

УДК 547.362

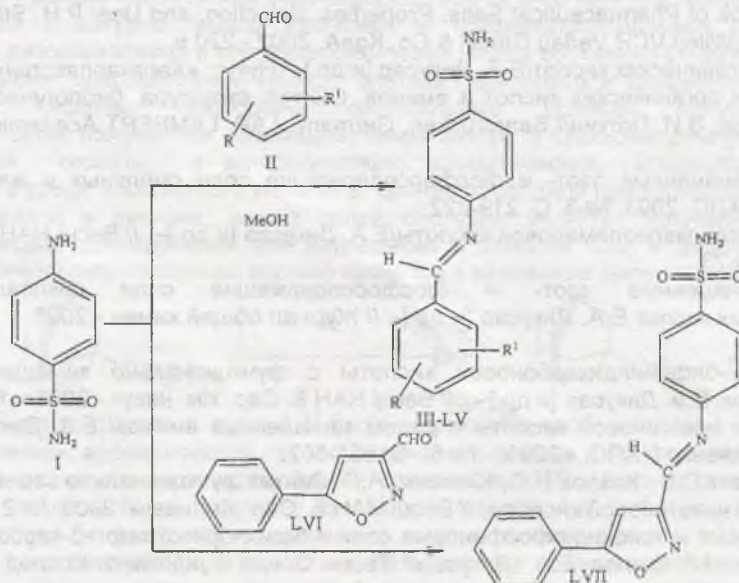
ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ СТРЕПТОЦИДА (Е-АЗОМЕТИНОВ)

Дикусар Е.А., Петкевич С.К., Поткин В.И., Стёпин С.Г.,
Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
УО «Витебский государственный технологический университет»,
г. Витебск, Республика Беларусь

Стрептоцид (стрептоцид белый, пронтальбин, 4-аминобензолсульфамид) (I) – один из первых представителей антимикробных химиотерапевтических препаратов группы сульфаниламидов. Стрептоцид (I) обладает широким спектром противомикробного действия: он был активен в отношении патогенных кокков, кишечной палочки, шигелл, холерного вибриона, клостридий, возбудителей сибирской язвы, дифтерии, катаральной пневмонии, инфлюэнцы, чумы, а также хламидий, актиномицетов, возбудителей токсоплазмоза. Стрептоцид (I) действует бактериостатически, механизм его действия связан с конкурентным антагонизмом с *p*-аминобензойной кислотой и конкурентным угнетением фермента дигидроптероатсинтетазы. Это приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой, а затем тетрагидрофолиевой кислоты, а в результате – и к нарушению синтеза нуклеиновых кислот. В настоящее время использование стрептоцида белого (I) в клинической медицине и ветеринарной практике ограничено из-за эффекта резистентности (привыкания), у патогенных бактерий, особенно у так называемых «больничных инфекций» наступившего к этому, когда-то очень эффективному лекарственному препарату.

В молекуле стрептоцида (I) содержатся сульфамидная (SO₂NH₂) и реакционноспособная ароматическая аминогруппа (C₆H₄NH₂). Квантово-химические расчеты, проведенные полумпирическим методом МПДП ПМ-3, показали, что заряд на атоме азота сульфамидной группы составляет -0.4454, а на атоме азота аминогруппы: +0.0887 (Рис. 1). Из полученных данных следует, что ароматическая аминогруппа должна проявлять склонность к реакциям нуклеофильного присоединения и замещения, а амидная – нет.

В настоящем сообщении описан метод получения функционально замещенных ароматических (Е)-азометинов (III-LV, LVII) – производных стрептоцида (I) и функционально замещенных бензальдегидов ванилинового ряда (II) или альдегида (LVI). Целенаправленное введение различных функциональных групп (путем построения молекул с помощью эфирных и сложноэфирных линкерных ковалентных связей, в том числе, содержащих галогены, нитро-группы, гетероциклические фрагменты или карборановые кластеры), позволяет придать новые биологически активные свойства давно известным классам химических соединений [1, 2]. Функционально замещенные (Е)-азометины (III-LV, LVII) получали по стандартной методике – кипячением смеси (1 : 1) стрептоцида (I) и соответствующего бензальдегида ванилинового ряда (II) или альдегида (LVI) в абсолютном метаноле в течение 30 мин. Целевые (Е)-азометины (III-LV, LVII) были получены с выходом 72-81%. Функционально замещенные (Е)-азометины (III-LV, LVII) представляют собой бесцветные кристаллические соединения, они имеют четкие и довольно высокие температуры плавления, данные определения их элементного анализа и молекулярной массы криоскопически в бензоле. Строение соединений (III-LV, LVII) также было подтверждено данными ИК и ПМР спектров. Чистота полученных соединений (III-LV, LVII), согласно данным ПМР спектроскопии, составляла 97±1%. После 1-й перекристаллизации из смеси бензола с метанолом она возрастала до 99.8±0.1%. Соединениям (III-LV, LVII) приписана (Е)-конфигурация на основании сравнения их ПМР спектров со спектрами родственных (Е)-азометинов, а также согласно сравнения данных компьютерного моделирования, проведенных полумпирическим методом МПДП ПМ-3 структуры и свойств изомерных (Е)- и (Z)-азометинов.



