

УДК 547.243.2 : 615

Пластинин М.Л., к.м.н., Баталова Т.А., к.х.н., доцент,  
Сергиевич А.А., к.б.н., Калинина С.Ф., АГМА,  
Пакузина А. П., д.х.н., Смирнова С.А., ДальГАУ,  
Шарутин В. В., д.х.н., профессор, Сенчурин В. С., к.х.н., БГПУ  
**ВЛИЯНИЕ БИС (1-АДАМАНТАНКАРБОКСИЛАТ) ТРИФЕНИЛСУРЬМЫ  
НА НЕЙРОТРОПНУЮ АКТИВНОСТЬ КРЫС**

*Взаимодействием трифенилсурьмы с 1-адамантанкарбоновой кислотой в присутствии пероксида водорода в эфире получен бис (1-адамантанкарбоксилат) трифенилсурьмы  $Ph_3Sb[OC(O)C_{10}H_{15}]_2$  с выходом 92 %. По данным рентгеноструктурного анализа, атом сурьмы имеет искаженную тригонально-бипирамидальную координацию с аксиально расположенными атомами кислорода карбоксигрупп. Бис (1-адамантанкарбоксилат) трифенилсурьмы в дозе 0,08 мг/кг улучшает сохранение ранее выработанных условных рефлексов и предположительно обладает нейротропным эффектом.*

Plastinin M.L., Cand.Med.Sci., Batalova T.A., Cand.Agr.Sci., senior lecturer;  
Sergievich A.A., Cand.Bio.Sci., Kalinina S.F., ASMA,;  
Pakusina A.P, Dr.Chem.Sci., Smirnova S.A., FESAU, SharutinV.V., Dr.Chem.Sci., professor;  
Senchurin V.S., Cand.Chem.Sci., BSPU;  
**INFLUENCE OF THE BIS (1-ADAMANTANCARBOXILATE) STIBIUM TRIFENYL  
ON NEUROTROPIC ACTIVITY OF RATS**

*By interaction of stibium trifenyl with 1-adamantancarboxylic acid at presence of hydrogen peroxide in ether it was received the BIS (1-adamantancarboxilate) of stibium trifenyl -  $Ph_3Sb [OC (O) C_{10}H_{15}]_2$  with a yield of 92 %. According to X-ray structural analysis, the atom of antimony has a deformed trigonal-bipyramidal coordination with axially disposed oxygen atoms of carboxygroups. The BIS (1-adamantancarboxylate) stibium trifenyl in a dose of 0,08 mg/kg improves the conservation of the conditioned reflexes developed before and presumably possesses neurotropic effect.*

Дикарбоксилаты трифенилсурьмы - хорошо изученный класс органических соединений сурьмы. Карбоксилатные заместители могут иметь радикалы разного строения: алифатические, ароматические, карбоциклические, гетероциклические и другие. [1-3].

В современных научных публикациях важное место занимают работы, направленные на исследование психотропного спектра свойств новых биологически активных веществ [5]. В основе феномена биологической неэквивалентности многих лекарственных веществ лежит полиморфизм [7]. Именно он определяет вариабельность их физических, химических и биологических свойств [6].

Данная работа посвящена синтезу, изучению строения и нейротропной активности бис (1-адамантанкарбоксилата) трифенилсурьмы.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Синтез бис (1-адамантанкарбоксилат) трифенилсурьмы.** К смеси 0,50 г (1,4 ммоль) трифенилсурьмы и 0,51 г (2,8 ммоль) 1-адамантанкарбоновой кислоты в 20 мл ди-

этилового эфира прибавляли 0.16 мл 30%-ного водного раствора пероксида водорода и выдерживали 18 ч при 20 °С. Образовавшиеся кристаллы фильтровали и сушили. Выход 0.92 г (92%) ( $T_{пл} = 228$  °С).

Найдено, %

С 67.32, Н 6.30.

Для  $C_{40}H_{45}O_4Sb$

вычислено, %

С 67.51, Н 6.33.

ИК-спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3048, 2930, 2849, 1695, 1572, 1495, 1479, 1452, 1429, 1284, 1251, 1186, 1103, 1084, 1063, 1019, 997, 913, 810, 732, 695, 529, 460.

ИК-спектр снимали на ИК Фурье-спектрометре ФСМ 1201 в таблетке из КВг.

