, 1981, 28, 6, 1295.
2. Нурминский В.Н., Корзун А.М., Розинов С.В. и др. ДАН, 2003, 389, 2, 28.

СИНТЕЗ ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТНЫЙ ФРАГМЕНТ

А.Г. Бадамшин, Н.З. Байбулатова, Ф.З. Галин

Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, Уфа, просп. Октября, 71
dokichev@anrb.ru

Производные пириимидина обладают высокой биологической активностью и используются в медицинской практике в качестве антимикробных, противовирусных, противоопухолевых и других медицинских препаратов [1,2]. Ранее нами предложен метод получения нитрозамещенных гексагидропириимидинов в результате реакции метиловых эфиров γ -нитрокарбоновых кислот с формальдегидом и первичными аминами [3,4]. Показано, что соединение (1,3-диметил-5-нитро-5-гексагидро-пириимидинил)пропионовой кислоты проявляет выраженную антиаритмическую активность [5]. В настоящей работе представлен синтез оптически активных гексагидропириимидинов на основе реакции этилового эфира ацетоуксусной кислоты (**1**) с формальдегидом и аминокислотами в условиях реакции Манниха. В качестве аминной компоненты использовали гидрохлориды глицина (**2a**), *L*- α -аланина (**2b**) и *L*-лейцина (**2c**). Реакцию проводили в системе AcONa – AcOH при pH 4.



Так, конденсация эфира **1** с 32% водным раствором формальдегида и гидрохлоридами аминокислот (**2a-c**) (мольное соотношение 1 : 15 : 4) при температуре $\sim 22^\circ\text{C}$ приводит к образованию соответствующих гексагидропириимидинов **3a-c** с высокими выходами. Следует отметить, что в этих опытах не наблюдалось образование возможных продуктов реакции – производных 4-этоксикарбонилпиперидин-4-она и 1-этоксикарбонил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана. Этот факт свидетельствует, по-видимому, о низкой реакционной способности активированной метильной группы по сравнению с метиленовой в исходном эфире **1**.

1. *Машковский М.Д.*, Лекарственные средства, М.: Новая Волна. 2005. 1119 с.

2. *Boulton A.J., McKillop A. (ed)*, Comprehensive heterocyclic chemistry Vol. 3, Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt, 1984, 57.

3. Шакиров Р.Р., Власова Л.И., Шишкин Д.В., Ярмухамедов Н.Н., Байбулатова Н.З., Семько Д.Г., Докичев В.А., Томилов Ю.В., Изв. АН. Сер. хим., 2005, 1687.
4. Шакиров Р.Р., Докичев Т.В., Биглова Р.З., Власова Н.М., Байбулатова Н.З., Талипов Р.Ф., Химия гетероцикл. соединений, 2008, 53.
5. Шакиров Р.Р., Ярмухамедов Н.Н., Власова Л.И., Байбулатова Н.З., Хисамутдинова Р.Ю., Габдрахманова С.Ф., Карачурина Л.Т., Басченко Н.Ж., Зарудий Ф.С., Хим.-фарм. журн., 2006, 40, 29.

ИНТЕРПОЛИМЕРНАЯ ПЛЕНКА КАК ПРОЛОНГИРОВАННАЯ ГЛАЗНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Л.А. Бадькова, Г.А. Азаматова, Р.Х. Мударисова

*Институт органической химии УНЦ РАН, Уфа, Россия
450054 Уфа, Проспект Октября, 71
badykova@mail.ru*

Были получены и изучены полимерные глазные лекарственные пленки (ГЛП) с левов-флюксаценом (ЛВФ). Исследованы две модификации ГЛП с ЛВФ: пленки на основе поливинилового спирта (ПВС) и пленки на основе ПВС с арабиногалактаном (АГ).

При оптимизации условий получения пленок, был выбран ПВС с ММ=72029. Из литературы известно, что растворы ПВС 2,5-10% пролонгируют действие антибиотиков, применяемых в глазной практике, благодаря образованию легкоподвижных комплексов за счет водородных связей. Для получения пленок использовали 4% водный раствор ПВС и раствор ЛВФ с концентрацией 5,0 мг/мл. Толщина пленок составила 45 мк.

Полученные пленки обладают хорошей растворимостью в воде (полностью растворяются за 24 часа), поэтому пленки на этой основе применялись в качестве дооперационной компоненты. Также эти пленки успешно применялись при лечении гнойно-инфекционных заболеваний глаз. Однако требовалась более длительная пролонгация, т.к. концентрация ЛВФ достигала максимума в течение первых двух-трех часов. С целью достижения требуемого эффекта, к данной полимерной системе ПВС+ЛВФ, добавили водный раствор АГ (ПВС/АГ=1/0,2).

Исследования показали, что пленка на основе ПВС с АГ обладает более выраженным пролонгирующим эффектом. Это, вероятно, связано с тем, что при взаимодействии этих полимеров происходит изменение надмолекулярных образований, что и определяет способность ЛВФ более длительно удерживаться внутри пленки.

Биологическую активность ГЛП с ЛВФ определяли методом диффузии в агар, и на кроликах, которым в конъюнктивальную полость закладывали ГЛП.

Динамику изменения концентрации ЛВФ в содержимом конъюнктивального мешка определяли через определенные промежутки времени после однократного введения глазных капель и аппликации ГЛП. Для определения использовали спектрофотометрический метод. На основании полученных результатов следует, что через 1 час после аппликации пленок концентрация ЛВФ в слезной жидкости ниже, чем при введении глазных капель, которая за этот промежуток времени достигает максимума и равна 1 мг/мл. ГЛП на основе ПВС обуславливает наибольшую концентрацию ЛВФ (0,24 мг/мл) в течение 3-4 часов с последующим ее снижением, а ГЛП на основе ПВС с АГ – в течение 10-14 часов, при этом терапевтическая доза отмечается на протяжении 24 часов.

Таким образом, иммобилизация ЛВФ в пленках ПВС с АГ приводит к выраженному пролонгированию действия ЛВФ и в значительной степени увеличивает проникновение препарата в ткани и жидкости глаз, обеспечивая необходимую терапевтическую концентрацию в течение 1 суток. Введение АГ в полимерную композицию увеличивает пролонгирующий эффект в 1,5-2 раза.

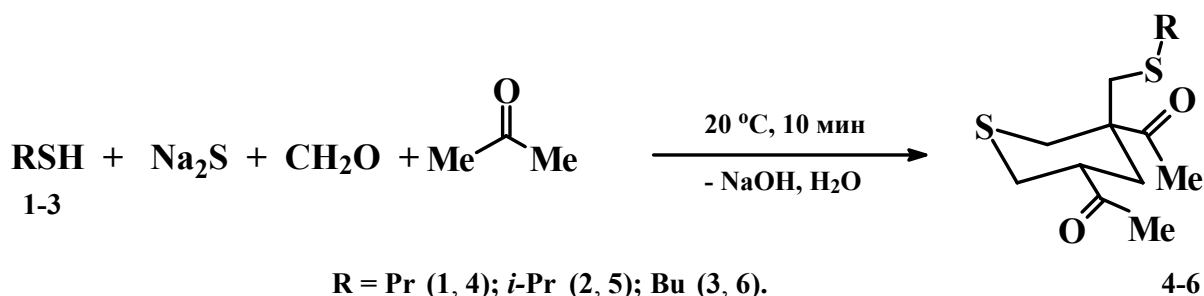
СИНТЕЗ 1,1'-[3-(АЛКИЛТИОМЕТИЛ)ТЕТРАГИДРО-2Н-ТИОПИРАН-3,5-ДИИЛ]ДИЭТАНОНОВ

Л.А. Баева, Т.С. Никитина, Л.Ф. Латыпова, А.А. Фатыхов, Н.К. Ляпина

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
sulfur@anrb.ru*

Изучение конденсации кетонов с формальдегидом, тиолами и/или сульфидом натрия представляет интерес, поскольку получаемые при этом функционализированные тиамонцикланы являются доступными и удобными интермедиатами в синтезе S-, S₂O-, S₂N-содержащих гетероциклов [1, 2], часто обладающих биологически активными свойствами [1, 3, 4].

В представленной работе, с целью получения новых промежуточных соединений для синтеза гетероаналогов бицикло[3.3.1]нонана, исследована конденсация пропанона с формальдегидом, сульфидом натрия (2–4% водный раствор) и пропан-1 или *изо*-пропан-2, бумантиолами **3**. Установлено, что взаимодействие указанных реагентов в условиях работы [2] (20°C, 1 экв. NaOH, двукратный избыток кетона и формальдегида, 0.2–2 ч), приводит к соответствующим 1,1'-[3-(алкилтиометил)тетрагидро-2Н-тиопиран-3,5-диил]диэтанонам **4–6** с выходом 11–46%. Реакционная способность тиолов в данной реакции уменьшается в ряду: PrSH, *i*-PrSH, BuSH.



Исследовано влияние условий, соотношения исходных компонентов, концентрации гидроксида натрия на выход и состав продуктов реакции. Строение соединений **4–6** подтверждено спектральными данными.

1. Зефилов Н.С., Рогозина С.В. Усп. хим. 1973, 423.
2. Баева Л.А., Улендеева А.Д., Шитикова О.В., Ляпина Н.К. ХГС. 2009, 45 (10), 1494.
3. Улендеева А.Д., Никитина Т.С., Баева Л.А. и др. Хим.-фарм. журн. 2004, 38, 15.
4. Власова Л.И. Автореф. дисс. ... канд. хим. наук. Уфа. 2007.

СИНТЕЗ 5-МЕТИЛ-1-[2-(МЕТИЛТИО)-1-(МЕТИЛТИОМЕТИЛ)-ЭТИЛ]-2,9-ДИОКСАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-4-ОНА

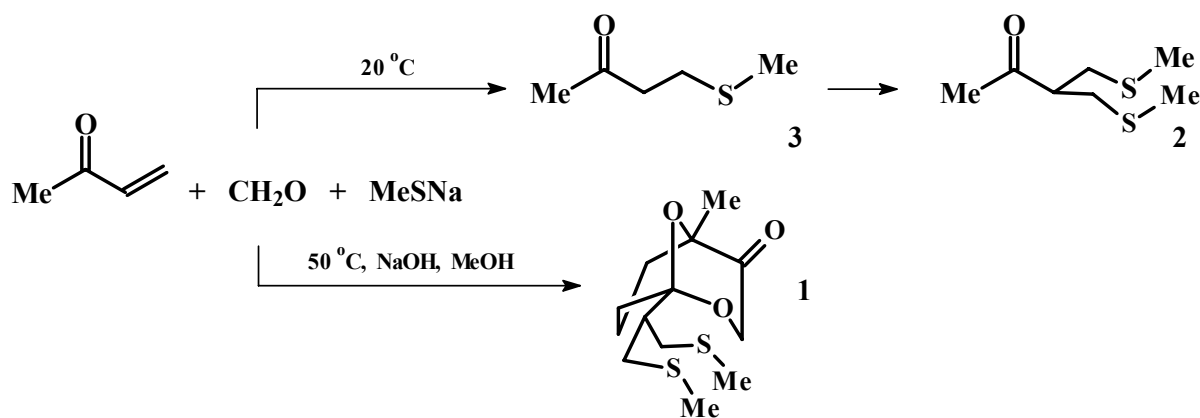
Л.А. Баева, А.А. Фатыхов, Т.С. Никитина, А.Д. Улендеева, Н.К. Ляпина

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
sulfur@anrb.ru*

Производные бицикло[3.3.1]нонана и его гетероаналоги интересны как объекты для изучения конформационного анализа, координационных возможностей, полупродукты органического синтеза и физиологически активные соединения [1–4].

В представленной работе показана возможность синтеза нового 5-метил-1-[2-(метилтио)-1-(метилтиометил)этил]-2,9-диоксабицикло[3.3.1]нонан-4-она **1** конденсацией метилвинилкетона с формальдегидом и метантиолятом натрия, содержащимся (до 95% от суммы тиолятов) в сернисто-щелочных растворах газоперерабатывающих предприятий.

Найдено, что конденсация метилвинилкетона с формальдегидом и метантиолятом натрия при 20 °С приводит к 1,1-бис(метилтиометил)пропан-2-ону **2**, нагревание же указанных реагентов в этаноле в присутствии 1 экв. NaOH при 50 °С – к 5-метил-1-[2-(метилтио)-1-(метилтиометил)этил]-2,9-диоксабицикло[3.3.1]нонан-4-ону **1** с выходом 43%. Образование 1,1-бис(метилтиометил)пропан-2-она **2** протекает через последовательные стадии присоединения тиолят-аниона по β-углеродному атому α,β-ненасыщенного кетона и тиометилирования образующегося 5-тиагексан-2-она **3** смесью формальдегида и метантиолята натрия. Схема образования диоксабицикло[3.3.1]нонанона **1** обсуждается.



Исследовано влияние условий на выход и состав продуктов реакции. Строение соединения **1** подтверждено спектральными данными (ИК-, эксперименты ЯМР ¹³C и ¹H спектроскопии).

1. Зефилов. Н.С. Усп. хим. 1975, 414.
2. Вацадзе С.З., Зык Н.В., Чураков А.В., Кузьмина Л.Г., ХГС, 2000, 9, 1266.
3. Баранова Т.Ю., Зефилова О.Н., Аверина Н.В., Боярских В.В., Борисова Г.С., Зык Н.В., Зефилов Н.С., ЖОрХ, 2007, 43, 1201.
4. Ярмухамедов Н.Н., Байбулатова Н.З., Докичев В.А., Томилов Ю.В., Юнусов М.С. Изв. АН. Сер. хим, 2001, 4, 721.

СИНТЕЗ НОВЫХ ГЛИЦИНСОДЕРЖАЩИХ ДИПЕПТИДНЫХ КОНЬЮГАТОВ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Л.А. Балтина (мл.), Т.Р. Салихов, Р.М. Кондратенко, Л.А. Балтина

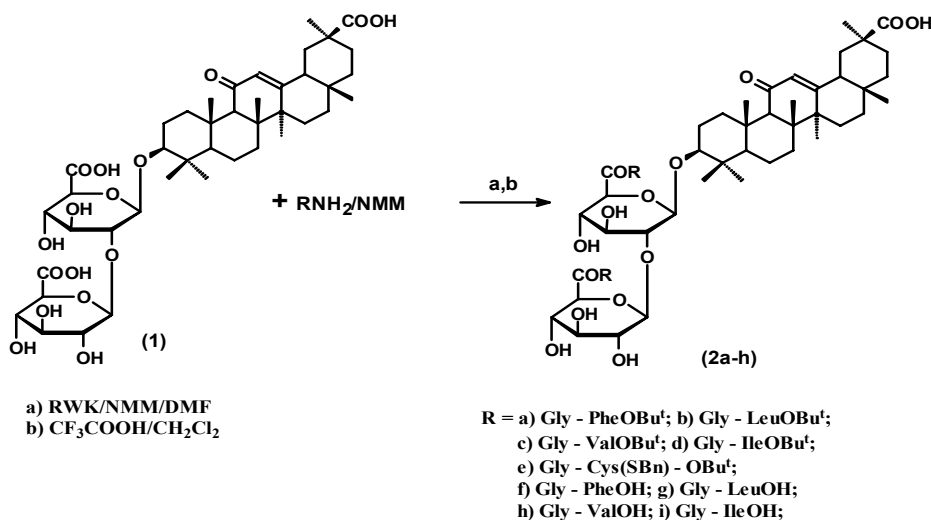
Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. Факс: +7(347)2356066; тел. +7(347)2355288;
baltina@anrb.ru

Башкирский государственный медицинский университет, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Одним из интенсивно разрабатываемых в настоящее время направлений в области медицинской химии является поиск противовирусных агентов с новым механизмом действия среди природных соединений, получаемых из доступного растительного сырья, и их модификантов, что связано с широким распространением ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С и появлением новых вирусных респираторных инфекций, таких как атипичная пневмония, «птичий грипп», инфлюэнца H1N1 и др. К числу лидирующих природных соединений, представляющих большую ценность для медицины в качестве основы для создания новых высокоэффективных препаратов для лечения и/или профилактики вирусных инфекций можно отнести глицирризиновую кислоту (ГК) (1) – основной тритерпеновый сапонин экстракта корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) и уральской (*Gl. uralensis* Fisher).

В продолжение наших работ по синтезу новых биологически активных веществ на основе ГК и родственных соединений мы получили новые глицинсодержащие дипептидные конъюгаты ГК (2a-h) с использованием N-фенилизоксазолий сульфоната (реагент Вудворда К) (RWK) в качестве конденсирующего реагента. Реакции проводились в среде диметилформамида (DMF) в присутствии избытка N-метилфолина (NMM). Полученные конъюгаты обрабатывались трифторуксусной кислотой в хлористом метиле для деблокирования C-конца дипептидов и очищались колоночной хроматографией (КХ) на силикагеле. Выходы целевых продуктов составили 48-50%.

Синтез глицинсодержащих дипептидов был осуществлен с учетом данных по составу пептидных фрагментов гемагглютинаина вируса гриппа А и некоторых глицинсодержащих антиретровирусных коротких пептидов, активных в отношении протеазы ВИЧ-1. Синтез дипептидов проводили методом активированных эфиров, используя 4-нитрофениловый эфир трет-бутилоксикарбонилглицина (Boc-Gly-ONp) и трет-бутиловые эфиры L-аминокислот в виде гидрохлоридов.



52 - 54%

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 08-03-13514 офи-ц).

СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГОССИПОЛА

Н.И. Барам, Х.Л. Зияев, К.Ж. Режепов, А.И. Исмаилов

*Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз,
Ташкент, 100125, ул. Мирзо Улугбека, 83
rcuralus@mail.ru*

Госсипол – специфический пигмент, встречающийся в некоторых видах растений семейства *Malvaceae*, в том числе и в хлопчатнике. От многих других пигментов растительного происхождения госсипол отличается формой локализации – он содержится в особых морфологических образованиях – в железках, которые присущи только хлопчатнику.

К настоящему времени синтезировано около 200 новых производных госсипола, определена их структура, биологическая активность и проведен анализ зависимости активности производных от структуры.

Очень перспективным направлением оказалось использования госсипола и его производных в создании на их основе лекарственных препаратов широкого спектра действия. Сам госсипол обладает противоопухолевой, противовирусной и антиферментной активностью. На его основе был создан эффективный препарат линимент Госсипола для лечения простого пузырькового опоясывающего лишая, псориаза и др.

Практически все производные госсипола воздействуют на иммунную систему и в зависимости от дозы либо повышают, либо понижают иммунитет организма. Препарат Батриден используется для воспрепятствования отторжения почки после операции по ее пересадки.

Особая ценность производных госсипола состоит в их способности включать собственную систему образования эндогенного интерферона – госсипол оказался первым описанным в литературе индуктором интерферона растительного происхождения.

Разработаны и разрешены для практического применения в медицине антигерпетическое средство – мазь Мегосина 1%, 3%, гепатопротектор для лечения вирусных гепатитов В, С, Д – таблетки Рагосина 0,05г, антихламидийное средство – таблетки 0,1г и суппозитории Гозалидона 0,01г, 0,05г. Еще несколько производных госсипола находятся на различных стадиях фармакологического и клинического изучения.

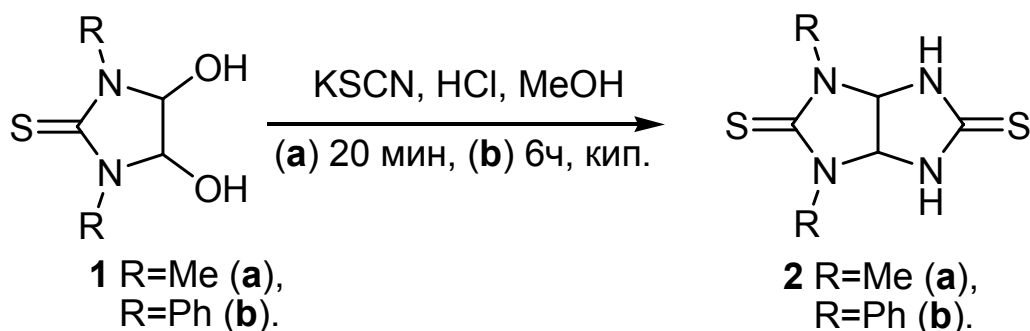
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ТЕТРАГИДРО-1,3-ДИМЕТИЛИМИДАЗО[4,5-D]ИМИДАЗОЛ-2,5(1H,3H)-ДИТИОНА И ТЕТРАГИДРО-1,3-ДИФЕНИЛИМИДАЗО[4,5-D]ИМИДАЗОЛ-2,5(1H,3H)-ДИТИОНА

**В.В. Баранов, И.О. Крылова, М.В. Злыгостева,
А.Н. Кравченко, Н.Н. Махова**

*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
kani@ioc.ac.ru*
*Естественнаучный институт Пермского государственного университета
bactericid@yandex.ru*

В настоящей работе осуществлен синтез тетрагидро-1,3-диметилимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дитиона **2a** и тетрагидро-1,3-дифенилимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дитиона **2b** взаимодействием HNCS, генерируемой *in situ* из KSCN и небольшого избытка соляной кислоты, с 4,5-дигидрокси-1,3-диметилимидазолидин-2-тиона **1a** и 4,5-дигидрокси-1,3-дифенилимидазолидин-2-тиона **1b** соответственно (схема 1). И изучены противомикробные свойства полученных соединений.

Схема 1



Исследования проведены в научно-исследовательской лаборатории «Бактерицид» Естественнаучного института Пермского государственного университета на 2-х музейных штаммах микроорганизмов, полученных в ГосНИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича: *Staphylococcus aureus* (штамм 906) – грамположительный, факультативный анаэроб, относящийся к 4-ой группе по классификации микроорганизмов – возбудителей инфекционных заболеваний человека, простейших, гельминтов и ядов биологического происхождения по группам патогенности (приложение № 1 к СП 1.3.2322-08); и *Escherichia coli* (штамм 1257) – грамотрицательный факультативный анаэроб, относящийся к 4-ой группе по классификации микроорганизмов – возбудителей инфекционных заболеваний человека (приложение № 1 к СП 1.3.2322-08).

Для исследований использовали общепринятый метод двукратных серийных разведений («Методы экспериментальной химиотерапии», под ред. Г.Н. Першина, 1971г.) на жидких и твердых питательных средах.

Микробная нагрузка соответствовала $2,5 \times 10^5$ микробных тел в 1 мл. Максимально испытанная концентрация соединений составила 1000 мкг/мл, в качестве растворителя использовали диметилсульфоксид. В испытуемые серийные разведения соединений вносили по 0,25 мл. соответствующей микробной взвеси и далее термостатировали при 37°C. Факт ингибирования (торможения) роста бактерий отмечали после 20-ти часового термостатирования при 37°C. Окончательные результаты фиксировали через 7 суток при 37°C и пересевов на скошенный РПА. Противомикробную (ингибирующую и бактерицидную) активность

оценивали по минимально действующей концентрации. Все препараты растворяли в диметилсульфоксиде.

Анализ полученных данных показал:

1. Все десять соединений неактивны в отношении грамотрицательных бактерий в испытанных концентрациях.

2. Одно из соединений **2b** обладает только ингибирующим действием в отношении золотистого стафилококка: МИК¹ для соединения **2b** – 3,9 мгк/мл.

3. Другое соединение **2a** обладает как ингибирующим действием, так и бактерицидным в отношении *St. aureus*. МИК¹ соединения **2a** – 31,2, а МБК² составила – 125,0 мкг/мл.

МИК¹ – минимальная ингибирующая концентрация.

МБК² – минимальная бактерицидная концентрация.

*Работа выполнена при финансовой поддержке программы
«Медицинская и биомолекулярная химия» Отделения химии наук о материалах РАН.*

СИНТЕЗ РЯДА ИЗОХИНОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ ДВУХОСНОВНЫХ КИСЛОТ

А.Ш. Саидов, Н. Баратов, М. Алимова, В.И. Виноградова

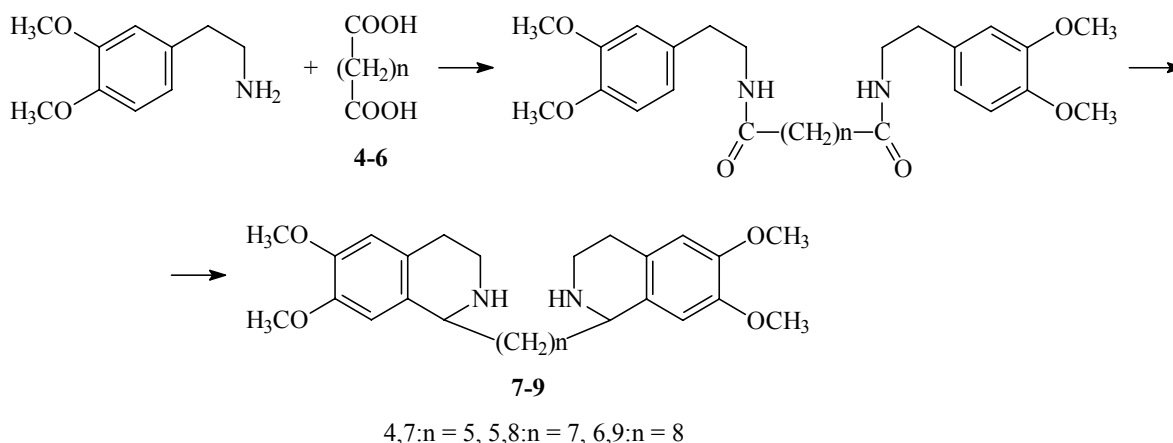
Самаркандский Государственный университет им. А. Навои,
Самарканд, Узбекистан

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова, АН РУз,
100170, Ташкент, Узбекистан

Гетероциклические соединения, содержащие изохинолиновый фрагмент, вызывают постоянный интерес, поскольку обладают широким спектром биологического действия. Этим обусловлено внимание исследователей к разработке методов получения производных изохинолина.

В продолжение наших работ [1] по синтезу бимолекулярных изохинолинов мы изучили конденсацию гомовератриламина (1) с рядом двухосновных кислот (яблочная (2), винная (3), пимелиновая (4), азелониновая (5), себациновая (6)) с последующей циклизацией амидов по реакции Бишлера-Напиральского.

Показано, что строение продуктов циклизации зависит от длины цепочки (n), наличия оксигрупп в молекуле кислоты и экспериментальных условий. Образование ожидаемых изохинолинов с хорошими выходами реализуется для соединений 9-11. При использовании оксикислот 2, 3 образуется смесь веществ.



1. Алимова М., Баратов Н., Саидов А., Фахриддинова Г. В материалах конференции «Актуальных проблемы химии природных соединений», Ташкент, 18-19 марта 2009, С. 315.

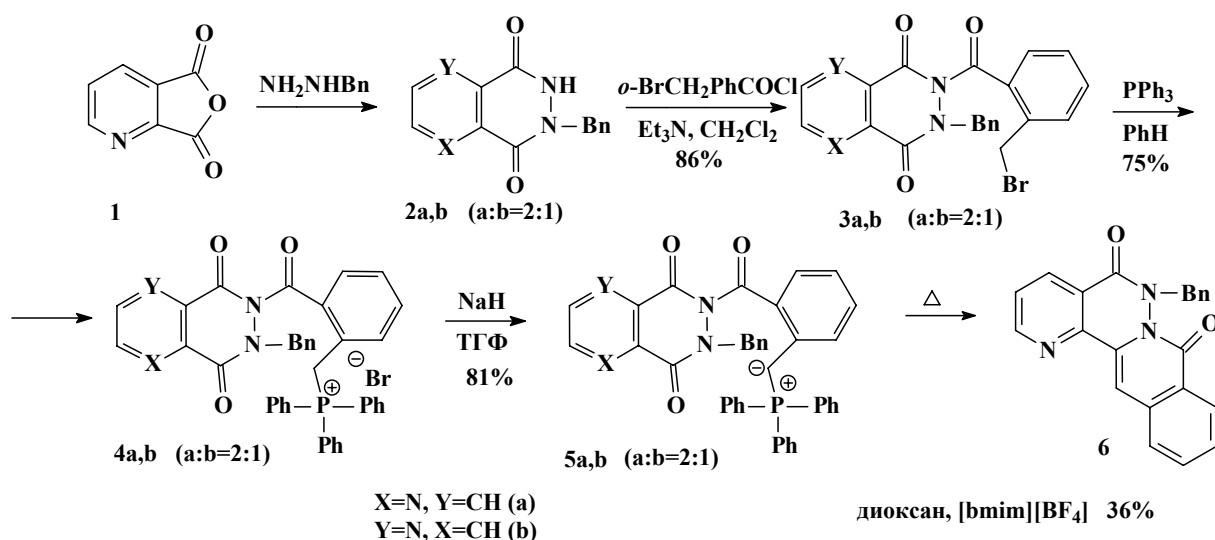
СИНТЕЗ ПИРИДАЗИН[1,6-*b*]ИЗОХИНОЛИНДИОНА НА ОСНОВЕ АНГИДРИДА 2,3-ПИРИДИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

И.Р. Батыршин, И.М. Сахаутдинов, Ф.З. Галин

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450054, Уфа, пр. Октября, 71
ioh039@mail.ru*

Диазины представляют собой обширный класс гетероциклических соединений, содержащих два атома азота. Самым известным представителем шестичленных 1,2-диазинов является пиридазин. Особый интерес представляют его производные, а именно пиридазиндионы, проявляющие высокую биологическую активность и в природе встречающиеся крайне редко. Наиболее заметный среди них – препарат «галавит», являющийся иммуномодулятором нового поколения синтетического происхождения, расширение области применения производных пиридазиндиона для синтеза новых гетероциклических соединений весьма перспективно.

Синтез соединения пиридопиридазиноизохинолиноновой структуры **6** осуществлен исходя из 2,3-дигидропиридо[2,3-*d*]пиридазин-5,8-дионов **2a,b**, полученных путем прямого сплавления бензилгидразина с ангидридом пиридиндикарбоновой кислоты **1**.



Ацилирование смеси соединениями **2a,b** хлорангидридом *o*-бромметилбензойной кислоты привело к бензилбромидам **3a,b** с выходом 86%, которые при взаимодействии с PPh₃ в среде сухого бензола образуют фосфониевые соли **4a,b**. Депротонирование последних NaH в ТГФ в атмосфере аргона привело к илидам фосфора **5a,b** с выходом 81%. Нагревание илидов фосфора **5a,b** в кипящем диоксане с использованием ионной жидкости - 1-бутил-3-метилимидазолий тетрафторбората ([bmim][BF₄]) привело к образованию только одного полициклического продукта **1** с выходом 36%.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований № 7 Президиума РАН.

НИТРОНЕЙРОЛИПИНЫ И НИТРООКСИЛИПИНЫ КАК ПРОТОТИПЫ НОВЫХ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**И.В. Серков, Е.М. Вишневская, Е.Л. Андрианова, М.Ю. Бобров,
Н.М. Грецкая, В.В. Безуглов**

*Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Московская обл., г. Черноголовка; Северный пр. 1
Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова РАН
117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
vvbez@mx.ibch.ru.*

Нейролипиды представляют собой семейство биоактивных липидов – амидных и эфирных производных жирных кислот, взаимодействующих с белками каннабиноидно-ванилоидной системы. В это семейство входят как эндогенные лиганды каннабиноидных и ванилоидных рецепторов (анандамид, 2-арахидоноилглицерин, N-арахидоноилдофамин), так и родственные соединения (например, арахидоноилглицин, арахидоноилтаурин). Многие нейролипиды являются субстратами для ферментов циклооксигеназного или липоксигеназного окислительного метаболизма жирных кислот. Образующиеся продукты также физиологически активны, однако их роль в системе регуляции организма остается мало изученной. Обладая высокой биологической активностью, способностью взаимодействовать с несколькими системами передачи сигнала, нейролипиды и их окисленные производные (оксиллипиды) являются перспективным шаблоном для конструирования прототипов полифункциональных лекарственных препаратов, направленных, в первую очередь, для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Плодотворным подходом к созданию новых многофункциональных лекарственных препаратов является введение в молекулу фармакологически активного вещества дополнительного фармакофора – донора оксида азота [1]. Применимость такого подхода была продемонстрирована авторами на примере 1,3-динитроглицериновых эфиров простагландинов – нитрооксиллипидов, являющихся нитропроизводными циклооксигеназных метаболитов эндоканнабиноида 2-арахидоноилглицерина [2]. В молекуле нитрооксиллипидов оба фармакофора выполняют свою функцию, усиливая действие друг друга: простагландиновая часть направляет молекулу к специфическим рецепторам, а нитроэфир при взаимодействии с клетками-мишенями высвобождает оксид азота.

Еще одним эндоканнабиноидом является анандамид – этаноламид арахидоновой кислоты. В ряде моделей он обладает нейрозащитным действием и представляет собой удобную стартовую структуру для введения группировки донора оксида азота, поскольку обладает свободной гидроксильной группой. Синтез нитроаналога анандамида (нитроанандамида) проводили как прямым нитрованием (HNO_3 , Ac_2O , бензол), так и конденсацией арахидоновой кислоты с нитроксиэтиламином (ди-пентафторфенилкарбонат, N-метилморфолин). Аналогичным способом получены нитроэтаноламиды с эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислотами. Для поиска наиболее активных соединений из группы нитроаналогов анандамида были синтезированы амиды арахидоновой кислоты с близкородственными нитроксиалкиламидами: N-метилнитроксиэтиламином и 1,2-динитрокси-3-аминопропаном. Подобные нитропроизводные аминспиртов – удобные функционализированные доноры оксида азота, позволяющие вводить NO-донорную группу в карбоксилсодержащие фармакологически активные вещества, например в молекулы нестероидных противовоспалительных препаратов [3]. При взаимодействии с системами генерации оксида азота из органических нитратов в клеточной культуре или в организме из нитроанандамида образуется анандамид и NO, без дополнительных токсических молекулярных фрагментов. Аналогично, из других производных нитроксиалкиламинспиртов при генерации оксида азота высвобождается гидроксиль-

ная группа исходной молекулы, временно закрытая в составе фармакофора превращением в нитроэфир. Такой подход, в котором не используется дополнительный линкер для присоединения NO-донорной группы, обладает несомненным преимуществом по сравнению с линкерными конструкциями, поскольку в организм не вводятся чужеродные молекулы, метаболизм и возможное токсическое действие которых обычно отдельно не изучается.

Синтезированные нитроанандамид и его аналоги были испытаны в модели апоптоза гранулярных нейронов мозжечка крысы, вызванного снижением концентрации ионов калия и отсутствием сыворотки в среде инкубации. При концентрации испытуемых веществ 10 мкМ нитроанандамид был примерно также активен, как и природный анандамид и увеличивал выживаемость нейронов. Если же сравнить защитный эффект нитроэфиров с соответствующими соединениями без нитрогруппы при более низких концентрациях, то влияние введения нитрогруппы становится более заметным. Так, в концентрации 0.1 мкМ нитроанандамид был активнее анандамида в 1,5 раза, а арахидоноил-1,2-динитрокси-3-аминопропан оказывал 10 % защитное действие, тогда как вещество без нитрогрупп было неактивно в такой концентрации.

Нами синтезированы также нитроксикаламины простагландинов – аналоги циклооксигеназных производных анандамида (простаминов): амиды простагландинов E₂ и F_{2α} с нитроксиэтиламином и 1,2-динитрокси-3-аминопропаном. Были синтезированы и сами простамины – этаноламины указанных простагландинов. Следует отметить, что в модели калий-сывороточной депривации простамина E₂ оказался более активным чем его биосинтетический предшественник анандамид. Так, анандамид не оказывал нейропротективного действия в концентрациях ниже 10 мкМ. Его нейрозащитный эффект наблюдали только при концентрации 10 мкМ (20% выживших клеток). Простамина E₂, напротив, проявлял выраженное защитное действие в интервале концентраций 0.1-1 мкМ (максимальный эффект 77% выживших клеток наблюдали при концентрации 1 мкМ). Это подтверждает перспективность простаминов как стартовых структур для создания новых многофункциональных лекарственных препаратов, в том числе, содержащих фрагменты доноров оксида азота.

Работа частично поддержана РФФИ (проект № 09-04-00317а).

1. Серков И.В., Безуглов В.В. Успехи химии, 2009, 78, 442.
2. Серков И.В., Безуглов В.В. Биоорганическая химия, 2009, 35, 245.
3. Серков И.В., Безуглов В.В. ДАН, 2009, 425, 777.

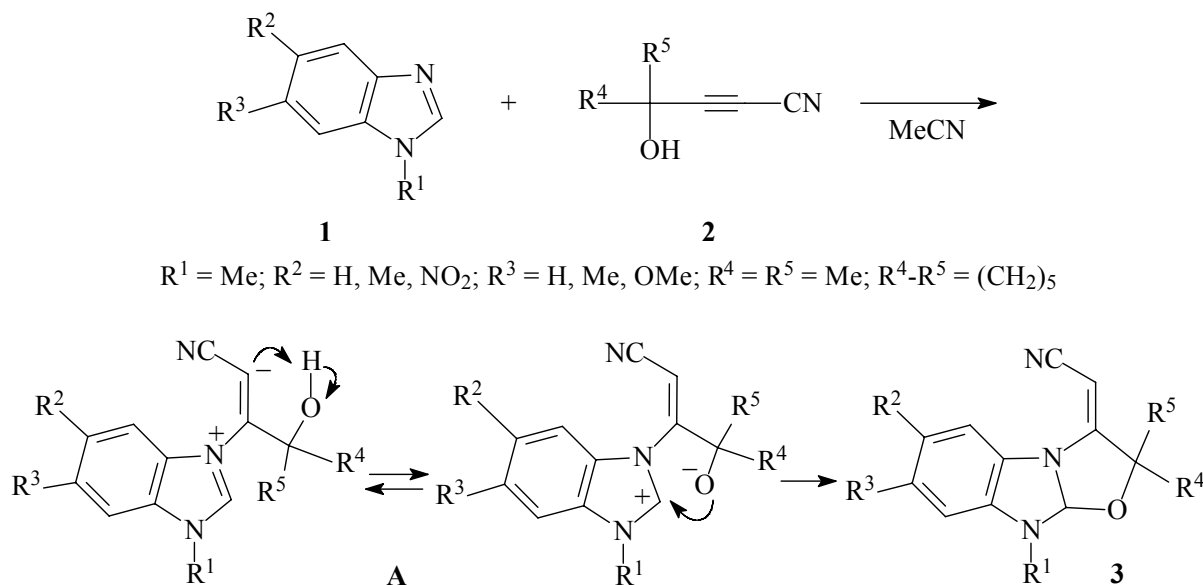
АННЕЛИРОВАНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ α,β -АЦЕТИЛЕНОВЫМИ γ -ГИДРОКСИНИТРИЛАМИ

К.В. Беляева

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, д. 1
ksenyabel07@rambler.ru

Бензимидазол и его многочисленные производные обладают высокой физиологической активностью и входят в состав многих лекарственных препаратов. Имидазольное кольцо одно из наиболее важных фармакофорных и привилегированных структур в медицинской химии. Поэтому его функционализация, в частности получение новых конденсированных производных, остается важной темой в органическом синтезе.

С целью получения новых конденсированных бензимидазолов с 1,3-оксазолидиновым циклом была проведена реакция между 1-замещенными бензимидазолами, содержащими функциональные группы в бензольном кольце, **1** с α,β -ацетиленовыми γ -гидроксинитрилами **2**. Показано, что реакция аннелирования протекает регио- и стереоселективно в мягких условиях: 20-25°C (3-5 дней) или 35-40°C (20-24 ч) в MeCN, приводя к новым полифункциональным конденсированным системам – 1,3-оксазолидинодигидробензимидазолам **3**, исключительно Z-конфигурации (выход до 90%).



Взаимодействие протекает через цвиттер-ионные интермедиаты **A**.

Полученные соединения представляют собой порошки или масла, устойчивые при комнатной температуре, растворимые в хлороформе, этаноле и ДМСО.

Структура циклоаддуктов **3** доказана методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C и 2D NOESY спектроскопии.

Работа поддержана РФФИ (грант № 08-03-00156), Президиумом РФ
(Программа 15) и Президиумом ОХНУМ РФ (грант № 5.1).

ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ

И.Д. Бобаев, М.Т. Алимова, Н.Ш. Рамазанов, И.М. Бойматов

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова

АН РУз, Ташкент

Института иммунологии АН РУз

Физиологические эффекты экдистероидов на организм человека и теплокровных животных весьма разнообразны. Они регулируют минеральный, углеводный, липидный и белковый обмен. Способность их к нормализации уровня сахара в крови может быть полезной при лечении сахарного диабета. Экдистероиды нормализуют также уровень холестерина; снимают воспаление печени, вызванное токсическим гепатитом; обладают способностью дублировать действие витамина D₃, проявляя антирахитичный эффект.

Известно проявление ими антиоксидантных, противомикробных, противовоспалительных и ранозаживляющих свойств. Кроме того, они оказывают иммуномодуляторное, адаптивное, стрессопротективное и ноотропное действие, а также противосудорожный эффект при спонтанной эпилепсии.

С целью выявления иммуностимулирующих свойств у экстрактов растений, содержащих экдистероиды, изучено влияние препаратов на гуморальный иммунный ответ в реакции Jerne, Nordin, позволяющей определить количество антителообразующих клеток (АОК) в селезенках иммунизированных эритроцитами барана (ЭБ) мышей.

Проведен скрининг на иммуномодулирующую активность метанольных и бутанольных экстрактов растений *Silene viridiflora*, *Rhaponticum integrifolium*, *Serratula sogdiana*, *Ajuga turkestanica*, *Scutellaria guttata*, *Stachys sp*, *Merendera robusta*.

Измельченные надземные части растений экстрагировали метанолом при комнатной температуре. Упаренные до густой массы, экстракты разбавляли водой и исчерпывающе обрабатывали бутанолом.

Эксперименты показали, что в селезенках мышей контрольной группы накапливалось $14\ 267 \pm 763,62$ клеток – продуцентов антител на селезенку. При пересчете на 1 миллион ядросодержащих клеток селезенки (ЯСКС) число АОК составляло $209 \pm 8,52$

Среди испытанных веществ наиболее выраженную стимуляцию количества АОК вызывали бутанольный экстракт *Silene viridiflora* и метанольный экстракт *Ajuga turkestanica*.

При применении бутанольного экстракта *Silene viridiflora* количество АОК на селезенку повышалось до $21\ 133 \pm 1\ 913,93$ ($P < 0,01$), а на 1 миллион ядросодержащих клеток селезенки – до $293 \pm 6,35$ ($P < 0,001$). Наблюдалось статистически достоверное увеличение числа АОК – в 1,48 и 1,40 раза соответственно.

Метанольный экстракт *Ajuga turkestanica* вызывал стимуляцию процесса антителообразования до $21\ 200 \pm 1\ 926,65$ АОК на селезенку (ИА -1,49; $P < 0,01$) и до $304 \pm 10,20$ при пересчете на 1 миллион ядросодержащих клеток селезенки (ИА- 1,45; $P < 0,001$).

Таким образом, показано, что растительные экстракты, содержащие экдистероиды, обладают иммуностимулирующим действием.

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ГЛИЦЕРАТОВ КРЕМНИЯ И ГИДРОКСИАПАТИТА

Е.А. Богданова, Т.Г. Хонина, Н.А. Сабирзянов

*Институт химии твердого тела УрО РАН;
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
г. Екатеринбург
e-mail: chemi4@rambler.ru*

Ранее авторами были разработаны комбинированные Ca, P, Si - содержащие гидрогели на основе глицеролатов (глицератов) кремния и гидроксиапатита (ГАП) для создания фармацевтических композиций местного и наружного применения, обладающих ранозаживляющим и остеопластическим действием [1,2]. Экспериментально установлено влияние глицератов кремния на транспортные свойства ГАП [3].

Целью данной работы было изучение структуры комбинированных гелей и природы взаимодействия между глицератами кремния и ГАП в случае их совместного присутствия в гидрогеле.

Для изучения структуры была разработана специальная экспериментальная методика: отделение дисперсной фазы от дисперсионной среды посредством ступенчатой холодной экстракции абсолютным этиловым спиртом. Экстрагировали три системы:

- комбинированный гидрогель, содержащий глицераты кремния, состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ и 2.2%-ый коллоидный раствор ГАП;
- глицерогидрогель $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$;
- контрольная система: аэросил – глицерин – вода $\text{SiO}_2 \cdot 10\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 22\text{H}_2\text{O}$.

Исследуемый образец определенной массы экстрагировали в течение 30 минут (1 стадия экстракции), дисперсную фазу отделяли от дисперсионной среды фильтрованием, после чего фазу многократно промывали на фильтре равными порциями спирта (2-5 стадии экстракции). Избыток спирта в образцах удаляли в вакууме. Выделенную при экстракции дисперсионную среду концентрировали, удаляя спирт и воду.

Исследование структуры гидрогелей осуществлялось методами ИК- и атомно-эмиссионной спектроскопии, элементного и рентгенофазового (РФА) анализа, электронной сканирующей микроскопии (СЭМ).

Анализ ИК-спектров дисперсной фазы экстрагируемых систем, полученных на разных стадиях экстракции, свидетельствует об исчерпывающем характере экстракции, что также подтверждается данными элементного анализа (табл. 1), поскольку на последних стадиях экстракции содержание элементов практически не изменяется.

Данные РФА указывают на присутствие следов кристаллического ГАП в дисперсной фазе комбинированного гидрогеля, в то время как образец глицерогидрогеля является рентгеноаморфным.

Данные СЭМ указывают на наличие в дисперсной фазе экстрагируемых систем агрегированных частиц размером 5-100 мкм (рис. 1.1-1.4). Сопоставление результатов СЭМ позволяет сделать вывод, что введение даже малых количеств ГАП (1% в исходном образце) делает структуру комбинированного геля более однородной. Причиной этого может быть не только механическое смешение компонентов, но и внедрение ГАП в структуру за счет химического взаимодействия.

ИК-спектры дисперсионной среды комбинированного гидрогеля идентичны спектрам глицератов кремния в избытке глицерина состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$. Элементный анализ не обнаруживает наличия в ней Ca и P, но указывает на присутствие ~1% Si (в глицератах – 2.97%). Отсутствие Ca и P в дисперсионной среде можно объяснить тем, что находящиеся в геле наноразмерные частицы ГАП, связанные органической составляющей геля, при экстракции агрегируют в дисперсную фазу.

Результаты элементного анализа дисперсной фазы исследуемых систем

Содержание элементов в образцах, %						
	1(исх.)	2	3	4	5	6
глицерогидрогель						
C	34.85	31.31	24.63	24.87	24.14	27.50
H	8.46	7.64	6.03	6.00	6.21	7.44
Si	2.86	6.74	12.01	12.08	15.05	12.24
комбинированный гидрогель						
C	31.85	29.63	24.86	26.12	24.40	24.29
H	8.56	7.73	6.52	6.57	6.87	6.98
Si, P, Ca	2.85	6.83	10.26	11.03	11.18	11.83
контрольная система						
C	29.59	24.24	8.15	3.07	2.15	1.53
H	9.4	6.56	1.79	0.53	0.47	0.55
Si	1.1	–	35.63	41.56	40.86	42.85

Таблица 2

Результаты элементного анализа дисперсной фазы комбинированного гидрогеля

Элемент	Ca	P	Si	C	H	O
Содержание, $\omega_{\text{ср}}$, %	0.98	0.71	9.75	24.94	6.81	56.82

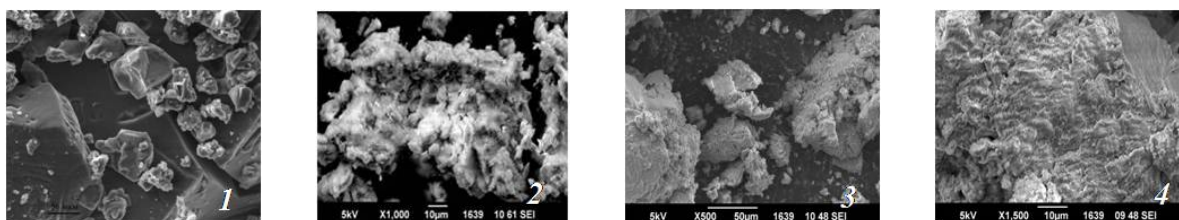


Рис. 1. Электронные микрофотографии: дисперсная фаза глицерогидрогеля (1), контрольная система (2), комбинированный гидрогель (3, 4).

На основании данных элементного анализа дисперсной фазы комбинированного гидрогеля на заключительной стадии экстракции (табл. 2) вычислена брутто-формула и предложена ее структура, в которой взаимодействие глицератов кремния и ГАП осуществляется за счет образования ковалентных и координационных связей Ca–O–Si, P–O–Si, Ca–O–C, что обуславливает и усиливает транспортные свойства ГАП.

Работа выполняется при поддержке Министерства промышленности и науки Свердловской области.

1. Сабирзянов Н.А., Хонина Т.Г., Богданова Е.А., Яценко С.П., Ларионов Л.П., Саркисян Н.Г., Ронь Г.И. Химико-фармацевтический журнал, 2009, 43 (1), 41.

2. Саркисян Н.Г., Ронь Г.И., Хонина Т.Г., Богданова Е.А., Сабирзянов Н.А. Уральский медицинский журнал, 2008, 45(5), 104.

3. Богданова Е.А., Сабирзянов Н.А., Хонина Т.Г. Вестник Уральской медицинской академической науки, 2009, 25 (2), 319.

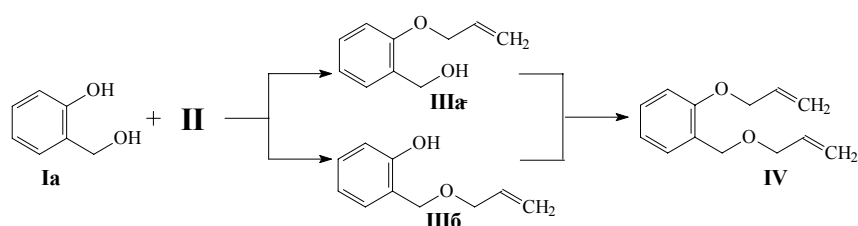
О-АЛКИЛИРОВАНИЕ САЛИЦИЛОВОГО СПИРТА

А.А. Богомазова, Р.В. Кунакова, С.С. Злотский

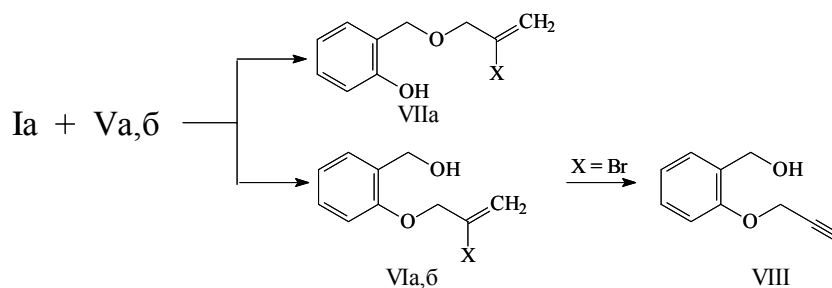
*Уфимская государственная академия экономики и сервиса
45002, г. Уфа, ул. Чернышевского, 145; тел. (347)228-57-96
Уфимский государственный нефтяной технический университет
450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; тел. (347)228-08-54*

Ранее мы изучили реакцию О-алкилирования пирокатехина и фенолов галогеналканами. Представляло интерес рассмотреть проведение в этой реакции салицилового спирта.

При взаимодействии салицилового спирта Ia с аллил бромидом II на первом этапе образуется смесь продуктов О-алкилирования неэквивалентных ОН-групп (IIIa + IIIб), в которой соединение с бензиловым гидроксилом IIIa доминирует (IIIa : IIIб = 7:1). В дальнейшем соединения IIIa и IIIб превращаются в диэфир IV.



Более сложно протекает О-алкилирование салицилового спирта Ia 1,2,3-тригалогенпропанами Va,б.



X = Br (Va, VIa, VIIa);

X = Cl (Vб, VIб).

Салициловый спирт Ia с трибромидом Va реагирует с параллельным образованием соответствующих β-бромаллиловых эфиров (VIa и VIIa). При этом бромэфир VIa за счет дегидробромирования образует пропаргиловый эфир VIII. В этих условиях 1,2,3-трихлорпропан Vб реагирует только по фенольному гидроксилу образуя β-хлораллиловый эфир VIб.

Соотношение продуктов О-алкилирования спирта Ia трибромидом Va составило (VIa + VIII) / VIIa = 11 : 1.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5,6-ДИМЕТИЛ-2,3-ТЕТРАМЕТИЛЕНТИЕНО[2,3-d]-ПИРИМИДИН-4-ОНА С АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ

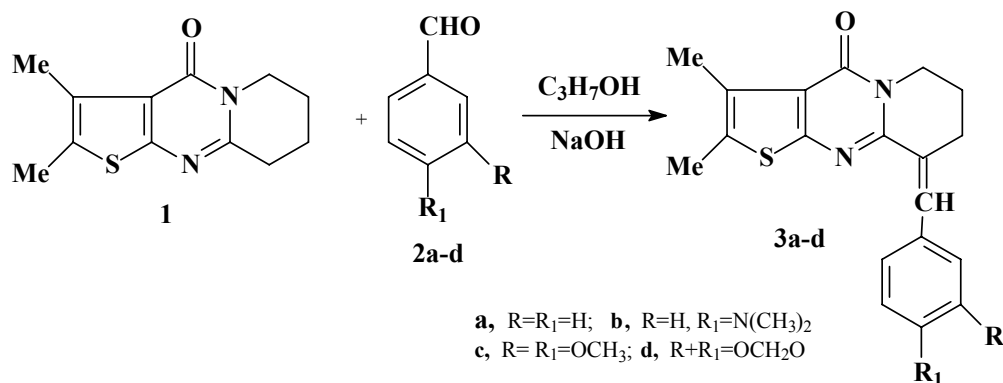
Х.А. Бозоров, Б.Ж. Элмуратов, Т.Т. Дустьмухамедов, Х.М. Шахидоятов

*Институт химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН РУз,
100170, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77,
burkhon@rambler.ru*

Тиенопиримидин-4-оны являются важным классом гетероциклических соединений [1-4]. Они интересны не только с теоретической, но и практической точек зрения. В молекуле этих соединений имеются несколько потенциальных реакционных центров, которые позволяют осуществить реакции электрофильного и нуклеофильного замещения. Кроме того, среди них найдено достаточное количество БАС [5,6].

Ранее нами была изучена конденсация 5,6-диметил-, -три-, -тетра-, -пентаметилен-2,3-триметилентиено[2,3-d]-пиримидин-4-онов с ароматическими и гетероциклическими альдегидами в этиловом спирте при кипячении в присутствии гидроокиси натрия и получены соответствующие α -арилиденпроизводные.

Продолжая эти исследования, мы изучили взаимодействие 5,6-диметил-2,3-тетраметиленентиено[2,3-d]-пиримидин-4-она с ароматическими альдегидами (**2a-d**). Оказалось, что реакция в этиловом спирте идет медленно. Проведение ее в *n*-пропиловом спирте при кипячении смеси эквимольных количеств реагентов в присутствии гидроокиси натрия приводит к соответствующим продуктам конденсации **3a-d**:



Следует отметить, что реакция 2,3-пентаметиленентиено-, -бензопиримидин-4-онов с ароматическими альдегидами не идет, что показывают существенную роль аннелированных с пиримидиновым кольцом пиперидинового и азепинового цикла.

1. Gevald K., Schinke E. & Böttcher H. 1966. Chem. Ber. 99, 94
2. Csukonyi K., Lazar J., Bernath G., Hermecz I. & Meszaros, Z. 1986. Monatsh. Chem. 117, 129.
3. Bozorov Kh.A., Elmuradov B.Zh., Okmanov R.Ya., Tashkhodjaev B. & Shakhidoyatov Kh.M. 2009. 8th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Turkey, P-168.
4. Shvedov V.I., Kharizomenova I.A. & Grinev A.N. 1975) Khim. Get.Soedin. 765–766.
5. Kapustina M.V., Kharizomenova I.A., Shvedov V.I., Radkevich T.P. & Shipilova L.D. 1992. Pharm. Chem. J., 26, 73.
6. Lilienkampf A., Heikkinen S., Mutikainen I. & Wähälä K. 2007. Synthesis, 2699.

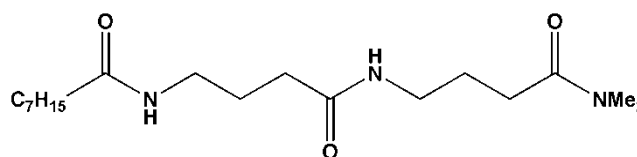
СИНТЕЗ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ТРИАМИДОВ

С.О. Бондарева, Ю.И. Муринов, А.С. Бодрова, В.Н. Хрусталева

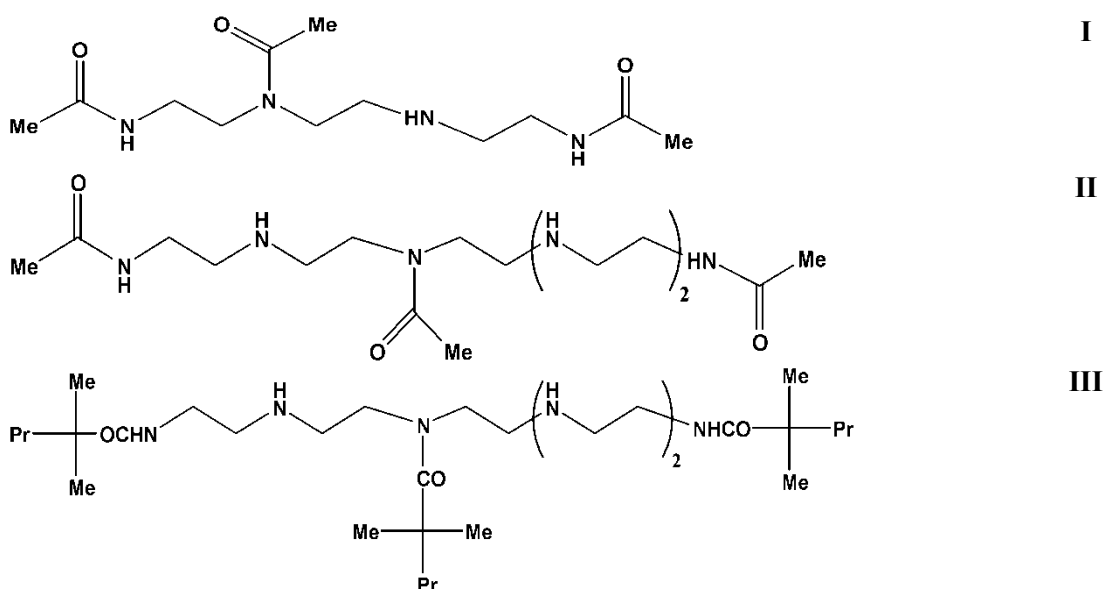
*Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН, 450054, Россия, Уфа, просп. Октября, 71
irkonk@anrb.ru*

Сравнительно недавно [1] в литературе появилось сообщение о синтезе амфифильных длинноцепочечных триамидов, названных пептодами (peptoads).

Авторы предполагают использовать пептоды для солюбилизации нерастворимых в воде лекарственных средств.



Ранее нами был синтезирован ряд триацилированных этиленаминов следующего строения:



Триамиды **I**, **II** – напоминают по виду канифоль, хорошо растворимы в воде (0.75 моль/л) и образуют идеально прозрачные растворы. Триаமிд **III** – вязкое вещество, он хуже растворим в воде (0.3 моль/л) и образует мутные опалесцирующие растворы.

Синтезированные нами триаமிды были подробно охарактеризованы методами ГЖХ, рН-метрического титрования, УФ, ИК и ЯМР ^{13}C спектроскопии.

УФ спектры оказались малоинформативными. Однако для уточнения структуры синтезированных амидов оказалось возможным использовать видимую область спектров. Известно, что этиленамины используют для определения следовых количеств меди(II) в воде спектрофотометрическим методом [2]. Мы применили этот метод для определения этиленаминов с помощью растворов меди(II).

В ИК спектрах наиболее характерической оказалась полоса поглощения симметричных валентных колебаний метиленовых групп, соседствующих с аминогруппой, $\nu_{\text{S}} \text{CH}_2\text{—NH—}$ 2810-2820 cm^{-1} [3], по мере ацилирования этиленаминов интенсивность полосы существенно уменьшается.

В спектрах ЯМР ^{13}C терминальным амидным группам отвечают слабопольные синглетные сигналы в области 170-171 м.д., внутреннюю амидную группу характеризует появление в более сильном поле синглетного сигнала ~ 165 м.д.

Известно, что триамиды менее токсичны, чем применяемые для солюбилизации лекарств циклодекстрины, а их применение не вызывает аллергии. Мы предполагаем, что синтезированные нами триамиды можно использовать для повышения растворимости малорастворимых лекарственных соединений в воде.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы ОХНМ-5 РАН.

1. Menger Fredric M., Hailing Zhang., 2005, 21, 23, 10428.
2. J. Marshall Baker, John E. Teggin and John W. Hoffman., 2005, 7, 6, 1246.
3. R.M. Silverstein, G.C. Bassler, T.C. Morrill. Spectrometric Identification of Organic Compounds, J. Wiley & Sons, New York, London, Sydney Toronto, 1974.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛИНА И ИХ СОЧЕТАНИЙ С ИЗВЕСТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСОВ ГРИППА

Е.И. Бореко, О.В. Савинова, Н.И. Павлова

*Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
ул. Филимонова, 23, 220114, Минск, Беларусь
bei@mail.by*

Объектом исследования являлись синтетические производные бетулина, проявившие противовирусные свойства в отношении вируса гриппа по результатам выполнения совместных проектов РФФИ-БРФФИ Б99Р-031 «Поиск новых высокоэффективных противовирусных соединений среди производных бетулиновой кислоты» и Б02Р-016 «Дизайн, синтез и исследования производных бетулиновой кислоты». Вещества синтезированы в Институте органической химии УНЦ РАН.

Цель работы состояла в расширенном изучении противовирусного действия этих веществ, включая изучение спектра противовирусного действия в отношении различных вирусов гриппа, характера противовирусного действия при комбинированном использовании с известными противогриппозными препаратами, эффективности при экспериментальной гриппозной инфекции лабораторных животных.

Установлено, что 3 β -*O*-ацетил-28-*O*-гемифталат бетулина, 3-оксим бетулоновой кислоты и 3,28-диоксим бетулина, отобранные среди образцов повторной наработки 28 исследованных веществ, проявляют противовирусную активность в отношении вирусов гриппа А/FPV/Rostock/34 (H7N1), А/Aichi/2/68 (H3N2), А/Минск/65/05 (H3N2), А/Техас/1/82 (H1N1), В/Минск/88/05, а также в отношении природно-устойчивого к действию ремантадина вируса А/PR/8/34 (H1N1) и варианта вируса А/FPV/Rostock/34 (H7N1) с приобретенной устойчивостью к этому препарату.

Установлено также взаимное увеличение ингибирующего действия исследуемых тритерпеновых соединений и ремантадина в отношении репродукции вируса А/FPV/Rostock/34 (H7N1). Среднеэффективные концентрации (EC₅₀) названных тритерпеновых соединений составили 10,4–17,5 мкМ, EC₅₀ ремантадина — 0,014 мкМ. Комбинированное использование каждого из новых веществ с ремантадином сопровождалось снижением величины их EC₅₀ в 2–16 раз. Позитивным моментом сочетанного использования ремантадина и исследуемых соединений является «исправление» дозовой зависимости эффекта ремантадина. При индивидуальном использовании ремантадина в верхнем диапазоне его нетоксических концентраций (11,6–57,6 мкМ) противовирусные свойства существенно снижены. В результате совместного применения препарата с исследованными тритерпеноидами разность титра вируса в сравнении с контролем в указанном диапазоне концентраций ремантадина возросла с <1 до >2,35 lg БОЕ/мл.

3 β -*O*-Ацетил-28-*O*-гемифталат бетулина обладал эффективностью при экспериментальной гриппозной инфекции белых мышей, вызванной вирусом А/Aichi/2/68 (H3N2). Снижение летальности животных при пероральном введении им суспензии соединения достигало от 50 до 100%, увеличение средней продолжительности жизни — от 2,4 до 5,8 дней в зависимости от дозировки.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ (проект № Б07–62).

МОСТИКОВЫЕ 1,2,4,5-ТЕТРАОКСАНЫ: СИНТЕЗ И АНТИПАЗИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ

Д.А. Борисов, В.В. Семенов, А.О. Терентьев, Г.И. Никишин

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
119991, Москва, Ленинский просп., 47
borisov_dma@mail.ru*

В настоящее время одними из наиболее эффективных противомаларийных лекарств являются препараты на основе артемезинина – природного соединения, фармакофорной группой которого является циклический пероксидный фрагмент. Также было обнаружено, что некоторые соединения этого класса обладают широким спектром антипаразитарной активности, например, они токсичны по отношению к возбудителям токсоплазмоза, лейшманиоза, шистосомоза и трипаносомоза. На данный момент наиболее перспективными классами синтетических пероксидов, обладающими этими свойствами, являются циклические соединения: тетраоксаны, озониды и триоксаны. Учитывая широкую распространенность паразитарных инфекций и потребность в новых высокоэффективных препаратах для их лечения, разработка селективных и технологичных методов синтеза органических пероксидов с выраженной биологической активностью является актуальной задачей. Основной проблемой в синтезе органических пероксидов часто является их низкая стабильность: чувствительность к действию сильных кислот, щелочей, окислителей, восстановителей, термолабильность.

С целью определения устойчивости пероксидных связей в мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанах к действию ряда реагентов, были проведены реакции с участием функциональных групп находящихся в мостиковом фрагменте тетраоксана **1** (схема 1).

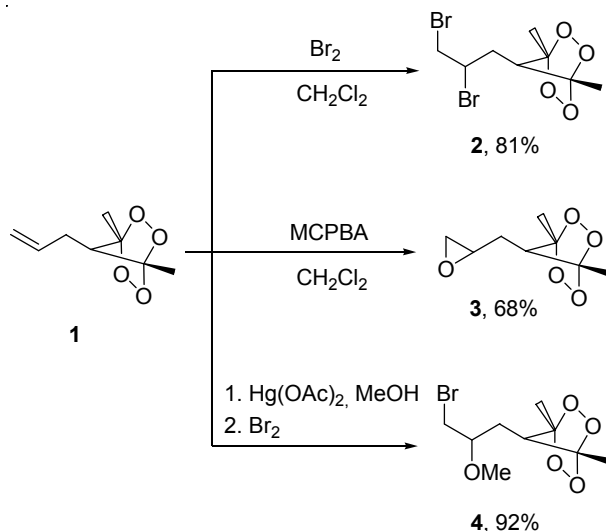


Схема 1. Реакции с сохранением тетраоксанового цикла

Полученные соединения переданы для испытаний на антипаразитарную активность в Swiss Tropical Institute, г. Базель, Швейцария.

1. Terent'ev A.O., Borisov D.A., Chernyshev V.V., Nikishin G.I. J. Org. Chem. 2009, 74, 3335.

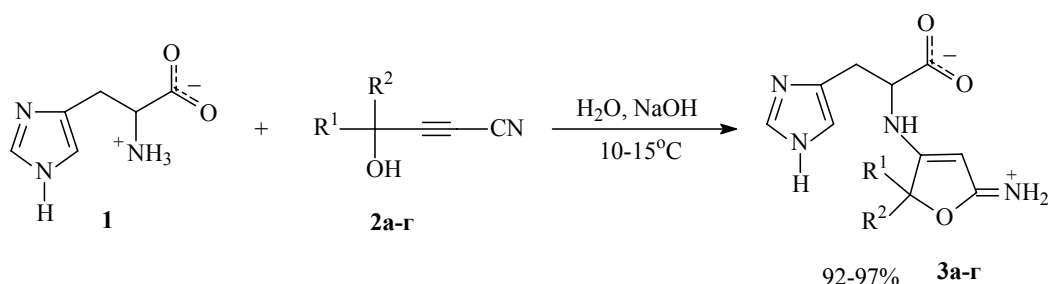
ХЕМО-, РЕГИО- И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ L-ГИСТИДИНА К α,β -АЦЕТИЛЕНОВЫМ γ -ГИДРОКСИНИТРИЛАМ

А.П. Борисова, О.А. Шемякина, А.Г. Малькина, В.В. Носырева, Б.А. Трофимов

*Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН
664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1
shemyakina@iriioch.irk.ru*

Ароматические аминокислоты играют огромную роль в биологических процессах, и являются весьма привлекательным материалом для исследования в различных областях фармацевтики, биомедицины и медицинской химии. В настоящее время дизайн синтетических аминокислот - важнейшая тенденция современного органического синтеза. Такие аминокислоты используют вместо природных для сборки искусственных белков и модификаций РНК и ДНК. Среди ароматических аминокислот гистидин занимает особое место. Он входит в состав многих белков, ферментов, является исходным веществом при биосинтезе гистамина и биологически активных пептидов мышц - карнозина и анзерина, защищает организм от повреждающего действия радиации, способствует выведению тяжелых металлов из организма. Таким образом, поиск новых подходов к химической модификации гистидина является важной задачей органического синтеза.

Нами показано, что L-гистидин **1** и α,β -ацетиленовые γ -гидроксинитрилы **2а-г** реагируют в мягких условиях (рН ~ 8, 10-15°C, 3-5 суток, вода), хемо-, регио- и стереоселективно, образуя соответствующие аминокислоты с иминодигидрофурановыми заместителями **3а-г** (выход количественный).



$R^1 = R^2 = \text{Me}$ (**а**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Et}$ (**б**); $R^1 - R^2 = (\text{CH}_2)_4$ (**в**); $R^1 - R^2 = (\text{CH}_2)_5$ (**г**).

Дигидрофурановые структуры типичны для многих природных и синтетических биологически активных соединений: аскорбиновая, пеницилловая и тетрановые кислоты и их тирольные аналоги, антиВИЧ препараты (например, d4Т, AZТ).

Таким образом, на основе реакции присоединения гистидина (полифункциональная природная незаменимая аминокислота) к α,β -ацетиленовым γ -гидроксинитрилам осуществлен синтез новых высокофункционализированных аминокислот – перспективных строительных блоков и биологически активных соединений.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда
фундаментальных исследований (Грант № 08-03-00156), Президиума РАН
(Программа 15) и интеграционного научного проекта 5.9.1.*

СИНТЕЗ 14-ДЕЗОКСИЭКДИСТЕРОИДОВ НА ОСНОВЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ТРАНСФОРМАЦИЙ 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА

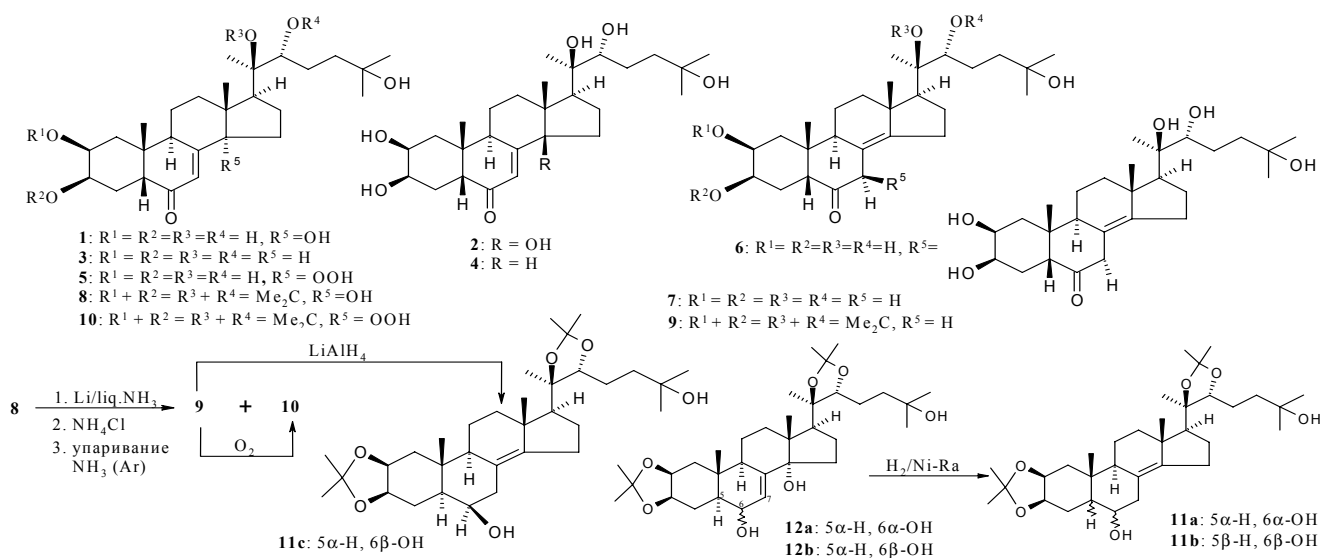
З.Р. Вахитова, Н.А. Васькина, А.Ш. Ибрагимова, И.В. Галяутдинов, В.Н. Одинок

*Институт нефтехимии и катализа РАН,
450075, Уфа, пр. Октября, 141
ink@anrb.ru*

Одной из характерных структурных особенностей экдистероидов – природных полигидроксилированных стероидов, является присутствие 14 α -гидроксильной группы. Экдизонная активность (ЭА) 20-гидроксиэкдизона **1** в 8 тыс. раз превосходит ЭА его 14 β -эпимера **2**. В отсутствие 14-гидроксильной группы ЭА 14 α -Н эпимера **3** в 40 раз превосходит ЭА 14 β -Н эпимера **4** и только в 3 раза уступает ЭА **1**.

Эти данные свидетельствуют о большей значимости *транс*-сочленения колец С и D, чем присутствие 14-гидроксильной группы. Высокую экдизонную активность показал 14 α -гидроперокси-14-дезоксид-20-гидроксиэкдизон **5**, уступающий **1** только в 2 раза. Неожиданно высокую ЭА проявил 7,7'-димер 14-дезоксид-8(14)-ен-20-гидроксиэкдизона (EC₅₀ 2.1×10⁻⁷М), двойная связь которого включает атом С-14, что вызывает частичное уплощение цикла, сходное с *транс*-аннелированием циклов С и D.

В этой связи, представляют большой интерес другие родственные структуры аналогов димера **6** или соответствующего мономера **7**, сообщение [1] об образовании которого среди других продуктов фотохимической трансформации **1** не подтвердилось [2].



Нами найдено, что при взаимодействии диацетонида 20-гидроксиэкдизона **8** с литием в жидком аммиаке с последующей обработкой твердым NH₄Cl и упариванием аммиака в атмосфере аргона образуются диацетониды 14 α -дезоксид- $\Delta^{8(14)}$ -аналога **9** (выход 58%) и 14 α -дезоксид-14 α -гидроперокси-20-гидроксиэкдизона **10** (выход 38%). Полученный $\Delta^{8(14)}$ -аналог **9** на воздухе в твердом состоянии или в растворе CDCl₃ постепенно окисляется, превращаясь в 14 α -гидропероксид **10**. Соединение **9** не изменяется при гидрировании над катализатором Pd-C, а под действием комплексных гидридов металлов (NaBH₄, LiAlH₄) превращается в 6-гидрокси- $\Delta^{8(14)}$ -производное **11c**. Эпимерные 5 α -H, 6 α - $\Delta^{8(14)}$ - (**11a**) и 5 β -H, 6 β - $\Delta^{8(14)}$ -спирты (**11b**) были получены каталитическим гидрированием над Ni-Ra 5 α -H, 6 α - $\Delta^{7(8)}$ - (**12a**) и 5 α -

Н, 6β - $\Delta^{7(8)}$ -спиртов (**12b**). Из анализа спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **11a-c** можно заключить, что **11c** является 5α -Н, 6β - $\Delta^{8(14)}$ -эпимером.

1. *Canonica L, Danieli B, Lesma G, Palmisano G, Mugnoli A. Helv. Chim. Acta 1987, 70, 7012.*

2. *Harmatha J, Budesinsky M, Vocač K. Steroids 2002, 127.*

ХЕМО-ЭНЗИМАТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ S-(+)-КЕТОПРОФЕНА И ЕГО ИНТЕНСИФИКАЦИЯ

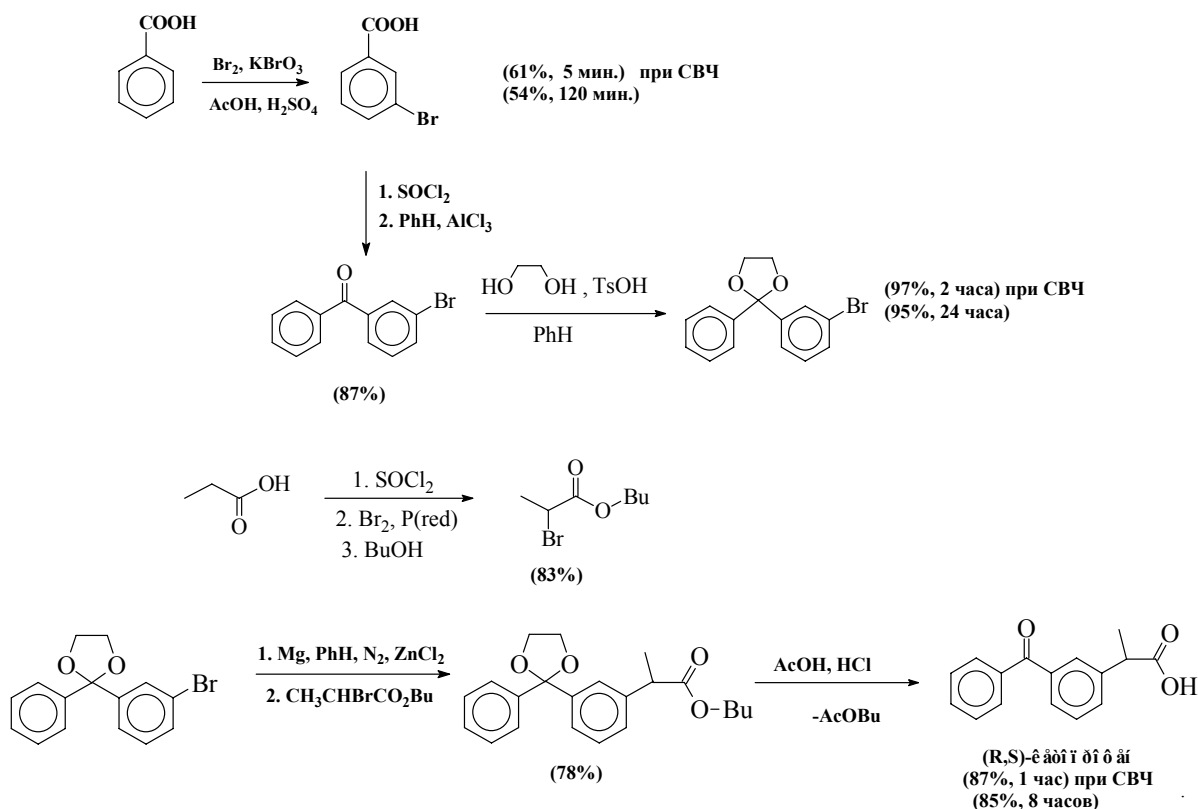
И.И. Коньшина, С.С. Вершинин, Н.И. Петухова, В.М. Котлов, В.В. Зорин

Уфимский государственный нефтяной технический университет
450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1
bio2@rusoil.net

Спектр заболеваний, при которых применяется 2-(3-бензоилфенил)пропионовая кислота (кетопрофен) - нестероидный противовоспалительный препарат, чрезвычайно широк. Среди них: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, подагра, острые боли в пояснично-крестцовой области и другие ревматические заболевания, а также боли различной локализации и генеза. Известно, что энантиомеры кетопрофена обладают различной биологической активностью (S-кетопрофен в 3000 раз более активен в отношении ингибирования синтеза простагландинов, чем R-энантимер). В связи с этим целесообразным является получение именно S-формы кетопрофена, позволяющей существенно снизить дозу действующего вещества в препаративной форме.

В литературе приведены схемы получения S-кетопрофена с использованием металлокомплексного катализа. Однако использование энантиоселективных металлокомплексных катализаторов в препаративных целях ограничивается их дороговизной и трудностью регенерации для повторного использования. Нами предложен альтернативный хемо-энзиматический метод синтеза S-кетопрофена с использованием доступных энантиоселективных клеточных биокатализаторов.

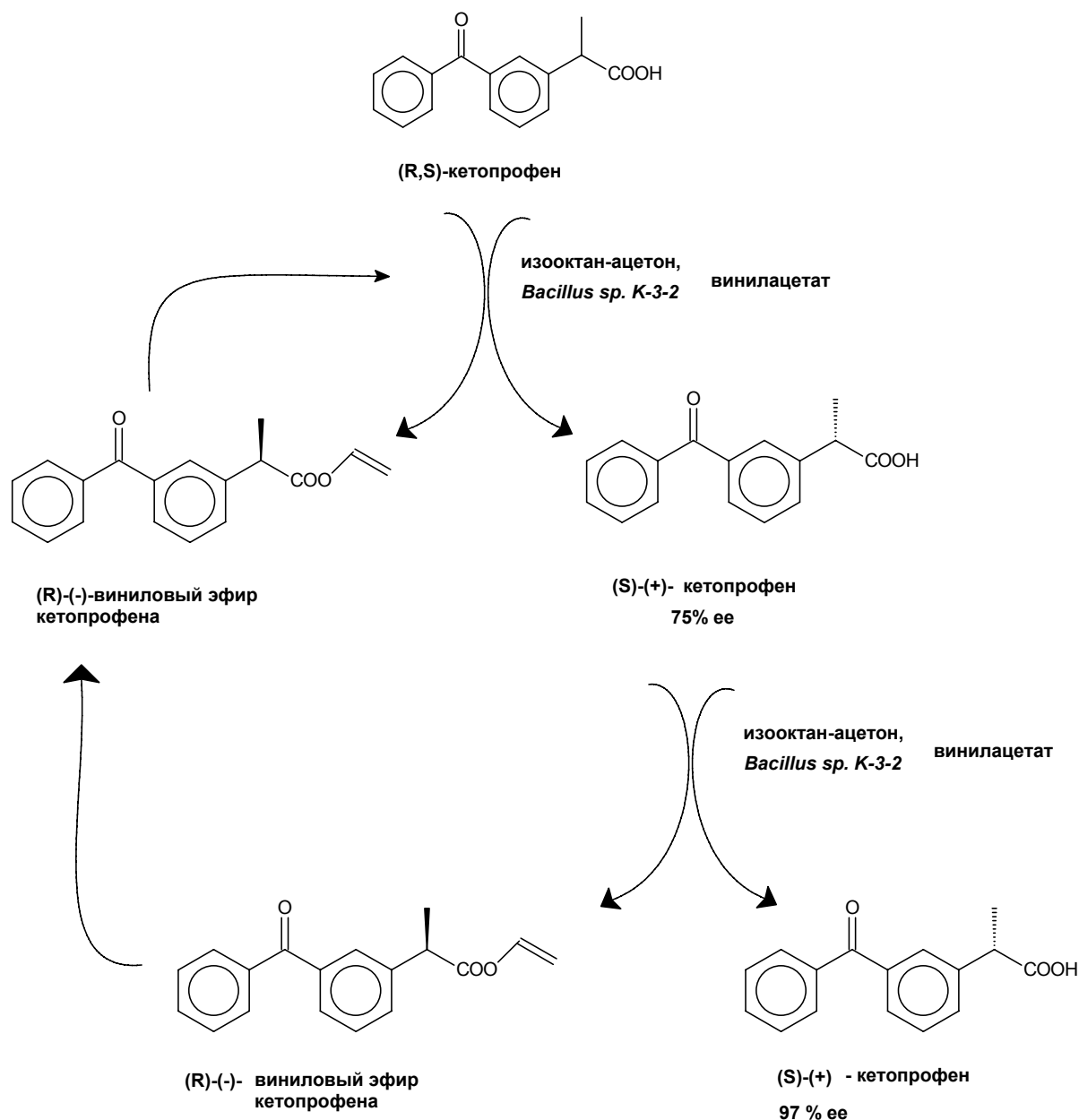
На первом этапе был осуществлен синтез рацемической смеси кетопрофена из простых и доступных реагентов с выбором оптимального пути и интенсификацией отдельных стадий в поле СВЧ.



Структура полученных соединений установлена методом спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Анализ реакционных смесей осуществляли методом ГЖХ.

На втором этапе осуществлено кинетическое разделение рацемического кетопрофена с помощью клеточного биокатализатора R-типа, созданного на основе бактерий *Bacillus sp. K-3-2*. При переэтерификации кетопрофена винилацетатом в изооктане, содержащем 30% ацетона, в присутствии данного биокатализатора был получен (S)-кетопрофен с оптической чистотой 75% ee.

Полученные результаты показывают, что разработанный биокатализатор *Bacillus sp. K-3-2* не уступает по эффективности известному ферментному препарату Novozym 435 (*Candida antarctica*), позволяющему получать S-кетопрофен высокой оптической чистоты при двухступенчатой переэтерификации рацемического кетопрофена.



Использование двухстадийного подхода позволяет повысить оптическую чистоту целевого продукта до 97% ee.

ТРАНСФОРМАЦИИ ДИАЦЕТОНИДА 9 α ,14 α -ЭПОКСИ-14-ДЕЗОКСИ-20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЕЙ

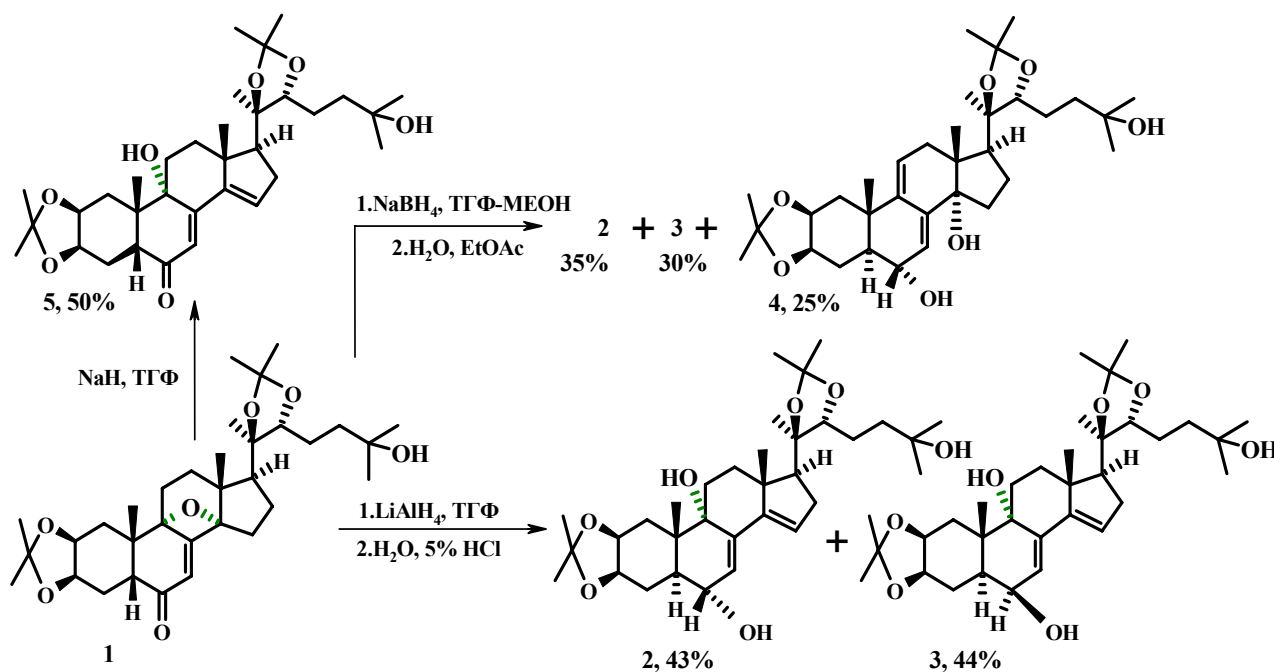
Н.А. Велькина, Л.И. Сайфуллина, В.Н. Одинок

*Институт нефтехимии и катализа РАН,
450075, Уфа, пр. Октября, 141
ink@anrb.ru*

Нами было показано [1], что экистероиды в литий-аммиачных растворах в присутствии кислорода воздуха превращаются в 9 α ,14 α -эпоксипроизводные. Представляло интерес изучить химические свойства впервые полученных оксетаноэкистероидов.

Установлено, что под действием литийалюмогидрида происходят трансформации диацетонида 9 α ,14 α -эпокси-20-гидроксиэкидизона **1** как по кетогруппе кольца В, так и по оксетановому циклу. При этом образуются примерно в эквимольном соотношении 6 α - и 6 β -гидрокси-5 α -эпимеры 9 α -гидроксипроизводных **2** и **3** (схема). Действие на диацетонид **1** боргидрида натрия позволило получить наряду с **2** и **3** 6 α -гидрокси-5 α -7,9-диен **4**. Под действием гидрида натрия реакция протекает исключительно по оксетановому циклу соединения **1** с образованием диацетонида 9 α -гидроксистахистерона В **5**, 6-кетогруппа в этих условиях сохраняется. Под действием 9-BBN или Na₂S₂O₄ экистероид **1** оставался неизменным. Структуры вновь полученных соединений **2-4** доказаны посредством одномерных и двумерных экспериментов ЯМР.

Схема



1. Odinokov V.N., Galyautdinov I.V., Ibragimova A.Sh., Veskina N.A., Khalilov L.M., Dolgushin F.M., Starikova Z.A. Mend. Commun., 2008, 18, 291.

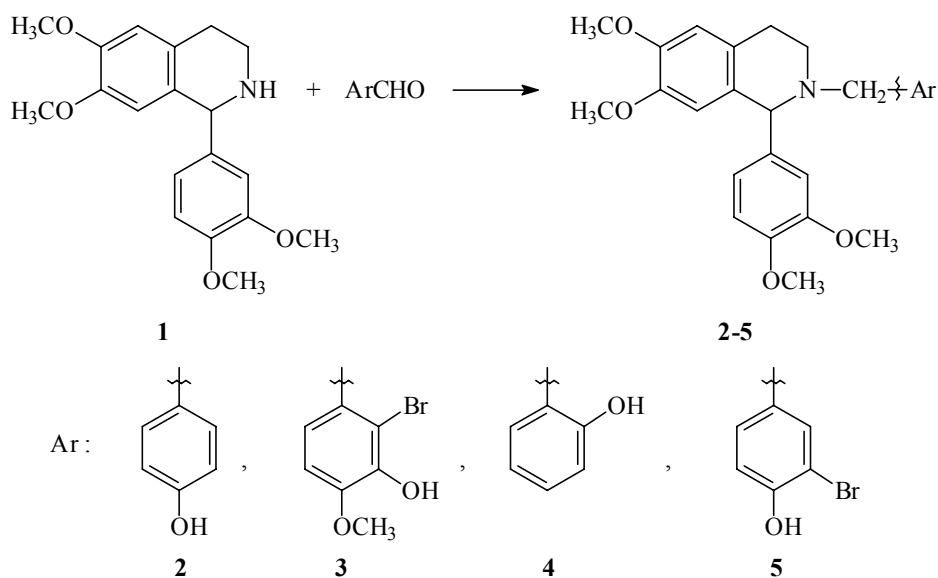
СИНТЕЗ И МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ 1-ФЕНИЛ-2-БЕНЗИЛ-1,2,3,4- ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ

В.И. Виноградова, Ф.М. Турсунходжаева, Ф.Н. Джахангиров

*Институт химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН РУз
г. Ташкент, ул. М. Улугбека 77, E-mail: cnc@ispc.org.uz*

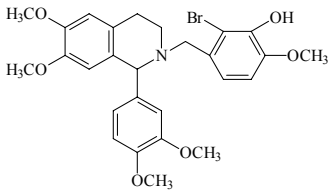
Поиск новых, целенаправленно действующих веществ – одно из приоритетных направлений современной фармации.

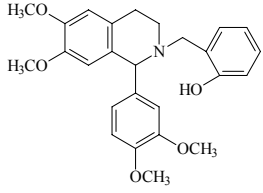
С этой целью нами был синтезирован ряд изохинолиновых производных **2-5**, исходя из N-норкриптостилина (**1**), полученного из гомовератрил амина и замещенных альдегидов по реакции Пикте-Шпенглера.

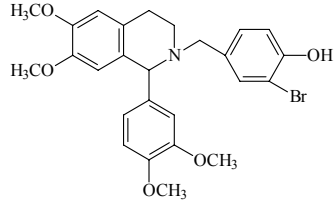


Строение синтезированных соединений доказано данными ^1H ЯМР-спектров. С помощью программы PASS (<http://www.ibmh.msk.su/PASS>) проведен компьютерный биоскрининг данных веществ, в ходе которого была установлена возможность наличия у них следующих видов активности.

	Activity Prediction Pa Pi for Activity: 0,822 0,004 Antidyskinetic 0,695 0,006 Antihypoxic 0,669 0,004 Octopamine antagonist 0,690 0,056 Depression 0,656 0,039 Tachycardia 0,665 0,051 Sialagogue 0,640 0,035 5 Hydroxytryptamine release stimulant 0,636 0,079 Membrane permeability inhibitor
--	--

	<p>Activity Prediction Pa Pi for Activity: 0,714 0,017 Protein kinase (CK1) inhibitor 0,678 0,020 Antidyskinetic 0,589 0,025 Antihypoxic 0,580 0,054 Psychosexual dysfunction treatment 0,529 0,021 Octopamine antagonist</p>
---	---

	<p>Activity Prediction Pa Pi for Activity: 0,811 0,005 Antidyskinetic 0,710 0,024 5 Hydroxytryptamine release stimulant 0,710 0,047 Depression 0,661 0,004 Octopamine antagonist 0,684 0,040 Sialagogue 0,650 0,012 Antihypoxic</p>
---	---

	<p>Activity Prediction Pa Pi for Activity: 0,699 0,019 Protein kinase (CK1) inhibitor 0,639 0,028 Antidyskinetic 0,596 0,024 Antihypoxic 0,506 0,029 Octopamine antagonist 0,507 0,071 Psychosexual dysfunction treatment 0,444 0,017 Antieczematic atopic</p>
--	---

Мы исследовали местноанестезирующее действие изохинолинов **2-5** на модели терминальной анестезии глаза кролика методом Ренье. Наибольшую активность в этом тесте проявили вещества **2** и **5**, которые по активности и длительности местноанестезирующего действия превосходили кокаин в более чем в 1,5 раза при концентрации 0,5%.

ВЫДЕЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕКТИН-БЕЛКОВЫХ КОМПЛЕКСОВ ПИЩЕВЫХ РАСТЕНИЙ

Ф.В. Витязев, В.В. Головченко, Н.Я. Михалева, Р.Г. Оводова

*Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН,
167982 г. Сыктывкар, Первомайская, 50
rodefex@mail.ru*

Пектиновые полисахариды в составе растительных пищевых волокон являются необходимыми компонентами пищевого рациона человека. Пищевые волокна составляют необходимую часть субстрата для микрофлоры кишечника, которая ответственна за иммунитет и многие другие, жизненно важные процессы, происходящие в организме. Все пищевые рационы включают в себя растительные продукты, богатые пектинами: баклажаны, свекла, редис, морковь, тыква, капуста, яблоки, абрикосы, сливы, вишни, груши.

Пектиновые полисахариды изучены довольно широко: установлены их главные структурные элементы, физиологическая активность [1-3]. Однако до настоящего времени не получены данные о процессах экстракции пектинов из растительных тканей в условиях гастральной среды. Все изученные пектины получены водой, растворами щелочей, кислот, хелатирующих агентов и в условиях повышенных температур [1,4].

Целью данной работы было исследовать способность пектиновых полисахаридов экстрагироваться из съедобных частей перца болгарского *Capsicum annuum*, моркови обыкновенной, *Daucus carota*, лука репчатого, *Allium cepa* и капусты белокочанной, *Brassica oleracea* в условиях модулирующих гастральную среду. В качестве экстрагирующего агента использовали раствор, имитирующий желудочный сок и содержащий соляную кислоту в присутствии фермента пепсина при температуре 37-39°C в течение 4 часов.

Показано, что в условиях, приближенных к гастроэнтеральной среде, из пищевых растений выделяются углевод-белковые комплексы, в которых содержание белковых компонентов достигает 32%.

Установлено, что углеводная часть углевод-белковых комплексов представлена пектиновыми полисахаридами. Главными компонентами углеводных цепей пектинов являются: галактуроновая кислота (30-76%), рамноза (1-6%), арабиноза (1-15%), галактоза (1-15%).

Отличительной особенностью пектинов является высокая степень метилэтерифицировки (40-70%).

1. Кочетков Н.К., Бочков А.Ф. и др. Химия углеводов. М.: Химия. 1967. с. 512.
2. Оводов Ю.С. Биоорганич. Химия, 1998, 24, 7, 483.
3. O'Neill M.A., Albersheim P., Darvill A.G. Carbohydrates, 1990, 2, 415.
4. Оводов Ю.С. Избранные главы биоорганической химии. Сыктывкар: СГУ, 1998, 223.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В РЯДУ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ДИФТОРНАФТАЛИНОВ

Т.А. Сапожникова, Н.С. Макара, Н.В. Волчков,
М.Б. Липкинд, О.М. Нефедов

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
11999, г. Москва, Ленинский проспект, 47
tom@ioc.ac.ru*

Хронические заболевания опорно-двигательного аппарата являются одной из наиболее частых патологий, занимая второе место по частоте после артериальной гипертензии. Боль, связанная с поражением суставов, чаще имеет хронический характер, различный генез (воспалительный, механический, сосудистый), что требует непрерывной многолетней терапии для улучшения качества жизни больных. Основным методом лечения большинства этих заболеваний является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Однако применение НПВП имеет и свои ограничения и длительно сохраняющимся экспериментальным воспалениям [1].

Целью нашего исследования было изучение противовоспалительной активности соединений в ряду функциональных дифторнафталинов (VOL-1, VOL-2, VOL-3, VOL-4).

Влияние соединений на воспалительный отек изучали на экспериментальной модели воспаления, вызванного введением под апоневроз стопы 1% раствора каррагинина. Активность соединений сравнивали с эффективностью ортофена (Акрихин, «Химфармкомбинат», Россия). Все соединения вводили перорально за 1 час до и через 1 и 2 часа после воспроизведения отеков в дозе 8 мг/кг. Через 3 часа мышей усыпляли хлороформом, лапки отрезали в районе голеностопного сустава, взвешивали. О противовоспалительной активности судили по проценту ингибирования воспалительного отека относительно здоровой лапы и по угнетению воспаления в % относительно контроля без лечения [2]. Средние данные сравнивали с помощью критерия Стьюдента.

По результатам исследования по двум показателям противовоспалительного эффекта лучший результат показало соединение VOL-3 в дозе 8 мг/кг. Воспалительный отек (%) относительно здоровой лапы был у этого соединения был 3,1 раза ниже чем в контроле и аналогичен действию ортофена (8 мг/кг), а по угнетению воспаления (%) был в 1,2 раза лучше ортофена. Соединения VOL-1, VOL-2, VOL-4 показали 50 % противовоспалительный эффект, что в 1,3 раза ниже препарата сравнения ортофен. На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что VOL-3 обладает выраженной противовоспалительной активностью (табл.).

У соединения VOL-3 на мышах была определена острая суточная токсичность (ЛД₅₀). Препарат вводили перорально в виде водного раствора в дозах: 250, 500, 750, 1000, 1500, 1750 мг/кг. Параметры токсичности вычисляли методом пробит анализа по Литчфилду – Уилкоксону [3]

При введении VOL-3 внутрь острая суточная токсичность (ЛД₅₀) составила 1675 мг/кг.

Таблица

Влияние соединений на каррагиновое воспаление у крыс, $n = 6$.

№	Соединение	Воспалительный отек, %	Угнетение воспаления, %
1.	Контроль	64,1 ± 3,9	—
2.	Ортофен	22,1 ± 1,2	61,5 ± 4,4
	P ₁₋₂	< 0,001	

3.	VOL-1	36,4 ± 2,5	40,3 ± 2,8
	P ₁₋₄	< 0,001	< 0,001
	P ₂₋₄	< 0,001	< 0,01
	P ₃₋₄	< 0,05	--
4.	VOL-2	34,7 ± 0,28	52,9 ± 3,6
	P ₁₋₅	< 0,001	< 0,01
	P ₂₋₅	< 0,001	--
	P ₃₋₅	< 0,01	< 0,01
5.	VOL-3	20,3 ± 1,24	72,9 ± 2,1
	P ₁₋₆	< 0,001	< 0,001
	P ₂₋₆	--	< 0,05
	P ₃₋₆	< 0,001	< 0,001
6.	VOL-4	30,9 ± 2,4	53,3 ± 3,95
	P ₁₋₇	< 0,001	< 0,01
	P ₂₋₇	< 0,01	--
	P ₃₋₇	< 0,01	< 0,01

На основании полученных данных, можно сделать вывод: по степени действия на организм соединение VOL-3 относится к 3-му классу опасности - умерено опасное вещество (по ГОСТ 12.1.007).

1. *Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М.* Нестероидные противовоспалительные средства, Киев, 1975.

2. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под ред. В.П. Фисенко, М.: ЗАО «ИИА Ремедиум», 2000.*

3. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта Л., 1963.

ПОЛИМЕРЫ НА ОСНОВЕ ВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ БЕТУЛИНА – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

А.И. Воробьева, С.В. Колесов, А.В. Орлов, Н.Г. Комисарова, М.С. Юнусов

*Учреждение Российской академии наук Институт органической химии УНЦ РАН,
450054, Уфа, пр. Октября, 71
vorobjeva@anrb.ru*

*Уфимская государственная академия экономики и сервиса,
450078, Уфа, ул. Чернышевского, 145*

Известно, что тритерпеноиды лупанового ряда обладают высокой биологической, в том числе противовирусной и противоопухолевой активностью. Известно также, что для повышения активности, увеличения длительности действия, снижения токсичности, а также преодоления лекарственной устойчивости бактерий к лекарственным веществам большой интерес представляет синтез полимерных форм лекарственных препаратов на их основе. В связи с вышесказанным представляет интерес исследование возможности получения полимеров на основе простых виниловых эфиров бетулина.

Данная работа посвящена исследованию гомо- и сополимеризации дивинилового эфира бетулина (ДВЭБ). Исследования показали, что ДВЭБ в условиях радикального инициирования образует гомополимер, растворимый в хлороформе. Высокую активность ДВЭБ проявляет при сополимеризации с мономерами винилового и аллилового ряда. Его активность в реакциях радикальной сополимеризации в значительной степени зависит от второго сомономера – донорно-акцепторных свойств, а также активности его радикала и мономера. В частности сополимеризация ДВЭБ, являющегося электронодонорным мономером, с акрилонитрилом, проявляющим электроноакцепторную активность, протекает с образованием сополимеров, характеризующихся высокой регулярностью, что свидетельствует о координации сомономеров и образовании ассоциатов между ними. Особый интерес для разработки лечебных форм препаратов представляют сополимеры лекарственного соединения с мономерами, содержащими четвертичные аммониевые группы. Полимеры, содержащие катионные группы, в результате электростатических взаимодействий легко связываются с отрицательно заряженной клеточной стенкой. В результате повышается проницаемость клеточной мембраны и значительно облегчается транспорт лекарственных веществ в клетку. Кроме того, катионные полиэлектролиты проявляют ингибирующее действие в отношении бактериальных ферментов, инактивирующих антибиотики. Поэтому катионные полиэлектролиты представляют интерес и как новые антимикробные вещества, и как мембранотропные биологически активные полимеры-носители для низкомолекулярных антимикробных средств [1]. В связи с вышесказанным была исследована сополимеризация ДВЭБ с N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлоридом (АМАХ). Ранее нами было показано, что сополимеры на основе АМАХ нетоксичны, относятся к соединениям 4-го класса опасности и являются бактерицидами широкого спектра действия. Исследования показали, что ДВЭБ является более активным сомономером по сравнению с АМАХ. В частности, при содержании ДВЭБ в исходной смеси 40 мол.% содержание его в сополимере составляет 77 мол.%.

*Работа выполнена при финансовой Программы Президиума РАН № 18
и Грантов президента для ведущих научных школ НШ-2186.2008.3 и НШ-1725.2008.3.*

1. Панарин Е.Ф., Афиногенов Г.Е. Журнал ВХО им. Д.И. Менделеева, 1985, 30, 4, 378.

НАТРИЙ-, КАЛЬЦИЙ-, ЖЕЛЕЗО- ПОЛИГАЛАКТУРОНАТ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПРОТИВОАНЕМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

В.Ф. Миронов, А.Б. Выштакалюк, С.Т. Минзанова, И.А. Фатеева, Ф.Г. Набиев, В.В. Зобов, Л.Г. Миронова, О.А. Ленина, О.В. Цапаева, А.И. Коновалов

*ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН,
420088, РТ, Казань, ул. Арбузова, д. 8
ФГОУ ВПО «КГАВМ им. Н.Э. Баумана»
eugene@globus.domo.ru, minzanova@iopc.ru*

В настоящее время, когда остро стоит проблема дефицита усвояемого железа, высокую актуальность представляет создание эффективных и малотоксичных лекарственных средств противоанемического действия. В ИОФХ им. А.Е. Арбузова на основе пектиновых полисахаридов и металлов макро- и микроэлементов синтезированы водорастворимые металлокомплексы [1], содержащие два действующих начала – молекулу пектинового биополимера, обладающую детоксифицирующим, радиопротекторным, иммуномодулирующим действием, и ионы металлов, выполняющих в организме важнейшие функции. Для металлокомплексов с ионами железа, кобальта, меди [2] показана выраженная противоанемическая активность, намного превосходящая таковую для известных противоанемических препаратов (Ферроплекс, Активферрин, Сорбифер, Тотема). При этом показано значительное снижение токсичности ионов металлов в составе металлокомплекса по сравнению с неорганическими солями [3].

В настоящее время синтезирован новый водорастворимый металлокомплекс пектиновых полисахаридов с железом и кальцием – натрий-, кальций-, железо- полигалактуронат [4, 5], перспективный в качестве легко усвояемого кальция и в то же время обладающий противоанемическим действием. Целью данной работы было исследование противоанемической активности и токсикологических свойств вновь синтезированного соединения.

В соответствии с требованиями по доклиническому изучению фармакологических веществ [6], было проведено комплексное биологическое испытание препарата на лабораторных животных. При исследовании острой и хронической токсичности было показано, что натрий-, кальций-, железополигалактуронат практически не токсичен: при однократном пероральном введении в дозе 15000 мг/кг, а также при многократном 30-дневном введении в дозе 1000 мг/кг не отмечалось гибели животных. В опыте по изучению хронической токсичности было показано, что молодые крысы, которые в течение 30 дней получали натрий-, кальций-, железополигалактуронат в дозе 1000 мг/кг, быстрее набирали массу тела ($p < 0.05$). При этом отмечалось увеличение числа эритроцитов ($p < 0.05$), концентрации гемоглобина и числа лейкоцитов.

