

УДК 537.426.21.29

Р.А.Олимов, А.Б.Кимсанов*, Дж.М.Обидов, О.Савриев,
академик АН Республики Таджикистан К.Х.Хайдаров**, М.Б.Каримов

**СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ
ГЛИЦЕРИНА С ОСТАТКАМИ УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ**

Дангаринский государственный университет,

**Таджикский национальный университет,*

***Институт химии им. В.И.Никитина АН Республики Таджикистан*

В статье показана фармакологическая активность 3-алкоксипропил-1,2-диацетатов. Сделано заключение о том, что исследованные соединения являются малотоксичными.

Ключевые слова: 3-алкоксипропил-1,2-диацетат – фенобарбитал – катализатор – твин-80 – растворители.

Синтезы довольно широкого ряда функциональных производных глицерина и изучение их фармакологической активности ведутся в многочисленных научных учреждениях мира, не связанных между собой. Эти исследования являются разрозненными, но, несмотря на крупные достижения в данной области, из полученных результатов пока не выявлены определенные общие закономерности [1].

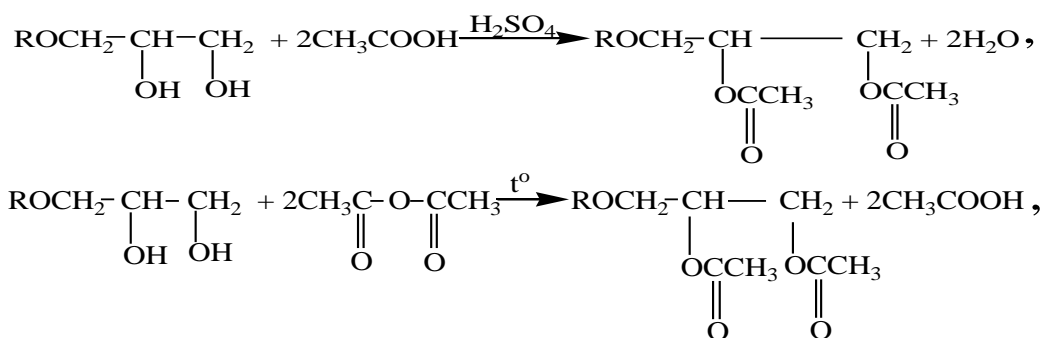
Другим обстоятельством поиска эффективных лекарственных препаратов в этом ряду является то, что глицерин и многочисленные его производные относятся к классу малотоксичных и практически нетоксичных веществ [2].

Простые и сложные эфиры глицерина, являясь биологически активными, нашли широкое практическое применение в качестве эффективных лекарственных препаратов [3].

Анализ литературных данных показывает, что в настоящее время исследователи уделяют особое внимание синтезу и изучению новых производных глицерина, содержащих в своей молекуле остатки уксусной кислоты [4].

Особую роль в качестве исходных реагентов могут сыграть полифункциональные соединения, на основе которых можно синтезировать вещества с разными полезными свойствами. Нами для проведения исследований в качестве исходных веществ использованы α -моноэфиры глицерина, имеющие две активные гидроксильные группы. Синтез 3-алкоксипропил-1,2-диацетата осуществлён путём нагревания 3-алкоксипропандиолов–1,2 с уксусной кислотой и ангидридом уксусной кислоты по схеме:

Адрес для корреспонденции: Олимов Рахмонали Амоналиевич. 735320, Республика Таджикистан, г.Дангара, ул. И.Шарипова, 3, Дангаринский государственный университет. E-mail: olimov_1976@mail.ru



где: RO –C₂H₅O, н-C₃H₇O, н-C₄H₉O, н-C₅H₁₁O.

Индивидуальность полученных соединений доказана определением n_D^{20} , d_4^{20} , расчётом MR_D, ИК- и ПМР-спектроскопией. Чистота полученных 3-алкоксипропил-1,2-диатцетатов контролировалась методом ТСХ на силуфоле промышленного образца (в хроматографических системах: хлороформ-метанол (60:13), н-бутанол-вода-уксусная кислота (100:50:15), бензол-ацетон-уксусная кислота (50:25:1); проявителем служили пары йода) и ГЖХ.