Рентгеноструктурный анализ (РСА) кристаллов соединения выполнен с монокристалла призматической формы на дифрактометре SMART-1000 CCD фирмы Bruker (МоК $\alpha$ -излучение,  $\lambda = 0.71073$  Å, графитовый монохроматор). Авторы благодарят сотрудников института химии ДВО РАН

(г. Владивосток) за рентгеноструктурный анализ бис (1-адамantanкарбоксилата) трифенилсурьмы.

**Биологический эксперимент.** Исследовали влияние хронического введения бис (1-адамantanкарбоксилата) трифенилсурьмы на поведение и обучение белых крыс. Препарат вводили ежедневно внутрь в виде водного раствора в дозе 0,08 мг/кг в течение 18 дней. Контрольные животные получали воду в эквивалентном объеме.

Поведенческие эффекты препаратов изучали общепринятыми методами выявления психотропной активности в следующих тестах: тест «открытое поле», выработка пищедобывательного рефлекса в Т-образном лабиринте, выработка условной реакции пассивного избегания.

Опыты были выполнены на самцах нелинейных белых крыс массой 150-220 г. Общее количество животных - 120 особей.

*Тест «открытое поле».* Влияние изучаемого вещества на исследовательское поведение оценивали в «открытом поле». Установка представляет собой поле с полом, расчерченным на 25 одинаковых квадратов. Поле огорожено высокими бортами. При тестировании животное помещали в центр установки и в течение двух минут оценивали горизонтальную (число пройденных квадратов) и вертикальную (число подъемов на задние лапы – стоек) активность, число умываний (груминг), а также количество заходов на внутренние квадраты «открытого поля» [4].

*Выработка условного пищедобывательного рефлекса в Т-образном лабиринте.* Формирование условной пищедобывательной реакции проводили в стандартном Т-образном лабиринте. В первый день эксперимента животных помещали на 30 минут в лабиринт для адаптации и угашения ориентировочно-исследовательской реакции. В последующие 4 дня выполнялось обучение: каждый день крысу помещали в лабиринт 5 раз подряд на 3 минуты. В качестве подкрепления использовали кусочки хлеба. Регистрировались следующие показатели: латентный период (ЛП, время от момента посадки до выхода из стартовой зоны); время реакции (ВР, время достижения крысой отсека с пищей); число ошибок (ЧО, число заходов в неподкрепляемый сектор лабиринта); число выполненных реакций (ЧВР, число случаев, когда животное находит подкрепление в течение 3 минут пребывания в лабиринте). В дни опыта крыс кормили один раз в день после

эксперимента. Через 7 дней проводили тест на воспроизведение приобретенного навыка [4].

*Выработка условного рефлекса пассивного избегания болевого раздражения.* Условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) вырабатывался в камере с электродным полом, соединенным с источником тока. Установка разделялась на два отсека с помощью съемной перегородки. Один сектор ярко освещался, другой был затемнен. В первый день эксперимента крысу помещали в освещенный сектор и в течение двух минут отмечали время захода в затемненный (ЛП), время, проведенное в темной отсеке, количество переходов из отсека в сектор. По истечении двух минут перегородку опускали и на пол подавался электрический ток (60 В) от хронометра длительностью 3 с. После отключения тока крысу оставляли в затемненном отсеке на 20 с. Через трое суток животное вновь помещалось в светлый сектор установки и в течение двух минут регистрировались те же показатели [4].

Статистическую обработку данных проводили с помощью параметрического критерия Стьюдента в программе Biostat. Все процедуры и опыты проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства Здравоохранения РФ от 19.06.2003 г. №267

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Бис (1-адамantanкарбоксилат) трифенилсурьмы получали по реакции окисления из трифенилсурьмы, 1-адамantanкарбоновой кислоты и пероксида водорода в эфире при температуре 20 °С по методике, описанной в [3].

По данным РСА, атом сурьмы в молекуле соединения имеет тригонально-бипирамидальную координацию с атомами кислорода карбоксигрупп в аксиальных положениях (рис.).

Аксиальный угол  $O(1)SbO(1)^a$  равен  $179,93(6)^\circ$ , сумма углов в экваториальной плоскости составляет  $360^\circ$ , но при этом значения индивидуальных углов  $CSbC$  различны: углы  $C(21)SbC(31)$  и  $C(21)SbC(31)^a$  равны  $99,90(5)^\circ$ , тогда как угол  $C(31)SbC(31)^a$  увеличен до  $160,20(9)^\circ$ . Группировка атомов  $SbC_3$  имеет плоское строение. Валентные углы между аксиальными и экваториальными заместителями  $OSbC$  изменяются в интервале  $89,00(6)-90,98(6)^\circ$ . Аксиальный угол  $OSbO$  и экваториальные углы  $CSbC$  составляют

179,93(6) и 99,90(5), 99,90(5), 160,20(9)°. Расстояния Sb-O и Sb-C равны 2,149(1), 2,149(1) и 2,131(2), 2,132(2), 2,132(2) Å; внутримолекулярные контакты Sb...O(=C) имеют значение 2,613(1) Å.

