

СИНТЕЗ, СТРУКТУРА, ТОКСИЧНОСТЬ И ФИБРИОЛЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ α,α,β - ТРИХЛОР – β -МЕТОКСИЭТИЛФОСФОНОВОЙ И α,α - ДИХЛОР – β -МЕТОКСИ- β -(γ -ХЛОРБУТАНОИЛОКСИ)ФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ

З.И.ИСМАИЛОВ, Р.А.ГАСЫМОВ, Н.Н.ЮСУБОВ, В.М.ИСМАИЛОВ

Бакинский Государственный Университет

Naryub@rambler.ru.

Изучена физиологическая активность новых фосфорорганических соединений на основе диэтилового эфира фосфонуксусной кислоты. Найдена взаимосвязь между строением и антимикробной активностью синтезированных соединений.

В основе физиологического действия большинства биологически активных фосфорорганических соединений (ФОС) лежит их способность угнетать активность холинэстераз [1-3]. Можно было бы ожидать, что действие всех ФОС приведет, благодаря замедлению ферментивного гидролиза ацетилхолина, к его накоплению. В действительности, в физиологических действиях различных ФОС могут быть очень большие различия, причем их нельзя объяснить только разной силой действия различных ФОС на холинэстеразу.

Поэтому вопрос о связи между химическим строением ФОС и их физиологической активностью представляет большой интерес.

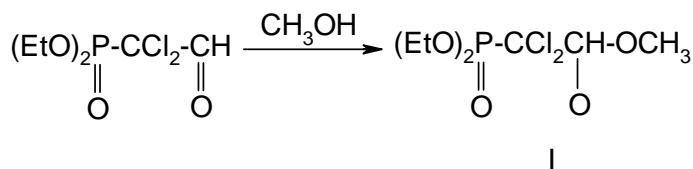
В настоящей работе изучались новые синтетические фосфорорганические соединения в целях выявления биологически активных веществ и установления связи между их действием и химическим строением.

Для обследования были синтезированы продукты фосфоновой кислоты по принципиально новой схеме, а именно на основе диэтилового эфира фосфонуксусного альдегида (ДЭФА).

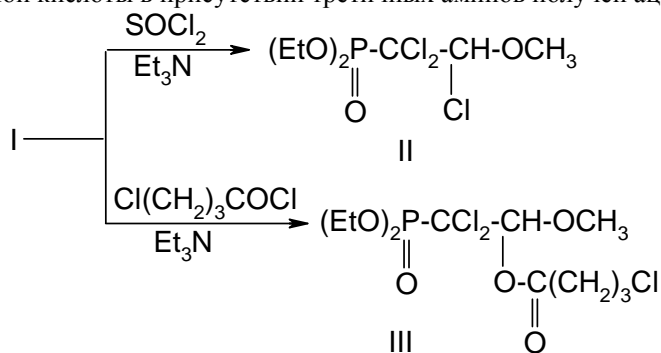
ДЭФА предварительно подвергали хлорированию по разработанному нами методу с образованием диэтилового эфира фосфондихлоруксусного альдегида.

По строению и химическому поведению фосфонуксусный альдегид (идентичен хлоралям) легко присоединяет воду, спирт, амины и т.д. Продукты присоединения при нагревании легко распадаются на исходные, но существуют сколь угодно на холоду.

Присоединение метанола к диэтиловому эфиру фосфондихлоруксусному альдегиду приводит к образованию соответствующего получателя (I), структура которого подтверждалась ИК-спектром (сыром виде):



Обработка полуацетала SOCl_2 на холоду в присутствии третичных аминов приводит к замещению гидроксильной группы на хлор с образованием продукта II, который будучи α -хлорэфиром является устойчивым даже к длительному нагреванию при $120\text{-}150^\circ\text{C}$. Ацилирование полуацетала с хлорангидридом γ -хлормасляной кислоты в присутствии третичных аминов получен ацеталь (III).



Структура продуктов I и II подтверждена ПМР-спектроскопией. В спектре ПМР – продукта I имеются сигналы EtO и слабопольный дублет метинового протона при 5.85 м.д. $^3J_{\text{HP}}=2$ Гц. Спектр ПМР соединения II δ м.д. (J Гц): 1.25 т (6H, 2CH_3), 1.3 м (2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.1 т (2H, CH_2CO), 3.75 т (2H, CH_2Cl), 3.8 с (3H, OCH_3), 4.1 м (4H, 2OCH_2), 5.95 д. (1 H, HCO_2 , $J_{\text{HP}}=2\text{Гц}$).

Наличие в молекулах I и II одного хирального центра, β -углеродного атома, обуславливает существование двух изомеров каждого соединения. Однако, нами не проводилась попытка разделения этих энантиомеров.

Биологическая активность синтезированных соединений устанавливалась по фибринолитическому действию и токсичности.

Эффективность повышения фибринолитической активности крови после введения испытуемых веществ у кроликов определялось глобулиновым методом по Ковальскому [4]. Для этого как у контрольных, так и опытных кроликов, которым вводили испытуемые вещества, из ушной вены брали кровь для определения времени фибринолиза. Кровь брали через 2,6,12,24 и 48 часов после введения средней бераневтической дозы испытуемых веществ. Животные разделялись на 2 группы: контрольная, находящаяся в нормальных условиях, и опытная, получившая различную дозу испытуемых веществ. В результате проведенных исследований, установлено, что у кроликов, получивших испытуемые вещества, заметно увеличивается фибринолитическая активность крови. Если у контрольных животных фибринолитическая активность крови равнялась 117 мин, то после введения препарата (I) фибринолитическая активность крови равнялась 87 мин, а после введения препарата II равнялась 68 мин. Опыты показали, что после введения препарата I, лучший эффект отмечается через 24 часа и продолжа-

ется до 48 часов, после введения препарата II начинается через 12 часов и продолжается до 48 часов.