При исследовании раздражающих свойств препарата не было выявлено раздражающего и кожно-резорбтивного воздействия на кожу, раздражающего действия на слизистую оболочку глаза и на слизистую желудка.

Для исследования возможных побочных эффектов препарата на общее функциональное состояние животных были использованы два теста: тест на физическую работоспособность «Бег на третбане» (30 мин, скорость 1 км/ч) и тест «Вращающийся стержень» (диаметр стержня 2 см, скорость вращения 6 об/мин), применяющийся в нейротоксикологических исследованиях. Данные интегральные тесты позволяют выявить различные токсические эффекты лекарственных веществ, проявляющиеся в невозможности животных выполнять тестовую нагрузку.

В тесте «Бег на третбане» при однократном введении препарата внутрибрюшинно или перорально в дозе 600 мг/кг, а также при многократном (60-дневном) пероральном введении в дозах 360 и 480 мг/кг животные сохраняли способность выполнять тестовую нагрузку, что свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния исследуемого препарата на фи-

зическую работоспособность животных. В тесте «Вращающийся стержень» также не было выявлено отрицательного воздействия препарата на способность животных выполнять тестовую нагрузку при однократном внутривентральном введении препарата в дозах 300, 600 и 1000 мг/кг.

Для натрий-, кальций-, железополигалактуроната не выявлено эмбриотоксического и тератогенного действия (доза 1000 мг/кг в течение беременности). Более того, под влиянием препарата снизились показатели эмбриональной смертности потомства, отмечалось увеличение длины тела ($p < 0.05$) и массы новорожденных крысят. Крысята, рожденные от самок, получавших натрий-, кальций-, железополигалактуронат в течение беременности в дозе 1000 мг/кг, быстрее набирали массу (в возрасте 21 дней различия средней массы крысят с контрольной группой составили около 4 г). Сроки опущения и сроки отлипания ушей между опытной и контрольной группами крысят не различались, а сроки прозрения и прорезывания резцов в опытной группе немного сокращались.

Исследование противоанемической активности препарата в многократных опытах на лабораторных животных показало его высокую эффективность как на интактных животных, так и на растущем молодняке и при экспериментальной анемии.

При исследовании динамики восстановления гематологических показателей после кровопотери у крыс было показано, что в твердом виде натрий-, кальций-, железополигалактуронат по эффективности не уступает противоанемическим препаратам Актиферрин и Сорбифер, а в растворенном виде проявляет более выраженный эффект.

В опыте на лабораторных крысах с экспериментальной анемией (кровопотеря 2.5-3 % от массы тела) было показано, что в группах животных, получавших натрий-, кальций-, железополигалактуронат в дозах 250 и 500 мг/кг, гематологические показатели (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, число лейкоцитов) восстанавливались через 21 день. При этом даже отмечалось превышение исходного уровня – на 1.8 %, и 2.7 % для числа эритроцитов, на 4.3 % и 4.4 % – концентрации гемоглобина при дозах 250 и 500 мг/кг соответственно. Число лейкоцитов увеличилось на 4.3 % лишь при 500 мг/кг. В контрольной группе через 21 день после кровопотери гематологические показатели оставались ниже исходного уровня: концентрация гемоглобина на 8.7 %, число эритроцитов – на 9.4 %, число лейкоцитов – на 9.9 %.

Работа поддержана программой № 5 ОХНМ РАН.

1. Миронов В.Ф., Карасева А.Н., Цепяева О.В., и др. Химия и комп. модел. Бутлеровск. Сооб., 2003, 4, 3, 45.
2. Выштакалюк А.Б., Карасева А.Н., Карлин В.В., и др., Хим.-фарм. журн., 2008, 42, 5, 78.
3. Выштакалюк А.Б., Карасева А.Н., Карлин В.В., и др. Токсикол. вест., 2006, 6, 10.
4. Миронов В.Ф., Коновалов А.И., Карасева А.Н., Минзанова С.Т., и др. Патент РФ № 2281957 (2006). БИ. 2006. № 23.
5. Минзанова С.Т., Миронов В.Ф., Выштакалюк А.Б., Цепяева О.В., и др. Докл. акад. Наук, 2009, 429, 2, 219.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Минздрав РФ ЗАО «ИИА «Ремедиум», 2000, 398 с.

ВЛИЯНИЕ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА НА ЭСТРАЛЬНЫЙ ЦИКЛ НЕБЕРЕМЕННЫХ КРЫС

С.Ф. Габдрахманова, Т.А. Сапожникова, Ф.С. Зарудий, Н.А. Иванова

*Учреждение Российской академии наук Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН, Уфа, пр. Октября, 71
newpharm@anrb.ru*

В настоящее время установлено, что простагландины (ПГ) оказывают действие почти на все звенья репродуктивной функции [3]. Целью нашей работы было выяснение влияния 11-дезоксимизопростол, синтезированного в лаборатории СНБ ИОХ УНЦ РАН на гормональные процессы, регулирующие эстральный цикл.

Действие 11-дезоксимизопростол на эстральный цикл крыс изучали на самках с 4-5 дневным эстральным циклом и массой тела 180-200 г. 11-Дезоксимизопростол и мизопростол (cytotec, Pfizer) вводили перорально, в течение 21 дня в дозе 50 мкг/кг. Ежедневно брались влагалищные мазки для контроля эстрального цикла. По окончании опыта в сыворотке крови и инкубатах яичников определяли уровень половых (эстрадиол) и гипофизарных гормонов (пролактин, хорионический гонадотропин (ХГ), фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью иммунохимической системы Access. [1, 2]

Известно, что недостаток эстрадиола вызывает нарушение процесса фолликулогенеза в яичниках. При длительном введении 11-дезоксимизопростол наблюдалось снижение уровня эстрадиола в инкубатах яичников в 1,2 ($P < 0.05$) и в 1,4 раза ($P > 0.05$) по сравнению с мизопростолом и интактным контролем, что сопровождалось увеличением фазы анэструса у животных данной группы. Уровень остальных гормонов как в инкубатах яичников, так и в сыворотке крови повышался.

В инкубатах яичников крыс уровень пролактина увеличился в 1,3 и в 1,5 раза по сравнению с группами мизопростол и интактного контроля соответственно, а уровень лютеинизирующего гормона увеличился соответственно в 1,4 и в 1,2 раза по сравнению с группами мизопростол и интактного контроля (табл 1).

Таблица 1

Уровень гормонов в инкубатах яичников небеременных крыс (n=6)

Группа	Эстрадиол, пмоль/л	Пролактин, мкг/л	ХГ, мМЕ/мл	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л
Контроль	169,0±19,1	0,40±0,06	0,32±0,04	0,040±0,021	0,62±0,02
Мизопростол (50 мкг/кг)	156,0±6,7	0,46±0,11	0,30±0,06	0,080±0,042	0,54±0,13
11-des (50 мкг/кг)	125,0±10,5*	0,60±0,17	0,34±0,11	0,100±0,021	0,74±0,19

N – количество животных в группах

* достоверно по отношению к мизопростолу

В сыворотке крови 11-дезоксимизопростол и мизопростол увеличивали уровень хорионического гонадотропина в 3,6 и 4 раза, а также уровень лютеинизирующего гормона в 2,2 раза по сравнению с контролем ($P < 0.05$). В группе 11-дезоксимизопростол уровень фолликулостимулирующего гормона составил $0,12 \pm 0,001$ МЕ/л, ($P < 0.05$), а в группе мизопростол и контроля данный гормон отсутствовал. В группе 11-дезоксимизопростол уровень пролактина был в 1,3 и в 1,4 раза выше, чем в группах мизопростол и интактного контроля. В группе 11-дезоксимизопростол уровень эстрадиола был аналогичен контрольному, и выше по сравнению с группой мизопростол в 1,2 раза (табл. 2).

Уровень гормонов в сыворотке крови небеременных крыс (n = 6)

Группа	Эстрадиол, пмоль/л	Пролактин, мкг/л	ХГ, мМЕ/мл	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л
Контроль	43,0±4,3	0,180±0,040	0,050±0,001	0,00	0,240±0,042
Мизопростол (50 мкг/кг)	38,0±4,4	0,200±0,010	0,200±0,063*	0,00	0,520±0,017*
11-des (50 мкг/кг)	47,0±0,6	0,260±0,042	0,180±0,063	0,12±0,00*#	0,520±0,063*

N – количество животных в группах.

достоверно по отношению к мизопростолу.

* достоверно по отношению к контролю.

Таким образом, 11-дезоксимизопростол при длительном введении влияет на гипофиз, повышая уровень гонадотропных гормонов, при этом снижая уровень эстрадиола в яичниках, задерживая фазу овуляции у небеременных крыс.

1. Корхов В.В., Мац М.Н., Панкрашкина Н.П. и др., Акушерство и гинекология, 3(7), 25-26, 1992.

2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, Р.У. Хабриева (ред), М., 2005.

3. Абрамченко В.В., Богдашкин Н.Г. Простагландины и репродуктивная система женщины, Киев: Здоровье, 1988.180 с.

ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ АКТИВНЫХ ИНДОЛЬНЫХ И ИЗОХИНОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ МЕМБРАННОЙ ТЕХНОЛОГИЕЙ

**Н.Д. Гагуа, А.Д. Божадзе, Р.С. Гоциридзе, В.Ю. Вачнадзе,
Н.С. Вачнадзе, А.Дж. Бакуридзе**

*Тбилисский Государственный Медицинский Университет, г. Тбилиси, Грузия,
natigagua@yahoo.com*

*Институт Фармакохимии Иовела Кутателадзе, г. Тбилиси, Грузия
Государственный Университет им. Шота Руставели, г. Батуми, Грузия*

Внедрение экологически чистых технологий в производство фитопрепаратов требует совершенствование существующих технологических процессов. Одним из таких современных способов является фракционирование путем пропускания экстрактов лекарственных растений через мембранные фильтрационные установки.[1,2]

Нами на основе полимера фторопласт, была создана устойчивая к окислителям, к кислотам и щелочам, микрофильтрационная установка многократного использования. Пористость мембраны менялась в зависимости от конечной цели решаемой задачи. Скорость пропускания находилась в пределах 250 л/м² в час.

Объектами исследования были спиртовые извлечения и водные растворы 1% соляной кислоты, полученные из надземных частей растений: *Vinca herbaceae* Waldt et K, f, *Vinca minor* L., *Chelidonium majus* L.

После пропускания спиртовых извлечений через мембранную установку, фильтраты сгущали, обрабатывали 5-10% раствором серной кислоты – при подщелачивании алкалоиды извлекали этиловым эфиром и сгущали до сухого остатка.

В случае работы с *Vinca herbaceae* получали фракцию индолиновых алкалоидов, проявляющую выраженную антиаритмическую активность.[3]

Из спиртовых извлечений *Chelidonium majus* выделяли фракцию обогащенную (+) хелидопином и L-стилопином. Пропусканием через мембранную установку водно-кислого извлечения получали фракцию обогащенную протопином и L-стилопином. Обе фракции проявляли противовоспалительную и цитотоксическую активности.[4,5]

При проведении мембранного фракционирования экстракта, полученного из *Vinca minor*, выделили суммарный препарат, избирательно действующий на кровообращение мозга.[6]

1. Садиков А.З., Сагдулаев Ш.Ш., Жураев О.Т., Хидоятова Ш.К., Куванова М.Ш. Конференция актуальные проблемы химии природных соединений, Сборник тезисов, 2009, Ташкент, Узбекистан.

2. Садиков А.З., Сагдулаев Ш.Ш., Батиров, Ш.А. Отаева, М.Ш. Куванова. Конференция актуальные проблемы химии природных соединений, Сборник тезисов, 2009, Ташкент, Узбекистан.

3. Циклаури Л., Хойер Г., Чхиквадзе Г., Вачнадзе В., Цагарешвили Г., Бакуридзе А., Бернконинурх А., Хмико Фармацевтический журнал, 42, 12, 2008.

4. Кикалишвили Б.Ю. Вачнадзе В.Ю., Georgian Medical News, 2003, 11(104), 97.

5. Кикалишвили Б.Ю. Чхиквадзе Г.В., Муджири М.М., Вачнадзе В.Ю. Аллергология и иммунология, 2004, 5, 3, 436.

6. Symposium on pharmacology of Vinca alkaloids- J. Knoll, CY. Faket, 1976.

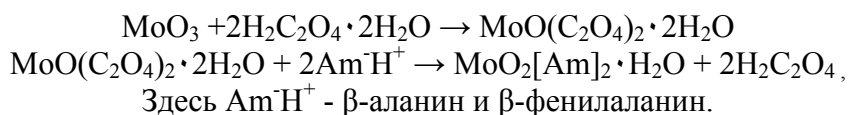
СИНТЕЗ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ КОМПЛЕКСОВ ДИОКСОМОЛИБДЕНА (VI)

Р.К. Гайфутдинова, И.Г. Конкина, В.Н. Байматов, В.Н. Майстренко

*Башкирский государственный университет, 450074, г. Уфа, ул. З. Валиди, 32
Институт органической химии Уфимского научного центра
Российской Академии Наук, Российская Федерация, 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
irkonk@anrb.ru*

Башкирский аграрный университет, 450077, г. Уфа, ул. 50 лет Октября, 34

Молибден входит в состав шести важнейших ферментов, участвующих в метаболизме азота, серы и углерода, процессах детоксикации [1]. Известны его координационные соединения, проявляющие биологическую активность [2]. Комплексы Mo(VI) с аминокислотами представляют интерес как модели ферментных систем. Известен ряд соединений, для которых характерно биядерное строение: $[\text{Mo}_2\text{O}_4(\mu-\text{O})(\mu-\text{Am}^+\text{H})(\text{OH})_2]$, где Am^+H - аминокислота в цвиттер-ионной форме и координационное число молибдена равно пяти. Однако при использовании объемных лигандов, подобно тирозину или фенилаланину, координационные соединения с молибденом не образуются. По предлагаемой методике, включающей 2 стадии, можно осуществить синтез комплексов молибдена (VI) с подобными лигандами:



Синтезированные комплексы охарактеризованы величинами молекулярных масс, элементным и термогравиметрическим анализом, молярной электропроводностью, электронными спектрами поглощения. В отличие от биядерных, они хорошо растворимы в воде и ряде органических растворителей. По данным ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии показано, что координация лиганда осуществляется в данном случае через карбоксилатные группы, выступающие как бидентатные, а расположение лигандов является симметричным. Координационное число металла в этих соединениях равно шести. Двакратно связанных с атомом молибдена атомов кислорода могут располагаться как в *cis*-, так и в *trans*-положении. В ИК-спектрах синтезированных комплексов зарегистрированы новые полосы в области 920 и 900 cm^{-1} , которые могут быть отнесены к $\nu_{\text{sym}}(\text{O}=\text{Mo}=\text{O})$ и $\nu_{\text{asym}}(\text{O}=\text{Mo}=\text{O})$, указывающие на *cis*- MoO_2 структуру.

Исследование биологической активности проводили на беспородных белых мышах и кроликах. $\text{LD}_{50} \geq 1800$ мг/кг (мышь). Острый токсический гепатит воспроизводился введением тетрахлоруглерода. Контроль за состоянием животных проводили на основе клинического анализа местных и общих реакций организма животных и гистологического исследования биоптатов печени. Было выявлено восстановление биосинтезирующей функции гепатоцитов. Установлено, что через 5-10 дней после введения фармакона улучшается структура 80% гепатоцитов, нормализуются мембранные органеллы, увеличивается количество лизосом, аутофагосом и свободных ризосом. Данная активность может быть основана на специфической особенности молибдена, связанной с переносом кислорода в большинстве реакций, катализируемых его соединениями.

1. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии, М., ГЭОТАР - Медиа, 2007, 544 с.

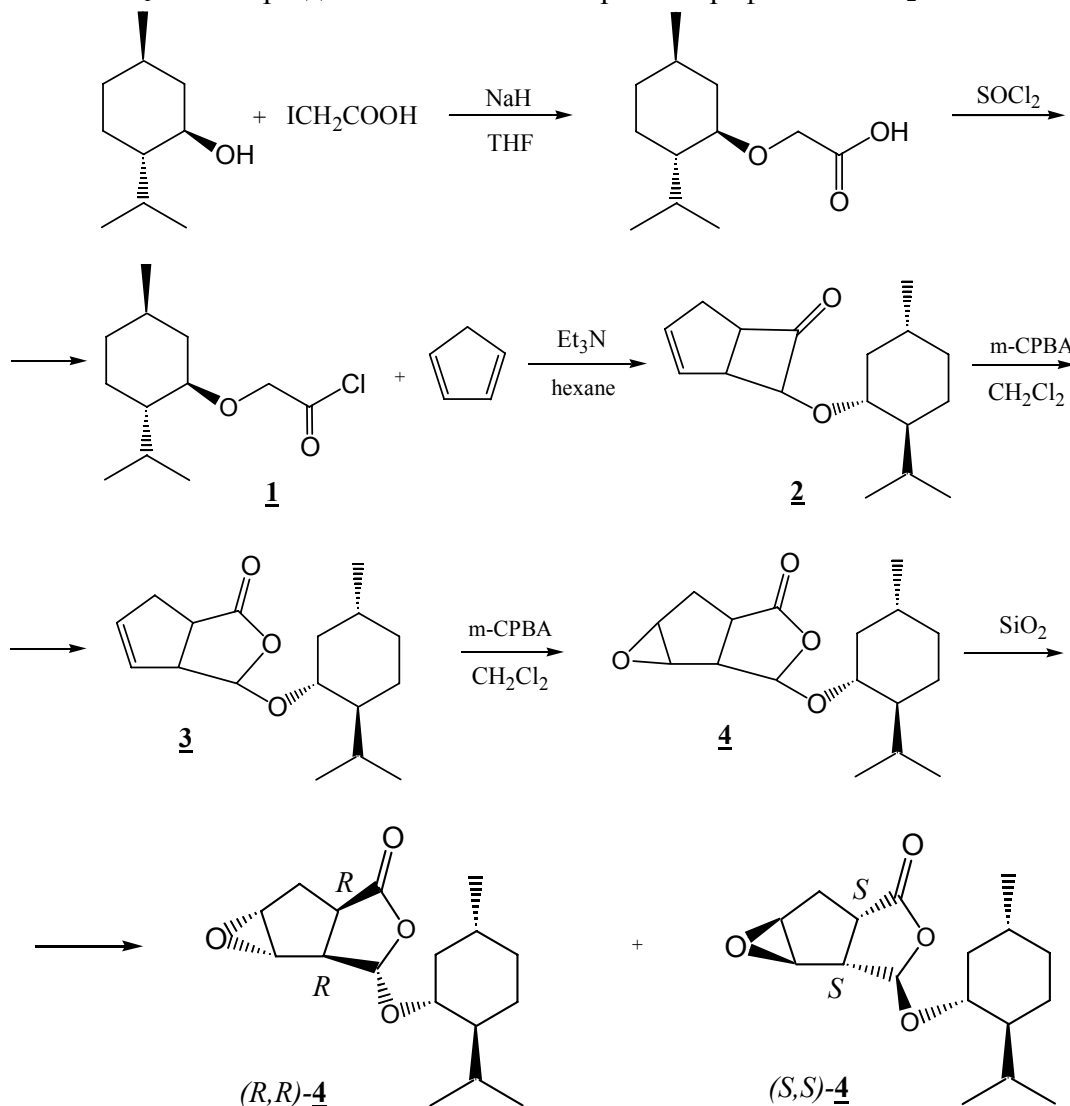
2. Garg R., Fahmi NSingh.. R.V. Коорд. Химия, 2008, 34, 3, 203.

ХИРАЛЬНЫЕ БЛОКИ НА ОСНОВЕ 2+2-ЦИКЛОАДДУКТА МЕНТИЛКЕТЕНА С ЦИКЛОПЕНТАДИЕНОМ

С.С. Гатауллин, З.Р. Валиуллина, М.С. Мифтахов

Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук
450054, Уфа, пр. Октября, 71
bioreg@anrb.ru

Приложение «природного» (-)-ментола в качестве источника хиральности (chiral auxiliary) в органическом синтезе многоаспектно [1]. С целью выхода к новым хиральным блокам для циклопентаноидов мы исследовали реакцию [2+2]-циклоприсоединения *in situ* генерируемого из хлорангидрида **1** ментилсодержащего кетена с циклопентадиеном. Полученный аддукт **2** представлял собой неразделимую на SiO₂ смесь диастереомеров в соотношении 1:1. Также не было обнаружено заметных признаков разделения диастереомеров бициклического ментилоксиацетала **3**. Напротив, диастереомерные эпоксиды **4** имели различающиеся значения ΔR_f и были разделены колоночной хроматографией на SiO₂.



1. Oertling H., Reckziegel A., Surburg H., Bertram H.-J. Chem. Rev., 2007, 107, 2136.

СИНТЕЗ С-5-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,6-ТРИМЕТИЛУРАЦИЛА

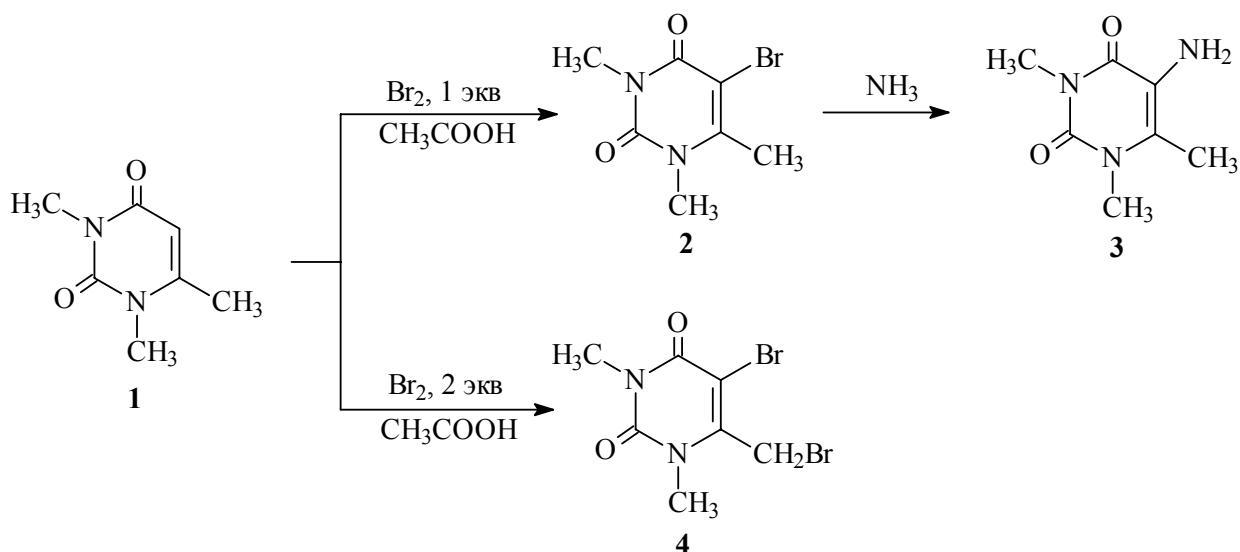
А.Р. Гимадиева, А.Х. Фаттахов, Р.З. Валеева, А.Г. Мустафин,
И.Б. Абдрахманов

*Институт органической химии УНЦ РАН, г. Уфа, пр. Октября, 71
alf_gim@mail.ru*

Производные урацила находят применение в медицине в качестве препаратов, обладающих широким спектром фармакологической активности, связанной с их антиоксидантными свойствами. Ранее была произведена количественная оценка ингибирующего влияния на окислительный процесс некоторых 5-замещенных 6-метилурацилов (5-пиперидино-, 5-морфолинометил-, 5-морфолино-, 5-метиламино-, 5-этиламино- и 5-гидрокси-6-метилурацил) [1].

С целью продолжения работ по изучению зависимости структура-активность производных 6-метилурацила, нами синтезированы его N-замещенные производные.

Бромирование 1,3,6-триметилурацила (**1**) получены его моно- и дибромзамещенные производные **2,4**. Направление реакции зависит от эквивалентного количества брома, взятого для реакции. При взаимодействии 1,3,6-триметилурацила с одним эквивалентом брома в уксусной кислоте происходит замещение по положению С-5 гетероцикла, добавление второго эквивалента приводит к замещению водорода метильной группы. Взаимодействием 5-бром-1,3,6-триметилурацила (**2**) с водным аммиаком в автоклаве получен 5-амино-1,3,6-триметилурацил (**3**).



1. Якупова Л.Р., Иванова А.В., Сафиуллин Р.Л., Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б., Изв. РАН, сер. хим., 2010, в печати

СТРУКТУРНО-ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕКТИНОВОГО ПОЛИСАХАРИДА ЛУКА РЕПЧАТОГО *ALLIUM SEPA L.*

Р.Г. Оводова, В.В. Головченко

*Учреждение РАН Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН,
167982, Сыктывкар, Первомайская, 50
lemnan@mail.ru*

Пектиновые полисахариды, наряду с целлюлозой и гемицеллюзами, являются главными структурными компонентами пищевых волокон растительных тканей. Поступая в организм человека в составе растительной пищи, пектины оказывают действие на многие физиологические процессы. Показана многоплановая физиологическая активность пектинов, которая определяется строением их углеводной цепи. Однако о пектиновых полисахаридах пищевых растений известно немного, в частности, практически нет сведений о пектинах лука.

В данной работе представлены результаты структурно-химического исследования пектинового полисахарида лука репчатого *Allium sepa L.*, выделенного в условиях приближенных к гастральным (37-40°C, 4 ч, экстрагирующий агент – раствором соляной кислоты, имитирующий желудочный сок). В результате из лука репчатого была выделена фракция с выходом 0.3%, содержащая углеводные и белковые (10%) компоненты. Осаждением трихлоруксусной кислотой и гельхроматографией на сефакриле S-300 показано, что часть присутствующего во фракции белка не имеет ковалентной связи с пектиновым полисахаридом.

Установлено, что углеводная часть выделенной фракции представлена пектиновым полисахаридом, в качестве главных компонентов в состав его углеводных цепей входят остатки галактуроновой кислоты (~50%), рамнозы (~2%), арабинозы (~5%), галактозы (~20%). Характерной особенностью полученной фракции является высокая степень метилэтерифицирования остатков галактуроновой кислоты (50% остатков галактуроновой кислоты этерифицированы).

Методом спектроскопии ЯМР пектина лука репчатого *Allium sepa L.*, установлено, что его главная углеводная цепь представлена 1,4- α -D-галактуронаном, в составе углеводных цепей разветвленной области идентифицированы остатки рамнозы, замещенные по 2- положению, остатки терминальной D-галактозы и L-арабинозы, остатки L-арабинозы, замещенной по 5-положению и остатки D-галактозы, замещенной по 3- и 4-положениям.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ В ХИМИИ БИСКУМАРИНОВ

О.А. Григорьева, А.Г. Платонова, О.В. Федотова

*Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского,
ул. Астраханская 83, Саратов, 410012, Россия
grigoryevaoa@mail.ru*

Кумарины широко распространены в растительном мире. Особенно богаты ими представители семейств зонтичных, рутовых, бобовых, сложноцветных (астроцветных), пасленовых. Кумарины обладают разносторонней биологической активностью. Для них характерна фотосенсибилизирующая (плоды псоралеи, амми большой, листья смоковницы), спазмолитическая (плоды пастернака, корни вздутоплодника сибирского и горчичника горного), Р-витаминная (семена каштана) активности. Они также проявляют антикоагулирующее (дикумарол) [1], антимикробное (умбеллиферон) [2], эстрогенное (куместролы клевера), противоопухолевое (остол) [3] действия.

Функционализация их путем введения галогена придает им новые свойства и позволяет переходить к новым практически важным соединениям. В связи с вышесказанным нами впервые проведено бромирование в различных средах 4-гидрокси-3-((4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)(фенил)метил)-2*H*-хромен-2-она (**1**).

Установлено, что его поведение в реакции с бромом зависит от природы используемого растворителя. При использовании в качестве растворителя уксусной кислоты происходит замещение атома водорода у третичного углеродного атома с образованием 3-(бromo-(2,4-диоксохромен-3-ил)(фенил)метил)-3*H*-хромен-2,4-диона (**2**). При проведении аналогичной реакции при использовании в качестве среды хлороформа имеет место полукетализация и присоединение брома по двойной связи образовавшейся структуры с выделением 6*a*-14*a*-дибром-13*b*-гидрокси-6,8-диоксо-7-фенил-6*a*,7*a*,8,14*a*-тетрагидро-6*H*,7*H*-пирано[3,2-*c*;5,6-*c*'] дихромена (**3**).

В смеси пропан-2-ола и четыреххлористого углерода бром, сопряженно с водой, присоединяется по двойной связи одной из молекул образовавшегося полукетала. Природа растворителя способствует формированию эфирной связи между молекулами интермедиатов и приводит к образованию простого эфира 14*a*-(6*a*-бром-14*a*-гидрокси-6,8-диоксо-7-фенил-6*a*,7*a*,8,14*a*-тетрагидро-6*H*,7*H*-пирано[3,2-*c*;5,6-*c*']ди-хромен-13*b*-илокси)-7-фенил-6*a*,14*a*-дигидро-7*H*-пирано[3,2-*c*;5,6-*c*']ди-хромен-6,8-диона (**4**).

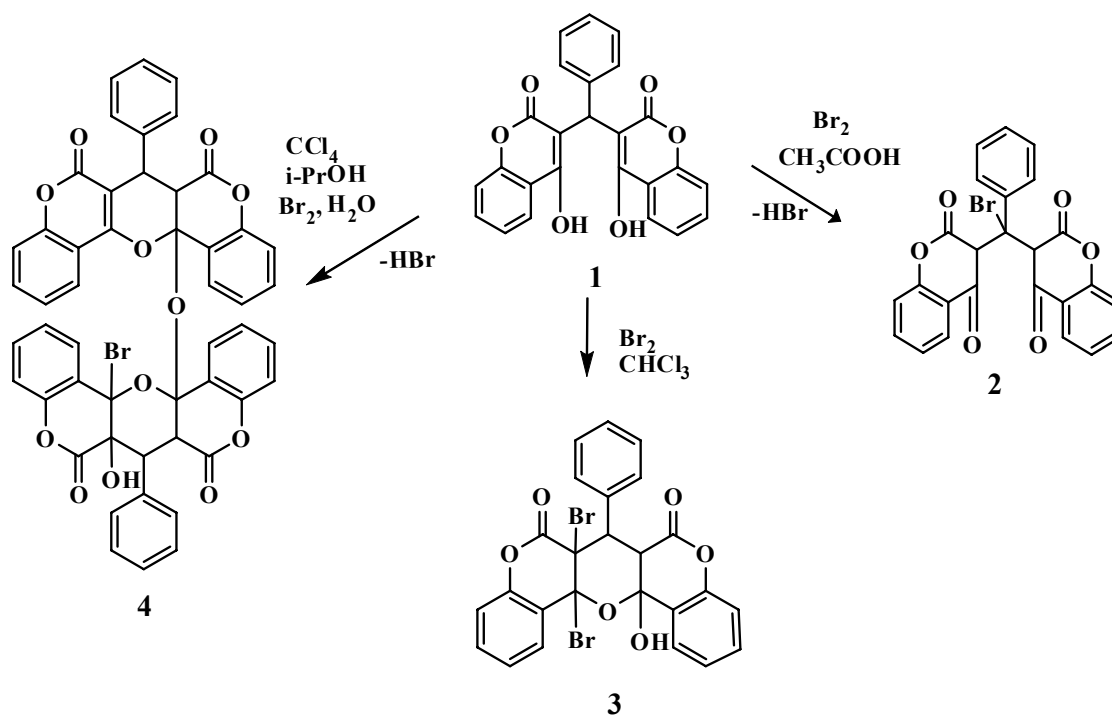
Строение продуктов **2-4** подтверждается данными элементного анализа, ЯМР ¹H, ИК спектроскопии.

Отнесение полос поглощения и химических сдвигов протонов для вновь синтезированных соединений осуществлено с учетом существования субстрата **1** в эндиольной форме. Это соответствует литературным данным [4] и собственному эксперименту.

В ИК спектре соединения **2** присутствуют полосы поглощения лактонных и сопряженных карбонильных групп при 1720 и 1680 см⁻¹ соответственно. Характеристичная полоса колебания ковалентной связи C-Br проявляется при 555 см⁻¹.

В ЯМР ¹H спектре данного соединения присутствуют два синглета протонов третичных углеродных атомов в областях 5.19 и 4.83 м.д., мультиплет 13 ароматических протонов в интервале 7.14 – 8.78 м.д.

В ИК спектре дибромпродукта **3** обнаружены две полосы колебаний лактонных карбонильных групп при 1721 см⁻¹ и 1754 см⁻¹, одна из которых смещена в область больших частот в результате влияния галогена у соседнего атома углерода. Валентные колебания связи C-Br представлены при 645 см⁻¹. Полоса поглощения гидроксильной группы отмечена при 3200 см⁻¹.



В ЯМР ^1H спектре данного соединения присутствуют два синглета протонов третичных углеродных атомов в областях 6.02 и 4.98 м.д., мультиплет 13 ароматических протонов в интервале 6.78 – 8.35 м.д. Синглет протона полукетальной гидроксильной группы отмечен при 11.02 м.д. В отличие от рассмотренных выше бромпроизводных. В ИК спектре продукта **4** присутствует характерный узкий пик валентных колебаний свободной гидроксильной группы при 3560 см^{-1} . Кроме этого, в спектрах обнаружены две полосы колебаний лактонных карбонильных групп при 1719 см^{-1} и 1756 см^{-1} , одна из которых смещена в область больших частот в результате влияния галогена у соседнего атома углерода. Валентные колебания C–Br представлены при 650 см^{-1} .

ЯМР ^1H спектр эфира **4**, наряду с мультиплетом 26 ароматических протонов в области 7.48-8.30 и характерным уширенным синглетом полукетального протона при 4.17 м.д., содержит два сигнала протонов при третичных атомах углерода. Синглет при 4.94 м.д. подтверждает сохранение одного из фрагментов полукетала. Тогда как присутствие брома в α -положении к третичному атому углерода второй части молекулы приводит к смещению сигнала соответствующего протона в слабое поле и он проявляется при 5.70 м.д.

1. Парфенов Э., Смирнов Л. ХГС, 1992, 3, 329.
2. Проданчук Н.Г., Скрипская О.В., Ягодинец П.И. Хим. - фарм. журн., 1992, 26, 5, 59.
3. Kostova I. Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents, 2005, 5, 29.
4. Hagiwara H., Fujimoto N., Suzuki T. Heterocycles, 2000, 53, 3, 549.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУММЫ АЛКАЛОИДОВ ИЗ *ACONITUM SEPTENTRIONALE* (АКСАРИТМИН)

Ф.Н. Джахангиров, К.Р. Касимова

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз
100170, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека 77
ttd44@mail.ru*

Исследованы фармакологические свойства стандартизированной суммы алкалоидов, полученной из корней растения борца северного (*Aconitum Septentrionale*), получившее условное название «аксаритмин».

В острых и хронических опытах на различных лабораторных животных установлено, что аксаритмин при различных способах его применения, обладает выраженным противоаритмическим и противофибрилляторным действиями, на экспериментальных моделях аритмий, вызванных аконитином, хлоридом бария, строфантином, электрическим раздражением камер сердца и окклюзией коронарных артерий.

По противоаритмической активности, интенсивности, продолжительности и широте терапевтического действия препарат превосходит хинидин, аймалин, этмозин, ритмилен, мекситил. Аксаритмин менее токсичен, чем аллапинин и обладает большей шириной терапевтического (антиаритмического) действия. В отличие от многих ПАС I класса, аксаритмин, в дозах оказывающих выраженное противоаритмическое действие не снижает системное артериальное давление, не угнетает функцию синусового узла, не оказывает блокирующего действия на ганглионарную проводимость, адрено-, холино- и гистаминэргические структурные образования.

Помимо противоаритмического действия аксаритмин обладает выраженной анальгезирующей, противовоспалительной, местноанестезирующей активностями.

Первый опыт клинического изучения аксаритмина, подтвердил основные результаты экспериментальных исследований и показал его высокую противоаритмическую активность у больных с различными формами (наджелудочковая и желудочковая) аритмий.

ЭФФЕКТИВНЫЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ «МЕТКИ», ON/OFF МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПЕРЕКЛЮЧАТЕЛИ НА ОСНОВЕ ОЛИГОПИРРОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

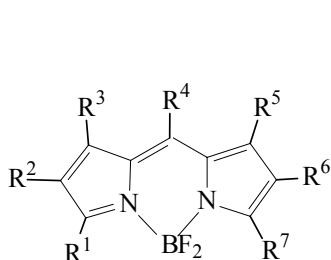
Н.А. Дудина, Л.А. Антина, С.Л. Ютанова, Г.Б. Гусева, М.Б. Березин

*Учреждение Российской академии наук Институт химии растворов РАН,
Россия, Иваново, ул. Академическая, 1, E-mail: eva@isc-ras.ru*

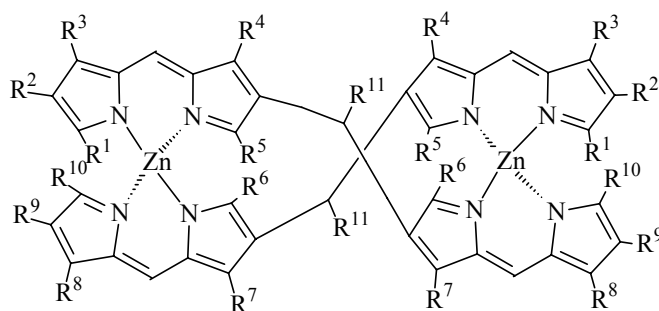
Новый перспективный класс высоко эффективных флуоресцентных красителей включает BF_2 -комплексы дипирролилметенов (BODIPY) и геликаты цинка(II) с 3,3'-*бис*(дипирролилметенами) с широким спектром практически-значимых свойств: высокая поглощающая и испускающая способность в области «терапевтического окна», интенсивная флуоресценция с квантовыми выходами до 0.99, фотоустойчивость и удовлетворительная устойчивость в физиологических средах. BODIPY, ковалентно-«пришитые» к молекулам жирных кислот, белков, антибиотиков оказались эффективными флуоресцентными «метками» при изучении процессов биотранспорта и локализации соединений в живых организмах, агентами фотодинамической терапии рака, интеркаляторами ДНК и др.

Современная проблема химии дипирролилметеновых красителей связана с отсутствием закономерностей влияния молекулярного строения хромофора (природы периферийных заместителей, спейсерной группы и др.) и условий среды на практически-значимые свойства соединений данного класса. Хотя замечено, что их оптические, особенно флуоресцентные свойства весьма чувствительны к любой, даже небольшой модификации молекулярной структуры или полярности среды, что при наличии соответствующих закономерностей позволило бы проводить целенаправленную «настройку» свойств соединений за счет структурной модернизации.

В связи с этим, авторами поставлена задача целенаправленного синтеза ряда новых BODIPY (соединения I–II) и геликатов цинка(II) (соединения III–IX) на основе 2,2'-дипирролилметенов и 3,3'-*бис*(дипирролилметенов) с закономерно меняющейся степенью алкилирования.



I: $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{R}^5=\text{R}^7=\text{Me}$; $\text{R}^2=\text{R}^6=\text{Et}$; $\text{R}^4=\text{H}$;
II: $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{R}^5=\text{R}^7=\text{Me}$; $\text{R}^2=\text{R}^6=\text{Et}$; $\text{R}^4=\text{Ph}$.



III: $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{R}_7=\text{R}_8=\text{R}_9=\text{R}_{10}=\text{Me}$; $\text{R}_{11}=\text{H}$;
IV: $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{R}_7=\text{R}_8=\text{R}_{10}=\text{Me}$; $\text{R}_2=\text{R}_9=\text{Et}$, $\text{R}_{11}=\text{H}$;
V: $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{R}_7=\text{R}_8=\text{R}_{10}=\text{Me}$, $\text{R}_2=\text{R}_9=\text{Et}$, $\text{R}_{11}=\text{Ph}$;
VI: $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{R}_8=\text{R}_9=\text{R}_{10}=\text{Me}$, $\text{R}_4=\text{R}_7=\text{Et}$, $\text{R}_{11}=\text{H}$;
VII: $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{R}_7=\text{R}_8=\text{R}_{10}=\text{Me}$, $\text{R}_2=\text{R}_9=\text{R}_{11}=\text{H}$;
VIII: $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{R}_7=\text{R}_8=\text{R}_9=\text{Me}$, $\text{R}_1=\text{R}_{10}=\text{R}_{11}=\text{H}$;
IX: $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{R}_7=\text{Me}$; $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_8=\text{R}_9=\text{R}_{10}=\text{R}_{11}=\text{H}$.

Синтезированные комплексы идентифицированы методами ^1H ЯМР, ИК-спектроскопии, элементного анализа. Спектры флуоресценции борфторидных комплексов имеют вид, характерный для молекул BODIPY-типа. Максимумы интенсивной полосы в электронных спектрах испускания растворов BODIPY в зависимости от природы раствори-

теля находятся в интервале 539–547 нм; Стоксов сдвиг достигает 25 нм, квантовый выход колеблется в интервале 0.7–0.9 и, в основном, зависит от строения лиганда. В случае же геликатов Zn(II) глобальное влияние на квантовый выход (0.002–0.99) оказывает полярность среды. Максимальная испускающая способность наблюдается в неполярных и слабополярных растворителях (бензол, циклогексан, гексан, толуол и др.).

В докладе приводятся авторские методики синтеза, обсуждаются закономерности влияния молекулярного строения хромофоров на их оптические свойства и возможные причины высокой чувствительности флуоресцентных свойств геликатов Zn(II) к полярности среды, а также предлагаются перспективные направления практического использования дипирролилметеновых красителей в качестве флуоресцентных меток и сенсоров в биохимических исследованиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН 18-П Проект-2 (2010 г.), АВЦП «Развитие научного потенциала высшей школы (2009–2010 гг.)» (проект № 2.1.1/827), ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (госконтракт № 02.740.11.0253).

МЕХАНОХИМИЧЕСКАЯ ДЕКТРУКЦИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ

В.И. Евсеенко, А.В. Душкин, Е.С. Метелева, Л.И. Деменкова

*Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН,
ул. Кутателадзе, 18, Новосибирск 630128, Россия
evseenko@solid.nsc.ru*

Ранее нами было показана возможность механохимического получения межмолекулярных комплексов растительного полисахарида арабиногалактана (АГ) с рядом малорастворимых лекарственных веществ. Во всех случаях достигалось значительное повышение водорастворимости, снижение доз (до 20 раз) и токсических побочных эффектов ЛВ. Однако, в условиях механохимического воздействия возможны превращения макромолекул полисахаридов, связанные, во-первых, с разрывом и образованием валентных связей, а во-вторых, с разрушением и возникновением более слабых межмолекулярных взаимодействий (разупорядочение, конформационные превращения и т.д.). Все это в свою очередь может привести к изменению биологической активности и токсико-фармакологических свойств полисахарида. Цель настоящей работы - исследование изменений строения и молекулярной массы ряда водорастворимых полисахаридов – арабиногалактана из лиственницы Сибирской и Гмелина, гидроксизетилкрахмала (ГЭК 200/0,5), фибрегама – гликопротеина из акации Японской, а также декстранов 10, 40 и 70 в результате механохимической обработки в различных условиях.

Для изучения этого явления в исследуемых системах мы применили метод гель-фильтрационной хроматографии. Результаты проиллюстрированы на примере полисахаридов арабиногалактана и фибрегама. Полученные хроматограммы показаны на рис. 1-2. Расчетные данные молекулярно-массовых распределений приведены в табл. 1-2.

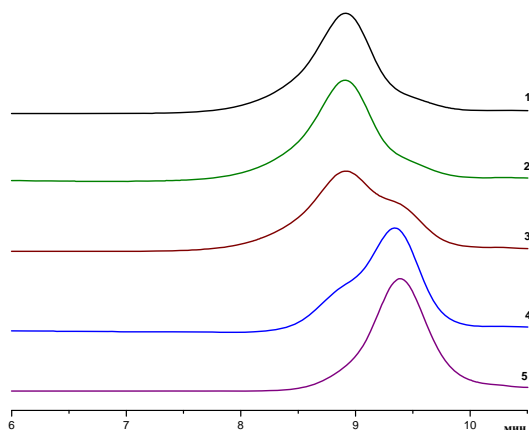


Рис. 1. Гель-хроматограммы 0,02% вес. раствора арабиногалактана. 1 – исходного; 2 – обработанного в мельнице ВМ в течение 2 часов; 3 – обработанного в мельнице ВМ в течение 24 часов; 4 – в мельнице АГО в течение 10 мин; 5 – в мельнице ВМ 48 часов (смешанная шаровая загрузка); Элюент – 0,1 н LiNO₃

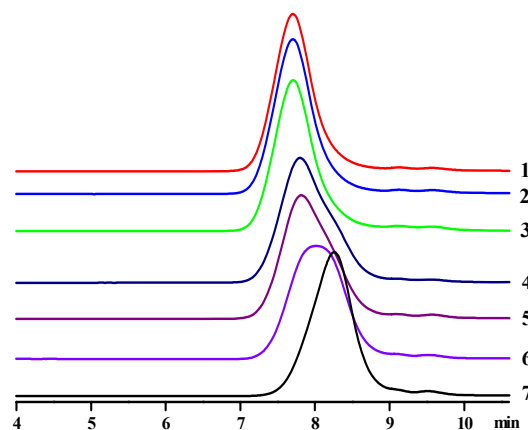


Рис. 2. Гель-хроматограммы 0,02% вес. раствора фибрегама исходного – 1, обработанного в мельнице ВМ в течение 2 часов – 2, 4 часов – 3, 24 часов – 4 и в мельнице АГО-2 в течение 5 мин – 5, 10 минут – 6, 20 мин – 7

Из этих результатов следует, что при использовании интенсивного режима механической обработки в планетарной мельнице АГО-2 происходит значительное снижение молекулярной массы макромолекул полисахаридов. Фактически, согласно полученным хроматограммам, макромолекула арабиногалактана ММ~19 кДа «разбивается» на 2 равных осколка ММ~8-9 кДа.

Таблица 1

**Молекулярно-массовые характеристики образцов арабиногалактана
до и после механохимической обработки**

Способ получения	$Mm_1 (t_1)$	$Mm_2 (t_2)$
Исходный	19500 (8,9)	-
ВМ 2 часа	19100 (8,9)	-
ВМ 24 часа	18700 (8,9)	7400 (9,3)
АГО 10 мин	19000 (9,0)	8300 (9,3)
ВМ 48 часов (смеш. ш.з.)	-	8800 (9,4)

Таблица 2

**Молекулярно-массовые характеристики образцов фибрегама
до и после механохимической обработки**

Способ получения	$Mm_1 (t_1)$	$Mm_2 (t_2)$
Исходный	739000 (7,704)	-
ВМ 2 часа	739000 (7,704)	-
ВМ 4 часа	739000 (7,704)	-
ВМ 24 часа	649000 (7,798)	372000 (8,201)
АГО 5 мин	630000 (7,819)	415000 (8,122)
АГО 10 мин	477000 (8,021)	-
АГО 20 мин	344000 (8,258)	-

В табл. 3 также приведены данные по изменению молекулярной массы полисахаридов после интенсивной механохимической обработке. Во всех случаях наблюдается уменьшение молекулярной массы. Причем, чем степень деструкции уменьшается при снижении молекулярных масс исследованных полисахаридов (за исключением арабиногалактана).

Таблица 3

**Молекулярно-массовые характеристики образцов полисахаридов
до и после механохимической обработки**

Полисахарид	$Mm_1(\text{исх})$	Mm_2 (после интенсивной мех. обработки)
Декстран 10	12570	11490
Арабиногалактан	19500	8800
Декстран 40	35310	27280
Декстран 70	58560	31320
Гидроксиэтилкрахмал	313480	164440
Фибрегам	739000	344000

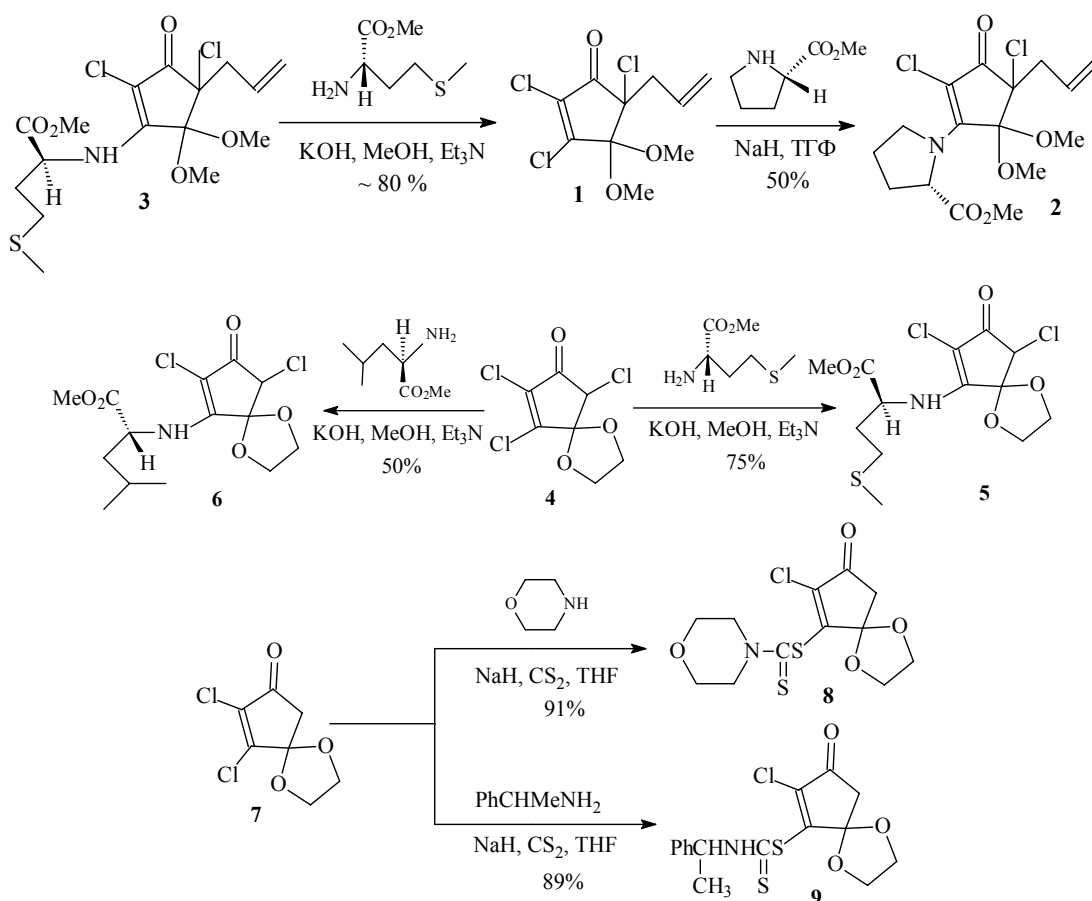
С точки зрения использования исследованных полисахаридов в составе БАД и лекарственных средств, в технологических процессах их приготовления желательно избегать заметного изменения молекулярно-массовых характеристик полимерных материалов, так как в противном случае могут потребоваться дополнительные испытания и стандартизация продуктов. Вследствие этого, целесообразно использовать «мягкий» режим механической обработки.

ПОЛИГЕТЕРОФУНКЦИОНИЛИРОВАННЫЕ ЦИКЛОПЕНТЕНОНЫ

В.А. Егоров, Ф.А. Гималова, М.С. Мифтахов

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450054, Уфа, пр. Октября, 71
bioreg@anrb.ru*

В связи с ростом вирусных заболеваний в мире поиск новых соединений, обладающих антивирусной активностью, остается актуальной задачей для химиков-синтетиков. В этом плане, безусловно, перспективны циклопентенонового типа природные соединения и аналоги [1,2]. Ранее было показано, что производные 5-аллил-2,3,5-трихлорциклопент-2-енона **1** с L-пролином и L-метионином **3** - соединения **2** и **3** [3] по данным Southern Research Institute (USA, Maryland) высокоактивны по отношению к вирусу H1N1. В продолжение этих исследований для последующего биотестирования нами синтезированы соединения **5** и **6** – новые конъюгаты хлорциклопентенена **4** с L-метионином и D-лейцином. Также взаимодействием дихлорциклопентенена **7** с генерируемыми из CS₂ и аминов (морфолин, α-метилбензиламин) действием NaH соответствующих натриевых солей аминокарбодитиолатов получены новые дитиокарбаматные производные **8** и **9**.



1. Berger G.O., Tius M.A. J.Org.Chem., 2007, 72, 6473.

2. Mohapatra D.K., Mondal D., Gurjar M.K. Tetrahedron, 2007, 63, 2613.

3. Гималова Ф.А., Егоров В.А., Торосян С.А., Мифтахов М.С. Журнал орг. химии, 2007, 43, 7, 987.

ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ (-)-ЦИТИЗИНА СОПРЯЖЕННЫМИ СЛОЖНЫМИ ЭФИРАМИ УГЛЕВОДОВ

Н.А. Ермолаева, А.В. Минилбаева, И.П. Цыпышева, А.Н. Лобов, М.С. Юнусов

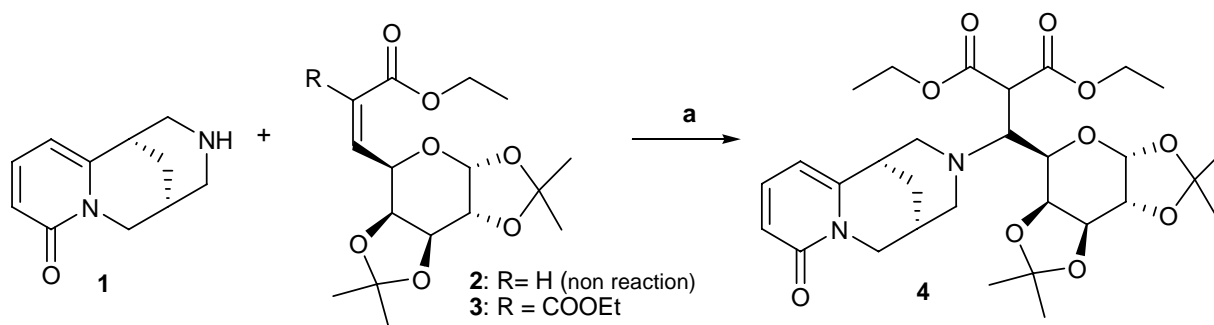
Институт органической химии УНЦ РАН,
450054, Уфа, просп. Октября, 71
tsipisheva@anrb.ru

Башкирский государственный университет
450074, г. Уфа, ул. З. Валиди, 32

Сопряженное присоединение N-нуклеофилов к α,β -ненасыщенным карбонильным субстратам является одним из наиболее распространенных подходов к синтезу биологически активных β -аминокарбонильных соединений, включая β -аминокислоты и β -лактамы. Асимметрические варианты этой реакции получили широкое распространение, и это направление продолжает интенсивно развиваться [1, 2].

Хинолизининовый алкалоид (-)-цитизин активно вступает в реакцию Михаэля с енонами и эфирами акриловой кислоты [3, 4]. Взаимодействие (-)-цитизина **1** с α,β -ненасыщенными сложными эфирами ряда α -D-галакто-гексадиальдо-1,5-пиранозы **2** и **3** представлено на схеме 1.

Схема 1



а) 1,5 экв. **1**, 1 экв **2** или **3**, CH₂Cl₂, 20° С, 4 дня.

Z-Эфир **2** в указанных условиях не вступал в реакцию с **1**. Замена моноэфира **2** на малонат **3** позволила получить аддукт **4** с выходом 67% в виде единственного диастереомера. Строение гликозилированного алкалоида **4** установлено на основании данных ЯМР спектроскопии ¹H и ¹³C.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 09-03-00685-а.

1. Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. MacMillan, J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 9328.
2. D. Enders, C. Wang, J. X. Liedich, Chem. Eur. J., 2009, 15, 11058.
3. Т. В. Хакимова, О. А. Пухлякова, Г. А. Шавалеева, А. А. Фатыхов, Е. В. Васильева, Л. В. Спирихин, Химия природ. соединений, 2001, 4, С. 301
4. Д.В. Шишкин, А.Р. Шаймуратова, А.Н. Лобов, Н.З. Байбулатова, Л.В. Спирихин, М.С. Юнусов, Н.С. Макара, Н.Ж. Басченко, В.А. Докичев, Химия природ. Соединений, 2007, 43, 157.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ В РАСТЕНИИ *FERULA VARIA* И В ЕГО ОТХОДАХ ПРОИЗВОДСТВА

К.С. Жауынбаева

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз,
100170 г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77
Klara-68@rambler.ru*

Надземная часть растения *Ferula varia* используется в качестве растительного сырья для получения препарата цинарозида, выпускаемого Институтом химии растительных веществ. С целью комплексного исследования проводили сравнительное изучение водорастворимых полисахаридов в надземной части *Ferula varia* и в отходах производства препарата цинарозида.

Ferula varia относится к сем. *Apiaceae*, широко распространена на территории Средней Азии.

После извлечения лекарственного препарата из *Ferula varia* экстракцией спиртом остается шрот. Из этих отходов выделяли полисахариды. Остаток растения экстрагировали водой при гидромодуле 1:5, 1:3. Водные экстракты упаривали и осаждали спиртом. Выпавший осадок отделяли центрифугированием, промывали спиртом и сушили. Выход водорастворимого полисахарида (ВРПС) составляет 12,8%.

ВРПС представляет собой порошок с кремовым оттенком, хорошо растворим в воде, относительная вязкость $\eta_{\text{отн}}$ 2.3 (с1,0: H₂O), имеет ММ 25.500.

Для установления моносахаридного состава ВРПС подвергали полному кислотному гидролизу (1 н. H₂SO₄, 8ч.). Методом бумажной и газожидкостной хроматографии обнаружили арабинозу, галактозу в соотношении 9,2:1 соответственно. В ИК-спектре арабиногалактана идентифицированы полосы поглощения, характерные для этих полисахаридов.

Таким образом, ВРПС *Ferula varia* относится к полисахаридам типа арабиногалактанов (АГ). Известно, что большинство арабиногалактанов обладают иммуностимулирующей активностью.

ФЕНОЗАН КАЛИЯ КАК ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ТКАНЕЙ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ И ИШЕМИИ

И.В. Жигачева, Л.С. Евсеенко, Е.Б. Бурлакова

*Институт Биохимической физики им. Н.М. Эмануэля,
119334 г. Москва, ул. Косыгина
zhigacheva@mail.ru*

Устойчивость тканей различных органов и систем к гипоксии сильно различается. Наиболее чувствительными к гипоксии являются клетки нервной системы, на втором месте находятся клетки сердечной мышцы (кардиомиоциты) [1]. В этих условиях центральную роль в регуляции клеточной смерти (апоптоза) играют митохондрии. В норме (аэробные условия) дыхательная цепь митохондрий генерирует незначительную часть O_2^- и H_2O_2 , выполняющих роль сигнальных молекул и необходимых для жизнедеятельности организма. Однако, при гипоксии и ишемии продукция активных форм кислорода (АФК) митохондриями резко возрастает [2-4]. При этом снижается активность антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы, ГПО) [5,6], что ограничивает способность клеток инактивировать АФК.

Можно предположить, что основным свойством препаратов, обуславливающих устойчивость клеток и всего организма к гипоксии и ишемии, является снижение чрезмерной продукции АФК, приводящее к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биологических мембранах. Для исследования препаратов на наличие таких свойств была разработана модель «старения» (длительного хранения) митохондрий, которая, по нашему мнению, должна была обеспечить увеличение продукции АФК и активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах митохондрий. Поскольку известно, что пространственно-затрудненные фенолы в большинстве случаев обладают антиоксидантными свойствами, в качестве объекта исследования был выбран препарат фенозан калия (калиевая соль 2,6-дитрет-бутил-4-гидроксифенил-пропионовой кислоты), который добавляли в среду инкубации митохондрий.

«Старение» увеличивало интенсивность флуоресценции продуктов ПОЛ в 3-4 раза. Введение препарата приводило к снижению флуоресценции продуктов ПОЛ и носило дозозависимость. Препарат в концентрации 10^{-5} ; 10^{-6} и 10^{-7} М оказывал слабое воздействие на интенсивность процессов перекисного окисления липидов. В концентрациях 10^{-8} - 10^{-16} и 10^{-18} - 10^{-22} М фенозан калия снижал интенсивность флуоресценции продуктов ПОЛ до контрольного уровня.

Для дальнейших исследований нами были выбраны концентрация 10^{-5} М, оказывающая слабое воздействие на продукцию АФК, и 10^{-14} М, снижающая продукцию АФК до контрольных значений.

Введение крысам препарата в дозе 10^{-14} М уже спустя 1 час после инъекции приводило к увеличению содержания ненасыщенных жирных кислот и снижению содержания насыщенных в мембранах митохондрий. Содержание стеариновой кислоты уменьшалось в 1,3 раза, пальмитиновой – в 1,5 раза. В это же время содержание пальмитоолеиновой, линолевой и линоленовой кислот возрастало в 1,3; 1,2; 3,5 раза соответственно. В результате отношение ненасыщенных кислот к насыщенным росло с $1,27 \pm 0,10$ до $2,04 \pm 0,06$. Следует подчеркнуть, что спустя 1 час после инъекции содержание суммарного количества олеиновой, линоленовой и линолевой кислот в мембранах митохондрий увеличивалось с 30 до 42-45%. При этом вклад линолевой кислоты в суммарное количество ненасыщенных жирных кислот с 18 углеродными атомами возрастало с 3% в контроле до 33% в опыте. Сходные изменения жирно-кислотного состава мембран наблюдались при адаптации животных к холоду [7]. Через 3 часа в суммарной фракции липидов мембран митохондрий процентное содержание насыщенных жирных кислот оставалось сниженным, а ненасыщенных даже несколько возрастало. При этом содержание арахидоновой кислоты в мембранах митохондрий через час по-

сле инъекции снижалось на 20%, а через 3 часа – на 40%, что в свою очередь способствовало снижению продукции АФК в клетках [8,9].

Эти изменения отражались и на физиологических показателях. Введение препарата животным в этой дозе на 20-30% повышало выживаемость животных в условиях гипоксии и низкотемпературного стресса.

Полученные данные свидетельствуют о возможности использования фенозана для защиты тканей от свободнорадикальной атаки в условиях ишемии и гипоксии.

1. *Klas Blogren, Henric Hagberg. Free Radical Biol. And Medicine* 2006, 40, 388.
2. *T. Kristian. Cell Calcium* 2000, 36, 221.
3. *S.P. Sandler, D.J. Basset, S.J. Harrison, D. Pearse, J.L. Zweier, P.M. Becker. Lung*, 2000, 178, 2, 105.
4. *Ambrosio G., J.L. Zweier, Duilio C. et all. O. Biol. Chem.* 1993, 268, 1832.
5. *Коган А.Х., Кудрин А.Н., Кактурский Л.В., Лосев Н.И. Патол. Физиология и эксперим. Терапия*, 1992, 2, 5.
6. *Хмелевский Ю.В. Подберезкина Н.В., Задорина О.В. и др. Вопросы мед. Химии*, 1992, 5, 30.
7. *Спиридонова В.А., Юськович А.К., Агереев А.П. Биол. науки*, 1982, № 3, 115.
8. *Flahenty J.T. Amer. J.Med.* 1991, 91, 79.

АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИДОВ

Р.Р. Заринов, Л.Р. Якупова

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Уфа, Россия
Башкирский государственный университет, химический факультет, Уфа, Россия
jkupova@anrb.ru*

В настоящей работе на антирадикальную активность были исследованы 4'-хлор-N-(2-циклопент-1-ен-1-илфенил)бензамид и N,N'-бис(2-циклопент-1-ен-1-илфенил)этандиаמיד.

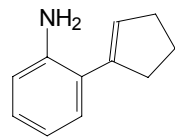
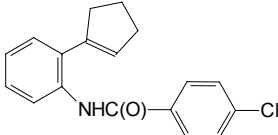
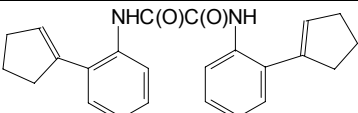
Для тестирования использовали модельную систему иницированного радикально-цепного окисления 1,4-диоксана. Иницирование осуществляли азодиизобутиронитрилом (АИБН) при температуре 333 К, скорость иницирования (w_i) составляла $6.4 \cdot 10^{-8}$ моль·(л·с)⁻¹ ($[АИБН] = 1.2 \cdot 10^{-2}$ моль/л). Окисление 1,4-диоксана в отсутствие ингибиторов протекает в режиме цепной неразветвленной реакции с квадратичным обрывом цепи.

Для количественной оценки эффективности ингибирования экспериментальные результаты были обработаны в соответствии с уравнением:

$$F = w_0/w - w/w_0 = fk_7(2k_6)^{-0.5} \cdot [InH] \cdot w_i^{-0.5}$$

где w_0 и w – начальные скорости поглощения кислорода в отсутствие и в присутствии ингибитора, соответственно; $[InH]$ – начальная концентрация ингибитора (концентрация варьировалась от 10^{-4} до 10^{-3} моль/л), fk_7 – константа скорости обрыва цепи окисления в результате гибели пероксидных радикалов по реакции с ингибитором; f – стехиометрический коэффициент ингибирования.

Полученные результаты (w_0 и w) были обработаны в рамках приведенного уравнения, что привело к удовлетворительной линейной зависимости параметра F от $[InH]$. Это позволило определить константы скорости ингибирования (fk_7), которые приведены в таблице. Там же для сравнения приведено измеренное нами значение для орто-(циклопент-1-енил)анилина.

Соединение		$fk_7/\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$
орто-(циклопент-1-енил)анилин		$(1.8 \pm 0.2) \cdot 10^5$
4'-хлор-N-(2-циклопент-1-ен-1-илфенил)бензамид		$(1.6 \pm 0.5) \cdot 10^3$
N,N'-бис(2-циклопент-1-ен-1-илфенил)этандиаמיד		$(1.8 \pm 0.2) \cdot 10^3$

Таким образом, 4'-хлор-N-(2-циклопент-1-ен-1-илфенил)бензамид и N,N'-бис(2-циклопент-1-ен-1-илфенил)этандиаמיד обладают способностью обрывать цепи окисления по реакции с пероксидными радикалами, однако их эффективность намного слабее по сравнению с орто-(циклопент-1-енил)анилином.

ДИЗАЙН ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ КАРКАСНЫХ ФРАГМЕНТОВ

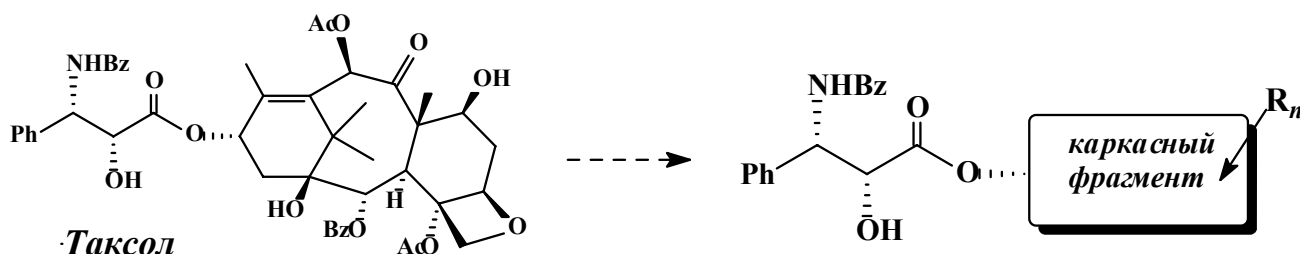
О.Н. Зефирова, Е.В. Нуриева, Д.В. Шишов, Х. Лемке, Н.В. Зык,
И.И. Баскин, В.А. Палюлин, Н.С. Зефирова, С.А. Кузнецов

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет,
119991, Ленинские горы, 1, стр.3

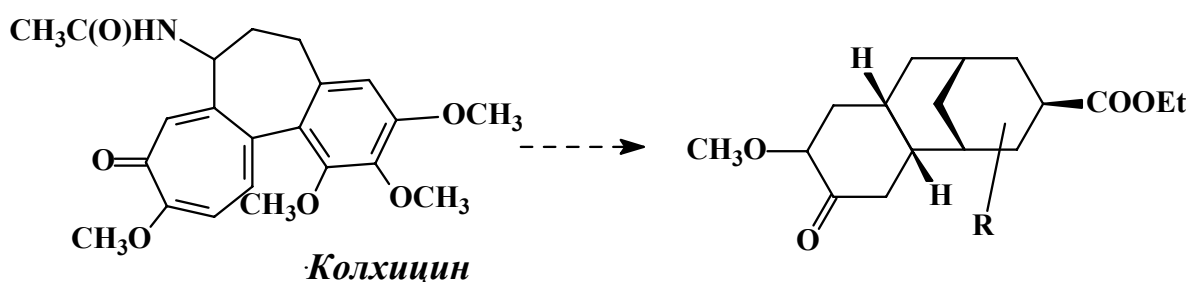
olgaz@org.chem.msu.ru

Институт Клеточной биологии и биологических систем
Росток, Германия

Нами изучаются возможности использования различных каркасных фрагментов в дизайне веществ, обладающих противоопухолевой активностью. В рамках этих исследований проведена серия работ по созданию потенциальных биоизостерических аналогов известного противоракового препарата *таксола* с очень «упрощенной» структурой, содержащей бицикло[3.3.1]нонановый или адамантановый каркасы [1–3]:

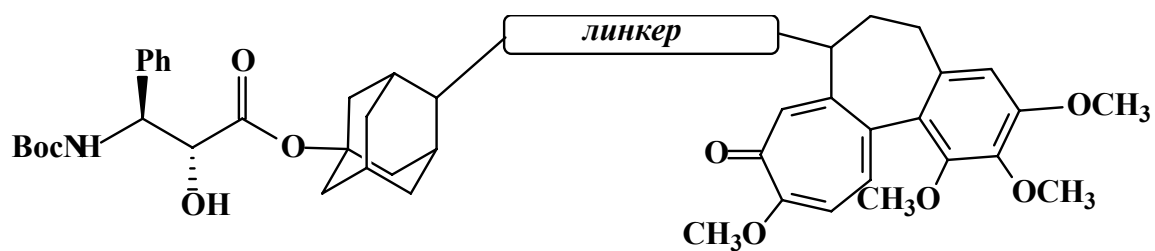


Начато также изучение возможности получения биоизостерических аналогов противоопухолевого препарата *колхицина* на основе каркасных структур (структурный тип предложен с помощью метода компьютерного молекулярного моделирования):



Первые попытки получения таких соединений с помощью реакции диенового синтеза не увенчались успехом, в связи с чем разработаны иные пути их получения.

В рамках рассматриваемых работ нами синтезированы также необычные гибридные соединения, объединяющие в своей молекуле фрагменты колхицина и одного из упомянутых выше «упрощенных аналогов» таксола [2]:



Эти соединения блокируют деление клеток карциномы легких человека А459 в наномолярном интервале концентраций.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ, ОХНМ РАН и немецкого фонда имени Александра Гумбольдта (Alexander von Humboldt Foundation)

1. O.N. Zefirova, E.V. Nurieva, H. Lemcke et al. Mendeleev Commun., 2008, 18, 183.
2. O.N. Zefirova, E.V. Nurieva, H. Lemcke, et al. Bioorg. & Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5091.
3. E.V. Нуриева, О.Н. Зефирова и др. Вест. Моск. Ун-та. Серия 2. Химия, 2009, 50, 273.

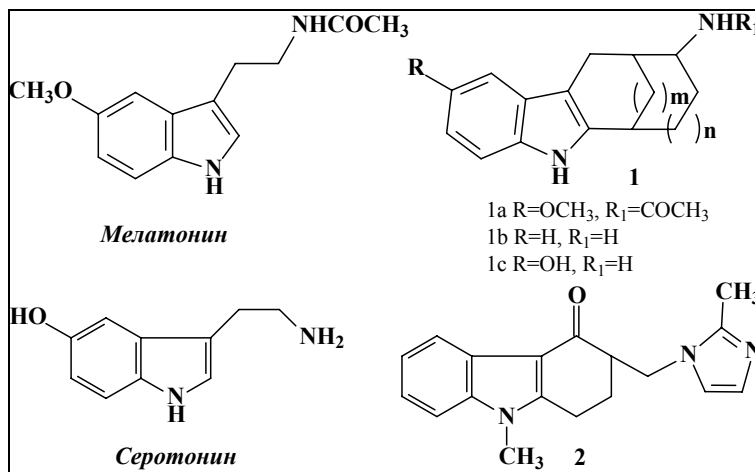
КАРКАСНЫЕ ФРАГМЕНТЫ В ДИЗАЙНЕ КОНФОРМАЦИОННО ОГРАНИЧЕННЫХ АНАЛОГОВ ЭНДОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

**О.Н. Зефирова, Т.Ю. Баранова, П.М. Васильев, Д.С. Яковлев,
А.А. Спасов, Н.С. Зефирова**

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет,
119991, Ленинские горы, 1, стр.3
olgaz@org.chem.msu.ru,

Волгоградский государственный медицинский университет,
Волгоградский научный центр Российской Академии медицинских наук

В настоящей работе нами синтезированы аналоги природного гормона мелатонина и эндогенного нейромедиатора серотонина с ограниченной конформационной подвижностью, которая достигается необычным образом – включением боковой цепи мелатонина или серотонина в бициклический каркас, конденсированный с индольным ядром (общая формула **1**).



Синтез соединений типа **1** с бицикло[3.3.1]нонановым, бицикло[3.2.1]октановым и бицикло[2.2.2]октановым каркасами осуществляли из соответствующих замещенных каркасных кетонов в несколько стадий, ключевой из которых является формирование индольного фрагмента на бицикле по реакции Фишера [1, 2].

Соединения были изучены на предмет выявления активности по отношению к MT₁ и MT₂ подтипам мелатониновых рецепторов и 5-HT₃ подтипу серотониновых рецепторов (последний был выбран на основании структурной аналогии полученных соединений с известным 5-HT₃-блокатором – ондансетроном (**2**)). Три соединения типа **1a** проявили высокую активность к MT₁ и MT₂ рецепторам *in vitro*, в то время как серотониновые аналоги оказались практически неактивны ни *in vitro*, ни *in vivo* (что было продемонстрировано на двух экспериментальных биологических моделях с использованием ондансетрона в качестве контроля).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований.

1. Баранова Т.Ю., Зефирова О.Н., Аверина Н.В., Боярских В.В., Борисова Г.С., Зык Н.В., Зефирова Н.С., ЖОрХ, 2007, 43, 1201.
2. Baranova T.Yu., Averina N.V., Zyk N.V., Zefirov N.S., Lyssenko K.A., Antipin M.Yu. and Zefirova O.N. Mendeleev Commun., 2009, 19, 1, 10.

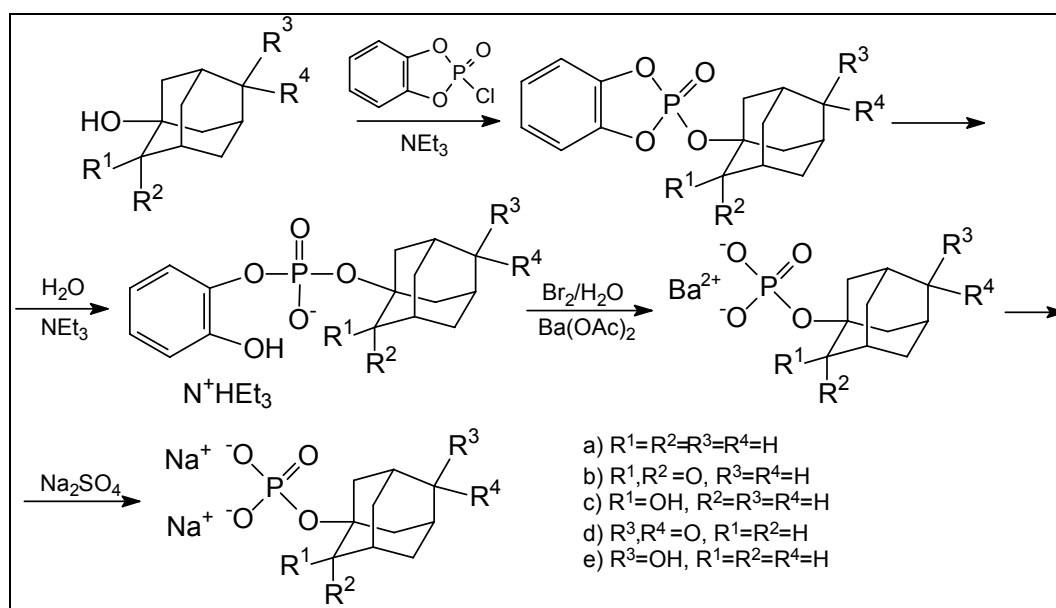
НОВЫЙ СТРУКТУРНЫЙ КЛАСС ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ИНОЗИТМОНОФОСФАТАЗЫ

И.С. Рагузин, Е.В. Нуриева, О.Н. Зефирова

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Химический факультет, 119991, Ленинские горы, 1, стр. 3
olgaz@org.chem.msu.ru

Ингибиторы фермента инозитмонофосфатазы (катализирующего реакцию гидролиза *мио*-инозитмонофосфата) являются потенциальными терапевтическими средствами для лечения маниакально-депрессивных психозов. Высокой ингибирующей активностью по отношению к этому ферменту обладают соли лития, а также некоторые структурные аналоги *мио*-инозита, в том числе ароматические. Однако все они плохо проходят через гематоэнцефалический барьер в мозг, что затрудняет их клиническое использование.

В настоящей работе с помощью метода компьютерного молекулярного моделирования нами предложен новый структурный класс потенциальных ингибиторов инозитмонофосфатазы на основе эфиров фосфорной кислоты с замещенными и незамещенными каркасными спиртами. Такие структуры обладают большей липофильностью по сравнению с производными *мио*-инозита и, соответственно, имеют больше шансов для прохождения гематоэнцефалического барьера. Для синтеза предложенных структур мы использовали методику фосфатирования алмагантановых спиртов *о*-фениленфосфохлоридатом, которая позволяет получать фосфаты вторичных и третичных спиртов в виде натриевых солей:



С помощью указанного реагента были получены эфиры фосфорной кислоты с алмагантанолом-1 и алмагантанолом-2, а также с несколькими более сложными алмагантановыми спиртами (см. схему). Испытания синтезированных веществ на способность ингибировать инозитмонофосфатазу предполагается провести спектрофотометрическим методом с использованием молибдата аммония и малахитового зеленого, образующих окрашенный комплекс с фосфорной кислотой.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ и ОХНМ РАН.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ГОССИПОЛА

Х.Л. Зияев, К.Ж. Режепов, Н.И. Барам, А.И. Исмаилов

Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз,
Ташкент, 100125, ул. Мирзо Улугбека, 83
rcuralus@mail.ru

Полифункциональность структуры госсипола – специфического пигмента растений родов *Gossypium L.*, *Cienfuegosia Cav.*, *Thespesia Sol.*, *Cocia Lewt.* семейства *Malvaceae* – позволяет осуществлять на его основе реакции этерификации, азосочетания и конденсации (схема). Естественно, что такие структурные особенности ГП должны были найти отражение и в проявлении биологической активности.

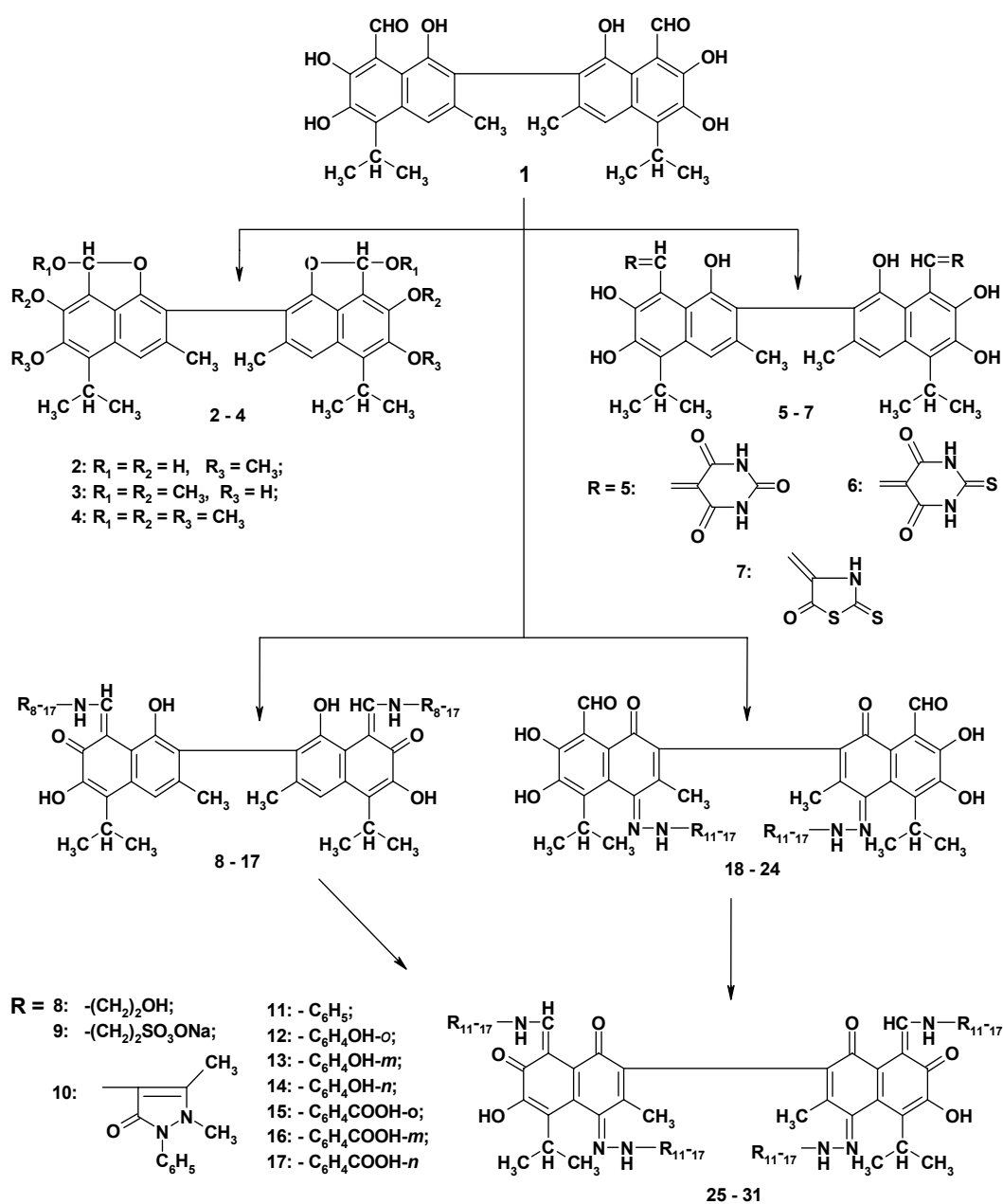


Схема химических превращений госсипола

ЭПИМЕРИЗАЦИЯ *D*-АРАБИНОЗЫ В *D*-РИБОЗУ

Н.Д. Зубарева, Д.В. Курилов, И.В. Разманов, Е.И. Клабуновский

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
119991, Москва, Ленинский просп., 47
nzubr@server.ioc.ac.ru*

D-Рибоза – углевод, естественным образом присутствующий в организме человека и жизненно необходимый (наравне с креатином) для синтеза АТФ. Кроме того, этот моносахарид широко применяется в фармацевтической практике.

Прежде всего, *D*-рибоза – один из ключевых полупродуктов в производстве витамина В₂ (рибофлавина) [1].

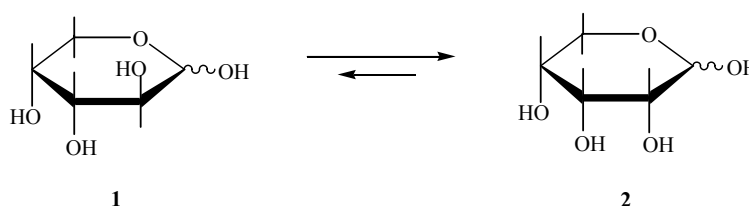
Спортивная добавка «Creati-ribose caps» (фирма-производитель: «Performance») содержит комбинацию *D*-рибозы и креатина моногидрата. Сочетание этих двух компонентов по сравнению с использованием чистого креатина моногидрата способствует повышению более чем вдвое силовой работоспособности и эффективному восстановлению мышечной активности после физических нагрузок.

В препарате «Oftan Catachrom» (фирма-производитель: «Santen OY», Финляндия) [2,3], применяемом для лечения катаракты и оказывающем антиоксидантное действие с улучшением метаболизма и трофики тканей глаза, *D*-рибоза является структурным фрагментом одного из компонентов – аденозина.

Наконец, *D*-рибоза представляет ценное исходное соединение как энантиомерно чистый синтетический блок для конструирования С-кольцевого фрагмента таксола [4] (относящегося к классу таксанов) – действующего начала противоопухолевого препарата растительного происхождения «Paclitaxel» (фирма-производитель: «Bristol-Myers Squibb», USA) [5].

Одним из наиболее результативных подходов к получению *D*-рибозы является эпимеризация *D*-арабинозы (и соответствующая эпимеризация *L*-арабинозы в *L*-рибозу), катализируемая молибденовой кислотой или ее солями [6,7].

Нами изучен процесс эпимеризации *D*-арабинозы (1) в *D*-рибозу (2) в присутствии борной кислоты и каталитических количеств парамолибдата аммония:



Эпимеризацию проводили при кипячении смеси *D*-арабинозы, борной кислоты и катализатора в спиртовой (EtOH, *i*-PrOH) либо водной среде в течение 1-4 ч.

Разделение смеси *D*-рибоза-*D*-арабиноза и отделение углеводов от борной кислоты и молибдата осуществлено на коммерчески доступных отечественных смолах: катионите КУ-2-8 в Н⁺- и Са⁺²- форме и слабоосновном анионите АН-31.

Разработан ГЖХ-анализ смеси *D*-рибоза-*D*-арабиноза в виде ацетильных производных. Условия хроматографического анализа: хроматограф «Биохром-1», стеклянная капиллярная колонка (фаза – полисилоксан ХЕ-60, 20 м x 0.25 мм); пламенно-ионизационный детектор; газ-носитель – азот, скорость потока - 30 мл/мин; температура колонки 175°C, температура детектора 190°C, температура испарителя 240°C.

В ходе анализа смеси углеводов *D*-рибоза хроматографируется в виде 3-х, а *D*-арабиноза – в виде 4-х пиков, соответствующих их аномерам α- и β-пиранозных и фуранозных форм. Относительное содержание углеводов в смеси вычисляли методом простой нормировки. Для

оценки точности количественного хроматографического анализа использован метод внутреннего стандарта.

Найдены условия получения *D*-рибозы эпимеризацией *D*-арабинозы, при которых удалось на стадии выделения получить 63% рибозы (в расчете на исходное количество арабинозы), из них 28% чистой (100%) *D*-рибозы, остальные 35% - в смеси с *D*-арабинозой – могут быть возвращены без потерь в новый цикл эпимеризации. Следует отметить, что выход полученной нами чистой *D*-рибозы (в одном цикле эпимеризации) в 1.5-2 раза превышает литературные данные [7].

1. Березовский В.М. Химия витаминов, М.: Пищевая промышленность, 1973, 507.
2. Полунин Г.С. Consilium Medicum, Офтальмология, 2001, 3, 12, 9.
3. Лумпова Т.Н. Рус. Мед. Журн. (Приложение. Клиническая Офтальмология), 2007. 8. 4. 167.
4. Paquette L.A., Bailey S. J. *Org. Chem.*, 1995, 60, 7849.
5. Блюменберг А.Г. Рус. Мед. Журн., 2003, 11, 11, 648.
6. Bilik V., Čaplovič J. *Chem. Zvesti.*, 1973, 27, 547.
7. Angyal S.J. *Aust. J. Chem.*, 2005., 58, 58.

НОВЫЕ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ СУБСТАНЦИИ $Du_{1-x}Y_xTaO_4$

**М.Г. Зуев, Л.П. Ларионов, И.М. Стрекалов, А.А. Пупышев,
В.Ю. Давыдова, Д.Н. Кликодуева, А.И. Неуймин**

*Институт химии твердого тела УрО РАН,
620990, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 91
zuev@ihim.uran.ru*

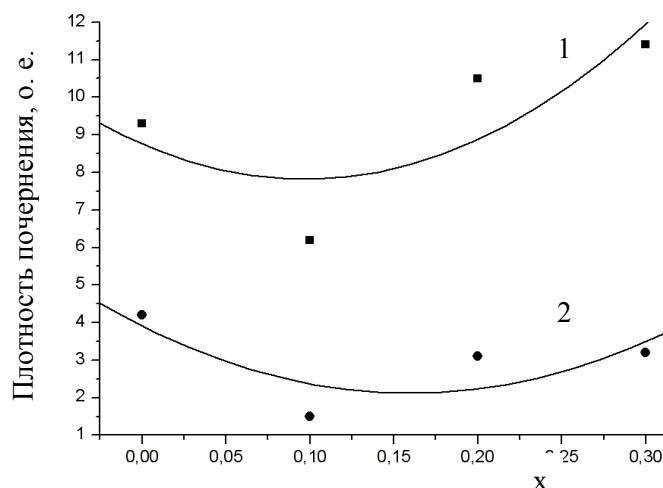
*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,
620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106*

*ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»,
620109, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 17*

*ГОУ ВПО Уральский государственный технический университет – УПИ,
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19*

Известно, что современные диагностические и лечебные технологии в медицине невозможны без использования рентгеноконтрастных средств (РКС). Практически нет ни одного органа и системы в организме человека, в диагностике заболеваний которых не применялись бы контрастные вещества. Твердофазным методом синтезированы новые твердые растворы состава $Du_{1-x}Y_xTaO_4$, которые могут использоваться в качестве субстанций для получения РКС. В таблице представлены параметры кристаллической решетки твердых растворов.

x	$a, \text{Å}$	$b, \text{Å}$	$c, \text{Å}$
0	5,377	5,507	5,052
0.1	5,327	5,468	5,064
0.2	5,319	5,462	5,060
0.3	5,323	5,465	5,057



На рисунке изображены зависимости от состава твердых растворов плотности почернения (относит. ед.) рентгеновской пленки, на которой были сфотографированы флаконы с 10%-ой концентрацией гелевой формы РКВ. Флаконы облучали рентгеновскими квантами на аппарате РУМ-20М, Си-излучение. Физико-технические условия (ФТУ) облучения: $U = 48$ кВ, $I = 40$ (кривая 1) и 100 мА (кривая 2). Из графиков можно заключить, что рентгеноконтрастность субстанций на основе твердых растворов можно регулировать их составом. Наибольшая контрастность для состава $Du_{0,9}Y_{0,1}TaO_4$.

Работа выполнена при финансовой поддержке проектов фундаментальных исследований, выполняемых в ИХТТ УрО РАН в 2009 – 2011 гг.: междисциплинарного «Развитие основ медицинской химии твердого тела для дизайна новых лекарственных средств (рентгеноконтрастные вещества)» и проекта, выполняемого по программам Президиума РАН «Моделирование свойств активных центров, направленный синтез и экспериментальное исследование новых материалов для рентгенодиагностики».

ФАЗЫ ПЕРЕМЕННОГО СОСТАВА КАК ОСНОВА ДЛЯ ДИЗАЙНА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

М.Г. Зуев, Л.П. Ларионов, Б.Г. Юшков, А.М. Карпов, И.М. Стрекалов,
С.А. Бриллиант, Е.А. Мухлынина

*Институт химии твердого тела УрО РАН
620990, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 91
zuev@ihim.uran.ru*

*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН
620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106*

*ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»
620109, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 17*

Синтезированы новые рентгеноконтрастные вещества (РКВ): твердые растворы $Gd_{1-x}Y_xTaO_4$ ($x = 0 - 0.4$). В таблице приведены параметры кристаллической решетки растворов. Как следует из этой таблицы, зависимость параметров от x носит линейный характер. Следовательно, согласно правилу Вегарда в структуре происходит замещение гадолиния атомами иттрия. Гелевые формы этих РКВ относятся к рентгеноконтрастным средствам нового поколения. На рис. 1 изображена зависимость от состава твердых растворов плотности почернения (относит. ед.) рентгеновской пленки, на которой были сфотографированы флаконы с 10%-ой концентрацией гелевой формы РКВ. Флаконы облучали рентгеновскими квантами на аппарате РУМ-20М, Си-излучение. На графике хорошо видно: изменяя количественный состав РКВ, содержащий одни и те же химические элементы, можно изменять контрастность субстанций, что весьма актуально для конструирования новых рентгеноконтрастных средств. Таким образом, можно непрерывно изменять специфическую эффективность субстанций, плавно варьируя их состав.

x	$a, \text{Å}$	$b, \text{Å}$	$c, \text{Å}$
0	5,405	11,063	5,051
0.1	5,39984	11,00022	5,04116
0.2	5,36577	10,94361	5,03485
0.3	5,33737	10,88293	5,03092
0.4	5,28313	10,80543	5,02618

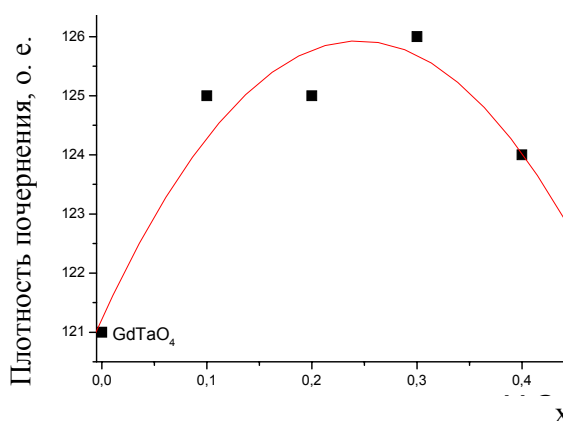


Рис. 1. Зависимость плотности почернения рентгеновской пленки от состава РКВ

Изучены острая, субхроническая токсичность, алергизирующее и местнораздражающее действия, безопасность их применения в эксперименте на животных. Исследуемые водные суспензии РКВ вводили белым крысам и кроликам породы «Шиншилла» 5 раз в неделю в течение 30 суток внутривенно, а также путем кожных аппликаций (крысы, мыши, кролики). Проводили конъюнктивные пробы (кролики). Изучали ориентировочно-исследовательские реакции белых крыс в «открытом поле» и состояние их сердечной деятельности после аппликаций и внутривенного введения суспензий РКВ.

Проводили анализ периферической крови и осмотической стойкости эритроцитов (крысы). Оценка распределения эритроцитов по диаметрам и изменению их осмотической стойкости производилась на анализаторе методом малоуглового светорассеяния. Обнаружены зависимости показателей крови от состава твердых растворов, обусловленные, по-видимому, различным проникновением частиц растворов через биологические мембраны. На рис. 2 представлены зависимости от состава твердых растворов характеристик осмотической стойкости эритроцитов крыс после 30-суточного внутрижелудочного введения водной суспензии РКВ.

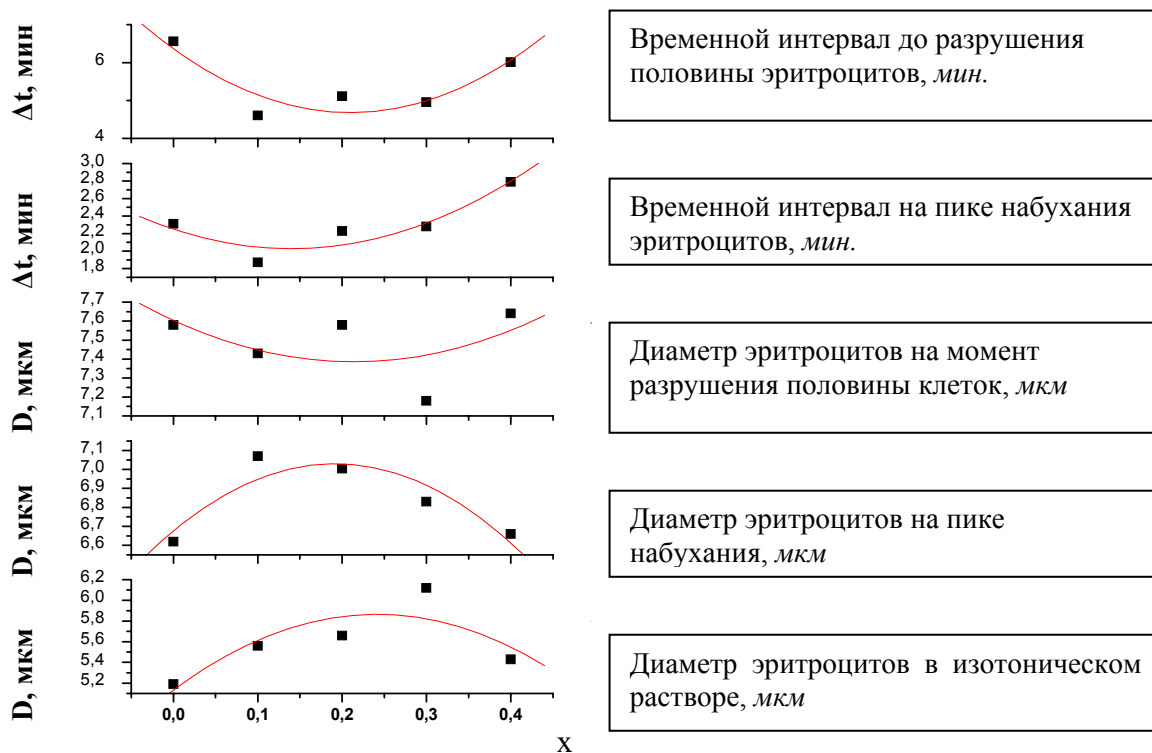


Рис. 2. Изменение осмотической стойкости эритроцитов крыс после введения препарата $Y_x Gd_{1-x} TaO_4$ ($x = 0 - 0.4$)

Экспериментальное исследования по изучению токсичности и безопасности применения новых РКВ показали, что они не оказывают отрицательного действия на периферическую кровь, функциональное состояние ЦНС, сердечную деятельность и систему внешнего дыхания. РКВ не обладают острой токсичностью, т. к. не удалось установить LD_{50} при максимально применяемых дозах и объемах, вводимых в желудок. При длительном нанесении различных форм РКВ на кожу, роговицу и слизистые оболочки глаз, ротовой полости и носовых ходов установлено отсутствие местного раздражающего действия, аллергизирующих проявлений и возможных сенсбилизирующих свойств. Общее состояние опытных животных не отличалось от такового у интактных животных.

Работа выполнена при финансовой поддержке проектов фундаментальных исследований, выполняемых в ИХТТ УрО РАН в 2009 – 2011 гг.: междисциплинарного «Развитие основ медицинской химии твердого тела для дизайна новых лекарственных средств (рентгеноконтрастные вещества)» и проекта, выполняемого по программам Президиума РАН «Моделирование свойств активных центров, направленный синтез и экспериментальное исследование новых материалов для рентгенодиагностики».

ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПОЗИЦИИ ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ И ДИГИДРОКВЕРЦЕНИНА

И.С. Иванов, А.В. Сидехменова, М.Б. Плотников

*Научно-исследовательский институт фармакологии Томского научного центра
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук,
пр. Ленина 3, 634028, Томск, Россия
mbp2001@mail.ru*

Цель исследования: оценка гемореологической активности композиции дигидрокверцетина и липоевой кислоты в сравнении с эффектом каждого из этих веществ в отдельности на модели «гипервязкости» крови *in vitro*.

Эксперименты выполнены на 20 крысах-самцах Вистар массой 300–350 г. Животные были разделены на 4 группы по 5 крыс в каждой. Липоевую кислоту (50 мг/кг) и дигидрокверцетин (50 мг/кг) композицию дигидрокверцетин (50 мг/кг)/липовая кислота (50 мг/кг) вводили в 2% крахмальной слизи внутрижелудочного в течение 7 суток один раз в день. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество крахмальной слизи. Последнее введение осуществляли за 1 час до забора крови.

Модель «гипервязкости» крови воспроизводили инкубацией проб крови при температуре $22 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 60 минут. Определяли вязкость крови (при скоростях сдвига от 3 до 300 c^{-1}), вязкость плазмы (при скорости сдвига 300 c^{-1}) – на ротационном вискозиметре АКР-2; гематокрит – методом центрифугирования.

В группе контроля инкубация крови приводила к значимому повышению ее вязкости во всем исследуемом диапазоне скоростей сдвига ($3\text{--}300 \text{ c}^{-1}$) на 13–29%.

У животных, получавших липоевую кислоту, исходные значения вязкости крови как на низких ($3\text{--}10 \text{ c}^{-1}$), так и на высоких ($50\text{--}300 \text{ c}^{-1}$) скоростях сдвига были ниже значений в контроле на 16–19% и 6–9% соответственно. Вместе с тем, липоевая кислота практически не ограничивала рост вязкости крови в течении инкубации по сравнению с контролем, значимые изменения наблюдались лишь на скоростях сдвига 3 и 300 c^{-1} .

В группе крыс, получавших дигидрокверцетин, вязкость крови до инкубации в диапазоне скоростей сдвига $3\text{--}300 \text{ c}^{-1}$ была ниже на 6–16% по сравнению с контрольными значениями. После инкубации вязкость крови у животных этой группы на скоростях сдвига $3\text{--}10 \text{ c}^{-1}$ и $50\text{--}300 \text{ c}^{-1}$ была ниже значений контроля на 11–14% и 8–10% соответственно, что согласуется с ранее полученными результатами [Алиев О.И., 2004].

Введение композиции дигидрокверцетин/липовая кислота приводило к достоверному снижению исходных значений вязкости крови на скоростях сдвига $3\text{--}300 \text{ c}^{-1}$ по сравнению с контролем на 6–17%. Кроме того, рассматриваемая композиция эффективно сдерживала увеличение вязкости крови после инкубации на низких скоростях сдвига – на 16–18% и высоких – на 8–13% по сравнению со значениями в контрольной группе. При этом проявляемый гемореологический эффект композиции количественно превосходил эффект дигидрокверцетина, хотя различия значений вязкости крови в этих группах не достигал статистической значимости.

Влияние исследуемых веществ и их композиции на гематокрит и вязкость плазмы в экспериментах не выявлено.

Таким образом, в ходе исследования установлено, что липоевая кислота обладает гемореологическим эффектом, который сохраняется в композиции с дигидрокверцетином.

СИНТЕЗ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ (1*S*,2*S*)- И (1*R*,2*R*)- *транс*-2-ФЕНИЛЦИКЛОПРОПАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Л.Н. Иванова, Р.М. Султанова, В.А. Докичев, Ю.В. Томилов

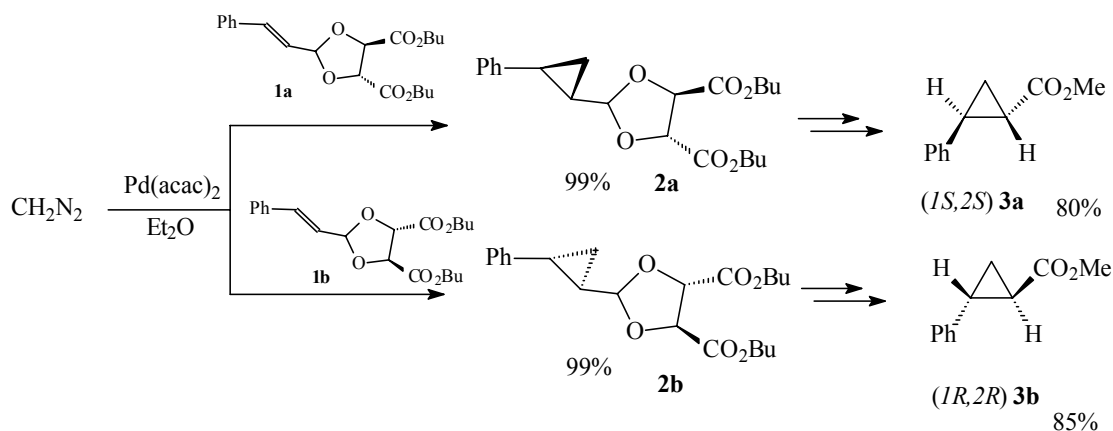
Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450054, Уфа, пр. Октября, 71

dokichev@anrb.ru

Учреждение Российской академии наук,
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН
119991, Москва, Ленинский просп., 47

Ранее нами было показано [1], что введение ацетальных заместителей в α -положение к связи C=C оказывает активирующее влияние на циклопропанирование непредельных соединений диазометаном в присутствии Pd(acac)₂. В настоящей работе изучено влияние гомохиральных защитных групп на основе *L* (+)- и *D* (-)- форм винных кислот на наведение оптической активности возникающих новых хиральных центров циклопропанового кольца. Данный подход представляет интерес в плане синтеза биологически активных полифункциональных соединений, например, антидепрессанта (ингибитора моноаминоксидазы), известного в медицинской практике под торговым названием «Транилципрамин».

Диоксоланы **1a,b**, полученные из оптически чистых (*R,R*)- и (*S,S*)-дибутилтартратов, взаимодействуют с диазометаном в присутствии Pd(acac)₂ с образованием дибутиловых эфиров 2-(2-*транс*-фенилциклопропил)-1,3-диоксолан-*транс*-4,5-дикарбоновой кислоты **2a,b** с количественными выходами. Выделенные методом колоночной хроматографии циклопропаны **2a** и **2b**, представляют собой смесь диастереомеров в соотношении 10:1.



Гидролиз циклопропансодержащих диоксоланов **2a,b** в присутствии *n*-толуолсульфокислоты, последующие окисление перманганатом калия в воде и метилирование образующихся кислот диазометаном приводит к оптически активным метиловым эфирам (1*S*,2*S*)- **3a** и (1*R*,2*R*)- *транс*-2-фенилциклопропановой кислоты **3b** с выходами 80 и 85% соответственно.

1. Ханова М.Д., Султанова Р.М., Злотский С.С., Докичев В.А., Томилов Ю.В., Изв. АН. Сер. хим., 2005, 4, 979.

