

Литература

1. Файзуллина, Р. А., Возможности фитотерапии в педиатрической практике / Р. А. Файзуллина, Е. А. Самороднова, Н. К. Шошина // Практическая медицина. — 2009. — № 7 (39). — С. 84–88.
2. Сергиенко, О. М., Роль и место фитотерапии в лечении состояний, сопровождающихся продуктивным кашлем / О. М. Сергиенко, А. К. Жигунова // Украинский медицинский журнал. — 2013. — № 1 (93). — С. 77–80.
3. Ершова, И. Б., Общие требования к приготовлению настоев, отваров. Дозирование фитопрепаратов / И. Б. Ершова, Т. Ф. Осипова // Фітотерапія від А до Я. — 2016. — № 3 (12). — С. 123–127.
4. Реестр лекарственных средств Республики Беларусь // Реестры Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://rceth.by/Refbank/>. — Дата доступа : 01.01.2019.

Analysis of nomenclature of herbal medicines registered in the Republic of Belarus

Kurs I. L., Gurina N. S.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

The nomenclature of herbal medicines registered in the Republic of Belarus is analyzed. It was established that this group accounts for 13,5 % of the total number of medicines registered in the Republic of Belarus, which indicates the importance of this market segment and the relevance of its study. The nomenclature of herbal medicines is represented by a wide range of dosage forms and manufacturers; most herbal medicines are monocomponent in composition (64,3 %), are represented by 13 groups of anatomical-therapeutic-chemical classification, which leads to a wide range of their application.

Keywords: herbal medicines, drug registry, marketing research.

Поступила 14.10.2019

УДК 615.281.9:547.822

Антимикобактериальные свойства фторсодержащих дигидропиримидинов

Ковганко Н. Н.¹, Ковганко В. Н.², Слабко И. Н.²

¹*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;*

²*Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет», г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Конденсацией ацетоуксусного эфира и бензоилацетата с мочевиной и фторбензальдегидами получены замещенные 4-фторарилдигидропиримидиноны. Установлено, что некоторые из полученных соединений превосходят пипразинамид по способности замедлять рост и развитие микобактерий.

Ключевые слова: реакция Биджинелли, фторбензальдегиды, дигидропиримидиноны, антимикобактериальная активность.

Введение. Соединения ряда 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов известны достаточно давно [1, 2]. Впервые получить соединения данного ряда удалось итальянскому ученому П. Биджинелли более 100 лет назад. Синтез был осуществлен взаимодействием ацетоуксусного эфира, бензаль-

дегида и мочевины в присутствии кислоты. Такую трехкомпонентную реакцию позже назвали реакцией Биджинелли [1, 2].

В последние десятилетия интерес к дигидропиримидинонам возрос. Это обусловлено тем, что для дигидропиримидинов обнаружили широкий спектр биологического действия. Согласно литературным данным, среди веществ данного класса найдены соединения, проявляющие антибактериальную, противовирусную, противоопухолевую, противотуберкулезную, противогрибковую, антигипертензивную и антиаритмическую активности [1, 2].

Наше внимание привлекли литературные данные по синтезу и исследованию биологической активности дигидропиримидинов, содержащих атомы фтора в различных положениях молекулы. Значительная часть соединений данного ряда относится к 4-фторарилдигидропиримидинонам, которые могут быть получены в результате использования в реакции Биджинелли фторсодержащих бензальдегидов [3–6]. Следует отметить, что эти соединения чаще всего синтезировали в качестве примеров при разработке новых экспериментальных условий для трехмолекулярной конденсации.

Известны также дигидропиримидиноны, содержащие атомы фтора в других фрагментах молекул [1, 2], которые могут проявлять различную биологическую активность.

На протяжении последних лет наша исследовательская группа занимается синтезом фторсодержащих веществ с микобактерицидной активностью [7]. В развитие наших исследований нами решено осуществить синтез и исследовать микобактерицидные свойства различных фторсодержащих дигидропиримидинов.

