

Бис(3,5-диметил-2,6-дифенил-4-тиопиририл)-N-3-(2-фурил)-пропиламмоний гексахлорстаннаты (XVI—XVIII) получены взаимодействием мольных соотношений аминов I, II, V и гексахлорстанната бис-(3,5-диметил-2,6-дифенил)-тиапирилия в абсолютном диоксане при комнатной температуре в течение 4 ч с последующим отделением кристаллического продукта; перекристаллизованы из ДМФА.

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность синтезированных соединений определяли методом двукратных сернистых разведений в мясопептонном бульоне pH 7,2—7,4 в отношении *Staph. aureus* 209p, *E. coli* 675, *Proteus vulgaris* 38, *Pseudomonas aeruginosa* 165 и *Candida albicans* 45 (см. табл. 1). Антифаговую активность соединений исследовали в отношении ДНК-содержащих (T_6) и РНК-содержащих (MS-2) фагов (см. табл. 2). Индикаторными культурами служили штаммы *E. coli* В и Нfr С соответственно. Количество выживших фаговых частиц определяли методом агаровых слоев по Грациа. Антифаговую активность выражали в процентах инактивации по формуле $(1 - Co/Ck) \times 100$, где Co — количество выживших фаговых частиц в опыте; Ck — количество фаговых частиц в контроле.

Вещества растворяли в ДМФА с последующим разведением стерильной дистиллированной водой.

SUMMARY

The early unknown derivatives of N-R¹(-3-2-furyl)-1-R²-propylamines-1 have been synthesized by their nucleophilic interaction with different substrates, among them arylisocyanates and thiapyrilium hexachlorostannate. A number of N-aryl-N'-furylalkylsubstituted ureae furylalkylammonium-containing γ -thiopyrans have been obtained. Antimicrobial and antiphagous activity of the compounds synthesized has been investigated.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клочкова И. Н., Норицина М. В., Куликова Л. К. // Хим.-фарм. журн. — 1977. — № 9. — С. 63—66.
2. Клочкова И. Н., Куликова Л. К., Крашенинникова М. К., Норицина М. В. // Там же. — 1983. — № 8. — С. 931—934.
3. Пономарев А. А., Норицина М. В., Кривенько А. П. // Химия гетероцикл. соединений. — 1966. — № 6. — С. 923—931.

Поступила 29.12.85

◆ УДК 615.849.2.015.25:547.822.3].012.1

М. И. Ермакова, И. М. Белова, Н. И. Латош, Э. А. Тарахтий,
И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ РАДИОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ДИГИДРОХЛОРИДОВ N,N'-ДИПИПЕРИДИНОАЛКАНОВ

Институт химии, Институт экологии растений и животных Уральского научного центра АН СССР, Свердловск

Согласно данным литературы, N,N'-дипиперидиноалканы проявляют различную биологическую активность. Наиболее полно изучен 1,2-дипиперидиноэтан, который исследовали на брадикардическое, антигистаминное, гипотензивное, синаптолитическое действие [5, 12], нейротоксичность [9, 10], противолейкемическую активность [8]. 1,6-Дипиперидиногексан, 1,5-ди(2,6-диметилпиперидино)пентан и 1,6-ди(2,6-диметилпиперидино)гексан исследованы как возможные гипотензивные агенты [1, 11]. Сведения о радиозащитной активности этих и подобных им соединений в литературе отсутствуют.

С целью изыскания новых радиопротекторов и выявления зависимости между структурой и активностью в настоящей работе проведен синтез, изучены токсичность и радиопротекторное действие дигидрохлоридов N,N'-дипиперидиноалканов (I—XII).

