

**Термогравиметрические исследования  
лекарственного растительного сырья сбора с  
венотонической активностью**

**Куценко С.А.**

***Резюме.** Статья посвящена термогравиметрическим исследованиям лекарственного растительного сырья, входящего в состав сбора с венотонической активностью. Проанализированы кривые потери массы для всех видов сырья. Установлена температура полной потери физически связанной влаги.*

***Ключевые слова:** термогравиметрический анализ, лекарственное растительное сырье, влажность.*

**Thermogravimetric study of a crude plant drug forming  
a part of angioprotective species**

**S.A. Kutsenko**

***Summary.** The paper deals with thermogravimetric study of the crude plant drug which is part of angioprotective species. There were analysed the curves of weight loss for all kinds of drug. There was determined temperature of a complete physical linked humidity loss.*

***Key words:** thermogravimetric analysis, crude plant drug, humidity.*

**ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АЛКІЛ- ТА  
АРИЛАМІДІВ 3,5-ДИБРОМ-2-ХЛОРБЕНЗОЙНОЇ  
КИСЛОТИ ТА МЕТОДИ ЇХ СИНТЕЗУ**

**Мамедова Д.О., Гриценко І.С., Ісаєв С.Г., Єрьоміна З.Г.**

**Національний фармацевтичний університет, м. Харків**

***Резюме.** Здійснено синтез алкіл- та ариламідів 3,5-дибром-2-хлорбензойної кислоти. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного, ІЧ- та ПМР-спектрального аналізу, зустрічним синтезом, а їх індивідуальність методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту. За результатами фармакологічних досліджень знайдені сполуки, які проявляють високу жовчогінну, антиоксидантну, мембранопротекторну, протизапальну, протимікробну та фунгістатичну активності.*

***Ключові слова:** синтез, алкіл- та ариламід, 2-хлорбензойна кислота, фармакологічні властивості.*

**ВСТУП**

Аналіз даних сучасної літератури свідчить, що похідні галогенбензойних кислот являються важливими фармакофорами, які входять до складу

# ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ, ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СПРАВИ

багатьох лікарських препаратів. Ці сполуки відомі своїми гепатопротекторною, протипухлинною, протимікробною, протизапальною, гіпотензивною властивостями [2,4,5].

**Метою** цієї роботи була розробка методу синтезу алкіл- та ариламідів 3,5-дибром-2-хлорбензойної кислоти, в надії знайти серед них більш активні сполуки в фармакологічному плані в порівнянні з рефренс-препаратами [1,3].

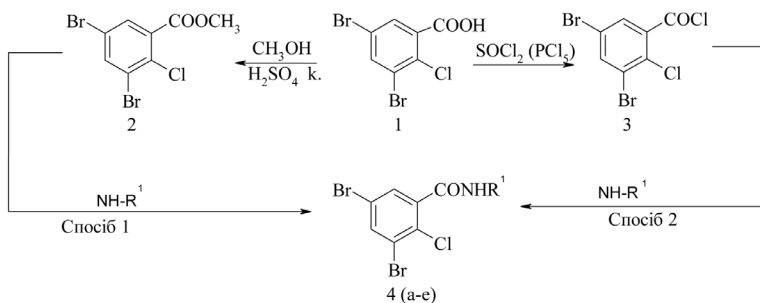
## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Синтез алкіл- та ариламідів 3,5-дибром-2-хлорбензойної кислоти здійснювали двома альтернативними способами (схема 1). По способу 1 при дії на 3,5-дибром-2-хлорбензойну кислоту (1) метанолу, в присутності концентрованої сірчаної кислоти, одержано метиловий естер (2), з подальшим амідуванням якого алкіл(арил)амінами синтезовані відповідні амідів (4а-е).

Аліфатичні аміни, як сильні нуклеофільні реагенти легко вступають в реакцію з метиловим естером (2). А реакція естеру (2) з ароматичними амінами проходить доволі повільно, що позначається на виході відповідних амідів.

Експериментальні дослідження показали, що більш оптимальним способом одержання амідів 3,5-дибром-2-хлорбензойної кислоти (4а-е) є взаємодія вихідної кислоти з тіонілхлоридом або пентахлоридом фосфору з наступним амідуванням амінами без виділення хлорангідридів (3) у присутності піридину як акцептора хлористого водню (спосіб 2). Даний спосіб дозволяє отримати цільові амідів з виходом 82-90% (4а-е, табл. 1).

Схема 1



Будову сполук (4 а-е) підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопією, зустрічним синтезом, чистоту контролювали методом ТШХ. ІЧ-спектри записували на двопробеновому спектрофотометрі «Specord M-80», (концентрація 1%). Елементний аналіз проводили на автоматичному аналізаторі M-185, фірми Hewlett-Packard. ПМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі «Bruker-WP-100 SY» Хроматографію у тонкому шарі сорбенту проводили на пластинках «Silufol UV-254».

