

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН  
Министерство по инвестициям и развития  
Министерство здравоохранения  
Министерство образования и науки

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ БЮЛЛЕТЕНЬ

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2014  
№ 3-4



ISSN 2224-0225  
№ 3-4 (170)  
2014 г.  
Издается с 1996 г.

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Главный редактор:**

С.М. Адекенов  
(г. Караганда)

**Зам. главного редактора:**

Г.А. Атажанова  
(г. Караганда)

**Ответственный секретарь:**

Ж.С. Нурмаганбетов  
(г. Караганда)

**Редакционный совет:**

В.Л. Багирова  
(г. Москва),  
В.С. Чучалин  
(г. Томск),  
А.У. Тулегенова  
(г. Алматы),  
А.К. Сариев  
(г. Москва),  
Ю.В. Подпрудников  
(г. Киев),  
M. Iqbal Choudhary  
(Пакистан),  
K.H.C. Baser  
(Турция),  
G. Appendino  
(Италия),  
Г.П. Павелковская  
(г. Алматы),  
К.Б. Мурзагулова  
(г. Павлодар),  
Е.Г. Толоконников  
(г. Караганда),  
Г.М. Мухаметжанова  
(г. Караганда)

*Издание зарегистрировано Комитетом информации и архивов  
Министерства связи и информации Республики Казахстан.  
Свидетельство о постановке на учет периодического печатного  
издания №11473-Ж, выдано 24 февраля 2011 года.*

Рекламодатели предупреждены об ответственности за рекламу не  
зарегистрированных, не разрешенных к применению  
Министерством здравоохранения РК лекарственных препаратов,  
за достоверность сведений в рекламе и объявлениях.  
Оставляем за собой право редакторской правки статей.

**Адрес редакции:**

100009, г. Караганда,  
ул. М. Газалиева, 4  
тел.: 8 (7212) 43-31-44  
e-mail: [phyto\\_pio@mail.ru](mailto:phyto_pio@mail.ru)

Отпечатано в типографии

ТОО «Гласир»,

Номер подписан в печать

15.12.2014г.

Тираж: 1000 экз.

При перепечатке ссылка на  
журнал «Фармацевтический  
бюллетень» обязательна

## **Уважаемые читатели!**

Представленный номер посвящен лекарственным препаратам лечебно-профилактического назначения на основе алкалоидов природного происхождения и их синтетических аналогов, перспективным источникам алкалоидных соединений с практически ценными свойствами, технологии их выделения и очистки.

К настоящему времени выделено свыше 10000 алкалоидов разнообразных структурных типов, обладающих широким спектром фармакологического действия, что превышает число известных соединений любого другого класса природных веществ.

Теоретические и практические исследования, связанные с созданием из растительного сырья лекарственных средств на основе алкалоидов, - выделение алкалоидов из растительного сырья, их химический анализ, изучение фармакологических и токсикологических свойств полученных соединений, создание лекарственных средств на основе соединений высокой биологической активности в соответствии с требованиями фармацевтики и медицины, качественное и количественное их исследование, разработка технологий производства проводятся многими научно-исследовательскими центрами мира, такими как Государственные университеты Северной Каролины, Орегона (США), фармацевтическая компания IHN Shanghai (Канада), университет Восточного Пьемонта (Италия), фармацевтическая компания «KRKA» (Словения), компания «Алкалоиды Скопье» (Македония), университет Адана (Турция), Синьцзянский технический университет физики и химии, университет традиционной китайской медицины, университет Макао (Китай), Осакинский университет (Япония) и др.

Некоторые научные центры и компании достигли серьезных результатов в области создания лекарственных средств на основе алкалоидов. Успешно внедрены в медицинскую практику такие лекарственные средства, как противовоспалительный и жаропонижающий гомеопатический препарат «Афлубин» («Medice Arzneimittel Putter GmbH», Германия) и «Сандра» (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия) на основе алкалоида аконитина, получаемый из клубней борца джунгарского; обезболивающий препарат «Коделмикст», «Седал-М», «Седалгин-НЕО» («Rusan Pharma», «Balkanpharma», Болгария), «Солпадеин» («Boots Healthcare International», Великобритания) на основе алкалоида кодеин; против спазмов «Bromatropin» («Sopharma», Болгария) на основе алкалоида атропина; успокаивающий и против спазмов «Colutan», «Bellaspone» («Galena», «Lechiva», Чехия), «Тремфорат» («Klein», Германия) на основе алкалоидов белладонны; против повышения кровяного давления «Папазол» («Медисорб», Россия) на основе алкалоида папаверина; противомикробный препарат «Sedacollyre» («The Cooper Companies», США) на основе алкалоида берберина; обезболивающие препараты («BOC Sdances», США, «Chemos GmbH», Германия, «Haihang Industry», Китай) на основе алкалоида лаппаконитина; против аллергии «Piladren» («Alcon Pharma GmbH», Германия) на основе алкалоида пилокарпина; против аритмии «Gilyrytma» («Carinopharm GmbH», Германия) на основе алкалоида аймалина; антихолинэстеразный препарат «Anticholium» («DR Franz Konler Chemic GmbH», Германия) на основе алкалоида эзерина; для лечения остаточных явлений инсульта «Nivolina» («Sopharma», Болгария) на основе алкалоида галантамина; способствующий увеличению калия в крови «Kollyr» («Camillo Corvi Farmacia», Италия) на основе алкалоида гидрастина; обезболивающий препарат «Duramorph» («West Ward pharmaceuticals», США) на основе алкалоида морфина; против курения «Lobatox», «Nicoderm» («GlaxoSmithKline», Великобритания, «Alza Corporation», США) на основе алкалоидов лобелина и никотина.

Некоторые научные центры и компании достигли серьезных результатов в области создания лекарственных средств на основе алкалоидов. В исследованиях, опубликованных в международных научных изданиях, ранее было актуальным и востребованным разрабатывать отдельные технологии производства на каждую субстанцию лекарственных препаратов на основе алкалоидов, используемых в медицинской практике. В настоящее время ведущие научно-исследовательские центры особое внимание уделяют исследованиям по созданию

унифицированных и экономически выгодных технологий производства субстанций и усовершенствованию существующих технологических линий.

Среди публикаций данного номера журнала, в статье О.Н. Толкачева и соавторов представлен систематический анализ основных результатов химико-технологических и биотехнологических исследований, выполненных в ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» за последние десятилетия работы в области алкалоидов. Изучены растения следующих семейств: *Arocynaceae*, *Papaveraceae*, *Menispermaceae*, *Berberidaceae*, *Amaryllidaceae*, *Nymphaeaceae*, *Fumariaceae*, *Ephedraceae*, *Clavicipitaceae*, *Magnoliaceae*, *Fabaceae* (*Leguminosae*), *Vixaceae*, *Lamiaceae*, *Euphorbiaceae*, *Colchiaceae* (*Liliaceae*), *Compositae*, *Ranunculaceae*, *Elaeagnaceae* и других в различных аспектах: поисковые работы, технологические, биотехнологические и аналитические исследования. Заключительным этапом работы института является разработка более 30 лекарственных препаратов на основе растительных алкалоидов, предложенных для использования в медицине. В статье приведен перечень основных печатных работ за период 2000 - 2015 год по данной тематике.

В обзорной статье М.С. Юнусова обобщены результаты работ по изучению дитерпеновых алкалоидов, полученные за последние 50 лет по исследованию алкалоидоносной флоры СНГ. Род *Aconitum* и *Delphinium* являются основными источниками дитерпеновых алкалоидов. Приведены структуры новых типов дитерпеновых алкалоидов, некоторые их превращения и новые подходы к установлению строения данных алкалоидов. Представлены новые данные о биосинтезе, фармакологической активности и динамике накопления дитерпеновых алкалоидов некоторых видов растений, а также разработан и внедрен в медицинскую практику антиаритмический препарат «Аллапинин» на основе алкалоида лаппаконитина.

Авторами Б.Т. Салимовым и Ш.Ш. Сагдуллаевым обобщены материалы литературы по химическому фармакологическому и технологическому исследованиям дитерпеноидных алкалоидов, опубликованные сотрудниками Института химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова за 2004-2015 гг. Обзор посвящен высокоактивным соединениям антиаритмического, курареподобного, спазмолитического, местноанестезирующего и др. действий, выявленным в результате изучения взаимосвязи структура-активность среди дитерпеноидных алкалоидов и их производных и внедренным или внедряемым в медицинскую практику.

В обзоре, представленном Э.Э. Шульц, Ж.С. Нурмаганбетовым, А.Ж. Турмухамбетовым, С.М. Адекеновым, обобщены данные по фармакологической активности экстрактов *Reganit hartala*. Приведены структуры основных алкалоидов, а также новых алкалоидов, выделенных в последние 5 лет. Приводятся данные о биологической активности нативных метаболитов и их синтетических производных. Показано, что  $\beta$ -карболиновые алкалоиды растения могут быть использованы в качестве потенциала для создания селективных лекарственных агентов.

Г.М. Мукушевой обобщены данные по синтезу новых комбинированных производных на основе молекул терпеноидов, алкалоидов и флавоноидов. Сочетание в одной молекуле фармакофорных остатков, а именно различных ароматических и гетероциклических заместителей в нуклеозидном положении природных алкалоидов, флавоноидов и терпеноидов раскрывает новые возможности, как последующей химической модификации полученных полифункциональных производных, так и новую разнообразную их биологическую активность. Рассмотрены также возможности квантовой механики для прогноза синтетических подходов при комбинации различных реакционных центров молекул и последующий синтез новых биологически активных соединений в данных рядах.

Материалы статьи, представленной О.А. Нуркеновым и соавторами, являются логическим продолжением исследований в направлении создания новых биологически активных веществ на основе функционально замещенных алкалоидов, которые проводятся в лаборатории синтеза биологически активных веществ Института органического синтеза и углекислотной РК, и посвящены разработке синтеза новых серусодержащих БАВ на основе алкалоида анабазина и выявлению среди них эффективных фармакологически активных соединений антибактериального действия.

*В статье Г.Т. Жарылгасиной, Ж.С. Нурмаганбетова, А.Ж. Турмухамбетова, С.М. Адекенова приведен обзор технологий получения алкалоидов с использованием современных методов экстракции сырья и способов хроматографического разделения и очистки алкалоидов за последние 10-12 лет.*

*В статье А.Б. Мырзагалиевой представлены материалы по видовому разнообразию алкалоидоносных видов флоры Восточного Казахстана, проанализированы эколого-ценотические закономерности их распространения. В результате поиска алкалоид содержащих растений путем анализа большинства растущих растений во флоре Восточного Казахстана выявлен 162 вида алкалоидоносных растений из 108 родов и 47 семейств. Выявлены ресурсноперспективные алкалоидоносные растения, определены запасы 13 видов алкалоидоносных видов флоры Восточного Казахстана. Во флоре региона значительные промысловые заросли образуют *Veratrum lobelianum*, *Aconitum leucostomum*, *A. apetalum*, *Chamaenerion angustifolium*, *Saussurea latifolia*, *Delphinium elatum*. Результаты работы по природным запасам алкалоидоносных растений являются теоретической основой для рационального использования их ресурсов.*

*А.С. Адекеновой и соавторами представлены экспериментальные данные по применению центробежной хроматографии распределения (ЦХР) для выделения и очистки алкалоидов, которые свидетельствуют о том, что данный метод разделения является перспективным способом выделения и очистки алкалоидов, позволяющий сравнительно быстро и эффективно получать качественные целевые продукты, даже из небольшого количества суммы экстрактивных веществ, и получает все большую популярность.*

**С уважением  
редакционная коллегия журнала  
«Фармацевтический бюллетень»**

## ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВИЛАР НА ОСНОВЕ АЛКАЛОИДОВ

**О.Н. Толкачев, Н.И. Сидельников, О.А. Семкина, О.П. Шейченко, Л.В. Кренкова,  
Т.А. Савина**

e-mail: vilarnii@mail.ru

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), Россия, г. Москва

В данной статье представлен систематический анализ основных результатов химико-технологических и биотехнологических исследований, выполненных в ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» за последние десятилетия работы в области алкалоидов. Изучены растения следующих семейств: *Aposynaceae*, *Papaveraceae*, *Menispermaceae*, *Berberidaceae*, *Amaryllidaceae*, *Nymphaeaceae*, *Fumariaceae*, *Ephedraceae*, *Clavicipitaceae*, *Magnoliaceae*, *Fabaceae (Leguminosae)*, *Buxaceae*, *Lamiaceae*, *Euphorbiaceae*, *Colchiaceae (Liliaceae)*, *Compositae*, *Ranunculaceae*, *Elaeagnaceae* и других в различных аспектах: поисковые работы, технологические, биотехнологические и аналитические исследования. Заключительным этапом работы института является разработка более 30 лекарственных препаратов на основе растительных алкалоидов, предложенных для использования в медицине. В статье приведен перечень основных печатных работ за период 2000-2015 год по данной тематике.

В метаболизме растений и человека алкалоиды занимают важное место, являясь продуктами метаболизма аминокислот. Алкалоиды одни из первых соединений растительного происхождения, обративших внимание фармакологов для создания лечебных препаратов на их основе. Однако необходимо учитывать, что высокая фармакологическая активность этого класса природных соединений требует строгой дозировки при разработке лекарственных форм, а также надежных способов получения и очистки индивидуальных субстанций. О большом интересе к этим соединениям свидетельствует множество публикаций на эту тему. Один лишь многотомник «Alkaloids, Chemistry and Pharmacology», посвященный алкалоидам, на сегодняшний день насчитывает 65 томов. Опубликован также ряд тематических монографий, сборников, многочисленных обзорных статей в международных и отечественных периодических изданиях по химии, биосинтезу и фармакологии алкалоидов. В настоящем обзоре рассмотрены результаты химико-технологических исследований препаратов растительного происхождения различных семейств на основе алкалоидов [1, 2].

Из анализа литературных данных следует, что в арсенале лекарственных средств доминирующее положение занимают индивидуальные фитохимические препараты, среди которых около 30% являются алкалоид-содержащие соединения, их функциональные или другие азотсодержащие производные. Проблемы выделения новых соединений алкалоидов, установления их строения, изучение их биологической активности, взаимосвязей структуры - активности и разработка лекарственных препаратов на их основе - основные направления работы сотрудников ВИЛАРа в данной тематике.

В Центре химии и фармацевтической технологии ФГБНУ ВИЛАР (отдел фитохимии) осуществляется систематическое изучение алкалоидов и получение лекарственных препаратов на их основе. К разработкам ВИЛАРа относится ряд оригинальных препаратов, эффективность которых была подтверждена клиническими испытаниями. Десятки препаратов такого типа были внедрены и продолжают выпускаться на химико-фармацевтических заводах России и в граничащих с ней странах. В настоящем сообщении перечислены основные этапы разработки лекарственных препаратов, обобщены экспериментальные результаты, касающиеся химико-технологических, аналитических и биотехнологических исследований, материалы патентов и авторских свидетельств, диссертаций на соискание ученой степени фармацевтических и химических наук.

## I. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА *APOCYNACEAE*

### Индольные алкалоиды катарантуса розового (*Catharanthus roseus* L.) G. Don)

Винбластина сульфат **Ia** (препарат Розевин) - бисиндольный алкалоид, обладающий противоопухолевой активностью, получен из листьев культивируемого растения (*Catharanthus roseus* L.) G. Don на территории России. Проведена сравнительная оценка растительных образцов различного происхождения на содержание в них винбластина (из Грузии, Северного Кавказа, Армении, Средней Азии, Крыма, Украины и Конго). Его содержание в листьях растения - 0,007-0,04% [3]. Растения выращивали по различным технологиям с применением рассадного способа и посева семян в грунт, выращивание на гидропонике. Препарат разработан институтом совместно с Российским онкологическим научным центром Российской Академии медицинских наук (РОНЦ РАМН) [4]. Производство первых серий субстанции препарата было осуществлено на ЗАО «Фармацентр ВИЛАР», а его лекарственной формы (лиофилизированный порошок для инъекций) - на заводе «Санитас» (Каунас). Технология производства препарата разработана сотрудниками лаборатории алкалоидов в заводских условиях по оригинальной схеме с использованием новых вариантов экстракции и очистки винбластина сульфата [1].

Сопутствующий винбластину бисиндольный алкалоид лейрозин **II** содержится в листьях в количестве 0,01-0,08% [1]. Клинические испытания лекарственной формы препарата Амотин на основе лейрозина сульфата (лиофизат во флаконах) осуществляли в РОНЦ РАМН. Препарат показал хорошие результаты при лечении опухолей мочевого пузыря. В процессе углубленных исследований лекарственной формы (недостаточно стабильной при хранении) было доказано, что изменения ее внешнего вида не сопровождается окислительными превращениями. При ее хранении было найдено, что в кристаллическом состоянии лейрозина сульфат медленно превращается в равновесную смесь трех таутомерных форм. Физико-химическими методами установлена их структура. Найдены условия, стабилизирующие препарат в лекарственной форме. Разработана комплексная технология получения сульфатов винбластина и лейрозина, которая защищена авторским свидетельством. В производственных условиях эти алкалоиды получены с выходом 50% и выше (в расчете на их содержание в растении) [1, 5].

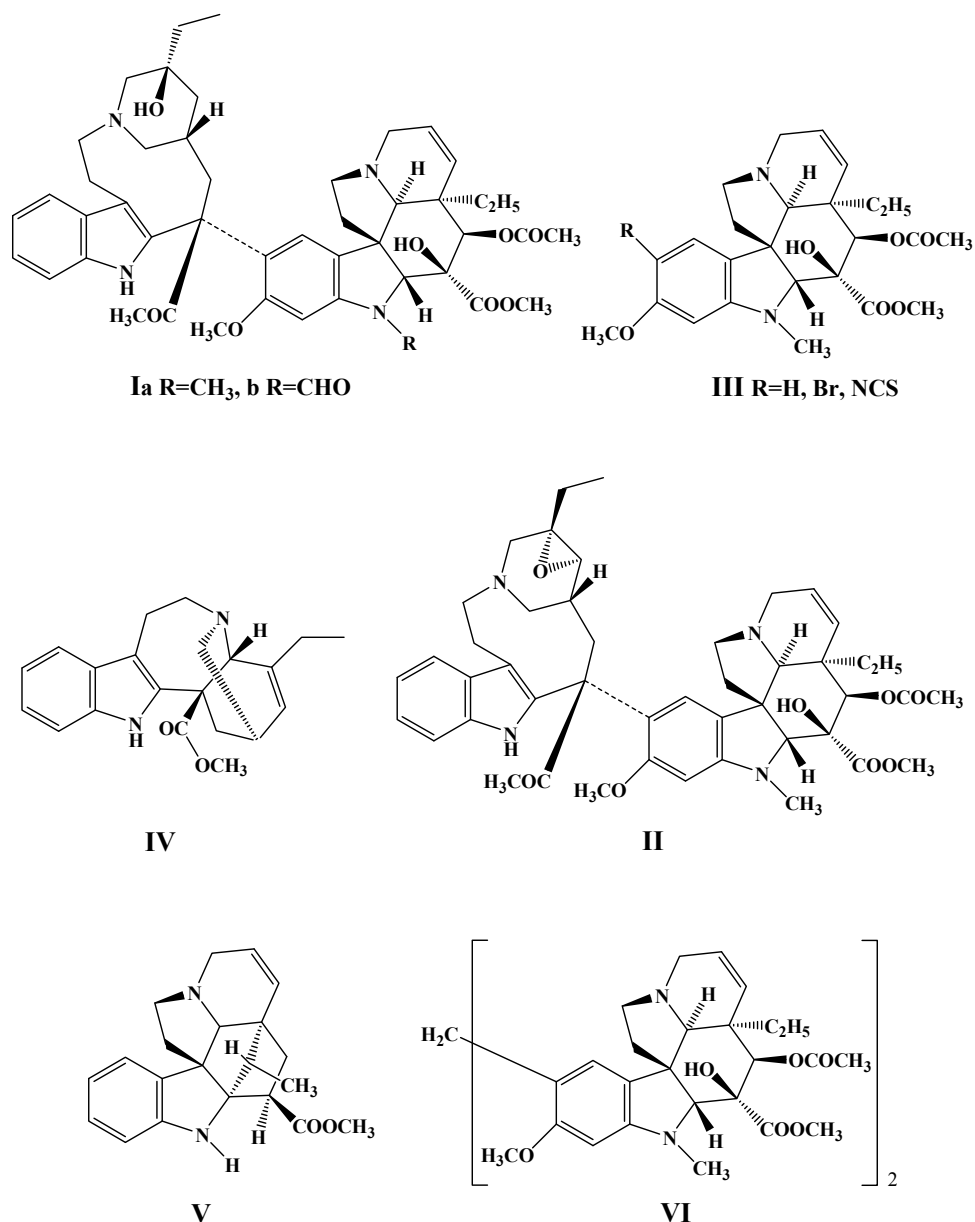
Алкалоид винкрестин **Ib**. В связи с низким его содержанием в растении, для рентабельного производства в мировой практике используют полусинтетический способ получения этого алкалоида. В лаборатории воспроизведен способ окисления винбластина в винкрестин при низких температурах и разработан проект НД на субстанцию. В РОНЦ РАМН получены данные, подтверждающие идентичность полученной субстанции препарата с импортным препаратом по специфической (противолейкозной) активности и острой токсичности. В РОНЦ РАМН разработана новая лекарственная форма препарата [1].

Виндолин **III** и катарантин **IV** - сопутствующие алкалоиды, получаемые в процессе технологической переработки катарантуса розового. Они участвуют в биосинтезе димерных алкалоидов типа винбластина, ангидровинбластина и лейрозина. В лаборатории алкалоидов разработан способ получения алкалоидов виндолина и катарантина из катарантуса розового, защищенный авторским свидетельством. Известны химический метод (окисление катарантина в N-оксид с последующей перегруппировкой по Полоновскому и сочетанием с виндолином), а также ферментативный способы их сочетания, причем рентабельность способа не вызывает сомнений ввиду высокого содержания этих мономерных алкалоидов в растении (более 0,1%). Способ получения виндолина и катарантина защищены авторскими свидетельствами [1].

Окислительным сочетанием двух молекул виндолина в нейтральных условиях синтезирован «димер Розаза» **XI** - метаболит виндолина в *Streptomyces griseus*, полученный ранее микробиологическим путем. Трансформацией молекулы виндолина получен ряд его производных: виндолицин **VI**, виндолин-хинон **VIIa**, бром-виндолин-хинон **VIIb** и другие [1].

Перивин. Индивидуальный алкалоид перивин **VIII** получен из сильноосновной фракции алкалоидов катарантуса розового простым и оригинальным методом с высоким выходом. Биологические исследования в лаборатории антимикробных и противовирусных средств не подтвердили ожидаемую высокую противовирусную активность алкалоида, заявленную в литературных источниках, однако перивин является удобной моделью для проведения химических трансформаций. Его способ получения защищен авторским свидетельством [1].

Виндолинин **V**, выделенный из винбластиновой фракции алкалоидов, проявил высокую противоопухолевую активность на экспериментальных опухолях в РОНЦ РАМН, в связи с чем был рекомендован для углубленного биологического изучения [1]. Из этой же фракции была получена очищенная сумма димерных алкалоидов ( $K_7$ ), которая проявила высокую активность на штаммах солидных опухолей (рисунок 1).





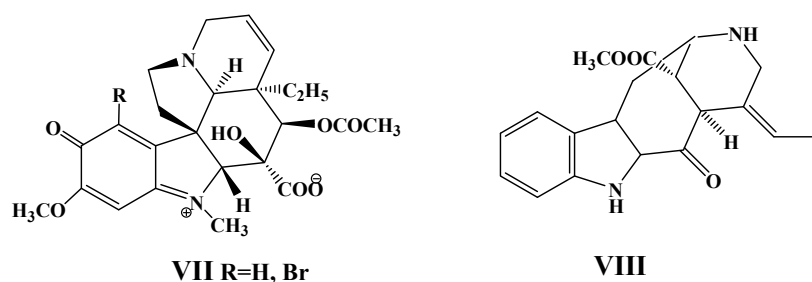


Рис. 1. Структурные формулы алкалоидов *Arosynaceae* I-VIII

Из корней катарантуса розового получен также мономерный алкалоид аймалицин ( $\delta$ -иохимбин) **IX**, обладающий антиаритмической активностью, а также его дегидропроизводное (серпентин) **X** (рисунок 2), легко превращаемое в аймалицин при восстановлении [1].

Из отходов от производства розевина выделен тритерпеноид урсоловая кислота **XIII** и разработана технология его получения. Однако соединение обладает невысокой антимикробной и фармакологической активностью, по-видимому, из-за ее низкой растворимости в воде, в связи с чем проведены исследования по ее трансформации. Получен ряд кислородсодержащих производных урсоловой кислоты и изучена их биологическая активность (рисунок 2).

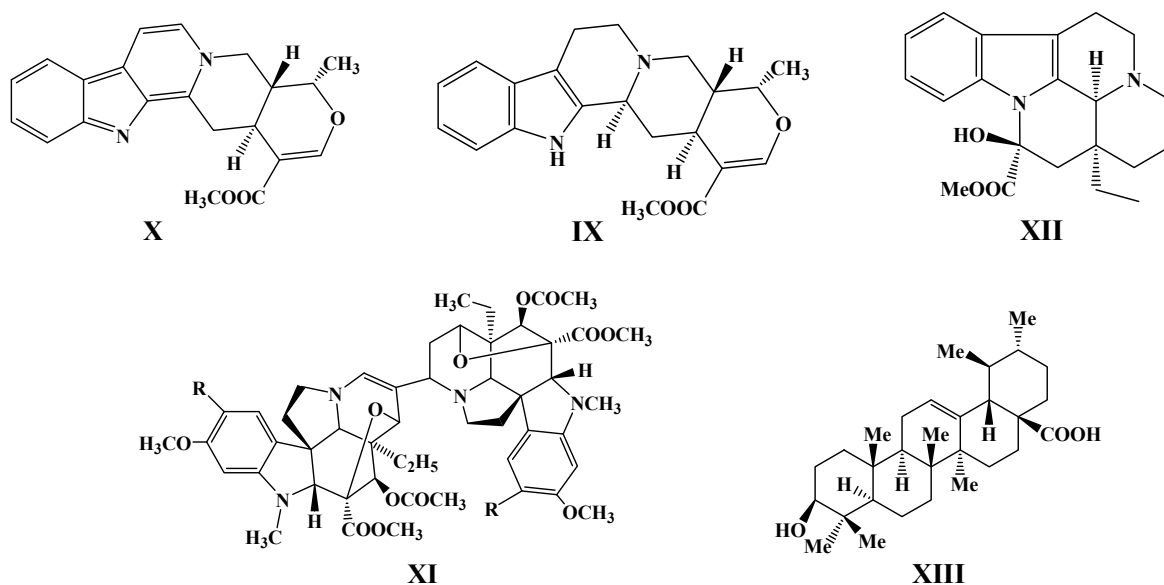


Рис. 2. Структурные формулы алкалоидов семейства *Arosynaceae* IX-XII и урсоловой кислоты XIII

#### Алкалоиды барвинка малого (*Vinca minor* L.)

Разработана технология производства минорина (винкамина) **XII** из барвинка малого (*Vinca minor* L.), произрастающего в районе Горячих ключей. Это сырье отличается высоким содержанием винкамина (выше 1%), что почти в 100 раз выше по сравнению с таковым в сырье, заготавливаемом на Украине. Предложенная технология его получения чрезвычайно проста по сравнению со способом, запатентованным за рубежом, за счет высокого содержания алкалоида в сырье, отличается малым числом стадий и меньшими расходными коэффициентами сырья и материалов [1]. В связи с высокой потребностью в препарате для медицины и низкой обеспеченностью производства в сырье в Венгрии предложен способ получения синтетического препарата и ряда его активных производных (рисунок 2).

## II. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА PAPAVERACEAE

### Апорфиновые алкалоиды мачка желтого (*Glaucium flavum* Crantz.)

В лаборатории алкалоидов разработана технология получения противокашлевого препарата глауцина гидрохлорида **XIVa**, которая была внедрена на Чимкентском химфармзаводе (Чимкентбиофарм) (рисунок 3). В последнее время технология была значительно усовершенствована, упрощена, стала более рентабельной и безопасной. В отходах от производства препарата обнаружены также другие апорфиноиды, в том числе фенольные алкалоиды. В лабораторных условиях показано, что путем O-метилирования смеси алкалоидов можно увеличить выход глауцина приблизительно на 20%, что в условиях крупнотоннажного производства должно иметь большой экономический эффект [1, 6, 7].

На основе глауцина путем каталитического дегидрирования был получен дегидроглауцин **XV** практически с количественным выходом (в растении этот алкалоид содержится в небольших количествах). По данным лаборатории фармакологии дегидроглауцин обладает сходным с глауцином действием, но имеет перед ним преимущества. Дегидроглауцин менее стабилен по сравнению с глауцином. Он при химическом восстановлении был превращен в рацемический глауцин, полученный ранее за рубежом синтетически из папаверина, и внесенный в Международную Фармакопею в качестве препарата. Способы получения глауцина и дегидроглауцина защищены авторскими свидетельствами [6].

Изучена стереоструктура гидрохлорида глауцина, найдены региоселективность расщепления йодметилата по Гофману, термическое O-деметилирование и дегидрирование глауцина с образованием криптофенольного алкалоида таликмидина **XIVb** и дегидроглауцина [1], а также перегруппировка сопутствующего глауцину оксоапорфинового алкалоида O-метилатеролина **XVII** при термолизе в зеленого цвета коруннин **XVIII** с цвиттерионной структурой (рисунок 3).

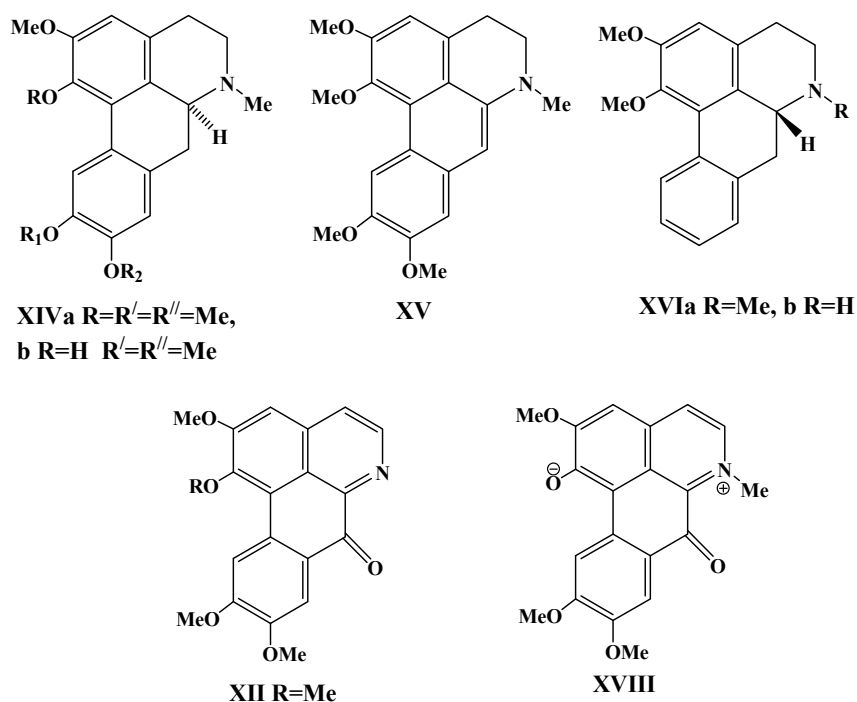


Рис. 3. Структурные формулы алкалоидов семейства *Papaveraceae* XIV-XVIII

Глауцина гидрохлорид обладает также гипотензивным действием, ограничивающим его применение для пациентов - гипотоников. Его используют в комбинациях с другими биологически активными соединениями в комплексных препаратах. В лаборатории фармацевтической технологии ВИЛАР на основе глауцина создан комплексный препарат

«Глэсол», в состав которого входят глауцин, экстракт эхинацеи и глицерам [8, 9]. Доступность глауцина делает его удобной моделью для химических модификаций. Путем несложных превращений были получены производные глауцина, лишенные гипотензивного действия, но обладающие противокашлевой активностью. В лаборатории алкалоидов получен ряд новых соединений, представляющих интерес для фармакологического изучения и аналитического контроля (продукты сочетания с тетрахлор- и тетрабромбензохинонами, продукт нитрозирования) и установлено их строение [10, 11].

В ряду изохинолиновых алкалоидов, проявивших в эксперименте иммуномодулирующую активность, наиболее активным оказался глауцин [12].

Предложены методы качественного и количественного аналитического контроля глауцина с использованием ГЖХ, ВЭЖХ и ЯМР-спектроскопии [13, 14].

#### **Алкалоиды лотоса (*Lothus*) (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) семейства *Nelumbonaceae***

Простые апорфиновые алкалоиды нуциферин **XVIa**, норнуциферини **XVIIb** и другие апорфиноиды были также найдены в листьях лотоса орехоносного (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) семейства *Nelumbonaceae*, заготовленного в дельте Волги [1] (Рисунок 3).

#### **Бензофенантридиновые алкалоиды маклейи (*Macleaya cordata* (Willd.) R.Br. и *M. microcarpa* (Maxim.) Fedde)**

Препарат сангвиритрин представляет собой смесь бисульфатов четвертичных бензо[с]фенантридиновых алкалоидов сангвинарина **XIXa** и хелеритрина **XIXb**. Сырьем для его производства является надземная часть маклейи мелкоплодной, маклейи сердцевидной и маклейи кьюсской (*Macleaya cordata*, *M. microcarpa* и *M. kewensis*) [15, 16]. Препарат обладает широким спектром антимикробной активности. Первоначальная технология производства, внедренная на Батумском химфармзаводе, впоследствии была значительно усовершенствована: упрощена технология, уменьшены расходные нормы сырья и материалов, ликвидированы узкие места производства, уменьшено общее время процессов, а также сделаны предложения по улучшению экологических условий производства. Оформлен регламент на его производство. Способ получения сангвиритрина защищен патентами [1]. Четвертичные алкалоиды сангвинарин и хелеритрин встречаются также в бокконии и сангвинарии, произрастающих на территории Северной Америки, хохлатках, чистотеле и некоторых других растениях семейства маковых, однако эти растения отличаются по химическому составу, что сказывается на технологии получения и соответственно на примесях в препарате.

Установлена взаимосвязь величины заряда на электрофильном центре соединений, а также объема заместителя при C-7 с их антимикробной активностью, позволяющая прогнозировать активность потенциальных биологически активных соединений этого типа. Обнаружена таутомерия ацетатов сангвинарина и хелеритрина, а также образование эфиров псевдоснований при кристаллизации солей из спирта [1].

В отходах от производства содержатся третичные алкалоиды протопин **XXIIIa** и аллокриптопин **XXIIIb**, которые представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений, а также тетрагидрохейлантифолин. В литературных источниках имеются сведения об антиаритмической активности этих алкалоидов. Впервые выделены из *Macleaya cordata* и идентифицированы сопутствующий алкалоид 8-О-деметилхелеритрин **XIXe**, который был идентифицирован с фагаридином, фенольный артефакт - деметиленсангвинарин **XIXd**, а также глубоко окрашенные димерные пигменты - артефакты, для которых установлена структура [17]. Найдено также, что при термоллизе хелеритрина бисульфата образуется 7-О-деметилхелеритрин **XIXf**. В процессе хроматографического разделения алкалоидов сангвинарина и хелеритрина на силикагеле обнаружено, что сангвинарин подвергается диспропорционированию с образованием дигидросангвинарина и оксо-дигидросангвинарина **XXIb**. Предложен механизм реакции диспропорционирования [18] (Рисунок 4). Для подтверждения химической структуры и механизмов образования артефактов при получении препарата сангвиритрина успешно использовались методы компьютерного моделирования. Изучены физические и

биологические свойства продукта иммобилизации сангвиритрина на виниламинамин-винилпирролидоновом полимере [19].

Показано, что в процессе силосования сырья маклей, проводимого с целью его консервации, происходит частичное микробиологическое восстановление четвертичных бензофенантридиновых алкалоидов в их 5,6-дигидропроизводные, присутствие которых снижают концентрацию целевых алкалоидов в сырье и соответственно выход алкалоидов сангвинарина и хелеритрина. Показано, что в сырье маклей и чистотела бензофенантридиновые алкалоиды находятся в связанном состоянии [1].

Разработан биотехнологический способ получения клеточной культуры ткани маклей сердцевидной, продуцента бензо[с]фенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелирубина. Суспензионная клеточная культура штамма МЛ-3-99 ВИЛАР зарегистрирована в коллекции ВИЛАР под номером 003-2008. Изучен ее качественный химический состав с использованием современных физико-химических методов (ТСХ, УФ-, <sup>1</sup>H- ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии). Показано, что в отличие от растения она преимущественно содержит сангвинарин, хелирубин **XXa** и их дигидропроизводные приблизительно в соотношении 1:1:2. Кроме того, в сумме алкалоидов обнаружены в следовых количествах макарпин **XXc** и дигидромакарпин. Отмечена стабильность штамма МЛ-3-99 клеточной культуры *Macleaya cordata* в отношении синтеза бензофенантридиновых алкалоидов при многократном субкультивировании в течение года [20]. Разработан спектрофотометрический метод количественного определения сангвинарина в клеточной биомассе маклей сердцевидной. Установлены показатели подлинности и доброкачественности биосырья: определены морфологические и диагностические признаки, ТСХ и УФ спектры. Изучена стабильность сухой клеточной культуры штамма МЛ-3-99 при хранении, определен срок его годности (2 года) [21].

Изучены аминокислотный и жирнокислотный составы клеточной культуры МЛ-3-99 ВИЛАР, а также параметры и режимы выделения (секреции) бензофенантридиновых алкалоидов. Определена антимикробная активность суммы гидрохлоридов алкалоидов клеточной культуры и фракций, полученных в разных условиях извлечения [22-25]. Разработан и утвержден проект ТУ 9375-149-04868244-2009 на лекарственное сырье «Маклейи сердцевидной биомасса сухая».

**Спиробензилизохинолиновые и спироаминокетальные алкалоиды гипекоума прямого (*Hypocoum erectum* L.), *Chiazospermum erectum* (L. Bernh.)**

Изучен химический состав гипекоума прямого. Выделены нового типа изохинолиновые алкалоиды спироаминокетального типа: гипекорин **XXIIa**, гипекоринин **XXIIb**, изомерные спироизохинолиновые алкалоиды нового типа гиперектин **XXIVa** и изогиперектин **XXIVb**, содержащие аминосукцинимидный заместитель, и другие соединения [1]. Растение отличается необычно высоким содержанием протопина. Алкалоид гипекорин обладает седативным действием, которое представляет интерес по данным фармакологов ВИЛАР для углубленного изучения (рисунок 4).

**Алкалоиды чистотела большого (*Chelidonium majus* L.)**

Трава чистотела большого содержит 0,97-1,87%, а корни - 1,9-4,14% бензофенантридиновых алкалоидов сангвинарина, хелеритрина, протопина, хелидонина **XXVI** и других. В медицине используется сок из надземной части растения как наружное средство при лечении бородавок, кандилом, папиллом, начальных форм красной волчанки. Состав бисульфатов четвертичных бензофенантридиновых алкалоидов чистотела аналогичен таковому из маклейи [1]. Изучен химический состав липофильной фракции (масляный экстракт) травы чистотела, предложенной в качестве лекарственной формы препарата, из которой выделены и идентифицированы алкалоиды коптизина хлорид **XXVIIa**, хелидонин **XXVI**, стилопин **XXV** и оксисангвинарин [26] (рисунок 4).

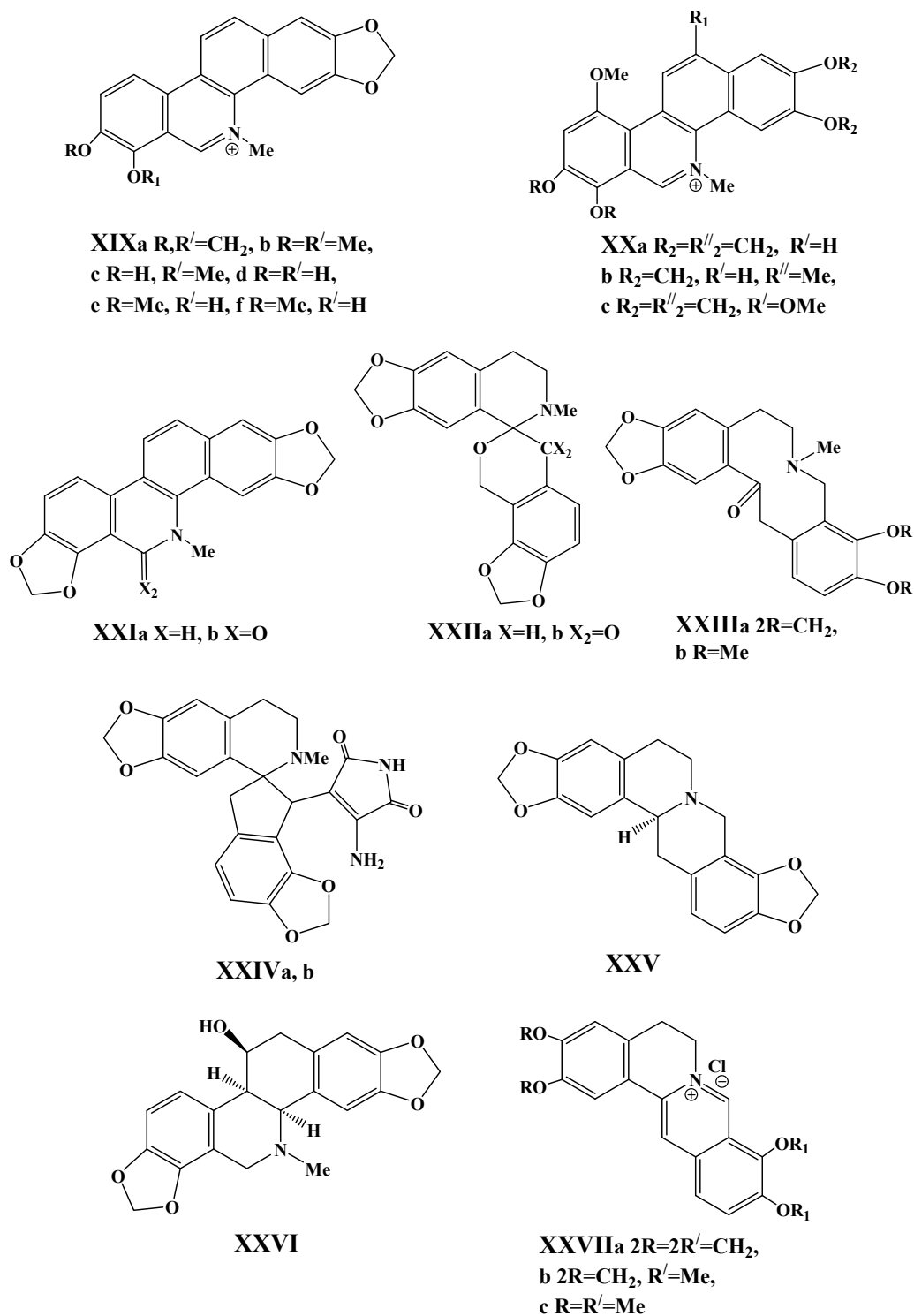


Рис. 4. Структурные формулы алкалоидов семейства *Papaveraceae* XIX-XXVII

### III. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА MENISPERMACEAE

#### Тетрагидропальматиновые и проапорфиновые алкалоиды стефании гладкой (*Stephania glabra* (Roxb.) Miers)

Из клубней стефании гладкой (*Stephania glabra* Miers.) индийского происхождения разработана технология получения алкалоидных препаратов: гиндарина (1-тетрагидропальматина гидрохлорида) **XXX** (Рисунок 5), обладающего транквилизирующим действием, и стефаглабрина (стефарина сульфата) **XXXII** антихолинэстеразного действия [1]. Стефаглабрин используется в терапии синингомиелии, миопатии, парезах лицевого нерва, для лечения травматических и послеоперационных повреждений периферической

нервной системы. Разработана технология производства гиндарина, основанная на селективной экстракции алкалоидов, значительно упрощающей процесс их очистки. В производственных условиях было показано, что небольшие примеси сопутствующих алкалоидов - пигментов сильно уменьшают качество и сохранность образцов препарата при хранении. Для этого был предложен способ их отделения, а также были использованы технологические методы, ускоряющие процесс их разделения. Проапорфиновый алкалоид стефарин, полученный из фракции сильных оснований, мало токсичен. Он прошел клинические испытания в качестве средства, уменьшающего трофические расстройства денервированных конечностей, способствующий ранней и более полной регенерации поврежденных нервов. Синтезирован ряд N-замещенных производных стефарина для биологического изучения. Обнаружена фотохимическая проапорфин - апорфиновая перегруппировка у стефарина [1].

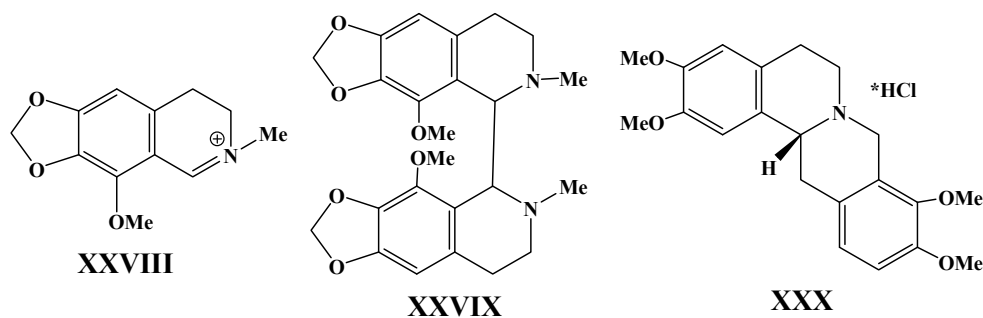
Из отходов от производства гиндарина выделен также бисбензилизохинолиновый алкалоид циклеанин **XXXIa**, содержание которого превышает 1%, обладающий противовоспалительным действием. Разработана комплексная технология их получения. Стефания гладкая, введенная в культуру на территории Кавказа, отличается по химическому составу от индийских образцов повышенным содержанием стефарина и пониженным содержанием тетрагидропальматина.

В лаборатории биотехнологии разработано два клеточных штамма продуцента алкалоида стефарина Sg-6, Sg-48, а также технология производства биомассы культуры клеток стефании гладкой (ЛР-17-90) и оформлен лабораторный технологический регламент на производство из нее стефаглабрина сульфата (№ 39-12-115) [1]. Для расширения области применения препарата и разработки новых его лекарственных форм получен ряд липофильных производных алкалоида по атому азота и изучена их фармакологическая активность. Изучена биосинтетическая активность клеточной культуры Стефании [1, 27].

Путем кислотного, а также термического O-деметилирования циклеанина получены фенольные алкалоиды норциклеанин **XXXIb**, изохондодендрин **XXXIc** и изобебирин (тетра-O-деметилциклеанин) **XXXId**. Два последних алкалоида показали антимикробную активность в лаборатории антимикробных и противовирусных средств. Показано, что при реакции бисбензилизохинолинового алкалоида циклеанина с ацетатом ртути происходит его бензильная фрагментация по C<sup>1</sup>-C<sup>13'</sup> связи с образованием мономерного четверичного изохинолинииевого производного. Уточнены структура и свойства этих алкалоидов [28]. Способ получения препаратов защищены авторскими свидетельствами.

#### Хасубанановые алкалоиды стефании гладкой (*Stephania glabra*, *S. delavayi* Diels, et *S. hernandifolia* Walp.)

В процессе изучения стефаний Дэловэя и гернандолистной выделен ряд новых алкалоидов, для которых установлена структура: гернандин, метилгернандин, гернандифолин **XXXIVa**, делаваин **XXXVa**, 16-оксоделаваин **XXXVb**, 3-O-деметилгернандифолин **XXXIVb**, стефоделин **XXXIII** и другие [1] (рисунок 5).



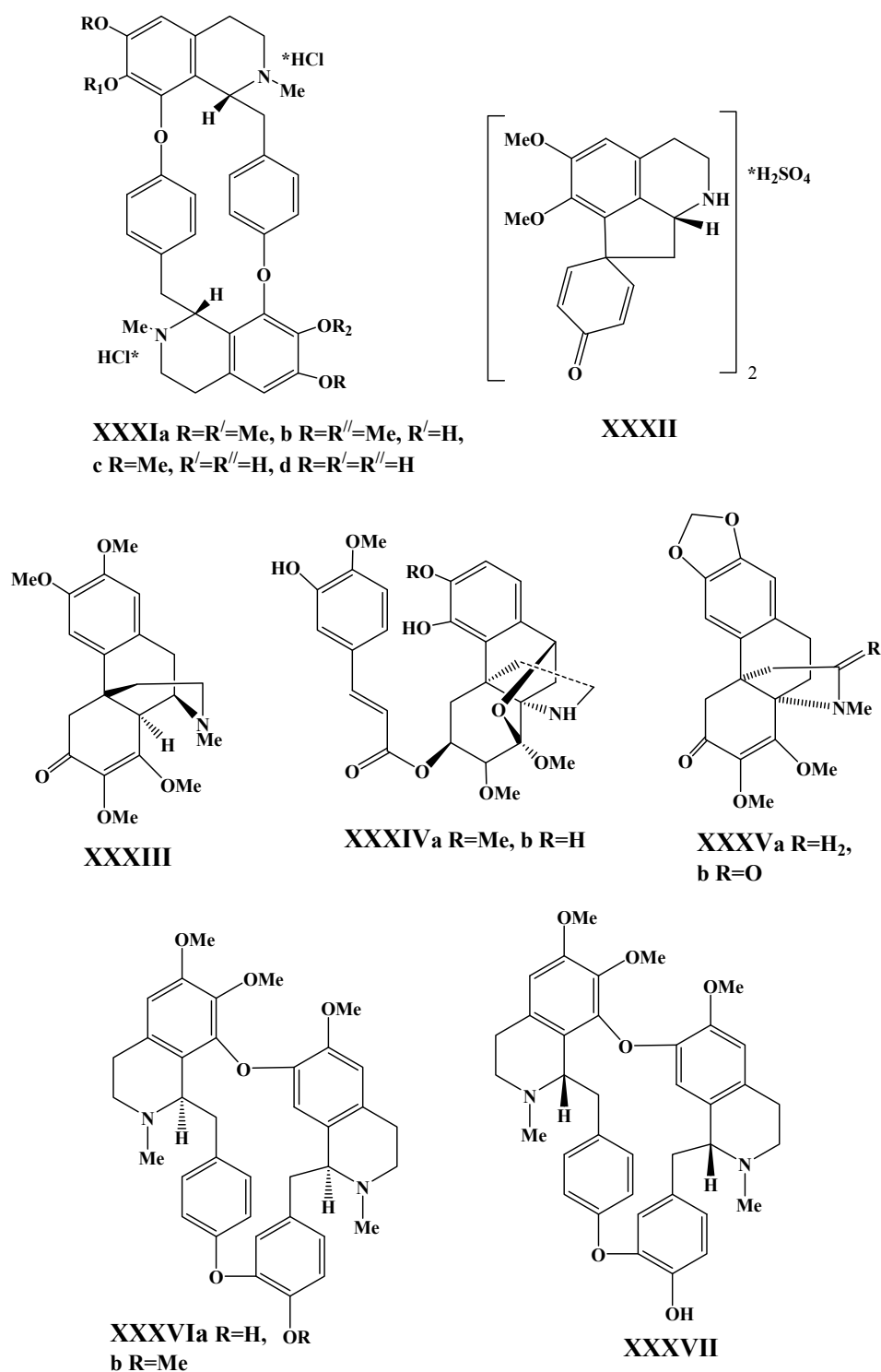


Рис. 5. Структурные формулы алкалоидов семейств *Menispermaceae* XXX-XXXV и *Berberidaceae* XXVI-XXVII, XXXVI-XXXVII

#### IV. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА *BERBERIDACEAE*

##### Протобербериновые алкалоиды барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris* L.)

Из корней барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris* L.) получен берберина бисульфат **XXVIIb** (рисунок 5), обладающий желчегонным действием [1]. Первоначально разработанная технология его производства, внедренная на Батумском химфармзаводе, впоследствии была значительно модифицирована за счет применения комбинации технологических этапов на стадиях экстракции алкалоидов на головной стадии процесса, фильтрации, селективного отделения сульфатов третичных оснований и затем осаждения

бисульфатов берберина. Способ позволил значительно повысить рентабельность производства за счет упрощения технологии, повышения выхода препарата, снижения общего времени процессов в 10 раз и повышения качества препарата. Однако в связи с заготовкой растительного сырья в недостаточных количествах, а также запрещением заготовки сырья местными властями, предложено использовать для производства другие источники берберина. В стеблях барбариса содержание берберина значительно меньше, чем в корнях. Берберин аккумулируется в коре стеблей, но отделение коры - трудоемкий процесс.

Альтернативным сырьем для производства может быть луб бархата амурского (*Phellodendron amurense* Rupr., Rutaceae Juss.) (при гарантированных поставках сырья). Однако разработанная для барбариса технология производства требует модификации в случае бархата амурского, так как эти растения различаются по химическому составу [1]. Разработана модифицированная технология производства берберина бисульфата из бархата амурского. Исследованы также побеги бархата Лавалея (*Phellodendron lavalleyi* Dode) в качестве потенциального сырьевого источника для его производства. Однако в последнем случае выход препарата ниже из-за меньшего содержания в нем целевого алкалоида. Способ получения берберина бисульфата защищен авторским свидетельством. Берберин выделяют в виде бисульфата, так как он получается с более высоким выходом по сравнению с соответствующим сульфатом из-за его меньшей растворимости в используемом растворителе.

Берберин производится во Вьетнаме в виде четвертичного хлорида, который хуже растворим в спирте по сравнению с бисульфатом. Поэтому превращение импортного препарата в фармакопейный продукт представлял определенные трудности. Предложен оригинальный и эффективный метод превращения хлорида в бисульфат в гетерогенной среде с высоким выходом [29]. В отходах от производства берберина бисульфата содержатся бисбензил-изохинолиновые алкалоиды оксиакантин **XXXVII** и бербамин **XXXVIa**, обладающие (по данным лаборатории антимикробных и противовирусных средств) противотуберкулезной активностью, а также противоопухолевой активностью (данные РОНЦ РАМН). Установлена взаимосвязь структуры с активностью в ряду бисбензилизохинолиновых алкалоидов: влияние структурных типов алкалоидов (положения кислородных мостиков в молекулах), степени О- и N-метилирования и стереоконфигурации при центрах хиральности на активность изучаемых соединений (Рисунок 5).

Разработан и предложен метод количественного определения берберина в сырье. Протобербериновым алкалоидам в лекарственных растениях посвящен обзор [30].

**Суспензионная культура василистника малого (*Thalictrum minus* L., Ranunculaceae) - продуцент алкалоида берберина.**

Штамм василистника Тм-2 - 05 ВИЛАР зарегистрирован в коллекции ВИЛАР под номером 002-2008. Экспериментально установлена возможность использования суспензионной культуры этого штамма в качестве источника для промышленного производства алкалоида берберина. Выявлены диагностические признаки сырья, состоящего из двух фракций: культуральной жидкости и высушенной биомассы клеток. Разработана рациональная технология выделения берберина из каждой фракции. Установлено, что от общей продуктивности суспензии клеток содержание берберина в биомассе составляет 34% и 66% - в культуральной жидкости. Суммарное содержание берберина в культуральной жидкости и биомассе клеток составляет 0,3%, что находится на уровне нормируемого показателя для лекарственного растительного сырья. Установлены оптимальные режимы сушки биомассы клеток василистника (штамма Тм-2 - 05 ВИЛАР [31-33]. Разработаны ТУ 9375-174-04868244-2010 «Василистника малого суспензия клеток» и «Инструкция по производству суспензии клеток культуры василистника малого, выращенной в условиях глубинного культивирования И 04868244-012-2011.



