

ПЕРВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПРИРОДНОГО ГЛИКОЗИДА КУРКУЛИГОЗИДА А

И. А. Дорошенко

Научный руководитель – к.х.н., доцент Е. В. Степанова

ФГАОУ ВО Национальный Исследовательский Томский Политехнический университет
634050, Россия, г. Томск, проспект Ленина, дом 30, tpu@tpu.ru

Curculigo orchioides (Куркулиго орхидеевидное) – растение произрастающее на территории стран Азии, и находящееся на грани исчезновения [1]. Это растение используется в народной медицине Индии и Китая, и известно, как средство против многих заболеваний [2].

Одним из основных компонентов этого растения является фенольный гликозид Куркулигозид А, который был выделен в чистом виде и была показана его нейроваскулярная восстанавливающая способность при инсульте и травмах головного мозга [3], ингибирующий эффект образования фибрилл при болезни Альцгеймера [4], антидепрессивная активность при травматических, психических расстройствах [5], положительный эффект при защите мозга от повреждения церебральной ишемией [6].

Основными проблемами является низкое содержание Куркулигозида А в составе растения, а также малоэффективное, энерго- и ресурсозатратное его выделение из сухого растительного сырья: из 200 кг сухого растительного сырья путем экстракции получают около 700 мг конечного продукта [7].

Для решения этой проблемы нами была впервые разработана экономически выгодная схема синтеза Куркулигозида А (Схема 1), которая позволит получать химически чистое вещество в больших количествах, чем на данный момент получают с помощью выделения из растительного сырья.

Данная работа была выполнялась при поддержке гранта РФФИ №21-73-10211.

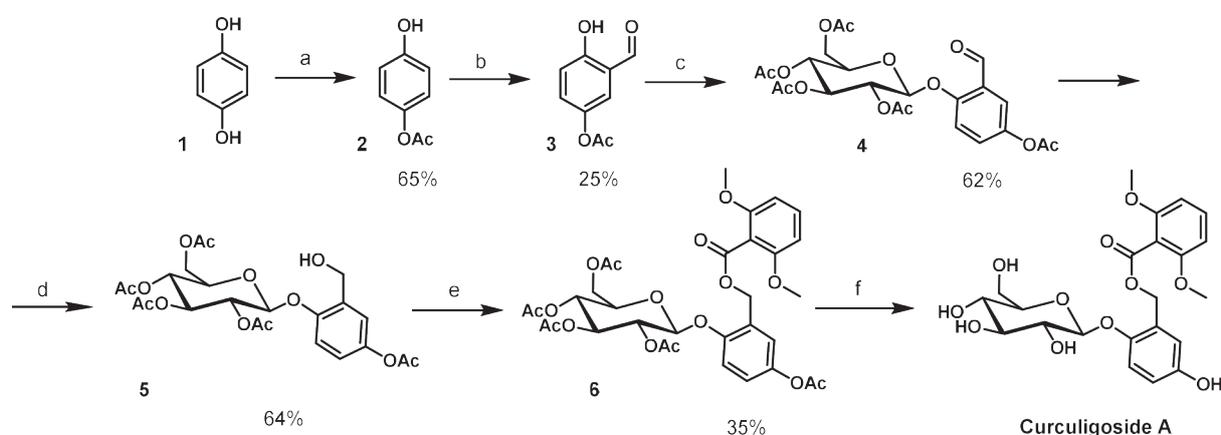


Схема 1. Схема синтеза Куркулигозида А

а) Уксусная кислота, уксусный ангидрид, 110 °С, 2h; б) Трифторуксусная кислота, уротропин, 75 °С, 1,5h; в) Ацетобромглюкоза, оксид серебра, хинолин, г. т., 1h; д) Борогидрид натрия, ЦТМАБ, вода, метилен хлористый, г. т., 1h; е) Тетрабромометан, трифенилфосфин, метилен хлористый, г. т., N₂, 1h; Карбонат калия, 2,6-диметоксibenзойная кислота, N,N-диметилформамид, г. т., N₂, 12h; ф) HCl (35 % in H₂O), метанол, метилен хлористый г. т., 90h

Список литературы

1. Augustine A. C., & D'souza L. // *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Plant*, 1997. – 33. – 2. – 111–113.
2. Chauhan N. S., Sharma, V., Thakur, M., & Dixit, V. K. // *Journal of Chinese integrative medicine*, 2010. – 8. – 7. – 613–623.
3. Kang Z., Zhu H., Luan H., Han F., & Jiang W. // *Neuroscience*, 2014. – 267. – 232–240.
4. Rivière C., Richard T., Vitrac X., Mérillon J. M., Valls J., & Monti J. P. // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2008. – 18. – 2. – 828–831.

