УДК 547

А. А. Горбунова, С. Ю. Киреев, И. В. Рашевская

МЕЛЬДОНИЙ: СВЯЗЬ СТРОЕНИЯ, СТРУКТУРЫ И СВОЙСТВ

Аннотация. Милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат; мельдоний), созданный в латвийском институте органического синтеза, относится к классу парциальных ингибиторов β-окисления жирных кислот. Энергетический метаболизм клеток, которые подверглись ишемии или гипоксии, благодаря мельдонию нормализуется и выравнивается. Но данный препарат стал причиной одного из самых серьезных допинговых скандалов последних лет. Это средство, помогающее спортсменам восстанавливаться после тяжелых нагрузок, попало в список запрещенных в январе 2016 г., в результате чего под угрозой оказалось большинство титулованных российских спортсменов. В работе на основании строения вещества рассмотрены его основные химические свойства и способы получения.

Ключевые слова: мельдоний, милдронат, Иварс Калвиньш, ишемия, допинг.

Введение

В настоящее время очень остро стоит вопрос о том, является ли мельдоний допинговым средством или нет. В спорте мельдоний – одна из самых обсуждаемых тем для мировых и отечественных СМИ. Данный препарат, который совсем недавно входил в список разрешенных для спортсменов веществ, официально признан допингом Всемирным антидопинговым агентством. Однако большинство отечественных ученых и специалистов по спортивному питанию не согласны с решением этой организации и считают мельдоний безобидным лекарством, не имеющим отношения к стимуляторам физической активности.

Мельдоний был синтезирован в «Институте органического синтеза Латвии» в середине 1970-х гг. Изначально данное соединение запатентовали в качестве средства для стимулирования роста домашней птицы и животных, а также в качестве средства по контролю роста растений. Изобретателем мельдония считается Иварс Калвиньш. К этому его подтолкнула необходимость в утилизации гептила (ракетного топлива). Благодаря синтезированному веществу концентрация активного вещества в гептиле сокращается за два года на 1 %. Идея использовать мельдоний в клинической медицине появилась позже, после обнаружения необычного свойства. У животных он проявил себя в качестве кардиопротектора (защитника сердца). В медицине препарат получил название милдронат. К нему проявили интерес не только гражданские, но и военные. Так, милдронат использовался военными в Афганистане [1]. На сегодняшний день мельдоний производится исключительно в России и странах постсоветского пространства. В нашей стране он выпускается под названиями Ангиокардил (ОАО «Новосибхимфарм»), Идринол (ЗАО «Сотекс»), Кардионат (ОАО «Нижфарм»), Мельдоний Органика (ОАО «Органика») и др. Также он по-прежнему производится латвийскими заводами под названиями Мидолат (АО «Олайнфарм») и Милдронат (АО «Гриндекс») [2].

Первым фигурантом в серии громких заявлений стала новость о положительном допинг-тесте олимпийской чемпионки Сочи-2014, фигуристки Екатерины Бобровой. В ее организме обнаружили мельдоний. Однако вечером того же дня (7 марта) всех взбудоражила еще одна новость о проваленном допинг-тесте. «Попалась» не кто-нибудь, а сама Мария Шарапова, бывшая первая ракетка мира – в крови ее также был найден злополучный мельдоний. На следующий день фигуранты «дела о мельдонии» уже появлялись как грибы после дождя: Семен Елистратов, Павел Кулижников, Александр Маркин.

Мельдоний (или милдронат) в список запрещенных попал совсем недавно – 1 января 2016 г. Его запретили после исследования кельнской лаборатории, в ходе которого

мельдоний был найден в 2,2 % образцов мочи всех профессиональных спортсменов (из 8320 случайно выбранных проб мельдоний оказался в 182). Всемирное антидопинговое агентство (WADA) сходу отнесло мельдоний к классу гормонов и модуляторов метаболизма, за применение которых грозит до четырех лет дисквалификации.

Согласно фармакологическим свойствам [3], период полувыведения мельдония составляет 3–6 ч, полностью выводится из организма он в течение нескольких суток. «Попадаются» на нем в подавляющем большинстве случаев спортсмены из стран бывшего СССР, так как мельдоний – чисто советская разработка, в западных странах о нем почти ничего не известно. В России препарат входит в список ЖНВЛС (жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты) – список лекарств, цены на которые регулируются на государственном уровне, поскольку они должны быть доступны широким слоям населения [4].