## V. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА *AMARYLLIDACEAE*

### Алкалоиды нарциссов (*Narcissus species*)

Надземная часть нарциссов содержит алкалоид галантамин **XXXVIII** (рисунок 6), обладающий антихолинэстеразным действием. За рубежом опубликованы работы по использованию галантамина при лечении болезни Альцгеймера. Производство препарата из унгернии Виктора (*Ungernia victoris* Vved.) не обеспечено полностью растительным сырьем. Поэтому на основании проведенного анализа большого числа культивируемых образцов нарциссов для его производства предложен нарцисс сорта Форчун (*Narcissus hybridus* hort (Fortune)) [34-37]. Разработана технология получения галантамина гидробромида совместно с лабораторией технологии института и оформлен регламент его получения. В культуре тканей нарциссов и других, содержащих галантамин растений, не было отмечено достаточного накопления галантамина для их практического использования. В процессе разработки технологии получения препарата был выделен сопутствующий алкалоид фортуцин **XXXIX**, относящийся к группе ликорина, для которого была доказана структурная формула. Правильность сделанных выводов была подтверждена встречным синтезом этого алкалоида, осуществленным за рубежом.

Предложен также альтернативный метод получения галантамина синтетическим путем по усовершенствованной нами схеме. Было показано, что выход промежуточных продуктов на первых стадиях схемы можно значительно повысить за счет оптимизации процессов, что делает технологию его производства практически доступной и рентабельной. Опубликованы обзорные работы по нарциссам и по методам синтеза галантамина [38-40]. Способы получения галантамина гидробромида защищены авторскими свидетельствами (рисунок 6).

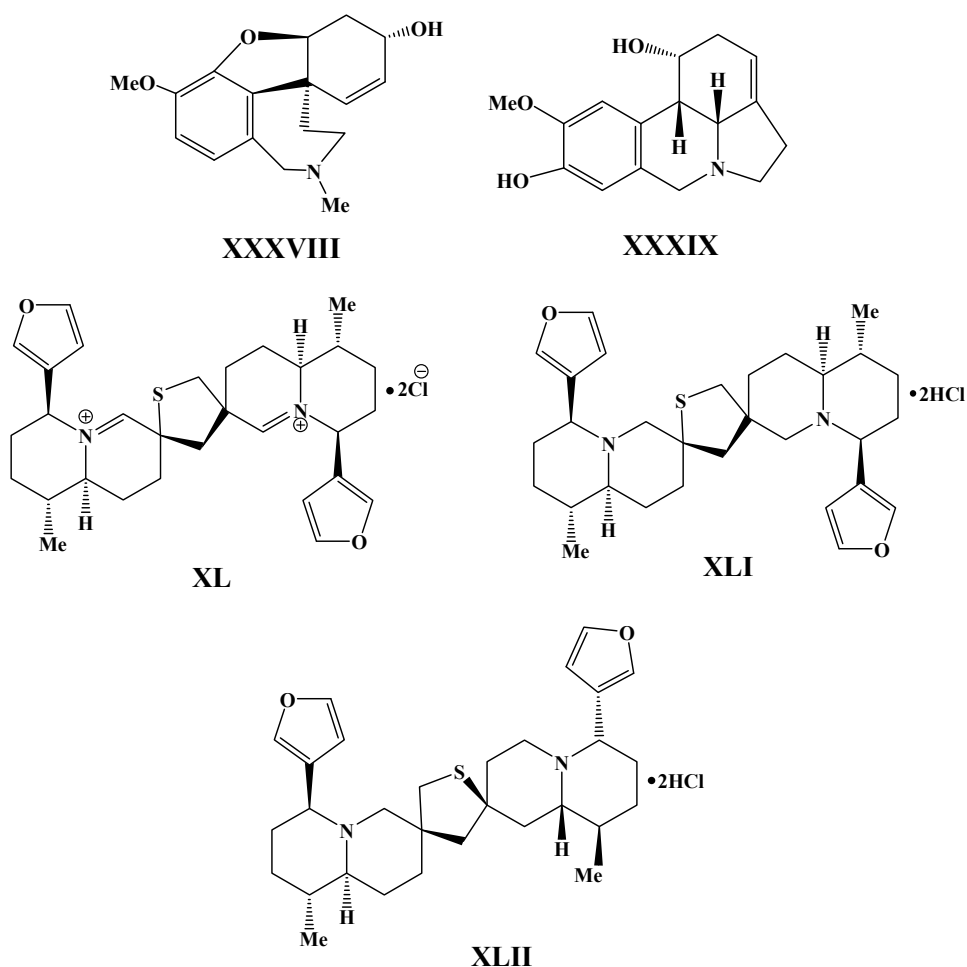


Рис. 6. Структурные формулы алкалоидов семейства *Amaryllidaceae* **XXXVIII-XXXIX**, *Nymphaeaceae* **XL-XLII**

## VI. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА *NYMPHACEAE*

### Димерные фуранохинолизидиновые алкалоиды кубышки желтой (*Nuphar lutea* (L.) Smith., syn. *Nuphar luteum* (L.) Sm.

Из корневищ кубышки желтой выделены серусодержащие фуранохинолизидиновые алкалоиды, на основе которых разработан антимикробный препарат Лютенурин широкого спектра действия, технология получения, запатентованная в ряде стран, была внедрена на Чимкентском химфармзаводе (Чимкентбиофарм) и оформлена лицензия на его производство. Исследования показали, что наряду с активными веществами (нуфлеин), обладающими антимикробной активностью, в растении содержатся неактивные алкалоиды тиобинуфаридин **XLI** и неотиобинуфаридин **XLII**, не содержащие электрофильных центров в молекуле. Нуфлеин с хлористоводородной кислотой образует бисангидродихлорид **XL** [2]. Разработана новая эффективная технология производства препарата Лютенурин и действующего его компонента - нуфлеина, использующегося в качестве стандартного вещества [41-43]. Институтом косметологии разработаны лечебный лосьон и линимент на основе лютенурина. Разработан также метод оценки качества субстанции лютенурина, а также изучены факторы совместимости вспомогательных веществ при разработке его лекарственных форм [2] (рисунок 6).

## VII. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА *FUMARIACEAE*

### Фталидизохинолиновые и спиробензилизохинолиновые алкалоиды хохлаток (*Corydalis*)

Проведено сравнительное изучение алкалоидного состава хохлаток влагилищной (*Corydalis vaginans* Royle), гигантской (*C. gigantea* Trautv. et Mey) и розовой (*C. rosea* Leych.), из которых выделено и охарактеризовано 17 индивидуальных соединений. Из травы хохлатки розовой выделены алкалоиды l-адлумин, dl-адлумин, l-адлумидин и dl-адлумидин (выход около 1%). Отработана технология их получения. Из травы хохлатки гигантской выделены протопин, сангвинарин, дигидросанвинарин, l-скулерин, l-хайлантifoлин, l-офиокарпин, l-адлумин, l-адлумидин и d-бикукулин. Из хохлатки влагилищной выделены протопин, сангвинарин, дигидросангвинарин, l-скулерин, l-хайлантifoлин, изокорипальмин, l-адлумин, l-адлумидин, d-бикукулин, охотенсин, d-охробирин, d-коридаин, d-бульбокапнин и l-О-метилкорпаин. Разработаны методы получения и аналитического контроля адлумина и адлумидина. Проанализировано 13 видов хохлаток, аргемоны и адлумии на содержимое в них адлумина [2].

В процессе изучения продуктов фотолиза алкалоидов было найдено [2], что при иррадиации натриевой соли продукта гидролиза алкалоида l-наркотина **XLIIIc** (рисунок 7) (соответствующей оксикислоты) ультрафиолетовым светом ртутной лампы был выделен и идентифицирован бисгидрокотарнин **XXIX** (рисунок 5).

## VIII. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА *EPHEDRACEAE*

### Фенилэтанолламины эфедр (*Ephedra equisetina* Bunge, *E. intermedia* Schrenk et al.)

Зеленые ветки эфедры содержат алкалоиды, обладающие бронхорасширяющим и сосудосуживающим действием на сосуды сердца. Из отходов от производства эфедрина гидрохлорида - (1R,2S)-(-)-эфедрин **XLIVa** на Чимкентском химфармзаводе лабораторией алкалоидов разработана технология получения d-псевдоэфедрина гидрохлорида ((+)-трео-(1S,2R)-2-метиламино-1-фенилпропанола-1) (дэфедрина) **XLIVb**, который используют в медицине при бронхиальной астме и астенических бронхитах (рисунок 7). Препарат в 2-3 раза менее токсичен, чем эфедрина гидрохлорид. Разработан простой и эффективный метод количественного определения алкалоидов в сумме эфедрина и псевдо-эфедрина. Показано, что использование комплексной технологии получения двух препаратов в одном производстве позволяет увеличить производство по валу в 1,3-1,5 раза [2].

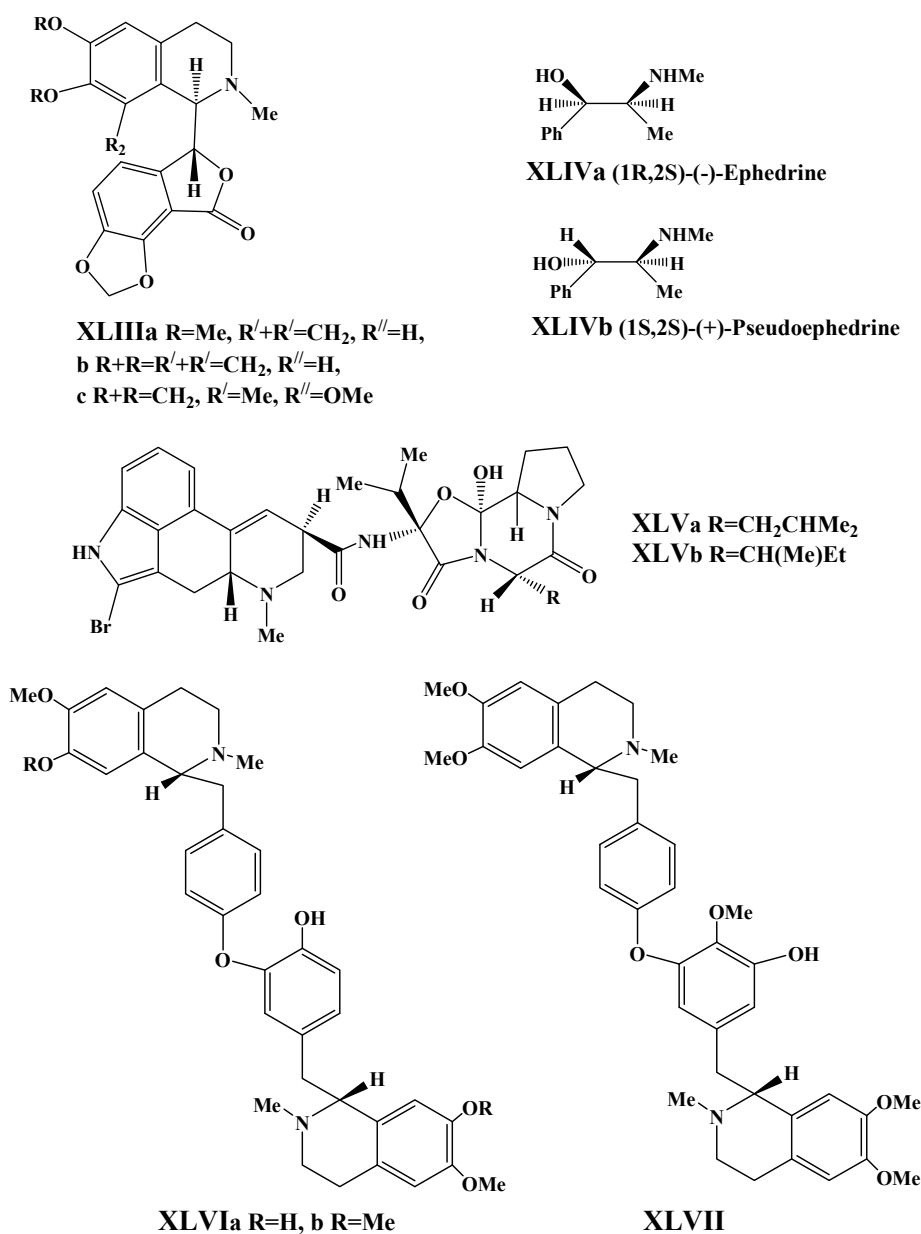


Рис. 7. Структурные формулы алкалоидов семейства *Fumariaceae* XLIII, *Ephedraceae* XLIV, *Clavicipitaceae* XLV, *Magnoliaceae* XLVI-XLVII

## IX. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА *CLAVICIPITACEAE*

### Пептидные алкалоиды спорыньи (*Claviceps purpurea* (Fr.) Tul.)

Из рожков спорыньи эргокриптинового штамма выделена смесь изомерных пептидных алкалоидов альфа- и бета-эргокриптинов, приблизительно в эквимолекулярной пропорции, на основе которой разработана технология получения полусинтетического препарата типа Парлодел (Абергин), представляющего собой смесь мезилатов 2-бром-альфа-эргокриптина **XLVa** и 2-бром-бета-эргокриптина **XLVb**, а также методы аналитического контроля качества сырья и препарата [2, 44] (Рисунок 7). Препарат применяют при нарушениях менструального цикла, женском бесплодии, связанном с гиперпролактинемией, акромегалии, болезни Иценко-Кушинга и других показаниях. Медико-биологические и токсикологические исследования показали преимущества препарата перед зарубежным аналогом [2]. Способ получения препарата абергин запатентован. Химия пептидных алкалоидов спорыньи отражена в обзорах [44-46] (Рисунок 7). В липидной фракции рожков обнаружены липиды эстолидного типа (с дендроидной пространственной структурой), содержащие остатки рицинолевой кислоты, и установлено их строение.

### **Сапрофитная культура спорыньи.**

Е-24-09 ВИЛАР - продуцент эргокриптина, зарегистрированный в коллекции ГНУ ВИЛАР под номером 005-2009. В результате индуцированного мутагенеза УФ лучами и использованием селективных сред с 5-МТ и с суммой эргокриптиновых оснований была получена линия Е-24, характеризующаяся способностью к биосинтезу пептидных эргоалкалоидов, называемая «лабораторный штамм сапрофитной спорыньи №04808244-005-2009-Е24-09 ВИЛАР». Эта культура отличалась от исходной культуры по ростовым, морфологическим и биохимическим показателям. Суммарное содержание производных индола в мицелии линии Е24-09 ВИЛАР составило 0,256%. Методом ТСХ было показано наличие в мицелии пептидных алкалоидов β-эргокриптина и эрготамина [47-50]. Другой штамм 07-Т ВИЛАР - продуцент эрготамина - зарегистрирован под номером 008-2010. Методом индуцированного мутагенеза был получен генетически измененный штамм Т-07, в глубинных условиях синтезирующий около 200 мкг/мл пептидных эргоалкалоидов.

## **X. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА *MAGNOLIACEAE***

### **Бисбензилизохинолиновые алкалоиды михелии (*Michelia fuscata* Blume.)**

На основании данных химических превращений (окисления продуктов О-этилирования магноламина и изучения спектров ЯМР соединений) исправлена структурная формула магноламина, предложенная японскими авторами. Предложена новая структура с тремя гидроксильными группами XLVII [2]. Получен ряд производных бисбензилизохинолиновых алкалоидов ряда магнолина и магноламина для выявления структуры - противоопухолевой и противотуберкулезной активности в сравнении с рацемическим диметиловым эфиром даурицина XLVIb с известной противоопухолевой активностью, полученным синтетически по оригинальной схеме (Рисунок 7).

## **XI. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА *LEGUMINOSAE (FABACEAE)***

### **Хинолизидиновые алкалоиды софоры лисохвостной (*Sophora alopecuroides* L.)**

Впервые выделены новые хинолизидиновые алкалоиды и установлено их строение: 3α-оксисофоридин XLVIIIb, алоперин LIa, аллилалоперин LIb, трикротонилтетрамин LI, неософорамин L наряду с известными ранее софоридином XLVIIIa и софорамином XLIX и др. [2]. Получены данные относительно их фармакологической активности. В дальнейшем структура алоперина была подтверждена его полным синтезом (Рисунок 8).

## **XII. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА *BUXACEAE***

### **Стероидные алкалоиды самшита гирканского (*Buxus hircana* Pojark.)**

Изучен химический состав листьев самшита гирканского. Выделены стероидные 3,17-бифункциональные производные алкалоидов необычной структуры ряда циклопротобуксина, содержащих циклопропановый цикл в положении 10, 11, 19 и замещенные азотсодержащие функции в положении 3 и 20: цикломикробуксин LIIIa, циклобуксин-D LIIIb, N-3-бензоилциклобуксидин-F LIVb [2]. Найдено, что гидрохлориды циклобуксидина F (алкалоид D) LIVb и цикломикрофиллина В LV подавляют рост клеток опухоли LLC (рисунок 8).

## **XIII. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА *LAMIACEAE***

### **Алкалоиды розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis* L.)**

Выделен дополнительно, к полученному ранее, розмарицину LVI новый его изомер изорозмарицин LVII и установлено его строение [2]. Показано, что процесс образования последнего протекает через стадию получения карнозиевой кислоты LVIII и промежуточный лактон карнозол, легко взаимодействующий с аммиаком (рисунок 8).

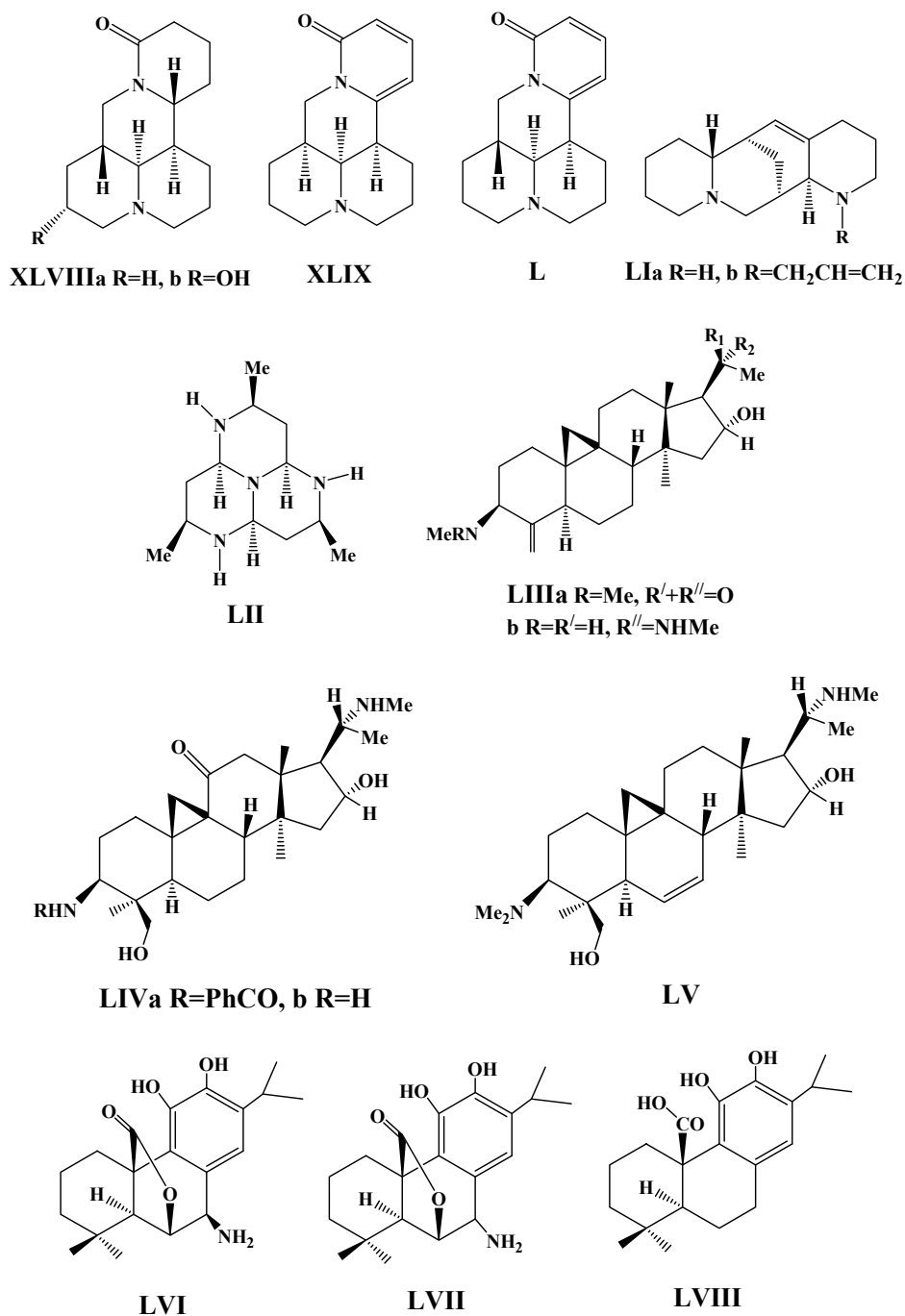


Рис. 8. Структурные формулы алкалоидов семейства *Fabaceae* XLVIII-LII, *Vixaceae* LIII-LV, *Lamiaceae* LVI-LVII, карнозиевой кислоты LVIII

#### XIV. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА *EUPHORBIACEAE*

**Индолизидиновые алкалоиды секуринеги полукустарниковой (*Securinega sufruticosa* (Pall.) Rehd.)**

Основным соединением секуринеги является тетрациклический алкалоид - лактон секуринин индолизидиновой природы (до 0,1% в побегах и 0,38-0,8% - в листьях). Препарат выпускается в виде нитрата **LIX**. Разработана комплексная технология получения алкалоида секуринина и флавоноида рутина, а также способ получения секуринина с использованием водных растворов [2]. Из отходов от их производства выделены также таннины и фитин. Секуринин является стимулятором центральной системы стрихниноподобного действия. Показано, что при иррадиации светом ртутной лампы секуринин образует димерное люми-основание секуринина **LX** с циклобутановым кольцом.

## XV. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА *COLCHIACEAE (LILLIACEAE)*

Алкалоиды безвременника осеннего (*Colchicum autumnale* L.) (крокуса осеннего) и б. великолепного (*C. speciosum* Stev.)

Колхамин **LXI** получен из свежих клубнелуковиц безвременника совместно с колхицином **LXIIa**. Колхамин нашел применение в медицине при лечении рака кожи, пищевода, желудка и других злокачественных опухолей в комбинации с другими препаратами. Разработан и предложен производству эффективный способ очистки противоопухолевого алкалоида колхамина от примесей - полярных пигментов кислого характера методом фильтрации через слой окиси алюминия с последующей стадией кристаллизации. Способ позволил улучшить качество препарата и значительно увеличить его выход. Изучен химический состав клубнелуковиц *Colchicum lactum*. Идентифицированы колхицин **LXIIa**, колхамин **LXI**, 2-О-деметилколхицин **LXIIb**, корнигерин **LXIIc** [2] (рисунок 9).

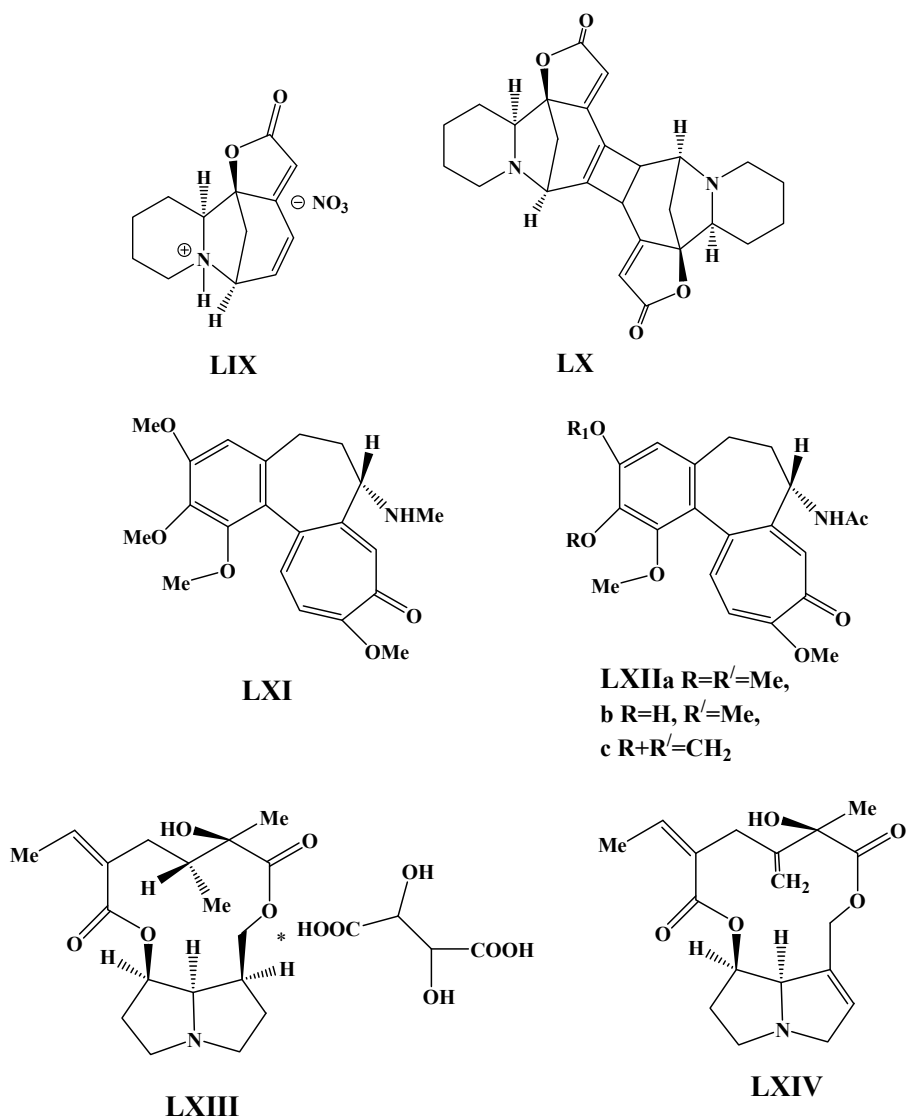


Рис. 9. Структурные формулы алкалоидов семейства *Euphorbiaceae* LIX, *Colchiaceae* LXI-LXII, *Compositae* LIII-LIV

## XVI. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА *СЛОЖНОЦВЕТНЫХ (COMPOSITAE)*

### Пирролизидиновые алкалоиды крестовника ромболистного (*Senecio rhombifolius* (Willd) Sch. Bip.

Макроциклический алкалоид крестовника ромболистного платифиллин, выделенный вместе с сенецифиллином **LXIV**, является холинолитическим средством, оказывающим спазмолитическое действие подобно атропину. Он тонизирует головной мозг и дыхательный центр. Платифиллина гидротартрат **LXIII** используют в медицине при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечных, спастических коликах, холециститах и других заболеваниях, связанных со спазмами кровеносных сосудов. Совместно с лабораторией технологии разработана комплексная технология производства платифиллина и сенецифиллина [2]. Оформлен регламент на их производство (рисунок 9).

## XVII. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА *RANUNCULACEAE*

### Алкалоиды василистников (*Thalictrum minus*, *Th. foetidum*)

Комбинацией химических и хроматографических методов из *Thalictrum minus* были выделены и идентифицированы алкалоиды таликберин **LXVa**, O-метилталикберин **LXVb**, аллокриптопин, пальматин и N-метилканадина гидроксид **LXVI**, а из *Th. foetidum* - тальфлавин **LXVIII**, магнофлорин **LXVII** и берберин [2] (рисунок 10).

## XVIII. АЛКАЛОИДЫ СЕМЕЙСТВА *ELAEAGNACEAE*

### Гармановые алкалоиды лохов

Проведено изучение лохов узколистного, восточного, зонтичного, серебристого и многоцветкового на содержание в них бета-карболиновых алкалоидов. Выделены и идентифицированы гарман **LXIX**, дигидрогарман **LXIXa** (4,5-дигидро), тетрагидрогарман **LXXa** ( $R=R_2=H$ ,  $R_1=Me$ ), N-метилтетрагидро- $\beta$ -карболин ( $R=R_1=H$ ,  $R_2=Me$ ), тетрагидрогармол ( $R=OH$ ,  $R_1=Me$ ,  $R_2=H$ ), N-метилтетрагидрогармол ( $R=OH$ ,  $R_1=Me$ ,  $R_2=H$ ), которые изучены на психостимулирующее, психоугнетающее и ноотропное действие [51] (Рисунок 10).

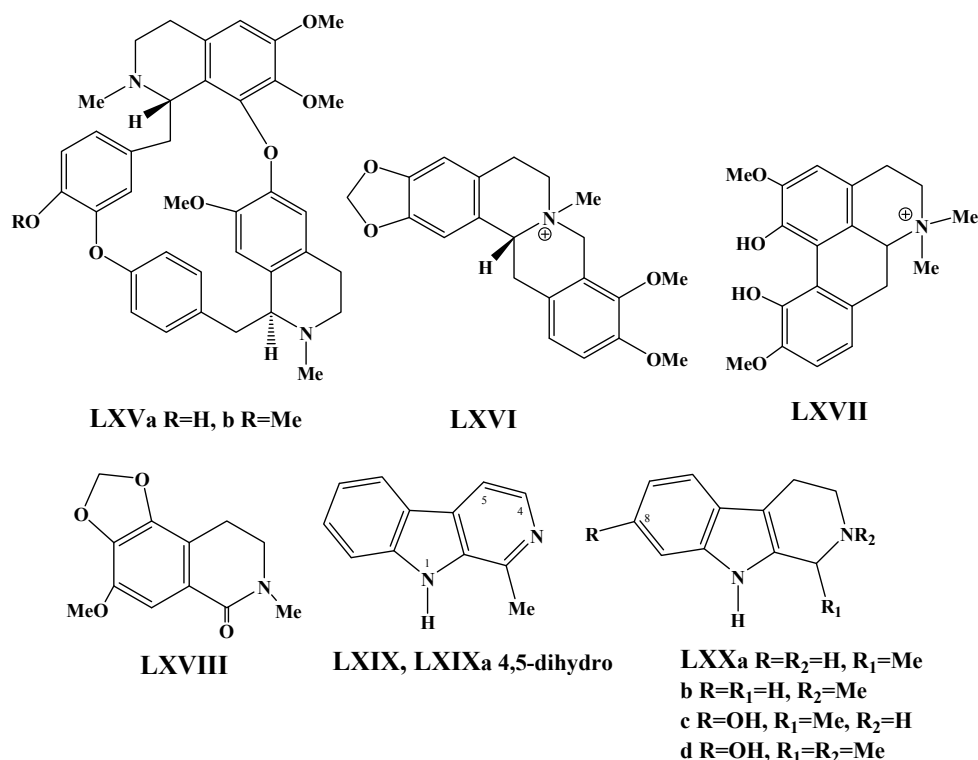


Рис. 10. Структурные формулы алкалоидов семейства *Ranunculaceae* **LXV- LXVIII**, *Elaeagnaceae* **LXIX-LXX**

## **XIX. АЛКАЛОИДЫ ИЗОХИНОЛИНОВЫЕ**

### **Синтез бензилизохинолинов**

Осуществлен синтез ряда 1-бензил-дигидро- и тетрагидроизохинолинов, содержащих метокси-, окси-, бензилокси-группы, атомы галогена в положениях 6, 7, 8, 11, 12, которые являются полупродуктами при получении более сложных соединений. Схема включала конденсацию замещенных арилацетоуксусных кислот с арилэтиламинами (при необходимости использовали временную защиту фенольных гидроксильных групп), циклизацию по Бишлеру-Напиральскому, восстановление и замещение функциональных групп соответствующими заместителями. Разработана альтернативная схема получения подобных соединений через промежуточные арилоацетамиды и соответствующие енамино-тиоэферы [2]. Предложен механизм реакции их конденсации с аминами. Изучена фрагментация нитро(бром) замещенных метилпапавериния в условиях реакции Коста-Сагитуллина.

### **Производные 3-аминоизохинолинов**

Разработан простой и эффективный способ получения 3-аминоизохинолинов, 3-имидаминоизохинолинов и различных их функциональных производных с высокими выходами (в 1-3 стадии) кислотно-катализируемой циклотримеризацией арилацетонитрилов, содержащих электронодонорные заместители в ароматическом цикле. Показано, что 3-аминопапаверин **LXXIb** обладает практически одинаковой с папаверином спазмолитической активностью, но менее токсичен [2]. На основе 3-аминопапаверина получены конъюгаты с бычьим сывороточным альбумином для разработки иммуноферментного метода определения папаверина **LXXIa** в биологических жидкостях. Получен ряд ацильных производных для биологического изучения. Некоторые N-замещенные 3-аминоизохинолинов проявили противоопухолевую активность. Способ получения 3-аминоизохинолинов защищен авторским свидетельством. На основании 3-аминопапаверина получены новые функциональные производные: 3-фтор-папаверин **LXXIc**, «основание Трегера» **LXXII** [2] и другие соединения (рисунок 11).

## **XX. БИСБЕНЗИЛИЗОХИНОЛИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ**

### **Взаимосвязь противоопухолевой активности со структурой алкалоидов**

Проведен анализ туберкулостатической и противоопухолевой активности природных макроциклических дизфирных бисбензилизохинолиновых алкалоидов ряда изохондодендрина (циклеанина, норциклеанина, изохондодендрина и изобебиридина), тетрандрина **XIII**, изотетрандрина, а также моноэфирных соединений типа магнолина - даурицина, магноламина, и их функциональных производных. Найдены структурные и стереохимические взаимосвязи [2, 52, 53]. Проведен хемотаксономический анализ среди растений, содержащих бисбензилизохинолиновые алкалоиды. Показана структурная и стереохимическая приуроченность алкалоидов к определенным таксонам. Таким образом, найдены определенные стереохимические алкалоидные маркеры среди растений 10 семейств, содержащих бисбензилизохинолиновые алкалоиды.

### **Синтетические исследования**

Осуществлен полный синтез изомерных рацемических алкалоидов хондодендрина **LXXIV**, его дийодметилата, изохондодендрина, изотетрандрина, стебисимина **LXXVI**, обаберина **LXXVII**, O-метилдаурицина, лиензинина **LXXVIII** и других, которые защищены авторскими свидетельствами или патентами на способы их получения [2]. Найдены некоторые закономерности термической и фотохимической фрагментации молекул некоторых алкалоидов, например, бисизохинолиновых алкалоидов циклеанина (рисунок 11).



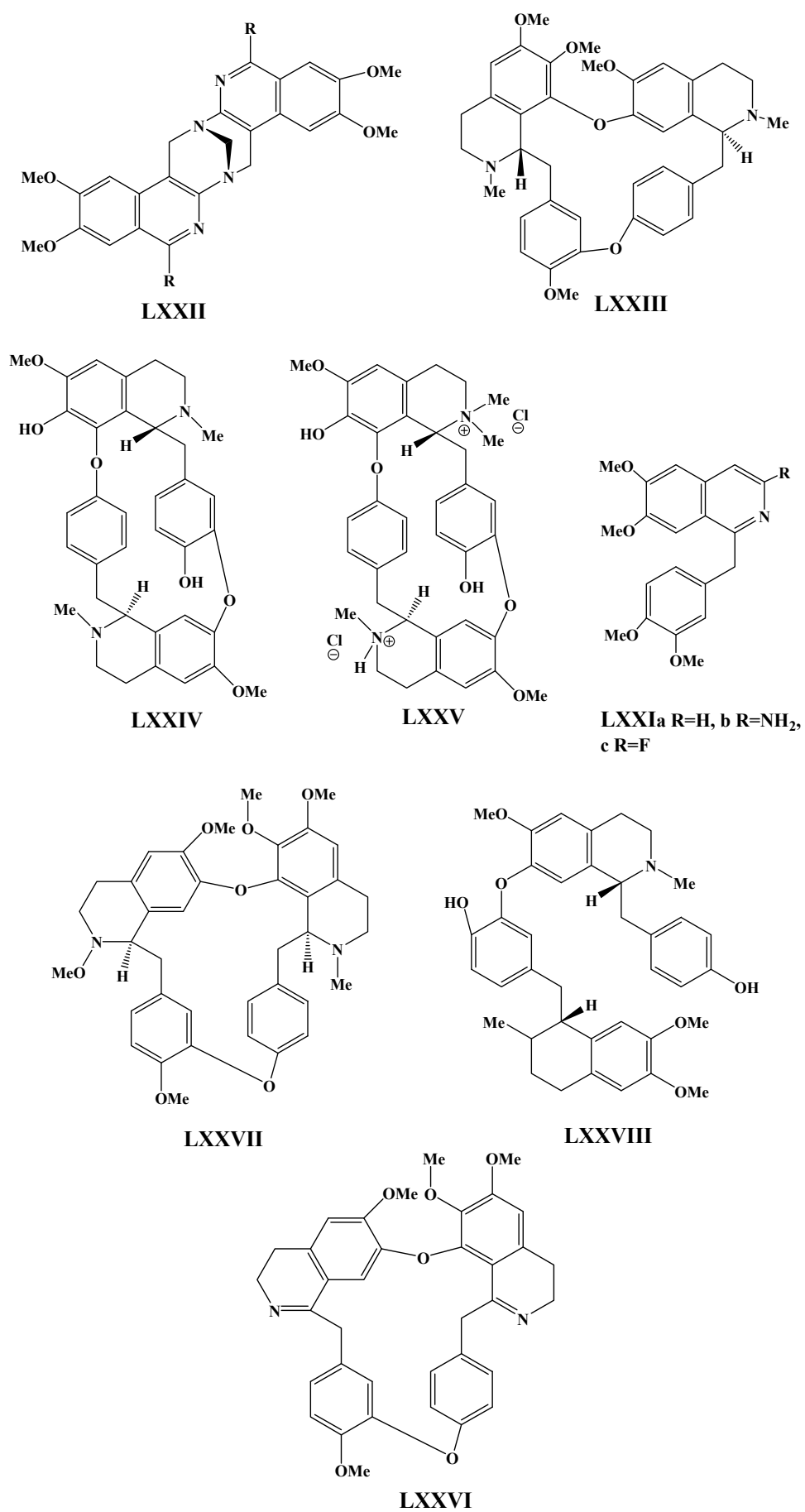


Рис. 11. Структурные формулы изохинолиновых алкалоидов **LXXI-LXXII** и бисбензилизохинолиновых алкалоидов **LXXIII-LXXVIII**

## ВЫВОДЫ

1. Проведен систематический анализ основных результатов химико-технологических и биотехнологических исследований алкалоидов флоры России, выполненных во Всероссийском научно-исследовательском институте лекарственных и ароматических растений, представленных на 11 рисунках.

2. Выявлены основные физико-химические, аналитические и биологические характеристики соединений этого типа, биологические и таксономические закономерности алкалоидов различных группы, их источники получения, структура, свойства, трансформация, синтез, а также наиболее активные вещества.

3. Результаты проведенного анализа позволили отобрать перспективные соединения для дальнейших углубленных аналитических, технологических, медико-биологических и других исследований. Ряд алкалоидов в дальнейшем были зарегистрированы в качестве лекарственных препаратов и нашли широкое медицинское применение (см. приложение).

4. Приведен перечень основных печатных работ за период 2000-2015 год, материалов региональных и международных конференций и конгрессов, сообщений в научных сборниках и патентов на изобретения.

## Литература:

1. Толкачев О.Н., Шейченко О.П., Крепкова Л.В., Савина Т.А., Сидельников Н.И. Растительные препараты ВИЛАР на основе алкалоидов: химико-терапевтические исследования. Часть 1. Семейства Arosynaceae, Paraveraceae, Menispermaceae, Berberidaceae // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. - 2014. - №1. - С. 3-15.
2. Толкачев О.Н., Шейченко О.П., Крепкова Л.В., Савина Т.А., Сидельников Н.И. Растительные препараты ВИЛАР на основе хинолизиновых, пирролизиновых, пептидных, мономерных и димерных изохинолиновых алкалоидов: химико-технологические исследования. Часть 2. Семейства Arosynaceae, Paraveraceae, Menispermaceae, Berberidaceae // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. - 2014. - №2. - С. 4-19.
3. Лапа Г.Б., Лобанова Т.Н., Шейченко В.И., Толкачев О.Н. Исследования в области бисиндольных алкалоидов *Catharanthus roseus* // Труды ВИЛАР. Химия, технология, медицина. - М. 2000. - С. 10-12.
4. Tolkachev O.N., Lobanova T.N., Lapa G.B., Sheichenko V.I., Syrkin A.B. A study of *Catharanthus roseus* alkaloids and their derivatives // 9<sup>th</sup> NCI-EORT Symposium on New Drugs in Cancer Therapy, Amsterdam, Netherland, March 12-15, 1996. in "Drug design, synthesis, acquisition and structure activity relationships". - 2010. - V. 393. - P. 111.
5. Лобанова Т.Н., Толкачев О.Н., Лапа Г.Б., Беккер А.Р., Толкачев В.Н. Изучение продуктов превращения лейрозина сульфата в процессе хранения // Сборник научных трудов «Химия, технология, медицина». Материалы Международной конференции, посвященной 75-летию ВИЛАР. Т. XVII. - М., 2006. - С. 153-158.
6. Патент РФ №2259829 10.09.2003, по заявке №2003103083/15(003358), опублик. 10.09.2005. Способ получения (+)-глауцина гидрохлорида (варианты) / Шейченко О.П., Сережечкин А.Г., Шейченко В.И., Лапа Г.Б., Толкачев О.Н., Быков В.А., Сокольская Т.А.
7. Шейченко О.П., Шейченко В.И., Сережечкин А.Г., Толкачев О.Н., Быков В.А. О получении и очистке глауцина гидрохлорида // Международная научная конференция, посвященная памяти профессора Шретера А.И. «Генетические ресурсы лекарственных и ароматических растений», ВИЛАР, М. 2004. Т. 1. - С. 340-341.
8. Мичник О.Ю., Охотникова В.Ф., Сокольская Т.А., Быков В.А. Стандартизация препарата «Глэсол» // Фармация. - 2005. - № 1. - С. 15.
9. Джавахян М.А., Семкина О.А., Охотникова В.Ф., Сокольская Т.А., Мичник О.Ю. Разработка состава, технологии и методов стандартизации таблеток противокашлевого препарата «ГЛЭСОЛ» // Сборник научных трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». выпуск 65, -Пятигорск, 2010. - С. 392-393.

10. Кирьянова И.А., Скляр Ю.Е., Толкачев О.Н. Хромогенные реакции глауцина: реакция с броманилом // Химия, технология, медицина. Сборник научных трудов, посвященный 70-летию ВИЛАР. - Москва. 2000. - С. 69-71.
11. Дуплищева А.П., Синилова Н.Г., Толкачев О.Н., Яхонтова Л.Д. Изучение влияния некоторых алкалоидов на неспецифическую резистентность к инфекции // Сборник научных трудов «Химия, технология, медицина «Материалы Международной конференции, посвященной 75-летию ВИЛАР. - М. 2006. Т. XVII. - С. 106-109.
12. Кирьянова И.А., Скляр Ю.Е., Толкачев О.Н. О структуре пигментов: продуктов нитрозирования глауцина и N-ацетил-дес-глауцина // Химия, технология, медицина, Сборник научных трудов, посвященный 70-летию ВИЛАР. - М. 2000. - С. 72-75.
13. Лапа Г.Б., Шейченко О.П., Сережечкин А.Г., Толкачев О.Н. Количественное определение содержания глауцина в траве мачка желтого (*Glaucium flavum* Grantz.) методом ВЭЖХ // Химико-фармацевтический журнал. - 2004. Т. 38. - №8. - С. 32-33.
14. Сережечкин А.Г., Толкачев О.Н. Мачек желтый - методы аналитического контроля // Химия, технология, медицина. ВИЛАР. Труды. - М. 2003. Т. XVI. - С. 90-98.
15. Абизов Е.А., Толкачев О.Н., Копылова И.Е., Луферов А.Н. Изучение химического состава травы маклеи кьюской (*Macleaya kewensis* Turrit) и маклеи мелкоплодной (*Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde) сем. Papaveraceae Juss. // X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». - М. 2003. - С. 569.
16. Абизов Е.А., Толкачев О.Н., Копылова И.Е., Луферов А.Н. Распределение суммы алкалоидов сангвинарина и хелеритрина в надземной части *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde (Papaveraceae Juss.) // Химико-фармацевтический журнал. - 2003. Т. 37. - №8. - С. 18-19.
17. Толкачев О.Н., Савина А.А. К структуре глубоко окрашенных пигментов из маклеи мелкоплодной // Труды ВИЛАР. Химия, технология, медицина. - М. 2000. - С. 90-95.
18. Толкачев О.Н., Савина А.А. О механизме реакции диспропорционирования сангвинарина на силикагеле: компьютерные подходы // Труды ВИЛАР. Химия, технология, медицина. - М. 2000. - С. 80-81.
19. Назарова О.В., Толкачев О.Н. Иммобилизация свнгвиритрина на виниламин-винилпирролидиноном сополимере // Труды ВИЛАР. Химия, технология, медицина. - М. 2000. - С. 96-97.
20. Бушуева Г.Р., Савина Т.А., Быков В.А. Изменение содержания бензофенантридиновых алкалоидов в суспензионной культуре маклеи сердцевидной при длительном субкультивировании // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2009. - №1. - С. 3-9.
21. Бушуева Г.Р., Савина Т.А., Богачева Н.Г., Охотниткова В.Ф., Быков В.А. Исследование клеточной культуры *Macleaya cordata* (Willd R.Br.) штамма МЛ-3-99 ВИЛАР // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2009. - №6. - С. 46-51.
22. Бушуева Г.Р., Савина Т.А., Фатеева Т.А., Быков В.А. Культура клеток *Macleaya cordata* (Willd R.Br.) - источник антимикробных биологически активных веществ // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2010. - №2. - С. 33-38.
23. Цыбулько Н.С., Савина Т.А., Минеева М.Ф. Хелирубин как альтернативный источник антимикробной активности // Труды Всероссийского НИИ лекарственных и ароматических растений. Химия, технология, медицина (ВИЛАР). - М. 2003. Т. XVI. - С. 116-117.
24. Цыбулько Н.С., Савина Т.А., Минеева М.Ф. Хелирубин - новый растительный антибиотик // Сборник материалов конгресса XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». - М. 2007. - С. 596.
25. Толкачев О.Н., Савина А.А., Копылова И.Е., Охотникова В.Ф., Качалина Т.В., Быков В.А. Сангвиритрин. Химико-технологические исследования бензофенантридиновых алкалоидов (обзор) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2011. - №2. - С. 19-27.
26. Жукович Е.Н., Зиневич Т.Л., Толкачев О.Н. Изучение алкалоидного состава масляных экстрактов чистотела большого // Фармация. - 2004. - №1. - С. 22-23.

27. Савина Т.А., Попов Ю.Г. Влияние углеводов на рост и алкалоидную продуктивность ткани стефании гладкой, выращиваемой в суспензионной культуре // Материалы международной конференции ВИЛАР посвященной памяти проф. А.И. Шретера «Генетические ресурсы лекарственных и ароматических растений». - М. 2004. Т. 1. - С. 311-314.
28. Шейченко В.И., Шейченко О.П., Толкачев О.Н. Конформация метилиминогрупп в алкалоидах ряда изохондодендрина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2012. - №1. - С. 113-121.
29. Ласская О.Е., Шемерянкин Б.В., Толкачев О.Н. Способ превращения берберина хлорида в бисульфат // Сб. научных трудов «Химия, технология, медицина». Материалы Международной конференции, посвященной 75-летию ВИЛАР. - М. 2006. Т. XVII. - С. 138-139.
30. Тертичная Ю.М., Быков В.А., Савина Т.А. Мизина П.Г. Протобербериновыe алкалоиды в лекарственных растениях // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2011. - №11. - С. 3-10.
31. Тертичная Ю.М., Савина Т.А. Вандышев В.В., Быков В.А. Вопросы биопродуктивности клеточной культуры *Thalictrum minus* // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2009. - № 1. - С. 11-14.
32. Тертичная Ю.М., Савина Т.А., Мизина П.Г., Быков В.А. Качественный состав и количественное содержание аминокислот в сухой биомассе клеточной культуры *Thalictrum minus* // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2011. - №11. - С. 11-14.
33. Тертичная Ю.М., Савина Т.А., Мизина П.Г. Жирные кислоты сухой биомассы клеток и высушенной травы *Thalictrum minus* // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2012. - №1. - С. 160-162.
34. Черкасов О.А., Стихин В.А., Тохтабаева Г.М., Толкачев О.Н. Содержание галантамина в различных органах нарцисса гибридного (*Narcissus hybridus* Hort.) // Сборник научных трудов Международной конференции «Генетические ресурсы лекарственных и ароматических растений», посвященной 50-летию Ботанического сада ВИЛАР. - М. 2001. - С. 374-376.
35. Cherkasov O.A., Tolkachev O.N. Narcissus and other Amarryllidaceae as sources of galanthamine // Narcissus and Daffodil, The Genus Narcissus (G.Hanks, Ed.). Chapt. 8, in: Medicinal and Aromatic Plants - Industrial Profiles. R. Hartman (Ed.); Taylor & Francis, Horticulture Research International. London and New York. - 2002. - V. 21. P. 242-255.
36. Майсурадзе Н.И., Черкасов О.А., Толкачев О.Н. Нарциссы - перспективные растения в качестве сырья для производства галантамина // Труды ВИЛАР. Химия, технология, медицина. - М. 2000. - С. 82-89.
37. Черкасов О.А., Стихин В.А., Тохтабаева Г.М., Толкачев О.Н. Динамика содержания галантамина в нарциссах // Международная научная конференция «Генетические ресурсы лекарственных и ароматических растений», ВИЛАР, посвященная памяти проф. Шретера А.И. - М. 2004. Т. 1. - С. 332-334.
38. Булавка В.Н., Толкачев О.Н. Изучение реакции окислительной циклоконденсации 2-бром-N-формил-норбелладина: компьютерные подходы // Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений. Сборник научных трудов. Изд. Саратовского ун-та. А.П. Кривенько (ред.). 2000. - С. 30-32.
39. Bulavka V.N., Tolkachev O.N. Synthesis of galanthamine and related compounds // Narcissus and Daffodil // The Genus Narcissus (G.Hanks, Ed.). Chapt. 12. Horticulture Research International, in: Medicinal and Aromatic Plants - Industrial Profiles. R. Hartman (Ed.); Taylor & Francis. L. and N.-Y. - 2002. - V. 21. - P. 304-331.
40. Булавка В.Н., Толкачев О.Н. Формальный полный синтез рацемического галантамина // Химия, технология, медицина. Труды ВИЛАР. - М. 2003. Т. XVI. С. 38-42.

41. Шейченко О.П., Шейченко В.И., Толкачев О.Н., Фатеева Т.В., Шипулина Л.Д., Быков В.А., Сокольская Т.А. Способ получения Лютенурина // Патент РФ № 2292218, 27.01.2007, по заявке №2005121749/15 (024530) Бюлл. №3.
42. Качалин Д.С., Качалина Т.В., Охотникова В.Ф., Шейченко О.П., Толкачев О.Н. Изучение совместимости вспомогательных веществ при разработке лекарственных форм лютенурина // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов, выпуск 65 (65-я региональная конференция по фармации и фармакологии). - Пятигорск. 2010. - С. 193-194.
43. Шейченко О.П., Шейченко В.И., Гродницкая Е.И., Толкачев О.Н., Шипулина Л.Д., Т.В. Фатеева, Фадеев Н.Б., Сокольская Т.А. Оценка качества субстанции лютенурина, полученной по предлагаемой экологически чистой технологии // XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса. - М. 2009. - С. 772.
44. Комарова Е.Л., Толкачев О.Н. Химия пептидных алкалоидов спорыньи, ч. 2. Аналитические методы контроля эргоалкалоидов // Химико-фармацевтический журнал. - 2001. Т. 35. - №10. - С. 18-24.
45. Комарова Е.Л., Толкачев О.Н. Химия пептидных алкалоидов спорыньи. 1. Классификация и химия эргоалкалоидов // Химико-фармацевтический журнал. - 2001. Т. 35. - №9. - С. 37-45.
46. Савина Т.А., Барсегян А.Г., Бобылева Р.И., Шаин С.С. Краткая характеристика эргоалкалоидов и источники их получения (обзор) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2012. - №1. - С. 81-92.
47. Барсегян А.Г., Савина Т.А. Получение конидиального материала спорыньи для проведения работ по воздействию мутагенными факторами // Конференция «Здоровье и образование в 21 веке» Тезисы докладов. М. 2006. С. 310.
48. Барсегян А.Г., Савина Т.А., Бобылева Р.И. Селекция вариантных линий *Claviceps purpurea* эрготаминового штамма со способностью к биосинтезу индольных производных в сапрофитной культуре // Сб. науч. тр. Нетрадиционные ресурсы, инновационные технологии и продукты. 2007. - С. 211-215.
49. Барсегян А.Г., Савина Т.А., Бобылева Р.И. Зависимость выживаемости конидий штамма *Claviceps purpurea* продуцента эргокриптина от различных концентраций 5-метил-DL-триптофана // XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов. - М. 2007. - С. 798-799.
50. Барсегян А.Г. Воздействие мутагенов на конидии гриба *Claviceps purpurea* эргокриптинового штамма // Сборник научных трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». - Пятигорск. 2007. - С. 436-438.
51. Абизов Е.А., Толкачев О.Н. Динамика накопления и распределение β-карболиновых алкалоидов у видов рода лох, интродуцированных в Московской области // Химико-фармацевтический журнал. - 2011. Т. 43, - №10. - С. 42-43.
52. Толкачев О.Н. К структуре макроциклических таутомерных бис-(1-бензилдигидроизохинолинов) // Химия, технология, медицина. Труды ВИЛАР. - М. 2003. Т. XVI. - С. 107-111.
53. Tolkachev O.N., Firsova G.A., Mazaeva V.G., Sedakova L.A., Romanenko E.A. Structure - Activity relationship study of the bisbenzylisoquinoline alkaloids // 9<sup>th</sup> NCI-EORT Symposium on New Drugs in Cancer Therapy. Amsterdam, Netherland. March 12-15, 1996. in: "Drug design, synthesis, acquisition and structure activity relationships". - 2010. - V. 393. - P. 108.

