

Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Գ. Գ. ԲՈՒՄԱԶՅԱՆ, Գ. Ե. ՇԱՊՈՇՆԻԿՈՎԱ և Ա. Բ. ԴԱՎԻՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է 2-էթօքսիկարբոնիլ-3-պիրիդինիոմմեթիլ-4,4-դիմեթիլ-2-բուտեն-4-օղիղի յոդիդի վարքը հիմնադիտ և թթվային միջավայրում: Շուրջ է տրվել, որ նշված նյութը որպես ռեագենտ կարող է կիրառվել արծաթի և պալադիումի իոնների ամպերոմետրիկ և պոտենցիոմետրիկ տիտրման մեթոդով որոշման համար:

INVESTIGATIONS IN THE FIELD OF UNSATURATED LACTONES

A STUDY OF THE ANALYTICAL PROPERTIES OF 2-ETHOXYCARBONYL-3-PYRIDINIUMMETHYL-4,4-DIMETHYL-2-BUTENE-4 OLYDE IODIDE

A. A. AVETISSIAN, G. G. TOKMAJIAN, G. N. SHAPOSHNYKOVA and A. B. DAVTIAN

A behaviour of 2-ethoxycarbonyl-3-pyridiniummethyl-4,4-dimethyl-2-buten-4-olide iodide in the acidic and alkaline surroundings has been studied. It has been shown that this substance can be used as a reagent for the determination of silver and palladium ions by amperometric and potentiometric titration methods.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ավետիսյան Ա. Ա., Կաթեոսյան Գ. Ե., Մանգսարյան Շ. Ա., Մալոյան Ս. Գ., Դանյան Մ. Դ.—ՋՕրԽ, 1970, տ. 6, ս. 962.
2. Վալլարո Կ. Վ., Միշենկո Գ. Ա.—Именные реакции в органической химии, М., 1976, ս. 304.
3. Ավետիսյան Ա. Ա., Կոկմաձյան Գ. Գ., Դավթյան Ա. Բ., Ավետիսյան Ս. Գ.—Արմ. քիմ. թ., 1991, տ. 44, № 9—10, ս. 539.

Химический журнал Армении, т. 16, № 3—4, стр. 219—236 (1993 г.)

УДК 547.724.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ
2-БУТЕН- И 3-БУТЕН-4-ОЛИДОВ

Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ և Գ. Գ. ԿՈՒՄԱԶՅԱՆ

Երևանский государственный университет

Поступило 10 II 1992

Синтез биологически активных соединений является важной проблемой современной органической химии. Задача создания новых эффективных препаратов для лечения различных заболеваний едина для фармакологии, биологии и химии.

Ненасыщенные γ -лактоны (бутенолиды) представляют класс соединений, широко распространенных в природе. С момента их открытия по настоящее время они привлекают внимание исследователей в связи с широким спектром проявляемой биологической активности при практической нетоксичности. К известным природным биологически активным соединениям γ -лактонного ряда относятся L-аскорбиновая кислота (витамин С), пеницилловая кислота, протоанемонин, клавацин, α - и β -ангеликалактоны и др. Известен также класс природных стероидов, содержащих в своем составе бутенолидное кольцо. Соединения этого типа—карденолиды, способствуют нормальной деятельности сердечной мышцы людей и животных. Кроме природных, многие синтетические лактонные соединения применяются в производстве таких лекарственных препаратов, как строфант, ацетомидин, пилокарпин, спазмолитики группы атропина; нейротропных, снотворных, антиконвульсивных препаратов, антибиотиков и др.

Широта проявляемой биологической активности, присущей как бутенолидному кольцу, так и его разнообразным функциональным заместителям, многообразие физико-химических свойств обуславливают тот интерес, который проявляют в последние десятилетия химики и фармакологи к этому классу соединений. Однако в ранних обзорах [1, 5, 95, 96], посвященных в основном химии бутенолидов (методам их синтеза и химическим превращениям), вопросы проявляемой ими биологической активности освещены весьма неполно.

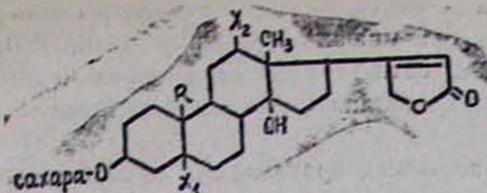
Настоящий обзор является первой попыткой полностью обобщить все имеющиеся до сих пор в литературе данные о биологической активности производных 2-бутен- и 3-бутен-4-олидов.

1. Карденолиды

Карденолиды—природные соединения стероидного строения, содержащие в своем составе ненасыщенное γ -лактонное кольцо, относятся к классу сердечных гликозидов.

Как известно, сердечные гликозиды—широко распространенные в растительном мире биологически активные вещества, обладающие способностью в весьма малых дозах оказывать специфическое (инотропное) действие на сердечную мышцу.

Обычно в молекуле сердечных гликозидов гликозильная часть (циклическая форма сахаров) связана через атом кислорода с агликоном—остатком стероидного строения, являющимся производным циклопентанофенантрена и содержащим присоединенный в положении 17 лактонный цикл. В карденолидах I в отличие от других сердечных гликозидов (в частности! буфадиенолидов) в состав агликона входит ненасыщенный пятичленный лактонный цикл, наличием которого и обусловлено специфическое действие гликозида на сердце.



Карденолиды содержатся в различных видах наперстянки, строфанта, ландыша, желтушника, олеандра, горишвета весеннего и др. В медицинской практике применяются как сами лекарственные растения, так и различные препараты—настой, экстракты, настойки. В последние годы получают также препараты индивидуальных сердечных гликозидов—строфантин, периллогенин, дигоксигенин, дигитоксигенин. В Государственную фармакопею (изд. X) включен ряд следующих препаратов-карденолидов: дигоксин (I, где сахар— $C_6H_{11}O_5-O-C_6H_{10}O_4-O-C_6H_9O_3$; $R=CH_3$; $X_1=H$; $X_2=OH$), дигиталид С или целанид (I, где сахар— $C_6H_{11}O_5-O-(COCH_3)C_6H_5O_2-O-C_7H_{10}O_2-O-C_6H_{10}O_2$; $R=CH_3$; $X_1=H$; $X_2=OH$), К-строфантин-β (I, где сахар— $C_6H_{10}O_4-O-C_7H_{13}O_2$; $R=CHO$; $X_1=OH$; $X_2=H$).