Следует отметить, что сведения о проведении направленного исследования противотуберкулезных свойств различных фторсодержащих дигидропиримидинов в литературе нами не обнаружены.

Цель работы — исследование антимикобактериальных свойств фторсодержащих дигидропиримидинов.

Материалы и методы. ИК спектры в области 400–4000 см⁻¹ записаны в таблетках бромида калия на ИК-Фурье спектрометре *Nexus (Nicolet)*, УФ спектры — в циклогексане на спектрофотометре *Solar CM2203*. Спектры ЯМР записаны на приборе *Bruker Avance 500* (рабочая частота 500.13 МГц для ¹H и 125.75 МГц для ¹³C) в растворах в соответствующих дейтерированных растворителях. Химические сдвиги приведены относительно ТМС как внутреннего стандарта. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали с помощью пластин *Kieselgel 60 F₂₅₄* фирмы *Merck*. Температуры плавления определены на приборе *SMP11 (Stuart)*.

4-(2-Фторфенил)-5-карбэтокси-6-метил-2,3-дигидропиримидин-2-он 4а. К раствору 0.458 г (3.52 ммоль) ацетоуксусного эфира, 0.290 г (2.34 ммоль) 2-фторбензальдегида и 0.145 г (2.42 ммоль) мочевины в 4 мл этанола прибавили 4 капли концентрированной соляной кислоты. Полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 6.5 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровали, промыли на фильтре этанолом. После осушки получено 0.538 г дигидропиримидинона 4а. Выход 83 %. Аналитический образец получен после дополнительной перекристаллизации из 2-пропанола. Т. пл. 239–240 °С (2-пропанол). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (циклогексан): 274. ИК спектр, см⁻¹: 3350, 3230, 3114 (NH), 2976, 2814 (C-H), 1693, 1644 (C=O), 1613, 1590, 1489 (C=C_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H (Δ, м.д., дейтеродиметилформамид): 1.09 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 2.42 (с, 3H, 6-CH₃), 3.99 (2H, кв, J 7 Гц, OCH₂), 5.64 (1H, д, J 3 Гц, 4-CH); 7.12–7.21 (2H, м), 7.31–7.40 (2H, м) {аром. протоны}; 7.63 (1H, с, NH), 9.23 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (Δ, м.д., дейтеродиметилформамид): 13.98 (CH₃), 17.81 (CH₃), 54.49 (4-CH), 59.70 (OCH₂), 99.67, 113.39 (д, J_{C-F} 22 Гц), 114.25 (д, J_{C-F} 21 Гц), 122.64, 130.72 (д, J_{C-F} 8 Гц), 148.34 (д, J_{C-F} 6 Гц), 149.35, 152.49, 163.83, 165.81.

Соединения 4b-d, 5a-c получены по аналогичной методике.

4-(3-Фторфенил)-5-карбэтокси-6-метил-2,3-дигидропиримидин-2-он 4b. Выход 65 %. Т. пл. 238 °С (ацетонитрил). Лит. т. пл. 202 °С [6]. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (циклогексан): 269. ИК спектр, см⁻¹: 3348, 3228, 3112 (NH), 2977, 2939, 2812 (C-H), 1693, 1643 (C=O), 1614, 1592, 1486 (C=C_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H (Δ, м.д., дейтеродиметилформамид): 1.16 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 2.41 (с, 3H, 6-CH₃), 4.08 (2H, м, OCH₂), 5.37 (1H, д, J 3.4 Гц, 4-CH); 7.08–7.14 (2H, м), 7.21 (1H, д, J 8 Гц), 7.42 (1H, дт, J₁ 6 Гц, J₂ 8 Гц) {аром. протоны}; 7.76 (1H, с, NH), 9.26 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (Δ, м.д., дейтеродиметилформамид): 14.25 (CH₃), 18.14 (CH₃), 50.07 (4-CH), 59.94 (OCH₂), 98.72, 116.08 (д, J_{C-F} 22 Гц), 125.12 (д, J_{C-F} 2.5 Гц), 129.73 (д, J_{C-F} 4 Гц), 130.08 (д, J_{C-F} 8 Гц), 132.59 (д, J_{C-F} 14 Гц), 149.85, 152.53, 159.58, 166.01.

