

УДК 547.87

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ В РЯДУ 5,7-ДИХЛОРО-4,6-ДИНИТРОБЕНЗОФУРОКСАНА

Л.В. Спатлова^{1*}, Л.М. Юсупова¹, З.Н. Бикмухаметова¹

Резюме. Получены новые аминокпроизводные 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуороксана. Изучена острая токсичность и акарицидная и бактериостатическая активность в отношении золотистого стафилококка и кишечной палочки. У полученных соединений выявлена высокая фармакологическая активность, превосходящая препарат сравнения. Показана актуальность поиска новых соединений в ряду аминокпроизводных 5,7-дихлоро-динитробензофуороксана.

Ключевые слова: бензофуороксаны, аминокпроизводные, акарицидная активность, бактериостатическая активность, острая токсичность.

SYNTHESIS AND ACARICIDAL, BACTERIOSTATIC ACTIVITY AMONG THE AMINO DERIVATIVES 5,7-DICHLORO-4,6-DINITROBENZOFUROXANA

L.V. Spatlova^{1*}, L.M. Yusupova¹, Z.N. Bikmuhametova¹

Abstract. New amino derivatives of 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxan were synthesized. IR and elemental analysis proved their structure. Their acaricidal and bacteriostatic activity against *Staphylococcus* and *Escherichia coli* was studied. As a result compounds showed a high pharmacological activity, surpassing the reference drug. Relevant search of new compounds among the amino derivatives of 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxan was showed.

Keywords: benzofuroxan, amino derivatives, acaricidal activity, bacteriostatic activity.

1 – ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», 420015, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68

1 – Kazan State Technological University, 68, K. Marx str., Kazan, 420015, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: lidanet@inbox.ru
Тел.: 8 (960) 031 72 24

ВВЕДЕНИЕ

В литературе известно, что соединения фуороксанового ряда проявляют биологическую активность разного типа. Антибактериальная и антигрибковая активность обнаружена у бензофуороксанов [1]. Кроме того, производные фуороксанового ряда являются донорами оксида азота и в связи с этим вызывают значительный интерес фармакологов, биохимиков и химиков. В сравнении со многими другими донорами оксида азота они представляют особый интерес в связи с тем, что медленно трансформируются и длительно действуют без развития нитратной толерантности [2]. Таким образом, литературные сведения позволяют рассматривать производные бензофуороксана как один из перспективных классов соединений для синтеза биологически активных веществ.

Особый интерес для синтеза новых биологически активных соединений представляет активный субстрат – 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуороксан, который был получен впервые авторами под руководством Л.М. Юсуповой [3]. Высокая реакционная способность 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуороксана позво-

лила синтезировать целый ряд новых биологически активных 5,7-бифункциональных производных 4,6-динитробензофуороксана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На кафедре химии и технологии органических соединений азота под руководством к.х.н, доц. Л.В. Спатловой исследованы реакции конденсации соединений 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуороксана с различными ароматическими аминами, содержащих в арильной части молекулы заместители R=OH, OCH₃, CH₃. Схема синтеза и структуры соединений приведены на рисунке 1. Были выбраны ароматические амины, содержащие в своей структуре функциональные группы донорного характера. Выбор был не случаен: по данным литературы, эти заместители способствуют увеличению биологической активности [4–6]. С целью увеличения выхода для каждой конкретной реакции подобраны условия реакции, а именно: температура реакции, среда, количество амина. Для синтезированных новых соединений получены ИК-, ПМР-спектры и элементный анализ, которые подтвердили структуру соединений.

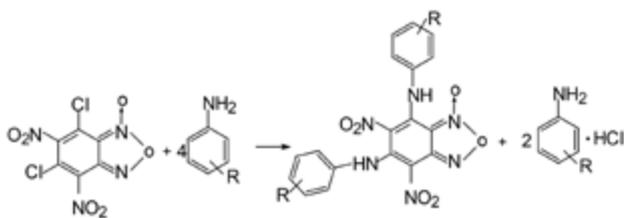


Рисунок 1. Схема синтеза аминопроизводных 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуросана

- 1. 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуросан.** ИКС, см^{-1} : 1600, 1620 ($\text{C}=\text{N}-\text{O}$). Вычислено, %: C – 44,9; N – 52,4; Cl – 26,5. Найдено, %: C – 45,3; N – 52,2; Cl – 26,3.
- 2. 5,7-бис(2-гидроксифениламино)-4,6-динитробензофуросан** ИКС, см^{-1} : 3360 (NH); 1690 ($\text{C}=\text{N}-\text{O}$), $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_8$. Вычислено, %: C – 49,0; H – 2,7; N – 19,0. Найдено, %: C – 48,8; H – 2,5; N – 18,3. Спектр ПМР¹H, ацетон δ м.д. 9,0 (2H, NH), 7,1 (4H бензола), 3,9 (2H OH).
- 3. 5,7-бис(4-гидроксифениламино)-4,6-динитробензофуросан.** ИКС, см^{-1} : 3360 (NH); 1680 ($\text{C}=\text{N}-\text{O}$), $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_8$. Вычислено, %: C – 49,0; H – 2,7; N – 19,0. Найдено, %: C – 47,9; H – 2,6; N – 19,0.
- 4. 5,7-бис(2-метоксифениламино)-4,6-динитробензофуросан.** ИКС, см^{-1} : 3360 (NH); 1680 ($\text{C}=\text{N}-\text{O}$), $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_8$. Вычислено, %: C – 51,0; H – 3,8; N – 17,8. Найдено, %: C – 49,9; H – 3,4; N – 17,7.
- 5. 5,7-бис(4-метоксифениламино)-4,6-динитробензофуросан.** ИКС, см^{-1} : 3350 (NH); 1680 ($\text{C}=\text{N}-\text{O}$), $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_8$. Вычислено, %: C – 51,0; H – 3,8; N – 17,8. Найдено, %: C – 50,9; H – 3,4; N – 17,8.
- 6. 5,7-бис(2,6-диметилфениламино)-4,6-динитробензофуросан.** ИКС, см^{-1} : 3400 (NH); 1680 ($\text{C}=\text{N}-\text{O}$), $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_6$. Вычислено, %: C – 47,5; H – 2,7; N – 16,6. Найдено, %: C – 47,1; H – 2,2; N – 16,7; Cl – 13,9.

Оценка биологической активности осуществлялась в соответствии с требованиями Фармакологического комитета, изложенными в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств». В качестве препарата сравнения был использован хлорофос и креолин [7].

Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Р 5100.3-96 «Общие требования к испытательным лабораториям») и приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP) с соблюдением международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.).

Исследование биологической активности полученных соединений проведены КГАВМ им. Н.Э. Баумана. Акарицидную активность препаратов изучали на крысиных клещах, предоставленных лабораторией

физиологии патологической физиологии. Для этого по методу А.Д. Приселковой (1949) клещей, взятых от пораженных животных, по 10–20 штук помещали на кусочки хлопчатобумажной ткани (диаметром 8–9 см), которую пропитывали суспензией, содержащей различные концентрации испытуемых соединений, и оставляли в термостате на 24 ч при температуре 28–30 °С. Подсчитывали количество погибших клещей и по формуле G. Karber (1931) определяли среднесмертельную концентрацию соединений (CK_{50}).

Бактериостатическую активность соединений изучали методом серийных разведений на штаммах *E. coli* и *St. aureus* (Г.Н. Першин, 1971). За минимальную бактериостатическую концентрацию (МБСК) принимали ту, при которой не происходил рост штаммов культур.

Для оценки токсичности при однократном введении в желудок определяли параметры токсичности и изучали симптомы острого отравления. Острую токсичность изучали на белых крысах весом 170–200 г. Подопытные и контрольные животные были одной линии, вида, возраста, пола, весовых характеристик. Пищевой рацион содержал все необходимые компоненты для нормальной жизнедеятельности животных. В эксперименте были использованы половозрелые белые крысы-самцы с общей массой 210 ± 4 г. Лабораторные животные были приобретены ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности». Статическая группа составляла 10 подопытных и 10 контрольных животных. Определяли максимально переносимую дозу – МПД; дозу, вызывающую гибель 50% животных, – ЛД₅₀ и абсолютно смертельную дозу – ЛД₁₀₀. ЛД₅₀ и ее доверительные границы вычисляли по методу G. Karber [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований акарицидной активности полученных соединений [9] представлены в таблице 1.

