

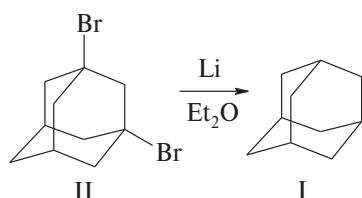
Г. М. Бутов¹, Л. С. Мазанова², Е. А. Камнева¹, В. Ф. Швеиц³**СИНТЕЗ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
1,3-ДЕГИДРОАДАМАНТАНА**¹ Волжский политехнический институт (филиал) Волгоградского государственного технического университета, Волжский, Россия;² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;³ Российский химико-технический университет им. Д. И. Менделеева, Москва, Россия

Исследована острая токсичность 1,3-дегидроадамантиана

Ключевые слова: 1,3-дегидроадамантиан, острая токсичность.

Производные адамантана, обладая широким спектром фармакологического действия, находят применение в комплексной терапии многих соматических заболеваний [1]. Важнейшим фактором, обуславливающим повторное и систематическое употребление подобных веществ, является их безопасность. В то же время недостаточное количество данных о побочных и токсических эффектах производных адамантана, а также неадекватных реакций на многие лекарственные препараты при их комбинированном применении делает целесообразным изучение нежелательных эффектов новых препаратов при их совместном применении.

В последнее время среди производных адамантана широкое распространение получил 1,3-дегидроадамантиан (I) как удобный адамантилирующий агент в реакциях с органическими соединениями [2–5], кроме того, он является объектом изучения полимерной химии [6, 7], поэтому изучение его острой токсичности является актуальным. В качестве исходного вещества для синтеза I был использован 1,3-дигидроадамантиан (II), который действием металлического лития переводили в соответствующее 1,3-дегидропроизводное I по методике [8].



Структуру полученного соединения подтверждали ЯМР ¹³C и элементным анализом.

Экспериментальная химическая часть

Раствор 5 г II в 40 мл безводного эфира по каплям прибавляют к 1,5 г металлического лития в эфире (10 мл) в атмосфере очищенного от кислорода азота. Смесь нагревают с обратным холодильником при перемешивании в течение 17 ч. По окончании реакции эфир отгоняют, продукт выделяют возгонкой. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, относительно ТМС), δ, м.д.: 41,5 (C1,3), 37,27 (C2), 45,67 (C4,8,9,10), 54,17 (C5,7), 49,2 (C6). Получено 1,9 г (84 %). Продукт возгоняется при 25–30 °С (0,5 мм рт. ст.). Данные элементного анализа соответствуют вычисленным для C₁₀H₁₄.

Экспериментальная фармакологическая часть

Острую токсичность I изучали на 30 белых беспородных мышах массой 18–24 г. Животные находились в условиях вивария при совмещенном освещении, получали стандартную диету, представленную в виде гранулированного корма и набора натуральных продуктов. Изучаемое вещество по физическим свойствам является липофильным. В качестве растворителя использовали очищенное растительное масло в соотношении 1,5 г I в 7,0 г растительного масла, что соответствовало 165 мг вещества в 1 мл растворителя. Тестируемое вещество исследовали в виде масляной суспензии без изменения ее концентрации. Дозы вещества рассчитывали по объему вводимой суспензии, учитывая максимально допустимое количество жидкости при введении в желудок [9]. Вещество вводили внутривентрикулярно с помощью зонда при постепенном снижении доз: 3,44; 2,71; 2,27 и 1,72 г/кг массы белых мышей. После однократного введения вещества мышей помещали в индивидуальные прозрачные боксы с многочисленными круглыми отверстиями. В первый день после введения вещества животные находились под непрерывным наблюдением. В последующие дни наблюдения за животными проводили утром и вечером в течение 14 сут согласно методическим указаниям по изучению общетоксического действия фармакологических веществ [9], требованиям к испытаниям на безопасность новых медицинских продуктов, действующих в пределах Европейского экономического сообщества по условиям содержания, длительности наблюдения, количества животных в группе на каждую дозу [10] и системы оценки общетоксического действия фармакологических средств [11].

Оценку общего состояния и поведения животных проводили по следующим показателям: характеру двигательной активности, координации движений, наличию судорог и их характеру, наличию тремора, рефлекторных реакций на внешние раздражители (звуковые и тактильные), состоянию шерстного покрова и рефлексам положения согласно принятой шкале при визуальном наблюдении [12, 13].

При расчете ЛД₅₀ использовали классический метод Литчфилда и Вилкоксона с использованием регрессионной статистики (Microsoft Excel), позволяющей рассчитывать этот показатель на основе результа-

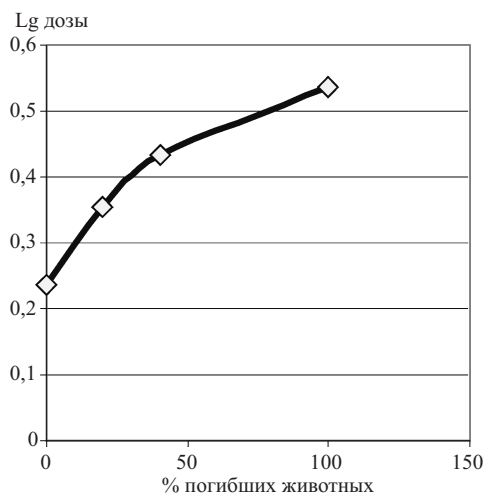


Рис. 1. Аппроксимирующая кривая острой токсичности вещества I через 24 ч после однократного введения.