4-(4-Фторфенил)-5-карбэтокси-6-метил-2,3-дигидропиримидин-2-он 4с. Выход 56 %. Т. пл. 183 °С (ацетонитрил). Лит. т. пл. 184–186 °С [5]. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (циклогексан): 274. ИК спектр, см⁻¹: 3244,

3120 (NH), 2980, 2954, 2929 (C-H), 1728, 1712, 1701, 1648 (C = O), 1601, 1508 (C = C_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H (Δ, м.д., дейтеродиметилформаид): 1.15 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 2.40 (с, 3H, 6-CH₃), 4.06 (2H, м, OCH₂), 5.35 (1H, д, J 3.5 Гц, 4-CH); 7.17 (2H, т, J 9 Гц), 7.40 (2H, д, J 9 Гц) {аром. протоны}; 7.68 (1H, с, NH), 9.21 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (Δ, м.д., дейтеродиметилформаид): 13.98 (CH₃), 17.79 (CH₃), 54.37 (4-CH), 59.63 (OCH₂), 100.09, 115.28 (д, J_{C-F} 21 Гц), 128.75 (д, J_{C-F} 8 Гц), 141.81, 148.93, 152.45, 161.11, 165.83.

4-(3,4-Дифторфенил)-5-карбэтокси-6-метил-2,3-дигидропиримидин-2-он 4d. Выход 30 %. Лит. т. пл. 188–189 °C (этанол) [4]. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (циклогексан): 277. ИК спектр, см⁻¹: 3316 (NH), 2990, 2939, 2908 (C-H), 1708, 1680, 1660, 1640 (C = O), 1519 (C = C_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H (Δ, м.д., дейтеродиметилформаид): 1.16 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 2.42 (с, 3H, 6-CH₃), 4.08 (2H, м, OCH₂), 5.36 (1H, д, J 3.5 Гц, 4-CH); 7.20-7.24 (1H, м), 7.33 (1H, ддд, J₁ 2 Гц, J₂ 8 Гц, J₃ 12 Гц), 7.41 (1H, дт, J₁ 8.5 Гц, J₂ 11 Гц) {аром. протоны}; 7.78 (1H, с, NH), 9.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (Δ, м.д., дейтеродиметилформаид): 14.40 (CH₃), 18.26 (CH₃), 54.59 (4-CH), 60.18 (OCH₂), 99.92, 116.17 (д, J_{C-F} 17 Гц), 188.10 (д, J_{C-F} 17 Гц), 123.83, 143.66, 149.95, 152.78, 166.18.

4-(2-Фторфенил)-5-карбэтокси-6-фенил-2,3-дигидропиримидин-2-он 5a. Выход 31 %. ИК спектр, см⁻¹: 3321, 3225, 3112 (NH), 2985, 2972, 2933 (C-H), 1702, 1663 (C = O). Спектр ЯМР ¹H (Δ, м.д., дейтеродиметилформаид): 0.77 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 5.75 (1H, д, J 3 Гц, 4-CH); 7.21 (1H, ддд, J₁ 1 Гц, J₂ 8 Гц, J₃ 10 Гц), 7.26 (1H, дт, J₁ 1 Гц, J₂ 7.5 Гц), 7.36–7.40 (1H, м), 7.40-7.47 (5H, м), 7.58 (1H, дт, J₁ 2 Гц, J₂ 8 Гц) {аром. протоны}; 7.77 (1H, с, NH), 9.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (Δ, м.д., дейтеродиметилформаид): 13.69 (CH₃), 50.56 (4-CH), 59.82 (OCH₂), 99.88, 116.21 (д, J_{C-F} 22 Гц), 125.24 (д, J_{C-F} 2 Гц), 128.43, 128.92, 129.41, 129.70 (д, J_{C-F} 3 Гц), 130.25 (д, J_{C-F} 8 Гц), 132.09 (д, J_{C-F} 14 Гц), 136.29, 150.31, 152.47, 159.75, 165.51.

