

Пулина Н. А., Мокин П. А., Собин Ф. В.

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-ГЕТЕРИЛАМИДОВ 3-АРИЛ-2-ЭТОКСИКАРБОНИЛМЕТИЛ-2,3-ДИГИДРОПИРАЗОЛ-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Адрес статьи: www.gramota.net/materials/1/2007/6/39.html

Статья опубликована в авторской редакции и отражает точку зрения автора(ов) по рассматриваемому вопросу.

Источник

Альманах современной науки и образования

Тамбов: Грамота, 2007. № 6 (6). С. 116-119. ISSN 1993-5552.

Адрес журнала: www.gramota.net/editions/1.html

Содержание данного номера журнала: www.gramota.net/materials/1/2007/6/

© Издательство "Грамота"

Информация о возможности публикации статей в журнале размещена на Интернет сайте издательства: www.gramota.net

Вопросы, связанные с публикациями научных материалов, редакция просит направлять на адрес: almanac@gramota.net

Использование комбинированных систем водоотбора позволяет обоснованно увеличить величину располагаемых водных ресурсов водосборных бассейнов малых рек, так как в некоторых случаях при благоприятных параметрах водоносного горизонта компенсационный водозабор может работать с производительностью, в несколько раз превышающей остаточный расход реки.

Список литературы

- Боревский Б. В., Дробноход Н. И., Язвин Л. С.** Оценка запасов подземных вод. Киев: Выща школа, 1989. Изд.2-е. - 406 с.
- Великанов А. Л., Клепов В. И., Минкин Е. Л.** Совместное использование поверхностных и подземных вод в Московской агломерации. // Водные ресурсы, 1994. Т. 21. № 6. - С. 711 - 714.
- Данилов-Данильян В. И. и др.** Оценка допустимых изъятий стока в бассейнах малых рек: основные методические положения // Водные ресурсы. 2006. Т. 33. № 2. - С. 224 - 238.
- Зекцер И. С., Джамалов Р. Г., Племенов В. А.** Возможность использования подземных вод для водообеспечения атомных электростанций (на примере Калининской АЭС). // Водные ресурсы. 1996. Т.23. № 4. - С. 500 - 503.
- Ковалевский В. С.** Комбинированное использование ресурсов поверхностных и подземных вод. М., Научный мир. 2001. - 332 с.
- Концебовский С. Я., Минкин Е. А.** Гидрогеологические расчеты при использовании подземных вод для орошения. М., Наука. 1986. - 250 с.
- Концебовский С. Я., Минкин Е. А.** Ресурсы подземных вод в водохозяйственных балансах орошаемых территорий. М., Наука. 1986. - 250 с.
- Кумсинашвили Г. П.** Регулирование стока и охрана природных вод. М.: МГУ. 1980. - 136 с.
- Письмо МПР России от 17.01.97 № НМ-53/163 «Временные методические рекомендации по установлению минимально допустимых расходов воды в реках»** // Сборник нормативных актов «Государственная система лицензирования водопользования». Выпуск 1, МПР России, ВодНИИинформпроект. 1997. - 46 с.
- Язвин Л. С.** К вопросу оценки допустимого влияния отбора подземных вод на поверхностный сток // Сборник докладов III международной конференции Экватор 2000. М.: 2000. - С. 288 - 289.
- Downing R. A.** Groundwater resources, their development and management in the UK an historical perspective // Quarterly Journal of Engineering Geology. 1993. № 26. - P. 335 - 358.
- Maknoon R., Burges S. J.** Conjunctive Use of Ground and Surface Water. // American Water Works Association. 1978. Vol. 70. No. 8. - Pp. 419 - 424.
- Perez A. I., Huber W.** A Water Quality Model for a Conjunctive Surface-Ground System: an Overview. // Water Resources Bullitin. Oct. 1972. Vol. 8. No. 5. - Pp.900 - 908.
- Young R. A., Breghoeft J. D.** Digital Computer Simulation for Solving Management Problems of Conjunctive Use of Ground and Surface Water // Water resources research. 1972. Vol. 8. No. 3. - Pp. 533 - 556.