Между химической структурой и фармакологическим действием сердечных гликозидов существует определенная взаимосвязь. Носителем биологической активности является агликон, и специфическое действие карденолидов на сердце обусловлено наличием в молекуле агликона ненасыщенного пятичленного лактонного цикла, присоединенного в положении 17, и β-конфигурацией гидроксильной группы в положении 14 (при наличии в молекуле при C^{14} гидроксила α-конфигурации биологическая активность не наблюдается). На кардиотоническое действие большое влияние оказывает заместитель в положении 10. Большая часть агликонов в этом положении имеет метильную или альдегидную группу, окисление которой до карбоксильной значительно ослабляет действие на сердечную мышцу. Сахарный компонент, присоединенный в положении 3 к агликону, влияет на скорость всасывания, а следовательно, на продолжительность действия. Чем больше остатков моносахаридов в молекуле гликозида, тем активнее он действует.

Ввиду большой сложности строения синтез сердечных гликозидов, в частности, карденолидов, представляет только теоретический интерес, и источником получения сердечных гликозидов пока является лишь растительное сырье. Из-за сложности получения синтетических аналогов сердечных гликозидов работы исследователей в этой области ведутся в основном в направлении синтеза новых производных карденолидов, обладающих по сравнению с известными образцами большей физиологической активностью, с учетом вышесказанного о связи химической структуры и фармакологическим действием сердечных гликозидов.

Таким образом, поиск новых лекарственных средств в ряду карденолидов вводится в основном по двум направлениям—модификация сахарного остатка, оказывающего влияние на продолжительность действия препарата, а также введение в агликонную часть молекулы новых заместителей, усиливающих положительный инотропный эффект.

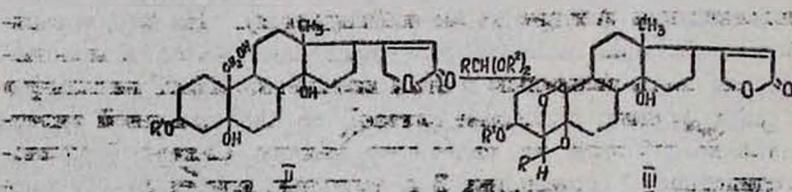
Так, в качестве новых производных предложены карденолид-рамнозиды, в состав молекул которых входит остаток сахара рамнозы в ацетальной форме [15, 41].

Предложен способ получения комплексов карденолидов с L-тирозином [9] с выраженным кардиотоническим действием, а также способ получения гемисукцинатов гликозидов, взаимодействием соответствующего гликозида с 4/2-триметилсилилэтоксн/4-оксобутановой кислотой [8].

Окислением гликозидной части карденолидов—производных дигитоксигенина—органическими перекисями, или персульфатами щелочных металлов получены новые фармакологически активные карденолиды [55].

Среди многочисленных работ по введению различных новых заместителей в агликонную часть с целью усиления положительного инотропного действия карденолидов на сердечную мышцу [14, 16, 18, 19, 20, 22, 25, 40, 50, 52, 53, 55, 57, 107] следует отметить лишь наиболее, на наш взгляд, интересные.

Так, ацетали ароматических карденолидов III получают реакцией соединений формулы II с избытком диалкилацетала $RCH/OR^2/2$ в присутствии кислоты в качестве катализатора, при температурах от -15° до температуры кипения реакционной смеси [16].



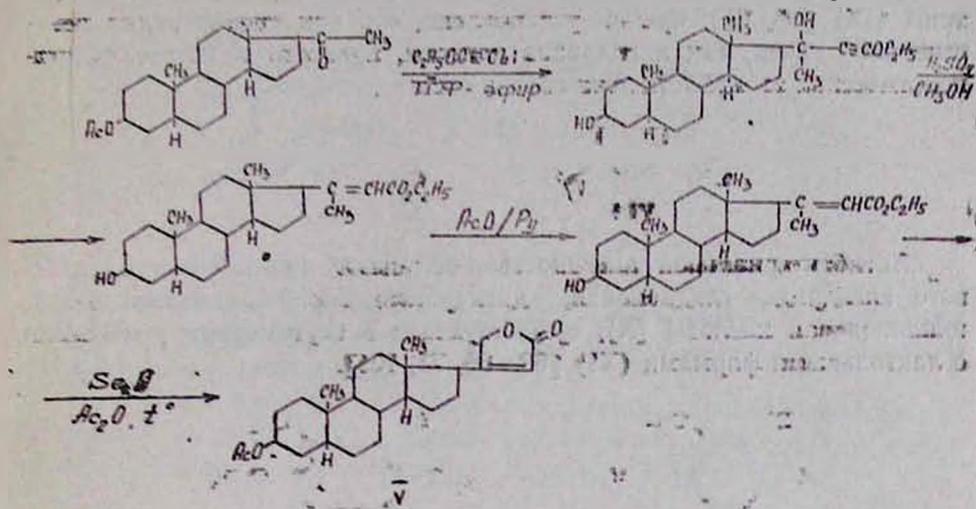
R — незамещенный или замещенный арил или гетероарил; R' — незамещенный или замещенный гликозидный остаток, например, незамещенный или замещенный дигитоксозильный или рамнозильный остаток; R² — алкил.

Запатентован способ получения ацелированием соответствующих производных 22-ацидоэтикард-20/22/-енолидов, ингибирующих Na/K-активированную АТФ-фосфогидролазу клеточных мембран сердечной мышцы и предлагаемых для терапии сердечной недостаточности [53].

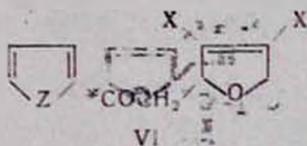
На базе известных препаратов дигитоксигенина и дигоксина осуществлен синтез новых ценных производных: 2-ацетата 6α-метилдигоксигенина [107], β-метилдигоксина [52], применяемого для замедления ритма сердца.

В качестве кардиотонических лекарственных веществ предложены клараты дигитоксигенина и циклодекстрина [19].

Осуществлен синтез бутенолидного цикла в карденолиде V из 17-ацетильного производного циклопентафениантрена IV согласно следующей схеме [91]:

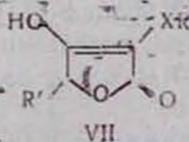


В качестве кардиотонических средств известны также производные 2-бутен-4-олидов (5H-фуран-2-онов), не относящиеся к карденолидам. Так, производные формулы VI, которые получают взаимодействием 2-ацетилфурана или 2-ацетилтофена с 3,4-дигалоген-5-гидрокси-5H-фуран-2-оном в присутствии дегидратирующего агента, пригодны в качестве кардиотонических и противоаритмических лекарственных веществ [28].