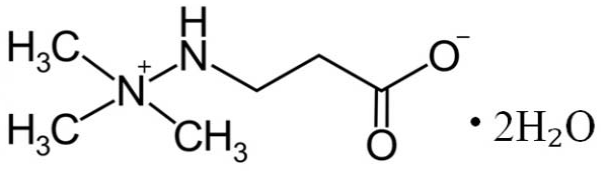
Сейчас, по словам Иварса Калвиньша, для спортсменов лекарство является ничем иным, как плацебо. «Спортсмены много чего используют, но где доказательства, что им помогает? Конечно, им помогает эффект плацебо! Если спортсмену сказать, что определенный препарат улучшит его результаты, то в 30–40 % случаев результаты действительно улучшатся», – считает он. «Мои дочки, да и я сам, его принимали для повышения умственной и физической работоспособности», – признается Калвиньш [5].

Совсем недавно в российских таблоидах появилась новость о том, что в России разработаны препараты, способные заменить мельдоний. 19 апреля об этом сообщил глава Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) Владимир Уйба. По его словам, эти препараты работают «в разы лучше, чем мельдоний», и не входят в черный список WADA.

Целью данной работы является анализ структуры изучаемого вещества и рассмотрение характерных для него химических свойств.

Свойства

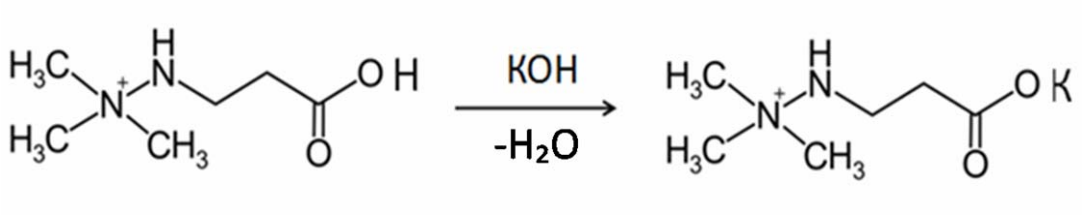
Мельдоний представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок со слабым запахом. Обладает высокой гигроскопичностью, поэтому хранить его рекомендуется в плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Очень легко растворим в воде, метаноле, практически нерастворим в хлороформе. Температура плавления 85–90 °С. Название мельдония по международной IU*P*AC – **3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат** [6], что соответствует следующей структурной формуле:



Анализ строения и структуры мельдония позволяет сделать предположение, что для данного соединения характерны химические свойства карбоксильных соединений, углеводородов, вторичных аминов и производных гидразина [7–9].

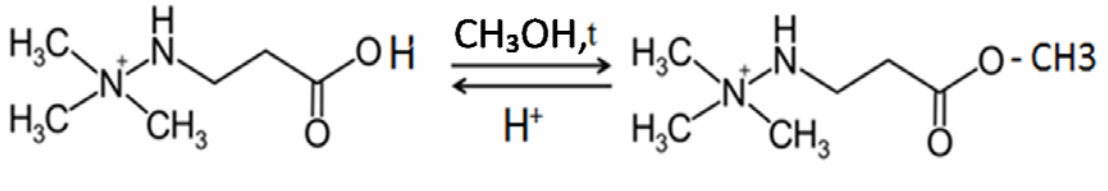
1. По карбоксильной группе.

Мельдоний способен вступать в реакции с водными растворами щелочей. В результате этого взаимодействия образуются соли:



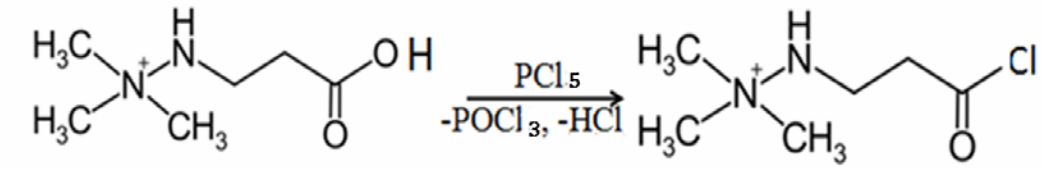
(1)