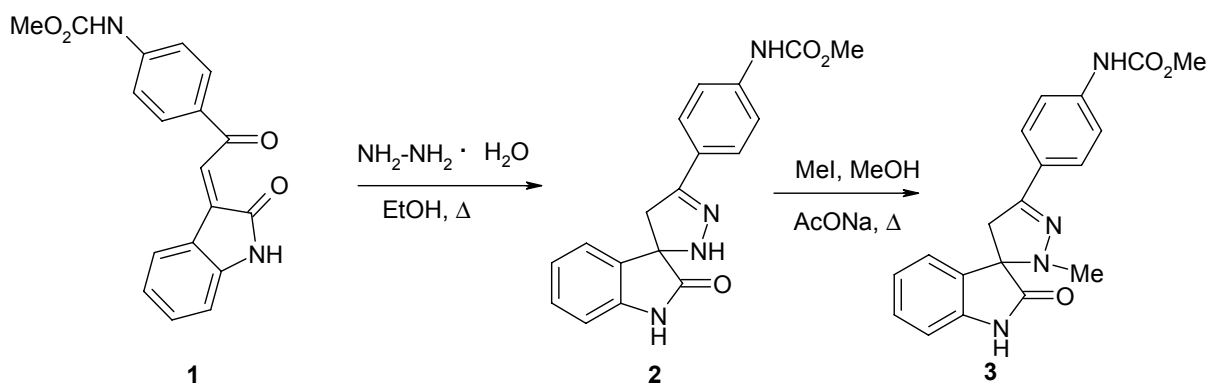
СИНТЕЗ НОВЫХ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ N-4-[2-(2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-3Н-ИНДОЛ-3-ИЛИДЕН)АЦЕТИЛ]ФЕНИЛКАРБАМАТА

В.А. Ионова, А.В. Великородов, А.К. Куанчалиева, Е.В. Шитоева

*Астраханский государственный университет,
414000, Астрахань, пл. Шаумяна, 1
org@aspu.ru*

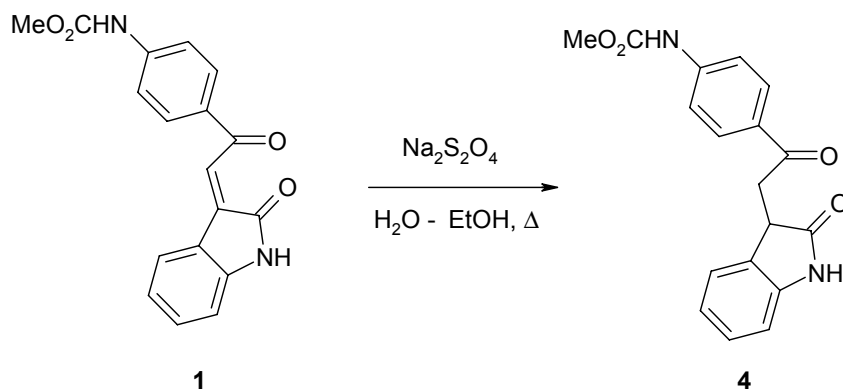
Изатин и его производные обладают широким спектром биологической активности, имеют анксиогенную [1], антиконвульсивную [2] активность, действуют *in vitro* в качестве мощных антагонистов атриальных натрийуретических петидных рецепторов [3]. Изатиновые производные оснований Манниха имеют антибактериальную, антигрибковую, противовирусную, анти ВИЧ, противопротозойную, противоопухолевую, антиаллергическую активность [4]. В этой связи получение новых производных изатина представляет значительный интерес. Ранее нами сообщалось о синтезе N-4-[2-(2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден) ацетил]фенилкарбамата (**1**) по реакции конденсации индол-2,3-диона с метил N-(4-ацетил-фенил)карбаматом в абсолютном этаноле в присутствии диэтиламина [5].

Непредельные ароматические кетоны способны вступать в разнообразные химические превращения, среди которых наиболее важными являются реакции с нуклеофильными реагентами. Направление таких реакций зависит от природы нуклеофила, условий проведения реакции, от особенностей их стереохимического поведения и ряда других факторов [6]. Нами изучено взаимодействие соединения (**1**) с гидразин-гидратом. Реакцию проводили при кипячении эквимольной смеси реагентов в абсолютном этаноле в течение 1 ч. На основании изучения структуры продукта реакции методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии установлено, что продуктом реакции является 5'-(4-метоксикарбониламинофенил)-2',4'-дигидро-спиро[индол-3,3'-пиразол]-2(1*H*)-он (**2**), который образуется с выходом 93%. В спектре ЯМР ^1H соединения (**2**) наряду с другими сигналами присутствуют 2 дублета (H^a , δ 3,65 м.д. и H^b , δ 4,03 м.д.) от двух диастереотопных протонов метиленовой группы, а в спектре ЯМР ^{13}C наряду с сигналом группы $\text{C}=\text{N}$ (δ 162.75 м.д.) присутствует сигнал спироатома углерода при δ 72.90 м.д., что согласуется с литературными данными [7,8].

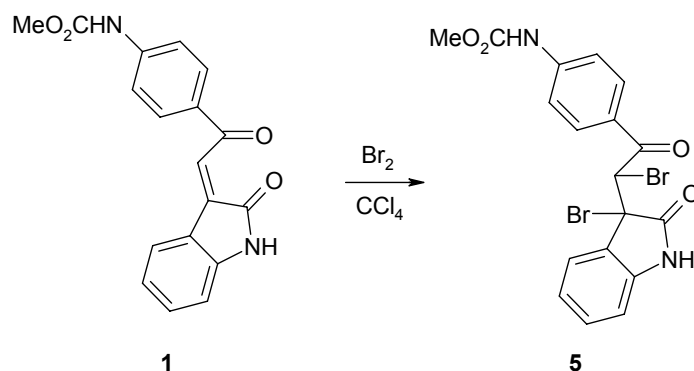


Алкилированием соединения (**2**) иодистым метилом в метаноле в присутствии безводного ацетата натрия получено N-метильное производное (**3**).

Восстановление N-4-[2-(2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)ацетил]фенилкарбамата (**1**) дитионитом натрия в системе растворителей этанол-вода приводит к получению соединения (**4**).



Бромированием халкона (**1**) бромом в четыреххлористом углероде получен дибромид (**5**), представляющий интерес в качестве прекурсора в синтезе азиридина [9].



Структура всех новых соединений подтверждена методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии.

Найдено, что производные пиразола (2,3) обладают антибактериальной активностью в отношении музейных штаммов стафилококков (*St. aureus* 209, *E. coli* O 18), культуры *Micrococcus*, выделенных из организма человека.

1. *Bhattacharya S.K., Chakraborti A., Ind. J. Exp. Biol.* 1998, 36, 118.
2. *Bhattacharya S.K., Chakraborti A., Ind. J. Exp. Biol.* 1998, 36, 118.
3. *Pajouhesh H., Parson R., Popp F.D., J. Pharm. Sci.* 1983, 72, 318.
4. *Bhattacharya S.K., Biog. Amines* 1988, 14, 131.
5. *Поддубный О.Ю., Великородов А.В., Куанчалиева А.К.* Тез. докл. VII Всерос. конф. с молодежной школой «Химия и медицина, орхимед-2009». - Уфа: Гилем, 2009. С. 246-247.
6. *Десенко С.М., Орлов В.Д.* Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов: монография. – Харьков: Фолио, 1998. – 148 с.
7. *Azizian J., Shaabanzadeh M., Hatamjafari F., Mohammadzadeh M.R., ARKIVOC*, 2006, 47-58.
8. *Weissberger A.* Chemistry of Heterocyclic compounds. N.Y.: Wiley & Sons, 1967, p. 180.
9. *Saleh R.M., Soliman A.Y., Soliman F.M.A., Rev Roumaine de Chim.* 1991, 36, 1343.

БАЗОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ МЕВИНОИДОВ НА ОСНОВЕ ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА

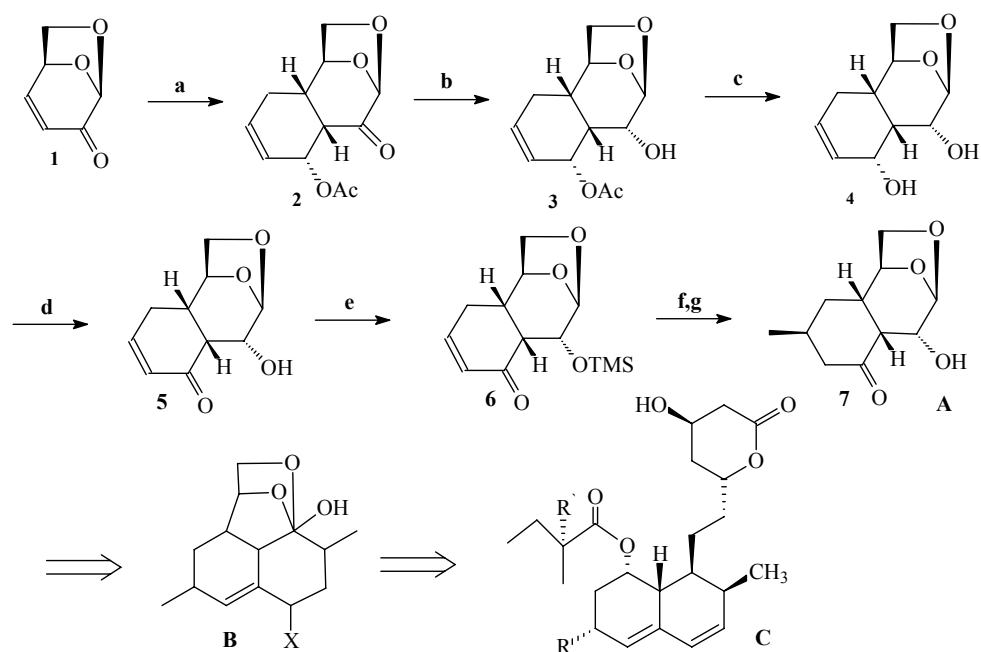
М.М. Искакова, О.Ю. Краснослободцева, Ф.А. Валеев

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054 Уфа, просп. Октября, 71.*

sinvmet@anrb.ru

*ГОУ ВПО «Башкирский государственный университет»
450074 Уфа, ул. Заки Валиди, 32.*

Мевиноиды являются одним из классов практически важных природных метаболитов, выделенных из грибов и обладающие гипохолестеринэмическими свойствами [1, 2]. С целью изучения возможностей синтетических подходов к ним на основе аддукта левоглюкозенона с ацетоксибутадиеном **2** проведен ряд трансформаций, включающих борогидридное восстановление, гидролиз ацетатов **3**, окисление диола **4** MnO_2 , блокирование гидроксильной группы в спирте **5** в виде TMS-эфира и метилирование двойной связи действием купратного реагента MeMgI-CuI и кислотный гидролиз силилового эфира с получением кетоспирта **7** - ключевого интермедиата для синтеза мевиноидов.



Реагенты и условия: а) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OAc}$, 80°C , (40% при конверсии 40%); б) NaBH_4 , EtOH, (81%); в) KOH , EtOH, H_2O , (90%); г) MnO_2 , CH_3COCH_3 , (84%); д) TMSCl , Py, (52%); е) MeMgI , CuI , Me_2S , Et_2O ; ж) 5%-ный р-р HCl (50% на две стадии).

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ-Поволжье
«08-03-97033-р_поволжье_а» и НШ-1725.2008.3.*

1. Isobe M., Fukami N., Nishikawa T., Goto T. *Heterocycles*, 1987, 25, 521.
2. Isobe M., Fukami N., Nishikawa T., Goto T. *Pure & Appl. Chem.*, 1987, 59, 3, 399.

СИНТЕЗ ИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫХ 3-БРОМ-5-ГИДРАЗИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТИЕТАНОВЫЙ ЦИКЛ

**Г.Ф. Исхакова, Е.Э. Клен, С.А. Мещерякова, Ф.А. Халиуллин,
Р.Р. Каюмова, А.В. Мамыкин, С.С. Остахов, В.П. Казаков**

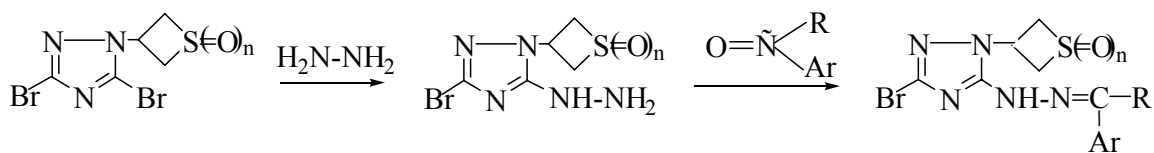
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
ул. Ленина, 3, г. Уфа, 450000, Россия
Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
Пр. Октября, 71, г. Уфа, 450054, Россия
khaliullin_ufa@yahoo.com

Производные 1,2,4-триазола проявляют разнообразную активность и широко применяются в медицине [1]. Поэтому поиск соединений в ряду замещенных 1,2,4-триазола, содержащих тиетановый цикл в различных степенях окисления серы, является актуальным.

С целью получения потенциально биологически активных соединений нами были синтезированы 3-бром-5-илиденгидразино-1,2,4-триазолы, содержащие тиетановый цикл.

В качестве исходных соединений были использованы 1-(тиетанил-3)-, 1-(1-оксотиеганил-3) и 1-(1,1-диоксотиеганил-3)-3,5-дибром-1,2,4-триазолы синтезированные по известным методикам [2].

При взаимодействии исходных триазолов с гидразин-гидратом в среде бутанола образуются 1-(тиетанил-3)-, 1-(1-оксотиеганил-3)-, 1-(1,1-диоксотиеганил-3)-3-бром-5-гидразино-1,2,4-триазолы. Реакцией полученных гидразинотриазолов с ароматическими альдегидами и кетонами в среде низших спиртов получены 3-бром-5-илиденгидразино-1,2,4-триазолы, содержащие тиетановый, тиетаноксидный и тиетандиоксидный циклы с выходами до количественных.



Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена данными ТСХ, а строение доказано с помощью ИК, ЯМР 1H и ^{13}C спектроскопии. Исследованы их спектры возбуждения и флуоресценции [3]. Изучена противомикробная и антиоксидантная активность синтезированных соединений.

1. Государственный реестр лекарственных средств. В 2-х томах. Официальное издание. М., 2004, 1792 с.

2. Клен Е.Э., Исхакова Г.Ф., Халиуллин Ф.А. и др. Баш. хим. ж., 2008, 15, 3, 110.

3. Каюмова Р.Р., Клен Е.Э., Мещерякова С.А., Халиуллин Ф.А., Мамыкин А.В., Остахов С.С., Казаков В.П., Тез. докл. «Химия и Медицина, Орхимед -2009», Уфа, 2009, 182.

СКРИНИНГ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФОКУСИРОВАННОЙ БИБЛИОТЕКИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ СУЛЬФОНИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ, К СЕРОТОНИНОВЫМ 5-HT₆ РЕЦЕПТОРАМ

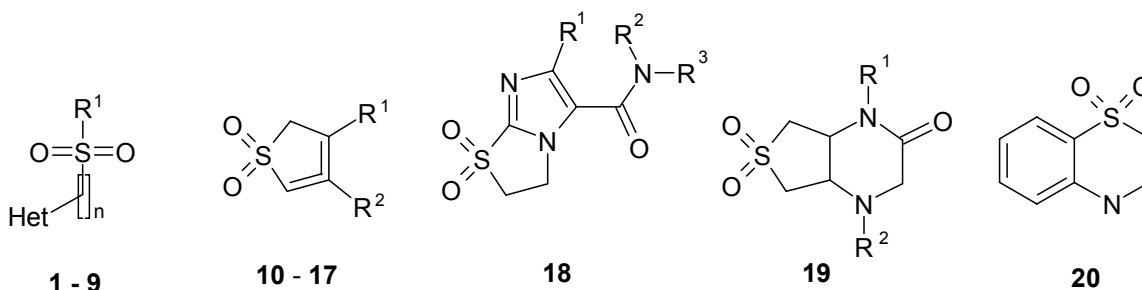
А.В. Иващенко, О.Д. Митькин, Е.С. Головина, М.Г. Кадиева,
А.Г. Корякова, С.Е. Ткаченко, И.М. Окунь

Исследовательский институт химического разнообразия,
141401 г. Химки, Московской обл.
ChemDiv Inc., 6605 Nancy Ridge Dr., San Diego, CA, USA
kadieva@ihr.ru

Антагонисты серотониновых 5-HT₆ рецепторов (5-HT₆R) представляют исключительный интерес для поиска новых лекарственных средств лечения различных заболеваний и расстройств центральной нервной системы (ЦНС).

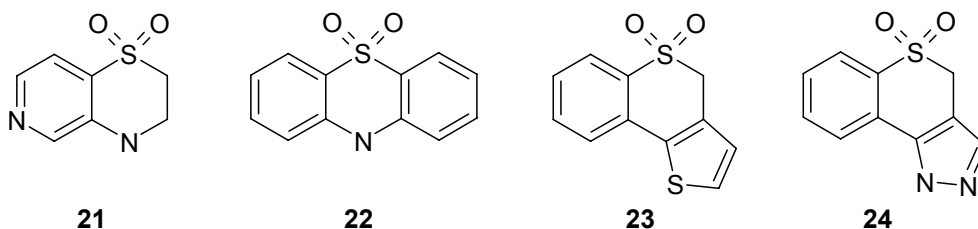
В данной работе осуществлен высокопроизводительный скрининг антагонистической 5-HT₆R активности фокусированной библиотеки (ФБ) разнообразных сульфонилсодержащих гетероциклических соединений в условиях клеточного анализа. ФБ включала 80 комбинаторных библиотек (КБ) **1 – 81** (всего 2714 веществ) и была предназначена для исследования связи «структура –антагонистическая 5-HT₆R активность» и поиска новых хемотипов антагонистов 5-HT₆R.

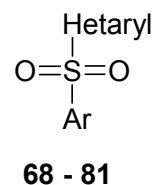
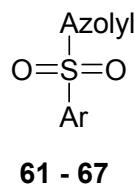
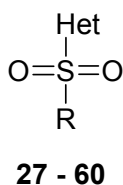
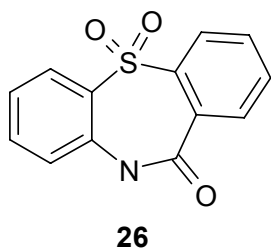
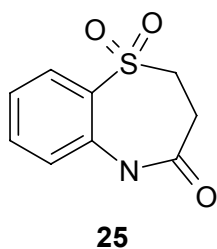
Показана незначительная перспектива поиска 5-HT₆R антагонистов среди соединений, включающих сульфонил(поли)метиленовый фрагменты **1-9**, а также среди моно-, би- и трициклических гетероциклических соединений **10-26**, включающих эндоциклическую сульфонильную группу.



1 - 9: n = 1-3; R¹ = алкил, арил; Het = замещенные 5-[1,2,4]оксадиазол-5-илфуран-2-ил, оксазол-2-ил, пиридин-2-ил, пиримидин-2-илсульфанил, 1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил, 2,4-диоксо-1,4-дигидро-2H-хиназолин-3-ил, 3-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ил, 4-[1,2,4]оксадиазол-5-илфенил.

10 - 17: замещенные ди- и тетрагидротиофен 1,1-диоксиды, гидрированные тиено[3,4-b]тиофен 5,5-диоксиды и их аналоги, гетероциклические диоксиды.





27 - 60: **Het** = замещенные тиофен-2-ил, имидазол-2-ил, [1,2,4]триазол-3-ил, [1,2,4]тиадиазол-3-ил, тетразол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиримидин-2-ил, 2,3-дигидро-1H-индол-5-ил, индол-3-ил, индолизин-2-ил, бензимидазол-2-ил, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил, бензотиазол-2-ил, бензотиазол-6-ил, тиено[2,3-b]пиридин-2-ил, 3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил, 3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-6-ил, хинаксолон-2-ил, 3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил, 1,1-диоксо-1,4-дигидро-бензо[1,2,4]тиадиазин-7-ил, 4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-бензо[b][1,4]тиазепин-7-ил и 4-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-8-ил; **R** = алкил, замещенные алкил, арил, и гетарил.

61 - 67: **Ar** = замещенный фенил; **Azolyl** = замещенные пиразол-4-ил, оксазол-4-ил, тиазол-4-ил и 1,2,3-триазол-4-ил.

68 - 81: **Ar** = замещенный фенил; **Hetaryl** = замещенные тиофен-2-ил, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил, 2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-ил, хинолин-4-ил, 4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-3-ил, 4-оксо-1,4-дигидро-[1,8]нафтиридин-3-ил, 4-оксо-1,4-дигидро-циннолин-3-ил, [1,2,3]триазоло[1,5-a]хиназолин-3-ил, тиено[2,3-e][1,2,3]триазоло[1,5-a]пиримидин-3-ил и др.

В результате скрининга данной арилсульфонилгетарильной КБ **27-80** выявлено высокое содержание соединений (29% – 66,7%), проявляющих 5-НТ₆Р антагонистическую активность. Структуры этих перспективных 5-НТ₆Р антагонистов, соответствуют новой фармакофорной модели, согласно которой положительно заряженный атома азота вторичной либо третичной аминогруппы, удаленный от сульфонильной группы отсутствует.

Установлено, что гетероциклы, содержащие наряду с сульфонильной группой дополнительные группировки, способные участвовать в образовании водородных связей проявляют незначительную активность.

Показано, что введение заместителей в положения, соседние с сульфонильной группой, оказывает на последнюю сильное влияние (стерическое, электронное, электростатическое, сольватационное и т.п.), что, в конечном итоге, приводит к значительному изменению параметров связывания лигандов с 5-НТ₆Р. Также выявлено, что использование в качестве такого заместителя одной алкиламиногруппы существенно повышает 5-НТ₆Р антагонистическую активность сульфонилсодержащих лигандов. Введение второй аминогруппы столь же существенно снижает эту активность.

В результате были найдены новые эффективные антагонисты 5-НТ₆Р, обладающие значительным потенциалом для дальнейшей оптимизации и разработки новых лекарственных средств для лечения различных заболеваний ЦНС.

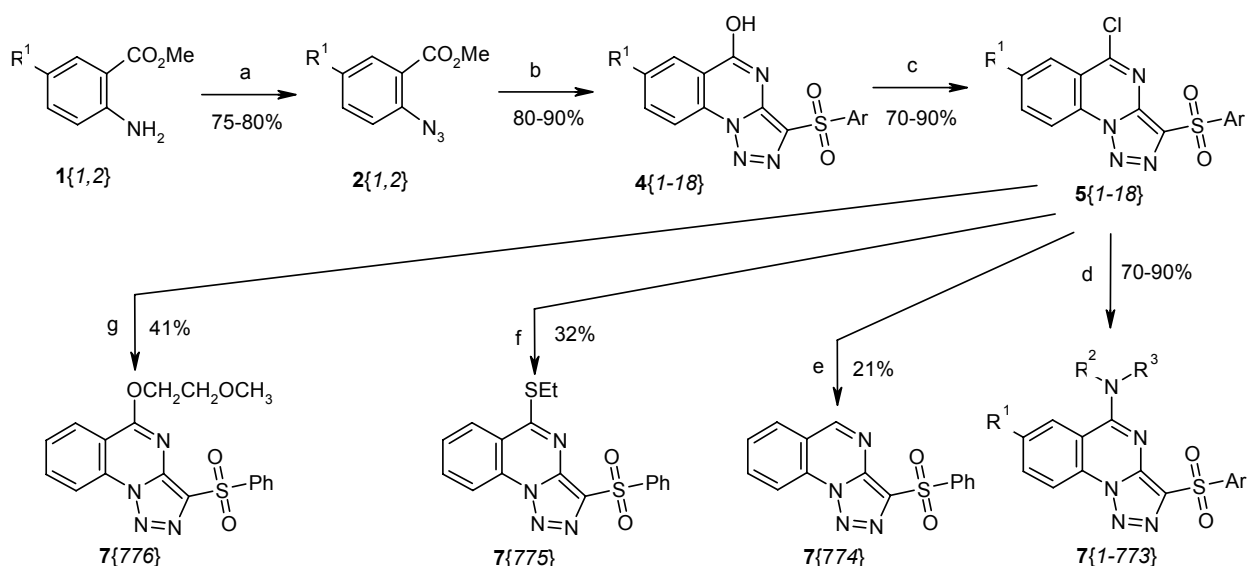
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3-ФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ-[1,2,3]ТРИАЗОЛО[1,5-a]ХИНАЗОЛИНОВ

А.В. Иващенко, М.Г. Кадиева, Е.С. Головина, А.Г. Корякова, О.Д. Митькин

Исследовательский институт химического разнообразия,
114401 Химки, Московская обл.
ChemDiv, Inc., 6605 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121, USA
kadieva@ihr.ru

Антагонисты серотониновых 5-HT₆ рецепторов (5-HT₆P) привлекают большое внимание медицинских химиков в связи с поиском новых препаратов для лечения различных заболеваний центральной нервной системы.

Настоящая работа посвящена синтезу (Схема) комбинаторной библиотеки 776 замещенных 3-арилсульфонил-[1,2,3]триазоло[1,5-a]хиназолинов (АСТХ) и изучению их 5-HT₆ антагонистической активности. Соединения получали следующей схеме:



1, 2, 4, 5, 7: R¹ = H, Cl. 3, 5, 7: Ar = Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-Et-C₆H₄, 4-i-Pr-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 2,5-di-Me-C₆H₄, 3,4-di-Me-C₆H₄.

Схема. Синтез комбинаторной библиотеки АСТХ 7{1-776}. Реагенты и условия проведения реакций: a - NaNO₂, H₂O, 18% aq HCl, 0.5 h at 25°C, NaN₃; b - ArSO₂CH₂CN 3{1-9}, EtONa, 20 h reflux; c - POCl₃, N(Et)₃, reflux for 12 h; d - R₁R₂NH 6{1-94}, DMF, Et₃N, 100-120°C, 1h; e - H₂, Pd/C, MeOH/PhH, r.t. 12h; f - EtSK, DMSO, r.t.; g - MeOCH₂CH₂OH, Et₃N, 110°C, 12h.

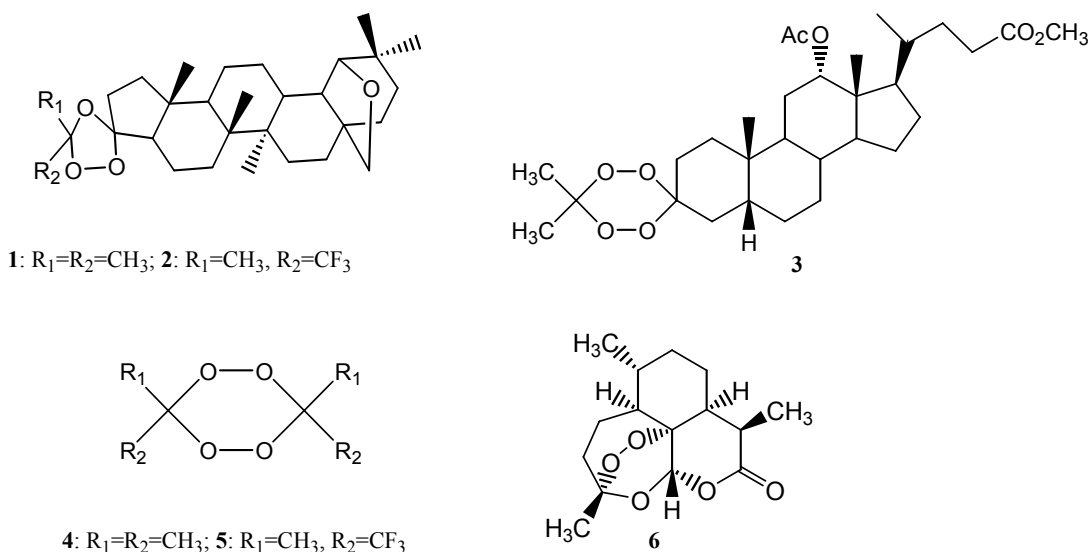
В работе также обсуждается взаимосвязь структура – 5-HT₆ антагонистическая активность в ряду данных лигандов. Установлено, что показатели активности наиболее перспективных представителей АСТХ имели значения IC₅₀ <100 nM (в условиях функционального клеточного анализа) и K_i <10 nM (в условиях конкурентного радиалигандного анализа).

ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИЯ РЕАКЦИЙ ТЕТРАОКСАНОВ И ТРИОКСОЛАНОВ

Д.В. Казаков, Ф.Э. Сафаров, М.Ю. Овчинников, А.Р. Тимербаев, О.Б. Казакова, Ю.В. Легостаева, Г.Ю. Ишмуратов, М.Р. Талипов, Г.А. Толстиков

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71;
DKazakov@anrb.ru*

Пероксиды, содержащие тетраоксанные и триоксолановые фрагменты, находятся в центре внимания химического сообщества благодаря обнаружению у этих соединений выдающейся биологической активности [1-4]. Внимание исследователей, работающих в данной области, сосредоточено в первую очередь на синтезе новых производных и исследовании их антималярийного и противоопухолевого действия. Мы полагаем, что одним из новых подходов к анализу, изучению свойств, реакционной способности и химических превращений, а также механизма действия биологически активных пероксидов могла бы стать хемилюминесценция (ХЛ) – тонкий и, подчас, незаменимый инструмент исследования природных явлений, нашедший широкое применение в практике [5]. В настоящей работе сообщается о генерации электронно-возбужденных состояний в реакциях ряда 1,2,4 – триоксоланов и 1,2,4,5-тетраоксанов:



1 – 4,4-диметил-3,4-озонид-А-нео-5βН-19β,28-эпокси-18α-олеан; **2** – 4,4-метил(трифторметил)-3,4-озонид-А-нео-5βН-19β,28-эпокси-18α-олеан; **3** – метил12α-ацетокси-5β-холан-24-оат-3-спиро-6'-(3',3'-диметил-1',2',4',5'-тетраоксациклогексан); **4** – 3,3,6,6-тетраметил-1,2,4,5-тетраоксан; **5** – бис(трифторометил)-3,6-диметил-1,2,4,5-тетраоксан; **6** – артемизинин

Среди указанных выше структур, пероксиды **1-3** на основе природного сырья были синтезированы впервые. Тритерпеновый 1,2,4-триоксолан **1** - первый вторичный озонид на основе тритерпеноидов – получали озонированием 3-изопропил-А-нео-19β,28-эпокси-18α-олеан-3(5)-ена в хлористом метиле без восстановления перекисных продуктов. Пероксид устойчив в твердой фазе и органических растворителях, однако способен окислять диметилсульфид в течение нескольких часов и быстро распадается в присутствии соляной кислоты в водном ацетонитриле. Для синтеза вторичного озонида **2** использовали совместный озонлиз 4,23,24-триснор-А-нео-5βН-19β,28-эпокси-18α-олеан-3-метоксикетоксима и метилтрифторметилкетона (озонлиз по Грисбауму), в то время как 1,2,4,5-тетраоксан **3** синтезировали

взаимодействием 3-бисгемигидропероксида метилового эфира 12 α -O-ацетоксидезоксихолево́й кислоты с ацетоном. Выходы целевых соединений после очистки колоночной хроматографией составили 50-60%. Структура соединений подтверждена методом ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Методами квантовой химии рассчитаны геометрические параметры и относительные энергии возможных изомерных форм озонидов **1** и **2**. Важно отметить, что соединения **1-3** содержат в себе два потенциальных фармакофора с различным механизмом действия: пероксидная группа и тритерпеновый остов.

Мы обнаружили ХЛ, возникающую в водном ацетонитриле при взаимодействии пероксидов с соединениями железа в присутствии родамина Ж:



Эмиттером наблюдаемой ХЛ является электронно-возбужденный родамин Ж, который в зависимости от свойств пероксида и используемой соли, может возбуждаться либо по механизму переноса энергии с электронно-возбужденных карбонильных продуктов, либо в ходе взаимодействия с реакционноспособными радикалами, образующимися в реакции пероксидов с железом. Нельзя исключить вклад в ХЛ вследствие непосредственного взаимодействия некоторых пероксидов с красителем.

Примечательно, что в случае дипероксида трифторацетона **5** свечение в реакции с FeSO₄ также наблюдается и в отсутствие активатора ХЛ. В этом случае эмиттером свечения является синглетно-возбужденный трифторацетон.

Наблюдение ХЛ в реакции триоксоланов и тетраоксанов с двухвалентным железом, как в форме FeSO₄, так и генерируемым в системе FeCl₃/L-цистин, представляется крайне важным, поскольку предполагается, что именно взаимодействие пероксидов с Fe²⁺ гема приводит к образованию реакционноспособных радикалов, приводящих к гибели малярийного паразита [6].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 09-03-00831-а), гранта Президента РФ для поддержки молодых российских ученых – докторов наук (грант № МД-3852.2009.3), а также Отделения химии и наук о материалах РАН (№1-ОХ).

1. Vennerstrom J.L. et al., Nature, 2004, 430, 900.
2. O'Neill P.M. et al., Org. Biomol. Chem., 2006, 4, 4431.
3. Vennerstrom J.L. et al., J. Med. Chem. 2010, 53, 481.
4. Šolaja B.A. et al., Invest New Drugs, 2009, 27, 432.
5. Adam W. et al., Analyst, 1996, 121, 1527.
6. Meunier B. et al. Coord. Chem. Rev., 2005, 249, 1927.

РЕАКЦИИ О-АЛКИЛИРОВАНИЯ СПИРТОВ И ФЕНОЛОВ ГАЛОГЕНМЕТИЛ-ГЕМ-ДИХЛОРЦИКЛОПРОПАНАМИ

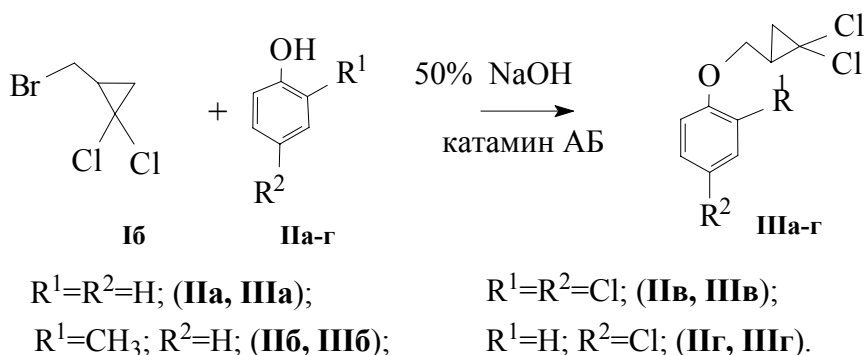
А.Н. Казакова, А.Ф. Хайруллина, С.С. Злотский

Уфимский государственный нефтяной технический университет
450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; тел. (3472) 228-25-11
a-kazakova@inbox.ru

Описаны [1-3] синтезы замещенных гем.-дихлорциклопропанов алкилированием фенолов, спиртов и тиолов хлор- или бромметил-гем.-дихлорциклопропанами (**Ia, б**). Однако, при О- и С-алкилировании наряду с целевыми соединениями образуются в сопоставимых количествах продукты замещения по кольцевым атомам хлора.

Мы изучили реакции соединений **Ia, б** с замещенными фенолами и спиртами, протекающие в условиях, как межфазного катализа, так и в присутствии металлического натрия.

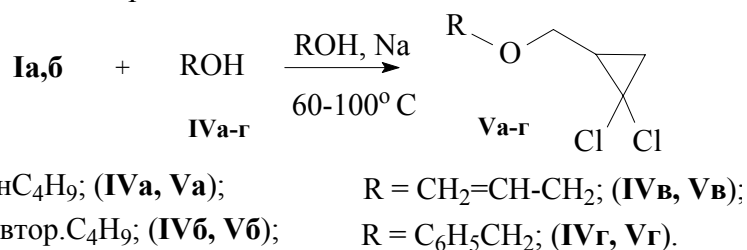
Фенолы (**IIa-г**) в условиях межфазного катализа (система толуол–водный NaOH, катализатор – катамин АБ) с хлоридом (**Ia**) практически не реагируют, в то время как с бромидом (**Iб**) реакция протекает за 20 часов с образованием соответствующих арилоксипроизводных (**IIIa-г**).



Присутствие в ароматическом ядре электроотрицательных атомов хлора увеличивает нуклеофильность и выход продуктов алкилирования повышается до 80%.

Использование микроволнового излучения (S) позволяет резко снизить продолжительность реакции и увеличить выход целевых соединений **IIIa-г** до 93%.

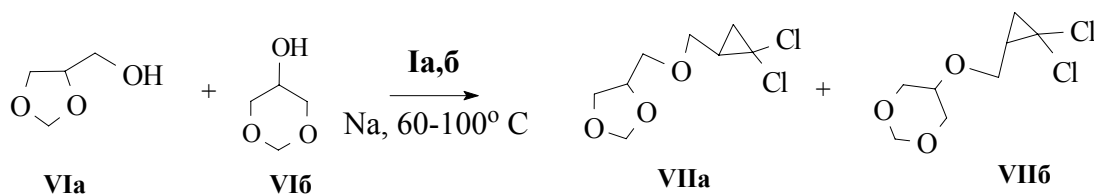
Оказалось, что в этих условиях спирты (**IVa-г**) с соединениями **Ia, б** не реагируют. Мы осуществили их О-алкилирование реагентами **Ia, б** в присутствии металлического натрия в избытке соответствующего спирта.



При этом целевые эфиры **Va-г** были получены с выходом 65-98%.

Во всех случаях соединение **Ia** уступает в активности бромсодержащему аналогу **Iб**. Приемлемые выходы (50-90%) в случае реагента **Ia** достигнуты при проведении реакции при 100°C, тогда как бромид **Iб** образует продукты (**Va-г**) с количественным выходом за то же время (4 ч) при 60°C.

Особый интерес представляло О-алкилирование смеси пяти- и шестизвенных циклических ацеталей глицерина (**VIa,б**), производные которых находят широкое применение [4,5].



В реакции с бромидом (**1б**) первичные и вторичные гидроксильные группы соединений **VIa,б** мало отличаются по активности и соотношение продуктов **VIIa** и **VIIб** такое же как исходных гетероциклических спиртов.

С менее активным алкилирующим агентом **Ia** первичные и вторичные гидроксильные группы соединений **VIa** и **VIб** реагируют с различной селективностью и в продуктах реакции замещенный диоксолан **VIIa** присутствует в большей концентрации, чем диоксан **VIIб**.

Отметим, что в изученных условиях в реакционной массе не обнаружены продукты замещения кольцевых атомов хлора и непредельные соединения, образование которых связано с отщеплением HCl или HBr [2].

Ранее замещенные гем.-дихлорциклопропаны **IIIa-г**, **Va,в**, **VIIa,б** были получены циклопропанированием соответствующих аллиловых эфиров [6-9]. Полагаем, что предложенная методика, базирующаяся на предварительном карбенировании аллилгалогенидов, имеет ряд преимуществ. В первую очередь, данный метод предпочтителен, когда аллилоксипроизводное содержит функциональные группы, способные реагировать в условиях дигалогенкарбенирования.

1. *Jonczyk A., Dabrowski M., Wozniak W.* Tetrahedron Lett., 1983, 24, 10, 1065.
2. *Jonczyk A., Kmiotek-Skarzynska I.* Synthesis., 1992, 10, 985.
3. *Мухедькина Е.И., Неделько П.В., Преждо В.В.* Ж. Орг. Химии, 2005, 41, 3, 381.
4. *Rodier J.-D., Mahler B.* Пат. 2005105149 (2005). Всемир. С.А. 2006. 143,410646.
5. *Bell A.R., Shephard R.W., Iemma S., Stajic V.* Пат. 2007062483 (2007). Всемир. С.А. 2007, 147, 58333; *Harvey C.M.* Пат. 6165987 (2000). США. <http://www.ptentstorm.us/patents/6165987-claims.html>; *Shuster D.E., Sawutz D.G., Varma K.J.* Пат. 2004089355 (2004). Всемир. С.А. 2004, 141, 307499.
6. *Арбузова Т.В., Злотский С.С., Рахманкулов Д.Л.* Баш. хим. журнал, 2005, 12, 2, 31.
7. *Ганиуллина Э.Р., Злотский С.С., Вороненко Б.И., Куттауа А. Абдухади.* Баш. хим. Журнал, 2007, 14, 3, 44.
8. *Клеттер Е.А., Ганиуллина Э.Р., Мусавилов О.Р., Шириазданова А.Р., Злотский С.С.* Баш. хим. журнал, 2009, 16, 1, 16.
9. *Михайлова Н.Н.* Синтез, дигалоганкарбенирование непредельных 1,3-диоксациклоалканов и некоторые превращения полученных соединений: Дисс. ... д.х.н. Уфа: Уфимский гос. нефтяной технический университет. 2009.

ХИМИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ ТРИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ С ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

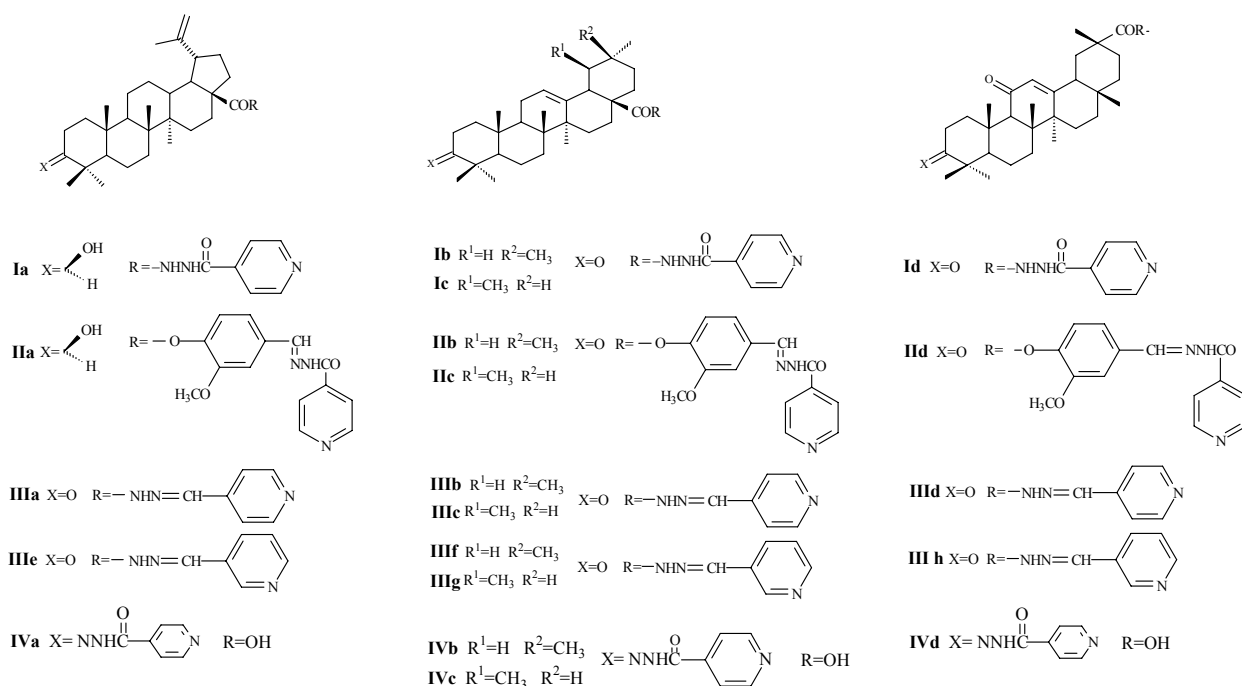
О. Б. Казакова, И. А. Самойлова, И. П. Байкова, М. С. Юнусов

Институт органической химии УНЦ РАН, 450054, Уфа, просп. Октября, д. 71

Туберкулез является хроническим инфекционным заболеванием, вызываемый микобактериями туберкулеза *M. Tuberculosis*. Неуклонный рост показателей заболеваний туберкулезом представляет значительную угрозу для общества. Однако еще более серьезной для современной физиотерапии является проблема лекарственной устойчивости возбудителей туберкулеза. Кроме того, практически все лекарственные средства, применяемые для лечения туберкулеза и обладающие различным механизмом действия, способны вызвать негативные побочные эффекты на организм человека. Поэтому поиск принципиально новых эффективных и нетоксичных антитуберкулезных агентов и лекарственных препаратов на основе природных метаболитов, выделяемых из растительного сырья, является чрезвычайно важной и актуальной задачей.

Нами впервые проведен синтез комбинированных соединений, содержащих фрагменты тритерпеновых кислот (олеаноловой, глицирретовой, урсоловой, бетулиновой) и противотуберкулезных препаратов изониазида и фтивазида.

Взаимодействием хлорангидридов кислот с изониазидом и фтивазидом синтезированы смешанные гидразиды **I** и эфиры **II**. В результате реакции гидразидов тритерпеновых кислот с никотиновым и изоникотиновым альдегидами получены гидразоны **III**. Введение фрагмента изониазида по положению С3 3-оксокислот синтезированы изоникотиноилгидразоны **IV**. Структура всех соединений подтверждена методом ЯМР-спектроскопии.



Работа выполнена при финансовой поддержке программы Президиума РАН № 21п «Фундаментальные науки – медицине» (тема «Создание нового класса высокоэффективных и нетоксичных антитуберкулезных агентов на основе высших терпеноидов, их гликозидов и полисахаридов»).

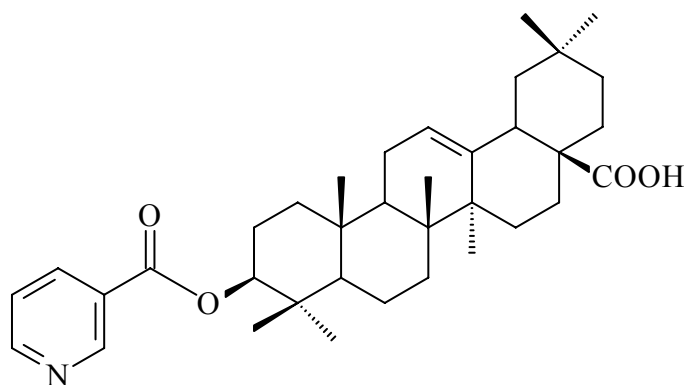
ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОЗАЩИТНЫХ И ЖЕЛЧЕГОННЫХ СВОЙСТВ НИКОТИНОИЛОЛЕАНОЛОВОЙ КИСЛОТЫ

М.С. Юнусов, О.Б. Казакова, Ф.С. Зарудий, Н.И. Медведева,
Р.Ю. Хисамутдинова, С.Ф. Габдрахманова

Институт органической химии УНЦ РАН, 450054, Уфа, просп. Октября, д. 71;

Этерификация пентациклических тритерпеноидов является перспективным направлением поиска важных для фармакологии веществ. Наиболее яркими примерами являются противоязвенный препарат карбеноксолон, анти-ВИЧ агент с новым механизмом действия Беверимат (3',3'-диметилсукцинил)бетулиновая кислота), а также никотинаты бетулина и глицеризиновой кислоты (ниглизин), обладающие широким спектром активности

В настоящей работе нами проведен синтез и изучены гепатозащитные, желчегонные свойства никотиноилолеаноловой кислоты (НК-ОА). Ацилирование олеаноловой кислоты хлорангидридом никотиновой кислоты проводили при кипячении в пиридине с использованием каталитического количества диметиламинопиридина, после перекристаллизации выход НК-ОА составил 90%. Структура НК-ОА подтверждена спектральными методами и данными элементного анализа.



никотиноилолеаноловая кислота

На модели острого токсического гепатита, вызванного CCl_4 , показано, что НК-ОА увеличивает среднюю скорость секреции желчи по сравнению с карсилем и группой интактного контроля: $6,9 \pm 0,27$; $5,3 \pm 0,18$ и $3,8 \pm 0,24$ мг/мин на 100 г массы, соответственно, $p < 0,05$. Общее количество желчи, выделенное животными за три часа, было выше относительно групп карсила и интактного контроля ($1241,2 \pm 43,80$; $957,1 \pm 39,20$ и $779,1 \pm 25,55$ мг на 100 г соответственно, $p < 0,05$). Коэффициент Де Ритиса (отношение активности маркерных ферментов АСТ к АЛТ) в норме выше единицы, на фоне гепатита снижается. В группе животных, которые получали НК-ОА, коэффициент Де Ритиса был 1,1, что говорит о некотором восстановлении функции печени, но ниже, чем в группах карсила и интактного контроля. Таким образом, никотиноилолеаноловая кислота обладает гепатозащитными и желчегонными свойствами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы Фундаментальных исследований Отделения химии и наук о материалах РАН «Биомолекулярная и медицинская химия».

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ БЕТУЛИНА И N-МЕТИЛПИПЕРАЗИНИЛАМИДОВ ТРИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ

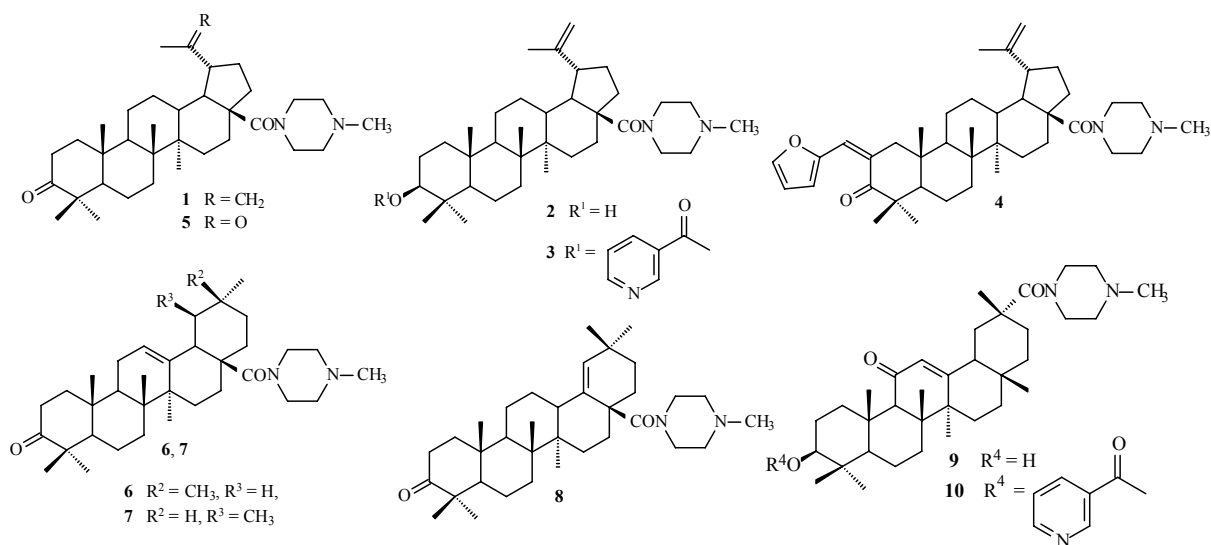
О.Б. Казакова, Г.В. Гиниятуллина, Т.М. Уткина, О.Л. Карташова

Институт органической химии УНЦ РАН,
450054, Уфа, просп. Октября, д. 71
obf@anrb.ru

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург

Нами изучено влияние ряда бетулина и ряда *N*-метилпиперазиниламидов тритерпеновых кислот на рост *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*. Установлено, что в концентрации 40 мг/мл соединение **10** оказывало индифферентное действие, тогда как соединения **1**, **4**, **9** незначительно подавляли рост микроорганизмов *S. aureus*. Вместе с тем, бетулоновая кислота уже в данной концентрации снижала число выросших колоний на 3 порядка. В концентрации 60 мг/мл соединения **4**, **7** снижали число выросших микроорганизмов на два порядка по сравнению с контролем, а бетулин и бетулоновая кислота – на 3 порядка. В концентрации 80 мг/мл соединение **1** подавляло рост 50% клонов *S. aureus* и снижало число выросших микроорганизмов до $1 \cdot 10^3$ КОЕ/мл, в концентрации 90 мг/мл - проявляло бактериостатическое действие, а в концентрации 100 мг/мл обладало бактерицидной активностью. Бетулин и бетулоновая кислота наиболее активно подавляли рост *S. aureus* (влияние бетулина в концентрации 80 мг/мл приводило к росту лишь единичных колоний стафилококка), а в концентрации 90 мг/мл они оказывали бактерицидное действие.

Наиболее эффективным в отношении *K. pneumoniae* оказался бетулин, который с ростом концентрации постепенно снижал число выросших колоний вплоть до единичных при 60 мг/мл. Бетулоновая кислота оказывала бактериостатический эффект в концентрациях 50-60 мг/мл. *N*-Метилпиперазиниламиды **3**, **10** и **7** в концентрации 60 мг/мл подавляли рост *K. pneumoniae* до $1 \cdot 10^5$ КОЕ/мл и $5 \cdot 10^5$ КОЕ/мл, соответственно, по сравнению с контролем. Несмотря на слабую антибактериальную активность, целесообразно обратить внимание на возможность данных соединений изменять биологические характеристики бактерий, среди которых существенное значение имеет способность микроорганизмов к персистенции.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 08-03-00868).

СИНТЕЗ НОВЫХ 4Н-3,1-БЕНЗОКСАЗИНОВ С ДОНОРНЫМИ И ЭЛЕКТРОНО-АКЦЕПТОРНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

С.А. Казарьянц, Э.Р. Валидова, Ш.М. Салихов, И.Б. Абдрахманов, С.Р. Иванова

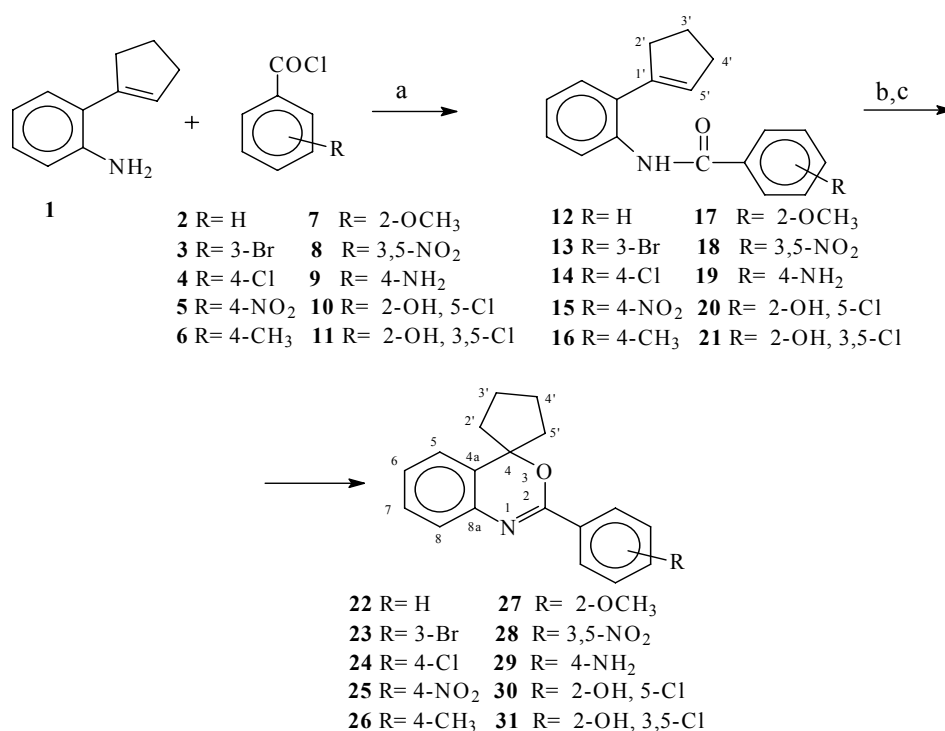
Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054 Уфа, просп. Октября, 71
Башкирский Государственный Университет,
450074 Уфа, ул. Заки Валиди, 32
ksa.85@mail.ru

Известно, что ряд представителей 4Н-3,1-бензоксазинов проявляют транквилизирующее, анальгетическое, спазмолитическое, а также седативное, гипноседативное и противосудорожное действие при очень низкой токсичности [1-3].

Структурной основой углеродного фрагмента молекулы бензоксазинов служит 1,3-оксазиновый цикл аннелированный с бензольным, взаимное влияние которых во многом определяет свойства этих соединений.

Нами была поставлена задача синтеза серии новых 4Н-3,1-бензоксазинов путем гетероциклизации соответствующих амидов и выявление корреляции их биологической активности в зависимости от природы заместителя в ароматическом ядре ацильной компоненты исходного амида.

В качестве исходных субстратов использовали *o*-(циклопент-1-енил)анилин (**1**) и доступные ароматические карбоновые кислоты (**2-11**), отличающиеся природой заместителя и его местоположением в бензольном кольце. Синтез целевых 4Н-3,1-бензоксазинов проводили по следующей схеме:



Реагенты и условия: а) K₂CO₃, CH₂Cl₂; б) HCl(г), CH₂Cl₂, в) 10% NaHCO₃

Для синтезированных соединений (**22-31**) были проведены предварительные расчеты с использованием программного продукта Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS, Version 2007, V. Poroikov, D. Filimonov). С предсказательной вероятностью в 80% бы-

ло показано, что они должны обладать седативным, гипноседативным, транквилизирующим, анальгетическим, спазмолитическим действием. В дальнейшем новые 4Н-3,1-бензоксазины будут проходить испытания непосредственно на биологических объектах для подтверждения теоретических расчетов.

1. Загоревский В.А., Бендигов Е.А., Лопаткина К.И., Мирзоян Р.С., Ключев С.М., Ганьшина Т.С. Хим.-фарм. Журнал, 1980, 12, 35.

2. Yamamoto S., Hashiguchi S., Miki S., Igata Y., Watanabe T., Shiraishi M. Chem. Pharm. Bull., 1996, 44, 734.

3. D. Young S., Britcher S., Payne L. Пат. США 5519021, 1998.

НОВЫЙ МЕТОД ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ МЕТИЛЬНЫХ ГРУПП N-ЗАМЕЩЕННЫХ 2(1H)-ПИРИДОНОВ

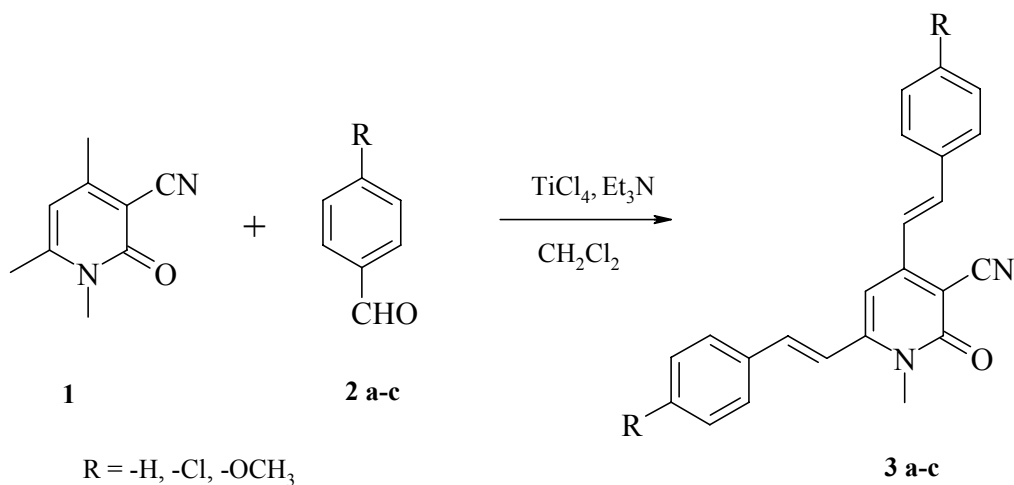
И.П. Калашникова, В.В. Калашников

*Институт физиологически активных веществ,
142432, Черноголовка, Московская область,
ikalashn@ipac.ac.ru*

Синтетические производные 2(1H)-пиридона вызывают большой интерес, обладая широким спектром фармакологических свойств [1]. Цианозамещенные производные 2(1H)-пиридона проявляют антимикробную активность [2] и в то же время являются исходными продуктами для синтеза потенциально биологически активных веществ, в частности замещенных стирилпиридонов.

Все ранее описанные методы синтеза стирилпиридонов основывались на длительном кипячении реагентов в высококипящих растворителях. Однако в случае конденсации ароматических бензальдегидов с 1,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3 карбонитрилом (**1**) в подобных условиях была получена трудноразделяемая смесь соединений.

Предложен новый метод для синтеза стирилпроизводных цианопиридона (**1**). Соединения **3a-c** были получены в результате конденсации ароматических бензальдегидов (**2a-c**) в CH_2Cl_2 в присутствии TiCl_4 при комнатной температуре с выходом 50–64%.



Полученные соединения представляют собой кристаллические вещества ярко-желтого цвета. Основываясь на данных ^1H ЯМР, установлено, что синтезированные стирилпроизводные **3 a-c** представляют собой транс-изомеры. В спектрах соединений присутствуют характерные пары дублетов в области δ 6.25 и 7.00 с $J = 16$ Hz.

1. Ammar Y.A., F. Ismail M.M., El-Sehrawi H.M., Noaman E., Bayomi A.H., Shawer T.Z., Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2006, 339, 429 .
2. Attia A., Michael M., Pharmazie 1982, 37, 551.
3. Al-Omran F., J.Heterocyclic Chem. 2000, 37, 1219.

СИНТЕЗ ОЛИГОСАХАРИДНЫХ ФРАГМЕНТОВ МАННАНА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ *CANDIDA ALBICANS*

А.А. Карелин, Ю.Е. Цветков, Н.Э. Нифантьев

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН

Ленинский проспект 47, 119991 Москва, Россия

karelin_alex@inbox.ru

Дрожжеподобные грибы *Candida albicans* представляют собой условно-патогенные микроорганизмы, которые могут вызывать тяжелые инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом. Поверхность клетки *C. albicans* первой вступает во взаимодействие с организмом-хозяином и играет основную роль в адгезии и модуляции иммунного ответа [1]. Основным поверхностным антигеном *C. albicans* является маннан, представляющий собой углеводную часть маннопротеина клеточной стенки (рис. 1).

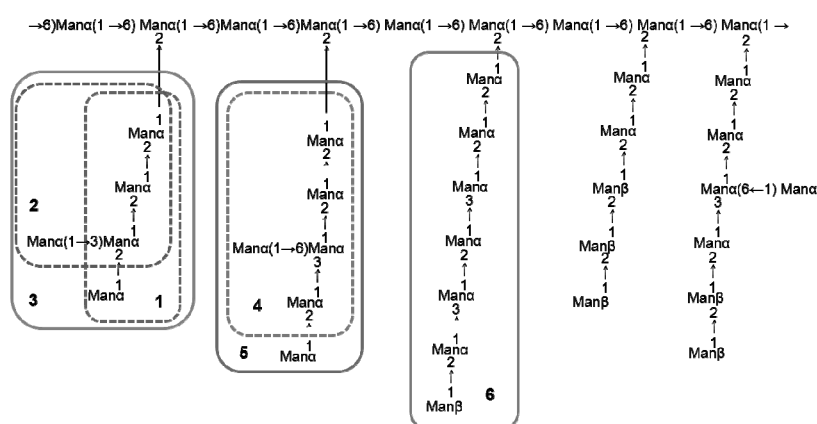


Рис. 1

В рамках работы, направленной на выявление иммунодоминантных элементов структуры маннана, были синтезированы олигоманнозидные фрагменты (1-6) в виде аминокпропилгликозидов. Для иммунологических исследований также были получены конъюгаты (7-11) олигоманнозидов с бычьим сывороточным альбумином (рис. 2).

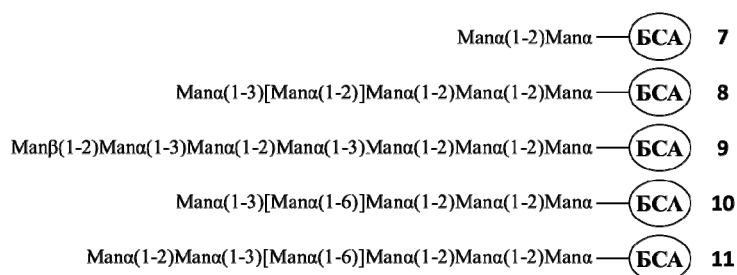


Рис. 2

Проведенные иммунологические испытания [2] конъюгатов **7** и **8** показали, что оба конъюгата индуцируют образование антител против маннана *C. albicans*, однако диманнозный конъюгат **7** более эффективен. Также антикандидная активность лимфоцитов, индуцированная антисывороткой после иммунизации диманнозином конъюгатом **7** оказалась выше, чем в случае иммунизации пентаманнозидным конъюгатом **8**.

1. J. Masuoka,., Clin. Microbiol. Rev., 2004, 17, 281.

2. Paulovičová, L.; Bystrický, S.; Paulovičová, E.; Karelin, A.A.; Tsvetkov, Y.E.; Nifantiev, N.E. FEMS Immunol. Med. Microbiol., 2010, DOI:10.1111/j.1574-695X.2009.00642.x

СИНТЕЗ НОВЫХ ТУШИТЕЛЕЙ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ ДЛЯ КОВАЛЕНТНОГО МЕЧЕНИЯ ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ И СОЗДАНИЯ НА ИХ ОСНОВЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ ГИБРИДИЗАЦИОННЫХ ЗОНДОВ

Ю.О. Карпова, Р.Р. Гарафутдинов

*Башкирский государственный университет,
450074, Россия, г. Уфа, ул. З. Валиди, 32
karпова.yulia@mail.ru*

В настоящее время в молекулярной биологии, генетике, в медицинской практике широкое применение приобрел метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющий манипулировать малым количеством нуклеиновых кислот. На сегодняшний день наиболее передовым вариантом ПЦР является проведение данного процесса в режиме реального времени, которое требует использования специальных гибридационных зондов – молекул олигонуклеотидов, меченых флуорофором и тушителем флуоресценции [1]. Одним из условий функционирования зондов является перекрывание спектров испускания флуорофора и поглощения тушителя. В качестве тушителей используются преимущественно коммерчески доступные соединения ряда азобензола: Dabcyl, группы ВНQ и другие [2]. Однако поиск новых тушителей флуоресценции, составляющих эффективные пары «флуорофор-тушитель», продолжается до сих пор.

Нами по реакции азосочетания было синтезировано около 30 соединений – потенциальных тушителей флуоресценции. Для них были найдены наиболее длинноволновые полосы поглощения в диапазоне 300-700 нм в щелочной и кислой средах. По данному критерию для дальнейших исследований отобраны соединения, для которых полосы поглощения находятся в диапазоне 450-600 нм. Для них было исследовано тушение флуоресценции красителей FАM ($\lambda_{исп} = 520$ нм), ROX ($\lambda_{исп} = 580$ нм) и родамина ($\lambda_{исп} = 550$ нм) в концентрационном диапазоне $1 \cdot 10^{-7}$ - $1 \cdot 10^{-3}$ М. Для всех полученных соединений из уравнения Штерна-Фольмера найдены константы тушения. Наибольшие значения констант, по величине не уступающие значениям констант тушения для ВНQ-1, ВНQ-3 и Dabcyl, получены для тушителей с рабочими названиями AQ-A1, AQ-H и AQ-PN3. Осуществлено введение данных соединений в молекулы олигонуклеотидов. Сконструированы олигонуклеотидные дуплексные структуры с различным пространственным расположением флуорофора и тушителя, полностью комплементарные и с заменой нуклеотида, с разной длиной двуцепочечного участка. С помощью построения профилей плавления изучена динамика денатурации-ренатурации дуплексов. Максимальная эффективность тушения наблюдается для структур, в которых метки расположены в дуплексе в непосредственной близости, а полосы поглощения азокрасителя и испускания флуорофора слабо перекрываются, что свидетельствует о нерезонансном характере тушения флуоресценции.

1. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. М., Мир, 2002.

2. May J. P., Brown L. J., van Delft I., Thelwell N., Harley K., Brown T. Org. Biomol. Chem. 2005, 3, 2534.

КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ДИМЕРА ФОРМАЛЬДЕГИДА К АЛКЕНАМ

О.Ю. Купова, И.В. Вакулин, Р.Ф. Талипов

*Башкирский Государственный университет
450074, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Фрунзе, 32.
olgakupova@gmail.com*

Реакция Принса является удобным способом получения 1,3-диолюв, 1,3-диоксанов из алкенов и формальдегида. Указанные соединения широко известны своей биологической активностью, а 1,3-диоксан также с успехом используется в крупнотоннажном органическом синтезе. При вовлечении в реакцию терминальных олефинов помимо 1,3-диоксанов и 1,3-диолюв, в зависимости от условий, всегда образуются гидрированные пираны с различным выходом, что снижает практическую ценность данной реакции.

Экспериментальным [1] и расчетным путями [2], [3] убедительно показано, что наличие олигомеров формальдегида является одним из необходимых условий для образования 1,3-диоксана. В то же время считается, что образование гидропиранов происходит с участием мономера формальдегида, что подразумевает существенные отличия в строении переходных состояний данных превращений.

В настоящей работе определены термодимические параметры реакции образования пирана и 4-этил-1,3-диоксана из бутена-1 и димера формальдегида, найдено строение основных переходных состояний и интермедиатов этих реакций.

Расчеты выполнены с помощью программы Gamess v7.1, с использованием валентно-расщепленного базисного набора 6-31G с использованием d- и p-поляризационных функций для всех атомов. Учет электронной корреляции проводили по теории возмущений Меллера-Плессе второго порядка с замороженным остовом электронов (frozen core, FC), без учета влияния растворителя.

Димер формальдегида предварительно образует с бутеном-1 соответствующие π -катионы, которые трансформируются через переходное состояние в пирановый или диоксанный цикл.

На рис. 1-2 показаны переходные состояния изученных реакций.

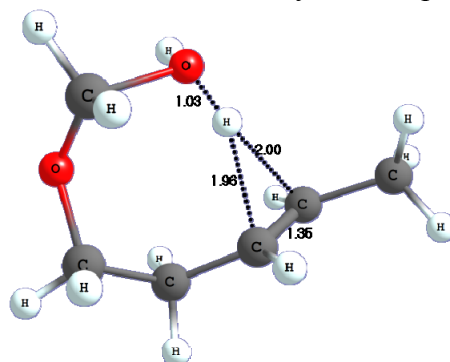


Рис. 1. Переходное состояние реакции образования 3-метилтетрагидропирана из бутена-1 и диформальдегида

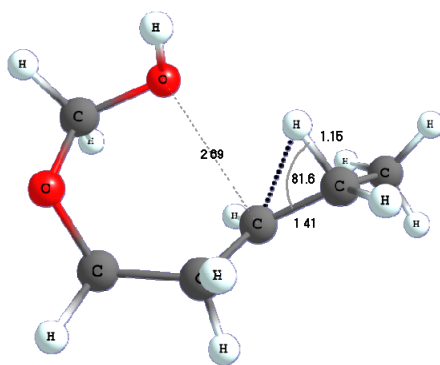
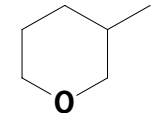
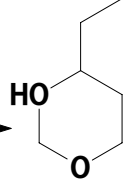


Рис. 2. Переходное состояние реакции образования 4-этил-1,3-диоксана из бутена-1 и диформальдегида

Расчетные значения энергий активации реакций представлены в таблице:

Реакция	$\Delta_r H$, кДж/моль	E_a^* , кДж/моль
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OH} \longrightarrow$ 	58.3	73.7
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OH} \longrightarrow$ 	14.9	72.2

Результаты расчета показывают, что для бутена-1 реакции образования 4-этил-1,3-диоксана и 3-метилтетрагидропирана по схеме Принса имеют схожие геометрии переходных состояний и близкие значения энергии активации.

В обоих случаях важное значение для протекания реакции имеет стабилизация образующихся интермедиатов за счет подвижного Н-атома C_3H_5 -группы бутена-1.

Таким образом, расчетным путем показана возможность образования 3-метилтетрагидропирана из олигомера формальдегида и терминальных алкенов.

1. Талипов Р.Ф., Сафаров М.Г. БХЖ, 1997, 4, 3. 10.

2. Вакулин И.В. Исследование особенностей образования гетероциклов по реакции Принса и некоторые их превращения. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. Москва, 2002, С. 5-11.

3. Шепелевич И.С., Талипов Р.Ф. БХЖ, 2003, 10, 4, 58.

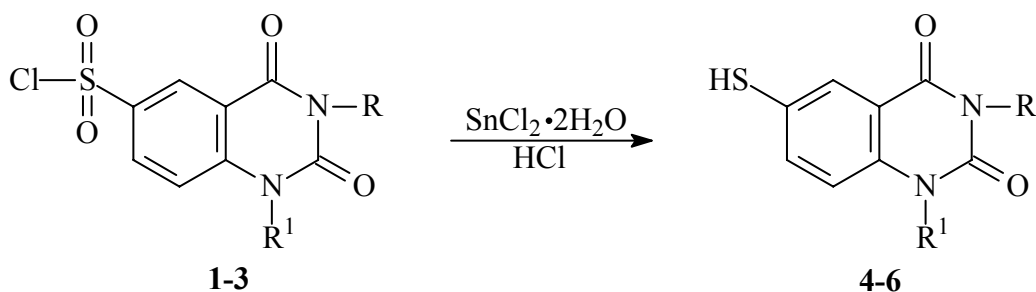
СИНТЕЗ 6-МЕРКАПТОХИНАЗОЛИН-2,4-ДИОНОВ

Р.Ш. Курязов, Н.С. Мухамедов, Х.М. Шахидоятов

*Институт химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН РУз,
100170, ул. М.Улугбека, 77, Ташкент
k.rustam80@rambler.ru*

Ранее нами было исследовано взаимодействие несимметрично замещенных 1,3-диалкилхиназолин-2,4-дионов с хлорсульфоновой кислотой и синтезированы соответствующие 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионы [1-3]. С целью синтеза новых производных хиназолин-2,4-диона и создания новых реакционных центров представлялось интересным изучить восстановление последних.

Реакции несимметрично замещенных 1,3-диалкил-6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов **1-3** с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ проводили в концентрированной соляной кислоте при температуре 50-60 °С. В результате реакции получены соответствующие 6-меркаптохиназолин-2,4-дионы **4-6** с высокими выходами.



1,4 R=H, R¹=CH₃; **2,5** R=н-C₃H₇, R¹=CH₃; **3,6** R=н-C₄H₉, R¹=CH₃

Строение синтезированных соединений доказано с помощью ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии.

1. Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М. Хим.гетероцикл.соедин, 2008, 3, 420.
2. Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М. Хим.гетероцикл.соедин., 2009, 12, 1870.
3. Курязов Р.Ш., Душамов Д.А., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М.. Тезисы докладов V-Республиканской конференции молодых ученых «Актуальные проблемы биоорганической химии». 2006, Наманган, Узбекистан. С. 39.

ВЛИЯНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛАПАКОНИТИНА С ПЕРОКСИЛЬНЫМИ РАДИКАЛАМИ

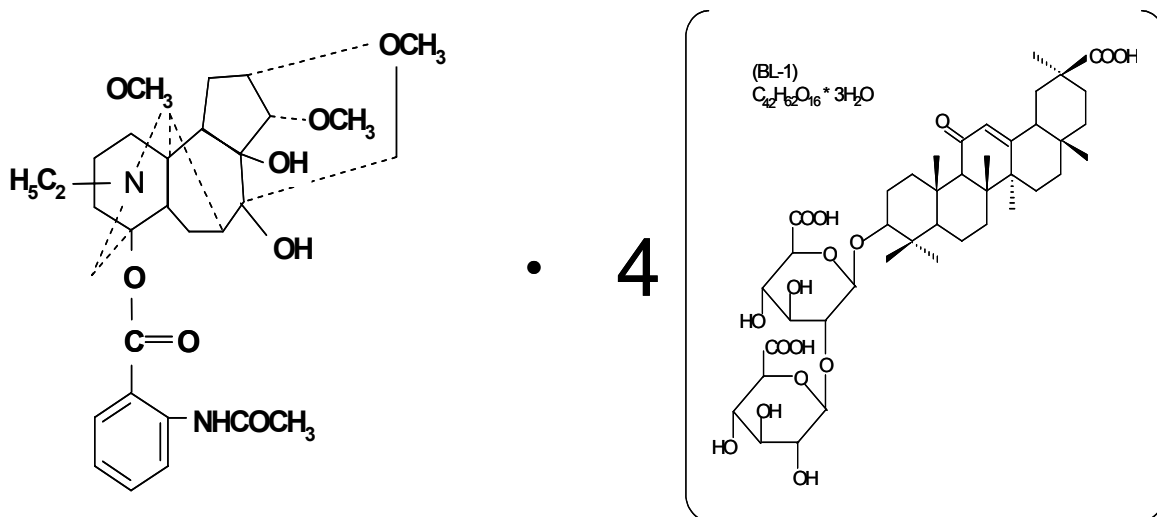
И.Г. Конкина, С.А. Грабовский, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов

*Институт органической химии Уфимского научного центра
Российской Академии Наук, Российская Федерация
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
irkonk@anrb.ru*

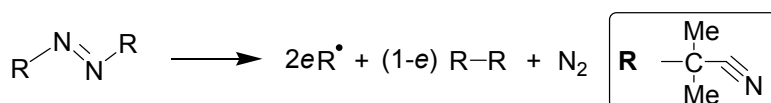
Взаимодействие биомолекул, являющихся действующими веществами лекарственных средств, с активными формами кислорода приводит к уменьшению эффективности препаратов [1]. Это относится и к лапаконитину (LPK) – дитерпеновому алкалоиду, выделенному из *Aconitum serpentrionale* и обладающему выраженными гипотензивными и антиаритмическими свойствами, терапевтическое действие которого связано с необратимым блокированием натриевых каналов [2].

В то же время, известно, что глицирризиновая кислота (GA), тритерпеновый сапогенин из *Glycyrrhiza glabra* или *Glycyrrhiza uralensis*, обладает химической структурой, позволяющей получать соединения включения по типу «гость-хозяин», причем молекулы «гостя» существенно теряют свою токсичность, одновременно увеличивая фармакологическую активность. Приводятся также данные по антиоксидантной активности GA [3]. В связи с этим были получены комплексные соединения LPK с глицирризиновой кислотой разной стехиометрии, которые продемонстрировали значительное увеличение широты терапевтического действия с одновременным уменьшением токсичности препаратов [4].

В настоящей работе было исследовано действие пероксильных радикалов на LPK и LPK в составе его супрамолекулярного комплекса с GA. Эксперименты проводились с клатратом LPK:GA = 1:4, имеющим наиболее высокую фармакологическую активность:



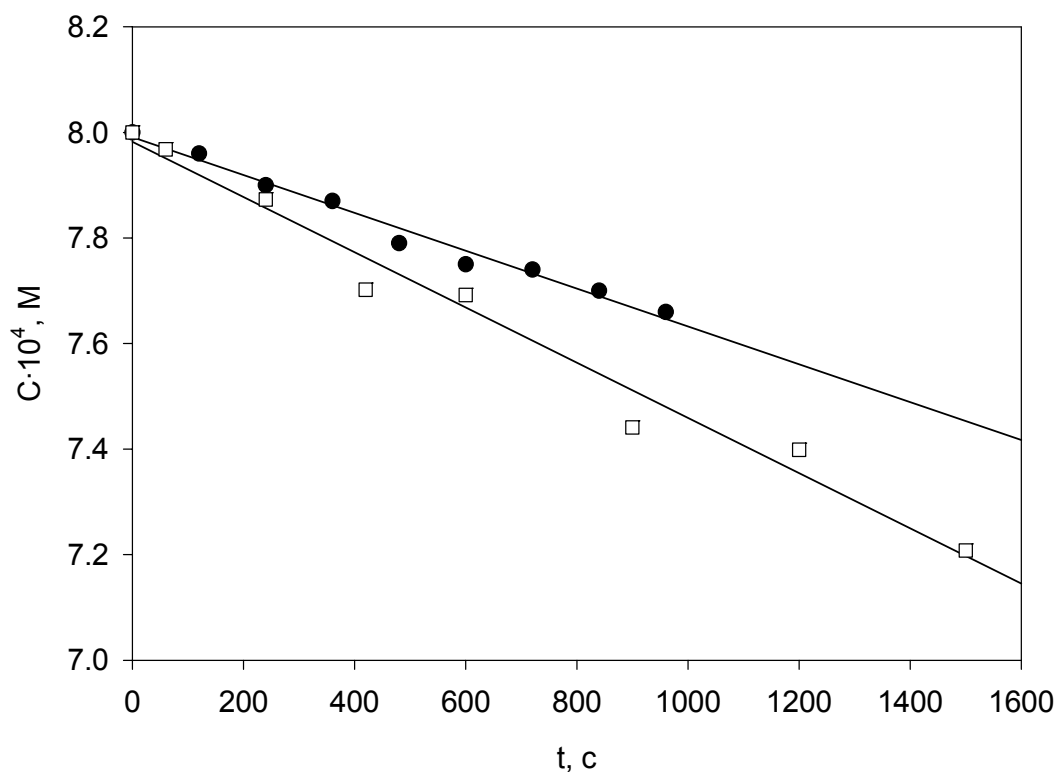
Пероксильные радикалы генерировались при термическом распаде азодиизобутиронитрила (AIBN):



За расходом LPK следили методом спектрофотометрии по полосе поглощения фармакона с максимумом 309 нм (Carl Zeiss Jena «Specord M40»). Реакцию проводили в тер-

мостатируемом реакторе ($V=25$ мл) с обратным холодильником при температуре 70°C и постоянном перемешивании в среде этанола. Начальная концентрация LPK и его клатрата составляла $8.0 \cdot 10^{-4}$ М, $[\text{AIBN}] = 4 \cdot 10^{-3}$ М. В процессе взаимодействия регистрировалось уменьшение оптической плотности при данной длине волны, что свидетельствовало о расходовании LPK в реакции с пероксильными радикалами. Скорость расходования LPK в клатрате уменьшалась в 1.4 раза – с $4.9 \cdot 10^{-8}$ $\text{M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ до $3.5 \cdot 10^{-8}$ $\text{M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$.

На рисунке приведены зависимости расходования LPK от времени реакции в исследованных системах:



Изменение концентрации LPK в системах LPK-AIBN (●) и [4GA-LPK]-AIBN (□) в этаноле ($[\text{LPK}] = 8 \cdot 10^{-4}$ М; $[\text{AIBN}] = 4 \cdot 10^{-3}$ М).

Таким образом, защита фармакона от действия активных форм кислорода, вероятно, является одним из факторов, приводящих к увеличению широты терапевтического действия LPK в данном супрамолекулярном комплексе.

1. Langseth L. Oxidants, Antioxidants and Disease Preventionm Belgium, International Life Science Institute, 1996.
2. Дханхангиров Ф.Н., Султанходжаев Н.М., Ташкоджаев Б., Салимов Б.Т., Химия природных соединений, 1997, 33, 254.
3. Paola R.Di, Menegazzi M., Mazzon E., Intensive Care Med., 2009, 35, 687.
4. Юнусов М.С., Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Цырлина Е.М. и др. Пат. РФ № 2180583 от 20.03.2002. Бюлл. изобрет., 2002, 8, 148.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕПАРИНОИДОВ В КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТОВ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Я.А. Костыро

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
Российская Федерация, 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, д.1
yukos@bk.ru*

Постоянный рост заболеваний, связанных с травматическими повреждениями, ведет к поиску новых эффективных и безопасных лекарственных средств с ранозаживляющим действием. По литературным данным гепариноиды и препараты, разработанные на их основе, обладают различной фармакологической активностью: антикоагулянтной, антитромботической, гиполипидемической, а также противовоспалительной и ранозаживляющей.

Так, **хондроитинсульфат А и С** – мукополисахариды (кислые гликозаминогликаны), выделенные из трахей северного оленя, показали в эксперименте высокую противовоспалительную активность и репаративное действие [1]. В настоящее время на основе хондроитинсульфата С за рубежом разработаны и применяются в практической медицине препараты, используемые для уменьшения травмирования тканей при проведении хирургических операций, выпускаемых в виде пленок и пен [2]. На основе хондроитинсульфатов в России разработаны и официально разрешены для применения в медицинской практике глазные капли «Баларпан», используемые для лечения повреждений роговицы глаза [3].

Во Франции на основе **декстрансульфата**, полученного из глюканов бактериального происхождения, разработаны различные лекарственные формы для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек инфекционного и неинфекционного происхождения. Предложены препараты для лечения заболеваний центральной и периферической нервной системы, вызываемых травмами, воспалительными состояниями и инфекционным процессом, а также используемые для лечения заболеваний мышц, в том числе сердечной мышцы [4]. Эти лекарственные формы включают в себя суспензии, гели, мази, различные ректальные формы, но везде в качестве активных ингредиентов выступают природные или полусинтетические биополимеры на основе сульфатированного декстрана и гепарина.

В Германии на основе **пентозансульфата**, полусинтетического полисахарида, получаемый сульфатированием пентозана, экстрагируемого из коры пальмы *Fagus sylvatica*, разработан препарат «Nemoclar», нашедший применение в медицинской практике в качестве потенцирующего ростового фактора фибробластов, ингибирующего миграцию эндотелиальных клеток, лейкоцитарную эластазу и протеин-киназы [5].

Пер-О-сульфат гиалуроновой кислоты – полусинтетический гепариноид, полученный химической модификацией природного мукополисахарида – гиалуроновой кислоты, используется в европейской медицине в виде комплексов с Cu(II), в качестве биоразлагаемого материала для имплантов, огнезащитных средств, а также средств, ускоряющих заживление ран и повреждений кожи [6]. В США на его основе разработана инъекционная композиция в форме водорастворимого вязкого геля, способствующая росту ткани в заданном участке костной и хрящевой ткани [7].

Таким образом, гепариноиды, как природного, так и полусинтетического происхождения, являются потенциальными ранозаживляющими средствами, широко применяемыми в зарубежной практической медицине, однако на современном фармацевтическом рынке России этот класс интереснейших биологически активных веществ, в качестве ранозаживляющих препаратов представлен единицами [8]:

1. «Баларпан» (ООО Микрохирургия глаза НЭП, Россия: глазные капли 0,01%) – препарат, стимулирующий репарацию роговицы.

2. «Хондроксид» (Нижфарм, Россия: мазь и гель 5%) – препарат для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника.

В Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН проводятся исследования по разработке новых полусинтетических гепариноидов на основе природного полисахарида лиственницы сибирской – арабиногалактана. Совместно с НИЦ РВХ СО РАМН запланировано изучение противовоспалительной и ранозаживляющей активности новых соединений, способных расширить ассортимент оригинальных препаратов на основе гепариноидов, применяемых для лечения ран.

1. Р.Х. Мударисова, Н.П. Зимица, Е.А. Глухов, И.А. Басченко, В.А. Давыдова, Ф.А. Зарудий. Хим.-фарм. журн., 1997, 2, 25.

2. Патент 6703041 США, МПК А 61 К 9/70. Compositions containing polyanionic polysaccharides and hydrophobic bioabsorbable polymers. Burns J.W., Greenawalt K.E., Masi L.; Genzyme Corp. – № 09/946121; заявл. 04.09.2001; опубл. 09.03.2004; НПК 424/444.

3. Патент 2128975 Россия, МПК А 61 F 9/00. Глазные капли “Баларпан”. Федоров С.Н., Багров С.Н., Ларионов Е.В., Ивашина А.И.; ООО Науч.-эксперим. пр-во «Микрохирургия глаза». – № 97108005/14; заявл. 15.05.1997; опубл. 20.04.1999; Бюл.№ 11

4. Заявка 2718024 Франция, МПК А 61 К 31/715. Medicament et composition pharmaceutique pour le traitement de l'inflammation / Barritault D., Caruelle J.-P., Homebeck W., Meddahi A.; Universite Paris val de Marne. – № 9403805; заявл. 30.03.1994; опубл. 06.10.1995 (Франция)

5. Баркаган, З.С. Гепариноиды, их виды и клиническое применение. З.С. Баркаган. Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения. М., 2003, 113.

6. Заявка 9404410 ЕПВ, МПК С 08 В 37/08, А 61 К 31/73. Novel heparin-like sulfated polysaccharides /Barbucci R., Magnani A., Cialdi G.; FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS S.R.L. – № 99200468.9; заявл. 23.03.1994; опубл. 08.09.1999 (Европа)

7. Патент 6288043 США, МПК А 61 К 31/715. Injectable hyaluronate-sulfated polysaccharide conjugates /Spiro R.C., Liu L.-S.; Orquest., Inc. – № 09/336005; заявл. 18.06.1999; опубл. 11.09.2001; НПК 514/54.

8. Государственный реестр лекарственных средств. Веб-сайт Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития [электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.regmed.ru>.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩИХ СИСТЕМ В МЕДИЦИНЕ

Я.А. Костыро, Е.Н. Гуменникова

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
Российская Федерация, 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, д.1.,
vykos@bk.ru;
Управление Росздравнадзора по Иркутской области, г. Иркутск.*

Бактерицидные свойства серебра известны с глубокой древности. Врачи разных стран и эпох активно использовали различные серебросодержащие препараты в своей практике, как весьма эффективные антимикробные и ранозаживляющие средства, особенно при лечении инфицированных ран. Такая тенденция сохранялась до 40-х годов XX века, когда в практическую медицину был внедрен пенициллин, а в последующие годы и другие антибиотики. Казалось, что эра препаратов серебра закончилась: появляются все новые классы и поколения эффективных антибиотиков, но и в значительной степени растет устойчивость к антибиотикам раневой микрофлоры, увеличивается число случаев токсико-аллергических реакций, все чаще врачи сталкиваются с появлением госпитальной инфекции.

Широкий антимикробный спектр, отсутствие у большинства патогенных микроорганизмов штаммов, устойчивых к действию серебра, его низкая токсичность и хорошая переносимость – все это делает серебросодержащие препараты вновь перспективными антимикробными и ранозаживляющими средствами.

На сегодняшний день в российской медицинской практике применяются в виде готовых лекарственных форм для лечения инфицированных ран и ожогов серебросодержащие препараты только импортного производства такие, как «Аргосульфан» (Фармзавод Эльфа А.О., Польша: крем 2%), «Дермазин» (Фирма «Лек», Словения: крем 1%), «Эбермин» (Центр Генной Инженерии и Биотехнологии, Куба: мазь) [1].

Поэтому разработка отечественных препаратов антимикробного и ранозаживляющего действия на основе серебра является актуальной проблемой современной медицины и фармации.

Поиск перспективных серебросодержащих препаратов не ограничивается только ионными формами серебра эффективность которых не вызывает сомнений [2], в эксперименте все чаще используют ультрадисперсные системы коллоидного серебра, которые являются потенциальными антимикробными и ранозаживляющими средствами [3].

Таким образом, в скором времени ассортимент серебросодержащих систем для лечения инфицированных ран пополнится новыми препаратами по эффективности не уступающими фармакопейным, но существенно отличающимися от них по структуре.

1. *Государственный реестр лекарственных средств*. Веб-сайт Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития [электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.regmed.ru>.

2. *Державин, А.Е.* Проблемы и перспективы клинического применения препаратов серебра. А.Е. Державин, Р.О. Турчанинов, Н.М. Озарянская. *Врачебное дело*. 1987, 8, 114.

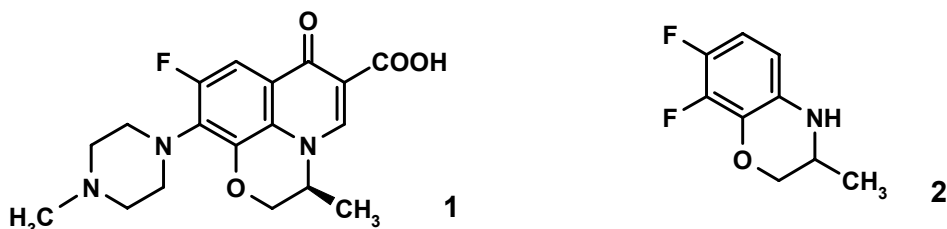
3. *Пис, Й.* Коллоидное серебро на страже иммунитета. Действие, применение, опыты. СПб.: изд-во "ДИЛЯ", 2009, 128.

АНАЛИЗ ОПТИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ 2,3-ДИГИДРО-7,8-ДИФТОР-3-МЕТИЛ-1,4-БЕНЗОКСАЗИНА МЕТОДОМ ВЭЖХ НА ХИРАЛЬНОЙ ФАЗЕ

А.Н. Гришаков, Г.Л. Левит, В.П. Краснов

*Институт органического синтеза им И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук,
Россия, 620041 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 22/20
ca@ios.uran.ru*

Ключевым интермедиатом в синтезе антибиотика Левофлоксацин (**1**) является (*S*)-2,3-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-1,4-бензоксазин (*S*)-**2**. Причем в субстанции левофлоксацина, и, соответственно, в оптически активных интермедиатах получения этого соединения, допускается примесь не более 0,2 % (*R*)-формы.



Целью настоящей работы являлась разработка метода анализа оптической чистоты бензоксазина **2** при содержании в нем (*R*)-**2** от 0 до 1%.

Описано получение (*S*)-**2** как в результате разделения рацемической смеси, так и методами асимметрического синтеза. Однако большинство методов не позволяет получить оба энантиомера соединения **2** с высокой степенью химической и оптической чистоты. Нами разработан препаративный метод получения энантиомеров (*S*)-**2** и (*R*)-**2** (*ee* > 99,95%) в результате их разделения на колонке с хиральной стационарной фазой Chiralcel OD-H (20×250 мм) на комплексе блоков для ВЭЖХ на основе насоса Gilson-305 Pump, инжектор с петлей на 2,0 мл, детектор спектрофотометрический на 254 нм. Скорость подачи подвижной фазы 6,0 мл/мин, температура комнатная.

Полученные энантиомеры бензоксазина **2** были использованы для разработки методики анализа. Анализ проводили на колонке Chiralcel OD-H (4,6×250 мм), ввод пробы при помощи крана Reodine с объемом петли 20 μл, температура колонки 20±2 °С. Скорость подачи подвижной фазы 1 мл/мин. УФ детектирование при 230 нм. Образцы растворяли в минимальном количестве хлороформа, объем полученных растворов доводили соответствующей подвижной фазой до получения концентрации образца 1,0 мг/мл. Коэффициент разделения энантиомеров **2** в этих условиях составил 1,305.

Разработанная методика позволяет определять как относительное, так и абсолютное содержание энантиомеров соединения **2**. Нижний предел обнаружения (*R*)-изомера в смеси составляет 0,02%.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного контракта № 02.522.12.2011 ФЦНПТ «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы» и Уральского отделения РАН (проекты 09-П-3-2001 и 09-И-3-2004).

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕМИНАЛЬНЫХ БИСГИДРОПЕРОКСИДОВ

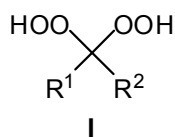
О.В. Кривых, В.В. Семенов, В.И. Тропина, Н.П. Садчикова,
А.О. Терентьев, И.Б. Крылов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва,
attorneykrivykh@mail.ru

ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»,
г. Старая Купавна, Московская область.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва.

В последние годы проявляется повышенный интерес к органическим геминальным бисгидропероксидам (**I**) и получаемым на их основе 1,2,4,5-тетраоксанам в связи с высокой антипаразитарной активностью этих соединений.

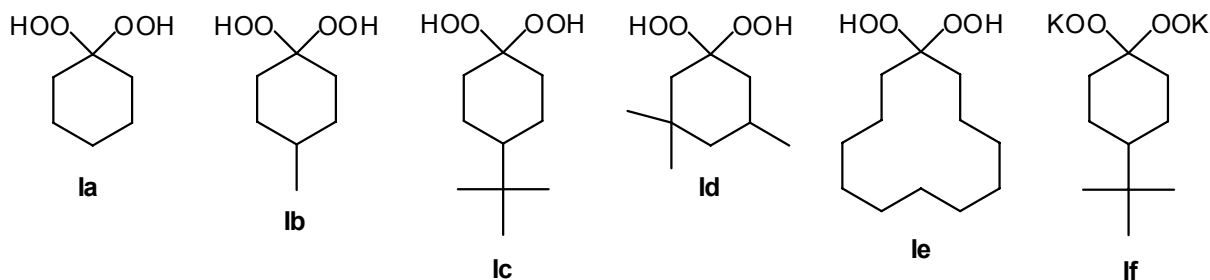


Наличие в пероксидах **I** двух гидропероксидных групп делает эти соединения родственными по структуре широко используемым антимикробным агентам – пероксиду водорода, перуксусной кислоте и бензоилпероксиду. До недавнего времени бисгидропероксиды **I** были труднодоступными соединениями и получались в количествах, не превышающих несколько сотен миллиграммов. Нашей группой был предложен метод синтеза, позволяющий получать бисгидропероксиды **I** в масштабах десятков граммов на основе доступных реагентов – кетонов и пероксида водорода, что сделало эти пероксиды удобными объектами для исследования и применения. Доступность и стабильность пероксидов **I**, высокое содержание активного кислорода и сходное строение с ранее известными биологически активными пероксидами побудило изучить антимикробные свойства ряда пероксидов **I**.

В настоящей работе был осуществлен синтез шести геминальных бисгидропероксидов **Ia-f** на основе циклических кетонов. Антимикробную активность изучали в опытах *in vitro* методом прямого посева на жидкие питательные среды. Использовали тест-штаммы, представляющие основные группы микроорганизмов, - *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ГИСК 453, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Candida albicans* NCTC 885-653 и *Aspergillus niger* ATCC 9642.

Для сравнения антимикробных активностей пероксидов **Ia-f** использованы 3 антисептика: 40% растворы пероксида водорода и формалина, 20% раствор хлоргексидин биглюконата и 2 антибиотика: гентамицина сульфат и ампициллина натриевая соль.

Полученные результаты показывают, что все изученные органические пероксиды **Ia-f** характеризуются высоким уровнем антимикробного действия, сопоставимым с уровнем антимикробного действия антибиотиков и антисептиков; при этом по широте спектра действия (на все тест культуры) пероксиды ближе к действию антисептиков.



В наибольшей степени полученные данные по антимикробной активности изученных биспероксидов соответствуют уровню активности пероксида водорода, что может свидетельствовать о похожем механизме действия, основанном, вероятнее всего, на окислительных свойствах этих соединений.

Более высокий уровень антимикробной активности показали соединения (**Ia,b**) с наименьшим числом углеродных атомов.

Антимикробная активность хорошо растворимой соли **If** практически не отличается от активности труднорастворимого исходного бисгидропероксида **Ic**.

ИЗУЧЕНИЕ СТРОЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТОВ ИЗ ХРЯЩЕЙ СЕМГИ И ПОЛЯРНОЙ АКУЛЫ

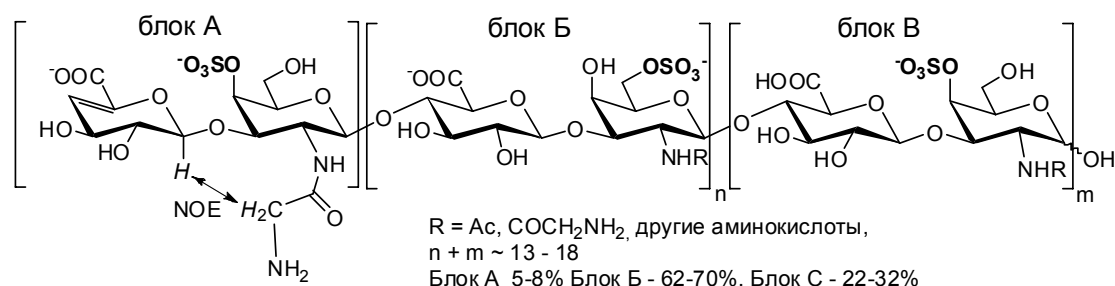
В.Б. Крылов, Н.Е. Устюжанина, А.А. Грачев, Н.А. Ушакова, М.Н. Порцель, В.Ю. Новиков, И.Н. Коновалова, М.Е. Преображенская, Н.Э. Нифантьев

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинский просп., 47
nen@ioc.ac.ru*

*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича
Российской академии медицинских наук,
Мурманский Государственный Технический университет (МГТУ)
Полярный научно-исследовательский институт морского рыбного хозяйства
и океанографии им. Н.М. Книповича (ПИНРО)*

Сульфатированные полисахариды обладают широким спектром биологической активности благодаря их способности образовывать прочные ионные контакты с разнообразными белковыми рецепторами. Так, сульфатированные глюкозаминогликаны участвуют в таких важных физиологических процессах как свертывание крови, развитие воспаления, ангиогенез, адгезия клеток и вирусов. Однако, существенное ограничение для терапевтического применения заключается в низкой селективности биологического действия, во многом связанной с высокой гетерогенностью и трудностями при стандартизации таких полисульфатированных полимеров.

В настоящем сообщении рассмотрено выделение и очистка образцов хондроитин сульфатов из хрящей семги и полярной акулы, их детальный структурный анализ, а также определение антикоагулянтной и противовоспалительной активности. Хондроитин сульфат, выделенный из биомассы согласно запатентованной технологии (Пат. 20030162744 US), подвергали дополнительному ионному обмену и гельпроникающей хроматографии, необходимой для полного удаления химически не связанных неуглеводных примесей. ЯМР анализ полученных образцов, выявил в их структуре три дисахаридных блока (А, Б и С), которые помимо ацетильной группы могли содержать аминокислотные заместители (в основном глицин), связанные с атомом азота галактозамина. Способность хондроитин сульфатов ингибировать сгусткообразование (тест АЧТВ) и Р-селектин опосредованное воспаление, была изучена совместно с другими сульфатированными полисахаридами, в частности фукоиданами из бурых водорослей, что продемонстрировало принципиальные отличия их физиологического действия.



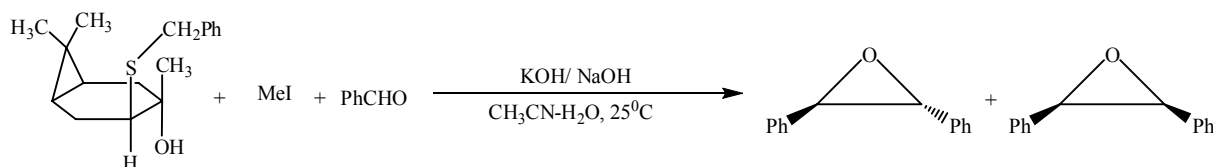
*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (08-04-00812-а, 10-03-00980-а),
а также гранта Президента РФ (МК-3901.2009.4).*

ТЕРПЕНСУЛЬФИДЫ В СИНТЕЗЕ ОКИСИ СТИЛЬБЕНА

И.В. Кузнецов, В.А. Старцева, Л.Е. Никитина, А.В. Бодров

*Казанский государственный медицинский университет,
420012, Казань, ул. Бутлерова, 49
ikuznetsov@bk.ru.*

Природные терпеноиды и их производные, как правило, представляющие собой оптически активные вещества, являются одним из перспективных классов соединений в асимметрическом синтезе. Ранее в нашей лаборатории был синтезирован широкий набор серосодержащих терпеноидов каранового ряда на основе изомерных окисей 3-карена [1]. В настоящей работе нами предпринята попытка использования 4β-бензилтиокаран-3α-ола, полученного на основе α-окиси (+)-3-карена в качестве хирального агента в синтезе окиси стильбена с целью получения целевого продукта с высоким диастереомерным и энантиомерным избытком. С этой целью нами была осуществлена реакция 4β-бензилтиокаран-3α-ола с бензальдегидом и йодистым метилом в присутствии щелочи. Следует отметить, что в ряде работ была показана принципиальная возможность протекания подобной реакции с участием терпенсульфидов пинанового и камфаного ряда [2, 3], вместе с тем данные по использованию для этих целей тиокаранолов в литературе отсутствуют.



С целью достижения максимального диастереомерного избытка в ходе реакций варьировались растворитель, основание и температура. О выходе целевого продукта судили по данным хромато-масс спектрометрии. Наибольший диастереомерный избыток с преобладанием транс-изомера составил 97% при следующих условиях: 25°C; основание – KOH; растворитель – CH₃CN-H₂O в соотношении 98:2. Таким образом, первая часть поставленной задачи была успешно решена. К сожалению, проведение реакции в данных условиях привело к образованию рацемической смеси окиси стильбена.

В продолжение исследований с целью получения окиси стильбена с преобладанием одного из энантиомеров нами планируется изучить аналогичную реакцию с использованием как изомерного карансульфида, полученного из β-окиси (+)-3-карена, так и других терпенсульфидов.

1. *Артемова, Н.П.* Синтез серосодержащих производных карана реакциями окисей 3-карена с сульфидными нуклеофилами./ Н.П.Артемова. Дисс канд. хим. наук. Казань. 1989, 150 с.
2. *Aggarwal V.K., Kalomiri M. and Thomas A.P.,* Tetrahedron:Asymmetry, 1994, 5, 723
3. *Julienne K., Metzner P. and Henryon V.,* J. Chem. Soc., Perkin Trans.1, 1999, 731.

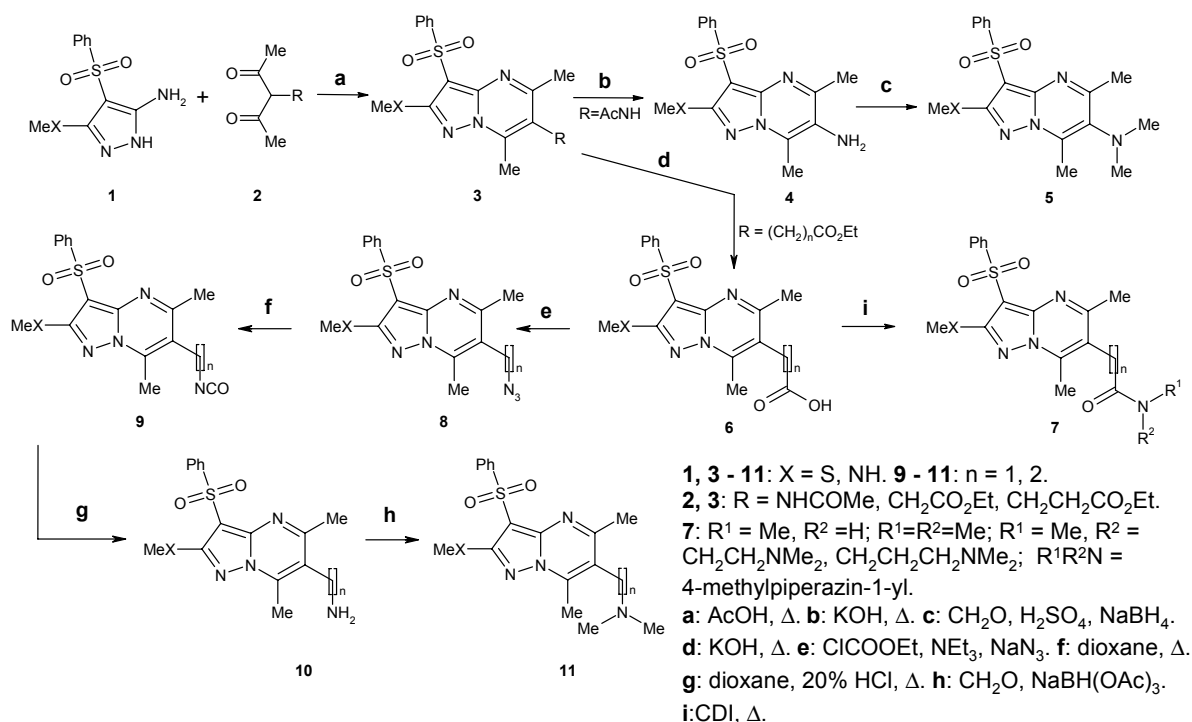
СИНТЕЗ И ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРА - СЕРТОНИНОВАЯ 5-HT₆ АКТИВНОСТЬ 2,6-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 5,7-ДИМЕТИЛ-3-ФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ-ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ

А.В. Иващенко, М.Г. Кадиева, Е.С. Головина, А.Г. Корякова,
И.В. Кузнецова, О.Д. Митькин

Исследовательский институт химического разнообразия,
114401, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а
ChemDiv, Inc., 6605 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121, USA
ivk@ihr.ru

Антагонисты серотониновых 5-HT₆ рецепторов привлекают внимание исследователей в связи с поиском новых лекарственных препаратов для лечения заболеваний центральной нервной [1] системы и ожирения [2].