X — галоген. Z — O или S

А соединения формулы VII пригодны для лечения, предупреждения и уменьшения интенсивности симптомов различных заболеваний сердца — ишемической болезни, ишемической нефропатии, т.д.

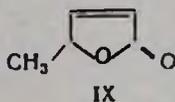
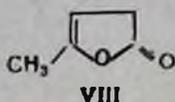


R' — алкил; R — H или алкил; XR — фенил или бензил; XR — бензил или оксифенил

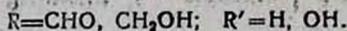
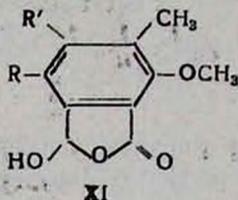
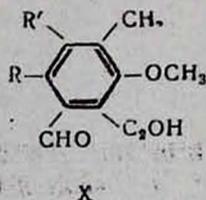
2. Антибиотики, антибактериальные и антивирусные вещества

Многие природные и синтетические вещества с антибактериальным и антивирусным действием содержат в своем составе ненасыщенное γ -лактонное кольцо, наличием которого и обусловлены (как будет рассмотрено ниже) вышеуказанные свойства.

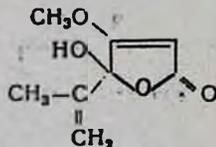
Бактерицидными свойствами обладают α -(VIII) и β -ангеликалактоны (IX) [66, 81], причем установлено, что как гидрирование ненасыщенной связи, так и гидролиз лактона, приводят к потере фармакологической активности этих соединений.



Антибактериальной активностью обладают производные о-фталевого ангидрида—гладиоловая, дигидрогладиоловая, циклопальдовая, циклополовая кислоты (X), существующие в таутомерном равновесии с лактольными формами (XI) [63—65, 71, 101].

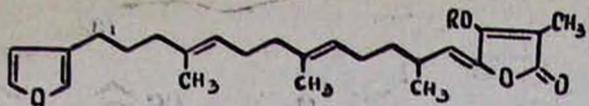


Пеницилловая кислота (XII), а также её метиловый эфир и ацилпроизводное обладают сильной антибиотической активностью [77, 78], которая,

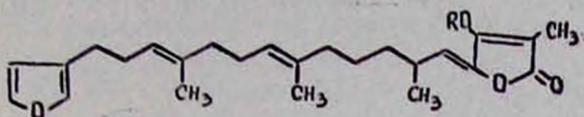


по мнению авторов, исследовавших связь между строением и антибиотической активностью, обусловлена наличием $-\text{CH}=\text{C}=\text{O}$ группировки, способной присоединять сульфгидрильные группы, присутствующие в бактериальных белках [77]. Исследована также токсичность пеницилловой кислоты, определена минимальная летальная доза при перентеральном (130 мг/кг) и пероральном (715 мг/кг) введении [111].

Из губки *Ircinia strobilina* выделены антибиотики стробилин (XIII) и варнабилин (XIV) и установлена их структура [73, 98].



XIII

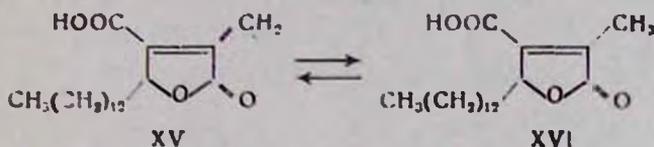


XIV

R=H или CH₃

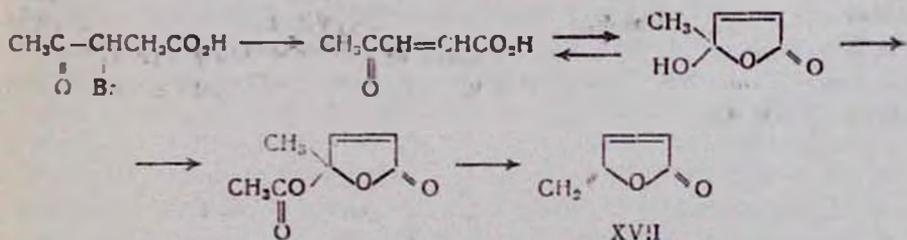
Из индийского лишайника выделена обладающая антибиотическими свойствами лепрапиновая кислота, также содержащая в своем составе бутенолидное кольцо [88].

Выяснена структура и осуществлен полный синтез d,l-протолихестериновой кислоты (XV), выделенной из исландского мха и легко изомеризующейся в лихестериновую кислоту (XVI) [105].

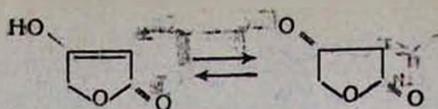


Антибиотик лепнохлорин—2-метил-4-гидрокси-4-хлорметил-2-бутен-4-олид—обнаружен в вырабатываемой муравьями плесени [89]. Через ряд превращений, исходя из днаниона 2-фенилтиопропионовой кислоты и аллилметоксиметилового эфира, осуществлен синтез лепнохлорина [70].

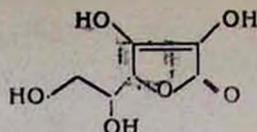
Осуществлен также синтез известного антибиотика протоанемонина (XVII), выделенного ранее из растительного сырья [62, 87, 100].



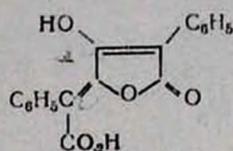
Весьма ценными антибактериальными средствами являются тетроновая кислота (XVIII)—3-гидрокси-2-бутен-4-олид и её многочисленные производные, в частности, L-аскорбиновая кислота (витамин С, XIX), пульвиновая (XX), вульпиновая (XXI) и др. [39, 74, 76, 79, 90].