## Лекарственные препараты ВИЛАР на основе алкалоидов

Название алкалоидов (препаратов)	Фармакологическая активность	Лекарственные формы
1	2	3
Винбластин сульфат <b>(Розевин)</b>	Цитостатик	Лиофилизированный порошок по 0,005 г и 0,010 г для инъекций
Лейрозина сульфат <b>(Амотин)</b>	Цитостатик	Лиофилизированный порошок по 0,005 г для инъекций
Винкристина сульфат <b>(Винкрестин)</b>	Цитостатик	Лиофилизированный порошок для приготовления р-ров для инъекций
Винкамина ГХ <b>(Минорин)</b>	Корректор нарушений мозгового кровообращения	Таблетки по 0,02 г, покрытые оболочкой
(+)-Глауцина ГХ <b>(Глауцин)</b>	Противокашлевое средство	Таблетки по 0,02 г, покрытые оболочкой
Глауцина ГХ, эстифан, солодки экстракт сухой <b>(Глэсол)</b>	Противокашлевое средство	Гранулы, таблетки
Сумма бисульфатов сангвинарина и хелеритрина <b>(Сангвиритрин)</b>	Антимикробное средство	Кишечнорастворимые таблетки 0,005 г, р-р спиртовой 0,2%, линимент 0,5%, перевязочный материал, шовный материал
Сангвиритрин, масло мяты перечной, глицирам <b>(Глисан)</b>	Антимикробное средство, зубной эликсир	Флаконы по 100 мл
Сангвиритрин и масло расторопши <b>(Санглирен)</b>	Антимикробное и ранозаживляющее средство	Раневое покрытие на биodeградируемой основе
Сангвинарин, хелеритрин, протопин, хелидонин	Антимикробное средство	Сок из надземной части растения, экстракт масляный
Котарнина хлорид <b>(Котарнина хлорид)</b>	Утеротонизирующее средство	Порошок, таблетки, покрытые оболочкой по 0,05 г
Тетрагидропальматина ГХ <b>(Гиндарин)</b>	Транквилизатор, седативное средство	Таблетки 0,05 г, покрытые оболочкой
Стефарина сульфат <b>(Стефаглабрин)</b>	Антихолинэстеразное средство	Р-р 0,25% для инъекций
Циклеанина ГХ <b>(Циклеанин)</b>	Противовоспалительное средство	
Берберина бисульфат <b>(Берберина бисульфат)</b>	Желчегонное и утеротонизирующее средство	Таблетки 0,005 г
Галантамина ГБ <b>(Галантамин)</b>	Антихолинэстеразное средство	Р-р для инъекций 0,5%, капсулы пролонгированного действия, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 4, 8 и 12 мг
Сумма ди-нуфлеина и тиобинуфаридина <b>(Лютенурин)</b>	Антимикробное и сперматоцидное средство	Линимент 0,5%, суппозитории вагинальные 0,03 г, таблетки

1	2	3
(1R, 2S)-(-)-Эфедрин ( <b>Эфедрина гидрохлорид</b> )	Симпатомиметик, бронхолитик	Порошок, таблетки по 0,002, 0,005 и 0,001 г, 5% р-р для инъекций в ампулах 2% и 3% р-ра во флаконах
<i>d</i> -Псевдо-эфедрина ГХ ( <b>Дэфедрин</b> )	Симпатомиметик, бронхолитик	Таблетки по 0,003 г
Платифиллина ГТ ( <b>Платифиллин</b> )	Спазмолитик	Таблетки
Платифиллина ГТ, папаверина ГХ, фенobarбитал, теобромин ( <b>Тенафиллин</b> )	Спазмолитик	Таблетки
Платифиллина ГТ, фенobarбитал, папаверина ГХ ( <b>Палюфин</b> )	Спазмолитик	Таблетки
( <b>Платифиллина и папаверина - МЭЗ</b> )	Спазмолитик	Таблетки платифиллина ГТ 0,005 г и папаверина ГХ 0,02 г
Мезилаты 2-бром-α- + 2-бром-β-эргокриптина ( <b>Абергин</b> )	Дофаминергическое средство	Таблетки 0,004 г
Дигидроэргокрипстина мезилат ( <b>Новокристин</b> )	Альфа-адреноблокатор	Таблетки 0,00025 г
Эрготамина тартрат ( <b>Эрготамина тартрат</b> )	Утеротоническое средство	Субстанция - порошок, банки 0,2 кг
Эрготамина тартрат, сумма алкалоидов красавки, фенobarбитал ( <b>Беллатаминал</b> )	Седативное средство	Таблетки, покрытые оболочкой
Эрготамина тартрат, кофеин ( <b>Кофетамин</b> )	Противомигренозное средство	Таблетки
Эргометрин ( <b>Эргометрина малеат</b> )	Утеротоническое средство	Таблетки по 0,0002 г, ампулы по 0,5 и 1 мл 0,02% р-ра
Бревиколлина ГХ ( <b>Бревиколлина ГХ</b> )	Утеротоническое средство	Порошок и ампулы по 2 мл 1% р-ра
l-Гиасциамин сульфат ( <b>Гиасциамин сульфат</b> )	Спазмолитик, желчегонное средство	Таблетки 0,0001 г
<b>Красавки сумма алкалоидов</b>	Спазмолитик	Порошок
Танацехол и красавки сумма алкалоидов (атропин и гиосциамин) ( <b>Беллацехол</b> )	Спазмолитик, желчегонное средство	Таблетки, покрытые оболочкой
Триакантина ГХ ( <b>Триакантина гидрохлорид</b> )	Спазмолитик	Порошок
Соласодина цитрат ( <b>Соласодина цитрат</b> )	Противовоспалительное средство	Таблетки по 0,005 г
Лаппаконитина ГБ ( <b>Аллапинин</b> )	Антиаритмик	Таблетки 0,025 г, р-р для инъекций
Аймалин, серпентин, резерпин ( <b>Раувакан</b> )	Гипотензивное и седативное средство	Таблетки 0,002 г
Эхинопсина нитрат ( <b>Эхинопсина нитрат</b> )	Аналептик, общетонизирующее средство	Р-р 1% во флаконах для приема внутрь и 0,4% р-р в ампулах

1	2	3
Секурина нитрат (Секурина нитрат)	Аналептик, общетонизирующее средство	Таблетки 0,002 г, 0,4% р-р во флаконах для приема внутрь, 0,2% р-р в ампулах для инъекций

Примечание: ГХ - гидрохлорид, ГБ - гидробромид, ГТ - гидротартрат

### **АЛКАЛОИДТАР НЕГІЗІНДЕ БДХӨИ ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРДЫ ӨНДІРУ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ МӘСЕЛЕЛЕРІ МЕН ТИІМДІЛІГІ**

О.Н. Толкачев, Н.И. Сидельников, О.А. Семкина, О.П. Шейченко, Л.В. Крепкова, Т.А. Савина  
«Бүкілресейлік дәрілік және хош иісті өсімдіктердің ғылыми-зерттеу институты» ФМБФМ,  
Ресей, Мәскеу қ.

Мақалада кейінгі онжылдықта алкалоидтар саласында «Бүкілресейлік дәрілік және хош иісті өсімдіктер институты» ФМБФМ-нде жүргізілген химия-технологиялық және биотехнологиялық зерттеулердің негізгі нәтижелеріне жүйелі талдау жасалған. Технологиялық, биотехнологиялық және аналитикалық зерттеулердің аспектілері бойынша Аросунасеае, Раpаверасеае, Меніспермасеае, Берберидасеае, Амариллидасеае, Нymphасеае, Fumarіасеае, Ephedрасеае, Clavісіpітасеае, Magnolіасеае, Fabасеае (Legumіnosae), Buxасеае, Lamіасеае, Euphorbіасеае, Colchіасеае (Lіlіасеае), Compositae, Ranunculасеае, Elaeagnасеае тұқымдастарына жататын және басқа да өсімдіктерге ғылыми ізденіс жұмыстары жүргізілген. Медицинада қолдануға ұсынылған өсімдіктекті алкалоидтардың негізінде 30-дан астам дәрілік препараттарды өндіріске өндіру институт жұмысының қорытындылаушы сатысы болып табылады. Мақалада аталмыш тақырып бойынша 2000-2015 жылдар аралығында ғылыми баспаларда жарық көрген негізгі зерттеу жұмыстарының тұжырымдамалары келтірілген.

### **PROBLEMS AND THE PROSPECTS OF MEDICINAL DRUGS CREATION IN VILAR AT THE BASIS OF ALKALOIDS**

O.N. Tolkachev, N.I. Sidel'nikov, O.A. Semkina, O.P. Sheichenko, L.V. Krepkova, T.A. Savina.  
All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

Systematic analysis of basic results of chemico-technological and biotechnological investigations of alkaloids carried out in the All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR) for several latest decades. There were studies the following plant Families: Apocynaceae, Papaveraceae, Menispermaceae, Berberidaceae, Amaryllidaceae, Nymphaceae, Fumariaceae, Ephedraceae, Clavicipitaceae, Magnoliaceae, Fabaceae (Leguminosae), Buxaceae, Lamiaceae, Euphorbiaceae, Colchiaceae (Liliaceae), Compositae, Ranunculaceae, Elaeagnaceae and others in different aspects: exploring, technological, biotechnological and analytical studies. The final phase study was creation of over 30 medical drugs at the basis of plant alkaloids, proposed for used in medicine. There was cited the list of the basic published works on these subjects.



# ЛЮТЕНУРИН

противотрихомонадное и  
бактериостатическое средство



Кубышка желтая  
*Nuphar lutea L.*

#### Состав

Препарат растительного происхождения, сумма алкалоидов, содержащихся в корневищах и корнях кубышки желтой (тиобинуфаридин, дезоксинуфаридин, р-дезоксинуфаридин, аллотиобинуфаридин).

#### Фармакологические свойства

Препарат является активным противотрихомонадным средством, оказывает также бактериостатическое действие на грамположительные микробы и фунгистатическое действие на патогенные грибы рода *Candida*.

#### Показания к применению

Лютенурином применяется для лечения острых и хронических трихомонадных урогенитальных заболеваний и трихомонозов, осложнённых грибковой и бактериальной грамположительной флорой.

Суппозитории и таблетки, содержащие лютенурином, применяются в качестве противозачаточного средства.

#### Способ применения и дозы

Лютенурином применяется местно.

При трихомонадных инфекциях Лютенурином назначается местно в виде 0,5% линимента, 0,1–0,5% водных растворов или вагинальных суппозиториев, а также в виде вагинальных суппозиториев с содержанием 0,03 г препарата. При лечении женщин влагалище обрабатывают линиментом ежедневно или через день. Суппозитории применяют как дополнительное средство в промежутках между процедурами. Первый курс лечения Лютенурином составляет 10–20 дней. Повторные курсы (3–5) у женщин проводят по окончании очередной менструации. Все процедуры выполняются врачом.

В качестве противозачаточного средства применяют вагинальные суппозитории или пенообразующие таблетки, которые вводят во влагалище за 5–10 минут до полового акта. Таблетки перед употреблением смачивают водой.

#### Побочные действия

Обычно лютенурином не оказывает раздражающего действия и хорошо переносится больными, но иногда наблюдаются побочные явления, выражающиеся гиперемией, отёком слизистых влагалища и половых органов, в этих случаях лечение препаратом следует временно прекратить. В случае индивидуальной плохой переносимости препарат отменяют.

#### Противопоказания

При работе с порошком рекомендуется осторожность: может быть раздражение слизистых оболочек, так как при распылении лютенурином оказывает местнораздражающее действие.

#### Лекарственное взаимодействие

Неблагоприятное взаимодействие с другими лекарственными средствами не зарегистрировано.

#### Форма выпуска

- Порошок (растворы готовят на дважды дистиллированной воде, непосредственно перед употреблением);
- Суппозитории (вагинальные шарики), содержащие 0,003 г препарата, в упаковках по 4, 8 и 10 суппозиториев;
- 0,5% линимент лютенурина (*Linimentum Lutenurini*), в упаковках по 50 г и 100 г;
- 5% эмульсия лютенурина (*Emulsionis Lutenurini*), в упаковках по 50 г и 100 г;
- Пенообразующие таблетки, содержащие 0,003 г лютенурина (0,5% раствор препарата готовится непосредственно перед употреблением на бидистиллированной воде), в упаковках по 10 и 20 таблеток.

Производитель: ЗАО «Фармцентр ВИЛАР» г. Москва, Россия

## ДИТЕРПЕНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ. СТРУКТУРА, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ

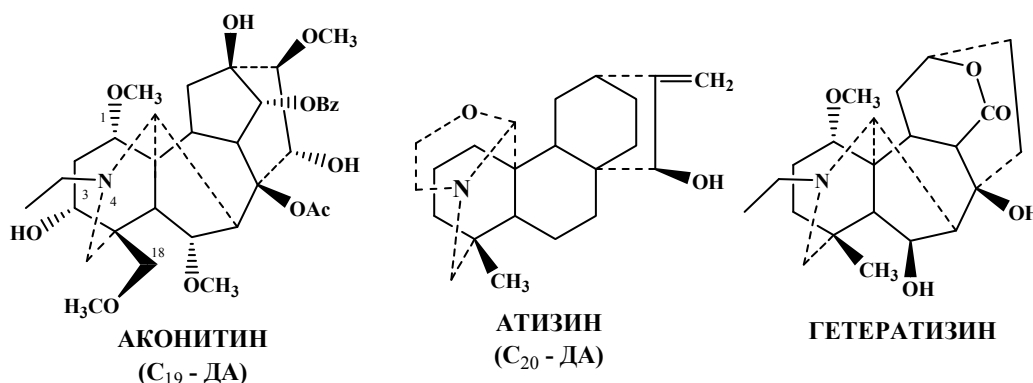
М.С. Юнусов

e-mail: msyunusov@anrb.ru

ФГБУ Уфимский Институт химии Российской академии наук, Россия, г. Уфа

В данной обзорной статье обобщены результаты работ по изучению дитерпеновых алкалоидов, полученные за последние 50 лет по исследованию алкалоидоносной флоры СНГ. Род *Aconitum* и *Delphinium* являются основными источниками дитерпеновых алкалоидов. Приведены структуры новых типов дитерпеновых алкалоидов, некоторые их превращения и новые подходы к установлению строения данных алкалоидов. Представлены новые данные о биосинтезе, фармакологической активности и динамике накопления дитерпеновых алкалоидов некоторых видов растений, а также разработан и внедрен в медицинскую практику антиаритмический препарат «Аллапинин» на основе алкалоида лаппаконитина.

Дитерпеновые алкалоиды (ДА) являются одной из многочисленных групп алкалоидов и насчитывает около 500 представителей. Структура ДА прояснилась в 50-е годы прошлого столетия. ДА можно подразделить на три основные группы: C<sub>19</sub>-ДА (аконитин), C<sub>20</sub>-ДА (атизин) и ДА типа гетератизина, в которых пятичленный цикл C<sub>19</sub>-ДА преобразован в лактонное кольцо.



В СССР изучение ДА было начато в 40-е годы прошлого столетия [1,2] и выделено 15 алкалоидов, удалось прояснить структуры ряда ДА в том числе зонгорина, талатизида и изоталатизида [3,4].

Основными источниками ДА в мире являются растения рода *Aconitum* (аконит или борец) и *Delphinium* (дельфиниум или живокость). ДА широко применялись в народной медицине, а в Тибетской медицине растения рода аконит считались «Царем лекарственных растений». С другой стороны многие ДА (особенно C<sub>19</sub> ДА) являются сильнейшими растительными ядами [5].

Перед нами стояла задача изучение дитерпеновых алкалоидов флоры СССР, разработка методов их выделения, изучение строения новых алкалоидов, разработка новых методов установления их структуры (главным образом с привлечением методов ЯМР- и масс-спектропии), изучение динамики накопления алкалоидов в отдельных органах растения в зависимости от периода вегетации и места произрастания, создание вероятных схем биосинтеза ДА, передача на широкие фармакологические испытания ДА и их производных, и выявление зависимости структура - фармакологическая активность.

Эти задачи были обусловлены тем, что в медицинской практике в СССР на основе ДА был лишь один препарат кураре подобного действия - йодгидрат метилликаконитина [6], а за рубежом таковые отсутствовали. Высокая токсичность ДА, по всей вероятности, не стимулировала химиков и фармакологов к созданию лекарственных препаратов на их основе. ЯМР- и масс-спектропия лишь входили в повседневную практику структурных исследований, а основные успехи в изучении структуры ДА были связаны с

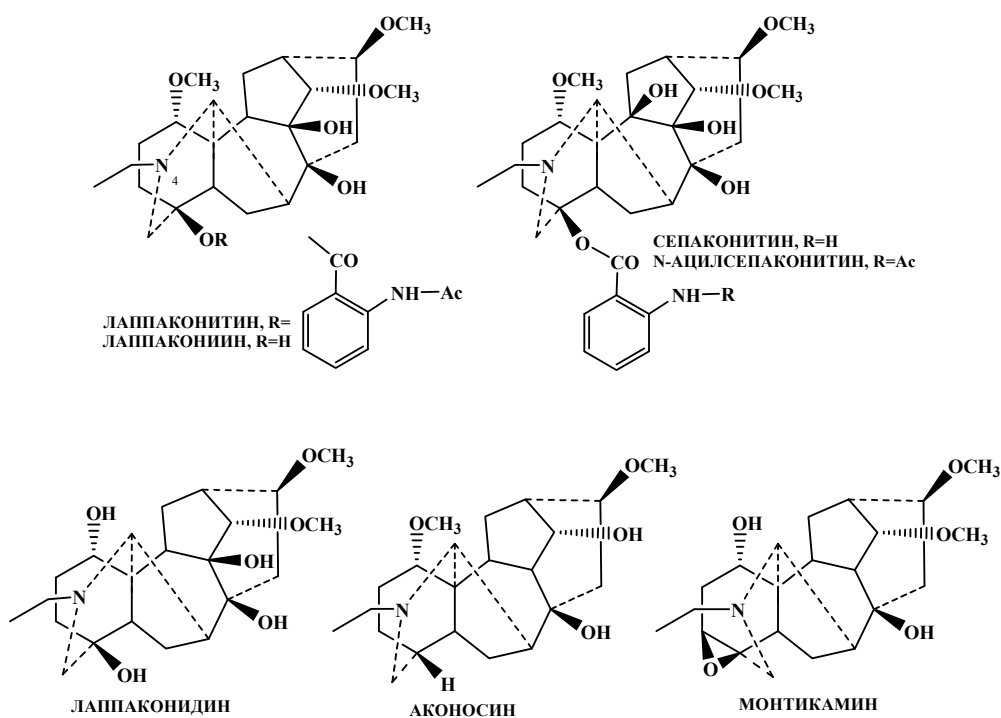
многочисленными исследованиями химиков и успехами рентгеноструктурного анализа. Биосинтез ДА в растениях до сих пор в большей степени основан на предположениях, а не строгом доказательстве.

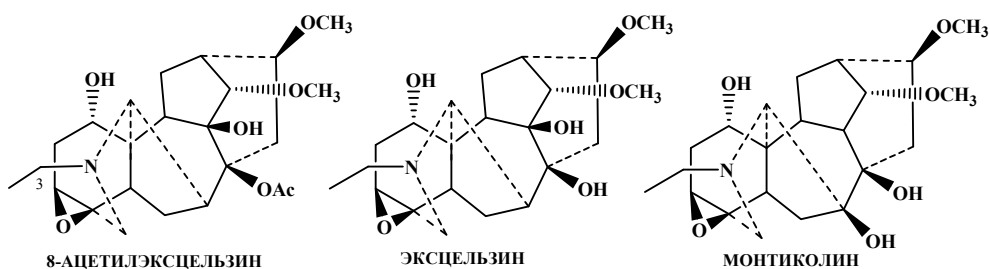
В результате проведенных нами исследований было выделено из растений более 200 ДА, установлено строение более 100 новых [7], найдены новые типы ДА, разработаны новые методы установления структуры в основном  $C_{19}$ -ДА и  $C_{20}$ -ДА типа зонгорина. Внесены коррективы в представление о биосинтезе ДА, изучена динамика накопления ДА некоторых видов растений. Получены данные представляющие интерес для хемотаксономии, переданы на фармакологические исследования около 200 соединений, впервые выявлены у ДА новые фармакологические свойства, в том числе антиаритмические, впервые созданы высокоэффективные антидоты при отравлении дитерпеновыми алкалоидами типа аконитина, выявлены структурные элементы, ответственные за антиаритмические и аритмогенные свойства  $C_{19}$ - и  $C_{20}$ -ДА, создан и внедрен в медицинскую практику на основе алкалоида лаппаконитина, антиаритмический препарат *аллапинин* (бромгидрат лаппаконитина).

Ниже приведены установленные нами структуры дитерпеновых алкалоидов нового типа, некоторые превращения и предложенные нами новые подходы к установлению структуры ДА, основные результаты по созданию лекарственных препаратов на их основе.

Наши работы были пионерскими по изучению  $C_{18}$ -ДА, которые содержат скелет  $C_{19}$ -ДА, но без  $C_{18}$ -углеродного атома. Первый представитель этой группы лаппаконитин был выделен в 1895 г. [8]. Окончательно его структуру мы установили в 1970 г. [9]. Далее нами были выделены из растений и установлены структуры еще пяти  $C_{18}$ -ДА (лаппаконидин [10], сепаконитин [11], N-ацетилсепаконитин [11], лаппаконин и аконосин [12]). К этой же группе относятся и (пока единственные в своем роде)  $C_{18}$ -ДА с 3,4-эпоксифункцией (монтикамин, монтиколин [13], эксцельзин и 8-ацетил эксцельзин [14]), которые мы выделили из среднеазиатских видов аконита.

### $C_{18}$ - Дитерпеновые алкалоиды





Как правило,  $C_{18}$ -ДА содержат у  $C_4$ -гидроксильную или сложноэфирные группы или функциональную группу, которую можно перевести в гидроксильную [15]. Изучение масс-спектров  $C_{18}$ -ДА, имеющих сложноэфирную группу у  $C_4$  показало, что как правило у этих соединений максимальный пик (около 70% от общего ионного тока) обусловлен ионом  $[M-RCOOH]^+$ . Было показано, что появление этого пика обусловлено электронным ударом, и не является результатом термоллиза. И хотя механизм его образования не удалось объяснить, этот процесс может однозначно использоваться для идентификации сложноэфирной группы у  $C_4$ . У ДА со сложноэфирной группой во всех других положениях такое явление не наблюдается. Мы показали, что третичный гидроксил у  $C_4$  этерифицируется заметно легче, чем таковые во всех других положениях. Нами также выделен и самый простой  $C_{18}$ -ДА (наименьшее количество кислородных функций) - аконосин, который не имеет функциональной группы у  $C_4$ . Выделение из растений  $C_{18}$ - и  $C_{19}$ -ДА с различными функциональными группами у  $C_4$  позволило предложить биогенетический путь образования  $C_{18}$ -ДА из  $C_{19}$ -ДА, что показано на нижеприведенной схеме 1.

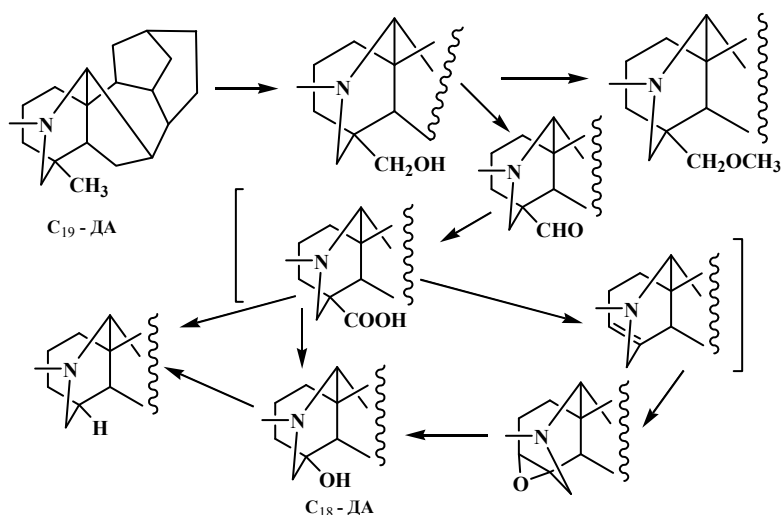


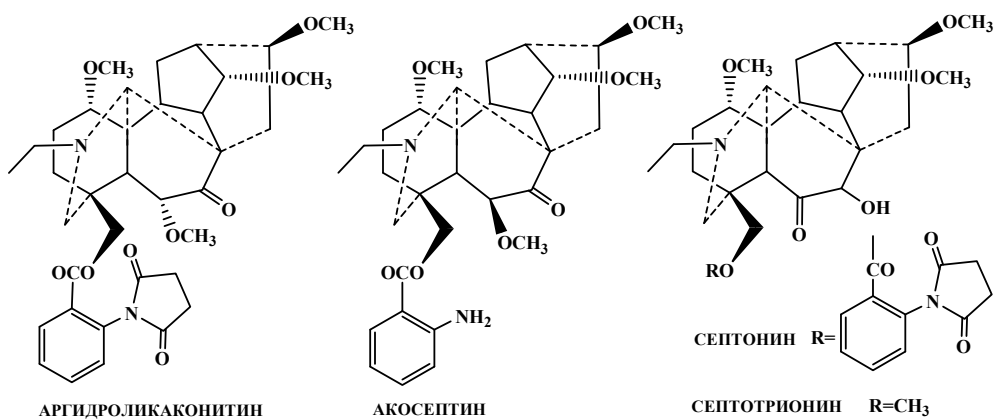
Схема 1

Из всей приведенной последовательности превращений  $C_{18}$ -ДА не найдены в растениях лишь ДА с карбоксильной группой у  $C_4$  и  $C_3$ - $C_4$  двойной связью.

Малочисленную группу представляют  $C_{19}$ -ДА алкалоиды с модифицированным скелетом типа ангидроликаконитина [18]. Кроме последнего, в растениях найдены: акосептин [19], аквельдин, септонин и септонтрионин [20].

Два последних содержат при  $C_6$  карбонильную, а у  $C_7$ -гидроксильную группы. Фактически оба типа  $C_6=O$  и  $C_7=O$  отличаются тем, что метоксильная группа у  $C_6$  омылена до гидроксильной и в этом случае ( $\alpha$ -гидрокси кетонная группировка) более стабильным оказывается изомер с карбонильной группой у  $C_6$ . Оба типа легко идентифицируются по принципиально различным масс-спектрам [20].

Несомненный интерес представляет алкалоид акталиин, выделенный нами из Средне-Азиатского вида аконита таласского [21].



Это первый C<sub>20</sub>-дитерпеновый алкалоид, имеющий скелет C<sub>19</sub>-ДА. Его отличительной особенностью является наличие экзоциклической двойной связи при C<sub>14</sub> атоме. Обнаружение этого алкалоида внесло некоторые коррективы в биогенез C<sub>19</sub>-ДА, поскольку ранее считалось, что первая стадия превращения C<sub>20</sub>-ДА в C<sub>19</sub>-ДА в растениях начинается с окислительного удаления терминальной метиленовой группы, что приводило к появлению у всех C<sub>19</sub>-ДА при C-14 кислородной функции (C<sub>14</sub>=O; C<sub>14</sub>-OH; C<sub>14</sub>-OCH<sub>3</sub>; C<sub>14</sub>-OCOR) (схема 2).

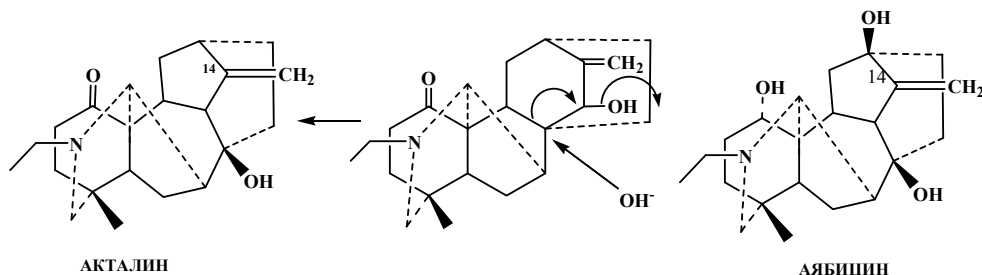
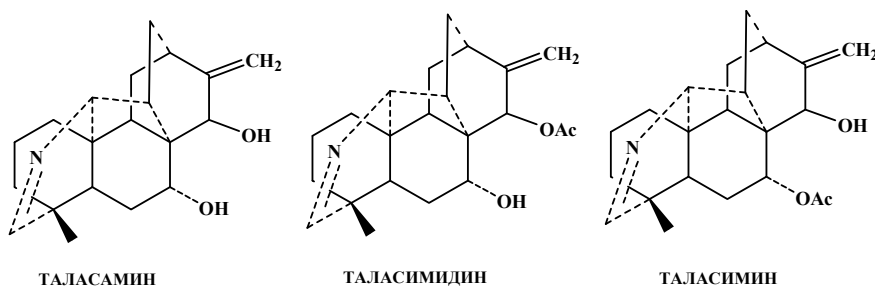


Схема 2

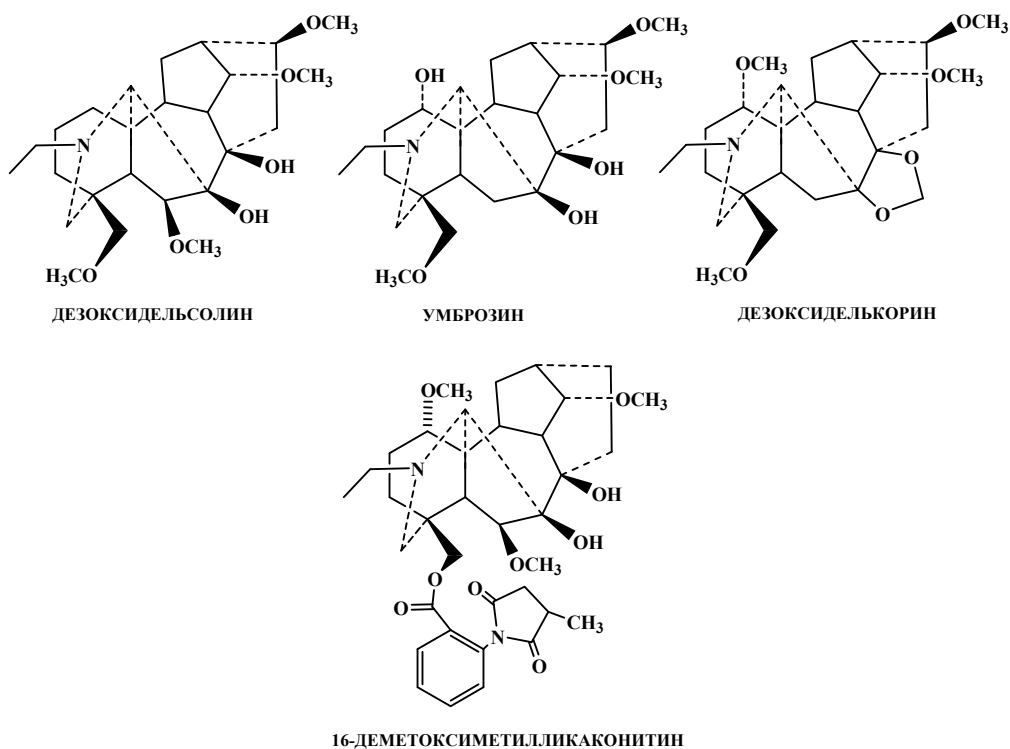
Спустя пять лет американские ученые выделили из *Delphinium ajacis* аналогичный алкалоид аябицин и также отметили его влияние на представления о биогенезе C<sub>19</sub>-ДА [22].

Наряду с акталином из аконита таласского нами выделены новые C<sub>20</sub>-ДА (таласамин, таласимидин и таласимин), содержащие редко встречающуюся группировку C=N [23].



1-Дезоксидельсолин является единственным представителем C<sub>19</sub>-ДА без кислородной функции у C-1 [24].

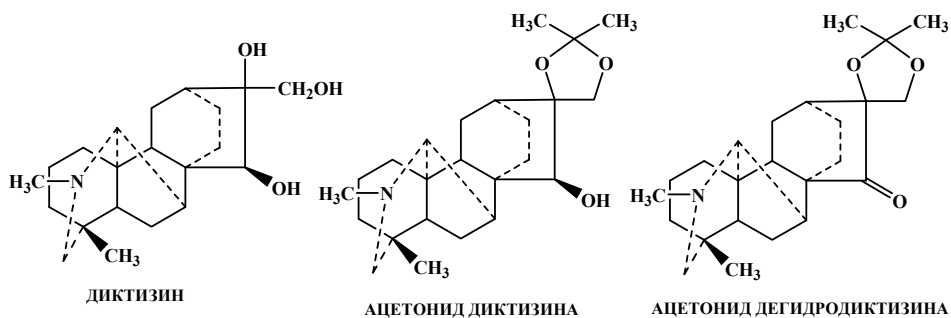
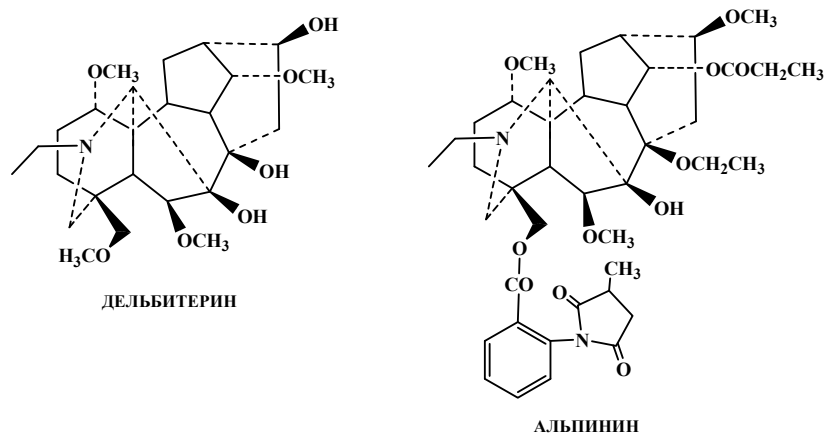
Умброзин [25] и дезоксиделькорин [26] - первые ликоктониновые алкалоиды (обязательное присутствие кислородных функций у C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>) без кислородной функции у C<sub>6</sub>, а C<sub>16</sub>-деметоксиметилликаконитин без метоксильной группы у C<sub>16</sub> [27].



Алкалоид дельбитерин один из нескольких описанных в литературе  $C_{19}$ -ДА с гидроксильной группой у С-16 (как правило, наличие  $OCH_3$ ) [28].

Из растения дельфиниума альпийского нами выделен весьма необычный алкалоид альпинин, у которого гидроксильная группа у С-14 этерифицирована пропионовой кислотой, а у С-8 находится этокси группа, что у природных соединений встречается очень редко [29].

$C_{20}$ -ДА диктизин, ацетонид диктизина и ацетонид дегидродиктизина - единственные в группе зонгорина с одновременным присутствием кислородных функций у С-15, С-16 и С-20 [30].



Необычный ДА аксонин найден нами в аконите Кузнецова [31] и аналогичный ему франчетин выделен за рубежом из аконита Франчети [32]. У этих алкалоидов вместо обычного С-7 – С-17 мостика имеется кислородный мостик между С-6 и С-17.

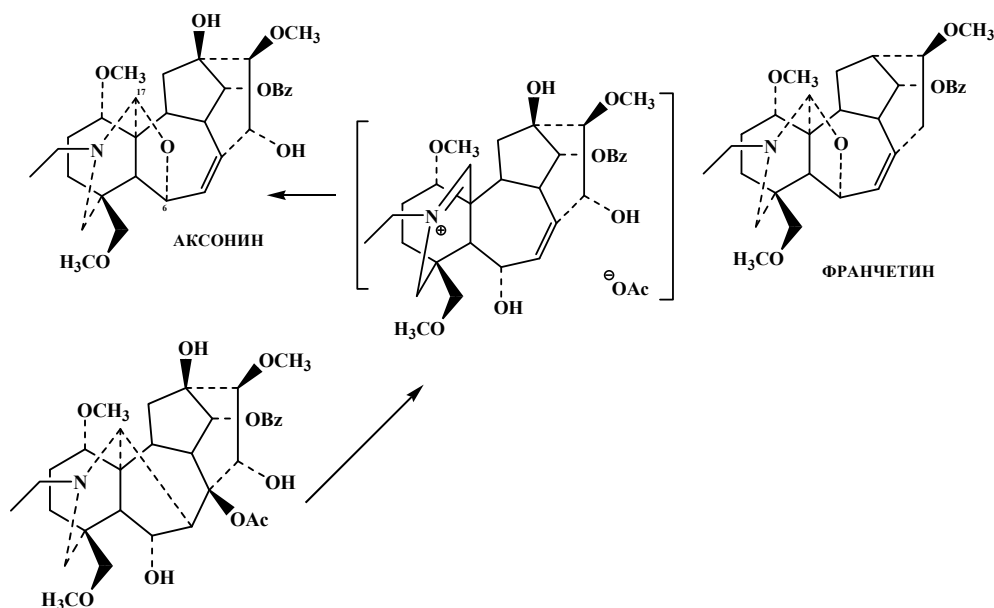
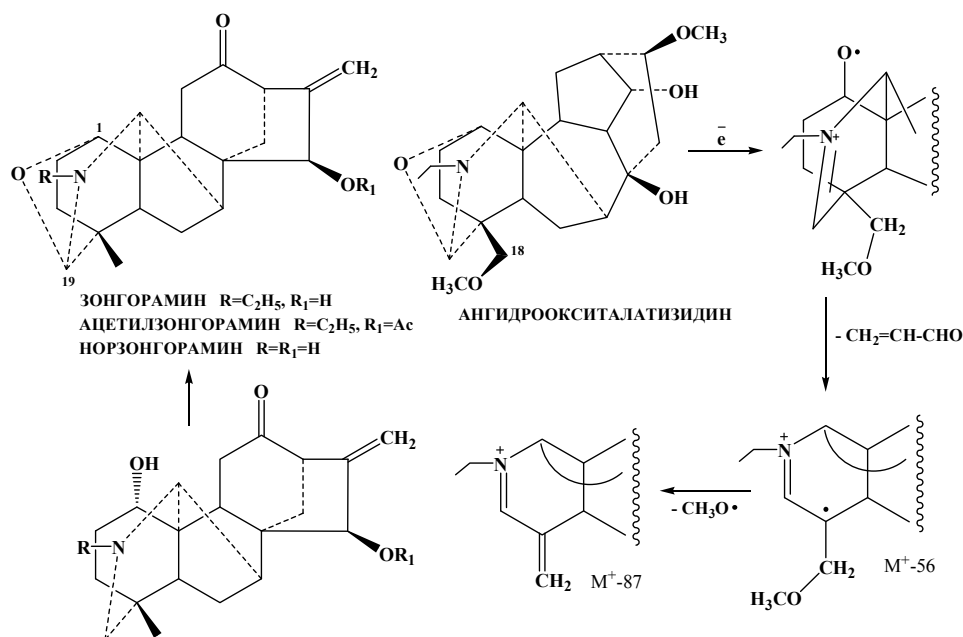


Схема 3

Такого типа алкалоиды могут образовываться из предшественника, содержащего С<sub>6</sub>-α-ОН группу как показано на схеме 3. В принципе эти соединения могут быть и артефактами.

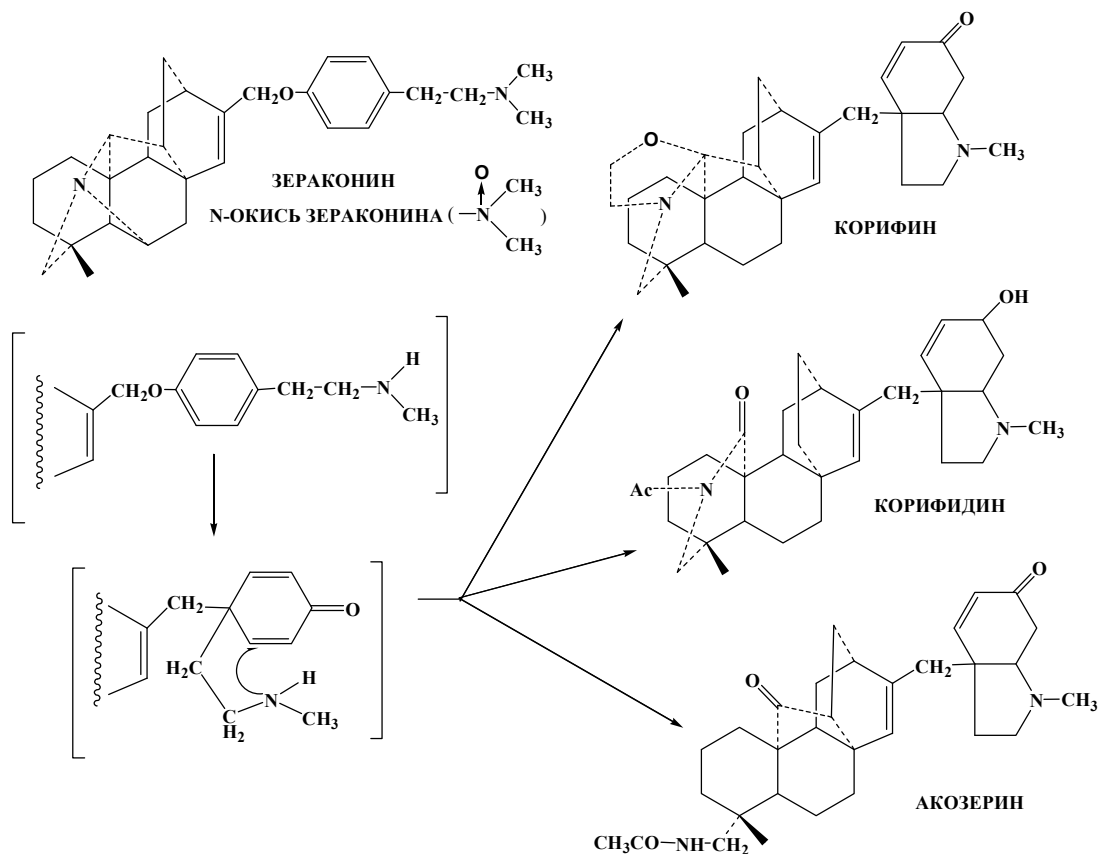
Нами впервые из растений выделены ДА с эпоксифункцией в положении С-1 – С-19 – зонгорамин [33], ацетилзонгорамин [30] и норзонгорамин [34]. Ранее мы получили зонгорамин при окислении зонгорина влажной окисью серебра, а также озоном или диметилдиоксираном. Позже было показано, что эти соединения легко получают из С<sub>20</sub>- и С<sub>19</sub>-ДА, при наличии у них α-ОН группы у С-1, при окислении КМnO<sub>4</sub> или OsO<sub>4</sub> [35].



Подобного типа ДА, представляющие малочисленную группу, относятся как к С<sub>19</sub>- так и к С<sub>20</sub>-ДА. Наибольший интерес представляет их масс-спектрометрический распад. Мы показали, что распад протекает однозначно независимо от принадлежности к С<sub>19</sub>- или С<sub>20</sub>-ДА, и приводит к выбросу молекулы акролеина (M<sup>+</sup>-56) и далее заместителя от С-18 или

водородного атома, если у С-4 имеется ОН-группа. Интересно отметить, что аналогичный распад имеет место, но менее интенсивный, и у самих алкалоидов с  $\alpha$ -С-1-ОН группировкой (в спектре 1- $\beta$ -ОН – изомера этот процесс не наблюдается), сопровождающийся первоначальной миграцией водородного радикала от С-1-  $\alpha$ -ОН к ион-радикальному атому азота, таким образом однозначно указывая на наличие соответствующих заместителей в кольце А [36].

Уникальная группа дитерпеновых алкалоидов найдена нами в растениях аконит зеравшанский и аконит корейский. Они представляют сочетание С<sub>20</sub>-ДА и простого алкалоида горденина (1-N-гидроксифенил-2-диметиламиноэтан) и продукты их дальнейших превращений (зераконин, N-окись зераконина [37], корифин [38] корифинин [39] и арозерин [40]) и являются пока единственными представителями, дитерпеновая часть у которых связана углерод-углеродной или простой эфирной связью с иным азотсодержащим фрагментом. Алкалоиды типа зераконина, вероятно, являются биогенетическими предшественниками алкалоидов типа корифина в результате перегруппировки типа кляйзеновской с последующим замыканием в гидроиндолный фрагмент как показано на схеме 4. Аналогичный индолный фрагмент имеется и в алкалоидах типа мезембрина [41], встречающихся в растениях далеких от семейства лютиковых (источники ДА).



Относительно небольшую группу С<sub>19</sub>-ДА представляют соединения с кислородной (гидроксильная, метоксильная) функцией у С-10. Ранее были описаны в литературе два таких алкалоида эльделин и эльделидин (дельталин). Нами выделены из растений 12 новых таких алкалоидов и изучены их специфические свойства [42]. Оказалось, что С-10 ацетильные производные в вакууме при 230-240°С гладко элиминируют уксусную кислоту и образуют С-10 – С-12 двойную связь.

Наличие  $\Delta^{10,12}$  приводит к принципиальному изменению направления фрагментации (разрыв связи С-7 – С-17) в С<sub>19</sub>-ДА под действием электронного удара (масс-спектрометрия), что дает надежную информацию о функциональных группах в положении С-6, С-7, С-8 [43].



Тогда как в исходных соединениях (отсутствие  $\Delta^{10,12}$ ) основной путь фрагментации связан с разрывом связи С-11 – С-17 и элиминированием заместителя из кольца А (схема 5) [44]. С другой стороны наличие гидроксильной или метоксильной группы у С-10 приводит, как правило, к смещению сигнала С-14 – Н в слабое поле примерно на 50 Гц. Эти данные дают надежный метод идентификации кислородного заместителя у С-10, что ранее требовало значительных усилий [45].

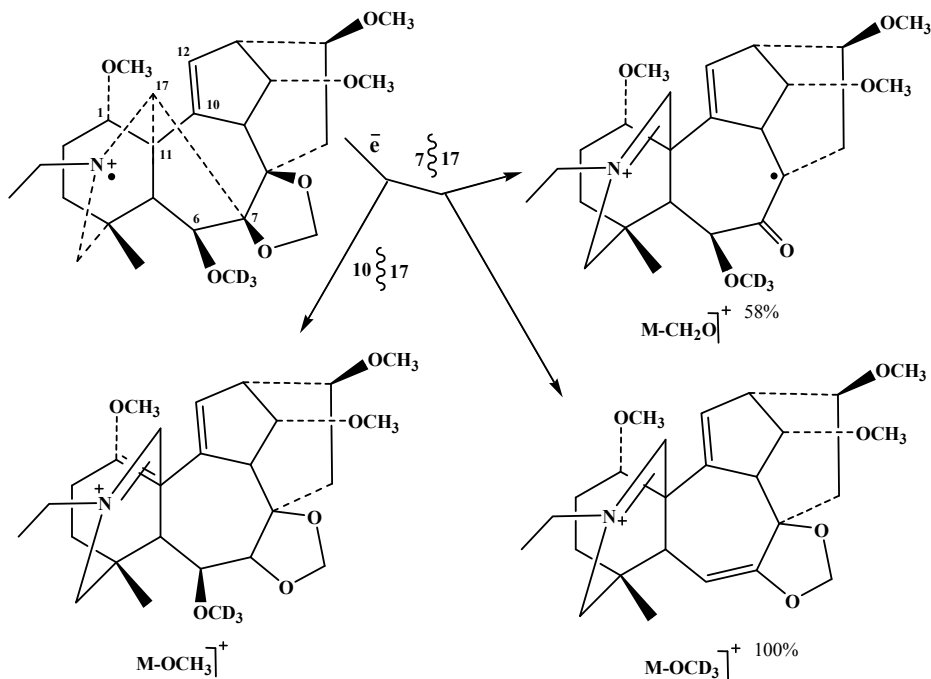
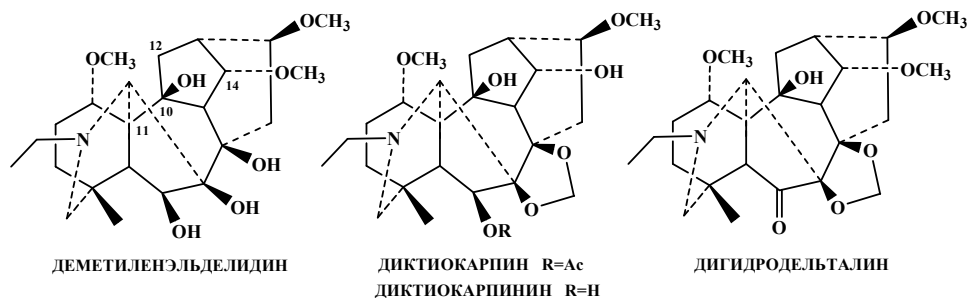
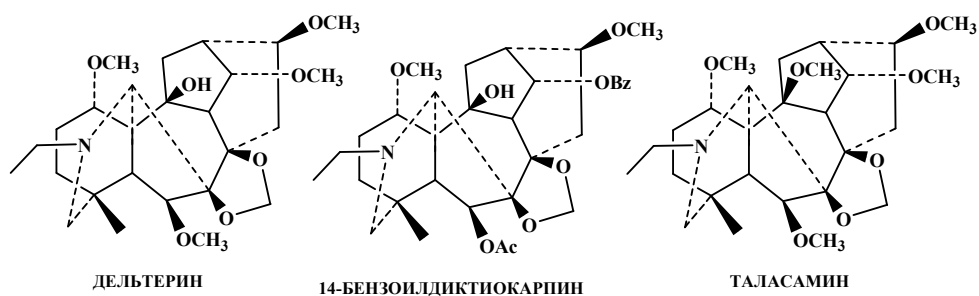


Схема 5

Наличие гидроксильной группы у С-10 оказывает решающее влияние на скорость гидролиза сложноэфирной группы у С-1. Этот факт имеет важное значение, т.к. наличие или отсутствие сложноэфирной группы у С-1 зачастую обуславливает биологическую активность в ряду ДА. Нами показано, что сложноэфирная группа у С-1 омыляется значительно труднее (при отсутствии С<sub>10</sub>-ОН), особенно если она достаточно объемна (напр. бензоилоксигруппа), и избирательным гидролизом можно с хорошим выходом получать соединения с этерифицированным гидроксилом только у С-1. Тем более, что в ДА зачастую одновременно присутствуют до пяти гидроксильных групп. Гидроксильная группа у С-10 оказывает внутримолекулярный катализ на скорость гидролиза сложноэфирной группы у С-1 и позволяет омылять избирательно сложноэфирную группу в этом положении, сохраняя все остальные [46].





Одна из проблем в химии C<sub>19</sub>-ДА – переход от алкалоидов типа ликоктонина (кислородные заместители у С-7 и С-8) к алкалоидам типа аконитина (кислородный заместитель только у С-8). Для решения этой проблемы мы воспользовались реакцией одноэлектронного восстановления натрием в жидком аммиаке. В качестве субстратов использовали эльделин, эльделидин и делькорин (у С-6 гидроксильная или ацетоксильная группа) (схема 6). Однако в результате из первых двух соединений мы получили неожиданно 6-дегидро продукт (карбонильная группа у С-6) с выходом в обоих случаях около 60% [47].

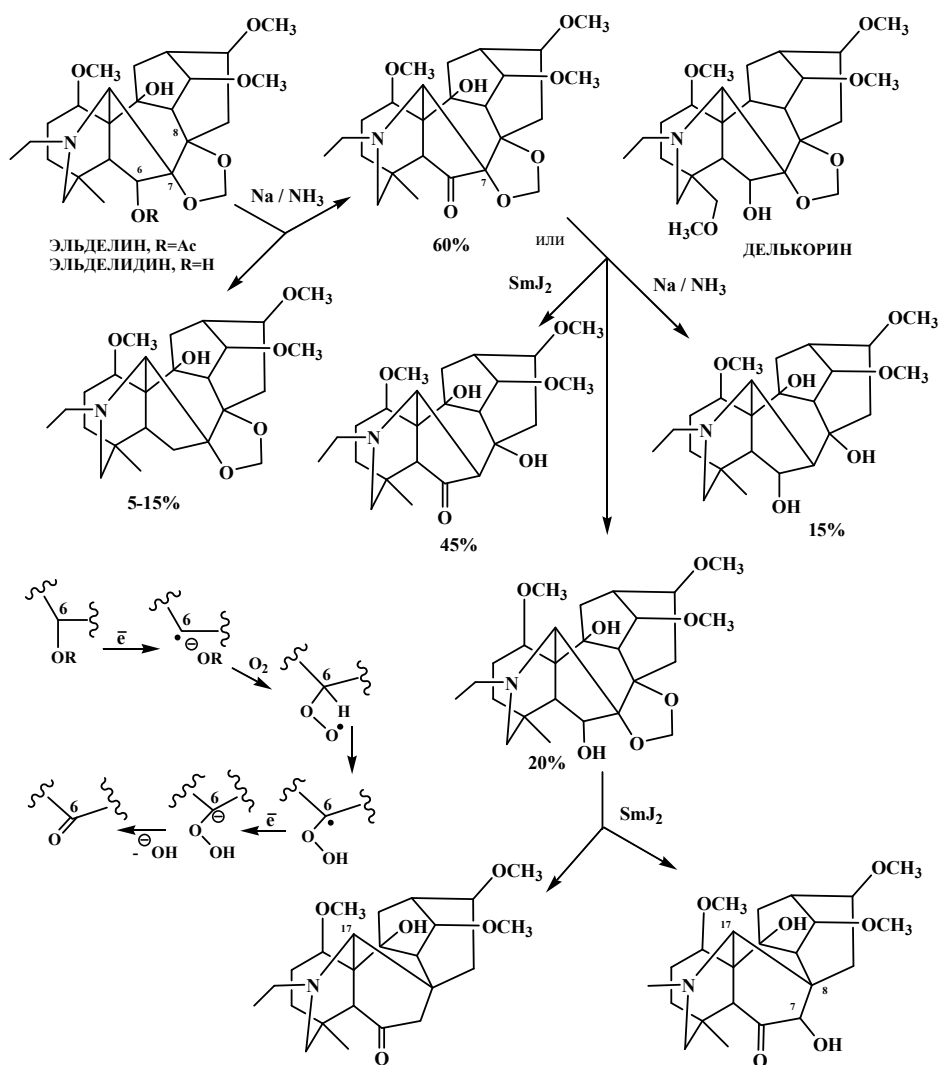


Схема 6

Аналогичный продукт был получен из делькорина, но с выходом 7%. Наряду с указанными продуктами с небольшим выходом в трех случаях получили 6-деоксипродукты, т.е продукты гидрогенолиза. Эксперименты с алкалоидами, у которых гидроксильные или ацетоксильные группы находятся в других положениях, приводили к исходным продуктам.

Следует отметить, что реакции проводились при перемешивании со свободным доступом воздуха. При проведении реакции в атмосфере аргона продукты с карбонильной группой у С-6 отсутствовали и в основном возвращались исходные соединения, т.е. участие кислорода воздуха в получении 6-кетопроизводных, несомненно. На схеме 6 приведен возможный механизм их образования. Поставленную задачу перехода от ликоктониновых алкалоидов к аконитиновым удалось решить, когда в качестве субстрата использовали 6-кетосоединения (6-кетозельделидин и 6-кетоделькорин). Основными продуктами реакции были соединения типа аконитина с общим выходом более 50%.

Недавно китайские ученые опубликовали работу, где показали, что бензильные спирты при обработке натрием в тетрагидрофуране при комнатной температуре с хорошим выходом дают кетоны. Если реакция проводилась в атмосфере аргона, то образование кетопроductов не наблюдалось [48]. И хотя авторы не смогли объяснить эти неожиданные результаты, нам кажется, что механизм их образования аналогичен вышеприведенному нами, т.к. натрий в тетрагидрофуране также реагент для одноэлектронного восстановления.

При использовании в качестве реагента для одноэлектронного восстановления  $\text{SmJ}_2$  в ТГФ для субстратов ДА с кето группой у С-6 основной продукт образовывался в результате гидрогенолиза кислородной функции у С-7, одновременно были получены соединения всех кислородных функций у С-7 и С-8. У субстратов с гидроксильной группой у С-6 кроме гидрогенолиза функций у С-7 и С-8 происходило трансформирование связи С-7 – С-17 в С-8 – С-17 (схема 6) [49].

