

		Periodic schedule of chemical elements													
Periods	Orders	Groups													
		A I B	A II B	A III B	A IV B	A V B	A VI B	A VII B	A VIII B						
1	1	H								He					
2	2	Li	Be	B	C	N	O	F	Ne						
3	3	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	Ar						
4	4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni				
	5	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr						
5	6	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd				
	7	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe						
6	8	Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt				
	9	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn						
7	10	Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt					
Head oxides		R ₂ O	RO	R ₂ O ₃	RO ₂	R ₂ O ₅	RO ₃	R ₂ O ₇	RO ₄						
Volatile hydrogenated compounds		RH ₄ , RH ₃ , RH ₂ , RH													
Lanthanide		Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
Actinide		Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

СИНТЕЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЛИДОКАИНА С АМИНОКИСЛОТАМИ

Долгова Елизавета Сергеевна, Михеева Лариса Алексеевна

Долгова Е.С. аспирант 3 года обучения, направление «Химические науки», ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Михеева Л. А. канд. хим. наук, доцент кафедры общей и биологической химии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

АННОТАЦИЯ. Лидокаин в медицинской практике используют в качестве антиаритмического препарата в сердечно-сосудистой практике. Он является препаратом выбора для лечения желудочковых аритмий при инфаркте миокарда. Однако в последние годы при отсутствии эффекта от лидокаина чаще применяют бета-блокаторы или амиодарон [10, с. 21-27]. Это явилось предпосылкой для синтеза новых эффективных производных 2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамида.

Синтез новых лекарственных средств на основе лидокаина был проведен ранее [5, с. 4-6]. Нами сделана попытка модифицировать его молекулу фрагментами, представляющими собой остатки некоторых альдегидной, гидроксильных и карбоксильной групп, с целью получения более эффективных, длительно действующих и менее токсичных антиаритмиков. Выбор использованных аминокислот был определен, исходя из их фармакологических свойств.

Цель работы: синтез новых производных 2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамида с аминокислотами.

Материал и методы исследования: синтез новых соединений осуществляли взаимодействием 2,6-диметилфенил-2-диэтиламиноацетамида с точно рассчитанными количествами аминокислот в соотношениях 1:1 и 1:1,5. В качестве аминокислот были выбраны: треонин, таурин, глутаминовая кислота, которые применяются в виде самостоятельных лекарственных средств.

Результаты исследования: состав и чистота полученных соединений подтверждены данными элементного анализа и хроматографии в тонком слое сорбента. Полученные данные элементного анализа всех соединений подтверждены наличием в ИК-спектрах полос поглощения соответствующих функциональных групп.

Вывод: полученные соединения можно рекомендовать для дальнейшего изучения в качестве антиаритмиков.

ABSTRACT. Lidocaine in medical practice is used as an antiarrhythmic drug in cardiovascular practice. It is the drug of choice for the treatment of ventricular arrhythmias in myocardial infarction. However, in recent years, in the absence of the effect of lidocaine, beta-blockers or amiodarone are more often used [10, p. 21-27]. This was a prerequisite for the efficient synthesis of new derivatives of 2-diethylamino-2,6-dimethylphenylacetate.

Synthesis of new drugs based on lidocaine was carried out earlier [5, p. 4-6]. We have made an attempt to modify its molecule fragments, which are the remains of some aldehyde, hydroxyl and carboxyl groups, in order

to obtain more effective, long-acting and less toxic antiarrhythmics. The choice of amino acids was determined based on their pharmacological properties.

The aim of the work: synthesis of new derivatives of 2-diethylamino-2,6-dimethylphenylacetate with amino acids.

Material and methods: the synthesis of new compounds was carried out by the interaction of 2,6-dimethylphenyl-2-diethylaminoacetamide with accurately calculated amounts of amino acids in the ratios 1:1 and 1:1,5. As amino acids were chosen: threonine, taurine, glutamic acid, which are used as independent drugs.

Results: the composition and purity of the compounds obtained were confirmed by elemental analysis and chromatography in a thin layer of the sorbent. The obtained data of elemental analysis of all compounds are confirmed by the presence of absorption bands of the corresponding functional groups in the IR spectra.

Conclusion: the obtained compounds can be recommended for further study as antiarrhythmics.

Ключевые слова: лидокаин, треонин, таурин, глутаминовая кислота, синтез, ИК-спектр.

Keywords: lidocaine, threonine, taurine, glutamic acid, synthesis, IR spectrum.

Аминокислоты являются химическими соединениями, чрезвычайно важными для существования живых систем. Их функции многочисленны и разнообразны. Они являются “строительными блоками” более сложных веществ, в первую очередь – служат мономерами белков и пептидов. Выполняют функцию предшественника или промежуточного звена в синтезе какого-то иного, необходимого для жизнедеятельности организма, соединения. Некоторые аминокислоты могут выступать в роли сигнальных молекул. Так, в процессе передачи нервного импульса участвуют глутаминовая и аспарагиновая кислоты, глицин, гамма-аминомасляная кислота (функция нейромедиаторов) [4, с.4]. Они широко применяются в неврологической, офтальмологической и кардиологической практике, в терапии многих заболеваний для метаболической коррекции [1, р. 5-15, 6 с. 3-10].