Нами синтезированы неизвестные ранее 2,6-дизамещенные 5,7-диметил-3-фенилсульфонил-пиразоло[1,5-*a*]пиримидины в качестве антагонистов серотониновых 5-HT₆ рецепторов (5-HT₆P) как потенциальных препаратов для лечения заболеваний центральной нервной системы. Синтез проводился по схеме, представленной ниже.



Фармакологическая активность полученных соединений исследовалась в условиях функционального клеточного анализа и конкурентного радиолигандного связывания. В работе обсуждается взаимосвязь структура – 5-HT₆P антагонистическая активность и селективность. Наиболее перспективными 5-HT₆P антагонистами данного ряда являются 2-метиламино производные **3-11** (X=MeNH), активность многих из них характеризуется пиколярной эффективной концентрацией.

- Holenz J. et al. Drug Disc. Today, 2006, 11, 283.
- Vicker S.P., Dourish C.T. Curr. Opin. Investig. Drugs, 2004, 5, 377.

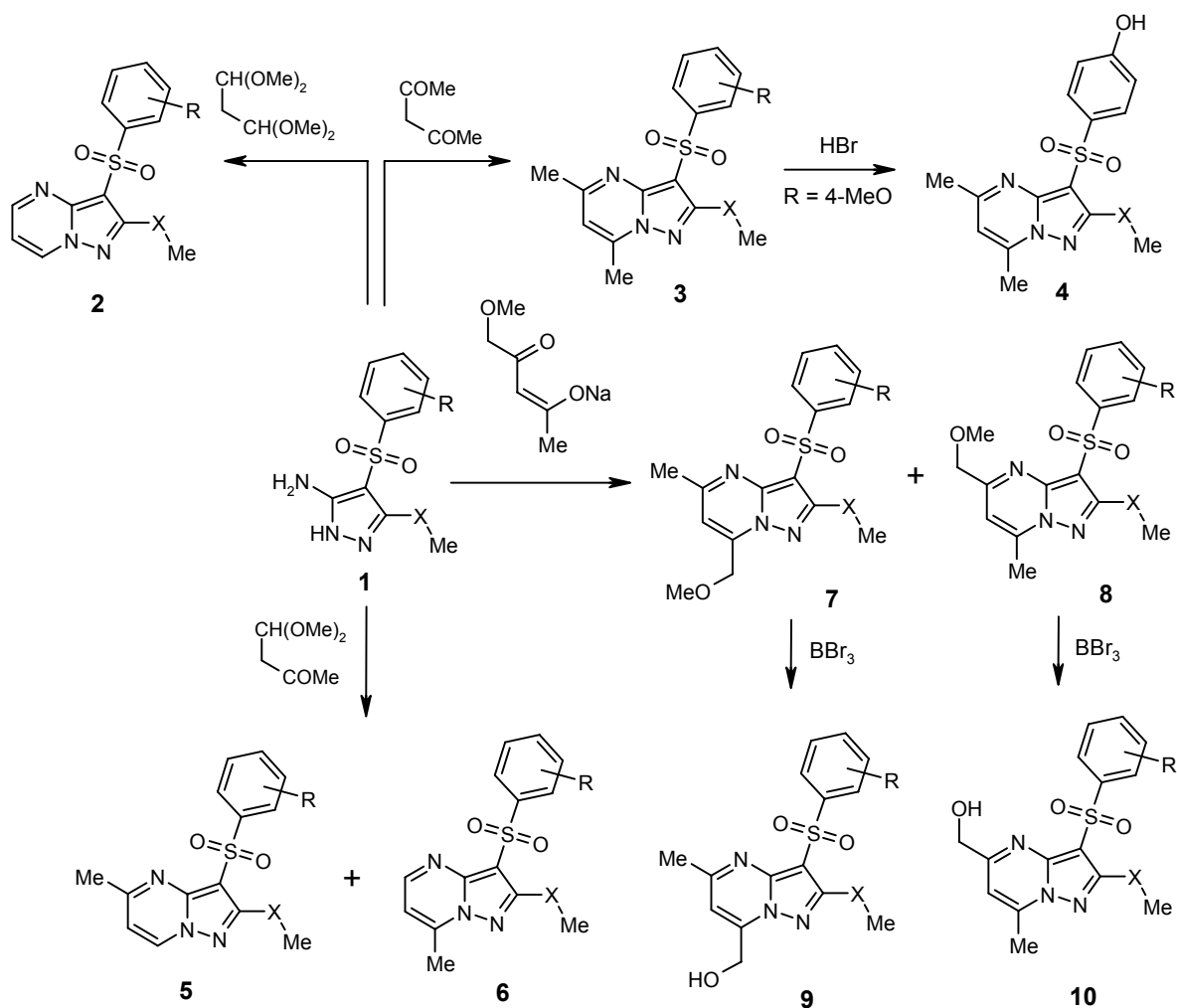
3-(АРИЛСУЛЬФОНИЛ)ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНЫ, КАК АНТАГОНИСТЫ СЕРОТОНИНОВЫХ 5-НТ₆ РЕЦЕПТОРОВ

А.В. Иващенко, М.Г. Кадиева, Е.С. Головина, А.Г. Корякова,
И.В. Кузнецова, О.Д. Митькин

Исследовательский институт химического разнообразия
114401, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а
ChemDiv, Inc., 6605 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121, USA
ivk@ijhr.ru

В качестве новых лекарственных препаратов для лечения заболеваний центральной нервной [1] системы и ожирения [2] на данный момент становятся актуальными антагонисты 5-НТ₆ рецепторов (5-НТ₆Р). В научной и патентной литературе описано значительное количество 5-НТ₆Р антагонистов, относящихся к различным классам гетероциклических соединений, причем, максимальную эффективность проявляют лиганды, содержащие в своей структуре арилсульфонильный заместитель [1-4].

Для исследования взаимосвязи структуры пирозоло[1,5-*a*]пиримидинов (ПП) и их 5-НТ₆ антагонистической активности нами были синтезированы неизвестные ранее 3-(арилсульфонил)пирозоло[1,5-*a*]пиримидины. Синтез проводился по схеме, представленной ниже.



1 - 10: X = S, NH; R = H, 3-Cl, 4-F, 4-Cl, 3-Cl-4-F.

Изучение фармакологической активности полученных соединений проводили в условиях конкурентного радиолигандного связывания и функционального клеточного анализа. Установлено, что в изученном ряду соединений максимальной активностью обладают ПП, содержащие в качестве заместителей в пиримидиновом цикле 5,7-диметил, 7-метил, 7-метоксиметил и 7-гидроксиметил, а в качестве арила в 3-арилсульфонильном фрагменте – фенил, 3-хлорфенил и 3-фторфенил. Выявлено, что 2-метиламино-ПП являются наиболее перспективными 5-НТ₆R антагонистами, а соединения, имеющие в положении 5 объемные заместители – наименее эффективными. В исследованном ряду ПП найдены высокоселективные и активные 5-НТ₆R антагонисты, которые в условиях конкурентного радиолигандного связывания демонстрируют пикомолярную активность.

1. *Holenz J. et al.* Drug Disc. Today, 2006, 11, 283.
2. *Vicker S.P., Dourish C.T.* Curr. Opin. Investig. Drugs, 2004, 5, 377.
3. *Chang-Fong J. et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 1961.
4. *Geldenhuis W. J., Van C. J. der Schyf.* Curr. Top. Med. Chem., 2008, 8, 1035.

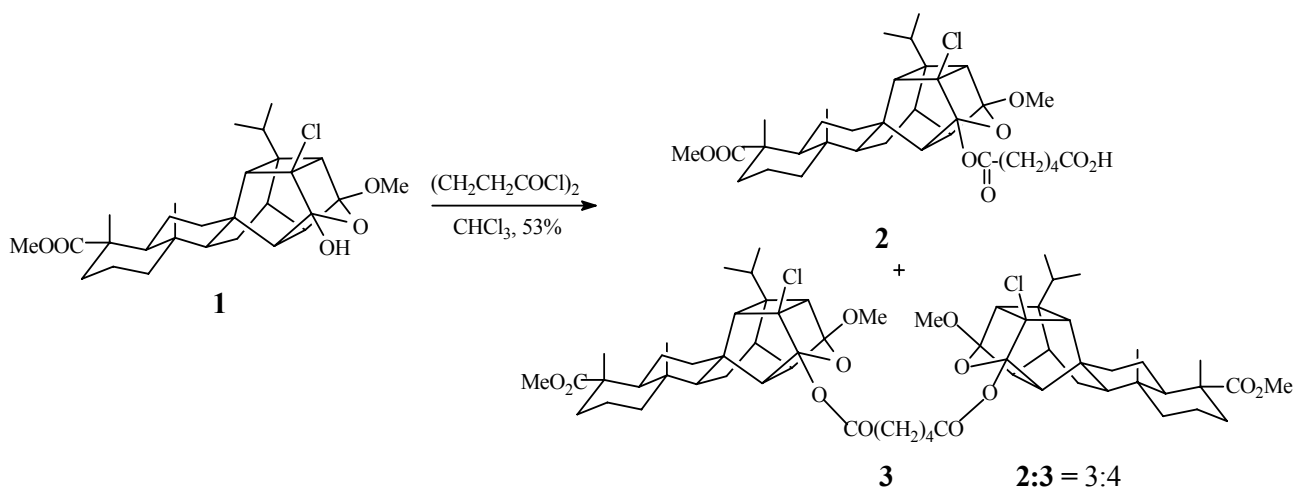
СИНТЕЗ СЛОЖНОЭФИРНОГО БИС-ПРОИЗВОДНОГО НА ОСНОВЕ КАРКАСНОГО СОЕДИНЕНИЯ С ДИТЕРПЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

Р.В. Кузьмич, Г.Ф. Вафина

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
vafina@anrb.ru*

Природные соединения, имеющие оптическую активность, являются перспективными для дизайна новых биологически активных соединений. В течение ряда лет нами проводится работа по функционализации диеновых аддуктов левопимаровой кислоты – одного из компонентов сосновой живицы.

Одной из проблем в современной медицине является поиск новых веществ, используемых для системы поставки медикаментов, что может сделать адресным лечение непосредственно затронутой болезнью части в теле пациента. Синтез таких структур (ротаксанов, арбаролов и т.д.) осуществляется за счет различных ковалентных взаимодействий, в результате которых образуются соединения, обладающие новой, необычной структурой и свойствами. Весьма интересны, с точки зрения синтеза подобных структур, оптически активные каркасные продукты фотохимических реакций производных хинопимаровой кислоты. Для получения компонентов, которые могут быть использованы в синтезе различных супрамолекулярных ансамблей, нами осуществлен синтез бис-производного окса-«птичьей клетки» со сложноэфирным фрагментом **3**. В качестве исходного соединения использовали окса-«птичью клетку» **1**, синтезированную фотолизом метилового эфира 3-хлорхинопимаровой кислоты в метаноле. Взаимодействие окса-«птичьей клетки» **1** с дихлорангидридом адипиновой кислоты проводили при кипячении в хлороформе. Отмечено, наряду с бис-производным **3** и образование сложного эфира **2** в соотношении ~4:3.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для ведущих научных школ № НШ-1725.2008.3 и программы фундаментальных исследований №7П Президиума РАН.

ИЗУЧЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА И ТОКСИЧНОСТИ ПЕТРОЛЕУМА

**Д.В. Курилов, А.В. Стреляева, А.О. Яковлев, С.С. Зуев,
В.М. Садыкова, Е.Д Стрельцова**

*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН
119991, Москва, Ленинский просп., 47
kur-dv@mail.ru*

*Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова
119992, Москва, ул. Трубецкая, 8*

Петролеум хорошо известный гомеопатический препарат, который широко используется в гомеопатической терапии в разных странах. Существует фармакопейная статья на петролеум-ректификат в Немецкой гомеопатической фармакопее. Гомеопатический Петролеум применяется внутрь при лечении болезней желудка, поджелудочной железы и кишечника, а также обладает обезболивающим действием. Кроме того, Петролеум используется и в академической медицинской терапевтической практике, где данный препарат зарекомендовал себя в качестве эффективного наружного средства для лечения невралгии и ишиаса, радикулита. Имеется фармакопейная статья в Американской Государственной фармакопее.

Нами изучается Петролеум, полученный из нефти российских месторождений путем перегонки в диапазоне температур 150-250°C. По своим физико-химическим свойствам Петролеум представляет собой бесцветную прозрачную жидкость с резким характерным запахом, практически не растворимую в воде, хорошо растворимую в органических растворителях (бензоле, толуоле, хлороформе, этилацетате).

Методом хромато-масс-спектрометрии установлено, что в состав нами исследуемого Петролеума входит более 100 индивидуальных соединений, относящихся к различным классам углеводородов (таблица). Оценено относительное процентное содержание как индивидуальных соединений, так и суммарный состав компонентов, относящихся к различным классам углеводородов. Среди мажорных компонентов наиболее значимыми оказались *n*-алканы (35.80%). Суммарно в равных количествах присутствовали разветвленные алканы (25.75%) и арены (25.70%).

Условия хромато-масс-спектрометрического исследования были следующие. Прибор фирмы Agilent Technologies, состоящий из: 1) газового хроматографа 7890 (колонка HP-5, 50 м x 320 мкм x 1.05 мкм) и 2) масс-селективного детектора 5975 С с квадрупольным масс-анализатором. Температурная программа хроматографирования:

при 40°C – изотерма 2 мин; далее программируемый нагрев до 250°C со скоростью 5°C/мин, при 250°C – изотерма 15 мин; далее программируемый нагрев до 320°C со скоростью 25°C/мин, при 320°C – изотерма 5 мин. Ввод 1 мкл. Инжектор с делением потока 1:50. Температура инжектора 250°C. Температура интерфейса 280°C. Газ носитель – гелий; скорость потока – 1 мл/мин. Хроматограмма образцов – по полному ионному току. Программное обеспечение – ChemStation E 02.00. Условия масс-спектрометрического анализа: энергия ионизирующих электронов 70 эВ; регистрация масс-спектров в положительных ионах в диапазоне (*m/z*) от 20 до 450 со скоростью 2,5 скан/сек. Идентификацию компонентного состава проводили по библиотеке полных масс-спектров NIST-05 и соответствующим значениям хроматографических индексов Ковача. Относительное содержание компонентов смеси (%) вычисляли методом простой нормировки.

Проведен элементный анализ образца Петролеума на анализаторе Euro EA 3000 фирмы Euro Vector. Показано, что относительное содержание С – 85.81%, Н – 14.24%; S и N – в следовых количествах.

Компонентный состав Петролеума

СОЕДИНЕНИЯ		%
АЛКАНЫ		
<i>n</i> -Алканы	Гептан, октан, нонан, декан, ундекан, додекан, тридекан, тетрадекан	35.80
Разветвленные	2,3,5-Триметилгексан; 2,2,3,3-тетраметилгексан; 2- и 3-метилгептаны; 2,3-, 2,5- и 2,6-диметилгептаны; 3-этил-2-метилгептан; 3- и 4-метилоктаны; 2,3-, 2,6- и 3,5-диметилоктаны; 2-, 3-, 4- и 5-метилнонаны; 2,5-, 2,6- и 3,7-диметилнонаны; 2-, 3-, 4- и 5-метилдекан; 3,7-диметилдекан; 5-этил-5-метилдекан; 2-, 3- и 4-метилундекан; 2,6-диметилундекан; 4,6-диметил-додекан; 2,6,10-триметилдодекан	25.75
Циклические	1-Бутил-2-метилциклопропан; 1-бутил-1-метил-2-пропилциклопропан; 1-метил-2-пентилциклопропан; этил-, пропил- и гексилциклопентаны; 1-этил-3-метилциклопентан и 1-метил-2-пропилциклопентан; 2-этил-1,1-диметилциклопентан; метил-, этил-, пропил- и <i>втор</i> -бутилциклогексаны; 1,1-, 1,2-, 1,3- и 1,4-диметилциклогексаны; 1,2-диэтилциклогексан, 1-этил-2-метилциклогексан, 1-этил-4-метилциклогексан, 1-метил-2-пропилциклогексан и <i>n</i> -ментан; 1,1,2- и 1,1,3-триметилциклогексаны; 1,1,2,3-тетраметилциклогексан; 2-бутил-1,1,3-триметилциклогексан	10.55
АЛКЕНЫ	2,6- и 3,7-Диметил-1-октены; 1-фенил-1-бутен; децен (один из изомеров по двойной связи)	2.20
АРЕНЫ	Толуол; <i>о</i> - и <i>n</i> -ксилолы; кумол, пропил-, бутил-, <i>втор</i> -бутил- и <i>n</i> -амилбензолы; <i>n</i> -цимол и <i>о</i> -, <i>м</i> -, <i>n</i> -этил-, <i>n</i> -пропил-, <i>n</i> -изо-бутил-, <i>n</i> - <i>втор</i> -бутилтолуолы; 1,2-диэтилбензол; 2-фенил-пентан; 1-этил-1-метилиндан; гемелитол, ψ -кумол и мези-тилен; 3-этил- <i>о</i> -ксилол и 4-этил- <i>м</i> -ксилол; пренитол и изо-дурол; пентаметилбензол; нафталин, 1- и 2-метилнафталины	25.70

Нами изучена острая токсичность на белых аутбредных мышах массой от 15 до 17 г. В эксперименте использовалось 10 групп по 10 животных в каждой. Токсичность изучена согласно методикам «Руководства по экспериментальному доклиническому изучению», М., 2000, Издание Фармкомитета РФ. Первая группа – контрольная - Петролеум не получала; остальные группы животных получали Петролеум однократно внутрь в возрастающих дозах. При этом проводились наблюдения за поведением животных, количеством выпитой воды и потреблением корма. Летальность мышей не была зарегистрирована ни в одной из экспериментальных групп. Однако, было отмечено токсическое действие Петролеума в виде диареи в группах 8,9,10, где доза пре-парата составляла 15.0, 17.0 и 19.0 г/кг соответственно. Таким образом, Петролеум является малотоксичным препаратом с широким спектром фармакологического действия и перспективным для всестороннего изучения.

КОМПЛЕКСЫ Cu(II), Zn(II) С ОЛИГОМЕРАМИ ХИТОЗАНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

А.Р. Курамшина, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов

Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, Уфа, просп. Октября, 71
chemox@anrb.ru

Выраженные комплексообразующие свойства хитозана, содержащего аминогруппы, обусловили целесообразность и перспективность создания на его основе композиционных материалов различного назначения. Модификация хитозана под действием различных реагентов может изменить структуру поверхности хитозана и его адсорбционную способность.

Методом обращенной газовой хроматографии изучены адсорбционные свойства комплексов солей металлов Cu(II), Zn(II) с олигомерами хитозана (рис.1) на примере адсорбции *n*-спиртов (C₁ – C₃) в интервале температур 41 – 97 °С. Параметр γ_s^D отражает различие в свойствах поверхности химически сходных полимеров, а также изменения, происходящие на таких поверхностях под влиянием комплексообразования с солями металлов (рис.2).

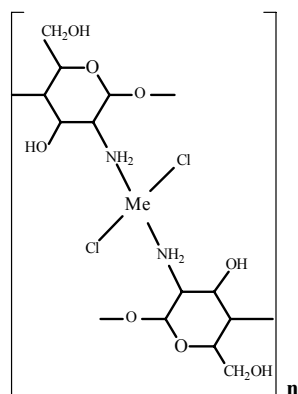


Рис. 1. Схематическая структура комплексов солей металлов с олигомерами хитозана, где Me - Cu²⁺ или Zn²⁺

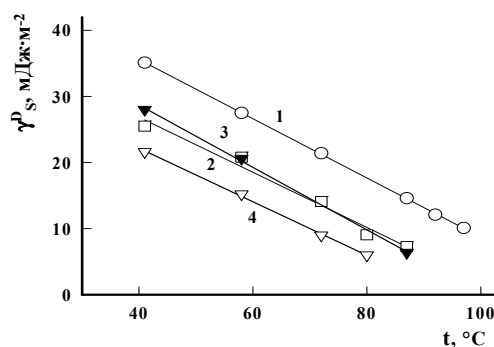


Рис. 2. Температурное изменение дисперсионных свойств поверхности хитозана и его производных: **1** (○) – X3; **2** (□) – CuSO₄·X3; **3** (▼) – CuCl₂·X3; **4** (∇) – ZnCl₂·X3

При постоянной температуре в ряду спиртов на всех образцах хитозана наблюдается рост дисперсионной составляющей свободной энергии адсорбции, как результат увеличения гидрофобного эффекта и уменьшения энергии водородной связи.

Численные значения параметров специфической адсорбции ниже в случае исходного хитозана. Возможное объяснение заключается в том, что в результате комплексообразования образуются более упорядоченные надмолекулярные структуры, увеличивающие адсорбционную способность комплексов по отношению к *n*-спиртам, а небольшие величины адсорбции объясняются взаимодействием *n*-спиртов со слабоспецифичными ОН-группами, группа NH₂ недоступна вследствие комплексообразования с катионами металлов.

Комплексообразование хитозана с солями металлов приводит к увеличению его гидрофильности.

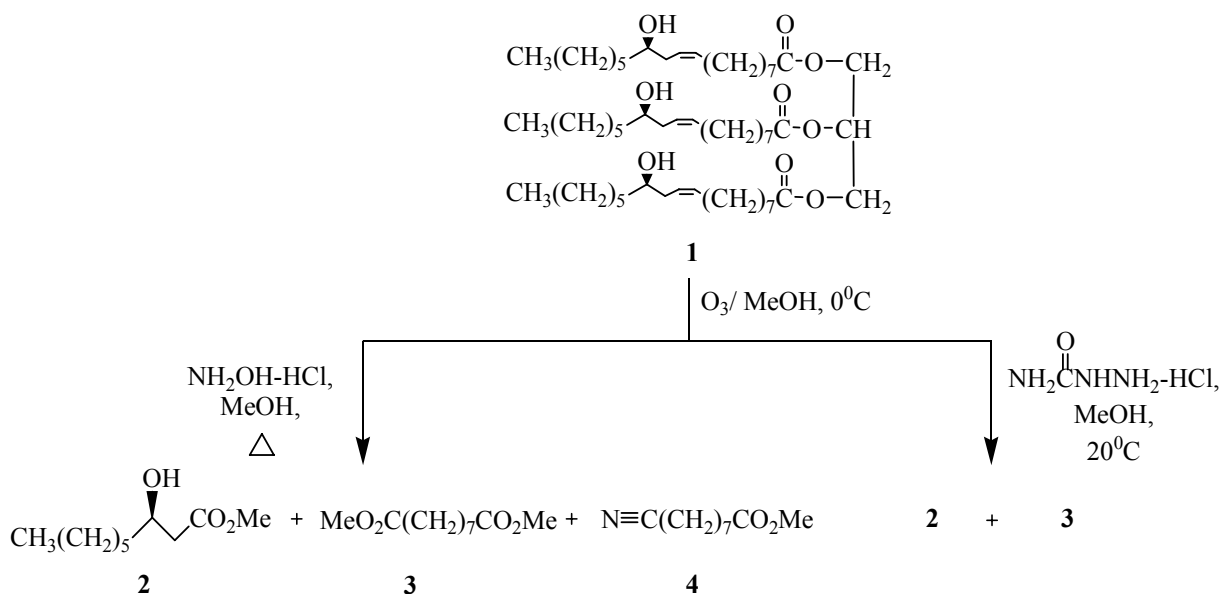
СИНТЕЗ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА (R)-3-ГИДРОКСИНОНАНОВОЙ КИСЛОТЫ – ПРОИЗВОДНОГО МИКРОКОМПОНЕНТА ПЛАЗМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Г.Ю. Ишмуратов, Ю.В. Легостаева, Г.В. Насибуллина,
А.Х. Шаяхметова, Л.П. Боцман, Г.А. Толстикова

Институт органической химии Уфимского научного центра
Российской академии наук
Российская Федерация, 450054, Уфа, проспект Октября, 71.
insect@anrb.ru

Известно [1], что во фракции карбоновых кислот плазмы крови человека присутствуют 2- и 3-гидроксикислоты, в частности, 3-гидроксинонановая кислота, причем для ее производного – метил (R)-3-ацетоксинонаноата – описан четырехстадийный синтез, основанный на озонолитическом превращении коммерчески доступного касторового масла (1) с использованием диметилсульфида на стадии восстановления перекисных продуктов озонлиза [2].

Нами на основе озонолитической трансформации того же субстрата (1) разработан двухстадийный синтез еще одного производного микрокомпонента плазмы крови человека – метил (R)-3-гидроксинонаноата (2), однако при этом в качестве реагентов были применены гидрохлориды гидроксиламина и семикарбазида.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 09-03-00831-а), а также гранта Президента РФ для поддержки молодых российских ученых – докторов наук (грант № МД-3852.2009.3).

1. Pfordt I., Spiteller G. Liebigs Ann. Chem., 1980, 2, 175.
2. Kula J., Quang T.B., Sikora M. Tetrahedron: Asymmetry, 2000, 11, 4, 943.

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ И КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА ДОФАМИНА В ВОДНОМ И ВОДНО-СПИРТОВЫХ РАСТВОРАХ

С.Ф. Леденков, А.С. Молчанов, В.Н. Вандышев

Ивановский государственный химико-технологический университет.

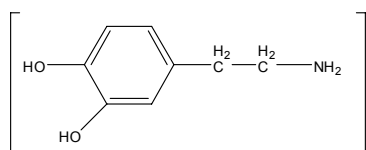
Россия, Иваново, пр. Ф. Энгельса, 7

oxt705@isuct.ru

Институт химии растворов РАН. Россия, Иваново, Академическая, 1

Дофамин или 2-(3,4-дигидроксифенил)этиламин выполняет функции нейромедиатора и адренергического гормона в биохимических процессах. По химической структуре он относится к катехоламинам и является предшественником норадреналина и адреналина. Дофамин применяется в качестве кардиотонического лекарственного средства.

Значительное влияние на протекание жизненно-важных биохимических процессов оказывает сольватное окружение взаимодействующих молекул и ионов. Согласно современным представлениям растворитель рассматривается не как инертная среда для протекания биохимической реакции, но как равноправный участник сложных взаимодействий в растворе. В связи с этим представляет интерес выяснить, каким образом изменения в сольватных сферах биоактивных веществ влияют на равновесный химический процесс и характеризующие его термодинамические параметры.



Физиологическое действие некоторых лекарственных препаратов, являющихся активными лигандами, обусловлено образованием координационных соединений с ионами металлов. В составе комплексных соединений ионы *d*-металлов участвуют в транспортных и ферментативных процессах *in vivo*. Например, медь(II) входит в состав ферментов оксидаз и также участвует в процессах кроветворения.

Комплексообразование дофамина и адреналина с ионами металлов изучено сравнительно слабо, литературные данные малочисленны [1], а систематические исследования комплексообразования в водно-органических растворителях не проводились. Влияние свойств водно-этанольного растворителя на кислотную диссоциацию и комплексообразование дофамина с ионами меди(II) рассмотрено в рамках настоящего исследования. С помощью метода рН-потенциометрии были определены состав и устойчивость комплексов дофамина с ионами Cu^{2+} в водно-этанольных растворах.

В молекуле гидрохлорида дофамина ($\text{H}_2\text{Dop}\cdot\text{HCl}$) присутствуют три способные к диссоциации и координации электронодонорные группы: две гидроксигруппы и протонированная аминогруппа. Константы диссоциации pK^{H} в водном растворе найдены равными 9,05 10,38 и 11,73 (25°C, $\mu = 0.1 \text{ NaClO}_4$). Значение $\text{pK}^{\text{H}} = 10,38$ по-видимому можно отнести к диссоциации протонированной аминогруппы, поскольку такое же значение найдено для этилендиаммония. Увеличение содержания этанола в растворе до 80 мол. % сопровождается уменьшением первой и третьей констант, т.е. кислотные свойства дофамина усиливаются, значение второй константы (аминогруппа) при этом изменяется экстремально: при 10 мол. % этанола наблюдается минимум pK^{H} .

В растворах, в интервале рН от 4 до 11, дофамин образует с ионами Cu^{2+} комплексы вида $[\text{Cu}_x\text{H}_y\text{Dop}_z]$, где $xyz = 101; 102; 111; 112; 122$. Предполагаемый состав комплексов был установлен на основе анализа компьютерных стехиометрических моделей комплексообразования, описывающих изменение рН системы медь-лиганд-протон в широком диапазоне концентраций реагентов. Несколько неожиданным представляется то, что активный донор электронов, группа $-\text{NH}_2$, в координации по-видимому не участвует, на что указывают литера-

турные данные. Вероятно, это обусловлено удаленностью аминогруппы от двух других координируемых донорных центров (-ОН).

В интервале рН 5,5...7,5 доминирующими являются комплексы $[\text{CuHDop}]^+$ и $[\text{Cu}(\text{HDop})_2]$. Доля протонированных комплексов больше чем доля непротонированных практически во всей исследованной области рН. Преобладание протонированных комплексов вероятно связано с высоким значением pK^H пара-фенольной группы, которая диссоциирует при $pH > 11$.

С ростом содержания этанола в растворителе устойчивость всех комплексов, за исключением $[\text{CuDop}_2]^{2-}$, возрастает. Уменьшение устойчивости *бис*-комплекса в этаноле можно объяснить эффектом дифференцирующего влияния растворителя. Соотношение ступенчатых констант (K_i/K_{i+1}) существенно зависит от свойств растворителя, вступающего во взаимодействие с координационной сферой комплекса как сольватирующий агент. Эффект дестабилизирующего влияния растворителя на устойчивость наиболее выражен у координационно насыщенных соединений в протолитических растворителях или в растворителях с низкими донорными числами. Подобное явление также можно наблюдать для *бис*-тирозинатных комплексов меди(II) в водном этаноле.

Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (2009-2013гг., госконтракт № 02.740.11.0253) и программы «Развитие научного потенциала высшей школы» (2009-2010гг., проект 2.1.1/5593).

1. *The IUPAC Stability Constants Database SCQUERY* © Academic Software. 2000. ver. 5.2 / Compiled by Pettit L.D., Powel H.K.J., UK.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АРГЕНТОГАЛАКТОМАННАНА – ПЕРСПЕКТИВНОГО НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО АНТИМИКРОБНОГО АГЕНТА

М.В. Лесничая, Г.П. Александрова, Б.Г. Сухов

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН
664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
alexa@irioch.irk.ru*

Серебро является активным природным антимикробным агентом, спектр бактерицидного действия которого намного шире, чем у современных антибиотических препаратов. Наиболее эффективным считается высокодисперсное серебро, позволяющее достичь снижения терапевтических доз наряду с сохранением уровня антимикробного воздействия. Поддержание долговременной агрегативной устойчивости высокодисперсного серебра возможно за счет применения стабилизаторов, предотвращающих агрегационные процессы. Использование природных полисахаридов в качестве стабилизаторов наночастиц серебра позволяет получать на их основе серебросодержащие биосовместимые наноструктурированные материалы, обладающие антимикробной активностью широкого спектра действия.

Целью исследования явилось получение аргентогалактоманнанов - наноструктурированных серебросодержащих производных природного полисахарида галактоманнана. В работе использовали гетерополисахарид галактоманнан, основная цепь молекулы которого представлена D-маннопиранозными фрагментами, соединенными посредством 1,4-β - гликозидных связей, с нерегулярными боковыми D-галактопиранозными ответвлениями. Для увеличения реакционной способности, функционализации и биодоступности проводили частичный щелочной гидролиз исходного высокомолекулярного (2450 кДа) галактоманнана, результатом чего явилось снижение молекулярной массы до величины 990 кДа. Схема получения аргентогалактоманнанов основана на ранее разработанной в лаборатории стратегии формирования наноразмерных частиц в полисахаридной матрице, путем восстановления прекурсоров металлов в водных растворах в присутствии гемицеллюлоз в качестве наностабилизирующих матриц. Подобные процессы используются для направленного синтеза многофункциональных нанобиокомпозитов с управляемым комплексом биологических свойств. Экспериментально установлена двойственность функции галактоманнана, выступающего одновременно в качестве восстановителя и стабилизатора образующихся высокодисперсных частиц серебра. Количественное содержание серебра в образцах (выход 68-90 %) варьировалось в пределах 2,5-17 % и зависело от количества вводимого в реакцию прекурсора металла. Спектры поглощения водных растворов аргентогалактоманнанов в видимой области имели интенсивный максимум поглощения (λ 410 нм), характерный для серебра в нуль-валентной форме. На основании данных рентгендифракционного анализа определен фазовый состав аргентогалактоманнанов, подтверждено нуль-валентное состояние сформировавшихся наночастиц серебра и рассчитан их средний размер, составляющий 8,6 нм.

Таким образом, получен ряд аргентогалактоманнанов - наноструктурированных серебросодержащих производных природного гетерополисахарида галактоманнана, представляющих собой стабилизированные биодоступной полисахаридной матрицей наноразмерные частицы серебра. На их основе могут быть получены биосовместимые фармацевтические материалы, обладающие перспективной антимикробной активностью широкого спектра действия.

Работа выполнена при поддержке интеграционных проектов СО РАН №9 и 47.

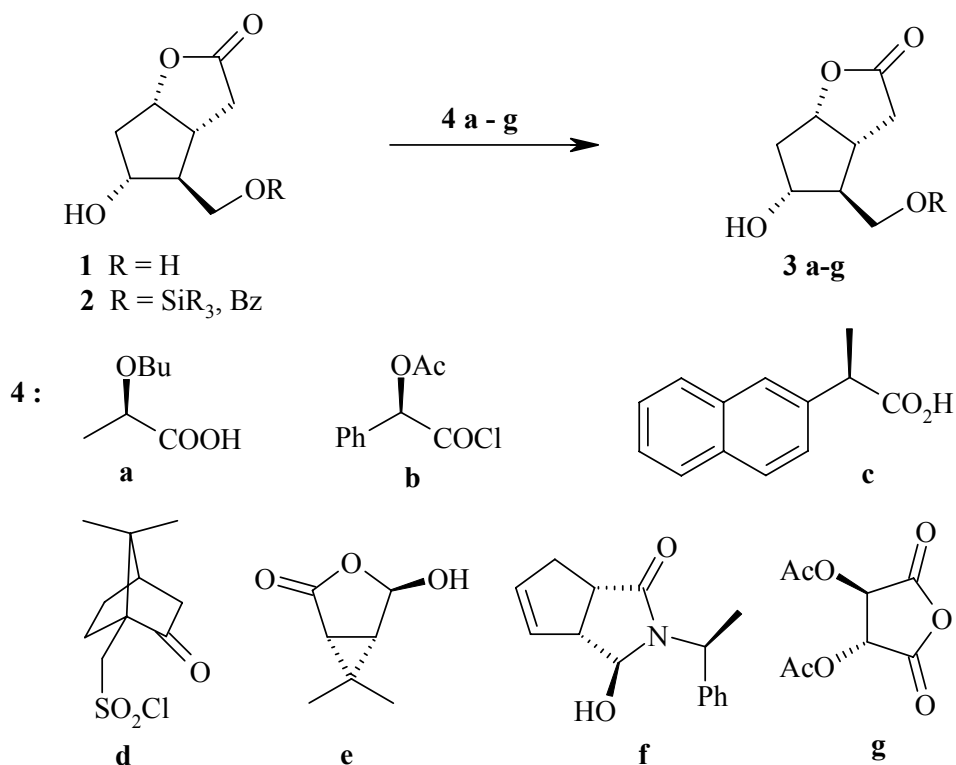
СИНТЕЗ ПРОСТАГЛАНДИНА E₁

В.В. Лоза, Н.С. Востриков, М.С. Мифтахов

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
Уфа, пр. Октября, 71
bioereg@anrb.ru*

В ряду простагландинов (PG) наиболее востребованными для клиники являются E- и F-типа соединения [1]. Ранее в синтезе высокоактивного аналога PGF_{2α} клопростенола мы исходили из рацемического лактондиола Кори **1** [2]. Описываемый далее подход к природному PGE₁ также базируется на использовании лактондиола **1**. Для выхода к необходимому в этом случае (-)-энантиомеру **1** была «принята» методология оптического расщепления через диастереомеры, т.е. превращения рацемического соединения **2** в разделяемые на SiO₂ диастереомеры **3**. В качестве «источников хиральности» были испытаны доступные гомохиральные соединения **4a-g**. В итоге были найдены условия разделения некоторых из диастереомерных кетоэфиров **3a-g** и после удаления источника хиральности получены желаемые (-)-**1** или (-)-**2**.

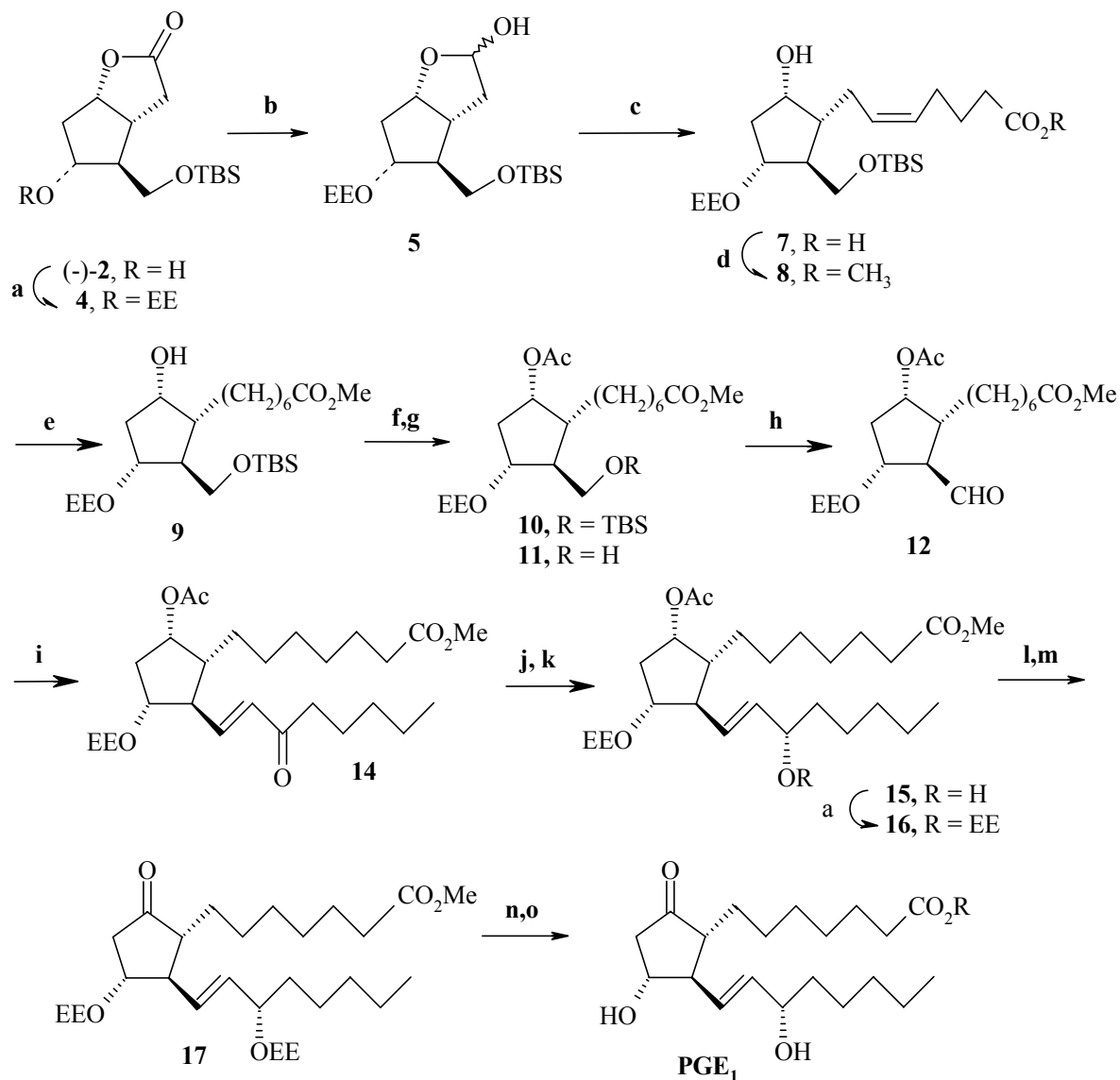
Схема 1



Синтез PGE₁ из (-)-**2** показан на схеме 2. Вначале моносилилпроизводное лактона (-)-**2** перевели в полностью блокированный лактон **4**, который затем действием *i*-Bu₂AlH восстановили в лактол **5**. Последний без очистки олефинировали фосфорановым реагентом, генерируемым из бромфосфониевой соли **6** *t*-BuOK в ТГФ. Образующуюся кислоту **7** метилировали CH₂N₂, метиловый эфир **8** гидрировали, насыщенный спирт **9** ацилировали, селективно удаляли силановую защитную группу **10** действием F-иона и получили спирт **11**. Построение нижней цепи PG включает стадии окисления реагентом Сверна спирта **11**, конденсации по Эммонсу-Хорнеру альдегида **12** фосфонатом **13** и восстановление енона **14**. На завершающих этапах C¹⁵-ОН группа **15** блокируется в виде EE-эфира **16** и после удаления C⁹-ацетатной защитной группы и окисления по Коллинзу образующийся кетоэфир **17** стандартными проце-

дурами кислотно-катализируемого удаления EE-защитных групп и очистки на SiO₂ превращают в целевой PGE₁.

Схема 2



Реагенты и условия: а) EVE, PPTS-cat., CH₂Cl₂; б) *i*-Bu₂AlH, CH₂Cl₂, -78°C; в) Br⁺Ph₃P⁺(CH₂)₄CO₂H (6), *t*-BuOK, THF, 0°C; г) CH₂N₂, MeOH-Et₂O; д) H₂, Pd/C, EtOAc; е) Ac₂O - Py, DMAP (cat.); ж) Bu₄NF, THF, 20°C; з) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C, затем NEt₃; и) (MeO)₂POCH₂COC₅H₁₁ (13), NaH, THF; к) L-Sel, THF, -78°C; л) SiO₂; м) NaOH, MeOH-H₂O; н) CrO₃·2Py, CH₂Cl₂; о) aq. AcOH; п) SiO₂.

1. Collins P.W., Djuric S.W. Chem. Rev. 1993, 93, 1533.
2. А.С. №1512065 СССР. Способ получения 16-(*m*-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранорпростагландина F_{2α}. Толстикова Г.А., Востриков Н.С., Кузнецов О.М., Сингизова В.Х., Адлер М.Э., Валеев Ф.А., Данилова Н.А., Мифтахов М.С.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ЭКСТРАГИРОВАНИЕ АНТОЦИАНОВ ИЗ ВЫЖИМОК ЯГОД ЧЕРНИКИ

Т.С. Лозовская, В.И. Крыльская, А.В. Лаврова

*Воронежская государственная технологическая академия
394000 Россия Воронеж пр-т Революции 19
t-lozovskaya@yandex.ru*

Привычный вид многих продуктов питания достигается добавлением синтетических красителей. По мере исследования влияния синтетических пищевых красителей на биопроцессы человеческого организма из разрешенных к применению некоторые перешли в список запрещенных (в России красный краситель амарант – Е123). Антоциановый краситель, выделенный из растительного сырья, может придавать продуктам питания разнообразные оттенки красного и синего цветов. Известно, что антоцианы и другие флавоноиды, оказывают положительное терапевтическое воздействие, которое включает антиоксидантную защиту и сохранение целостности ДНК. Антоцианы служат также как противовоспалительные и противомутагенные агенты и обеспечивают кардиозащиту, сохраняя сосудистую проницаемость. В связи с этим, антоцианосодержащие концентраты используются как в пищевой, так и в фармацевтической промышленности.

Обычно для извлечения антоцианов применяют термическое экстрагирование в течение 1,5-2 часов при температуре 60-70°. В качестве экстрагента чаще всего используют подкисленные водноэтанольные или водные растворы. Длительное нагревание при высоких температурах натуральных биологически активных веществ приводит к снижению качества конечного продукта, вследствие протекания окислительных и деструктивных процессов. Очевидно, что поиск новых способов выделения природных веществ из растительного сырья - актуальная задача. Цель работы: оценить эффективность ультразвукового экстрагирования антоцианов из выжимок ягод черники. Выбор сырья обусловлен тем, что черника содержит множество биологически активных веществ. А в кожуре содержится больше антоцианов, чем в ягоде.

Выделение антоцианов осуществляли традиционным способом, экстрагированием на водяной бане в течение 1,5 часов при температуре 50-60°, и при воздействии на систему ультразвука (65 W, 50°C, 15 минут). В качестве экстрагента применяли подкисленный водный раствор (1% HCl). Навеску подготовленного сырья массой 2 г заливали на сутки 15 мл растворителя. Анализ полученных экстрактов осуществляли на приборах: КФК-2, «ЦветЯуза-01-АА».

Сравнение эффективности ультразвукового и термического экстрагирования при извлечении антоцианов показало, что в первом случае извлекается больше пигментов и других примесей. При этом интенсивность красной окраски антоцианового концентрата не снижается.

Проведен анализ антиоксидантной активности выделенных концентратов. Полученные данные свидетельствуют о том, что при ультразвуковом экстрагировании антиоксидантная активность экстракта в 2 раза выше, чем при стандартном способе выделения.

Ультразвуковой способ выделения антоцианов из растительного сырья имеет следующие преимущества: извлекается большее количество антоциановых пигментов, полученный продукт характеризуется повышенной антиоксидантной активностью и значительно сокращается время экстрагирования. Конечный продукт будет отличаться более высоким качеством и низкой стоимостью.

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ КЕТО-ЕНОЛЬНЫХ ТАУТОМЕРОВ 5-ХЛОРУРАЦИЛА

Т.И. Лукманов¹, Г.С. Абдрахимова², Э.М. Хамитов¹, С.П. Иванов²

¹ ГОУ ВПО Башкирский государственный университет

450074, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32; E-mail: tirael19@gmail.com

² Учреждение Российской академии наук Институт органической химии

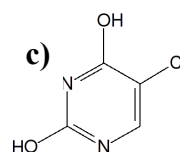
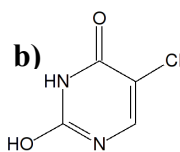
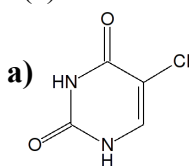
Уфимского научного центра РАН, 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71

5-хлорурацил (**1**) относится к пиримидиновым основаниям и является аналогом природного основания тимина. В организме человека **1** может образоваться в воспаленных и атеросклеротических тканях из урацила и цитозина под действием системы миелопероксидаза – пероксид водорода – хлорид-ионы [1, 2]. Известно, что он оказывает токсическое действие на клетки млекопитающих и бактерий, приводит к процессам старения и увеличивает частоту сестринских хроматидных обменов [3]. Кроме того, 5-хлорурацил является сильным мутагеном. Мутагенность данного основания может быть обусловлена образованием редких таутомерных форм **1**, которые могут образовать комплементарные пары с гуанином [4] и аденином [5]. В связи с этим изучение таутомерии 5-хлорурацила представляет актуальную задачу.

В данной работе проведена теоретическая оценка относительной устойчивости таутомеров **1** в газовой фазе и с учетом неспецифической гидратации.

Квантово-химические расчеты проводились с использованием программ Firefly [6] и ORCA [7]. Поиск равновесных геометрических параметров исследуемых структур проводили в приближении PBE0/TZVPP. Энергию стационарных точек на поверхности потенциальной энергии рассчитывали в рамках теории возмущений Меллера–Плессе четвертого порядка MP4(SDTQ) с базисным набором TZV(3d,3p). Неспецифическую сольватацию исследуемых соединений учитывали с помощью модели поляризованного континуума PCM.

Для 5-хлорурацила теоретически возможны шесть таутомерных форм. В свою очередь, каждый таутомер, кроме дикето-формы (а) образует два конформера, а у диенольной формы (с) количество конформеров достигает четырех. Так как интерес представляет именно относительная устойчивость таутомерных форм, то при составлении ряда относительной устойчивости использовался наиболее энергетически выгодный конформер каждой таутомерной формы. Значения энергии на рисунке даны относительно самого устойчивого таутомера – (а).



ΔE , кДж/моль:

В газовой фазе: 0

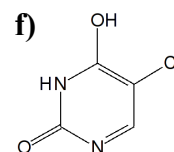
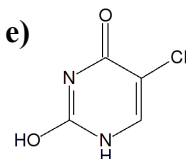
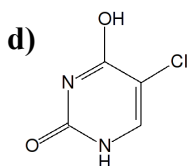
40,56

45,19

В воде: 0

52,85

71,21



В газовой фазе: 55,10

74,06

82,72

В воде: 54,22

62,04

85,05

Из результатов видно, что следующими после дикето-таутомера (а) по стабильности являются один из таутомеров в енольной форме (b) и диенольный таутомер (с). При учете неспецифической сольватации ряд устойчивости претерпевает некоторые изменения: во-первых, по сравнению с расчетами для газовой фазы, увеличиваются относительные энергии таутомеров (b) и (с), и понижается для таутомера (е), а энергии таутомеров (d) и (f) практически не меняются; во-вторых, разница в энергиях между таутомерами (b) и (d) составляет менее 3 кДж/моль; в-третьих, наблюдается вырождение конформеров внутри одной таутомерной формы по энергии.

Работа выполнена с использованием кластерного суперкомпьютера ИОХ УНЦ РАН.

1. Takeshita J., Byun J. et al., J. Biol. Chem., 2006, 281, 6, 3096.
2. Henderson J.P., Byun J. et al., J. Biol. Chem., 2003, 278, 26, 23522.
3. Morris S.M., Mutat. Res., 1993, 297, P, 39.
4. Theruvathu J.A., Kim C.H. et al., Biochemistry, 2009, 48, 47, 11312.
5. Theruvathu J.A., Kim C.H. et al., Biochemistry, 2009, 48, 31, 7539.
6. Alex A. Granovsky, Firefly version 7.1.G, www <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
7. Neese, F. ORCA – an ab initio, Density Functional and Semiempirical program package, Version 2.6. University of Bonn, 2008.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ СЕРЫ, НАУЧНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ РАЗРАБОТКИ

Н.К. Ляпина, Л.А. Баева, М.А. Парфенова

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
sulfur@anrb.ru*

В мире наблюдается неуклонный рост содержания сернистых соединений в перерабатываемой нефти. Так, в товарной нефти США увеличение их содержания произошло больше, чем на 30% за прошедшие 20 лет, а в России – на 50-60%. Ожидается сохранение этой тенденции и в последующие годы. Известно, что органические соединения серы (ОСС), содержащиеся до 20% в средних дистиллятах, представленные меркаптанами, сульфидами и тиоааренами, являются наиболее ценным сырьем для нефтехимического синтеза. Проблема их эффективного использования в настоящее время актуальна. Рассмотрены результаты исследования физиологических свойств ОСС. Из природных углеводородов на основе сульфидов дистиллятов (< 300°C) синтезированы концентраты сульфоксидов и сульфонов, проявившие эффективность при лечении микроспории и трихофитии животных. Проведены широкие испытания в ветлечебницах страны. Установлено, что нефтяные сульфоксиды обладают акарицидным действием при лечении псороптоза крупного рогатого скота. Проведены широкие испытания в хозяйствах шести регионов Поволжья и Крайнего Севера для защиты коров, лошадей и оленей от гнуса и оводов репеллентами, полученными на основе нефтяных сульфонов. Лечебные свойства сульфонов обусловлено сильным антигрибковым действием против возбудителей болезней кожи, а также за счет противовоспалительного, смягчительного, сосудорасширяющего действия. Установлено, что сульфоны, обладая достаточно высокой противогрибковой активностью, не проявляют антимикробной активности и мало токсичны. Сульфоксиды проявляют большую активность, чем сульфоны против возбудителей кожных заболеваний животных, но острая токсичность ограничивает их применение [1]. Исследованы производные тиоааренов, проявляющие стимулирующее восстановление волос и шерстного покрова, ускоряющие репаративные процессы. Эти результаты применены в практике овцеводства и звероводства. Испытания проведены также на больных, страдающих алопецией [2]. В последнее время изучаются физиологические свойства кетосульфидов, полученных реакцией конденсации меркаптанов с формальдегидом и кетонами. Так, окислением бициклического кетосульфида (продукта «one point» пропанона со смесью формальдегида, метилмеркаптида и сульфида натрия) получен 4-метил-1-(метилсульфинилметил)-7-тиабицикло[3.3.1]нон-3-ен-2-он-7-оксид, проявляющий антиаритмическую и противовоспалительную активность [3]. Выполнен цикл научно-исследовательских работ по разработке процесса получения концентрата сульфидов, а также кетосульфидов [4].

1. *Кашафутдинов Г.А., Гоголев В.Б., Кусов В.Н. М.: ВИНТИ-Центр, Сер. Сельское хозяйство, 1979, 39, 39.*
2. *Ляпина Н.К., Уждавини Э.Р. Вестник АН РБ, 2009, 14, 3, 35.*
3. *Улендеева А.Д., Ляпина Н.К., Никитина Т.С., Баева Л.А., Спирихин Л.В. и др. Химико-фармацевтический журнал, 2004, 38, 12, 15.*
4. Патент 2278110 РФ. Способ получения концентратов гамма-кетосульфидов. Улендеева А.Д., Ляпина Н.К., Филимонов С.Н., Баева Л.А. и др. БИ 2006, № 17.

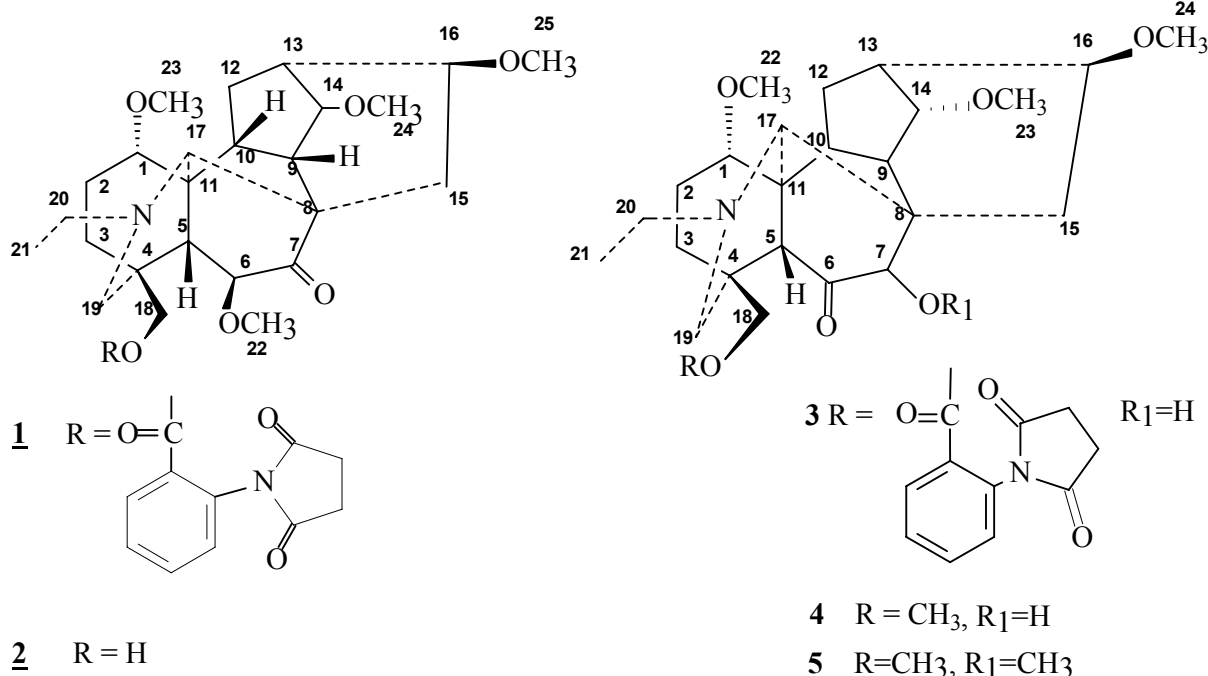
СТРУКТУРА И РЕЗОНАНСНЫЙ ЗАХВАТ ЭЛЕКТРОНОВ НЕКОТОРЫХ ДИТЕРПЕНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ

Д.В. Мавродиев, Д.В. Гамирова, М.Ф. Абдуллин, Э.У. Шафикова,
В.К. Мавродиев, И.И. Фурлей

*Институт органической химии Уфимского научного центра
Российской Академии Наук,
г. Уфа, ул. Пр. Октября 71
elmolek@anrb.ru*

Методом масс-спектрометрии отрицательных ионов (ОИ) резонансного захвата электронов (РЗЭ) [1, 2] нами изучены дитерпеновые алкалоиды ангидроликаконитин (**1**), ангидроликактонин (**2**), септонин (**3**), септонтрионин (**4**) и 7-метоксисептонтрионин (**5**) и установлено, что захват электронов происходит в на нижнюю вакантную молекулярную орбиталь (НВМО), имеющую в основном характер π^* -C₇=O (**1, 2**) или π^* -C₆=O (**3, 4, 5**). При этом, в масс-спектрах соединений **1, 2** одним из самых интенсивных является пик иона (M-OCH₃)⁻. Вероятно, стабильность данного иона связана с образованием двойной связи C₆=C₇ и локализацией отрицательного заряда на атоме кислорода кето-группы.

В спектрах соединений **1, 2** в области низких энергий электронов не наблюдаются пики ионов (M-H)⁻, так как стабилизация этих ионов путем образования двойной связи C₅=C₆ энергетически не выгодна. Напротив, в спектрах соединений (**3, 4, 5**), максимальными по интенсивности являются пики ионов (M-H)⁻ при 0.7-0.8 эВ, в которых за счет отрыва атома водорода от C₅, происходит образование двойной связи C₅=C₆ с локализацией отрицательного заряда на атоме кислорода кето-группы.



1. Мазунов В.А., Щукин П.В., Хатымов Р.В., Муфтахов М.В. Масс-спектрометрия. 2006, 3, 1, 11.
2. Хвостенко В.И. Масс-спектрометрия отрицательных ионов в органической химии. М., 1981.

ИЗУЧЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ И УСЛОВИЙ ХРАНЕНИЯ ТАБЛЕТОК НЕОАЛЛАПИНИНА

М.И. Мадрахимова, А.З. Садикова, Ш.Н. Мадрахимов

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз
100170. Узбекистан, Ташкент
muhammad-m@mail.ru*

Новый антиаритмический препарат – неоаллапинин содержит в составе соли алкалоида лаптаконитина с сопутствующими алкалоидами, получаемых из травы- *Aconitum leucostomum* и экдистена, получаемого – *Rhaponticum carthamoides*, созданный в ИХРВ АН РУз разрешен ФК МЗ РУз для широких клинических испытаний.

Провели исследование по изучению стабильности качественных и количественных показателей таблеток неоаллапинина.

Срок годности лекарственной формы препарата - основной показатель качества, определяющий его стабильность в течение надлежащего срока хранения. Сохранность качественных показателей зависит от многих факторов, таких как чистота субстанции, вспомогательных веществ, технологических приемов, вида упаковочного материала. Изучение сроков годности и условий хранения разработанных лекарственных форм препарата является завершающей стадией научных разработок. Определение стабильности проводили двумя методами: методом естественного хранения и методом ускоренного старения при температуре 60⁰С, в трех видах тары упаковочных материалов.

Для анализа использовались таблетки неоаллапинин. Определения качественных показателей анализируемых таблеток, таких как внешний вид, средняя масса и отклонения от нее распадаемость, прочность на излом истираемость, микробиологическая чистота, проводились методами, приведенные в Государственной фармакопее XI издания и соответствующей НТД, количественное содержание действующего вещества - методом спектрофотометрии. Данные характеристики изучались каждые 6 месяцев при методе естественного хранения и 11,5 суток методом ускоренного старения.

В результате исследований получены следующие данные: таблетки белого цвета с цельными краями не изменили своего внешнего вида в процессе хранения. Распадаемость таблеток составила от 11-13 минут, отклонения от средней массы 3%, истираемость в пределах 98,0-97,2%. Количественное содержание действующего вещества соответствует в норму. Установлено постоянство качественных и количественных показателей изучаемых таблеток как в условиях естественного хранения и ускоренного старения.

ИЗУЧЕНИЕ СКОРОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ТАБЛЕТОК АКСАРИТМИНА, ПОКРЫТЫХ ОБОЛОЧКОЙ В ОПЫТАХ IN VITRO

М.И. Мадрахимова, А.З. Садиков, Б.Ш. Махмудова, Ш.Н. Мадрахимов

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз
100170. Узбекистан, Ташкент
muhammad-m@mail.ru*

Аксаритмин, выделенный из корневищ с корнями борца северного, семейства лютиковых-Ranunculaceae, заслуживает внимание применяемый в качестве антиаритмического препарата. Основным алкалоидом в препарате является лаппаконитин, который в меньшей степени разрушается в желудочно-кишечном тракте, при приеме во внутрь оказывает влияние на организм. Исходя из выше указанного, мы получили таблетки аксаритмина покрытые оболочкой с разными вспомогательными веществами. Для того чтобы определить оптимальный состав, была изучена скорость высвобождения из таблеток аксаритмина покрытые оболочкой в условиях in vitro.

Испытания in vitro проводились общепринятыми методами (ГФХ.1, ВЫП.2, С 159, на приборе «вращающаяся корзинка»). Для разработки теста растворения было изучено влияние таких факторов, как объем и вид растворяющей среды, скорость вращения корзинки и рН. В качестве среды использовали воду очищенную, раствор хлористоводородной кислоты, буферные среды с различными значениями рН. Скорость вращения корзинки от 50-200 об/мин. При исследовании установили температуру $37^{\circ}\text{C}\pm 1$. Количество действующего вещества, перешедшего в растворяющую среду, определяли методом спектрофотометрии.

Проведенные исследования показали, что на скорость высвобождения действующих веществ из таблеток оказывают влияние такие факторы как технологические операции, вид и количество используемых вспомогательных веществ, способ получения таблеток, а также и факторы, имеющие место при проведении исследований (объем и вид растворяющей среды, скорость вращения корзинки, время). При этом установлена целесообразность использования в качестве растворяющей среды – 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной в объеме 300 мл. Оптимальная скорость вращения корзинки 150 об/мин. В течение 45 минут высвобождаются 91-97 % действующих веществ.

Выводы: Результаты проведенных исследований использованы для обоснования оптимального состава и разработки рациональной технологии таблеток аксаритмина покрытые оболочкой.

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ ИЗОБОРНИЛФЕНОЛОВ НА ИХ АНТИРАДИКАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ

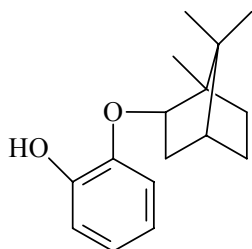
Л.И. Мазалецкая, Н.И. Шелудченко, Л.Н. Шишкина,
А.В. Кучин, И.Ю. Чукичева

Учреждение Российской академии наук Институт биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля РАН, 119334, г. Москва, ул. Косыгина, 4
Учреждение Российской академии наук Институт химии Коми НЦ УрО РАН,
167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48
lim@sky.chph.ras.ru

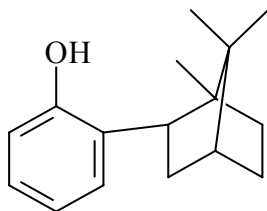
Антиоксиданты (АО) ряда замещенных фенолов, содержащие в качестве алкильных заместителей изоборнилльную группировку, благодаря малой летучести и относительно низкой токсичности, могут быть отнесены к перспективным АО с широким спектром применения, в том числе в качестве биологически активных соединений, влияющих на протекание различных патологических процессов [1 – 3].

Одной из важнейших физико-химических характеристик АО, обуславливающих их биологическую эффективность, является антирадикальная активность [4], т.е. константа скорости взаимодействия АО с пероксирадикалами модельных веществ (k_7) и стехиометрический коэффициент ингибирования (f).

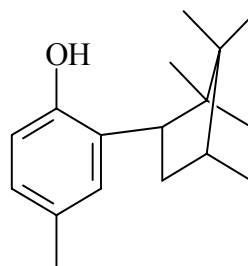
В работе антирадикальную активность серии замещенных фенолов (PhOH) – изоборнилфенолов, отличающихся химической структурой и положением заместителей в ароматическом ядре, изучали в реакции инициированного окисления этилбензола (333 К, скорость инициирования $W_i = 5 \times 10^{-8}$ моль/л.с) волюмометрическим методом. В качестве инициатора использовали динитрил азоизомасляной кислоты. Методика подробно изложена в работе [5]. Были изучены следующие АО:



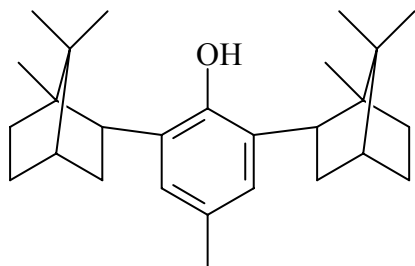
2-(1,7,7 –триметил-би-
цикло-[2,2,1]гепт-экто-
2-ил)оксифенол (ТФ-1)



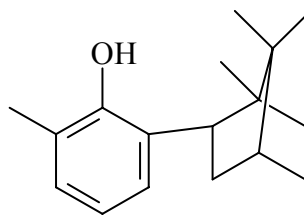
2-(1,7,7–триметилбицикло-
-[2,2,1]гепт-экто-2-ил)фенол
(ТФ-6)



4-метил-2-(1,7,7–триметил-
бицикло-[2,2,1]гепт-экто-
2-ил)фенол (ТФ-5)



4-метил-2-(1,7,7–триметилбицикло-
[2,2,1]гепт-экто-2-ил)фенол (ТФ-7);



6-метил-2-(1,7,7–триметилбицикло-
-[2,2,1]гепт-экто-2-ил)фенол (ТФ-8).

Численные значения f и k_7 представлены в таблице:

PhOH	ТФ-1	ТФ-5	ТФ-6	ТФ-7	ТФ-8
f	-	1.9	2.1	1.8	2.0
$k_7 \times 10^4$, л/моль.с	0.4*	6.5	2.5	11.5	5.0

* в предположении $f = 2$.

Как видно из представленных данных, величина f для изученных АО близка к 2, что хорошо согласуется с механизмом действия фенольных АО, согласно которому на одной молекуле PhOH обрывается две цепи окисления. По увеличению антирадикальной активности изученные PhOH могут быть расположены в следующий ряд: ТФ-1 < ТФ-6 < ТФ-8 < ТФ-5 < ТФ-7.

Самой низкой величиной k_7 характеризуется *o*-алкоксилзамещенный ТФ-1, что обусловлено, по-видимому, образованием внутримолекулярной водородной связи с участием Н-атома гидроксильной группы. Данный вывод подтверждается смещением полосы валентных колебаний ОН-группы от 3618.33 см⁻¹, зарегистрированной для ТФ-6, отличающегося от ТФ-1 отсутствием атома кислорода в *o*-заместителе, до 3561.51 см⁻¹, характерной для ТФ-1.

Для фенолов с алкильными заместителями значение k_7 возрастает с увеличением числа донорных заместителей в кольце. Наименее активным из алкилзамещенных PhOH является ТФ-6, имеющий один *o*-изоборнильный заместитель. Дополнительное введение СН₃-группы в *o'*- (ТФ-8) или *p*-положение (ТФ-5) приводит к росту k_7 , при этом значения k_7 близки (таблица). Можно было предположить, что наличие двух *o, o'*-изоборнильных заместителей (ТФ-7) будет приводить к пространственному экранированию ОН-группы и снижению k_7 по сравнению с ТФ-5, как это наблюдается для *трет*-бутилзамещенных PhOH. Так, для 2,6-ди-*трет*-бутилфенола и 2-*трет*-бутилфенола значения k_7 соответственно равны 0,96×10⁴ и 4×10⁴ л/моль.с [6]. Однако для ТФ-7 наблюдали рост k_7 по сравнению с ТФ-5, при этом величина k_7 ТФ-7 сравнима с величинами k_7 незатрудненных фенолов, имеющих алкильные заместители в 2,6- и 2,4,6-положениях. Так, для 2,6-дициклогексилфенола и 2,4,6-триметилфенола k_7 равны 8.6×10⁴ и 1.9×10⁵ л/моль.с соответственно [6]. Сравнительный анализ величин k_7 свидетельствует о том, что ТФ-7, по-видимому, относится к классу пространственно незатрудненных фенолов, несмотря на наличие объемных изоборнильных заместителей в *o, o'*-положениях к ОН-группе. Высокая антирадикальная активность ТФ-7, наряду с низкой токсичностью, обуславливает его биологическую эффективность.

1. Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И.С., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Краснов Е.А. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 2008, 145, 3, 296.

2. Плотников М.Б., Иванов И.С., Смольякова В.И., Чернышева Г.А., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Краснов Е.А. Патент РФ №2347561, опубл. 27.02.2009, Бюлл. № 6.

3. Плотников М.Б., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Иванов И.С., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Краснов Е.А. Вестник Российской АМН, 2009, 11, 12.

4. Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина Е.М., Пальмина Н.П., Храпова Н.Г. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М.: Наука, 1975, 214 с.

5. Эмануэль Н.М., Гладышев Г.П., Денисов Е.Т., Цепалов В.Ф., Харатонов В.В., Пиотровский К.Б. Порядок тестирования химических соединений как стабилизаторов полимерных материалов. Препринт, Черноголовка, 1976, 11.

6. Карпухина Г.В., Майзус З.К., Матиенко Л.И. Нефтехимия, 1966, 6, 4, 603.

СИНТЕЗ МЕТИЛ *N*-ФЕНИЛГЛИЦИНАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТИЛДИАЗОАЦЕТАТА

А.В. Майданова, А.Д. Бакеева, Р.М. Султанова, Р.З. Биглова

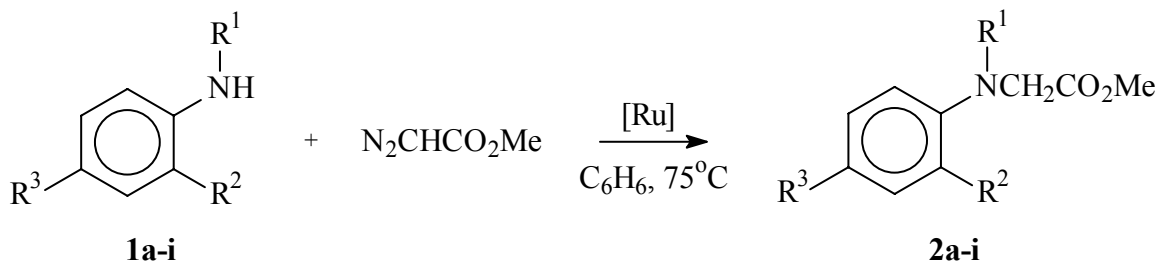
Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450054, Уфа, пр. Октября, 71

dokichev@anrb.ru

ГОУ ВПО Башкирский государственный университет
Россия, г. Уфа, 450005, ул. Заки Валиди, 32

Катализируемое соединениями переходных металлов внедрение алкоксикарбонилкарбенов, генерируемых из диазоэфиров, в связь N-H широко используется в синтезе как физиологически активных *N*-замещенных эфиров глицина так и гетероциклических соединений. Ранее нами найден $Ru_2(OAc)_4Cl$ – новый эффективный катализатор внедрения метоксикарбонилкарбена, генерируемого из метилдиазоацетата, по связи N-H первичных и вторичных алифатических аминов.

В настоящей работе изучено взаимодействие замещенных анилинов **1a-i** с N_2CHCO_2Me в присутствии $Ru_2(OAc)_4Cl$. Реакция протекает региоселективно по связи N-H с образованием продуктов моно-внедрения метоксикарбонилкарбена – *N*-арилзамещенных эфиров глицина **2a-i** с выходами 33-91%.



a: $R^1 = R^2 = R^3 = H$; **b:** $R^1 = R^3 = H, R^2 = CH_3$; **c:** $R^1 = R^3 = H, R^2 = OCH_3$;
d: $R^2 = R^3 = H, R^1 = CH_2CH=CH_2$; **e:** $R^1 = R^3 = H, R^2 = NO_2$; **f:** $R^1 = R^3 = H, R^2 = OH$;
g: $R^1 = R^3 = H, R^2 = Cl$; **h:** $R^1 = H, R^2 = R^3 = Br$; **i:** $R^1 = R^3 = H, R^2 =$

В случае анилинов **1d,i** продукты циклопропанирования и внутримолекулярной перегруппировки в реакционной массе обнаружены не были. Взаимодействие N_2CHCO_2Me с замещенными анилинами, имеющих в *орто*-положении электронодонорный метильный, метоксильный, циклопентенильный заместитель или атом хлора протекает с высокими выходами. В то же время взаимодействие метилдиазоацетата с производными анилина, имеющих в *орто*-положении гидрокси-, нитро-группу или атомы брома приводит к образованию соответствующих метилглицинатов **2e,f,h** с выходами 18 - 33%. Полученные результаты подтверждают специфический эффект *орто*-заместителей ароматических соединений.

Методом конкурирующих реакций установлена относительная реакционная способность ряда ароматических аминов в реакции с метилдиазоацетатом, катализируемой $Ru_2(OAc)_4Cl$: 2-метиланилин > анилин > 2-хлоранилин > 2-метоксианилин > 2-(циклопент-2енил)анилин > 2,4-диброманилин > 2-аминофенол > *N*-аллиланилин.

ИЗУЧЕНИЕ ПАМЯТИ ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ СТАРЕНИИ И ВЛИЯНИИ 5-АМИНО-ЭКЗО-3-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.1.0^{2,6}]ДЕКАН-4-ОНА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ

Н.С. Макара, В.А. Докичев, Ф.С. Зарудий

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
newpharm@anrb.ru*

Проблема когнитивных (способность к умственному восприятию и переработке внешней информации) расстройств – это, прежде всего, проблема стареющего населения. На сегодня каждый десятый житель планеты старше 60 лет, три четверти пожилых жалуются на снижение памяти, а у 5-8% развивается деменция. Память старых индивидуумов характеризуется ухудшением процессов запоминания и сохранения информации на текущие события и извлечения памятного следа, а также ускорением забывания новой информации [1].

Целью нашего эксперимента было изучение влияния нового химического соединения 5-амино-экзо-3-азатрицикло [5.2.1.0^{2,6}]декан-4-она (Р-11) на память при естественном старении.

Экспериментальные исследования по выявлению мнестических дефицитов проводили на беспородных белых крысах в возрасте 20 мес. Р-11 вводили перорально в течение 14 дней в эффективной ноотропной дозе 23 мг/кг. На 15 день изучили влияние на обучаемость в методике условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) [2].

Полученные результаты показали, что соединение Р-11 в исследуемой дозе значительно улучшает обучаемость старых животных, позитивно влияет на память (на процессы фиксации памятного следа) – так снижается количество заходов животных в темный отсек в первый день (день обучения) и при воспроизведении навыка УРПИ (во второй день), по сравнению с контрольной группой; с одновременным увеличением латентного периода захода в темный отсек по сравнению с первым днем и уменьшением времени нахождения животных в темном отсеке во второй день эксперимента по сравнению с контролем.

На следующем этапе нами было изучено влияние 5-амино-экзо-3-азатрицикло [5.2.1.0^{2,6}]декан-4-она (Р-11) на физическую работоспособность.

Эксперименты проводили на модели принудительного плавания. Плавание осуществляли в сосуде высотой 40 см и диаметром 30 см с отстоянной водой при температуре 24-26⁰С. Наблюдали крыс до их полного погружения в воду и отмечали длительность плавания до появления первых признаков утомления и сроки гибели животных [2].

Введение животным Р-11 изменяло поведение крыс в этом тесте, так увеличилось время активного плавания ($5,7 \pm 0,29$ мин и $3,2 \pm 0,5$ мин, соответственно, $p < 0,05$) и значительно отодвинулись сроки гибели белых крыс по сравнению с контрольной группой.

1. *Фармакология* ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение). Под ред. А.В. Вальдман, Москва, 1989.

2. *Руководство* по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под ред. В.П. Фисенко, М.: ЗАО “ИИА ”Ремедиум”, 2000.

ВЛИЯНИЕ 5-АМИНО-ЭКЗО-3-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.1.0^{2,6}]ДЕКАН-4-ОНА НА РАЗЛИЧНЫЕ ФАЗЫ ПАМЯТИ В МЕТОДИКЕ УРПИ

Н.С. Макара, Н.Ж. Басченко, Д.В. Петров

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
newpharm@anrb.ru*

Ноотропы – средства, оказывающие специфическое позитивное влияние на высшие интегративные функции мозга. Они улучшают умственную деятельность, стимулируют познавательные функции, обучение и память, повышают устойчивость мозга к различным повреждающим факторам. Кроме того, ноотропы обладают способностью снижать неврологический дефицит. Актуальным является поиск новых препаратов, которые обладали бы большей фармакологической активностью и оказывали бы избирательное действие на функции головного мозга, улучшая психопатологическое состояние пациента, его умственную активность и ориентацию в повседневной жизни [1].

Целью нашего исследования было изучение влияния нового химического соединения 5-амино-экзо-3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-она (P-11) на различные фазы памяти в методике УРПИ. Метод состоял из двух этапов: обучение навыку и воспроизведение его сохранности.

Для получения данных о влиянии P-11 на процесс ввода и первоначальной обработки информации соединение вводилось за 30 минут до обучения. Проверка сохранности УРПИ (воспроизведение рефлекса) проводилось через 24 часа, повторным помещением животного в освещенный отсек. (табл.1)

Таблица 1

Влияния 5-амино-экзо-3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}] декан-4-она на процесс ввода и первоначальной обработки информации в тесте УРПИ (n = 8)

Группы	Первый день эксперимента (обучение)		Второй день эксперимента (воспроизведение)		
	Латентный период (сек)	Количество заходов	Латентный период (сек)	Количество заходов	Время в темной камере (сек)
Контроль	17,4 ± 2,94	1,4 ± 0,21	2,0 ± 0,63 ^{*#}	2,8±0,21 ^{*#}	191±30,47 ^{**}
Пирацетам, 400 мг/кг	16,2 ± 2,31	1,0 ± 0,16	239±11,76 ^{*#}	0,6±0,12 ^{*#}	30,0 ± 6,3 ^{**}
P-11, 23 мг/кг	28,0 ± 3,78	1,2 ± 0,18	192,8±7,37 ^{*#}	0,9±0,16 ^{*#}	52,5±17,7 ^{**}
P-11, 46 мг/кг	10,1±0,84	1,4±0,21	66,4±2,73 ^{*#}	1,2±0,42 ^{**}	69,8±11,7 ^{**}

* p<0,001 – (по сравнению с данными контроля);

** p<0,01 – по сравнению с данными контроля);

P<0,001 –(по сравнению с исходными данными)

Для получения данных о влиянии вещества (P-11) на процесс консолидации вводили непосредственно после процедуры обучения, а проверку осуществляли через 24 часа (табл. 2).

Для получения данных о влиянии вещества на процесс воспроизведения информации (боли) 5-амино-экзо-3-азатрицикло [5.2.1.0^{2,6}]декан-4-она вводили за 30 мин. до воспроизведения рефлекса (через 24 часа после обучения) (табл. 3). В эксперименте отмечались следующие показатели: количество заходов в темный отсек – показатель, отражающий обучаемость животных (чем меньше заходов, тем быстрее происходит процесс обучения), латент-

ный период первого захода для сравнения с аналогичным показателем после обучения, а также подсчитывали количество крыс не вошедших в темную камеру в %.

Таблица 2

Влияния 5-амино-экзо-3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}] декан-4-она на процесс консолидации в тесте УРПИ (n = 8)

Группы	Первый день эксперимента (обучение)		Второй день эксперимента (воспроизведение)	
	Латентный период (сек)	Количество заходов	Латентный период (сек)	Кол-во крыс, не вошедших в темную камеру, %
Контроль	11,1 ± 1,75	1,7 ± 0,09	4,5 ± 2,89	12,5
Пирацетам, 400 мг/кг	9,9 ± 1,92	1,3 ± 0,12	143,1 ± 12,5	50
P-11, 23 мг/кг	10,8 ± 1,38	1,5 ± 0,17	132,5 ± 14,3	37,5

Таблица 3

Влияния 5-амино-экзо-3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}] декан-4-она на процесс воспроизведения информации в тесте УРПИ (n = 8)

Группы	Первый день эксперимента (обучение)		Второй день эксперимента (воспроизведение)	
	Латентный период (сек)	Количество заходов	Латентный период (сек)	Кол-во крыс, не вошедших в темную камеру, %
Контроль	13,4 ± 2,94	1,9 ± 0,07	3,7 ± 1,83	0
Пирацетам, 400 мг/кг	17,1 ± 2,31	1,4 ± 0,10	60,7 ± 4,23	25
P-11, 23 мг/кг	12,7 ± 1,09	1,9 ± 0,08	68,3 ± 3,98	63

Таким образом, P-11 проявил ноотропное действие аналогичное пирацетаму, но в меньших дозах; наиболее выраженный эффект P-11 оказал на третью фазу памяти- процесс воспроизведение информации.

1. Ковалев Г.В. Ноотропные средства, Волгоград, 1990.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под ред. В.П. Фисенко, М.: ЗАО «ИИА «Ремедиум», 2000.

НОВАЯ МОДЕЛЬ ТРЕХМЕРНОЙ СТРУКТУРЫ БЫЧЬЕЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ГИАЛУРОНИДАЗЫ (NR 001008413.2)

А.В. Максименко, Р.Ш. Бибилашвили

*Институт экспериментальной кардиологии, Российский Кардиологический НПК,
3-ья Черепковская ул. 15А, 121552 Москва, Россия
alexmak@cardio.ru*

Знание трехмерной структуры фермента способствует пониманию механизма катализируемого превращения и способов управления функционированием биокатализатора. Последнее весьма актуально для коррекции нарушений метаболизма. Ликвидация таких нарушений с помощью ферментных препаратов используется в кардиологии. Один из применяемых ферментных агентов – гиалуронидаза (ГУ), регулирующая тканевую проницаемость. Молекула ГУ состоит из двух доменов – каталитического и домена гомологичного эпидермальному фактору роста. Ранее в распоряжении исследователей имелась лишь кристаллическая структура ГУ из пчелиного яда (код PDB: 1FCQ, 1FCU, 1FCV), имеющая 15-29 % идентичных аминокислотных остатков в гомологичной зоне. По гомологии с пчелиной ГУ строилась 3D структура бычьей тестикулярной ГУ (БТГ), широко используемой как терапевтическое средство.

Недавно (Chao K.L., Muthukumar L., Herzberg O. *Biochemistry*, 2007, 46, 6911-6920) была получена кристаллическая структура ГУ человека, высокогомологичная БТГ (98 % идентичных аминокислот в гомологичной зоне). Следует заметить, что полных данных о структуре С-конца ГУ млекопитающих еще пока недостаточно. Вместе с тем, у ГУ человека проявляется высокая консервативность последовательности в области активного центра (33-42 % и выше) и установлен механизм действия. Особенностью этого фермента является отсутствие образования промежуточного гликозил-ферментного соединения из-за близкого расположения обычно участвующих в каталитическом превращении двух карбоксильных аминокислотных остатков (Glu/Asp, необходимое удаление $\sim 6 \text{ \AA}$). Центрами катализа выступают Glu активного центра, как кислотно-основной катализатор, расщепляющий бета(1-4) гликозидную связь, и карбоксильный кислород (ацетамидный кислород) N-ацетил-D-глюкозаминового остатка гиалуроновой кислоты, как нуклеофил, взаимодействующий с C1 углеродом гиалуронанового субстрата. Проверка установленных механизмов действия и способов регуляции функционирования БТГ в организме требует построения ее надежной трехмерной структуры, чему способствует определение кристаллической структуры ГУ человека.

На основе гомологичного моделирования (с использованием трех разных алгоритмов) была построена трехмерная структура БТГ – продукта гена SPAM1. Оценка качества структурной модели БТГ была проведена с помощью алгоритмов и серверов Procheck и WhatCheck/WhatIf. Выравнивание структур осуществлялось с использованием алгоритма CLUSTRALx, при локальном моделировании использовали пакет программ Chimera. Всего было получено шесть структур, пять из которых оказались весьма сходны (RMS менее 12 \AA). Их оптимизация проводилась с помощью программ Amber96, CharMM и Gromos96 в условиях вакуума с диэлектрической константой изотропной среды внутри молекулы 4, а вне молекулы 80 и величине ионной силы среды 0,1 М NaCl. Все Lys и His, экспонированные в растворитель, рассматривались в протонированной форме, а не экспонированные на поверхность – в незаряженной. Результирующие структуры, полученные из всех пяти моделей, были практически одинаковы (RMS менее 2 \AA). Точность полученной структуры БТГ не ниже, чем качество использованного прототипа (ГУ человека), и позволяет перейти к следующим этапам анализа регуляции эндогликозидазной активности ГУ в условиях углеводного окружения.

*Работа выполнена при частичной финансовой поддержке
Росмедтехнологий и гранта РФФИ 09-04-00023.*

ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ФИАЛКИ ОДНОЦВЕТКОВОЙ

А.М. Мартынов, Е.В. Чупарина

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей,

г. Иркутск

Институт геохимии им. А.П. Виноградова СО РАН,

г. Иркутск

martinov_irk@mail.ru; lchup@igc.irk.ru

Важную роль в жизнедеятельности человеческого организма выполняют макро- и микроэлементы. Они входят в состав ряда ферментов, принимают участие в окислительно-восстановительных и антиоксидантных реакциях, необходимы для нормального гемопоза, большое значение имеют для метаболизма белков, углеводов, холестерина, фосфорсодержащих соединений, костной ткани. Нормальный уровень микроэлементов необходим для полноценного функционирования нервной, эндокринной, репродуктивной и иммунной систем. При дисбалансе в организме человека минеральных соединений могут возникать различные патологии [1].

Растения являются перспективными источниками естественного минерального комплекса. Этот комплекс усваивается растительными объектами, находится в органически связанной форме и имеет достаточно высокую биодоступность для организма.

Цель работы заключалась в изучении макро- и микроэлементного состава травы и подземных органов фиалки одноцветковой *Viola uniflora* L.

Материалами исследования служили воздушно-сухая надземная часть и подземные органы фиалки одноцветковой, собранные в 2008–2009 гг. в Иркутском сельском районе.

Элементный состав определяли методом рентгенофлуоресцентного анализа (РФА). Рентгенофлуоресцентный анализ обладает неоспоримым преимуществом перед деструктивными методами: на измерение образец поступает без химической и высоко температурной обработки, поэтому, информация об его исходном составе сохраняется без каких-либо связанных с этими процессами изменений. Кроме того, РФА обладает высокой производительностью и сравнительно низкой стоимостью анализа.

В соответствии с методикой РФА, излучатели прессовали из 1 г растительного материала на подложке из борной кислоты. Аналитические линии элементов Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Br, Rb, Sr, Ba, Pb измеряли на волновом рентгеновском спектрометре S4 Pioneer (Bruker, AXS). Рентгеновская трубка с родиевым анодом работала в режиме: напряжение 30–50 кВ, сила тока 40–60 мА. Градуировочная зависимость строилась с помощью государственных стандартных образцов ГСО зерен пшеницы СБМП-02 [2], листьев березы ЛБ -1 № 8923-2007, луговой травосмеси Тр -1 № 8922-2007 и китайских СО веток и листьев тополя GSV-3, листьев чая GSV-4 [3].

Погрешности, характеризующие сходимость результатов РФА для большинства элементов не превышает 5% отн, однако при определении концентраций близких к пределам обнаружения, значения погрешностей достигают 10-30 % отн. Пределы обнаружения рассчитывались по 3σ – критерию с учетом погрешности измерения фона рядом с линией [4] с помощью излучателей стандартных образцов с содержаниями элементов близких к фоновым.

Правильность методики контролировали с помощью ГСО состава клубней картофеля СБМК-02 и злаковой травосмеси СБМТ-02. Для большинства элементов систематические расхождения между результатами РФА и аттестованными значениями отсутствуют.

Методом РФА определили содержание 20 макро и микроэлементов в образцах травы и подземных органов фиалки одноцветковой. Результаты исследований приведены в таблице.

Элементный состав травы и подземных органов фиалки одноцветковой

Элемент	Содержание, %		Элемент	Содержание, мкг/г	
	Трава	Подземные органы		Трава	Подземные органы
Натрий	0,007	0,0093	Титан	3	12
Магний	0,27	0,395	Марганец	57	154
Алюминий	0,006	0,0416	Никель	5	4,4
Кремний	0,05	0,0752	Медь	9	8,3
Фосфор	0,476	0,345	Цинк	55	64
Сера	0,298	0,334	Бром	7	1,2
Хлор	0,249	0,2737	Рубидий	66	14
Калий	4,59	1,497	Стронций	21	68
Кальций	0,3	0,629	Барий	25	73
Железо	0,007	0,0209	Свинец	< 3	< 3

В исследуемых образцах травы и подземных органов фиалки одноцветковой обнаружено высокое содержание калия (существенно меньше его в подземных частях растения), фосфора, магния, кальция, относящихся к жизненно важным элементам. Известно, что соли калия необходимы для нормализации работы сердечно-сосудистой системы, фосфор входит в состав аденозинтрифосфорной кислоты, имеющей большое значение в процессах обмена веществ и в энергетическом обмене, магний снижает уровень холестерина в организме.

1. *Кабата-Пендиас А.* Микроэлементы в почвах и растениях. А. Кабата-Пендиас, Х. Пендиас, М.: Мир. 1989, 236 с.

2. *Арнаутов Н.В.* Стандартные образцы химического состава природных минеральных веществ: Методические рекомендации, Новосибирск. ИГиГ СО АН СССР, 1987, 204 с.

3. *Certificate of Certified Reference Material Human Hair, Bush Twigs and Leaves, Poplar Leaves and Tea (GSV-1, 2, 3, 4 GSH-1)*, Langfang China: Institute Geophysical and Geochemical Exploration. 1990.

4. *Смагунова А.Н., В.А. Козлов.* Примеры применения математической теории эксперимента в рентгенофлуоресцентном анализе, Иркутск. Изд. ИГУ, 1990, 230 с.

ФЕНОЛЬНЫЕ КИСЛОТЫ ФИАЛКИ СЕЛЬКИРКА

А.М. Мартынов

*Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, г. Иркутск
martinov_irk@mail.ru*

Фиалка Селькирка *Viola selkirkii* Pursh ex Goldie – многолетнее травянистое растение из сем. *Violaceae* распространено в Восточной Сибири и в других регионах России. Данный вид произрастает на лугах, среди кустарников, по травянистой низменной равнине, в лиственных лесах, по берегам рек [1].

Химический состав фиалки Селькирка не изучен [2], это и послужило основанием для исследования, данного растительного объекта.

Цель данной работы заключалась в изучении фенольных кислот травы фиалки Селькирка, поскольку данная группа природных соединений обладает многогранным спектром фармакологического действия и может представлять практический интерес.

Объектом исследования служила высушенная надземная часть растения, заготовленная во время цветения, собранная в 2008-2009 гг. в Иркутской области.

В результате проведенного общего фитохимического анализа нами установлено наличие различных групп природных соединений: флавоноидов, фенольных кислот, дубильных веществ, антоцианов и полисахаридов.

Методом бумажной хроматографии в траве фиалки Селькирка обнаружено 6 веществ, имеющих голубую и голубовато-фиолетовую флюоресценцию в УФ свете [3, 4]. Эти соединения были отнесены к фенольным кислотам. Изучение состава фенольных кислот, содержащихся в надземной части проводили методом ВЭЖХ. Для исследования траву фиалки Селькирка измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм по ГОСТу 214-83. Экстрагирование сырья проводили 70% спиртом этиловым на кипящей водяной бане в течение 2 часов с момента закипания смеси в колбе с обратным холодильником. Полученное извлечение охлаждали и затем фильтровали в мерную колбу емкостью 100 мл и доводили объем до метки 70% спиртом этиловым.

Одновременно готовили серию 0,05% растворов сравнения фенольных кислот: кофейной, хлорогеновой, коричной, феруловой, изоферуловой, неохлорогеновой, цикориевой, эллаговой, салициловой, галловой, а также танина и эпикатехина.

Исследование состава кислот проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы «GILSTON», модель 305, (Франция) с ручным инжектором RHEODYNE 7125 USA с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы Мультихром для «Windows».

В качестве неподвижной фазы использована металлическая колонка размером 4,6×250 мм KROMASIL C 18 с размером частиц 5 мкм. Используемая подвижная фаза представляла собой смесь: метанол-вода-фосфорная кислота концентрированная-тетрагидрофуран в соотношении 370:570:5:60. Анализ проводили при комнатной температуре. Скорость подачи элюента 0,5 мл/мин. Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора «GILSTON» UV/VIS модель 151, при длине волны 254 нм. Объем исследуемой пробы и растворов сравнения, вводимых в хроматограф, составлял 20 мкл. Продолжительность анализа – 60 мин.

Идентификацию исследуемых веществ осуществляли путем сопоставления времени удерживания пиков полученных на хроматограмме пробы со временами удерживания стандартных образцов.

Результаты исследований представлены в таблице.

Фенольные кислоты травы фиалки Селькирка

Идентифицированное соединение	Время удержания, сек	Количественное соотношение в исследуемой смеси, %
Танин	203,5	7,93
Эпикатехин	215,2	11,18
Галловая кислота	261,4	28,05
Хлорогеновая кислота	323,1	1,78
Кофейная кислота	369,9	1,8
Цикориевая кислота	416,8	2,89
Неохлорогеновая кислота	572	1,4
Коричная кислота	1344	1,23

В результате проведенных исследований в надземной части фиалки Селькирка установлено наличие различных групп природных соединений: флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, антоцианов, дубильных веществ и полисахаридов. Методом ВЭЖХ идентифицированы кислоты фенольной структуры: галловая, хлорогеновая, кофейная, цикориевая, неохлорогеновая, коричная. Определено количественное соотношение этих кислот. Преобладающим компонентом является галловая кислота. Состав фенольных кислот исследован впервые. В надземной части исследуемого растения обнаружены также танин и эпикатехин.

1. *Флора Сибири*: Определитель под ред. Г.А. Пешковой, Новосибирск: Наука, 1996, 10, 82.
2. *Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав и использование* под ред. А.А. Федорова, Л.: Наука, 1985, 20.
3. *Бандюкова В.А.* Химия природных соединений, 1983, 3, 263.
4. *Хроматография на бумаге*. Под ред. И.М. Хайса, К. Мацека. М., 1962, 851 с.

СИНТЕЗ, ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДНК МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ ДИПИРРОЛИЛМЕТЕНОВ

Ю.С. Марфин, Е.В. Румянцев, Н.А. Ефимов, Е.В. Антина

*Ивановский государственный химико-технологический университет,
Россия, 153000, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 7
e-mail: evr@isuct.ru*

*Учреждение Российской академии наук Институт химии растворов РАН,
Россия, 153045, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1
e-mail: eva@isc-ras.ru*

Сочетание легко поляризуемой π -электронной системы лиганда и металлического центра координации приводит к появлению в молекулах комплексов линейных олигопирролов внутримолекулярного переноса заряда. Благодаря этому данные соединения имеют спектральные и фотофизические характеристики, во многом превосходящие аналогичные для красителей других химических групп. Это позволяет рассматривать металлокомплексы линейных олигопирролов как весьма перспективные флуоресцентные метки и сенсоры, фотосенсибилизаторы и др. В этой связи разработка направленных методов синтеза, изучение физико-химических свойств, исследование механизмов взаимодействия с природными и синтетическими полимерами металлокомплексов линейных олигопирролов представляют значительный интерес.

В данной работе были синтезированы ряд комплексов алкилзамещенных 2,2'-дипирролилметенов с p -, d - и f -элементами, определены их спектральные и фотофизические характеристики, изучены особенности их взаимодействия с ДНК.

В докладе обсуждаются методы синтеза и очистки комплексов дипирролилметенов с Zn(II), Cu(II), Pd(II) и др. Обнаружены интересные особенности протекания реакции образования борфторидных комплексов: установлено, что промежуточным продуктом данной реакции является устойчивый донорно-акцепторный комплекс, который охарактеризован спектральными методами с привлечением квантовохимических расчетов.

Определены спектральные и фотофизические характеристики синтезированных соединений – спектры поглощения и флуоресценции, квантовые выходы флуоресценции и времена жизни возбужденных состояний. Проведен анализ влияния природы растворителя, лиганда и атома-комплексобразователя на характер спектров, величины батохромных смещений и стоксовых сдвигов, квантовый выход.

Исследовано взаимодействие борфторидных комплексов дипирролилметенов, а также комплекса Pd(II) с ДНК в водно-этанольных смесях. Показано, что добавление в реакционные смеси, содержащих ДНК, металлокомплексов, приводит к увеличению оптической плотности при ~ 260 нм (гиперхромный эффект) и вызвано разрушением вторичной структуры ДНК. Стехиометрия, количественные характеристики устойчивости межмолекулярных комплексов с ДНК, а также предположения о характере взаимодействия, приведены в докладе.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для молодых российских ученых – кандидатов наук (проект № МК-313.2009.3), а также АВЦП «Развитие научного потенциала высшей школы (2009-2010 гг.)» (проект № 2.1.1/827) и ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (госконтракт № 02.740.11.0253).

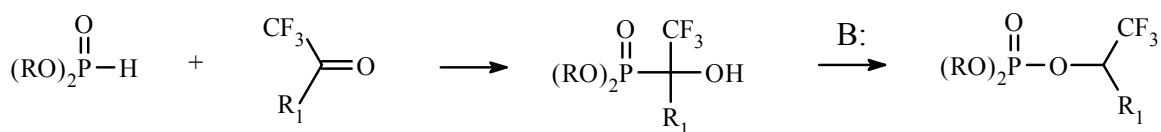
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ СЕРИНОВЫХ ГИДРОЛАЗ С НОВЫМИ ФТОРСОДЕРЖАЩИМИ УХОДЯЩИМИ ГРУППАМИ

Г.Ф. Махаева, О.Г. Серебрякова, Е.В. Рудакова, А.Ю. Аксиненко, В.Б.Соколов

*Институт физиологически активных веществ РАН,
Северный проезд 1, Черноголовка, Московской обл., 142432 Россия
gmakh@ipac.ac.ru*

Диалкилфосфаты, содержащие электроноакцепторные уходящие группы, являются ингибиторами холинэстераз. Это обуславливает их применение в качестве лекарственных средств для лечения глаукомы, шистосомоза, болезни Альцгеймера. Антихолинэстеразные соединения ингибируют также другие сериновые эстеразы, такие как карбоксилэстеразы, которые играют важную роль в метаболизме лекарственных препаратов, содержащих сложноэфирные группировки. Поэтому применение ингибиторов КЭ для увеличения биодоступности и/или увеличения полупериода выведения препарата может иметь важное терапевтическое значение.

Целью данного исследования являлось изучение поведения диалкилфосфитов в реакции Абрамова с трифторметилкарбонильными соединениями с последующей фосфонат-фосфатной перегруппировкой, установление границ использования этой реакции для получения О-фосфорилированных 1-замещенных 2,2,2-трифторэтанолов и исследование их ингибирующей активности в отношении сериновых гидролаз. В реакции с диалкилфосфитами были изучены трифторацетон, трифторацетофенон, гексафторацетон и этилтрифторпируват.



Показано, что возможность фосфонат-фосфатной перегруппировки определяется электронно-акцепторными свойствами заместителя при α -углеродном атоме фосфоната.

Определены бимолекулярные константы ингибирования (k_i) в отношении ацetylхолинэстеразы, нейротоксичной эстеразы, бутирилхолинэстеразы и карбоксилэстеразы и получен эстеразный профиль ингибирования для диалкилфосфатов с 1-замещенной 2,2,2-трифторэтоксильной уходящей группой. Показано, что как заместитель в положении 1 уходящей группы, так и структура О-алкильной группировки, влияют на ингибиторную активность и селективность соединений в отношении исследуемых эстераз. Введение фенильного заместителя в уходящую группу изменяет механизм ингибирования карбоксилэстеразы на обратимый конкурентный.

Таким образом, нами найдены селективные ингибиторы карбоксилэстеразы – фермента, определяющего фармакокинетику многих лекарственных препаратов, содержащих сложноэфирные группы.

*Выполнено при финансовой поддержке МНТЦ, проект 3130
и Программы ОХНМ РАН «Биомолекулярная и медицинская химия».*

ПРОТОБЕРБЕРРИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В ЗАПАДНОЙ ГРУЗИИ БАРХАТКИ ЛАВАЛЯ (*Phellodendron amurense* Rupr., var. *lavallei*)

М.Б. Месхели, В.Ю. Вачнадзе, А.Дж. Бакуридзе

Тбилисский Государственный Медицинский Университет, г. Тбилиси, Грузия
mmeskheli@gmail.com

Институт Фармакохимии Иовела Кутателадзе г. Тбилиси, Грузия

Лекарственные виды бархатных деревьев: *Phellodendron amurense* Rupr., *P. eki* Sohneid, *P. Wilsonii* Hayafe et Kenchira и *P. amurense* Rupr., var. *Sachalinense* Fr. семейства Rutaceae распространены на Дальнем Востоке, в Китае, Корею. Все они являются источником таких природных органических соединений, как алкалоиды протоберберинового ряда, флавоноиды, полисахариды, известных своей противомикробной, противовирусной, противодиабетической, цитотоксической активностями [1-5].

Вид бархатки лавалья, интродуцированной в Западной Грузии, недостаточно изучен и химический спектр его природных биологически активных соединений мало известен. Объектами наших исследований были: плоды, листья, собранные в июле, кора, собранная в июле, ноябре-декабре 2009 г.

Анализ на содержание протобербериновых алкалоидов показал, что в исследуемых объектах с различным содержанием присутствует алкалоид берберин, в листьях общая сумма флавоноидов находится в пределах 3%. Экстракцию берберина из измельченной коры бархатки лавалья проводили этиловым спиртом, берберин осаждали в виде хлористоводородной соли, чистота которой, согласно ВЭЖХ-а анализа, составляла 95%. Практический выход берберинхлорида из каждых 100 г воздушно-сухой коры, собранной в июле месяце, составлял не менее 2,5 г, а из сырья, собранного в ноябре-декабре повышался до 4,0 г.

Изучение фармакологически активного водного экстракта, полученного из коры бархатки лавалья, показан, что помимо алкалоидов, в нем присутствуют протеины, полисахариды, смолы. Среди алкалоидов доминирующими являются берберин и пальмитин. При колоночном разделении очищенного водного экстракта на силикогеле сухим способом и промывкой системой $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-10\%NH}_4\text{OH}$ (15:4:1) из фракций, содержащих берберин, осаждением этиловым эфиром выделен аморфный берберин в виде катиона:

^{13}C -ЯМР:

C_1 - 106,6	C_8 - 145,3	C_{13} - 128,2
C_2 - 150,2	C_{8a} - 121,6	C_{14} - 140,2
C_3 - 152,6	C_9 - 152,8	C_{14a} - 106,8
C_4 - 110,1	C_{10} - 145,4	$\text{O-CH}_2\text{-O}$ - 101,2
C_{4a} - 131,2	C_{11} - 122,0	OCH_3 - 63,3
C_5 - 28,9	C_{12} - 125,0	OCH_3 - 58,0
C_6 - 58,3	C_{12a} - 135,4	

Использование современной технологии, заключающейся в предварительной экстракции измельченной коры бархатки лавалья сжиженным газом, позволило снизить содержание экстрактивных веществ в водном извлечении и повысить выход конечного продукта.

1. *Young Mi Lee*, Harriet Kim Ean-Hyung Hong, Boc-Hyon Kang, Sung Jin Kim. *J. of Ethnopharmacology*, 200, 73, 429.

2. *Yee Huang Moon*, Min Suk Yong, Ki Hun Park, *J. of life Science*, 2006, 16, 3, 423.

КОМПЛЕКСИРОВАНИЕ ФАРМАКОНОВ С ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТОЙ – ПУТЬ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОВЫШЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Е.С. Метелева, А.В. Душкин, Т.Г. Толстикова, М.В.Хвостов

*Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН,
ул. Кутателадзе, 18, Новосибирск 630128, Россия.
meteleva@solid.nsc.ru*

Использование гликозидного метаболита - глицирризиновой кислоты - для образования комплексов (клатратов) с лекарственными веществами (фармаконами) становится все более широко применяемым подходом к разработке новых транспортных форм известных лекарственных препаратов, улучшающих их фармакологические профили.

В настоящей работе для исследования структуры водных растворов ГК, в том числе в присутствии малорастворимых лекарственных веществ, мы применили метод гелепроникающей хроматографии, позволяющий определить наличие и размеры самоассоциатов/мицелл и оценить диапазон концентраций их существования. С другой стороны, для получения твердых композиций ГК с лекарственными веществами мы использовали механохимический подход, развиваемый в ИХТТМ СО РАН. На Рис.1 представлены гелехроматограммы водных растворов ГК. Во всех диапазонах исследованных концентраций, вся масса глицирризиновой кислоты «выходит» в виде высокомолекулярных образований молекулярной массой ~50-80 кДа, в то время как молекулярная масса ГК составляет 836,96 Да. Таким образом, в геле хроматограммах наблюдаются самоассоциаты ГК – мицеллы. В разбавленных растворах 0,01-0,001 вес % наблюдается только один тип мицелл массой ~ 77 кДа, характеризующийся очень малой степенью полидисперсности - $M_w/M_n = 1,05-1,03$. При увеличении концентрации растворов ГК до 0,5 вес.% (см. Рис.1, Таблица 1.) масса мицелл уменьшается, увеличивается их полидисперсность, образуются мицеллы массой ~ 50 кДа. Таким образом, можно сделать вывод, что в водных растворах в диапазоне концентраций 0,001 - 0,5 вес% глицирризиновая кислота практически полностью самоассоциирована в мицеллы, причем наиболее стабильны мицеллы $M_w = \sim 77$ кДа, состоящие из приблизительно 90 молекул ГК.

Мы также получили механохимическим способом твердые дисперсии ГК с нифедипином, варфарином, ибупрофеном, бутадиионом, азалептином и сибазоном. Использовался массовый избыток ГК 10/1, что соответствует мольным соотношениям 2,5/1 – 4/1. При растворении полученных дисперсий наблюдается значительное повышение водорастворимости фармаконов, что демонстрирует высокую эффективность ГК в качестве солюбилизатора и эффективности механохимического способа получения водорастворимых твердых дисперсий. В водных растворах ГК-фармакон растворенные вещества также самоассоциированы в мицеллы, стабильные в широком диапазоне концентраций, также как и в растворах исходной ГК. Учитывая эти данные, мы считаем, что повышение растворимости малорастворимых фармаконов происходит за счет их включения в мицеллы/самоассоциаты ГК. В целом, M_w мицелл композиций ГК с фармаконами в разбавленных растворах ($\leq 0,1$ %) несколько превышают M_w в водных растворах ГК, но это различие невелико и находится в пределах точности эксперимента. Таким образом, при включении молекул фармаконов в мицеллы в разбавленных растворах, возможно происходит замещение части молекул ГК, при этом размер мицеллы существенно не изменяется. Вместе с тем, при концентрации 0,5 вес.%, средняя M_w полидисперсных мицелл в системах ГК-фармакон достоверно повышается, таким образом изменяются размеры и вероятно структура мицелл. В любом случае, для уточнения характера взаимодействий фармакон-ГК необходимы дальнейшие исследования.