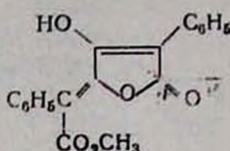
XVIII



XIX

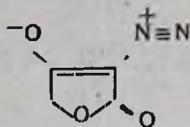


XX

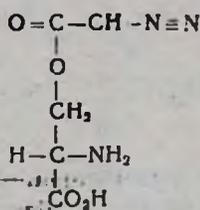


XXI

Антимикробной активностью обладают 3-/1'-иминоалкил/тетроновые кислоты и их комплексы с двухвалентной медью [106], а также диазосоединения бутенолидов [93]. Диазотетроновый ангидрид (XXII) активен по отношению некоторых неоплазий, причем аналогичной активностью обладает О-диазоацетил-L-серин (XXIII), на основании чего авторы исследования предполагают, что антимикробная активность обусловлена наличием $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CHN}_2$ группировки в молекулах указанных соединений [93].



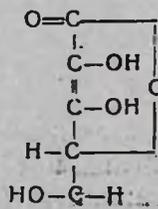
XXII



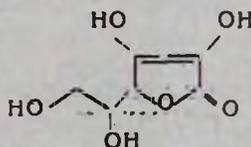
XXIII

Кальций пульвинаты применяются против туберкулезных бактерий [90].

Широко известный витамин С (аскорбиновая кислота, XIX), содержащийся в свежих овощах, фруктах, ягодах, иглах хвой, плодах шиповника и др., обладает широким спектром биологического действия, в частности, антибактериальным. По химическому строению аскорбиновая кислота представляет γ -лактон-2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты (XIXa, б).



XIXa



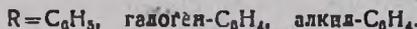
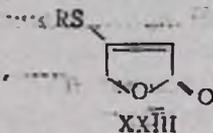
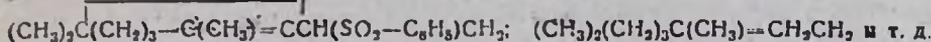
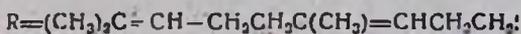
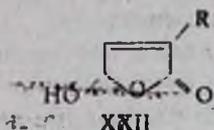
XIXб

Два асимметрических атома углерода обуславливают существование четырех оптических изомеров, однако только L-изомер является физиологически активным. Аскорбиновую кислоту получают как из растительного сырья, так и синтезируют из D-глюкозы. Установлено, что витаминная активность L-аскорбиновой кислоты обусловлена наличием 2-бутен-4-олидной системы [11]. Для усиления фармакологического эффекта и увеличения стабильности препарата получены 2-полифосфатные эфиры аскорбиновой кислоты [56].

Антибиотической активностью обладают продукты взаимодействия дигидроаскорбиновой кислоты с аминокислотами [110].

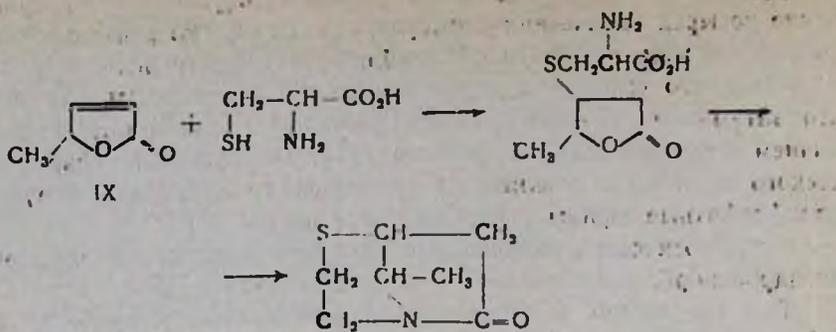
Ряд соединений с антивирусной активностью получен на основе 2-функционально замещенных (2-циан-, 2-ацетил-, 2-этоксикарбонил-, 2-карбокси- и др.) 3,4,4-триметил-2-бутен-4-олидов и производных 3-бутен-4-олидов [2—4, 13]. Полученные соединения обладают активностью по отношению вируса герпеса, вируса гриппа, а также по отношению вируса ВЭЛ (венесуэльского энцефаломенингита лошадей).

Предложен способ получения обладающих противодепрессивной активностью производных α -/или β -R- γ -гидроксипропенолидов (XXII) [30] и 3-фенилпентибут-2-ен-4-олида (XXIII) [31].



В ряде работ изучен механизм взаимодействия ненасыщенных γ -лактонов с микроорганизмами [66, 67, 72, 84, 99].

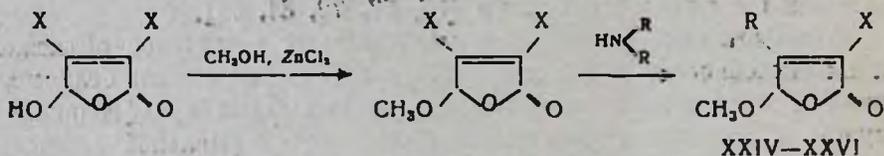
Антибиотическая активность непредельных γ -лактонов объясняется их способностью легко реагировать с бактериальными белками, а также с некоторыми ферментами, содержащими сульфгидрильные группы и имеющими большое значение для нормальной жизнедеятельности микроорганизмов [66, 67, 72]. Предполагается, что бактерицидное действие бутенолидов связано со способностью двойной связи лактона присоединять SH-группы, которые присутствуют в бактериальных белках, тем самым тормозятся процессы, связанные с развитием бактерий. Была специально изучена реакция цистеина с некоторыми ненасыщенными лактонами, в частности, ангеликалактоном (IX) [66, 67]. Реакция протекает по следующей схеме:



3. Противоопухолевые средства

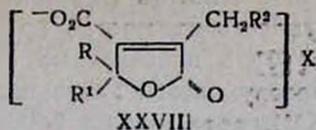
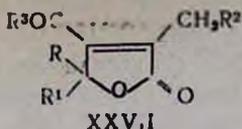
В последнее время химиотерапия опухолей, основной задачей которой является изыскание веществ, задерживающих рост злокачественных новообразований, достигла значительных успехов. Опыт клинического применения противоопухолевых препаратов показал, что путь поиска универсального препарата, эффективно действующего на все виды опухолей, мало перспективен. Это создает настоятельную необходимость синтеза различных противоопухолевых препаратов, избирательно действующих на определенные виды опухолей. С этой точки зрения настоятельной необходимостью является поиск новых противоопухолевых средств также среди производных ненасыщенных пятичленных лактонов, многие представители которых обладают определенным канцеростатическим и канцеролитическим действием. Так, противоопухолевую активность проявляет α,β -дихлоро- γ -*p*-метоксифенилкротонолактон, испытанный при лейкемии мышей [94].