R = H, 2-R1 = OH (III), OBU-n (IV), 4-R1 = OH (V), OMe (VI), OBU-n (VII), O(CH₂)₁₄Me (VIII), OC₆H₁₁-цикло (IX), OCH₂C₆H₅ (X), CO₂H (XI); 3-R = OMe, 2-R1 = OH (XII), OBU-n (XIII), OCH₂C₆H₅ (XIV); 2-R = 4-R1 = OH (XV), EtO (XVI), OBU-n (XVII), OCH₂C₆H₅ (XVIII); 4-R = OMe, 3-R1 = OH (XIX), OEt (XX), OBU-n (XXI), OCH₂C₆H₅ (XXII); 3-R = OMe, 4-R1 = OH (XXIII), OMe (XXIV), OEt (XXV), OCHMe₂ (XXVI), OBU-n (XXVII), OCH₂CHMe₂ (XXVIII), O(CH₂)₂CHMe₂ (XXIX), O(CH₂)₅Me (XXX), O(CH₂)₇Me (XXXI), O(CH₂)₁₄Me (XXXII), OCH₂C≡CH (XXXIII), OC₆H₁₁-цикло (XXXIV), OC₇H₁₃-цикло (XXXV), OCH₂C₆H₅ (XXXVI); Cl₂C=CClCH(O-)₂C(O)C₆H₄Me-4 (XXXVII), OC(O)Me (XXXVIII); 3-R = OEt, 4-R1 = OH (XXXIX), EtO (XL), OCHMe₂ (XLI), OBU-n (XLII), OCH₂CHMe₂ (XLIII), O(CH₂)₂CHMe₂ (XLIV), O(CH₂)₅Me (XLV), O(CH₂)₇Me (XLVI), O(CH₂)₁₄Me (XLVII), OC₆H₁₁-цикло (XLVIII), OC₇H₁₃-цикло (XLIX), OCH₂C₆H₅ (L); OC(O)Me (LI); 3-R + 4-R1 = OCH₂O (LII); 3-R = 4-R1 = OH (LIII), OBU-n (LIV), OCH₂C₆H₅ (LV).

В ПМР спектрах функционально замещенных (E)-азометинов (III-LV), записанных в 5%-ных растворах в дейтеродиметилсульфоксиде, присутствовали следующие сигналы протонов (δ, м. д.), подтверждающие их строение: сигналы групп (MeO) проявлялись в виде одного или двух синглетов в диапазоне 3.79-3.90 (3H или 6H); сигналы протонов группы EtO проявляются в виде триплета в интервале 0.9-1.3 м.д. (3H, Me) и квартета при 3.8-4.2 м.д. (2H, CH₂); (HC=N) – 8.40-8.54 с (1H), что указывает на их (E)-конфигурацию; (C₆H₄ и C₆H₃) – 6.40-7.90 м (7H или 8H).

Были проведены квантово-химические расчеты теплот образования (Hf) (E)- и (Z)-конфигурационных изомеров трех азометинов (VI, XXIV, XXXIII). Квантово-химические расчеты проводили в рамках полумпирического приближения МПДП-ПМЗ по программе GAMESS. Проводили полную оптимизацию всех длин связей, валентных и двугранных углов исследованных соединений. Данные квантово-химических расчетов показывают, что термодинамическая устойчивость (Hf) у (E)-изомеров на ~0.20-0.85 кКал/моль выше, чем у соответствующих (Z)-изомеров азометинов (VI, XXIV, XXXIII) (Рис. 2 и 3). Этим и объясняется их образование в условиях термодинамического равновесия при их получении.

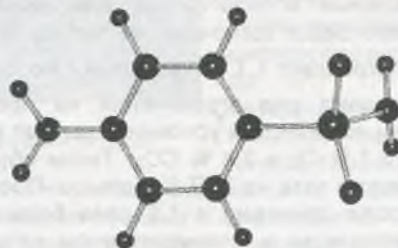


Рисунок 1 – МПДП-ПМЗ модель стрептоцида (I)

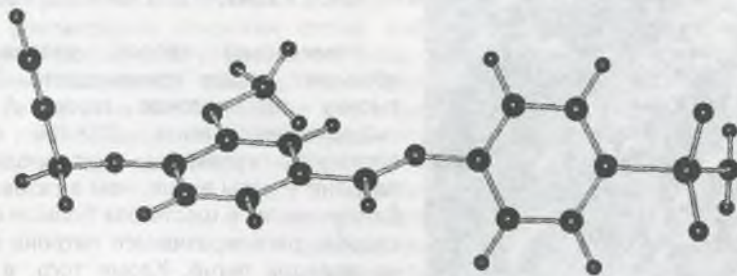


Рисунок 2 – МПДП-ПМЗ модель (E)-изомера соединения (XXXIII).