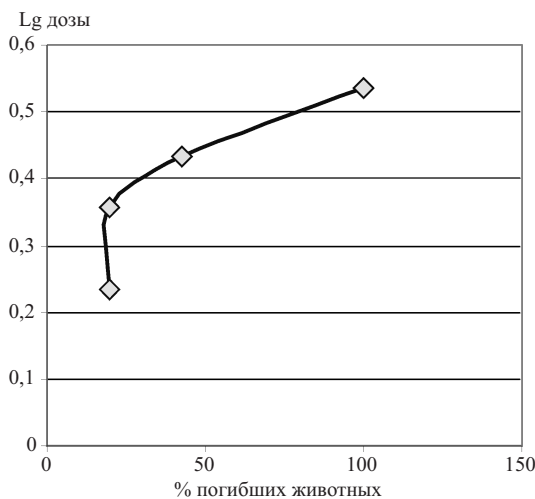


Рис. 2. Аппроксимирующая кривая острой токсичности вещества I через 4 сут после однократного введения.

тов фармакологических испытаний соединений по тестам с альтернативной формой реакции.

Установлено, что соединение I в дозе 3,44 г/кг вызывает 100 % гибель мышей в течение 40 мин после введения. Токсическое действие вещества проявляется через 3 – 5 мин после его введения в виде поверхностного дыхания. Через 30 мин отмечается беспокойство, тонические судороги задних конечностей, через 35 – 36 мин — угнетение дыхания и летальный исход через 40 мин после введения вещества.

При введении соединения I в дозе 2,7 г/кг его токсическое действие проявляется через 1 – 2 мин в виде поверхностного дыхания, снижении двигательной активности. Гибель 43 % мышей отмечается в течение первого часа после его введения. Через 24 ч состояние выживших мышей нормализуется.

При снижении дозы вещества до 2,27 г/кг через 1 ч после его введения токсическое действие проявляется в виде угнетения дыхания, тремора, снижения двигательной активности. Такое состояние сохраняется в течение первых суток. Отмечается гибель 20 % мышей через 24 ч после введения вещества. В последующие дни наблюдения состояние мышей остается в норме.

При введении соединения I в дозе 1,72 г/кг через 5 – 10 мин после его введения отмечается угнетение дыхания и в течение 3 сут — снижение двигательной активности, при этом рефлекторные реакции на внешние раздражители (звуковые и тактильные) сохраняются. На четвертые сутки погибло 20 % животных. В последующие дни наблюдения состояние выживших животных соответствовало норме, отклонений в поведенческих реакциях мышей не было.

Через 1 сут ЛД₅₀ соединения I составляет 2,608 г/кг, ЛД₁₆ – 2,092 г/кг и субтоксическая доза ЛД₈₄ – 3,251 г/кг. Через 4 сут ЛД₅₀ соединения I составляет 2,529 г/кг.

Аппроксимирующие кривые острой токсичности I приведены на рис. 1, 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. С. Морозов, В. И. Петров, С. А. Сергеева, *Фармакология адамантанов*, Волгоград (2001).
2. Е. И. Багрий, *Адамантаны*, Наука, Москва (1989).
3. К. А. Петров, В. Н. Репин, В. Д. Сорокин, *Ж. орган. химии*, **28**(1), 129 – 132 (1992).
4. Г. М. Бутов, В. М. Мохов, Е. А. Камнева и др., *Ж. орган. химии*, **45**(11), 1727 – 1728 (2009).
5. Г. М. Бутов, В. М. Мохов, Г. Ю. Паршин и др., *Ж. орган. химии*, **45**(11), 1736 – 1737 (2009).
6. S. Matsuoka, N. Ogiwara, T. Ishizone, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 8708 – 8709 (2006).
7. T. Ishizone, S. Matsuoka, S. Sakai, et al., *Macromolecules*, **37**, 7069 – 7071 (2004).
8. William Adcock, Christopher I. Clark, *J. Org. Chem.*, **58**(26), 7341 – 7349 (1993).
9. Р. У. Хабриев (ред.), *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Медицина, Москва (2005), сс. 41 – 54.
10. L. P. Griffin, *Arch. Toxicol.*, **49**(1), 99 – 103 (1981).
11. И. В. Березовская, *Система оценки общетоксического действия фармакологических средств: методология, возможность, проблемы*, Медицина, Москва (1985).
12. S. Irwin, *Psychopharmacol. (Berlin)*, **13**, 222 – 257 (1968).
13. S. Irwin, *Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in drug evaluation*, Chicago (1964).

Поступила 12.04.10

SYNTHESIS AND TOXICITY OF 1,3-DEHYDROADAMANTANE

G. M. Butov¹, L. S. Mazanova², E. A. Kamneva¹, and V. F. Shvets³

¹ Volzhskii State Polytechnical Institute, Volgograd State Polytechnical University, Volzhskii, Russia;

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

³ Mendeleev University of Chemical Technology, Moscow, Russia;

A new derivative of adamantane has been synthesized, and its toxicity was studied.

Key words: 1,3-Dehydroadamantane, acute toxicity