**Метиловий естер 3,5-дибром-2-хлорбензойної кислоти.** Суміш 3,14

## ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ, ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СПРАВИ

г (0,01 моль) 2-хлорбензойної кислоти, 0,25 мл концентрованої сірчаної кислоти в 25 мл безводного метанолу нагрівають протягом 5 годин зі зворотним холодильником. Охолоджують, розводять водою (1:4). Осад відфільтровують, сушать. Вихід 2,77 г (90%). Кристалізують із метанолу.

### Моноетаноламід 3,5-дибром-2-хлорбензойної кислоти.

**Спосіб 1.** До 3,08 г (0,01 моль) метилового естеру 2-хлор-3,5-дибромбензойної кислоти в 10 мл метанолу додають 0,61 г (0,01 моль) моноетаноламіну. Суміш нагрівають до розчинення вихідних речовин і витримують 5 годин при кімнатній температурі, після чого розбавляють водою. Осад фільтрують, сушать. Вихід 2,35 г (70%). Кристалізують із водного етанолу.

Аналогічно синтезовано сполуки 4б-е (табл. 1).

**Спосіб 2.** Суміш 3,14 г (0,01 моль) 2-хлор-3,5-дибромбензойної кислоти та 1,77 г (0,025 моль) тіоніл хлориду кип'ятять 20-25. Надлишок тіонілхлориду відганяють і після охолодження, реакційну суміш змішують з 1,2 г (0,02 моль) моноетаноламіну. Осад фільтрують, сушать. Вихід 2,76 г (82%).

Аналогічно синтезовано сполуки 4б-е (табл. 1).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одержані сполуки (4 а-е) – безбарвні або жовті кристалічні речовини, які добре розчинні в етанолі, діоксані, ацетоні, ДМФА та нерозчинні у воді.

В ІЧ-спектрах амідів 3,5-дибром-2-хлорбензойної кислоти (табл. 2) інтерпретовані смуги поглинання C=O-групи при  $1690-1665\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), NH-групи при  $3320-3265\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH}}$ ). Смуги деформаційних коливань NH-групи в спектрах спостерігаються в області  $1680-1570\text{ см}^{-1}$  ( $\delta_{\text{NH}}$ ). Нітрогрупа в ІЧ-спектрі аніліду 2.13 проявляється у вигляді двох смуг в ділянці  $1536\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NO}_2}^{\text{as}}$ ) та  $1315\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NO}_2}^{\text{s}}$ ). В сполуках 4а, 4б та 4е наявна смуга в області  $1408-1420\text{ см}^{-1}$ , яка відповідає деформаційним коливанням метиленової групи. Валентні коливання зв'язку C-Cl та C-Br проявляються в ділянці  $754-730\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-Cl}}$ ) та  $650-615\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-Br}}$ ).

В ПМР-спектрах амідів 3,5-дибром-2-хлорбензойної кислоти інтерпретовані сигнали протонів ароматичної системи вихідної кислоти та амідного фрагменту. Сигнали ароматичних протонів спостерігаються в області 7,29-7,87 м.ч., а сигнали протонів NH-групи – в області 7,14-7,23 м.ч. У спектрі сполук 4а та 4б в області 3,52-4,26 інтерпретовані сигнали протонів метиленової групи.

Синтезовані алкіл- та ариламиди 3,5-дибром-2-хлорбензойної кислоти були досліджені на жовчогінну, антиоксидантну, мембранопротекторну, протизапальну, бактеріостатичну та фунгістатичну активності.

Гостра токсичність сполук 4а-е при внутрішньошлунковому введенні знаходиться в межах 4000-5500 мг/кг.

Слабку та помірну холеретичну дію проявляють аміди 4б-4г та 4е. Для 4-метиланіліду 3,5-дибром-2-хлорбензойної кислоти (4в) характерна висока антиоксидантна та мембранопротекторна активність, що відповідно на 3,3%

# ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ, ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СПРАВИ

вище ніж у вітаміні Е. Для аміду 4е характерна антиоксидантна дія 65,1% у дозі 15 мг/кг. Вивчення гепатопротекторної активності проведено для сполук 4в, 4г, 4е (табл. 3). Результати дослідів свідчать, що під дією цих сполук виникає обмеження інтенсивності реакції перекисного окислення ліпідів, що супроводжується також і уповільненням цитолітичного процесу в печінці. Поліпшення жовчосекреторної функції печінки відбувається при введненні сполуки 4г (табл. 3).

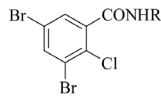
Протизапальний ефект у дозі 10 мг/кг проявляють на рівні мефенамової кислоти сполуки 4б, 4г, 4е, проте поступаються вольтарену (табл.2).