Одной из наиболее характерных реакций ликоктониновых алкалоидов с диольной системой у С-7 – С-8 является окислительный разрыв С-7 – С-8 связи и образование секо-производных. Последние могут легко терять заместители у С-6 и С-16, что важно для корреляции родственных алкалоидов и дизайне биологической активности. Однако метод восстановления исходного скелета отсутствовал. Нами показано, что обработка секо-продуктов  $\text{SmJ}_2$  в ТГФ приводит с хорошим выходом к возврату скелета  $\text{C}_{19}$ -ДА (схема 7) [50].

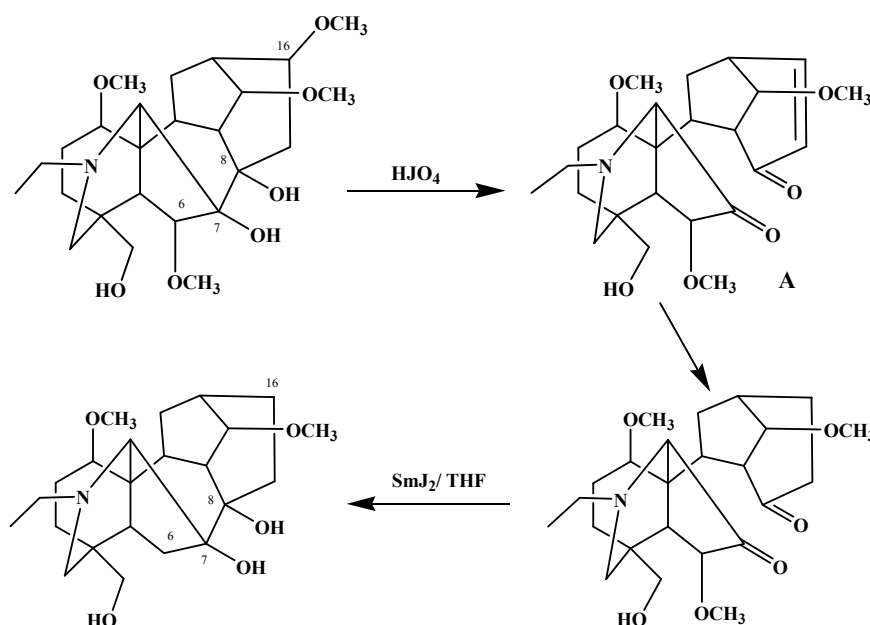


Схема 7

Масс-спектры секо-продуктов типа А оказались весьма полезными для идентификации заместителя у С-6. Меняя заместители в этом положении мы обнаружили, что при замене заместителей в ряду: Н→ОН→ОАс→ОСН<sub>3</sub> стабильно появляются, соответственно, пики средней интенсивности с  $m/z$ : 84→100→142→114 [51].

Весьма информативными являются масс-спектры для распознавания ДА типа ликоктонина (С-7 и С-8 α-диольная система) и аконитина (гидроксильная группа только у С-

8). Характерными в этих случаях являются пики ионов  $M^+-CH_3$ ,  $M^+-OH$  и  $M^+-OCH_3$ . Их интенсивность резко отличны в зависимости от наличия у С-6 метоксильной и у С-1 гидроксильной или метоксильной групп (схема 8). При наличии С-1 – OH, С-6 – OCH<sub>3</sub> и С-7 – С-8 диольной системы максимальным является пик иона  $M^+-CH_3$ .

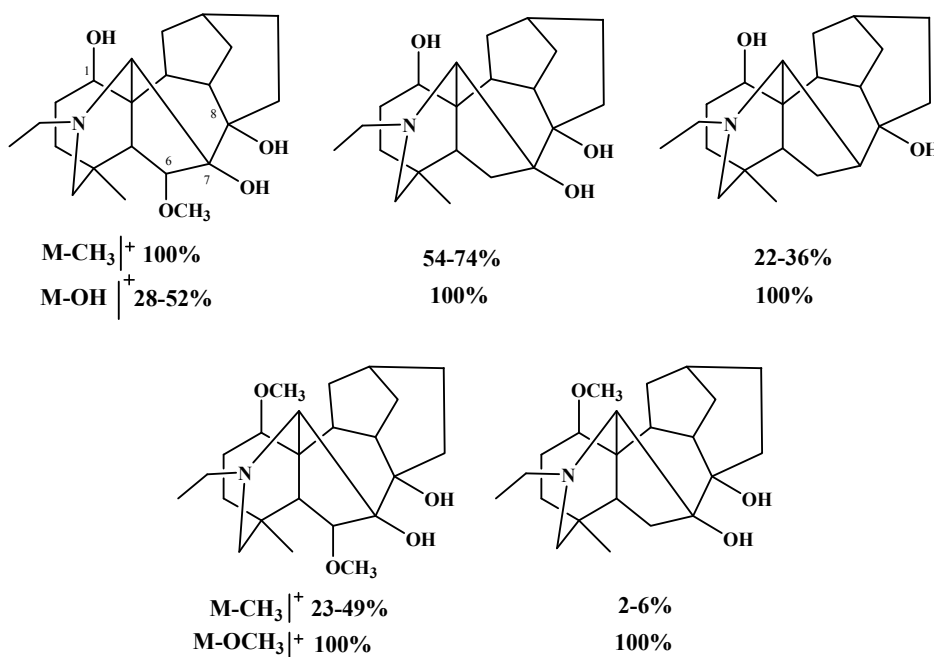


Схема 8

При заместителе у С-1 – OH, отсутствии OCH<sub>3</sub> у С-6 у ликоктониновых и аконитиновых алкалоидах максимальным является пик иона  $M^+-OH$ . Однако, в этом случае у ликоктонинов  $M^+-CH_3$  в два раза интенсивнее, чем у аконитинов. В случае наличия С-1 – OCH<sub>3</sub> во всех случаях максимальный пик обусловлен пиком иона  $M^+-OCH_3$ , а интенсивность пика  $M^+-CH_3$  в сильной степени зависит от наличия или отсутствия С-6 – OCH<sub>3</sub> и имеет значительную интенсивность только у ликоктонинов [52].

8-Ацетоксильные производные С<sub>19</sub>-ДА часто встречаются в растениях и ее наличие характерно для алкалоидов аконитинового типа (кислородный заместитель (OH, OAc, редко OCH<sub>3</sub>) у С-8 при отсутствии такового у С-7). Характерная особенность этих алкалоидов - легкое (~210°C, 5-10 мин, вакуум) элиминирование уксусной кислоты [53]. Нами показано, что этот процесс проявляется заметно слабее при отсутствии заместителя у С-14 (С<sub>14</sub>=O) и возрастает при наличии у С-14 объемного заместителя (OCOAr). Это явление обусловлено, тем что во всех природных алкалоидах заместители у С-8, С-14 и С-16 находятся в синтриаксиальном положении. Этот процесс легко прослеживается и при масс-спектрометрировании (варьирование температуры) [1]. При проведении этой реакции в глицерине при 210°C мы наблюдали реакцию гидрогенолиза, т.е. замену С8-OAc на С8-H [54]. Это объясняется образованием карбкатиона у С-8 и дальнейшей реакцией ионного гидрирования, где источником гидридиона служит молекула глицерина. Это второй случай, описанный в литературе, когда источником гидридиона при реакции ионного гидрирования является молекула спирта.

Окислительные процессы играют важную роль в превращениях ДА и протекают зачастую весьма специфично. Так при окислении диметилдиоксираном (схема 9) процесс во всех случаях начинается с образования α-карбиноламина либо по N-этильной группе либо по С-19. α-Карбиноламины по С-19 далее могут окисляться до С-19 оксосоединений, либо при наличии у С-1 α-OH группы замыкаются в С-1 – С-19 эпоксисоединения. Если α-карбиноламин связан с N-этильной группой, то он сразу претерпевает характерный распад для этой группировки до ацетальдегида и N-норсоединения [55].

Последний окисляется до гидроксилamina и далее до нитроксильного радикала, который может либо диспропорционировать до гидроксилamina и нитрона, либо окисляться до нитрона.

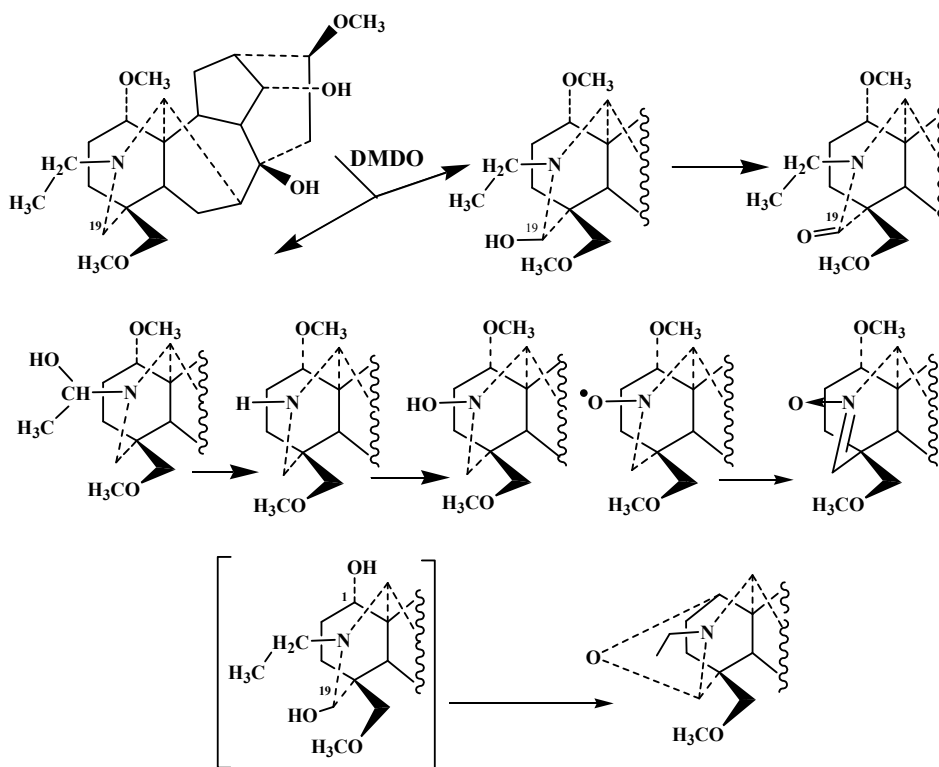


Схема 9

Интересные превращения претерпевает, например, лаппаконитин или лаппаконин и их С-19 оксопроизводные при обработке бихроматом калия в 30%-ной  $H_2SO_4$  (схема 10) [56].

Наиболее глубокие превращения происходят при образовании соединения **3**. Следует отметить, что кратковременное кипячение **1** в концентрированной уксусной кислоте приводит с количественным выходом к **3**. При обработке **1** 30%  $H_2O_2$ /6н NaOH/MeOH кроме ожидаемого эпоксидирования двойной связи происходит внедрение дополнительной метоксильной группы и образование диметоксильной группировки у С-14 (**4**).

Изучение химического состава различных органов растений в зависимости от периода вегетации, места произрастания, в различные годы, в зависимости от метода экстракции, условий сбора и сушки важно с нескольких точек зрения. Во-первых, все эти факторы могут приводить к сильному изменению качественного и количественного химического состава растений. В случае, когда то или иное растение служит источником промышленного получения целевого соединения, эти знания необходимы и не вызывают сомнений. С другой стороны, эти знания позволяют формировать гипотезы о биогенезе, функции и взаимных превращениях химических компонентов растений.

В ходе наших работ мы столкнулись с рядом интересных явлений. Так, например, изучая изменение химического состава надземных частей растения аконита белоустого (*Aconitum leucostomum*), источника созданного нами антиаритмического препарата аллапинин, с учетом вышеуказанных факторов, и в первую очередь их влияния на динамику накопления алкалоида лаппаконитина - действующего вещества препарата, мы обнаружили, что:

- сумма алкалоидов от начала вегетации растения до плодоношения уменьшается на порядок;

- в период плодоношения 50% суммы алкалоидов составляют изохинолиновые алкалоиды, в то время как в начале вегетации (период рекомендованный для сбора сырья) вся сумма алкалоидов состоит только из дитерпеновых алкалоидов [57].

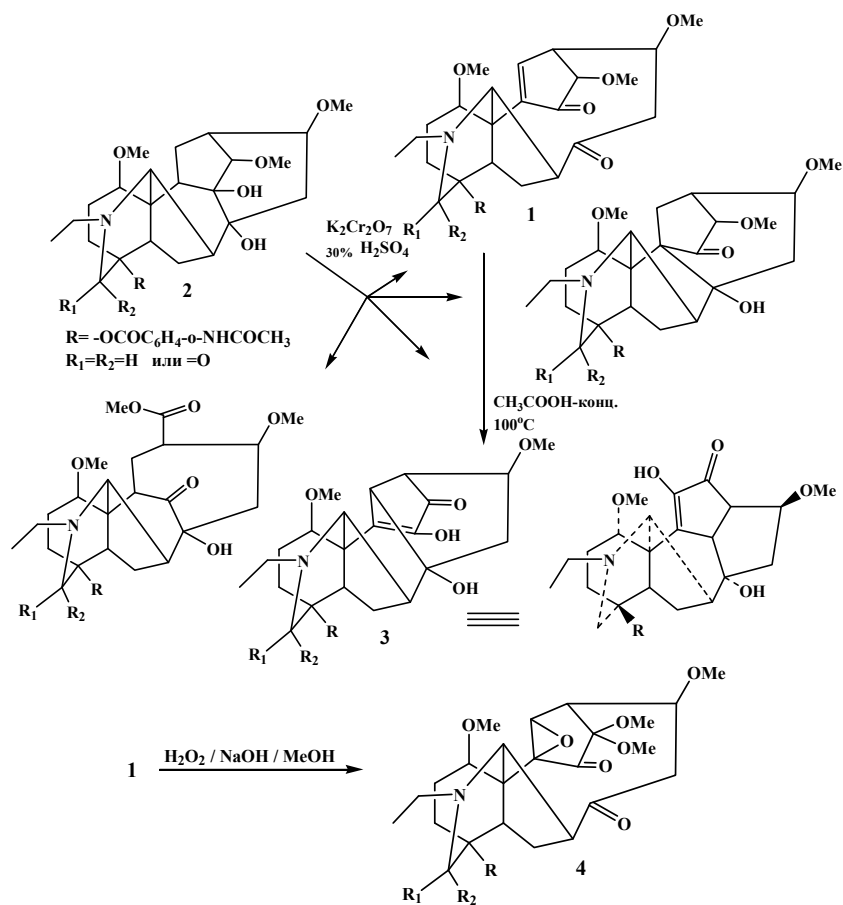
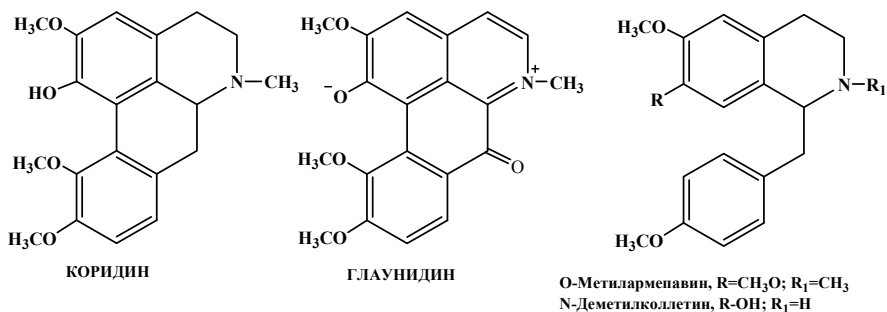


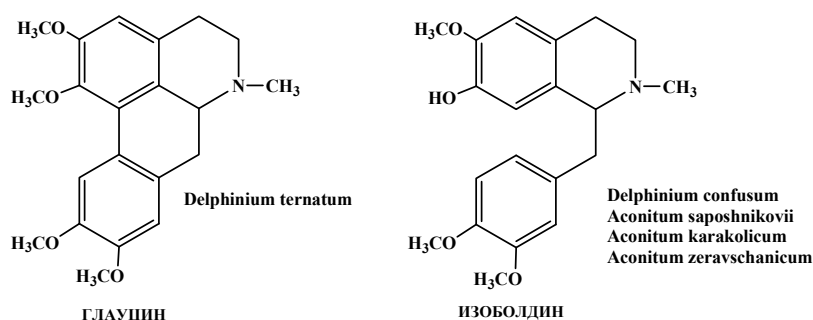
Схема 10

Ранее в растениях родов аконит и дельфиниум изохинолиновые алкалоиды не обнаруживались. Мы изучили несколько видов этих растений в период плодоношения и обнаружили в них изохинолиновые алкалоиды [58].

*Aconitum leucostomum*



*Aconitum tokii*

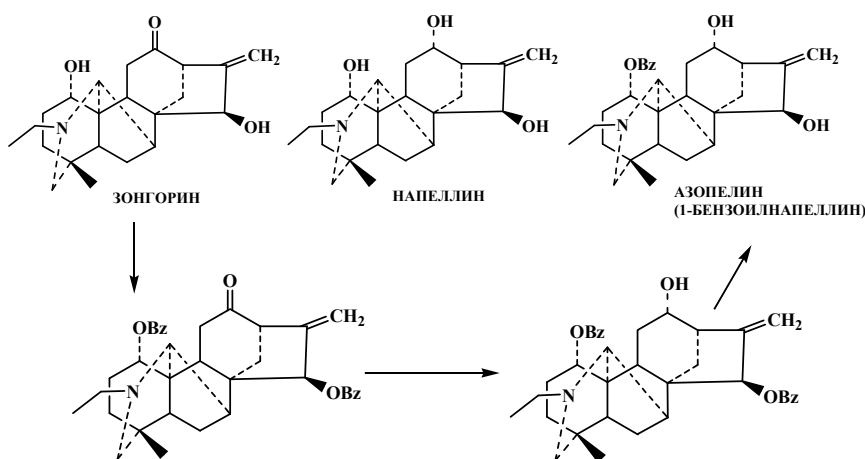


Этот факт явился подтверждением теории академика Тахтаджана А.Л. о близости растений семейства лютиковых (аконит, дельфиниум) с семействами растений, являющихся источником изохинолиновых алкалоидов, в первую очередь сем. маковых.

Другим примером может служить надземная часть растения аконита каракольского. Лекарственные препараты на основе алкалоидов зонгорина и напеллина (основные алкалоиды этого растения) готовились к клиническим испытаниям и мы изучали растение с учетом вышеуказанных факторов. Оказалось, что в период бутонизации и цветения основным алкалоидом стеблей аконита каракольского является N-окись зонгорина и в небольших количествах N-окись напеллина [59]. Это был первый случай обнаружения этих алкалоидов в растениях в N-окисной форме и потребовал изменить технологию получения этих алкалоидов из данного растения. Следует отметить – в листьях этого растения основными алкалоидами являются зонгорин и напеллин, а их N-окисные формы отсутствуют.

C<sub>20</sub>-ДА зонгорин и напеллин послужили основой для создания высокоэффективных лекарственных средств, проявляющих антидепрессивную и антиаритмическую активность. И хотя они были достаточно активны и эффективны и превосходили по антиаритмическому индексу ныне применяющиеся препараты, учитывая их ограниченную доступность, такая активность не позволяла внедрять их в медицинскую практику. С этой целью, на основе выявленных зависимостей структура-активность был получен препарат азопелин (1-бензоилнапеллин) на порядок более активный, чем зонгорин и напеллин и являющийся лучшим антидотом при отравлении аконитином [60]. При этом были решены вопросы (схема 11):

- стереоспецифическое восстановление зонгорина в напеллин;
- избирательное бензоилирование С-1 – гидроксильной группы;
- найден новый удобный источник алкалоида зонгорина – *Aconitum monticola* (северо-восточный Казахстан);
- проведены полные доклинические исследования.



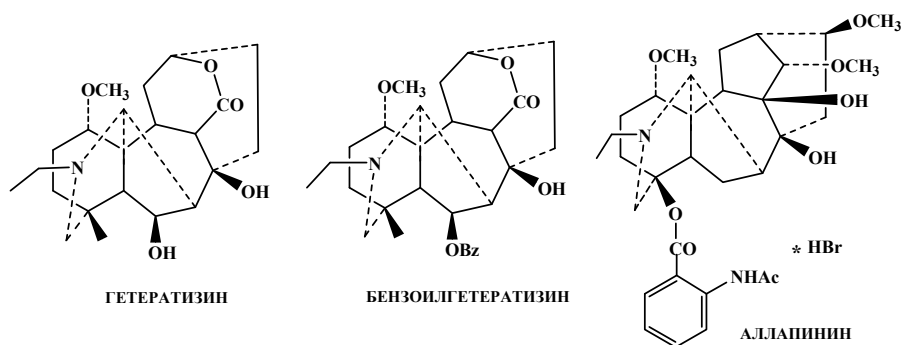


Схема 11

Алкалоид гетератизин [61] также оказался высокоэффективным антиаритмиком. Но по той же причине, что и в случае зонгорина и напеллина, на его основе был получен на порядок более активный препарат бензоилгетератизин, разработан метод выделения гетератизина из аконита зеравшанского, метод получения бензоилгетератизина и проведены полные доклинические исследования [62].

Источником гетератизина является эндемик Таджикистана надземная часть растения аконит зеравшанский. Учитывая, что в растении гетератизину сопутствуют алкалоиды атизин и изоатицин и выделяются, все три алкалоида в виде смеси, был предложен удобный метод выделения чистого гетератизина через раскрытие лактонного кольца последнего в щелочной среде, экстракцией из щелочного водного раствора всех сопутствующих алкалоидов хлороформом и последующим выделением после подкисления чистого гетератизина (схема 12).

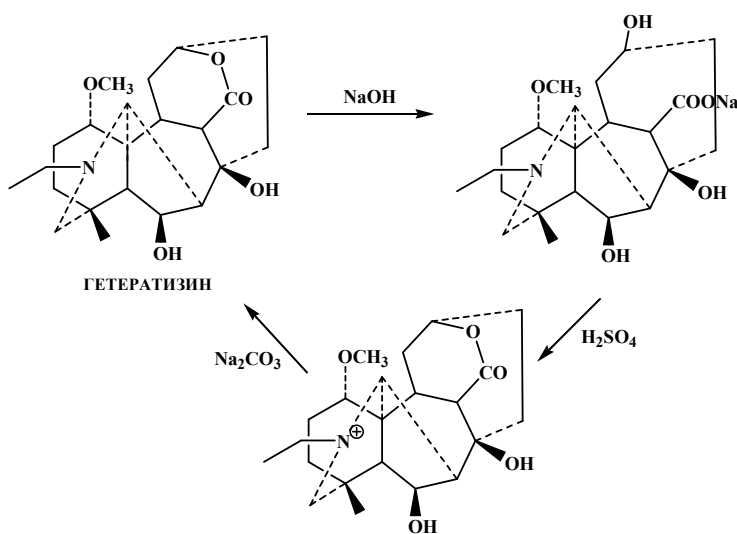
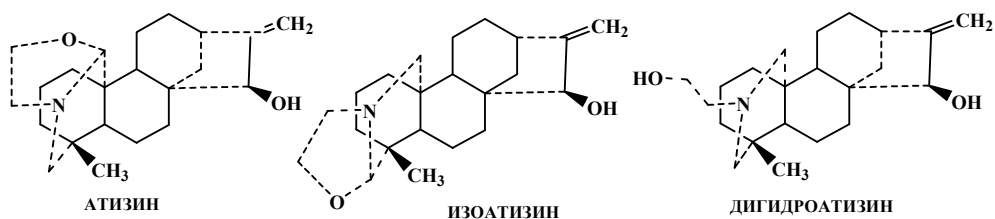


Схема 12

Алкалоиды атизин и изоатицин, которые в растворе легко переходят друг в друга, но равновесие смещено в сторону изоатицина. Оба алкалоида при восстановлении легко дают дигидроатицин также проявляющий выраженные антиаритмические свойства.

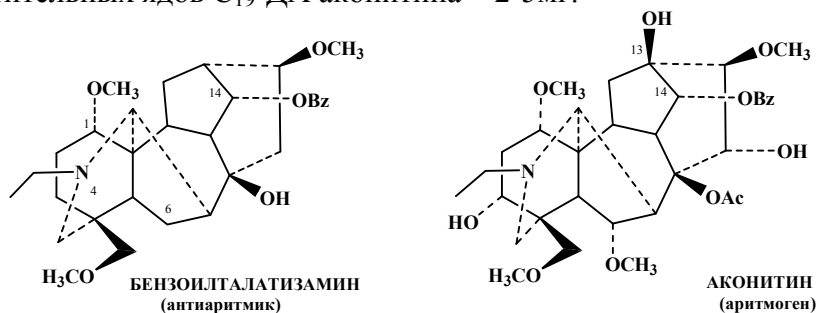




Препарат аллапинин на основе алкалоида лаппаконитина [9] в 1987 г внедрен в медицинскую практику [63] для лечения различных форм нарушения ритма сердца и с 1990 г постоянно входит в перечень МЗ РФ «важнейших жизненно необходимых лекарственных средств».

На основе выявленных ряда зависимостей структура - антиаритмическая активность для дитерпеновых алкалоидов получены соединения с выраженными антиаритмическими свойствами [64]. Следует отметить, что антиаритмики созданные на базе дитерпеновых алкалоидов являются хорошими антидотами при отравлении смертельными дозами аконитина или растениями, содержащими высокотоксичные алкалоиды типа аконитина [64].

Интересно отметить, что C<sub>19</sub>-ДА, имеющие один и тот же скелет и зачастую достаточно близкую структуру, могут являться как высокоэффективными антиаритмиками (например бензоилталатизамин), так и мощными аритмогенами (например аконитин), приводящими к летальному исходу как людей, так и животных. Смертельная доза (для человека) одного из сильнейших растительных ядов C<sub>19</sub>-ДА аконитина ~ 2-5мг.



Изучая зависимость структура - антиаритмическая (аритмогенная) активность на многих целенаправленно синтезированных производных и литературных данных мы установили, что для проявления аритмогенных свойств необходимо наличие сложноэфирной группы (ароматические кислоты или бензильные фрагменты) у С-14 и гидроксильной группы у С-13. Удаление гидроксильной группы у С-13 и введение остатка ароматической кислоты или бензильной функции у С-1 или С-4, или С-6, или С-14 приводит к появлению выраженных антиаритмических свойств. Выявленная зависимость позволяет целенаправленно получать в определенных случаях из неактивных соединений вещества с выраженными антиаритмическими свойствами [64].

#### Литература:

1. Коновалова Р.А., Орехов А.П. // ЖОХ. - 1940. - №10. - С. 745.; Bull. Soc. Chem. - 1940. - V. 7. - P. 95.; Юнусов С.Ю., Сичков В., Потемкин Г.Ф. // ДАН УзССР. - № 2. - С. 21.; Юнусов С.Ю., Сичков В., Потемкин Г.Ф // ЖОХ. - 1954. - №. 24. - С. 2237.
2. Юнусов С.Ю. // Изв. АН УзССР. - 1947. - №3. - С. 3.; Юнусов С.Ю. // Бюлл. АН УзССР. - 1947. - №4. - С. 6.; Юнусов С.Ю. // ЖОХ. - 1948. - Т. 18. - С. 515.
3. Кузовков А.Д. // ЖОХ. - 1960. - Т. 30. - С. 1727.; Кузовков А.Д. ЖОХ. - 1961. - Т. 31. - С. 1389.
4. Юнусов С.Ю. Алкалоиды. - Ташкент: ФАН, 1981. - С. 97-98; 105,109,111,114, 115,117.
5. Pelletier S.W. Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives. - New York. J. Willey, - 1983. - V. 1. - P. 153.; Pelletier S.W. // Nat. Prod. Rep. - 1968. - V. 3. - P. 451.; Yunusov M.S. // Ibid. - 1991. - V. 8. - P. 499.; Yunusov M.S. // Ibid. - 1993. - V 10. - P. 471.
6. Дозорцева П.М. // Мед. пром-ть СССР. - 1958. - №11. - С. 54; Кабелянская Л.Г. // Фармакология и токсикология. - 1959. - №1. - С. 38.; Столярова Л.Г. // Невропатология и психиатрия. - 1959. - №2. - С. 203.
7. Юнусов С.Ю. Алкалоиды. - Ташкент: ФАН, 1981. - С. 89-117.; Алкалоиды (приложение). 1984. - С. 21-34.; Алкалоиды (приложение II). 1989. - С. 20-34.; Химия природ.

- соедин. - 1996. - №1. - С. 118-189.; Химия природ. соедин. - 1996. - №2. - С. 244-342.; Химия природ. соедин. - 1996. - №3. - С. 410-512.; Химия природ. соедин. - 1996. - №4, - С. 615-672.; Химия природ. соедин. - 1993. - № 5. - С. 761-862.; Химия природ. соедин. - 1996. - № 6. - С. 957-1035.
8. Rosendahl. // Arbb. Pharmakol. Inst. Dorpat. - 1895. - V. 11. - P. 1.; Rosendahl. // J. Pharm. - 1896. - V. - 4. - P. 262.; Hans-G. Boit. Ergebnisse der Alkaloid - Chemia bis 1960. - Berline: Academia-Verlag, 1961. - P. 860.
  9. Тельнов В.А., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. // Химия природ соедин. - 1970. - С. 583.
  10. Тельнов В.А., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. // Химия природ соедин. - 1970. - С. 639.; Тельнов В.А., Юнусов М.С., Рашкес Я.В., Юнусов С.Ю. // Химия природ соедин. - 1971. - С. 622.
  11. Усманова С.К., Тельнов В.А., Юнусов М.С., Абдуллаев Н.Д., Шретер А.И., Филиппова Г.Б. // Химия природ. соедин. - 1987. - С. 879.; Тельнов В.А., Юнусов М.С. // Химия природ. соедин. - 1989. - С. 95.
  12. Муравьева Д.А., Плеханова Т.И., Юнусов М.С. // Химия природ. соедин. - 1972. - С. 128.
  13. Аметова Э.И., Юнусов М.С., Банникова В.Е., Абдуллаев Н.Д., Тельнов В.А. // Химия природ. соедин. - 1981. - С. 466.
  14. Насиров С.М., Андрианов В.Г., Стручков Ю.Т., Тельнов В.А., Юнусов М.С. // Химия природ. соедин. - 1974. - С. 812.
  15. Аметова Э.И., Юнусов М.С., Тельнов В.А. // Химия природ. соедин. - 1982. - С. 504.
  16. Тельнов В.А., Юнусов М.С., Абдуллаев Н.Д., Жамиерашвили М.Г. // Химия природ. соедин. - 1988. - С. 556.
  17. Нишанов А.А., Султанходжаев М.Н., Юнусов М.С., Кондратьев В.Г. // Химия природ. соедин. - 1991. - С. 403.
  18. Хайритдинова Э.Д., Цырлина У.М., Спирихин Л.В., Юнусов М.С., Ковалевский А.Ю., Антипин М.Ю. // Изв. АН. Серия химическая. - 2000. - № 9. - С. 1640.
  19. Усманова С.К., Бессонова И.А., Абдуллаев Н.Д., Левкович Н.Ф. // Химия природ. соедин. - 1993. - С. 113.
  20. Хайритдинова Э.Д. Алкалоиды *Aconitum septentrionale* K., *Delphinium alpinum*, *D. cuneatum* и *D. elatum*.: автореферат дис... канд. хим. наук: 02.00.10. - Уфа, 2005. - 24 с.
  21. Нишанов А.А., Ташходжаев Б., Султанходжаев М.Н., Ибрагимов В.Т., Юнусов М.С. // Химия природ. соедин. - 1989. - С. 39.
  22. Joshi B.S., Puar M.S., Desai N.K., Ross S.A., Lu J. // Tetrahedron Lett. - 1993. - V. 34, №9. - P. 1441.
  23. Нишанов А.А., Султанходжаев М.Н., Юнусов М.С., Юсупова И.М., Ташходжаев Б. // Химия природ. соедин. - 1991. - С. 93.
  24. Аметова Э.Ф., Юнусов М.С., Тельнов В.А. // Химия природ. соедин. - 1982. - С. 504.
  25. Тельнов В.А., Голубев Н.М., Юнусов М.С. // Химия природ. соедин. - 1976. - С. 675.
  26. Нарзуллаев А.С., Матвеева В.М., Сабиров С.С., Юнусов М.С. // Химия природ. соедин. - 1989. - С. 50.
  27. Хайритдинова Э.Д., Цырлина Е.М., Спирихин Л.В., Федоров Н.И., Ефремов Ю.Я., Юнусов М.С. // Изв. АН. Серия химическая. - 2003. - С. 9.
  28. Салимов Б.Т., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. - 1978. - С. 106.
  29. Хайритдинова Э.Д., Цырлина Е.М., Спирихин Л.В., Федоров Н.И., Юнусов М.С. // Химия природ. соедин. - 2005. - С. 469.
  30. Салимов Б.Т., Ташходжаев Б., Юнусов М.С., Абдуллаев Н.Д. // Химия природ. соедин. - 1985. - С. 95.
  31. Зинурова Э.Г., Хакимова Т.В., Спирихин Л.В., Юнусов М.С., Горовой П.Г., Толстикова Г.А. // Изв. АН. Серия химическая. - 2001. - №2. - С. 298.
  32. Pelletier S.W., Joshi B.S. Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives. New York. J. Willey, ets. - 1983. - V. 1. - P. 298-591.

33. Юнусов М.С., Рашкес Я.В., Юнусов С.Ю., Саматов А.С. Химия природ. соедин. - 1970. - С. 101.; Казлихин В.Г., Тельнов В.А., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. - 1977. - С. 869.
34. Бешитаишвили Л.В., Султанходжаев М.Н., Муджири К.С., Юнусов М.С. // Химия природ. соедин. - 1981. - С. 199.
35. Achmatowicz Jr.O., Tsuda Y., Marion L. // Can. J. Chem. - 1965. - V. 43. - P. 2336.
36. Рашкес Я.В., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю., Саматов А.С. // Химия природ. соедин. - 1970. - С. 101.; Юнусов М.С., Рашкес Я.В., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. - 1972. - С. 85.; Юнусов М.С. // Изв. АН. Серия химическая. - 1997. - № 6. - С. 1096.
37. Ваисов З.М., Юнусов М.С. // Химия природ. соедин. - 1987. - С. 407.; Рашкес Я.В., Юнусов М.С., Сиротенко Е.Г., Ваисов З.М. // Химия природ. соедин. - 1987. - С. 551.
38. Юсупова И.М., Бессонова И.А., Ташходжаев Б., Юнусов М.С., Ягудаев М.Р., Ваисов З.М. // Химия природ. соедин. - 1991. - С. 396.
39. Бессонова И.А., Ягудаев М.Р., Юнусов М.С. // Химия природ. соедин. - 1992. - С. 243.
40. Vaisov Z.M., Spirikhin L.V., Khalilov L.M., Narzullaev A.S., Yunusov M.S. // Mendeleev Communs. - 1993. - С. 237.
41. Popelak A., Lettenbauer G. The Mesembrine alkaloids. In R. H.F. Manske "The alkaloids". New York-London. Academic press., - 1967. - V. IX. - p. 467.
42. Юнусов М.С. // БХЖ. - 1996. - Т. 3, № 1-2. - С. 17.
43. Серотенко Е.Г., Рашкес Я.В., Нарзуллаев А.С., Юнусов М.С., Матвеев В.М., Сабиров С.С. // Химия природ. соедин. - 1987. - С. 389.
44. Рашкес Я.В., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. - 1972. - С. 85.
45. Нарзуллаев А.С., Матвеева В.М., Сабиров С.С., Юнусов М.С. // Химия природ. соедин. - 1988. - С. 396.
46. Султанходжаев М.Н., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. - 1975. - С. 381.
47. Нарзуллаев А.С., Юнусов М.С., Моисеенков А.М., Сабиров С.С. // Химия природ. соедин. - 1989. - С. 372.; Нарзуллаев А.С., Юнусов М.С., Серотенко Е.Г., Рашкес Я.В., Сабиров С.С. // Химия природ. соедин. - 1975. - С. 527.
48. Zhou L.-H., Yu L.-Q., Pu L. // Tetrahedron Lett. - 2010. - V. 51. - P. 475.
49. Габбасов Т.М., Цырлина Е.М., Салимова Е.В., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. // Тезисы докладов IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с молодежной научной школой. Уфа-Абзаково, - 2013. - С. 155.
50. Хайритдинова Э.Д., Цырлина Е.М., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. // III Всероссийская конференция «Химия и технология растительных веществ». Саратов, - 2014. - С. 121.
51. Нежевенко В.Е., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. - 1987. - С. 389.
52. Юнусов М.С., Рашкес Я.В., Салимов Б.Г., Аметова Э.Ф., Фридлянский Г.В. // Химия природ. соедин. - 1985. - С. 525.; Аметова Э.Ф., Юнусов М.С., Банникова В.Е., Абдуллаев Н.Д., Тельнов В.А. // Химия природ. соедин. - 1981. - С. 466.; Gonzalez A.G., G. de la Fuente, Reina M., Zabel V., Watson W.H. // Tetrahedron Lett. - 1980. - P. 1155.
53. Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. - 1968. - С. 198.; Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. - 1970. - С. 90.; Юнусов М.С., Рашкес Я.В., Тельнов В.А., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. - 1969. - С. 515.; Муравьева Д.А., Плеханова Т.И., Юнусов М.С. // Химия природ. соедин. - 1972. - С. 118.; Юнусов М.С., Рашкес Я.В., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. - 1971. - С. 626.
54. Юнусов М.С., Тельнов В.А., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. - 1970. - С. 774.
55. Зинурова Э.Г., Кабальнова Н.Н., Шерешовц В.В., Иванова Е.В., Шульц Э.Э., Толстикова Г.А. // Изв. АН. Серия химическая. - 2001. - №4. - С. 691.
56. Shafikova E.U., Tsyrlina E.M., Spirikhin L.V., Balandina A.A., Latypov Sh.K., Sinyashin O.G. // Natural product commun. - 2008. - V. 3, № 10. - P. 1565.
57. Жамиерашвили М.Г., Тельнов В.А., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю., Нигматуллаев А., Тайжанов К. // Химия природ. соедин. - 1980. - С. 806.; Плугарь В.Н., Рашкес Я.В.,

- Жамиерашвили М.Г., Тельнов В.А., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. - 1982. - С. 80.
58. Юнусов С.Ю. Алкалоиды. - Ташкент: ФАН, 1981. - С. 91-109.; Юнусов С.Ю. Алкалоиды. Приложение. - Ташкент: ФАН, 1984. - С. 25.; Юнусов С.Ю. Алкалоиды. Приложение II. - Ташкент: ФАН, 1989. - С. 27.
59. Саитходжаев М.Н., Бешитаишвили Л.В., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. - 1979. - С. 826.; Аметова Э.Ф., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. - 1977. - С. 867.; Султанходжаев М.Н.; Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. - 1973. - С. 127.
60. Патент №157293 от 1990. Джахангиров Ф.Н., Султанходжаев М.Н., Садритдинов Ф.С., Юнусов М.С., Сметнев А.С., Соколов С.Ф., Мазаев А.В., Голицин С.П. «С-1-Бензоилнапеллин гидрохлорид, проявляющий противоаритмическое и местноанестезирующее действие».
61. Ваисов З.М., Салимов Б.Т., Ташходжаев Б., Юнусов М.С. // Химия природ. соедин. - 1986. - С. 658.
62. Патент №963242 от 1982. Юнусов С.Ю., Салимов Б.Т., Юнусов М.С., Джахангиров Ф.Н., Садритдинов Ф.С., Султанов М.Б., Тайжанов К. «Бензоилгетератизина гидрохлорид, проявляющий противоаритмическое действие».
63. Патент №1335293 от 1987. Юнусов С.Ю., Юнусов М.С., Тельнов В.А., Джахангиров Ф.Н., Садритдинов Ф.С., Тайжанов К. «Противоаритмическое средство Аллапинин»; Патент №1196004 от 1985. Садиков А.З., Шамсутдинов Р.И., Шакиров Т.Т., Юнусов М.С., Тельнов В.А., Нигматуллаев А.М. «Способ получения лаппаконитина гидробромида».
64. Юнусов М.С. // Изв. АН Серия химическая. - 2011. - №4. - С. 620.; Патент №1690348 от 1991. Юнусов М.С., Нарзуллаев А.С., Хаитов У.Б., Туляганов Н.Т. «6-(N-карбобензоксипантранил)-гетератизина гидрохлорид, проявляющий противоаритмическое действие»; Патент №1690349 от 1991. Нарзуллаев А.С., Юнусов М.С., Хаитов У.Б., Туляганов Н.Т. «6-(пара-Аминобензоат)-эльделидина гидрохлорид, обладающий противоаритмическим действием».

### **ДИТЕРПЕНДИ АЛКАЛОИДТАР. ҚҰРЫЛЫМЫ, ҚАСИЕТТЕРІ, ҚОЛДАНЫЛУЫ**

М.С. Юнусов

Ресей ғылым академиясы Уфа Химия институты ФМБМ, Ресей, Уфа қ.

Мақалада ТМД елдері арасында алкалоидтар флорасына жүргізілген зерттеулер барысында дитерпенді алкалоидтардың кейінгі 50 жылда жүргізілген ғылыми жұмыс нәтижелері жинақталған. *Aconitum* және *Delphinium* тұқымдастары дитерпенді алкалоидтардың негізгі көздері болып табылады. Дитерпенді алкалоидтардың жаңа типтерінің құрылысы, олардың кейбір өзгерулері және аталмыш алкалоидтардың құрылысын қалыптастырудың жаңа әдістері қарастырылған. Өсімдіктердің кейбір түрлерінен дитерпенді алкалоидтардың жиналу динамикасы, биосинтезі және фармакологиялық белсенділігі туралы жаңа мәліметтер келтірілген, сондай-ақ, лаппаконитин алкалоиды негізінде жасалған антиаритмиялық препарат «Аллапинин» медицина тәжірибесінде қолданысқа енгізілген.

### **DITERPENE ALKALOIDS. ITS STRUCTURE, FEATURES, USING**

M.S. Yunusov

FSBI Ufa Institute of Chemistry of Russian Academy of Sciences, Russia, Ufa

In the present review article one resumes results of work on study of diterpene alkaloids, collected in the recent 50 years on study of alkaloid-containing flora of CIS. The *Aconitum* and *Delphinium* species are main sources of diterpene alkaloids. One brings structures of new types of diterpene alkaloids, some of its transformations and new approaches for determination of the structure of the present alkaloids. One presents new data on biosynthesis, pharmacological activity and accumulation dynamics of diterpene alkaloids of some plants' species. Also one develops and introduces into medical practice an antiarrhythmic drug «Allapinin» on the basis of lappaconitine alkaloid.

# САНГВИРИТРИН

## антимикробное средство



Маклея сердцевидная  
(*Macleaya cordata* (Willd.) R.Br.)

### Состав

Действующее вещество - сангвиритрин: сумма бисульфатов алкалоидов сангвиритрина и хелеритрина. Получают из травы маклеи сердцевидной (*Macleaya cordata* (Willd.) R.Br.) и маклеи мелкоплодной (*Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde).

### Фармакологические свойства

Стимулирует регенерацию, дезинтоксикационное, гепатопротективное.

### Показания к применению

Поражения кожи и слизистых оболочек, вызванные дрожжеподобными грибами, дерматофитами и смешанной флорой, в том числе антибиотико-резистентными штаммами (пиодермии, экземы, нейродермиты, кандидоз, дермофитии и др.), заболевания среднего уха и наружного слухового прохода, афтозный стоматит, пародонтозы, язвенно-некротические гингивостоматиты и другие поражения слизистой оболочки полости рта, длительно незаживающие раны, инфицированные ожоговые раны, язвы.

### Способ применения и дозы

Сангвиритрин применяют наружно в виде 1 %-ного линимента, наносимого 1—2 раза в день на очаги поражения или через 1—2 дня (при перевязках). При отитах, пародонтозе и др. применяют 0,2 %-ный спиртовой раствор для промываний, смачивания тампонов.

При наружном применении предельная доза линимента — 3 г, водно-спиртового раствора — 15 мл, водных растворов — 30 мл.

### Побочные действия

Эпилепсия, гиперкинезы, бронхиальная астма, стенокардия и заболевания печени и почек.

### Противопоказания

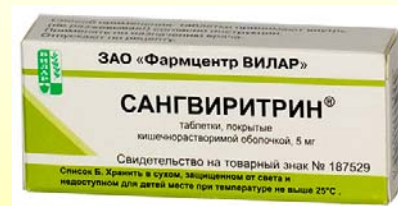
Повышенная чувствительность к компонентам препарата, опухоли мозга, гипокалиемия, удлинение интервала Q-T.

### Лекарственное взаимодействие

Не описано.

### Форма выпуска

1 %-ный линимент в банках из оранжевого стекла по 20 г, 0,2 %-ный раствор во флаконах по 10 мл и таблетки по 0,05 г для приема внутрь и приготовления водных растворов *ex tempore*, в упаковке 50 штук.



Производитель:  
ЗАО «Фармцентр ВИЛАР»  
г. Москва, Россия

## ДИТЕРПЕНОИДНЫЕ АЛКАЛОИДЫ РАСТЕНИЙ РОДОВ *ACONITUM* И *DELPHINIUM*: СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ

**Б.Т. Салимов, Ш.Ш. Сагдуллаев**

e-mail: sh\_sagdullaev@rambler.ru

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, Узбекистан,  
г. Ташкент

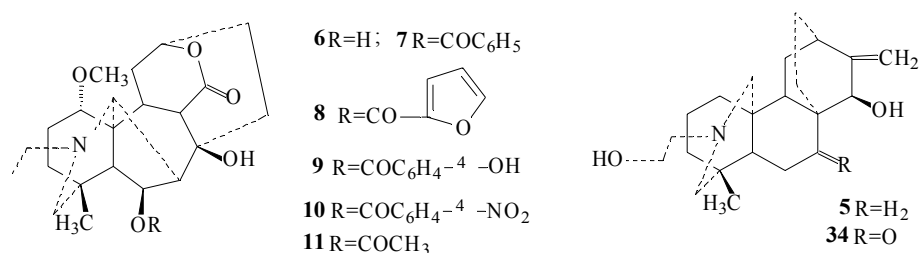
В обзоре обобщены материалы литературы по химическому фармакологическому и технологическому исследованиям дитерпеноидных алкалоидов, опубликованные сотрудниками Института химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова за 2004-2015 гг. Обзор посвящен высокоактивным соединениям антиаритмического, курареподобного, спазмолитического, местноанестезирующего и др. действий, выявленным в результате изучения взаимосвязи структура-активность среди дитерпеноидных алкалоидов и их производных и внедренным или внедряемым в медицинскую практику.

Дитерпеноидные алкалоиды (ДА) известны, главным образом, своей высокой физиологической активностью и сложностью химической структуры. Сложность химической структуры сдерживала развитие химии этих соединений в течение более чем полутора столетия со дня открытия первого их представителя [1]. Успешное решение с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА) [2] вопроса о природе основного гетероциклического скелета, называемого зачастую ликоктониновым, дало новый импульс развитию химии дитерпеноидных алкалоидов. Автором [3] проведена классификация дитерпеноидных алкалоидов. Выделенные к настоящему времени из растений родов *Aconitum*, *Consolida*, *Delphinium* (сем. Ranunculaceae), *Antragene* (сем. Antragneae), *Garrya* (сем. Garryaceae), *Inula* (сем. Compositae) дитерпеноидные алкалоиды являются представителями азотистых оснований более чем 20 структурных типов.

Наряду с химией получила развитие и их биология. Совместными усилиями химиков и фармакологов на основе алкалоидов растений *D. dictyocarpum* DC. [метилликаконитин **1**], *D. elatum* L. [элатин **2**] и *D. confusum* M. Pop. [кондельфин **3**] создан ряд эффективных курареподобных (КП) средств, что дало возможность обосновать новое направление по поиску и созданию лекарственных препаратов на основе дитерпеноидных оснований.

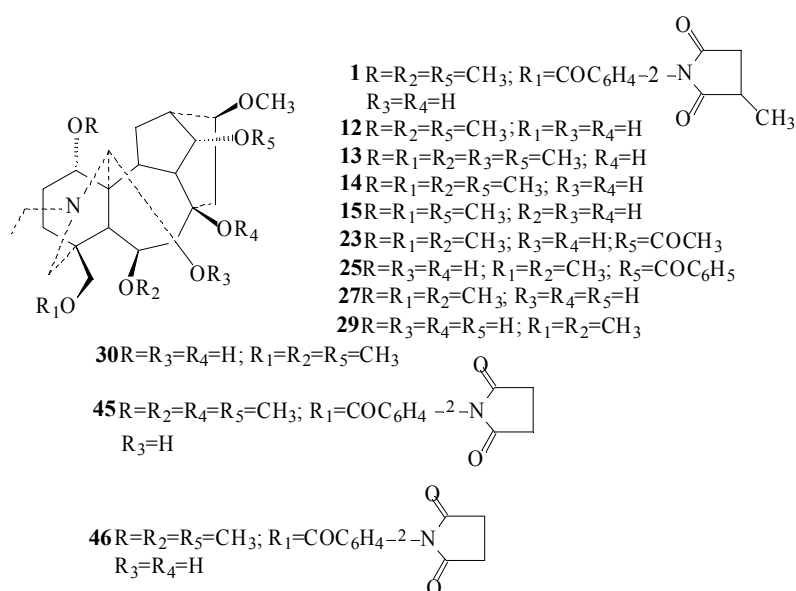
Основными источниками ДА являются растения родов *Aconitum* и *Delphinium* (сем. Ranunculaceae). Комплексными исследованиями учёных Института химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз на основе C<sub>18</sub>-биснордитерпеноидного алкалоида лаппаконитина **4**, являющегося главным компонентом растений *A. leucostomum* Worosh. и *A. septentrionale* Koelle., создан антиаритмический (АА) препарат аллапинин, нашедший широкое применение в медицинской практике. Завершены доклинические исследования АА препарата дигидроатизина гидрохлорида, созданного на основе дигидроатизина **5** - C<sub>20</sub>-дитерпеноидного алкалоида из *A. zeravschanicum* Steinb. и получено разрешение Фармакологического Комитета Республики Узбекистан на его клинические испытания. Интересная химия и ценные фармакологические свойства названных алкалоидов послужили новым стимулом для дальнейшего развития химии, биологии и технологии ДА. Так растение *A. zeravschanicum* Steinb. наряду с C<sub>20</sub>-дитерпеноидными содержит C<sub>19</sub>-нордитерпеноидные алкалоиды типа гетератизина **6**, отличающиеся присутствием в своей молекуле δ-лактонного цикла. Установлено, что 6-О-бензоилгетератизин **7** проявляет высокую АА активность. По эффективности и широте терапевтического действия 6-О-бензоилгетератизин **7** превосходит антиаритмики I группы (хинидин, новокаиамид, лаппаконитин и др.), применяемые в медицинской практике [4]. При этом установлено, что среди остальных аналогов 6-О-бензоилгетератизина **7**, полученных на основе гетератизина **6**, сложноэфирные соединения 6-О-фураилгетератизин **8**, 6-О-анисоилгетератизин **9**, 6-О-*n*-нитробензоилгетератизин **10** и 6-О-ацетилгетератизин **11**, хотя и показали значительно повышенную АА активность, чем сам

исходный аминоспирт, однако все, кроме первого из них [6-О-фураилгетератизина **8**], уступали в этом отношении природному алкалоиду [5].



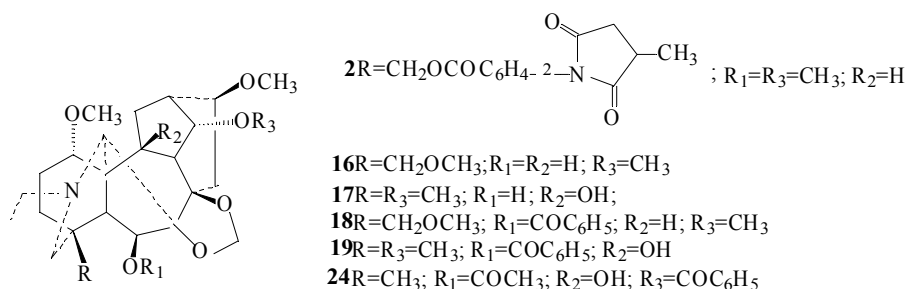
Сравнительное изучение АА активности сложноэфирных С<sub>19</sub>-нордистерпеноидных, С<sub>18</sub>-биснордистерпеноидных алкалоидов и соответствующих им аминоспиртов, в молекуле которых имеется скелет ликоктонина, показало, что соединения с остатками ароматических кислот, хотя и являются наиболее эффективными, однако и они уступают в этом отношении 6-О-бензоилгетератизину **7** [5].

Выявлена зависимость направленности фармакологического действия и антиаритмической активности аминоспиртов ликоктонинового типа от природы заместителей в положениях 6,7 и 18 гетероциклического скелета.

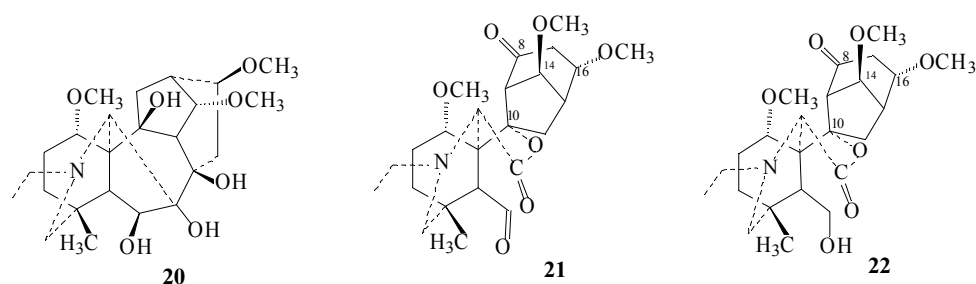


При переходе от ликоктонина **12**, обладающего слабой курареподобной (КП) активностью, к 7,18-О,О<sup>1</sup>-диметилликоктонину **13** появляется заметная антиаритмическая активность. По антиаритмической активности и широте терапевтического действия 7,18-О,О<sup>1</sup>-диметилликоктонин **13** превосходит дельфатин **14**, отличающийся от него присутствием метоксильной группы у С-7 вместо гидроксильной. А деметиленделькорин **15**, отличающийся от дельфатина **14** присутствием гидроксильной группы у С-6 вместо метоксильной, превосходил в этом отношении применяемые в медицине хинидин и новокаинамид [4].