Аритмия - самое частое осложнение инфаркта миокарда и самая частая причина смерти на догоспитальном этапе. Половина летальных исходов при инфаркте миокарда происходит в первые два часа, в большинстве случаев вследствие фибрилляции желудочков [10, с. 21-27].

Лидокаин - в медицинской практике его используют в качестве антиаритмического препарата в сердечно-сосудистой практике. Он является препаратом выбора для лечения желудочковых аритмий при инфаркте миокарда. Клиническая ситуация при инфаркте миокарда очень динамична, аритмии часто носят преходящий характер, и очень трудно провести оценку эффективности лечебных мероприятий. Тем не менее в настоящее время рекомендуется избегать применения антиаритмических препаратов класса I (за исключением лидокаина). Однако в последние годы при отсутствии эффекта от лидокаина чаще прибегают к его замене [10, с. 21-27].

Треонин - незаменимая аминокислота для человека, способствующая поддержанию нормального обмена в организме. Участвует в построении мышечного белка и поддерживает нужный протеиновый баланс в организме;

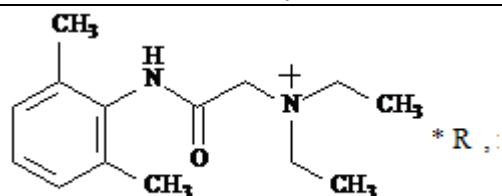
улучшает состояние сердечно - сосудистой системы, печени и иммунной системы, а также служит дополнительным источником энергии. Треонин повышает прочность костей и эмали зубов [3, с. 83-102].

Таурин - эта аминокислота образуется в организме, она ускоряет процесс выведения токсинов. Человеческий организм способен синтезировать таурин самостоятельно и терять его из-за стрессов и нервного напряжения. Поскольку самостоятельное восполнения таурина является длительным процессом, некоторым людям назначают применение данного вещества дополнительно. Сами сокращения миокарда, как и других видов мышечной ткани, становятся возможным благодаря кальцию. На содержание кальция в мышцах таурин влияет неоднозначно. Он обладает мощным защитным эффектом в отношении сердца. Это и поддержка сердечной мышцы, и противоаритмический эффект. Таурин содержится в сердце в большем количестве, чем все свободные аминокислоты вместе взятые. И при любых нагрузках и осложнениях: гипертонии, стрессах, ишемии, инфаркте, сердечной недостаточности – его количество в сердце резко увеличивается [2, с. 1-274]. Гладкую мускулатуру сосудов он расслабляет, и это сопровождается снижением артериального давления.

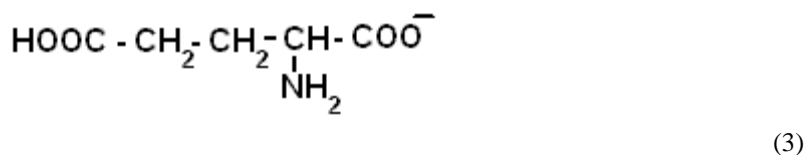
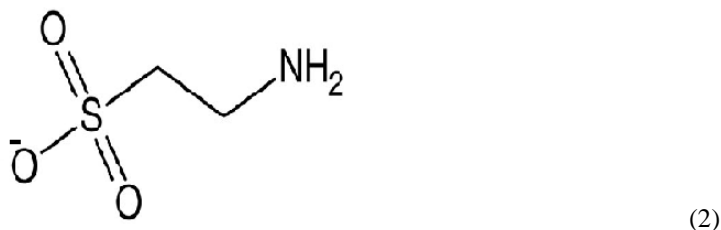
Глутаминовая кислота - служит предшественником при синтезе биологически активных соединений, непосредственно или обеспечивая синтез незаменимых аминокислот. Входит в состав витамина фолиевой кислоты, глутатиона. При декарбонировании глутаминовой кислоты образуется γ -аминомасляная кислота, играющая важную роль в метаболизме усиливающая, в частности, процессы торможения [4, с. 25]. Она регулирует липидный и холестеринный обмен. Участвует в синтезе других аминокислот, АТФ, мочевины, способствует переносу и поддержанию необходимой концентрации K^+ в мозге, повышает устойчивость организма к гипоксии, служит связующим звеном между обменом углеводов и нуклеиновых кислот, нормализует содержание показателей гликолиза в крови и тканях [8, с. 410-415].

Методика эксперимента и полученные результаты. Синтез новых соединений осуществляли путем взаимодействия 2,6-диметилфенил-2-диэтиламиноацетамида со следующими аминокислотами: треонин (1), таурин (2) и глутаминовая кислота (3).

