

Рекомендована д.х.н., професором Г.С.Гриценком

УДК 615.015.668.53:547.298

СИНТЕЗ ТА ЦУКРОЗНИЖУЮЧА АКТИВНІСТЬ ОПТИЧНИХ ІЗОМЕРІВ ДІАКАМФУ

С.І.Мерзлікін, О.І.Гладких

Національна фармацевтична академія України
Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського

Здійснений синтез та вивчена біологічна активність оптичних ізомерів діакамфу — нового антидіабетичного засобу. Встановлено, що просторова будова оптичних ізомерів діакамфу не впливає на його цукрознижуючий ефект.

Діакамф — новий антидіабетичний фармакологічний засіб, розроблений в Національній фармацевтичній академії України за участю Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського [5-8].

Субстанція діакамфу належить до гетероциклічних похідних (\pm) — камфорової кислоти [2]. Оскільки відомо [3], що оптична ізомерія хімічної сполуки впливає на зміну її фармакологічної дії, нами був здійснений синтез та вивчена цукрознижуюча активність оптичних ізомерів зазначеної субстанції.

Синтез (+) та (-) ізомерів діакамфу здійснювали за схемою. В якості вихідної сполуки використовували відповідну камфорову кислоту (I). При кип'ятінні кислоти I у подвійній кількості оцтового ангідриду протягом 2 год. отримували відповідний камфорний ангідрид II.

Т.пл. синтезованого (+)-камфорного ангідриду становила 224-225°C, а (-)-ангідриду — 187-189°C. Синтез оптичних ізомерів діакамфу IV здійснювали ацилюванням орто-фенілендіаміну (о-ФДА) (III) еквімолярною кількістю відповідного

ангідриду II у ксилолі на протязі 4-х год. Вихід кінцевих продуктів становив до 45%. Т.пл. (+)-діакамфу становила 256-257°C, а (-)-діакамфу — 271-273°C. Дані питомих обертань $[L^D]$ наведені в табл. 1.

Синтезовані сполуки є білими кристалічними речовинами, які розчиняються в спиртах та водних розчинах лугів.

Чистоту сполук підтверджували методом тонкошарової хроматографії, а структуру доводили даними елементного аналізу (табл. 2), ІЧ- та УФ-спектроскопії (табл. 3).

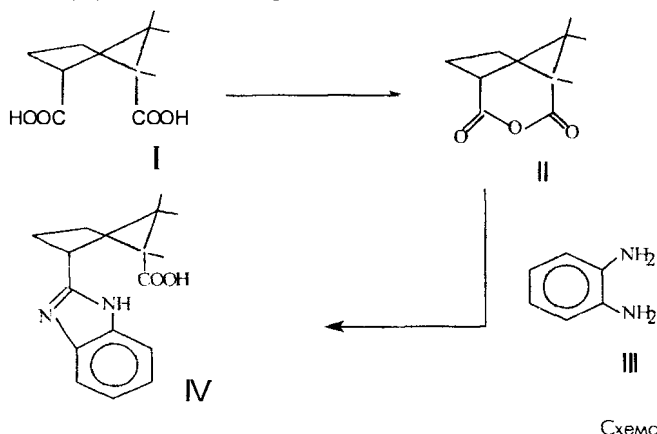
ІЧ-спектри отриманих сполук мають максимуми деформаційних коливань NH-групи в області 1545-1540 cm^{-1} та валентних коливань карбонілу карбоксильної групи ($\nu_{\text{C=O}}$) в області 1675-1670 cm^{-1} . Валентні коливання ароматичної системи спостерігаються при 1620-1618 cm^{-1} , а NH-групи — при 3265-3260 cm^{-1} .

УФ-спектри синтезованих ізомерів характеризуються наявністю трьох смуг поглинання в області 244-246 нм, 274-276 нм та 280-282 нм.

Синтезовані сполуки були піддані фармакологічному скринінгу на цукрознижуючу активність.

Експериментальна хімічна частина

Чистоту сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках "Silufol UV-254" (Чехія) в системі розчинників хлороформ-етанол-гексан (1:1:2).



