

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ЛАРВИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ 1, 4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Колотова Нина Васильевна,

Канд. хим. наук, доцент

Пермской государственной фармацевтической академии,

г. Пермь

Старкова Алла Валентиновна.

Канд. мед. наук, доцент

Пермской государственной фармацевтической академии,

г. Пермь

АННОТАЦИЯ.

Изучена ларвицидная активность 14 замещенных амидов и гидразидов 1, 4-дикарбоновых кислот на личинках комаров Chironomidae. В чашку Петри помещали 5 мл 0,1% водного раствора исследуемых соединений и погружали 5 личинок комаров, эффект действия соединений определялся временем наступления смерти. В качестве эталонов использовали имидаклоприд, диазинон и пиримифос. Обнаружено шесть соединений, проявляющих ларвицидную активность.

ANNOTATION.

The larvicidal activity of 14 substituted amides and hydrazides of 1, 4-dicarboxylic acids on the larvae of Chironomidae mosquitoes was studied. 5 ml of 0.1% aqueous solution of the studied compounds were placed in a Petri dish and 5 mosquito larvae were immersed, the effect of the compounds was determined by the time of death. Imidacloprid, diazinon and pirimiphos were used as standards. Six compounds exhibiting larvicidal activity were found.

Ключевые слова: амиды, гидразиды 1, 4-дикарбоновых кислот, ларвицидная активность.

Key words: amides, hydrazides of 1, 4-dicarboxylic acids, larvicidal activity.

Ларвицид представляет собой специально разработанный инсектицид, который действует активными веществами на насекомых в период личиночной стадии. Данный метод является более эффективным, чем борьба со взрослыми особями. Ларвицидная обработка широко используется для борьбы с личинками мух, комаров, клещей [3].

Как известно, кровососущие комары представляют опасность для здоровья человека в связи с тем, что являются переносчиками опасных заболеваний. Комары способны переносить возбудителей различных вирусных и паразитарных заболеваний. Таких, как гельминтозы (лимфатический филяриатоз), туляремия, лихорадка Денге, вирусных энцефалитов и в первую очередь малярии, кроме того их укусы часто становятся причиной аллергических реакций и вызывают дискомфорт [4]. В настоящее время имеется набор разнообразных средств, предназначенных для уничтожения этих насекомых, но они обладают высокой токсичностью и не полностью обеспечивают успех в борьбе с вредными членистоногими, в связи с развитием устойчивости к препаратам. Поэтому необходима смена одних ларвицидных средств другими, что обуславливает необходимость поиска новых, более безопасных и эффективных средств [4].

Ранее среди исследованных монозамещенных амидов и гидразидов 1, 4-дикарбоновых кислот были обнаружены соединения с ларвицидным действием [6 - 9], сравнимым с эффектом применяемых инсектицидов, что указывает на перспективность поиска соединений с этим видом активности среди производных данных кислот.

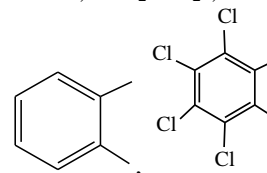
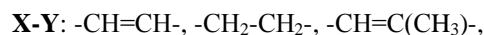
Целью данной работы является продолжение поиска среди монозамещенных амидов и гидразидов 1, 4-дикарбоновых кислот соединений с ларвицидной активностью и анализ зависимости активности соединения от структуры вещества.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования были водорастворимые монозамещенные амиды и гидразиды янтарной, малеиновой, цитраконовой, фталевой и тетрафторфталевой кислот, синтезированные на кафедре аналитической химии ПГФА реакцией ацилирования циклическими ангидридами ациламидов и ацилгидразидов кислот в мягких условиях по известным методикам [1, 2], общей формулы:



где



R: ацил-NH-, ацил-CONHNH- (**ацил:** алифатические, ароматические и гетероциклические заместители, табл.) Ларвицидная активность соединений изучалась на личинках комаров Chironomidae (мотыль), которые были приобретены в «Зоомагазине» г. Перми. В чашку Петри помещали 5 мл 0,1% водного раствора исследуемых соединений и по-

гружали 5 личинок комаров. Эффект действия соединений определялся временем наступления смерти [5]. В качестве эталонов использовали имидаклоприд (танрек), диазином и пиримифос, широко применяемые в качестве ларвицидных средств. Имидаклоприд – препарат из группы неоникотиноидов, являющийся ядом нервно-паралитического действия, блокирует ионный обмен в синапсах нервных клеток. Диазином и пиримифос, относятся к группе фосфорорганических соединений. Механизм их действия связан с фосфорилированием фермента ацетилхолинэстеразы, участвующим в процессе проведения нервного возбуждения.

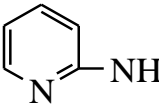
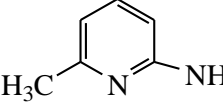
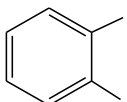
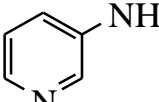
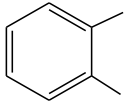
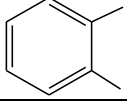
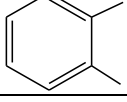
Результаты исследования ларвицидной активности соединений обработаны способом вариационной статистики по методу Фишера-Стьюдента с помощью программы статистической обработки Stat Base [10] и приведены в таблице.

