

УДК 615.917:547.242+547.233.4

БИОХИМИЯ

А. С. СЕЛИВАНОВА, Ж. В. МОЛОДЫХ, В. С. ГАМАЮРОВА,  
Б. Д. ЧЕРНОКАЛЬСКИЙ, С. В. ИЛЬИНА

## СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ МЫШЬЯКОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

(Представлено академиком Б. А. Арбузовым 24 V 1974)

В течение многих лет в медицине и сельском хозяйстве использовали препараты мышьяка в широком масштабе. Однако немногочисленные сведения по токсичности соединений мышьяка, их кумулятивным и канцерогенным свойствам противоречивы и недостаточно обоснованы. С одной стороны, ряд авторов считает соединения мышьяка канцерогенными (<sup>1-3</sup>). Но изучение некоторых ядохимикатов, содержащих неорганические соединения мышьяка (барийфторарсенат, арсенат кальция), показало, что эти препараты канцерогенными свойствами не обладают (<sup>4</sup>). По данным (<sup>5</sup>) молочная железа при многократной обработке коров арсенидом натрия не обладает свойством кумулировать мышьяк, хотя принято рассматривать соединения мышьяка кумулятивными ядами (<sup>4</sup>).

Эти противоречивые данные, а также сложившаяся тенденция рассматривать все соединения мышьяка, независимо от их строения, как сильно-токсичные и канцерогенные соединения привели к значительному снижению применения соединений мышьяка в народном хозяйстве. Кроме того, выдвигаются требования еще большего ограничения их применения (<sup>4</sup>), хотя имеются и противоположные суждения (<sup>6, 7</sup>).

В настоящей работе нами были синтезированы неописанные в литературе соли арсоновых кислот и алифатических аминов, а также исследованы острая токсичность, кумулятивные и канцерогенные свойства этих соединений.

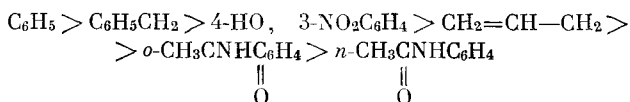
Алкиламмониевые соли арсоновых кислот были получены непосредственным взаимодействием соответствующих кислот с 3–10-кратным избытком амина. Полученные продукты, за единственным исключением, являются кислыми солями (соотношение амина и кислоты в соли 1 : 1). Только в одном случае, при синтезе фениларсоната бис-(диэтиламмония), применяя 20-кратный избыток амина, удалось получить полную соль (соотношение амина и кислоты в соли 2 : 1). В других случаях увеличение избытка амина не приводило к синтезу полных солей. Полученные соли и их некоторые свойства приведены в табл. 1.

Острая токсичность препаратов изучена на белых мышах. Препараты в виде водных растворов вводили перорально в различных дозах (5–6 доз). ЛД<sub>50</sub> высчитывали математически методом Кербера (<sup>8</sup>). Исследуемые соединения в переносимых дозах вызывали у животных угнетение, отказ от корма и воды. Эти явления исчезали в зависимости от препарата в течение 2–5 час. После введения больших доз препаратов отмечали шаткую походку, судорожные явления, небольшой отек головы. Судороги сменялись мышечными парезами и параличами. В тяжелых случаях отравления наблюдали смерть животных.

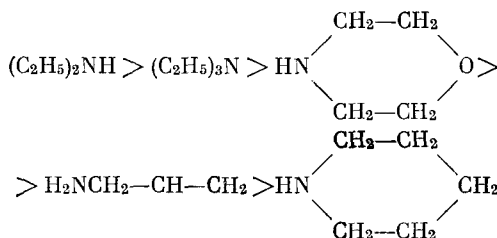
Синтезированные соли арсоновых кислот обладают различной токсичностью (табл. 1). Так, фениларсенат диэтиламмония, фениларсенат бис(диэтиламмония), аллиларсенат триэтиламмония (табл. 1, № 2, 4, 5) являются высокотоксичными соединениями, ЛД<sub>50</sub> = 46–146 мг/кг, препара-

ты № 1, 3, 6—9, 14, 10,—среднетоксичными,  $LD_{50}=275-808$  мг/кг, а ацетиларсанилат диэтиламмония, *o*-ацетаминофениларсонат диэтиламмония и триэтиламмония, ацетиларсанилат морфолина (табл. 1, № 11, 12, 13, 15) относятся к малотоксичным соединениям,  $LD_{50}=2067-5000$  мг/кг.