Таблиця 1

Питоме обертання оптичних ізомерів діакамфу в 0,1 н водному розчині NaOH

Довжина хвилі, нм	$[L^D]$ -(+)-діакамфу, $m = 0,0998 \text{ г}; c = 3,992 \cdot 10^{-3}; l = 10 \text{ см}$	$[L^D]$ -(-)-діакамфу, $m = 0,0996 \text{ г}; c = 3,984 \cdot 10^{-3}; l = 10 \text{ см}$
578	-5°	+17,5°
546	-2,5°	+12,5°
436	-5°	+17,5°
406	-5°	+15°
366	-5°	+15°

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики оптичних ізомерів діакаμφу

Сполука	Вихід, %	T _{пл.} , °C	Брутто-формула	Знайдено, %*			Значення Rf**
				C	H	N	
(-)-Діакаμφ	43	271-273	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	70,61	7,22	10,10	0,51
(+)-Діакаμφ	40	256-257	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	70,48	7,41	10,18	0,47

Примітки. * Знайдені значення задовільно співпадають з розрахованими.
 ** Значення Rf наведені для системи: хлороформ-етанол-гексан (1:1:2).

Таблиця 3

Спектроскопічні характеристики оптичних ізомерів діакаμφу

Сполука	ІЧ-спектри, см ⁻¹					УФ-спектри, λ нм
	δNH	νC=O	νNH	νC-C	ν ^{as} CH ₃	
(-)-Діакаμφ	1540	1675	3265	1625 1420	2965 1450	245 276 280
(+)-Діакаμφ	1545	1670	3260	1620 1425	2960 1455	244 274 282

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі "Spectord M-80" в таблетках КВг (концентрація сполук становила 1%).

УФ-спектри знімали на спектрофотометрі "Spectord M-40" в етанолі (концентрація розчинів становила 1 · 10⁻⁴ - 1 · 10⁻⁵ моль/л).

(-)-3-(2'-Бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота (IV, схема)

1,82 г (0,01 Моль) ангідриду (-)-камфорної кислоти та 1,08 г (0,01 Моль) о-ФДА вміщують в круглодонну колбу зі зворотним холодильником, додають 20 мл ксилолу і кип'ятять на протязі 4-х год. Розчин охолоджують, осад відфільтровують, на фільтрі промивають 10 мл ксилолу, висушують та кристалізують із етанолу. Вихід — 43%, T_{пл.} = 271-273°C.

Синтез (+)-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти проводять аналогічним способом. Вихід — 40%, T_{пл.} = 256-257°C.

Експериментальна фармакологічна частина

Цукрознижуючу дію діакаμφу та його оптичних ізомерів оцінювали на моделі інсулінонеза-

лежного цукрового діабету (ІНЗЦД) (стадія відносно інсулінової недостатності) у мутантних мишей C57BL/KsJY-db/db [1,4] в максимально ефективній дозі — 25 мг/кг маси тіла тварин.

Як стандартний цукрознижуючий препарат використовувався глібенкламід у дозі 5 мг/кг маси тіла, що дозволило верифікувати стабільність та реактивність використаної біологічної системи, а також забезпечити порівняльний аналіз одержаних результатів.

Речовини вводили внутрішньошлунково за допомогою зонду у вигляді емульсії, приготовленої з водної суспензії субстанцій та твіну-80 в об'ємному співвідношенні 5:1. Характеристика цукрознижуючої дії проводилась через 6-годинне голодання. У зразках крові, одержаних з хвостової вени мишей, визначався вміст глюкози глюкозооксидантним методом за допомогою аналізатора "Ексан-Г" (Латвія) (табл. 4).

Встановлено, що цукрознижуюча дія діакаμφу та його оптичних ізомерів при одноразовому введенні на протязі 8-годинного періоду спостере-

Таблиця 4

Цукрознижуюча дія діакаμφу та його оптичних ізомерів у мишей C57BL/KsJY-db/db з генетично детермінованим ІНЗЦД (n = 5)