Исследования акарицидной активности показали, что новые соединения обладают акарицидной активностью и превосходят препарат сравнения хлорофос. Из таблицы видно, что соединения, содержащие в своей структуре ОН-группировку, значительно увеличивают акарицидную активность.

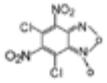
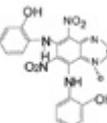
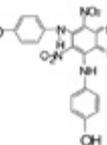
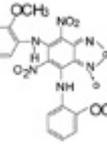
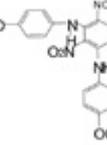
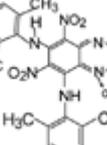
Результаты исследований бактериостатической активности полученных соединений представлены в таблице 2.

Проведенные исследования бактериостатической активности показали, что полученные новые аминопроизводные 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуросана превосходят препарат сравнения креолин. Из таблицы видно, что соединения, содержащие в своей структуре ОН-, OCH_3 -группировки в орто-положении, обладают высокой активностью в отношении золотистого стафилококка, а соединения, содержащие в своей структуре ОН-, OCH_3 -группировки в пара-

положении, проявляют высокую активность против кишечной палочки.

Таблица 1.

Акарицидная активность аминопроизводных 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана

Соединения	Акарицидная активность		
	СК ₀	СК ₅₀	СК ₁₀₀
Хлорофос		0,7	
	0,075	0,090	0,08
	0,00025	0,0013125	0,004
	0,00025	0,001	0,004
	0,005	0,12345	0,25
	0,03	0,5845	1
	0,02	0,2255	0,5

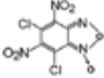
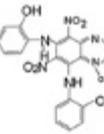
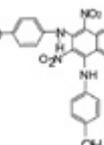
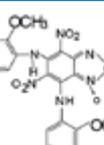
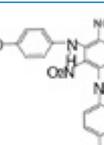
Для полученных соединений была определена острая токсичность. Максимальная концентрация новых аминопроизводных 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана не вызвала гибели животных (LD₅₀=3000 мг/кг). Таким образом, новые полученные соединения являются малотоксичными и относятся к 4 классу токсичности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный поиск условий позволил получить новые аминопроизводные 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана. Большинство из синтезированных аминопроизводных дихлординитробензофураксана обладают высокой активностью против клещей и бактерий. Полученные соединения являются малотоксичными и относятся к 4 классу опасности. Таким образом, поиск новых аминопроизводных в ряду 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана является перспективным и будет продолжен.

Таблица 2.

Бактериостатическая активность аминопроизводных 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана

Соединения	Бактериостатическая активность	
	Золотистый стафилококк	Кишечная палочка
Креолин	0,07	0,05
	>1	>0,05
	0,004	0,015
	0,06	0,0075
	0,125	0,06
	0,03	0,125

ЛИТЕРАТУРА

1. Л.И. Хмельницкий. Химия фураксанов: Реакции и применение. – М.: Наука, 1996. 346 с.
2. В.Г. Граник. Фураксанопиримидины как экзогенные доноры оксида азота // Хим.-фарм. журнал. 2002. № 10. С. 14–20.
3. Патент 2076803 РФ. Фунгицидный состав // Л.М. Юсупова, Б.И. Бузыкин, Ж.В. Молодых, И.Ф. Фаляхов; опубл. 1998.
4. G. Tappi, P.V. Forni. Action of heterocyclic o-quinone derivatives against fungi // Chem. Abstr. 1951. V. 45. 9804 с. .
5. G. Tappi, P.V. Forni. Fungistatic and fungicidal action of heterocyclic derivatives of o-benzoquinone // Chem. Abstr. 1950. V. 44. 9103i.
6. G. Tappi, P.V. Forni. The bactericidal activity of heterocyclic derivatives of o-quinone // Chem. Abstr. 1951. V. 45. 9804f.
7. А.Н. Миронов. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. 197 с.
8. М.Л. Беленький. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – М.: Медицина, 1963. 262 с.
9. Патент 2255935 РФ. 5,7-дизамещенный-4,6-динитробензофураксан, обладающий акарицидной и бактерицидной активностью // Л.М. Юсупова, Л.В. Спатлова, И.Ф. Фаляхов, Т.В. Гарипов, М. Шиндала, Д.Р. Ишкаева. № 2003119046; заявл. 24.06.03; опубл. 2004 г. 4с.