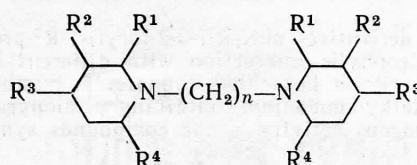
Таблица 1

Температура плавления, выход и элементный анализ дигидрохлоридов N, N'-дипиперидиноалканов

Соединение	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Т. пл. *, °С	Выход **, %	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
								C	H	N		C	H	N
I	2	H	H	H	H	300—2	67,5	53,66	9,75	10,61	C ₁₂ H ₂₆ Cl ₂ N ₂	53,53	9,73	10,40
II	3	H	H	H	H	262—4	74	55,14	10,13	10,00	C ₁₃ H ₂₈ Cl ₂ N ₂	55,12	9,96	9,89
III	4	H	H	H	H	228—30	55	56,24	10,35	9,55	C ₁₄ H ₃₀ Cl ₂ N ₂	56,56	10,17	9,42
IV	5	H	H	H	H	253—4	61,5	57,94	10,35	8,82	C ₁₅ H ₃₂ Cl ₂ N ₂	57,87	10,36	9,00
V	6	H	H	H	H	260—2	75	59,18	10,30	8,55	C ₁₆ H ₃₄ Cl ₂ N ₂	59,06	10,53	8,61
VI	3	Me	H	H	H	270—2	53	57,50	10,58	8,81	C ₁₅ H ₃₂ Cl ₂ N ₂	57,87	10,36	9,00
VII	3	H	Me	H	H	262—4	80	57,58	10,32	9,16	C ₁₅ H ₃₂ Cl ₂ N ₂	57,87	10,36	9,00
VIII	3	H	H	Me	H	255—8	83	57,88	10,49	8,78	C ₁₅ H ₃₂ Cl ₂ N ₂	57,87	10,36	9,00
IX	4	Me	H	H	H	275—7	50	59,22	10,08	8,92	C ₁₆ H ₃₄ Cl ₂ N ₂	59,06	10,53	8,61
X	4	H	CH ₃	H	H	260—2	58	59,40	10,16	8,73	C ₁₆ H ₃₄ Cl ₂ N ₂	59,06	10,53	8,61
XI	3	Me	H	H	Me	279—81	79	59,80	10,69	8,93	C ₁₇ H ₃₆ Cl ₂ N ₂	60,18	10,69	8,26
XII	3	Me	H	Me	H	259—61	80	60,26	10,39	8,20	C ₁₇ H ₃₆ Cl ₂ N ₂	60,18	10,69	8,26

* Растворители для кристаллизации: I, II из 96% этилового спирта, III—XI из абсолютного этилового спирта, XII из ледяной АсОН.

** Выход указан из расчета на исходный дигалоидалкан.



I—XII

Соединения I, II и V получены конденсацией соответствующих α, ω -дибромалканов с пиперидином [4, 12], соединения III, IV, VI—XII (табл. 1) — восстановлением соответствующих дипиридиновых солей водородом в присутствии катализатора Адамса [6, 7]. С целью получения дигидрохлоридов N, N'-дипиперидиноалканов восстанавливали дихлориды дипиридиновых солей, что позволило исключить стадию выделения оснований дигидрохлоридов. Поскольку конденсация 2,6- и 2,4-лутидинов с дихлорпропаном не удалось получить дихлориды дипиридинпропанов, были синтезированы соответствующие дибромиды, которые после восстановления переводили в основания дипиперидиноалканов, а затем в дигидрохлориды. Основные характеристики синтезированных веществ приведены в табл. 1. Соединения VI—XII в литературе не описаны.

Экспериментальная химическая часть

Температура плавления веществ определена на нагревательном столике типа Бюшнуса.

1,3-Ди(2-метилпиперидино)пропан дигидрохлорид (VI). 1,7 г 1,3-дихлорпропана смешивают с 4,2 г α -пиколина в 5 мл этилового спирта. Смесь нагревают с обратным холодильником при температуре глицериновой бани 150—160 °С в течение 40 ч, после чего отгоняют избыток основания на кипящей водяной бане под вакуумом. Осадок трижды промывают абсолютным эфиром и высушивают в вакууме. 4,7 г полученного таким образом дихлорида 1,3-ди(2-метилпиперидин)пропана растворяют в 20 мл ледяной АсОН, добавляют 0,2 г PtO₂ и гидрируют при комнатной температуре и атмосферном давлении до прекращения поглощения водорода. Далее реакционную смесь нагревают до растворения частично выделившегося продукта гидрирования и отфильтровывают катализатор. Фильтрат упаривают в вакууме досуха и остаток кристаллизуют из абсолютного этилового спирта. Бесцветные кристаллы.