При взаимодействии мельдония со спиртами в присутствии кислотных катализаторов образуются сложные эфиры, а сама реакция носит название «этерификация»:



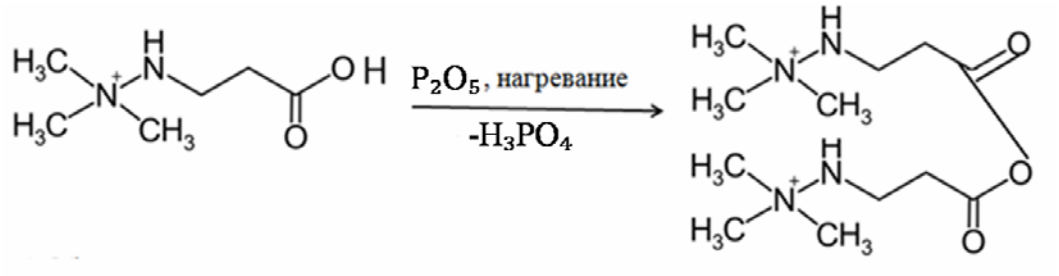
(2)

В реакции с галогенидами фосфора (III) или фосфора (V), а также с фосфорилхлоридом *P*OCl₃ милдронат способен образовывать галогенангидрид:



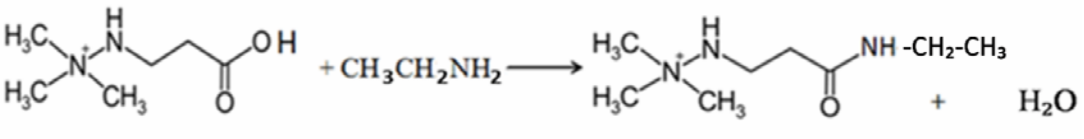
(3)

А под действием такого сильного водоотнимающего средства, как оксид фосфора (V), исследуемое соединение может превращаться в ангидрид:



(4)

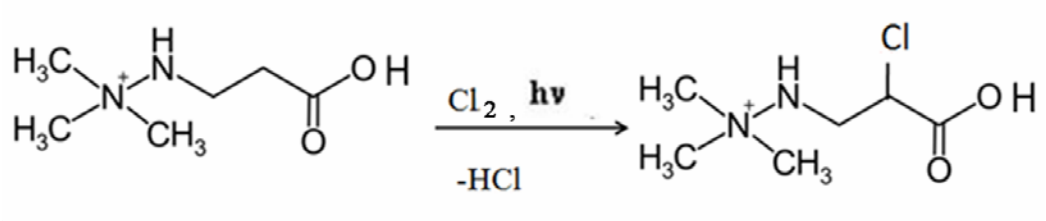
При нагревании мельдония с первичными аминами может образовываться монозамещенный амид:



(5)

2. По α-углеродному атому.

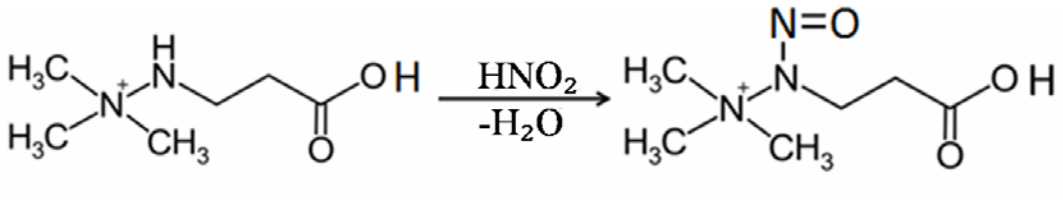
Милдронат может галогенироваться в α-положение хлором или бромом в присутствии каталитических количеств красного фосфора или галогенидов фосфора:



(6)

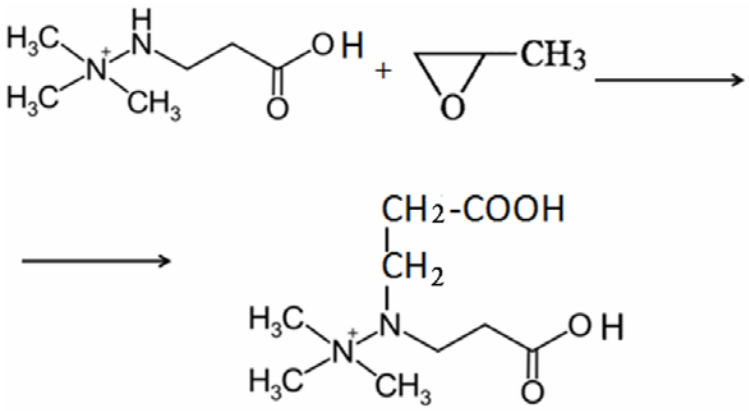
3. По вторичному атому азота.