Синтез γ -метокси- β -диэтиламино- α -хлор/бром- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -кротонолактона (XXIV), его β -тетраметиленамино- (XXV) и β -пентаметиленамино аналогов (XXVI), осуществленный на основе α,β -дихлор/дибром/ γ -гидрокси- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолида, привел к получению новых соединений с противоопухолевой активностью, хотя и по сравнению с исходными веществами эта активность выражена несколько слабее [112].



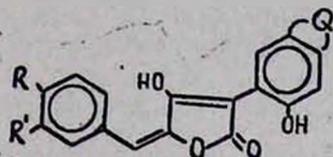
X — Cl или Br; XXIV, R = N(C₂H₅)₂; XXV, R = NCH₂(CH₂)₂CH₃;
XXVI, R = NCH₂(CH₂)₃CH₃.

Предложены обладающие кардиостатическим действием соединения формул XXVII и XXVIII [21].



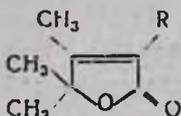
R и R¹ — алкил или R + R¹ — алкилен; R² — галоген, CH₃SO₂O или TsC;
 R³ — алкоксил, алкенилоксил, NH₂, алкиламино, диалкиламиногруппа;
 X — алкиленди ксигруппа, фенилендиоксигруппа

Соединения формулы XXIX используются для профилактики и лечения наряду с другими также раковых заболеваний [23].



R — OH, R¹ — CH₂CH=C(CH₃)₂ или R + R¹ — OCH[C(CH₃)₂OH] · H₂;
 Q — —OCH[(CH₃)₂CH]CH₂—, —OC(CH₃)₂CH=CH—.

Известно [12], что при развитии опухолей происходят характерные изменения окислительно-восстановительного потенциала и динамики гемолиза крови. При изучении противоопухолевой активности 2-циано- (XXX), 2-этоксикарбонил- (XXXI) и 2-ацето-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олидов (XXXII), был применен метод измерения окислительно-восстановительного потенциала крови мышей, зараженных асцитной карциномой Эрлиха на фоне известного канцеролитика — сарколизина [12].



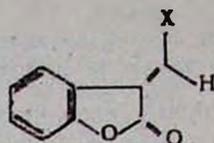
XXX, R=CN; XXXI, R=CO₂C₂H₅; XXXII, R=COCH₃.

Испытания показали, что все три вещества, но особенно XXX, обладают канцеролитическим эффектом, причем ингибирование роста опухоли в случае действия веществ хорошо отражается на динамике изменения окислительно-восстановительного потенциала и гемолиза эритроцитов крови.

В последние годы получены данные относительно противоопухолевой активности Δ⁸-7-бутенолидов. По данным Национального ракового института США, α-ангеликалактон (VIII) ингибирует вызываемую 7,12-диметилбензантраценом или бензопиреном неоплазию молочной железы и преджелудка крыс и мышей [80, 109]. Кроме того, α-ангеликалактон увеличивает ингибирующую способность фермента — глутатион-S-трансферазы относительно неоплазии [102—104].

Обладают ценными фармакологическими свойствами, в частности, противоопухолевыми, многие производные бензо-2/3Н/- и бензо-2/5Н/-фуранонов [6] и производные 1-фталидил-5-фторурацила [17].

Противоопухолевой активностью обладают также соединения формулы XXXIII, производные 2/3Н/-бензофуранонов [7, 10].



XXXIII

X — OAc, OBr, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}$ -, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}$ -, $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{O}$ -, $4\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}$ -, морфолино-, пиперидино-, пирролидино-.

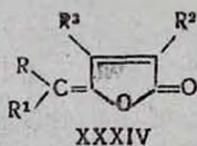
4. Вещества, оказывающие противоартритное действие

Среди соединений, оказывающих противоартритное действие и применяемых в различных фармацевтических составах для лечения заболеваний суставов, встречаются многочисленные производные тетрановых кислот, в частности, пульвиновой (XX), вульпиновой (XXI) и т. д.

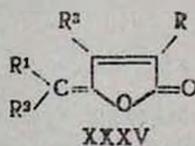
Так, в противоартритные составы входят метиловые и этиловые эфиры пульвиновой кислоты [48] и её акрилоил, метакрилоил, кротонила, циннамоил производные [46].

При лечении артрита рекомендуется применять такие производные тетрановой кислоты, как 1,4-лактоны 2,5-дифенил-3,4,6-триокси-2,4-гексадиеновых кислот [45, 47], а также пиридилкетипинолактоны [42]. Методы синтеза всех указанных соединений идентичны и осуществляются по общей схеме, исходя из фенилацетонитрила и этилоксалата [46, 48].

Соединения XXXIV и XXXV—производные 4-циклогексилвульпиновой кислоты—обладают наряду с противоартритным также анальгетическим и противовоспалительным действием [44].



XXXIV



XXXV

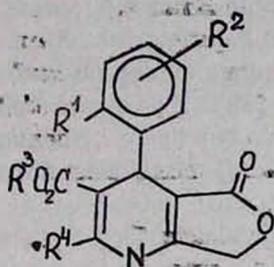
R — незамещенный или замещенный фенил, R¹ — метоксикарбонил; R² — 4-циклогексилфенил; R³ — OH, акрилил-, метакрилил-, диметилакрилил-, кроноил- или циннамоилкислотная группа.

Гетероциклические аминокетилэфирные микофенолового кислоты и их производные, в частности, морфолиноэтиловый эфир (E)-6¹-(1,3-дигидро-4-гидрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-5-изобензофуранил)-4-метил-4-гексеновой кислоты применяются в лекарственных составах для лечения различных заболеваний—воспалений, псориаза, а также ревматоидного артрита [58, 59].

5. Антидиабетические вещества

Среди соединений бутенолидного ряда имеются вещества, проявляющие гипогликемическую активность, т. е. обладающие специфической способностью регулировать углеводный обмен в организме, усиливать усвоение тканями глюкозы и способствовать её превращению в гликоген.

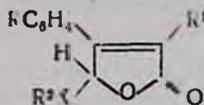
Так, запатентован способ получения обладающих гипогликемической активностью и пригодных для лечения сахарного диабета соединений формулы XXXVI [60, 61].



XXXVI

R — алкил C₁-C₃, аллил, карбоксиалкил или карбоксиалкил; R¹ — F, Cl, Br, CH₃, CH₃S, CN, CF₃, NO₂; R² — H, F, Cl; R³ — алкил C₁-C₆, алкоксиалкил, алкилтиоалкил, фенилалкил и др.; R⁴ — CH₃, CH₂OCH₃, (CH₂)₂NCH₂CH₃.