1,4-Дипиперидинобутан дигидрохлорид (III). 1,5-Дипиперидинопентаан дигидрохлорид (IV) получают аналогично VI, но восстановление проводят в абсолютном этиловом спирте. 1,3-Ди(3-метилпиперидино)пропан дигидрохлорид (VIII), 1,4-ди(2-метилпиперидино)бутан дигидрохлорид (IX), 1,4-ди(3-метилпиперидино)бутан дигидрохлорид (X) получают аналогично VI. Все они представляют собой бесцветные кристаллические вещества, негигроскопичные, плавящиеся без разложения, хорошо растворимые в воде, спирте, нерастворимые в эфире, бензоле, СНCl₃.

1,3-ди(2,6-диметилпиперидино)пропан дигидрохлорид (XI). 1,93 г 1,3-дибромпропана, 9,63 г 2,6-лутидина смешивают с 25 мл абсолютного этилового спирта и кипятят на глицериновой бане с обратным холодильником при температуре 150 °С в течение 30 ч. Затем реакционную смесь упаривают в вакууме на кипящей водяной

Таблица 2

Радиопротекторная активность N, N'-дипиперидиноалканов

Соединение	Токсическая доза, мг/кг		Способ введения	Вводимая доза, мг/кг	Время введения до облучения, мин	Выживание, %
	LD ₁₀	LD ₅₀				
I	282	305	в/б	134,6	15	15
					30	44
II	470	728	п/о в/б	269 235 283	45	5
					30	70
					30	63
					60	35
III	515	597	п/о в/б	567 178,4	120	5
					30	5
					60	15
					120	10
					15	75
					30	50
IV	295	394	п/о в/б	297 93,4	15	89
					30	35
					60	45
					30	0
					60	5
					15	25
					30	50
					15	69, 60
					30	90, 85
					60	70, 90
V	123	130	п/о в/б	467 65	120	60
					45	25, 90
					90	45
					15	0
VI	228	250,4	в/б	125,3	30	0
					15	20
					30	21
					60	15
VII	295	309	п/о в/б	313,4 156,7	30	0
					60	0
					30	35
					60	5
VIII	223	255,4	п/о в/б	172,3 313,4	15	0
					30	10
					60	5
					15	15
IX	296	306,5	п/о в/б	112,8 225 148,7	30	10, 20
					60	5
					30	0
					15	45
X	327	344	п/о в/б	323,4 161,7	30	0
					60	0
					15	0, 0
					20	0, 0
XI	225,5	309	п/о в/б	323,4 112,7	30	0, 0
					30	0
					60	0
					15	20
XII	225	269,5	п/о в/б	239 119,5	30	0
					30	17
					15	0
					30	5
			п/о	239	30	0

бане досуха. Остаток промывают абсолютным эфиром и высушивают в вакууме. 4,9 г полученного таким образом дибромида 1,3-ди(2,6-диметилпиридиний)пропана растворяют в 20 мл ледяной АсОН и гидрируют с 0,2 г PtO₂, как и VI. Осадок после удаления АсОН растворяют в минимальном количестве воды, насыщают твердым КОН и выделившееся основание экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают CaCl₂, фильтруют и переводят в дигидрохлорид добавлением абсолютного эфира, насыщенного HCl. Осадок фильтруют и высушивают в вакуум-эксикаторе над P₂O₅, после чего кристаллизуют из абсолютного этилового спирта. Бесцветные кристаллы, хорошо растворимые в воде.

1,3-Ди(2,4-диметилпиперидино)пропан дигидрохлорид (XII) получают аналогично XI. Бесцветные кристаллы из ледяной АсОН хорошо растворимые в воде.

1,2-Дипиперидиноэтан дигидрохлорид (I), 1,3-дипиперидинопропан дигидрохлорид (II) и 1,6-дипиперидиногексан дигидрохлорид (V) получены по [4].

Экспериментальная биологическая часть

Определение токсичности и радиозащитного эффекта соединений проведено на мышах линий BALB и СВА 3-месячного возраста. Вещества в виде водных растворов при рН 6,0—7,0 вводили внутривенно или перорально в объеме 0,2 мл на 20 г массы животного.

Токсичность оценивали по реакции мышей на введение вещества и их гибели в течение 7 дней. Данные обрабатывали пробит-анализом.