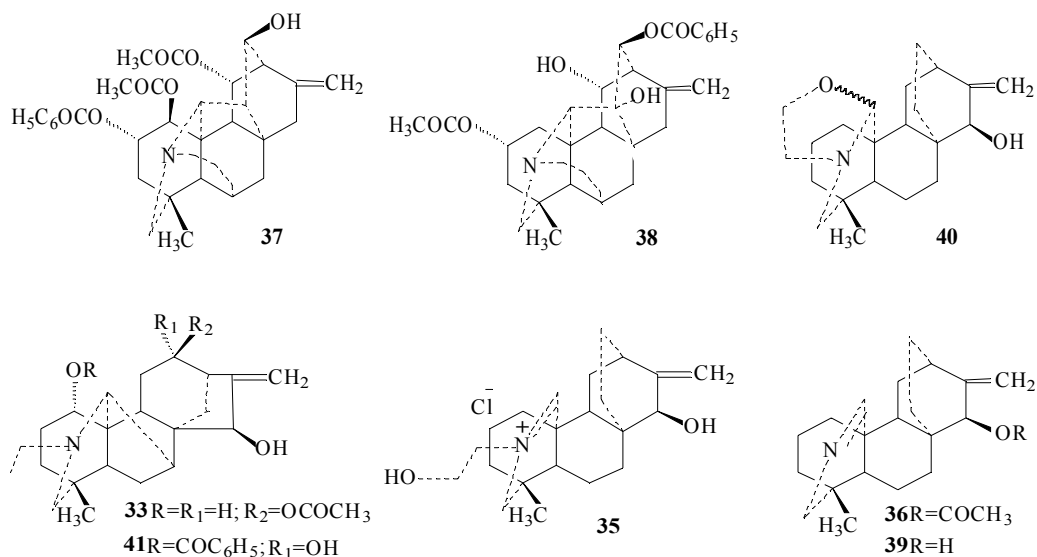
Делькорин **16**, эльделидин **17** и гетератизин **6**, также имеющие у С-6 гидроксильную группу, проявляют одинаковую с деметиленделькорином **15** антиаритмическую активность, которая повышается при переходе к их бензоильным производным – 6-О-бензоилделькорину **18**, 6-О-бензоилэльделидину **19** и 6-О-бензоил гетератизину **7**. Наибольшую антиаритмическую активность проявил 6-О-бензоилгетератизин **7** [4].



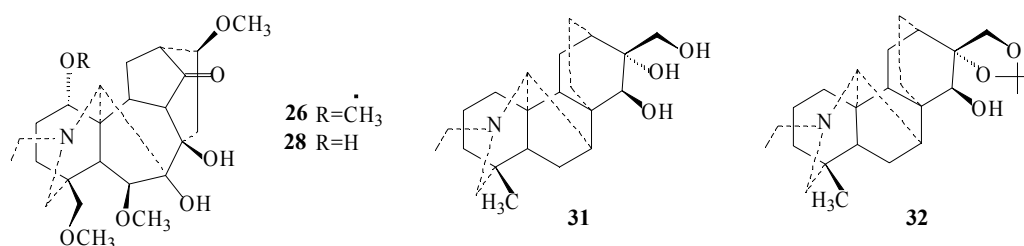
Так как гетератизин **6** и 6-О-бензоилгетератизин **7** – соединения с лактонным кольцом оказались наиболее активными антиаритмиками, было интересно выяснить изменение антиаритмической активности соединения при переходе к его ближайшему лактонному аналогу. С этой целью деметиленальделидин **20** превращен в соединение **22** путём восстановления промежуточно образовавшегося  $\gamma$ -лактона **21** борогидридом натрия [6, 7].



Согласно результатам РСА, **22** является дигидропродуктом  $\gamma$ -лактона **21**, в котором остается не затронутой карбонильная группа у С-8. При переходе от деметиленальделидина **20** к его  $\gamma$ -лактону **21** образуется спироцентр *S* конфигурации, что возможно в результате вращения вокруг связи С(10)-С(11) приблизительно на  $180^\circ$  бицикло[1.2.3]октановой С/D кольцевой системы относительно 3-аза-бицикло[1.3.3]нонановой. Во вновь образовавшейся пентациклической системе прежняя позиция С(14)- и С(16)-метоксигрупп меняется на противоположную, в связи с чем их относительные конфигурации будут обозначаться впредь как  $\beta$  и  $\alpha$  соответственно. Следует отметить, что в ранних работах для  $\gamma$ -лактона деметиленальделидина предлагалась структура, где вопрос об относительной конфигурации указанных заместителей оставался открытым. Учитывая это, на основании изложенного выше строения  $\gamma$ -лактона деметиленальделидина и его дигидропродукта можно было представить как структуры **21** и **22** соответственно.







На модели аритмии сердца, вызванной у крыс аконитином, деметиленэльделидин **20** и дигидро-γ-лактон деметиленэльделидина **22** в дозах 15-40 мг/кг оказывали защитное и купирующее АА действие. По АА активности и широте терапевтического действия **22** незначительно ( $p > 0,05$ ) превосходил **20**. Оба соединения по АА активности уступали хинидину, но превосходили его по широте терапевтического действия. **20** и **22** по АА активности и широте терапевтического действия превосходили новокаиnamид.

Таблица

Токсичность и сравнительная антиаритмическая активность эльделидина **17**, деметиленэльделидина **20** и его дигидро-γ-лактона **22**

Соединение	в/в, мг/кг		ЛД <sub>50</sub> /ЭД <sub>50</sub>
	ЛД <sub>50</sub>	ЭД <sub>50</sub>	
Эльделидин <b>17</b>	235,0	25,4	9,3
Деметиленэльделидин <b>20</b>	230,0	30,0	7,7
Дигидро-γ-лактон деметиленэльделидина <b>22</b>	240,0	25,1	9,6
Хинидин	66,9	15,4	4,3
Новокаиnamид	138,0	40,7	3,4

Сравнительная оценка биологической активности **20** и **22** показывает что, несмотря на значительное изменение углеродного скелета у соединения **22**, существенных изменений в характере его резорбтивного действия, степени токсичности, ЭКГ и противоаритмической активности не происходит.

Соединение **22** по фармакологическим свойствам и токсичности близко к **20** и эльделидину **17** (таблица) [7].

В результате продолжения работ по поиску новых высокоактивных соединений среди дитерпеноидных алкалоидов и их производных обнаружено, что 14-О-бензоилброуниин **23** и 14-О-бензоилдиктиокарпин **24** проявляют одинаковую с 6-О-бензоилэльделидином **19** АА активность, в то время как 14-О-бензоилделькозин **25** и 6-О-бензоилделькорин **18** оказались менее активными в этом отношении [8-12]. Так как **23** отличается от **25** наличием у С-1 метоксильной группы вместо гидроксильной, а **18** от **19** – наличием у С-4 метоксиметильной группы вместо метильной и отсутствием гидроксильной группы у С-10, можно было сделать вывод о том, что эффективность АА действия ликоктонинового соединения зависит от природы заместителей в положениях 1, 4, 6 и 14 гетероциклического скелета [4, 8].

Наглядным примером того, что эффективность АА действия ликоктониновых соединений зависит от природы заместителей в положениях 1 и 14 могут служить результаты, полученные при изучении указанного рода биологической активности алкалоидов *D. biternatum* Nutt. Названное растение продуцирует две группы алкалоидов ликоктонинового типа: I - 14-дегидроброуниин **26**, броуниин **27**, дельфатин **14**, 14-О-бензоилброуниин **23** и II - 14-дегидроделькозин **28**, делькозин **29**, дельсолин **30**, 14-О-бензоилделькозин **25**. АА активность появляется в I-ой группе соединений лишь у соединения **14**, которая повышается с переходом к **23**. Среди алкалоидов II-ой группы

заметная АА активность появляется лишь в случае **25**, которая значительно ниже чем таковая у 14-О-бензоилброуниина **23** [4, 5].

Из растения *D. corymbosum* Rgl. выделены 5 C<sub>20</sub>-дитерпеноидных и 10 C<sub>19</sub>-нордитерпеноидных алкалоидов. Большинство алкалоидов второй группы и их производные обладали АА, а ликоктонин **12** и метилликаконитин **1** - КП активностью [10, 11]. Будучи C<sub>20</sub>-дитерпеноидными соединениями типа денудатина, алкалоид диктизин **31** и его ацетонид **32** показали умеренную АА активность [5, 15].

Алкалоид 12-эпи-12-ацетилнапеллин **33**, выделенный из растения *A. soongoricum*, на модели аритмии сердца, вызванной аконитином, в дозах 5-20 мг/кг оказывал защитное и купирующее АА действие [16]. По АА активности и широте терапевтического действия **33** превосходил хинидин и новокаионамид. Найдено, что замена конфигурации заместителя у С-12 с  $\alpha$  на  $\beta$  не сказывается существенно на степени токсичности и АА активности.

Сравнительное изучение АА активности C<sub>20</sub>-дитерпеноидных алкалоидов атизинового, гетизинового рядов и их производных на моделях аритмии сердца, вызванных аконитином и хлоридом кальция, показало, что в каждой, отдельно взятой модели аритмии сердца, соединения проявили неодинаковые закономерности взаимосвязи структура-активность [17]. Так, в зависимости от аммонийного или иммонийного состояний атома азота соединения атизинового ряда могут проявлять АА или КП активности соответственно. Гидрохлориды алкалоидов дигидроатизина **5** и атидина **34**, имеющие в своих молекулах N- $\beta$ -оксиэтильную группу, оказывают АА действие, в то время как атизин хлорид **35**, имеющий в своей молекуле ту же самую группу, является соединением курареподобного действия. Гидрохлорид 15-ацетоксиазометина атизина **36**, также как **5**, проявляет высокую АА активность как на аконитиновой, так и хлоркальциевой моделях аритмий сердца.

АА активность соединений гетизинового типа зависела от природы и взаимного расположения кислородсодержащих заместителей. Так, алкалоиды таджаконин **37** и зеравшанизин **38**, имеющие в своих молекулах остатки уксусной и бензойной кислот, оказали наибольшее АА действие.

Закономерности взаимосвязи структура-активность, выявленные в ходе изучения АА активности соединений ликоктонинового, гетератизинового, атизинового и гетизинового рядов, представляют как научный, так практический интерес и могут послужить основой для обнаружения высокоактивных АА веществ. Высокоактивные антиаритмики - гидрохлориды 6-О-бензоилгетератизина, 6-О-фураилгетератизина и дигидроатизина, полученные на основе алкалоидов из *A. zeravschanicum*, и 6-О-бензоилэльделидина гидрохлорид, полученный из эльделидина **17** - алкалоида из *D. dictyocarpum*, представляют практический интерес в качестве лекарственных препаратов [4]. В этой связи проводились глубокие фармакологические исследования алкалоидов гетизина **39**, дигидроатизина **5** [18, 19], включая изучений молекулярных механизмов их фармакологического действия [20], и работы по расширению запасов сырьевых источников и уточнения ареалов их эксплуатации [21-24].

Результатами дальнейших исследований фармакологической активности ДА и их производных установлено, что многие из них наряду с АА проявляют аналгезирующую, спазмолитическую, местноанестезирующую, противовоспалительную и цитотоксическую активность [25-29]. Так, атизин-азометин **40**, выделенный впервые из *A. zeravschanicum* и полученный затем модификацией атизина **41** [28], в концентрации 10 мкг/мл подавляет рост клеток HeLa и Нер на 29,5 и 26,4%, в концентрации 100 мкг/мл - на 91,5 и 96,3% соответственно, проявляя при этом близкую к колхицину и цисплатину цитотоксическую активность [27].

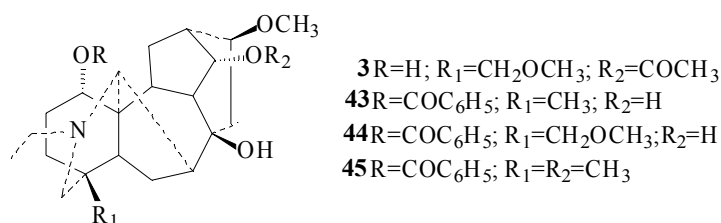
Как уже было упомянуто выше, большинство высокоактивных алкалоидов помимо гидроксильных и метоксильных содержат арилоксигруппы. С целью получения биологически активных соединений ряд аминоспиртов с ликоктониновым и напеллиновым скелетами были подвергнуты химической модификации [25, 30, 31]. Исследовано 80 дитерпеноидных алкалоидов с гетератизиновым, ликоктониновым, атизиновым, гетизиновым, денудатиновым и напеллиновым скелетами и их производных [32]. Среди них обнаружены соединения, превосходящие по своей анестезирующей активности кокаин. Высокоактивные соединения с анестезирующей активностью оказались эффективными аналгетиками.

Скринингом ДА различных структурных типов и их производных на местноанестезирующую активность выявлено 26 соединений, обладающих выраженной активностью при поверхностной анестезии роговицы глаза кроликов [33]. Установлено, что 1-О-бензоилнапеллин **42** и таджаконин **37** превосходят кокаин по скорости наступления и продолжительности анестезии. А 15 соединений, хотя и превосходили кокаин по местноанестезирующей активности и продолжительности действия, однако уступали ему по скорости наступления анестезии.

В работе [29] обобщены результаты изучения спазмолитической активности дитерпеноидных алкалоидов и их производных и установлено, что они обладают выраженной спазмолитической активностью, что выдвигает их в ряд новых источников для поиска и создания высокоэффективных, малотоксичных и длительно действующих препаратов миотропного спазмолитического действия. Среди ДА, проявивших спазмолитическую активность, наиболее выраженное действие показали С-1-О-бензоильные производные ликоктониновых алкалоидов караколина, изоталатизидина и карсамина **43**, **44** и **45** соответственно. С-14-Ацетильные аналоги этих соединений оказались несколько менее токсичными и активными, но проявляли более продолжительное резорбтивное и спазмолитическое действие.

Сравнительными исследованиями с эталонными препаратами установлено, что 1-О-бензоилкараколин **43** и 1-О-бензоилизоталатизидин **44** по острой токсичности примерно соответствуют папаверину, однако в 1,4 раза менее токсичны, чем дротаверин, и превосходят эталонные препараты по миотропной спазмолитической активности, длительности и широте терапевтического действия.

В отличие от папаверина и дротаверина, спазмолитическое действие **43**, **44** и **45** сочетается с их способностью оказывать выраженное противоаритмическое, противofiбрилляторное и анальгетическое действие.

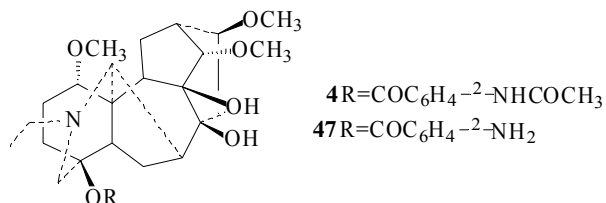


Ореаконин **46**, выделенный из *Aconitum orientale*, в отличие от ликаконитина **47**, у С-8 содержит метоксильную группу вместо гидроксильной. Оказывает миорелаксантное действие, дозозависимо предупреждает спазм, вызванный хлоридом бария. По спазмолитической активности алкалоид превосходит папаверин и но-шпу. Алкалоид в концентрациях 2-15 мкг/мл дозозависимо расслабляет препараты аорты крысы, предварительно сокращенные гиперкалиевыми растворами и норадреналином. Механизм влияния ореаконина на гладкомышечные клетки, вероятно, связан с взаимодействием с потенциал-зависимыми и рецептороуправляемыми  $Ca^{2+}$ -каналами плазматических мембран гладкомышечных клеток и, возможно, блокированием  $Ca^{2+}$ -каналов саркоплазматического ретикулума, следовательно, замена в молекуле метилликаконитина -ОН группы у С-8 на -ОСН<sub>3</sub> приводит, очевидно, к появлению дополнительного механизма, усиливающего миорелаксантные свойства этого соединения [5, 34].

На основе алкалоидов растения *Delphinium rotundifolium* создан новый миорелаксант ротундолий, эффективный при введении внутрь [5]. По курареподобной активности ротундолий превосходит известный препарат мелликтин и проявляет ряд дополнительных свойств (более выраженное центральное Н-блокирующее действие, снижает чувство агрессии, оказывает анксиолитическое и миотропное спазмолитическое действие), что значительно расширяет сферу его возможного применения. Результатами доклинических исследований установлено, что длительное повторное применение ротундолия не вызывает нарушений в функциях жизненно-важных органов и мозга лабораторных животных. У него

отсутствуют иммунотоксическое, аллергенное, мутагенное, эмбриотоксическое и тератогенное свойства. Способ получения ротундолия из растительного сырья прост и экономически выгоден.

Фармакологические исследования показали, что алкалоид *N*-дезацетиллаппаконитин **48** по своей активности не уступает аллапинину. Найдено, что инъекционная форма *N*-дезацетиллаппаконитина гидробромида быстрее купирует приступы аритмии по сравнению с аллапинином.



Изучение отходов по технологическим стадиям производства показали, что *N*-дезацетиллаппаконитин **48** в основном накапливается именно в отходах после перекристаллизации конечного продукта [35]. Разработана технология получения водорастворимых форм *N*-дезацетиллаппаконитина в виде хлористоводородных и бромистоводородных солей, завершены доклинические исследования препарата, разработана его лекарственная форма (инъекционный 0,5% раствор по 1 мл). Разработаны фармакопейные статьи на субстанцию и лекарственную форму. Подготовлен пакет необходимой нормативно-технической документации и представлен в ФК МЗ РУз для получения разрешения на проведение клинических испытаний препарата [35].

На основе стандартизированной суммы индивидуальных алкалоидов из *Aconitum septentrionale* Koelle. создан новый АА препарат аксаритмин, который по анальгезирующей активности и широте терапевтического действия превосходит анальгин и ацетилсалициловую кислоту [36]. Изучением физико-химических свойств аксаритмина найдено, что получение таблеток аксаритмина без добавления вспомогательных веществ затруднительно, поскольку неудовлетворительные технологические свойства субстанции аксаритмина не позволяют обеспечить нормальное прессование и получение таблеток, соответствующих требованиям стандартов [37]. Однако при исследовании качества этих таблеток отмечены сравнительно низкие показатели прочности, как на истирание, так и на излом, что ставило под сомнение возможность получения таблеток в крупносерийном производстве. В связи с вышеизложенным авторами работы [38] установлена необходимость приготовления таблеток ядер аксаритмина методом влажной грануляции.

Таким образом, в результате проведенных совместно с фармакологами работ по изучению взаимосвязи структура-активность среди ДА растений родов *Aconitum* и *Delphinium* выявлен ряд высокоактивных соединений, что привело к созданию эффективных препаратов антиаритмического и курареподобного и действия.

#### Литература:

1. Boit H.-G. Ergebnisse der alkaloid-chemie bis 1960. - Berlin: Akademie-Verlag, 1961. - P. 899.
2. Przybylska M., Marion L. Crystal structure of de(oxymethylene)lycoctonine hydroiodide monohydrate // Can. J. Chem. - 1956. - V. 34. - P. 185.
3. Султанходжаев М.Н., Нишанов А.А. Предполагаемый биогенез дитерпеноидных алкалоидов // Химия природ. соедин. - 1995. - №3. - С. 337.
4. Салимов Б.Т. Дитерпеноидные алкалоиды растений рода *Delphinium* L.: автореф. дис... докт. хим. наук.: 02.00.10. - Ташкент, 2007.
5. Джохангиров Ф.Н. Фармакология дитерпеноидных алкалоидов.: автореф. дис... докт. мед. наук.: - Ташкент, 2010.

6. Салимов Б.Т., Ташходжаев Б. Избирательное восстановление борогидридом натрия продукта окисления деметиленэльделидина йодной кислотой // Сборник тезисов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». - Ташкент, 2009. - С.22.
7. Салимов Б.Т., Ташходжаев Б., Джахангиров Ф.Н. Структура и биологическая активность деметиленэльделидина и его дигидро- $\gamma$ -лактона // Химия природ. соедин. - 2009. - №3. - С. 575.
8. Salimov B.T., Dzhakhangirov F.N. Structure-activity relationship in the series of alkaloids of *Delphinium biternatum* // Abstracts of 6<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC). - Ankara-Turkey, 2005. - P. 35.
9. Dzhakhangirov F.N, Rejepov J., Tursunkhodzhaeva F.M., Salimov B.T. On pharmacology of diterpene alkaloids deoxydelcorine, delcorine, demethylenedelcorine and C-6-benzoyldelcorine // Abstracts of 9<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC). - Urumgi Xinjiang, 2011. - P. 233.
10. Dzhakhangirov F.N, Rejepov J., Tursunkhodzhaeva F.M., Salimov B.T. On pharmacology of diterpene alkaloids eldelidine, demethyleneeldelidine, C-6-acetyldelidine and C-6-benzoyldelidine // Abstracts of 9<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC). - Urumgi Xinjiang, 2011. - P. 235.
11. Салимов Б.Т. Ацилирование C<sub>19</sub>-нордитерпеноидных алкалоидов - эффективный путь к высокоактивным антиаритмическим соединениям // Farmatsevtika jurnali. - 2004. - №4. - Б. 41.
12. Бахрамов О., Салимов Б.Т., Комилов Х.М., Нигматуллаев А.М. К вопросу об источниках 14-бензоилброуниина, дитерпеноидного алкалоида с высокой антиаритмической активностью // Farmatsevtika jurnali. - 2004. - №2. - Б. 48.
13. Salimov B.T., Dzhakhangirov F.N. Structure-activity relationship in a series of a *Delphinium corymbosum* alkaloids and their derivatives // Abstracts of 8<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC). - Eskishehir, 2009. - P. 10.
14. Салимов Б.Т. Алкалоиды *Delphinium corymbosum* // Химия природ. соедин. - 2004. - №6. - С. 476.
15. Салимов Б.Т. Особенности спектральных свойств денудатиновых алкалоидов *Delphinium dictyocarpum*, *D. corymbosum* и их производных // Химия природ. соедин. - 2004. - №6. - С. 504.
16. Салимов Б.Т., Тургунов К.К., Ташходжаев Б., Джахангиров Ф.Н. Строение и антиаритмическая активность 12-ацетил-12-эпинапеллина - нового дитерпеноидного алкалоида из *Aconitum soongoricum* // Химия природ. соедин. - 2004. - №2. - С. 129.
17. Кодирова М.Ш., Турсунходжаева Ф.М., Салимов Б.Т., Джахангиров Ф.Н., Режепов Ж. Атизин ва гетизин катори алкалоидларининг антиаритмик таъсири ва кимёвий тузилиш-фаоллик муносабатлари // Farmatsevtika jurnali. - 2010. - №4. - Б. 72.
18. Джахангиров Ф.Н., Кадилова М.Ш., Режепов Ж., Турсунходжаева Ф.М. Биологическая активность гетизина // Сборник тезисов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». - Ташкент, 2009. - С. 248.
19. Джахангиров Ф.Н., Кадилова М.Ш., Режепов Ж., Турсунходжаева Ф.М. К фармакологии дитерпеноидного алкалоида дигидроатизина // Сборник тезисов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». - Ташкент, 2009. - С. 247.
20. Кадилова М.Ш., Джахангиров Ф.Н., Режепов Ж., Турсунходжаева Ф.М. О молекулярном механизме антиаритмического действия дигидроатизина // Сборник тезисов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». - Ташкент, 2009. - С. 249.
21. Салимов Б.Т. *Aconitum zeravschanicum* Steinb. - источник потенциальных антиаритмических средств // Материалы международной научной конференции «Развитие ботанической науки в Центральной Азии и её интеграция в производство». - Ташкент, 2004. - С. 433.
22. Нигматуллаев Б.А., Муминова Х.И., Османов З.Н., Салимов Б.Т. Алкалоиды надземных частей *Aconitum zeravschanicum* // Материалы конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». - Ташкент, 2012. - С. 92.

23. Нигматуллаев Б.А., Примухамедова Х.И., Османов З.Н., Салимов Б.Т. Алкалоиды надземных частей *Aconitum zeravschanicum* // *Farmatsevtika jurnali*. - 2014. - №2. - Б. 20.
24. Салимов Б.Т. Влияние изменений в экологии *Delphinium dictyocarpum* DC. на его алкалоидный состав // Материалы международной научной конференции «Развитие ботанической науки в Центральной Азии и её интеграция в производство». - Ташкент, 2004. - С. 435.
25. Sultanrhodzhaev M.N., Dzhakhangirov F.N., Sharirov R.Sh. Target modification of diterpenoid alkaloids in the discovery of potential medicinal substances // Abstracts of 8<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC). - Eskishehir, 2009. - P. 6.
26. Цеомашко Н.Е., Терентьева Е.О., Хашимова З.С., Азимова Ш.С. Скрининг ряда алкалоидов на цитотоксичность // Материалы конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». - Ташкент, 2012. - С. 16.
27. Терентьева Е.О., Хашимова З.С., Салимов Б.Т., Азимова Ш.С. Изучение биологической активности атизина-азометина - алкалоида растения *Aconitum zeravschanicum* // Материалы конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». - Ташкент, 2012. - С. 119.
28. Салимов Б.Т., Ташходжаев Б., Кадирова М.Ш., Турсунходжаева Ф.М., Джахангиров Ф.Н. Кристаллическая структура 15-ацетоксиазометина и 15-гидроксиазометина атизина и их биологическая активность // *Химия природ. соедин.* - 2011. - №2. - С. 238.
29. Турсунходжаева Ф.М., Джахангиров Ф.Н., Султанходжаев М.Н., Салимов Б.Т. Спазмолитическая активность дитерпеноидных алкалоидов и их производных. Взаимосвязь структура-активность // *Химия природ. соедин.* - 2013. - №4. - С. 601.
30. Salimov B.T., Abdullaev N.D. Conversion of songorine into related alkaloids of some *Aconitum species* // Abstracts of 9<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC). - Urumqi Xinjiang, 2011. - P. 224.
31. Курбанов У.Х., Мукаррамов Н.И., Бобакулов Х.М., Султанходжаев М.Н. Реакции ацилирования зонгорина // Материалы конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». - Ташкент, 2015. - С. 24.
32. Dzhakhangirov F.N., Tursunkhodzhaeva F.M., Kasymova K.R., Kodirova M.Sh. Results of diterpenoid alkaloids. Investigation of local anesthetic and analgesic activities // Abstracts of 8<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC). - Eskishehir, 2009. - P. 15.
33. Джахангиров Ф.Н., Касымова К.Р., Султанходжаев М.Н., Салимов Б.Т., Усманова С.К., Шакиров Р.Ш. Токсичность и местноанестезирующая активность дитерпеноидных алкалоидов // *Химия природ. соедин.* - 2007. - №5. - С. 477.
34. Турсунходжаева Ф.М., Сохибова Н.Б., Джахангиров Ф.Н., Усманов П.Б. К фармакологии ореаконина // Материалы конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». - Ташкент, 2015. - С. 107.
35. Сагдуллаев Ш.Ш., Садиков А.З., Джахангиров Ф.Н., Валиев Н.В., Муллабаева З.У. Новый антиаритмический препарат из отходов производства лекарственного препарата аллапинин // Сборник тезисов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». - Ташкент, 2009. - С. 367.
36. Dzhakhangirov F.N., Kasymova K.R., Tursunkhodzhaeva F.M., Rejepov J. Pharmacological investigation of the sum of alkaloids from *Aconitum septentrionale* // Abstracts of 8<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC). - Eskishehir, 2009. - P. 107.
37. Азимова М.А., Джалилов Х.К., Валиев Н.В., Сагдуллаев Ш.Ш. Изучение физико-химических и технологических свойств аксаритмина // Материалы конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». - Ташкент, 2015. - С. 162.
38. Азимова М.А., Джалилов Х.К., Сагдуллаев Ш.Ш. Разработка технологии таблеток ядер аксаритмина методом прямого прессования // Материалы конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». - Ташкент, 2015. - С. 162.

***ACONITUM* ЖӘНЕ *DELPHINIUM*  
ТҰҚЫМДАСТАРЫНА ЖАТАТЫН ӨСІМДІКТЕРДІҢ  
ДИТЕРПЕНОИДТЫ АЛКАЛОИДТАРЫ: ҚҰРЫЛЫМ-БЕЛСЕНДІЛІК**

Б.Т. Салимов, Ш.Ш. Сагдуллаев  
ӨзР ҒА акад. С.Ю. Юнусов атындағы Өсімдікті заттар химиясы институты,  
Өзбекстан, Ташкент қ.

Мақалада 2004-2015 жылдары акад. С.Ю. Юнусов атындағы Өсімдікті заттар химиясы институтының ғылыми қызметкерлері жариялаған дитерпеноидты алкалоидтардың химиялық, фармакологиялық және технологиялық зерттеулері жөніндегі ғылыми басылым материалдары жинақталған. Шолу дитерпеноидты алкалоидтар және олардың туындылары арасындағы құрылым-белсенділік өзара байланысын зерттеу нәтижесінде анықталған және медицина тәжірибесіне енгізілген немесе енгізілгелі жатқан антиаритмиялық, курапе тәрізді, спазмолитикалық, жергілікті ауырсынуды басатын және т.б. әсерлерге ие белсенділігі жоғары қосылыстарға арналған.

**DITERPENE ALKALOIDS OF PLANTS' SPECIES *ACONITUM*  
AND *DELPHINIUM*: STRUCTURE-ACTIVITY**

B.T. Salimov, Sh.Sh. Sagdullaev  
Acad. S.Yu. Yunusov Institute of chemistry of plants' compounds AS of RUz, Uzbekistan, Tashkent

In the present review one summarizes literature materials on chemical, pharmacological and technological surveys of diterpene alkaloids, published by co-workers of Acad. S.Yu. Yunusov Institute of chemistry of plants' compounds during 2004-2015 yy. The review is dedicated to high-activity compounds of antiarrhythmic, curarelike, antispasmodic, local anesthetic and oth. activities, revealed in result of study of structure-activity relation among diterpene alkaloids and its derivatives and introduced or under introduction into the medical practice.

## Лекарственные препараты на основе алкалоидов раувольфии змеиной (*Rauwolfia serpentina* Benth.)



Раувольфия змеиная (*Rauwolfia serpentina* Benth.)

Корни и корневища содержат около 20 индольных алкалоидов, составляющих около 1-2%. Наиболее известные из них: резерпин (серпазил), аймалин, папаверин и другие. Алкалоиды раувольфии обладают ценными фармакологическими свойствами. Некоторые из них, особенно резерпин и в меньшей мере ресцинамин, оказывают седативное и гипотензивное действие, другие (аймалин, раувольфин, серпагин, йохимбин) - адренолитическое. Аймалин оказывает антиаритмическое действие.

Лекарственные средства. "Резерпин" (таблетки) и его препараты: "Адельфан", "Адельфан-эзидрек", "Трирезид", "Бринердин"; "Аймалин" (таблетки, ампулы). "Раунатин" (таблетки) содержит сумму алкалоидов корней раувольфии.

### РЕЗЕРПИН

#### симпатолитическое средство

##### Состав

1 таблетка содержит резерпина 0,1 или 0,25 мг.

##### Фармакологические свойства

Симпатолитическое средство, оказывает гипотензивное, антипсихотическое и седативное действие. Проникая в пресинаптические окончания постганглионарных симпатических волокон, высвобождает из везикул норадринерфин с одновременным нарушением его обратного нейронального захвата и усилением процесса инактивации МАО. Вызывает истощение запасов нейромедиатора и стойкое снижение АД. Способствует снижению концентрации в нейронах дофамина (чем объясняются возможные экстрапирамидные расстройства), серотонина и др. нейромедиаторов, оказывая антипсихотическое действие. Ослабляет влияние симпатической иннервации на ССС, уменьшает ЧСС и ОПСС; сохраняет активность и даже компенсаторно усиливает активность парасимпатической нервной системы; углубляет и усиливает физиологический сон, тормозит интерорецептивные рефлексы. Повышает перистальтику ЖКТ, увеличивает продукцию в желудке НСГ; замедляет метаболические процессы в организме; урежает и углубляет дыхательные движения, вызывает миоз, гипотермию; снижает интенсивность обмена веществ. Оказывает положительное влияние на липидный и белковый обмен у больных артериальной гипертензией и коронарным атеросклерозом; увеличивает почечный кровоток, усиливает клубочковую фильтрацию. Эффект развивается через несколько дней и достигает максимума через 3-6 нед; продолжительность действия - 1-6 нед.

##### Показания к применению

Артериальная гипертензия, психические заболевания сосудистой этиологии, психозы на фоне повышенного АД, гиперкинетический синдром.

##### Способ применения и дозы

Внутрь, после еды, по 0,1 мг 1-2 раза в день с постепенным повышением дозы 0,25-0,5 мг в сутки за 3-4 приема.

##### Побочные действия

Гиперемия слизистых оболочек глаз, заложенность носа, сухость слизистой носа, диспепсия, ulcerация слизистой ЖКТ, брадикардия, слабость, головокружение, тревога, депрессия, бессонница, одышка, паркинсонизм.

##### Противопоказания

Гиперчувствительность, депрессии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, АВ блокада, брадикардия, застойная сердечная недостаточность.

##### Форма выпуска

- Таблетки по 0,0001 г (0,1 мг) и 0,00025 г (0,25 мг), в упаковках по 50 и 100 таблеток.  
- Порошок (0,00025 г).

Производитель: Гродзиский фармацевтический завод Польфа (Польша)



## Лекарственные препараты на основе алкалоидов раувольфии змеиной (*Rauwolfia serpentina* Benth.)

*Резерпин входит в состав ряда комбинированных лекарственных средств, применяемых при гипертонической болезни.*

*Адельфан (Adelphan) - таблетки, содержащие резерпина 0,0001 г (0,1 мг) и дигидралазина 0,01 г (10 мг). Дигидралазин, близкий по структуре и действию к апрессину, является периферическим вазодилататором. Применяют при гипертонической болезни по 1-2 таблетки 3 раза в день (после еды).*

*Адельфан-эзидрекс (Adelphan-Esidrex) содержит резерпина 0,1 мг, дигидралазина 10 мг и дихлортиазида 10 мг, а адельфан-эзидрекс-К (Adelphan-Esidrex К) - резерпина 0,1 мг, дигидралазина 10 мг, гидрохлортиазида 10 мг и калия хлорида 0,6 г и одним драже. Добавление калия хлорида рассчитаны на предупреждение возможной гипокалиемии от применения гидрохлортиазида. Назначают по 1/2-1 таблетке 1-2-3 раза в день.*

*Бринердин (Brinerdin) - драже, содержащие резерпина 0,0001 г (0,1 мг), дигидроэргокристина 0,0005 г (0,5 мг), клопамид (бриналидикса) 0,005 г (5 мг). Дигидроэргокристин является периферическим и центральным адrenoблокирующим средством; клопамид - салуретик. Применяют при гипертонической болезни и симптоматических гипертензиях. Принимают внутрь по 1 драже от 1 до 3 раз в день (в зависимости от характера заболевания и состояния больного). Курс лечения - от 10 дней до нескольких месяцев.*

*Кристепин (Crystepin) - драже, содержащие 0,1 мг резерпина, 0,5 мг дигидроэргокристина и 5 мг диуретика клопамид. Применяют при различных формах артериальной гипертензии. Принимают, начиная с 1 драже в день, затем по мере необходимости увеличивая дозу до 2-3 драже в день в 2-3 приема. Поддерживающая доза - 1 драже в день или через день.*

*Трирезид (Tiresid) - таблетки состава: резерпина 0,1 мг, дигидралазина сульфата (Апрессин) 10 мг и гидрохлортиазида 10 мг. Трирезид выпускается также с дополнительным содержанием в каждой таблетке 0,35 г калия хлорида. Показания к применению трирезиды такие же, как для кристепина и др.*

## РАУНАТИН гипотензивное средство

### Состав

*Препарат содержит сумму алкалоидов из корней раувольфии змеиной. Алкалоиды представлены резерпином, серпенином, аймалином и др. Общее содержание алкалоидов - не менее 90%.*

### Фармакологические свойства

*Благодаря своему составу, Раунатин понижает артериальное давление, обладает антиаритмическим действием, благотворно воздействует на центральную нервную систему. После 10-14 дней применения Раунатина наблюдается положительный эффект, который сохраняется на протяжении нескольких месяцев.*

### Показания к применению

*Повышенное давление.*

### Способ применения и дозы

*Принимать Раунатин следует после еды. В первый день лечения доза составляет 1 таблетку, выпить ее нужно перед сном. На второй день - по 1 таблетке Раунатина два раза в сутки, третий день - 1 таблетка три раза в сутки, затем общую суточную дозу доводят до 5-6 таблеток. Применение Раунатина необходимо продолжать на протяжении 3-4 недель. В некоторых случаях от Раунатина не рекомендуется отказываться длительное время (по 1 таблетке в сутки).*

### Побочные действия

*Обычно Раунатин переносится хорошо. Редко возможны диарея, рвота, боли в животе, сыпь на теле, вялость, сонливость, отек и сухость слизистых, слабость, депрессия. У некоторых больных стенокардией, которые делились отзывами о Раунатине, усиливались боли в области сердца. При возникновении побочных эффектов стоит уменьшить дозу или отказаться от препарата временно. При длительном приеме Раунатина возможны нарушения функций печени.*

### Противопоказания

*Применение Раунатина недопустимо при острой сердечной недостаточности, повышенной чувствительности к компонентам, аортальных пороках, обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка, бронхиальной астмы, нефросклероза, беременности и периоде лактации.*

### Лекарственное взаимодействие

*Антигипертензивное свойство Раунатина значительно усиливается в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Проведенные исследования и отзывы о Раунатине показали, что препарат также усиливает действие на нервную систему антидепрессантов, алкоголя и барбитуратов. В инструкции Раунатина не указана информация о его влиянии на детей.*

### Форма выпуска

*Раунатин выпускают в виде таблеток покрытых оболочкой, двояковыпуклой формы, цвет светло-зеленый. Упаковки по 50 и 100 штук, дозировка по 2 мг.*

*Производитель: ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», г. Харьков, Украина*



**ХИМИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ РАСТЕНИЯ  
*PEGANUM HARMALA* L.**

**Э.Э. Шульц<sup>1</sup>, Ж.С. Нурмаганбетов<sup>2</sup>, А.Ж. Турмухамбетов<sup>2</sup>, С.М. Адекенов<sup>2</sup>**

e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

<sup>1</sup>ФГБУН Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН, Россия, г. Новосибирск

e-mail: phyto\_pio@mail.ru

<sup>2</sup>АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Республика Казахстан, г. Караганда

В обзоре обобщены данные по фармакологической активности экстрактов *Peganum harmala*. Приведены структуры основных алкалоидов, а также новых алкалоидов, выделенных в последние 5 лет. Приводятся данные о биологической активности нативных метаболитов и их синтетических производных. Показано, что  $\beta$ -карболиновые алкалоиды растения могут быть использованы в качестве потенциала для создания селективных лекарственных агентов

*Peganum harmala* L. – многолетнее травянистое растение семейства Zygophyllaceae, широко распространенное в Центральной Азии, Северной Африке и Центральном Востоке [1]. Данный вид растения в Казахстане встречается повсеместно, исключая высокогорье. В ходе экспедиционных исследований выявлены промысловые заросли *P. harmala* L. [2].

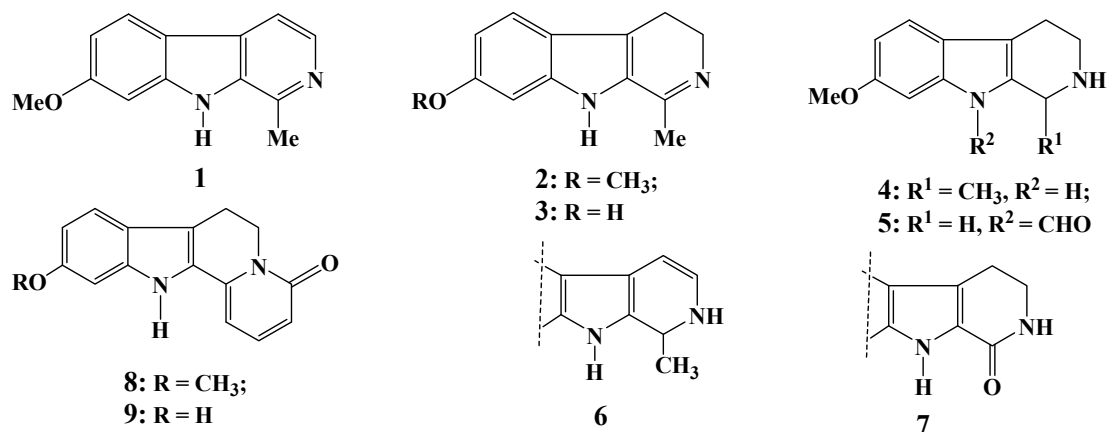
Это растение в течение длительного времени использовалось в народной медицине народов Турции, Ирана и Китая для лечения ряда заболеваний: гипертензия, люмбаго, астма, диабет, различные инфекции [3]. Семена проявляют гипотермическую, антиплазмодийную, цитотоксическую и вазорелаксантную активности [4, 5]. Семена также являются источником красного красителя для шерстяных тканей. В результате недавних фармакологических исследований выявлены следующие дополнительные фармакологические свойства *P. harmala* L.: противоопухолевые, инсектицидные [6], гипогликемические [7], антидиабетические [8], гепатопротекторные [9], анальгетические [10], антибактериальные [11] и фунгицидные [12]. Известны также токсические свойства *P. harmala* L. на кардиологическом и нейрологическом (визуальная галлюцинация, эйфория, тремор, конвульсии) уровне, связанные с передозировкой [13].

Указанные фармакологические свойства *P. harmala* в значительной степени обусловлены нахождением в них алкалоидов  $\beta$ -карболинового (гармалин, гармалол, гармин) и хиназолинового (пеганин, изопеганин, дипеганин, дезоксипеганин, вазицинон, дезоксивазицинон) типов [2, 14].

Настоящий обзор включает анализ компонентного состава *P. harmala*, схем полного синтеза ценных метаболитов и химических модификаций ряда доступных метаболитов. Представлены структуры новых алкалоидов, выделенных за последние 5 лет.

**Химические компоненты *Peganum harmala* и их биологическая активность**

Фитохимическое изучение *P. harmala* привело к выделению экстрактивных веществ различных классов: флавоноиды, стероиды, аминокислоты, антрахиноны и полисахариды [1, 15-18]. В ряду этих соединений алкалоиды являются основными компонентами. Общее содержание алкалоидов составляет 2-5%. Алкалоиды содержится в корнях (до 2% от веса) и семенах (4.3-5.6% от веса) растения [19]. Гармин **1**, гармалин **2**, гармалол **3**, тетрагидрогармин **4**, гармалицин **5** [20] 3,4-дигидрогарман **6** [20] и 7-гидрокси-3,4-дигидро-норгармин-1-он **7** [21], а также тетрациклические лактамы – гармаланин **8** и гармалацидин **9** [22] идентифицированы в составе  $\beta$ -карболиновых алкалоидов *P. harmala*. Гармалин **2** – первый и основной алкалоид, выделенный из корней и семян этого растения [14].



Экстракт, содержащий гармин **1**, гармалин **2** и гармалол **3** в качестве основных компонентов, проявлял значительную противоопухолевую активность на “опухолевых” мышцах *in vivo*. Исследования *in vitro* на клетках гепатокарциномы, миеломы, рака груди показали, что экстракт, а также индивидуальные алкалоиды ингибируют рост опухолевых клеток с включением механизма апоптоза [23-25]. Систематические исследования противоопухолевой активности алкалоида гармина **1** выявили его высокую активность как *in vitro*, так и *in vivo* [25-32]. Он ингибировал пролиферацию опухолевых клеток и индуцировал апоптоз опухолевых клеток H595 [24], HepG2 [25] и SGC-7901 [32], проявлял анти-метастатический и анти-инвазивные свойства на клетках меланомы B16F-10 [31]. Токсическое действие гармина, направленное на различные молекулярные мишени злокачественных клеток, имеет многофункциональный характер и проявляется в различных стадиях онкогенеза [27-32]. В работе [33] суммированы некоторые результаты фармакологических исследований алкалоида гармалина **2**. Было показано, что гармалин снижает пролиферацию опухолевых клеток HL60 в концентрации 6-10 мкг/мл, при этом в более высокой дозе (15-30 мкг/мл) развивается цитотоксичность. По эффективности алкалоиды **1**, **2** схожи по своим противоопухолевым свойствам, при этом гармин **1** – менее токсичен. Показан синергетический противоопухолевый эффект гармалина в комбинации с *транс*-ретиноевой (ATRA) кислотой [34]. По данным работы [14] гармин **1** и гармалин **2** ингибируют топоизомеразу I типа; более высокий ингибирующий эффект гармина **1** в сравнении с гармалином **2** авторы объясняют различием в пространственном строении алкалоидов (планарность кольцевой системы в структуре гармина, которая отсутствует в соединении **2**).

По данным работы [35]  $\beta$ -карболиновые алкалоиды являются ответственными за вазорелаксантные свойства экстрактов семян растения *P. harmala*. В экспериментах *in vivo* на изолированной аорте установлен следующий порядок снижения вазорелаксантной активности: гармин **1** > гармалин **2** > гармалол **3**. Вазорелаксантный эффект алкалоидов **1** и **2** связан с освобождением окиси азота эндотелиальными клетками аорты крыс. В работе [36] было выявлено, что вазорелаксантный эффект гармалина (но не гармина) обусловлен его действием на простаглицлиновый путь и на эндотелиальные клетки для освобождения оксида азота.

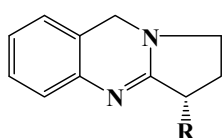
Интраперитональное введение гармалина **2** крысам в дозе 1-10 мг вызывает гипотермический эффект; в более высоких дозах (10-30 мг) в дополнение к гипотермии наступает тремор [37]. Установлено, что гармалин-индуцированная гипотермия частично локализуется в ЦНС и не ассоциирована с тремором. Исследование механизма действия гармалина показано, что гипотермический эффект связан со стимулированием 5-HT рецепторов, что может быть свидетельством того, что включаются нейротрансмиттерные механизмы, отличные от серотонергической системы [38]. Имея в виду гипотермическую активность на крысах, гармалин может рассматриваться в качестве доступной замены существующим на сегодняшний день на фармацевтическом рынке гипотермическим

препаратам, однако, для этого требуются дополнительные эксперименты на людях для установления доз, исключая побочные эффекты.

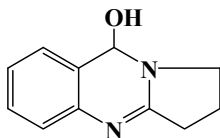
Известна антимикробная активность  $\beta$ -карболиновых алкалоидов из *P. harmala* по отношению к ряду патогенных микробов: например, *Escherichia coli*, *Aspergillus niger*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans*. Для гармалина **2** была выявлена эффективность по отношению к грибкам *P. vulgaris* и *C. albicans* [39, 40]. Для гармина **1** выявлено фунгицидное действие в отношении *C. albicans* [41]. Изучение антимикробной активности для индивидуальных алкалоидов, бинарных смесей или сырого экстракта выявило синергетический эффект экстракта. Спиртовой экстракт семян *P. harmala* ингибировал рост *Candida glabrata* в МИС 0.312 мг/мл. Минимальная фунгицидная концентрация экстракта на изолятах *Candida* определялась в области 0.625-2.5 мг/кг, экстракт эффективно ингибировал рост *Aspergillus niger* и *A. fumigatus* [12]. В работе [42] сообщалось об антилейшманиозной активности гармалина **2**. Позднее было установлено, что гармалин обладает слабой ингибирующей активностью по отношению к промастиготам *Leishmania*, однако обладает сильной антилейшманиозной активностью по отношению к аматоготной форме паразита *L. infantum* (IC<sub>50</sub> 1.16 мкМ) [43]. В работе [44] установлена высокая активность гармина по отношению к *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis* и *C. albicans* (зоны ингибирования 21.2 - 24.7 мм).

Известна антиплазмодийная активность алкалоидов гармина **1** и гармалина **2** по отношению к *Plasmodium falciparum* (IC<sub>50</sub> 8.0 и 25.1 мкг/мл соответственно) [4].

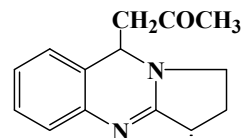
Хиназолиновые алкалоиды растения *P. harmala* можно разделить на две группы: производные 3,4-дигидрохиназолина (пеганин **10**, дезоксипеганин **11**, пеганол **12**, пеганидин **13**) и 4-(3*H*)-хиназолинона (вазицинон **14**, дезоксивазицинон **15**, пегамин **16**) [15]. Пеганин **10** (0.04%), вазицинон **14** (0.027%), дезоксипеганин **11** (0.012%), дезоксивазицинон **15** (0.017%), наряду с гармином **1** (1.23%) выделены из *P. harmala*, собранной в Курдайском районе Жамбылской области [45].



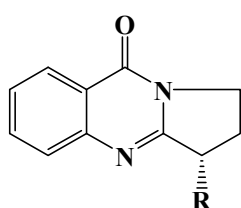
**10:** R = OH;  
**11:** R = H



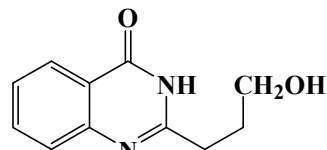
**12**



**13**



**14:** R = OH;  
**15:** R = H



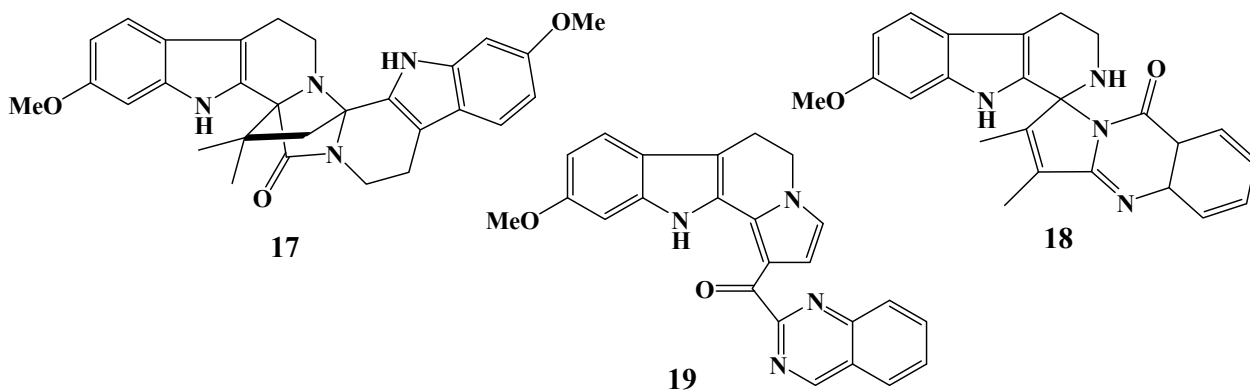
**16**

Пеганин, выделенный Э. Шпетом из семян *P. harmala*, являлся рацемическим [46]. Позднее, из цветков и стеблей этого растения выделили *L*-пеганин **10**. По данным [47] было принято, что пирролидиновое кольцо имеет конформацию конверта с (*R*)-конфигурацией. Позднее, на основе данных РСА и с использованием метода Мошера для (-)-гармина была установлена 3-(*S*)-конфигурация [48, 49]. В работе [50] приведены данные РСА для пеганидина **13** и вазицинона **14**, выделенных из *P. harmala*. Установлено *син*-расположение гидроксильной и ацетонильной групп относительно плоского трициклического остова.

Исследована биологическая активность хиназолиновых алкалоидов. Алкалоиды пеганин **10** и (-)-вазицинон **14** используются в качестве бронходилататоров при лечении респираторных заболеваний [51]. Алкалоид вазицинон **14** обладает цитотоксической и

антипролиферативной активностью по отношению к опухолевым клеткам *Jurkat* [52]; для него установлена противовоспалительная (модель каррагенинового отека), антимикробная [53], антиплазмодийная и вазорелаксанта [54] активность. Дезоксипеганин **11** обладает антихолинэстеразной активностью [55], применяется в медицинской практике для лечения больных с поражениями периферической нервной системы.

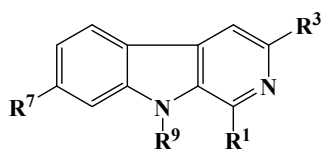
В последнее время из растения *P. harmala* выделены новые цитотоксические алкалоиды: пеганумин А **17** [56], пегагармалины А **18** и В **19** [57]. Соединения проявляют селективную цитотоксическую активность к ряду опухолевых клеток (HL-60) ( $IC_{50}$  5.8-9.4 мкМ).



#### Биологически активные производные алкалоидов *Peganum harmala*

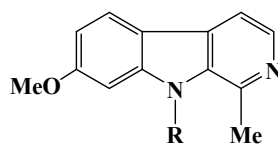
В обзоре [58] рассмотрены подходы к синтезу природных трициклических хинозолиновых алкалоидов, химическая модификация, а также их биологическая активность.

Не менее активно проводятся исследования по синтезу биологически активных производных гармина с целью поиска новых противоопухолевых агентов в этом ряду производных. В работе [59] приведены данные цитотоксичности 18 новых производных гармина **20a-y** по отношению к опухолевым клеткам человека. Полученные данные показали перспективность модификации гармина по положениям С-7 и N-9. Наиболее активные соединения ( $IC_{50}$  0.5-2.5 мкМ) имели фенилпропильный заместитель в положении N(9) и арилэтилокси группу при атоме С-7. Важность наличия заместителя при атоме азота индольного цикла для проявления цитотоксической активности выявлена также в работе [60]. При введении этильного или бензильного заместителя получали эффективные противоопухолевые агенты **21a,б**, которые проявляли *in vitro* цитотоксическую активность ( $IC_{50}$  0.011-0.021 мкМ на клетках НерG2). Анализ механизма противоопухолевого действия показал, что указанные соединения индуцировали апоптоз опухолевых клеток человека; соединения **21a,б** ингибировали экспрессию гена Bcl-2, что указывает на митохондриальный путь апоптоза. Позднее [61, 62] была получена большая группа замещенных по атому азота N(2) кватернизованных производных гармина. Соединения синтезировали из гармина по схеме 1, включающей O-деметилирование с получением ключевого соединения **22**. Его O-алкилирование приводило к соединениям типа **23**. O- и N-Алкилированием получали соединения **24**. Кватернизованные производные типа **25** получали при кипячении с соответствующими галогенидами в ТГФ или в условиях микроволнового облучения [61]. Для тризамещенных кватернизованных производных гармина типа **25** была обнаружена высокая цитотоксическая активность в отношении клеток глиомы U373, T 98G и Hs683 ( $IC_{50}$  0.2-3.5 мкМ). Наибольший интерес вызвали соединения **25a,б**. Модификация **25в** приводила к увеличению липофильности, однако антипролиферативная активность по отношению к опухолевым клеткам глиомы при этом снижалась.