Мельдоний способен взаимодействовать с азотистой кислотой. При этом может образовываться нитрозосоединение следующего вида:



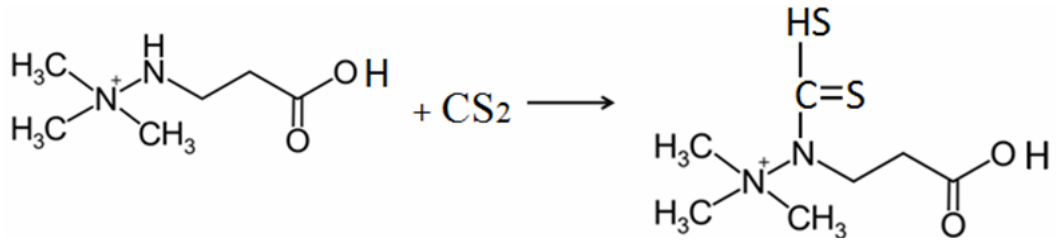
(7)

Также милдронат способен взаимодействовать с эпоксидами (оксиранами). И в результате этого взаимодействия происходит нуклеофильное раскрытие напряженного трехчленного α-оксидного цикла с образованием следующего соединения:



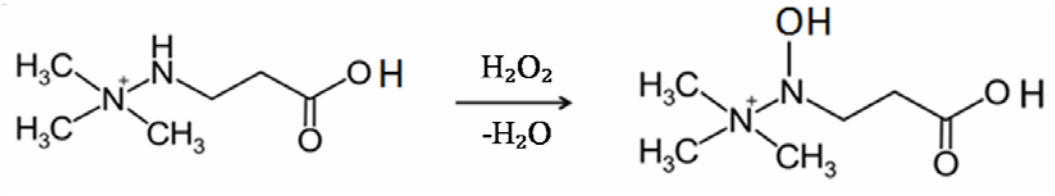
(8)

С сероуглеродом мельдоний может образовывать N-замещенную дитиокарбаминовую кислоту:



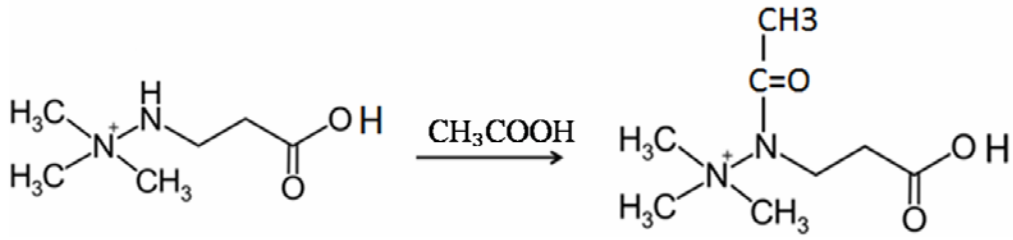
(9)

Также милдронат может подвергаться окислению с образованием иминоксильных радикалов:



(10)

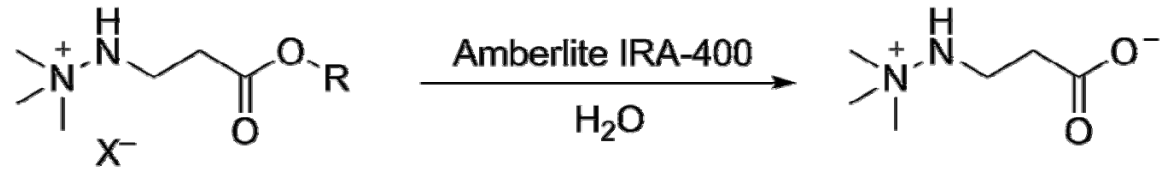
Мельдоний способен ацилироваться карбоновыми кислотами и их функциональными производными, образуя соответствующие амиды:



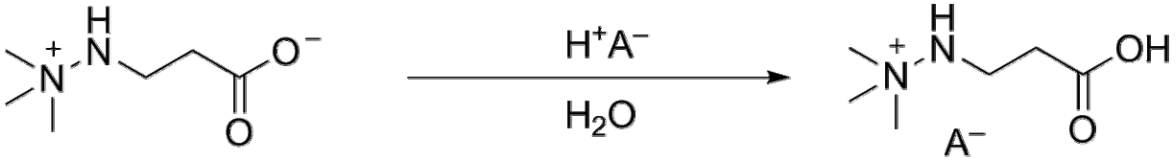
(11)

Получение

Изначально соединение было описано в виде цвиттер-иона (дигидрата), имеющего положительный заряд на гидразиниевом фрагменте и отрицательный на карбоксилатной группе. Согласно патенту метод синтеза мельдония в цвиттер-ионной форме заключается в пропускании соответствующего сложного эфира через колонку с сильноосновной анионообменной смолой (например, Amberlite (эмберлайт) IRA-400). При прохождении вещества через колонку происходит одновременный гидролиз сложноэфирной группы и обмен аниона на гидроксид-ион. Растворителем для синтеза может служить вода или полярный органический растворитель – например, спирт. Но цвиттер-ионная форма соединения имеет несколько недостатков. Она обладает высокой гигроскопичностью: при 100 % влажности мельдоний поглощает воду массой 10 % от собственной массы и превращается в сироп [10].

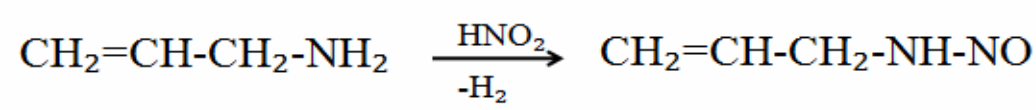


X: Cl, Br, I, CH_3SO_4
R: Me, Et, *i*-Pr,...



Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма “КЕМ”» запатентовало изобретение, которое относится к органической химии, а именно – к новому способу получения дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиний)-пропионата. Исходным соединением для синтеза данного вещества являются моноалкилгидразины.

Это соединения, которые часто используются как промежуточные при производстве лекарств. В настоящее время в научной литературе описаны только два способа синтеза: из гидрата гидразина N_2H_4 и из нитрозаминов [11]. Рассмотрим один из способов получения мельдония, а именно получение из нитозаминов. Этот способ синтеза состоит в нитрозировании аллиламина при низкой температуре (5 °С):

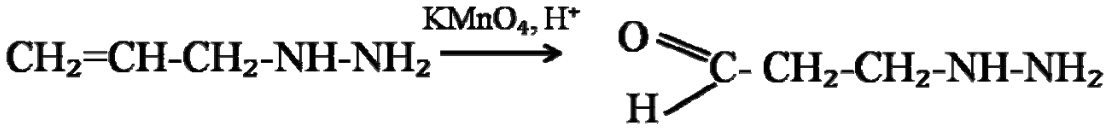


сопровождающемся химическим гидрированием ($LiAlH_4$) нитрозопроизводного (1-нитрозоаллиламин) в среде эфира:

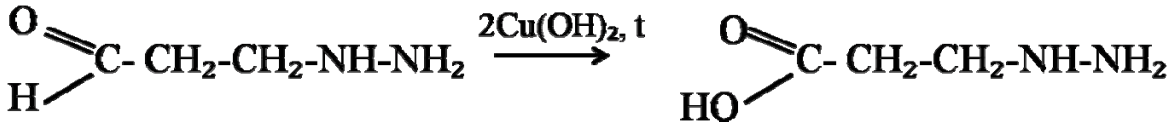


Однако с продуктом, полученным на первом этапе, необходимо обращаться с большими предосторожностями из-за его высокой токсичности (соединение очень канцерогенно).