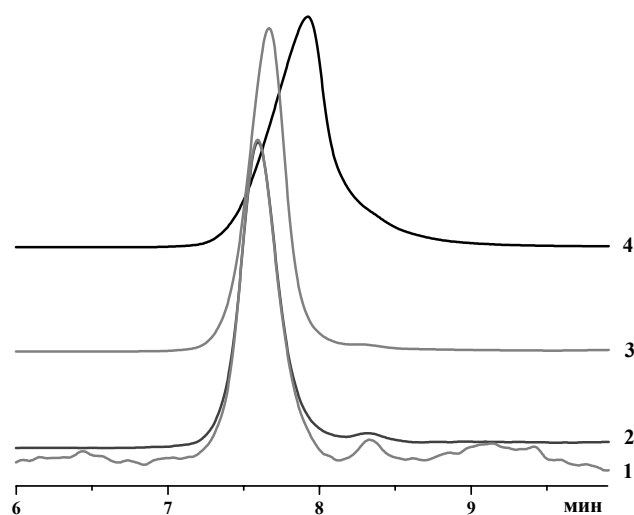


Рис. 1. Гель-хроматограммы раствора глицирризиновой кислоты.
1 – концентрация в исследуемом растворе – 0.001% вес; 2 – 0.01%; 3 – 0.1%; 4 – 0.5%

Таблица 1

Молекулярно-массовые характеристики образцов

Образец	Молекулярно-массовые характеристики	Концентрация в исследуемом растворе, % вес.			
		0,001	0,01	0,1	0,5
ГК исходная	t_1	7,59	7,59	7,67	7,92
	Mw/Mn	77300/73300	77500/74900	73300/70900	49200/54800
ГК/ибупрофен 10/1 АГО 3 мин	t_1	7,58	7,57	7,66	7,91
	Mw/Mn	78800/76500	80000/77400	74800/72400	57000/52700

Использование изученных фармаконов в виде полученных водорастворимых комплексов существенно улучшает их фармакологические характеристики – достигается снижение действующей дозы, а также нежелательных побочных эффектов. Так, комплексирование нестероидного противовоспалительного средства ибупрофена с глицирризиновой кислотой механохимическим способом способствует снижению дозы в десять раз с сохранением высокой анальгетической активности. Полученные результаты представляют интерес для создания лекарственных средств повышенной эффективности и безопасности.

(-)-ЦИТИЗИН В РЕАКЦИИ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА

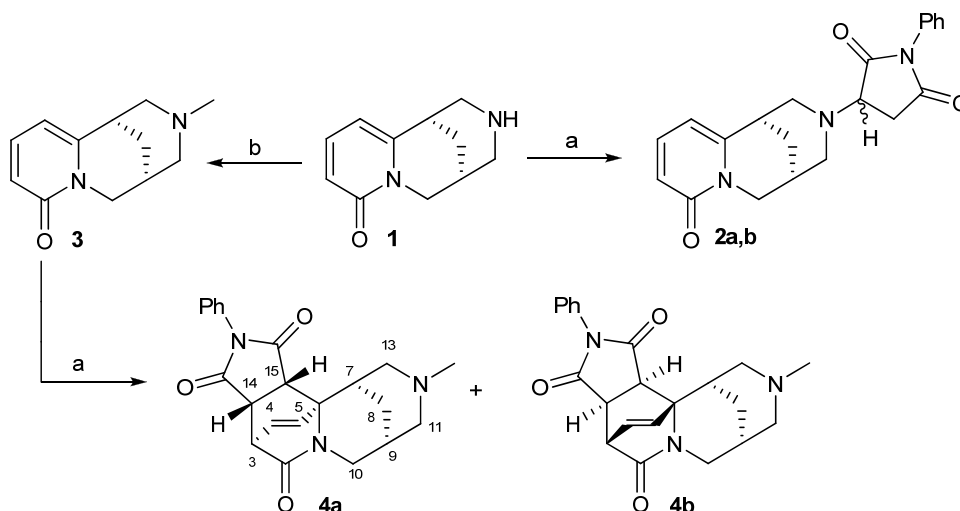
А.В. Минилбаева, А.Н. Лобов, И.П. Цыпышева, Л.В. Спирихин, М.С. Юнусов

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, Уфа, просп. Октября, д.71
tsipisheva@anrb.ru*

*Башкирский государственный университет
450074, г. Уфа, ул. Фрунзе, 32*

Представлен первый пример реакции Дильса-Альдера между N-фенилмалеинимидом и N-метильным производным (-)-цитизина – хинолизидинового алкалоида, содержащего в своей структуре псевдоароматическое пиридиновое ядро.

Реакцию проводили при атмосферном давлении в кипящем толуоле, используя избыток диенофила. В случае (-)-цитизина **1** основным направлением реакции стало сопряженное присоединение, приводящее к смеси диастереомерных имидов **2a,b**. Блокировка вторичной аминогруппы путем метилирования позволила провести циклоприсоединение N-фенилмалеинимида к N-метильному производному **3** с выходом 87%. Соотношение диастереомерных аддуктов **4a:4b** составило 3:1.



Реагенты и условия: **a**) $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$, N-фенилмалеинимид; **b**) MeI, K_2CO_3 , ацетон.

Отнесение сигналов ЯМР ^1H и ^{13}C для индивидуальных диастереомеров **2a,b** и **4a,4b** проведено с использованием корреляционной спектроскопии (^1H - ^1H COSY и ^{13}C - ^1H HETCOR).

Значения $\text{KCCB } ^3J_{3-14}$, $^4J_{3-5}$ для продуктов **4a** и **4b** имеют близкие значения и не позволяют установить относительную конфигурацию образующихся хиральных центров. Анализ значений хим. сдвигов показал, что для продуктов **4a** и **4b** изменяется порядок $\delta_{\text{H}}(\text{H}4)$ и $\delta_{\text{H}}(\text{H}5)$. Так для диастереомера **4a** $\delta_{\text{H}}(\text{H}4)=6.44$, $\delta_{\text{H}}(\text{H}5)=6.32$, для **4b** – 6.48 м.д. и 6.59 м.д. соответственно. Кроме того, для **4b** наблюдается слабопольный сдвиг протонов H-7 и Hsyn-8 и сильнопольный сдвиг резонансного сигнала Hendo-13.

Конфигурация хиральных центров при C-3, C-6, C-14 и C-15 углеродных атомах установлена на основании сравнительного анализа данных NOEdiff экспериментов и данных квантово-химических расчетов, рассчитанных в приближении B3LYP/6-311++G(2d, p) в хлороформе (IEFPCM).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 09-03-00685-а.

О ПСИХОАНАЛЕПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-ФЕНИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА

Ю.Р. Мирзаев, Ш.Б. Рахимов, В.И. Виноградова

*Институт химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН РУз
г. Ташкент, ул. М. Улугбека 77
cnc@ispc.org.uz*

Изохинолиновый цикл входит в состав многих природных соединений и лекарственных средств, обладающих широким спектром фармакологической активности. Получен ряд замещенных 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Изучая фармакологические свойства этого ряда, на примере одного (**1**) из них мы выявили некоторые психофармакологические свойства, ранее не установленные у соединений такого ряда.

При введении в/в и внутрь в картине резорбтивного действия **1** отмечалось двигательное возбуждение, тактильная и аудигенная гиперрефлексия, агрессивность, экзофтальм и клоникотонические судороги, а усиление рефлекторной возбудимости происходило на фоне мышечной слабости.

ЛД₅₀ при в/в введении вещества - 47(40÷56) мг/кг (P=0,05). При введении внутрь ЛД₅₀ составила 205(171÷246) мг/кг.

Вещество **1** потенцировало судорожное действие стрихнина. От дозы стрихнина 0,8 мг/кг п/к в контрольном опыте судороги отмечались без гибели у 60% мышей. На фоне вещества 10 мг/кг от указанной дозы стрихнина судороги отмечались у 100% мышей, они были выраженными, наглядно отмечалась тоническая фаза судорог с последующей гибелью всех мышей. Вещество **1** в дозе 10 мг/кг укоротил сон от этаминала-натрия (40 мг/кг) с 62(51÷75) до 39(32÷47) мин. В опытах на белых крысах **1**, начиная с дозы 1 мг/кг проявлял антагонизм к галоперидоловой каталепсии. ЭД₅₀ вещества составила 4,6 мг/кг п/к.

В контрольном опыте с коразолом на белых мышах (70 мг/кг п/к) отмечались выраженные клонические судороги с тоническим компонентом - предшественником гибели животного. На фоне вещества судороги от указанной дозы коразола были кратковременными, мягкими, без тонического компонента и без гибели животных, т.е. проявился четкий антагонизм к судорожному и летальному действию коразола.

Таким образом, вещество **1** соответствовало прогнозу PASS: проявляло определенные элементы психостимулирующего действия. Вызывая судороги при введении в/в и внутрь, вещество потенцировало судорожное действие и летальность от стрихнина, достоверно укорачивало снотворное действие этаминала-натрия, проявляло антагонизм к галоперидоловой каталепсии. Однако, вещество противодействовало судорогам вызываемым коразолом. Можно сделать предварительный вывод, что психостимулирующее действие не связано с антагонизмом с ГАМК- рецепторами.

ПЕПТИДЫ ЖИВОТНЫХ - ИНСТРУМЕНТ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ю.Р. Мирзаев

*Институт биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз
ibchem@uzsci.net*

Пептиды выделяемые из различных органов животных наряду с нейромедиаторами и гормонами принимают участие в регулировании деятельности различных органов и физиологического статуса организма. Отрывочное, несистематизированное исследования фармакологических свойств некоторых пептидных веществ, проведенные в лаб. фармакологии ИБОХ выявили у них разнонаправленные фармакологические свойства. Изучение фармакологических свойств иммуномодулятора «Тимоптина», выделяемого из вилочковой железы убойного скота показало, что в опытах на молодых, растущих мышах препарат улучшал аппетит, ускорял прирост массы и полового созревание молодых мышей, увеличивал плодовитость самок, а также усилил половую функцию у крыс самцов. У другого пептидного препарата, выделяемый из легких обозначенного как 16-2, выявлено противовоспалительное действие. Его последующие исследования выявили усиление выносливости к физической нагрузке, усиление моторики изолированной кишки кролика, значительное усиление ее спазма на воздействие карбахолина и хлорида бария, а также усиление сокращения изолированной селезенки кролика на воздействие адреналина. Предварительные исследования настойки цельного яда змеи гюрзы (*Vipera lebetina turanica*) показали, что начиная с концентрации 10^{-10} г/мл он также усиливает сокращения изолированной кишки кролика и усиливает спазм вызываемый карбахолином и хлоридом бария, а также спазм изолированной селезенки кролика на воздействие адреналина. Далее, на основе цельного яда змеи гюрзы были получены 3 низкомолекулярные фракции, обозначенные как Фр 14, Фр 15 и Фр 16 длиной до 8 килодальтон. Исследование показало, что Фр 14 и 16 при длительном введении снизили объем принимаемой пищи у молодых растущих мышей по сравнению с контрольной группой на протяжении всех опытов от 6 до 255%. Снижение аппетита сопровождалось уменьшением прироста в массе в 4 – 5 раз и снижением двигательной активности в 1,5 – 2,5 раза, по сравнению с контрольной группой. Несмотря на угнетающее действие Фр 14 и 16 на аппетит и двигательную активность, устойчивость мышей к физической нагрузке на фоне этих препаратов, была выше, чем в контрольных опытах от 13 до 56%. Фр 15 увеличила объем принимаемой пищи и прирост массы, но уменьшила устойчивость к физической нагрузке.

Таким образом, предварительные исследования пептидных соединений из различных источников, проведенные физиологическими методами, показали широкий спектр их биологической активности. Выявление наиболее выраженных свойств изучаемых пептидов и сравнение их с эталонными препаратами такого типа действия непептидной природы представляет научный и практический интерес.

АКТУАЛЬНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ВЕРАТРОВЫХ АЛКАЛОИДОВ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ СНГ

Ю.Р. Мирзаев

*Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз
ibchem@uzsci.net*

Вератровые эфиоалкалоиды в фундаментальной фармакологии и клинической медицине представляют особый класс гипотензивных средств. На основе алкалоидов Чемерицы белой (*Veratrum album*), Ч. зеленой (*V. viride*) и Ч. Лобеля (*V. lobelianum*) в зарубежных странах были созданы десятки названий гипотензивных препаратов. В пределах бывшего СССР в 60-х годах делалась попытка создания гипотензивного препарата «Альверин» в Белоруссии, а в 70-х на базе Пятигорского фарминститута был создан гипотензивный препарат «Ловерат». Клинические испытания указанных препаратов показали их высокую активность у значительного контингента больных гипертонией, причем без существенных побочных эффектов. Несмотря на положительные результаты клинических испытаний вератровые алкалоиды не были введены в широкую практику. Имелись факты импорта гипотензивных средств из вератрума из-за рубежа. С появлением новых классов гипотензивных средств использование вератровых препаратов стало сокращаться. Этому процессу способствовало также и то, что гипотензивное действие сочеталось с побочными эффектами в виде парестезий, поташниванию и временами рвоте. Фармакологические исследования проведенные в лаб. фармакологии ИХРВ позволили выявить представителей с большей фармакологической широтой. Кроме того, показана возможность существенно уменьшить побочные свойства и одновременно усилить гипотензивный эффект вератровых эфиоалкалоидов. Клиническая апробация этих данных не была проведена ввиду отсутствия реальных гипотензивных вератровых препаратов в бывшем СССР. В пользу введения вератровых алкалоидов в лечебную практику говорит и тот факт, что за рубежом имеется опыт многолетнего непрерывного применения вератровых алкалоидов в качестве гипотензивного средства. Учитывая тот факт, что число пациентов с гипертонической болезнью исчисляется миллионами, и число пациентов хорошо переносящих препараты вератрума также исчислялось бы сотнями тысяч, введение вератровых гипотензивных средств в арсенал лекарственных средств оправдан. Введения вератровых алкалоидов в клиническую практику стало более актуальным после того, как у этих веществ в последние годы была выявлена способность повышать чувствительность организма к различным лекарственным средствам, в том числе и гипотензивным. Более того, вератровые алкалоиды в некоторых странах запатентованы как средства для укрепления организма; как средства для преодоления тучности и для ускорения восстановления организма после тяжелых заболеваний. Эти свойства алкалоидов, очевидно, могли бы дополнить терапевтический эффект соединений. Понятие «преодоление мультирезистентности» стероидными алкалоидами - общее понятие, не говорящее о том, к какому классу лекарственных средств это относится в первую очередь и какие из вератровых алкалоидов будут наиболее эффективными. Поэтому введение вератровых эфиоалкалоидов в клиническую медицину и научные исследования в области взаимодействия этих веществ с различными лекарственными средствами являются перспективными, направлены в будущее и позволят проводить плодотворные исследования в различных областях медицины. Запасы Чемерицы в пределах СНГ более, чем достаточны. Чемерица произрастает от Арктических зон до предгорий Тянь-Шаня в Казахстане и Киргизии, от Дальнего Востока до Белоруссии. Немаловажным является и то, что на основе других вератровых алкалоидов, лишенных гипотензивных свойств, выявлен широкий спектр фармакологической активности от психотропных до цитостатических, также расширяющих поле исследовательских работ в будущем.

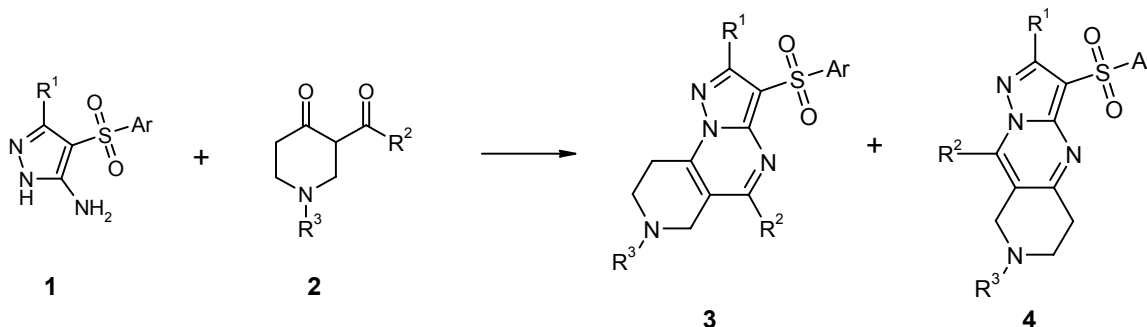
3-АРИЛСУЛЬФОНИЛ-6,7,8,9-ТЕТРАГИДРОПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДО[3,4-*e*]ПИРИМИДИНЫ И 3-АРИЛСУЛЬФОНИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО-ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДО[3,4-*d*]ПИРИМИДИНЫ – НОВЫЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ АНТАГОНИСТЫ 5-НТ₆ РЕЦЕПТОРОВ

А.В. Иващенко, А.А. Воробьев, М.Г. Кадиева, Е.С. Головина,
А.Г. Корякова, В.М. Кисиль, О.Д. Митькин

Исследовательский Институт Химического Разнообразия, 114401 Химки
ChemDiv, Inc., San Diego, CA 92121, USA
mod@chemdiv.com

5-НТ₆ рецепторы (5-НТ₆R) представляют одно из семи семейств (5-НТ₁ – 5-НТ₇) серотониновых рецепторов и являются привлекательной мишенью для разработки новых лекарственных средств для лечения различных заболеваний ЦНС. Преимущественная экспрессия 5-НТ₆R в ЦНС [1] предполагает отсутствие периферических побочных эффектов у селективных лигандов 5-НТ₆R.

В поиске новых высокоэффективных и селективных антагонистов серотониновых 5-НТ₆ рецепторов мы синтезировали неизвестные ранее замещенные 3-(арилсульфонил)-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидины **3** и 3-(арилсульфонил)-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридо[4,3-*d*]пиримидины **4**, образующиеся по реакции 5-амино-3-(арилсульфонил)-1*H*-пиразолов **1** с β-дикарбонильными соединениями **2**.



1-4: R¹ = MeS, MeNH. **2:** R² = H, Me; R³ = Me, Вос. **3, 4:** R² = H, Me; R³ = H.

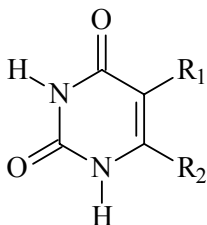
В работе обсуждаются условия образования соединений **3** и **4**. Строение полученных соединений **3** и **4** подтверждено данными ЯМР экспериментов и рентгеноструктурного анализа. Также обсуждается взаимосвязь структуры с селективностью и 5-НТ₆ антагонистической активностью.

1. *Monson, F. J. Jr. et al*, Mol. Pharmacol. 1993, 43, 320.

5-ГИДРОКИОРОТОВАЯ КИСЛОТА – ВОЗМОЖНЫЙ ИСТОЧНИК АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

В.Ю. Мишинкин, С.А. Грабовский, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450074, г. Уфа, проспект Октября, 71
murinov@anrb.ru*



- 1: R₁=H, R₂=COOH
- 2: R₁=H, R₂=CH₃
- 3: R₁=OH, R₂=CH₃
- 4: R₁=OH, R₂=COOH

Свойства и биологическая активность оротовой кислоты (**1**) хорошо изучены. Она является стимулятором синтеза пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, принимает участие в синтезе метионина, в обмене фолиевой кислоты. Оротовая кислота усиливает синтез и повышает образование альбуминов в печени, пораженной на почве длительной гипоксии. Введение гидроксигруппы в 5 положение пиримидинового кольца может значительно усилить и расширить эффективность оротовой кислоты, как было показано на примере лекарственных препаратов 6-метилурацила (**2**) и 5-гидрокси-6-метилурацила (**3**) (оксиметацил, иммурег). Показано, что **3** в водных растворах образует комплексы с солями металлов переменной валентности, на которых происходит фиксация и активация молекулярного кислорода [1], а также показана его эффективность в качестве ловушки активных форм кислорода (АФК) [2].

В данной работе изучено окисление 5-гидроксиоротовой кислоты (**4**) молекулярным кислородом в присутствии хлорида меди (II) в водных растворах. Окисление происходит по двойной С=С связи **4**, о чем свидетельствует исчезновение полосы поглощения 307 нм в УФ-спектре. Окисление **1** в этой системе не наблюдается. Показано образование комплекса 5-гидроксиоротовой кислоты в водных растворах с хлоридом меди (II) состава 2:1. Определена константа устойчивости образующегося комплекса, на котором возможна фиксация и активация молекулярного кислорода. В результате чего образуются АФК, которые взаимодействуют с 5-гидроксиоротовой кислотой, являющейся в изучаемой системе и прооксидантом, и антиоксидантом.

1. *Nugumanov T.R., Ivanov S.P., Starikova Z.A., Murinov Yu.I.* Mend. Commun., 2008, 18, 4, 223.

2. *Кабальнова Н.Н., Грабовский С.А., Нугуманов Т.Р., Иванов С.П., Муринов Ю.И.* Известия АН, сер. хим., 2008, 11, 2223.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФЕНОЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ДРЕВЕСИНЫ ЛИСТВЕННИЦЫ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ

С.В. Морозов, Н.В. Кошелева, А.И. Вялков, Е.И. Черняк

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
г. Новосибирск, пр. ак. Лавреньева, 9,
chernyak@nioch.nsc.ru*

*Новосибирский государственный педагогический университет
г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28*

Биомасса лиственницы является богатейшим источником биологически активных соединений широкого спектра действия. Из биомассы лиственницы получают практически важные продукты, такие как скипидар, канифоль, целлюлоза, углеродные сорбенты, дубильные вещества. В последнее время для создания новых препаратов медицинского назначения используются выделяемые из древесины лиственницы дигидрокверцетин и арабиногалактан. Большая группа биологически активных низко- и высокомолекулярных фенольных соединений пока не нашли широкого применения.

С использованием этанола, ацетона и их водных смесей применяя современные экстракционные методики из древесины лиственницы с выходами 4-6% получены биологически активные фенольные комплексы, которые были разделены на группы низко- и высокомолекулярных соединений.

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии была исследована фракция низкомолекулярных соединений фенольного комплекса древесины лиственницы и получен ее хроматографический профиль. При анализе характерных спектральных соотношений и времен удерживания установлено, что основными группами изучаемой фракции являются фенолпропаноиды: флавоноиды (дигидрокверцетин, дигидрокемферол, кверцетин), лигнаны и гидроксикоричные кислоты.

Методом хромато-масс-спектрометрии с применением методики «ионной экстракции» по молекулярным и характеристичным фрагментарным ионам получены данные об индивидуально-групповом составе фракции низкомолекулярных фенольных соединений древесины лиственницы. Получены хроматографические профили гидроксibenзойных, гидроксикоричных кислот и лигнанов. Идентифицированы *n*-гидроксibenзойная, 4-гидрокси-3-метокси-, 3,4-диметокси- и 3,4,5-триметоксибензойная кислоты; в группе гидроксикоричных кислот – 4-гидрокси-, цис- и транс-4-гидрокси-3-метокси- и 3,4-диметоксикоричная кислоты. В группе лигнанов идентифицированы 3,4-диванилиттетрагидрофуран, ларицирезинол, матаирезинол, нортрахелогенин, секоизоларицирезинол и α -коницендрин.

Полученные фенольные комплексы древесины лиственницы показали антиоксидантную активность сопоставимую с таковой для α -токоферола. Фенольный комплекс древесины лиственницы был испытан на физиологическую активность на широком круге сельскохозяйственных культур (зерновые, зернобобовые, овощные) и проявил фунгицидные и ростостимулирующие свойства. Можно полагать, что полученные из древесины лиственницы биологически активные комплексы, будут перспективны для создания новых препаратов медицинского назначения.

ФЕРМЕНТСОДЕРЖАЩИЕ ХИТОЗАНОВЫЕ ПЛЕНКИ

Р.Х. Мударисова, М.С. Бабаев, А.А. Галяутдинов, Е.И Кулиш

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
Башкирский государственный университе
450074, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.
mударисова@anrb.ru*

При разработке материалов, используемых для пролонгированной энзимотерапии, одной из важнейших проблем, определяющих эффективность лечебного действия, является регулирование скорости перехода в рану лекарственного вещества. Поскольку в основе физиологии очищения ран лежат ферментативные процессы, в современной хирургии и терапии ожогов на стадии очищения ран от гноя используют протеолитические ферменты, в частности, трипсин, расщепляющие при местном применении омертвевшие ткани и способствующие их отторжению, не повреждая здоровых. В отсутствие ковалентной связи с носителем выделение фермента происходит за счет диффузии макромолекул белка в окружающую среду из набухшей матрицы. Применение в качестве матрицы биodeградируемых полимеров, например полимера природного происхождения – хитозана (ХТ), представляется весьма перспективным. Научные основы управления структурой и транспортными свойствами хитозановых пленок, в т.ч. за счет направленного структурообразования, с учетом специфики их конкретного медицинского назначения и применяемых лекарственных препаратов, практически не разработаны. Целью данной работы стало создание ферментсодержащих хитозановых пленок из уксуснокислых растворов с регулируемым выходом протеолитического фермента трипсина (ТР).

Отметим, что при получении трипсинсодержащих хитозановых пленок из растворов в уксусной кислоте, ТП, контактирующий с уксусной кислотой концентрации выше 5%, существенно теряет в своей активности. Однако, присутствие ХТ нейтрализует негативное влияние уксусной кислоты (таб.).

Таблица

Изменение активности трипсина вследствие взаимодействия с раствором уксусной кислоты и раствором хитозана в уксусной кислоте

Растворитель	активность трипсина в % от нативной (2,08±0,05) ПЕ/мл	
	в отсутствие хитозана	в присутствии хитозана
Ацетатный буфер	34,0	93,0
1% уксусная кислота	31,4	90,0
5% уксусная кислота	30,0	75,2
10% уксусная кислота	21,6	64,0

Изменяя условия формирования пленочной композиции ХТ-ТР, например, за счет варьирования концентрации ХТ в исходном растворе или времени приготовления пленочного покрытия, изменения термодинамического качества растворителя, путем варьирования кислотности среды, не удастся решить поставленную задачу. Принципиального изменения скорости выхода фермента из хитозановых пленок, полученных в различных условиях, не наблюдается.

Существенного регулирования скорости выхода ТП из полимерной матрицы можно добиться за счет обработки сформированной ферментсодержащей пленки, раствором мицеллообразующего ПАВ -додецилсульфата натрия. При этом, наблюдается четко выраженная тенденция -чем большее время обрабатывается пленка раствором ПАВ, и чем выше концентрация ПАВ в растворе, тем медленнее выходит из пленки фермент. Однако, после обработки раствором ПАВ, выходящий из пленки ТП практически полностью теряет свою активность – активность ТП составляет в этом случае не более 3% от нативной. По этой же причине (практически полная потеря активности) не может быть использован другой действенный способ модификации хитозановых пленок – их термическая модификация, заключающаяся в прогреве пленок при температуре порядка 100 С.

Для регулирования выхода ферментного препарата, было решено физически «сшить» хитозановые цепи антибиотиком аминогликозидного ряда -амикацином. Оказалось, что варьируя содержание амикацина в хитозановой пленке, удастся регулировать выход ТП из хитозановой матрицы (рис.). При этом активность фермента не теряется при контактировании с антибиотиком.

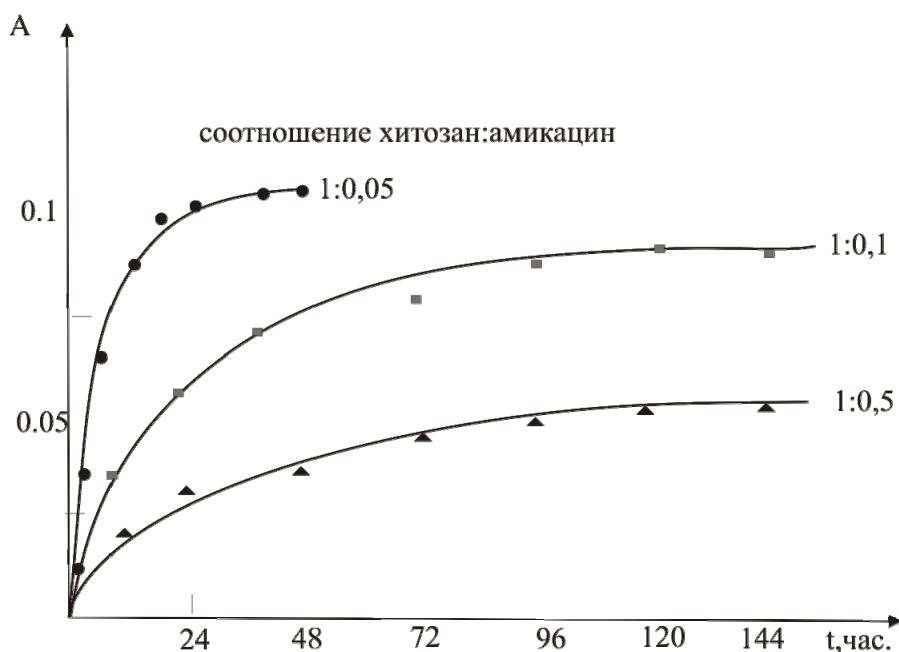


Рис. Кинетика выхода трипсина (по данным спектрофотометрии) из хитозан-амикациновых пленок с различным соотношением компонентов. Соотношение хитозан:трипсин 2:1, растворитель -1% уксусная кислота

Таким образом, в ходе данных исследований, были разработаны пленочные материалы с регулируемыми транспортными свойствами на основе природного полимера хитозана, обладающего целым комплексом уникальных свойств, для временной защиты ожоговых, хирургических и гнойных ран в экстремальных ситуациях и в практике стационарного лечения.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и республики Башкортостан (грант р_поволжье_а №08-03-97030)

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЁННЫХ 3-ГИДРОКСИМЕТИЛ- И 3-АМИНОМЕТИЛИЗОКСАЗОЛОВ – ПЕРСПЕКТИВНЫХ СТРУКТУРНЫХ БЛОКОВ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Д.М. Мусатов, Е.В. Стародубцева, Д.В. Курилов, А.К. Ракишев

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
119991, Москва, Ленинский просп., 47
kur-dv@mail.ru*

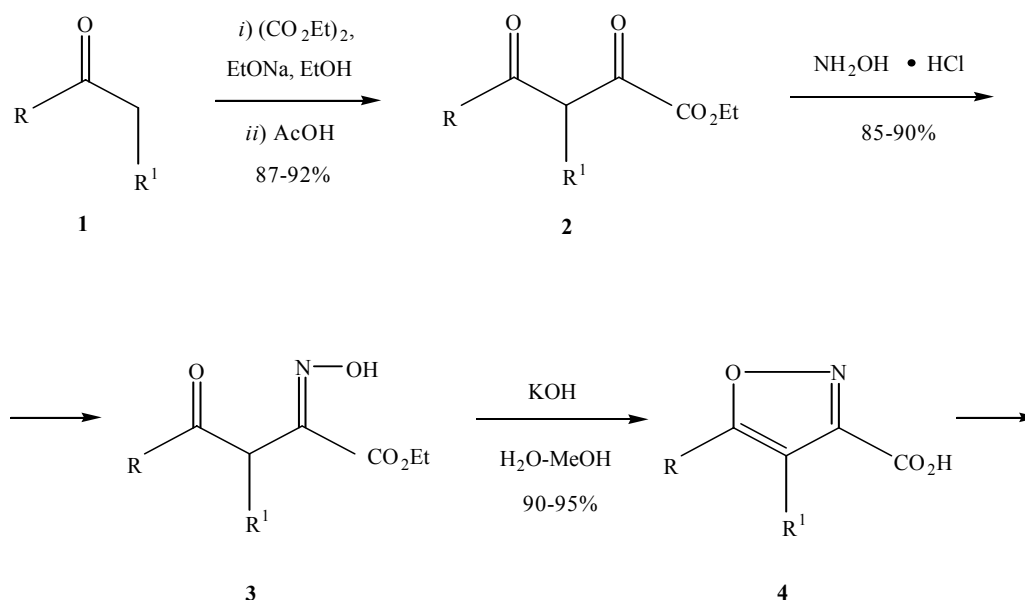
Соединения, относящиеся к классу изоксазолов, имеют большое биологическое значение. Многие из изоксазолов природного происхождения синтезируются бактериями и грибами и относятся к антибиотикам.

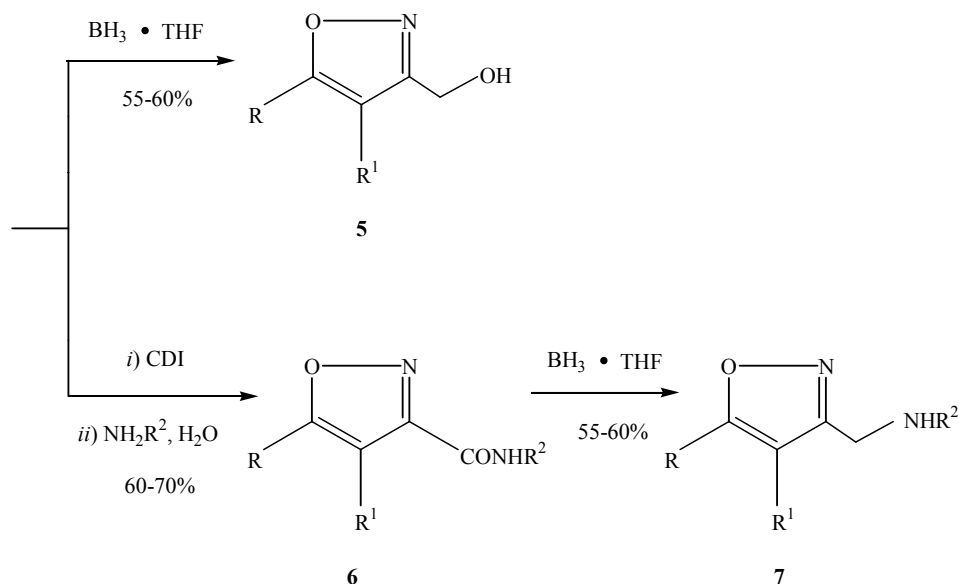
Изоказольный структурный фрагмент содержат синтетические лекарственные препараты, вводимые в клиническую практику, например, антидепрессант «Изокарб-оксазид» («Марплан») [1].

Некоторые (оксазолинилфенил)изоксазолы в модельных экспериментах продемонстрировали активность против риновируса человека HRV-14 [2]. Соединения, в которых гетероциклические изоксазольный и 2-фуранил[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазинный фрагменты связаны диамино-спейсером, показали свойства селективных антагонистов аденозинового A_{2a}-рецептора [3]. Производные изоксазолкарбоновых кислот исследовались как перспективные ингибиторы протеин-тирозин-фосфатазы-1В [4].

Актуальной задачей является синтез новых производных изоксазолов как с алифатическими, так и ароматическими заместителями. Нами синтезированы замещенные 3-гидроксиметил- и 3-аминометилизоксазолы **5** и **7** соответственно (схема).

Схема





$\text{R} = c\text{-Pr}, t\text{-Bu}, \text{Ph};$

$\text{R}^1 = \text{H}; \text{R} + \text{R}^1 = (\text{CH}_2)_5; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}$

Исходное карбонильное соединение **1** вводили в конденсацию с диэтилоксалатом в присутствии EtONa в среде EtOH и образующийся на этой стадии реакции 2,4-ди-кетозфир **2** обработкой $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ переводили в оксим **3**, который под действием KOH в смеси H_2O -MeOH претерпевал гидролиз и циклизацию в соответствующую замещенную 3-изоксазолкарбоновую кислоту **4**. Аммонолиз либо аминолиз соединения **4** с использованием в качестве конденсирующего реагента карбонил-1,1'-бис-ими-дазола (CDI) приводил к соответствующим замещенным 3-изоксазолкарбоксамидам **6**.

Восстановление 3-изоксазолкарбоновых кислот **3** и 3-изоксазолкарбоксамидов **6** при действии BH_3 в растворе ТГФ эффективно позволило получить целевые продукты – замещенные 3-гидроксиметил- и 3-аминометилизоксазолы **5** и **7** соответственно.

Строение полученных соединений подтверждено данными ^1H ЯМР-спектроскопии.

1. Машковский М. Д., Андреева Н. И., Полежаева А. И. Хим.-фарм. журн., 1980, 14, 6.

2. Diana, G.D., Treasurywala A.M., Bailey Th.R., Oglesby R.C., Pevear D.C., Dutko F.J. J. Med. Chem., 1990, 33, 1306.

3. Vu Ch. B., Pan D., Peng B., Kumaravel G., Smits G., Jin X., Phadke D., Engber Th., Huang C., Reilly J., Tam S., Grant D., Hetu G., Petter R. C. J. Med. Chem., 2005, 48, 2009.

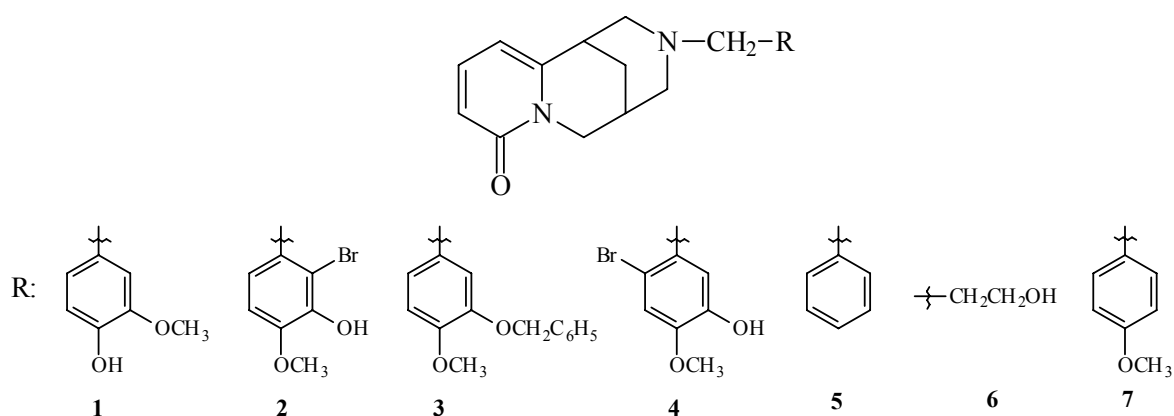
4. Zhao H., Liu G., Xin Zh., Serby M.D., Pei Zh., Szczepankiewicz B.G., Hajduk Ph.J., Abad-Zapatero C., Hutchins Ch.W., Lubben Th.H., Ballaron S.J., Haasch D.L., Kaszubska W., Rondinone C.M., Trevillyan J.M., Jirousek M.R. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 5543.

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-БЕНЗИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ (-)-ЦИТИЗИНА

А.Н. Набиев, Ш.Б. Рахимов, В.И. Виноградова

*Институт химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН РУз
г. Ташкент, ул. М. Улугбека 77
rshukhrat@rambler.ru*

Поиск лекарственных средств, обладающих антигипоксической активностью, является актуальной проблемой в современной медицине. Нами изучен ряд веществ, синтезированных на основе цитизина. Вещества изучены на моделях гемической и гистотоксической гипоксии, а также определена их противовоспалительная активность. На модели гистотоксической гипоксии, вызванной нитропруссидом натрия, исследуемые вещества проявили разнонаправленное действие. Наиболее активным было соединение **6**, которое удлиняло продолжительность жизни мышей после интоксикации на 63,6%, соединение **7** на 53%, далее располагалось соединение **2** -18,2%. Остальные соединения существенно не изменяли времени выживаемости животных. При гемической гипоксии из изученных соединений наиболее активным было соединение **2**, которое увеличивало жизнь мышей на 47,9%. Далее располагались соединения **7**, **6** и соединение **1**. При формалиновом воспалении, которое характеризуется стимуляцией циклооксигеназной системы, вещества **1-7** проявили ингибирующую активность. Наиболее активным было соединение **6** и далее **5** и **2**, которые угнетали местное флогистическое действие формалина на 47,9; 32,1 и 26,8%, что свидетельствует о ингибирующем действии этих веществ на циклооксигеназную систему животных. Одновременно они предохраняли органы иммунной системы (тимус, селезенка) от токсического воздействия формалина. Исследование функционального состояния печени показало, что бензильные производные цитизина усиливают желчевыделительную функцию печени, так соединение **1** увеличило желчевыделение на 40,6%, а соединение **2** - на 21%. Остальные соединения существенно не изменяли функционального состояния печени животных. Таким образом, среди производных цитизина выявлены перспективные антигипоксические средства, представляющие практический интерес.



ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ СРЕДИ ГРУППЫ АДАМАНТИЛЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

Е.А. Никитченко, С.В. Красников

*Ярославская Государственная Медицинская Академия,
150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5
Ярославский Государственный Технический Университет
150023, г. Ярославль, Московский пр., д. 88
nikitchenkoa@yandex.ru*

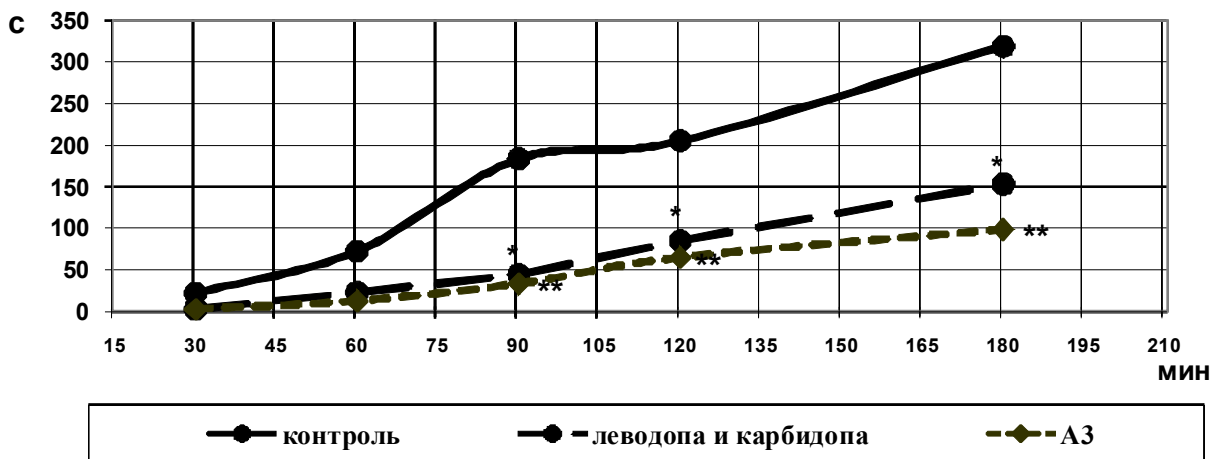
Паркинсоническим синдромом страдают около четырех миллионов человек во всем мире. При этом большинство препаратов, применяемых для лечения данной патологии, обладает относительно низкой эффективностью, имеет ряд побочных эффектов и малую биодоступность. Поэтому поиск новых противопаркинсонических средств, более эффективных и безопасных по сравнению с существующими, на сегодняшний день остается актуальным.

Материалы и методы: Объекты исследования – 5 адамантилзамещенных аминокислот, обозначенных соответственно А1, А2, А3, А4 и А5. Эксперименты проводились на белых беспородных крысах-самцах массой 200-220 грамм и белых беспородных мышках-самцах массой 20-25 грамм. В качестве модели, отражающей акинетику-ригидную форму паркинсонического синдрома, использовалась модель каталепсии у крыс, которую вызывали внутрибрюшинным введением галоперидола в дозе 1 мг/кг. Изучаемые соединения и препараты сравнения вводили внутрибрюшинно одновременно с галоперидолом. Критерием эффективности служило уменьшение продолжительности каталептогенного состояния животных по сравнению с контролем. Для определения продолжительности каталепсии у крыс использовался метод оценки с использованием параллельных стенок. Длительность каталептогенного состояния отмечали каждые 30 минут в течение 180 минут опыта в секундах [1].

В качестве методики, отражающей дрожательную форму паркинсонического синдрома, использовалась модель потенцирования эффектов амфетамина: стереотипию у мышей вызывали подкожным введением амфетамина в дозе 5 мг/кг. Изучаемые соединения и препарат сравнения вводили за 30 минут до введения амфетамина внутрибрюшинно. Интенсивность и выраженность стереотипии оценивали каждые 5 минут в течение 15 минут через 15 минут после введения амфетамина в баллах: 1 балл – отдельные стереотипные движения; 2 балла – интенсивная непродолжительная стереотипия; 3 балла – постоянная интенсивная стереотипия [1].

Дозы изучаемых соединений составляли 20 мг/кг. Препаратами сравнения были выбраны: при моделировании галоперидоловой каталепсии – композиция леводопы с карбидопой и амантадин, амфетаминовой стереотипии – циклодол. Дозы препаратов сравнения рассчитывались с помощью коэффициента пересчета профессора Гуськовой, равного 5,9 для крыс и 11,8 для мышей [2]. Контрольным животным вводили дистиллированную воду в эквивалентном объеме (0,5 мл). Статистическая обработка опытных данных осуществлялась с помощью программы “Statistica 8.0”.

Результаты: В ходе проведения первой серии экспериментов на модели галоперидоловой каталепсии было установлено, что изучаемые соединения А1, А2, А3 и А4 обладали достоверной антикаталептической активностью. При дальнейшем моделировании каталептогенного состояния среди них четко выделился лидер – адамантилзамещенная аминокислота А3. Данное соединение не уступало наиболее активному препарату сравнения – комплексному препарату леводопы с карбидопой, и достоверно снижало продолжительность каталептогенного состояния крыс с 90 по 180 минуту эксперимента (рис. 1). При этом А3 превосходило по эффективности амантадин, который показал достоверные результаты лишь на 90 и 180 минутах наблюдения.



* - достоверно относительно контроля для леводопы с карбидопой, $P < 0,05$
 ** - достоверно относительно контроля для А3, $P < 0,05$

Рис. 1. Продолжительность катаlepsии у крыс в контрольной группе и группах животных, которым вводили композицию леводопы с карбидопой и А3

Эксперимент по изучению влияния адамантилзамещенных аминокислот на амфетаминную стереотипию у мышей показал, что спустя первые 15 минут после подкожного введения амфетамина стереотипность поведения животных во всех группах была одинакова и соответствовала 2 баллам. Далее у контрольных животных в течение последующих 5 минут наблюдения она нарастала, достигая 3 баллов, после чего оставалась неизменной до конца опыта.

Способность снижать стереотипное поведение мышей на фоне введения им амфетамина была обнаружена у соединений А1, А2 и А3. Максимально выраженное действие проявляли А1 и А3, которые уменьшали стереотипию уже спустя 5 минут после начала наблюдения и продолжали действовать до конца эксперимента ($P < 0,05$). Это выгодно отличает эти соединения от препарата сравнения циклодола, для которого достоверное уменьшение величины данного параметра было зафиксировано только на 25 и 30 минутах наблюдения.

Вывод: Таким образом, результаты работы показали, что из изучаемой группы адамантилзамещенных аминокислот наиболее выраженную противопаркинсоническую активность, сопоставимую и превышающую эффективность современных противопаркинсонических препаратов, проявляет А3. Поэтому ее дальнейшее исследование является актуальным для решения проблемы поиска новых средств терапии паркинсонического синдрома.

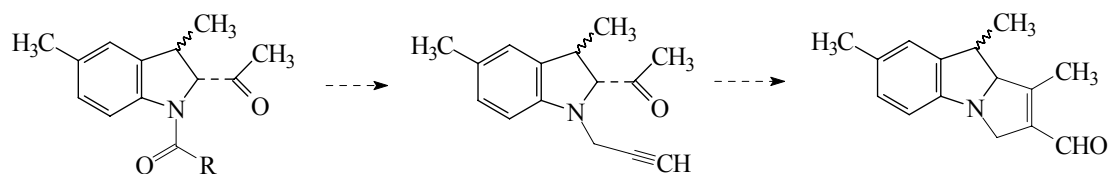
1. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р.У. Хабриев [и др.], М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005, 832 с.
2. *Гуськова, Т.А.* Хим.-фармац. журн., 1990, 24, 7, 10.

ОКИСЛЕНИЕ N-АЦИЛ-2-(2-ПЕНТЕН-4-ИЛ)-4-МЕТИЛАНИЛИНОВ ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА

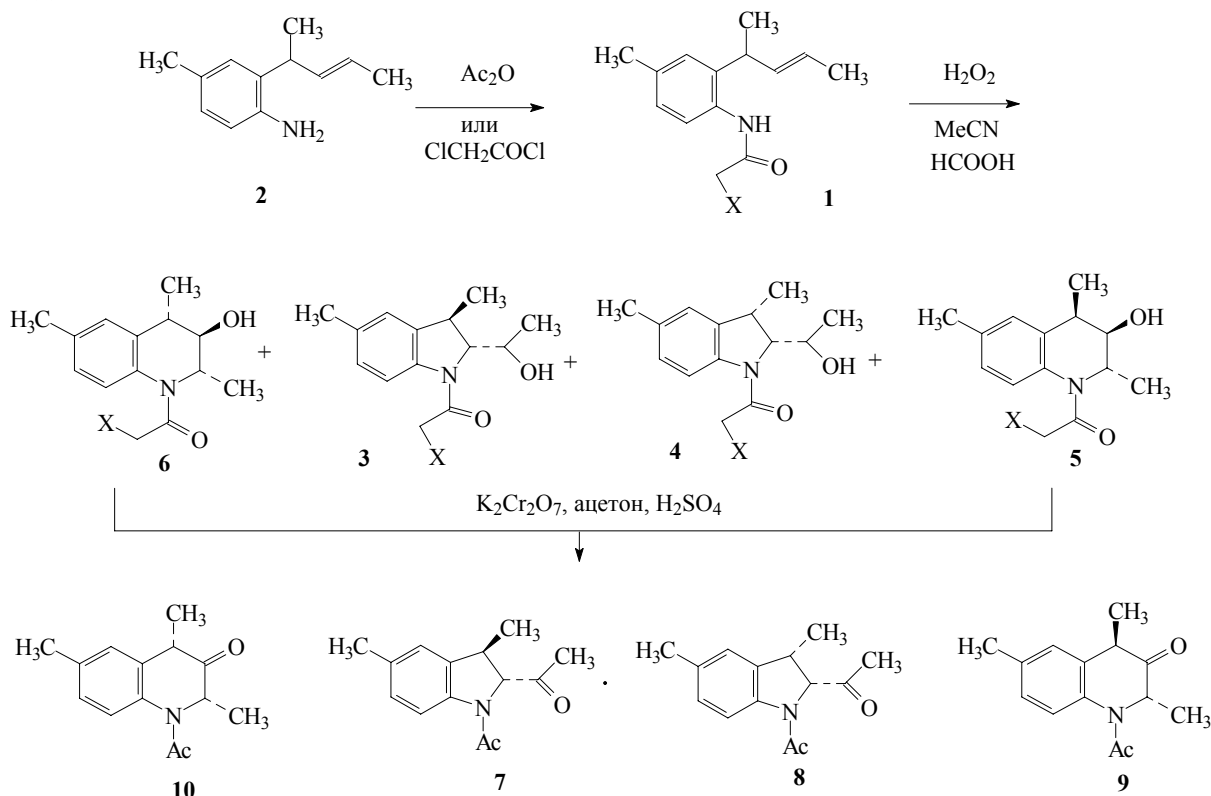
В.П. Николаев, Р.Р. Гатаулин

*Институт органической химии УНЦ РАН, г. Уфа
450054 Уфа, просп. Октября, 71
gataullin@anrb.ru*

Известно, что реакция гидроаминирования / аннелирования N-пропаргил-2 ацетилин- долов, вызванная действием $TiCl_4$ и $t-BuNH_2$ приводит к пирроло[1,2-*a*]индол-2 карбальдеги- дам [1]. С целью выхода к подобным 2-ацетилиндолинам исходя из 2-(2-пентен-4-ил)анилинов **2** мы изучали окисление N-ацил-2-алкениланилина **1**.



Было установлено, что продуктами реакции окисления пероксидом водорода при нагре- вании в присутствии муравьиной кислоты в MeCN являются стереоизомерные индолины **3,4** и 3-гидроксихинолины **5,6** с преобладанием в реакционной смеси индолина **3**, который вы- делен и идентифицирован. Дальнейшее окисление смеси веществ **3-6** бихроматом калия в ацетоне при добавлении H_2SO_4 приводит к кетонам **7-10**. Из этой смеси изолированы индо- лин **7** и парная смесь 3-хинолонов **9,10**. Все вещества идентифицированы спектральными ме- тодами.



1. *Abbiati G., Casoni A., Canevari V., Nava D., Rossi E. Org. Lett. 2006, 8, 4839.*

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ПЛОДАХ АММИ БОЛЬШОЙ МЕТОДОМ ПРЯМОГО СПЕКТРОФОТОМЕТРИРОВАНИЯ

О.Б. Николаева, Т.Д. Даргаева, Т.Б. Шемерянкина

*Научный Центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора,
Всероссийский НИИ лекарственных и ароматических растений
г. Москва, РФ, Щукинская 7
n.olga.b@gmail.com*

Расширение исследований по изысканию источников для получения новых эффективных и безопасных лекарственных растительных средств является актуальной задачей медицины. Одним из путей увеличения количества препаратов растительного происхождения является широкое изучение химического состава и действия уже известных, разрешенных для применения в медицине лекарственных растений, часто используемых по ограниченному числу показаний. Учитывая это, представляет интерес изучение плодов амми большой (*Amī majus L.*), которые рекомендуются в основном как фотосенсибилизирующие средства при лечении витилиго, псориаза, лейкодермии. Однако, как показали предварительные исследования, плоды амми большой имеют более разнообразный состав и, в этом отношении, интересно изучение фенольных соединений, выделенных из сырья амми большой.

Цель исследования: изучение фенольных соединений, выделенных из плодов амми большой, и их количественное определение спектрофотометрическим методом.

Материалы и методы: вводно-спиртовое извлечение плодов амми большой, полученных в 2008 г (серия 01.12.08; 02.12.08; 03.12.08; 04.12.08 и 05.12.08). Согласно полученным данным максимум поглощения исследуемого раствора находился в УФ - области спектра при длине волны 318 ± 5 нм. В качестве стандартного образца использовалась хлорогеновая кислота. Спектр поглощения хлорогеновой кислоты в интервале длин волн 210-340 нм имел максимум поглощения при длине волны 329 ± 5 нм. В результате, в наших исследованиях использовали длину волны 320 нм. Оптическую плотность измеряли при помощи саморегистрирующего спектрофотометра «Гелиос», США, в кювете толщиной слоя 10 мм при длине волны 280 нм. Параллельно измеряли в тех же условиях оптическую плотность СО хлорогеновой кислоты.

Результаты: согласно проведенным исследованиям содержание суммы фенольных соединений в пересчете на хлорогеновую кислоту в плодах амми большой составляет 3,68 %.

Выводы: с использованием метода прямого спектрофотометрирования впервые в плодах амми большой была количественно определена сумма фенольных соединений. Дальнейшее изучение химического состава и биологической активности плодов амми большой может расширить возможности их применения.

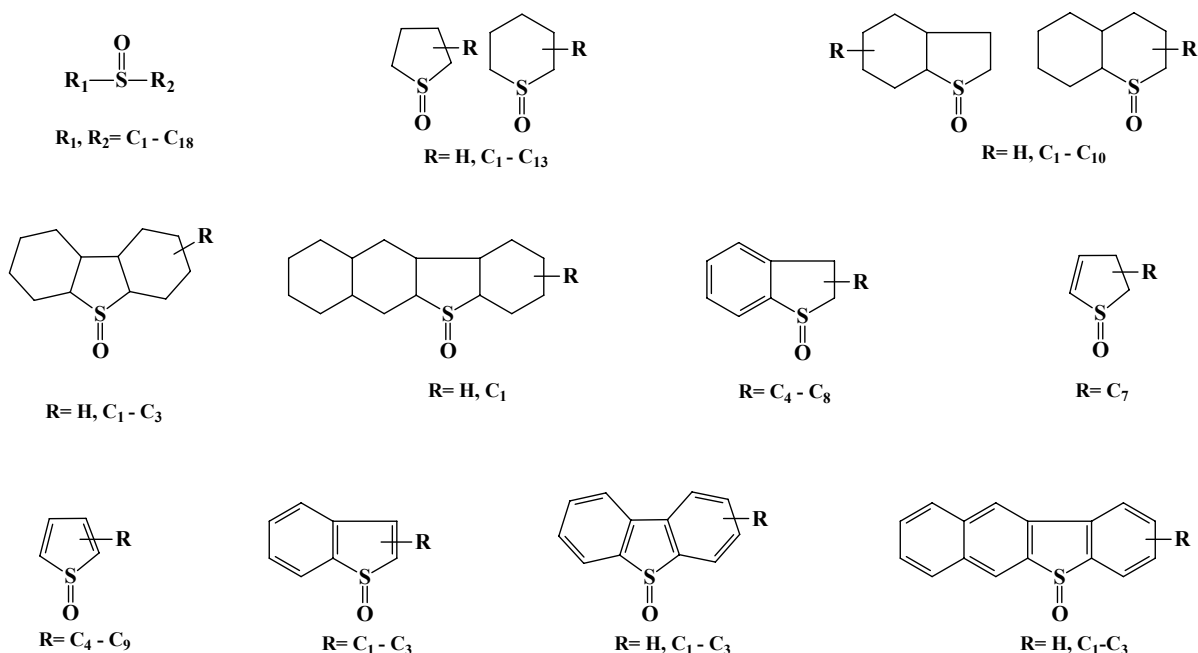
НЕФТЯНЫЕ СУЛЬФОКСИДЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Н.К. Ляпина, В.К. Мавродиев, Р.М. Нугуманов, М.Ф. Абдуллин,
Т.С. Никитина, М.А. Парфенова

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
sulfur@anrb.ru*

Нефтяные сероорганические соединения, как правило, являются нежелательными компонентами нефтепродуктов. В месте с тем, в средних фракциях сернистых и высокосернистых нефтей они представлены в основном сульфидами, служащими сырьем для получения концентратов сульфидов, сульфоксидов и сульфонов. В последние годы особое значение приобретает получение на основе сульфидов, меркаптанов, тиааренов, содержащихся в продуктах переработки нефти би- и полидентатных функциональных производных с повышенной реакционной способностью и селективностью физиологического и биологического действия.

В представленной работе приведены результаты исследования структурных особенностей сульфидов и тиааренов, выделенных в виде окисленных производных (сульфоксидов) из фракции 190 – 320°C высокосернистой нефти Илишевского месторождения РБ. Селективное окисление и выделение серосодержащих соединений позволило сочетанием методов жидкостной хроматомасс-спектрометрии и масс-спектрометрии отрицательных ионов резонансного захвата установить структуру следующих гомологических рядов сульфоксидов:



Из литературных данных и исследований, проводимых в Институте органической химии УНЦ РАН и Казанским ветеринарным институтом Н.Э. Баумана, следует что, концентраты нефтяных сульфидов, сульфоксидов и сульфонов обладают широким спектром практически полезных свойств, в том числе обладают противогрибковой и антимикробной активностью при их малой токсичности.

ТЕРМОМОДИФИКАЦИЯ ПЛЕНОК НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА И КАРБОКСИ-АРАБИНОГАЛАКТАНА С ЦЕФАЗОЛИНОМ

Ю.А. Образцова, Л.А. Бадыкова, Р.Х. Мударисова

*Институт органической химии УНЦ РАН
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
badykova@mail.ru*

*Башкирский государственный университет
Россия, 450074, г. Уфа, ул. З. Валиди, д.32*

В данной работе изучено влияние температуры на кинетику выхода антибиотика цефазолина (ЦФЗ) из пленок, полученных на основе полимерной композиции хитозан (ХТЗ) + карбокси-арабиногалактан. Пленки получали методом полива растворов смесей полимеров на поверхность стекла тремя способами. Первый способ: растворяли ХТЗ, карбокси-АГ и ЦФЗ, затем все перемешивали и далее формировали пленку. Второй способ: вначале получали пленку из раствора ХТЗ, затем добавляли к ней водную смесь карбокси-АГ+ЦФЗ. Третий способ: формировали пленку ХТЗ+ЦФЗ и далее добавляли водный раствор карбокси-АГ. Толщина пленок составила 0.1 мм. Кинетику высвобождения ЦФЗ из пленок в водную среду изучали спектрофотометрически по оптической плотности при $\lambda=270$ нм, соответствующей максимуму поглощения ЦФЗ. Концентрация ЦФЗ во всех пленках была постоянной и составляла $0.1 \text{ моль} \cdot \text{моль}^{-1}$ ХТЗ. Соотношение ХТЗ/карбокси-АГ=1/0.6. Кроме того, были отлиты первым способом пленки с различной концентрацией карбокси-АГ в композиции (ХТЗ/карбокси-АГ=1/0.2 и 1/0.4).

Пленки прогревали при температуре 60, 90 и 120⁰С в течение 1 часа. Высвобождение антибиотика из всех видов пленок, выдержанных при 120⁰С, идет медленнее, чем из пленок, выдержанных при более низких температурах. Соответственно скорости изменяется и предельный выход ЦФЗ, т.е. появляется возможность регулирования степени и скорости высвобождения лекарственного вещества путем варьирования температуры при термообработке пленок. На основании экспериментальных данных, касающихся порядка заливки, установлено, что ЦФЗ быстрее всего выходит из пленок, сформированных по второму типу. Вероятно, при конкурентном взаимодействии карбоксильных групп карбокси-АГ и ЦФЗ с аминогруппами ХТЗ образуются менее прочные связи между ХТЗ и лекарственным соединением, и карбокси-АГ способствует более полному и быстрому высвобождению ЦФЗ за счет своей гидрофильной природы. Далее следуют пленки, сформированные по третьему типу. Здесь, при отливке первого слоя пленок, происходит первоначальное формирование комплекса ЦФЗ+ХТЗ за счет взаимодействия аминогрупп ХТЗ с карбоксильными группами ЦФЗ, что и позволяет лекарственному препарату более длительно удерживаться в пленке. И медленнее всего ЦФЗ выходит из пленки, сформированной по первому способу. Вероятно, парное взаимодействие обоих полисахаридов с антибиотиком приводит к образованию полиэлектролитного комплекса ХТЗ+карбокси-АГ+ЦФЗ и сопровождается значительным замедлением выхода ЦФЗ. При уменьшении концентрации карбокси-АГ в композиции скорость выхода ЦФЗ из пленок увеличивается.

Таким образом, степень выхода лекарственного препарата из пленок определяется, помимо температуры прогрева, также составом и способом получения пленок.

ФУЛЛЕРЕН C₆₀ В ОСНОВЕ ЛИГАНДА СТАЦИОНАРНОЙ ФАЗЫ ДЛЯ АФФИННОЙ ХРОМАТОГРАФИИ МЕМБРАННЫХ ПОРФИРИНСВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ

М.А. Орлова, А.П. Орлов, Д.А. Кузнецов

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический ф-т;
119899, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.3
orlova.radiochem@mail.ru*

Во внешней мембране митохондрий млекопитающих недавно была найдена минорная группа белков, обладающих заметной способностью к селективному связыванию порфирина К и его производных, но не связанных напрямую *in situ* ни с гемом, ни с любым другим порфирином. Функциональная роль и структурные особенности этих мембранных белков неясны и требуют надежного метода выделения и очистки.

Для решения проблемы предложена методика аффинной хроматографии, основанная на применении новой неподвижной фазы, содержащей в качестве лиганда порфириновый домен, иммобилизованный на агарозной матрице посредством комплексного эпокси[циклогексил]C₆₀-фуллеренового спейсера. В данной работе впервые используется фуллереновая наноструктура для оптимизации белок-порфиринового узнавания при аффинном связывании (рис.1).

Был синтезирован лиганд, который иммобилизовали на ОН-группах агарозы (Sephacrose CL-4B, Bio-Rad) через циклогексильный остаток обычным методом эпоксиактивации с контролем методами газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией, после чего измеряли силу аффинного взаимодействия по известной методике. Митохондрии изолировали из миокарда крыс линии Wistar Albino Glaxo, затем фракцию внешних мембран очищали. Полученные образцы лиофилизировали и перед введением в колонку растворяли в фосфатном буферном растворе. Использовали колонку размером 1.7x52 см, для определения концентрации белка применяли калориметрический метод, для характеристики гетерогенности выделенных белковых фракций проводили блочный гель-электрофорез в 0.25% ДДС-12% ПААГ. На рис. 2 видно, что выделенная фракция ПСБ представляет собой мономолекулярный белок с M~17 кДа. Белковые или пептидные примеси обнаружены не были.

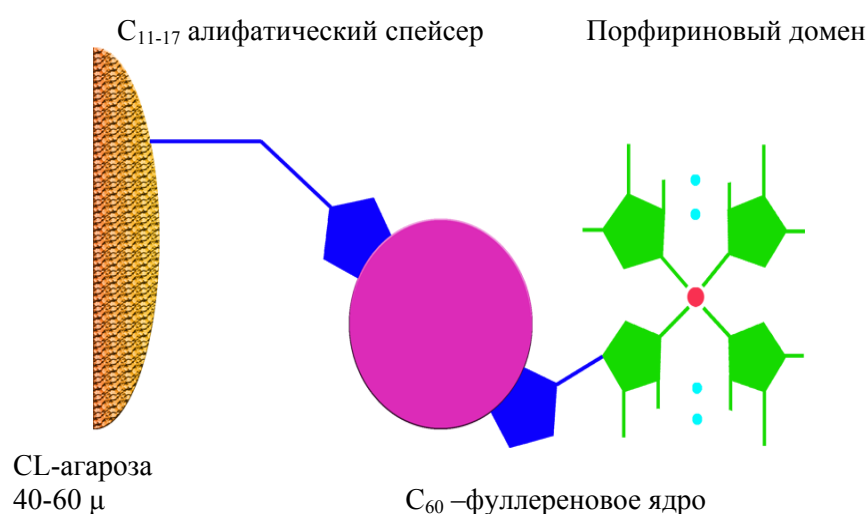


Рис. 1. Комплекс лиганда со спейсером для аффинной хроматографии ПСБ

Было найдено, что степень модифицирования сорбента составила 0.008-0.012 мМ/мл. Константа диссоциации комплекса белка с сорбентом ($C_p=0.0012$ мМ) почти совпадает с

константой диссоциации чистого лиганд-белкового комплекса ($C_L=0.0008$ мМ), в то время как оценка величины адсорбции (альфа индекса) дает значение 1.26. Это делает предложенную аффинную матрицу многообещающим инструментом для простого и эффективного препаративного выделения очищенных порфиринасвязывающих белков.

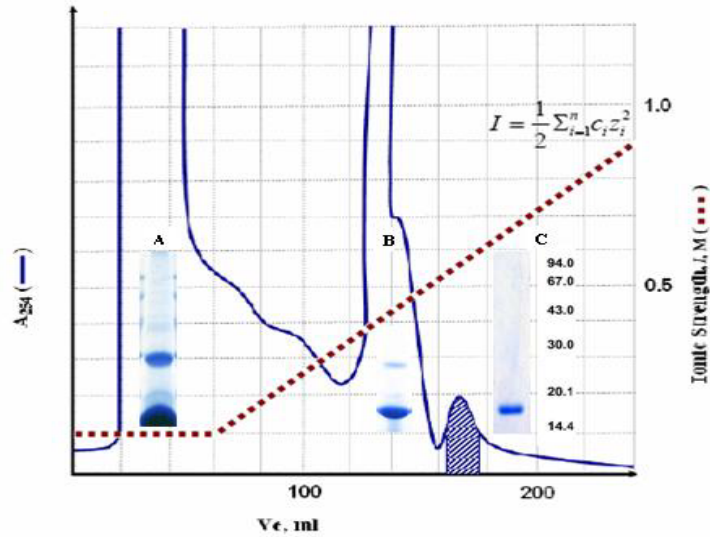


Рис. 2. Аффинная хроматография белков митохондриальных мембран миокарда человека на колонке с агарозой-6В-CL-[C17]рфиринфуллерен

НОВЫЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПИРРОЛИДИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

К.В. Кудрявцев, В.П. Осипова, Н.А. Антонова, С.И. Филимонова,
Е.Р. Милаева, Н.Т. Берберова

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет,
Ленинские горы 1/3, 119991, Москва, Россия
kudr@org.chem.msu.ru;

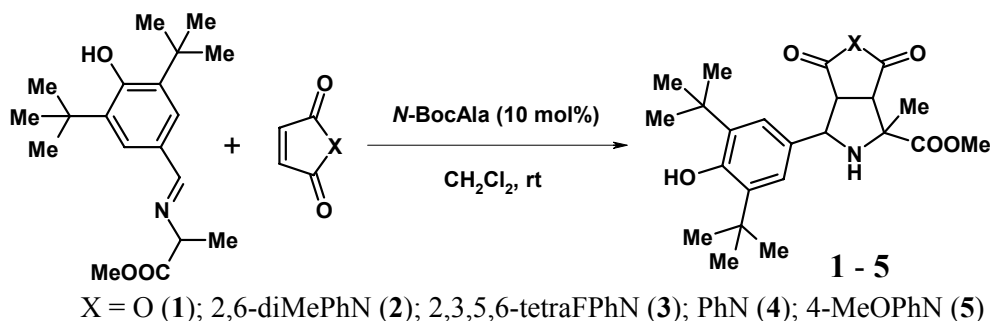
Южный научный центр РАН, научная группа токсикологии,
пр. Чехова 41, 344006, Ростов-на-Дону, Россия

Астраханский государственный технический университет, кафедра органической химии,
ул. Татищева 16, 414025, Астрахань, Россия

Патогенез ряда заболеваний, включая онкологические, нейродегенеративные, астматические, заболевания центральной нервной системы, сопровождается окислительным стрессом (ОС). Терапевтические средства, основанные на антиоксидантах, способны уменьшать ОС и защищать клетки от пагубного действия свободных радикалов. При разработке лекарственных препаратов существенную роль играет возможность варьирования в широких пределах физико-химических характеристик активного действующего ингредиента. В данной работе начато систематическое исследование антиоксидантных свойств низкомолекулярных полизамещенных пирролидинов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола.

Пирролидины **1-5** получены при помощи 1,3-диполярного циклоприсоединения малеинового ангидрида или замещенных *N*-арилмалеимидов к иминоэфиру (схема).

Схема



Условия представленной на схеме реакции представляют собой модификацию ранее разработанного органокаталитического метода [1]. Неспецифическую антиоксидантную активность соединений **1-5** оценили по восстановлению дифенилпикрилгидразильного (ДФПГ) радикала [2] и сравнили с ионолом (таблица).

Таблица

Уменьшение концентрации ДФПГ (scavenging activity)
при концентрации 500 мкМ соединений **1-5** и ионола и значения коэффициента EC₅₀.

Антиоксидант	20 °C		37 °C			
	sc. act, %	st. dev.	sc. act, %	st. dev.	EC ₅₀ , мкМ	st. dev.
1	55,63	3,23	85,16	1,45	184,17	11,25
2	46,98	4,61	46,85	6,22	1157,93	2,07
3	27,57	3,12	31,02	1,34	1582,55	0,97
4	29,08	0,83	22,83	1,08	1660,44	1,64
5	32,20	1,11	39,19	0,30	1637,34	2,07
Ионол	66,88	3,01	81,46	0,20	151,33	8,47

Величина EC_{50} для гетероциклического ангидрида **1** (184 мкМ) при температуре 37 °С сопоставима с подобной характеристикой ионола ($EC_{50} = 151$ мкМ).

Далее было изучено влияние новых соединений **1-5** на скорость пероксидного окисления липидов (ПОЛ) печени русского осетра в сравнении с тролоксом. О скорости ПОЛ судили по накоплению карбонильных продуктов окисления, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (TBARS) [3], в условиях длительно протекающего процесса окисления. На *рисунке* приведены данные по влиянию добавок синтезированных соединений на скорость накопления TBARS в образцах печени русского осетра.

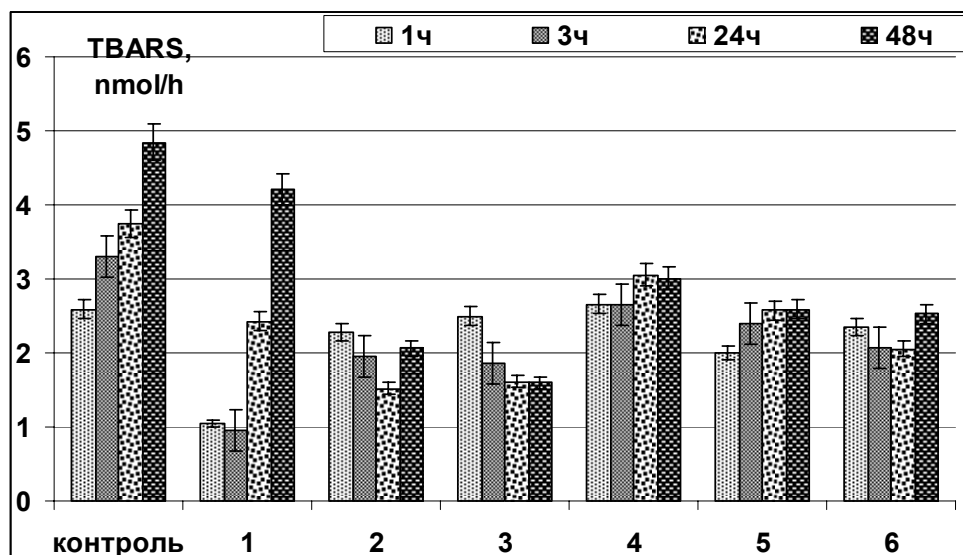


Рис. Изменение скорости накопления TBARS в образцах печени русского осетра *in vitro* в присутствии пирролидинов 1-5 и тролокса (6).

В контрольном опыте содержание TBARS закономерно увеличивается со временем. Добавка соединений **1-5** и тролокса приводила к снижению уровня ПОЛ на всех исследованных этапах, что свидетельствует об эффективности их антиоксидантного действия во времени. На начальном этапе ПОЛ наибольшую ингибирующую активность показало соединение **1**, уровень TBARS снижался более чем в 2 раза. На последующих этапах эффективность действия снизилась, но инверсии не наблюдалось. Для соединений **2-5** установлено увеличение ингибирующей активности во времени, что свидетельствует о высокой эффективности антиоксидантного действия. Наиболее выраженное ингибирование накопления карбонильных продуктов ПОЛ проявляют соединения **2** и **3**, снижая уровень TBARS на средних и отдаленных этапах окислительной деструкции в 2-3 раза по сравнению с контролем. Для всех соединений не обнаружена прооксидантная активность на исследованных этапах окислительной деструкции липидов.

Таким образом, исследование антиоксидантных свойств небольшой серии новых низкомолекулярных бициклических пирролидинов демонстрирует выраженную взаимосвязь *структура-активность*, что будет использовано для получения более активных соединений.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ
(гранты 08-04-01800-а, 09-03-99013-р_офи).*

1. Кудрявцев К.В., Загуляева А.А. Журн. орг. химии, 2008, 44, 384.
2. Brand-Williams W., Cuvelier M.E., Berset C. Lebensm.-Wiss. u.-Technol., 1995, 28, 25.
3. Uchiyama M., Mihara M. Analyt. Biochem., 1978, 86, 271.

РЕАКЦИЯ ДИНИТРОДИЦИАНОМЕТАНА С АРИЛЭТЕНАМИ

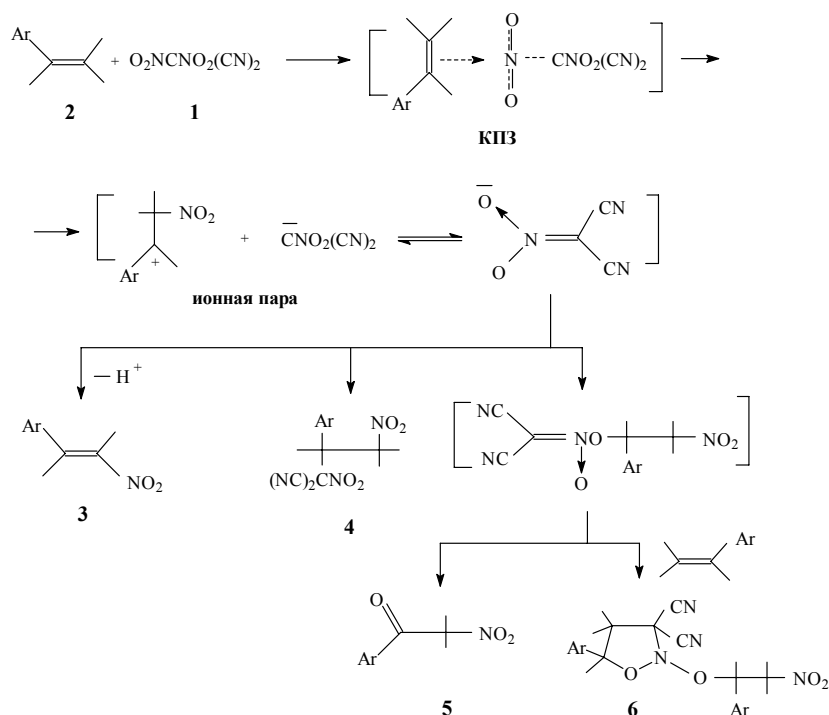
И.Г. Пак, А.Г. Тырков

*Астраханский государственный университет
Астрахань, пл. Шаумяна 1
tyrkov@rambler.ru*

Ранее были подробно исследованы реакции тетранитрометана, тринитроацетонитрила [2], этилдинитроацетонитрила [3] с арилэтенами, однако сведения о реакции арилэтен с динитродицианометаном **1** в литературе отсутствуют.

Нами установлено, что взаимодействие соединения **1** с арилэтенами **2** протекает аналогично ранее изученным реакциям, сопровождается денитрованием динитродицианометана и приводит к образованию целой гаммы конечных продуктов – сопряженных нитроалкенов **3**, 1,1-дициано-1,3-динитроалканов **4**, α -нитрокетонов **5**, 2-(β -нитроалкокси)-3,3 дицианоизоксазолидинов **6**.

Вероятно процесс включает образование комплекса с переносом заряда (КПЗ), ионной пары, которая стабилизируется либо путем отщепления H^+ из нитрокарбокатиона, либо путем С- или О-алкилирования аниона нитродицианометана.



Исследование биологической активности с использованием компьютерного интернет-прогноза по системе PASS со степенью вероятности 62-84% показало, что соединения **4** и **6** обладают противомикробной, противогрибковой, антидепрессантной активностью, что открывает перспективы дальнейшего изучения биологической активности этих классов соединений.

1. Алтухов К.В., Перекалин В.В. Усп. хим. 1976. 55, 2050.

2. Рацено Е.В., Андреева Л.М., Алтухов К.В., Перекалин В.В. Журн. орг. химии. 1974.10, 728.

3. Тырков А.Г., Ладыжникова Т.Д., Алтухов К.В. Журн. орг. химии. 1990. 26, 1134.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕКТИН-БЕЛКОВЫХ КОМПЛЕКСОВ

Г.Ю. Попова, С.В. Попов, Ф.В. Витязев

*Институт физиологии Коми научного центра
Уральского отделения Российской академии наук
167982 Сыктывкар, Первомайская, 50
popova@physiol.komisc.ru*

Известно, что пектины обладают разноплановой физиологической активностью, которая зависит от их строения. Недавно было показано, что пектиновые вещества экстрагируются в условиях, приближенных к гастральным, в комплексе с белками. Физиологическая активность таких пектин-белковых комплексов (ПБК) остается неисследованной. Цель настоящей работы - выявить взаимодействие ПБК из овощей с эндогенными регуляторными пептидами.

В работе использовали ПБК с молекулярной массой свыше 300 кДа, полученные из лука репчатого, моркови обыкновенной, капусты белокочанной, чеснока огородного, сельдерея черешкового, перца болгарского и томата обыкновенного по оригинальной методике, моделирующей условия гастральной среды человека. ПБК в концентрациях 50 – 500 мкг/мл инкубировали с лептином (16 кДа), фактором некроза опухолей (18 кДа) и эпидермальным фактором роста (8 кДа), после чего смесь центрифугировали в фильтрующем устройстве Микрокон (Millipore) с пределом пропускания пор фильтра 100 кДа. Степень связывания оценивали по концентрации пептидов в фильтрате, которую определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Установлено, что ПБК связывают лептин в большей степени, чем фактор некроза опухолей и эпидермальный фактор роста. ПБК из перца и лука проявляют наибольшую сорбционную способность в отношении лептина - 85 и 80% соответственно. ПБК из моркови и перца уменьшают концентрацию фактора некроза опухолей в фильтрате на 60 и 57% соответственно. Связывающая способность увеличивается с уменьшением процентного содержания белка в ПБК. Так, ПБК из моркови, содержащий 2% белка, сорбирует в три раза больше лептина по сравнению с ПБК, содержащим 14 % белка. Показано, что связывание пептидов зависит от концентрации ПБК.

Таким образом, ПБК в зависимости от строения связывают регуляторные пептиды желудочно-кишечного тракта *in vitro*. Сорбционная способность ПБК может быть использована для воздействия на физиологические процессы, которые регулируются пептидами, секретируемыми в желудочно-кишечный тракт.

ВЛИЯНИЕ НАНОСТРУКТУР НА ОСНОВЕ ГИДРОФИЛЬНЫХ ПОЛИМЕРОВ И АНТИОКСИДАНТОВ НА ВЯЗКОСТЬ КРОВИ И АГРЕГАЦИЮ ЭРИТРОЦИТОВ НА МОДЕЛИ ГИПЕРВЯЗКОСТИ КРОВИ *IN VITRO*

Е.В. Попова, О.И. Алиев, М.Б. Плотников, Н.С. Домнина, О.Ю. Сергеева

*Научно-исследовательский институт фармакологии СО РАМН,
634028, г. Томск, Ленина 3*

*Санкт-Петербургский государственный университет,
198504, г. Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский пр., 26
mbp2001@mail.ru*

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния наноструктур на основе гидрофильных полимеров и антиоксидантов на вязкость крови и агрегацию эритроцитов на модели синдрома повышенной вязкости крови (СПВК) *in vitro*.

Объекты исследования – наноструктуры, представляющие собой гибридные макромолекулярные антиоксиданты (ГМАО). В качестве полимеров использовали – декстран (40 кДа) (Д), гидроксиэтилированный крахмал (200 кДа) (ГЭК), полиэтиленгликоль (20 кДа) (ПЭГ), антиоксидантами служили фенольные антиоксиданты – 3-(3,5-ди-трет-бутил-4 гидроксифенил)пропионовая кислота (КФ), 4-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензилиден)-2-фенил-4,5-дигидрооксазол-5-он (АзФ).

Эксперименты проведены на 10 беспородных крысах-самцах. Забор проб крови проводили под эфирным наркозом из общей сонной артерии через катетер. Кровь стабилизировали 3,8% цитратом натрия в соотношении 9:1. Активность наноструктур исследовали в конечных концентрациях 10^{-5} и 10^{-6} г/мл крови. В контрольные пробы добавляли эквивалентное количество 0,9% натрия хлорида. Исследуемые показатели регистрировали до и после инкубации проб крови при температуре $20,0 \pm 0,4$ °С в течение 60 мин (модель гипервязкости крови). Вязкость крови оценивали при скоростях сдвига 10 с⁻¹, 50 с⁻¹ и 300 с⁻¹ на ротационном гемм вискозиметре АКР-2. Агрегацию эритроцитов исследовали с помощью метода силлектометрии.

В контрольных образцах крови после инкубации наблюдалось повышение вязкости крови относительно исходных значений при скоростях сдвига 10 – 300 с⁻¹ на 5–40%, полупериод агрегации эритроцитов снижался на 32%. Добавление в пробу крови Д-КФ в концентрациях 10^{-5} , 10^{-6} г/мл способствовало снижению вязкости крови на 10–17% по сравнению с контролем во всем исследуемом диапазоне скоростей сдвига, при этом наблюдалось ослабление эритроцитарной агрегации (в 2,3 раза). ПЭГ-КФ в конечной концентрации 10^{-5} г/мл крови ограничивал возрастание вязкости крови при скорости сдвига 10 с⁻¹ (на 14%) и ослаблял агрегацию эритроцитов (в 1,6 раза). В концентрации 10^{-6} г/мл крови ПЭГ-КФ снижал вязкость крови во всем исследованном диапазоне скоростей сдвига на 4–14%. Добавление в пробу крови Д-АзФ в концентрации 10^{-5} г/мл приводило к ограничению вязкости крови на 7–16% во всем диапазоне скоростей сдвига и уменьшению агрегации эритроцитов (в 1,8 раза). ГЭК-КФ в концентрации 10^{-6} г/мл крови способствовал снижению вязкости крови при скоростях сдвига 10 с⁻¹, 50 с⁻¹ на 21% и 16% соответственно, агрегация эритроцитов ослаблялась в 1,9 раза. ГЭК-АзФ значимо ограничивал возрастание вязкости крови только при скорости сдвига 300 с⁻¹ (на 13%). Таким образом, ГМАО способны эффективно воздействовать на вязкость крови и агрегацию эритроцитов на модели гипервязкости крови *in vitro*.

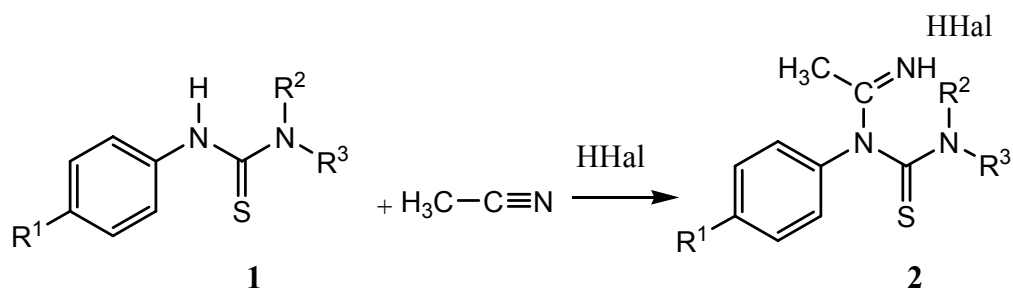
СИНТЕЗ НОВЫХ ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ ТИОМОЧЕВИН С N-1-ИМИНОЭТИЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ

А.Н. Прошин, Т.П. Трофимова

Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, г. Черноголовка, Московская область
proshin@ipac.ac.ru

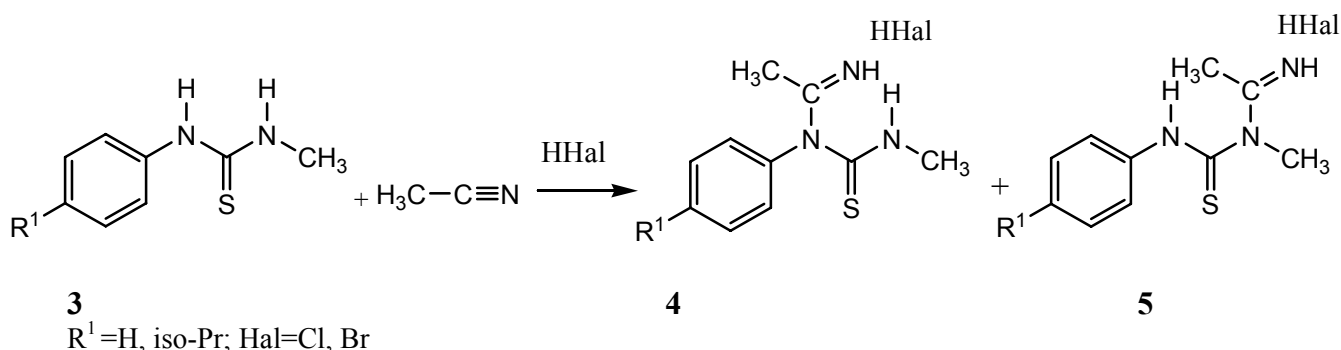
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет,
119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр.3

Ди- и тризамещенные тиомочевинны обладают широким спектром физиологической активности [1, 2]. Однако тетразамещенные тиомочевинны представлены недостаточно широко. Нами предложен метод получения новых N-1-иминоэтильных тетразамещенных тиомочевин **2**, основанный на взаимодействии N,N',N'-тризамещенной тиомочевинны **1** с ацетонитрилом в присутствии кислоты.



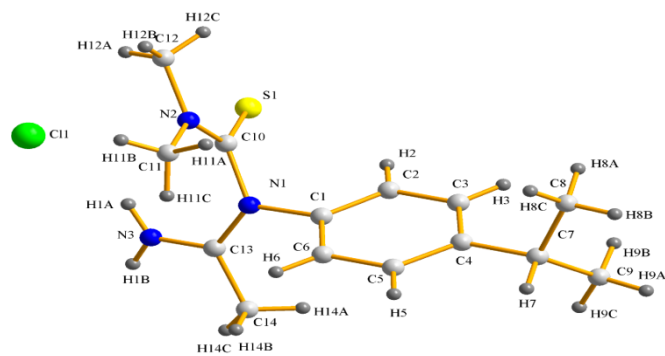
a) R¹=H, R²=R³=Me, Hal=Br; b) R¹=H, NR²R³=пирролидинил, Hal=Br; c) R¹=iso-Pr, R²=R³=Me, Hal=Cl или Br; d) R¹=iso-Pr, R²=R³=Me, Hal=Cl или Br; e) R¹=iso-Pr, NR²R³=пиперидинил, Hal=Cl или Br; f) R¹=iso-Pr, NR²R³=3-гидроксиметил-пиперидинил, Hal=Cl или Br.

Использование в данной реакции N-арил-N'-метилтиомочевинны **3** приводит к смеси тризамещенных тиомочевин: N-(1-иминоэтил)-N-арил-N'-метилтиомочевинны **4** (20%) и N-арил-N'-(1-иминоэтил)-N'-метилтиомочевинны **5** (80%).



3
R¹=H, iso-Pr; Hal=Cl, Br

Состав и структура полученных веществ подтверждены данными элементного анализа, ЯМР- и масс-спектрометрии, а также рентгеноструктурным анализом.



Вид молекулы *N*-(1-иминоэтил)-*N*-(4-изопропилфенил)- *N'*, *N'*-диметилтиомочевины (d) в кристалле.

*Работа выполнена при финансовой поддержке программы
«Медицинская и биомолекулярная химия».*

1. *J. Li, Z. Tan, et al.*, Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 3177.
2. *A.R. Katritzky, S. Ledoux, et al.*, J. Org. Chem. 2004, 69 (9), 2976.

3-(2-НИТРОКСИПРОПИЛ)-5-АМИНО-1,2,4-ТИАДИАЗОЛЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.Н. Прошин, И.В. Серков

*Институт физиологически активных соединений РАН,
142432, Россия, Московская обл., Черноголовка, Северный пр-д, 1,
proshin@ipac.ac.ru*

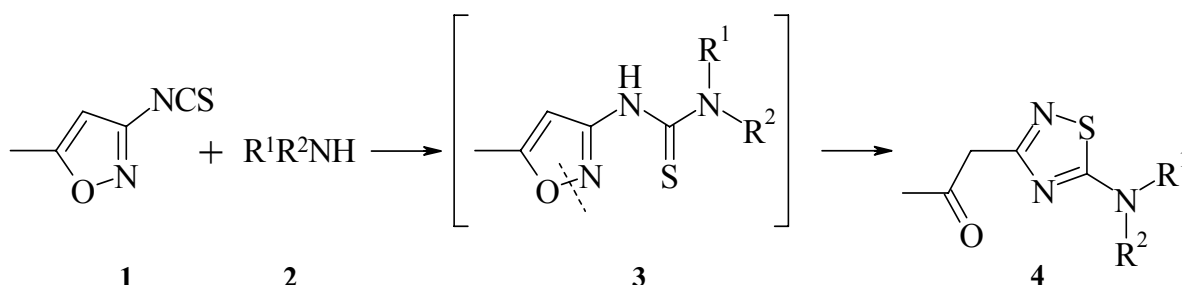
Среди широкого спектра различных нейродегенеративных заболеваний особое место по своему негативному значению для общества играет болезнь Альцгеймера – дегенеративное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся прогрессирующим снижением интеллекта, расстройством памяти и изменением поведения вплоть до полного распада интеллекта и психической деятельности. В связи с увеличением продолжительности жизни и, как следствие, возрастанием количества пожилых людей, эта болезнь приобретает все большее социальное значение для развитых стран [1].

В последнее десятилетие резко возросло количество работ, посвященных биологической активности молекул, содержащих фармакофорный 1,2,4-тиадиазольный фрагмент и обладающих в т.ч. и нейропротекторными свойствами. Это может быть связано с взаимодействием производных 1,2,4-тиадиазола с глутаматными рецепторами, играющими крайне важную роль в ЦНС [2].

Известно, что NO может участвовать в защите нейронов от токсического действия возбуждающих аминокислот через стимуляцию циклического ГМФ, с последующим уменьшением мембранного тока, вызванного глутаматом [3], либо посредством прямой модуляции NMDA-рецептора [4]. Также показана способность доноров NO уменьшать зону инфарктного поражения мозга при фокальной церебральной ишемии [5].

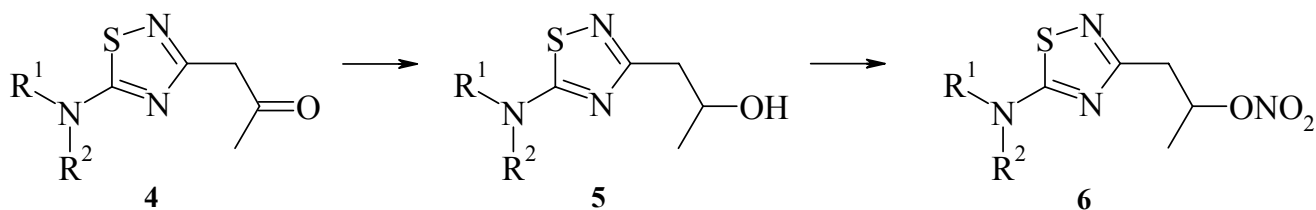
Так, нами разработан метод синтеза неописанных в литературе N,N-дизамещенных 5-амино-3-(2-оксопропил)-1,2,4-тиадиазолов (схема 1). Метод основан на модификации перегруппировки Боултона-Катрицкого изоксазольных тиомочевин в 1,2,4-тиадиазолы [6]. По этой реакции промежуточные изоксазольные тиомочевины получают взаимодействием 3-аминоизоксазола с изотиоцианатом. Затем происходит разрыв связи N-O и рециклизация в тиадиазольное кольцо. Нами же для этой перегруппировки использовался полученный впервые 3-изотиоцианато-5-метил-изоксазол [7] и амин. Это позволило использовать недоступные ранее для этой перегруппировки вторичные амины и синтезировать уникальные N,N-дизамещенные тиадиазолы. [8, 9].

Схема 1



$R^1, R^2 = \text{Alk, HetAr, HetArAlk}$; $\text{NR}^1\text{R}^2 =$ пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, пиперазинил.

Структура полученных таким образом 5-амино-3-(2-оксопропил)-1,2,4-тиадиазолов 4 содержит кетогруппу. Восстановление этой группы боргидридом натрия приводит к ранее неописанным в литературе гидросильным производным 5 (схема 2).



Нитрование последних азотной кислотой (100%) приводит к целевым производным **6**, содержащих нитроксигруппу в качестве NO-генерирующего фрагмента.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов:

Программа фундаментальных исследований Президиума РАН «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов» по направлению «Развитие методологии органического синтеза и создание соединений с ценными прикладными свойствами», Программа «Медицинская и биомолекулярная химия» Отделения химии и наук о материалах

1. Cocabelos *et al.*, *Drugs of Today*. 1994, 30, 259.
2. Rzeski *et al.*, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2007, 15, 9, 3201
3. McMahon *et al.*, *J. Neurophysiol.*, 1996, 76, 2307
4. Lipton *et al.*, *Nature*, 1993, 364, 626
5. Juan *et al.*, *Brain Research*, 2000, 865, 149
6. Boulton *et al.*, *J. Chem. Soc.*, 1967: 2005
7. Прошин и др., ХГС, 2007, 11: 1738
8. Прошин, конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений», 2009, 413
9. Perlovich, Proshin *et al.*, *Inter. J. Pharmaceutics*, 05.08.2009 sent for publication

ВЫДЕЛЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ ИЗ СОЕДИНЕНИЙ ТРИГЛИЦЕРИДОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

П.Б. Разговоров, М.П. Разговорова

Ивановский государственный химико-технологический университет

153002, г. Иваново, ул. Жиделева, 3

razgovorov@isuct.ru

Пищевые масла, с химической точки зрения представляющие собой триглицериды различных жирных кислот, после их выделения из растительного сырья, наряду с другими примесными ингредиентами, содержат катионы тяжелых металлов (ТМ). Источниками поступления ТМ в растительное сырье служат, в частности, грунтовые воды и агрохимические препараты, применяемые при обработке растений. Кроме того, соединения ТМ попадают в растворы триглицеридов в результате контакта природного сырья с технологическим оборудованием, которое используют в процессе извлечения масел. В малых количествах элементы железа, меди, цинка, никеля и др. не только безопасны, но даже незаменимы для жизнедеятельности организма, однако при содержании их в растворах триглицеридов выше допустимых значений, утвержденных СанПиН 2.3.2.1078-01, они переходят в разряд опасных загрязнителей указанных сред.

В этой связи нами рассмотрена возможность выделения катионов ТМ из систем «триглицериды жирных кислот – примеси» с использованием природных сорбентов, при взаимодействии с которыми с последующим разделением фаз дополнительно ожидали повышения стабильности обработанных жидких сред к окислению. В качестве сорбента использовали глину Малоступкинского месторождения (Ивановская обл.), образцом сравнения служил каолин ООО НПП «Промышленные минералы» (Самарская обл.); систему «триглицериды жирных кислот – примеси» моделировало нерафинированное подсолнечное масло с кислотным числом 2,10 мл КОН/г.

При изучении влияния температуры и продолжительности контакта с сорбентом указанного масла на степень деме­таллизации выявлено, что процесс следует проводить при 20–40°С. При этом степень выделения катионов Fe (II,III) достигает 91,6%; также удается извлечь до 96% катионов Zn²⁺ и более 90% соединений Cu²⁺. В отношении кинетики процесса с участием глины Малоступкинского месторождения установлено: длительная обработка неочищенного подсолнечного масла (> 1 ч) нецелесообразна. Показано, что при нормальных условиях (20°С, p = 1 атм.) подходящая концентрация данного природного сорбента находится на уровне 1–2% от массы жидкой фазы, а наиболее значимый эффект наблюдается при очистке от катионов Cu²⁺ и Zn²⁺, тогда как соединений Fe (II,III) удается выделить до 84 %.

Сопоставлением сорбционных свойств малоступкинской глины, активированной концентрированной уксусной кислотой при массовом отношении Т:Ж = 1:2 (20°С, τ = 1 ч), и каолина (Самарская обл.), активированного 20%-м раствором уксусной кислоты (20°С, τ = 1 ч) при отношении Т:Ж = 1:1, показано, что на материале, для которого рН вытяжки из 1%-й водной дисперсии составляет 5,5 (нейтральная область), выделение катионов Fe (II,III) происходит на 37% эффективнее по сравнению с более кислой поверхностью сорбента (рН вытяжки 4,4); с другой стороны, катионы Cu²⁺ и Zn²⁺ на нем выделяются, напротив, хуже (снижение достигает ≈ 42 и 20 % соответственно).

Представленные данные вызывают интерес с позиций теории конкурентной сорбции катионов тяжелых металлов из растворов, включающих триглицериды различных жирных кислот, а также полезны для специалистов, занятых разработкой новых способов получения экологически безопасных пищевых продуктов и ценного сырья для медицинских препаратов.

ВЫДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ИНГРЕДИЕНТОВ ИЗ ПОДСОЛНЕЧНОГО МАСЛА НА ПРИРОДНЫХ И АКТИВИРОВАННЫХ АЛЮМОСИЛИКАТНЫХ СОРБЕНТАХ

П.Б. Разговоров, В.Ю. Прокофьев, М.П. Разговорова

Ивановский государственный химико-технологический университет

153002, г. Иваново, ул. Жиделева, 3

razgovorov@isuct.ru

Целью работы явилось изучение возможности использования для очистки подсолнечного масла природной и активированной глины Малоступкинского месторождения (Ивановская обл.). С целью получения активированной глины, отличающейся от исходного сорбента, прежде всего, повышенной концентрацией кислых центров на поверхности, природный материал, включающий преимущественно каолинит, обрабатывали уксусной кислотой (УК) при массовом отношении Т:Ж = 1:2, после чего вводили при температуре 20–90°C в нерафинированное масло с кислотным числом 1,56 мл КОН/г. Установлено, что подходящая степень очистки подсолнечного масла от свободных жирных кислот (СЖК) на глине Малоступкинского месторождения, не обработанной УК, достигается уже в области температур 20–40°C. При 20°C по истечении 1 ч обработки таковая во времени (1–4 ч) изменяется мало и составляет около 40%. Повышение температуры лишь до 40°C приводит к тому, что из неочищенного масла всего за 0,5 ч обработки на материале сорбента удастся извлечь уже 59,6% СЖК. По мере такого повышения температуры обработки масла возрастает и степень выделения компонентов пигментного комплекса: показатель осветления достигает 91%; при этом контакт жидкой и твердой фаз осуществляется в течение 1 ч.

При изучении влияния концентрации сорбента на степень выделения биологически активных примесных компонентов масла выявлено, что при комнатной температуре таковая для восков достигает 99,2 %, когда количество глины Малоступкинского месторождения находится на уровне 5% от массы жидкой фазы; продолжительность обработки составляет 0,5 ч. И меньшая добавка в масло сорбента (2%) в ходе выдержки смеси в течение 1 ч при пониженной температуре (12°C) также позволяет после разделения фаз получить прозрачный продукт, не мутнеющий в виду выпадения восковой фракции в течение 3 недель; однако энергозатраты на охлаждение смеси превышают издержки на введение дополнительного количества сорбента.

Активация глины Малоступкинского месторождения уксусной кислотой обеспечивает существенное повышение степени осветления нерафинированного подсолнечного масла уже при комнатной температуре. При введении такой глины в количестве 1% степень очистки от восков достигает 96%; при этом также удастся извлечь 40,4% СЖК и до 38% перекисных соединений. При сравнении эффективности действия активированной глины Малоступкинского месторождения и активированного каолина ООО НПП «Промышленные минералы» (Самарская обл.) выявлено, что более кислая поверхность глины Малоступкинского месторождения (рН вытяжки из 1%-й водной дисперсии составляет 4,4), при прочих равных условиях, лучше сорбирует воски, чем активированный каолин (рН вытяжки 5,5). Схожий эффект наблюдается и для перекисных соединений маслосодержащих сред (соответственно 38% против 29%).

Полученные результаты представляют интерес для разработки теории действия алюмосиликатных сорбентов с различной концентрацией кислых и основных центров на поверхности и создания новых технологий выделения биологически активных ингредиентов из растительных масел.

НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ ИНСУЛЬТОВ: ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ

Х.А. Расулова

*Ташкентская Медицинская Академия, кафедра нервных болезней,
100109, Ташкент, ул. Фароби, 2
khurshidakhon@mail.ru*

Инсульт – актуальная проблема не только неврологии, но и общества в целом. Он широко распространен на всем земном шаре и по причине смертности находится среди «тройки лидеров» после инфаркта миокарда, опередив опухоли, а по причине инвалидности остается на первом месте.

В последнее десятилетие в лечении больных с инсультом широкое применение стали получать фармакологические средства, влияющие на нейромедиаторные системы. Накоплен значительный опыт воздействия на дофаминэргические (препараты L-ДОПА), глутаматэргические (рацетамы, мемантин), ГАМК-эргические (бензодиазепины) и другие рецепторные образования (Камчатнов П.Р., 2004; Одинак М.М., Вознюк И.А., 2001) Тем не менее, большинство препаратов имеют дополнительные нежелательные фармакологические свойства, затрудняющие безопасное применение в остром периоде заболевания, а их метаболическая активность не всегда достаточна и не вполне обоснована, что объясняет отсутствие единства назначения разовых и курсовых доз.

Медиатор ацетилхолин представлен в нервной системе широко. Тесно взаимодействуя с другими нейромедиаторными образованиями, холинэргическая система обеспечивает сложные двигательные функции, спонтанную активность, проведение нервного импульса, эмоциональное поведение, память и волевые акты (Афанасьев В.В., 2000). В связи с этим, воздействие на холинэргическую систему в ЦНС всегда представлялось одной из самых важных задач неврологии. К новым препаратам с доказанной метаболической активностью относится центральный холинолитик холина альфосцерат (глиатилин), содержащий в своей структуре 40,5% защищенного холина, участвующего в биосинтезе ацетилхолина, и глицерофосфат, предшественник фосфолипидов мембраны нейронов.

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности и переносимости холина альфосцерата в комплексной терапии ишемического инсульта (ИИ).

Было обследовано 100 больных с ИИ в возрасте от 25 до 92 лет (средний возраст $62,63 \pm 4,68$ лет). Мужчины составляли 57%, женщины – 43%. Методом простой рандомизации больные были разделены на две группы: основная группа (n=49) – больные, получавшие в составе комплексной терапии глиатилин («Италфармако», Италия), контрольная (n=51) – традиционную терапию без глиятилина. Глиатилин назначался всем больным в дозировке 1000 мг (4,0 мл) внутривенно капельно или струйно в физиологическом растворе ежедневно в течение 3-9 дней. Далее больные переходили на пероральный прием по 400 мг (1 капсула) два раза в день в течение 1-3 месяцев. Для осуществления комплексного контроля за состоянием больных и более достоверной оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий были использованы следующие методы: тщательный неврологический осмотр, шкала ком Глазго, шкалы инсульта Скандинавская, Оргогозо и Оригинальная (Гусева Е.И. и Скворцовой В.И.) для объективизации клинической картины (уровня расстройства сознания, степени тяжести инсульта, динамики восстановления неврологического дефицита), КТ/МРТ и дуплексное сканирование магистральных артерий головы для уточнения локализации и характера патологического процесса.

По степени выраженности неврологической симптоматики по шкалам в момент поступления больные были разделены на три группы. I группа – 62 больных с легкой степенью инсульта, в которой суммарный клинический балл составил по Скандинавской шкале $45,17 \pm 2,76$, Оргогозо – $80,44 \pm 2,82$, Оригинальной – $39,29 \pm 2,52$. II группа – 24 пациентов со средней степенью тяжести (суммарный клинический балл по шкалам - $26,29 \pm 5,4$; $46,83 \pm 3,6$;

30,63±3,0 соответственно). III группа – 14 больных с тяжелым инсультом (суммарный клинический балл по шкалам - 8,17±8,5; 25,8±3,0; 24,5±2,83 соответственно).