Токсичность полученных продуктов зависит как от строения углеводородного заместителя при атоме мышьяка, так и от аммонийного катиона. Исследование токсичности диэтиламмониевых солей различных арсоновых кислот показало, что токсичность убывает в зависимости от заместителя при атоме мышьяка в следующем ряду:



Исследование токсичности алкиламмониевых солей ацетиларсаниловой кислоты дало следующий ряд увеличения токсичности в зависимости от строения аммонийного катиона:



Кумулятивные свойства изучены у токсичного фениларсоната бис-(диэтиламмония) на крысах. Изучение кумулятивных свойств проведено путем ежедневного перорального введения Препарата ( $LD_{50}=152$  мг/кг) в дозе 1/15  $LD_{50}$  в течение 38 дней с учетом веса крыс и содержания гемоглобина в крови. Всего подопытные крысы получили 2,61  $LD_{50}$  препарата (396 мг/кг). Кроме того, для выявления кумуляции использовали тест «субхронической токсичности» (9). Препарат вводили ежедневно в дозах, возрастающих через каждые 4 дня в 1,5 раза. В первые 4 дня препарат поступал крысам в дозе 1/10 от ранее установленной однократной  $LD_{50}$ . На пятые сутки дозу препарата повышали в 1,5 раза и давали животным в последующие 4 дня и т. д. Таким образом, к концу опыта вводимая доза достигала 0,75  $LD_{50}$ , а крысы получили в общей сложности 8,32  $LD_{50}$  (1262 мг/кг) бис-(диэтиламмоний) фениларсоната. Материалы опыта обработаны методом Кербера (8).

При многократном введении препарата в дозе 1/150  $LD_{50}$  нами не выявлено никаких признаков отравления у исследуемых животных, весовые данные опытных и контрольных групп сравнительно одинаковы (критерий достоверности  $P=0,128-0,212$ ). Колебания в содержании гемоглобина также не достоверны ( $P=0,128-0,074$ ). Эти данные подтверждены в опыте с использованием теста «субхронической токсичности». Установлено, что коэффициент кумуляции равен 6,52 (больше 1). Таким образом, определение кумулятивных свойств по данной методике показало, что фениларсонат бис-(диэтиламмония) кумулятивными свойствами для крыс не обладает.

Канцерогенные свойства изучены у бензиларсоната пиперидиния и ацетиларсанилата диэтиламмония (табл. 1, № 7, 11) на белых мышях. Препараты в виде 10% мази (на вазелине) испытывали путем подкожной аппликации в дозе 50 мг/кг в течение 9 месяцев. Учитывали клиническое состояние мышей, морфологические изменения кожи и внутренних органов. В период проведения опыта получено жизнеспособное потомство (2 поколения). В течение опыта ни в одном случае не отмечено морфологических

## Свойства алкиламмониевых солей арсоновых кислот

№№ п.п.	Формула соли	Выход, %	Т. п.л., °С	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		ЛД <sub>50</sub> , мл/кг	ЛД <sub>100</sub> , мл/кг
				As	N		As	N		
1	$C_3H_5AsO_3H_2 \cdot HN(C_2H_5)_2$	87,3	73—76	30,88	5,42	$C_7H_{13}AsO_3N$	30,93	5,85	808	1200
2	$C_3H_5AsO_3H_2 \cdot N(C_2H_5)_3$	78,0	167	27,61	5,09	$C_9H_{23}AsO_3N$	28,06	5,24	68	100
3	$C_3H_5AsO_3H_2 \cdot HN \begin{matrix} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{matrix} CH_2$	78,6	92—95	29,38	5,18	$C_8H_{18}AsO_3N$	29,85	5,57	475	600
4	$C_6H_5AsO_3H_2 \cdot HN(C_2H_5)_2$	96,5	145—147	26,80	4,52	$C_{10}H_{18}AsO_3N$	27,25	5,08	78	150
5	$C_6H_5AsO_3H_2 \cdot 2HN(C_2H_5)_2$		128—130	21,34	7,84	$C_{14}H_{29}AsO_3N_2$	21,53	8,04	146	250
6	$C_6H_5CH_2AsO_3H_2 \cdot HN(C_2H_5)_2$	92,9	130—133	25,12	4,54	$C_{11}H_{20}AsO_3N$	25,58	4,69	600	900
7	$C_6H_5CH_2AsO_3H_2 \cdot HN \begin{matrix} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{matrix} CH_2$	88,2	158—160	24,39	4,62	$C_{12}H_{20}AsO_3N$	24,89	4,65	492	800
8	4-OH, 3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> AsO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> · HN(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>		178	22,11		$C_{10}H_{17}AsO_6N_2$	22,29		742	1500
9	$n-CH_3CNHC_6H_4AsO_3H_2 \cdot H_2NC_3H_5$	92,9	136—138	22,76		$C_{11}H_{17}AsO_4N_2$	23,70		550	800
10	$\begin{matrix}    \\ O \\ o-CH_3CNHC_6H_4AsO_3H_2 \cdot H_2NC_3H_5 \end{matrix}$	95,0	141—142	22,75	8,07	$C_{11}H_{17}AsO_4N_2$	23,70	8,89	442	800
11	$\begin{matrix}    \\ O \\ n-CH_3CNHC_6H_4AsO_3H_2 \cdot HN(C_2H_5)_2 \end{matrix}$		125—127	22,68		$C_{13}H_{21}AsO_4N_2$	22,56		>5000	
12	$\begin{matrix}    \\ O \\ o-CH_3CNHC_6H_4AsO_3H_2 \cdot HN(C_2H_5)_2 \end{matrix}$		136—138	22,60	8,24	$C_{12}H_{21}AsO_4N_2$	22,56	8,43	2067	4000
13	$\begin{matrix}    \\ O \\ n-CH_3CNHC_6H_4AsO_3H_2 \cdot N(C_2H_5)_3 \end{matrix}$	96,4	186—188	19,78		$C_{14}H_{25}AsO_4N_2$	20,37		2883	5000
14	$n-CH_3CNHC_6H_4AsO_3H_2 \cdot HN \begin{matrix} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{matrix} CH_2$	95,0	106—108	21,00		$C_{13}H_{21}AsO_4N_2$	21,41		275	700
15	$n-CH_3CNHC_6H_4AsO_3H_2 \cdot HN \begin{matrix} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{matrix} O$	80,0	85	21,04		$C_{12}H_{19}AsO_5N_2$	21,30		2333	5000
16	$\begin{matrix}    \\ O \\ Na_3AsO_3 \end{matrix}$			39,00			39,03		52	75