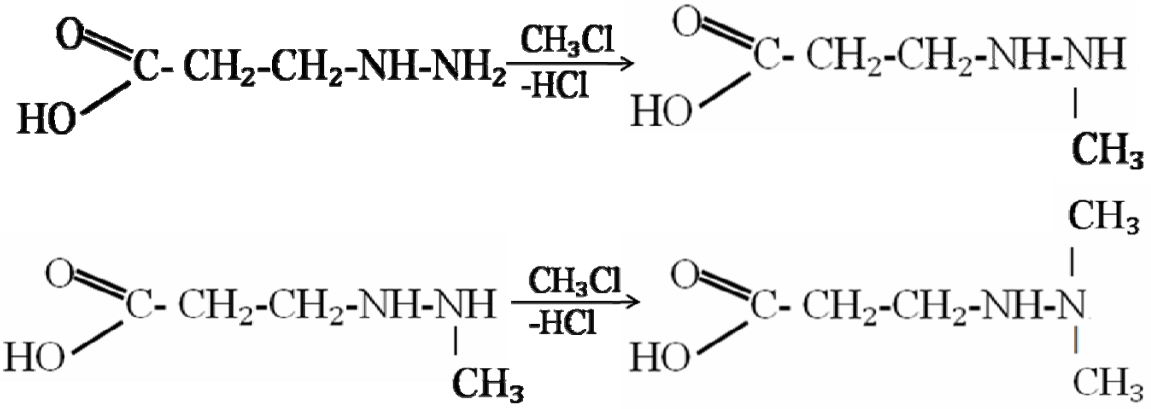
Далее полученное соединение подвергается окислению, в результате которого образуется альдегидная группа:

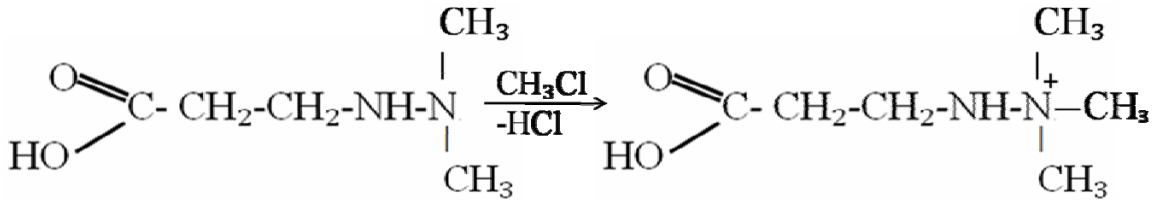


которая также окисляется при действии $Cu(OH)_2$ с образованием карбоксильной группы:



Затем образовавшееся соединение подвергается алкилированию, которое осуществляется в несколько стадий:





Механизм действия на организм

Сердечно-сосудистая система (ССС) – это система органов, участвующая в транспорте питательных веществ, газов и клеток крови от тканей к тканям тела человека с целью поддержания энергетического обмена и других функций клетки и всего организма человека. Центральным органом ССС является сердце. Клетки сердца – кардиомиоциты – способны адаптироваться к доступным ресурсам и вырабатывать энергию путем окисления глюкозы, жирных кислот, лактата и кетоновых тел. В каждой клетке существует множество электростанций – митохондрий, которые путем окисления глюкозы и жирных кислот выполняют свою главную функцию – синтез АТФ. Анаэробное окисление глюкозы первично протекает в цитоплазме клетки, где глюкоза расщепляется до пирувата. В результате образуется две молекулы АТФ. Затем происходит аэробный метаболизм пирувата в митохондрии, где путем окислительного фосфорилирования образуется значительное количество АТФ. Для того, чтобы проникнуть в митохондрию, жирные кислоты активируются Коэнзимом А и затем связываются с карнитином, который и является переносчиком жирных кислот к месту их окисления. После проникновения в митохондрию жирные кислоты расщепляются с образованием ацетата, который, как и все метаболиты глюкозы, окисляется с образованием АТФ. В сравнении с метаболизмом глюкозы, для расщепления жирных кислот требуется большое количество O_2. Это более медленный процесс и не может протекать без участия O_2. Однако патологическое изменение состояния сосудов ведет к ухудшению кровоснабжения миокарда. В результате развивается ишемия. Ряд таких заболеваний, как ишемическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность, гипертрофическая и диллатационная кардиомиопатия сопровождаются патологическим накоплением ЖК в митохондриях, тем самым подавляется окисление глюкозы, что в условиях недостатка O_2 приводит к снижению скорости синтеза молекул АТФ.