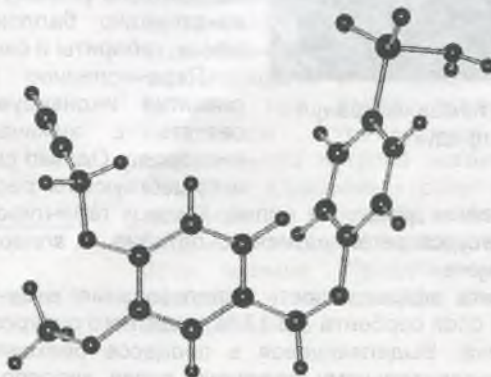


Рисунок 3 – МПДП-ПМЗ модель (Z)-изомера соединения (XXXIII)

Функционально замещенные (E)-азометины (III-LV, LVII). Раствор 5 ммоль стрептоцида (I) и соответствующего бензальдегида ванилинового ряда (II) или альдегида (LVI) в 30 мл абсолютного метанола кипятили 30 мин. Горячий раствор фильтровали через бумажный складчатый фильтр, охлаждали и оставляли на 10-15 ч при 0-5°C. Образовавшиеся азометины (III-LV, LVII) отделяли фильтрованием на стеклянном пористом фильтре или декантацией, промывали небольшим количеством (2-5 мл) холодного метанола и сушили на воздухе.

Список использованных источников

1. Замещенные бензальдегиды ванилинового ряда в органическом синтезе: получение, применение, биологическая активность/ Е.А. Дикусар [и др.]– Минск: Право и экономика, 2011. – 446 с.
2. Дикусар, Е.А. Бензальдегиды ванилинового ряда. Синтез производных, применение и биологическая активность/Е.А. Дикусар, В.И.Поткин, Н.Г. Козлов//Saarbrücken, Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. – 612 с.

УДК 622.232

**ЭФФЕКТИВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗАЩИТНОГО РЕСУРСА
ДЫХАТЕЛЬНЫХ АППАРАТОВ НА ХИМИЧЕСКИ СВЯЗАННОМ
КИСЛОРОДЕ**

*Ехилевский С.Г., д.т.н., Ольшанников С.А., асп.,
УО «Полоцкий государственный университет»,
г. Новополоцк, Республика Беларусь*

Регенеративные патроны дыхательных аппаратов на химически связанном кислороде снаряжены пористыми гранулами на основе супероксидов щелочных металлов. В процессе фильтрации выдыхаемого воздуха через слой таких гранул они поглощают CO_2 и выделяют необходимый для вдоха кислород.

Требования физиологии накладывают ряд ограничений на процентный состав регенерируемой в аппарате атмосферы [1-3]. Человек при нормальных условиях вдыхает воздух с содержанием 21 % O_2 и 0,03 % CO_2 , а выдыхает с содержанием 15,7 % O_2 и 3,8 % CO_2 . Таким образом, выдыхаемый воздух содержит кислорода меньше на 5,3 %, а углекислого газа на 3,77 % больше. Поскольку дыхательный аппарат должен обеспечивать восстановление кислорода примерно в 1,5 раза больше поглощения углекислого газа, то основная химическая реакция, происходящая в регенеративном патроне должна соответствовать такой пропорции. По этой и другим причинам в отечественных аппаратах наибольшее распространение получил калиевый продукт



Рисунок 1 – Конгломераты спекшихся гранул
кислородсодержащего продукта

Химический способ резервирования кислорода обладает рядом преимуществ. Твердые вещества в тысячу раз плотнее газов. А стальные баллоны выдерживают лишь 200-250 атмосфер. То есть плотность «упаковки» кислорода в регенеративном патроне в разы выше, чем в газовом баллоне. При этом баллон весит в шесть раз больше своего содержимого, а коробка регенеративного патрона выполнена из жести и на порядок легче. Кроме того, в баллонном аппарате необходимо оборудование, снижающее давление кислорода и регулирующее его подачу, в зависимости от физической нагрузки человека, а также отдельный поглотитель углекислого газа. Перечисленное усложняет конструкцию баллонного аппарата, увеличивает его массу, габариты и снижает надежность.

Перечисленное позволяет главные перспективы развития индивидуальных средств защиты дыхания связать с химическим способом резервирования кислорода. Однако согласно приведенным в [4] оценкам, в существующих респираторах возможности химически

связанного кислорода реализованы далеко не полно. К концу гарантированного срока защитного действия используется не более 50% ресурса регенеративного патрона. В аппаратах с меньшим сроком защитного действия этот показатель еще хуже.

Чтобы существенно повысить эффективность использования химически связанного кислорода нужно задействовать ресурс мертвого слоя сорбента (до 13 % защитного ресурса) и оптимизировать температурный режим регенеративного патрона. Выделяющееся в процессе реакции экзотермическое тепло (см. (1)) приводит к перегреву и последовательному спеканию слоев кислородсодержащего продукта. Расколов образовавшиеся конгломераты (рисунок 1) можно обнаружить непрореагировавшие желтые гранулы,