4-(3-Фторфенил)-5-карбэтокси-6-фенил-2,3-дигидропиримидин-2-он 5b. Выход 30 %. ИК спектр, см⁻¹: 3301, 3223, 3113 (NH), 2986, 2928 (C-H), 1702, 1663, 1640 (C = O). Спектр ЯМР ¹H (Δ, м.д., дейтеродиметилформаид): 0.79 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 3.80 (2H, д.кв., J₁ 1 Гц, J₂ 7 Гц, OCH₂), 5.47 (1H, д, J 3.5 Гц, 4-CH); 7.14 (1H, м), 7.28 (1H, тд, J₁ 2 Гц, J₂ 10 Гц), 7.36–7.50 (7H, м) {аром. протоны}; 7.86 (1H, с, NH), 9.34 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (Δ, м.д., дейтеродиметилформаид): 13.79 (CH₃), 55.13 (4-CH), 59.98 (OCH₂), 101.24, 113.90 (д, J_{C-F} 22 Гц), 114.83 (д, J_{C-F} 21 Гц), 123.09, 128.45, 129.13, 129.56, 131.26 (д, J_{C-F} 8 Гц), 136.26, 148.41 (д, J_{C-F} 6 Гц), 150.37, 152.87, 164.35, 165.96.

4-(4-Фторфенил)-5-карбэтокси-6-фенил-2,3-дигидропиримидин-2-он 5c. Выход 26 %. ИК спектр, см⁻¹: 3350, 3199, 3080, 3063 (NH), 2988, 2905 (C-H), 1698, 1659, 1640 (C = O), 1604, 1507 (C = C_{аром.}).

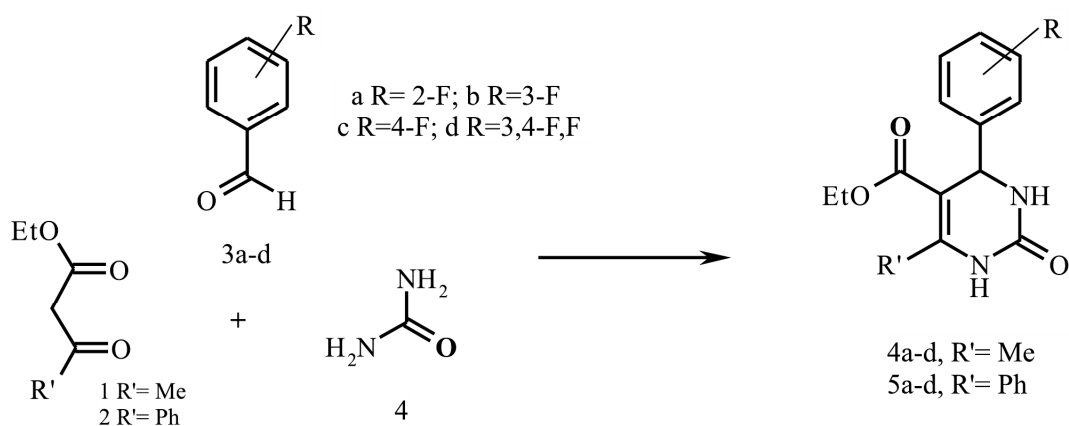
4-(3,4-Дифторфенил)-5-карбэтокси-6-фенил-2,3-дигидропиримидин-2-он 5d. Выход 18.5 %. ИК спектр, см⁻¹: 3369, 3199, 3084 (NH), 2986, 2940 (C-H), 1695, 1659, 1641 (C = O), 1599, 1515 (C = C_{аром.}).