Соединения формулы XXXVII способны ингибировать альдоредуктазу и применимы для лечения осложнений после диабета, в частности, диабетических катаракт и (или) невротий [29, 54].



XXXVII

R = H, CF₃, галоген или галогензамещенный алкил; R¹ = CO₂C₂H₅, OCH₂C₆H₅ и др.; X = алкилен.

6. Антиульцерогенные вещества

Известно, что роль используемых при консервативном лечении язвенной болезни препаратов, применяемых наряду с седативными средствами, заключается в ускорении эпителизации тканей. Вещества, проявляющие подобную антиульцерогенную активность, имеются и среди производных бутенолидов. Противоязвенная активность обнаружена у синтезированных японскими химиками производных 3-{3-оксо-спиро[бензофуран-2/3Н/-1'-циклопропан]-5-ил}-акриловой кислоты [85, 86].

Противоязвенным действием, наряду с болеутоляющим, обладают производные R-спиробензо[b]фуран-2/34/-1¹-циклопропан-3-онов (где R-5-ацетил, 7-ацетил, или 5-(1-оксизтил)) [51]. А вышеупомянутые производные 2/5H/-фуранона формулы VI пригодны также в качестве противоязвенных средств [28].

7. Вещества разнообразного фармакологического воздействия

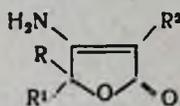
Взаимодействие 2-окси-3-/3¹,3¹-диметилакрилоил/-2-бутен-4-олида и 2,3-/4¹-пирон¹-2-бутен-олида с первичными и вторичными аминами приводит к 2-окси-3-R-бутенолидам (R=а, 3-бензиламино-3-метилбутирил; б, 1-окси-3-этиленимино-3-метилбутенил; в, 1-окси-3-анизидино-3-метил-1-бутенил; г, 1-окси-3-фенетидино-3-метил-1-бутенил; д, 3-бензиламинакрилоил; е, 3-(3¹-пиридинметиламино)-акрилоил; ж, 3-(4¹-пиридинметиламино)акрилоил [69]. В результате изучения (на мышах) физиологической активности полученных соединений установлено, что два последних из них (е и ж) обладают болеутоляющим действием, сравнимым с амидопирином.

Вышеупомянутый R-спиробензо [b] фуран-2/3H/, 1¹-циклопропан-3-он /R=5-ацетил-, 7-ацетил-, или 5-(1-оксизтил) /обладают, наряду с противоязвенным, болеутоляющим действием [51].

2-Циано- и 2-циано-4-метил-2-бутен-4-олиды нашли применение в склеивающих составах в костной хирургии [43].

Производные микофеноловой кислоты оказывают противомикробное и противогрибковое действие при пероральном и наружном употреблении в дозах 1—10 г 3—4 раза в день [49].

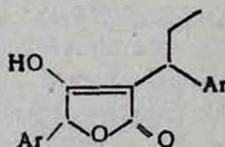
В качестве гипотензивных лекарственных средств рекомендуются соединения формулы XXXVIII, получаемые циклизацией эфиров формулы $R R^1 C(OR^2) C(NH_2) = CR^2 CO_2R^4$ (R²— защитная группа, R⁴-алкил) при обработке их галогидоводородами в апротонном растворителе [24].



XXXVIII

R и R¹ — H, алкил, арил, аракил или R + R¹ — диацетилен; R²—H или алкил.

Антикоагулянтами крови являются соединения XXXIX, производные 3-/1-арилпропил/-тетроновых кислот [97].



XXXIX

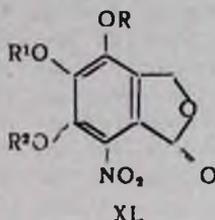
Ar — фенол, хлорфенол, гидроксифенол.

Ингибитором ферментов, в частности, рибонуклеазы является α -ангеликалактон [92]. Производные кротонолактонов, например, 3-(3-фенилпропил)-4-гидроксикротонолактон, применяются в качестве разжижающих средств для различных лекарств—келлина, кортикостерона, аминопирина [35].

Среди производных бутенолидов есть физиологически активные вещества, одновременно оказывающие разностороннее фармакологическое воздействие. Так, предложен способ получения 3-R-5-R¹-5-R²-2/5H/-фуранонов (R—H или алкил; R¹, R²—H, алкил, фенил, бензил или R¹+R²—полиметилен), обладающих карциностатическим, антибактериальным и гипотензивным действием [32, 33].

Гетероциклические аминокалиловые эфиры микофеноловой кислоты используются в качестве иммунодепрессантов и противовоспалительных препаратов, применяются при лечении ревматических артритов, а также обладают противоопухолевым, антивирусным и антипсориазическим действием [58, 59].

Нитрофталиды формулы XL пригодны в качестве полупродуктов синтеза тритоквалина, являющегося лекарственным средством для лечения аллергических заболеваний и болезней печени [26].



R, R¹, R² — алкил.

При заболеваниях печени и аллергических заболеваниях также рекомендуется использование аминокталидилизохинолинов [27].

Запатентованы также производные бутенолидов, являющиеся одновременно антигистаминными, атарактическими и антиконвульсивными препаратами [37], оказывающие седативное [36], а также нейротропное и снотворное действие [38].

Бутенолидное кольцо содержится в целом ряде физиологически активных природных соединений, оказывающих разнообразное физиологическое воздействие [68, 75, 82, 83, 108], структура которых выяснена, а для некоторых, например, пировеллеролактона [75], разработан общий путь синтеза.

8. Заключение

Таким образом, как видно из представленного обзора, производные 2- и 3-бутен-4-олидов обладают весьма широким спектром фармакологической активности и являются перспективным классом гетероциклических соединений в плане поиска новых эффективных лекарственных средств.