В процессе лечения средний прирост баллов в основной группе составил по шкалам Скандинавской – 9,18; Оргогозо – 11,8; Оригинальной – 4,44 баллов, что превышало показатели контрольной группы на 3,96; 6,45 и 2,22 баллов соответственно. В зависимости от степени тяжести инсульта, средний прирост по баллам в I группе составил по Скандинавской шкале – 7,09; Оргогозо – 10,5; Оригинальной – 3,94 баллов; во II группе – 11,38; 13,75 и 5,01 баллов соответственно; в III группе – 8,01; 7,12 и 10,42 баллов соответственно.

Исследования показали, что раннее включение холина альфосцерата в комплексную терапию ИИ является безопасным и высокоэффективным, что проявляется в виде восстановления и улучшения сознания, степени тяжести инсульта, активизации нарушенных функций головного мозга. Наиболее выраженным эффект препарата оказался в группе среднетяжелых и тяжелых больных, у которых отмечались более раннее восстановление сознания, включая выход из комы, памяти, речевых и двигательных нарушений, а также мотивация к быстрейшему выздоровлению (нарастание интеллектуально-психической активности).

Таким образом, холина альфосцерат является высокоэффективным и безопасным препаратом при лечении инсультов, и может быть рекомендован также в качестве средства для лечения и профилактики угрожающих жизни проявлений острой тяжелой патологии.

АЛКАЛОИДЫ *HAPLOPHYLLUM GRIFFITHIANUM*: СТРОЕНИЕ НОВЫХ АЛКАЛОИДОВ

Д.Р. Кодирова, Х.А. Расулова, Р. Шакиров

Институт химии растительных веществ им. академика С. Ю. Юнусова АН РУз
100170, Ташкент, ул. М. Улугбека, 77
icps@uz.sci.net

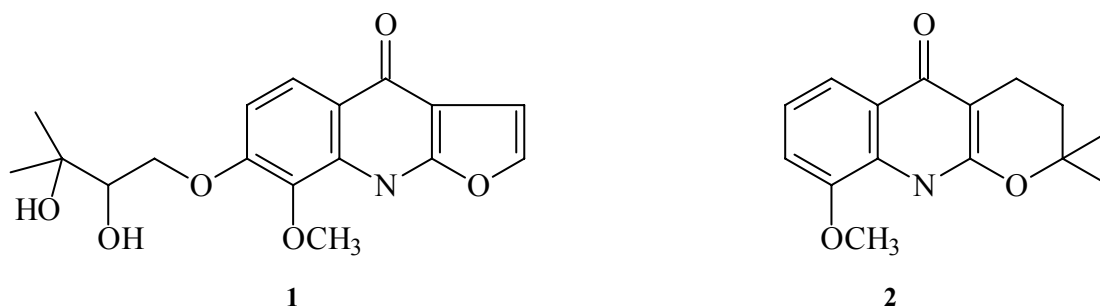
Целью данной работы является выделение и исследование алкалоидов из неизученного ранее растения *Haplophyllum griffithianum*, изучение фармакологических свойств алкалоидов для нахождения практически ценных препаратов.

Haplophyllum griffithianum Voiss, цельнолистник Гриффита – многолетнее травянистое растение, произрастающее в горных районах Средней Азии (юго – западный Памиро-Алай) и Афганистане. Встречается в горах среди лиственных и арчевых лесов, в ячменниках, пырейниках, прангосниках, полинниках.

Нами исследованы растения *Haplophyllum griffithianum* с двух мест произрастания. Получены суммы алкалоидов из надземной части и корней *H.griffithianum*, собранного в окрестности Санчардаксой, село Нилу, 0,4% и 0,58% соответственно от веса сухого сырья, а из надземной части и корней этого растения, собранного в окрестности Хондиз Сурхандарьинской области – 0,45% и 0,6% соответственно от веса сухого сырья. При хроматографическом разделении суммы алкалоидов из надземной части растения *H.griffithianum* (село Нилу) впервые выделены известные алкалоиды – скиммианин, диктамнин, дубинидин, дубинин, дубамин и новые хинолиновые алкалоиды – гриффитин с т. пл. 158-159°C и гриффитинин с т. пл. 121-122°C, а из корней – скиммианин, диктамнин, основание с т. пл. 230-233°C и стеринны с т. пл. 76-78°, 60°C. Дубинин является главным алкалоидом в надземной части растения.

Из надземной части и корней растения *H.griffithianum* (Хондиз) выделены скиммианин, диктамнин, дубинин.

Строение дубинина и дубамина идентифицированы непосредственными сравнениями данных (УФ-, ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР - спектры) с опубликованными спектральными характеристиками для этих алкалоидов. Структуры новых алкалоидов гриффитина и гриффитинина установлена на основании спектральных данных и имеют строение 1 и 2 соответственно.



Фармакологическими исследованиями показано, что алкалоиды скиммианин, дубинин, диктамнин обладают успокаивающим действием. Наряду с болеутоляющим, противосудорожным, снотворным, седативным действием, у этих алкалоидов обнаружена также эстрогенная и противогипоксическая активность.

К ВОПРОСУ ОБ ЭСТРОГЕННЫХ СВОЙСТВАХ ХИНОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Х.А. Расулова, С.С. Назруллаев, Х.С. Ахмедходжаева

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз,
100170, Ташкент, ул. М. Улугбека,
icps@uz.sci.net*

Фармакологическими исследованиями было установлено, что большинство хинолиновых алкалоидов растений рода *Haplophyllum* обладают эстрогенным действием, которое зависит от типа гетероциклического скелета, основности атома азота и природы заместителя.

В данном сообщении приведены результаты исследований влияния ряда производных алкалоидов: фенолят фолиозидина, ацетилхаплофилидина, ацетилфолиозидина, триацетилгликоперина, хлоргидратфолиозидина, фенолят хаплопина, фенолят хапламина, полученных на основе индивидуальных алкалоидов, выделенных из растений рода *Haplophyllum*, на репродуктивную систему, в частности на эстрогенную активность. Эксперименты проводили на неполовозрелых крысах массой 35-45 г, эстрогенную активность определяли по методу Эванса. Показателем эффекта считалось увеличение массы матки и яичников животных. Полученные результаты подвергались статистической обработке.

Результаты исследования показали, что ряд производных алкалоидов проявляют эстрогенную активность различной степени выраженности. Производное алкалоида фолиозидина – фенолят фолиозидина, в дозе 10 мг/кг вызывал прирост массы матки на 63,4% без жидкости, на 162,2% с жидкостью, а также выраженный прирост массы яичников на 24,4%. Более высокую эстрогенную активность проявили ацетилхаплопин и триацетилгликоперин, введение которых в дозе 50 мг/кг вызывало у неполовозрелых крысят выраженную гидратацию и гиперплазию матки. Прирост массы матки под действием этих производных без жидкости составил 168,7%, с жидкостью – 198,8%; для фенолята гликоперина он составил 216,8% и 314,6% соответственно. Наиболее выраженным у этих животных был прирост массы яичников, который составил 287-347%. Фенолят хапламина в дозе 10 мг/кг вызывал увеличение массы матки на 19,9%, массы яичников – на 28,7%. Введение ацетилфолифилина в дозе 100 мг/кг увеличивал прирост массы матки с жидкостью на 25,3% за счет ее гидратации, но в меньшей дозе 10 мг/кг не оказывал эффекта.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать заключение, что фенолят- и ацетильные производные алкалоидов *Haplophyllum* обладают наиболее выраженными эстрогенными свойствами.

ВОДОРАСТВОРИМЫЙ КОМПЛЕКС ПРОИЗВОДНОГО ГОССИПОЛА

К.Ж. Режепов, Х.Л. Зияев, Н.И. Барам, А.И. Исмаилов

*Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз
Ташкент, 100125, ул. Мирзо Улугбека, 83
rcuralus@mail.ru*

Многочисленные гидроксильные группы обеспечивают взаимодействие госсипола с компонентами клетки за счет образования различных типов водородных связей и гидрофобного взаимодействия.

Для госсипола, иминов госсипола и продуктов конденсации госсипола с метиленактивными соединениями наблюдается активное включение в микросомальные и митохондриальные фракции и слабое связывание с ядрами гепатоцитов. Было показано, что госсипола и его производные проявляют АОА как в экспериментах *in vivo* и в *in vitro*.

Разнонаправленное действие госсипола и его производных свидетельствует о нескольких механизмах влияния на биомембраны, что позволяет считать их полифункциональными модуляторами клеточных процессов.

Все вышесказанное может служить объяснением широкого спектра биологической активности госсипола и его производных.

Для всех производных госсипола характерен дозозависимый эффект: одно и то же соединение в одних дозах выступает как иммуностимулятор, в других – как иммуносупрессор. Дозозависимый характер иммуномодулирующей активности производных госсипола четко проявляется на примере батридена.

Широкий спектр биологической активности производных госсипола объясняется, в частности тем, что они способны индуцировать α -интерферона, β -интерферона, смеси α -интерферона и β -интерферона, а также γ -интерферона в разных популяциях клеток.

Некоторым недостатком производных госсипола, затрудняющим их изучение и использование в качестве ЛС, является практическая нерастворимость их в воде. Для устранения этого недостатка были получены комплексы, состоящие из комбинации полимера – носителя и низкомолекулярных компонентов. Преимуществом комплексов является аддитивность свойств образующейся системы; физико-химические свойства которой определяются носителем, а физиологическая активность – производными госсипола.

Изучение активности полученных комплексов производных госсипола с N-поливинилпирролидоном показало их практическую нетоксичность и высокую специфическую активность.

Для рометина было показано, что его антиоксидантная активность превышает таковую токоферола, уступает несколько ионулу. Показана также способность продлевать продолжительность жизни животных при нормабирической гипоксической гипоксии до $91,8 \pm 5$ мин (при контроле $49,9 \pm 5$ мин).

Изучение интерферониндуцирующей активности свидетельствует о его способности индуцировать высокие титры интерферона в зависимости от пути введения и времени контакта с клеткой.

ИНТЕРФЕРОНИНДУЦИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ГОССИПОЛА

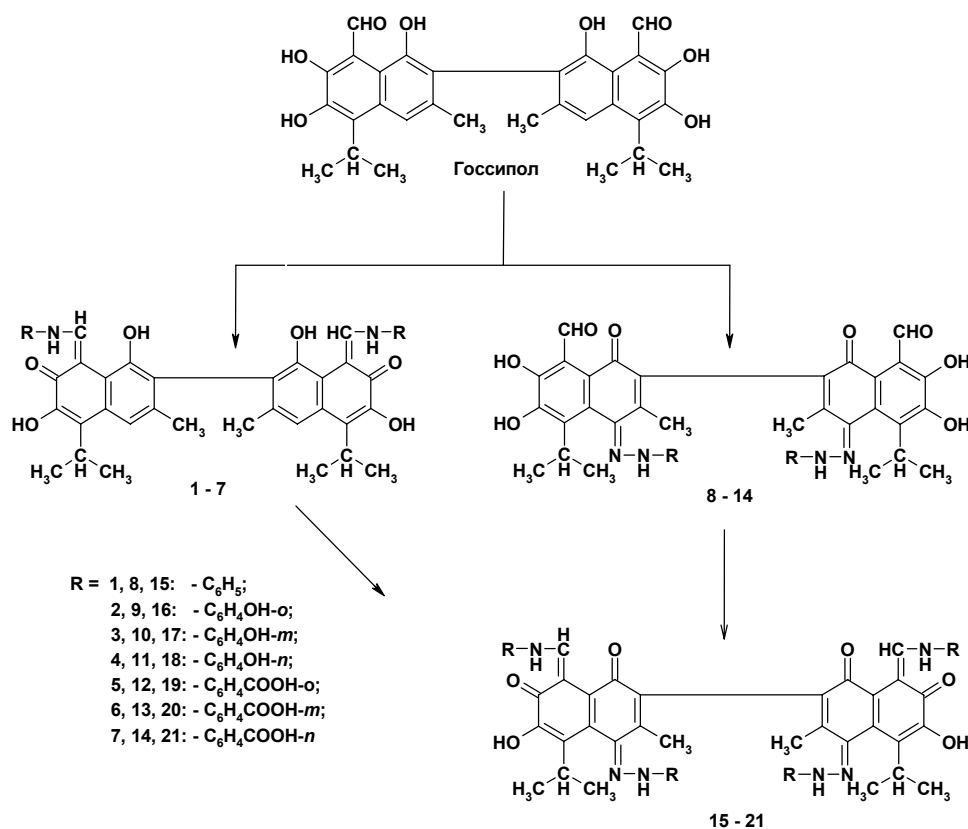
К.Ж. Режепов, Х.Л. Зияев, Н.И. Барам, А.И. Исмаилов

*Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз
Ташкент, 100125, ул. Мирзо Улугбека, 83
rcuralus@mail.ru*

В последние годы для борьбы с инфекционными заболеваниями широко используются интерфероны, применение которых однако сопровождается появлением антител и передозировкой, что приводит к нежелательным побочным осложнениям. В то же время известно, что почти все клетки организма, в том числе и клетки иммунной системы, способны индуцировать эндогенные α -, β -, γ -интерфероны.

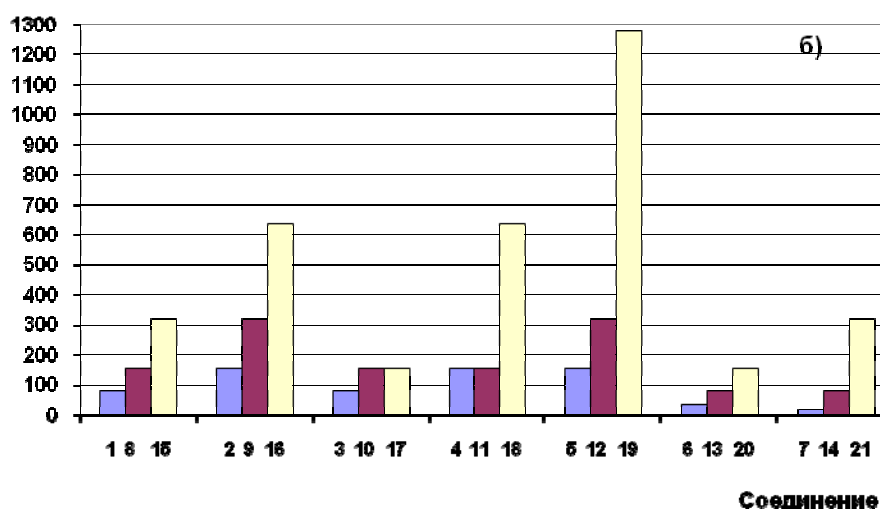
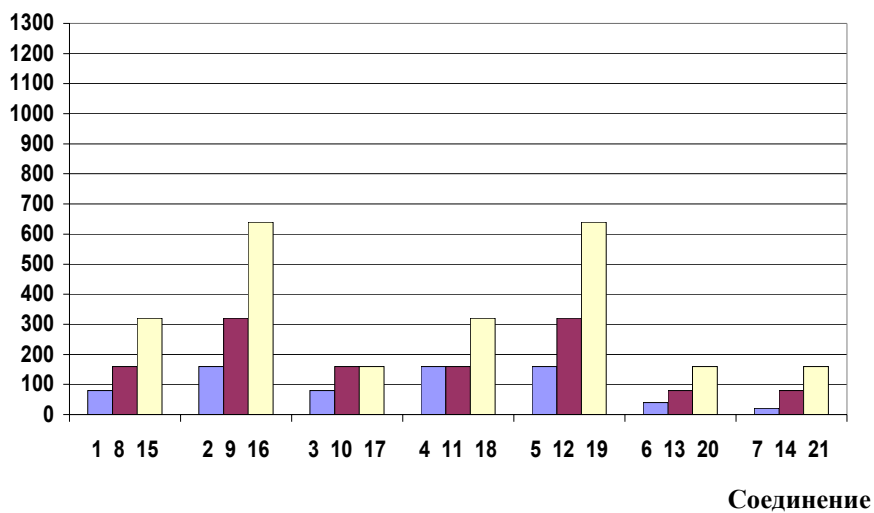
Госсипол-специфический пигмент хлопчатника-оказался первым индуктором эндогенного интерферона, описанным в литературе.

Данные определения интерферониндуцирующей активности соединений 1-21 свидетельствуют в том, что она зависит не только от природы аминного компонента, но и от того, идет конденсация по альдегидным группам или по атому С-4.



Титр интерферона, индуцированного в организме, зависит также от времени контакта с веществом, что особенно заметно на примере вещества 19, активность которого через 48 часов возрастала почти в 2 раза по сравнению с ее значением через 24 часа контакта.

Структурно-функциональный анализ взаимосвязи помогает выбрать соединения наиболее перспективные для создания индукторов интерферона.



Интерферониндуцирующая активность производных госсипола.
 Доза 200 мг/кг, а – через 24 ч; б – через 48 часов

Исследование биологической активности госсипола и его производных продолжается.

АСИММЕТРИЧЕСКОЕ И ХЕМОСЕЛЕКТИВНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СУЛЬФИДОВ

К.С. Родыгин, С.А. Рубцова, А.В. Кучин, В.А. Полукеев

Институт химии Коми НЦ УрО РАН,
167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.

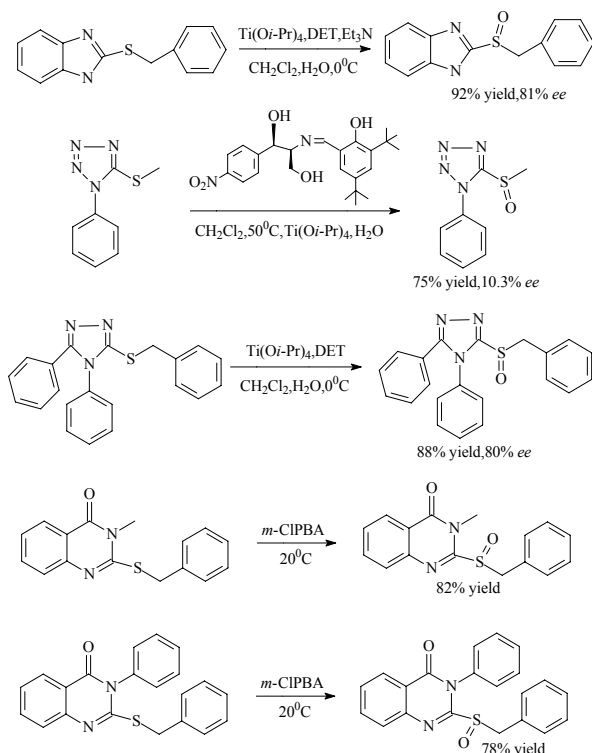
ЗАО «ВЕКТОН»

konstantinrs@rambler.ru

Азотсодержащие гетероциклические сульфоксиды – важный класс гетероциклических соединений, проявляющих противоопухолевую и антибактериальную активность, способных выступать в роли антидепрессантов и ингибиторов ферментов.

Для получения сульфоксидов используются различные окислители, но важной задачей является высокая селективность данного процесса. Энантимерно обогащенные сульфоксиды получают в присутствии каталитических систем Шарплесса и Фуджита, которые основаны на применении комплексов Ti(IV) с хиральными органическими лигандами.

В настоящей работе проведено асимметрическое окисление 2-бензилтио-1H-бензимидазола, 1-фенил-5-метилтиотетразола, 3-(бензилтио)-4,5-дифенил-1,2,4-триазола с использованием комплексов на основе Ti(IV) с участием диэтилтартрата (DET) и синтезированного нами 2-(3,5-ди-*трет*-бутилсалицилиденимино)-3-*n*-нитрофенилпропандиола-1,3. А также хемоселективное окисление 2-(бензилтио)-3-метилхиназолин-4-она, 2-(бензилтио)-3-фенилхиназолин-4-она *мета*-хлорпероксибензойной кислотой (*m*-CIPBA).



В качестве окислителей были использованы трет-бутилгидропероксид и кумил гидропероксид. Структуры полученных соединений доказаны методами ИК-, ЯМР- и масс-спектрологии, а также данными элементного анализа.

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ФИТОКАРАНДАШЕЙ

Т.В. Романко, Ю.И. Муринов, В.Г. Романко

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71*

Одним из современных и успешных направлений в фармации является разработка лекарственных препаратов на основе природных источников сырья. По своей химической природе фитопрепараты близки к органическим составляющим человека, легче включаются в биохимические процессы, обладают хорошей переносимостью и не вызывают отрицательных реакций при длительном использовании. Непосредственное влияние на терапевтическую активность мягких лекарственных форм (МЛФ) оказывают структурно-механические свойства препаратов, которые изучаются быстроразвивающимся и приоритетным методом реологии, используемым в медицине. Биофармацевтические исследования указывают на тесную взаимосвязь между реологическими свойствами МЛФ и интенсивностью высвобождения и всасывания лекарственных веществ из различных мазей. Изучение реологических свойств МЛФ позволяет решить ряд задач связанных с оптимизацией составов [1].

При исследовании реологических особенностей стоматологических фитокарандашей на основе масла какао было показано:

– что масло какао, составляя основу стоматологических фитокарандашей, является одновременно и действующим началом и структурирующим компонентом.

– исследованные мягкие лекарственные формы (МЛФ) проявляют ярко выраженный неньютоновский характер течения в интервале температур хранения (20–30°C). Так, при температуре экспозиции 30°C и скорости деформации $D = 0.5 \text{ с}^{-1}$ композиции имеют высокие значения динамической вязкости η (основа ~ 275 Па·с, составы ~ 20–80 Па·с) и предела текучести τ (основа ~ 140 Па, составы ~ 20–80 Па), проявляя свойства бингамовских пластиков;

– повышение температуры экспозиции до температуры использования 37°C приводит к существенному снижению значений динамической вязкости ($\eta = 1\text{--}2 \text{ Па}\cdot\text{с}$) и предела текучести составов, что является результатом изменения их агрегатного состояния. Композиции приобретают псевдопластический характер течения, при котором значения предела текучести близки к нулю, обеспечивая тем самым легкое всасывание препаратов слизистой поверхностью;

– на кривых течения для малых скоростей сдвига выявлена аномальная область, обусловленная вкладом структурирующего агента в вязкое течение.

– при течении композиций в режиме увеличение – уменьшение скорости деформации обнаружены гистерезисные явления, указывающие на тиксотропные свойства исследованных МЛФ.

Необходимо отметить (это важно с практической точки зрения), что формирование пространственной структуры композиций носит обратимый характер. Действительно, данные реологических исследований вышеописанных композиций и их основы показали, что разрушенные в результате термических и механических воздействий структурные образования имеют способность восстанавливаться. Причем после многократного воздействия в режиме нагрев-охлаждение составы восстанавливают первоначальную консистенцию.

1. Романко Т.В., Аюпова Г.В., Федотова А.А., Муринов Ю.И., Романко В.Г. Баш. хим. ж. 2009, 16, 3, 71.

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ НАТРИЙ-КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Т.В. Романко, Г.В. Аюпова, А.А. Федотова, В.Г. Романко

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
romankovg@rambler.ru*

В последние годы намечается устойчивая тенденция к применению мягких лекарственных форм (МЛФ) с высоким содержанием водной фазы. Увеличение спроса на липидные гели объясняется рядом преимуществ перед традиционными средствами на жировой основе, такими как длительный увлажняющий эффект, повышение проникающей способности биологически активных веществ через поверхностные слои кожи или слизистых поверхностей при сохранении их липидного баланса.

Отличительной особенностью разработанных МЛФ является адсорбционный характер их действия на пораженный участок.

В данной работе проведено исследование реологических свойств адсорбционного вагинального геля, разработанного на основе природного полисахарида – натрий карбоксиметилцеллюлозы (NaКМц). Действующее вещество – сорбент «Энтеросгель» (ЭГ). При создании адсорбционного геля решалась проблема рационального выбора сочетания концентраций действующего вещества и структурирующих компонентов.

Результаты проведенных исследований показали:

– композиции являются структурированными жидкостями, обладающими высокой коллоидной и термической устойчивостью с ярко выраженным неньютоновским характером течения, логарифм вязкости изученных систем обратно пропорционален логарифму скорости сдвига;

– введение адсорбента энтеросгеля в гель-основу (3 % NaКМц) приводит к увеличению значений вязкости и предела текучести, улучшая пластичность композиций, а также сорбционные характеристики составов;

– композиции имеют относительно невысокие значения предела текучести ($\tau = 5-7$ Па), обеспечивая легкое нанесение препарата на слизистую и длительную сорбцию при интравагинальном применении;

– технологический «реологический оптимум экструзии» геля достигается при следующем соотношении – NaКМц 3 % + энтеросгель 15 % и NaКМц 3 % + энтеросгель 20 %.

– аномалии вязкого течения изученных составов проявляются в гистерезисных явлениях.

СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЗАЩИТНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ КОЖИ

Т.В. Романко, Ю.И. Муринов, В.Г. Романко

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
romankovg@rambler.ru*

Эффективность мягких лекарственных форм (МЛФ) в значительной степени зависит от состава, т.е. сочетания определенных количеств действующих веществ и основы. На фармакологическое воздействие медицинского препарата большое влияние оказывают так же структурно-механические свойства, как отдельных компонентов, так и всей композиции в целом.

Диапазон изменения структурно-механических свойств МЛФ достаточно широк и зависит от целого комплекса факторов: физико-химической природы лекарственных и вспомогательных веществ, их концентрации и агрегатного состояния; влияния внешней и внутренней среды (влажность, температура) и т. д.

Изучение реологических свойств МЛФ позволяет решать ряд задач связанных с оптимизацией составов (заданные вязкостно-температурные свойства, стабильность временных параметров и др.) лекарственных препаратов с учетом особенностей различных областей применения [1-2].

Разработанный вариант защитно-профилактического средства для кожи на основе солидола, используемый для лечения различных форм дерматозов, помимо основы включает в состав несколько эндемичных лекарственных растений – череду, ромашку; масла – эвкалиптовое, лавандовое; пчелиный мед и другие компоненты. Введение лекарственных растений и других природных компонентов дает возможность расширить диапазон полезных свойств мази, но одновременно усложняет задачу оптимизации состава МЛФ.

Проведенные исследования показали:

– исследуемый состав является структурированной жидкостью с ярко выраженным неньютоновским характером течения, имеющим высокую вязкость (100-200 Па·с) и высокий предел текучести (20-40 Па) при температурах использования (30-40 С), обеспечивая длительную защиту кожного покрова ;

– технологический «реологический оптимум экструзии» защитно-профилактического средства достигается при температурах выше 35 С;

– реологические параметры композиции достаточно стабильны во времени, что дает возможность обеспечивать хорошее качество препарата при длительном хранении;

– при измерении динамической вязкости композиции в режиме увеличения – снижения деформационной нагрузки были обнаружены слабые гистерезисные явления.

Рассчитаны времена релаксации и активационные параметры вязкого течения защитно-профилактического средства для кожного покрова.

1. Аюпова Г.В., Романко Т.В. Федотова А.А., Романко В.Г. Баш. хим. ж., 2008, 15, 3, 35.

2. Романко Т.В., Муринов Ю.И., Романко В.Г. ЖПХ, 2009, 82, 8, 3893.

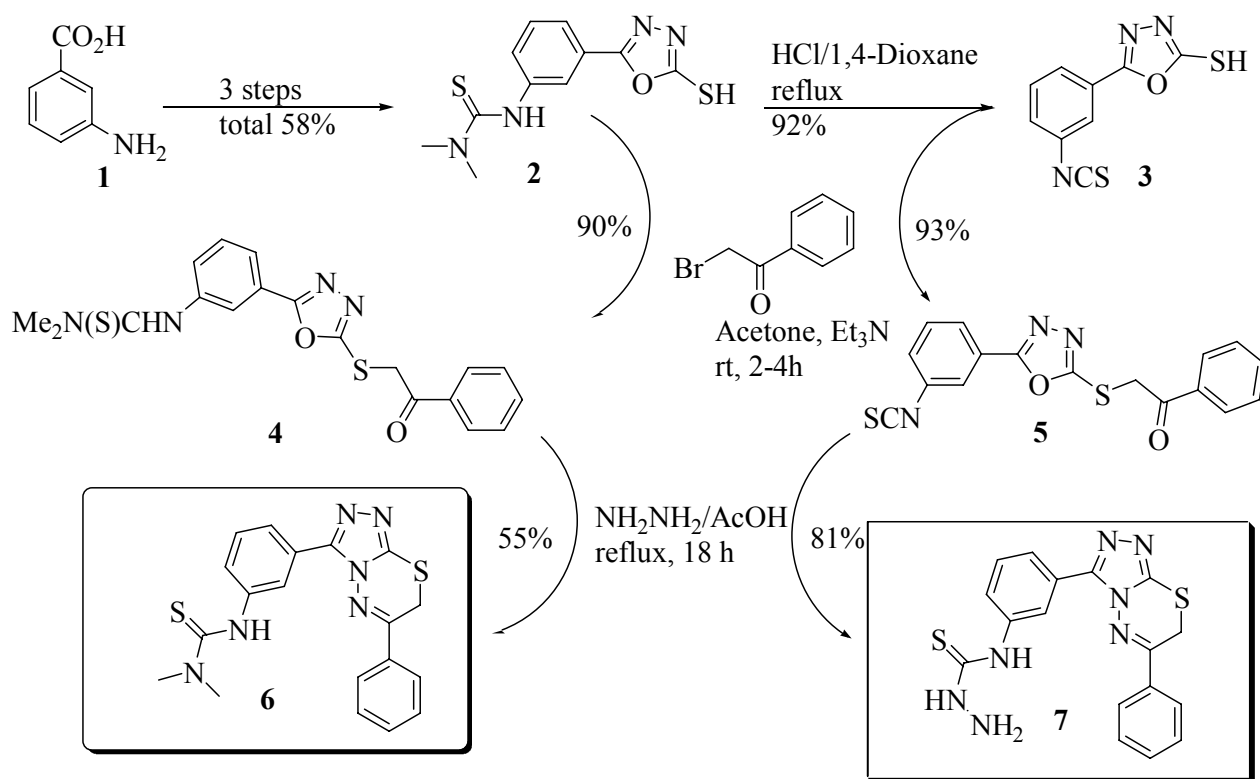
НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,4-ТРИАЗОЛО[3,4-В][1,3,4]ТИАДИЗИНА ИЗ 3-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

З.Ю. Рыбковская

Институт химии АН Молдовы
Академическая 3, MD-2028, Кишинев, Молдова
flmacaev@cc.acad.md and flmacaev@gmail.com

Известно, что производные 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадизина проявляют антибактериальную, противовирусную и противовоспалительную активность.

Исходя из 3-аминобензойной кислоты **1** через 1,3,4-оксадиазолы **2,3** [1,2] реализован синтез 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадизин-3-илов **6,7** путем внутримолекулярной циклизации фенацилированных тиоэфиров **4,5**.



Следует отметить, что при использовании изотиоционата **5**, наряду с построением [1, 3, 4]тиадизинового цикла проходит и формирование тиосемикарбозидного фрагмента молекулы **7**. Результаты исследования физиологических свойств синтезированных веществ будут представлены в отдельном сообщении.

1. Macaev F., Rusu Gh., Pogrebnoi S., Gudima A., Stingaci E., Vlad L., Shvets N., Kandemirli F., Dimoglo A., Reynolds R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 13, 4842, 2005.
2. Rusu G.G., Gutu E.E., Barba N.A. *Russ. J. Org. Chem.* 31, 1721, 1995.

РАЗРАБОТКА ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ СКРИНИНГА ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ-КАНДИДАТОВ В ЛЕКАРСТВА

С.В. Садовников, Л.Ф. Файзуллина, Ю.В. Вахитова, Р.С. Ямиданов, В.А. Вахитов

*Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, Уфа, пр-т Октября, 71
juvv@anrb.ru*

В настоящее время на начальных этапах доклинических исследований широко применяются так называемые *in vitro* системы высокопроизводительного скрининга лекарственных веществ, основанные на клеточных технологиях. Данные клеточные тест-системы позволяют проводить первичную оценку фармакологических эффектов скринируемых соединений по изменению определенных параметров клеточного метаболизма. При этом особое внимание уделяется разработке клеточных тест-системы, позволяющих проводить экспресс-оценку потенциальной токсичности лекарственного вещества.

В лаборатории молекулярной фармакологии и иммунологии ИБГ УНЦ РАН создана подобная *in vitro* тест-система. Принцип предлагаемой тест-системы основан на детекции фенотипических и метаболических изменений основных клеточных маркеров, сопряженных с цитотоксичностью при действии исследуемых лекарственных препаратов в культуре клеток в формате 96-ти луночных планшет. Для оценки цитотоксичности используются клеточные линии НЕК293Т, HepG2, Jurkat, а также культуры мононуклеаров. Предполагается оценивать воздействие лекарственных веществ на следующие параметры цитотоксичности: выживаемость клеток, апоптоз, пролиферативный ответ, прогрессию клеточного цикла, анализ протеасом-убиквитиновой системы и функционального состояния стрессовых и провоспалительных белков, характеристика про- и антиоксидантных систем клетки, кальциевый гомеостаз, изменения мембранного потенциала митохондрий, целостность цитоскелета. Визуализация и детекция биомаркеров проводится с использованием проточной цитофлюорометрии, флуоресцентной и конфокальной микроскопии, а также рутинными и доступными биохимическими методами. Математическая обработка полученных данных включает расчет константных величин, характеризующих токсичность вещества (IC_{50} , ED_{50}).

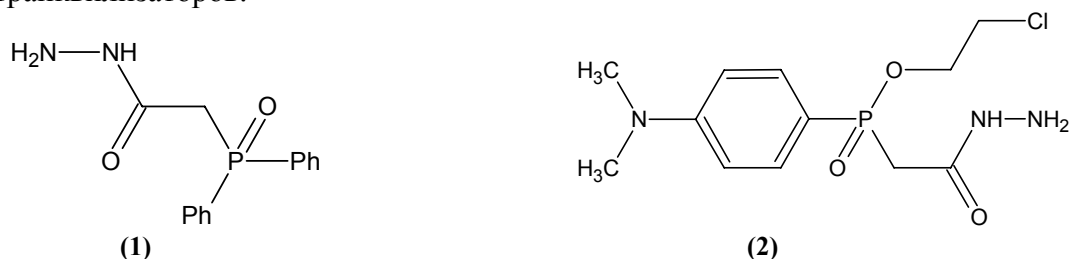
Основным преимуществом предлагаемого подхода к экспресс-оценке потенциальной токсичности лекарственных веществ является возможность гибко видоизменять тест-систему. В частности, в зависимости от типа используемой клеточной линии возможна оценка токсичность в отношении того или иного типа ткани (органотропность – кардиотоксичность, гепатотоксичность, токсичность в отношении клеток крови). Кроме того, относительное снижение стоимости затрат на проведение токсикологических *in vitro* анализов достигается за счет миниатюризации тест-системы. Таким образом, предложен комплексный подход, позволяющий проводить всестороннюю и объективную оценку общей и тканеспецифичной цитотоксичности фармакологических веществ на ранних этапах их разработки в качестве лекарств.

НОВЫЕ НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ГИДРАЗИДОВ ФОСФОРИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНОВ

М.Н. Сайфутдинова, Е.Л. Гаврилова, Н.И. Шаталова, Р.И. Тарасова,
И.И. Семина, И.П. Пашина, А.А. Наумова

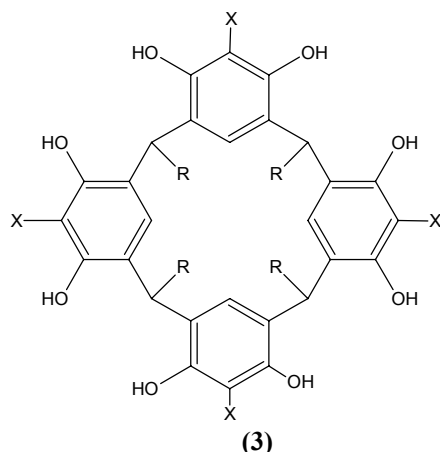
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Казанский государственный технологический университет»
Российская Федерация, Республика Татарстан,
420015, Казань, ул. К.Маркса, 68
Казанский государственный медицинский университет
420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Известно [1], что азотсодержащие производные фосфорилуксусной кислоты обладают комплексом психотропных эффектов, способствующим улучшению функции мозга. Фосеназид (1) и КАПАХ (2) являются наиболее изученными и рекомендованы к применению в качестве транквилизаторов.



Использование супрамолекулярных систем, к которым относятся каликс[4]резорцины, для транспортировки лекарственных средств привлекает все большее внимание в последнее время.

Нами исследовались молекулярные комплексы Фосеназида и КАПАХа с Р,N-функционализированными каликс[4]резорцинами (3).



где R, X = P-, N - структурные фрагменты.

Были изучены фармакологические свойства синтезированных комплексов.

1. Semina I., Schilovskaya E., Tarasova R., Baychorina A. et. Phosph., Sulfur and Silicon, 1999, 144-146, 753.

ПОИСК ЗАВИСИМОСТИ «СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ» ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА В ОТНОШЕНИИ АДГЕЗИВНО- АГРЕГАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Г.А. Тимирханова, А.В. Самородов, Ф.Х. Камилов,
Ф.А. Халиуллин, А.З. Саитгалина

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава»
450000, Республика Башкортостан, г. Уфа, у. Ленина, 3
samorsam@rambler.ru

Одним из направлений в поиске новых лекарственных средств является синтез аналогов применяемых препаратов. Производные ксантина широко применяются в качестве средств, корректирующих активность тромбоцитарного звена гемостаза [1].

Целью настоящей работы является изучение влияния на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов применяемых в медицине и впервые синтезированных производных ксантина и определение зависимости «поляризуемость-активность» [2, 3].

Объектами исследования являются лекарственные препараты: пентоксифиллин, кофеин-бензоат натрия, эуфиллин, а также производные ксантина, впервые синтезированные на кафедре фармацевтической химии Башкирского государственного медицинского университета.

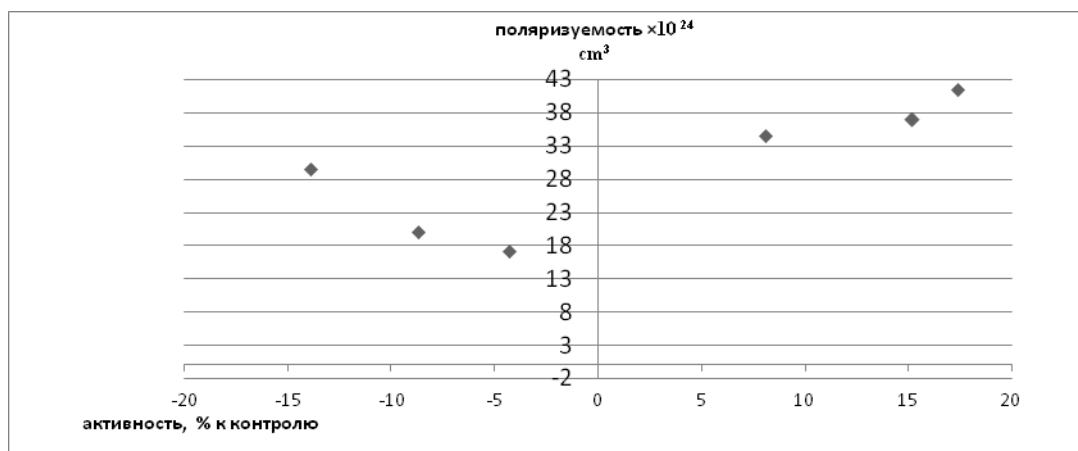
Влияние производных ксантина на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и данные расчета поляризуемости

Активное вещество	Влияние на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, % к контролю	Поляризуемость, $\pm 0,5 \times 10^{24} \text{ cm}^3$
Пентоксифиллин	-13,9 \pm 2,2 *	29,44
Кофеин-бензоат натрия	-8,7 \pm 1,7*	19,97
Эуфиллин	-4,3 \pm 1,9 *	17,10
С-41	+8,1 \pm 3,1*	34,51
С-46	+15,2 \pm 2,7 *	36,90
С-63	+17,4 \pm 2,1*	41,44

Примечание: * – отличие от контроля достоверно ($p < 0.05$).

Исследование проводили *in vitro* по методу Vorn и O'Brien на агрегометре "Thromlite-1006A" и двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «Биола 230LA» на донорской крови человека. Метод основан на регистрации изменения оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы до и после введения индуктора агрегации тромбоцитов [4]. В качестве индуктора использовали аденозиндифосфат (АДФ) производства «Технология-стандарт» (г. Барнаул) в конечной концентрации 20 мкг/мл. Определение активности данных производных ксантина проводили в концентрации 2×10^{-3} М/л. Для изучения связи «структура-активность» использовали поляризуемость. Поляризуемость молекулы характеризует подвижность электронов в электрическом поле и является одним из фундаментальных свойств вещества. Она определяет структуру, межмолекулярные взаимодействия и химическую реакционную способность. Для проявления биологического действия определяющими факторами являются распределение электронной плотности и стерическое строение молекулы (Альберт, 1989). Расчет поляризуемости проводили при помощи программы ACDFREE11.

В таблице представлены результаты исследования влияния на тромбоцитарное звено гемостаза и результаты расчета поляризуемости для данных производных ксантина. На рисунке показана зависимость «поляризуемость-активность» для исследованных производных ксантина. Соединения с большей поляризуемостью проявили большую активность.



Зависимость «поляризуемость-активность» для производных ксантина

Таким образом, результаты первичных исследований показывают, что антиагрегационная активность, наблюдаемая у применяемых производных ксантина, возможно зависит от поляризуемости. Аналогичная ситуация прослеживается и у новых производных ксантина, проявляющих проагрегантное действие. Результаты исследований могут являться основой для поиска активных соединений среди производных ксантина.

1. Государственный реестр лекарственных средств, М., 2004, 2.
2. Саитгалина А.З., Тимирханова Г.А., Самородов А.В., Камиллов Ф.Х., Халиуллин Ф.А. Башкирский химический журнал, 2008, 5, 3, 63.
3. Самородов А.В., Саитгалина А.З., Тимирханова Г.А., Камиллов Ф.Х., Халиуллин Ф.А. Научный прорыв, 2008, 5.
4. Born G.V.R. Nature, 1962, 4832, 924.

ВЛИЯНИЕ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Т.А. Сапожникова, С.Ф. Габдрахманова, Н.Ж. Басчено, М.С. Мифтахов

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
Уфа, пр. Октября, 71
newpharm@anrb.ru*

Простагландины (ПГ) широко используются для возбуждения и стимулирования родовой деятельности. Однако, простагландины применяемые в практике не полностью удовлетворяют клиницистов по причине ряда побочных эффектов [3]. Поэтому, целью нашей работы было изучение влияния аналога ПГЕ₁, 11-дезоксимизопростола, синтезированного в лаборатории СНБ ИОХ УНЦ РАН на репродуктивную функцию с контролем гормонального фона у беременных крыс.

Влияние 11-дезоксимизопростола на гомональный фон изучали на беременных крысах. 11-Дезоксимизопростол и препарат сравнения мизопростол (cytotec, Pfizer) вводили перорально в дозе 100 мкг/кг на 8, 16 и 19 дни беременности, однократно. Через 48 часов осуществляли забор крови и яичников [1, 2]. Гормоны определяли в инкубатах яичников и сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью иммунохимической системы Access.

Известно, что ПГ оказывают максимальный лютеолитический эффект и полную регрессию желтого тела через 48 часов после их введения [4]. В инкубатах яичников, однократное введение 11-дезоксимизопростола и мизопростола во время первой трети беременности вызывает понижение уровня *эстрадиола* относительно контроля (267,3±7,9, 234,3±15,7 и 309,2±17,3 пмоль/л, соответственно). Во второй и в последней трети беременности уровень эстрадиола в группах 11-дезоксимизопростола и мизопростола был в 1,5 раза выше, чем у контроля, и составил во второй трети беременности: 637,3±44,8 (p<0,05), 606,5±84,5 и 458±41,7 пмоль/л, соответственно и в последней трети беременности: 973,5±100,8 (p<0,05), 796,5±74,6 и 653,3±75,3 пмоль/л, соответственно.

В сыворотке крови в первой трети беременности наблюдается некоторое повышение уровня эстрадиола в группах 11-дезоксимизопростола и мизопростола по сравнению с контролем (73±7,8, 76±8,2 и 64,7±8,8 пмоль/л, соответственно). Во второй и последней трети беременности уровень эстрадиола в опытных группах снижается.

Введение 11-дезоксимизопростола на различных сроках беременности приводило к понижению уровня прогестерона через 48 часов в инкубатах яичников по сравнению с контролем. Так, в первой трети беременности уровень прогестерона в группах 11-дезоксимизопростола и мизопростола составил 29,3±2,1, 24,3±4,3 нмоль/л, соответственно, а в контроле 45,3±6,6 нмоль/л (p<0,02). Во второй трети уровень прогестерона в группах 11-дезоксимизопростола и мизопростола составил 39,5±2,1 и 32,6±3,7 нмоль/л, соответственно; в контроле - 45,1±15,1 нмоль/л. В последней трети беременности уровень прогестерона в группах 11-дезоксимизопростола и мизопростола составил 21,0±4,8 и 21,9±1,8 нмоль/л, соответственно; в контроле - 54,6±16,8 нмоль/л.

В сыворотке уровень *прогестерона* не изменялся и был аналогичен уровню контроля и мизопростола. Уровень *фолликулостимулирующего гормона* повышался при введении 11-дезоксимизопростола и мизопростола во второй трети беременности.

Таким образом, при однократном введении 11-дезоксимизопростола крысам на 8, 16 и 19 дни беременности, через 48 часов наблюдался более выраженный по сравнению с мизопростолом, лютеолитический эффект, проявляющийся в изменении уровней стероидных гормонов в инкубатах яичников: снижение уровня прогестерона и повышение эстрадиола, что говорит о регрессии желтого тела.

1. Корхов В.В., Мац М.Н., Панкрашклина Н.П. и др., *Акушерство и гинекология*, 3(7), 25, 1992.
2. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* под редакцией Р.У. Хабриева, Москва, 2005.
 1. Немченко О.И., *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2, 21, 2001.
 2. Абрамченко В.В., Абрамян Р.А., Абрамян Л.Р. *Индукция родов и их регуляция простагландинами*. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005, 288 с.

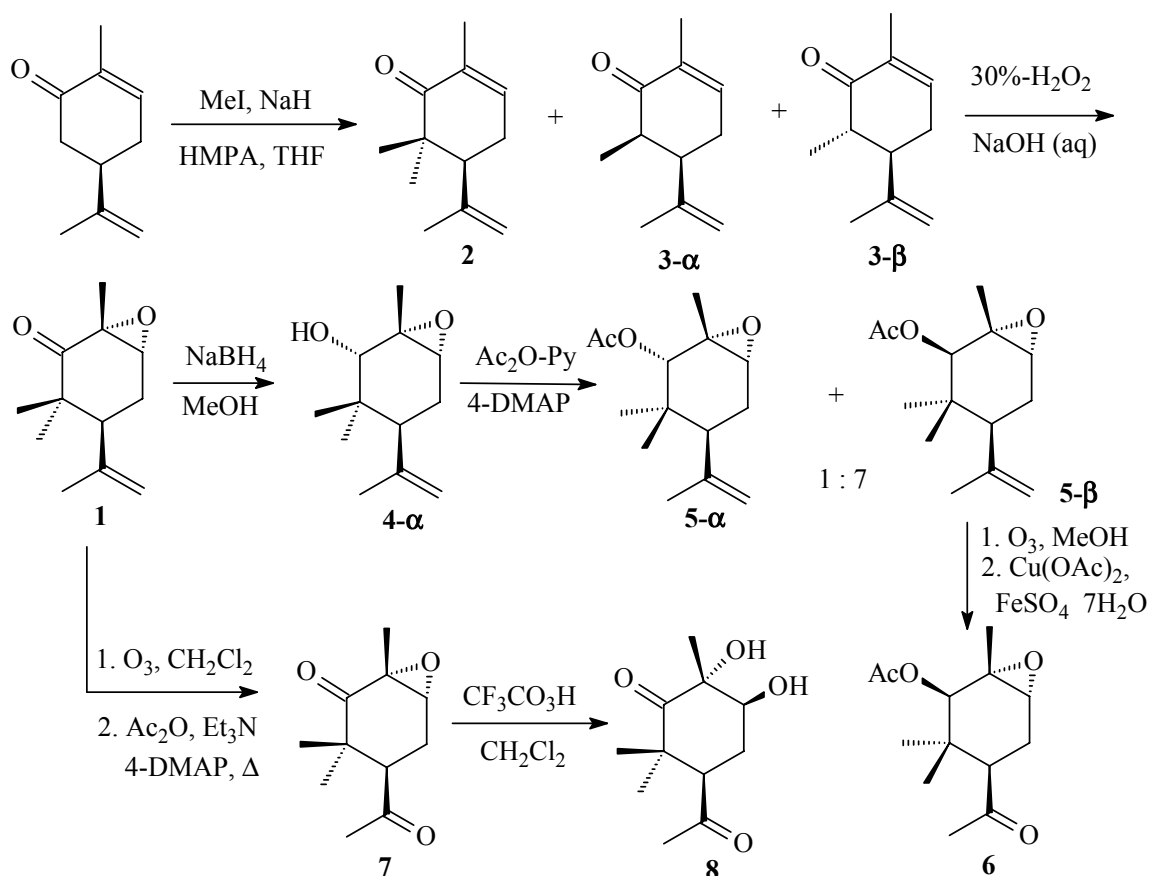
ПРАКТИЧНЫЙ СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ (1R,4S,6R)-4-ИЗОПРОПЕНИЛ-1,3,3-ТРИМЕТИЛ- 7-ОКСАБИЦИКЛО[4.1.0]ГЕПТАН-2-ОНА

Н.К. Селезнева, Ф.А. Гималова, Р.Ф. Валеев, М.С. Мифтахов

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, Уфа, Пр. Октября, 71
bioreg@anrb.ru*

Среди хиральных матриц из природных источников d-карвон привлекателен доступностью, дешевизной и, вследствие своеобразия топологии, возможностями быстрого приготовления разнотипно функционализированных циклогексановых блок-синтонов.

В данной работе представлены простой телескопический синтез нового гемдиметилсодержащего циклогексанового блока **1** из d-карвона и его некоторые реакции. Синтез **1** включает стадии метилирования карвона в условиях термодинамического контроля избытком MeI с использованием в качестве основания NaNH в среде THF-НМРА (4:1) и последующего эпоксилирования сырой смеси **2+3** щелочной перекисью водорода. Образующиеся из **3** и остатков карвона сходные с **1** минорные эпоксиды в сильнощелочных условиях реакции превращаются в легкоотделимые полимерные и кислотного характера материалы. После стандартной обработки и хроматографической очистки с выходом 60% получено индивидуальное соединение **1**. Изучены реакции боргидридного восстановления и окисления эпоксида **1**, синтезированы хиральные блоки **6-8** и др.



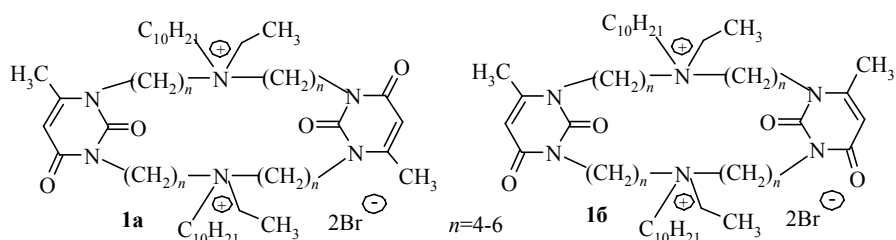
В целом, эта «самоочищающаяся» реакция упростила выделение эпоксида **1** и в купе со стадией алкилирования цикл: карвон→**1** представляется удобным для препаративной обработки значительных количеств **1**.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АМФИФИЛЬНЫХ ПИРИМИДИНОФАНОВ С ВНУТРИ- И МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫМИ МЕТИЛЕНОВЫМИ МОСТИКАМИ

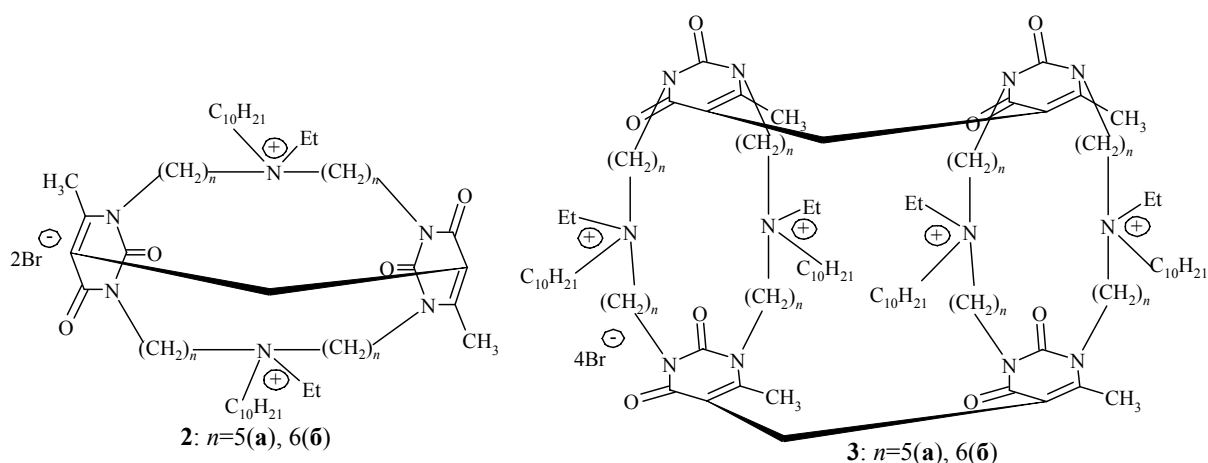
**В.Э. Семенов, Р.Х. Гиниятуллин, А.С. Михайлов, А.Е. Николаев,
А.Д. Волошина, Н.В. Кулик, В.В. Зобов, В.С. Резник**

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН,
г. Казань, 420088, ул. Арбузова, 8
sve@iopc.ru*

Амфифильные *транс*- и *цис*-изомерные пиримидинофаны **1а, б** проявляют высокую бактериостатическую активность по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus* [1,2]. Задачей данной работы является модификация макроциклов **1а, б** введением в их структуры внутри- и межмолекулярных метиленовых мостиков и тестирование полученных соединений на антимикробную активность. В результате могут быть выявлены факторы, ответственные за биологическую активность пиримидинофанов.



Взаимодействием соответствующих *транс*- и *цис*-изомерных пиримидинофанов с параформом в 0.5н растворе HCl с последующей кватернизацией мостиковых атомов N *n*-децилбромидом синтезированы амфифильные пиримидинофаны **2а, б** с внутримолекулярным метиленовым мостиком и амфифильные пиримидинофаны **3а, б**, представляющие собой две молекулы *цис*-изомерных макроциклов, соединенные друг с другом межмолекулярными метиленовыми мостиками. Выходы макроциклов **2а, б** и **3а, б** составляют 75-90%.



Данные по антимикробной активности пиримидинофанов **2а, б** и **3а, б** в сравнении с пиримидинофанами **1а, б** и эталонными препаратами по отношению к некоторым грамположительным и грамотрицательным бактериям, а также грибам в терминах минимальных ингибирующих концентраций (МИК) представлены в табл. 1.

**Бактериостатическая и фунгистатическая активность
амфифильных пиримидинофанов 1а, б–3а, б, МИК, мкг/мл^а**

Соединения	<i>Sa</i>	<i>Bc</i>	<i>Ec</i>	<i>Tm</i>	<i>Ca</i>
1а (<i>n</i> =5) ^б	1.0	7.8	62.5	125	250
смесь 1а и 1б (<i>n</i> =6) ^б	1.0	2.0	62.5	125	250
2а	1.0	7.8	62.5	7.8	3.9
2б	2.0	31.3	31.3	15.6	7.8
3а, б	-	-	-	-	-
Ампициллин	0.13	625	3.13		
Клотримазол				3.13	0.39

^а *Sa*, Staphylococcus aureus; *Ba*, Bacillus cereus; *Ec*, Escherichia coli; *Tm*, Trichophyton mentagrophytes; *Ca*, Candida Albicans; ^бДанные взяты из работы [2]; – не активно

Неожиданно пиримидинофаны **3а, б** с четырьмя ониевыми группировками оказались практически неактивными – их МИК более 500 мкг/мл. Однако амфифильные пиримидинофаны **2а, б** с внутримолекулярным мостиком при сохранении активности по отношению к бактериям, сопоставимой с пиримидинофанами **1а, б**, обладают значительно большей активностью по отношению к грибам (МИК макроциклов **2а, б** меньше МИК макроциклов **1а, б** более чем на порядок). Эти данные совершенно не укладываются в схему антимикробного действия классических ПАВ – считается, что оно обусловлено исключительно их солюбилизирующей способностью. На наш взгляд эти данные свидетельствуют о специфическом механизме действия амфифильных пиримидинофанов **1а, б** и **2а, б**.

Обсуждается возможный механизм антимикробного действия амфифильных пиримидинофанов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 10-03-00365),
программ № 6 и 9 ОХНМ РАН и программы № 18 Президиума РАН.*

1. Семенов В.Э., Волошина А.Д., Кулик Н.В., и др. Хим.- фарм. ж., 2009, 8, 21.
2. Semenov V.E., Voloshina A.D., Toroptzova E.M., etc. Eur. J. Med. Chem. 2006, 41, 1093.

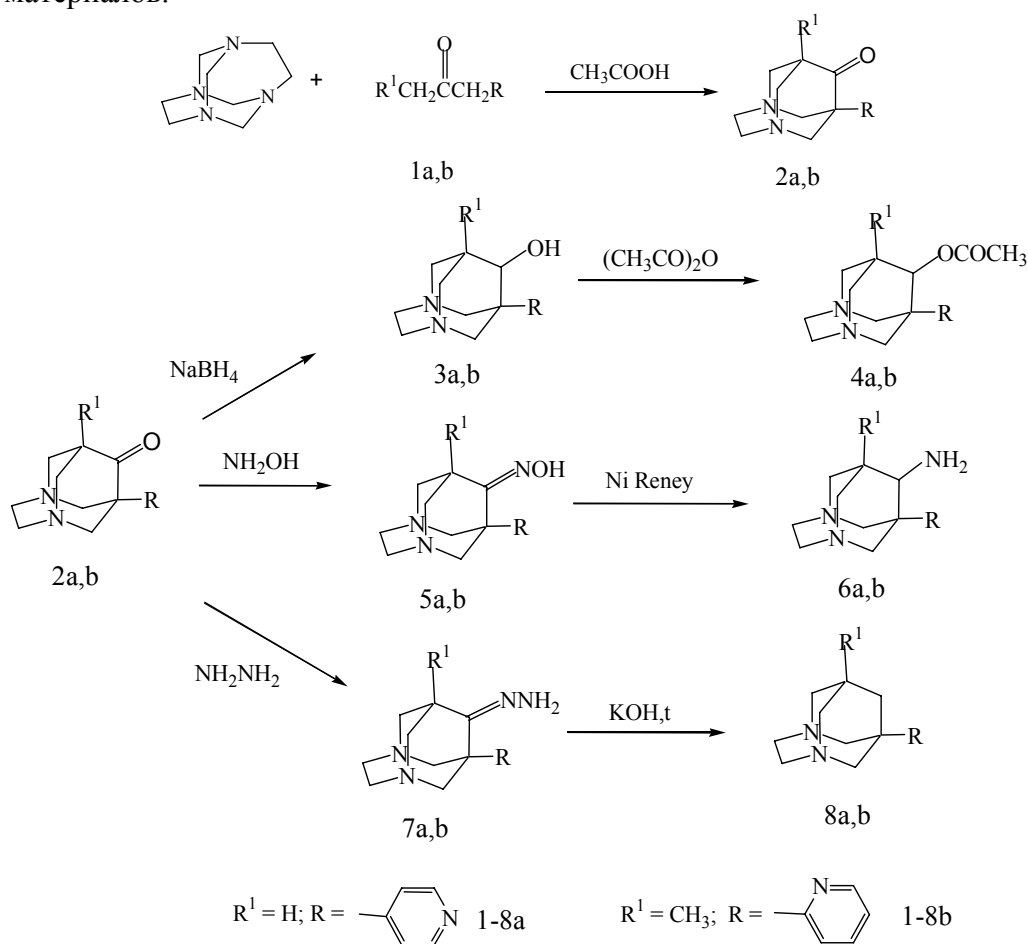
СИНТЕЗ ПИРИДИЛГОМОАДАМАНТАНОВ

А.И. Кузнецов, Г.М. Мажед, Т.М. Серова

Академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова,
119571, Москва, просп. Вернадского, 86
tetraza@mail.ru

Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд 1
serova@ipac.ac.ru

Синтез производных 3,6-диазагомоадамантана основан на конденсации тетраметилендиэтилентетрамина с кетонами [1,2]. При использовании в этой реакции пиридилсодержащих кетонов (1a,b) образуются пиридилдиазагомоадамантаноны (2a,b) являющиеся стартовыми соединениями для получения большой группы производных 2- и 4-пиридилдиазагомоадамантанов (3a,b - 8a,b). Эта новая группа азотсодержащих гетероциклических соединений может служить основой для разработки новых лекарств и других инновационных материалов.



1. Кузнецов А.И. Азаадамантаны. Панорама современной химии России. Успехи химии адамантана. М.: Химия, 2007.

2. Кузнецов А.И., Шуккур А.Х., Серова Т.М. ЖорХ, 44, 5, 771, 2008.

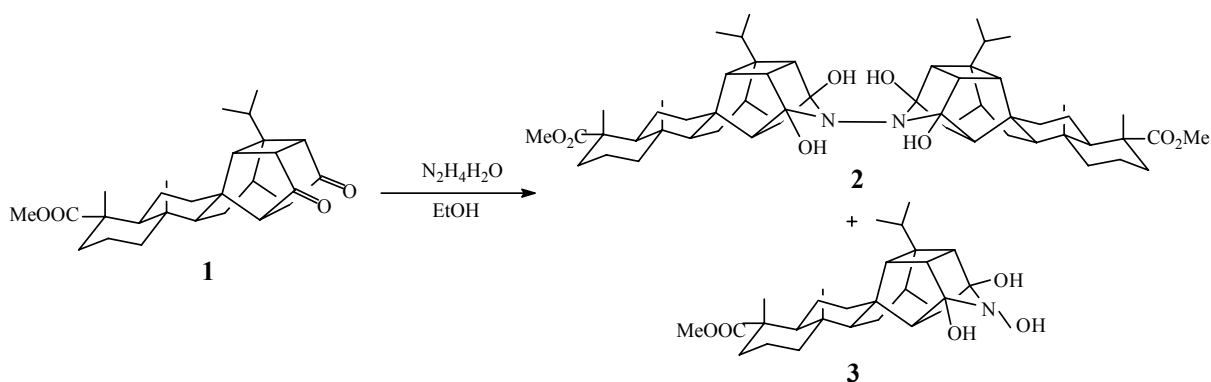
СИНТЕЗ ДИАЗА-ПРОИЗВОДНОГО НА ОСНОВЕ КАРКАСНОГО СОЕДИНЕНИЯ С ДИТЕРПЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

Д.З. Ситдикова, Г.Ф. Вафина

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
vafina@anrb.ru*

Одним из актуальных направлений современной органической химии является синтез макроциклических и «клефт» типа супрамолекулярных рецепторов, способных избирательно связывать молекулы органических и природных соединений в их полости и ловушки. Так, например, такие системы синтезированы на основе дитерпена изостевиола [1]. Интересными объектами, имеющими большой синтетический потенциал и являющимися перспективными в плане поиска препаратов для медицины, являются полициклические каркасные соединения, содержащие дитерпеновый фрагмент. Представляется целесообразным изучить как повлияет на активность введение в молекулу каркаса различных фармакофорных азотсодержащих групп, в частности азинной.

В качестве исходного соединения использовали каркасный γ -дикетон **1**, синтезированный фотолизом метилового эфира хинопимаровой кислоты. Взаимодействие γ -дикетона **1** с гидразин-гидратом проводили при кипячении в этаноле. Выявлено, что при использовании соотношения реагентов дикетон: $N_2H_4H_2O = 1:2$, вместо ожидаемой сшивки двух молекул каркаса diaзинными мостиками, наблюдается образование аза-«птичьей клетки» **3** и бис-аза-«птичьей клетки» **2** в соотношении 1:2. Строение соединений **2** и **3** доказано с помощью ЯМР и масс-спектрологии.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для ведущих научных школ № НШ-1725.2008.3 и программы фундаментальных исследований №7П Президиума РАН.

1. Стробыкина И.Ю., Гарифуллин Б.Ф., Ковыляева Г.И., Катаев В.Е., Мусин Р.З. ЖОХ, 2007, 77(8), 1277.

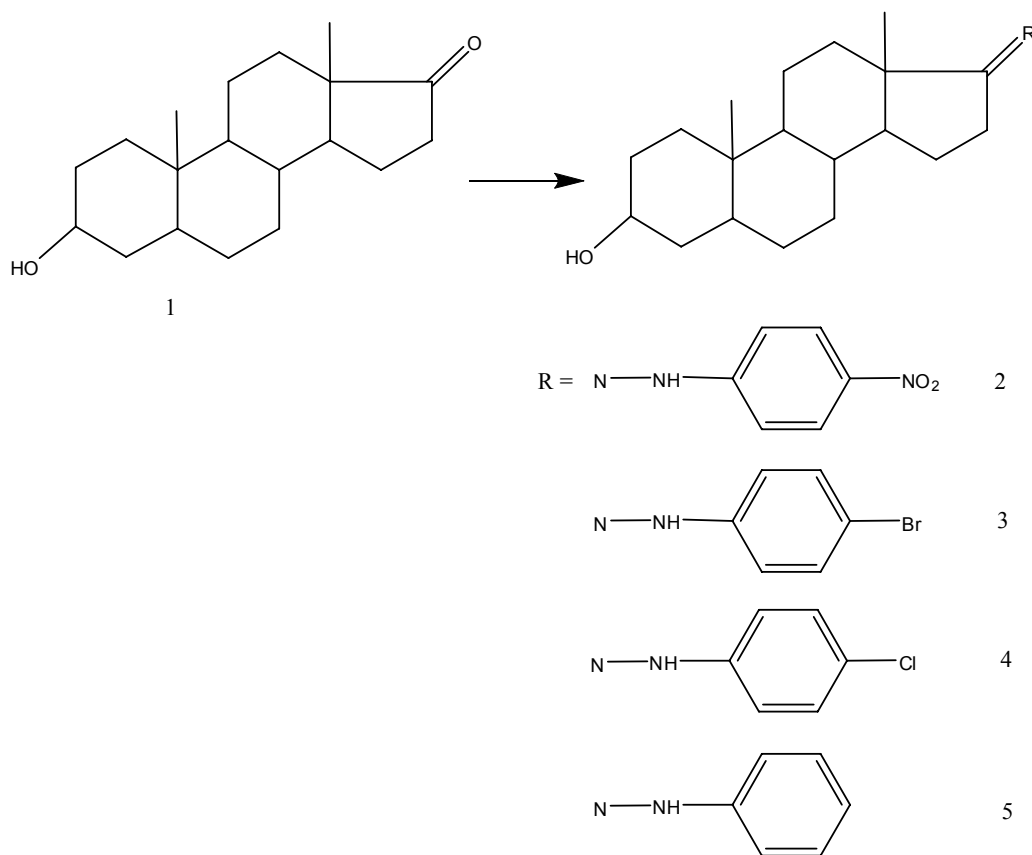
НЕКОТОРЫЕ НОВЫЕ ГИДРАЗОНЫ ЭПИАНДРОСТЕРОНА

М.И. Сихарулидзе, Н.Ш. Надараиа, М.Л. Кахабришвили

*Институт фармакохимии Иовела Кутателадзе,
0159 П. Сарадживили 36 г. Тбилиси, Грузия
doctadona@yahoo.com*

Создание новых препаратов для лечения туберкулеза во всем мире остается актуальной проблемой.

Продолжая работа по синтезу новых 5 α -стероидных гидразонов с целью выявления противотуберкулезной активности, из природного стероидного сырья-тигогенина, нами синтезированы некоторые производные 3 β -гидрокси-5 α -андростан-17-она (1).



Гидразоны (2-5) получены по общей методике, взаимодействием эпиандростерона (1) с соответствующими гидразинами (п-нитро-, п-бром-, п-хлор-, и фенилгидразинами) в этаноле, присутствии каталитического количества уксусной кислоты.

Строение гидразонов (2-5) подтверждено спектроскопическими данными.

Работа выполнена при финансовой поддержке Грузинского национального фонда науки (грант № GNSF/ST08/4-406).

ЭНТЕРОСОРБЕНТ «ФИБРОФИТ» В ПРОГРАММЕ ЭНДОЭКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ

**В.П. Скарлат, М.В. Ротару, В.Я. Джугостран, М.П. Филиппов,
С.Н. Гараева, Г. Редкозубова, Г.Н. Постолатий, Ф.З. Макаев**

*ГМСУ НИИ охраны здоровья матери и ребенка
Институт химии АН Молдовы
Академическая 3, MD-2028, Кишинев, Молдова
flmacaev@cc.acad.md and val_djug@yahoo.com*

Среди экстрагенитальной патологии у беременных заболевания почек и [1,3,4] мочевыводящих путей занимают второе место после болезней сердечно-сосудистой системы и представляют опасность, как для матери, так и плода. В свою очередь беременность может способствовать возникновению почечной патологии, либо обострению, латентно протекающих до беременности, хронических заболеваний почек. [1,3.] Инфекция проникает в мочевые пути восходящим путем (из мочевого пузыря), нисходящим – лимфогенным (из кишечника, особенно, при запорах), гематогенным (при различных инфекционных заболеваниях). [1, 3, 4].

Пиелонефрит - наиболее частое заболевание при беременности (от 6 до 12%), при котором страдает концентрационная способность почек. Пиелонефрит оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и состояние плода. Наиболее частые осложнения беременности - поздний гестоз, невынашивание, внутриутробное инфицирование плода. Беременных с пиелонефритом относят к группе высокого риска. Чаще всего пиелонефрит обнаруживают в сроке беременности - 12-15 недель, 24-29 недель, 32-34 недель, 39-40 недель, в послеродовом периоде на 2-5 и 10-12 сутки. Беременные, больные пиелонефритом, должны быть госпитализированы при каждом обострении заболевания, при появлении признаков позднего гестоза, ухудшении состояния плода (гипоксия, гипотрофия) [1, 3, 4].

Жизнеспособность и нормальная деятельность организма зависят не только от артериального кровотока, а также от необходимости вывода метаболитов из тканей, что обеспечивается путем нормализации активной деятельности лимфатической системы, которые представляют собой единый дренажный комплекс) [2]. Синдрому эндогенной интоксикации, который осложняет течение болезни, осложненной полиорганной недостаточностью, принадлежит особая роль в процессе возникновения множества патологий [2, 4].

Спектр свободных аминокислот (САК) плазмы крови является весьма информативным показателем состояния азотистого обмена организма [1, 3.]. Однако информация о содержании отдельных САК в плазме крови беременных женщин крайне скудна. Данных о применении СЛД при ГП не выявлено.

Цель исследования: Разработка новой тактики лечения беременных женщин с гестозным пиелонефритом с использованием полифункциональных препаратов осмотического действия (ППОД) и отечественного энтеросорбента «Фиброфит» для глобальной стимуляции лимфатического дренажа (СЛД), интерстициально-гуморального транспорта (ИГТ) и реабилитации эндоэкологического равновесия организма беременной женщины и плода.

Материал и методы: Клинический материал - 145 беременных с гестозным пиелонефритом (ГП), поступивших в стационар. Из них контрольная группа (КГ) из 85 больных получала традиционное лечение, а такое же лечение больных основной группы (ОГ) – 60 беременных было дополнено применением указанных выше препаратов по специальной схеме. Эффективность комплексной терапии в группах оценивалась по частоте и срокам исчезновения клинических симптомов ГП на основании мониторинга ведущих симптомов, показателей клинико-биохимических и бактериологических анализов крови, мочи, индексов интоксикации и по оценке количества спектра САК в крови и моче.

Результаты: После лечения с использованием СЛД в ОГ было отмечена в 1,8 раз большая частота устранения клинических проявлений ГП по сравнению с КГ. Была отмечена ускоренная по сравнению с КГ нормализация лабораторных показателей, что позволило сократить курсовые дозы антибактериальных препаратов. После выписки из стационара 16% больных из КГ на протяжении беременности повторно обращались за помощью или для госпитализации по поводу рецидива болезни, в то время как в ОГ такого не наблюдалось. Применение энтеросорбента обеспечило стойкую нормализацию функции кишечника. Таким образом, протекание беременности и родов у пациенток получавших энтеросорбцию «Фиброфитом» и СЛД было достоверно более благоприятным, чем у пациенток получавших традиционную терапию.

Суммарное содержание САК в плазме крови беременных женщин с ГП по сравнению с здоровыми беременными было достоверно - в среднем на 22-27% снижено. Наиболее снижено содержание гликогенных САК (на 34-37%), протеиногенных (на 23-28%), в том числе незаменимых (на 20-28%) САК и иммуноактивных САК (на 19-22%). Значительное снижение концентрации иммуноактивных аминокислот у больных с ГП может, среди других факторов, способствовать клиническому проявлению у них большего числа инфекционных проявлений, в частности, урогенитальных инфекций. Наиболее значительно снижена по сравнению с здоровыми беременными концентрация орнитина (на 96-104%), глутамина (на 43-46%), лейцина (на 33-52%), метионина (на 32-42%), гистидина (на 25-30%).

С другой стороны, значительно и достоверно повышен уровень гомоцистеина (на 40-41%), триптофана (на 48-49%), этаноламина (на 29-33%), аргинина (на 10-19%) и, кроме того, незначительно пролина на (4-9%). Повышение уровня гомоцистеина даже на 0,5 мкм/л выше нормы ведет к увеличению риска нефропатий, сахарного диабета, гипертензии и др., что позволяет считать эту САК прогностическим показателем осложненной беременности [1, 3]. Избыточное содержание триптофана интенсифицирует синтез серотонина. Поскольку повышенный уровень серотонина влечет за собой нарушения метаболизма, спазм гладкой мускулатуры и т.д., прогнозировать родовые и послеродовые осложнения представляется возможным и по содержанию предшественника серотонина - триптофана в плазме крови беременных в начале III триместра.

Выводы: Применение СЛД улучшает эндоекологический статус организма и ускоряет выздоровление беременных женщин с ГП. Данные об изменении содержания САК в крови матери при развитии акушерских патологий аргументируют необходимость метаболической терапии.

1. Сафронова Л.А. Русский медицинский журнал, 2006 8(18), 778.
2. Левин Ю.М. (ред.). Новый уровень лечения и оздоровления. Общеклиническая лимфология и эндоекологическая медицина, Москва, 2008, 296 с.
3. Шехтман М.М., Павлов В.В., Линева О.И. Почки и беременность. Самара: ГП «Перспектива», 2000, 256 с.

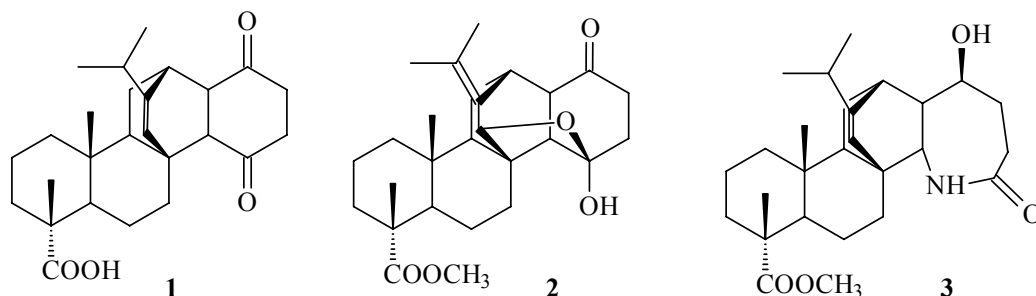
ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

О.Б. Казакова, И.Е. Смирнова, Е.В. Третьякова

Институт органической химии УНЦ РАН,
450054, Уфа, просп. Октября, д. 71
obf@anrb.ru

Поиск новых эффективных и нетоксичных противовирусных агентов на основе растительных метаболитов является актуальной задачей медицинской химии.

Ранее нами показано, что производные хинопимаровой кислоты – диенового аддукта левопимаровой кислоты и *n*-бензохинона, обладают активностью в отношении птичьего гриппа А (H7N1) [1]. В данной работе исследована активность соединений **1** - **3** в отношении возбудителей вирусных респираторных инфекций *in vitro* в подразделениях National Institute of Allergy and Infectious Diseases (“NIAID”, США, www.niaid-aacf.org).



Установлено, что дигидрохинопимаровая кислота **1** обладает умеренной активностью в отношении гриппа А (H1N1) (EC_{50} 4.5 $\mu\text{g/ml}$; IC_{50} >100 $\mu\text{g/ml}$, SI >22). Параметры активности для соединения **2** в отношении вирусов гриппа А (H1N1) и (H3N2) составляют: EC_{50} 3.2 и 2.6 $\mu\text{g/ml}$; IC_{50} >100 и >100 $\mu\text{g/ml}$, SI >31 и >38, соответственно. Соединение **3** в отношении указанных респираторных инфекций активности не показало. В предварительных исследованиях активности соединений **1** и **2** в отношении вируса папилломы (штамм HPV-11) обнаружена их высокая активность с индексами селективности SI 30 и 20, и наблюдалась некоторая цитотоксичность.

Таким образом, показано, что производные хинопимаровой кислоты проявляют противовирусную активность в отношении вирусов гриппа и папилломы.

Авторы выражают благодарность National Institute of Allergy and Infectious Diseases (“NIAID”, США, www.niaid-aacf.org) за исследование противовирусной активности.

1. Флехтер О.Б., Смирнова И.Е., Третьякова Е.В., Толстиков Г.А., Савинова О.В., Борко Е.И. Биоорган. Химия, 2009, 35, 424.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ *o*-ИЗОБОРНИЛФЕНОЛА НА МОЗГОВОЙ КРОВОТОК

**В.И. Смольякова, М.Б. Плотников, И.С. Иванов, Г.А. Чернышева,
А.В. Кучин, И.Ю. Чукичева**

*Научно-исследовательский институт фармакологии Сибирского отделения
Российской академии медицинских наук,
пр. Ленина 3, 634028, Томск, Россия*
*Институт химии Коми Научного центра Уральского отделения Российской академии наук,
ул. Первомайская 48, 167982, г. Сыктывкар, Россия*
mbp2001@mail.ru

В экспериментах была исследована способность производных *o*-изоборнилфенола увеличивать мозговой кровоток (МК), а также оценено возможное влияние молекулярной массы (ММ) заместителя в *орто*-положении на проявляемую ими активность. В работе использованы образцы производных *орто*-изоборнилфенола – 2-метил-6-изоборнилфенол, 2-(дибутиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенола гидрохлорид и 4-метил-2,6-диизоборнилфенол, синтезированных в Институте химии Коми НЦ УрО РАН.

Способность соединений повышать МК оценивали на 20 крысах-самцах Вистар массой 220-240 г. Животные были разделены на 4 группы по 5 животных в каждой: контроль получал крахмальную слизь, крысы опытных групп – 2-метил-6-изоборнилфенол (100 мг/кг), 4-метил-2,6-диизоборнилфенол (100 мг/кг) или 2-(дибутиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенол гидрохлорид (100 мг/кг). Соединения в виде суспензий в крахмальной слизи и эквивалентное количество крахмальной слизи (1 мл) вводили внутривентрикулярно через зонд 1 раз в день в течение пяти суток. На 5-е сутки, через 1 час после последнего введения проводили измерение МК в сонной артерии с помощью электромагнитного флоуметра MFV-1100 (Nihon Kohden, Япония).

В контрольной группе животных величина МК составила $5,1 \pm 0,4$ мл/мин. 2-Метил-6-изоборнилфенол не приводил к достоверному увеличению МК, в то время как 4-метил-2,6-диизоборнилфенол и 2-(дибутиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенола гидрохлорид увеличивали МК на 37% и 52% соответственно по сравнению с контролем.

С помощью регрессионного анализа установлено, что зависимость активности и ММ заместителя в *орто*-положении фенольного гидроксила у исследуемых производных *o*-изоборнилфенола описывается уравнением: $МК = 4,7156 + 0,0196 \cdot ММ$. При этом коэффициент множественной корреляции (R) составил – 0,5956; коэффициент детерминации (R^2) – 0,3547; $F = 8,2457$, $p = 0,0116$.

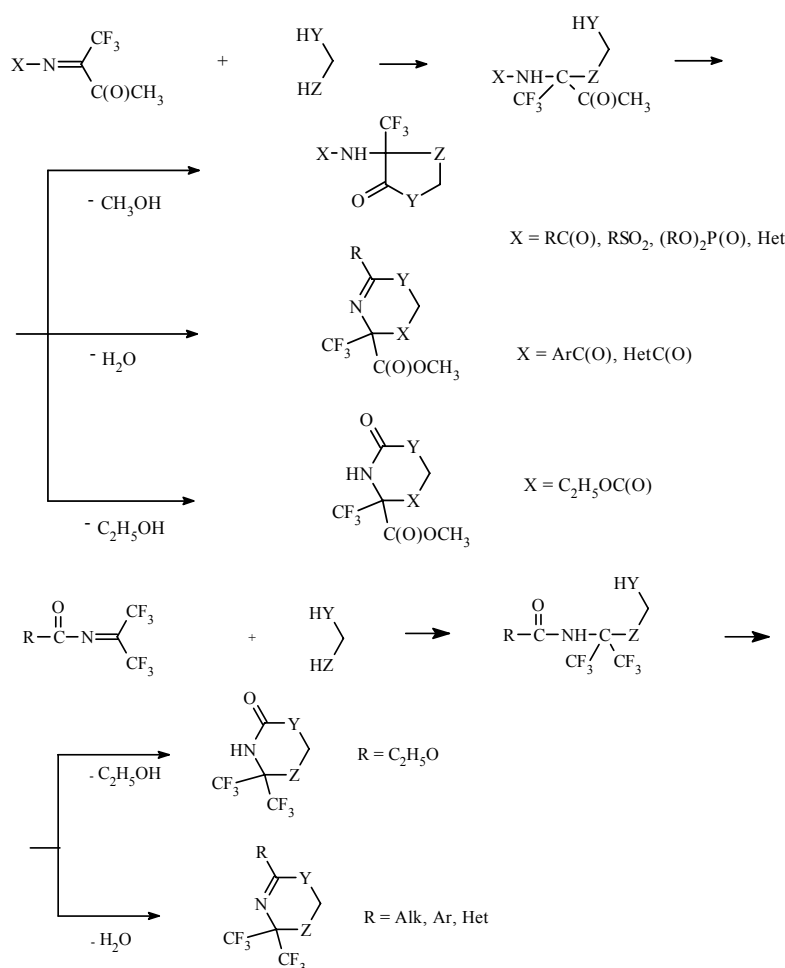
Таким образом, производные *o*-изоборнилфенола – 4-метил-2,6-диизоборнилфенол и 2-(дибутиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенола гидрохлорид способны увеличивать МК. В ряду исследуемых соединений увеличение МК пропорционально ММ заместителя в *o*-положении фенольного гидроксила.

ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ 1,2- И 1,3-БИСЭЛЕКТРОФИЛЫ В РЕАКЦИЯХ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ

В.Б. Соколов, А.Ю. Аксиненко, Т.А. Епишина, Т.В. Горева, И.В. Мартынов

*Институт физиологически активных веществ Российской академии наук
Российская Федерация, 142432 Московская обл. Черноголовка
alaks@ipac.ac.ru*

Разработаны эффективные препаративные методы синтеза фторсодержащих пяти- и шестичленных гетероциклов на основе превращений *N*-замещенных иминов метилтрифторпирувата и гексафторацетона в циклоконденсации с 1,3-бинуклеофилами, представленные следующими синтетическими алгоритмами:



В первых трех типах превращений участвуют метоксикарбонильная, ацильная или этоксикарбонильная группы, что позволяет вовлекать в подобные реакции не только ацилимины МТФП, но и другие различные *N*-замещенные имины МТФП, во втором типе превращений участвуют ацильная или этоксикарбонильная группы *N*-замещенных иминов ГФА. Рассмотрены возможности молекулярного дизайна биологически активных амидов фторсодержащими пяти- и шестичленными гетероциклами.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы ОХНМ РАН
«Биомолекулярная и медицинская химия» и РФФИ
(проекты № 08-04-12074-офи, 08-03-00793-а).*

ЗАМЕЩЕННЫЕ ПО НИЖНЕМУ ОБОДУ СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАКАЛИКС[4]АРЕНОВ И ИХ КОНЬЮГАТЫ С КЛАТРОХЕЛАТАМИ

**С.Е. Соловьева, А.А. Тюфтин, Я.З. Волошин, М.Грюнер, И.С. Антипин,
А.И. Коновалов**

*Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН
420088, Казань, ул. Арбузова, 8
svsol@iopc.knc.ru*

*Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН,
119991, Москва, ул. Вавилова, 28
Technical University, Bergstr. 66c D-01062 Dresden, Germany*

Одним из бурно развивающихся в последнее время направлений в супрамолекулярной химии является разработка и исследование свойств наноразмерных молекулярных и супрамолекулярных систем и устройств. Эти исследования носят не только фундаментальный характер, но обладают и практической значимостью для создания новых материалов в различных областях нанотехнологии и материаловедения: электроники, оптики, медицины и т.д. Наноразмерные молекулярные системы могут иметь в своем составе несколько структурных блоков, способных выполнять различные взаимодополняющие функции, что позволяет конструировать на их основе так называемые “smart” (интеллектуальные) материалы.

Каликсарены, получаемые в одну стадию, являются удобными молекулярными платформами для конструирования на их основе пространственно предорганизованных структур, обладающих ярко выраженными рецепторными и амфифильными свойствами. В ряду каликсаренов особое место занимают тиакаликс[4]арены с мостиковыми атомами серы, возможности модификации которых позволяют создавать широкий спектр прекурсоров для синтеза более сложных наноразмерных структур, в частности, конъюгатов с другими макроциклическими платформами с необходимыми функциональными свойствами. Клатрохелаты – макробициклические соединения с ионом металла, инкапсулированным в трехмерную полость лиганда, обладают возможностями для модификации в двух ортогональных направлениях (меридиональном и аксиальном). Они характеризуются высокой химической устойчивостью, наличием оптически и редокс-активного металлоцентра, способностью к иммобилизации на поверхности подложки меридиональной или аксиальной плоскостями.

Объединение этих двух макроциклических платформ - каликсаренов и клатрохелатов, позволит создавать наноразмерные молекулярные структуры, объединяющие привлекательные свойства составляющих их строительных блоков.

В настоящей работе обсуждается стратегия и синтез представителей нового класса макроциклических соединений – конъюгатов тиакаликс[4]аренов и клатрохелатов – трисдиоксимата железа (II), структурные и пространственные факторы, влияющие на их образование. Структура и конформации впервые полученных исходных соединений - меркаптопроизводных тиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* с различным числом метиленовых групп в спейсерах (2–5), а также конъюгатов были охарактеризованы методами ЯМР (1H, 13C, 19F, 11B, 2D ЯМР), ИК спектроскопии, масс-спектрометрии.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 08-03-00399

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ БИЛИРУБИНА И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

А.В. Соломонов, Е.В. Румянцев, Е.В. Антина

*Ивановский государственный химико-технологический университет,
Россия, 153000, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 7
evr@isuct.ru*

*Учреждение Российской академии наук Институт химии растворов РАН,
Россия, 153045, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1
eva@isc-ras.ru*

Недавно было установлено [1], что увеличение дозы аскорбиновой кислоты подавляет биосинтез метаболитов билирубина в моче у крыс, и наоборот, при недостатке аскорбиновой кислоты в рационе, наблюдается аномально высокая скорость окисления билирубина. Таким образом, клинически показано, что билирубин составляет конкуренцию одному из самых эффективных антиоксидантов – аскорбиновой кислоте. В этой связи особую ценность приобретают результаты исследования окислительных превращений этих двух соединений при совместном присутствии. Данная работа продолжает изыскания коллектива авторов по изучению антиоксидантной и антирадикальной активности билирубина в различных модельных реакциях. Цель настоящего исследования – изучить кинетику реакций окисления билирубина и аскорбиновой кислоты при совместном присутствии.

Анализ спектральных и кинетических данных по окислению билирубина и аскорбиновой кислоты, как по отдельности, так и совместно в присутствии пероксида водорода и кислорода воздуха в качестве окислителей позволил получить наблюдаемые константы скоростей окисления. Кроме того, в спектрах поглощения ни в одном из случаев не зафиксировано образование радикальной формы аскорбиновой кислоты, дегидроаскорбиновой кислоты и биливердина, продукта получающегося в результате окисления билирубина по $-CH_2-$ мостику, соединяющего два дипирролилметеновых фрагмента.

Результаты обработки спектральных данных свидетельствуют о частных первых порядках как по аскорбиновой кислоте, так и билирубину, что находится в согласии с данными литературы. Анализ наблюдаемых констант скоростей реакций окисления (табл.) показывает, что аскорбиновая кислота в свободном состоянии окисляется в среднем в 2 раза быстрее билирубина. Окисление кислоты молекулярным кислородом происходит быстрее по сравнению с пероксидом водорода, в то время как для билирубина наблюдается обратная закономерность.

Таблица

Наблюдаемые константы скоростей реакций окисления билирубина, аскорбиновой кислоты и их смеси модельными окислителями

Система (в скобках указана длина волны на максимуме поглощения)	$k_{\text{набл}} \cdot 10^4, \text{с}^{-1}$
Аскорбиновая кислота + O_2 (265)	2.45
Аскорбиновая кислота + H_2O_2 (265)	2.02
Билирубин + O_2 (438)	1.08
Билирубин + H_2O_2 (438)	1.31
Аскорбиновая кислота + Билирубин + O_2 (265)	1.35
Аскорбиновая кислота + Билирубин + O_2 (438)	9.01
Аскорбиновая кислота + Билирубин + H_2O_2 (265)	1.05
Аскорбиновая кислота + Билирубин + H_2O_2 (438)	1.36

Данные по константам скоростей реакций окисления показывают, что в свободном состоянии аскорбиновая кислота окисляется быстрее билирубина, однако в смеси билирубин предохраняет витамин С от окисления – константа скорости реакции окисления ВР возрастает, в то время как константа скорости реакции окисления аскорбиновой кислоты падает по сравнению с окислением их в свободном состоянии как при использовании пероксида водорода, так и кислорода воздуха в качестве окислительных агентов.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для молодых российских ученых – кандидатов наук (проект № МК-313.2009.3), а также АВЦП «Развитие научного потенциала высшей школы (2009-2010 гг.)» (проект № 2.1.1/827) и ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (госконтракт № 02.740.11.0253).

1. Yamaguchi T., Hashizume T., Tanaka M. et al. European J. of Biochemistry, 1997, 245, 2, 233.

НОВЫЕ КОНСЕРВАНТЫ ДЛЯ ХРАНЕНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ

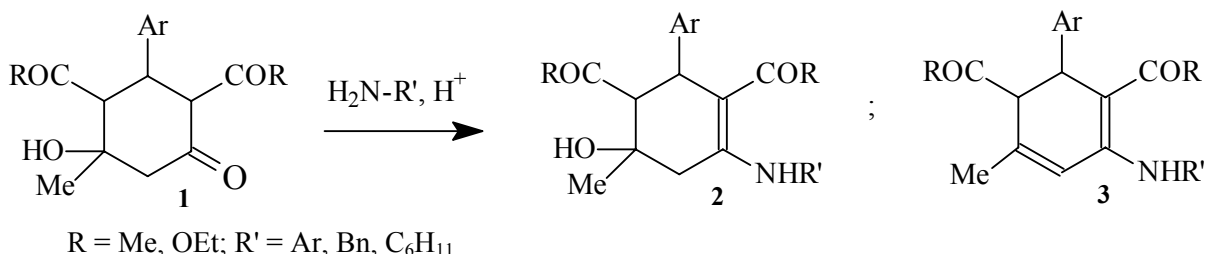
В.В. Сорокин, О.П. Плотников, А.П. Кривенько

*Институт химии Саратовского государственного университета им. Н.Г.Чернышевского
sorokinvv@info.sgu.ru*

Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»

Актуальной проблемой химии и медицины является создание эффективных сред для хранения коллекционных штаммов микроорганизмов. Широкий круг новых соединений испытан в качестве консервантов при хранении микроорганизмов в условиях лиофилизации и криоконсервации, а также как биостимуляторы в процессе вывода микроорганизмов из состояния анабиоза. Оказалось, что высокие защитные свойства сред консервирования обусловлены высокой антиокислительной активностью входящих в них консервантов.

Нами целенаправленно был синтезирован ряд соединений, относящихся к классу циклогексенилариламинов и циклогексадиенилариламинов со структурными фрагментами, определяющими высокие антиоксидантные свойства.



Синтез енаминов осуществлялся путем аминирования карбонилзамещенных циклогексанонов **1** в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты (3%) [1]. Повышение концентрации кислоты способствует дегидратации енаминов **2** с образованием диенаминов **3**. К достоинствам метода получения новых консервантов типа **2,3** следует отнести использование доступного и дешевого исходного сырья (продуктов основного органического синтеза), простоту аппаратного оформления, высокий выход целевых продуктов (до 88%), что может иметь значение для их получения в больших количествах. Наиболее эффективными компонентами сред консервирования оказались диэтил 6-гидрокси-6-метил-2-(3-нитрофенил)-4-фениламиноциклогекс-3-ен-1,3-дикарбоксилат и диэтил 6-метил-4-(п-толил)амино-2-фенилциклогекса-3,5-диен-1,3-дикарбоксилат [1,2], использование которых позволяет увеличивать срок хранения бактерий семейств *Enterobacteriaceae* и *Bacillaceae* до 3,9 раз при сохранении жизнеспособности тестируемых объектов.

1. Сорокин В.В., Кузьмин М.В., Смирнова Н.С., Кожевникова Н.И., Кривенько А.П. ЖОрХ., 1994, 30, 4, 28.

2. Кривенько А.П., Сорокин В.В., Плотников О.П. Пат. 2291193 С2. (РФ). № 2005128208/15. Заявлено 09.09.05; Оpubл. 10.01.07.

3. Кривенько А.П., Сорокин В.В., Плотников О.П. Пат. 2299904 С1. (РФ). № 2005128211/13. Заявлено 09.09.05; Оpubл. 27.05.07.

ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА «МЕНТА-У»

**А.В. Стреляева, Д.В. Курилов, Е.Б. Кириченко, Е.Д. Стрельцова,
А.П. Ильина, А.О. Яковлев, С.С. Зуев, В.М. Садыкова**

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова
119992, Москва, ул. Трубецкая, 8
docstrelaeva@mail.ru*

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
⁶ Главный ботанический сад им. Н.В. Цицина РАН*

Нами получен углеводородный экстракт из воздушно-сухого сырья (листья) мяты перечной (*Mentha piperita* L., сем. яснотковые - *Lamiaceae*), где в качестве экстрагента использовался петролеум. Мы предполагаем возможность применения данного препарата в качестве комплексного средства как в гомеопатии (при соответствующей динамизации), так и в академической медицине в виде наружного противовоспалительного средства. Так, хорошо известен препарат «Меновазин» на основе ментола, обладающий противовоспалительным и отвлекающим фармакологическими эффектами.

В задачу наших исследований входило изучить спектрофотометрические характеристики углеводородного экстракта и сравнить с таковыми для чистого экстрагента – петролеума, который является многокомпонентной смесью углеводов.

Оптические спектры поглощения экстрагента (петролеума) и экстракта получены на однолучевом спектрофотометре Hitachi U 1900 при комнатной температуре и атмосферном давлении. Длина оптического пути кварцевой кюветы - 10 мм. Данные регистрировали и записывали с интервалом 2 нм, скоростью сканирования 1200 нм/мин в диапазоне от 1100 до 200 нм.

В спектрах экстрагента (рис. 1) зарегистрированы максимумы поглощения при 266 и 216 нм с абсорбцией поглощения 3.40 и 1.14 соответственно (при разбавлении петролеум-ЭтОН 1:500).

В углеводородном экстракте мяты (рис. 2) в диапазоне измерения от 1100 до 200 нм (при разбавлении углеводородный экстракт-ЭтОН 1:50) зарегистрированы дополнительные пики с максимумами поглощения при 667, 609, 560, 534, 505, 471 и 408 нм с абсорбцией поглощения 0.54, 0.12, 0.09, 0.13, 0.18, 0.27 и 1.01 соответственно.

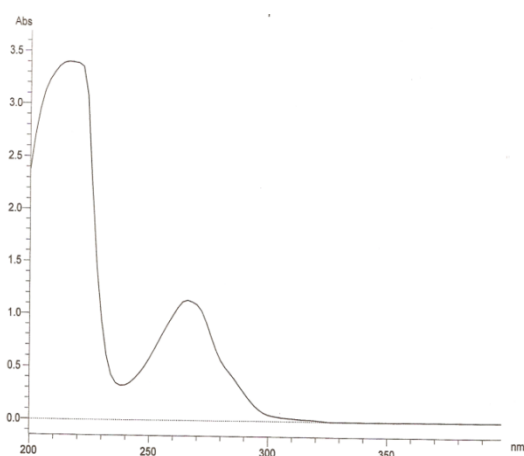


Рис. 1. Спектр поглощения экстрагента

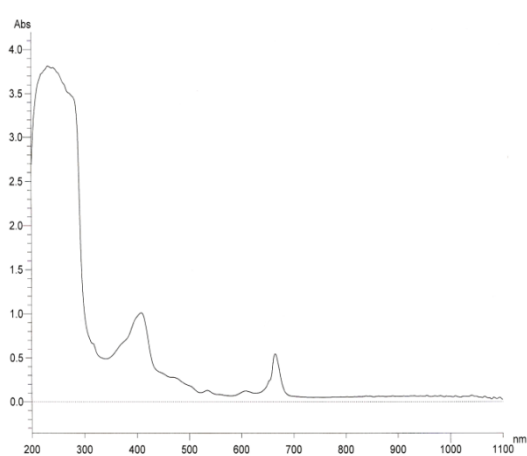


Рис. 2. Спектр поглощения углеводородного экстракта мяты

В углеводородном экстракте мяты упомянутые полосы поглощения соответствуют феофитину *a*. Полосы поглощения соединений терпенового ряда в экстракте мяты, по-видимому, попадают в область, где интенсивно поглощают компоненты экстрагента.

На основе углеводородного экстракта мяты получен гомеопатический препарат «Мента-У» и изучена хроническая токсичность на модели *in vivo* – цыплятах.

Отобрано к эксперименту 60 цыплят месячного возраста, разделенных на 6 групп по принципу аналогов. Для испытания гомеопатического препарата «Мента-У» проведены обследования животных с участием птицеводов, ветеринарных врачей, врачей-лаборантов. В 6-ти группах цыплят до введения препарата по данным общего анализа крови нет статистически достоверной разницы.

Цыплят месячного возраста птицеводы называют подрощенный молодняк кур. Каждая группа подрощенного молодняка кур содержалась в специальной метал-лической клетке, в которой находились вместе 5 курочек и 5 петушков. Гомеопатический препарат «Мента-У» испытывали в разведениях СЗ в виде крупки. Схема испытаний в 6-ти группах животных представлена в таблице.

Таблица

Схема испытаний в 6-ти группах животных

Номер группы	Испытуемые в группе получали *)	Доза, форма вводимой субстанции **)
1	дистиллированную воду	4 мл
2	гомеопатический препарат «Мента-У»	4 крупинки препарата в 4 мл дистиллированной воды
3	плацебо	4 крупинки молочного сахара, не содержащие гомеопатического агента, в 4 мл дистиллированной воды
4	углеводородный экстракт из мяты	1 мл
5	интактная	-
6	углеводородный экстрагент	1 мл

*) Эксперимент проводили в течение 30-ти дней. Животные получали препарат внутрь индивидуально за 20-40 минут до кормления 3 раза в день (утром, днем и вечером). Перед введением препарат растворяли в дистиллированной воде и по общепринятой гомеопатической методике проводили динамизацию, т. е. последующее за разведением встряхивание, способствующее усилению эффекта.

**) Гомеопатическая крупка – молочный сахар (лактоза) в виде гранул - в процессе приготовления препарата обрабатывается раствором, полученным из исходного экстракта последовательным разведением.

В течение всего эксперимента птица чувствовала себя хорошо, нормально росла и развивалась, аппетит хороший, активна, перья блестящие, видимые слизистые бледно-розового цвета, растущие гребешки ярко-красные. Однако, группа, получавшая углеводородный экстракт из мяты, и группа, получавшая углеводородный экстрагент, т.е. группы 4 и 6, отличались от остальной птицы: почти все животные страдали диареей и в значительно большем количестве употребляли воду.

Изучены показатели крови подопытных цыплят. Цифровой материал исследований крови показывает, что после введения ежедневно в течение 30-ти дней подряд гомеопатического препарата «Мента-У» произошло статистически достоверное ($P < 0.05$) увеличение в крови содержания гемоглобина и количества эритроцитов. Самая высокая живая масса, биохимические и иммунологические показатели крови оказались у птицы, получавшей гомеопатический препарат «Мента-У».

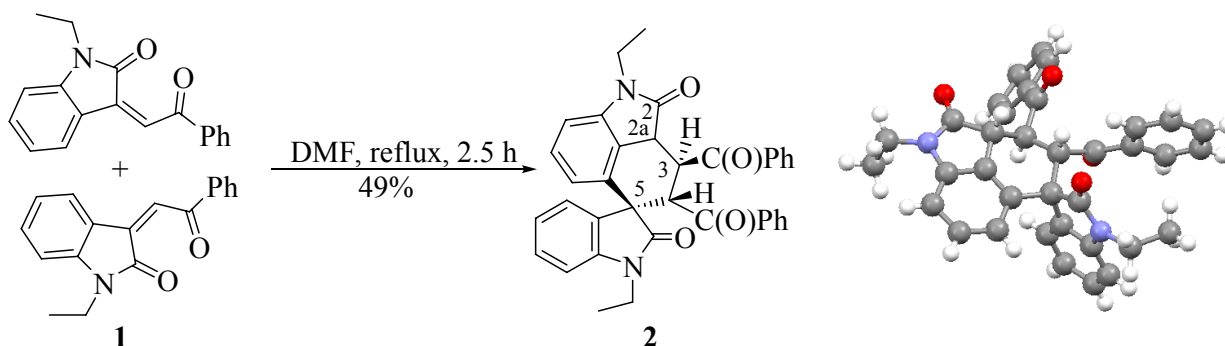
СИНТЕЗ И СТРУКТУРА ПРОДУКТА РЕАКЦИИ [2+4]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ 1-ЭТИЛ-3-(2-ОКСО-2-ФЕНИЛЭТИЛИДЕН)2-ИНДОЛИНОНА

**Н.П. Сукман, О.М. Радул, С.И. Погребной, В. Вихер, М. Гданец,
Ю.А. Симонов, Ф.З. Макаев**

*Институт химии АН Молдовы
Академическая 3, MD-2028, Кишинев, Молдова
Химический факультет Университета им. А. Мицкевича,
60-780, Познань, Польша
Институт прикладной физики АН Молдовы
Академическая 5, MD-2028, Кишинев, Молдова
flmacaev@cc.acad.md and flmacaev@gmail.com*

Присоединение алкенов к диенам, известное как реакция Дильса-Альдера, является одним из методов построения биологически активных шестичленных карбоциклических соединений. В этом процессе необходимо, во-первых, чтобы в переходном состоянии диен имел *цис*-конфигурацию, во-вторых, чтобы диен и алкен подходили друг к другу в параллельных плоскостях.

Установлено, что кипячение известного 1-этил-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)2-индолинона **1** [1] в растворе ДМФА за 2.5 часа дает *спиро*оксиндол **2**. Стерически затрудненный способ присоединения, вероятно, является результатом комбинации дипольного и вандер-вагльсового притяжений в сочетании орбитальных взаимодействий карбонильных групп с диеновой системой.



Строение и кристаллическая структура вещества **2** с т.пл. 221-223⁰С установлена на основании данных РСА. Эксперимент получен на Cu K α излучением в приборе Oxford diffraction. Кристалл триклинный, пространственная группа симметрии $P\bar{1}$: $a = 11.003(1)$, $b = 11.595(1)$, $c = 12.268(1)$ Å, $\alpha = 71.62(1)^\circ$, $\beta = 73.36(1)^\circ$, $\gamma = 78.38(1)^\circ$. $Z = 2$, состава C₃₆H₃₀N₂O₄. R фактор = 3.41 %. В молекулярной структуре вещества **2** индолиноновый и гексагидробенз[*cd*]индолиноновый фрагменты *спиро*-сочленены по атому C(5) с диэдральным углом 108.51(1)⁰.

1. *Macaev F.Z., Radul O.M., Shterbet I.N., Pogrebnoi S.I., Sucman N.S., Malinovskii S.T., Barba A.N., Gdaniec M. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 43, 298, 2007.*

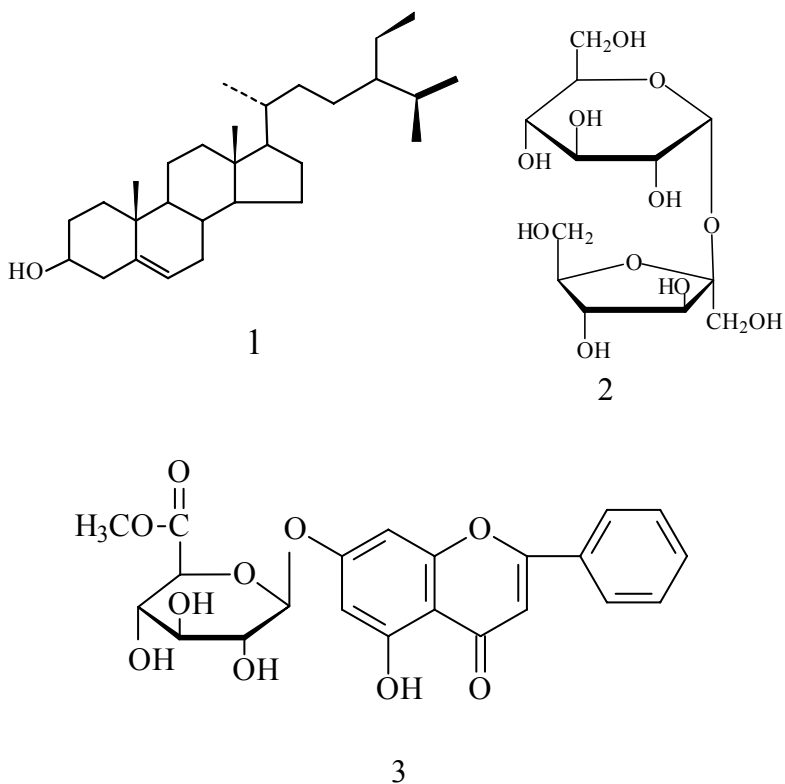
КОМПОНЕНТЫ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *SCUTELLARIA SCHACHRISTANICA*

З.О. Ташматов, К.А. Эшбакова

Институт химии растительных веществ им. акад.С.Ю. Юнусова АН РУз
700170, Ташкент пр. М. Улугбека 77
e_komila@yahoo.com

Продолжая исследование этилацетатной суммы *Scutellaria schachristanica*, наряду с ранее выделенными веществами хризином, гиспудилином, 5,7-диокси-3-метоксифлавоном, апигенином, скутеллареином, апигенин-7-О-гликозидом, скутеллареин-7-О-β-D-гликопиранозидом, лютеолин-7-О-гликуронидом путем рехроматографии на силикагеле в системе хлороформ:метанол (12:1, 7:1, 4:1) выделили еще три веществ. При изучении спектральных данных (УФ- с добавлением +NaOAc, ИК-, ¹H, ¹³C ЯМР, DEPT) сравнительно с литературными, а также непосредственным сравнением с достоверными образцами эти вещества идентифицировали с β-ситостерином (1), сахарозом (2) и хризин-7-О-метилкуранидом (3).