Появление в ИК-спектрах полос поглощения в области 1743-1716 см⁻¹, характерных для С=О группы, и исчезновение полос в области 3500-3480 см⁻¹, характерной для ОН-групп, свидетельствовало о полноте протекания реакции и получении калигенных соединений. Выход целевых продуктов составлял 77-83%.

Введение на третий атом углеродной основы глицерина ацильных остатков приводило к устранению токсичности при сохранении фармакологических свойств исследованных соединений.

Поэтому назрела необходимость, используя имеющиеся литературные данные, обобщить и определить особо характерные черты действия веществ данного ряда и увязать их с теми или иными особенностями строения их молекул.

Для реализации этой задачи нами проведено фармакологическое изучение 3-алкоксипропил-1,2-диатцетатов.

Настоящее исследование было основано на выявлении спазмолитического и снотворного свойств у соединений, а также определение у них острой токсичности.

Таблица

Молекулярные формулы и условные обозначения исследованных препаратов

Брутто-формула	Условный шифр	Молекулярный вес	Растворитель
C ₉ H ₁₆ O ₅	O-1	204	твин-80
C ₁₀ H ₁₈ O ₅	O-2	218	твин-80
C ₁₁ H ₂₀ O ₅	O-3	232	твин-80
C ₁₂ H ₂₂ O ₅	O-4	246	твин-80

У ряда изученных препаратов с шифрами O-1, O-2, O-3, O-4 (3-алкоксипропил-1,2-диатцетат) (см. табл.) токсичность в пределах 1500 мг/кг отсутствует. Это связано с тем, что введение ацильного радикала в молекулу глицерина приближает структуру и свойства их к липидоподобным соединениям. Все исследованные препараты данного ряда в концентрации 10⁻⁴ г/мл снимают спазмы гладкой мускулатуры кишечника, вызванные ацетилхолином или хлористым барием.

Внутрибрюшинное введение 5%-ного раствора препарата О-1 в дозах 100-150 мг в поведении животных не вызывало изменений. Препарат О-1 в дальнейшем вводился в возрастающих дозах от 200 до 1500 мг/кг. В каждой группе животных, которым вводился препарат, летальных исходов не обнаружено. Изменений в поведении не отмечалось, так как животные хорошо переносили высокие дозы препарата О-1. Реакции на механические, болевые и звуковые раздражения хорошо сохранены. Животные, которым были введены высокие дозы, включая 1500 мг/кг, были осмотрены через 24 часа после инъекции. При осмотре было установлено, что в местах инъекций очаги некроза, отеки, гиперемия отсутствуют, беспокойства в поведении мышей не отмечалось, нарушения в аппетите не наблюдались. Так как объём вводимых доз превышал критический, LD_{50} изучаемого соединения нам определить не удалось из-за отсутствия у него токсичности.

Исследование острой токсичности препарата О-2 осуществлялось на белых мышах при внутрибрюшинном введении 5% раствора на твине-80. Введение доз 100-150 мг у мышей не проявляло признаков изменения поведения. Увеличение дозы до 300 мг/кг массы тела также не вызывало изменений, роговичный рефлекс и болевые реакции сохранены, летальные исходы не отмечались. В дальнейшем введенные дозы увеличивались до 1500 мг/кг массы тела, которые не вызывали угнетение поведения мышей, летальные исходы отсутствовали. Реакции и рефлексы животных сохранены. Экспериментальные животные хорошо переносили высокие дозы препарата О-2. В результате проведенного эксперимента острая токсичность LD_{50} препарата О-2 из-за отсутствия летальных исходов в группах животных не была обнаружена. При осмотре животных через 24 часа после инъекций препарата О-2 установлено, что в местах введения раствора очаги некроза отсутствуют, при пальпации болезненность не наблюдается, состояние шерстного покрова в норме. Беспокойства и нарушения аппетита не отмечалось. Были забиты 3 мыши, которым был введён препарат в разных дозах, и 2 интактные. Макроскопический осмотр внутренних органов экспериментальных животных показал, что изменения цвета печени, почек и селезёнки не отличались от таковых интактных животных.