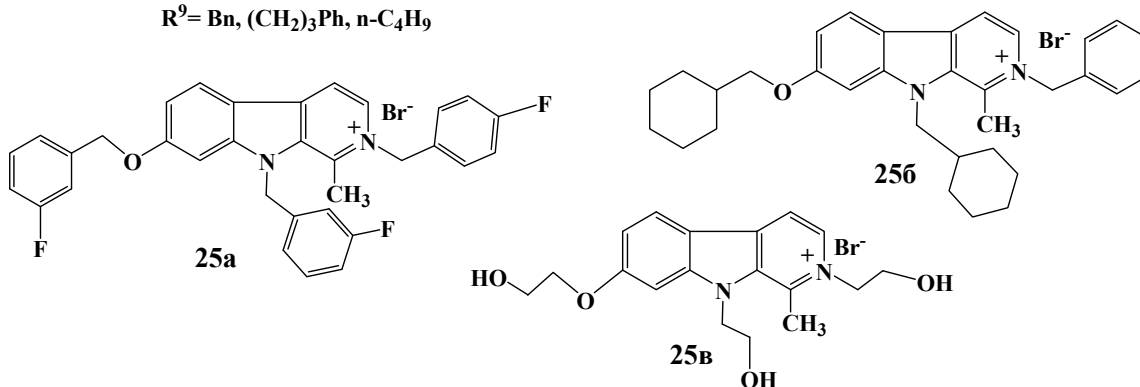
20a-y

R<sup>1</sup>=H, Bn, Me;  
 R<sup>3</sup>=H, CONHC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH;  
 R<sup>7</sup>=H, OBn, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(F-4), OCH<sub>3</sub>;  
 R<sup>9</sup>= Bn, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Ph, n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>



21a,б

21a: R = Et;  
 21б: R = Bn

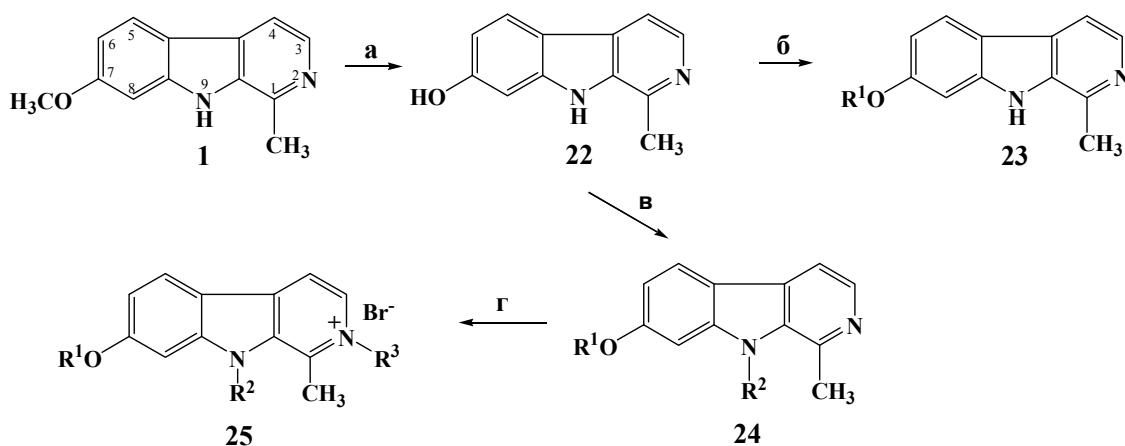


25a

256

25b

В работах [63, 64] установлена значительная нейропротекторная активность производных гармина, содержащего метильную группу при атоме азота N(9). Соединения этого типа перспективны для создания агентов для лечения заболеваний центральной нервной системы. Для ряда производных нейрорегенеративная активность допаминергических нейтронов сопровождается дополнительно противовоспалительным эффектом. Кватернизация соединений по атому азота пиридинового цикла приводила к соединениям с нейротоксической активностью.

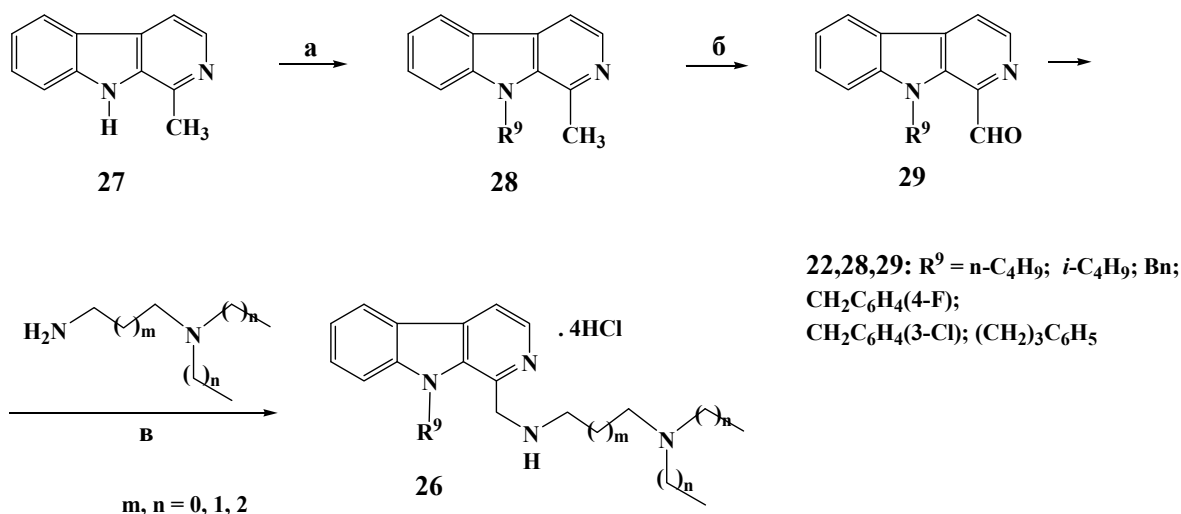


Реагенты и условия: (а) HBr, AcOH, 100°C, 12 ч; (б) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>X, ДМФА, 20°C до 120°C; (в) KOH (5-10 экв.), ДМФА, 20°C, 30 мин, затем R<sup>1</sup>(R<sup>2</sup>)Br, 20°C, 24 ч; (г) R<sup>3</sup>Br (10 экв.), ТГФ, 60°C, 48 ч или MB, 155°C, 4 ч.

Схема 1

В работе [65] синтезирована большая группа 1,9-дизамещенных производных гармана типа **26** из 1-метил-β-карболина (гармана) **27** в качестве активных противоопухолевых агентов (схема 2). Алкилирование гармана **27** действием алкилбромидов в присутствии гидрида натрия в безводном ДМФА приводило к соответствующим N(9)-замещенным производным **28** (выход 65-76%). Далее метильную группу в положении C-1 окисляли в

соответствующий альдегид **29** действием двуокиси селена в безводном диоксане (выход 62-78%). Восстановительное аминирование альдегидов **29** с помощью диаминов приводило к соответствующим основаниям Шиффа **26** (выход 35-65%).



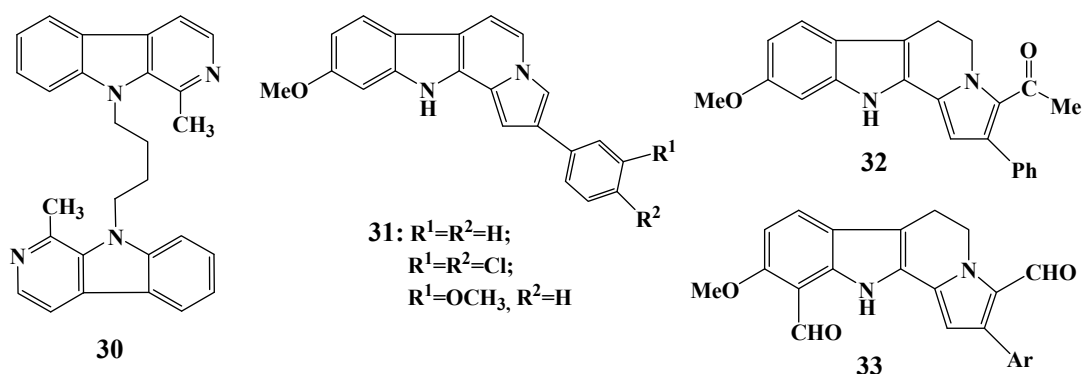
Реагенты: (а)  $R^9\text{Br}$ , NaH, ДМФА; (б)  $\text{SeO}_2$ , 1,4-диоксан; (в)  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2:1 V:V);  $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$ ; 4N HCl/EtOH.

Схема 2

Исследование цитотоксической активности по отношению к опухолевым клеткам человека показало, что наличие 3-хлорбензильного или 3-фенилпропильного заместителя в положении С-9 способствует увеличению противоопухолевой активности соединений. Значительное влияние на цитотоксическую активность оказывает длина алкильной цепи между атомами азота в боковой цепи заместителя при атоме С-1. Наиболее предпочтительным является значение  $m$  равное 1.

В работе [66] исследована противоопухолевая активность полусинтетического димерного алкалоида **30**, в котором две молекулы гармана соединены по атому азота N-9 бутильной линкерной группой. Для соединения выявлена противоопухолевая активность на линиях клеток рака легкого NCI-H460, рака груди T47D и карциномы HCT-116. Установлена дозо-зависимая индукция апоптоза или некроптоза опухолевых клеток (в Hoechst связывании, МТТ-тест, метод проточной цитометрии), а также ингибирование миграции опухолевых клеток.

На основе гармина **1** синтезированы интересные аннелированные производные по положению С-1,2 карболинового остова **31-33** [67]. Для соединений **31** выявлена значительная антихолинэстеразная активность. Соединения **32, 33** показали значительную цитоксичность на опухолевых клетках человека.



Из приведенных данных видно, что растение *Peganum harmala* L. имеет большой потенциал для использования в медицинской практике. В последнее десятилетие расширяются работы по изучению биологической активности, как суммарных экстрактов различных органов растения, так и алкалоидных фракций экстрактов семян и корней. В ряду метаболитов этого растения найдены ценные фармакологически перспективные агенты – ингибиторы ацетилхолинэстеразы, а также селективные цитотоксические агенты. Получают развитие исследования по разработке схем синтеза нативных алкалоидов, в частности, алкалоидов хиназолинового типа.

Модифицированные производные гармана и гармина представляют значительный интерес как для поиска новых агентов с высокой биологической активностью, так и для решения задач синтетической органической химии. Представленный материал свидетельствует о высокой перспективности исследований в области синтетических трансформаций нативных алкалоидов растения для создания селективных противоопухолевых и антихолинэстеразных агентов (ингибиторов ацетилхолинэстеразы).

#### Литература:

1. Bukhari N., Choi J.H., Jeon C.W., Park H.W., Kim W.H., Khan M.A., Leet S. Phytochemical studies of the alkaloids from *Peganum harmala* // Appl. Chem. - 2008. V. 12. - No 1. - P. 101-104.
2. Нурмаганбетов Ж.С., Турмухамбетов А.Ж. Алкалоиды *Peganum harmala* L., химическая модификация молекул и биологическая активность полученных соединений // Фармацевтический бюллетень. - 2013. - № 1-3. - С. 128-137.
3. Fukuchi K., Sakagami H., Okuda T. Inhibition of herpes simplex virus infection by tannins and related compounds // Antivir. Res. - 1989. V. 11. - P. 285-289.
4. Astulla A., Zaima K., Matsuno Y., Hirasawa Y., Ekasari W., Widyawaruyanti A., Zaini N.C., Morita H. Alkaloids from the seeds of *Peganum harmala* showing antiplasmodial and vasorelaxant activities // J. Nat. Med. - 2008. V. 62. - No 2. - P. 470-472.
5. Berrougui H., Lopez-Lazaro M., Martin-Cordero C., Mamouchi M., Ettaib A., Herrera M.D. Cytotoxic activity of methanolic extract and two alkaloids extracted from seeds of *Peganum harmala* L. // J. Natl. Remedies. - 2005. V. 5. - P. 41-45.
6. Goel N., Singh N., Saini R. Efficient in vitro multiplication of Srian Rue (*Peganum harmala* L.) using 6-benzylaminopurine preconditioned seedling explants // Nat. Sci. - 2009. V. 7. - P. 129-134.
7. Singh A.B., Chaturvedi J.P., Narender T., Srivastava A.K. Preliminary studies on the hypoglycemic effect of *Peganum harmala* seeds ethanol extract on normal and streptozocine induced diabetic rats // Indian J. Clin. Biochem. - 2008. V. 23. - No 4. P. 391-393.
8. Nafisi S., Asghari M.H., Mohammad Nezhadi M.A., Soleimani ekhtiari M. Possible antidiabetic effect *Peganum harmala* of streptozocine-induced mouse // World Appl. Sci. J. - 2011. V. 14. - No 6. - P. 822-824.
9. Khaled H.K., Masmoudi H., Ellouz F., Elfeki A., Carreau S. Protective effects of *Peganum harmala* extracts on thiourea-induced diseases in adult male rat // J. Environ. Biol. - 2008. V. 29. - No 1. - P. 73-77.
10. Farouk L., Laroubi A., Aboufatima R., Benharref A., Chait A. Evaluation of the analgesic effect of alkaloid extract of *Peganum harmala* L.: Possible mechanisms involved // J. Ethnopharmacology. - 2008. V. 115. - P. 449-454.
11. Darabpour E., Poshtkoughian Bavi A., Motamedi H., Seyyed Nejad S.M. Antibacterial activity of different parts of *Peganum harmala* L. growing in Iran against multi-drug resistant bacteria // Excl. J. - 2011. V. 10. - P. 252-263.
12. Diba K., Gerami Shoar M., Shabathkhori M., Khorshivand Z. Antifungal activity of alcoholic extract of *Peganum harmala* seeds // J. Med. Plants Res. - 2011. V. 5. - No 23. - P. 5550-5554.



13. Mahmoudian M., Jalipour H., Salehian P. Toxicity of *Peganum harmala*: review and a case report // Iranian J. Pharmacology & Therapeutics. - 2002. V. 1. - P. 1-4.
14. Madadkar Sobhani A., Ebrahimi S.A., Mahmoudian M. An *in vitro* evaluation of human DNA topoisomerase I inhibition by *Peganum harmala* L. seeds extract and its beta-carboline alkaloids // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. - 2002. V. 5. - No 1. - P. 19-23.
15. Тележенецкая М.В., Юнусов С.Ю. Алкалоиды *Peganum harmala* // Химия природ. соедин. - 1977. - № 6. - С. 731-743.
16. Pitre S., Srivastava S.K. Two new antraquinones from the seeds of *Peganum harmala* // Planta Med. - 1987. V. 53. - No 1. - P. 106-107.
17. Sharaf M., El-Ansari M.A., Martin S.A., Saleh N.A. Four flavonoid glycosides from *Peganum harmala* // Phytochemistry. - 1997. V. 44. - No 3. - P. 533-546.
18. Movafeghi A., Abedini M., Fathiazad F., Aliasgharpour M., Omidi Y. Floral nectar composition of *Peganum harmala* L. // Nat. Prod. Res. - 2009. V. 23. - P. 301-308.
19. Kartal M., Altun M.L., Kurucu S. HPLC method for the analysis of harmol, harmalole, harmine and harmaline in the seeds of *Peganum harmala* L. // J. Pharm. Biomed. - 2003. V. 311. - P. 263-269.
20. Siddiqui S., Khan O.Y., Siddiqui B.S., Faizi S. Harmalidine, A  $\beta$ -carboline alkaloid from *Peganum harmala* // Phytochemistry. - 1987. V. 26. - No 5. - P. 1548-1550.
21. Siddiqui S., Khan O.Y., Siddiqui B. S., Faizi S. Studies on the chemical constituents of the seeds of *Peganum harmala* // Heterocycles. - 1987. V. 26. - No 6. - P. 1563-1567.
22. Siddiqui S., Khan O.Y., Faizi S., Shaheen B. Studies on the chemical constituents of the seeds of *Peganum harmala*: Isolation and structure elucidation of two  $\beta$ -carboline lactams - harmalanine and harmalacidine // Heterocycles. - 1988. V. 27. - No 6. - P. 1401-1420.
23. Ishida J., Wang H.K., Bastow K.F., Hu C.-Q., Lee K.-H. Antitumor agents. 201. Cytotoxicity of harmine and  $\beta$ -carboline analogs // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 1999. V. 9. - No 23. - P. 3319-3324.
24. Lamchouri F., Settaf A., Cherrah Y., Hassar M., Zemzami M., Atif N., Nadori E.B., Zaid A., Lyoussi B. *In vitro* cell-toxicity of *Peganum harmala* alkaloids on cancerous cell-lines // Fitoterapia. - 2010. V. 71. - P. 50-54.
25. Abe A., Yamada H. Harmol induces apoptosis by caspase-8 activation independently of Fas/Fas ligand interaction in human lung carcinoma H595 cells // Anticancer Drugs. - 2009. V. 20. - P. 373-381.
26. Cao M.R., Li Q., Liu Z.L., Liu H.H., Wang W., Liao X.L., Pan Y.L., Jiang J.W. Harmine induces apoptosis in HepG2 cells via mitochondrial signaling pathway // Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. - 2011. V. 10. - P. 599-604.
27. Dai F., Chen Y., Song Y., Huang L., Zhai D., Dong Y., Lai L., Zhang T., Li D., Pang X., Liu M., Yi Z. A natural small molecule harmine inhibits angiogenesis and suppresses tumour growth through activation of p53 in endothelial cells // PLoS ONE. - 2012. V. 7. - P. 52162.
28. Hamsa T.P., Kuttan G. Harmine inhibits tumour specific neo-vessel formation by regulating VEGF, MMP, TINP and pro-inflammatory mediators both *in vivo* and *in vitro* // Eur. J. Pharmacol. - 2010. V. 649. - P. 64-73.
29. Нурмаганбетов Ж.С., Турмухамбетов А.Ж., Шульгау З.Т., Огородникова М.В., Адекенов С.М., Барышников А.Ю. Изучение влияния на апоптоз опухолевых клеток гидрохлорида гармина // Росс. биотерапевт. журнал. - 2010. - № 2. - С. 56.
30. Nurmaganbetov Zh.S., Shulgau Z.T., Ogorodnikova M.V., Baryshnikov A.Yu., Adekenov S.M. Estimation of cytotoxic action of hydrochloride harmine with application of method MTT // Онкология и радиология Казахстана. - 2010. - № 3-4. - С. 25.
31. Hamsa T.P., Kuttan G. Studies on anti-metastatic and anti-invasive effects of harmine using highly metastatic murine B16F-10 melanoma cells // Toxicol. Oncology. - 2011. V. 30. - P. 123-137.

32. Zhang H., Sun K., Ding J., Huae X., Lingjun Z., Zhang K., Li X. Harmine induces apoptosis and inhibits tumor cell proliferation, migration and invasion through down-regulation of cyclooxygenase-2 expression in gastric cancer // *Phytomedicine*. - 2014. V. 21. - P. 348-355.
33. Khan F.A., Maalik A., Iqbal S., Malik I. Recent pharmacological developments in  $\beta$ -carboline alkaloid «harmaline» // *Eur. J. Pharmacol.* - 2013. V. 721. - P. 391-394.
34. Zaker F., Oody A., Arjmand A. A study on the antitumoral and differentiation effects of *Peganum harmala* derivatives in combination with ATRA on leukemic cells // *Arch. Pharm. Res.* - 2007. - V. 30. - P. 844-849.
35. Shi C.C., Liao J.F., Chen C.F. Comparative study on the vasorelaxant effects of three harmala alkaloids *in vitro* // *Jpn. J. Pharmacol.* - 2001. V. 85. - P. 299-305.
36. Berrougui H., Martin-Cordero C., Khalil A., Hmamouchi M., Ettaib A., Marhuenda E., Herera M.D. Vasorelaxant effects of harmine and harmaline extracted from *Peganum harmala* L. seeds in isolated rat aorta // *Pharmacol. Res.* - 2006. V. 54. - P. 150-157.
37. Jordan J.D., Carhuapoma J.R. Hypotermia: comparing technology // *J. Neurol. Sci.* - 2007. V. 261. - P. 35-38.
38. Abdelfattah A.P.M., Matsumoto K., Watanabe H. Hypotermic effect of harmala alkaloids in rats: involvement of serotonergic mechanism // *Pharmacol. Biochem.* - 1995. V. 52. - P. 421-426.
39. Arshad N., Neubauer C., Hasnain S., Hess M. *Peganum harmala* can minimize *Escherichia coli* infection in poultry, but long-term feeding may induce side effects // *Poult. Sci.* 2008. V. 87. - P. 240-249.
40. Arshad N., Zitteri-Eglseer K., Hasnain S., Hess M. Effect of *Peganum harmala* or its beta-carboline alkaloids on certain antibiotic resistant strains of bacteria and protozoa from poultry // *Phytother. Res.* - 2008. V. 22. - P. 1533-1538.
41. Нурмаганбетов Ж.С., Турмухамбетов А.Ж., Сейдахметова Р.Б., Шульгау З.Т., Адекенов С.М. Биологическая активность гармина и его водорастворимой соли гидрохлорида гармина // Сборник научных трудов: «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции» (выпуск 66). Пятигорск: - 2011. - С. 546-547.
42. Evans A.T., Groft S.L. Antileishmanial activity of harmaline and other tryptamine derivatives // *Phytother. Res.* - 1987. V. 1. - P. 25-27.
43. Di Giorgio C., Delmas F., Ollivier E., Elias R., Balansard G., Timon-David P. In vitro activity of the  $\beta$ -carboline alkaloids harmane, harmine, and harmaline towards parasites of the species *Leishmania infantum* // *Exp. Parasitol.* - 2004. V. 106. - P. 67-74.
44. Nenaah G. Antibacterial and antifungal activities of (beta) carboline alkaloids of *Peganum harmala* L. seeds and their combination effects // *Fitoterapia*. - 2010. V. 81. - P. 779-782.
45. Агедилова М.Т., Турмухамбетов А.Ж., Казанцев А.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Адекенов С.М. Выделение и химические трансформации вазидинона // *Хим. природ. соедин.* - 2004. - № 3. - С. 230-231.
46. Späth E., Kufner F., Platzer N. Die Konstitution von Peganin (Vasicin) // *Ber.* - 1935. V. 68. - No 3. - P. 497-501.
47. Von Szulzewsky K., Hofne E., Johne S., Groger D. Bestimmung der Molekül- und Kristallstruktur sowie der Absolutkonfiguration von Peganin // *J. Pract. Chem.* - 1976. V. 318. - No 3. - P. 463-501.
48. Joshi B.S., Newton M.G., Lee D.W., Barber A.D., Dubose K.K., Pelletier S.W. Reversal of absolute stereochemistry of pyrrolo[2,1-*b*]quinazoline alkaloids vasicine, vasicinone, vasicinol and vasicinolone // *Tetrahedron: Asymmetry*. - 1996. V. 7. - No 1. - P. 25-28.
49. Joshi B.S., Pelletier S.W. A cautionary note on the use of commercial (*R*)-МТРА-CL and (*S*)-МТРА-CL in the determination of absolute configuration by Mosher ester analysis // *Heterocycles*. - 1999. V. 51. - No 1. - P. 183-184.
50. Окманов Р.Я., Ташходжаев Б., Хакимова З.М., Туляганов Т.С., Шахидоятов Х.М. Кристаллическая структура вазидинона и гидрохлорида пеганидина // *Хим. природ. соедин.* - 2010. - № 1. - С. 53-55.

51. Atta-Ur Rahman, Sultana N., Akhter F., Nighat F., Choudhary M.I. Phytochemical studies on *Adhatoda vasica* Nees. // Nat. Prod. Lett. - 1997. V. 10. - No 4. - P. 249-256.
52. Lamchouri F., Zemzami M., Jossang A., Settaf A., Lyoussi B. Cytotoxicity of alkaloids isolated from *Peganum harmala* seeds // Pakistan J. Pharm. Sci. - 2013. V. 26. - No 4. - P. 699-706.
53. Singh B., Sharma R.A., Anti-inflammatory and antimicrobial properties of pyrroloquinazoline alkaloids from *Adhatoda vasica* Nees. // Phytomedicine. - 2013. V. 20. - No 5. - P. 441-445.
54. Astulla A., Zaima K., Matsuno Y., Hirasawa Y., Ekasari W., Widyawaruyanti A., Zaini N.C., Morita H. Alkaloids from the seeds of *Peganum harmala* showing antiplasmodial and vasorelaxant activities // J. Nat. Med. - 2008. V. 62. - No 4. - P. 470-472.
55. Zheng X., Zhang Z., Chou G., Wu T., Cheng X., Wang C., Wang Z. Acetylcholinesterase inhibitive activity-guided isolation of two new alkaloids from seeds of *Peganum nigellastrum* Bunge. by an in vitro TLC- bioautographic assay // Arch. Pharm. Res. - 2009. V. 32. - No 9. - P. 1245-1251.
56. Wang K.-B., Di Y.-T., Bao Y., Yuan C.-M., Chem G., Li D.-H., Bai J., He H.-P., Hao X.-J., Pei Y.-H., Jing Y.-K., Li Z.-L., Hua H.-M. Peganumine A, a  $\beta$ -carboline dimer with a new octacyclic scaffold from *Peganum harmala* // Org. Lett. - 2014. V. 16. - P. 4028-4031.
57. Wang K.-B., Yuan C.-M., Xue C.-M., Li D.-H., Jing Y.-K., He H.-P., Hao X.-J., Di Y.-T., Li Z.-L., Hua H.-M. Pegaharmalines A and B, two novel  $\beta$ -carboline alkaloids with unprecedented carbon skeletons from *Peganum harmala* // RSC Advances. - 2014. V. 4. - P. 53725-53729.
58. Шахидоятов Х.М., Элмурадов Б.Ж. Трициклические хинозолиновые алкалоиды: выделение, синтез, химическая модификация и биологическая активность // Химия природ. соедин. - 2014. - № 5. - С. 677-695.
59. Han X., Zhang J., Guo L., Cao R., Li Y., Li N., Ma Q., Wu J., Wang Y., Shuyi S. A series of beta-carboline derivatives inhibit the kinase activity of PLKs. // PLoS One. - 2012. V. 7. - No. 10. - P. 46546.
60. Chen Q., Chao R., Chen H., Hou X., Yan H., Zhou S., Peng W., Hu A. Antitumor and neurotoxic effects of novel harmine derivatives and structure-activity relation analysis // Int. J. Cancer. - 2004. V. 114. - P. 675-682.
61. Frédérick R., Bruyère C., Vancraeynest C., Reniers J., Meinguet C., Pochet L., Backlund A., Masereel B., Kiss R., Wouters J. Novel trisubstituted harmine derivatives with original *in vitro* anticancer activity // J. Med. Chem. - 2012. V. 55. - P. 6489-6501.
62. Meinguet C., Bruyère C., Frédérick R., Mathieu V., Vancraeynest C., Pochet L., Laloy J., Mortier J., Wolber G., Kiss R., Masereel B., Wouters J. 3D-QSAR, design, synthesis and characterization of trisubstituted harmine derivatives with *in vitro* antiproliferative properties // Eur. J. Med. Chem. - 2015. V. 94. - P. 45-55.
63. Polanski W., Enzensperger C., Reichmann H., Gille G. The exceptional properties of 9-methyl-beta-carboline: stimulation, protection and regeneration of dopaminergic neurons coupled with anti-inflammatory effects // J. Neurochem. - 2010. V. 113. - P. 1659-1675.
64. Polanski W., Reichmann H., Gille G. Stimulation, protection and regeneration of dopaminergic neurons by 9-methyl-beta-carboline: a new anti-Parkinson Drug? // Expert Rev. Neurother. - 2011. V. 11. - P. 845-860.
65. Chen Z., Cao R., Shi B., Guo L., Sun J., Ma Q., Fan W., Song H. Synthesis and biological evaluation of 1,9-disubstituted  $\beta$ -carbolines as potent DNA intercalating and cytotoxic agents // Eur. J. Med. Chem. - 2011. V. 46. - P. 5127-5137.
66. Daoud A., Song J., Xiao F.Y., Shang J. B-9-3, a novel  $\beta$ -carboline derivative exhibits anti-cancer activity via induction of apoptosis and inhibition of cell migration *in vitro* // Eur. J. Pharmacol. - 2014. V. 724. - P. 219-230.
67. Нурмаганбетов Ж.С., Шульц Э.Э., Чернов С.В., Турмухамбетов А.Ж., Сейдахметова Р.Б., Шакиров М.М., Толстикова Г.А., Адекенов С.М. Синтез и биологическая активность замещенных индолизино[7,8-*b*]индолов из гармина // Химия гетероцикл. соедин. - 2010. - № 12. - С. 1849-1856.

**PEGANUM HARMALA L. ӨСІМДІГІНІҢ ХИМИЯСЫ, ФАРМАКОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ  
МЕДИЦИНАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ**

Э.Э. Шульц<sup>1</sup>, Ж.С. Нұрмағанбетов<sup>2</sup>, А.Ж. Тұрмұхамбетов<sup>2</sup>, С.М. Әдекенов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>РФА СБ Н.Н. Ворожцов атындағы Новосибирск органикалық химия институты ФМБФМ,  
Ресей, Новосибирск қ.

<sup>2</sup>«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ,  
Қазақстан, Қарағанды қ.

Мақалада *Peganum harmala* өсімдігі шаймаларының фармакологиялық белсенділіктері жөнінде мәліметтер жинақталып жазылған. Өсімдік құрамындағы негізгі, сонымен қатар соңғы 5 жылда бөлініп алынған жана алкалоидтардың құрылыстары келтірілген. Табиғи метаболиттердің және олардың синтетикалық туындыларының биологиялық белсенділіктерінің мәліметтері қарастырылған. Селективті дәрілік агенттердің әлеуеті ретінде өсімдік құрамындағы  $\beta$ -карболинді алкалоидтардың пайдаланылу мүмкіндігі көрсетілген.

**CHEMISTRY, PHARMACOLOGY AND MEDICAL ASPECTS  
OF PEGANUM HARMALA L. PLANT**

E.E. Shults<sup>1</sup>, Zh.S. Nurmaganbetov<sup>2</sup>, A.Zh. Turmukhambetov<sup>2</sup>, S.M. Adekenov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Vorozhtsov Novosibirsk institute of organic chemistry SB RAS, Russia, Novosibirsk

<sup>2</sup>JSC «International research and production holding «Phytochemistry», Kazakhstan, Karaganda

In the review the data on the pharmacological activity of *Peganum harmala* extracts are generalized. The structures of the basic alkaloids and also the new alkaloids isolated in recent 5 years are resulted. The data on the biological activity of native metabolites and their synthetic derivatives are provided. The  $\beta$ -carboline alkaloid-containing plants are shown to be used as a potential for development of the selective medicinal agents.

# ВИНБЛАСТИН

## противоопухолевое средство



Барвинок розовый  
(*Vinca rosea* L.)

### Состав

Винбластин является алкалоидом, выделенным из барвинка розового (*Vinca rosea* L.).

Состав лиофилизата: действующее вещество винбластина сульфат 5 мг.

Состав растворителя: натрия хлорид, вода для инъекций.

### Фармакологические свойства

Противоопухолевое средство растительного происхождения, влияющее на метаболизм аминокислот. Механизм действия связан с денатурацией тубулина, что приводит к блокаде митоза. Подавляет деление клеток на стадии метафазы, приводит к атипичным митотическим процессам.

### Показания к применению

Лимфогранулематоз, лимфоцитарная лимфома, лимфосаркома, ретикулосаркома, неходжкинская лимфома, гистиоцитарная лимфома, хронический лейкоз, грибовидный микоз, герминогенная опухоль тестикул, герминогенная опухоль яичника, хорионэпителиома, миеломная болезнь, саркома Капоши, болезнь Леттерера-Сива, нейробластома, рак почки, рак мочевого пузыря, рак легкого.

### Способ применения и дозы

В/в, в/в капельно, 1 раз в неделю. Дозу подбирают индивидуально, с учетом характера заболевания, чувствительности больного (степень снижения числа лейкоцитов). Начальная доза для взрослых - 0.025-0.1 мг/кг (3.7 мг/кв.м). Ежедневно контролируют число лейкоцитов: при отсутствии снижения их ниже 2-3 тыс./мкл через неделю, повторяют инъекцию в дозе 0.15 мг/кг (при числе лейкоцитов не менее 4 тыс./мкл - на 7 день после инъекции). В дальнейшем при отсутствии лейкопении разовую дозу можно увеличить до 0.2 мг/кг. Между инъекциями необходимо соблюдать 7-дневный интервал и тщательно контролировать число лейкоцитов. После достижения терапевтического эффекта назначают поддерживающую дозу 0.15 мг/кг, которую вводят каждые 7-14 дней до полного устранения симптомов. При числе лейкоцитов меньше 3 тыс./мкл необходимо прервать лечение и профилактически назначить антибиотики. Возможна др. схема введения: начальная доза - 0.025-0.1 мг/кг. Далее при ежедневном контроле числа лейкоцитов вводят каждый день в дозе 2.5 мг, увеличивая до 5 мг (но не более). В этом случае терапевтический эффект достигается в течение 2-3 дней. После нормализации числа лейкоцитов лечение можно продолжить в меньшей дозе. Детям - 1 раз в неделю по 0.075 мг/кг (2.5 мг/кв.м). Вторую дозу вводят после нормализации числа лейкоцитов (обычно на 3-10 день). Если первая доза не вызвала уменьшения числа лейкоцитов, дозу увеличивают до 0.1, 0.15, 0.2 мг/кг. При повышении концентрации прямого билирубина выше 3 мг% дозу снижают в 2 раза. Используют свежеприготовленный раствор, для чего содержимое ампулы разводят непосредственно перед введением в 5 мл раствора NaCl.

### Побочные действия

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, паралитическая кишечная непроходимость, стоматит, геморрагический энтероколит, язвы ЖКТ, кровотечения из ЖКТ.

Со стороны нервной системы: парестезии пальцев, снижение глубоких сухожильных рефлексов, периферический неврит, депрессия, головная боль, судороги, головокружение, неврит VIII пары черепно-мозговых нервов (глухота, головокружение, нистагм).

Со стороны ССС: повышение АД, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, болезнь Рейно (усиление симптоматики).

Со стороны дыхательной систем: острая дыхательная недостаточность, бронхоспазм, прогрессирующая одышка, фарингит.

Со стороны эндокринной системы: нарушение секреции АДГ.

Прочие: алопеция, астения, оссалгия, боль в челюстях, изъязвление кожи, азооспермия, светобоязнь, носовые кровотечения. Местные реакции: воспаление, флебит и некроз в месте инъекции.

### Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, содержащий

5 мг винбластина сульфата, во флаконах коричневого стекла по 5 мг с прилагаемым растворителем (0,9% раствор натрия хлорида) в ампулах бесцветного стекла по 5 мл. По 1 флакону и 1 ампуле в пластиковом поддоне. 10 пластиковых поддонов в картонной пачке с инструкцией по применению.

Производитель: Gedeon Richter (ОАО Гедеон Рихтер) Венгрия



## НОВЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

*Г.К. Мукушева*

e-mail: phyto\_pio@mail.ru

АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»,  
Республика Казахстан, г. Караганда

В представленном обзоре обобщены данные синтеза новых комбинированных производных на основе молекул терпеноидов, алкалоидов, флавоноидов. Сочетание в одной молекуле фармакофорных остатков, а именно различных ароматических и гетероциклических заместителей в нуклеозидном положении природных алкалоидов, флавоноидов и терпеноидов раскрывает новые возможности как последующей химической модификации полученных полифункциональных производных, так и новую разнообразную их биологическую активность. На основе направленных превращений этих соединений (или их предшественников) разработаны эффективные методы синтеза. Изучена реакция электрофильного замещения в ряду аналогов природных изофлавоноидов, содержащих электронодонорные алкоксигруппы в С-3 арильном заместителе, под действием реагентов аминального строения и установлено, что 7-гидроксиизафлавоны, метоксилированные по кольцу В, более активны по сравнению с 3-гетарил-7-гидроксихромоном к электрофильной атаке. Перспективным является широкий спектр фармакологических свойств комбинированных соединений данных рядов при сочетании низкой токсичности. Рассмотрены также возможности квантовой механики для прогноза синтетических подходов при комбинации различных реакционных центров молекул и последующий синтез новых биологически активных соединений в данных рядах. Учитывая, что получение комбинированных производных на основе молекул алкалоидов, терпеноидов и флавоноидов изучено недостаточно, направленный синтез новых соединений представляет интерес, как в плане получения новых лекарственных веществ, так и разработки новых методов органического синтеза, а также определения стереохимии молекул нового ряда соединений.

Одним из основных путей поиска перспективных биологически активных соединений является целенаправленный синтез, базирующийся на современных данных взаимосвязи "структура-активность".

Природные соединения, а именно алкалоиды, флавоноиды и терпеноиды, благодаря своему структурному разнообразию позволяют создать на их основе ряд новых лекарственных веществ с широким спектром фармакологического действия. Синтез соединений, сочетающих в одной молекуле различные функциональные фрагменты, вызывает интерес в плане изучения их взаимного влияния на биологическую активность и раскрывает новые возможности для последующей направленной химической модификации.

В настоящее время растет интерес к синтезу комбинированных соединений на основе различных алкалоидов путем введения в их молекулу фрагментов лактонов, флавоноидов и других биологически активных соединений.

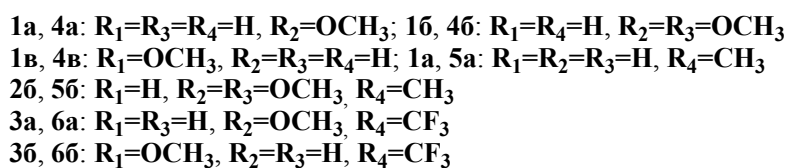
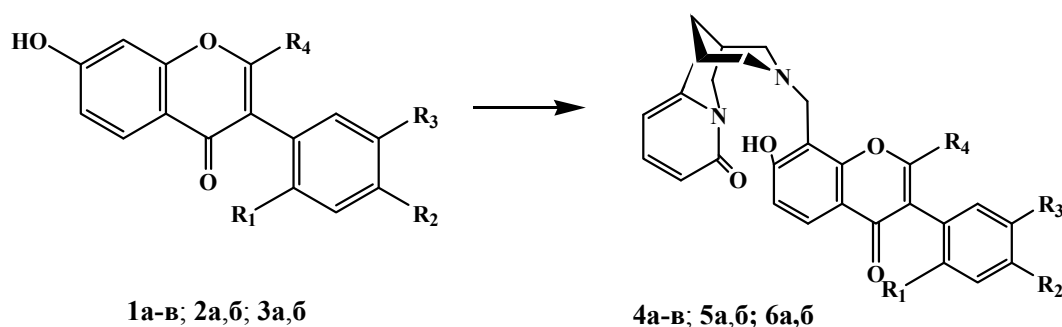
Алкалоид цитизин на протяжении многих десятилетий является одним из самых перспективных синтонов в плане возможной модификации и создания на его основе новых биологически активных веществ. Цитизин является вторично-третичным монокислотным основанием, хотя из него был получен монохлоргидрат и дихлоргидрат. В остальных случаях третичный атом азота не проявляет основных свойств. Кислород в цитизине находится в неактивной форме, неспособный к реакциям. Поэтому один из атомов азота находится в лактамной перегруппировки, другой атом азота в цитизине является вторичным и также находится в цикле. Цитизин имеет несколько функциональных групп и может быть с успехом использован в качестве хиральной матрицы для синтеза более сложных полусинтетических молекул. Модификация строения молекулы цитизина может привести к появлению новых видов биологической активности и установлению закономерностей взаимосвязи «структура-активность».

Цитизин и его производные обладают широким спектром биологической активности – спазмолитическим, инсектицидным, холинергической, анальгетической и др. Поэтому

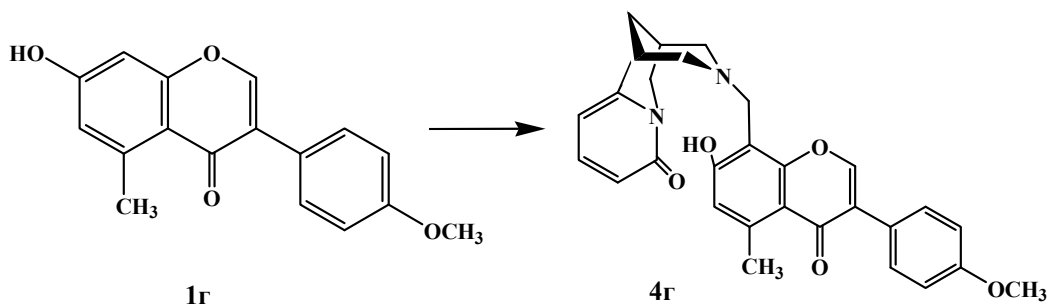
возможности изучения по модификации цитизина далеко не исчерпаны и имеют большие перспективы для развития и пополнения новыми данными этого интересного природного соединения.

Сочетание в одной молекуле различных фрагментов природных соединений вызывает интерес в плане изучения их взаимного влияния на биологическую активность, поэтому авторами [1] изучены возможности исследования цитизина в реакции аминотетирования природных 7-гидроксиизофлавонов и их аналогов, метоксилированных по кольцу В, которые как известно, являются природными антиоксидантами, применяются для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, обладают гиполипидемическим действием. Авторами исследованы аминотетирование природных изофлавонов и их аналогов с использованием цитизина и формалина, так как наличие электродонорных заместителей в их молекулах благоприятствует протеканию реакций электрофильного замещения. Поиск оптимальных условий проведения аминотетирования в ряду природных флавоноидов и их аналогов с использованием цитизина заключался в подборе подходящего растворителя и катализатора для проведения реакции. При введении цитизина в реакцию аминотетирования природных изофлавонов и их аналогов, как и в случае 7-гидрокси-3-арилкумаринов [2], наиболее удовлетворительные результаты получены при использовании в качестве катализатора 4-N, N-диметиламинопиридина (DMAP).

При нагревании соединений **1а-в**; **2а,б**; **3а,б** цитизина и формалина в пропанол-2 в присутствии каталитического количества (DMAP) протекало аминотетирование хромонового цикла с образованием 8-(цитизин-12-ил)метил-7-гидроксиизофлавонов **4а-в**; **5а,б**; **6а,б**.

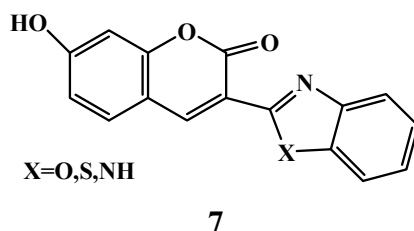


При этом арильный заместитель при С-3 с электродонорными метоксигруппами значительно повышал реакционную способность хромонового кольца к электрофильной атаке. Взаимодействие 7-гидроксиизофлавонов **1а-в**, **2а,б**, **3а,б** с формалином и цитизином протекало за 3-7 ч., что свидетельствовало о значительной реакционной способности бензопиранового цикла в реакции Манниха. Для изучения влияния заместителей в кольце А на протекание реакции аминотетирования природных изофлавонов и их аналогов использованы 5-метилформонентин **1г**. Наличие электродонорной метильной группы в соединении **1г** ускоряло его взаимодействие с цитизином и формалином, при этом синтезировано 8-цитизинилметилпроизводное **4г**.

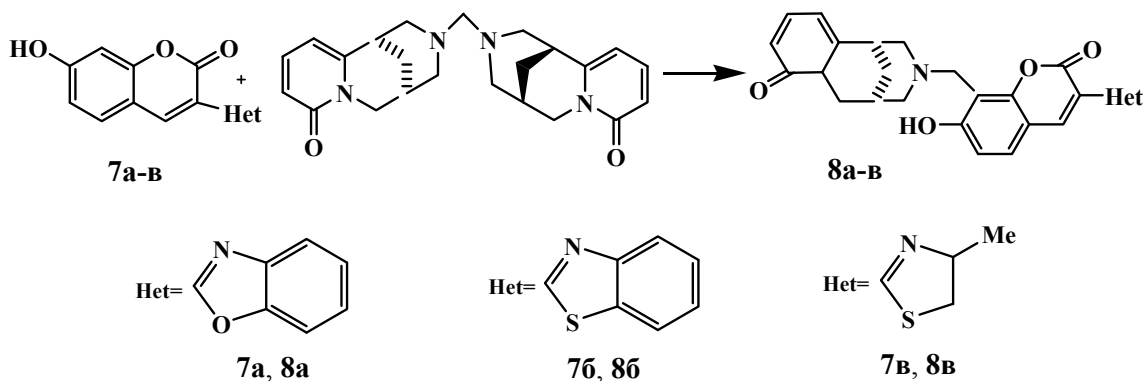


Разработаны оптимальные условия аминометилирования природных изофлавонов и их аналогов с участием алкалоида цитизина, что позволяет синтезировать соединения, содержащие фармакофорные остатки этих природных соединений в одной молекуле, и свидетельствует об их диастереотопности из-за наличия оптических центров в цитизининовом фрагменте, а также раскрывает новые химические возможности модификации алкалоида цитизина.

Одним из интересных путей модификации молекулы цитизина представляется введение в его молекулу фрагмента кумарина, производные которого обладают разнообразными видами биологической активности и фармакологическую ценность которых трудно переоценить. Производные кумарина, содержащие атом азота, в растительном мире встречаются очень редко. Наличие в положении С-3 кумарина фрагментов электроноакцепторных гетероциклов сказывается на физических и химических свойствах кумаринов, в частности, в их УФ-спектрах наблюдаются аномально большие батохромные сдвиги, в результате чего максимумы поглощения кумаринов смещаются в видимую область, особенно при наличии в положении С-7 электронодонорных гидроксильной или диалкиламиногрупп. 3-Гетарилкумарины обладают также ценными флуоресцентными свойствами, что позволяет использовать подобные соединения, а именно 7-гидрокси-3-бензазолилкумарины 7.



В работе [3] взаимодействием метилен-бис-цитизина с замещенными 7-гидроксикумарины получены 8-аминометильные производные 7-гидроксикумаринов 8a-в.

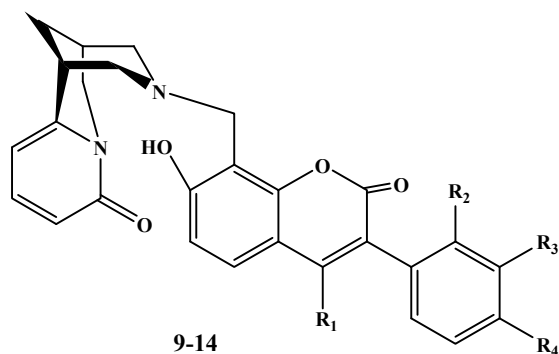


Учитывая пониженную реакционную способность 3-гетарилкумаринов к реакциям электрофильного замещения и возможный механизм протекания реакции Манниха через



образование аминалей, аминометилирование 7-гидрокси-3-гетарилкумаринов удалось авторам осуществить только с использованием метилен-бис-цитизина, полученного из цитизина и дийодметана или формалина.

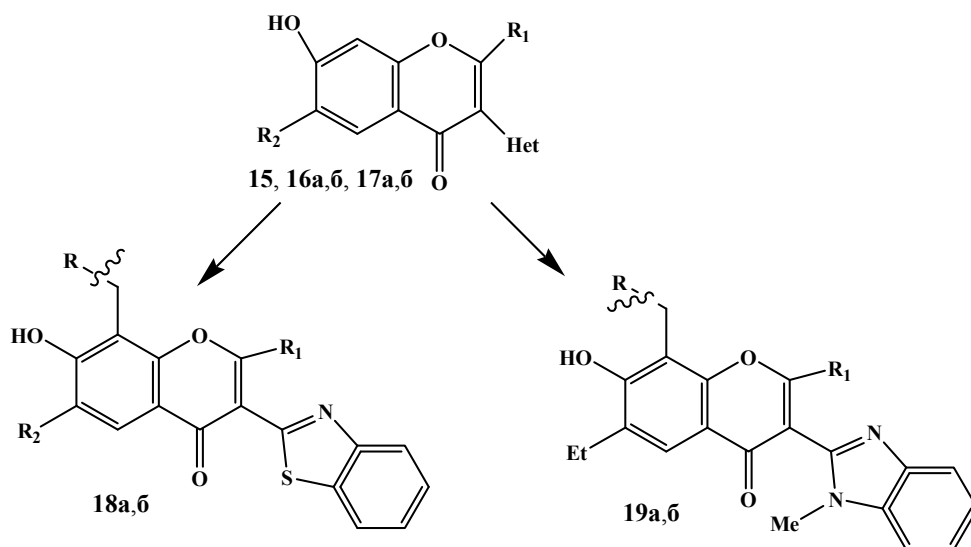
В работе [4] авторами изучено возможность использования цитизина в качестве амина и формалина для введения аминотетильной группы в бензопирановый цикл. При взаимодействии цитизина и водного формалина в диоксане в присутствии каталитического количества 4 N,N-диметиламинопиридина происходит аминотетилирование кумаринового фрагмента с образованием 8-(цитизин-12-ил)метил-7-гидроксикумаринов 9-14.

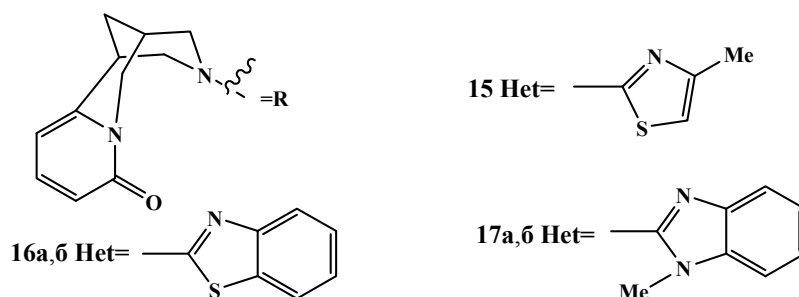


- 9:  $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ ;  
 10:  $R_1=R_2=R_3=H, R_4=OMe$ ;  
 11:  $R_1=R_2=H, R_3=R_4=OMe$ ;  
 12:  $R_1=R_3=H, R_2=R_4=OMe$ ;  
 13:  $R_1=Me; R_2=R_3=R_4=H$ ;  
 14:  $R_1=Me; R_2=Me; R_3=Me; R_4=OMe$

Установлено, что арильный заместитель при С-3 с электронодонорными метоксигруппами значительно повышает реакционную способность кумаринового кольца к электрофильной атаке. Если в случае 3-гетарил-кумаринов для введения аминотетильной группы необходимо нагревание исходных соединений с аминами в течение 8-10 ч. [5,6], то взаимодействие 7-гидрокси-3-арилкумаринов с формалином и цитизином протекает за 2-8 ч., что свидетельствует о значительной реакционной способности кумаринового цикла в реакции Манниха.

В работе [7] взаимодействием метилен-бис-цитизина с замещенными 7-гидроксихромонами 15, 16а-б, 17а-б получены 8-аминотетильные производные 7-гидроксихромонов 18а-б, 19а-б. С помощью ЯМР-спектроскопии исследованы особенности строения синтезированных соединений.

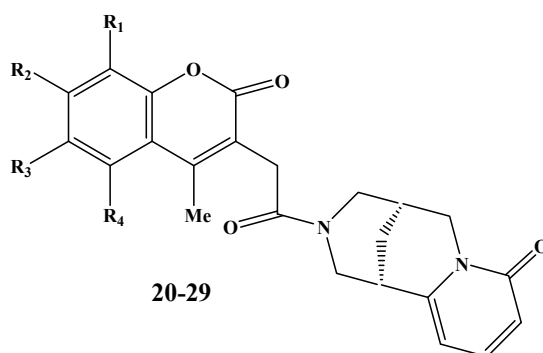




**15,16a, 18a: R<sub>1</sub>=H; 16b, 17a, 18b, 19a: R<sub>1</sub>=Me; 17b, 19b: R<sub>1</sub>=CHMe<sub>2</sub>**  
**15, 16a, 17a, 17b, 18a, 19a, 19b: R<sub>2</sub>=Et; 16b, 18b: R<sub>2</sub>=H**

При этом разработанные методики аминотетирования можно использовать для синтеза соединений, содержащих фрагмент цитизина **1**, что раскрывают новые химические возможности модификации алкалоида цитизина и расширяют представления о его реакционной способности.

Ацилированием алкалоида цитизина 3-кумаринуксусными кислотами получены его новые модифицированные производные [7]. Конденсация полученных активированных эфиров с цитизином в диоксане при комнатной температуре приводит к образованию с высокими (62-91%) выходами N-ацильных производных цитизина **20-29**, молекулы которых содержат остатки кумаринов.

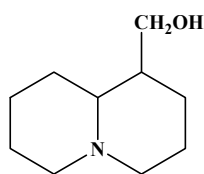


**20,25: R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H; 21,26: R<sub>1</sub>=Me, R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H; 20-23: R<sub>2</sub>=OH**  
**22,27: R<sub>1</sub>=R<sub>4</sub>=H, R<sub>3</sub>=Cl; 23: R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=OH; 28: R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=OMe**  
**24: R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>2</sub>=Me, R<sub>4</sub>=OH; 25-28: R<sub>2</sub>=OMe; 29: R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>2</sub>=Me, R<sub>4</sub>=OMe**

Для всех полученных соединений наблюдается удвоенный набор сигналов протонов в спектрах ПМР. Очевидно, вследствие образования амидного сопряжения в таких системах появляются инвертомеры с заторможенным вращением по N-C-связи, которые можно рассматривать как Z-, E-изомеры.

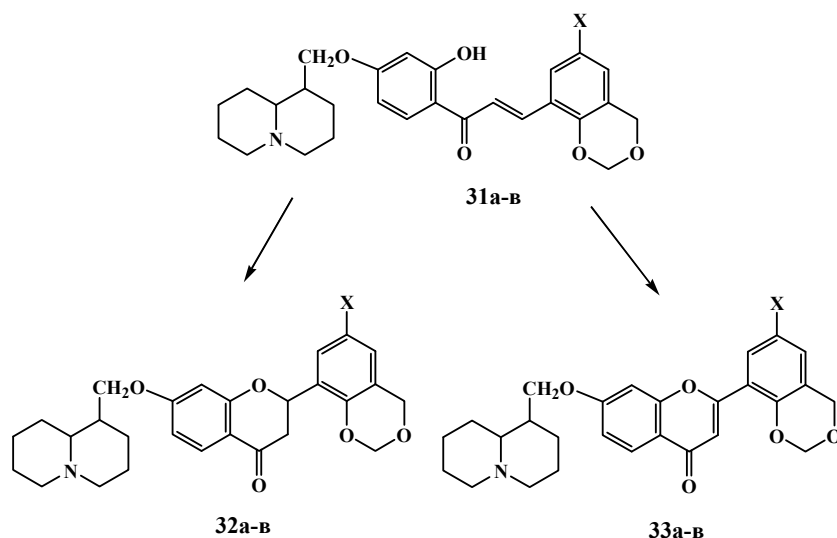
Интерес к природным алкалоидам, содержащим в молекуле фрагмент хинолизида, обусловлен их высокой биологической активностью. Принимая во внимание ценные биологические свойства природных и синтетических производных алкалоидов и флавоноидов, можно было предположить, что сочетание в одной молекуле флавоноидного и лупининового ядер позволит получить модифицированные производные флавоноидов с новыми интересными биологическими свойствами.

Синтезированы комбинированные производные, сочетающие в одной молекуле лупининовое и флавоноидное ядра. Алкалоид лупинин **30**, один из главных алкалоидов, выделенных из растений рода *Anabasis* и некоторых видов *Lupinus*, обладает разнообразной биологической активностью.



30

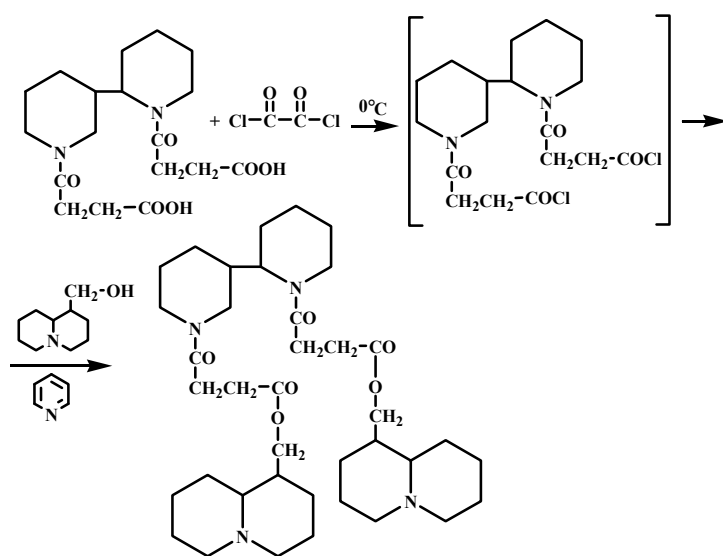
Полученные 2<sup>1</sup>-гидрокси-4<sup>1</sup>-(хинолизидин -1-илметокси)халконы **31а-в** при кипячении в ледяной уксусной кислоте изомеризовались в соответствующие флавононы **32а-в**. Окисление халконов **31а-в** диметилсульфоксидом в присутствии каталитических количеств йода дает флавоны **33а-в**.