Для изучения антимикобактериальных свойств полученных соединений по отношению к *Mycobacterium terrae* 15755 был использован метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Для этого исходный раствор соединения в диметилсульфоксиде (концентрация 2 г/л) добавляли в питательную среду Миддлбука 7Н9 с глицерином (Middlebrook 7Н9 Broth with Glycerol) для получения требуемых концентраций (200, 100, 50, 25, 12,5 и 6.25 мг/л). Далее во все анализируемые растворы высевали культуру микобактерий. Для холостых контрольных опытов использовали два образца. С целью контроля влияния растворителя в первый образец добавляли диметилсульфоксид, в таком же количестве, как и в образцах с максимальной концентрацией анализируемого вещества — 200 мкг/мл. Второй образец не содержал никаких добавок (контроль роста культуры). Все образцы выдерживали в термостате при 37 °C в течение трех недель. Для оценки антимикробных свойств новых соединений определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мкг/мл), которая соответствует концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось. Результаты определения антимикобактериальных свойств изученных соединений приведены в таблице.

Результаты и их обсуждение. В качестве начальных объектов исследования по синтезу и изучению микобактерицидной активности нами выбраны 4-фторарил-дигидропиримидиноны 4, 5. В качестве исходных кетозэфиров использованы ацетоуксусный эфир и бензоилацетат. Данные соединения вводили в реакцию Биджинелли с различными фторбензальдегидами.

Так, при взаимодействии ацетоуксусного эфира 1 с фторбензальдегидами 3a-d и мочевиной 4 получен ряд фторсодержащих 6-метилдигидропиримидинонов 4a-d. Синтезы осуществлены при кипячении этанольных растворов реагентов в присутствии соляной кислоты.

При реакции бензоилацетата 2 с фторбензальдегидами 3a-d и мочевиной 4 в аналогичных условиях получен ряд фторсодержащих 6-фенилдигидропиримидинонов 5a-d:



Строение синтезированных пиримидинов 4a-d и 5a-d доказано на основании данных УФ, ИК и ЯМР спектров.

Так, в ИК спектрах всех синтезированных дигидропиримидинов присутствуют полосы колебаний связей N-H в области 3370–3060 cm^{-1} и C=O в области 1730–1640 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H соединений 4a-d и 5a-d присутствуют сигналы протонов всех структурных фрагментов, характерных для трех исходных веществ. Это подтверждает образование пиримидинового цикла при реакции.

Например, в спектрах ЯМР ^1H соединений 4a-d присутствуют трехпротонные синглеты 6-метильных групп при Δ 2.40 м.д. В спектрах ЯМР ^1H соединений 5 в области, характерной для сигналов ароматических протонов, присутствуют пятипротонные мультиплеты фенильного заместителя. В спектрах ЯМР ^1H всех синтезированных соединений присутствуют сигналы протонов группы 4-СН в слабом поле при Δ 5.35–5.75 м.д. и два уширенных синглета протонов NH-групп.

Строение синтезированных соединений подтверждается также данными спектров ЯМР ^{13}C . Так, в спектрах соединений 4a-d присутствует сигнал углерода 6-метильной группы при Δ 17.79–18.26 м.д. Для спектров ЯМР ^{13}C соединений 4 и 5 характерно присутствие сигналов углерода группы 4-СН при Δ 50.07–55.13 м.д., а также двух сигналов углеродов этоксигруппы при Δ 13.69–14.40 м.д. (CH_3) и Δ 59.63–60.18 м.д. (OCH_2).

Изучение антимикобактериальной активности синтезированных соединений проводили на штамме *Micobacterium terrae*. Данный штамм является непатогенным и рекомендован для использования в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности [7]. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальных ингибирующих концентраций (далее — МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. В параллельных экспериментах в качестве эталона использовали пипразинамид, который обладает микобактерицидным действием и используется для лечения туберкулеза [7].