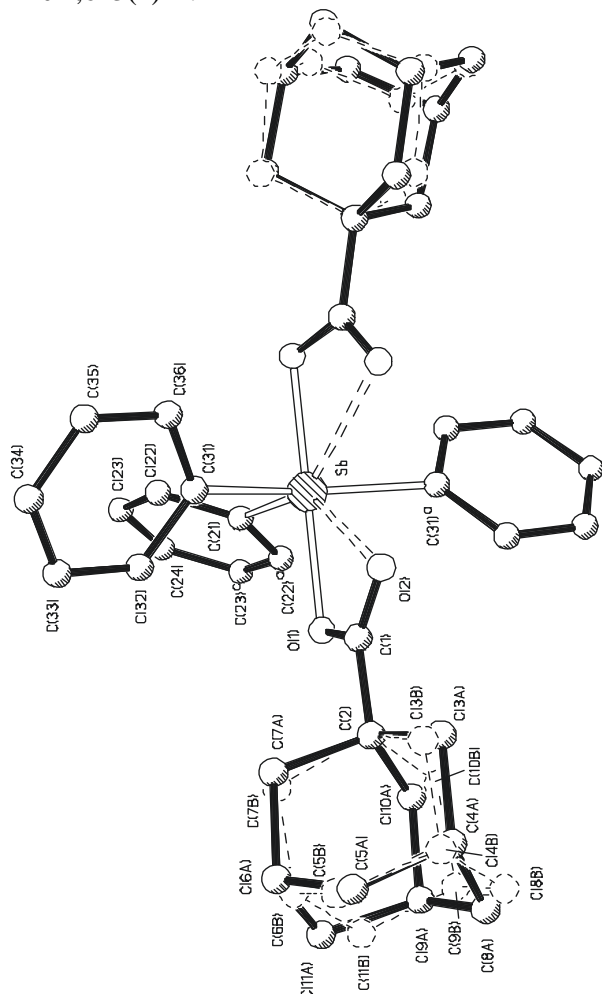


Рис. Структура бис (1-адамантанкарбоксилата) трифенилсурьмы

В соединении расстояния Sb...O=C являются самыми короткими (2,613(1) Å), а отношение  $d(\text{Sb}\cdots\text{O}=\text{C})/d(\text{Sb}-\text{O})$  имеет минимальное значение (1,21).

Прочность внутримолекулярного взаимодействия  $\text{Sb}\cdots\text{O}=\text{C}$  определяется различными факторами. Упрочение внутримолекулярных взаимодействий в молекуле обусловлено, по-видимому, положительным индуктивным эффектом углеводородного адамантильного радикала.

Адамантильные фрагменты в молекуле разупорядочены по двум положениям, факторы заселенности которых равны 0,5. Расстояния C-C в углеродном скелете в позициях А и В изменяются в интервалах 1,468(8)-1,562(6) и 1,465(9)-1,557(7) Å соответствен-

но, валентные углы – 104,0(5)-114,5 (5) и 104,2(4)-117,0(6)°. В адамантане длины связей C-C равны 1,54 Å, а углы ССС являются тетраэдрическими.

Проявление бидентатного характера карбоксилатными лигандами во многом определяется акцепторными свойствами центрального атома и донорными свойствами карбонильного атома кислорода, которые изменяются в зависимости от природы арильного радикала при атоме сурьмы и органического радикала карбоновой кислоты.

Изучение воздействия бис (1-адамантанкарбоксилата) трифенилсурьмы на ориентировочно-исследовательское поведение белых крыс-самцов в методе «открытое поле»

Исследование исследовательской активности у тестируемых животных проводили после четырехдневных инъекций вещества. Ориентировочно-исследовательское поведение (ОИП) животных, которым вводили соединение бис (1-адамантанкарбоксилат) трифенилсурьмы в дозе 0,08 мг/кг было значимо увеличено по сравнению с контрольными особями. Об этом свидетельствует возрастание параметра горизонтальной активности и повышение число заходов на внутренние квадраты «открытого поля». Последнее можно интерпретировать как понижение пассивно-оборонительной реакции, что привело к активации двигательных реакций у подопытных крыс. Через три дня животных повторно помещали в «открытое поле». При данном повторном тестировании мы наблюдали у особей, которым вводили вещество, снижение горизонтальной и вертикальной активности по сравнению с первым опытом. Это явление мы интерпретируем как проявление ноотропного эффекта изучаемого соединения.