Одним из фармакологических решений, позволяющих улучшить энергетический обмен, является использование препарата Милдронат. Милдронат работает путем частичного снижения концентрации карнитина в организме. Как корректор метаболизма в условиях ишемии милдронат способствует смещению энергетического обмена в сторону окисления глюкозы, что в условиях дефицита O_2 позволяет клеткам снизить его потребление и увеличить образование энергии в условиях ишемии. Кроме того, милдронат снижает повреждения мембран клеток метаболитами жирных кислот и возобновляет транспорт уже синтезированных молекул АТФ из митохондрии в цитоплазму. Милдронат стимулирует синтез оксида азота (NO) в эндотелии кровеносных сосудов, что приводит к нормализации сосудистого тонуса и снижению периферического сосудистого сопротивления. Также уменьшается агрегация тромбоцитов, увеличивается эластичность эритроцитов, в результате чего улучшается микроциркуляция.

Заключение

Проанализировав связь строения мельдония с его свойствами, можно сделать вывод, что данное соединение обладает способностью взаимодействовать с водными растворами щелочей, вступать в реакцию этерификации, образования галогенангидридов, ангидридов и амидов, также способен реагировать с галогенами на свету как карбоновые кислоты. Может проявлять свойства вторичных аминов, реагируя с азотистой кислотой, эпоксидами, сероуглеродом, а также вступая в реакции окисления и ацилирования.

Полученные результаты могут быть использованы для разработки новых методов определения подлинности данного препарата, а также химических методов обнаружения его в биологических материалах.

Библиографический список

1. Григорова, Д. Изобретатель мельдония назвал две причины решения WADA / Д. Григорова. – URL: http:// www.vesti.ru
2. Туфанова, О. Мельдоний: мифы и реальность / О. Туфанова. – URL: https://medaboutme.ru
3. URL: http://www.24farm.ru/preparats/meldonij_biohimik/
4. Потапов, М. Эра мельдония / М. Потапов. – URL: http://yaszdorov.ru
5. Потапов, М. Мельдоний: «витаминка», допинг или лекарство? Как латвийский «Милдронат» оказался в центре скандала с Шараповой / М. Потапов, В. Хлапковский. – URL: http://rus.delfi.lv/news/daily/story/vitaminka-doping-ili-lekarstvo-kak-latvijskij-mildronat-okazalsya-v-centre-skandala-s-sharapovoj.d?id=47156363
6. Государственная фармакопея Российской Федерации. – Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. – 585 с.
7. Марч, Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Углубленный курс для университетов и химических вузов : в 4-х т / Дж. Марч ; пер. с англ. – М. : Мир, 1987. – Т. 1. – 381 с.
8. Марч, Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Углубленный курс для университетов и химических вузов : в 4-х т. / Дж. Марч ; пер. с англ. – М. : Мир, 1987. – Т. 2. – 504 с.
9. Марч, Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Углубленный курс для университетов и химических вузов : в 4-х т. / Дж. Марч ; пер. с англ. – М. : Мир, 1987. – Т. 3. – 459 с.
10. Пат. US № 4481218B. 3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) пропионата и способ приготовления и применения / Еремеев А., Калвиньш И., Семенихина В. Г., Эдвардс Э., Андерсон П., Язэп Ю. ; патентообладатель Институт органического синтеза Академии наук Латвии. – 06/396,490 ; заявл. 8.07.1982 ; опубл. 6.11.1984.
11. Пат. РФ № 2404159, МПК C07C 241/02, C07C 243/40. Способ получения дигидрата 3-(2,2,2-ТРИМЕТИЛГИДРАЗИНИЙ)-пропионата / Воронин А. Е., Фомина И. А. ; патентообладатель общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма “КЕМ”». – № 2008141327/04 ; заявл. 20.04.2010 ; опубл. 20.11.2010. Бюл. № 32. – 7 с.

Горбунова Алёна Александровна
студентка,
Пензенский государственный университет
E-mail: gorbunova1998alenka@mail.ru

Киреев Сергей Юрьевич
кандидат технических наук, доцент,
кафедра «Химия»,
Пензенский государственный университет
E-mail: Sergey58_79@mail.ru

Рашевская Ирина Владимировна
кандидат технических наук, доцент,
кафедра «Химия»,
Пензенский государственный университет
E-mail: irinarashevskaya@mail.ru

УДК 547

Горбунова, А. А.

Мельдоний: связь строения, структуры и свойств / А. А. Горбунова, С. Ю. Киреев, И. В. Рашевская // Вестник Пензенского государственного университета. – 2017. – № 2 (17). – С. 92–99.