1. Аветисян А. А., Дангян М. Т.—Усп. хим.,—1977, т. 46, № 7, с. 1250.
2. Аветисян А. А., Джанджапанян А. Н., Назарян Р. Г.—Хим.-фарм. ж., 1982, № 6, с. 39.
3. Аветисян А. А., Назарян Р. Г., Джанджапанян А. Н.—Хим.-фарм. ж., 1982, № 7, с. 15.
4. Аветисян А. А., Джанджапанян А. Н., Галстян А. В.—Хим.-фарм. ж., 1982, № 8, с. 21.
5. Аветисян А. А., Токмаджян Г. Г.—ХГС, 1987, № 6, с. 723.
6. Авт. свид. 36703 (1985) НРБ.—РЖХим, 1987, № 5, 0123П.
7. Авт. свид. 247563 (1988), ЧССР—Там же, 1989, № 3, 032П.
8. Авт. свид. 253083 (1988), ЧССР—Там же, 1989, № 2, 0146П. —
9. Авт. свид. 254288 (1988), ЧССР—Там же, 1989, № 15, 0157П.
10. Авт. свид. 255176 (1988), ЧССР—Там же, 1989, № 5, 036П.
11. Березарский В. М.—Химия витаминов. М., 1973.
12. Голян С. А., Карагулян Э. А.—Уч. зап. ЕГУ, 1975, № 2, с. 104.
13. Джанджапанян А. Н., Аветисян А. А., Каспарян Б. К.—Арм. хим. ж., 1982, т. 35, № 3, с. 168.
14. Заважков В. И., Пономарев Ф. Г., Тухачева Л. И.—Электроника и химия в кардиологии. Воронеж, 1984, с. 348.
15. Заявка 2217404 (1973), ФРГ—РЖХим, 1974, № 21, Н466П.
16. Заявка 2350392 (1975), ФРГ—Там же, 1975, № 24, 0305П.
17. Заявка 59-93075 (1984), Япония—Там же, 1985, № 12, 0120П.
18. Заявка 59-204188 (1984), Япония—Там же, 1985, № 23, 0165П.
19. Заявка 60-75481 (1985), Япония—Там же, 1986, № 7, 0141П.
20. Заявка 60-132982 (1985), Япония—Там же, 1986, № 9, 0139П.
21. Заявка 60-142974 (1985), Япония—Там же, 1986, № 20, 057П.
22. Заявка 60-204777 (1985), Япония—Там же, 1986, № 11, 0167П.
23. Заявка 60-228471 (1985), Япония—Там же, 1986, № 24, 078П.
24. Заявка 61-33182 (1986), Япония—Там же, 1987, № 3, 054П.
25. Заявка 61-37778 (1986), Япония—Там же, 1987, № 2, 0150П.
26. Заявка 61-151184 (1986), Япония—Там же, 1987, № 17, 0107П.
27. Заявка 61-152686 (1986), Япония—Там же, 1987, № 20, 0136П.
28. Заявка 61-212578 (1986), Япония—Там же, 1987, № 20, 060П.
29. Заявка 61-267567 (1986), Япония—Там же, 1988, № 9, 038П.
30. Заявка 62-29687 (1987), Япония—Там же, 1988, № 7, 045П.
31. Заявка 62-266986 (1987), Япония—Там же, 1989, № 4, 041П.
32. Заявка 63-93774 (1988), Япония—Там же, 1989, № 9, 021П.
33. Заявка 63-93775 (1988), Япония—Там же, 1989, № 11, 031П.
34. Заявка 63-152374 (1988), Япония—Там же, 1989, № 24, 068П.
35. Пат. 1058697 (1959), ФРГ, Chem. Abstr., 1961, v 49, № 9797.
36. Пат. 1049283 (1968), Англия—РЖХим, 1968, № 1; Н403П.
37. Пат. 1238907 (1967), ФРГ—Там же, 1969, № 17, Н299П.
38. Пат. 16649 (1969), Япония—Там же, 1970, № 15, Н427П.
39. Пат. 1276061 (1972), Англия—Там же, 1973, № 5, Н342П.
40. Пат. 1768143 (1972), ФРГ—Там же, 1973, № 2, Н340П.
41. Пат. 2001364 (1972), ФРГ—Там же, 1973, № 14, Н448П.
42. Пат. 3714173 (1973), США—Там же, 1973, № 24, Н352П.
43. Пат. 3729488 (1973), США—Там же, 1974, № 13, Н273П.
44. Пат. 3752829 (1973), США—Там же, 1974, № 13, Н352П.
45. Пат. 3772341 (1973), США—Там же, 1974, № 23, Н348П.
46. Пат. 3818092 (1974), США—Там же, 1975, № 6, 093П.
47. Пат. 3821398 (1974), США—Там же, 1975, № 7, 045П.
48. Пат. 3826839 (1974), США—Там же, 1975, № 10, 0142П.
49. Пат. 3868454 (1975), США—Там же, 1975, № 23, 0295П.