Таблица — Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

Соединение	МИК, мкг/мл	Соединение	МИК, мкг/мл	Соединение	МИК*, мкг/мл
4a	200	4d	>200	5c	200
4b	200	5a	100	5d	>200
4c	200	5b	100	Пипразинамид	200

Заключение. В результате проведенных экспериментов установлено, что некоторые из исследованных соединений обладают антимикобактериальной активностью, которая оказалась выше в сравнении с пипразинамидом. Полученные данные несомненно будут полезны при проведении дальнейшего направленного исследования по синтезу микобактерицидов ряда фторсодержащих дигидропиримидинов.

Также следует отметить, что в результате проведенного исследования нами синтезирован ряд фторсодержащих дигидропиримидинов, которые могут быть использованы в качестве эталонных веществ при изучении биологической активности других фторсодержащих веществ данного класса.

Литература

- Sandhu, S. S., Sandhu, J. S. // *Arkivoc.* — 2012 — № 1. — P. 66–133.
- Kappe, C. O. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 35. — P. 1043–1052.

3. Hu, E. H., Sidler, D. R., Dolling, U.-H. // *J. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 63, № 10. — P. 3454–3457.
4. Falsone, F., S., Kappe, C. O. // *Arkivoc.* — 2001. — Part II. — P. 122–134.
5. Borse, A., Patil, M., Patil, N., Shind, R. // *ISRN Org. Chem.* — 2012. — Article ID 415645. — 6 p.
6. Dandia, A., Saha, M., Taneja, H. // *J. Fluor. Chem.* — 1998. — Vol. 90. — P. 17–21.
7. Ковганко, Н. Н., Ковганко, В. Н., Слабко, И. Н. // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сер. хім. навук.* — 2017. — № 1. — С. 66–72.

Antimicrobial properties of fluorine containing dihydropyrimidinones

Kauhanka H. H.¹, Kauhanka V. N.², Slabko I. N.²

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Educational Establishment “The Belarusian State Technological University”,
Minsk, Republic of Belarus*

4-Fluoraryl-dihydropyrimidinones were prepared by the condensation of ethyl acetoacetate and ethyl benzoylacetate with urea and fluorine containing benzaldehydes. Antimicrobial properties of the synthesized compounds were studied.

Keywords: Biginelli reaction, fluorine containing benzaldehydes, dihydropyrimidinones, antimicrobial activity.

Поступила 19.09.2019

УДК 615.322:615.451.16

Влияние параметров термической обработки травы золотарника канадского на экстракцию флавоноидов

Лукашов Р. И., Гурина Н. С.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Установлено положительное влияние предварительной термической обработки на последующую экстракцию флавоноидов из травы золотарника канадского. Экспериментально подобраны оптимальные параметры проведения предварительной термической обработки: температура обработки — 120 °С; продолжительность обработки — 1 ч; степень измельчения сырья — (500), толщина слоя сырья 2–4 мм. Качественный состав доминирующих флавоноидов в нативном и термически обработанном сырье не различался. Критическими факторами при проведении предварительной термической обработки можно считать температуру обработки и степень измельчения сырья.

Ключевые слова: золотарник канадский, термическая обработка, флавоноиды.

Введение. Золотарник канадский — травянистое растение семейства *Asteraceae*, широко произрастающее на территории Республики Беларусь. Это инвазивный вид для Беларуси, который вытесняет аборигенные виды растений, несет угрозу популяциям редких и исчезающих видов. Одним из методов борьбы с ним является скашивание надземной части (травы) два раза в год: в мае и августе [1].

Несмотря на инвазивность вида в Европе золотарник канадский включен наряду с золотарником гигантским в Европейскую фармакопею и используется для заготовки травы, стандартизацию которой проводят по флавоноидам (суммарное содержание составляет не менее 2,5 %) [2].