а X=Cl; б X=NO<sub>2</sub>; в X=COOH

Следовательно, введение в состав молекулы флавоноидов хинолизидинового фрагмента позволяет получать новые оригинальные соединения со специфическими фрагментами.

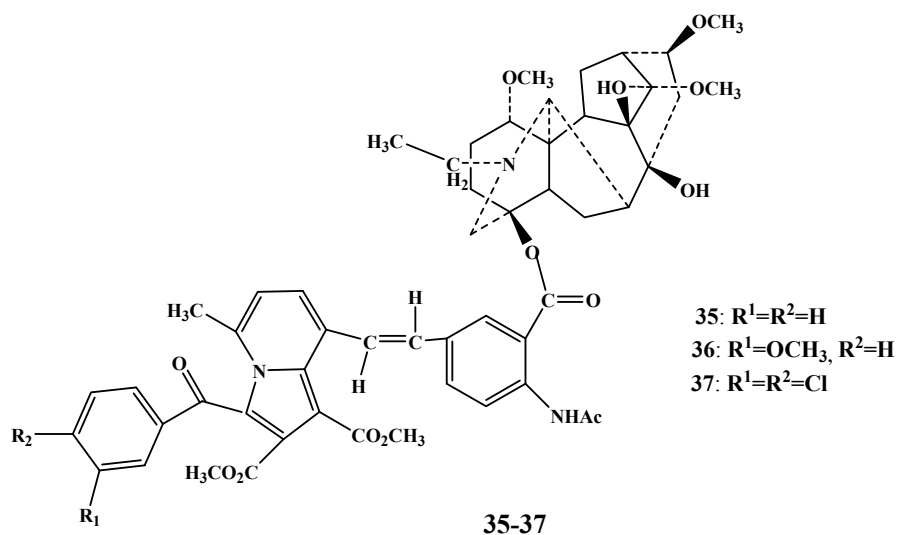
В плане синтеза анальгетических средств на основе природных соединений получено новое производное алкалоида лупинина **30** - дилупининовый эфир  $\alpha,\beta'$ -дипиперидил -N,N'-диамид бис-янтарной кислоты **34**, который в настоящее время проходит испытания на биологическую активность.



34

Индийскими исследователями синтезированы флавоноидные алкалоиды, где в структуру фуранофлавоноидов введены фрагменты индола [8].

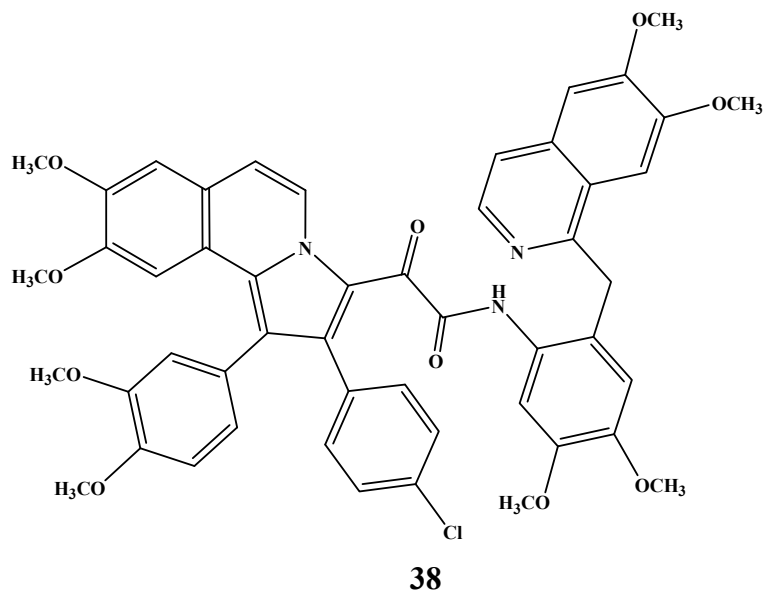
В сообщении [9] описан синтез «гибридных» алкалоидов, содержащие фрагменты дитерпеновых и индолизиновых алкалоидов лаппаконитина и индолизина, представляющие интерес в качестве биологически активных соединений. Для получения димерных соединений **35-37**, содержащих фрагменты лаппаконитина и индолизина, авторы использовали превращения алкалоида лаппаконитина – продукта реакции кросс-сочетания 5'-йодлаппаконитина с 5-анил-2метилпиридином [10].



В работе [11] описан синтез комбинированных соединений на основе ацетиленсодержащих производных цитизина с алкалоидом анабазином.

Синтезированы димерные производные анабазина, где мономер сочленяются со второй молекулой через соединительное звено – метиленовый мостик - в реакции Кабачника-Филдса в присутствии параформа [12].

Аминопроизводные папаверина открывают интересные возможности в синтезе молекул, содержащих два папавериновых фрагмента **38** [13].



Среди важнейших классов природных соединений, изучение которых оказывает значительное влияние на развитие современной органической, биоорганической химии и химии физиологически активных веществ, значительное место занимает класс изопреноидов.

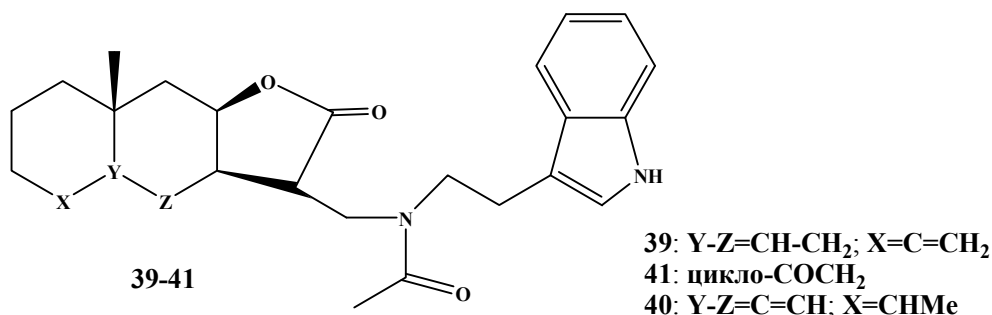
В последние годы широко изучаются синтезы производных (реакции окисления, эпексидирования, аминирования, галоидирования и т.д.) на основе доступных терпеноидов различного строения с целью изучения их реакционной способности и получения соединений, обладающих практически ценными свойствами.

В работе [14] авторами синтезированы ранее неизвестные соединения, сочетающие в молекуле фрагменты сесквитерпенового лактона и природного алкалоида.

Такие модификаций приводит усилению биологического действия природных соединений или приданию им новых видов активности. Авторы попытались связать в одной молекуле два нативных структурных фрагмента-сесквитерпенового лактона и алкалоида.

Одна из характерных особенностей биологически активных природных сесквитерпеновых лактонов-наличие активированной двойной связи в лактонном цикле, поэтому они легко вступают в реакцию с нуклеофильными агентами, в том числе с аминами [15]. В свою очередь, известны алкалоиды, содержащие нуклеофильный атом азота в составе насыщенного гетероцикла или первичной аминогруппы. Следовательно, реакция лактонов с такими алкалоидами должна осуществляться довольно легко и приводить к аддуктам с двумя активными фрагментами.

На примере ацилирования триптаминовых аддуктов по аминному атому азота показана возможность получения соединений **39-41**, сочетающих в структуре фрагменты сесквитерпенового лактона и мелатонина.



Реакция аминирования сесквитерпеновых лактонов стереоспецифична, т.е. образуется один пространственный изомер.

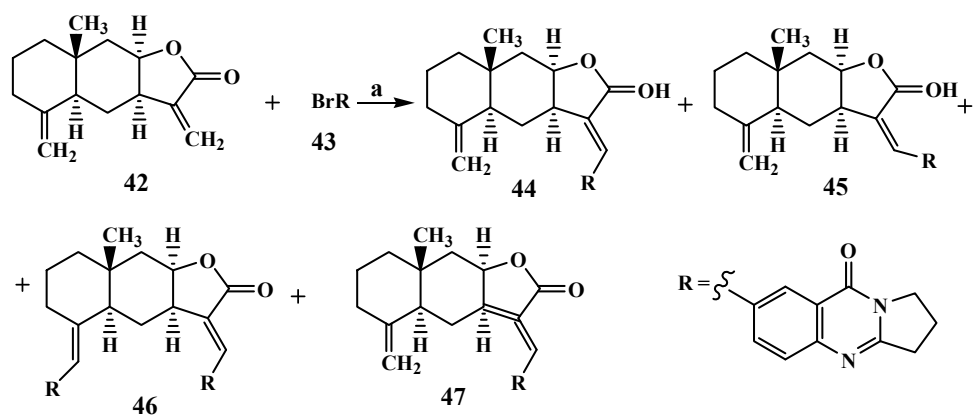
Синтезированные соединения представляют интерес в плане исследования их биологического действия, поскольку содержат два известных фармакофора, что может привести как к усилению уже известных свойств данных фрагментов, так и к появлению новых видов активности.

Среди природных метаболитов растительного и морского происхождения обнаружено большое количество соединений «гибридной» структуры, содержащих в молекулах фрагменты различного типа [16].

Показано [17], что катализируемое соединениями палладия арилирование изоалантолактона галогенидами дезоксивазицинона и лаппаконитина протекает с образованием в основном продуктов реакции кросс-сочетания с (E)-конфигурацией двойной связи.

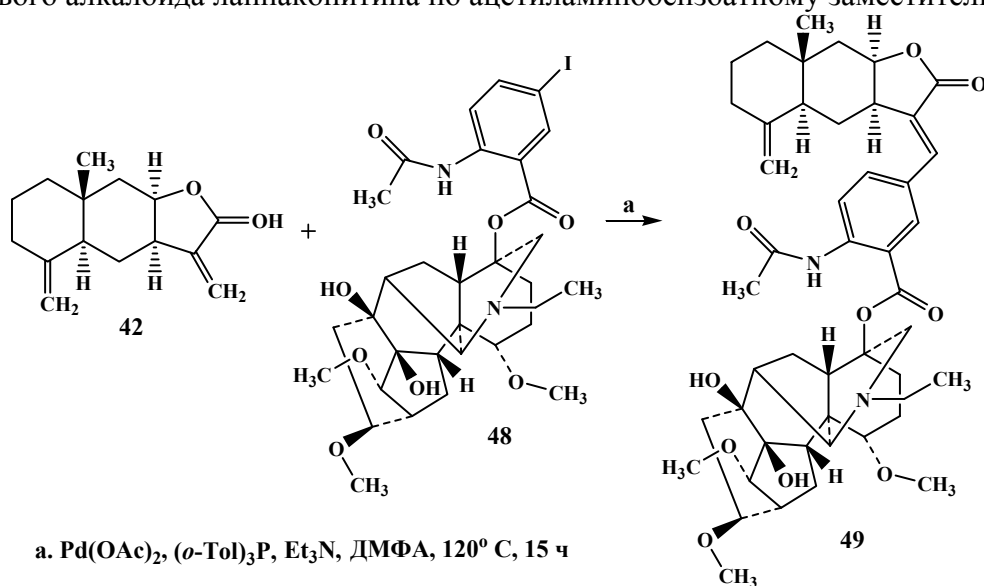
В последнее время интерес к этим природным соединениям резко возрос из-за выявленной способности ингибировать рост опухолевых клеток человека путем включения механизма апоптоза, что связывают с активацией каскада каспаз в этих клетках, поэтому активно ведутся работы по синтезу новых производных α-метилен-γ-лактонов природного и синтетического происхождения [18].

Реакция кросс-сочетания лактона **42** с 6-бромдезоксивазициноном **43** привела к образованию продуктов арилирования по экзо-метиленовой связи C(11,3)- (E)- и (Z)-конфигурации **44,45**, бис-арилирования по связям C(11,13)- и C(4,15) – **46**, а также соединения **47**. Соединение **47** содержит фрагменты природного лактона астероида и алкалоида вазицинона.



a.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $(o\text{-Tol})_3\text{P}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА,  $120^\circ\text{C}$ , 15 ч

Взаимодействие изоалантолактона **42** с 5'-йодлаппаконитином **48** приводит к образованию **49**. Реакция кросс-сочетания лактона **42** дает новые возможности модификации дитерпенового алкалоида лаппаконитина по ацетиламинобензоатному заместителю.



Реакцией Хека изоалантолактона **42** с производными алкалоидов синтезированы конъюгаты, относящиеся к типу «терпеноид-алкалоид». Данная реакция характеризуется (E)-стереоселективностью.

Гетероциклические соединения хинолинового ряда, содержащие хиральный фрагмент, широко используются в асимметрическом синтезе в качестве полупродуктов, лигандов и катализаторов. В то же время хинолиновое ядро является активным фармакофором, и производные хинолина, как правило обладают разнообразной биохимической активностью, многие из которых используются в качестве фармацевтических препаратов [19].

Природный терпеновый фрагмент камфоры (2-оксо-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановый) традиционно является одним из самых популярных носителей хиральности благодаря устойчивости, отсутствию инверсии и доступности, индивидуальных энантимерно чистых исходных материалов для внедрения такого фрагмента. Кроме этого, введение компактного липофильного терпенового заместителя в структуру известных биологически активных соединений в ряде случаев либо повышает, либо улучшает биологическую активность последних.

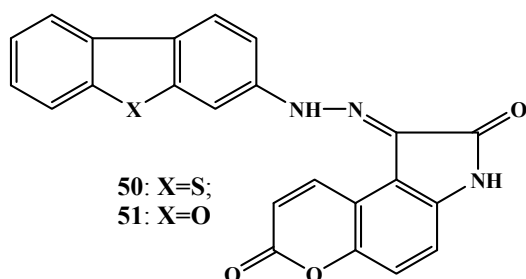
В настоящее время известны многочисленные синтетические стратегии, обеспечивающие получение азотсодержащих гетероциклов на основе различных ариламинов.

Авторами [20-21] разработаны новые двухстадийные методы синтеза оптически активных производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина с терпеновыми заместителями, в основе

которых лежат восстановительное аминирование энантиомерно чистого (-)-камфорохинона рядом ароматических аминов и гетероциклизация полученных производных 3-аминокамфоры и 3-аминоизоборнеола.

Кумарины - разнообразная по строению группа природных биорегуляторов растительного происхождения. В зависимости от строения кумарины и их аналоги обладают различным спектром биологического действия. Высокую биологическую активность связывают с наличием лактонного кольца в молекуле, а также двойной связи в положении С-3, С-4 и т.д. Производные дибензофурана и дибензотиофена также проявляют высокую фармакологическую активность.

Для изучения взаимовлияния этих двух структур на биологическую активность синтезированы такие биоструктуры, в которых удалось авторам совместить в одной молекуле одновременно фрагмент производного кумарина и дибензотиофена или дибензофурана. В результате получены новые гетероциклические системы -2,6,7-триоксо-1,2-дигидро-7 $\alpha$ -пирано[3,2-е]индол-1-(дибензотиофен-3-ил)гидразон **50** и 2,6,7-триоксо-1,2-дигидро-7 $\alpha$ -пирано[3,2-е]индол-1-(дибензофуран-3-ил)гидразон **51**.



Повышенный интерес к изучению природных флавоноидов и их разноплановой модификации обусловлен важной ролью этих соединений в процессах жизнедеятельности растительных и животных организмов, широким диапазоном их физиологической активности.

Авторами изучено аминотилирование природных изофлавонов с участием аминокислот. Определены условия селективного получения N-(4 Н-4-оксо-хромен-8-ил)метилзамещенных аминокислот. Введение аминокислотного фрагмента в органические соединения с сохранением амина и карбоксильной функций - перспективный путь создания физиологически активных веществ, позволяющий получать водорастворимые соли этих соединений в анионной и в катионных формах.

Введение остатков аминокислот в молекулы флавоноидов, для которых в организме существуют специальные транспортные механизмы, улучшает проницаемость соединений через клеточную мембрану, что может повысить эффективность их физиологического действия. Наряду с этим повышение растворимости природных изофлавонов и их аналогов расширяет возможности изучения их биологической активности и повышает их биодоступность. Для синтеза оснований Манниха изофлавонов, содержащие аминокислотные остатки, авторами предложены метод аминотилирования с использованием абсолютного этанола и параформа в присутствии каталитического количества 4-N,N-диметиламинопиридина. В этих условиях происходит региоселективное аминотилирование 7-гидроксиизофлавонов с образованием их 8-аминотилпроизводных с высоким выходом и чистотой целевых соединений.

Синтезированы ряд аминокислотных производных формонеонетина, кладрина и их аналогов, наличие основной и кислотной групп в которых расширяет возможности изучения их биологической активности.

Разработанная методика аминотилирования изофлавонов, обладающих невысокой растворимостью, может использоваться для синтеза аминокислотных производных других природных соединений.

Как видно из приведенного обзора, что химия природных соединений продолжает интенсивно развиваться. Работы в области химии природных соединений интенсивно проводятся во многих странах ближнего и дальнего зарубежья, таких как Китай (Сихуанский университет, Институт ботаники,) Япония (Фармацевтический институт Кобе), Испания (Институт биоорганической химии им. Антонио Гонсалеса), США (Дартмутский Колледж), Канада (Университет Альберта), Пакистан (Институт химии Университета г. Карачи), Россия (Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск), Узбекистан (Институт химии растительных веществ АН РУз, Ташкент), Республика Беларусь (Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Минск) и др.

Систематические исследования в области химии природных соединений, а также синтезированных на их основе веществ, ведутся и в научных центрах Казахстана (АО «МНПХ «Фитохимия», Институт органического синтеза и углехимии г. Караганда), Казахский государственный национальный университет им. аль-Фараби и Институт химических наук им. А.Б. Бектурова (г. Алматы).

Совместная комбинация двух биоактивных фрагментов, обладающих аналогичными видами биоактивности, может привести к синергизму в их действии на организм. Например, сочетание тиазола и сульфаниламида, привела к созданию нового уникального препарата - сульфотиазолу, обладающему сильным бактерицидным действием.

Введение в молекулу нового асимметрического центра приводит к образованию рацемата. Они протекают по моно- и биомолекулярному механизмам, причем истинный путь реакции сильно зависит от полярности среды и от способности растворителя сольватировать образующиеся ионы, а также строения субстрата.

Механизм, по которому реакция будет протекать в каждом конкретном случае, зависит, кроме того, от реакционной среды; полярные растворители благоприятствуют протеканию реакции по ступенчатому механизму.

Реакции димеризации и присоединения к двойной связи протекают как по полярному, так и неполярному механизмам. Наиболее характерны реакции нуклеофильного присоединения.

Образование димерных молекул происходит за счет взаимодействия нуклеофильных и электрофильных центров, внутри- и межмолекулярных связей. Многие соединения в зависимости от природы второго реагента проявляют себя либо как кислоты, либо как основания. Эти свойства предопределили использование их в реакциях димеризации и содимеризации широкого круга веществ.

Участие двух центров катализатора в переходном состоянии способствует повышению избирательности реакции. Результаты, достигнутые при использовании нанесенных катализаторов, свидетельствуют о том, что на их основе могут быть созданы эффективные процессы производства новых эффективных производных природных соединений.

Исходя из современных представлений о природе кислотно-основного катализа, многие авторы считают, что реакции протекают через промежуточное образование карбокатионов или карбанионов и классифицируют механизм этих реакции как катионный или анионный. Реакции димеризации не являются селективными, т.к. в ходе её проведения всегда образуются побочные продукты.

Обширный массив информации, посвященной синтезу и изучению биологической активности комбинированных производных на основе молекул природных соединений, свидетельствует об исключительных возможностях целенаправленного поиска новых биологически активных соединений и лекарственных веществ.



## Литература:

1. Бондаренко С.П., Фрасинюк М.С., Виноградова В.И., Хиля В.П. Синтез производных цитизина в ряду флавоноидов. Аминотетилирование 7-гидроксиизофлавонов // Химия природных соединений. - 2011. - №4. - С. 536-538.
2. Фрасинюк М.С., Туров А.В., Виноградова В.И., Хиля В.П. Алкалоид цитизин в реакции аминотетилирования 3-гетарил-7-гидроксикумаринов // Химия природ. соедин. - 2007. - №2. - С. 145-148.
3. Бондаренко С.П., Фрасинюк М.С., Виноградова В.И., Хиля В.П. Синтез производных цитизина в ряду флавоноидов. Аминотетилирование 7-гидрокси-3-арилкумаринов // Химия природ. соедин. - 2010. - №5. - С. 649-651.
4. Нагоричина И.В., Огороднийчук А.С., Гаразд М.М., Виноградова В.И., Хиля В.П. Модифицированные кумарины. N-ацильные производные цитизина, содержащие кумариновый фрагмент // Химия природ. соедин. - 2007. - № 1. - С. 10-13.
5. Хиля О.В., Шаблыкина О.В., Фрасинюк М.С., Ищенко В.В., Хиля В.П. 3-(2-пиридил)кумарины // Химия природ. соедин. - 2005. - №5. - С. 428-431.
6. Хиля О.В., Шаблыкина О.В., Фрасинюк М.С., Туров А.В., Ищенко В.В., Хиля В.П. Химия 3-гетарилкумаринов. 2. 3-(2-Тиазолил)кумарины // Химия гетероцикл. соедин. - 2004. - №11. - С. 1632-1644.
7. Фрасинюк М.С., Туров А.В., Виноградова В.И., Хиля В.П. Алкалоид цитизин в реакции аминотетилирования 3-гетарил-7-гидроксихромонов // Химия природ. соедин. - 2007. - № 3. - С. 237-241.
8. Yadav P. P., Gupta P., Chaturvedi A.K., Shukla P.K., Maurya R. Synthesis of 4-hydroxy-1-methylindole and benzo[b]thiophen-4-ol based unnatural flavonoids as new class of antimicrobial agents // Bioorg. & Med. Chem. - 2005.- Vol.13. - P. 1497-1505.
9. Романов В.Е., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Синтез «гибридных» структур на основе дитерпенового алкалоида лаппаконитина // Доклады РАН. - 2010. - Т. 430, № 3. - С. 337-341.
10. Осадчий С.А., Шульц Э.Э., Полухина Е.В., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщение 12. Синтез новых производных лаппаконитина, содержащих олефиновые заместители // Изв. АН. Сер. хим. - 2006. - Т. 55, №6. - С. 1038-1044.
11. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Мусина Л.А. Алкалоид анабазин и его производные. - Караганда: «Гласир», 2010. - 224 с.
12. Власова Л.М. Синтез, строение и биологическая активность фосфорорганических соединений на основе некоторых алкалоидов // Автореф. дис....канд. наук. - Караганда. - 1997. - 25 с.
13. Криворотов Д.В. Новые гетероциклические структуры на основе папаверина // Автореф. дисс.... канд. хим. наук. - Санкт-Петербург. - 2006. - 20 с.
14. Szantay C. In: Alkaloids. Chemistry and Biology. // Ed. G. A. Cordell. N.Y.: Acad. Press. - 1998. - V. 50. - Ch. 10. - P. 377.
15. Арипова С.Ф., Юнусов С.Ю. Димерные тропановые алкалоиды // Химия природ. соедин. - 1991. - С. 389-395.
16. Chakraborty M., Mukhopadhyay S. One-pot synthesis of the naturally occurring dimeric carbazole alkaloid murranimbine and its analogue // Tetrahedron Lett. - 2010. - V. 51. - P. 3732-3735.
17. Raoul M., Schaeffer C., Léonce S., Pierré A., Atassi G., Hocquemiller R., Lewin G. Synthesis of a novel series of cytotoxic bisindole alkaloids // Bioorg. & Med. Chem. Lett. - 2001. - V.11. - P. - 79-81.
18. Fraga B.M. Natural sesquiterpenoids // Nat. Prod. Rep. - 2006. - V. 23. - P. 943-972.
19. Konishi T., Shimada Y., Nagao T., Okabe H., Konoshima T. Antiproliferative sesquiterpene lactones from the roots of *Inula helenium* // Biol. Pharm. Bull. - 2002. - V. 25. - P. 1370-1372.

20. Romagnoli R., Baraldi P.G., Tabrizi M.A., Bermejo J., Estévez F., Borgatti M., Gambari R. Design, synthesis and biological evaluation of hybrid molecules containing alpha-methylene-gamma-butyrolactones and alpha-bromoacryloyl moieties // J. Med. Chem. - 2005. - V. 48. - P. 7906-7910.
21. Elford T.G., Ulaczyk-Lesanko A., De Pascale G., Wright G.D., Hall D.G. Diversity-oriented synthesis and preliminary biological screening of highly substituted five-membered lactones and lactams originating from an allylboration of aldehydes and imines // J. Comb. Chem. - 2009. - V. 11. - P. 155-168.

## ТАБИҒИ ҚОСЫЛЫСТАР НЕГІЗІНДЕГІ ЖАҢА ҚҰРАМА ТУЫНДЫЛАР

Г.К. Мұқышева

«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ, Қазақстан, Қарағанды қ.

Мақалада терпеноидтар, алкалоидтар, флавоноидтар молекулаларының негізінде жасалған жаңа құрама туындылар синтездерінің мәліметтері жинақталған. Фармакофорлық қалдықтардың, атап айтқанда, түрлі жұпар иісті және гетероциклдік орынбасарлардың табиғи алкалоидтардың, флавоноидтардың және терпеноидтардың нуклеозидті жағдайында бір молекулада бірігуі алынған көп функционалды туындылардың кейінгі химиялық түрлендіруін ғана емес, олардың әр түрлі жаңа биологиялық белсенділігінің жаңа мүмкіндіктерін ашады. Осы қосылыстардың (немесе олардың негізін салушылардың) бағытталған құбылуларының негізінде синтездеудің тиімді әдістері жасалды. С-3 арилді орынбасардағы электронды донорлық алкокситоп құрамды табиғи изофлавоноидтардың аналогтары қатарында аминальді құрылысты реагенттердің әсерінен электрофильді орын басу реакциясы зерттелді, мұнда В сақинасы бойынша метоксилденген 7-гидроксиизафлавоноидтар электрофильді шабуылға қатысты 3-гетарил-7-гидроксихромоноидармен салыстырғанда анағұрлым белсенді екені көрсетілді. Аталмыш қатардың аралас қосылыстарының фармакологиялық қасиеттерінің кең спектрі аз улылықпен үйлескенде келелі болып табылады. Молекулалардың түрлі реакциялық орталықтарын араластырғанда синтездік әдістерді болжау үшін кванттық механиканың мүмкіндіктері және аталмыш қатарлардағы жаңа биологиялық белсенді қосылыстардың кейінгі синтезделуі қарастырылды. Алкалоидтар, терпеноидтар және флавоноидтардың молекулаларының негізінде жасалған аралас туындыларды алу жеткілікті дәрежеде зерттелмегендігін есепке ала отырып, жаңа қосылыстардың бағытталған синтезі жаңа дәрілік заттарды алу тұрғысынан, сондай-ақ, органикалық синтездің жаңа әдістерін жасау және қосылыстардың жаңа қатарының молекулаларының стереохимиясын анықтау тұрғысынан қызығушылық тудырады.

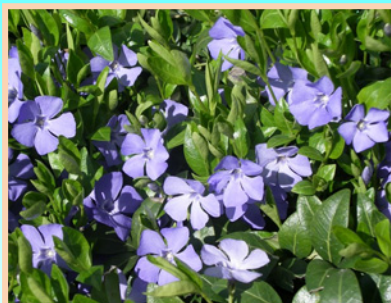
## NEW COMBINED DERIVATIVES ON THE BASIS OF NATURAL COMPOUNDS

G.K. Mukusheva

«International research and production holding «Phytochemistry» JSC,  
Kazakhstan, Karaganda

In the present review one summarizes synthesis data of the new combined derivatives on the basis of terpenoids', alkaloids', flavonoids' molecules. The combination in the one molecule of pharmacophore residues, and namely different aromatic and heterocyclic substituents in nucleoside position of natural alkaloids, flavonoids and terpenoids breaks new grounds for both subsequent chemical modification of obtained polyfunctional derivatives, and its new various biological activity. On the basis of targeted transformations of these compounds (or its precursors) one developed effective synthesis methods. One studied reaction of electrophilic substitution in series of natural isoflavonoids' analogues, containing electron-donating alkoxy groups in C-3 aryl substituting group, under the action of reagents of amination structure it was found out that 7-hydroxy-isoflavones, methoxylated on B ring, are more active in comparison with 3-hetaryl-7-hydroxychromons towards electrophilic break-down decomposition. The perspective is wide range of pharmacological properties of combined compounds of the present series while combined with low toxicity. Also one examined possibilities of quantum mechanics for the estimation of synthetic approaches while combination of different molecules' reaction centers and subsequent synthesis of new biologically active compounds in the present series. Taking into account that obtaining of combined derivatives on the basis of alkaloids, terpenoids and flavonoids molecules is insufficiently studied, streamlined synthesis of new compounds is of some interest both in terms of obtaining of new drugs, and development of new methods of organic synthesis, and also determination of space chemistry of molecules of new series of compounds.

## Лекарственные препараты на основе алкалоидов барвинка малого (*Vinca minor* L.)



**Барвинок малый**  
(*Vinca minor* L.)

### **ВИНКАПАН**

*гипотензивное, спазмолитическое  
и седативное средство*

*Состав: Препарат растительного происхождения, на основе суммы алкалоидов (винкамин, изовинкамин, винкаминорин, минорин, винин, пубесцин, эрвамин и др.) из барвинка малого (*Vinca minor* L.).*

*Фармакологическое действие*

*Препарат обладает гипотензивным, спазмолитическим и седативным действием. Улучшает мозговое и коронарное кровообращение, снабжение клеток кислородом, снижает ОПСС. Повышает умственную работоспособность, облегчает процессы запоминания.*

*Показания к применению*

*Артериальная гипертензия, цереброваскулярная недостаточность, состояние после ишемического инсульта, посткоммоционная внутричерепная гипертензия, неврогенная тахикардия; головокружение, снижение способности к концентрации внимания, памяти и интеллектуальных способностей у пациентов пожилого возраста (атеросклероз сосудов головного мозга, диабетическая ангиопатия, последствия нарушения мозгового кровообращения, ЧМТ); климакс у женщин; нарушения зрения, слуха, вестибулярные и лабиринтные нарушения сосудистого генеза; рассеянность, ухудшение речи, нарушения координации движений при психических заболеваниях (в составе комбинированной терапии); мигрень; замедленное развитие интеллектуальных способностей у детей и подростков.*

*Способ применения и дозы*

*Таблетки: внутрь, независимо от приема пищи, по 20-40 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Кратность можно увеличить до 4 раз в день, а длительность лечения - до 30 дней. Поддерживающая доза - 20 мг 1-2 раза в день может приниматься длительно.*

*Побочные действия*

*Аллергические реакции, кожная сыпь, снижение АД, тахикардия.*

*Противопоказания*

*Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, а также пациентам с аритмиями.*

*Лекарственное взаимодействие:*

*При необходимости можно применять в сочетании с др. гипотензивными ЛС и антиагрегантами (усиливает эффект).*

*Форма выпуска:*

*25 таблеток по 0,01 г*

*Производитель: Фармахим (Болгария)*

### **ВИНКАТОН**

*гипотензивное, спазмолитическое и седативное средство*

*Аналогичный по действию, составу и применению, препарат "Винкаторн" производится в виде таблеток покрытых оболочкой по 0,01 г компанией Gedeon Richter (ОАО Гедеон Рихтер) Венгрия.*

# Лекарственные препараты на основе алкалоидов барвинка малого (*Vinca minor* L.)

## ОКСИБРАЛ

### средство для улучшения мозгового кровообращения

**Состав:** Препарат растительного происхождения, на основе алкалоида винкамина из барвинка малого (*Vinca minor* L.). Капсулы двухцветные (одна половина – прозрачная, вторая – голубая с надписью аптечными чернилами «Oxybral»). В капсуле – смесь микрогранул белого и синего цвета. Капсулы имеют пролонгированное действие. В блистере 20 капсул по 30 мг винкамина.

#### Фармакологическое действие

Оксибрал действует посредством регулирующего воздействия на сосуды головного мозга. Вызывает адаптацию метаболических потребностей мозговой ткани к параметрам мозгового кровотока. Улучшает метаболические процессы в мозге благодаря повышению окислительных реакций глюкозы, чем способствует повышению образования энергии в клетках и усилению общей их активности. Препарат также повышает снабжение нейронов кислородом в условиях гипоксии. Нормализует кровообращение в сосудах головного мозга.

#### Показания к применению

- Адаптация и нормализация кровообращения в сосудах головного мозга к измененным потребностям (для улучшения, регуляции и поддержания мозговых функций);
- снижение концентрации внимания, ухудшение когнитивных функций,
- состояние в последствии травмы головы, острых нарушений мозгового кровообращения,
- диабетическая ангиопатия,
- гипертензия, гипертоническая энцефалопатия,
- нарушения ориентации во времени и пространстве при психических заболеваниях,
- нарушения зрения и слуха вследствие расстройств мозгового кровообращения,
- улучшение интеллектуальных способностей.

#### Способ применения и дозы

Для взрослых применяют дозу по 1 капсуле 2 р/сутки. Длительность терапии определяется врачом индивидуально.

#### Побочные действия

Наблюдались единичные случаи индивидуальной непереносимости (кожная сыпь).

#### Противопоказания

- детский возраст,
- опухоли головного мозга,
- гипервосприимчивость к действующему веществу и компонентам оксибрала.

При беременности и питании грудью оксибрал противопоказан.

#### Лекарственное взаимодействие

Отмечено усиление эффектов гипотензивных продуктов и антиагрегантов.

#### Форма выпуска

В блистере 20 капсул по 30 мг винкамина.

Производители: Атоип (Египет),  
Амун Фармасьютикал Индастриз Ко (Египет),  
Glaxo Wellcome Еgypt (Египет),  
GlaxoSmithKline (Великобритания).



# Лекарственные препараты на основе алкалоидов барвинка малого (*Vinca minor* L.)

## ВИНОКСИН-МВ

### средство для улучшения мозгового кровообращения

**Состав:** Препарат растительного происхождения, на основе алкалоида винкамина из барвинка малого (*Vinca minor* L.).

**Фармакологическое действие:**

Винкамин оказывает селективный вазорегулирующий эффект на мозговое кровообращение, способствуя адаптации мозгового кровообращения к метаболическим потребностям мозга. Препарат улучшает метаболизм мозга за счет усиления окисления глюкозы, увеличивая тем самым выработку энергии и способствуя повышению общей активности организма. Винкамин повышает снабжение кислородом нейронов, находящихся в состоянии гипоксии. Препарат снижает и стабилизирует периферическое сопротивление сосудов головного мозга. Винкамин имеет уникальную способность к нормализации мозгового кровообращения и улучшению снабжения кислородом нейронов. Доказано, что винкамин хорошо переносится пациентами, не оказывает биологической, гематологической токсичности и побочного действия на почки и печень. Винкамин, имея разностороннее влияние, улучшает деятельность мозга, является перспективным препаратом для применения как стимулятора интеллектуальных способностей.

**Показания к применению:**

Для нормализации и адаптации мозгового кровообращения к метаболическим потребностям мозга, улучшения, регуляции и поддержания функций головного мозга при таких состояниях:

- ухудшение памяти;
- нарушение концентрации внимания;
- диабетическая ангиопатия;
- атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга;
- посттравматические черепно-мозговые нарушения;
- после острого нарушения мозгового кровообращения;
- церебральные нарушения после ишемии мозга;
- гипертоническая энцефалопатия;
- нарушение слуха и зрения сосудистого генеза;
- нарушение ориентации в пространстве и времени, эмоциональные нарушения, являющиеся последствиями различных психических нарушений.

**Способ применения и дозы:**

Взрослым назначают внутрь 1 таблетку 2 раза в сутки. Срок лечения определяется врачом индивидуально в зависимости от течения заболевания.

**Побочные действия:**

При применении препарата в рекомендуемых дозах побочных действий не наблюдалось, однако в редких случаях возможны аллергические реакции в виде аллергического дерматита, крапивницы, зуда, папулезных высыпаний, а также головная боль, головокружение.

**Противопоказания:**

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, опухоли мозга, гипокалиемия, удлинение интервала Q–T.

**Лекарственное взаимодействие:**

Усиливает действие антиагрегантов и гипотензивных средств.

**Форма выпуска:**

Таблетки пролонгированного действия 30 мг блистер, № 20, № 60.



Производитель: ООО «Фарма Старт» Украина.

## СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДА АНАБАЗИН

**О.А. Нуркенов, С.Д. Фазылов, Ж.Б. Сампаева, И.В. Кулаков**

e-mail: nurkenov\_oral@mail.ru

ТОО «Институт органического синтеза и углехимии РК»,

Республика Казахстан, г. Караганда

В лаборатории синтеза биологически активных веществ Института органического синтеза и углехимии РК проводятся широкие исследования в направлении создания новых биологически активных веществ на основе функционально замещенных алкалоидов. Представленная статья является логическим продолжением этих исследований и посвящена разработке синтеза новых серусодержащих БАВ на основе алкалоида анабазина и выявлению среди них эффективных фармакологически активных соединений антибактериального действия. Строение анабазина соответствует  $\alpha$ -пиперидинил- $\beta$ -пиридину, т.е. характеризуется наличием в молекуле пиперидинового фрагмента со вторичной аминогруппой и пиридинового фрагмента с характерной для него ароматической делокализацией электронной плотности. Следует отметить, что пиперидиновое кольцо служит структурным звеном многих природных биологически активных соединений. В ряду производных пиридина найдены вещества, обладающие антибактериальными, обезболивающими, сосудорасширяющими, радиопротекторными, рострегулирующими и другими видами активности.

Одним из перспективных синтонов в плане модификации и создания новых БАВ является известный алкалоид анабазин. Анабазин **1** был первым алкалоидом, выделенным из растительного сырья *Anabasis aphylla* в бывшем Советском Союзе в 1929 году академиком А.П. Ореховым [1]. В начале 60-х годов в связи с появлением высокоэффективных и быстродействующих фосфорорганических инсектицидов анабазин сульфат был снят с производства. Ядовитые и лекарственные свойства анабазина давно были известны местному населению. Так, например, порошком, полученным из стебля, присыпали раны; отваром корней лечили туберкулез. Большое внимание обращают на себя инсектицидные свойства анабазина, которые были обнаружены вскоре после его открытия, и широко использовались в 1930-1960 годах как мощное инсектицидное средство против различных вредителей сельскохозяйственных культур.

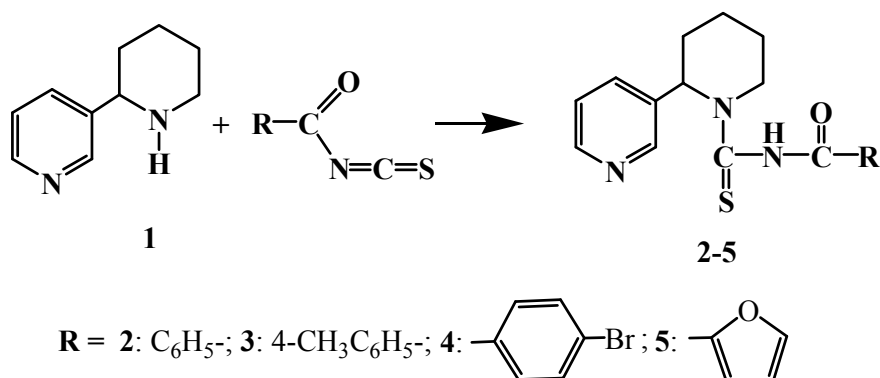
Поиск новых синтетических производных анабазина с потенциально антибактериальной активностью возможен путем введения в его структуру таких фармакофорных фрагментов, как тиомочевинный, фурановый, тиазолиновый, тиосемикарбазидный и др., которые являются структурными звеньями многих антибактериальных препаратов [1-3]. В этой связи нами был осуществлен синтез новых производных алкалоида анабазина с данными фармакофорными фрагментами и изучены их биологические свойства на наличие антибактериальной и противогрибковой активности.

Исследование превращений органических соединений серы и их использование в практических целях являются актуальными направлениями современной органической химии. В этом плане тиомочевинны являются важным классом серусодержащих органических соединений, которые находят широкое применение как в органическом синтезе, так и на практике – в промышленности, сельском хозяйстве, медицине.

Известно, что большинство тиомочевинных производных обладают ценными фармакологическими свойствами и находят применение как антитуберкулезные, противоопухолевые, антимикробные, противоязвенные и другие терапевтически активные вещества [4, 5].

В работе [6] осуществлены синтезы ацилзамещенных производных тиомочевин **2-5** на основе алкалоида анабазина. Синтез исходных изотиоцианатов проводили препаративно удобным методом *in situ* (без выделения), нагреванием соответствующих хлорангидридов (бензоилхлорид, *n*-метилбензоилхлорид, *n*-бромбензоилхлорид, хлорангидрид 2-фуранкарбоновой кислоты) с роданистым калием в среде ацетона. При дальнейшем

взаимодействии полученных растворов изотиоцианатов с алкалоидом анабазин в мягких условиях приводит к образованию целевых продуктов **2-5**.



Полученные соединения представляют собой белые (или слегка желтоватые) кристаллические вещества, растворимые в полярных органических растворителях.

Состав, строение и индивидуальность синтезированных соединений **2-5** подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ - спектроскопией и масс-спектрометрией.

С целью возможного установления пространственного строения представителей класса полученных карботиоамидов были выращены кристаллы молекулы N-(анабазино-1-карбонотиоил) фуран-2-карбоксамида **5** и проведено его рентгеноструктурное исследование. Общий вид молекулы **5** приведен на рисунке 1.

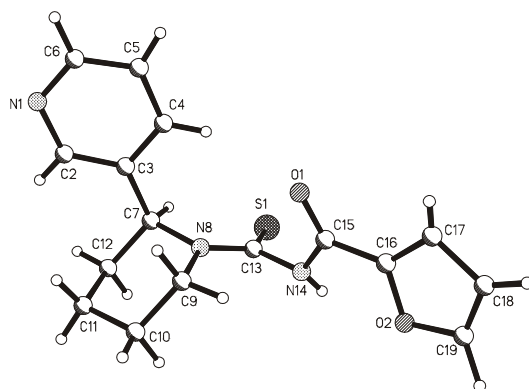


Рисунок 1 – Пространственное строение молекулы N-(анабазино-1-карбонотиоил)фуран-2-карбоксамида **5**

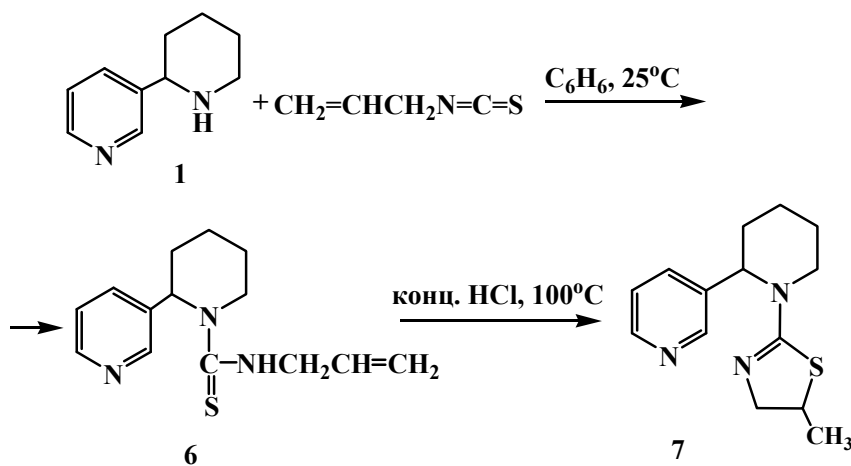
Следует отметить, что введение в структуру тиомочевинных производных алкалоидов фармакологически активных группировок, какими, несомненно, являются 4-бромфенильный остаток, входящий во многие противовирусные препараты и производное 2-фуранкарбоновой кислоты, структурный фрагмент которой входит во многие антибактериальные препараты с нитрофурановой основой, может привести к усилению или появлению новых видов биоактивности, в том числе и антибактериальной.

Так, проведенный биоскрининг соединений на антибактериальную и противогрибковую активность выявили соединения - 4-бром-N-(анабазино-1-карбонотиоил)бензамид **4** и N-(анабазино-1-карбонотиоил)фуран-2-карбоксамида **5**, обладающие умеренно выраженной активностью в отношении грамположительных штаммов (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) и грамотрицательного штамма (*Escherichia coli*).

В последнее время увеличивается число публикаций, относящихся к синтезу и исследованию биологической активности различных производных тиазолов, ди- и тетрагидротиазолов (тиазолинов, тиазолидинов). В ряду соединений, в том числе и природных, таких как витамин  $\text{B}_1$ , пенициллин, содержащих тиазольное кольцо, найдены

средства с высокой радиозащитной активностью, а также гербициды, пестициды и стимуляторы роста растений [2].

В продолжение наших исследований по синтезу и изучению реакционной способности тиомочевинных производных алкалоидов нами осуществлен синтез N-аллилтиокарбамидного производного на основе алкалоида анабазин, который получен при эквимольном взаимодействии анабазина с аллилтиоцианатом в спиртовой или бензольной среде [7]. Далее для нас представлял интерес изучить возможную внутримолекулярную гетероциклизацию полученного аллилтиокарбамидного производного **6** в соответствующее 1,3-тиазолиновое производное под действием соляной кислоты. Было показано, что синтезированное N-аллилтиокарбамидное производное алкалоида анабазин **6** при его нагревании на кипящей водяной бане в запаянной стеклянной ампуле в растворе концентрированной соляной кислоты в течение 5 часов претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию по схеме:



Установлено, что в результате проведенного кислотного взаимодействия образуется с хорошим выходом пятичленное серосодержащее гетероциклическое соединение – 2-N-анабазино-5-метил-1,3-тиазолин **7**, представляющее собой после дополнительной перекристаллизации белое кристаллическое вещество, растворимое во многих органических растворителях, кроме предельных углеводов.

Соединение **7** получено без предварительной очистки, лишь выделением промежуточного продукта **6**. Следует отметить, что при жестких условиях проведения ампульной циклизации соединения **6** не происходило никаких видимых следов разложения, либо осмоления исходного анабазинового каркаса, наблюдаемых при различных реакциях его ацилирования и алкилирования.

Пространственное строение молекулы 2-N-анабазино-5-метил-1,3-тиазолина **7** было доказано методом рентгеноструктурного анализа (рис. 2).

Интересные работы были проведены при взаимодействии алкалоида анабазина с метакрилоилизотиоцианатом, полученным *in situ* (без выделения), нагреванием метакрилоилхлорида с роданистым калием в среде ацетона. Было установлено, что при проведении реакции происходит внутримолекулярная гетероциклизация промежуточно образующегося метакриламидного производного **8** в соответствующий продукт **9**.



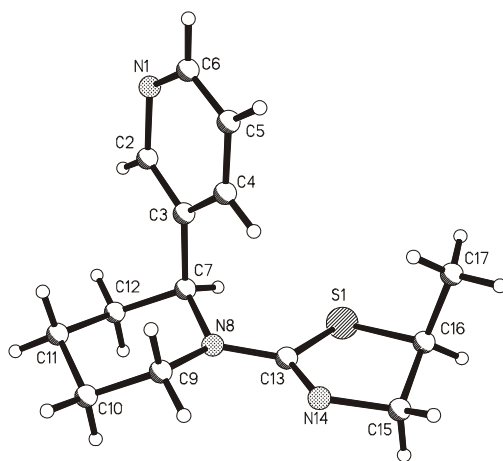
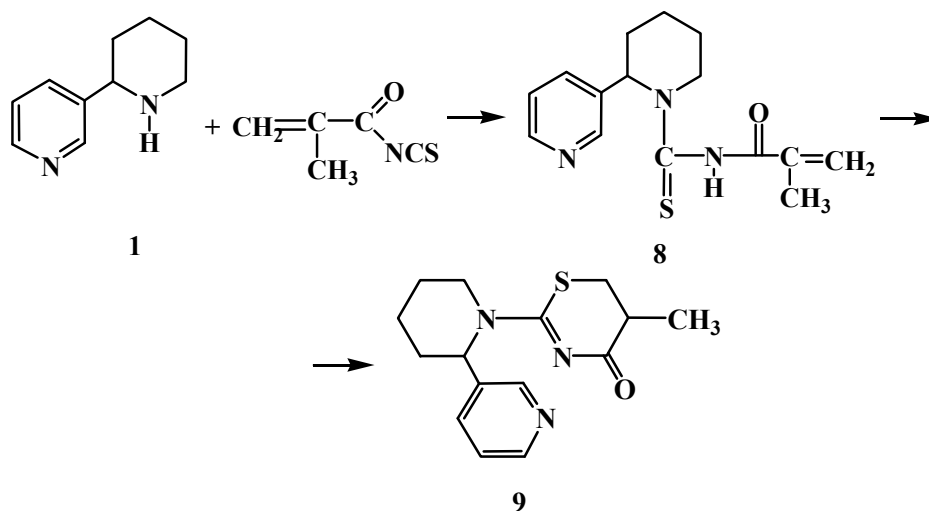


Рисунок 2 – Структура молекулы 2-N-анабино-5-метил-1,3-тиазолина 7

Реакция проходит в довольно мягких условиях при температуре 25-30°C в среде ацетона. Выходы и чистота полученного производного 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она **9** варьировалась в зависимости от скорости и порядка прибавления искомого реагента. При этом наиболее приемлемые выходы целевого продукта **9** (до 40%) были получены при медленном прикапывании свежеприготовленного ацетонового раствора метакрилоилизотиоцианата к интенсивно перемешиваемому раствору анабино.



При обратном прибавлении реагентов в реакционной среде удалось зафиксировать методом тонкослойной хроматографии образование только следовых количеств продукта гетероциклизации **9**, количество которого увеличивается со временем и в результате постепенного самопроизвольного процесса внутримолекулярной циклизации соединения **8**. После обработки реакционная смесь содержит также несколько неидентифицируемых нами кристаллических и маслообразных побочных продуктов реакции, содержащих по данным ИК-спектроскопии группы -NH, -SCN, C=O. В связи с этим выделить и охарактеризовать в чистом виде промежуточное метакриламидное производное **8** не представилось возможным.

Образование циклического 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она **9** доказано отсутствием в спектре ЯМР <sup>1</sup>H метиленовых протонов =CH<sub>2</sub>, проявляющихся для аналогичных метакриловых производных двумя дублетами в области 5.70 и 6.00 м.д., а также синглета амидного N-H протона, участвующего в необходимой при циклизации тион-тиольной перегруппировке. Кроме того, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **9** происходит расщепление метильных протонов CH<sub>3</sub> на дублет, свидетельствующее об их взаимодействии с метиновым СН-протоном тиазинового кольца, появляются сигналы метинового и метиленовых протонов

в виде мультиплета и двух дублет дублетов также свидетельствующих в пользу образования соединения **9**.

С целью наиболее полного доказательства структуры соединения **9** было проведено его рентгеноструктурное исследование. Общий вид молекулы **9** приведен на рисунке 3.

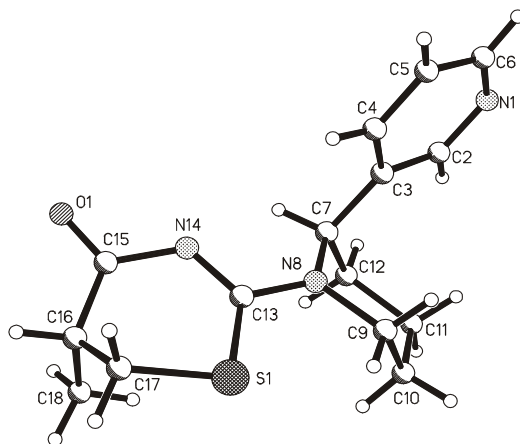
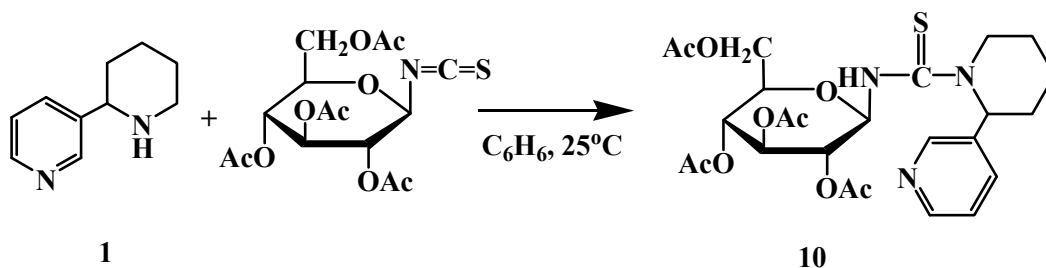


Рисунок 3 – Пространственное строение молекулы 5-метил-2-(N-анабазинил)-5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она **9**

Следует также отметить, что проведенное компьютерное биопрогнозирование соединения **9** в режиме online [8] программой PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), позволяющей прогнозировать большое число вероятных видов биологической активности вещества на основе его структурной формулы, показало очень высокие коэффициенты проявления ноотропной активности (коэффициент вероятности проявления данного вида активности  $P_a = 0.944$ , коэффициент вероятности отсутствия данного вида активности  $P_i = 0.003$ ).

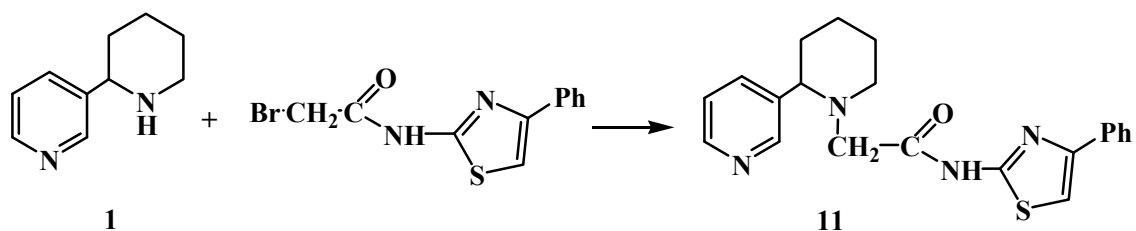
Из литературы [9] известно, что введение углеводных остатков в структуру биологически активных соединений приводит к резкому снижению их токсичности, что позволяет рекомендовать метод гликозилирования физиологически активного соединения как один из возможных путей получения малотоксичных биологически активных веществ. Гликозилирование также приводит к увеличению водной растворимости препаратов. В связи с этим, с целью получения углеводсодержащих производных природных соединений была проведена реакция взаимодействия алкалоида анабазин с 1-дезоксиди-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозилизотиоцианатом. Показано, что гликозили-зотиоцианат легко реагирует с нуклеофильным реагентом и с хорошим выходом (82%) образует N-замещенную ацетилгликозилтиомочевину **10**. Реакцию проводили при комнатной температуре, а в качестве растворителя был использован безводный бензол.



В ИК-спектре синтезированного соединения **10** наблюдаются полосы поглощения при  $1545-1575\text{ см}^{-1}$ , относящиеся к валентным колебаниям тиоамидной группы ( $\text{C}=\text{S}$ ), а также полосы поглощения в области  $3320-3345\text{ см}^{-1}$ , характерные для валентных колебаний  $\text{NH}$ . Ацетатные группы углеводного кольца проявляются при  $1750\text{ (C=O)}$  и  $1240\text{ (O-C)}$ . Пиранозное кольцо в соединениях **10** характеризуется полосой поглощения при  $912-928\text{ см}^{-1}$ .

Деформационные колебания связи C1-H в области 887-892 см<sup>-1</sup> обусловлены β-конфигурацией агликона.