50. Пат. 1568499 (1976), ФРГ—Там же, 1976, № 5, 0178П.
51. Пат. 1109050 (1984), СССР—Там же, 1985, № 7, 095П.
52. Пат. 39367 (1984), СФРЮ—Там же, 1987, № 13, 0178П.
53. Пат. 227139 (1985), ГДР—Там же, 1986, № 12, 0180П.
54. Пат. 4585789 (1986), США—Там же, 1987, № 5, 087П.
55. Пат. 185355 (1987), ВНР—Там же, 1989, № 10, 0159П.
56. Пат. 4647672 (1987), США—Там же, 1988, № 1, 0165П.
57. Пат. 256134 (1988), ГДР—Там же, 1988, № 23, 0116П.
58. Пат. 4748173 (1988), США—Там же, 1989, № 5, 028П.
59. Пат. 4808592 (1988), США—Там же, 1989, № 22, 053П.
60. Пат. 250693 (1988), СССР—Там же, 1989, № 12, 064П.
61. Пат. 250694 (1988), СССР—Там же, 1989, № 11, 047П.
62. *Birkinslaw J. H., Oxford A. E.* — *Biochem. J.*, 1936, v. 30, p. 394.
63. *Birkinslaw J. H., Ralstrick H., Ross D. J.* — *Biochem. J.*, 1952, v. 50, p. 610.
64. *Brian P. W., Curtis P. J., Grove J. F.* — *Nature*, 1946, v. 157, p. 697.
65. *Brian P. W., Curtis P. J., Hemming H. G.* — *J. Gen. Microbiol.*, 1948, v. 2, p. 341.
66. *Cavallito Ch. J., Haskill T. H.* — *J. Amer. chem. Soc.*, 1945, v. 67, p. 1991.
67. *Cavallito Ch. J., Fruehauf D. M., Bailey J. H.* — *J. Amer. chem. Soc.*, 1948, v. 70, p. 3724.
68. *Chemnitz K. H., Holman H.* — *Pharm. Zentralhalle*, 1960, v. 9, p. 290, *Chem. Abst.*, 1961, v. 55, № 899.
69. *Couquelet J., Couquelet J., Bastide J.* — *Trav. Soc. pharm. Montpellier*, 1973, v. 33, p. 299, *РЖХим.*, 1974, № 13Ж, 325.
70. *Donabauer J. R., McMorris T. C.* — *Tetrah. Lett.*, 1980, № 21, p. 2771.
71. *Duncanson L. A., Grove J. F., Zealley J.* — *J. chem. Soc.*, 1953, p. 3637.
72. *Evans W. Ch., Smith B. S. W., Linstead R. P.* — *Nature*, 1951, v. 168, p. 772.
73. *Faulkner D. J.* — *Tetrah. Lett.*, 1973, № 39, p. 3821.
74. *Fleming F., Harley—Mason J.* — *J. chem. Soc.*, 1963, p. 4778.
75. *Frobord J., Magnusson G., Thoren S.* — *J. Org. Chem.*, 1975, v. 40, p. 1595.
76. *Fujukawa F., Nakajima K., Wadai O.* — *J. Pharm. Soc., Japan*, 1953, v. 73, p. 250.
77. *Gelger W. B., Cohn J. E.* — *J. Amer. chem. Soc.*, 1945, v. 67, p. 112.
78. *Gorbach G., Frlendrich W.* — *Osterreich, chem. Ztg.*, 1949, Bd. 50, S. 93, *Chem. Abst.*, 1950, v. 44, № 5813.
79. *Haynes L. J., Piltner J. R.* — *Quart. Rev.*, 1960, v. 14, p. 292.
80. *Toanna Y. M., Wilson A. G. E., Anderson M. W.* — *Cancer Res.*, 1982, v. 42, n. 4, p. 1199, *Chem. Abs.*, 1982, v. 96, № 194905z.
81. *Tvakura V., Nagakubo K.* — *J. chem. Soc. Japan*, 1956, v. 59, n. 1, p. 476.
82. *Jones E. R. H., Whitting M. C.* — *J. Chem. Soc.*, 1949, p. 1419.
83. *Jones E. R. H., Whitting M. C.* — *J. chem. Soc.*, 1949, p. 1423.
84. *Keller—Schlerlein W., Michailov's M. Z., Prelog V.* — *Helv. chem. Acta*, 1958, v. 41, p. 220.
85. *Kitazawa M., Akanane M., Nakano J.* — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1989, v. 109, n. 4, p. 232, *РЖХим.*, 1989, № 22Ж248.
86. *Kitazawa M., Akahane M., Nakano J.* — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1989, v. 109, n. 4, p. 241, *РЖХим.*, 1989, № 22Ж249.
87. *Klosa J.* — *Pharmazie*, 1952, v. 7, p. 687.
88. *Mittal O. P., Seshadri T. R.* — *J. chem. Soc.*, 1955, p. 3053.
89. *Nair M. S. R., Hervey A.* — *Phytochemistry*, 1979, v. 18, n. 2, p. 326.
90. *Naito M., Shihoda A., Ohta H.* — *J. pharm. Abts*, 1953, v. 73, p. 433, *Chem. Abst.*, 1953, v. 47, № 7590.
91. *Nambara T., Goto J.* — *Chem. and Pharm. Bull.*, 1973, v. 21, p. 2209, *РЖХим.*, 1974, № 14Ж558.
92. *Philpot J. St., Stanier J. E.* — *Biochem. J.*, 1963, v. 57, p. 373.
93. *Pons L., Veldstra H.* — *Rec. Trav. Chim.*, 1955, v. 74, p. 1217.

94. *Pujman V.* — *Ceskoslov. AkaJ. VeJ.*, 1956, v. 66, p. 1, *Chem. Abst.*, 1957, v. 51, № 2171.
95. *Rao Sh.* — *Chem. Rev.*, 1954, v. 64, p. 353.
96. *Rao Sh.* — *Chem. Rev.*, 1976, v. 76, p. 625.
97. *Rehse K., Schlinke J., Bocherl G.* — *Archiv der Pharm.*, 1979, Bd. 312, № 5, S. 390.
98. *Rothberg T., Shablak P.* — *Tetrah. Lett.*, 1975, № 10, p. 769
99. *Sistrion W. R., Stanler R. V.* — *Nature*, 1954, v. 174, p. 513.
100. *Shaw E.* — *J. Amer. chem. Soc.*, 1946, v. 68, p. 2510.
101. *Smith G.* — *Biochem. J.*, 1952, v. 50, p. 629.
102. *Sparnins V. L., Wattenberg L. W.* — *J. Natl. Cancer Inst.*, 1981, v. 66 (4), p. 769, *Chem. Abst.*, 1981, v. 95, № 1606a.
103. *Sparnins V. L., Chuln J., Wattenberg L. W.* — *Cancer Res.*, 1982, v. 42 (4), p. 120, *Chem. Abst.*, 1982, v. 96, № 178894g.
104. *Sparnins V. L., Venegas P. L., Wattenberg L. W.* — *J. Natl. Cancer Inst.*, 1982, v. 68 (3), p. 493, *Chem. Abst.*, 1982, № 210536n.
105. *Tamelenvan E. E., Buch S. R.* — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, v. 80, p. 3079.
106. *Tanaka K., Mutsuo K., Nukuizami Y.* — *Chem. Pharm. Bull.*, 1979, v. 27, № 8, p. 1901.
107. *Valkovi U., Corsi B., Tnocenti S.* — *Farmaco Ed. Sci.*, 1975, v. 30, № 7, p. 597, *РЖХим.*, 1975, № 24 E88.
108. *Veldstra H., Hvinga E.* — *Rec. Chim.*, 1943, v. 62, p. 841.
109. *Wattenberg L. W., Lam L. K. T., Fladmoe A. V.* — *Cancer. Res.*, 1979, v. 39, № 5, p. 1651, *Chem. Abst.*, 1979, v. 91, № 68301h.
110. *Yano M., Hayashi T., Numiki M.* — *Chem. Lett.*, 1974, p. 1193, *РЖХим.*, 1975, № 8, E 59.
111. *Zeller A., Muttis T.* — *Deut. Gesundheitsw.*, 1946, Bd. I, S. 499, *Chem. Abst.*, 1947, v. 4, № 2161.
112. *Zikan V., Kakac B., Semonsky M.* — *Coll.*, 1973, v. 33, p. 1031, *РЖХим.*, 1973, № 20Ж140.