5. Yang S. J., Song Z. J., Wang X. C., Zhang Z. R., Wu S. B., & Zhu G. Q. // *Acta Pharmacologica Sinica*, 2019. – 40. – 10. – 1269–1278.
6. Jiang W., Fu F., Tian J., Zhu H., & Hou J. // *Neuroscience*, 2011. – 192. – 572–579.
7. Zuo A. X., Shen Y., Jiang Z. Y., Zhang X. M., Zhou J., Lü J., & Chen J. J. // *Fitoterapia*, 2010. – 81. – 7. – 910–913.

СИНТЕЗ УРЕИДА ГАЛОДИФА С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ

А. Г. Дрозд, В. Ю. Куксёнок

Научный руководитель – к.х.н., старший преподаватель В. Ю. Куксёнок

Национальный исследовательский Томский политехнический университет

634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина 30, agd7@tpu.ru

Галодиф (м-хлорбензгидрилмочевина) – лекарственный препарат, обладающий выраженным антиконвульсивным эффектом, а также применяющийся при лечении и профилактике алкогольной зависимости [1]. Важной характеристикой противосудорожных средств является скорость их доставки к мишени для скорейшего прекращения приступа, как правило для данной цели используют инъекционные формы препаратов. Однако в связи с крайне низкой растворимостью галодифа в воде создание его инъекционной формы невозможно. Поэтому модификация структуры галодифа с целью получения на его основе нового водорастворимого препарата с большей биодоступностью является актуальной задачей.

В настоящее время одним из направлений модификации галодифа является синтез его уреидов с различными карбоновыми кислотами. Одной из таких перспективных кислот является двухосновная янтарная кислота. Янтарная кислота не токсична, а также, возможно, способна улучшить фармакологические свойства галодифа благодаря своему биологическому действию. Сукцинатсодержащие препараты обладают противосудорожным и ноотропным эффектом, применяются для снижения абстинентного синдрома [2, 3]. Кроме того, уреид может выступать в качестве пролекарства и подвергаться гидролизу в организме с образованием галодифа.

Таким образом, целью данной работы была разработка метода синтеза уреида галодифа с янтарной кислотой.

В качестве ацилирующего агента нами был выбран ангидрид янтарной кислоты ввиду его высокой реакционной способности, а также простоты получения, очистки и идентификации. Ангидрид получали по известной методике реакцией янтарной кислоты с водоотнимающим агентом.

Синтез уреида проводился в бензоле в присутствии серной кислоты при нагревании (рис. 1). Продукт очищали переосаждением гексаном из этилацетата. В результате был получен уреид с выходом 23 % и температурой плавления 155–160 °С. Структура полученного соединения была доказана спектральными методами анализа.

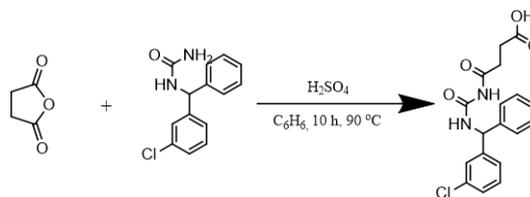


Рис. 1. Ацилирование галодифа ангидридом янтарной кислоты

В результате работы впервые предложен метод синтеза уреида галодифа с янтарной кислотой. В дальнейшем планируется исследование водорастворимости полученного уреида и его солевых форм. Также планируется оценка противосудорожной активности полученного соединения.

Список литературы

1. Новожеева Т. П. Фармакологические свойства галодифа и перспективы его клинического применения / Т. П. Новожеева, В. К. Горшкова, М. И. Смагина, С. Н. Фатеева, З. З. Алугшвили, Н. Б. Олейник, Р. Р. Ахмеджанов // *Бюллетень сибирской медицины*, 2006. – Прил. 2. – С. 41–43.