Изучение действия бис (1-адамантанкарбоксилат) трифенилсурьмы на выработку условной реакции пассивного избегания

Исследование воздействия предварительного введения бис (1-адамантанкарбоксилат) трифенилсурьмы на выработку УРПИ показало, что вещество значительно усиливает ОИП по сравнению с контролем. Об этом свидетельствует увеличение времени пребывания в освещенном стартовом отсеке и числа переходов из отсека в отсек до воздействия болевого раздражителя. Следовательно, бис (1-адамантанкарбоксилат) трифенилсурьмы, по

нашему мнению, действует однонаправлено, повышая интенсивность ОИП и проявляя ноотропные свойства.

Изучение действия бис (1-адамтанкарбоксилат) трифенилсурьмы на выработку пищедобывательной реакции в Т-образном лабиринте

Исследование действия тестируемого соединения на обучение животных навыку пищевой поддержки в Т-образном лабиринте показало следующее: семикратное введение вещества привело к увеличению двигательной активности у подопытных крыс, что обусловило преобладание в дальнейшем исследовательской мотивации над пищевой. К четвертому дню обучения подопытные животные показали высокую степень обучаемости по сравнению с контрольными особями. Для подтверждения наличия у бис (1-адамтанкарбоксилат) трифенилсурьмы ноотропного эффекта через 7 суток после окончания обучения нами была проведена проверка сохранения выработки рефлекса. Она показала, что животные, получавшие вещество, продемонстрировали снижение ЛП и ВР, что говорит об усилении консолидации памятного следа под действием изучаемого вещества.

#### ВЫВОД

Таким образом, впервые синтезирован бис (1-адамтанкарбоксилат) трифенилсурьмы. Показано, что искажение тригонально-бипирамидальной конфигурации молекул бис (1-адамтанкарбоксилата) трифенилсурьмы проявляется в значительном отклонении экваториальных валентных углов от идеальной величины 120°.

Соединение бис (1-адамтанкарбоксилат) трифенилсурьмы в дозе 0,08 мг/кг улучшает сохранение ранее выработанных условных рефлексов и предположительно обладает ноотропным эффектом.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sowerby D.B. *The crystal structure of triphenylantimony (V) diacetate.* / D.B. Sowerby // J. Chem. Res., Synop.- 1979.- N. 3.- P. 80-81.
2. Ferguson G. *High metal coordination numbers in group 15 organometallics: crystal structures of triphenylbismuthbis(trifluoroacetate) and triphenylantimonybis(trifluoroacetate).* / G. Ferguson, B. Kaither, C. Glidewell, S. Smith // J. Organomet. Chem.- 1991.- V. 419.- N. 3.- P. 283-291.
3. Шарутин В.В. *Синтез и строение дикарбоксилатов триарилсурьмы*  $Ar_3Sb[OC(O)R]_2$  ( $Ar = Ph, n-Tol$ ;  $R = 2-C_4H_3O, 3-C_5H_4N$ ). / В.В. Шарутин, О.К. Шарутина, А.П. Пакушина, Т.П. Платонова, В.В. Жидков, М.А. Пушили, А.В. Герасименко // Коорд. химия.- 2003.- Т. 29.- № 10.- С. 750-759.
4. Буреш Я.. *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения* / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон // - Москва: Высшая школа. 1991. - 398 с.
5. Воронина Т. А.. *Сравнение отдаленных поведенческих последствий применения ноопепта и пирacetama в ранний постнатальный период у крыс* / Т.А. Воронина, Л.С. Гузевых, С.С. Трофимов // Экспериментальная и клиническая фармакология, Т. 68, № 2. 2005. С. 3 – 7.
6. Романенко Е.Б.. *Влияние таурина на содержание в ЦНС нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола* / Е.Б. Романенко, Ю.Е. Разводовский, Е.М. Дорошенко // Экспериментальная и клиническая фармакология. Т. 65, № 2. 2002. С. 104-111.
7. Semenova T. P.. *Behavioural, biochemical and histochemical effects of locus coeruleus transplantation in rats with neurotoxic lesions of the catecholaminergic system* / Т.Р. Semenova, Е.А. Gromova, N. M. Grischenko // Neuroscience. -1987. - Vol.2. -№3. -P. 993-1002.