

УДК 547:589.4

**РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ 4-(ГЕТ)АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-2-БУТЕНОВЫХ КИСЛОТ
В ТОНКОМ СЛОЕ СОРБЕНТА**

**Ф.В. Собин, Н.А. Пулина, Л.А. Чекрышкина, Е.А. Непогодина, А.С. Кузнецов,
В.Ю. Кожухарь, К.В. Липатников**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь
E-mail: fff-2005@mail.ru

Произведен подбор оптимальных условий хроматографического контроля четырех классов потенциально биологически активных производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот.

Ключевые слова: 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновые кислоты, тонкослойная хроматография.

**DEVELOPMENT OF OPTIMAL PARAMETERS FOR NEW DERIVANTS
DETERMINATION OF 4-(GET)ARYL-2-HYDROXY-4-OXO-2-BUTENIC ACIDS IN
THIN LAYER OF SORBENT**

**F.V. Sobin, N.A. Pulina, L.A. Chekryshkina, E.A. Nepogodina, A.S. Kuznetsov,
V.Yu. Kozhukhar, K.V. Lipatnikov**

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm
E-mail: fff-2005@mail.ru

We have carried out a selection of optimal conditions for chromatographic control of four classes of potentially biologically active derivants of 4-(get)aryl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenic acids.

Keywords: 4-(get)aryl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenic acids, thin-layer chromatography.

Ранее нами целенаправленно были получены новые производные 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот в следующих рядах: N-замещенных 5-арил-3-имино-3Н-фуран-2-онов (I), 2-адамантаноил-метиленигидразино-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот (II), 2-адамантаноилметиленигидразино-5-арилфуран-3-онов (III), 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобутеноатов гетариламмония (IV). Данные продукты синтеза обладают противовоспалительным, анальгетическим, гипогликемическим, антикоагулянтным, гемостатическим действием [1, 2, 3, 4, 5]. Представляло интерес более детально изучить наиболее активные соединения, в частности, провести исследование по подбору оптимальных условий их хроматографического контроля в тонком слое сорбента.

Чистоту полученных соединений подтверждали методом тонкослойной хроматографии. В процессе проведения испытания использовались пластинки марок «Silufol» УФ-254 и «Sorbfil» ПТСХ-П-А-УФ. Исследования проводили с применением 15 составов подвижных систем, описанных в литературе для анализа азотсодержащих соединений [6]. Количество наносимого вещества на линию старта составило 200 мкг. Детектирование зон проводили в видимой и УФ областях спектра и цветореагентами:

парами йода, реактивом Марки, раствором натрия гидроксида, железа (III) хлорида и меди (II) сульфата.

Исходя из химической структуры и физико-химических свойств соединений, были подобраны возможные составы элюентов. Для производных иминофуранонов I, адамантаноилметиленигидразинов II и адамантаноилметиленигидразонов III: бензол – спирт 96% (9:1), вода очищенная – спирт 96% – аммиака раствор 10% – хлороформ (30:10:5:1), вода очищенная – ацетон – спирт 96% – аммиака раствор 10% (30:1:10:5), спирт 96% – аммиака раствор 25% (8:2), ацетон – аммиака раствор 25% (95:5), хлороформ – спирт 96% – аммиака раствор 25% (9:1:1), толуол – ацетон – спирт 96% – аммиака раствор 25% (45:45:7,5:2,5), бензол – спирт 96% – аммиака раствор 25% (95:15:5), бензол – ацетон – эфир – аммиака раствор 25% (4:6:1:0,3), хлороформ – спирт 96% (8:2). Для бутеноатов гетериламмония (IV) – хлороформ – метанол (1:1), этанол – аммиак 25% (8:2), этилацетат – метанол – аммиак 25% (17:6:5), метанол – аммиак 25% (95:5), ИПС – вода – аммиак 25% (20:2:1), толуол – эфир – аммиак 25% (96:3:1).

По результатам исследования наиболее оптимальными для проведения тонкослойной хроматографии иминофуранонов I на пластинках марки «Silufol» УФ-254 являются подвижные фазы состава спирт 96% – аммиака раствор 25% (8:2) и толуол – ацетон – спирт 96% – аммиака раствор 25% (45:45:7,5:2,5); на пластинках марки «Sorbfil» ПТСХ-П-А-УФ: толуол – ацетон – спирт 96% – аммиака раствор 25% (45:45:7,5:2,5) и хлороформ – спирт 96% (8:2). Для соединений II на пластинках марки «Silufol» УФ-254 выбраны подвижные фазы состава ацетон – аммиака раствор 25% (95:5), толуол – ацетон – спирт 96% – аммиака раствор 25% (45:45:7,5:2,5) и бензол – спирт 96% – аммиака раствор 25% (95:15:5); для гидразонопроизводных III: бензол – спирт 96% (9:1), хлороформ – спирт 96% – аммиака раствор 25% (9:1:1). На пластинках марки «Sorbfil» ПТСХ-П-А-УФ оптимальное разделение анализируемых соединений и примесей наблюдалось при использовании подвижных фаз состава ацетон – аммиака раствор 25% (95:5), бензол – спирт 96% – аммиака раствор 25% (95:15:5), бензол – спирт 96% (9:1) для соединений II и бензол – спирт 96% (9:1), толуол – ацетон – спирт 96% – аммиака раствор 25% (45:45:7,5:2,5) для продуктов III. В качестве детектирующих агентов для соединений I-III предлагается использовать раствор меди (II) сульфата или натрия гидроксида, реактив Марки.