изменений, появления опухолей на коже, внутренних органах, вес мышей в опыте и контроле сравнительно одинаков. На основании полученных данных можно утверждать, что исследуемые соединения канцерогенными свойствами не обладают.

Изучено действие некоторых препаратов (табл. 1, № 3, 5, 7, 11) на асцитическую опухоль мышей — карциному Эрлиха. Опыты проведены на мышах, препараты вводили подкожно в дозе 20–500 мг/кг на 2-й день после заражения. Эффективность учитывали по выживаемости мышей и путем определения коэффициента активности ( $K_a$ ) и индекса активности  $S_0$ , (<sup>10</sup>). На основании полученных данных установлено, что испытанные препараты не стимулируют рост опухоли: количество асцитической жидкости у опытных и контрольных мышей сравнительно одинаково. Фениларсонат бис-(диэтиламмония) и ацетиларсанилат диэтиламмония (№ 5, 11) обладают некоторым антибластомным действием ( $S_0$  и  $K_a$  равны 60 и 53% соответственно), мыши опытной группы жили дольше контрольных.

Полученные данные дают основание считать, что среди органических соединений мышьяка есть препараты малотоксичные, не обладающие кумулятивным и канцерогенным действием. Эти материалы позволяют продолжить поиск биологически активных мышьякорганических соединений, которые могут найти применение в медицинской и ветеринарной практике.

Казанский химико-технологический институт  
им. С. М. Кирова

Поступило  
20 IV 1974

Казанский государственный  
ветеринарный институт  
им. Н. Э. Баумана

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Н. Н. Мельников, Журн. Всесоюз. хим. общ. им. Д. И. Менделеева, т. 18, № 5, 570, 482 (1973). <sup>2</sup> W. D. Buchanan, Toxicity of Arsenic Compounds, Elsevier, London, 1962, p. 1. <sup>3</sup> A. P. Currie, Endocrine Aspects of Breast Cancer, Glasgow, 1957. <sup>4</sup> Г. Н. Архипов, Вопросы питания, № 2, 77 (1968). <sup>5</sup> Ю. Н. Шувалов, Проблемы ветеринарной санитарии, т. 32, 360 (1969). <sup>6</sup> Alan K. Done, Arnold J. Peart, Clinical Toxicology, v. 4 (3), 343 (1971). <sup>7</sup> В. А. Орлов, Природа, № 1, 68 (1963). <sup>8</sup> М. Л. Бельский, Элементы количественной оценки фармакологического эффекта, Л., 1963. <sup>9</sup> R. K. Lim, K. G. Rink et al., Arch. Int. Pharm., v. 130, № 3–4, 336 (1961). <sup>10</sup> В. А. Чернов. В сборн. стат. Методы экспериментальной химиотерапии, М., 1971, стр. 365.