Противолучевую активность оценивали по выживанию за 30 дней. Мышей облучали минимальной абсолютно летальной дозой гамма-лучей ¹³⁷Cs на установке «Игур» (доза 209 мКл/кг, мощность 0,5 мА/кг). Вещества в количестве, равном 1/2 LD₁₆, вводили за 15—180 мин до облучения. Для отдельных соединений испытаны и другие дозы.

Результаты испытаний приведены в табл. 2.

Токсичность соединений зависит от числа уг-

Примечание. в/б — внутривенно, п/о — перорально; на каждый временной срок использовано 20—40 мышей; в контроле погибали 98—100%.

леродных атомов в алифатической цепи и от заместителя в гетероцикле.

Незамещенные N,N'-дипиперидиноалканы с числом углеродных атомов от 3 до 5 в алифатической цепи проявили высокий противолучевой эффект, сохраняющийся длительное время; вещества III и IV, введенные в дозе, равной $1/2$ LD₁₆, за 30—120 мин до облучения, защищают до 90% мышей, эффект все еще выражен и через 3 ч (для IV — 50%). Протекторный индекс этих веществ составляет 5,8 и 6,3 соответственно, что существенно выше, чем таковой известного радиопротектора β-меркаптоэтиламина [3]. Замена атомов водорода в пиперидиновом цикле на 1 или 2 метильные группы независимо от положения снижает или полностью снимает радиозащитный эффект.

С целью выяснения механизма радиопротекторного действия изучено влияние активных соединений (II, III, IV) на потребление кислорода организмом (метод описан ранее [2]). Эти вещества в дозе $1/2$ LD₁₆ снижали потребление кислорода уже через 15 мин после введения, причем III — более выражено (в 5 раз в период 30—120 мин) и более длительно (даже через 6 ч потребление кислорода в 2 раза ниже исходного).

Таким образом, среди испытанных дигидрохлоридов N,N'-дипиперидиноалканов найдены высокоактивные соединения, оказывающие длительное противолучевое действие с большой шириной терапевтического эффекта. Можно полагать, что механизм действия этих веществ обусловлен изменениями окислительно-восстановительных процессов в организме.

S U M M A R Y

Dihydrochlorides of N,N'-dipiperidine alkanes with 2 to 6 carbon atoms in the aliphatic chain have been synthesized and assayed for toxicity and radioprotective effect. The dihydrochlorides of 1,3-dipiperidinopropane, 1,4-dipiperidinobutane and 1,5-dipiperidinopentane showed high radioprotective effects. The methyl-substituted piperidine derivatives have been found to be more toxic and to exhibit no radioprotective effect.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Никитская Е. С., Усовская В. С., Рубцов М. В. // Журн. общ. химии. — 1959. — Т. 29, вып. 2. — С. 472—479.
2. Трегубенко И. П., Тарахтий Э. А., Чибиряк М. В. и др. // Радиобиология. — 1984. — Т. 24, № 6. — С. 838—841.
3. Яшунский В. Г. // Успехи химии. — 1975. — Т. 44, вып. 3. — С. 531—574.
4. Blicke F. F., Hottelling E. B. // J. Amer. chem. Soc. — 1954. — Vol. 76. — P. 2422—2426.
5. Buchel L., Levy J., Lazard C. // Therapie. — 1956. — Vol. 11. — P. 821—847.
6. Gantier J.-A., Epsztein R., Olomucki M. // C. R. Acad. Sci. (Paris). — 1953. — Vol. 237. — P. 1533—1534.
7. Hartwell J. L., Pogorelsky M. A. // J. Amer. chem. Soc. — 1950. — Vol. 72. — P. 2040—2044.
8. Johnson I. S., Wright H. F. // Acta Un. int. Cancr. — 1960. — Vol. 16. — P. 676—681.
9. Levine S., Sowinski R. // J. Neuropath. exp. Neurol. — 1980. — Vol. 39. — P. 56—64.
10. Olney J. W., Collins J. F., Gubareff T. // Brain Res. — 1982. — Vol. 249. — P. 195—197; РЖ Биохимия. — 1983. — № 2 Я 642.
11. Phillips A. P. // J. Amer. chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 1693—1695.
12. Pratesi P., de Caro L. // Bull. Soc. Chim. biol. (Paris). — 1949. — Vol. 31. — P. 520—523.

Поступила 23.12.85