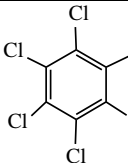
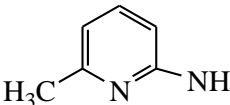
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ларвицидная активность была исследована для десяти монозамещенных амидов (соед. 1, 2, 4-8, 10, 11, 14) и четырех гидразидов (соед. 3, 9, 12, 13) 1, 4-дикарбоновых кислот. Из 14 соединений шесть соединений (4, 5, 7, 8, 9, 13) проявили ларви-

цидную активность. 4-Ацетилфениламид цитраконовой кислоты (соед. 7) действует аналогично диазину. Ранее было установлено, что 3-карбокситетрагидроксифениламид цитраконовой кислоты проявляет активность равную активности диазинона [8], замена в этом соединении остатка цитраконовой кислоты на фрагмент малеиновой кислоты (соед. 5) ослабляет ларвицидный эффект, а замена этого фрагмента на тетрахлорфталевый приводит к потере активности [7]. Трифторацетилгидразид янтарной (соед. 3) и фталевой (соед. 12) кислот по сравнению с аналогичным производным малеиновой кислоты [8] теряют ларвицидное действие. 6-Метил-2-пиридиламид цитраконовой кислоты (соед. 8) обладает невысокой активностью, такие же производные фталевой [7] и тетрахлорфталевой (соед. 14) кислот не оказывают влияния на продолжительность жизни личинок. Из исследованных монозамещенных гидразидов 1, 4-дикарбоновых кислот два соединения 9 и 13 проявили ларвицидный эффект. Активность 2-гидроксibenзоилгидразида цитраконовой кислоты (соед. 9) сопоставима с действием имидаклоприда, ларвицидный эффект феноксиацетилгидразида фталевой кислоты (соед. 13) незначителен.

Таблица Ларвицидная активность соединений

n/n	X-Y	R	Продолжительность жизни личинок, мин. (опыт)	Продолжительность жизни личинок, (контроль)
1.	-CH ₂ -CH ₂ -	HCOOCH ₂ NH	более 200	1 сутки
2.	-CH ₂ -CH ₂ -	4-CH ₃ CONHC ₆ H ₄ NH	более 200	1 сутки
3.	-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃ CONHNH	более 200	1 сутки
4.	-CH=CH-	2-CF ₃ C ₆ H ₄ NH	81,4±5,50	1 сутки
5.	-CH=CH-	3-COOH-4-OH-C ₆ H ₃ NH	110,0±2,07	1 сутки
6.	-CH=CH-		более 200	1 сутки
7.	-CH=C(CH ₃)-	4-CH ₃ COC ₆ H ₄ NH	15,4±4,72	1 сутки
8.	-CH=C(CH ₃)-		71,0±5,72	1 сутки
9.	-CH=C(CH ₃)-	2-OH-C ₆ H ₄ CONHNH	38,0±0,73	1 сутки
10.			более 200	1 сутки
11.		4-CH ₃ OCOC ₆ H ₄ NH	более 200	1 сутки
12.		CF ₃ CONHNH	более 200	1 сутки
13.		C ₆ H ₅ OCH ₂ CONHNH	50,0±6,53	1 сутки

14.			более 200	1 сутки
Эталоны		Диазинон	17,0±1,87	1 сутки
		Пиримифос	24,5±1,69	1 сутки
		Имидаклоприд	43,5±3,39	1 сутки

ВЫВОДЫ

1. Среди исследованных соединений 43 % оказывают влияние на продолжительность жизни личинок, из них два соединения проявляют ларвицидную активность сопоставимую с активностью диазинона и имидаклоприда.

2. Установлена зависимость ларвицидной активности исследуемых соединений от природы кислотного фрагмента и структуры заместителя.

3. Полученные результаты исследования свидетельствуют о перспективности поиска среди монозамещенных амидов и гидразидов 1, 4-дикарбоновых кислот соединений с ларвицидным действием.

Список литературы

1. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 11*. Синтез и гипертензивная активность ряда пиридиламидов некоторых дикарбоновых кислот / А.В. Долженко, Н.В. Колотова, В.О. Козьминых [и др.] // Хим. фарм. журнал. – 2002. - Т. 36. - №3. – С. 17 - 19.

2. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 15*. Синтез и гипогликемическая активность некоторых амидов и ацилгидразидов тетрахлорфталевой кислоты / А.В. Долженко, Н.В. Колотова, В.О. Козьминых [и др.] // Хим. фарм. журнал. - 2003. - Т. 37.- № 4. – С. 186 - 188.

3. Ларвицидные средства и технология их производства / Е.С. Елин, П.Е. Ходаков, С.Н. Гагарин [и др.] // Проблемы энтомологии и арахнологии. сб. науч. трудов. –Тюмень.– 1992. – С. 83 - 93.

4. Игнатов И.А., Иванова Е.В. Химические средства борьбы с комарами // Прикладная энтомология. -2010. -Т.1. -№2. – С.52 - 55.

5. Калинин Д.В., Замятина Н.В., Орлова Н.В. Углубленные исследования инсектицидной активности ариламидов альфа-азациклоалканкарбоновых кислот // Вестник ПГФА. - 2012. - № 9. – С. 88 - 89.

6. Колотова Н.В., Старкова А.В. Биологическая активность ароилгидразидов 1, 4-дикарбоновых кислот // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. -2017.- №2 (19).- С. 167 - 170.

7. Колотова Н.В., Старкова А.В. Исследование биологической активности монозамещенных амидов фталевых кислот //Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. - №1 (22). – С.111 – 113.

8. Инсектицидная активность производных бутендиовых кислот / Б.Я. Сыропятов, Н.В. Колотова, Е.А. Машкина [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. - № 8. – С. 19-22.

9. Инсектицидная активность производных янтарной и фталевых кислот / Б.Я. Сыропятов, Н.В. Колотова, Ю.А. Голдобина [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2014.- № 12.- С. 52-55.

10. Прозоровский В.В. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакология и биологическая наркология. -2007. – Т. 7. – Вып. 3-4. – С. 2090 - 2120.