Бактеріостатична активність алкіл- та ариламідів 3,5-дибром-2-хлорбензойної кислоти у відношенні грамполозитивних і грамнегативних організмів знаходяться в межах 62,5-250 мкг/мл.

Противгрибкова активність синтезованих сполук (4а-е) щодо *S. albicans*, *triadis*, *tropicalis* та *Trichoderma viriole* знаходиться в межах 31,2-500 мкг/мл.

Таблиця 1

## Алкіл- та ариламіді 3,5-дибром-2-хлорбензойної кислоти



Сполука	R	Вихід,%	Т.пл. °С	Знайдено,%		Вирахувано,%		Rf
				N	C	N	C	
4а	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	70	156-157	3,99	30,21	3,94	30,24	0,48
4б	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	69	152-153	3,58	43,45	3,62	43,39	0,40
4в	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4'- CH <sub>3</sub>	68	173-175	3,55	41,62	3,47	41,67	0,38
4г	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2'- Cl, -3'- COOH	64	214-217	3,07	36,02	2,99	35,95	0,33
4д	C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -2'- NO <sub>2</sub> -6'- COOH	60	237-239	5,93	35,24	5,85	35,14	0,28
4е	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - 4'-COOH	62	273-275	3,17	40,15	3,13	40,26	0,35

Кристалізують із водного діоксану.

Значення Rf наведені в системі октанол-гексан (1:2).

# ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ, ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СПРАВИ

Таблиця 2

## Фармакологічна активність амідів 3,5-дибром-2-хлорбензойної кислоти

Сполука	Жовчогін-на, % у дозі 25 мг/кг	Антиокси-дантна, %, у дозі 15 мг/кг	Мембрано-протекторна, %, у дозі 15 мг/кг	Проти-запальна, % у дозі 10 мг/кг	DL <sub>50</sub> , мг/кг (внутрішньо-шлунково)
4а	0	-	-	-	-
4б	14,2	-	-	26,1	>4000
4в	34,2	54,9	56,1	-	>5500
4г	32,2	35,6	12,5	32,4	>5000
4д	-	-	31,3	28,6	-
4е	24,1	65,1	9,6	-	>4000
Окса-фенамід у дозі DE <sub>50</sub>	46,9	-	-	-	4000
Вітамін Е	-	51	27,0	-	-
Силібор	-	24,0	41,8	-	-
Вольтарен у дозі DE <sub>50</sub>	-	-	-	37,5	360

Таблиця 3

## Вплив амідів 3,5-дибром-2-хлорбензойної кислоти на функціональний стан печінки

Сполука	Швидкість секретії жовчі			Σ жовчі за 3 години досліді	Жовчні кислоти, мг/%	Холесте-рин, мг/%	Холато-холе-стерино вий кое-фіцієнт	АЛАТ, ммоль/ч л.	МДА, ммоль/г
	1	2	3						
4в	2,0±0,19	2,3±0,08	2,6±0,14	420,0±19,4	1607,4±218,6	25,8±3,4	62,3±5,3	4,12±0,15 (6,1%)	68,3±4,6 (54,9%)
4г	1,8±0,21	2,4±0,18	2,9±0,15	424,0±0,15	1789,0±367,8	25,3±7,6	78,4±13,7	3,92±0,03 (12,5%)	78,6±6,6 (35,6%)
4е	2,2±0,19	2,7±0,23	2,0±0,19	412±31,0	1713,8±203,8	18,9±2,3	91,2±8,8	4,01±0,05 (9,6%)	62,7±4,8 (65,1)
Пато-логія	2,7±0,13	2,3±0,18	2,0±0,08	413±0,31,0	1166,6±62,5	32,5±7,5	40,0±10,6	40,0±10,6	99,3±3,5
Пато-логія	4,8±0,52	3,3±0,48	3,1±0,52	601±39,0	1893,3±152,3	9,6±1,7	203,5±32,5	1,18±0,05	41,0±1,5

## ВИСНОВКИ

- Здійснено синтез алкіл- та ариламідів 3,5-дибром-2-хлорбензойної кислоти. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного, ІС- та ПМР-спектрального аналізу, зустрічним синтезом, а їх індивідуальність методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту.

- За результатами фармакологічних досліджень виявлені сполуки з високою та помірною жовчогінною, гепатопротекторною, протизапальною, протимікробною та фунгістатичною активністю, яка знаходиться на рівні або перевищує дію референс-препаратів.

### Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001.-528с.

2. **Павлій О.О.** Синтез, хімічні перетворення, біологічна активність похідних орто-галогенбензойних, N-фенілантранілових кислот та 9-аміноакрадину: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук/ О.О. Павлій. – Х., 2008. – 20 с.