Для бутеноатов IV после проведенных опытов были выбраны две системы – хлороформ – метанол (1:1); спирт 96% – аммиака раствор 25% (8:2). При этом только на пластинках марки «Sorbfil» ПТСХ-П-А-УФ удалось достигнуть полного разделения пятен целевых соединений и примесей. В качестве детектирующего агента выбран раствор железа (III) хлорида, а также УФ облучение, т.к. полупродукты синтеза (возможные примеси) обладают желто-зеленой флюоресценцией в данной области спектра.

Выводы

Осуществлен подбор оптимальных растворителей, систем элюентов, вариантов детекции на двух типах пластин для тонкослойной хроматографии («Sorbfil» ПТСХ-П-А-УФ и «Silufol» УФ-254) для четырех классов перспективных биологически активных соединений, что может быть использовано в процессе препаративного синтеза, а также для определения чистоты и доброкачественности потенциальных фармацевтических субстанций.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 14-03-96016 p_урал_a).

Библиографический список

1. Гипогликемическая активность производных ароилпировиноградных кислот / Н.А. Пулина, Т.А. Юшкова, А.И. Краснова и др. // Фармация. – 2009. – №7. – С. 36-38.
2. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: пер. с англ. – М.: Мир, 1981. – 2 т.

3. Синтез и биологическая активность солей гетероциклических аминов и гетериламидов на основе 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот / Н.А. Пулина, В.В. Залесов, В.В. Юшков и др. // *Вопр. биол., мед. и фарм. химии.* – 2008. – №2. – С. 37-40.

4. Синтез и антикоагулянтная активность производных α -оксокарбоновых кислот / Н.А. Пулина, Ф.В. Собин, Б.Я. Сыропятов и др. // *Хим.-фармац. журн.* – 2012. – Т. 46, № 12. – С. 15-19.

5. Синтез и изучение биологической активности замещенных 2-метиленигидразоно-5-арил-2Н-фуран-3-онов и продуктов их гидролиза / Н.А. Пулина, А.С. Кузнецов, Т.Ф. Одегова и др. // *Вопр. биол., мед. и фарм. химии.* – 2013. – №8. – С. 3-7.

6. Синтез и анальгетическая активность гетариламидов 4-арил-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот / Н.А. Пулина, Ф.В. Собин, В.Ю. Кожухарь и др. // *Хим.-фарм. журн.* – 2014. – Т. 48, № 1. – С. 14-17.

Собин Федор Владимирович – кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармацевтической технологии Пермской государственной фармацевтической академии. Область научных интересов: синтез, свойства и биологическая активность соединений на основе химических превращений гетариламидов 4-ацил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот. E-mail: fff-2005@mail.ru.

Пулина Наталья Алексеевна – доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии Пермской государственной фармацевтической академии. Область научных интересов: разработка, усовершенствование методов синтеза и поиск новых биологически активных веществ среди производных α -оксокарбоновых кислот, обладающих противовоспалительной, жаропонижающей, анальгетической, гипогликемической, антикоагулянтной и противомикробной активностью, с целью создания новых фармацевтических субстанций. E-mail: pulina-nata@mail.ru.

Чекрышкина Людмила Александровна – доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии ФДПО и заочного факультета Пермской государственной фармацевтической академии. Область научных интересов: стандартизация новых БАВ, разработка способов контроля их содержания в биологических жидкостях, способов утилизации фальсифицированных и забракованных лекарственных средств.

Непогодина Екатерина Александровна – кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармацевтической химии Пермской государственной фармацевтической академии. Область научных интересов: изучение свойств и стандартизация новых потенциальных лекарственных средств. E-mail: nea_82@bk.ru.

Кузнецов Александр Сергеевич – ассистент кафедры биологической химии Пермской государственной фармацевтической академии. Область научных интересов: синтез и химические превращения 2(3)-адамантаноилметиленигидразонов пятичленных 2,3-диоксогетеро циклов. E-mail: alexanderiv.88@mail.ru.

Кожухарь Вячеслав Юрьевич – ассистент кафедры фармацевтической технологии Пермской государственной фармацевтической академии. Область научных интересов: синтез, свойства и биологическая активность N-замещенных 5-арил-3-имино-3Н-фуран-2-онов. E-mail: slavaperm@inbox.ru.

Липатников Константин Викторович – аспирант Пермской государственной фармацевтической академии. Область научных интересов: синтез, биологические и технологические исследования производных 1,3,4-тиадиазола и бензо[d]тиадиола. E-mail: lkv2901@mail.ru.