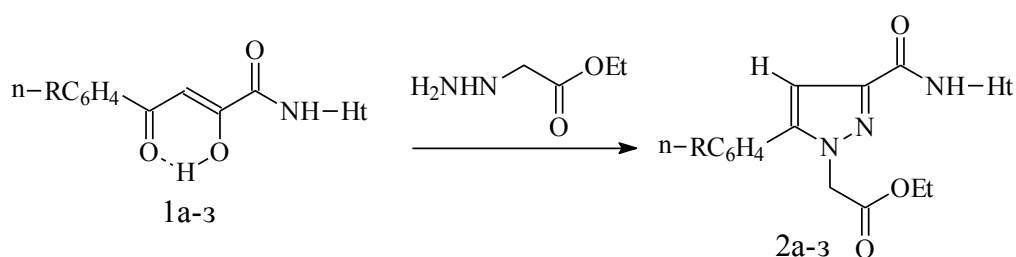
СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-ГЕТЕРИЛАМИДОВ 3-АРИЛ-2-ЭТОКСИКАРБОНИЛМЕТИЛ-2,3-ДИГИДРОПИРАЗОЛ-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

*Пулина Н. А., Мокин П. А., Собин Ф. В.
ГОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»*

Ранее было показано, что N-гетериламиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых (ароилпировиноградных) кислот обладают выраженной противовоспалительной и анальгетической активностью, а также незначительной антимикробной активностью [Игидов 1996: 21]. Введение в структуру ароилпировиноградной кислоты (АрПК) потенциально биологически активных гетероциклических фрагментов позволяет расширить спектр биологического действия новых соединений. Андрейчиковым Ю.С., Милютиним А.В. и соавт. впервые проведена реакция N-гетериламидов АрПК с

гидразином с образованием соответствующих производных 5-арил-3-пиразолкарбоновых кислот, изучены их физико-химические свойства, а также биологическая активность продуктов синтеза [Андрейчиков 1990: 3]. Однако взаимодействие N-гетериламидов АрПК с этиловым эфиром гидразинэтановой кислоты ранее не изучалось, что и послужило целью нашей дальнейшей работы. Также представляло интерес изучение антимикробной, противовоспалительной и анальгетической активности полученных соединений.

Для расширения спектра гетероциклических радикалов в молекуле исходных N-гетериламидов нами получены новые N-[2-(5-R-1,3,4-тиадиазолил)]амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутиновых кислот (1б-з) [Пулина 2007: 52], кроме того был использован полученный ранее N-(3-пиридил)амид 1а. Нами установлено, что при их взаимодействии с этиловым эфиром гидразинэтановой кислоты в эквимолекулярных количествах при нагревании в среде спирта этилового образуются соответствующие N-гетериламиды 3-арил-2-этоксикарбонилметил-2,3-дигидропиразол-5-карбоновой кислоты (2а-з):

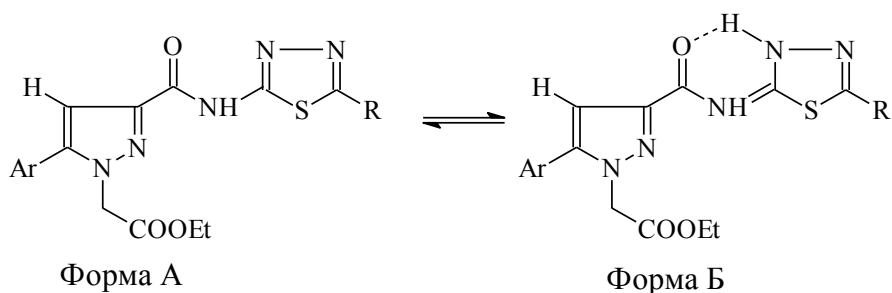


2: Ht=3-C₅H₄N, R=Cl (а); Ht=C₂H₁N₂S, R=H (б), Cl (в); Ht=C₃H₃N₂S, R=H (г), Cl (д); Ht=C₄H₅N₂S, R=H (е), Cl (ж), CH₃ (з).

Соединения 2а-з представляют собой бесцветные или светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в этаноле, ацетоне, четыреххлористом углероде, не растворимые в воде и алканах, дающие отрицательную реакцию на спиртовой раствор хлорида железа (III). Следует отметить, что соединения 2б-з обладают ярко-голубой флуоресценцией при облучении УФ-светом, что использовалось нами при детектировании пятен на пластинках «Silufol UV 254» при ТСХ.