Степень биологической активности изучаемых препаратов зависит от различных радикалов, а также от различного размещения в молекуле действующих группировок. На активность эфиров фосфоновой кислоты оказывает влияние состав и строение алифатических радикалов, связанных с фосфором непосредственно или через кислород.

Замена гидроксильной группы на хлор и ацилсодержащую группу увеличивается фибринолитическая активность синтезированных соединений. Эти соединения обладают большим антихолинэстеразным действием.

Антихолинэстеразная теория токсического действия ФОС объясняет многое в клинике и патогенезе отравления. Однако в развертывающемся при отравлении патологическом процессе определенная роль принадлежит, вероятно, не только антихолинэстеразному действию, но и другим последовательным или параллельным механизмам.

Исследуя действия препаратов I и II особое внимание обращено на изучение крови при отравлении ФОС.

Опыты проводились на 150 беспородных мышах со средним весом 25 г. Животные были разбиты на 5 групп, по 30 животных в каждой. Испытуемые вещества вводили внутривентриально. Препараты II и III вводили в дозах 25, 35, 45, 55 и 65 мг/кг. Испытание токсичности веществ с нахождением получательной дозы LD₅₀ проводили по методу [5].

Количество павших животных учитывалось через 27,48 и 72 часа. За весь опытный период пали животные в основном в первые сутки опыта. Смерть наступила в результате дещеребральной регидности.

Для препарата II LD₅₀ составляет 53 мг/кг, LD₁₀₀ - 55 мг/кг, наименьшая действующая доза 25 мг/кг, для препарата III LD₅₀ - 45 мг/кг, LD₁₀₀ - 60 мг/кг, наименьшая действующая доза 20 мг/кг.

Несмотря на большую литературу по боксикологии ФОС, изменения со стороны крови все еще остаются недостаточно освещенными в печати. В результате наших опытов, в которых изучалась картина периферической крови у мышей, отравленных внутривентриальным введением различных доз препаратов II и III (20-60 мг/кг). Исследование крови производилось 2-3 раза до отравления и через 6 часов в течение восьми суток после введения препаратов II и III. В эти же сроки определялась активность холинэстеразы крови по методу Покровского [5]. При однократном введении препаратов II и III в наших опытах не оказывали заметного влияния на содержание гемоглобулина и на количество эритроцитов в 1 мм³ крови, но уже через 5-6 часов после введения вызывал лейкоцитоз с калогколдерным сдвигом. По мере восстановления активности холинэстеразы крови нормализовывалась картина лейкоцитарной формулы и исчезал лейкоцитоз.

Представленные материалы позволяют предполагать, что изменения в структуре лейкоцитарной формулы при отравлении ФОС обусловлены антихолинэстеразным действием применяемый ФОС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Savignac Ph., Coutron Ph. // Tetrahedron Lett, 2001, № 9, p. 609-610
2. Smith Amos B., Seorborough Robert M.// Tetrahedron Lett, 1998, №19, p.1645-1652.
3. Бобкова З.И., Канцев К.И., Дубрецкая А.Н.// Кардиология, 2004, №7, с. 108-131
4. Ван-Везез Д.Р. Фосфор и его соединения. М., Мир, 1962, с.311- 312.
5. Покровский А.А. // Военно-медицинский журн., 1952, N 4, с 84-89

DIETİLEFİRLƏRİN α,α,β -TRİXLOR- β -METOKSİETİL-FOSFON VƏ α, α - DİXLOR - β - METOKSİ - β - (γ -XLORBUTANOİLOKSİ)FOSFON TURSULARININ SİNTEZİ, QURULUŞU VƏ FİBRİOLETİK AKTİVLİYİ

Z.İ.SMAYİLOV, R.A.QASIMOV, N.N.YUSUBOV, V.M.İSMAYİLOV

XÜLASƏ

Yeni fosforlu üzvü birləşmələrin əsasında fosfonsirkə turşusunun dietil efirinin fizioloji aktivliyi öyrənilmişdir. Sintez edilmiş birləşmələrin quruluşunun və antimikrob aktivliyinin əlaqəsi təyin edilmişdir.

SYNTHESIS, STRUCTURE, TOXICITY AND FIBRIOLITIC ACTIVITY OF DIETHYL α,α,β - TRİCHLOR - β - METOXYETHYLPHOSPHONATE AND α,α -DİCHLOR- β -METOXY- β (γ -CHLORBUTANOİLOXY)PHOSPHONATE

Z.I.ISMAILOV, R.A.QASIMOV, N.N.YUSUBOV, V.M.ISMAILOV

SUMMARY

It has been learned the physiological activity of new phosphoorganic compounds on the base of diethylphoshon acetate. It was found the relation between structure and antimicrobial activity of synthesized compounds.

Удалено: ¶



Отформатировано: Шрифт:
10 пт, полужирный

Удалено: R