β-Ситостерин, сахараза и хризин-7-О-метилкуранид из растения *Scutellaria schachristanica* выделены впервые.



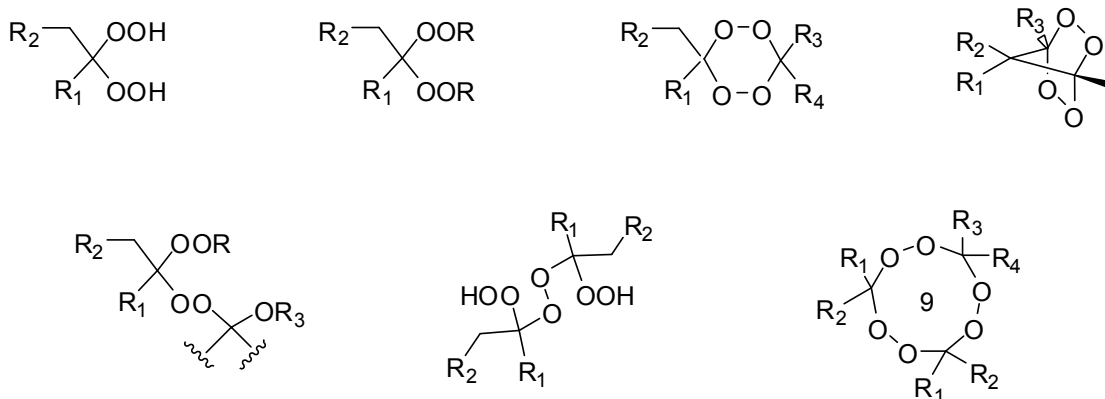
ГЕМИНАЛЬНЫЕ БИСПЕРОКСИДЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ АНТИПАРАЗИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

А.О. Терентьев, Д.А. Борисов, О.В. Кривых, В.В. Семенов, Г.И. Никишин

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва

В последние десятилетия химики и специалисты по разработке лекарственных средств уделяют органическим пероксидам повышенное внимание, оно обусловлено поиском препаратов для лечения паразитарных заболеваний, таких как малярия и гельминтозы. В создании эффективных пероксидных противомалярийных средств достигнуты значительные успехи – природный пероксид артемизинин и его полусинтетические производные широко используются в медицинской практике. Среди синтетических пероксидов обнаружены соединения с активностью равной или превосходящей артемизинин. Для ряда пероксидов отмечена противоопухолевая и рост-регуляторная активность.

Ключевым классом соединений для поиска антипаразитарных препаратов являются геминальные биспероксидные соединения. Нашей группой предложены общие подходы к синтезу таких ключевых структурных видов геминальных биспероксидов как: геминальные бисгидропероксиды, геминальные биспероксиды, 1,2,4,5-тетраоксаны, мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны и 1,2,4,5,7,8-гексаоксананы.



Ряд полученных соединений проходит испытания на антипаразитарную активность в Швейцарском институте тропической медицины.

1. A.O. Terent'ev, Yu.N. Ogibin, A.V. Kutkin, M.M. Platonov, G.I. Nikishin. *Tetrahedron Letters* 2003, 44, 7359.
2. A.O. Terent'ev, A.V. Kutkin, Z.A. Starikova, M.Yu. Antipin, Yu.N. Ogibin, G.I. Nikishin. *Synthesis* 2004, 2356.
3. A.O. Terent'ev, M.M. Platonov, E.J. Sonneveld, R. Peschar, V.V. Chernyshev, Z.A. Starikova, G.I. Nikishin. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 7237.
4. A.O. Terent'ev, D.A. Borisov, V.V. Chernyshev, G.I. Nikishin. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 3335.

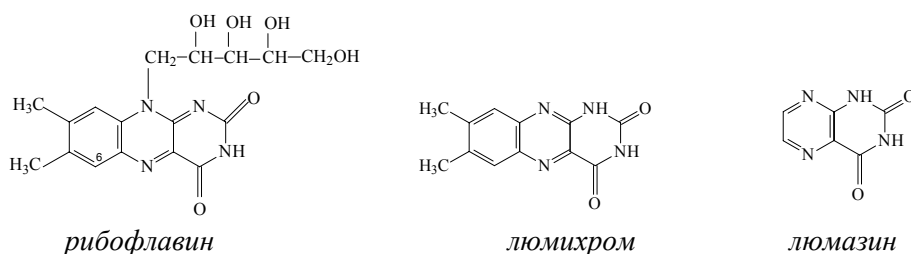
ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КАПСУЛИРОВАНИЯ ВИТАМИНА В₂ ПРИРОДНЫМИ ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ

И.В. Терехова, Е.В. Горбачев, Е.Е. Сулова, Р.С. Кумеев, Г.А. Альпер

*Институт химии растворов РАН
г. Иваново, ул. Академическая, д. 1
ivt@isc-ras.ru*

Рибофлавин (витамин В₂) – биологически активное вещество, необходимое для регуляции многих жизненно важных процессов и поддержания здоровья человека. Рибофлавин плохо растворим в воде и разрушается при облучении ультрафиолетовыми лучами с образованием биологически неактивных форм. Одним из способов стабилизации рибофлавина и повышения его растворимости в водных средах может быть капсулирование природными макроциклическими олигосахаридами – циклодекстринами. Циклодекстрины, состоящие в основном из 6-8 остатков глюкозы, обладают внешней гидрофильной поверхностью и внутренней гидрофобной полостью, за счет которой образуют водорастворимые комплексы включения с различными органическими соединениями.

В данной работе методами спектрофотометрии, ¹H ЯМР и квантово-химических расчетов исследована возможность образования комплексов включения α- и β-циклодекстринов с рибофлавином, люмихромом и люмазином в водном растворе при 298.15 К. Люмихром является одним из продуктов распада рибофлавина в нейтральной и кислой средах и отличается от него отсутствием боковой рибитильной группы. Люмазин представляет собой производное птеридина, структура которого частично соответствует рибофлавиону. Люмихром и люмазин были рассмотрены для выявления влияния строения молекул-гостей на протекание процессов комплексообразования, а также для определения движущих сил взаимодействия и способа образования комплексов.



Определено, что α- и β-циклодекстрины не образуют комплексов включения с люмазином. Вероятно, молекула люмазина, имеющая в своем строении большое количество гетероатомов способных к образованию водородных связей с молекулами растворителя (воды), сильно гидратирована в растворе, и это предотвращает комплексообразование. Рибофлавин и люмихром образуют с циклодекстринами комплексы состава 1:1 за счет проникновения бензольного кольца с боковыми метильными группами в макроциклическую полость. Как было обнаружено, строение реагентов оказывает существенное влияние на устойчивость комплексов. Результаты эксперимента и квантово-химических расчетов показали, что по сравнению с α-циклодекстрином, размеры полости β-циклодекстрина в большей степени соответствуют размерам молекул рибофлавина и люмихрома, и это является благоприятным для образования более устойчивых комплексов включения. Объемная боковая рибитильная группа рибофлавина препятствует более глубокому проникновению в полость макроцикла, в результате чего константы устойчивости комплексов β-циклодекстрина с рибофлавином значительно ниже соответствующих величин для комплексов с люмихромом.

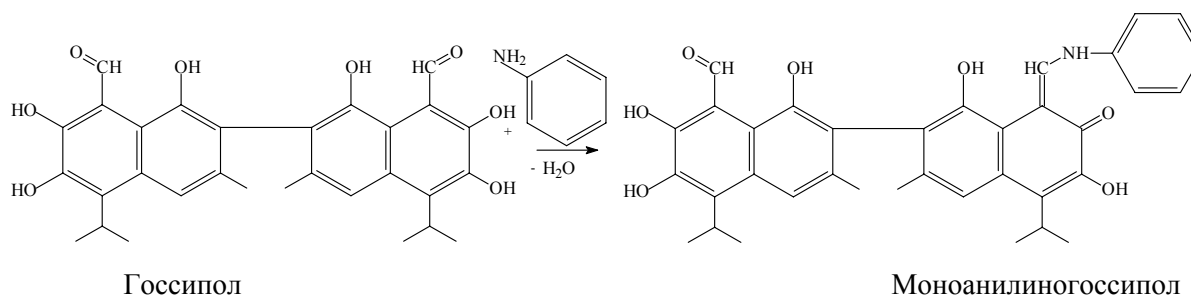
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №09-03-97563).

НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО МОНОАНИЛИНОГОССИПОЛА: ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ЕГО ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЫХОД

К.З. Тилябаев, В.В. Узбеков, А.М. Юлдашев, Б.Т. Ибрагимов

*Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз
100125, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83,
tilyabaevzaid@mail.ru*

Моноанилиногоссипол – несимметричный продукт конденсации госсипола (желтого альдегида нафтольного пигмента хлопчатника) с анилином, который был получен нами методом гомофазной реакции в низкотемпературных условиях. При этом было показано, что, сочетая низкотемпературный режим с условиями высокого разбавления, можно провести замещение только одной альдегидной группы в молекуле госсипола. Методами УФ-, ИК- и ^1H ЯМР-спектроскопии было доказано существование аминозамещенной части молекулы моноанилиногоссипола в енаминной таутомерной форме.



Изучение фунгицидной, противоопухолевой, антирадикальной и мембранной активности моноанилиногоссипола в сравнении с таковыми для его симметричного аналога (дианилиногоссипола) и самого госсипола показало, что, несмотря на то, что моноанилиногоссипол немного уступает по своей активности исходному субстрату (госсиполу), он все же обладает значительно более низкой «острой» токсичностью, чем госсипол; а в отношении активности он намного превосходит дианилиногоссипол. В связи с этим возникла необходимость оптимизировать практический выход моноанилиногоссипола, изучив влияние на него различных факторов, в частности, температуры.

Используя разработанную нами методику, мы провели реакции госсипола с анилином при -15°C и при $+20^\circ\text{C}$. Определение содержания компонентов реакционных смесей при наличии стандартов проводили с помощью ВЭЖХ. Содержание моноанилиногоссипола: 50% в реакционной смеси и 65% в продуктах (при -15°C); 66% в реакционной смеси и 77.7% в продуктах (при $+20^\circ\text{C}$).

Сравнительный ВЭЖХ анализ реакционных смесей, полученных при различных температурных условиях, показал, что при повышении температуры происходит более полная трансформация госсипола в продукты и равновесие смещается в сторону образования монопроизводного.

ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

З. Тиллябаев, А.А. Абдувахабов

*Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз
100125 Ташкент, ул. Мирзо Улугбека 83
tilyabaevzaid@mail.ru*

Весомым является вклад в химию алкалоидов выдающихся ученых Узбекистана академиком А.С.Садыкова и С.Ю.Юнусова, создателей известных школ исследователей в области биоорганической химии. Отличительной особенностью исследований, проводимых в этих школах, в отличие от других было не просто выделение и установление структуры алкалоидов Центральной Азии, но и выяснение механизма взаимосвязи между строением, функцией и физиологическим действием не только самих алкалоидов, но и их разнообразных химических модификаций. При взаимодействии алкалоида лупинина с хлорангидридами замещенных бензойных кислот синтезированы ряд беноиллупининов среди которых обнаружены вещества с выраженной проводниковой анестезией, а синтез производные лупинина с некоторыми амещенными анилинами привели к получению препаратов с высокой антиаритмической активностью, превосходящий по активности новокаинамид. Впервые осуществлен синтез производных алкалоида эфедрина и псевдоэфедрина с лупинином и эпилупинином, которые проявляли высокую антиферментативную активность и были использованы в качестве инструмента для исследования топографии активной поверхности таких гидролитических ферментов как холинэстераза эритроцитов крови человека и бутирилхолинэстераза сыворотки крови лошади. Эти соединения играют существенную роль при стандартизации получения ферментативных препаратов.

Фосфорорганические модификации алкалоидов лупинина, анабазина, пиперидина, морфолина, декагидрохинолина, эфедрина, псевдоэфедрина, сальсолина, сальсолидина, цитизина и др. послужило теоретической основой для создания избирательно действующих инсекто-акарицидов против вредителей хлопчатника а также синергистов потенцирующих активность промышленно выпускаемых химических средств защиты растений, в частности карбаматов, пиретроидов и микробиологических препаратов.

На основе природного сырья хлопчатника – госсипола синтезированы его производные путем конденсации с веществами, содержащими аминогруппы. Они как и фосфорорганические производные ионола оказались эффективными ингибиторами окислительной деструкции мембран микросом печени и холинэстераз, активность которых зависит от гидрофобности молекулы соединения.

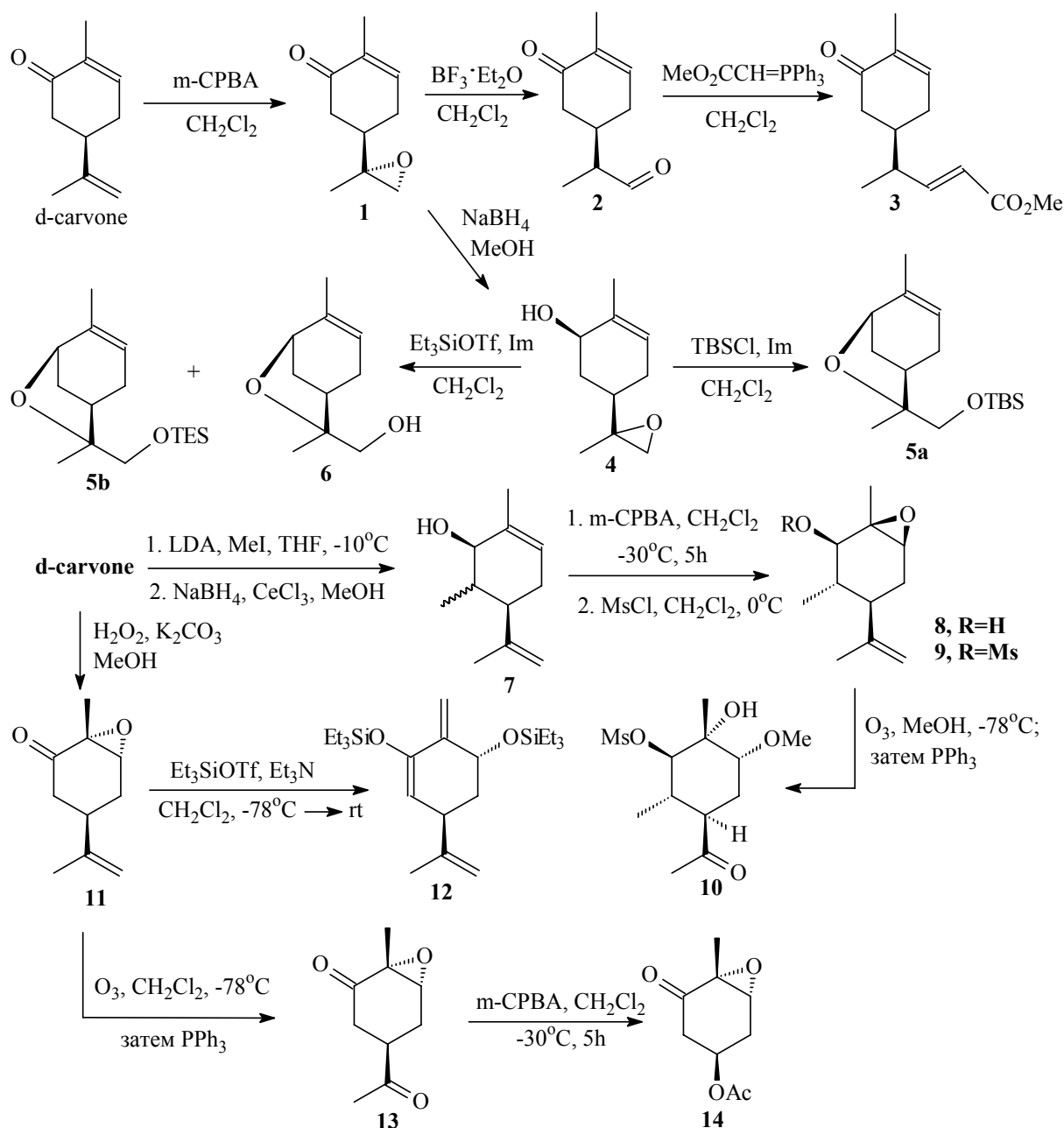
Таким образом, структурное многообразие природных соединений растительного происхождения с лабильной конформацией, придают им значительные синтетические возможности, и определяют их реакционную способность при алкилировании, ацилировании и процессах электрофильного замещения, а изучение физиологической активности представляет существенный интерес как для здравоохранения, так и для сельского хозяйства.

ХИРАЛЬНЫЕ БЛОКИ ИЗ D-КАРВОНА

С.А. Торосян, Р.Ф. Валеев, Ф.А. Гималова

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450054, Уфа, пр. Октября, 71
fangim@anrb.ru*

В последние годы доступный и дешевый *R*-(-)-карвон интенсивно используется в направленной синтезе сложных структур в качестве хиральной матрицы. В плане поиска трансформированных производных *d*-карвона, пригодных для последующего использования как базисные исходные в энантиоспецифичных синтезах нами разработаны блоки **2-10**, **12** и **14**, формулы и условия получения которых приведены ниже.

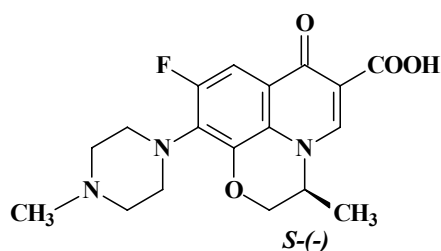


ОПТИМИЗАЦИЯ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ПРИМЕСИ (R)-ИЗОМЕРА В СУБСТАНЦИИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА

В.П. Краснов, А.А. Тумашов, Г.Л. Левит, С.К. Котовская, В.Н. Чарушин

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН
620041, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской / Академическая, 22/20,
ca@ios.uran.ru*

Левифлоксацин - энантиомерно чистый препарат, один из самых эффективных антибактериальных препаратов, представитель семейства трициклических фторхинолонов. Антибактериальная активность левофлоксацина в 2 раза выше, чем рацемического офлоксацина, и в 128 раз превышает активность (R)-антипода.



Важным достоинством препарата наряду с широким спектром действия на многие микроорганизмы, в т.ч. лекарственно-резистентные возбудители туберкулеза, является его хорошая переносимость.

В процессе производства необходим контроль энантиомерной чистоты субстанции левофлоксацина. Согласно установленным нормам содержание примеси (R)-изомера не должно превышать 0,2 %. Методика определения (R)-изомера, изложенная в фармакопейных статьях, предполагает использование обращенно-фазной ВЭЖХ с введением в подвижную фазу медного комплекса L-фенилаланина в качестве хирального селектора.

При воспроизведении указанных хроматографических условий, (колонка “Phenomenex Luna C 18(2)” с 19 % метанола в составе подвижной фазы, скорость элюирования 1 мл/мин, температура колонки 35 °С), было обнаружено наложение хроматографических пиков (R)-изомера и побочного продукта синтеза. Полное разделение этих соединений было достигнуто при уменьшении содержания органического модификатора в подвижной фазе до 17%, скорости потока элюента до 0,75 мл/мин и температуры колонки до 22 °С. Время удерживания левофлоксацина и (R)-изомера увеличилось приблизительно в 2 раза, до 16,5 и 19,3 мин, соответственно, но при этом улучшились характеристики хроматографического разделения. Так, эффективность колонки для обоих соединений достигла 10300 теоретических тарелок, а разрешение между пиками 4.

Следует отметить, что недостатком данной методики является длительная стабилизация колонки перед началом анализа, занимающая до 2-х часов, однако, предпринятые попытки решить задачу разделения энантиомеров другим методом с использованием хиральных колонок “Kromasil 3-Cellucoat RP” и “Chiral NEA N(RP)” не удалась.

*Работа выполнена при финансовой поддержке государственного контракта
№ 02.522.12.2011 «Разработка технологий синтеза соединений фторхинолонового ряда
и выпуск на их основе опытных партий антибактериального препарата левофлоксацина
для лечения широкого круга инфекций» и Уральского отделения РАН
(проекты 09-П-3-2001 и 09-И-3-2004).*

ТИОТЕРПЕНЫ НА ОСНОВЕ (*R,R*)- И (*R,S*)-МЕНТЕН-3-ОЛОВ

В.С. Тухватшин, Э.Р. Латыпова, Р.Р. Муслухов, Р.Ф. Талипов, Г.Ю. Ишмуратов

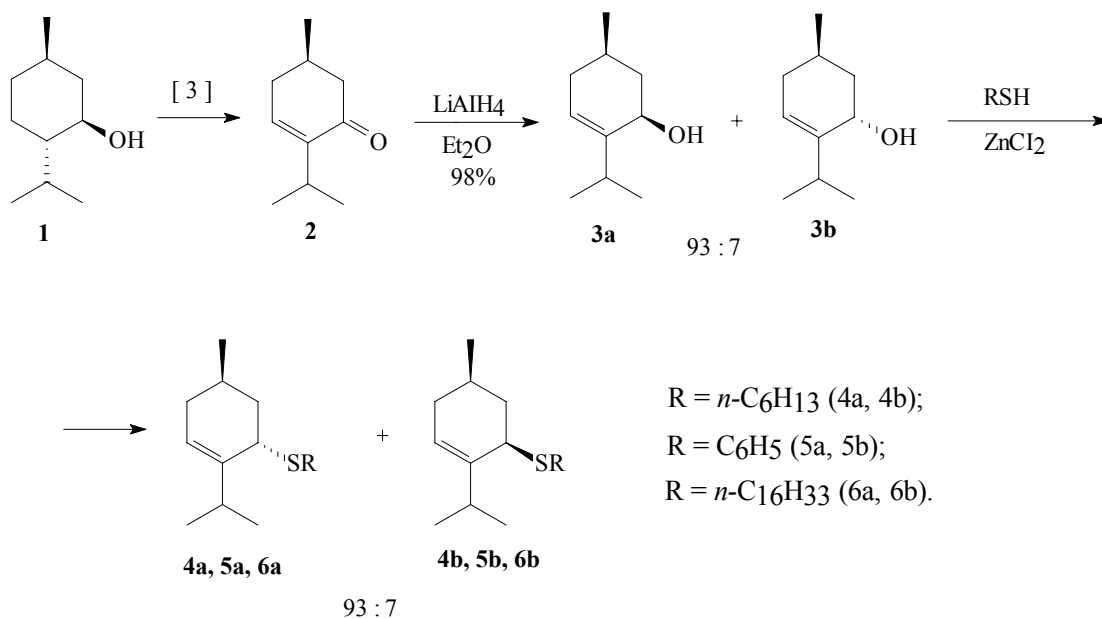
*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
Россия, 450054, Уфа, пр. Октября, 71
insect@anrb.ru*

*Башкирский государственный университет
Россия, 450074, Уфа, ул. 3. Валиди, 32
vadimtukhvatshin@yandex.ru*

Известно [1,2], что введение в молекулу (–)-карвеола и (+)-*цис*-вербенола сульфидной функции ведет к увеличению антимикотической активности данной группы соединений.

В связи с этим, нами были изучены реакции диастереомерных (~ 93: 7, по данным ГЖХ, ЯМР ¹H и ¹³C) (*R,R*)- и (*R,S*)-ментен-3-олов (**3a,b**) с *n*-гексилмеркаптаном, *n* гексадецилмеркаптаном и фенолмеркаптаном в присутствии хлорида цинка. В свою очередь, енолы (**3a,b**) получены с использованием несложных трансформаций доступного *l*-ментола (**1**) через стадию образования α,β-ненасыщенного циклического енона — (*R*)-4-ментен-3-она (**2**) [3].

Установлено, что реакция тиолирования ненасыщенных спиртов (**3a,b**) гладко протекает с замещением гидроксильной группы на сульфидную функцию и сопровождается полным обращением конфигурации кислородсодержащего асимметрического центра с образованием смеси (~ 93 : 7, по данным ЯМР ¹H и ¹³C) (*R,S*)- и (*R,R*)-диастереомерных сульфидов (**4a,4b**; **5a,5b**; **6a,6b**).



1. Vakulenko I.A., Startseva V.A., Nikitina L.E., Lisovskaja S.A., Glushko N.I., Frolova L.L., Kuckin A.V. International Conference «Organic Chemistry since Butlerov and Beilstein until present». St. Petersburg, 2006, 415.

2. Кузнецов И.В., Сурадиева Е.В., Старцева В.А., Никитина Л.Е., Лисовская С.А., Глушко Н.И. Региональная научно-практическая конференция «Синтез и перспективы использования новых биологически активных соединений», Казань, 2007, 24.

3. Treibs W., Albrecht H. J. Prakt. Chem., 1961, 3, 5-6, 291.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ДЕСКРИПТОРОВ АМИНОКИСЛОТ ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОАКТИВНОСТИ АНАЛОГОВ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Е.Ю. Тюнина, В.Г. Баделин, Г.Н. Левочкина

*Институт химии растворов РАН,
153045 г. Иваново, ул. Академическая, 1. Россия
tey@isc-ras.ru*

*Ивановский государственный химико-технологический университет
153000 г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, 7*

В последние годы значительно повысился интерес к структуре и функциям встречающихся в свободном состоянии в организме низкомолекулярных пептидов, выполняющих ряд специфических биологических функций. Среди них особо выделяют ангиотензин II (АТII), который обладает свойствами вазоконстриктора и образуется *in vivo* из белка-предшественника ангиотензиногена в результате последовательного действия нескольких протеолитических ферментов. Неактивный декапептид ангиотензин I (АТИ) под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АТПФ) превращается в активный октапептид АТII. Поиски эффективных ингибиторов АТПФ и оценка их биологической активности представляют интерес не только для исследования механизма ферментативного действия, но и для практической медицины с целью получения антигипертензивных препаратов. Один из подходов к оценке эффективности ингибиторов заключается в использовании методов корреляционного анализа для получения статистически значимых соотношений между функцией и структурой потенциального ингибитора или его активного фрагмента. В центре внимания данной работы – одновременное использование нескольких структурных дескрипторов разного уровня информативности для описания молекулярной структуры и построения модели структура-биоактивность. В качестве объектов исследования выбраны 48 дипептидов, входящих в структуру аналогов ингибиторов АТПФ. Проведен анализ возможности использования квантово-химических дескрипторов аминокислот, таких как дипольный момент, индекс поляризуемости, заряды на атомах, энергии высшей занятой и низшей незанятой молекулярных орбиталей и др. для описания имеющихся данных по биоактивности пептидов. Квантово-химические расчеты проводились с помощью программ комплекса HyperChem. Показано, что наибольшее влияние на биоактивность исследуемых соединений оказывают электронные свойства ($X(aa)$ - электроотрицательность и $Pol(aa)$ - полярность аминокислот, H_B - параметр, характеризующий способность к образованию водородных связей в пептидах). Используя методы регрессионного анализа, установлено корреляционное соотношение для оценки биоактивности пептидов, аналогов ингибиторов АТПФ: $\log(1/IC_{50}) = a_0 + b_1 Pol + b_2 X + b_3 V_w + b_4 H_B$, где $Pol = \sum n_i Pol(aa)$, $X = \sum n_i X(aa)$, n_i – частота появления каждой из аминокислот в пептидах, V_w – Ван-дер-Ваальсов объем пептида. Коэффициенты уравнения статистически значимы (при доверительной вероятности 0.95), значения коэффициента корреляции $r_{corr} = 0.868$, $SD = 0.46$, $F_{statistic} = 41.988$. Проведено обсуждение вкладов указанных дескрипторов, отражающих электронные и стерические свойства аминокислот, в активность пептидов. Показано, что эффективно ингибировали АТПФ те пептидные аналоги (с концентрацией (IC_{50}) 10^{-6} - 10^{-4} М), структура которых состояла как из полярного, так и неполярного аминокислотного остатков. По-видимому, это следует учитывать при дальнейшей модификации и улучшении ингибиторов столь важных энзимов.

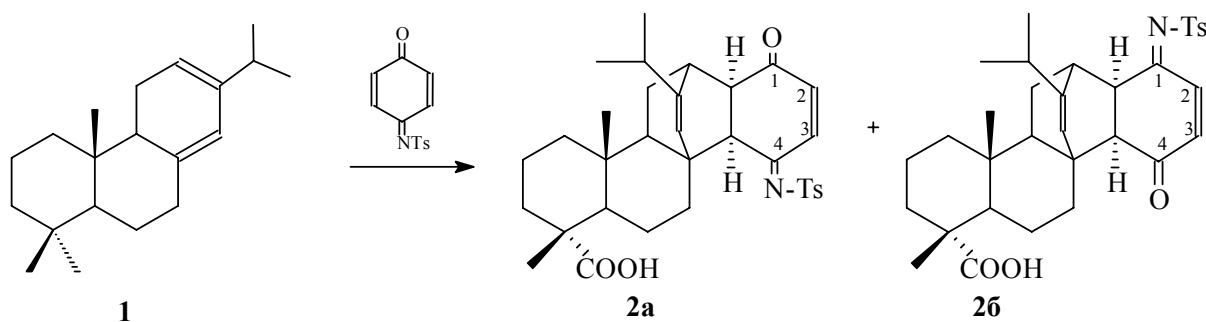
СИНТЕЗ НОВЫХ ХИНОНИМИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

А.Р. Узбеков, Г.Ф. Вафина

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
vafina@anrb.ru*

В последние годы интенсивно развиваются работы по химии и биологии диеновых аддуктов смоляных кислот. Этому вопросу посвящена обширная литература приведенная в [1]. Известно о разнообразной биологической активности соединений с аза-гетероциклическим фрагментом на основе смоляных кислот. Так, некоторые терпеновые хиноны ряда индола и карбазола являются антиоксидантами и обладают способностью защищать нейронные клетки. Амиды хинопимаровой и 3-хлорхинопимаровой кислот проявляют противовоспалительную активность [2].

В продолжение работ по синтезу новых производных хинопимаровой кислоты нами проведено исследование реакции Дильса-Альдера левопимаровой кислоты **1**, содержащейся в сосновой живице в количестве около 30%, с N-тозилхинониминимом.



Реакция протекает в смеси хлористый метилен – гексан с количественным выходом за 7 дней с образованием смеси региоизомеров **2a,б** в соотношении ~4:1, с преобладанием 4-N-тозилиминопроизводного хинопимаровой кислоты **2a**. Катализ ионной жидкостью (Bmim-BF₄) ускоряет протекание реакции - выход продуктов 90.5% за 4 часа, но не изменяет соотношения образующихся региоизомеров.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для ведущих научных школ № НШ-1725.2008.3 и программы фундаментальных исследований №7 Президиума РАН.

1. Галин Ф.З., Флехтер О.Б., Третьякова Е.В. Бутлеровские сообщения, 2004, 5(№ 2), 9.
2. Флехтер О.Б., Третьякова Е.В., Галин Ф.З., Карачурина Л.Т., Спирихин Л.В., Зарудий Ф.С., Толстиков Г.А. Хим.-фарм. ж., 2002, 36(8), 30.

ДИНАМИКА АНТИЛИЗОЦИМНОЙ АКТИВНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПЕНТАЦИКЛИЧЕСКИХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ

Т.М. Уткина, О.Л. Каргашова, О.Б. Казакова

*Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН
460000, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11,
labpersist@mail.ru*

*Институт органической химии УНЦ РАН,
450054, Уфа, просп. Октября, д. 71,*

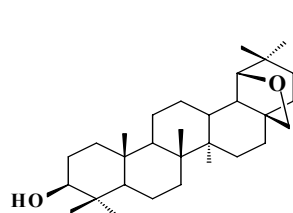
Выживание бактерий в макроорганизме реализуется через их адаптацию к факторам защиты хозяина и может быть связано с инактивацией последних. В настоящее время установлено, что микроорганизмы способны подавлять многие факторы естественной резистентности организма хозяина, такие как лизоцим, комплемент, лактоферрин и т.д. [1]. Ведется поиск лекарственных средств с антиперсистентной активностью [2, 3]. В настоящее время растет производство лекарственных препаратов, полученных путем синтетических трансформаций веществ, выделяемых из дикорастущих и культивируемых растений.

В связи с этим, интерес представляет поиск химически синтезированных веществ, подавляющих персистентный потенциал патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

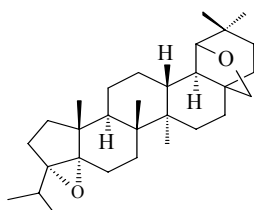
Нами была изучена динамика антилизоцимной активности (АЛА) микроорганизмов под влиянием пентациклических тритерпеноидов. Установлено, что химические соединения с разной степенью эффективности ингибировали способность *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* к инактивации лизоцима.

Показано, что соединения № 17, 18 и № 20 ингибировали антилизоцимный признак *K. pneumoniae* на 60% и более, соединения № 23, 26, 27 и № 21 – на 40-60% и соединение №25 понижало АЛА клебсиелл на 20-40%. Тогда как аллобетулин индифферентно действовал на АЛА *K. pneumoniae*.

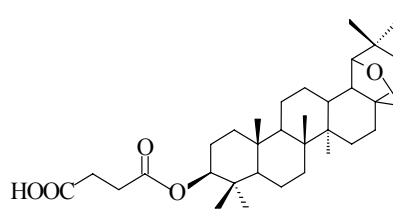
Отмечено, что соединение № 25 подавляло способность *S. aureus* к инактивации лизоцима на 60% и более, соединения № 23, 17, 20 и № 21 – на 40-60%, а аллобетулин, соединения № 26, 27 и №18 ингибировали персистентный признак золотистых стафилококков на 20-40%.



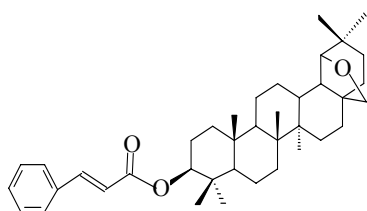
Аллобетулин



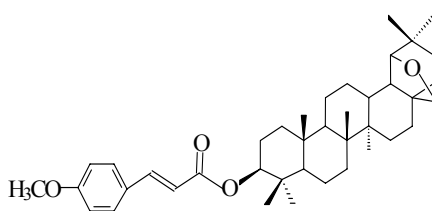
№ 23



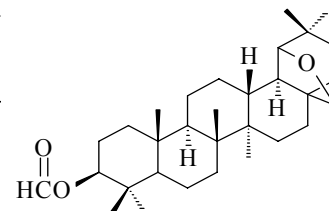
№ 25



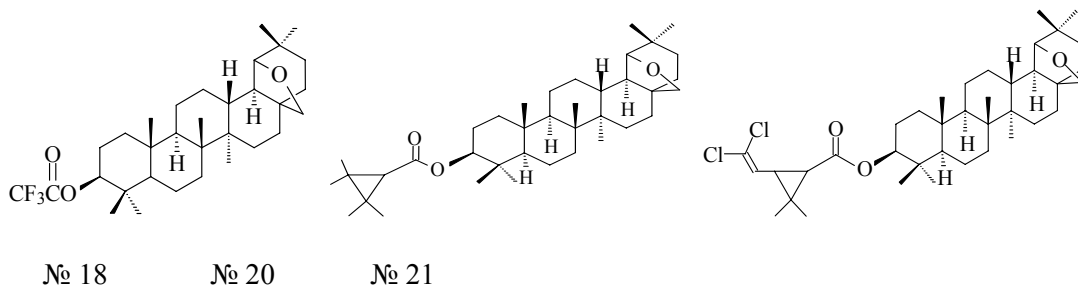
№ 26



№ 27

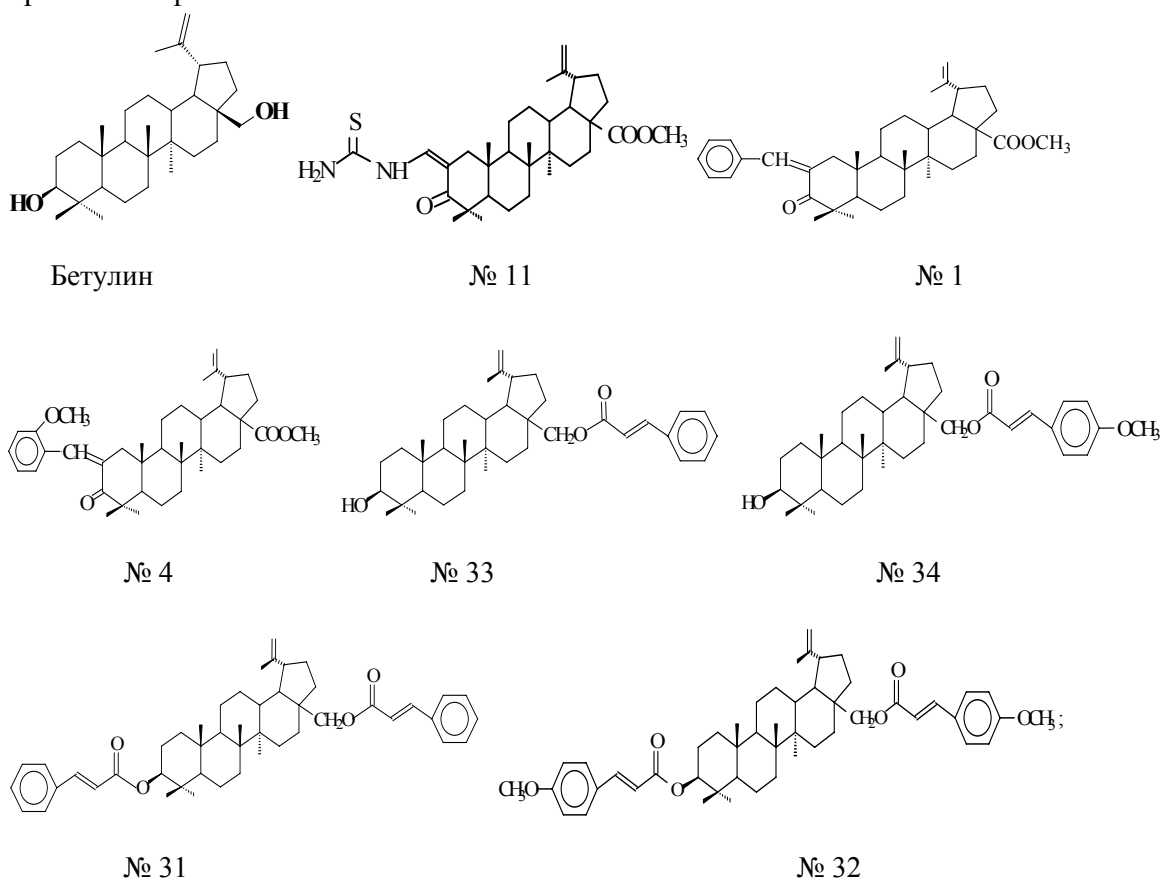


№ 17



Далее было показано, что соединение №31 ингибировало АЛА клебсиелл на 60% и более; бетулин, соединения №11, №34 и №32 – на 40-60%, тогда как соединения №1, №4 и №33 подавляли способность *K. pneumoniae* к инаktivации лизоцима на 20-40%.

Установлено, что соединения №11, №1, №4, №34 и №31 подавляли антилизоцимный признак *S. aureus* на 40-60%. Соединения №33 и №32 ингибировали АЛА золотистых стафилококков на 20-40%, и лишь бетулин индифферентно действовал на изученный персистентный признак стафилококков.



Таким образом, установлено, что пентациклические тритерпеноиды способны ингибировать наиболее часто встречающуюся и распространенную среди всех групп бактерий – антилизоцимную активность. Отмечено, что аллобетулин и его производные наиболее эффективно подавляли антилизоцимную активность *Klebsiella pneumoniae*, а бетулин и его производные – АЛА *Staphylococcus aureus*.

1. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий, М.: Медицина, 1999, 365 с.
2. Бухарин О.В., Челпаченко О.Е., Усвяцов Б.Я., Антибиотики и химиотерапия, 2003, 48, 5, 11.
3. Тарасевич А.В., Усвяцов Б.Я., Зыкова Л.С., Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии, 2003, 4, 8.

ЭТНЕРОСОРБЕНТ «ФИБРОФИТ» - КОМПОНЕНТ ЭНДОЭКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

**М.П. Филипов, В.Я. Джугостран, О.В. Календа, В.А. Антипа,
Я.М. Билан, Ф.З. Макаев**

*ГМСУ Институт Фтизиопневмологии им. К. Драганюка, СП ООО «Билфи»
Институт Химии АН Республики Молдова
Академическая 3, MD-2028, Кишинев, Молдова
flmacaev@cc.acad.md and val_djug@yahoo.com*

Установлено (Ю.М. Левин, 1965–1982), что в основе механизмов падения уровня здоровья и гиперсмертности лежит нарушение эндоэкологии организма: ахиллесовой пятой человечества оказалось окружающее клетки пространство – ближайшая среда обитания клеток. Накопление токсинов и различного рода бактерий, вирусов, изменения контактов, химических факторов в этом секторе стало причиной того, что «организменная таможня», т.е. фактор защиты, контроля давления внешней среды, оказалась на уровне декомпенсации процессов, которые формировались многие тысячи лет [1,2]. Бактериально-вирусные защитные факторы организма меняют свое взаимодействие и превращаются в некоего «монстра», который разрушает внутреннюю среду человеческого организма. Внешние экологические процессы концентрируют в организме до сотни и выше химических новых факторов, каждый из которых может быть не токсичным, но в сумме создает уровень декомпенсации. Этот синдром хронической травмы меняет структуру нозологии заболеваний, старения, беременности, делает необходимым повышение эффективности детоксикационных лечебных мероприятий [1, 2]. Новые лечебные направления – общеклиническая лимфология и эндоэкологическая реабилитация по Левину (ЭРЛ) противопоставляют этой ситуации совокупность результативных и доступных лечебных технологий [1, 2], среди которых детоксикация за счет очистки организма через кишечный сектор методом энтеролимфосорбции является одним из центральных мероприятий.

Легочной туберкулез, зачастую возникающий у пациентов с заболеваниями печени, становится весьма актуальной проблемой поскольку наблюдается постоянный рост частоты таких случаев. Их лечение становится всё более затруднительным, в частности и потому, что принятые в настоящее время стандартные схемы интенсивной противотуберкулёзной химиотерапии DOTS включают одновременное применение на начальном этапе интенсивной терапии до 5 лекарственных препаратов, в том числе и гепатотоксичных.

В предшествующих исследованиях, проведенных у больных с эндокринными заболеваниями и онкологической патологией было показано, что разработанный в Республике Молдова натуральный препарат для энтеросорбции «Фиброфит» является эффективным детоксикантом, радиопротектором, оптимизирует метаболизм и разнообразно регулирует функции внутренних органов. Основу препарата «Фиброфит» составляет клеточная стенка сахарной свеклы с деблокированными гидроксильными и карбоксильными группами. В 100г «Фиброфита» содержится 88-92г сухого вещества: 50-60г целлюлозы, 20-30г пектина, 10-15г белков, до 3г лигнина.

Ранее применение энтеросорбента «Фиброфит» у больных с легочной патологией не было изучено, поэтому проведено данное моноцентровое, проспективное, контролируемое сравнительное, «простое слепое», рандомизированное исследование.

Цель данного исследования: мониторинг эффективности комплекса лимфологических методов – непрямая эндолимфатическая химиотерапия, коррекция интерстициально гуморального транспорта и энтеролимфосорбция энтеросорбентом «Фиброфит») в коррекции гомеостаза у больных туберкулезом легких в процессе интенсивной фазы терапии.

Клинический материал: 248 больных впервые выявленным туберкулезом легких. Методы: динамика клинических и лабораторных данных иммунологические показатели, общие неспецифические адаптационные реакции (ОНАР), уровень реактивности (УР) организма и суммарная балльная оценка ОНАР и УР по Гаркави Л.Х и др., 1998 [3].

Сравнительный анализ клинико-рентгенологических, микробиологических данных и оценка эволюции интоксикационного синдрома проведенные с соблюдением правил Доказательной медицины выявили достоверно более высокую эффективность предложенного лечебного комплекса по сравнению с контролем за счет ускоренного устранения клинических симптомов, увеличения частоты устранения патологических изменений в легких. Важно, что число эпидемиологически опасных случаев массивного выделения туберкулезных микобактерий в основной группе к концу курса интенсивной терапии остается в 3 раза меньше, чем в контроле (стандартное лечение). Энтеросорбция препаратом «Фиброфит» способствовала снижению выраженности клинических признаков со стороны органов желудочно-кишечного тракта. Аллергических реакций или побочного действия препарата не было зарегистрировано. Существенно, что более выраженное (статистически достоверное) снижение показателей нарушения функции печени было замечено именно у пациентов с исходно повышенными значениями трансаминаз и пр. Достоверно снизилась частота случаев гиперферментемии ($p < 0,03$) и повышенных показателей интоксикации.

Предложенные технологии в большей мере, чем стандартное лечение по ДОТС, нормализуют ОНАР и УР, однако на момент окончания курса интенсивной терапии у значительного количества больных сохраняются реакция «стресс» и низкие уровни реактивности, что указывает на необходимость целенаправленного применения специальной индивидуализированной биоактивационной терапии.

Эффективность изученных лечебных технологий объясняется нормализацией функций лимфатической системы, коррекцией реологии лимфы и крови, неинвазивной гепатопротекцией за счет энтеролимфосорбции «Фиброфитом».

Предложенные впервые в мировой фтизиопневмологии данные способы лечения легко могут быть широко внедрены в практику противотуберкулезной службы страны и, в частности, медицинской службы пенитенциарной системы.

1. Левин Ю.М. Эндозкологическая медицина – новый уровень эффективности лечения, оздоровления и профилактики. В сб. Materialele Conf. st.-pract. internat. «Actualitatii on ftiziopneumologie. Metode de limfologie clinica si reabilitare endoecologica on pneumologie, ftiziologie si terapie generala.» Chisinau, 2006, 2, 11.

2. Левин Ю.М.(ред.). Новый уровень лечения и оздоровления. Общеклиническая лимфология и эндозкологическая медицина, Москва, 2008. 296 с.

3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и резистентность организма. М.: Имедис, 1998. 655 с.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ АЛИФАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОМЕТИНОВ ГОССИПОЛА

А.Х. Хаитбаев, Х.Х. Хаитбаев, Д.Н. Далимов

*Национальный Университет Узбекистана,
polyphenol-10@yandex.ru*

Известно, что на основе госсипола и его производных созданы и внедрены в медицинскую практику ряд противовирусных препаратов - 3%-линимент госсипола, 3%-мазь мегосина, рагосин, гозалидон и др. [1].

Противовирусная активность этих препаратов обусловлена их способностью индуцировать в самом организме α , β и γ - интерфероны. Поэтому производные госсипола, влияя на систему интерферона, оказывают свое противовирусное действие.

В связи с этим, учитывая уникальные структурные особенности производных госсипола, можно было ожидать проявления с их стороны и другие виды биологической активности - в частности антиферментную, антибактериальную, противогрибковую [2, 3].

Целью настоящего исследования был синтез ранее не описанных алифатических производных госсипола и изучение их антихолинэстеразных, противовирусных и токсических свойств.

Синтез новых азометиновых производных госсипола осуществляли по методике [4]:

Физико-химические характеристики азометиновых производных госсипола

Соединение	Радикал - R	Тпл, °C	R _f	Выход прод. реак.	
				гр.	%
I	-CH ₂ CH ₂ COOH	197-99	0.54	0.39	49.6
II	-CH ₂ CH ₂ OSO ₂ Na	>350	0.35	1.05	87.1
III	-CH ₂ COCH ₂ CH ₂ COOH	>350	0.16	0.45	62.7
IV	-C(CH ₂ OH) ₃	242-44	0.15	0.62	71.4
V	-CH ₂ (CH ₂) ₄ COOH	241-43	0.43	0.63	87.7
VI	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH(NH ₂)COOH	247-48	0.40	0.45	43.3
VII	-CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₂ NH ₂	>350	0.45	1.38	98

Структуры синтезированных азометиновых производных госсипола подтверждены данными ИК и ПМР спектров.

Следующим этапом наших исследований явилось изучение биологической активности синтезированных соединений в частности - определение цитотоксичности и противовирусной активности. После контакта с монослоем культур клеток фибробластов эмбрионов кур (ФЭК), наибольшая токсичность наблюдается для соединений – I, V и VII, а наименее токсичными были соединения – IV и VI. После получения данных цитотоксического действия исследованных соединений, для всех веществ были изучены противовирусные свойства.

Противовирусное действие исследуемых веществ, проявляется в концентрациях в 3-4 раза ниже токсической дозы. Одновременная обработка культур клеток исследуемыми веществами и вирусом приводит к снижению инфекционной активности вируса и к защите клеток от их цитодеструктивного действия в сравнении с контрольными обработанными вирусом клетками.

Следует отметить, что доза вещества, подавляющая инфекционную активность вируса, выше чем при предварительной обработке исследуемыми веществами за 24 ч. до внесения вируса, и составляет 80-125 мкг/мл. Сравнительно высокую противовирусную активность проявляли соединения - II и VII.

Далее изучили - антихолинэстеразную активность исследуемых соединений. Все изученные вещества по своему действию на ацетилхолинэстеразу (АХЭ) и бутирилхолинэстеразу (БуХЭ) являются обратимыми ингибиторами преимущественно не конкурентного типа действия. Это свидетельствует о том, что данные вещества не взаимодействуют с активным центром холинэстераз.

Результаты экспериментов показывают, что полученные соединения вступают во взаимодействие с обоими типами холинэстераз. Их эффективность, связана с гидрофобным взаимодействием объемистой молекулы госсипола с участками ферментов, не находящихся в активном центре [5]. Такое взаимодействие может вызвать конформационные изменения белковой молекулы фермента, в результате которого ограничивается доступ субстрата к активному центру, что вызывает снижение скорости гидролиза субстрата.

1. Барам Н.И., Исмаилов А.И., Химия природ. соедин., 334, 1993.
2. Барам Н.И., Камаев Ф.Г., Зияев Х.Л., Исмаилов А.И., Режепов К.Ж., Химия природ. Соедин, 110, 2000.
3. Барам Н.И., Исмаилов А.И., Зияев Х.Л., Режепов К.Ж., Химия природ. соедин., 171, 2004.
4. Хаитбаев А.Х., Асланов Х.А., Ауелбеков С.А., Хаитбаев Х.Х., Сайиткулов С.М., Химия природ. соедин., 48, 1994.
5. Мухамеджанова Е.Н., Долимов Д.Н., Тиллябаев З., Шнейвайс В., Камаев Ф.Г., Биктимиров Л., Исмаилов А.И., Химия природ. соедин., 184, 1991.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АНАБАЗИНА, СОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТНЫЙ ФРАГМЕНТ

Р.Г. Хайбуллин, Д.Р. Латыпова, Р.З. Биглова, В.А. Докичев

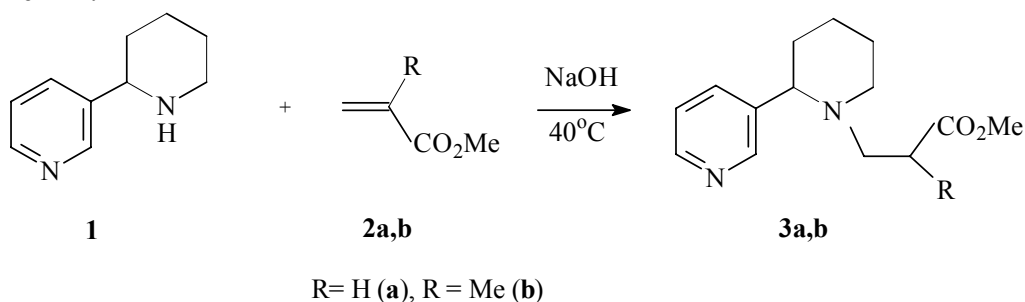
ГОУ ВПО Башкирский государственный университет,
Уфа, ул. Заки Валиди, 32

Институт органической химии Уфимского научного центра
Российской академии наук, Уфа, просп. Октября, 71
dokichev@anrb.ru

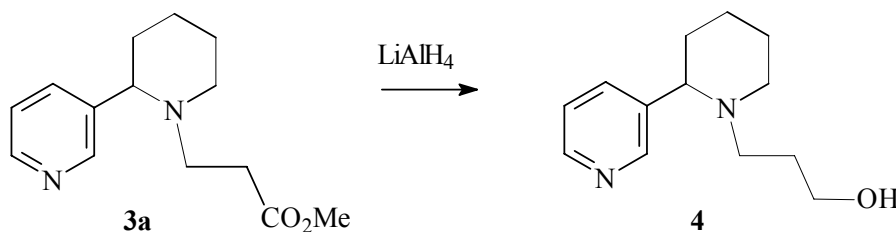
β -Аминоспирты, β -аминокислоты и их эфиры обладают широким спектром биологической активности (противоопухолевой, иммуностимулирующей, противовоспалительной). Они используются как пептидомиметики и являются предшественниками многих синтетических и природных соединений, в частности β -лактамов.

Исследования по разработке новых методов синтеза данных веществ ведутся интенсивно и получают их, как правило, путем нуклеофильного присоединения первичных или вторичных аминов к активированной связи $C=C$ по Михаэлю.

В данной работе представлен синтез неприродных аминокислот исходя из анабазина, алкалоида среднеазиатского растения *Anabasis aphylla* L. Так, конденсация анабазина **1** с метиловыми эфирами акриловой кислоты **2a** или метакриловой кислоты **2b** (соотношение 1 : 1) в присутствии каталитических количеств NaOH при температуре 40 °C в течение 30 мин даёт производные анабазина **3a** и **3b**, содержащие аминокислотные фрагменты, с выходами 98% и 16% соответственно. Нами изучено влияние условий проведения реакции на выход и состав образующихся продуктов. Следует отметить, что ранее для метилового эфира N-(β -карбоксиитил)анабазина **3a** был предложен метод получения, требующий гораздо более жестких условий проведения реакции, а для эфира метакриловой кислоты этот же метод оказался неприменим.



В результате восстановления метилового эфира N-(β -карбоксиитил)анабазина **3a** в присутствии $LiAlH_4$ в среде сухого CH_2Cl_2 при комнатной температуре в течение 2 ч получен аминоспирт **4** с выходом 60%.



Работа выполнена при финансовой поддержке Программы Президиума РАН
«Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов».

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛИНОВОЙ И БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТ

**В.Р. Хайруллина, А.Б. Сафарова, Е.Н. Орехова, А.Я. Герчиков,
Р.Р. Муфазалова, Э.Р. Шакурова, А.Ю. Спивак**

*Башкирский государственный университет, г. Уфа,
e-mail gerchikov@inbox.ru
Институт нефтехимии и катализа УНЦ РАН, г. Уфа,
e-mail nedopekin@anrb.ru*

Известно, что природные и синтетические антиоксиданты играют важную роль в регулировании многих биохимических процессов в организме животных и человека, протекающих с участием перекисного окисления липидов. Среди них большой практический интерес представляют производные бетулиновой кислоты и хромана, сочетающие широкий спектр биологической активности с низкой токсичностью (рис. 1). Тестирование антиокислительных свойств является важным этапом в изучении их биологического действия и является целью настоящей работы.

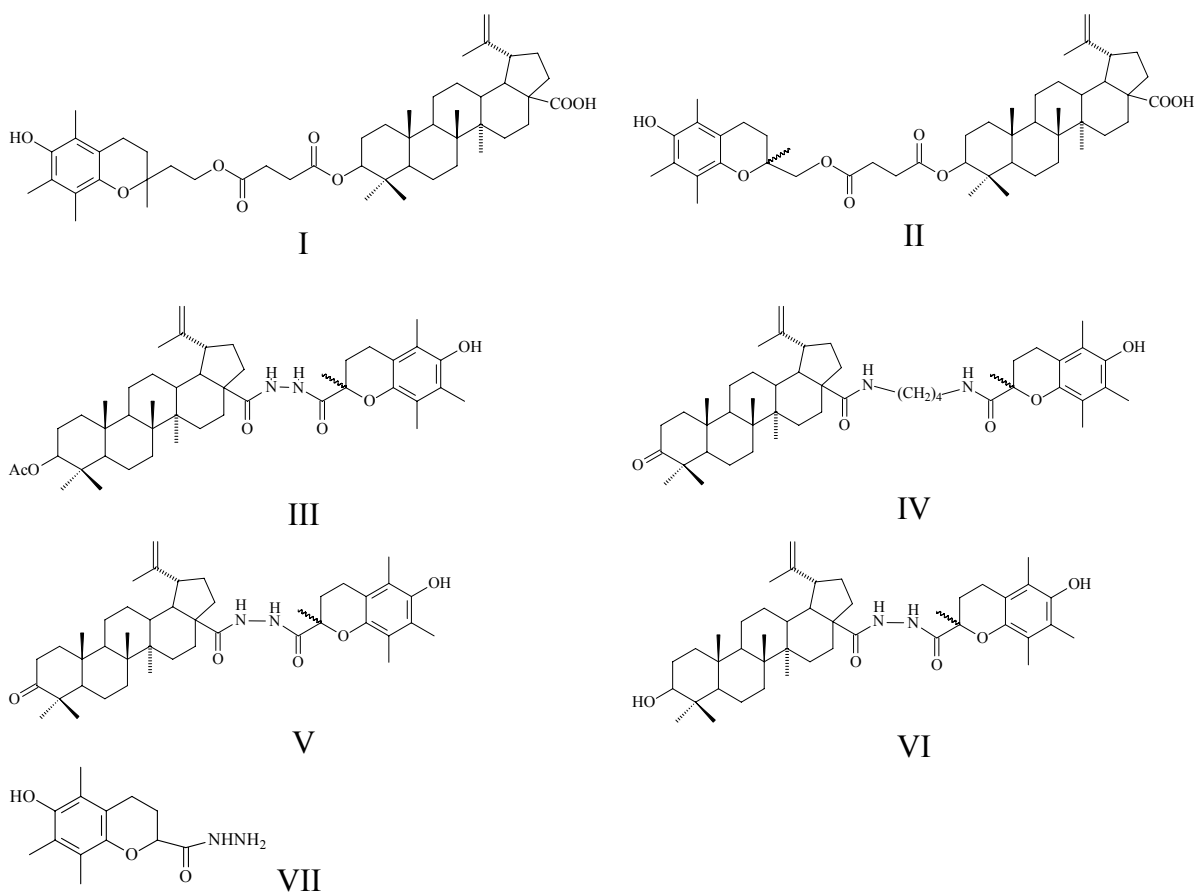


Рис. 1. Структурные формулы исследуемых веществ

Антиокислительные свойства соединений изучали на модельной реакции инициированного окисления 1,4-диоксана методом кинетической спектрофотометрии при $\lambda_{\text{макс}}=295\text{нм}$ и температуре 348 К. В качестве инициатора применяли азодиизобутиронитрил, скорость инициирования $V_i=2\cdot 10^{-7}$ моль/л•с. Реакционную способность изученных соединений в реакции

взаимодействия с пероксирадикалами 1,4-диоксана оценивали по скорости их расходования в окисляющемся 1,4-диоксане. Реакционную способность тестируемых веществ количественно характеризовали константой скорости их взаимодействия с пероксильными радикалами 1,4-диоксана k_{In} , л/моль·с. Величину k_{In} рассчитывали по уравнению (1).

$$\ln \frac{D_0}{D_t} = k_{In} \cdot \sqrt{\frac{V_i}{2k_6}} \quad (1),$$

где D_0 и D_t – оптическая плотность вещества в начальный и текущий моменты времени; t – текущий момент времени, с; $2k_6$ – константа скорости гибели пероксирадикалов.

Численные значения k_{In} для изученных соединений приведены в табл. 1. Согласно полученным результатам производные бетулиновой и бетулоновой кислот являются высокоэффективными антиоксидантами и по реакционной способности близки друг к другу. Вероятно, что реакционная способность изученных соединений определяется главным образом хромановым фрагментом молекул.

Таблица 1

Кинетические характеристики производных хромана, бетулиновой и бетулоновой кислот

Вещество	λ_{MAX}	$k \cdot 10^{-4}$, л/моль·с
I [I]= $1,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л	295	$2,0 \pm 0,2$
II [II]= $1,5 \cdot 10^{-4}$ М	291	$1,6 \pm 0,2$
III [III]= $1,5 \cdot 10^{-4}$ М	295	$1,8 \pm 0,2$
IV [IV]= $1,5 \cdot 10^{-4}$ М	288	$2,0 \pm 0,2$
V [V]= $1,5 \cdot 10^{-4}$ М	286	$1,6 \pm 0,2$
VI [VI]= $1,6 \cdot 10^{-4}$ М	289	$0,8 \pm 0,1$
VII [VII]= $1,5 \cdot 10^{-4}$ М	291	$1,4 \pm 0,1$

ИЗУЧЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ В СТРОЕНИИ ЭФФЕКТИВНЫХ ПРИРОДНЫХ ИНГИБИТОРОВ 5-ЛИПОКСИГЕНАЗЫ

**В.Р. Хайруллина, И.А. Таипов, М.Н. Санникова,
А.Я. Герчиков, Ф.С. Зарудий**

*Башкирский государственный университет, г. Уфа,
450074 Уфа, ул. Заки Валиди, 32.*

Veronika1979@yandex.ru

*Институт органической химии УНЦ РАН, г. Уфа,
450054 Уфа, просп. Октября, 71*

Фермент 5-липоксигеназа играет ключевую роль в окислительных превращениях полиненасыщенных жирных кислот и их эфиров под действием молекулярного кислорода с образованием лейкотриенов, участвующих в самых разных нежелательных метаболических процессах в организме животных и человека. В частности, одним из наиболее часто встречающихся в медицинской практике клинических проявлений повышенного содержания лейкотриенов в живых организмах, является развитие аллергических заболеваний. В настоящее время поиск и создание ингибиторов липоксигеназного окисления, предотвращающих нежелательные вторичные окислительные процессы в клетках и в организме в целом, основаны на изучении их свойств *in vitro*. Объективная связь между строением и свойствами биологически активных веществ позволяет систематизировать экспериментально полученные данные с использованием методов теории распознавания образов.

Целью настоящей работы было изучение взаимосвязи «структура – активность» в ряду природных ингибиторов 5-ЛОГ, а также построение модели прогноза и распознавания эффективных ингибиторов каталитической активности данного фермента.

Исследования взаимосвязи «структура – активность» проводили в рамках основных процедур компьютерной системы SARD-21 (Structure Activity Relationship & Design). Программа позволяет выявить признаки, ответственные за проявление целевой активности, количественно оценить степень их влияния, создать математическую модель прогноза активности, и провести комплекс процедур по модификации известных и дизайну новых структур с целью усиления (ослабления) целевого свойства.

Обучающий массив формировали на основе литературных данных о строении и ингибирующей активности 89 природных и синтетических азот-, кислород- и серасодержащих биологически активных соединений по отношению к 5-ЛОГ. В него вошли 50 соединений с выраженной ингибирующей активностью (значения $IC_{50} \leq 50$ мкмоль на самцах диких кроликов, класс А) и 39 структуры веществ, обладающих данным свойством в весьма незначительной степени ($ED_{50} > 50$ мкмоль, класс В).

Модели распознавания и прогноза для исследуемого типа активности формировали в результате сочетания решающего набора структурных параметров и правил классификации в виде логических уравнений типа $C = F(S)$, где C – свойство (ингибирующая активность по отношению к 5-ЛОГ), F – правила распознавания (алгоритм распознавания образов, по которому производится классификация исследуемых соединений, - геометрический или метод «голосования»), S -решающий набор признаков (РНП).

В результате проведенной нами работы был сформирован РНП, на базе которого построена математическая модель прогноза и распознавания ингибирующей активности для разных классов азот-, кислород- и серасодержащих гетероциклических ароматических соединений по отношению к 5-ЛОГ с уровнем достоверного прогноза более 79% по двум методам теории распознавания образов (методу «голосования» и геометрическому подходу).

Дополнительно проанализировано влияние на активность как отдельных групп, так и их различных сочетаний. Показано, что для высокоактивных ингибиторов 5-ЛОГ наиболее ха-

рактельны такие признаки, как: гидроксогруппа, метиновая группа, а также ее сочетания метиновая группа с кислородом.

Установлено, что степень и характер влияния признака на проявление ингибирующей активности 5-ЛОГ зависит как от природы, так и от способа сочетания с соседними признаками. Так последовательное сочетание метиновой группы с кислородом и четвертичным атомом углерода характерно для высокоэффективных ингибиторов 5-ЛОГ, в то время как сочетание этой же группы с амини фрагментом или с кислородным фрагментом негативно влияет на проявление ингибирующего действия.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-БРОМ-N-(ТИЕТАНИЛ-3)-ИМИДАЗОЛОВ

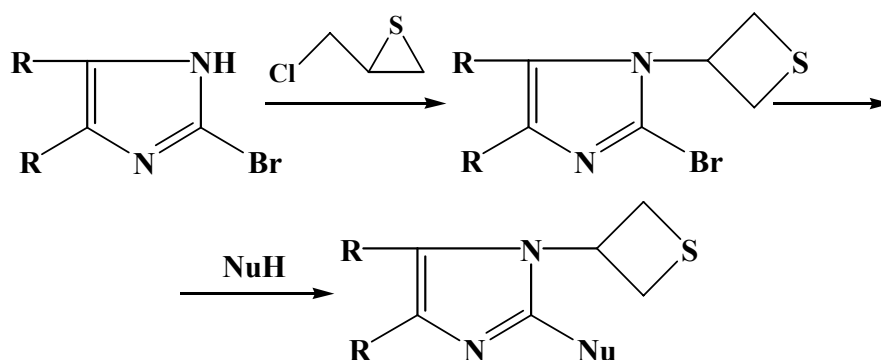
Ф.А. Халиуллин, И.М. Шарипов, Г.Ф. Исхакова, А.Р. Валиева

Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
ул. Ленина, 3, г. Уфа, 450000, Россия
khaliullin_ufa@yahoo.com

Интерес к производным имидазола связан, прежде всего, с их биологической активностью. Гистидин и гистамин, содержащие ядро имидазола, участвуют в важных биохимических процессах организма. В медицине находят широкое применение циметидин (для лечения язв желудка), метронидазол (антибактериальное и антипротозойное средство), клофелин (антигипертензивное средство) и другие производные имидазола [1].

В поиске биологически активных веществ особое место занимают галогенимидазолы, благодаря их высокой реакционной способности и возможности селективного замещения атомов галогена в различных положениях цикла [2].

Известно, что тиетансодержащие 1,2,4-триазолы проявляют разнообразную биологическую активность [3]. Целью данной работы является синтез и исследование свойств 2-бром-N-(тиетанил-3)имидазолов.



Тиетановый цикл вводили реакцией симметричных 2-бромимидазолов с 2-хлорметилтиираном в присутствии водной щелочи в результате тиран-тиетановой перегруппировки.

Различные N-, O- и S-нуклеофилы при взаимодействии с 2-бром-N-(тиетанил-3)имидазолами замещают атом галогена во втором положении с образованием 2-замещенных N-(тиетанил-3)имидазолов.

Присутствие тиетанового цикла подтверждается методом ЯМР-спектроскопии, S(CH)₂-протоны регистрируются в виде характерных «ложных» триплетов в интервалах 3.3-3.5 и 4.3-4.5 м.д., NCH-протон – в виде мультиплета в интервале 5.8-6.0 м.д.

Синтезированные соединения переданы на биологические испытания.

1. Государственный реестр лекарственных средств, в 2-х томах, Официальное издание, М, 2004, 1792 с.

2. Brain I., Nazir Kh., Vec Lam L. Chem. Soc., Chem. Commun., 1985, 20, 1428.

3. Клен Е.Э., Исхакова Г.Ф., Халиуллин Ф.А. и др. Баш. хим. ж., 2008, 15, 3, 110.

СИНТЕЗ α -ОКСИМИНОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НИТРОЗИРОВАНИЕМ ЕНОЛЯТОВ АЦИЛАТОВ ЛИТИЯ АЛКИЛНИТРИТАМИ

А.Б. Хачатурян, А.В. Зорин, В.В. Зорин

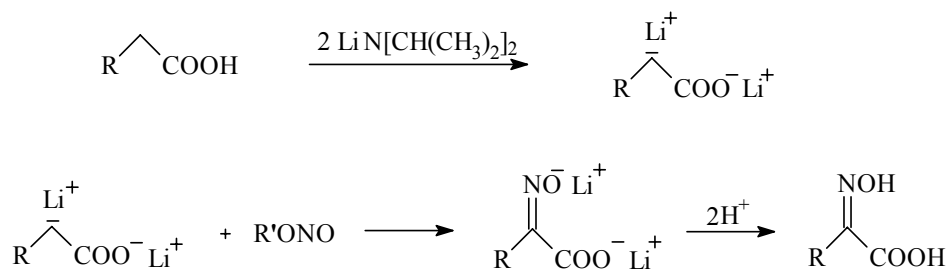
*Уфимский государственный нефтяной технический университет
Россия, 450062, Уфа, ул. Космонавтов, 1
bio3@rusoil.ru*

α -Аминокислоты – основные компоненты белков и полипептидов, являются фармако-значимыми соединениями. Трудно переоценить их участие в естественном метаболизме и его регуляции. Они участвуют в белковом, углеводном, липидном обмене, переносе ионов калия, выполняют роль нейромедиаторов, регулируют энергетические процессы в организме и т.д.

α -Аминокислоты и препараты на их основе находят широкое применение в медицине. Они используются при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатита, катаракты, цирроза печени, дистрофии, атеросклероза, при травмах мозга, операциях на мозге, кровоизлияниях и т. д. При этом применяются как смеси аминокислот (в том числе белковые гидролизаты), так и отдельные α -аминокислоты. Многие из них удобнее получать синтетическими или биосинтетическими методами, чем выделять из природных источников. В настоящее время разработаны различные методы синтеза рацемических α -аминокислот и их последующей дерацимизации с применением ферментных и других катализаторов. Показаны новые подходы к созданию энантиоселективных методов восстановления несимметричных кетоксимов, основанные на совместном использовании био- и нанокаталитических систем, которые представляются перспективными в стереонаправленном синтезе α -аминокислот.

В связи с этим на первом этапе нами исследована возможность создания эффективного метода получения прохиральных α -оксиминокарбонных кислот нитрозированием енолятов ацилатов лития различными алкилнитритами.

Установлено, что при взаимодействии енолятов ацилатов лития с алкилнитритами в тетрагидрофуране в атмосфере аргона при 55 °С образуются литиевые соли α оксиминокарбонных кислот, при обработке которых кислотой выделяются соответствующие α -оксиминокарбонные кислоты



R=H, C₂H₅, n-C₃H₇, i-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₅H₁₁;

R'= i-C₃H₇, n-C₄H₉, i-C₄H₉, t-C₄H₉.

Строение продуктов подтверждено методами ЯМР ¹H и ¹³C.

Выходы α -оксиминокарбонных кислот колеблются в широких пределах (20–80%) и определяются строением енолятов ацилатов лития и алкилнитритов, а также существенно зависят от условий проведения синтеза (соотношения реагентов, температуры, продолжительности и др.).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСА ЛАПАКОНИТИНА С ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Р.Ю. Хисамутдинова, Н.Ж. Басченко, Ф.С. Зарудий

*Институт органической химии УНЦ РАН,
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
newpharm@anrb.ru*

Одним из широко применяющихся в лечении нарушений ритма сердца препаратов является аллапинин, созданный на основе гидробромида лаптаконитина [1]. Однако, как и почти все применяемые в настоящее время антиаритмические средства, аллапинин имеет такие недостатки, как малая широта терапевтического действия и ряд побочных эффектов кардиального и экстракардиального характера, что в ряде случаев ограничивает его применение [2]. Другим недостатком, свойственным многим фитопрепаратам, является его ограниченная доступность [3].

С целью снижения побочного токсического действия и усиления фармакологической эффективности аллапинина, в Институте органической химии УНЦ РАН был синтезировано комплексное соединение лаптаконитина и глицирризиновой кислоты, способной к образованию *in vivo* супрамолекулярных структур [4]. Эффект гликозидного клатрирования проявился в 8 кратном снижении острой токсичности комплекса ЛА:ГК(1:4) в сравнении с гидробромид лаптаконитином (аллапинин) и усилении его основного противоаритмического действия (табл. 1).

Таблица 1

**Острая токсичность комплекса лаптаконитина с глицирризиновой кислотой
и гидробромид лаптаконитина (аллапинина) при внутривенном
и пероральном введении мышам и крысам**

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг у мышей	LD ₅₀ , мг/кг у крыс	
	внутри	в/в	внутри
Аллапинин	52,0 (43,4÷62,1)	6,0 (4,9÷7,1)	57,5 (51,3÷64,4)
Комплекс ЛА:ГК	425 (369,5÷488,7)	48,0 (37,0÷59,0)	564,0 (494,7÷642,9)

Механизм противоаритмического действия комплекса аналогичен таковому аллапинина и обусловлен его угнетающим действием на быстрый входящий натриевый ток, что подтверждается его высокой эффективностью при сердечных аритмиях, вызванных аконитином и нарушением кровоснабжения миокарда, генез которых связан с активацией натриевых каналов клеточных мембран миокарда [5]. Эффективная профилактическая доза комплекса, восстанавливающая нормальный синусовый ритм после аконитиновой интоксикации составила, как и у аллапинина, 0,3 мг/кг. Его антиаритмический индекс (LD₅₀/ED₅₀) оказался заметно больше, чем для аллапинина (табл. 2).

Таблица 1

**Антиаритмическая активность глицирризина в сравнении
с аллапинином на аконитиновой модели аритмий у крыс**

Соединения	ED ₅₀ , мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг	Антиаритмический индекс (LD ₅₀ / ED ₅₀)
Аллапинин	0,30	6,0	20,0
Комплекс ЛА:ГК	0,33	48,0	145,5

На модели нарушений ритма сердца, вызванных двустепенной перевязкой коронарной артерии у собак по методу А. Haggis, внутривенное введение комплекса в дозе 3 мг/кг облег-

чало течение острой ишемии миокарда путем предупреждения и купирования приступов нарушения его ритма. Антиаритмический эффект комплекса достигал максимальных значений через 1–1,5 часа и сохранялся более 6 часов.

В условиях электростимуляции сердца собак с инфарктом миокарда комплекс ЛА:ГК оказывал тормозящее влияние на проводниковую систему сердца, увеличивая время распространения импульсов в предсердиях и желудочках сердца, что также позволяет охарактеризовать его как препарат, относящийся, как и аллапинин, к I классу антиаритмических средств, согласно классификации Vaughan Williams (1984) [6].

Полученные нами данные о влиянии комплекса на функцию проводящей системы сердца, доказывают его способность угнетать аномальную активность волокон Пуркинье в поздний период инфаркта миокарда. Однако следует учитывать, что, так как комплекс вызывает замедление атриовентрикулярного и внутрижелудочкового проведения, его применение в больших дозах требует осторожности ввиду опасного развития резкой брадикардии и блокад различной степени. Широкий спектр действия и большая длительность противоаритмического и противофибрилляторного эффекта, позволяют рассматривать комплекс как весьма перспективное противоаритмическое средство, экономически более выгодное в производстве, чем аллапинин.

1. *Гасилин В.С.* Кардиология, 1990, 9, 30.
2. *Хакимов А.Г.* Кардиология, 1991, 11, 58.
3. *Замотаев Ю.Н.* Росс. мед. журнал, 2003, 9, 11.
4. *Балтина Л.А.* Хим.-фарм. журнал, 1988, 6, 694.
5. *Валеев А.Е.* Нейрофизиология, 1990, 2, 201.
6. *Vaughan-Williams E.M.* J. Clin. Pharmacol., 1984, 24, 129.

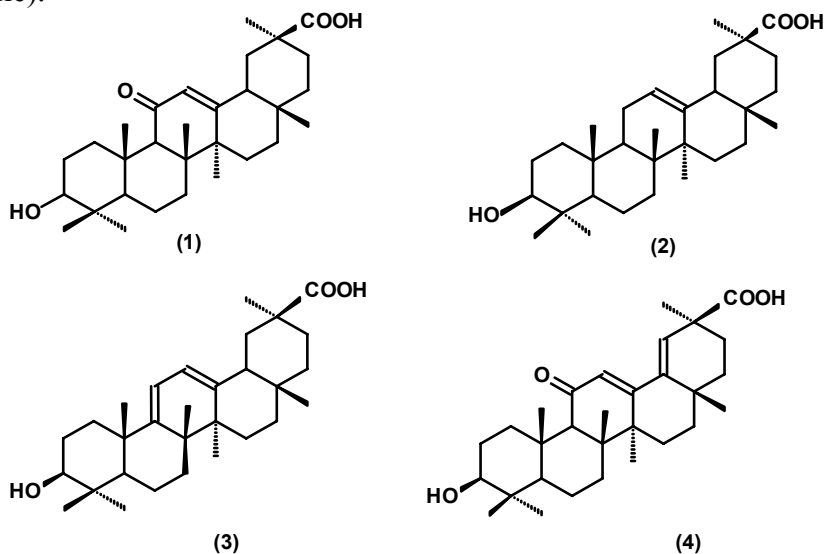
СКЕЛЕТНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ТРИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ СОЛОДКИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЗАВИСИМОСТИ «СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ»

М.В. Худобко, Л.Р. Михайлова, Л.А. Балтина

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
проспект Октября, 71, 450054, г. Уфа
baltina@anrb.ru*

Развитие химии тритерпеноидов в последние десятилетия привело к получению целого ряда уникальных биологически активных веществ, представляющих интерес для медицины в качестве потенциальных противовирусных и противоопухолевых агентов. Неослабевающий интерес химиков-синтетиков, биологов и фармакологов к основным тритерпеновым веществам корней солодки – глицирризиновой кислоте (ГК) и ее основному метаболиту – глицирретовой кислоте (ГЛК) (1) связан, прежде всего, с высокой и разнообразной биологической активностью этих природных соединений, в том числе, противовирусной и противоопухолевой, а также легкостью их выделения из растительного сырья.

Основная цель данной работы состояла в синтезе соединений с измененным пентациклическим скелетом молекул – модифицированными кольцами А и С. В качестве базовых структур для синтетических трансформаций мы использовали тритерпеноиды солодки уральской (1-4) и их полусинтетические производные (3-О-ацетаты, метиловые эфиры и 3-оксо-производные).



Проведены трансформации тритерпеноидов с введением дополнительных двойных связей в кольца А и С. Предложена схема синтеза 3,12-диоксо-олеан-1,9-диен-30-овой кислоты на основе 3-О-ацетата 11-дезоксо-ГЛК. Синтезированы 1(2)-еновые производные тритерпеновых кислот (1-4) путем обработки соответствующих 3-оксо-производных фенилселенилхлоридом (PhSeCl) в этилацетате и *m*-CPBA в пиридине (Py). Проведены функциональные превращения 1(2)-еновых производных 11-дезоксо- и 18,19-дегидро-ГЛК по кольцу А с получением 2-Cl или -Br-3-оксо-производных.

Полученные образцы переданы для изучения противовирусной и противоопухолевой активности в ряд учреждений медицинского профиля.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 08-03-00366а)
и гранта научной школы 1725.2008.3.*

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-БИС[5 ДИЭТИЛ-2-НИТРОБЕНЗИЛАММОНИОПЕНТИЛ]-6- МЕТИЛУРАЦИЛБРОМИДА С НЕКОТОРЫМИ ПРИРОДНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

**О.В. Цепяева, Г.Р. Тимербаева, С.Т. Минзанова, Л.Г. Миронова,
В.В. Зобов, И.В. Галяметдинова, В.В. Резник, В.Ф. Мионов**

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова,
Казань, ул. Арбузова 8, Россия
tsepaeva@iopc.knc.ru*

Некоторые производные 6-метилурацила, содержащие ω-тетраалкиламмониевые группы при N¹ и N³ атомах пиримидинового цикла, проявляют избирательную ингибирующую активность в отношении ацетилхолинэстеразы [1]. Наличие или отсутствие этих свойств существенно зависит от структуры аммониевых и N-гетероциклических фрагментов молекул. Это свидетельствует о важной роли особенностей молекулярной структуры и нековалентных взаимодействий в определении механизма антихолинэстеразного действия соединений.

С целью исследования зависимости «структура – активность» одного из ингибиторов ацетилхолинэстеразы - 1,3-бис[5-(диэтил-2-нитробензиламмоний)пентил]-6 метилурацилдигбромида (лабораторный шифр «547») были синтезированы производные на его основе с биологически – активными природными соединениями: тритерпенами, природными сапонинами, циклодекстринами и полисахаридами кислой природы (рис. 1).

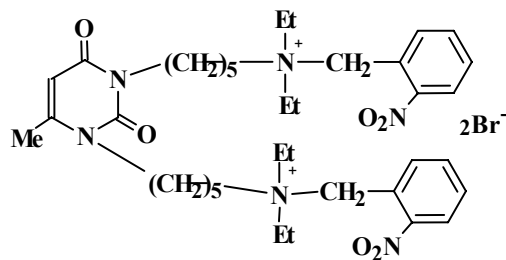


Рис. 1. 1,3-Бис[5-(диэтил-2-нитробензиламмоний)пентил]-6-метилурацилдигбромид

Взаимодействие между соединением 547 и глицирризиновой кислотой исследовали, используя метод спектрофотометрии. В УФ – спектре спиртового раствора комплекса наблюдается гипсохромный сдвиг полосы поглощения урацильного фрагмента на 9 нм, что является свидетельством взаимодействия и образования комплексного соединения. В результате взаимодействия соединения 547 с бетулоновой кислотой в соотношении 1:1 и 1:2 образуются соединения ионного типа. Строение всех полученных соединений устанавливали методами ИК и ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопии, подтверждали элементным анализом. Для изучения взаимодействия полигалактуронана с алкиламмониевыми солями был получен пектат натрия. Введение в молекулу полигалактуроната Na соединения 547 определяли методами ИК- и ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопии.

Работа поддержана программой № 5 ОХНМ РАН

1. Зобов В.В., Аслямова А.А., Березинский Л.А., Резник В.С., и др. Хим.-фарм. журнал, 2005, 39, 5, 15.

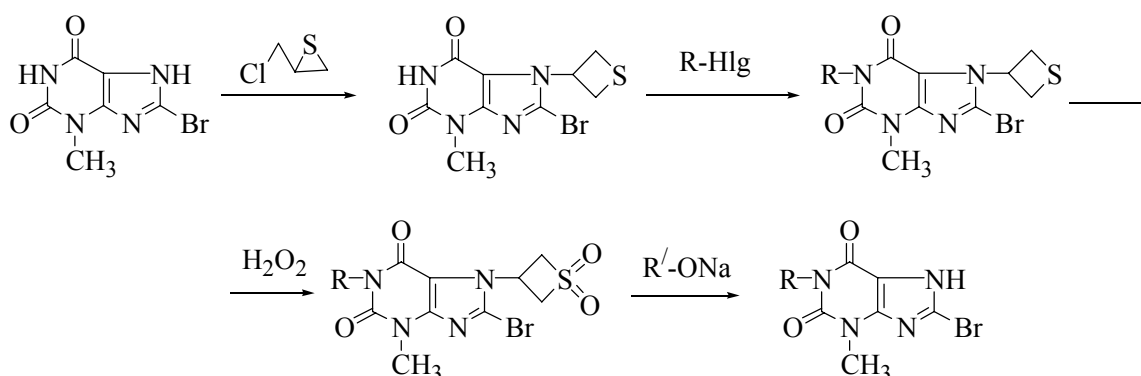
ТИЕТАНИЛЬНАЯ ЗАЩИТА В СИНТЕЗЕ 7-НЕЗАМЕЩЕННЫХ 1-АЛКИЛ-8-БРОМ-3-МЕТИЛКСАНТИНОВ

Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин, Р.М. Шарафутдинов

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
ул. Ленина, 3, г. Уфа, 450000, Россия
khaliullin_ufa@yahoo.com

1-Замещенные 8-галоген-3-метилксантины применяются при получении биологически активных 7,8-дизамещенных и конденсированных по ребру «f» производных ксантина [1, 2]. Однако, их синтез прямым алкилированием 8-галоген-3-метилксантинов по N-1-положению невозможен из-за большей реакционной способности 7-NH группы [3]. Для блокирования 7-NH группы в синтезе 1-алкил-8-бром-3-метилксантинов нами использована новая защитная группа – тиетановый цикл [4].

Тиетановый цикл в N-7-положение вводится реакцией 8-бром-3-метилксантина с 2-хлорметилтиираном, в результате тиран-тиетановой перегруппировки образуется 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантин, последующее алкилирование которого по N-1-положению галогеналканами в среде ДМФА в присутствии гидроксида калия приводит к 1-алкил-8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинам.



Для удаления тиетанильной защиты синтезированные тиетанилксантины окисляли избытком пероксида водорода в среде уксусной кислоты до образования 1-алкил-8-бром-3-метил-7-(1,1-диоксотииетанил-3)ксантинов, на последней стадии тиетан-1,1-диоксидный цикл удаляли реакцией с алкоголятами натрия в среде соответствующего спирта. Незамещенные по N-7-положению 1-алкил-8-бром-3-метилксантины образуются с выходом 70-87%.

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена данными тонкослойной хроматографии, строение доказано методами ИК и ЯМР-спектроскопии.

Таким образом, использование тиетанильной защиты позволяет успешно синтезировать труднодоступные 7-незамещенные 1-алкил-8-бром-3-метилксантины.

1. Rybar A. *Advances in heterocyclic chem.*, 2004, 87, 85.
2. Халиуллин Ф.А., Филипенко Ю.В., Саитгалина А.З., Спасов А.А., Науменко Л.В. Пат. 2316551 (2006). Россия. Б.И., 2008, 4.
3. Гулевская А.В., Пожарский А.Ф. ХГС, 1991, 1, 3.
4. Халиуллин Ф.А., Клен Е.Э. ЖОрХ, 2009, 45, 138.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ РАСТЕНИЙ РОДА *ARTEMISIA* И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

С.Х. Закиров, И.Д. Шамьянов, Р.Ф. Мухаматханова

Ташкентский Государственный Аграрный Университет
100140, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Университетская, 2
zs-chem@mail.ru

Институт химии растительных веществ им. академика С.Ю. Юнусова АН РУз,
г. Ташкент, 100170, ул. М. Улугбека, 77

Род *Artemisia* L. (полынь) – один из крупнейших в семействе *Asteraceae* – филогенетически наиболее подвинутого семейства из класса двудольных цветковых растений *Magnoliopsida* (*Dicotyledones*). В мировой флоре род представлен более 350 видами, из них в Средней Азии произрастает 119 видов, в Узбекистане – 81 вид.

Согласно проводимым фитохимическим исследованиям установлено, что полыни продуцируют в мажорных количествах два класса вторичных метаболитов: терпеноиды и фенольные соединения.

Терпеноиды, в основном, представлены моно- и сесквитерпеноидами, а фенольные соединения – кумаринами, флавоноидами, фенолами и фенолкарбоновыми кислотами.

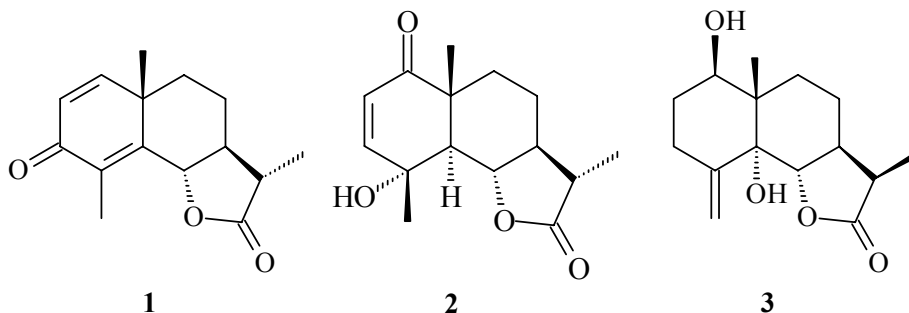
Установлено, что синтезируемые полынными ациклические монотерпеноиды (гераниол, нералидол и др.) выступают в качестве обонятельных аттрактантов, а также выполняют репеллентные функции (цитранелол, лимонен и др.), отпугивают насекомых-фитофагов. Циклические монотерпеноиды (камфора, 1,8-цинеол, туйон, камфен и др.) являются мощными ингибиторами семян и проростков, произрастающих рядом растений. Сесквитерпеноиды обладают высокой антифидантной, детеррентной, инсектицидной, нематоцидной, противовирусной активностью, и, тем самым, являются серьезным препятствием для поедания полыней растительными фитофагами.

Вышеотмеченные фенольные соединения также обеспечивают устойчивость полыней к экстремальным условиям среды. Они проявляют защитные функции при воздействии неблагоприятных факторов (УФ-облучение, патогены, водный и химический стресс, поедание животными), являются негормональными эндогенными регуляторами физиологических процессов.

С точки зрения медицины особый интерес представляют продуцируемые полынными сесквитерпеновые лактоны. Проведенными биологическими и фармакологическими испытаниями выявлено, что они обладают широким спектром действия.

В результате этих исследований ряд сесквитерпеновых лактонов нашли широкое применение в медицинской практике для лечения различных заболеваний.

Первым сесквитерпеновым лактоном, получившим применение в медицине в качестве антигельминтного препарата, был α -сантонин (1), продуцируемый многими видами полыней подрода *Seriphidium*.

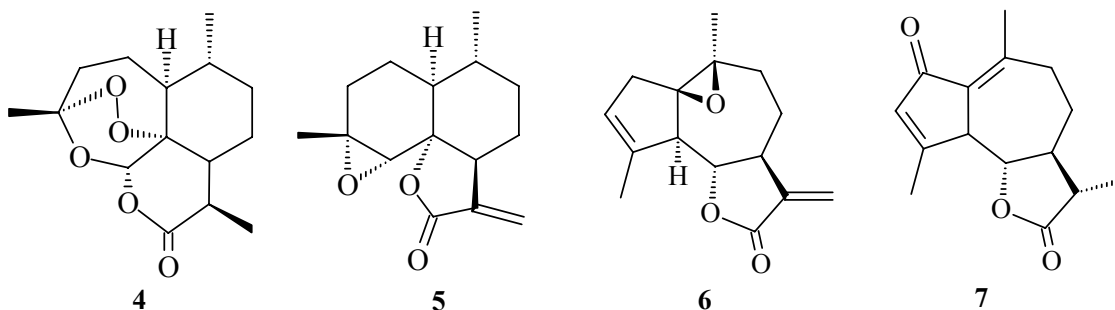


Тауремизин (2) – сесквитерпеновый лактон из полыни таврической (*A. taurica* L.) используется в медицине в качестве тонизирующего центральную нервную систему и кардиотонического средства, а также рекомендован для применения при умственной и физической усталости, состоянии утомления и перетренированности спортсменов (разработчик препарата НПО «ВИЛАР» г. Москва) [1]. Аналогичным действием, не уступающим по активности тауремизину, обладает лактон арсубин (3), выделенный из *A. sublessingiana*.

Полынь однолетняя (*A. annua* L.) продуцирует биологически активные сесквитерпеновые лактоны артемизинин (4) и артеаннуин В (5), проявляющие противомаларийную, противоопухолевую и антивирусную активность. В настоящее время артемизинин и ряд его производных (дигидроартемизинин, метиловый и этиловый эфиры дигидроартемизинина, сукцинат дигидроартемизинина) используются в качестве эффективных антималярийных и противоопухолевых средств. Производство этих препаратов налажено в Китае, Индии, Вьетнаме, Франции и Швейцарии [2]. Интересно отметить, что популяция *A. annua* L., произрастающая в Ферганской долине Узбекистана, характеризуется высоким содержанием артемизинина (0,9%).

В Научно-производственном Центре «Фитохимия» г. Караганда (Казахстан) на основе лактона арглабина (6) разработан противоопухолевый препарат «Арглабин», представляющий собой водорастворимый гидрохлорид диметиламинопроизводного арглабина. Препарат «Арглабин» рекомендован для лечения рака молочной железы, легких и печени [3].

Согласно проведенным исследованиям в Институте химии растительных веществ АН РУз (г. Ташкент) на основе гваянолида леукомизина (7), продуцируемого надземной частью полыни беловойтой (*A. leucodes*) создан лекарственный препарат «Олигвон», который рекомендован Фармакологическим комитетом Узбекистана в качестве антиатеросклеротического средства [4]. Препарат «Олигвон» обладает комплексным ангиопротекторным, гиполипидемическим, противовоспалительным, кардиопротекторным действием, и, по антиатеросклеротической активности превосходит известные препараты «Ангинин» (Япония), «Продектин» (Венгрия), «Привастатин» (США).



Таким образом, показано, что растения рода *Artemisia* являются перспективными источниками биологически активных вторичных метаболитов.

1. Рыбалко К.С. Природные сесквитерпеновые лактоны. Москва: Медицина, 1978, 320 с.
2. Li N., Ying N., et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 5.
3. Адекенов С.М. Химический журнал Казахстана, 2005, 3, 8.
4. Патент РУз № 836 «Способ получения леукомизина». Шамьянов И.Д. и др. Оpubл. 11.04.1994.

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ 1-[(2E,4E)-ДОДЕКА-2,4-ДИЕНОИЛ]ПИПЕРИДИНА

А.У. Ишбаева, А.У. Тахаутдинова, Р.Н. Шахмаев, В.В. Зорин

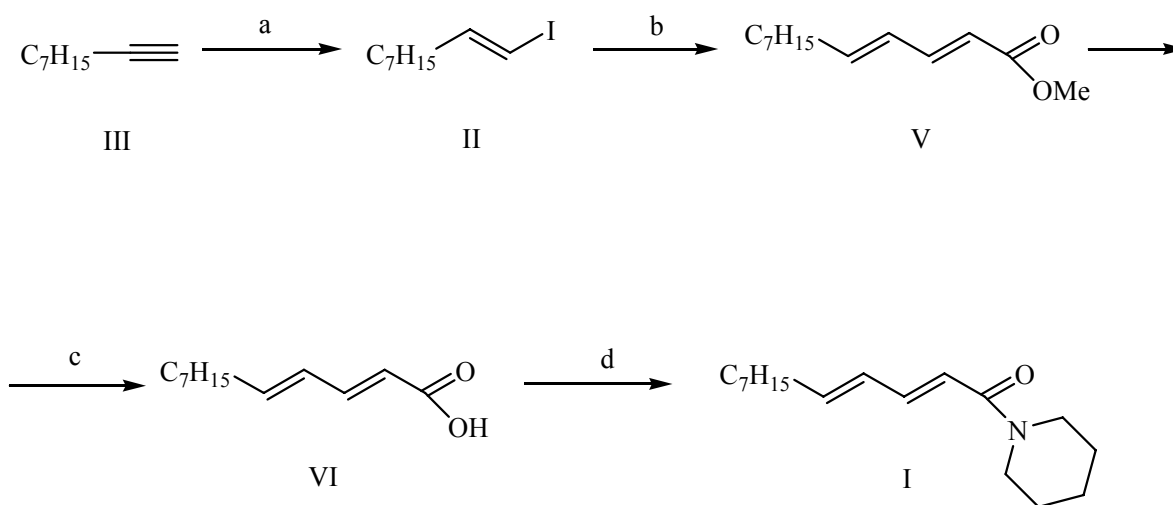
Уфимский государственный нефтяной технический университет
Россия, 450062, Уфа, ул. Космонавтов, 1
biochem@rusoil.net

В последнее время природные (2E, 4E) – диенамиды, выделенные из видов *Piperaceae*, привлекают пристальное внимание из-за широкого спектра их лечебного действия.

1-[(2E,4E)-Додека-2,4-диеноил]пиперидин (I) впервые выделен из экстрактов *Piper nigrum*, обладающих гепатопротекторной, анальгетической и антибактериальной активностью.

Нами исследована возможность стереонаправленного синтеза 1-[(2E,4E)-додека-2,4-диеноил]пиперидина (I) на основе олефинирования метилакрилата соответствующими алкенилгалогенидами.

Установлено, что кросс-сочетание винилйодида (II), полученного алюмогидрированием – йодированием 1-нонина (III), с метилакрилатом (IV) в присутствии Pd(OAc)₂, основания и тетрабутиламмонийхлорида с высоким выходом приводит к метиловому эфиру (2E,4E)-додека-2,4-диеновой кислоты (V). Стереохимическая чистота сложного эфира (V) подтверждена ГЖХ анализом на капиллярной колонке, а также данными спектров ЯМР ¹H и ¹³C. КССВ винильного атома водорода при атоме C² составляет 15.3 Гц, что однозначно свидетельствует о трансoidalной конфигурации двойной связи.



a. DIBALH, I₂; b. IV, Pd(OAc)₂, Bu₄NCl, K₂CO₃; c. LiOH, H₂O, ацетон; d. SOCl₂, пиперидин

Завершающие стадии – гидролиз сложного эфира (V) гидрооксидом лития в водном ацетоне с образованием (2E,4E)-додека-2,4-диеновой кислоты (VI), трансформация ее в хлорангидрид и амидирование последнего пиперидином приводят к требуемому соединению (I) с общим выходом 62% на исходный винилйодид (II).

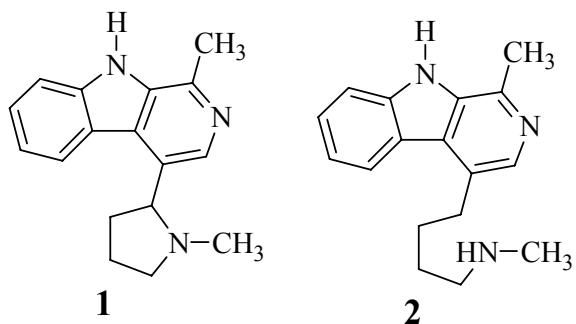
О НЕКОТОРЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ЭКСТРАКТИВНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ БРЕВИКОЛЛИНА ИЗ ОСОКИ ПАРВСКОЙ

Ф.Г. Шепель, М.М. Звягинцева, Д.Ф. Шепель,
М. Кордун, Д.Г. Дука, Ф.З. Макаев

Университет АН Молдовы,
Академическая 3/2, MD-2028, Кишинев, Молдова
Институт химии АН Молдовы,
Академическая 3, MD-2028, Кишинев, Молдова
flmacaev@cc.acad.md and flmacaev@gmail.com

Бревиколлин – алкалоид осоки парвской (*Carex Brevicollis* DC) относится к группе индольных алкалоидов, в котором β-карболиновая циклическая система сочетается пирролидиновым циклом. В осоке парвской (ОП) содержится ряд индивидуальных алкалоидов, но основными являются бревиколлин **1** и бревикарин **2**.

По своим фармакологическим свойствам производные бревиколлина относятся к ганглиоблокирующим средствам и вызывают повышение тонуса и усиление сокращения матки. В акушерской практике они используются для стимулирования родовой деятельности [1, 2].



Известное производство алкалоида **1** связано с рядом технологических негативных особенностей, чем обусловлен низкий выход алкалоида **1**. Так при кислотной экстракции необходимо учитывать особенности строения и свойства ткани листьев ОП: оболочка листа исключительно жесткая, практически водонепроницаемая и плохо смачивается. В этих случаях

процесс экстракции значительно зависит от степени измельчения (поверхности) экстрагируемого материала. ОП воздушно-сухая (5-6% влаги) предварительно нарезанная (l = 25-30 мм, h = 3-5 мм), может быть измельчена на дробилке с выходными отверстиями (25 × 5мм) до получения ситового состава: Ø > 2,5 мм (28%); > 1,25 мм (8%); > 0,5 мм (28%); < 0,5мм (36%).

Предлагаемое термостатирование и длительный контакт с кислотным экстрагентом τ = 24 ч при t = 17-20°C и 3 ч при t > 60°C согласно [3], нами были объединены и дополнительно совмещены с процессом вакуумирования измельченной ОП в среде 3% H₂SO₄ при остаточном давлении 100-150 мм рт.ст. с пятикратным сбросом вакуума. Глубоко пропитанная кислотным раствором ОП, переносилась в цилиндрические сосуды с нижним спуском, выдерживалась в 3% H₂SO₄, залитой до уровня «зеркала». Через 20–30 ч из первого аппарата противоточной батареи производили порциями слив около ½ ранее залитого экстрагента во второй аппарат на ОП, обработанную как описано выше (t = 80-85°C, 3% H₂SO₄, вакуум). На освободившееся место в первом аппарате приливали раствор 3% H₂SO₄ при t = 80-85°C и через 3-5 часов операцию слива повторяли. После третьей «горячей» экстракции из первого аппарата экстрагент полностью сливали, и аппарат убирали на промывку горячей водой. Второй аппарат становился первым, и с ним проводили все ранее описанные операции, а концевой аппарат, заполненный предварительно обработанный ОП становился в батарею противоточной экстракции.

В такой противоточной системе можно получить концентрированные «кислые» экстракты с содержанием растворимых веществ более 0,15 г/мл. С учетом влияния ряда изменений на стадиях нейтрализации отделения осадка оснований, разделения эмульсии CHCl₃ и хрома-

тографического разделения вещества **1** от производного **2**, удалось довести выход алкалоида **1** до 0,6-0,7% в расчете на воздушно-сухое сырье.

1. *Лазурьевский Г.В., Терентьева И.В., Шамиурин А.А.*, В кн. Практические работы по химии природных соединений, Изд.2-е, Высшая школа, М., 1966, 197.

2. *Машковский М.Д.*, Лекарственные средства, Изд. 8-е, Ч. 1, Медицина, М., 1979, 468.

3. *Щербинина Л.Г., Чухлебов К.С., Толстых Л.П. и др.*, В кн. Бревиколлин – алкалоид осоки парвской, Кишинев. 1969, 31.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СОЗДАНИЮ НООТРОПНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЧЕРНИКИ ОБЫКНОВЕННОЙ

И.В. Шилова, Н.И. Суслов

Научно-исследовательский институт фармакологии
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3
inessashilova@mail.ru

В современном мире прогрессирующий рост числа заболеваний, сопровождающихся нарушениями в когнитивной и мнестической сфере, делает актуальной проблему изучения и фармакотерапии нервно-психической патологии, определяя её медицинской задачей с высокой социальной значимостью. Ноотропные лекарственные средства незаменимы для коррекции нарушений высшей нервной деятельности при широком круге заболеваний. Ограниченный ассортимент синтетических ноотропных средств, недостаточная их эффективность и широта терапевтического действия, вызываемые ими побочные явления и широкое распространение невротических расстройств, недоступность отечественному потребителю наиболее эффективных импортных средств в виду дороговизны диктует необходимость поиска активных и безопасных отечественных препаратов для лечения когнитивных расстройств.

Перспективными являются фитопрепараты ноотропного действия, однако, представленные на отечественном рынке «Гинсана» (Pharmaton, Швейцария) и «Ганакан» (Beaufour Ipsen, Франция) значительно дороже синтетических, что указывает на актуальность разработки отечественных ноотропных средств растительного происхождения, отвечающих требованиям фармакоэкономики с точки зрения эффективности, безопасности и себестоимости курса лечения. В этом аспекте значительный интерес представляет черника обыкновенная *Vaccinium myrtillus* L. семейство *Ericaceae* – многолетний ползучий кустарничек, образующий обширные рыхлые куртины. Растение широко используют в народной медицине в качестве тонизирующих и общеукрепляющих средств, при нервных заболеваниях. В официальной медицине применяют плоды черники как вяжущее средство при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, побеги и листья растения входят в состав противодиабетических сборов «Арфазетин» и «Мирфазин» [1, 2].

Целью исследования явилась разработка эффективного ноотропного средства на основе изучения химического состава и фармакологической активности побегов черники обыкновенной.

Ноотропную активность изучали в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005): антигипоксическую активность (в условиях гипоксии гермообъема), функциональное состояние ЦНС – на модели «открытое поле», антиамнестическое действие – при выработке и воспроизведении условного рефлекса пассивного избегания после гипоксического воздействия, влияние на работоспособность и адаптацию к физическим нагрузкам – в условиях принудительного плавания с утяжеляющим грузом [3]. Антиоксидантную активность исследовали методом катодной вольтамперометрии на анализаторе АОА–1 («Полиант», Томск).

Качественный состав экстрактов и фракций исследовали с помощью качественных реакций, хроматографии в тонком слое и на бумаге с применением достоверных образцов. Эмиссионный спектральный анализа осуществляли на кварцевом спектрографе ИСП-28 с микрофотометром МФ-2. Для более детального химического изучения фракции растения применяли метод хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС). Исследование выполняли на приборе Trace DSQ (Thermoelectron corp.) с программным обеспечением Xcalibur 1.4. Рабочая температура испарителя составила 280 °С, термостата – от 70 до 290 °С. Сканирование проводили в пределах 33–650 а.е.м.

В побегах черники обыкновенной выявлены: простые фенолы, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, кумарины, дубильные вещества, тритерпеновые соединения, стерины, во-

дорастворимые полисахариды, каротиноиды, аминокислоты. Методом эмиссионного спектрального анализа в побегах растения обнаружено наличие 29 элементов, среди которых 19 являются эссенциальными или условно эссенциальными. Макроэлементы (калий, кальций, фосфор, натрий, кремний, магний) и микроэлемент (марганец) доминируют в побегах черники.

По результатам скринингового изучения ноотропной активности экстракта черники на 40 % этаноле в диапазоне доз от 2 до 1000 мг/кг установлена наиболее эффективная доза – 200 мг/кг. Сравнительное исследование водного и водно-этанольных (40%, 70%, 95%) экстрактов растения по вышевыбранным методикам выявило наибольшую ноотропную активность экстракта побегов черники обыкновенной на 70 % этаноле. Эффективность экстракта, по исследованным показателям, соответствует активности пирацетама и превышает таковую препарата «Гинсана».

С целью выявления БАВ, ответственных за проявление исследуемых эффектов, экстракт побегов черники на 70% этаноле фракционировали рядом растворителей с увеличивающейся полярностью (хлороформом, этилацетатом и бутанолом–1). При разделении на фракции обнаружена диссоциация составляющих действия экстракта, что свидетельствует о специфическом действии суммы БАВ экстракта черники. Однако, хлороформная фракция обладает наиболее выраженной антиамнестической активностью, превышая по данному показателю экстракт растения. Указанная фракция также максимально проявляет адаптогенные свойства. По антиоксидантному эффекту фракция превосходит экстракт растения и препараты сравнения (дигидрокверцетин и аскорбиновую кислоту).