В ИК спектрах соединений 2а-з наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний NH-группы в области 3180-3210 см⁻¹, сложноэфирной карбонильной группы в области 1740-1760 см⁻¹, амидной карбонильной группы в области 1670-1690 см⁻¹, также полосы поглощения C=C, C=N связей в области 1580-1620 см⁻¹.

В спектрах ЯМР¹H соединений 2а-з, снятых в ДМСО-d₆ и CDCl₃, помимо сигналов протонов гетероциклов и их заместителей, присутствуют триплет протонов CH₃-группы при 1.11-1.25 м.д., квадруплет протонов CH₂-группы сложноэфирного фрагмента при 4.05-4.18 м.д., синглет протона пиразольного цикла при 6.90-7.32 м.д., группа сигналов ароматических протонов при 7.18-7.92 м.д. Кроме того, в спектре соединения 2а, снятого в ДМСО-d₆, наблюдаются синглет протонов метиленовой группы заместителя в положении 2 пиразола при 5.12 м.д. и синглет протона NH-группы при 10.30 м.д. При интерпретации аналогичных сигналов у производных N-(5-R-1,3,4-тиадиазолил)амидов 2б-з в спектрах ЯМР¹H, снятых в ДМСО-d₆ и CDCl₃, нами обнаружено наличие таутомерных форм А и Б в растворе этих соединений:



R=H, Me, Et

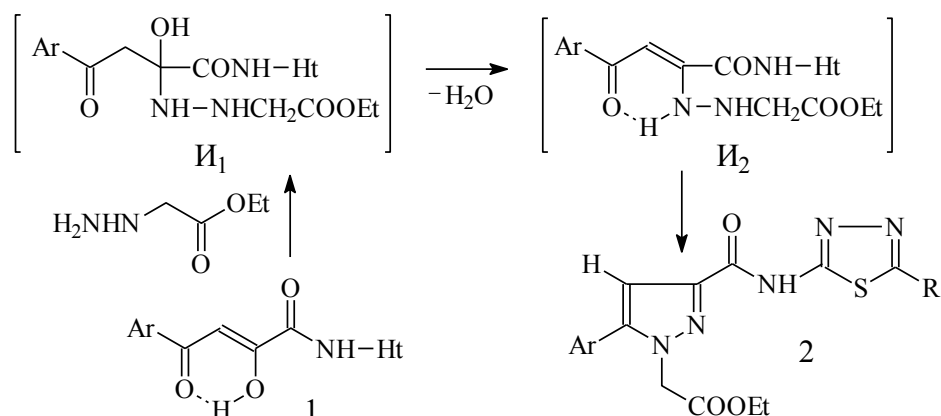
Форма **А** характеризуется наличием в спектре, помимо вышеописанных общих сигналов, синглета протонов метиленовой группы заместителя в положении 2 пиразола при 4.82-5.36 м.д. и синглета протонов NH амидной группы при 8.21-9.13 м.д. (у соединений 2д,ж,з этот сигнал накладывается на мультиплет ароматических протонов).

Форма **Б** характеризуется наличием синглета протонов метиленовой группы заместителя при 5.33-5.36 м.д. и уширенного сигнала протона -NH=C- тиadiaзольного гетероцикла, вовлеченного во ВВС, при 12.45-13.05 м.д., т.е. данные сигналы прописываются в более слабом поле при сравнении формой **А**.

Таутомерное равновесие этих форм зависит от природы растворителя, а также от характера заместителя в арильном и гетерильном фрагментах молекулы. Так при снятии спектров ЯМР¹H соединений 2г,д в разных растворителях установлено, что при введении заместителя в арильный фрагмент наблюдаются обе формы с преобладанием формы **Б** в ДМСО-d₆ и и формы **А** в CDCl₃, в то время как отсутствие заместителя способствует их 100% содержанию в соответствующем растворителе.

При анализе спектров соединений 2в-з, снятых в ДМСО-d₆, выявлено, что количественное содержание форм также определяется наличием заместителя в арильном фрагменте. В частности, соединения 2б,г,е существуют в форме **Б** (100%), в то время как их замещенные аналоги 2в,д,ж,з существуют в виде равновесных форм **А:Б** (43-62% : 38-57%), количественное содержание которых определяется, в свою очередь, строением гетероциклического фрагмента.