3. Алкил-, арил, и гетериламиды бензойной кислоты — перспективный класс анальгетиков нового поколения/Е.Левитин, О.Антоненко Є.Я.Левітін , В.Кабачный и др // Провизор. - 1999. - №13.- С.38-39.

4. **Бризицький О.А.** Синтез, фізико-хімічні властивості, реакційна здатність та біологічна активність нітробензойної та аміно- і нітро-N-фенілантранілових кислот: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук/ О.А. Бризицький. – Х., 2005. – 20 с.

5. Пат. на винахід № 61313А Україна С07С237/00, А61К 31/165. Похідні о-галогенбензойної кислоти, які проявляють протизапальну, анальгетичну, жовчогінну, антиоксидантну та фунгістатичну активність/ С.Г. Ісаєв, О.А. Бризицький, Є.М.Древаль, О.М. Свечнікова та ін. заявник та патентоволодар Національний фармацевтичний університет. – №20021210741. Заявл.28.12.2002; опубл. 17.11.2003, Бюл.№14-8с.

## **Фармакологические свойства алкил- и ариламидов 3,5-дибром-2-хлорбензойной кислоты и методы их синтеза**

**Мамедова Д.А., Гриценко И.С., Исаев С.Г., Еремина З.Г.**

***Резюме.** Осуществлен синтез алкил- и ариламидов 3,5-дибром-2-хлорбензойной кислоты. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного, ИК- и ПМР-спектральным анализом, встречным синтезом, а их индивидуальность методом хроматографии в тонком слое сорбента. По результатам фармакологических исследований найдены соединения, которые проявляют высокую желчегонную, антиоксидантную, мембранопротекторную, противовоспалительную, противомикробную и фунгистатическую активности.*

***Ключевые слова:** синтез, алкил- и ариламиды, 2-хлорбензойная кислота, фармакологические свойства.*

## **Pharmacological properties of alkyl- and arylamides of 3,5-dibromo 2-chlorobenzoic acid and methods of their synthesis**

**D.O. Mamedova, I.S. Grytsenko, S.G. Isaiev, Z.G. Yeriomina**

***Summary.** The synthesis of alkyl-and arylamides of 3,5-dibromo-2-chlorobenzoic*

*acid was performed. The structure of the synthesized compounds was confirmed by element, IR-, PMR-spectral analysis, counter synthesis, and their individuality by thin-layer chromatography. According to the results of pharmacological studies there were found compounds that exhibited high choleric, antioxidant, membranoprotective, antiinflammatory, antimicrobial and fungistatic activity.*

**Key words:** *synthesis, alkyl-and arylamides, 2-chlorobenzoic acid, pharmacological activity.*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ТРОПАНОВИХ АЛКАЛОЇДІВ У НАДЗЕМНІЙ ЧАСТИНІ ФІЗАЛІСУ ЗВИЧАЙНОГО

**Міщенко В.А., Прокопенко Ю.С., Гарна С.В., Бусага Є.І.\***

**Національний фармацевтичний університет,**

**\*Ужгородський національний університет**

**Резюме.** У статті представлені результати визначення вмісту тропанових алкалоїдів у траві фізалісу звичайного, для чого було використано метод екстракційної фотометрії. Розрахунок вмісту суми алкалоїдів у траві фізалісу здійснювали у перерахунку на атропін. Результати показали, що випробований розчин характеризується наявністю максимуму поглинання за довжини хвилі 419 нм, що є близьким до максимуму поглинання розчину стандартного зразку атропину.

**Ключові слова:** *рослинна сировина, алкалоїди, атропін, екстракційна фотометрія.*

### ВСТУП

Представник родини пасльонових, фізаліс звичайний (*Physalis alkekengi* L.), у більшості країн відомий як декоративна рослина. З лікувальною метою фізаліс використовують лише у народній медицині для покращення стану сечостатевої системи, при захворюваннях печінки, запаленні суглобів, захворюваннях шкіри, тощо [2, 3]. Хімічний склад рослини вивчений недостатньо. Є дані про вміст у плодах фізалісу органічних кислот (цитринової, яблучної, бурштинової, кавової, ферулової, синапової), барвників, кверцетину, зеаксантину, каротиноїдів, дубильних речовин, гірких речовин, лектинів, залишків алкалоїдів, фітостероїдів [5–7]. Дані про вміст у рослині характерних для родини пасльонових тропанових алкалоїдів практично відсутні. [4, 8].

**Мета** дослідження. У фармацевтичній промисловості джерелами отримання тропанових алкалоїдів є лікарська рослинна сировина беладони, дурману та блекоти – рослин, природна сировинна база яких є обмеженою. Враховуючи це, а також широку розповсюдженість фізалісу звичайного в Україні, набуло актуальності визначити вміст алкалоїдів групи тропану у надземній частині фізалісу звичайного. Нами був обраний