Исследование химического состава наиболее активной фракции черники показало наличие следующих групп БАВ и их представителей, идентифицированных в сравнении с достоверными образцами: простых фенолов (гидрохинон, рододендрол), органических кислот (жирные кислоты, феруловая, ванилиновая), гидроксикумаринов (эскулетин), тритерпеновых соединений (олеаноловая кислота) и стеринов. ГХ/МС анализ позволил дополнительно обнаружить наличие α -амирина (18,3%, t_r 61,37 мин), пальмитиновой кислоты (1,28%, t_r 22,94 мин) и ее этилового эфира (14,29 %, t_r 23,19 мин), этилового эфира стеариновой (1,14%, t_r 25,08 мин) и олеиновой (4,09 %, t_r 24,89 мин) кислот, α -токоферола (1,27%, t_r 44,78 мин), хинокиола (2,36%, t_r 30,77 мин), скополетина (6-метокси-7-гидроксикумарина, 0,52 %, t_r 23,82 мин), предельных спиртов (0,86%, t_r 28,13 мин), диэтилфталата (10,07%, t_r 19,15 мин) и моно(2-этилгексил)фталата (4,29%, t_r 28,85 мин).

Полученные данные о БАВ и их фармакологической активности дают возможность создания эффективного ноотропного фитопрепарата на основе побегов черники обыкновенной.

1. Минаева В.Г. Лекарственные растения Сибири. Новосибирск: Наука, 1991, 428 с.
2. Пронченко Г.Е. Лекарственные растительные средства, М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002, 288 с.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под ред. Р.У. Хабриева, 2-изд., перераб. и доп., М.: Медицина, 2005, 832 с.

ОКИСЛЕНИЕ 1,3-ДИГАЛОГЕНПРОПЕНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

А.Р. Шириязданова, С.С. Злотский

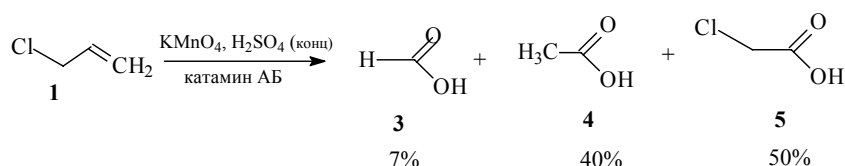
Уфимский государственный нефтяной технический университет
г. Уфа, 450062, ул. Космонавтов, 1,
alija_ren@mail.ru

При промышленном получении хлористого аллила (**1**) образуется 1,3-дихлорпропен в виде смеси *цис*-(**2ц**) (6%) и *транс*-(**2т**) изомеров (13%) [1].

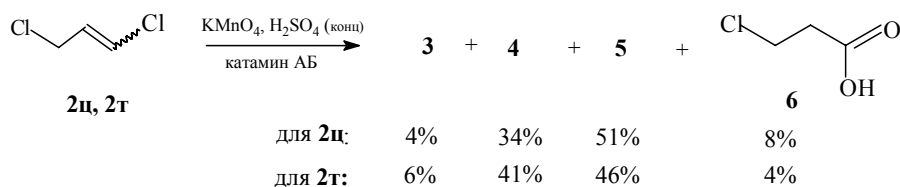
Описано [1, 2] использование индивидуальных изомеров **2ц** и **2т** или их смеси в синтезе биологически активных соединений (аминов, аммонийных солей и др.).

Мы изучили окисление доступным в лабораторных условиях реагентом - перманганатом калия - хлористого аллила **1**, стереоизомерных 1,3-дихлорпропенов **2ц** и **2т**, а также некоторых продуктов на их основе в кислой среде в условиях межфазного катализа катамином АБ.

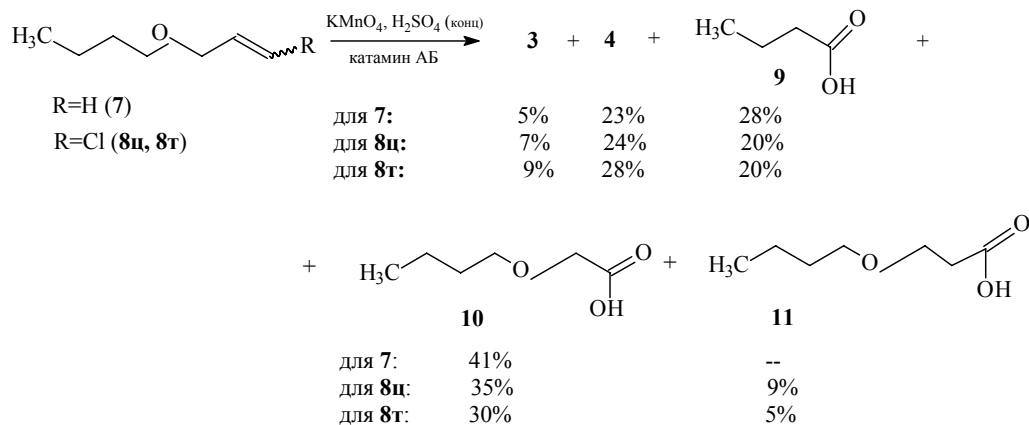
Окисление хлористого аллила **1** протекает как с сохранением хлора, так и с его отщеплением и приводит к C₁ и C₂-кислотам (**3-5**).



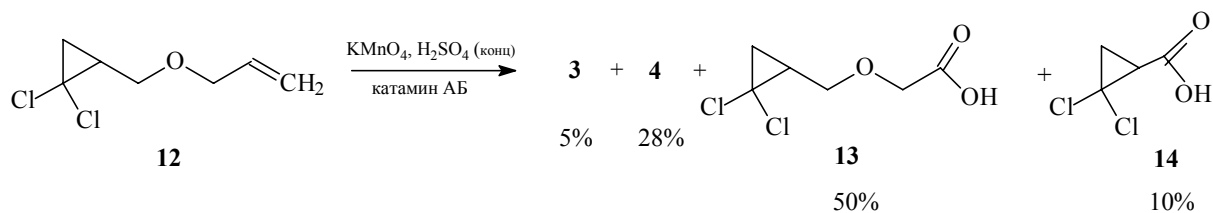
Окисление *цис*-(**2ц**), *транс*-(**2т**) изомеров протекает с образованием в основном уксусной (**4**) и монохлоруксусной (**5**) кислот. В продуктах реакции также присутствует 2-хлорпропионовая кислота (**6**), образующаяся, очевидно, за счет окисления концевой СНСl-группы без разрушения углеродной цепи. Это направление более характерно для *цис*-изомера **2ц**.



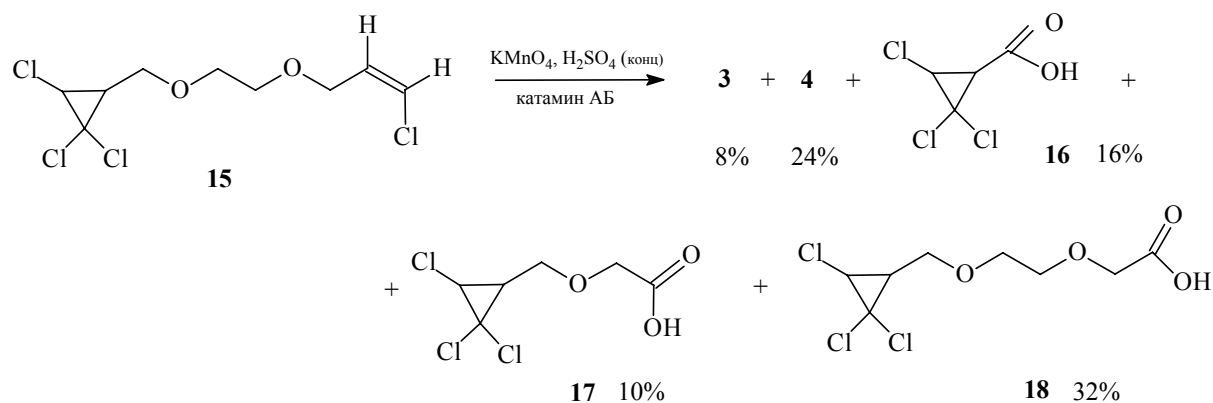
При окислении аллил-(**7**) и 3-хлораллилбутиловых эфиров (**8ц**) и (**8т**) наряду с монокарбоновыми кислотами (**3**, **4**, **9**) и бутоксиуксусной кислотой (**10**) в продуктах окисления эфиров **8ц** и **8т** также присутствует 2-бутоксипропионовая кислота (**11**), выход которой максимален в случае эфира **8ц**.



Эту реакцию мы использовали для получения кислот, содержащих *гем*-дихлорциклопропановый фрагмент. Так, ранее полученный нами [3] продукт неполного дихлоркарбенирования диаллилового эфира (**12**) был окислен в этих условиях до *гем*-дихлорциклопропилметоксиуксусной кислоты (**13**). Кроме того, из реакционной массы выделена *гем*-дихлорциклопропилкарбоновая кислота (**14**).



Более сложно и менее селективно протекает окисление синтезированного ранее [4] производного этиленгликоля (**15**). В продуктах реакции присутствуют две алкоксиуксусные кислоты, что связано с окислением как по двойной, так и по $\text{CH}_2\text{-O}$ -связям.



Отметим, что окисление олефина **2ц** перманганатом калия в неполярном растворителе (циклогексан), приводит только к уксусной кислоте **4** (выход 97%).

Из продуктов окисления соединений (**1**, **2ц**, **2т**, **7**, **8ц**, **8т**, **12**, **15**) кислоты (**3-6**, **9-11**, **13**, **14**, **16-18**) были выделены и идентифицированы в виде соответствующих этиловых эфиров (**3а-6а**, **9а-11а**, **13а**, **14а**, **16а-18а**).

Полученные результаты показывают, что, несмотря на невысокую селективность, окисление 1,3-дихлорпропенов и их производных может представлять интерес как метод получения замещенных уксусных и пропионовых кислот.

Анализы продуктов реакции проводили методом ГЖХ, ПМР-, масс-спектропии.

1. Левашова В.И. Нефтепереработка и нефтехимия, 2001, 8, 33.
2. Левашова В.И. Нефтепереработка и нефтехимия, 2001, 10, 25.
3. Клеттер Е.А., Ганиуллина Э.Р., Мусавиров О.Р., Шириязданова А.Р., Злотский С.С. Башк. хим. журнал, 2009, 16, 1, 16.
4. Шириязданова А.Р., Казакова А.Н., Злотский С.С. Башк. хим. журнал, 2009, 16, 4, 102.

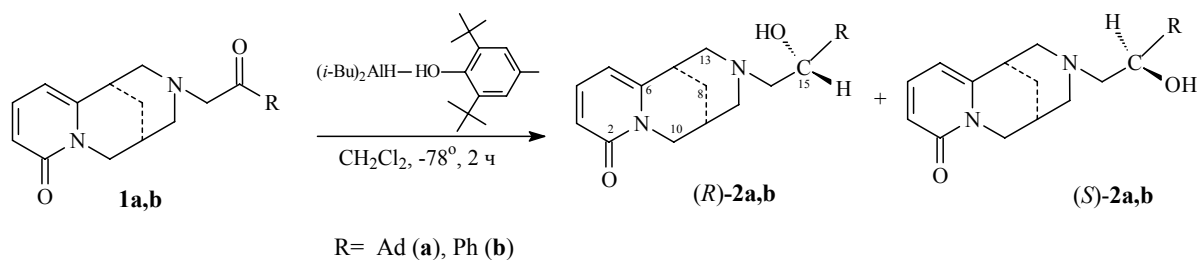
ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОКСОПРОИЗВОДНЫХ ЦИТИЗИНА ДИИЗОБУТИЛАЛЮМИНИЙГИДРИДОМ

Д.В. Шишкин, Л.М. Камалетдинова, Н.З. Байбулатова

Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054, г. Уфа, проспект Октября, 71
dokichev@anrb.ru

Алкалоид растительного происхождения (-)-цитизин {(1*R*,5*S*)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-8-он} обладает широким спектром биологической активности (спазмолитической, холинэргической, анальгетической), которая обусловлена его высоким сродством к никотин-ацетилхолиновым рецепторам (nAChRs) [1,2]. Введение в молекулу цитизина 2-гидроксиэтильного фрагмента приводит к новой не установленной ранее для производных цитизина высокой антиаритмической активности [3-5]. Было показано, что при восстановлении *N*-(2-оксоалкил)цитизинов NaBH₄ или LiAlH₄ образуются соответствующие смеси аминспиртов **2a,b** с незначительным (1 : 1.9) преобладанием диастереомера с *R*-конфигурацией хирального центра C(15).

В данной работе представлены результаты по восстановлению кетонов **1a,b** системой (*i*-Bu)₂AlH – ионол (реагентом Ямамото).



Так, восстановление кетона **1a** (*i*-Bu)₂AlH в присутствии ионола в соотношении **1a**: (*i*-Bu)₂AlH : ионол, равном 1 : 8 : 10 в CH₂Cl₂ при -78°C приводит с общим выходом 72% к аминспиртам (*R*)-**2a** и (*S*)-**2a** в соотношении 1 : 3.5.

В аналогичных условиях восстановление соединения **1b** (*i*-Bu)₂AlH в присутствии ионола дает трудноразделимую смесь аминспиртов (*R*)-**2b** и (*S*)-**2b** в соотношении 1 : 2.3 с общим выходом 70%.

Следует отметить, что использование в качестве восстановителя реагента Ямамото, в отличие от NaBH₄ или LiAlH₄, приводит к преимущественному образованию диастереомера с (*S*)-конфигурацией хирального центра C(15).

1. Seale T.W., Nael R., Satendra S., Basmadjian G. Neuroreport, 1998, 127.
2. Stead D., O'Brien P. Tetrahedron, 2007, 63, 1885.
3. Ярмухамедов Н.Н., Карачурина Л.Т., Хисамутдинова Р.Ю., Зарудий Ф.С., Байбулатова Н.З., Джахангиров Ф.Н., Докичев В.А., Томилов Ю.В., Юнусов М.С., Нефедов О.М. Пат. 2228179 (2004). РФ. Б.И. 2004, № 13.
4. Шишкин Д.В., Шаймуратова А.Р., Лобов А.Н., Байбулатова Н.З., Спирихин Л.В., Юнусов М.С., Макара Н.С., Басченко Н.Ж., Докичев В.А. Химия природ. соединений. 2007, 157.
5. Шишкин Д.В., Мухамедьярова Э.Р., Байбулатова Н.З., Докичев В.А., Томилов Ю.В. Химия природ. соединений. 2007, 244.

СВЯЗЬ СТРУКТУРЫ И СОСТАВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ИХ АНТИПЕРОКСИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Л.Н. Шишкина, М.А. Климович, К.М. Маракулина, Д.В. Белых,
И.С. Тарабукина, А.В. Кучин, О.Г. Шевченко

*Учреждение Российской академии наук Институт биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля РАН, 119334 г. Москва, ул. Косыгина, 4;*

*Учреждение Российской академии наук Институт химии Коми НЦ УрО РАН,
167962, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48*

*Учреждение Российской академии наук Институт биологии Коми НЦ УрО РАН,
167982, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28
shishkina@sky.chph.ras.ru*

Одним из важных физико-химических свойств природных компонентов клетки является их способность разлагать пероксиды, т.е. антипероксидная активность (АПА) [1], являющаяся одним из звеньев регуляции окислительных процессов в биологических системах [2, 3]. Природные и синтезированные на их основе биологически активные вещества (БАВ) при введении их животным участвуют в регуляции процессов окисления, однако детальный механизм их биологической эффективности остается невыясненным для многих классов соединений.

В работе исследованы влияние состава смеси природных липидов (лецитин- стандарт с разным фракционным составом и содержанием фосфолипидов в составе общих липидов), структуры гибридных соединений группы ИХФАН, синтезированных на основе фенозана (3,5-дипрет.бутил4-гидроксифенилпроптоновой кислоты) [4], и металлокомплексов метилпирофеофорбида *a* на их антипероксидные свойства. Величину АПА оценивали по уменьшению концентрации пероксидов в предварительно окисленном метилолеате [5] после внесения образца в количестве 1–2 мг/мл метилолеата. Качественный и количественный состав фосфолипидов (ФЛ) лецитина определяли методом ТСХ.

Показано, что антипероксидные свойства лецитина существенно различаются в зависимости от доли ФЛ в его составе и фракционного состава ФЛ. Величина АПА препаратов группы ИХФАН увеличивается в 2,4–3,6 раза по сравнению с фенозаном и изменяется экстремально с ростом длины углеводородной цепи. Высокой АПА обладает как метилпирофеофорбид *a* при наличии алифатических аминогрупп в молекуле, так и его металлокомплекс, содержащий в молекуле Ni, В то время наличие Со в координационном центре молекулы резко усиливает образованию пероксидов.

Зависимость АПА от структуры исследованных БАВ и состава лецитина, широко используемого в качестве пищевой добавки, необходимо учитывать при анализе их влияния на регуляцию окислительных процессов *in vivo*.

1. Шишкина Л.Н., Хрустова Н.В. Биофизика, 2006, 51, 2, 340.
2. Шишкина Л.Н., Кушнирева Е.В., Смотряева М.А. Радиационная биология. Радиозэкология. 2004, 44, 3, 289.
3. Козлов М.В., Кушнирева Е.В., Урнышева В.В., Таран Ю.П., Шишкина Л.Н. Биофизика, 2007, 52, 4, 693.
4. Никифоров Г.А., Белостоцкая И.С., Вольева В.Б., Комиссарова Н.Л., Горбунов Л.Б., Научн. Вестник Тюменской мед. Академии, 2003, 1, 50.
5. Меньшов В.А., Шишкина Л.Н., Кишковский З.Н. Прикл. биохимия и микробиология, 1994, 30, 3, 441.

ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧНОСТИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К РЕКОМБИНАНТНОМУ HBsAg ИЗ ЛИЧИНОК *B. Mori*

Юсупова Э.Г.

*Институт химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН РУз
Республика Узбекистан, 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо-Улугбека 77
genlab_icps@yahoo.com*

Широкое распространение инфекции, вызываемой вирусом гепатита В, многообразие и тяжесть клинических форм этого заболевания и его последствий указывает на то, что гепатит В представляет собой одну из важнейших проблем, стоящих перед медициной. Практика показывает, что наиболее эффективным средством в борьбе с вирусными гепатитами является своевременная диагностика заболевания и вакцинация населения. Создание высокочувствительных тест-систем для выявления маркеров ГВ, внедрение их в повседневную медицинскую практику, и, прежде всего в службу крови, должно обеспечить снижение частоты посттрансфузионного гепатита и привести к улучшению уровня специфической лабораторной диагностики. Специфическим маркером вируса гепатита В при острых и хронических инфекциях является поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg). К настоящему времени разработано много различных способов выявления HBsAg. Наибольшее распространение получил твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) в форме иммуноферментных тест-систем, созданных на основе моноклональных антител.

Ранее в ИХРВ АН РУз получены гибридомы, продуцирующие моноклональные антитела к рекомбинантному HBsAg из личинок *B. mori*.

С целью изучения специфического взаимодействия моноклональных антител с антигенными детерминантами поверхностного антигена вируса гепатита В проводили ИФА с HBsAg различных субтипов (adw, auw). Результаты опытов позволили определить клоны, полученные к основной а-детерминанте HBsAg (продуцируемые антитела взаимодействуют с антигенами обоих типов). Кроме того, был отобран клон-продуцент моноклональных антител к детерминанте у (продуцируемые антитела взаимодействуют только с HBsAg типа auw).

Результаты экспериментов дают основание полагать, что полученные нами моноклональные антитела могут быть использованы при разработке диагностической ИФА тест-системы для выявления HBsAg в крови больных и вирусоносителей. Наличие среди полученных гибридом клонов, продуцирующих моноклональные антитела, направленные к разным детерминантам, позволяют разработать тест-систему по «двухсайтной» схеме.

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СТРУКТУРЫ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ГЛИКОЗИДОВ С КОФЕИНОМ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

Л.А. Яковишин, В.И. Гришковец, Е.Н. Корж

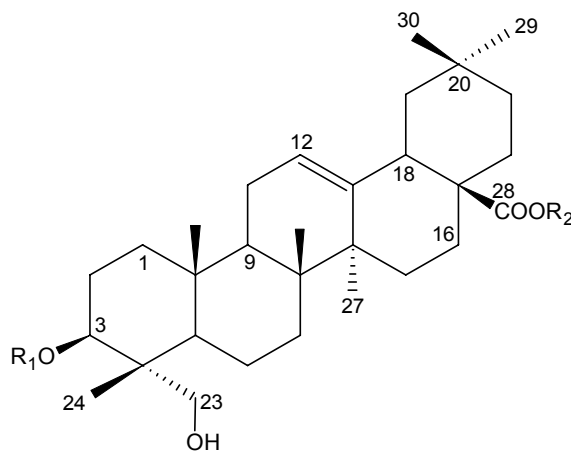
Севастопольский национальный технический университет,
99053 Севастополь, ул. Университетская, 33, Украина

E-mail: chemsevntu@rambler.ru

Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского,
95007 Симферополь, пр. Вернадского, 4, Украина

В последние годы значительно возрос интерес к изучению молекулярных комплексов сапонинов. Клатрирование фармаконов посредством данных вторичных метаболитов является перспективным направлением по созданию низкодозных лекарственных препаратов [1]. Молекулярное капсулирование лекарственных веществ наиболее подробно рассмотрено для глицирризиновой кислоты [2]. В связи с этим были получены комплексы других тритерпеновых гликозидов с кофеином.

В качестве перспективных комплексообразователей нами рассмотрены одни из самых распространенных тритерпеновых гликозидов растений семейства аралиевых (*Araliaceae* Juss.) – гликозиды α -хедерин (гликозид **1**) и хедерасопонин С (гликозид **2**). Гликозид **1** представляет собой 3-О- α -L-рамнопиранозил-(1→2)-О- α -L-арабинопиранозид хедерагенина, а **2** – 3-О- α -L-рамнопиранозил-(1→2)-О- α -L-арабинопиранозил-28-О- α -L-рамнопиранозил-(1→4)-О- β -D-глюкопиранозил-(1→6)-О- β -D-глюкопиранозид хедерагенина.



Гликозид **1**: R₁ = Rhap $\bar{\square}$ (1→2)-Arap \square →, R₂ = H;

гликозид **2**: R₁ = Rhap $\bar{\square}$ (1→2)-Arap \square →, R₂ = ← \square Glcp-(6←1)- \square Glcp-(4←1)- \square Rhap

Гликозиды **1** и **2** найдены в растениях различных видов родов *Hedera* и *Kalopanax*, в *Aralia elata* и *Acanthopanax sieboldianus* [3]. Гликозид **1** также обнаружен в *Polyscias dichroostachya* [3], а **2** – в *Schefflera octophylla* [4]. Гликозиды **1** и **2** входят в состав известных лекарственных препаратов для лечения кашля «Геделикса» и «Проспана», созданных на основе листьев *Hedera helix* [5].

Установлено, что **1** и **2** образуют с кофеином молекулярные комплексы в молярном отношении 2:1 (рис. 1). Состав комплексов определен методами изомолярных серий и молярных отношений. Комплексообразование сопровождается гиперхромным эффектом и гипсохромным сдвигом в УФ-спектрах.

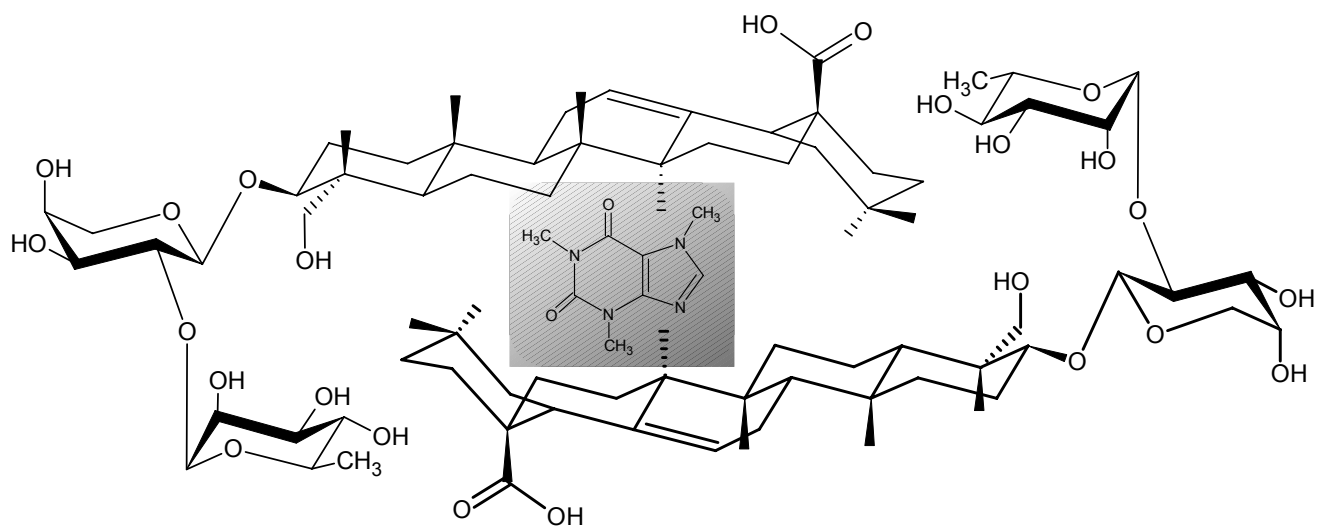


Рис. 1. Возможная структура клатрата гликозида **1** с кофеином

Изучено токсическое действие **1**, кофеина и их комплекса на катушку роговую *Planorbis corneus* (семейство *Planorbidae*), а также **2**, кофеина и их комплекса – на рыб гуппи *Poecilia reticulata* (*Poeciliidae*). Комплекс **1** оказался менее токсичным по сравнению с индивидуальным гликозидом и более токсичным, чем кофеин. Наблюдали снижение биологической активности кофеина, находящегося в комплексе с гликозидом **2**.

1. Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. Вестник РАН, 2007, 77, 10, 867.

2. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П., Кондратенко Р.М., Толстикова Т.Г. Солодка: Биоразнообразие, химия, применение в медицине, Новосибирск: Академическое изд-во «Гео», 2007, 311 с.

3. Hostettmann K., Marston A. Saponins. – Cambridge: Cambridge University Press, 1995, 548 p.

4. Maeda C., Ohtani K., Kasai R., Yamasaki K., Duc N.M., Nham N.T., Cu G.K.Q. Phytochemistry, 1994, 37, 4, 1131.

5. Зузук Б.М., Куцук Р.В., Зузук Л.И. Провизор, 2003, 12, 13.

КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ 1,3-ПРОПИЛЕНДИАМИНОВ

К.В. Яковлев, Д.В. Петров

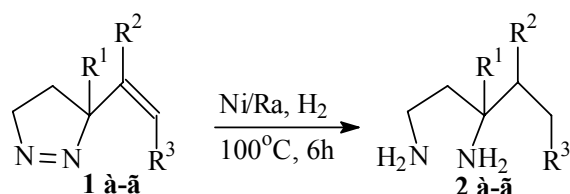
*Институт органической химии УНЦ РАН
450054, Уфа, просп. Октября, 71
dokichev@anrb.ru*

Недавние исследования показали, что производные полиаминов на основе спермидина и спермина проявляют высокую активность против болезни Альцгеймера, цистозного фиброза, а также различного рода опухолей и раковых клеток [1, 2].

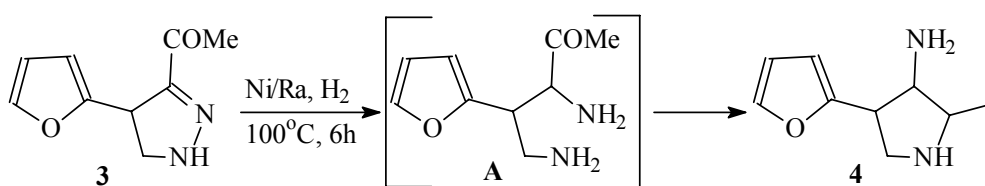
Модификация концевых фрагментов поли-β-аминоэфиров с помощью 1,3-диаминопентана улучшает биофизические свойства биоразлагаемых полимерных наночастиц, образующихся в результате самосборки плазмид ДНК и гидролитически разлагаемых поли-β-аминоэфиров, что способствует эффективности функции невирусного переноса генов к зародышевым клеткам человека (hESCs) [3].

В настоящей работе с целью синтеза новых соединений этого ряда, в частности, 1,3-пропилендиаминов линейного строения, изучено гидрирование 3-винил- **1a**, *cis*-3-[(1E)-проп-1-ен-1-ил]- **1b**, 3-изопропенил- **1в**, 3-изопропенил-3-метил-4,5-дигидро-3*H*-пиразола **1г**, 3-ацетил-4-(фурил-2)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола **3** и 4,4',5,5'-тетрагидро-3*H*,3'*H*-3,3' бипиразола **5**.

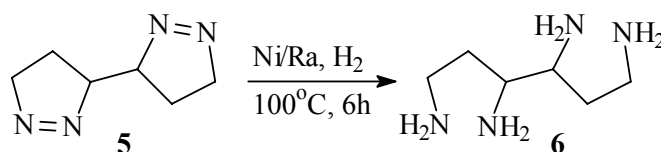
Так, пиразолины **1 a-г** с винильными заместителями в положении 3 гладко превращаются в соответствующие 1,3-пропилендиамины **2 a-г** в присутствии Ni-Ренея с выходами 87-99%.



В аналогичных условиях единственным продуктом каталитического восстановления 3-ацетил-4-(фурил-2)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола **3** является 3-амино-2-метил-4-(фурил-2)пирролидин **4**, образующийся с выходом 99% в результате внутримолекулярной конденсации диамина **A**.



При гидрировании 4,4',5,5'-тетрагидро-3*H*,3'*H*-3,3'-бипиразола **5** образуется 1,3,4,6-тетрааминогексан **6** с выходом 99% в виде трудноразделимой смеси диастереомеров в соотношении 1:1.2 (по данным спектров ЯМР ¹³C).



1. Hegde S.S., Chandler J., Yu M., Blanchard J.S. *Biochemistry*. 2007, 46, 7187.
2. Bolognesi M.L., Calonghi N., Masotti L., Melchiorre C. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 5463.
3. Green J.J., Zhou B.Y., Mitalipova M.M., Beard C., Langer R., Jaenisch R., Anderson D.G. *Nano Lett.* 2008, 8, 3126.

ЦИТИЗИН КАК ИНГИБИТОР РАДИКАЛЬНО-ЦЕПНОГО ОКИСЛЕНИЯ

Л.Р. Якупова, И.П. Цыпышева, А.В. Минилбаева, Р.Л. Сафиуллин, М.С. Юнусов

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
450054 Уфа, пр. Октября, 71
jkupova@anrb.ru*

(-)-Цитизин, алкалоид хинолизидинового ряда, в последнее десятилетие привлекает особое внимание исследователей, работающих в области медицинской химии, своей беспрецедентной нейрофармакологической активностью, обусловленной высоким сродством к никотиновому ацетилхолиновому рецептору (nAChRs). В настоящее время предпринимаются попытки создания на его основе средств для лечения болезней Альцгеймера, Паркинсона и некоторых других расстройств центральной нервной системы.

Нами было проведено исследование (-)-цитизина на его способность ингибировать радикально-цепное окисление. Для этого использовали модельную систему иницированного окисления 1,4-диоксана кислородом воздуха при температуре 333 К. В качестве инициатора использовали азобис(изобутиронитрил) (АИБН), скорость иницирования (w_i) составляла $3.4 \cdot 10^{-8}$ моль·л⁻¹·с⁻¹ ($[АИБН] = 6.4 \cdot 10^{-3}$ моль·л⁻¹). В указанных условиях окисление 1,4-диоксана протекает в режиме цепной неразветвленной реакции с квадратичным обрывом цепи. Для измерения антирадикальной активности в модельную систему вводили (-)-цитизин и следили за скоростью поглощения кислорода на универсальной манометрической дифференциальной установке, снабженной высокочувствительным датчиком давления с кремниевым мембранным элементом. Начальные участки кинетических кривых обрабатывали в рамках уравнения:

$$\Delta[O_2] = -k_2 \cdot (k_7)^{-1} \cdot [RH] \cdot \ln(1 - t/\tau), \quad (1)$$

где $\Delta[O_2]$ – концентрация поглощенного кислорода, τ – длина индукционного периода. Для расчета k_7 принимали константу $k_2 = 9,48$ л·моль⁻¹·с⁻¹. Концентрация (-)-цитизина варьировалась в интервале $(1,4 \div 8,6) \cdot 10^{-3}$ моль·л⁻¹. Удовлетворительная линейная зависимость $\Delta[O_2]$ от параметра $-\ln(1 - t/\tau)$ позволила определить константу скорости ингибирования для (-)-цитизина $k_7 = (2.8 \pm 0.8) \cdot 10^3$ л·моль⁻¹·с⁻¹.

Таким образом, кроме вышеупомянутого фармакологического действия (-)-цитизин проявляет свойства ингибитора, обрывающего цепи по реакции с пероксидными радикалами. По эффективности он превосходит 6-метилурацил на два порядка [1] и в два раза активнее исследованных нами ранее ингибиторов пиперидинового ряда [2].

1. Якупова Л.Р., Иванова А.В., Сафиуллин Р.Л., Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. Изв. АН, сер. хим., 2010, 3 (в печати).

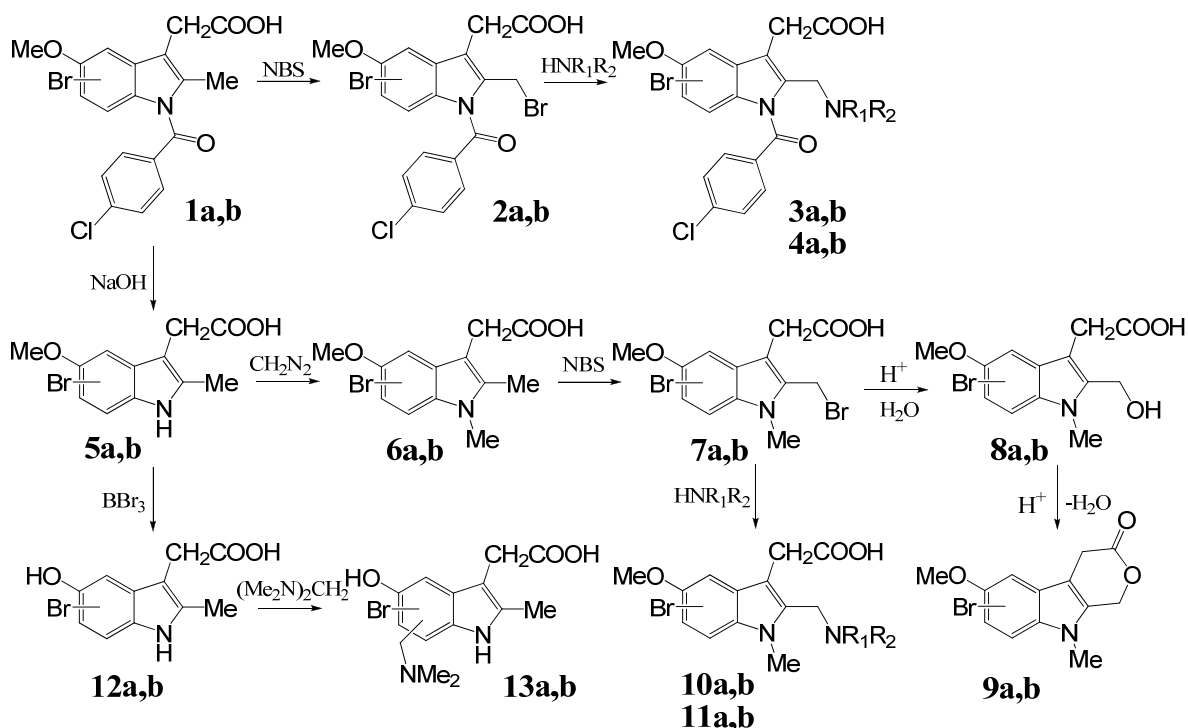
2. Якупова Л.Р., Юнусова С.Г., Ермолаева Н.А., Цыпышева И.П., Сафиуллин Р.Л. Тезисы докладов научной конференции «Органическая химия для медицины» «ОРХИМЕД-2008» 07–11 сентября 2008 года, Черногоровка, 311.

СИНТЕЗ БРОМЗАМЕЩЕННЫХ АНАЛОГОВ ИНДОМЕТАЦИНА, БРОМАУКСИНОВ И ИХ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ

П.М. Яманушкин, О.Д. Митькин, А.В. Иващенко

*Исследовательский Институт Химического Разнообразия,
ул. Рабочая, д.2, к.1а, Химки, Московская обл., 141401, Россия
yamanushkin@gmail.com*

В продолжение работы [1] по синтезу броминдометацинов и их производных нами был расширен круг изучаемых ауксинов, за счет увеличения количества функциональных групп в молекуле и варьирования заместителей в положениях 1,2,4,5 и 6.



Было проведено бромирование броминдометацинов в метильную группу во втором положении. На основе полученных производных **2a** и **2b** были синтезированы метиламино- и диметиламино- производные **3a,b** и **4a,b** соответственно. Подобные превращения также были проведены с ауксинами **5a** и **5b**. Кроме этого 2-бромметилиндолы **7a** и **7b** были гидролизованы соответствующие 2-гидроксиметил- ауксины **8a** и **8b**. Полученные спирты легко циклизуются в соответствующие лактоны **9a** и **9b**. Также нами были получены 2-((метиламино)метил)- и 2-((диметиламино)метил- ауксины **10a,b** и **11a,b** соответственно. По описанному ранее способу [2] были синтезированы диметиламинометил- производные бромзамещенных ауксинов **13a** и **13b**.

В результате наших исследований разработаны методы синтеза дибром- производных индометацина, *N*-алкилированных ауксинов и их аминоподобных.

1. Ivachtchenko A.V., Yamanushkin P.M., Mitkin O.D., Mend. Comm, 2010, в печати.
2. Grinev A. N., Rostova N. I. et al., Pharmaceutical Chemistry J. 1981, 15, 28.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПИРИДИНА С МЕТИЛАКРИЛАТОМ И МЕТИЛДИАЗОАЦЕТАТОМ МЕТОДОМ ЯМР ^1H И ^{13}C

Т.А. Янгиров, И.П. Байкова, Р.М. Султанова, В.А. Докичев, Ю.В. Томилов

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450054, Уфа, пр. Октября, 71
dokichev@anrb.ru*

*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН
119991 Москва, Ленинский просп., 47*

Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения diaзосоединений к олефинам является удобным методом получения алкил-1*H*-пиразолин-карбоксилатов, которые обладают высокой противоопухолевой, психотропной, противовирусной активностью и представляют интерес в плане синтеза производных неприродных аминокислот и построения разнообразных структурных фрагментов сложных полициклических систем.

Ранее экспериментально и методом квантово-химических расчетов было показано, что пиридин оказывает активирующее влияние на протекание реакции 1,3 – диполярного циклоприсоединения метилдиазоацетата по связи $\text{C} = \text{C}$ метилакрилата [1].

В настоящей работе с целью установления основных закономерностей каталитической реакции непредельных соединений с метилдиазоацетатом в присутствии оснований Льюиса изучено взаимодействие пиридина с метилакрилатом и метилдиазоацетатом методом ЯМР ^1H и ^{13}C . Установлено, что в растворе CDCl_3 пиридин реагирует как с метилдиазоацетатом, так и с метилакрилатом. В спектре ЯМР ^1H смеси пиридина и метилакрилата при мольном соотношении 1:1 и концентрации 0.13 М наблюдается появление новых сигналов протонов при связи $\text{C} = \text{C}$ с химическими сдвигами δ_{H} 6.41, 6.13 и 5.82 м.д. и протонов метоксигруппы при δ_{H} 3.75 и 3.77 м.д.

Изучена концентрационная и температурная зависимость взаимодействия пиридина с метилакрилатом и метилдиазоацетатом. Приведены вероятные структуры интермедиатов, образующихся в процессе 1,3-диполярного циклоприсоединения diaзосоединений к олефинам.

1. Ложкин С.С., Петров Д.В., Горпинченко В.А., Сафиуллин Р.Л., Докичев В.А., Томилов Ю.В. Тезисы докладов X Молодежной конференции по органической химии, Уфа, 2007, 209.

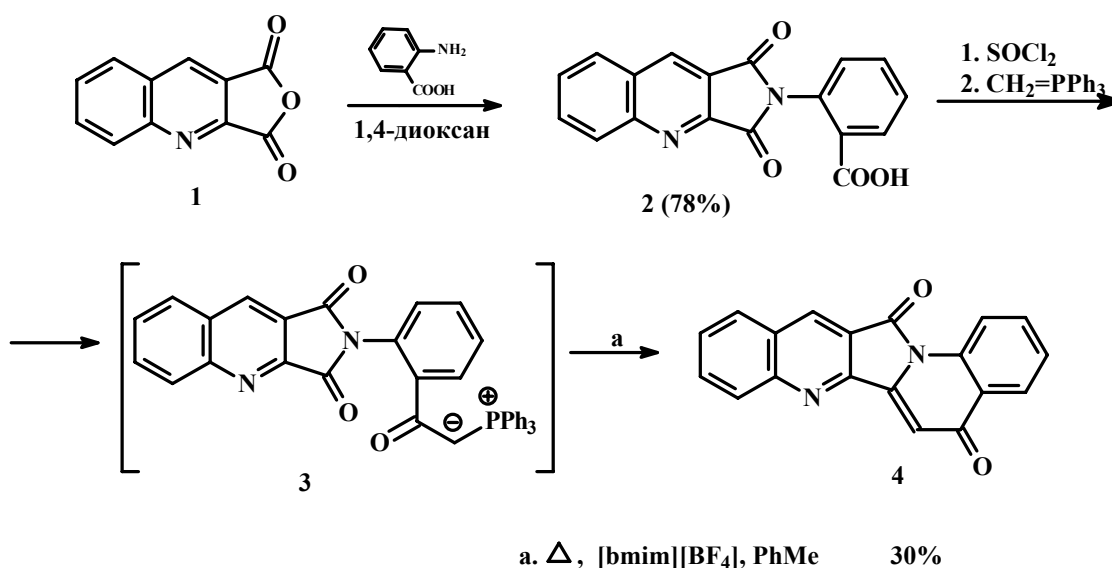
СИНТЕЗ БЕНЗОИНДОЛИЗОХИНОЛИНДИОНА НА ОСНОВЕ АНГИДРИДА 2,3-ХИНОЛИНДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

И.Ф. Яруллина, И.Р. Батыршин, И.М. Сахаутдинов, Ф.З. Галин

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450054, Уфа, пр. Октября, 71
ioh039@mail.ru*

Известно, что индолизинохинолиновые структуры являются весьма перспективными в плане биологической активности и входят в состав ряда молекул природных соединений, например, алкалоида камптотецина и его ближайших аналогов. Последние исследования показали, что аналоги камптотецина - маппицин и маппицинкетон показывают выдающуюся антиретровирусную активность в дозах, хорошо воспринимаемых клетками, что позволит использовать их как эффективное лекарство в новом направлении химиотерапии СПИДа. Поэтому поиск новых реакционноспособных синтонов для целенаправленного синтеза гетероциклических соединений с индолизинохинолиновой структурой остается актуальной задачей.

Нами осуществлен синтез кетостабилизированного фосфониевого илида **3**, исходя из продукта конденсации антралиновой кислоты и ангидрида хинолин-2,3-дикарбоновой кислоты **1** путем ацилирования метилентрифенилфосфорана. Как правило, илиды фосфора, полученные путем «переилидирования» из реакционной массы в чистом виде не выделяются, а сразу же вовлекаются в последующие реакции «*in situ*».



Термолиз илида фосфора **3** в кипящем толуоле в присутствии каталитического количества ионной жидкости - 1-бутил-3-метилимидазолий тетрафторбората ([bmim][BF₄]) приводит к образованию полициклического продукта **4** с выходом 30%.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для ведущих научных школ № НШ-1725.2008.3 и программы фундаментальных исследований №7 Президиума РАН.

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ I. ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

Анаников В.П. УСТАНОВЛЕНИЕ СТРОЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ РЕАКЦИЙ МЕТОДАМИ ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ.....	7
Антипин И.С., Стойков И.И., Соловьева С.Е., Коновалов А.И. (ТИА)КАЛИКС[4]АРЕНЫ: СТЕРЕО- И ХЕМОСЕЛЕКТИВНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ НИЖНЕГО ОБОДА.....	8
Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Шпрах В.В., Киселев О.И. МЕДИЦИНСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ИЗ БИОМАССЫ ЛИСТВЕННИЦЫ.....	9
Брегадзе В.И. КОНЬЮГАТЫ ПОЛИЭДРИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ БОРА С БИОМОЛЕКУЛАМИ ДЛЯ НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА.....	11
Трибулович В.Г., Гарабаджиу А.В., Калвиньш И. “ONE POT” МЕТОДЫ В СИНТЕЗЕ АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИХ АРОМАТИЧЕСКИХ РЕТИНОИДОВ.....	12
Джахангиров Ф.Н. ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ФАРМАКОЛОГИИ ДИТЕРПЕНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ.....	14
Душкин А.В., Евсеенко В.И., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г., Долгих М.П., Хвостов М.В. АДДУКТЫ ПРИРОДНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ И ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ. МЕХАНОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И СВОЙСТВА.....	15
Зарудий Ф.С., Хисамутдинова Р.Ю., Басченко Н.Ж., Юнусов М.С., Муринов Ю.И. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСА ЛАППАКОНИТИНА С ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТОЙ.....	17
Зарудий Ф.С., Иванова Н.А., Мифтахов М.С., Сапожникова Т.А., Габдрахманова С.Ф., Востриков Н.С., Лоза В.В., Басченко Н.А. СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА.....	19
Ганцев Ш.Х., Халиуллин Ф.А., Остахов С.С., Казаков В.П. СПЕКТРЫ ВОЗБУЖДЕНИЯ И ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ КАК МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ НА ПРИМЕРЕ 5-ФТОРУРАЦИЛА, ТРИПТОФАНА И РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ.....	21

Катаев В.Е. АНТИТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛИКОЗИДОВ РАСТЕНИЯ <i>STEVIA REBAUDIANA</i> И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ.....	23
Койфман О.И., Агеева Т.А., Романенко Ю.В., Жеглова Н.В. ИММОБИЛИЗАЦИЯ ПРИРОДНЫХ ПОРФИРИНОВ НА ПОЛИМЕРНЫЕ НОСИТЕЛИ. ЗАДАЧИ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ.....	25
Кучин А.В. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ И ПОЛИМЕРНЫХ КОМПОНЕНТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.....	26
Макаев Ф.З. НЕКОТОРЫЕ УСПЕХИ В ХИМИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРИРОДНЫХ ОКСИНДОЛОВ И ИХ АНАЛОГОВ.....	28
Турашев А.Д., Тищенко Е.Г., Максименко А.В. НЕФЕРМЕНТАТИВНОЕ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ НАТИВНОЙ И МОДИФИЦИРОВАННОЙ ХОНДРОИТИНСУЛЬФАТОМ БЫЧЬЕЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ГИАЛУРОНИДАЗЫ.....	29
Миронов В.Ф., Хасиятуллина Н.Р., Богданов А.В. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ 1,2-НАФТОХИНОНОВ И 1,2-ДИГИДРОКСИНАФТАЛИНОВ.....	31
Нифантьев Э.Е., Коротеев М.П., Казиев Г.З., Кухарева Т.С., Телешев А.Т. ДИЗАЙН НОВЫХ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ ПЕРЕРАБОТКИ ЛИСТВЕННИЦЫ.....	33
Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Навроцкий М.Б., Брунилина Л.Л. НАПРАВЛЕННОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ ВЫСОКОАКТИВНЫХ АНТИ-ВИЧ-1 АГЕНТОВ НА ОСНОВЕ ХИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ РЯДА S-DAVO.....	34
Оводов Ю.С. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ.....	35
Поройков В.В., Филимонов Д.А., Глориозова Т.А., Лагунин А.А. ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ СИСТЕМЫ PASS.....	36
Салахутдинов Н.Ф. ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	38
Хонина Т.Г., Чупахин О.Н. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИОЛАТЫ КРЕМНИЯ И ТИТАНА И ГИДРОГЕЛИ НА ИХ ОСНОВЕ.....	39

РАЗДЕЛ II. УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

Аникина Л.В., Горбунова М.Н. СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ СОПОЛИМЕРОВ НОВЫХ СТРУКТУРНЫХ ТИПОВ.....	42
Афонькина С.Р., Савченко Р.Г., Недопёкин Д.В., Лукина Е.С., Одиноков В.Н., Толстиков А. Г. ОЗОНИДЫ <i>N</i> -ТРИФТОРАЦЕТИЛ-4,8-ДИ- И -4-МОНОЗАМЕЩЕННЫХ 3а,4,5,9b-ТЕТРАГИДРО-3 <i>H</i> -ЦИКЛОПЕНТА[с]ХИНОЛИНОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНТИМАЛЯРИЙНЫЕ СРЕДСТВА.....	43
Валеева Э.Ф., Выдрина В.А., Яковлева М.П., Ишмуратов Г.Ю., Толстиков Г.А. ХИРАЛЬНЫЕ СЕМИЧЛЕННЫЕ ЛАКТОНЫ ИЗ ПРИРОДНЫХ МОНОТЕРПЕНОИДОВ: СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ.....	45
Вахитова Ю.В., Ямиданов Р.С., Антипина Е.И., Хисамутдинова Р.Ю., Макара Н.С., Басченко Н.Ж., Докичев В.А. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПРОИЗВОДНОГО 5-АМИНО-3-АЗАТРИЦИКЛО-[5.2.1.0 ^{2,6}]ДЕКАНОНА.....	47
Гатауллин Р.Р. ПОИСК ПУТЕЙ УТИЛИЗАЦИИ 2-(2-ЦИКЛОПЕНТЕН-1-ИЛ)- И 2-(2-ПЕНТЕН-4-ИЛ)-4-МЕТИЛАНИЛИНОВ В СИНТЕЗЕ ПИРРОЛО[1,2- <i>a</i>]ИНДОЛОВ – ОСТОВА МИТОМИЦИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ.....	48
Грабовский С.А., Конкина И.Г., Иванов С.П., Муринов Ю.И., Кабальнова Н.Н. ПОИСК ПЕРСПЕКТИВНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В РЯДУ ПИРИМИДИНОВ.....	49
Злотский С.С. БЕНЗО-1,3-ДИОКСАЦИКЛОАЛКАНЫ. СИНТЕЗ, ПРЕВРАЩЕНИЯ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ.....	51
Казаков Д.В. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПЕРОКСИДЫ.....	52
Каримова Э.Р., Балтина Л.А., Куковинец О.С., Абдуллин М.И. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ КВЕРЦЕТИНА.....	53
Костыро Я.А., Корякина Л.Б., Ганенко Т.В. АНТИАГРЕГАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СУЛЬФАТИРОВАННОГО АРАБИНОГАЛАКТАНА.....	55

Краснов Е.А., Назмутдинова Е.Е., Хоружая Т.Г., Шелехова В.А., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДИБОРНОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛЬТА.....	57
Кудрявцев К. В. ПРИВИЛЕГИРОВАННЫЕ СТРУКТУРЫ В СОЗДАНИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ: 5-АРИЛПРОЛИНЫ.....	58
Кутушева Л.Р. Вакулин И.В. КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРЕВРАЩЕНИЙ N,N-АЦИЛЗАЩИЩЕННЫХ КЕТОИЛИДОВ СЕРЫ.....	61
Метелева Е.С., Душкин А.В., Толстикова Т.Г., Хвостов М.В. МЕХАНОХИМИЧЕСКОЕ ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА ВОДОРАСТВОРИМЫХ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПОЛИСАХАРИДОВ И БЕТА-ЦИКЛОДЕКСТРИНА С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ.....	63
Иващенко А. В., Кадиева М. Г., Воробьев А.А., Головина Е. С., Корякова А. Г., Митькин О. Д., Кисиль В. М. 3-ФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ-ЦИКЛОАЛКАНО[<i>e</i> и <i>d</i>]ПИРАЗОЛО[1,5- <i>a</i>] ПИРИМИДИНЫ: НОВЫЙ ХЕМОТИП ВЫСОКОАКТИВНЫХ И СЕЛЕКТИВНЫХ АНТАГОГИСТОВ 5-НТ ₆ РЕЦЕПТОРОВ.....	65
Рахматова М., Мукаррамов Н.И., Хидырова Н.К., Шахидоятов Р.Х., Шахидоятов Х.М. ДИНАМИКА НАКОПЛЕНИЯ ПОЛИПРЕНОЛОВ РАСТЕНИЯ ALCEAE NUDIFLORA.....	66
Павельев Р.С., Скрябина В.В., Никитина Л.Е., Климовицкий Е.Н. СИНТЕЗ И АНТИМИКОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ β-ГИДРОКСИСУЛЬФИДОВ НА ОСНОВЕ 3,5,8-ТРИОКСАБИЦИКЛО[5.1.0]ОКТАНОВ.....	67
Попов С.В., Оводов Ю.С. ПОЛИПОТЕНТНОСТЬ СТРУКТУРЫ МАКРОМОЛЕКУЛЫ ОПРЕДЕЛЯЕТ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕКТИНОВ.....	68
Савченко Р.Г., Уразаева Я.Р., Одинокоев В.Н. ТРАНСФОРМАЦИИ 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА КАК ПУТЬ СИНТЕЗА ПРИРОДНЫХ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ.....	70
Сыров В.Н., Юсупова С.М., Хушбактова З.А., Юлдашева Н.Х., Юлдашев М.П. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ФЛОРЫ ЦЕНТРАЛЬНО-АЗИАТСКОГО РЕГИОНА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СРЕДСТВ.....	71
Терентьев А.О., Борисов Д.А., Кривых О.В., Семёнов В.В., Никишин Г.И. ГЕМИНАЛЬНЫЕ БИСПЕРОКСИДЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ АНТИПАРАЗИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	73

Тропынина Т.С., Вафина Г.Х., Иванова Э.А. ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ СТРУКТУРИРОВАНИЯ ПРИ УЧАСТИИ ГУАНИДИНОВЫХ ГРУПП АРГИНИНА ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ТЕЧЕНИЕ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА В ПОПУЛЯЦИИ <i>E. COLI</i>	74
Файзуллина Л.Х., Сафаров М.Г., Валеев Ф.А. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА И ЕГО α -ГАЛОИДПРОИЗВОДНЫХ ПО ОТНОШЕНИЮ К α,ω -ДИНИТРОАЛКАНАМ.....	75
Фаттахов Ш.А., Воскресенская О.В., Тарасова Р.И., Семина И.И., Газизов М.Б. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ ГИДРАЗИДОВ ФОСФОРИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ.....	76
Халиков С.С. АСПЕКТЫ МЕХАНОХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ МОДИФИКАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ.....	78
Халиуллин Ф.А., Губаева Р.А., Шабалина Ю.В., Муратаев Д.З., Камиллов Ф.Х., Тимирханова Г.А., Самородов А.В. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ (3-МЕТИЛКСАНТИНИЛ-8-ТИО)УКСУСНЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ ТИЕТАНОВЫЙ ЦИКЛ.....	79
Хушбактова З.А., Нарбутаева Д.А., Назруллаев С.С., Нишанбаев С.З., Сагдуллаев Ш.Ш., Ахмедходжаева Х.С., Сыров В.Н. ОЦЕНКА ЭСТРОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ПРОАНТОЦИАНИДИНОВ ИЗ РАСТЕНИЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ.....	80
Шафиков Р.В., Спивак А.Ю., Одинокоев В.Н. ФЕРМЕНТАТИВНОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ В ИОННОЙ ЖИДКОСТИ [BMIM]PF ₆ 2-(RS)-ХРОМАНИЛМЕТАНОЛОВ – ИНТЕРМЕДИАТОВ ДЛЯ СИНТЕЗА α -ТОКОФЕРОЛА.....	81
Ишмуратов Г.Ю., Исмагилова А.Ф., Мингалеева Г.Р., Чудов И.В., Яковлева М.П., Муслухов Р.Р., Шаханова О.О., Толстикоев А.Г. СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 31-ЧЛЕННОГО МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО ДИЭФИРОДИГИДРАЗИДА.....	82
РАЗДЕЛ III. СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ	
Bets L. , Ribkovskaia Z., Vlad L. , Freund M., Zamfir A., Wei S., Tsogoeva S.B., Macaev F.Z. SYNTHESIS OF NEW (+)-3-CARENE DERIVATIVES AND EVALUATION OF THEIR CATALYTIC EFFICIENCY FOR EPOXIDE RING OPENING REACTION.....	86
Dulcevscaia G., Yudin T., Sargorovschi V., Stingaci E., Kravtsov V.Ch., Bacsa S.G., Pogrebnoi S., Macaev F. SYNTHESIS AND STRUCTURE OF COPPER(II) COMPLEX WITH ECONALOZE.....	87

Radul O., Yudin T., Stingaci E., Pogrebnoi S., Macaev F. MONONITRILE-FUNCTIONALIZED IONIC LIQUID CATALYZED EFFICIENT ONE-POT SYNTHESIS OF 2-PYRROLO-3'-YLOXINDOLES.....	88
Sucman N. KINETIC RESOLUTION OF SPIROCYCLOPROPANE-1,3'-OXINDOLES.....	89
Абдуллаева Д.У., Шакиров Р. АЛКАЛОИДЫ <i>RHINOPETALIUM BUCHARICUM</i>	90
Абрамова Т.В., Зуев М.Г., Пупышев А.А. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА НОВЫХ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ $Y_xDy_{(1-x)}TaO_4$ и $LaTaO_4$	91
Алания М.Д., Сагарейшвили Т.Г., Кавтарадзе Н.Ш., Шалашвили К.Г., Сугиашвили М.Г., Гвазава Л.Н., Дадешидзе И.А., Кемертелидзе Э.П. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ РАСТЕНИЙ ФЛОРЫ ГРУЗИИ.....	93
Пономарева Е.И., Гераськин В.Н., Алейник И.А. МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА.....	95
Александрова Г.П., Дубровина В.И., Грищенко Л.А., Витязева С.А., Сухов Б.Г., Трофимов Б.А. НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫЕ МЕТАЛЛОБИОКОМПОЗИТЫ - ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КОНСТРУИРОВАНИЯ ВАКЦИН НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ.....	97
Алексеева О.М., Ким Ю.А., Ягольник Е.А., Голощанов А.Н., Бурлакова Е.Б., Фаттахов С.Г. СРАВНЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕЛАФЕНА И ЕГО АНАЛОГА ПИРАФЕНА, НА МОДЕЛЬНЫЕ БИОМЕМБРАНЫ.....	98
Баранов В.В., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Кравченко А.Н. СИНТЕЗ И СРАВНЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ (+)-(S)-2-[(1R,5S), (-)-(S)-2-[(1S,5R) и (-)-(R)-2-[(1S,5R)-(3,7-ДИОКСО-2,4,6,8-ТЕТРААЗАБИЦИКЛО[3.3.0] ОКТ-2-ИЛ)]-4-МЕТИЛТИОБУТАНОВОЙ КИСЛОТЫ.....	100
Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Газиева Г.А., Баранов В.В., Кравченко А.Н. НООТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-(2-АЦЕТИЛАМИНОЭТИЛ)-4- МЕТИЛ-2,4,6,8-ТЕТРААЗАБИЦИКЛО[3.3.0]ОКТАН-3,7-ДИОНА.....	102
Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Кравченко А.Н., Махова Н.Н. ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ 2,6-ДИЭТИЛ-4,8- ДИМЕТИЛТЕТРААЗАБИЦИКЛО[3.3.0]ОКТАНДИОНА-3,7 (АЛЬБИКАРА).....	104
Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б. НЕЙРОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА КАРКАСНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С АДАМАНТАНОМ.....	106

Анищенко А.М., Алиев О.И., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Васильев А.С., Плотников М.Б., Прокопьев А.С. ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ИЗОФЛАВОНОИДНОГО ПРЕПАРАТА НА ГЕМОСТАЗ КРЫС ПОСЛЕ ОВАРИОЭКТОМИИ.....	108
Анищенко А.М., Васильева Н.В., Плотникова Т.М., Алиев О.И. ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СЕМЯН ЛЬНА НА ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ ГИПЕРВЯЗКОСТИ КРОВИ <i>IN VITRO</i>	109
Ахмеджанова В.И., Ангенот Л., Юнусов М.С., Шакиров Р.Ш. КОМПОНЕНТЫ <i>HAPLOPHYLLUM PEDICELLATUM</i> И ИХ ПРОТИВОРАКОВАЯ АКТИВНОСТЬ.....	111
Бабкин В.А., Иванова Н.В., Трофимова Н.Н., Еськова Л.А., Саляев Р.К., Нурминский В.Н. ИССЛЕДОВАНИЕ МЕМБРАНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ПЕКТИНА, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КОРЫ ЛИСТВЕННИЦЫ.....	113
Бадамшин А.Г., Байбулатова Н.З., Галин Ф.З. СИНТЕЗ ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТНЫЙ ФРАГМЕНТ.....	114
Бадькова Л.А., Азаматова Г.А., Мударисова Р.Х. ИНТЕРПОЛИМЕРНАЯ ПЛЕНКА КАК ПРОЛОНГИРОВАННАЯ ГЛАЗНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.....	116
Баева Л.А., Никитина Т.С., Латыпова Л.Ф., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К. СИНТЕЗ 1,1'-[3-(АЛКИЛТИОМЕТИЛ)ТЕТРАГИДРО-2Н-ТИОПИРАН-3,5- ДИИЛ]ДИЭТАНОНОВ.....	117
Баева Л.А., Фатыхов А.А., Никитина Т.С., Улендеева А.Д., Ляпина Н.К. СИНТЕЗ 5-МЕТИЛ-1-[2-(МЕТИЛТИО)-1-(МЕТИЛТИОМЕТИЛ)-ЭТИЛ]-2,9- ДИОКСАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-4-ОНА.....	118
Балтина Л.А. (мл.), Салихов Т.Р., Кондратенко Р.М., Балтина Л.А. СИНТЕЗ НОВЫХ ГЛИЦИНСОДЕРЖАЩИХ ДИПЕПТИДНЫХ КОНЬЮГАТОВ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ.....	119
Барам Н.И., Зияев Х.Л., Режепов К.Ж., Исмаилов А.И. СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГОССИПОЛА.....	120
Баранов В.В., Крылова И.О., Злыгостева М.В., Кравченко А.Н., Махова Н.Н. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ТЕТРАГИДРО-1,3-ДИМЕТИЛИМИДАЗО[4,5-D]ИМИДАЗОЛ-2,5(1Н,3Н)- ДИТИОНА И ТЕТРАГИДРО-1,3-ДИФЕНИЛИМИДАЗО[4,5-D]ИМИДАЗОЛ- 2,5(1Н,3Н)-ДИТИОНА.....	121

Саидов А.Ш., Баратов Н., Алимова М., Виноградова В.И. СИНТЕЗ РЯДА ИЗОХИНОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ ДВУХОСНОВНЫХ КИСЛОТ.....	123
Батыршин И.Р., Сахаутдинов И.М., Галин Ф.З. СИНТЕЗ ПИРИДАЗИН[1,6- <i>b</i>]ИЗОХИНОЛИНДИОНА НА ОСНОВЕ АНГИДРИДА 2,3-ПИРИДИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ.....	124
Серков И.В., Вишневская Е.М., Андрианова Е.Л., Бобров М.Ю., Грецкая Н.М., Безуглов В.В. НИТРОНЕЙРОЛИПИНЫ И НИТРООКСИЛИПИНЫ КАК ПРОТОТИПЫ НОВЫХ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	125
Беляева К. В. АННЕЛИРОВАНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ α,β -АЦЕТИЛЕНОВЫМИ γ -ГИДРОКСИНИТРИЛАМИ.....	127
Бобаев И.Д., Алимова М.Т., Рамазанов Н.Ш., Бойматов И.М. ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ.....	128
Богданова Е.А., Хонина Т.Г., Сабирзянов Н.А. ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ГЛИЦЕРАТОВ КРЕМНИЯ И ГИДРОКСИАПАТИТА.....	129
Богомазова А.А., Кунакова Р.В., Злотский С.С. О-АЛКИЛИРОВАНИЕ САЛИЦИЛОВОГО СПИРТА.....	131
Бозоров Х.А., Элмурадов Б.Ж., Дустмухамедов Т.Т., Шахидоятов Х.М. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5,6-ДИМЕТИЛ-2,3-ТЕТРАМЕТИЛЕНТИЕНО [2,3- <i>d</i>]ПИРИМИДИН-4-ОНА С АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ.....	132
Бондарева С.О., Муринов Ю.И., Бодрова А.С., Хрусталева В.Н. СИНТЕЗ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ТРИАМИДОВ.....	133
Бореко Е.И., Савинова О.В., Павлова Н.И. ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛИНА И ИХ СОЧЕТАНИЙ С ИЗВЕСТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСОВ ГРИППА.....	135
Борисов Д.А., Семёнов В.В., Терентьев А.О., Никишин Г.И. МОСТИКОВЫЕ 1,2,4,5-ТЕТРАОКСАНЫ: СИНТЕЗ И АНТИПАЗИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ.....	136
Борисова А.П., Шемякина О.А., Малькина А.Г., Носырева В.В., Трофимов Б.А. ХЕМО-, РЕГИО- И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ L-ГИСТИДИНА К α,β -АЦЕТИЛЕНОВЫМ γ -ГИДРОКСИНИТРИЛАМ.....	137
Вахитова З.Р., Велькина Н.А., Ибрагимова А.Ш., Галяутдинов И.В., Одинокоев В.Н. СИНТЕЗ 14-ДЕЗОКСИЭКДИСТЕРОИДОВ НА ОСНОВЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ТРАНСФОРМАЦИЙ 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА.....	138

Коньшина И.И., Вершинин С.С., Петухова Н.И., Котлов В.М., Зорин В.В. ХЕМО-ЭНЗИМАТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ S-(+)-КЕТОПРОФЕНА И ЕГО ИНТЕНСИФИКАЦИЯ.....	140
Веськина Н.А., Сайфуллина Л.И., Одинокое В.Н. ТРАНСФОРМАЦИИ ДИАЦЕТОНИДА 9 α ,14 α -ЭПОКСИ-14-ДЕЗОКСИ- 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЕЙ.....	142
Виноградова В.И., Турсунходжаева Ф.М., Джахангиров Ф.Н. СИНТЕЗ И МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ 1-ФЕНИЛ-2-БЕНЗИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ.....	143
Витязев Ф.В., Головченко В.В., Михалева Н.Я., Оводова Р.Г. ВЫДЕЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕКТИН- БЕЛКОВЫХ КОМПЛЕКСОВ ПИЩЕВЫХ РАСТЕНИЙ.....	145
Сапожникова Т.А., Макара Н.С., Волчков Н.В., Липкинд М.Б., Нефедов О.М. ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В РЯДУ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ДИФТОРНАФТАЛИНОВ.....	146
Воробьева А.И., Колесов С.В., Орлов А.В., Комисарова Н.Г., Юнусов М.С. ПОЛИМЕРЫ НА ОСНОВЕ ВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ БЕТУЛИНА – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ.....	148
Мионов В.Ф., Выштакалюк А.Б., Минзанова С.Т., Фатеева И.А., Набиев Ф.Г., Зобов В.В., Миронова Л.Г., Ленина О.А., Цапаева О.В., Коновалов А.И. НАТРИЙ-, КАЛЬЦИЙ-, ЖЕЛЕЗО- ПОЛИГАЛАКТУРОНАТ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПРОТИВОАНЕМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ.....	149
Габдрахманова С.Ф., Сапожникова Т.А, Зарудий Ф.С., Иванова Н.А. ВЛИЯНИЕ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА НА ЭСТРАЛЬНЫЙ ЦИКЛ НЕБЕРЕМЕННЫХ КРЫС.....	151
Гагуа Н.Д, Божадзе А.Д, Гоциридзе Р.С., Вачнадзе В.Ю, Вачнадзе Н.С, Бакуридзе А.Дж. ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ АКТИВНЫХ ИНДОЛЬНЫХ И ИЗОХИНОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ МЕМБРАННОЙ ТЕХНОЛОГИЕЙ.....	153
Гайфутдинова Р.К., Конкина И.Г., Байматов В.Н., Майстренко В.Н. СИНТЕЗ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ КОМПЛЕКСОВ ДИОКСОМОЛИБДЕНА (VI).....	154
Гатауллин С.С., Валиуллина З.Р., Мифтахов М.С. ХИРАЛЬНЫЕ БЛОКИ НА ОСНОВЕ 2+2-ЦИКЛОАДДУКТА МЕНТИЛКЕТЕНА С ЦИКЛОПЕНТАДИЕНОМ.....	155
Гимадиева А.Р., Фаттахов А.Х., Валеева Р.З., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б.	

СИНТЕЗ С-5-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,6-ТРИМЕТИЛУРАЦИЛА.....	156
Оводова Р.Г., Головченко В.В. СТРУКТУРНО-ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕКТИНОВОГО ПОЛИСАХАРИДА ЛУКА РЕПЧАТОГО <i>ALLIUM CEPA</i> L.....	157
Григорьева О.А., Платонова А.Г., Федотова О.В. НОВЫЕ АСПЕКТЫ В ХИМИИ БИСКУМАРИНОВ.....	158
Джахангиров Ф.Н., Касымова К.Р. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУММЫ АЛКАЛОИДОВ ИЗ <i>ACONITUM SEPENTRIONALE</i> (АКСАРИТМИН).....	160
Дудина Н.А., Антина Л.А., Ютанова С.Л., Гусева Г.Б., Березин М.Б. ЭФФЕКТИВНЫЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ «МЕТКИ», ON/OFF МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПЕРЕКЛЮЧАТЕЛИ НА ОСНОВЕ ОЛИГОПИРРОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	161
Евсеенко В.И., Душкин А.В., Метелева Е.С., Деменкова Л.И. МЕХАНОХИМИЧЕСКАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ.....	163
Егоров В.А., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. ПОЛИГЕТЕРОФУНУКЦИОНИЗИРОВАННЫЕ ЦИКЛОПЕНТЕНОНЫ.....	165
Ермолаева Н.А., Минилбаева А.В., Цыпышева И.П., Лобов А.Н., Юнусов М.С. ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ (-)-ЦИТИЗИНА СОПРЯЖЕННЫМИ СЛОЖНЫМИ ЭФИРАМИ УГЛЕВОДОВ.....	166
Жауынбаева К.С. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ В РАСТЕНИИ <i>FERULA VARIA</i> И В ЕГО ОТХОДАХ ПРОИЗВОДСТВА.....	167
Жигачева И.В., Евсеенко Л.С., Бурлакова Е.Б. ФЕНОЗАН КАЛИЯ КАК ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ТКАНЕЙ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ И ИШЕМИИ.....	168
Зарипов Р.Р., Якупова Л.Р. АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИДОВ.....	170
Зефирова О.Н., Нуриева Е.В., Шишов Д.В., Лемке Х., Зык Н.В., Баскин И.И., Палюлин В.А., Зефиров Н.С., Кузнецов С.А. ДИЗАЙН ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ КАРКАСНЫХ ФРАГМЕНТОВ.....	171
Зефирова О.Н., Баранова Т.Ю., Васильев П.М., Яковлев Д.С., Спасов А.А., Зефиров Н.С. КАРКАСНЫЕ ФРАГМЕНТЫ В ДИЗАЙНЕ КОНФОРМАЦИОННО ОГРАНИЧЕННЫХ АНАЛОГОВ ЭНДОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВ.....	173
Рагузин И.С., Нуриева Е.В., Зефирова О.Н. НОВЫЙ СТРУКТУРНЫЙ КЛАСС ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ	

ИНГИБИТОРОВ ИНОЗИТМОНОФOSФАТАЗЫ.....	174
Зияев Х.Л., Режепов К.Ж., Барам Н.И., Исмаилов А.И. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ГОССИПОЛА.....	175
Зубарева Н.Д., Курилов Д.В., Разманов И.В., Клабуновский Е.И. ЭПИМЕРИЗАЦИЯ D-АРАБИНОЗЫ В D-РИБОЗУ.....	176
Зуев М.Г., Ларионов Л.П., Стрекалов И.М., Пупышев А.А., Давыдова В.Ю., Кликодуева Д.Н., Неуймин А.И. НОВЫЕ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ СУБСТАНЦИИ $Dy_{1-x}Y_xTaO_4$	178
Зуев М.Г., Ларионов Л.П., Юшков Б.Г., Карпов А.М., Стрекалов И.М., Бриллиант С.А., Мухлынина Е.А. ФАЗЫ ПЕРЕМЕННОГО СОСТАВА КАК ОСНОВА ДЛЯ ДИЗАЙНА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	179
Иванов И.С., Сидехменова А.В., Плотников М.Б. ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПОЗИЦИИ ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ И ДИГИДРОКВЕРЦЕНИНА.....	181
Иванова Л.Н., Султанова Р.М., Докичев В.А., Томилов Ю.В. СИНТЕЗ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- И (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>транс</i> -2- ФЕНИЛЦИКЛОПРОПАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ.....	182
Ионова В.А., Великородов А.В., Куанчалиева А.К., Шитоева Е.В. СИНТЕЗ НОВЫХ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ N-4-[2-(2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-3Н-ИНДОЛ-3- ИЛИДЕН)АЦЕТИЛ]ФЕНИЛКАРБАМАТА.....	183
Искакова М.М., Краснослободцева О.Ю., Валеев Ф.А. БАЗОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ МЕВИНОИДОВ НА ОСНОВЕ ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА.....	185
Исхакова Г.Ф., Клен Е.Э., Мещерякова С.А., Халиуллин Ф.А., Каюмова Р.Р., Мамыкин А.В., Остахов С.С., Казаков В.П. СИНТЕЗ ИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫХ 3-БРОМ-5-ГИДРАЗИНО- 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТИЕТАНОВЫЙ ЦИКЛ.....	186
Иващенко А.В., Митькин О.Д., Головина Е.С., Кадиева М.Г., Корякова А.Г., Ткаченко С.Е., Окунь И.М. СКРИНИНГ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФОКУСИРОВАННОЙ БИБЛИОТЕКИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ СУЛЬФОНИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ, К СЕРОТОНИНОВЫМ 5-HT ₆ РЕЦЕПТОРАМ.....	187
Иващенко А.В., Кадиева М.Г., Головина Е.С., Корякова А.Г., Митькин О.Д. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3-ФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ- [1,2,3]ТРИАЗОЛО[1,5- <i>a</i>]ХИНАЗОЛИНОВ.....	189

Казаков Д.В., Сафаров Ф.Э., Овчинников М.Ю., Тимербаев А.Р., Казакова О.Б., Легостаева Ю.В., Ишмуратов Г.Ю., Талипов М.Р., Толстик Г.А. ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИЯ РЕАКЦИЙ ТЕТРАОКСАНОВ И ТРИОКСОЛАНОВ.....	190
Казакова А.Н., Хайруллина А.Ф., Злотский С.С. РЕАКЦИИ О-АЛКИЛИРОВАНИЯ СПИРТОВ И ФЕНОЛОВ ГАЛОГЕНМЕТИЛ-ГЕМ-ДИХЛОРЦИКЛОПРОПАНАМИ.....	192
Казакова О.Б., Самойлова И.А., Байкова И.П., Юнусов М.С. ХИМИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ ТРИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ С ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ.....	194
Юнусов М.С., Казакова О.Б., Зарудий Ф.С., Медведева Н.И., Хисамутдинова Р.Ю., Габдрахманова С.Ф. ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОЗАЩИТНЫХ И ЖЕЛЧЕГОННЫХ СВОЙСТВ НИКОТИНОИЛЮЛЕА- НОЛОВОЙ КИСЛОТЫ.....	195
Казакова О.Б., Гиниятуллина Г.В., Уткина Т.М., Карташова О.Л. АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ БЕТУЛИНА И N-МЕТИЛПИПЕРАЗИНИЛАМИДОВ ТРИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ.....	196
Казарьянц С.А., Валидова Э.Р., Салихов Ш.М., Абдрахманов И.Б., Иванова С.Р. СИНТЕЗ НОВЫХ 4Н-3,1-БЕНЗОКСАЗИНОВ С ДОНОРНЫМИ И ЭЛЕКТРОНО-АКЦЕПТОРНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ.....	197
Калашникова И.П., Калашников В.В. НОВЫЙ МЕТОД ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ МЕТИЛЬНЫХ ГРУПП N-ЗАМЕЩЕННЫХ 2(1H)-ПИРИДОНОВ.....	199
Карелин А.А., Цветков Ю.Е., Нифантьев Н.Э. СИНТЕЗ ОЛИГОСАХАРИДНЫХ ФРАГМЕНТОВ МАННАНА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ <i>CANDIDA ALBICANS</i>	200
Карпова Ю.О., Гарафутдинов Р.Р. СИНТЕЗ НОВЫХ ТУШИТЕЛЕЙ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ ДЛЯ КОВАЛЕНТНОГО МЕЧЕНИЯ ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ И СОЗДАНИЯ НА ИХ ОСНОВЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ ГИБРИДИЗАЦИОННЫХ ЗОНДОВ.....	201
Купова О.Ю., Вакулин И.В., Талипов Р.Ф. КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ДИМЕРА ФОРМАЛЬДЕГИДА К АЛКЕНАМ.....	202
Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С., Шахидятов Х.М. СИНТЕЗ 6-МЕРКАПТОХИНАЗОЛИН-2,4-ДИОНОВ.....	204
Конкина И.Г., Грабовский С.А., Кабальнова Н.Н., Муринов Ю.И. ВЛИЯНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ	

ЛАППАКОНИТИНА С ПЕРОКСИЛЬНЫМИ РАДИКАЛАМИ.....	205
Костыро Я.А. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕПАРИНОИДОВ В КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТОВ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ.....	207
Костыро Я.А., Гуменникова Е.Н. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩИХ СИСТЕМ В МЕДИЦИНЕ.....	209
Гришаков А.Н., Левит Г.Л., Краснов В.П. АНАЛИЗ ОПТИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ 2,3-ДИГИДРО-7,8-ДИФТОР- 3-МЕТИЛ-1,4-БЕНЗОКСАЗИНА МЕТОДОМ ВЭЖХ НА ХИРАЛЬНОЙ ФАЗЕ.....	210
Кривых О.В., Семёнов В.В., Тропина В.И., Садчикова Н.П., Терентьев А.О., Крылов И.Б. АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕМИНАЛЬНЫХ БИСГИДРОПЕРОКСИДОВ.....	211
Крылов В.Б., Устюжанина Н.Е., Грачев А.А., Ушакова Н.А., Порцель М.Н., Новиков В.Ю., Коновалова И.Н., Преображенская М.Е., Нифантьев Н.Э. ИЗУЧЕНИЕ СТРОЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТОВ ИЗ ХРЯЩЕЙ СЕМГИ И ПОЛЯРНОЙ АКУЛЫ.....	213
Кузнецов И.В., Старцева В.А., Никитина Л.Е., Бодров А.В. ТЕРПЕНСУЛЬФИДЫ В СИНТЕЗЕ ОКИСИ СТИЛЬБЕНА.....	214
Иващенко А.В., Кадиева М.Г., Головина Е.С., Корякова А.Г., Кузнецова И.В., Митькин О.Д. СИНТЕЗ И ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРА - СЕРОТОНИНОВАЯ 5-НТ ₆ АКТИВНОСТЬ 2,6-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 5,7-ДИМЕТИЛ-3-ФЕНИЛ- СУЛЬФОНИЛПИРАЗОЛО[1,5- <i>a</i>]ПИРИМИДИНОВ.....	215
Иващенко А.В., Кадиева М.Г., Головина Е.С., Корякова А.Г., Кузнецова И.В., Митькин О.Д. 3-(АРИЛСУЛЬФОНИЛ)ПИРАЗОЛО[1,5- <i>a</i>]ПИРИМИДИНЫ, КАК АНТАГОНИСТЫ СЕРОТОНИНОВЫХ 5-НТ ₆ РЕЦЕПТОРОВ.....	216
Кузьмич Р.В., Вафина Г.Ф. СИНТЕЗ СЛОЖНОЭФИРНОГО БИС-ПРОИЗВОДНОГО НА ОСНОВЕ КАРКАСНОГО СОЕДИНЕНИЯ С ДИТЕРПЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ.....	218
Курилов Д. В., Стреляева А. В., Яковлев А. О., Зуев С. С., Садыкова В. М., Стрельцова Е. Д ИЗУЧЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА И ТОКСИЧНОСТИ ПЕТРОЛЕУМА.....	219
Курамшина А.Р., Кабальнова Н.Н., Муринов Ю.И. КОМПЛЕКСЫ Cu(II), Zn(II) С ОЛИГОМЕРАМИ ХИТОЗАНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА.....	221

Ишмуратов Г.Ю., Легостаева Ю.В., Насибуллина Г.В., Шаяхметова А.Х., Боцман Л.П., Толстиков Г.А. СИНТЕЗ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА (<i>R</i>)-3-ГИДРОКСИНОНАНОВОЙ КИСЛОТЫ – ПРОИЗВОДНОГО МИКРОКОМПОНЕНТА ПЛАЗМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА.....	222
Леденков С.Ф., Молчанов А.С., Вандышев В.Н. КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ И КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА ДОФАМИНА В ВОДНОМ И ВОДНО-СПИРТОВЫХ РАСТВОРАХ.....	223
Лесничая М.В., Александрова Г.П., Сухов Б.Г. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АРГЕНТОГАЛАКТОМАННАНА – ПЕРСПЕКТИВНОГО НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО АНТИМИКРОБНОГО АГЕНТА.....	225
Лоза В.В., Востриков Н.С., Мифтахов М.С. СИНТЕЗ ПРОСТАГЛАНДИНА E ₁	226
Лозовская Т.С., Крыльская В.И., Лаврова А.В. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ЭКСТРАГИРОВАНИЕ АНТОЦИАНОВ ИЗ ВЫЖИМОК ЯГОД ЧЕРНИКИ.....	228
Лукманов Т.И., Абдрахимова Г.С., Хамитов Э.М., Иванов С.П. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ КЕТО-ЕНОЛЬНЫХ ТАУТОМЕРОВ 5-ХЛОРУРАЦИЛА.....	229
Ляпина Н.К., Баева Л.А., Парфенова М.А. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ СЕРЫ, НАУЧНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ РАЗРАБОТКИ.....	231
Мавродиев Д.В., Гамирова Д.В., Абдуллин М.Ф., Шафикова Э.У., Мавродиев В.К., Фурлей И.И. СТРУКТУРА И РЕЗОНАНСНЫЙ ЗАХВАТ ЭЛЕКТРОНОВ НЕКОТОРЫХ ДИТЕРПЕНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ.....	232
Мадрахимова М.И., Садикова А.З., Мадрахимов Ш.Н ИЗУЧЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ И УСЛОВИЙ ХРАНЕНИЯ ТАБЛЕТОК НЕОАЛЛАПИНИНА.....	233
Мадрахимова М.И., Садиков А.З., Махмудова Б.Ш, Мадрахимов Ш.Н. ИЗУЧЕНИЕ СКОРОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ТАБЛЕТОК АКСАРИТМИНА, ПОКРЫТЫХ ОБОЛОЧКОЙ В ОПЫТАХ IN VITRO.....	234
Мазалецкая Л.И., Шелудченко Н.И., Шишкина Л.Н., Кучин А.В., Чукичева И.Ю. ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ ИЗОБОРНИЛФЕНОЛОВ НА ИХ АНТИРАДИКАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ.....	235

Майданова А.В., Бакеева А.Д., Султанова Р.М., Биглова Р.З. СИНТЕЗ МЕТИЛ N-ФЕНИЛГЛИЦИНАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТИЛДИАЗОАЦЕТАТА.....	237
Макара Н.С., Докичев В.А., Зарудий Ф.С. ИЗУЧЕНИЕ ПАМЯТИ ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ СТАРЕНИИ И ВЛИЯНИИ 5-АМИНО-ЭКЗО-3-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.1.0 ^{2,6}]ДЕКАН-4-ОНА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ.....	238
Макара Н.С., Басченко Н.Ж., Петров Д. В. ВЛИЯНИЕ 5-АМИНО-ЭКЗО-3-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.1.0 ^{2,6}]ДЕКАН-4-ОНА НА РАЗЛИЧНЫЕ ФАЗЫ ПАМЯТИ В МЕТОДИКЕ УРПИ.....	239
Максименко А.В., Бибилашвили Р.Ш. НОВАЯ МОДЕЛЬ ТРЕХМЕРНОЙ СТРУКТУРЫ БЫЧЬЕЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ГИАЛУРОНИДАЗЫ (№ 001008413.2).....	241
Мартынов А.М., Чупарина Е.В. ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ФИАЛКИ ОДНОЦВЕТКОВОЙ.....	242
Мартынов А.М. ФЕНОЛЬНЫЕ КИСЛОТЫ ФИАЛКИ СЕЛЬКИРКА.....	244
Марфин Ю.С., Румянцев Е.В., Ефимов Н.А., Антина Е.В. СИНТЕЗ, ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДНК МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ ДИПИРРОЛИЛМЕТЕНОВ.....	246
Махаева Г.Ф., Серебрякова О.Г., Рудакова Е.В., Аксиненко А.Ю., Соколов В. Б. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ СЕРИНОВЫХ ГИДРОЛАЗ С НОВЫМИ ФТОРСОДЕРЖАЩИМИ УХОДЯЩИМИ ГРУППАМИ.....	247
Месхели М.Б., Вачнадзе В.Ю, Бакуридзе А.Дж. ПРОТОБЕРБЕРРИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В ЗАПАДНОЙ ГРУЗИИ БАРХАТКИ ЛАВАЛЯ (<i>Phellodendron amurense Rupr., var. lavellei</i>).....	248
Метелева Е.С., Душкин А.В., Толстикова Т.Г., Хвостов М.В. КОМПЛЕКСИРОВАНИЕ ФАРМАКОНОВ С ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТОЙ - ПУТЬ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОВЫШЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ.....	249
Минилбаева А.В., Лобов А.Н., Цыпышева И.П., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. (-)-ЦИТИЗИН В РЕАКЦИИ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА.....	251
Мирзаев Ю.Р., Рахимов Ш.Б., Виноградова В.И. О ПСИХОАНАЛЕПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-ФЕНИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА.....	252
Мирзаев Ю.Р. ПЕПТИДЫ ЖИВОТНЫХ - ИНСТРУМЕНТ ВОЗДЕЙСТВИЯ	

НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	253
Мирзаев Ю.Р. АКТУАЛЬНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ВЕРАТРОВЫХ АЛКАЛОИДОВ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ СНГ.....	254
Ивашенко А.В., Воробьев А.А., Кадиева М.Г., Головина Е.С., Корякова А.Г., Кисиль В.М., Митькин О.Д. 3-АРИЛСУЛЬФОНИЛ-6,7,8,9-ТЕТРАГИДРОПИРАЗОЛО[1,5- <i>a</i>]ПИРИДО [3,4- <i>e</i>]ПИРИМИДИНЫ И 3-АРИЛСУЛЬФОНИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО- ПИРАЗОЛО[1,5- <i>a</i>]ПИРИДО[3,4- <i>d</i>]ПИРИМИДИНЫ - НОВЫЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ АНТАГОНИСТЫ 5-НТ ₆ РЕЦЕПТОРОВ.....	255
Мишинкин В.Ю., Грабовский С.А., Кабальнова Н.Н., Муринов Ю.И. 5-ГИДРОКИОРОТОВАЯ КИСЛОТА – ВОЗМОЖНЫЙ ИСТОЧНИК АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА.....	256
Морозов С.В., Кошелева Н.В., Вялков А.И., Черняк Е.И. ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФЕНОЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ДРЕВЕСИНЫ ЛИСТВЕННИЦЫ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ.....	257
Мударисова Р.Х., Бабаев М.С., Галяутдинов А.А., Кулиш Е.И ФЕРМЕНТСОДЕРЖАЩИЕ ХИТОЗАНОВЫЕ ПЛЕНКИ.....	258
Мусатов Д.М., Стародубцева Е.В., Курилов Д.В., Ракишев А.К. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЁННЫХ 3-ГИДРОКСИМЕТИЛ- И 3-АМИНОМЕТИЛИЗОКСАЗОЛОВ – ПЕРСПЕКТИВНЫХ СТРУКТУРНЫХ БЛОКОВ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	260
Набиев А.Н., Рахимов Ш.Б., Виноградова В.И. АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-БЕНЗИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ (-)-ЦИТИЗИНА.....	262
Никитченко Е.А., Красников С.В. ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ СРЕДИ ГРУППЫ АДАМАНТИЛЗАМЕЩЁННЫХ АМИНОКИСЛОТ.....	263
Николаев В.П., Гатауллин Р.Р. ОКИСЛЕНИЕ N-АЦИЛ-2-(2-ПЕНТЕН-4-ИЛ)-4-МЕТИЛАНИЛИНОВ ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА.....	265
Николаева О.Б., Даргаева Т.Д., Шемерянкина Т.Б. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ПЛОДАХ АММИ БОЛЬШОЙ МЕТОДОМ ПРЯМОГО СПЕКТРОФОТОМЕТРИРОВАНИЯ.....	266
Ляпина Н.К., Мавродиев В.К., Нугуманов Р.М., Абдуллин М.Ф., Никитина Т.С., Парфенова М.А. НЕФТЯНЫЕ СУЛЬФОКСИДЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА.....	267

Образцова Ю.А., Бадыкова Л.А., Мударисова Р.Х. ТЕРМОМОДИФИКАЦИЯ ПЛЕНОК НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА И КАРБОКСИ-АРАБИНОГАЛАКТАНА С ЦЕФАЗОЛИНОМ.....	268
Орлова М.А., Орлов А.П., Кузнецов Д.А. ФУЛЛЕРЕН C ₆₀ В ОСНОВЕ ЛИГАНДА СТАЦИОНАРНОЙ ФАЗЫ ДЛЯ АФФИННОЙ ХРОМАТОГРАФИИ МЕМБРАННЫХ ПОРФИРИНСВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ.....	269
Кудрявцев К.В., Осипова В.П., Антонова Н.А., Филимонова С.И., Милаева Е.Р., Берберова Н.Т. НОВЫЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПИРРОЛИДИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ.....	271
Пак И.Г., Тырков А.Г. РЕАКЦИЯ ДИНИТРОДИЦИАНОМЕТАНА С АРИЛЭТЕНАМИ.....	273
Попова Г.Ю., Попов С.В., Витязев Ф.В. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕКТИН-БЕЛКОВЫХ КОМПЛЕКСОВ.....	274
Попова Е.В., Алиев О.И., Плотников М.Б., Домнина Н.С., Сергеева О.Ю. ВЛИЯНИЕ НАНОСТРУКТУР НА ОСНОВЕ ГИДРОФИЛЬНЫХ ПОЛИМЕРОВ И АНТИОКСИДАНТОВ НА ВЯЗКОСТЬ КРОВИ И АГРЕГАЦИЮ ЭРИТРОЦИТОВ НА МОДЕЛИ ГИПЕРВЯЗКОСТИ КРОВИ <i>IN VITRO</i>	275
Прошин А.Н., Трофимова Т.П. СИНТЕЗ НОВЫХ ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ ТИОМОЧЕВИН С N-1-ИМИНОЭТИЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ.....	276
Прошин А.Н., Серков И.В. 3-(2-НИТРОКСИПРОПИЛ)-5-АМИНО-1,2,4-ТИАДИАЗОЛЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	278
Разговоров П.Б., Разговорова М.П. ВЫДЕЛЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ ИЗ СОЕДИНЕНИЙ ТРИГЛИЦЕРИДОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ.....	280
Разговоров П.Б., Прокофьев В.Ю., Разговорова М.П. ВЫДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ИНГРЕДИЕНТОВ ИЗ ПОДСОЛНЕЧНОГО МАСЛА НА ПРИРОДНЫХ И АКТИВИРОВАННЫХ АЛЮМОСИЛИКАТНЫХ СОРБЕНТАХ.....	281
Расулова Х.А. НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ ИНСУЛЬТОВ: ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ.....	282
Кодирова Д.Р., Расулова Х.А., Шакиров Р. АЛКАЛОИДЫ <i>PARLORHYLLUM GRIFFITHIANUM</i> : СТРОЕНИЕ НОВЫХ АЛКАЛОИДОВ.....	284

Расулова Х.А., Назруллаев С.С., Ахмедходжаева Х.С. К ВОПРОСУ ОБ ЭСТРОГЕННЫХ СВОЙСТВАХ ХИНОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ.....	285
Режепов К.Ж., Зияев Х.Л., Барам Н.И., Исмаилов А.И. ВОДОРАСТВОРИМЫЙ КОМПЛЕКС ПРОИЗВОДНОГО ГОССИПОЛА.....	286
Режепов К.Ж., Зияев Х.Л., Барам Н.И., Исмаилов А.И. ИНТЕРФЕРОНИНДУЦИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ГОССИПОЛА.....	287
Родыгин К.С., Рубцова С.А., Кучин А.В., Полукеев В.А. АСИММЕТРИЧЕСКОЕ И ХЕМОСЕЛЕКТИВНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СУЛЬФИДОВ.....	289
Романко Т.В., Муринов Ю.И., Романко В.Г. РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ФИТОКАРАНДАШЕЙ.....	290
Романко Т.В., Аюпова Г.В., Федотова А.А., Романко В.Г. ОПТИМИЗАЦИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ НАТРИЙ- КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ.....	291
Романко Т.В., Муринов Ю.И., Романко В.Г. СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЗАЩИТНО- ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ КОЖИ.....	292
Рыбковская З.Ю. НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,4-ТРИАЗОЛО[3,4-В][1,3,4]ТИАДИЗИНА ИЗ 3-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ.....	293
Садовников С.В., Файзуллина Л.Ф., Вахитова Ю.В., Ямиданов Р.С., Вахитов В.А. РАЗРАБОТКА ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ СКРИНИНГА ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ-КАНДИДАТОВ В ЛЕКАРСТВА.....	294
Сайфутдинова М.Н., Гаврилова Е.Л., Шаталова Н.И., Тарасова Р.И., Семина И.И., Пашина И.П., Наумова А.А. НОВЫЕ НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ГИДРАЗИДОВ ФОСФОРИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНОВ.....	295
Тимирханова Г.А., Самородов А.В., Камиллов Ф.Х., Халиуллин Ф.А., Саитгалина А.З. ПОИСК ЗАВИСИМОСТИ «СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ» ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА В ОТНОШЕНИИ АДГЕЗИВНО- АГРЕГАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ.....	296
Сапожникова Т.А., Габдрахманова С.Ф., Басчено Н.Ж., Мифтахов М.С. ВЛИЯНИЕ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	298

Селезнева Н.К., Гималова Ф.А., Валеев Р.Ф., Мифтахов М.С. ПРАКТИЧНЫЙ СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ (1R,4S,6R)-4-ИЗОПРОПЕНИЛ- 1,3,3-ТРИМЕТИЛ-7-ОКСАБИЦИКЛО[4.1.0]ГЕПТАН-2-ОНА.....	300
Семенов В.Э., Гиниятуллин Р.Х., Михайлов А.С., Николаев А.Е., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Зобов В.В., Резник В.С. АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АМФИФИЛЬНЫХ ПИРИМИДИНОФАНОВ С ВНУТРИ- И МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫМИ МЕТИЛЕНОВЫМИ МОСТИКАМИ.....	301
Кузнецов А.И., Мажед Г.М., Серова Т.М. СИНТЕЗ ПИРИДИЛГОМОАДАМАНТАНОВ.....	303
Ситдикова Д.З., Вафина Г.Ф. СИНТЕЗ ДИАЗА-ПРОИЗВОДНОГО НА ОСНОВЕ КАРКАСНОГО СОЕДИНЕНИЯ С ДИТЕРПЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ.....	304
Сихарулидзе М.И., Надараиа Н.Ш., Кахабришвили М.Л. НЕКОТОРЫЕ НОВЫЕ ГИДРАЗОНЫ ЭПИАНДРОСТЕРОНА.....	305
Скарлат В.П., Ротару М.В., Джугостран В.Я., Филиппов М. П., Гараева С.Н., Редкозубова Г., Постолатий Г.Н., Макаев Ф.З. ЭНТЕРОСОРБЕНТ “ФИБРОФИТ” В ПРОГРАММЕ ЭНДОЭКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ.....	306
Казакова О.Б., Смирнова И.Е., Третьякова Е.В. ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ.....	308
Смолякова В.И., Плотников М.Б., Иванов И.С., Чернышева Г.А., Кучин А.В., Чукичева И.Ю. ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ О-ИЗОБОРНИЛФЕНОЛА НА МОЗГОВОЙ КРОВОТОК.....	309
Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Епишина Т.А., Горева Т.В., Мартынов И.В. ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ 1,2- И 1,3-БИСЭЛЕКТРОФИЛЫ В РЕАКЦИЯХ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ.....	310
Соловьева С.Е., Тюфтин А.А., Волошин Я.З., Грюнер М., Антипин И.С., Коновалов А.И. ЗАМЕЩЕННЫЕ ПО НИЖНЕМУ ОБОДУ СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАКАЛИКС[4]АРЕНОВ И ИХ КОНЪЮГАТЫ С КЛАТРОХЕЛАТАМИ.....	311
Соломонов А.В., Румянцев Е.В., Антина Е.В. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ БИЛИРУБИНА И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ.....	312
Сорокин В.В., Плотников О.П., Кривенько А.П. НОВЫЕ КОНСЕРВАНТЫ ДЛЯ ХРАНЕНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ.....	314

Стреляева А.В., Курилов Д.В., Кириченко Е.Б., Стрельцова Е.Д., Ильина А.П., Яковлев А.О., Зуев С.С., Садыкова В.М. ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА «МЕНТА-У».....	315
Сукман Н.П., Радул О.М., Погребной С.И., Вихер В., Гданец М., Симонов Ю.А., Макаев Ф.З. СИНТЕЗ И СТРУКТУРА ПРОДУКТА РЕАКЦИИ [2+4]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ 1-ЭТИЛ-3-(2-ОКСО-2-ФЕНИЛЭТИЛИДЕН)2-ИНДОЛИНОНА.....	317
Ташматов З.О., Эшбакова К.А. КОМПОНЕНТЫ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ <i>SCUTELLARIA SCHACHRISTANICA</i>	318
Терентьев А.О., Борисов Д.А., Кривых О.В., Семёнов В.В., Никишин Г.И. ГЕМИНАЛЬНЫЕ БИСПЕРОКСИДЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ АНТИПАРАЗИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	319
Терехова И.В., Горбачев Е.В., Сулова Е.Е., Кумеев Р.С., Альпер Г.А. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КАПСУЛИРОВАНИЯ ВИТАМИНА В ₂ ПРИРОДНЫМИ ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ.....	320
Тиялябаев К.З., Узбеков В.В., Юлдашев А.М., Ибрагимов Б.Т. НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО МОНОАНИЛИНОГОС- СИПОЛА: ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ЕГО ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЫХОД.....	321
Тиялябаев З., Абдувахабов А.А. ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.....	322
Торосян С.А., Валеев Р.Ф., Гималова Ф.А. ХИРАЛЬНЫЕ БЛОКИ ИЗ D-КАРВОНА.....	323
Краснов В.П., Тумашов А.А., Левит Г.Л., Котовская С.К., Чарушин В.Н. ОПТИМИЗАЦИЯ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ПРИМЕСИ (R)-ИЗОМЕРА В СУБСТАНЦИИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА.....	324
Тухватшин В.С., Латыпова Э.Р., Муслухов Р.Р., Талипов Р.Ф., Ишмуратов Г.Ю. ТИОТЕРПЕНЫ НА ОСНОВЕ (R,R)- И (R,S)-МЕНТЕН-3-ОЛОВ.....	325
Тюнина Е.Ю., Баделин В.Г., Левочкина Г.Н. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ДЕСКРИПТОРОВ АМИНОКИСЛОТ ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОАКТИВНОСТИ АНАЛОГОВ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА.....	326
Узбеков А.Р., Вафина Г.Ф. СИНТЕЗ НОВЫХ ХИНОНИМИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ.....	327

Уткина Т.М., Карташова О.Л., Казакова О.Б. ДИНАМИКА АНТИЛИЗОЦИМНОЙ АКТИВНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПЕНТАЦИКЛИЧЕСКИХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ.....	328
Филипов М.П., Джугостран В.Я., Календа О.В., Антипа В.А., Билан Я.М., Макаев Ф.З. ЭТНЕРОСОРБЕНТ «ФИБРОФИТ» - КОМПОНЕНТ ЭНДОЭКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ.....	330
Хаитбаев А.Х., Хаитбаев Х.Х., Далимов Д.Н. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ АЛИФАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОМЕТИНОВ ГОССИПОЛА.....	332
Хайбуллин Р.Г., Латыпова Д.Р., Биглова Р.З., Докичев В.А. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АНАБАЗИНА, СОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТНЫЙ ФРАГМЕНТ.....	334
Хайруллина В.Р., Сафарова А.Б., Орехова Е.Н., Герчиков А.Я., Муфазалова Р.Р., Шакурова Э.Р., Спивак А.Ю. ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛИНОВОЙ И БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТ.....	335
Хайруллина В.Р., Таипов И.А., Санникова М.Н., Герчиков А.Я., Зарудий Ф.С. ИЗУЧЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ В СТРОЕНИИ ЭФФЕКТИВНЫХ ПРИРОДНЫХ ИНГИБИТОРОВ 5-ЛИПОКСИГЕНАЗЫ.....	337
Халиуллин Ф.А., Шарипов И.М., Исхакова Г.Ф., Валиева А.Р. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-БРОМ-N-(ТИЕТАНИЛ-3)-ИМИДАЗОЛОВ.....	339
Хачатурян А.Б., Зорин А.В., Зорин В.В. СИНТЕЗ α -ОКСИМИНОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НИТРОЗИРОВАНИЕМ ЕНОЛЯТОВ АЦИЛАТОВ ЛИТИЯ АЛКИЛНИТРИТАМИ.....	340
Хисамутдинова Р.Ю., Басченко Н.Ж., Зарудий Ф.С. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСА ЛАПКАОНИТИНА С ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТОЙ.....	341
Худобко М.В., Михайлова Л.Р., Балгина Л.А. СКЕЛЕТНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ТРИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ СОЛОДКИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЗАВИСИМОСТИ «СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ».....	343
Цапаева О.В., Тимербаева Г.Р., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Зобов В.В., Галяметдинова И.В., Резник В.В., Миронов В.Ф. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-БИС[5 ДИЭТИЛ-2-НИТРОБЕНЗИЛ- АММОНИОПЕНТИЛ]-6-МЕТИЛУРАЦИЛБРОМИДА С НЕКОТОРЫМИ ПРИРОДНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ.....	344

Шабалина Ю.В., Халиуллин Ф.А., Шарафутдинов Р.М. ТИЕТАНИЛЬНАЯ ЗАЩИТА В СИНТЕЗЕ 7-НЕЗАМЕЩЕННЫХ 1-АЛКИЛ-8-БРОМ-3-МЕТИЛКСАНТИНОВ.....	345
Закиров С.Х., Шамьянов И.Д., Мухаматханова Р.Ф. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ РАСТЕНИЙ РОДА <i>ARTEMISIA</i> И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ.....	346
Ишбаева А.У., Тахаутдинова А.У., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ 1-[(2E,4E)-ДОДЕКА-2,4- ДИЕНОИЛ]ПИПЕРИДИНА.....	348
Шепель Ф.Г., Звягинцева М.М., Шепель Д.Ф., Кордун М., Дука Д.Г., Макаев Ф.З. О НЕКОТОРЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ЭКСТРАКТИВНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ БРЕВИКОЛЛИНА ИЗ ОСОКИ ПАРВСКОЙ.....	349
Шилова И.В., Суслов Н.И. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СОЗДАНИЮ НООТРОПНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЧЕРНИКИ ОБЫКНОВЕННОЙ.....	351
Шириязданова А.Р., Злотский С.С. ОКИСЛЕНИЕ 1,3-ДИГАЛОГЕНПРОПЕНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ.....	353
Шишкин Д.В., Камалетдинова Л.М., Байбулатова Н.З. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОКСОПРОИЗВОДНЫХ ЦИТИЗИНА ДИИЗОБУТИЛАЛЮМИНИЙГИДРИДОМ.....	355
Шишкина Л.Н., Климович М.А., Маракулина К.М., Белых Д.В., Тарабукина И.С., Кучин А.В., Шевченко О.Г. СВЯЗЬ СТРУКТУРЫ И СОСТАВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ИХ АНТИПЕРОКСИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ.....	356
Юсупова Э.Г. ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧНОСТИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К РЕКОМБИНАНТНОМУ HBsAg ИЗ ЛИЧИНОК <i>B. Mori</i>	357
Яковишин Л.А., Гришковец В.И., Корж Е.Н. СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СТРУКТУРЫ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ГЛИКОЗИДОВ С КОФЕИНОМ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ.....	358
Яковлев К.В., Петров Д.В. КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ 1,3-ПРОПИЛЕНДИАМИНОВ.....	360
Якупова Л.Р., Цыпышева И.П., Минилбаева А.В., Сафиуллин Р.Л., Юнусов М.С. ЦИТИЗИН КАК ИНГИБИТОР РАДИКАЛЬНО-ЦЕПНОГО ОКИСЛЕНИЯ.....	361
Яманушкин П.М., Митькин О.Д., Иващенко А.В. СИНТЕЗ БРОМЗАМЕЩЕННЫХ АНАЛОГОВ ИНДОМЕТАЦИНА, БРОМАУКСИНОВ И ИХ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ.....	362

Янгиров Т.А., Байкова И.П., Султанова Р.М., Докичев В.А., Томилов Ю.В. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПИРИДИНА С МЕТИЛАКРИЛАТОМ И МЕТИЛДИАЗОАЦЕТАТОМ МЕТОДОМ ЯМР ^1H И ^{13}C	363
Яруллина И.Ф., Батыршин И.Р., Сахаутдинов И.М., Галин Ф.З. СИНТЕЗ БЕНЗОИНДОЛИЗОХИНОЛИНДИОНА НА ОСНОВЕ АНГИДРИДА 2,3-ХИНОЛИНДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ.....	364

ХИМИЯ И МЕДИЦИНА

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ
VIII ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

6–8 апреля, 2010
(Уфа, Россия)

В авторской редакции
Компьютерная верстка *А.Л. Гаделовой*

Подписано в печать 23.03.2010.

Формат 60x84¹/₈. Бумага офсетная.

Гарнитура «Таймс». Печать на ризографе.
Усл.-печ.л. 45,1. Уч.-изд.л. 44,2.

Тираж 300 экз. Заказ № 18.

Издательство «Гилем»
Академии наук Республики Башкортостан
450077, г. Уфа, ул. Кирова, 15
Тел.: (347) 273-05-93, 272-36-82
e-mail: gilem@anrb.ru

Отпечатано на оборудовании
издательства «Гилем»
Академии наук Республики Башкортостан
450077, г. Уфа, ул. Кирова, 15
Тел.: (347) 273-05-93, 272-36-82
e-mail: gilem@anrb.ru