Механизм образования соединений 2а-з, по видимому, включает первоначальную атаку первичной аминогруппы замещенного гидразина на карбонильную группу C²=O субстрата. Образующийся при этом карбиноламин (И₁) элиминирует воду и превращается в энгидразин (И₂), который циклизуется в пиразол за счет внутримолекулярной атаки вторичной аминогруппы гидразина на карбонильную группу C⁴=O субстрата по следующей схеме [Пулина 2005: 415]:



Антимикробная активность изучена по отношению к эталонным штаммам *St. aureus* АТТСС 25922 и *E.coli* АТТСС 653811 стандартным методом двукратных серийных разведений. Установлено, что соединения 2а-з оказывают слабое бактериостатическое действие на уровне этакридина и не превышающее активность диоксидина. Анальгетическая активность (АА) определена на белых мышах по методу термического

раздражения, исследуемые вещества вводили перорально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальном растворе. Обнаружено, что выраженной АА обладает соединение 2ж, не уступающей по активности анальгину. Противовоспалительная активность (ПВА) изучена на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением 0,1 мл 1 % водного раствора коррагенина в заднюю лапу крыс. Предварительное изучение ПВА некоторых производных 2 показало, что соединения 2г,д,ж приближаются по силе действия к ортофену. Изучение острой токсичности соединения 2ж показало, что его LD₅₀ составляет 1000 мг/кг. Это позволяет отнести его к низкотоксичным соединениям, что, по-видимому, связано с расщеплением в организме на пировиноградную и бензойную кислоты, являющиеся метаболитами нормального обмена веществ.

Таким образом, дальнейшие исследования синтеза и биологической активности N-гетериламидов 3-арил-2-этоксикарбонилметил-2,3-дигидропиразол-5-карбоновой кислоты является перспективным.

Список литературы

- Игидов, Н. М.** Амиды и гидразиды ацилпировиноградных кислот. Синтез и фармакологическая активность некоторых амидов ароил- и пивалоилпировиноградных кислот / Н.М. Игидов, Е.Н. Козьминых, А.В. Милютин, Е.С. Березина, Г.А. Шавкунова и др. // Хим.-фарм. журн. Вып. 11. 1996. - С. 21 - 25.
- Андрейчиков, Ю. С.** Синтез и биологическая активность гетериламидов ароилпировиноградных и 5-ароилпиразол-3-карбоновых кислот / Ю.С. Андрейчиков, А.В. Милютин, И.В. Крылова, Р.Ф. Сараева, Е.В. Дормидонтова, Л.П. Дровосекова, Ф.Я. Назметдинов, В.Э. Колла // Хим.-фарм. журн. 1990. Т. 24. №7. - С. 33 - 35.
- Пулина, Н. А.** Взаимодействие гетериламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с хлоридами двухвалентных металлов / Н.А. Пулина, В.В. Залесов, П.А. Мокин // Башкирский химический журнал. 2007. № 3. Т. 14. - С. 52 - 56.
- Пулина, Н. А.** Синтез биологически активных производных пиразол-5-карбоновой кислоты на основе эфиров и амидов ароилпировиноградных кислот / Н.А. Пулина, В.В. Залесов, П.А. Мокин, Н.В. Кутковая // Здоровье и образование в XXI веке: Материалы VI международной научно-практ. конф. М: РУДН, 2005. - С. 415.

ПРОБЛЕМНОЕ ОБУЧЕНИЕ КАК СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ГОТОВНОСТИ СПЕЦИАЛИСТА

*Резер Т. М., Втюрина Г. В., Коршунова И. Н., Губина Ю. К.
ГОУ «Свердловский областной медицинский колледж», Ревдинский филиал*

Задача колледжа – это подготовка востребованного рынком труда специалиста, обладающего необходимой суммой знаний для успешной трудовой деятельности.

Одним из условий эффективной профессиональной деятельности является профессиональная готовность специалиста. Известный психолог К.К. Платонов отмечал, что профессиональная готовность специалиста – это субъективное состояние личности, считающей себя способной и подготовленной к выполнению соответствующей профессиональной деятельности и стремящейся её выполнять.

Основу профессиональной готовности специалиста составляют профессиональная направленность личности и профессиональное мастерство.

Для формирования профессиональной готовности обучающихся преподаватели колледжа применяют инновационные технологии образования, в том числе и проблемное обучение.