№ п/п	Групи	Вихідний рівень глюкози в крові (ммоль/л)	Рівень глюкози в крові після перорального введення сполук, через:			
			2 год.	4 год.	6 год.	8 год.
1	(±)-Діакаμφ (25 мг/кг)	11,8±0,92	7,3±0,53 p<0,05	5,6±0,41 p<0,05	6,0±0,42 p<0,05	7,4±1,1 p<0,05
2	(-)-Діакаμφ (25 мг/кг)	12,2±0,84	7,2±0,46 p<0,05	5,8±0,52 p<0,05	6,2±0,48 p<0,05	7,2±0,42 p<0,05
3	(+)-Діакаμφ (25 мг/кг)	12,0±0,64	8,1±0,21 p<0,05	6,2±0,48 p<0,05	6,4±0,52 p<0,05	7,1±0,56 p<0,05
4	Глібенкламід (5 мг/кг)	13,0±0,46	7,0±0,36 p<0,05	6,9±0,36 p<0,05	7,0±0,45 p<0,05	7,2±0,42 p<0,05

Примітки. p — достовірність у порівнянні з вихідним рівнем, n — кількість тварин.

ження у мишей з генетично детермінованим ІНЗЦД подібна аналогічній дії глібенкламіду.

ВИСНОВКИ

1. Здійснений синтез оптичних ізомерів діакамфу.

2. Виявлено, що синтезовані сполуки проявляють виражену цукрознижуючу активність.

3. Встановлено, що просторова будова оптичних ізомерів діакамфу не впливає на його гіпоглікемічний ефект.

ЛІТЕРАТУРА

1. А.с. 1439658 СССР. Способ моделирования сахарного диабета / Полторак В.В., Бриндак О.И., Блох К.О. и др. // Открытия. Изобретения. — 1988. — 2. — №43. — С. 244.
2. Заявка до патенту України № 2000010283. (±)-Цис-3-(2-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентан-карбонова кислота, яка проявляє цукрознижуючу та антидіабетогенну дію. / Мерзлікін С.І., Сидоренко С.В., Черних В.П. та ін. — Заявл.: 18.01.2000.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т. 2. — Изд. 13-е, новое. — Х.: Торсинг, 1998. — С. 280-282.
4. Полторак В.В., Гладких А.И., Блох К.О. и др. // Фармакол. и токсикол. — 1991. — Т. 54, №1. — С. 34-37.
5. Полторак В.В., Мерзлікін С.І., Гладких О.І. та ін. // Вісник фармації. — 1997. - №1 (15). — С. 81-84.
6. Poltorak V., Gladkikh A., Merzlikin S. // Horm. and Metabolic Res. Abstr. — Athens, Greece, 1995. — Suppl. №1. — P. 182.
7. Poltorak V., Merzlikin S., Gladkikh A. et al. // Can. J. of Physiol. and Pharmacol. — 1994. — Vol. 1. — Suppl. 1. — P. 229.
8. Poltorak V., Merzlikin S., Gladkikh A. // Abstr. XV-th Intern. Diabetes Feder. Congr. — Kobe, Japan, 1994. — P. 107.

УДК 615.015.668.53:547.298

СИНТЕЗ И САХАРОСНИЖАЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ ДИАКАМФА

С.И.Мерзликин, А.И.Гладких

Осуществлен синтез и изучена биологическая активность оптических изомеров диакамфа — нового антидиабетического средства. Установлено, что пространственное строение оптических изомеров диакамфа не влияет на его сахароснижающий эффект.

UDC 615.015.668.53:547.298

SYNTHESIS AND SUGARREDUCTIVE ACTIVITY OF DIACAMPH'S OPTICAL ISOMERS

S.I.Merzlikin, A.I.Gladkikh

The synthesis of the optical isomers of Diacamph — a new antidiabetic remedy was carried out and its biological activity was studied. It was established that the structure of Diacamph's optical isomeria doesn't influence on its sugarreductive effect.

Довідник "ВФ"

Вышло из печати руководство

Башура А.Г., Гладух Е.В., Киселева Н. П., Прокопенко Т.С.

Аппаратурные и блок-схемы производства парфюмерно-косметических средств

Х.: Изд-во НФАУ, 2001, 84 с.

Руководство содержит методические рекомендации по организации промышленного производства парфюмерно-косметических средств, типовые блок-схемы и аппаратурные схемы с описанием технологического процесса. Представлены контрольные вопросы по самостоятельному составлению блок-схем производства.

Издание предназначено для самостоятельной работы студентов дневной и заочной формы обучения по специальностям "Технология парфюмерно-косметических средств", "Фармация", "Технология фармацевтических препаратов", а также технологов парфюмерно-косметических предприятий, сотрудников научно-исследовательских учреждений, занимающихся вопросами производства.