Общая формула полученных соединений:



где, R=



Состав и чистота полученных соединений подтверждены данными элементного анализа и хроматографии в тонком слое сорбента, данные элементного анализа всех соединений подтверждены наличием в ИК-спектрах полос поглощения соответствующих функциональных групп [7, с. 14-18, 9 с. 1-55]. ИК-спектры соединений получены на спектрометре Perkin-Elmer в таблетках бромида калия.

Все синтезированные соединения являются кристаллическими веществами от белого до светло-коричневого цвета с выходом от 28,1% до 92,43%, хорошо растворимые в воде и этиловом спирте, плохо растворимые в неполярных растворителях: эфире, гексане, гептане.

Синтез проводят с точно рассчитанным количеством аминокислот в соотношении 2,6-диметилфенил-2-диэтиламиноацетамида гидрохлорид и аминокислота 1:1 и 1:1,5.

2-амино-3-гидроксибутират - 2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамид (1).

В трехгорлую колбу снабженную мешалкой, термометром и холодильником помещают 0,2 г 2,6-диметилфенил-2-диэтиламиноацетамида гидрохлорид, 0,4 мл гидроксида натрия и вносят 0,088 г 2-амино-3-гидроксибутановой кислоты. Реакционную массу перемешивают при 70°C в течение 40 минут. За 10 мин до окончания процесса добавляют 3 мл этилового спирта. Из полученного раствора отгоняют растворитель и досушивают полученное вещество на воздухе.

В соотношении 1: 1 получают 0,2282 г (87, 48%). Осадок светло-коричневого цвета.

В соотношении 1: 1,5 получают 0,259 г (92,43%) аналогично 1 из 0,2 г 2-диэтиламино-2,6-

диметилфенилацетамида и 0,132 г 2-амино-3-гидроксибутановой кислоты. Общая формула полученного соединения $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$, осадок светло-коричневого цвета с рыжеватым оттенком. ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3200 (NH), 2500 (N^+), 1675 (C=O). Т пл. 86-90°C.

2-Аминоэтансульфонат - 2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамид (2).

В соотношении 1: 1 получают 0,2420 г (90, 67%) аналогично 1 из 0,2 г 2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамида и 0,093 г 2-аминоэтансульфоновой кислоты. Осадок молочного цвета.

В соотношении 1: 1,5 получают 0,3562 г (61, 39%) аналогично 1 из 0,2 г 2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамида и 0,185 г 2-аминоэтансульфоновой кислоты. Осадок белого цвета. Общая формула полученного соединения $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3290 (NH), 2490 (N^+), 1670 (C=O). Т пл. 138-140°C.

Глутамат - 2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамид (3).

В соотношении 1: 1 получают 0,1269 г (45%) аналогично 1 из 0,2 г 2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамида и 0,1088 г 2-аминопентандиовой кислоты. Осадок белого цвета.

В соотношении 1: 1,5 получают 0,3 г (28,1%) аналогично 1 из 0,2 г 2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамида и 0,1632 г 2-аминопентандиовой кислоты. Осадок серовато-белого цвета. Общая формула полученного соединения $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5$. ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3300 (NH), 2490 (N^+), 1680 (C=O). Т пл. 82-85°C.

Заключение. Полученные соединения можно рекомендовать для дальнейшего изучения в качестве антиаритмиков.

Список литературы

1. Amino Acids (Chemistry, Biology, Medicine) / Eds. C. Lubec, J.A. Rosental // N.Y.: Escom; 1990. p. 1196.
2. Алёшин С.В. Гипертония: ответный удар. М.: Издательство КВОРУМ. Третье издание. 2012. 274 с.
3. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов / Сыровая А.О., Шаповал Л.Г., Макаров В.А. и др.; в 2-х т. Том 1 / –Х. «Щедра садиба плюс», 2014. 228 с.
4. Аминокислоты: учебно-методическое пособие / И.В. Стручкова, А.А. Брилкина. Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2016. 32 с.
5. Долгова Е.С., Михеева Л.А. Получение новых лекарственных препаратов на основе лидокаина // Современные наукоёмкие инновационные технологии: сборник статей Международной научно-практической конференции. –Уфа:Омега Сайнс. 2018. С.142
6. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У., Безверхая И.С. Аминокислоты в медицине. Киев: Здоров'я, 1982. 200 с.
7. Инфракрасная спектроскопия органических природных соединений / А. В. Васильев, Е. В. Гриненко, А. О. Щукин и др. СПб.: СПбГЛТА, 2007. 54 с.
8. Справочник Видаль "Лекарственные препараты в России" 2018. 1240 с.
9. Тарасевич Б.Н. ИК-спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы. М. Изд-воМГУ; 2012. 55 с.
10. Шевченко Н.М. Лечение нарушений ритма при остром инфаркте миокарда // В мире лекарств.1999. №1. С. 60.