Препарат О-3 исследовался по аналогичной методике, что и препарат О-1 и О-2. Введённые дозы до 1500 мг/кг массы тела препарата О-3 не вызывали летальных исходов среди экспериментальных животных, как и в опытах с препаратами О-1 и О-2. Острая токсичность (LD_{50}) у препарата О-3 также отсутствует.

Соединение О-4 в концентрации 5% на твине-80 в дозах 100-150 мг белым мышам изменений в поведении животных не вызывало. Далее введённые дозы увеличивались до 500-800 мг. У животных в этих дозах летальных исходов не было, мыши переносили высокие дозы. Для определения LD_{50} дозы увеличивались до 1000 мг/кг, однако смертельных исходов также не наблюдалось. Доза 1500 мг/кг не выявила летальных исходов в опытных группах животных. При осмотре экспериментальных групп животных не выявлено очагов некроза в местах инъекций, при пальпации болезненность отсутствует, беспокойство не наблюдается, реакции животных на механические и болевые раздражения сохранены. LD_{50} препарата О-4 ввиду отсутствия острой токсичности определить не удалось.

Изложенное выше и факт отсутствия острой токсичности у ряда 3-алкоксипропил-1,2-диацетатов приводит к идее создания новых эффективных, малотоксичных, фармакологических аген-

тов на основе глицерина. Низкая токсичность исследованных соединений является доказательством того, что молекулы их являются субстратами для ферментной системы животного организма.

Поступило 24.04.2015 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Абдрашитов Я.М., Дмитриев Ю.К., Кимсанов Б.Х. и др. Глицерин. Методы получения, промышленное производство и области применения. – М.: Химия, 2001, 168 с.
2. Рахманкулов Д.Л., Кимсанов Б.Х. и др. Фармацевтические средства на основе глицерина и его производные – Башк. хим. журн., 1999, т.6, №4, с.38-42.
3. Кимсанов Б.Х., Каримов М.Б. Простые эфиры глицерина. – В сб. Вопросы физ.-хим. свойств веществ. Вып. 2. - Душанбе, 1998, с.210-212.
4. Олимов Р.А. Синтез на основе α -моноэфиров глицерина и изучение их физико-химических и биологических свойств: Автореф. дисс... к.х.н. – Душанбе, 2010, 23 с.

Р.А.Олимов, А.Б.Кимсанов*, Ч.М.Обидов, О.Савриев, К.Х.Хайдаров**, М.Б.Каримов

ТАВЛИФ ВА ТАРКИБИ ФАРМАКОЛОГИИ ҲОСИЛАҶОИ ГЛИТСЕРИН БО БОҶИМОНДАИ КИСЛОТАИ АТСЕТАТ

Донишгоҳи давлатии Дангара,

**Донишгоҳи миллии Тоҷикистон,*

***Институту химияи ба номи В.И.Никитини Академияи илмҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон*

Дар мақолаи мазкур ҳосиятҳои фармакологии 3-алкоксипропил-1,2-диатсетат нишон дода шуда, муқаррар гардидааст, ки захрокии ин модда нисбатан паст мебошад.

Калимаҳои калидӣ: 3-алкоксипропил-1,2-диатсетат – катализатор – фенобарбитал – твин-80 – ҳалкунандаҳо.

R.A.Olimov, A.B.Kimsanov*, J.M.Obidov, O.Savriev, K.H.Khaydarov**, M.B.Karimov

SYNTHESIS AND THE PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF DERIVATIVES OF GLYCERIN FROM THE REMAINS OF ACETIC ACID

Dangara State University,

**Tajik National University,*

***V.I.Nikitin Institute of Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan*

In this article pharmacological activity 3-alkoxipropil-1,2-diacetate are shown also it is possible to judge that the investigated connections aren't toxic.

Key words: 3-alkoxipropil-1,2-diacetate – the catalyst – phenobarbital – twin-80 – solvents.