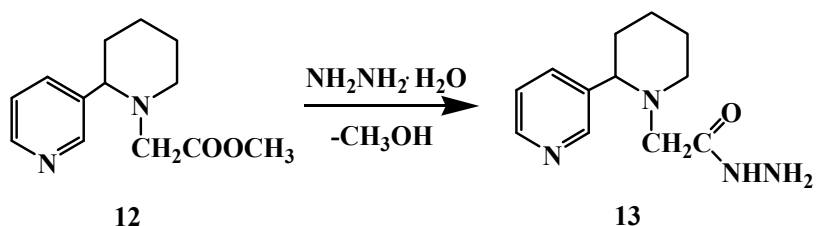
Известно, что сочетание в молекуле субстрата нескольких фармакофорных фрагментов, например, таких как алкалоидный и тиазольный, часто ответственных за проявление антибактериальных, антитрихофитозных свойств, может привести к усилению или появлению новых видов биологической активности [10]. Комбинаторное сочетание двух молекул осуществлялось в условиях *one pot*: вначале в среде бензола ацилированием 2-амино-4-фенилтиазола бромангидридом бромуксусной кислоты был получен бромацетиламино-4-фенилтиазол, который далее запущен в реакцию с молекулой анабазина **1**.



Полученное соединение 2-анабазино-N-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетамид **11** представляет собой порошок молочного цвета, хорошо растворяющийся в полярных растворителях. Выход полученного ацетамида составляет 43%.

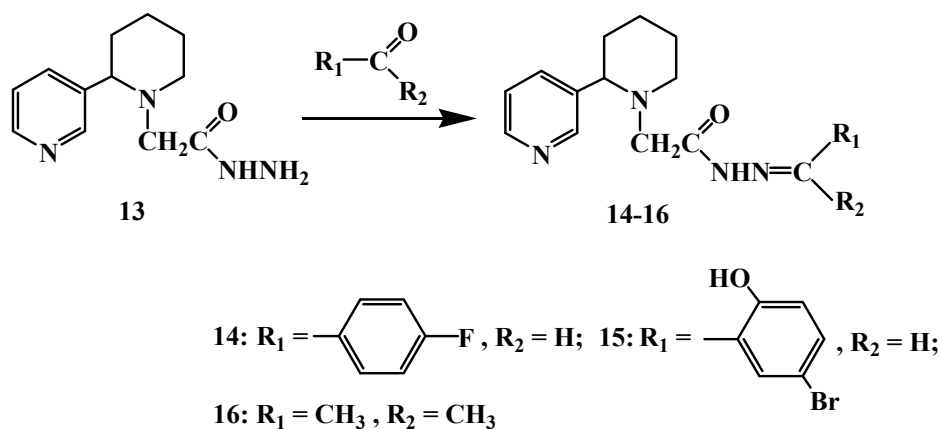
Перспективными модельными соединениями в поиске новых биологически активных веществ являются производные гидразина. Гидразин и его производные известны еще с начала XX-века как легкодоступные физиологически активные вещества широкого спектра действия, обладающие противомикробной, противотуберкулезной, противовирусной, противоопухолевой и другими видами активности при сравнительно низкой токсичности.

Одним из методов синтеза гидразидов является взаимодействие сложных эфиров с гидразингидратом [11]. Синтез гидразида N-аминоуксусной кислоты на основе алкалоида анабазина проводили в две стадии. Вначале был осуществлен синтез метилового эфира N-анабазинилуксусной кислоты **12**, а затем взаимодействием его с гидразингидратом в этаноле получен гидразид N-анабазинилуксусной кислоты **13** с выходом 57% [2].



Гидразиды – это реакционноспособные нуклеофильные агенты, которые способны реагировать с разнообразными электрофильными реагентами, образуя большое количество всевозможных веществ. Так, они взаимодействуют с карбоновыми кислотами, хлорангидридами, ангидридами, эфирами, галоидалкилами (арилами), альдегидами и кетонами, легко присоединяются к ненасыщенным связям, образуют различные азотсодержащие гетероциклы.

В работе [12] конденсацией гидразида N-анабазинилуксусной кислоты **13** с альдегидами (*n*-фторбензальдегид, 5-бромсалициловый альдегид) синтезированы и охарактеризованы N-арилиденгидразоны N-анабазинилуксусной кислоты **14,15**, с ацетоном - N-изопропилиденгидразон N-анабазинилуксусной кислоты **16**.



С целью установления пространственного строения гидразона **16** было также проведено его рентгеноструктурное исследование (рис. 4), которое показало наличие в одной элементарной ячейке двух кристаллографически независимых молекул, связанных межмолекулярной водородной связью.

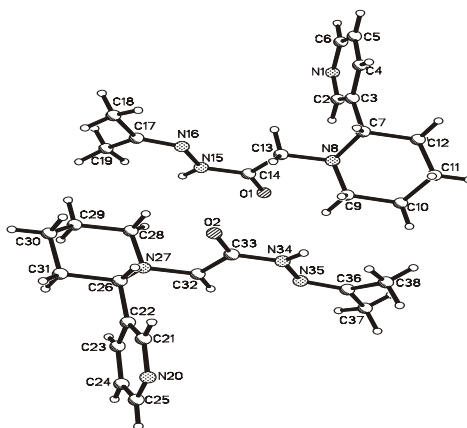
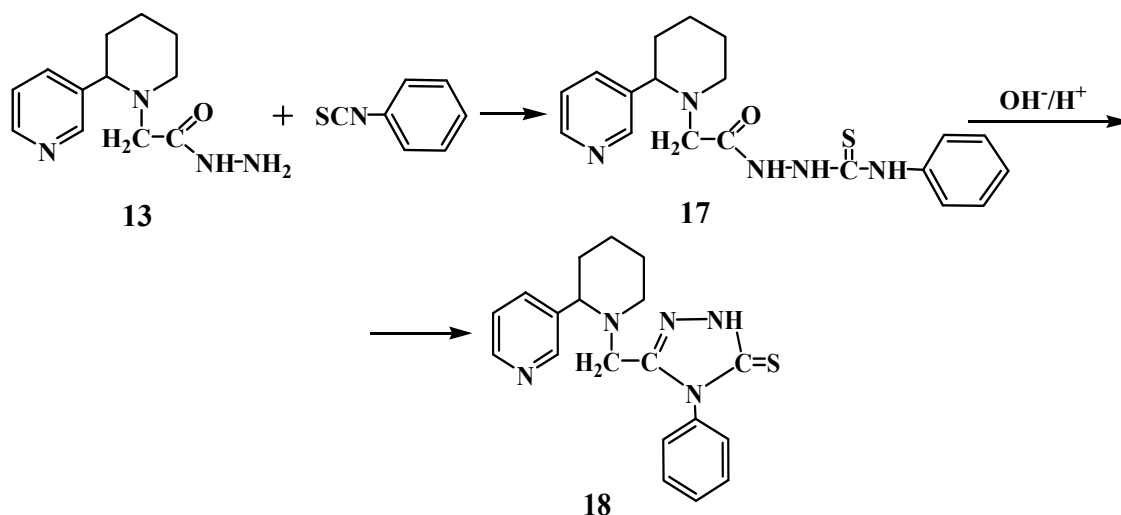


Рисунок 4 – Пространственное строение молекулы N-изопропилиденгидразона N-анабазинилуксусной кислоты **16**

Одним из перспективных направлений в поиске новых потенциально антибактериальных средств является изучение синтеза его тиосемикарбазидных производных, поскольку им свойственен широкий спектр биологического действия [2].

В продолжение исследований по модификации алкалоида анабазина [13] нами осуществлен синтез фенилтиосемикарбазидного производного **17**, взаимодействием гидразида N-анабазинилуксусной кислоты **13** с фенилизотиоцианатом в среде этанола с выходом 74%. Циклизация тиосемикарбазидного производного **17** была проведена в водно-щелочной среде при нагревании реакционной среды до 80-85°C. Показано, что в присутствии щелочи N-фенилтиосемикарбазид N-анабазинилуксусной кислоты **17** переходит в тиолат, в результате чего электронное равновесие смещается и создаются условия для внутримолекулярной циклизации за счет атаки нуклеофильным атомом азота электронодефицитного атома углерода карбонильной группы, с образованием стабильной гетероциклической системы, далее при дальнейшем его подкислении образуется 4-фенил-5-(анабазинометил)-1,2,4-триазол-3-тион **18**.



На основании вышеизложенного материала, можно сделать заключение о целесообразности дальнейшего направленного поиска новых полифункциональных производных алкалоида анабазина, обладающих возможностью практического использования, что указывает на перспективу проведения новых работ в этом направлении.

#### Литература:

1. Орехов А.П. Химия алкалоидов. - М.: АН СССР, 1955. - 828 с.
2. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Мусина Л.А. Алкалоид анабазин и его производные. - Караганда: Гласир, 2010. - 224 с.
3. Эпштейн А.Е., Лиманов В.Е., Телегин М.Ю., Скворцова Е.К., Максимова Т.И. Бактерицидные четвертичные аммониевые соли на основе эфиров монохлоруксусной кислоты // Хим.-фарм. журн. - 1980. - №5. - С. 23-26.
4. Пат. 6462055 США.  $\alpha$ -Метилбензилсодержащие тиомочевинны, ингибиторы вируса герпеса, содержащие фенилендиаминный фрагмент; опубл. 08.10.02. // РЖХим. - 2003 - 190.166П.
5. Пат. 51900961 США. Производные тиомочевинны. Антимикробные и противоязвенные средства на их основе. 1993. // РЖХим, 15059П, (1995).
6. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Турдыбеков Д.М., Ибрагимов Б.Т., Талипов С.А., Жамбеков З.М., Айнабаев А.А., Турдыбеков К.М. Синтез тиомочевинных производных алкалоида анабазина и кристаллическая структура N-(анабазино-1-карбонотиоил)фуран-2-карбоксамиды // Химия природ. соедин. - 2009. - Вып. 2. - С. 183-185.
7. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Турдыбеков Д.М., Турдыбеков К.М. Синтез и внутримолекулярная гетероциклизация N-аллилтиокарбамидных производных алкалоидов цитизина, анабазина в 1,3-тиазолиновые производные и особенности их пространственного строения // Хим. природ. соедин. - 2010. - №2. - С. 216-219.
8. Садым А.В., Лагунин А.А., Филимонов Д.А., Поройков В.В. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений // Хим. - фарм. журн. - 2002. - Т. 36, №10. - С. 21-26.
9. Кочетков Н.К., Бочков А.Ф., Дмитриев Б.А., Усов А.И., Чижов О.С., Шибяев В.Н. Химия углеводов. - М.: Химия, 1967. - 672 с.
10. Пат. 0077697 USA. Thiazole, imidazole and oxazole compounds and treatments of disorders as sociated with protein aging / Wagle D., Vasan S., Egen J.J.; опубл. 21.02.02.
11. Пальм В.А. Введение в теоретическую органическую химию. - М.: Высш. Школа, 1974. - С. 346.

12. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Сатпаева Ж.Б., Турдыбеков К.М. Синтез гидразонов N-анабазинилуксусной кислоты и пространственное строение ее изопропилиденгидразона // Журн. общ. хим. - 2014. - Т. 84, Вып. 8. - С. 1320-1324.
13. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Сатпаева Ж.Б., Смакова Л.А. Синтез и внутримолекулярная гетероциклизация N-фенилтиосемикарбазида N-анаба-зинилуксусной кислоты // Журн. общ. хим. - 2013. - Т. 83, Вып. 9. - С. 1581-1582.

### **АНАБАЗИН АЛКАЛОИДЫНЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ КҮКІРТҚҰРАМДЫ ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗИ**

О.А. Нуркенов, С.Д. Фазылов, Ж.Б. Сәтбаева, И.В. Кулаков  
«ҚР Органикалық синтез және көмір химиясы институты» ЖШС,  
Қазақстан республикасы, Қарағанды қ.

ҚР Органикалық синтез және көмірхимия институтының биологиялық белсенді заттар синтезі зертханасында функционалды орынбасылған алкалоидтар негізінде жаңа биологиялық белсенді заттарды құру бағыттары бойынша зерттеулер кеңінен жүргізілуде. Ұсынылған мақала осы зерттеулердің жалғасы және де анабазин алкалоиды негізінде жаңа күкіртқұрамды ББЗ-ң синтездерін өндеумен, олардың арасынан бактерияға қарсы әрекеті бар тиімді фармакологиялық белсенді қосылыстарды анықтауға арналған. Анабазиннің құрлысы  $\alpha$ -пиперидинил- $\beta$ -пиридинге тән, яғни молекулада пиперидин фрагментінің екіншілік аминofункциясымен және пиридин фрагментінің электрондық тығыздығының ароматикалық делокализациясына тән сипаттамаларына сәйкес келеді. Айта кетейік, пиперидинді сақина көптеген табиғи биологиялық белсенді қосылыстардың құрылымдық тізбесі болып келеді. Пиридинді туындыларының қатарынан бактерияға қарсы, ауруды сездірмейтін, қан жолдарын кеңейтетін, радиопротекторлы, өсуді реттейтін және басқа да белсенділіктерге ие қосылыстар анықталған.

### **SYNTHESIS BIOLOGICALLY ACTIVE SULFUR OF THE CONTAINING ANABASIS ALKALOID DERIVATIVES**

O.A. Nurkenov, S.D. Fazylov, Zh.B. Satpayeva, I.V. Kulakov  
Institute of organic synthesis and chemistry RK, Republic of Kazakhstan, Karaganda

In the laboratory synthesis of biologically active substances of the Institute of Organic Synthesis and Chemistry of Kazakhstan carries out extensive research into the creation of new biologically active substances on the basis of functionally substituted alkaloids. Presented article is a logical continuation of this research and development is devoted to the synthesis of new sulfur-containing BAC-based alkaloid anabasine and identify among them pharmacologically active compounds effective antibacterial action. Anabasine structure corresponds  $\alpha$ -piperidinyl- $\beta$ -pyridine that is characterized by the presence in the molecule of the piperidine moiety with a secondary amino function and the pyridine moiety with characteristic aromatic delocalization of electron density. It should be noted that the piperidine ring is a structural element of many biologically active natural compounds. Among the pyridine derivatives found substances with antibacterial, analgesic, vasodilator, radioprotective, growth-regulatory and other forms of activity.

## Лекарственные препараты на основе алкалоидов термопсиса ланцетного (*Thermopsis lanceolata* R.Br.)



Термопсис ланцетный  
(*Thermopsis lanceolata* R.Br.)

В траве содержатся алкалоиды (до 2,5%) - термопсин, гомотермопсин, пахикарпин, анагинин, метилцитизин, а также гликозид термопсиланцин, сапонины, дубильные вещества, слизь, эфирное масло, смолы; в семенах - алкалоид цитизин (не менее 2,5%). Семена служат основным источником для получения цитизина.

Лекарственные средства.

Настой, экстракт термопсиса сухой, комплексные препараты в таблетках, препараты "Цититон" и "Табекс" (из семян). Таблетки от кашля.

### ЦИТИТОН отхаркивающее средство

#### Состав

Препарат растительного происхождения, 0,15% водный раствор алкалоида цитизина, получаемого из термопсиса (*Thermopsis lanceolata*).

#### Фармакологические свойства

Вызывает рефлекторное возбуждение дыхательного центра, стимулирует сосудодвигательный центр, симпатические ганглии и надпочечники, что приводит к повышению артериального давления.

#### Показания к применению

Асфиксия (тяжелые нарушения дыхания), в том числе у новорожденных, шок, коллапс (резкое падение артериального давления), остановка дыхания во время операции, травмы, наркоз, интоксикации, отравления (удушающими отравляющими веществами, окисью углерода, морфином, синильной кислотой).

#### Способ применения и дозы

Внутривенно и внутримышечно по 0,5-1 мл. Высшая разовая доза - 1 мл, суточная - 3 мл. Детям до 12 мес. - 0,1-0,15 мл; 2-5 лет - 0,2-0,3 мл; 6-12 лет - 0,3-0,5 мл.

#### Побочные действия

Замедление сердечного ритма, тошнота, рвота.

#### Противопоказания

Гипертоническая болезнь (стойкий подъем артериального давления), атеросклероз, отек легких, внутренние кровотечения и кровотечения из крупных сосудов.

#### Форма выпуска

В ампулах по 1 мл в пачке по 10 штук.

Производитель: ГНИИСКЛС (Россия)

# Лекарственные препараты на основе алкалоидов термопсиса ланцетного (*Thermopsis lanceolata* R.Br.)

## ТАБЕКС

### для лечения никотиновой зависимости

#### Состав

Препарат растительного происхождения, действующее вещество алкалоид цитизин, получаемый из термопсиса (*Thermopsis lanceolata*).

#### Фармакологические свойства

**Н-холиномиметик.** Возбуждает никотиновые рецепторы вегетативных ганглиев, рефлекторно стимулирует дыхательный центр, вызывает высвобождение адреналина хромаффинными клетками медулярной части надпочечников, повышает АД.

Снижает никотиновую зависимость (связано с конкурентным взаимоотношением в области тех же рецепторов и биохимических субстратов, с которыми в организме взаимодействует никотин). Вызывает изменение вкуса курения (делая его неприятным), уменьшает стремление к курению и облегчает проявления абстинентного синдрома, связанного с прекращением курения. Механизм действия цитизина близок к механизму действия никотина, что дает возможность постепенного отказа от курения и одновременно предотвращает развитие абстинентных явлений.

#### Показания к применению

При хронической никотиновой зависимости для отвыкания от курения.

#### Способ применения и дозы

Препарат назначают в течение 3 дней по 1 таблетке 6 раз/ (через 2 ч) при параллельном сокращении количества выкуриваемых сигарет. При отсутствии эффекта препарат следует отменить и через 2-3 мес. начать новый курс.

#### Побочные действия

Со стороны пищеварительной системы: изменение вкусовых ощущений и аппетита, сухость во рту, боли в животе, тошнота, запор, диарея.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, сонливость, повышенная раздражительность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, незначительное повышение АД, тахикардия, боли в грудной клетке, одышка.

Прочие: миалгии, снижение массы тела, повышенное потоотделение, аллергические реакции.

Большинство побочных явлений проходят самостоятельно.

#### Противопоказания

Острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; аритмии; недавно перенесенное нарушение мозгового кровообращения; выраженный атеросклероз; кровотечение из крупных сосудов; артериальная гипертензия; отек легких; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (фаза обострения); бронхиальная астма; беременность; лактация (грудное вскармливание); повышенная чувствительность к препарату.

#### Лекарственное взаимодействие

Препарат не следует применять одновременно с противотуберкулезными препаратами.

#### Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые.

1 таб. - цитизин 1.5 мг

Производитель: Sopharma JSC, Болгария





## СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ВЫДЕЛЕНИЯ АЛКАЛОИДОВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Г.Т. Жарылгасина, Ж.С. Нурмаганбетов, А.Ж. Турмухамбетов, С.М. Адекенов

e-mail: phyto\_pio@mail.ru

АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Казахстан, г. Караганда

Многие из встречающихся в природе алкалоидов используются в качестве лекарственных препаратов, поэтому количественное извлечение и очистка алкалоидов имеют большое значение. В настоящее время в промышленном масштабе производится около 100 индивидуальных алкалоидов, но несмотря на это отсутствует приемлемая классификация и систематизация технологии получения алкалоидов, которая позволила бы обобщить весь накопленный в данной области опыт. Имеющиеся в доступной литературе данные о методах выделения алкалоидов из растений свидетельствуют о фармакологических и технологических ограничениях извлечений соединений данного класса. Поэтому разработка оптимальных условий выделения и очистки алкалоидов из растений является актуальным и необходимым направлением в получении лекарственных субстанций. В статье приведен обзор технологий получения алкалоидов с использованием современных методов экстракции сырья и способов хроматографического разделения и очистки алкалоидов за последние 10-12 лет.

Большинство алкалоидов - твердые кристаллические вещества, бесцветные, без запаха, горького вкуса. Некоторые алкалоиды в виде оснований являются жидкими веществами и обладают сильным неприятным запахом (колхицин, никотин, физостигмин) и оптически активны. Алкалоиды - основания слабо растворимы или практически нерастворимы в воде и хорошо растворимы в различных органических растворителях: спирте, эфире, бензоле и др.

Соли алкалоидов, как правило, растворимы в воде и слабо растворимы в органических растворителях. Исключение составляет спирт, который растворяет многие соли алкалоидов. Однако из этого правила есть исключения: основания эфедрина, пилокарпина хорошо растворимы в воде, а некоторые соли - кокаина гидрохлорид и др. растворимы в хлороформе. Для извлечения алкалоидов из предварительно высушенного и измельченного растительного сырья используют три способа. Один из них основан на отгонке с водяным паром оснований алкалоидов, имеющих температуру кипения ниже 100°C. В двух других способах алкалоиды извлекают экстракцией либо в виде солей, либо в виде оснований. Соли алкалоидов экстрагируют водой или спиртом после подкисления сырья органическими или минеральными кислотами. Полученный экстракт сгущают в вакууме при температуре не выше 30-40°C, чтобы не допустить разложения алкалоидов. Недостаток такого способа состоит в том, что вместе с алкалоидами извлекается большое количество сопутствующих веществ (углеводы, белки, смолы, дубильные вещества и т.д.).

Для извлечения алкалоидов в виде оснований сырье предварительно обрабатывают растворами аммиака или щелочи. Затем экстрагируют основания органическими растворителями (хлороформом, дихлорэтаном, бензолом и т.д.). В данном способе извлекается меньшее количество сопутствующих веществ.

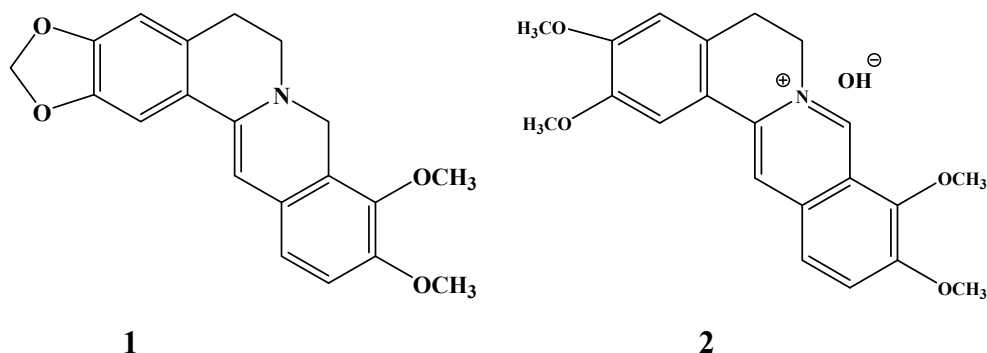
Для разделения суммы алкалоидов используются следующие методы:

1. Дробная перегонка под вакуумом.
2. По различной растворимости алкалоидов-солей и оснований.
3. По различной силе основности алкалоидов.
4. На основании химических особенностей.
5. По различной адсорбционной способности.

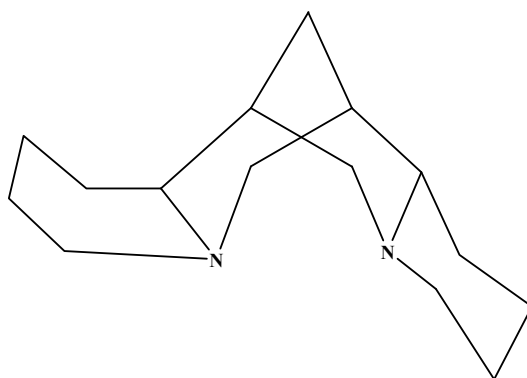
Вышеуказанные методы выделения алкалоидов из растений обобщены в работах С.Ю. Юнусова, Х.Н. Арипова, Т.Т. Шакирова, Х.А. Асланова и С.А. Мининой [1-4]. Несмотря на то, что данные способы находят широкое применение при разделении и очистке алкалоидов, они имеют ряд недостатков: низкая скорость разделения, невысокая производительность, значительная трудоемкость, применение больших объемов токсичных и дорогостоящих растворителей. В настоящее время прослеживается тенденция к поиску и внедрению новых более эффективных форм экстракций алкалоидов из растительного сырья с использованием современных методов разделения [5].

Весьма перспективным в технологическом отношении оказался метод экстракции алкалоидов из растительного сырья высокочастотной (ВЧ) и сверхвысокочастотной (СВЧ) обработкой. Такая обработка сырья позволяет комплексно интенсифицировать (ускорить) технологические процессы путем увеличения выхода алкалоидов, значительного сокращения производственных площадей, соблюдения необходимых санитарно-гигиенических условий обработки лекарственного сырья. Однако ВЧ и СВЧ-нагрев должны быть включены в технологический процесс именно там, где возможен наибольший эффект: на стадии экстрагирования или упаривания жидкостей при получении густых и сухих экстрактов, когда процессы в сравнении с традиционными могут быть ускорены в несколько раз. Как правило, экстракция с использованием ВЧ и СВЧ-аппаратуры экологически и экономически выгодна благодаря сокращению энергозатрат и времени. Китайскими учеными [6] разработана методика выделения алкалоидов из стефании китайской (*Stephania sinica*) экстракцией с применением микроволнового излучения, определены оптимальные условия для максимального выхода алкалоидов: соотношение экстрагент : сырье 24:1 mL/g, концентрация этанола 65%, время экстракции 90 сек., температура 60°C и мощность излучения 150 W. При сравнении с методами экстракции сырья аппаратом Сокслета и экстракции с использованием ультразвука данный метод оказался более быстрым, энергосберегающим и экологически чистым. Экстракция с использованием СВЧ, была применена для выделения никотиновых алкалоидов из табака, при этом определены оптимальные условия выделения алкалоидов: время экстракции 3-40 мин., мощность излучения 150-600W. Выход алкалоидов при использовании данного метода экстракции выше, чем при применении экстракции аппаратом Сокслета [7].

Методом экстракции микроволновым излучением мощностью 180W, время экстракций 5 мин 50% -водным этанолом из растения коптиса китайского (*Coptis chinensis*) выделены алкалоиды берберин **1** и пальматин **2** [8].

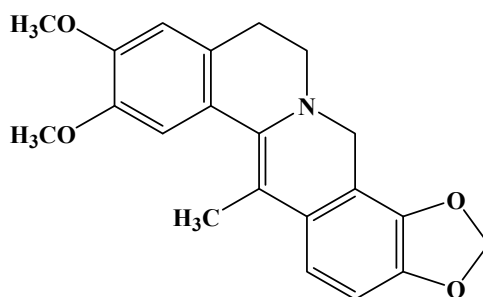


Экстракция с использованием микроволнового излучения (по 30 сек) смесью метанола и уксусной кислоты (99:1, v/v) семян люпина (*Lupinus mutabilis*) повысил выход алкалоида спартеина **3** на 20% выше, чем при применении мацерации в течение 20 мин [9].



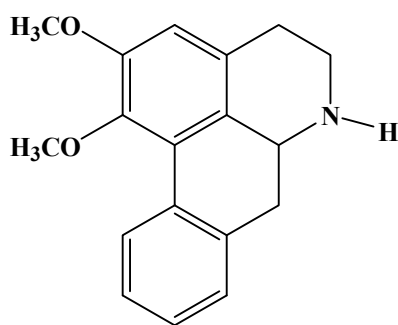
3

В работе [10] описана метанольная экстракция корней хохлатки скальной (*Corydalis saxicola*) в условиях микроволнового излучения, аналитической высокоскоростной противоточной хроматографией исследована оптимальная система растворителей и препаративной хроматографией наработан алкалоид дегидрокаведин 4, чистота выделенного соединения составила 98,9% по данным ВЭЖХ.

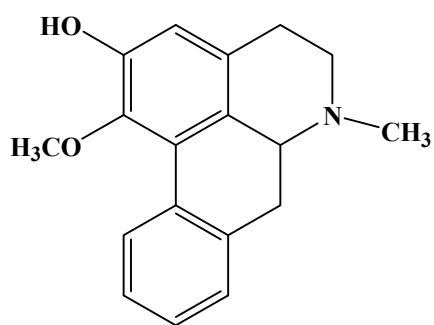


4

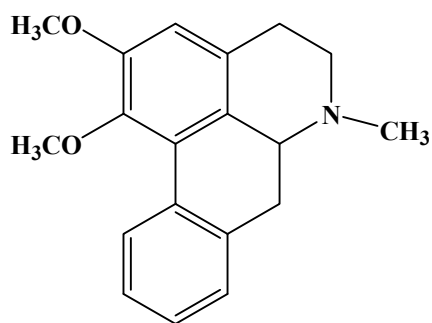
В некоторых случаях для выделения алкалоидов из растительного сырья применяется ионно-жидкостная микроволновая экстракция, так в работе [11] описан метод выделения алкалоидов N-норнуцеферина 5, O-норнуцеферина 6 и нуциферина 7 из листьев лотоса орехоносного (*Nelumbo nucifera*).



5



6

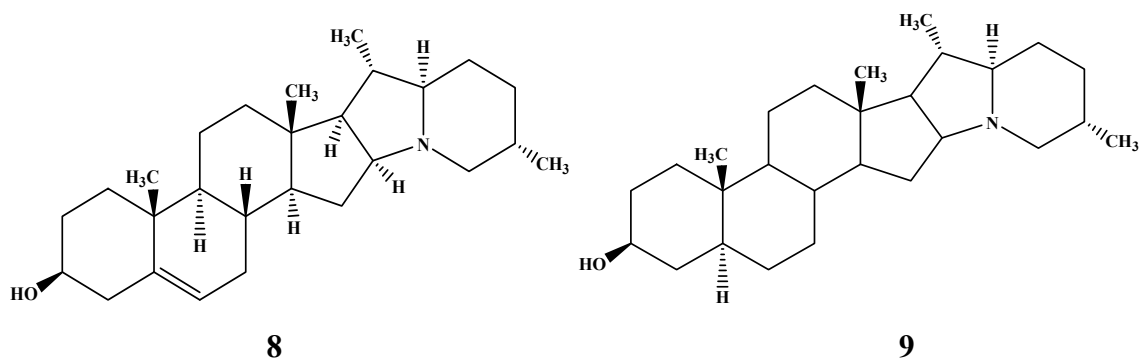


7

Для разработки технологии выделения данных алкалоидов были проанализированы семь видов различных катионов и анионов 1-алкил-3-метилимидозолиния, в результате установлено, что раствор 1,0 М 1-гексил-3-метилимидозолиния бромид является наиболее оптимальным растворителем. Дополнительно были подобраны микроволновые параметры, включающие силу облучения, время экстракции и соотношение сырье - экстрагент. Сравнение микроволновой экстракции с обычной экстракцией указывает, что новый метод экстрагирования более эффективный (выход суммы экстрактивных веществ увеличивается с 0,9 до 43,7%), снижается время экстракции (с 2 часов до 2 минут), более того для данного вида экстракции характерна воспроизводимость и линейность.

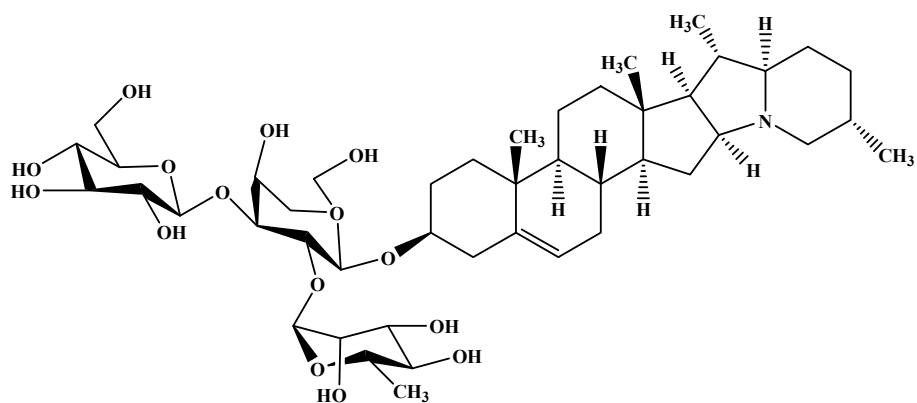
Перспективным методом интенсификации экстракции растительных алкалоидов из природного сырья является использование ультразвукового воздействия. Можно выделить несколько основных параметров, которые собственно и делают процесс ультразвукового экстрагирования более эффективным по сравнению с традиционными методами экстракции: увеличение скорости обтекания, ускорение пропитки твердого тела жидкостью, кавитационный эффект, влияющий на структуру пористых тел и приводящий к появлению микротрещин. Под действием ультразвуковых колебаний происходит более быстрое и активное разрушение тканей растительного сырья, что приводит к интенсификации процесса экстракции и дает возможность увеличить содержание биологически активных соединений в растворе. Однако УЗ-воздействие способно изменить конформационную структуру молекулы, ее пространственную ориентацию и свойства.

Так, проведено сравнительное изучение эффективности экстракции с применением ультразвука и традиционной экстракции метанолом при выделении стероидных алкалоидов из отходов картофеля, в результате установлено, что выход алкалоидов соланидина **8**, демиссидина **9**,  $\alpha$ -соланина **10** и  $\alpha$ -хаконина **11** увеличился в среднем на 25% [12].

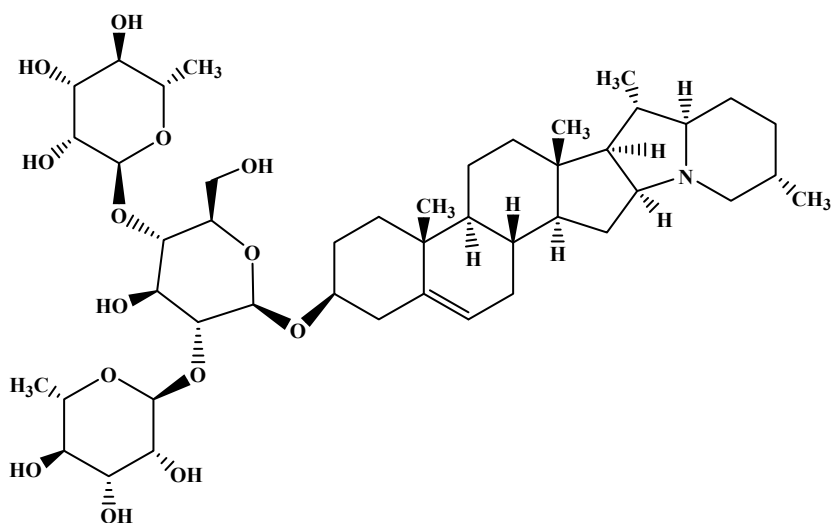


8

9

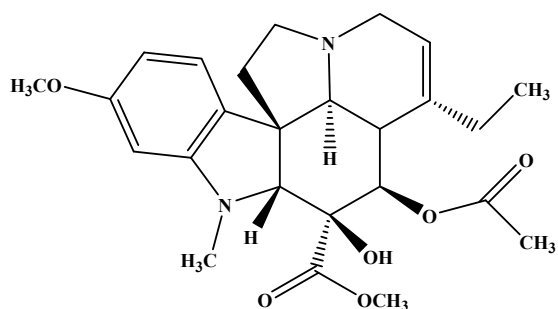


10

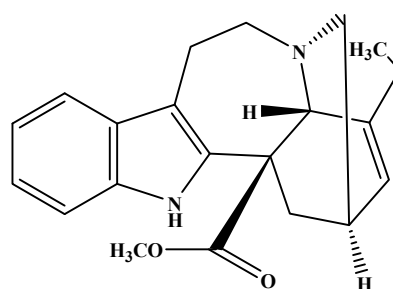


11

В работе [13] представлены данные по экстракции с использованием ультразвука при выделении алкалоидов виндолина **12** и катарантина **13** из катарантуса розового (*Catharanthus roseus*) метанолом при температуре экстракции 45°C и частотой 59 кГц, в результате выход алкалоидов увеличился.

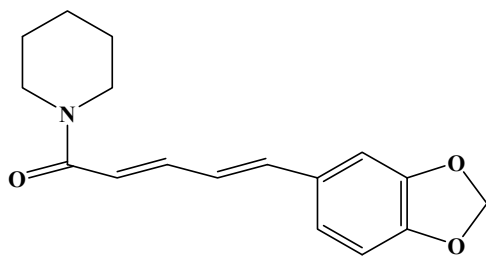


12

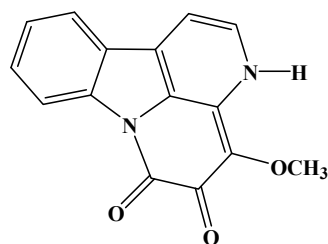


13

Ионно-жидкостная ультразвуковая экстракция успешно используется для выделения алкалоидов, отработана технология выделения алкалоида пиперина **14** из белого перца (*Piper nigrum*) с использованием данной экстракции [14]. Алкалоид нигакинон **15** из растения пикрасма кваассиевидная (*Picrasma quassioides*) также выделен при использовании данного вида экстракции [15].



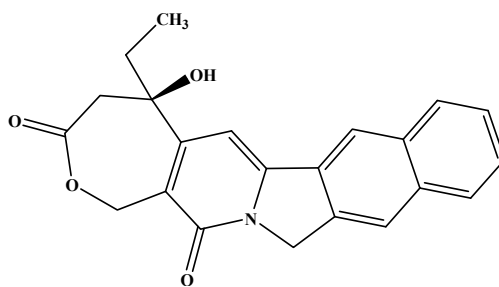
14



15

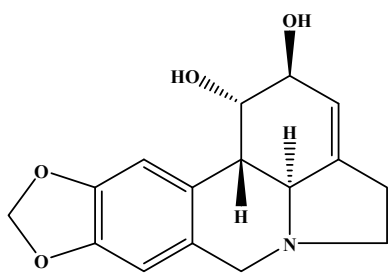
Широкое распространение нашёл сравнительно новый метод экстракции - жидкостная экстракция под давлением (Pressurized liquid extraction) или ускоренная экстракция растворителем (Accelerated solvent extraction). Ускоренная экстракция растворителем разработана в качестве альтернативы существующим методам экстракции (экстракция аппаратом Сокслета, перколяция, мацерация) и имеет ряд преимуществ по времени экстрагирования, затрат растворителя, выхода экстрактивных веществ и воспроизводимости. Данный вид экстракции использует органические растворители при повышенных давлении и температуре с целью увеличения эффективности процесса экстракции. Высокая температура увеличивает кинетику экстракции, повышенное давление держит растворитель в жидком состоянии, что делает процесс экстракции более безопасным и быстрым. Кроме того, высокое давление вынуждает растворитель проникать в поры сырья, что облегчает процесс извлечения веществ.

Данный вид экстракции успешно применяют для выделения алкалоидов камптотецина **16** из индийского дерева (*Nothapodytes nimmoniana*) и пиперина **14** из белого перца (*Piper nigrum*) [16].

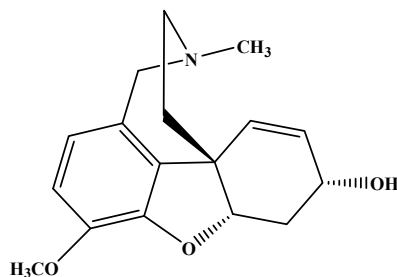


16

Польскими учеными была использована методика жидкостной экстракции метанолом под давлением для выделения алкалоидов ликорина **17** и галантамина **18** из нарцисса жонкилля (*Narcissus jonquilla*). При разработке оптимальных условий экстракции, установлено, что в цикле с температурой 120°C и давлением 60 бар в течение 10 минут выход алкалоидов был максимальным [17].



17

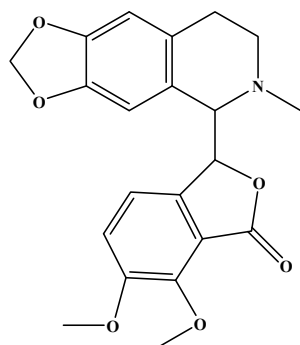


18

Перспективной является идея применения воды, нагретой свыше 100°C под давлением в несколько десятков атмосфер, в качестве растворителя, свойства которого существенно

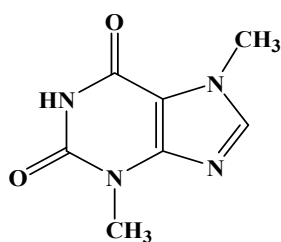
отличаются от свойств воды в стандартных условиях. Температура и давление при этом существенно ниже критических параметров воды, поэтому вода не переходит в состояние сверхкритического флюида, а остается жидкостью - так называемой субкритической водой. При повышенных температуре и давлении уменьшается вязкость и диэлектрическая проницаемость воды, ослабевают водородные связи, что позволяет использовать ее в качестве альтернативы органическим растворителям при проведении экстрагирования и сорбционного концентрирования. Установлено, что свойства воды как элюента при температурах 150-250°C сопоставимы со свойствами чистых ацетонитрила или метанола. Применение субкритической воды в качестве экстрагента позволяет управлять процессом экстракции за счет изменения температуры. Это даёт возможность проведения селективных экстракционных процессов для различных классов органических соединений в едином цикле. Одним из главных преимуществ данного метода является его экологичность и возможность получения водорастворимых органических соединений в виде экстрактов.

Экстракция субкритической водой была применена для выделения алкалоидов гидрастина **19** и берберина **1** из желтокорника канадского (*Hydrastis canadensis*). Оптимальные условия экстракции обоих алкалоидов 140°C, 50 бар давления, расход экстрагента 1мл/мин<sup>-1</sup>, время 15 мин. Выходы алкалоидов сопоставимы с таковыми при экстракции с использованием ультразвука, но преимуществом является экологический экстрагент - вода и более короткое время экстракции [18].

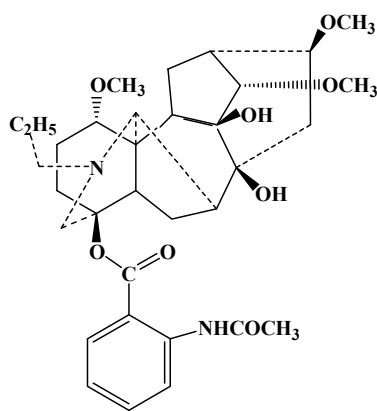


**19**

Авторами [19] разработан уникальный способ получения алкалоидов в виде солей из растительного сырья. Данный способ применяется для выделения алкалоидов берберина **1** из барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris* L.), теобромина **20** из шелухи бобов какао (*Theobroma cacao*) и лаптаконитина **21** из борца белоустого (*Aconitum leucostomum* Worosch.).



**20**



**21**

Измельчение растительного сырья проводится в присутствии адсорбентов минеральных солей, окислов, твердых органических кислот, их солей, углеводов, мочевины при механической обработке воздействующими шарами при ускорении 80-800 м/с<sup>2</sup> в мельницах - активаторах планетарного и виброцентробежного типов с последующим настаиванием реакционной массы с растворителем (обычно водой), сгущении фильтрата и дальнейшим выделением продуктов. При осуществлении данного способа экстракции растительного сырья происходят процессы разрушения клеточных структур, деструкции балластных материалов с одновременным переносом освобождаемых целевых продуктов на поверхность твердого экстрагента. Эффективность действия экстрагента зависит от его химического сродства к выделяемому веществу, возможности образования с ним химических или адсорбционных связей. Для механической обработки сухих смесей растительного сырья и твердой добавки - экстрагента и обеспечения условий проведения механохимических реакций могут быть использованы шаровые мельницы - активаторы различных типов, на которых возможно достижение высокой интенсивности механической обработки. Гравитационные шаровые активаторы низкой интенсивности характеризуются ускорением воздействующих тел под действием силы тяжести 10 м/с<sup>2</sup>. Вибрационно - центробежные активаторы типа ВЦМ обеспечивают ускорение воздействующих тел - шаров от 80 до 180 м/с<sup>2</sup>, а планетарные активаторы типа АПФ - от 200 до 2000 м/с<sup>2</sup>. Указанные активаторы, обеспечивающие ускорение шаров более 80 м/с<sup>2</sup>, пригодны для целей механической обработки смесей растительного сырья с твердыми добавками при получении биологически активных веществ. Использование менее интенсивных режимов обработки не приводит к существенному повышению выхода целевого продукта в присутствии добавок. Время обработки на активаторах типа АПФ не ограничено. Однако, обычно используются режимы со временем обработки от 30 сек. до десятков минут. Для обработки растительного сырья и смесей с твердыми добавками оптимальным является время от 1,5 до 5 мин. В проточных активаторах типа ВЦМ время пребывания смесей в зоне обработки составляет 2 мин. Производительность мельниц-активаторов ВЦМ составляет 200 кг обрабатываемой смеси в 1 ч. Для обработки 80 кг сырья требуется 24 мин. В качестве твердого экстрагента могут быть использованы доступные адсорбенты - силикагель, окись алюминия, а также минеральные окислы и соли формулы МХ, где М - Na, K, Ca, Mg, NH<sub>4</sub>, X - Hal, CO<sub>3</sub>, HCO<sub>3</sub>, SO<sub>4</sub>, CO(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, твердые органические кислоты и их соли, а также углеводы, включая сахар, крахмал и целлюлозу. Дальнейшее выделение биологически активного вещества является обычным и зависит от конкретного сырья.

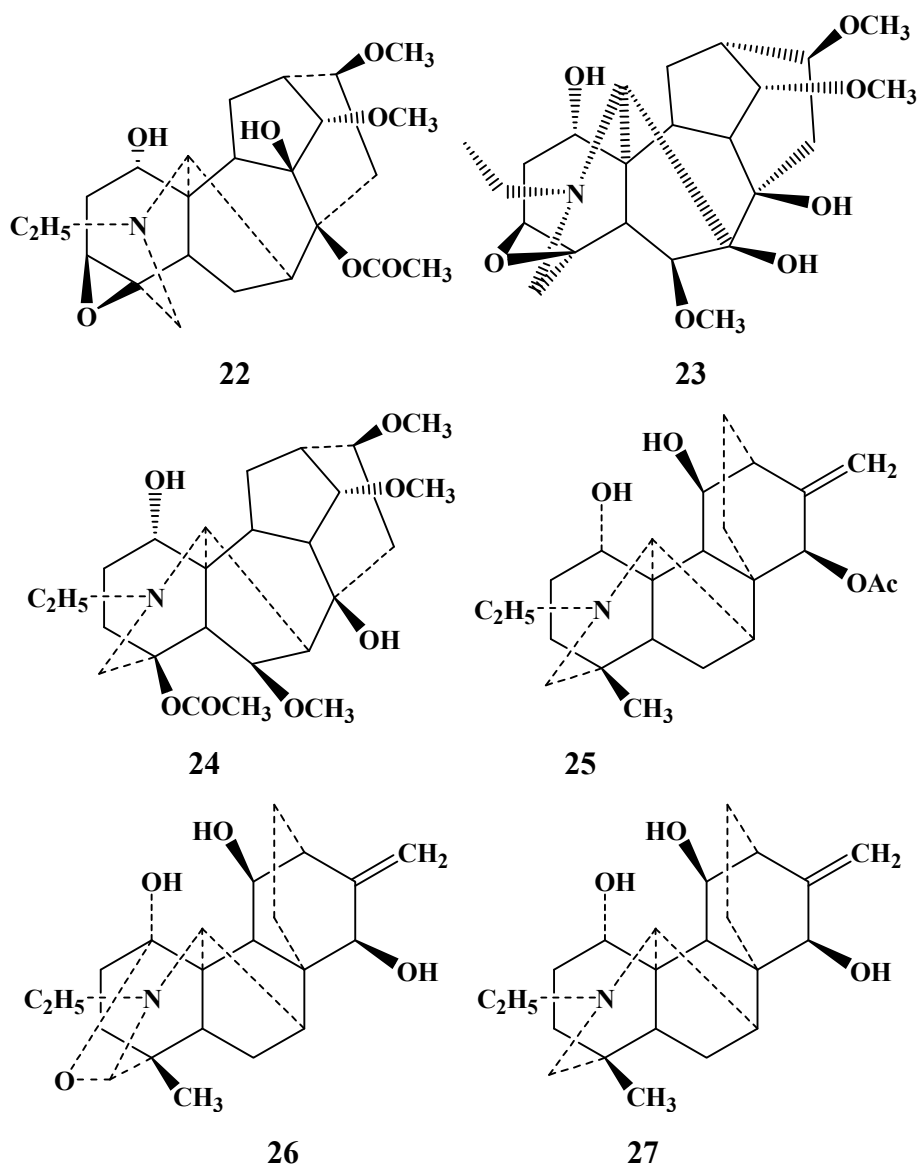
Другой способ выделения гидробромида лаппаконитина из борца белоустого (*Aconitum leucostomum* Worosch.) или борца северного (*Aconitum septentrionale* Koelle.) был разработан А.А. Ананьевой и др. [20]. Технология получения «Аллапинина» основана на новой совокупности операций на стадиях экстракции алкалоидов из растительного сырья и получении технического продукта, а также подбором оптимальных параметров на всех стадиях технологического процесса. Это позволяет повысить выход «Аллапинина» и упростить технологический процесс.

Способ реализуется следующим образом. Измельченное сырье - корни и корневища борца северного экстрагируют четырехкратно 80% этиловым спиртом при комнатной температуре и перемешивании. Процесс экстракции ведут на схеме, состоящей из двух реакторов, при этом первое извлечение из каждого реактора направляют на упаривание до водного остатка. Второе, третье и четвертое извлечения из каждого реактора используют при первой, второй и третьей экстракции сырья в другом реакторе, а на четвертую экстракцию сырья в каждый реактор подают 80% этиловый спирт. Водный остаток - упаренное первое водно-спиртовое извлечение очищают от балластных веществ этилацетатом, насыщенным водой, после чего к нему добавляют 20% водный раствор бромистоводородной кислоты до pH 1,3-1,4 и экстрагируют сумму алкалоидов (в виде солей) хлороформом. Хлороформное извлечение концентрируют до небольшого объема и путем добавления к нему этилового спирта производят отгонку до удаления остатков хлороформа. Кубовый остаток,



представляющий собой суспензию, охлаждают и отфильтровывают осадок технического аллапинина, который перекристаллизовывают из метилового спирта в присутствии окиси алюминия и активированного угля. Из метанольного маточного раствора после его упаривания и охлаждения выделяют дополнительное количество аллапинина. Получают аллапинин, соответствующий нормативной документации (НД), с выходом 1,35% от массы воздушно-сухого сырья или 73,1% от содержания в сырье.

Российскими учеными [21] разработан способ выделения дитерпеновых алкалоидов из борца киринского (*Aconitum kirinense*), произрастающего на территории Приморского края. Выделение алкалоидов проводят, используя экстракцию этиловым спиртом с последующим фракционированием растворителями различной полярности. Отдельные фракции алкалоидов разделяют с помощью методов газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ГХ и ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием разделенных пиков и фрагментацией в режимах APCI, API-ES, электронного удара. Методом LC-MS с фрагментацией в режиме APCI и API-ES в борце киринском (*Aconitum kirinense*) идентифицировано 6 дитерпеновых алкалоидов: 8-ацетилэксцельзин **22**, тугиаконитин **23**, акирамин **24**, киринин А **25**, киринин В **26**, лепенин **27**.



Эти же соединения идентифицированы и при использовании метода GC-MS. Сравнение двух методов разделения и идентификации показало преимущества метода GC-MS. Этот метод позволяет разделить и изомеры исследуемых соединений в отличие от метода жидкостной хроматографии.

Авторами [22] при выделении хинолизидиновых алкалоидов из побегов маакии амурской (*Maackia amurensis*), исследовано влияние «солевого фона» на экстрагирующую способность растворителя. Хлорид натрия добавляли в виде раствора, изменяя ионную силу (I) экстрагирующего растворителя. Раствор электролита использовали как один из компонентов экстрагирующего растворителя. Значения ионной силы электролита варьировали от 0,01 до 5,00 моль/л. Разделение и идентификацию алкалоидов проводили методом ГХ-МС на приборе Agilent 5973NGC/MSD (США) с масс-селективным детектором, колонка HP-5 (30 м×0,25 мм), программирование температуры от 150 до 270°C, скорость программирования 10 о/мин. Фрагментацию разделенных пиков осуществляли в режиме электронного удара (70 эВ). По характерным фрагментам делали предположение о структуре выделенных алкалоидов. Полученные масс-спектры сравнивали с данными библиотеки NIST и опубликованными масс-спектрами известных хинолизидиновых алкалоидов. Экстракция этиловым спиртом увеличивает выход алкалоидов примерно в 1,6 раза по сравнению с экстракцией аммиак – хлороформ. Добавление хлорида натрия является общеизвестным способом уменьшения «вспенивания» при экстракции природного материала. Однако, присутствие солей сильных электролитов оказывает влияние и на экстрагирующую способность растворителя. Суммарный выход алкалоидов возрастает с увеличением ионной силы раствора, от 0 до значения  $I = 3,5$  моль/л, затем начинается процесс «высаливания» алкалоидов на кристаллах хлорида натрия, что не позволяет оценить полученные результаты. Оптимальное значение ионной силы раствора для наиболее полной экстракции алкалоидов составило 3,5 моль/л. Методом газовой хроматографии масс-спектрометрии идентифицировано 14 хинолизидиновых алкалоидов.

В настоящее время активно разрабатывается новая технология экстрагирования растительного сырья сжатыми и сжиженными газами (Supercritical fluid extraction), причем одним из наиболее интересных направлений в этой области является использование для экстракции диоксида углерода в сверхкритическом состоянии, когда рабочие параметры экстрагента превышают критические, составляющие для углекислого газа 31,4°C и 7,4 МПа.

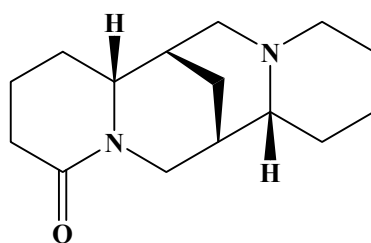
Главное отличие сверхкритической экстракции от традиционных методов экстракции, использующей для выделения биологически активных компонентов углекислый газ в докритическом состоянии, состоит в том, что в экстрагировании с помощью сверхкритического диоксида углерода принимают участие не только отдельные фазовые состояния (такие как жидкость или газ), но некие пограничные состояния вещества, которые в настоящее время принято называть сверхкритическими или флюидными, причем эффективность экстракции обеспечивается постоянным и контролируемым протоком экстрагента через экстрагируемое сырье. С практической точки зрения это означает не только более полное выделение БАВ, но и значительное расширение их спектра, причем в тех областях, которые практически недостижимы в случае применения технологии докритической экстракции.

Промышленное применение технологии сверхкритической экстракции растительного сырья нашли уже в 80-х годах прошлого века, а последние 10-15 лет ознаменовались развитием целого ряда направлений, так или иначе связанных с использованием сверхкритических технологий. По сравнению с традиционными методами экстракции использование диоксида углерода в сверхкритическом состоянии имеет целый ряд преимуществ. Заслуживает внимания тот факт, что простым изменением давления и температуры можно существенно изменить растворяющую способность газа, и приобретаемая при сверхкритических условиях универсальность диоксида углерода в качестве растворителя биологически активных соединений открывает новые возможности получения БАВ как из уже вполне изученных в этом плане растений, так и из нетрадиционных или нестандартных видов сырья. Более того, именно эта универсальная растворяющая способность позволяет получать экстракты, содержащие комплексы биологически активных компонентов, что приводит к более мягкому и естественному воздействию на организм человека, что немаловажно при проведении как лечебных, так и профилактических мероприятий.

Интересным представляется и решение проблемы применения модификаторов (соразтворителей) т.е. компонентов рабочей системы, которые в какой-то степени могут изменить качественный (а, возможно, и количественный) состав получаемых экстрактов за счет изменения полярности диоксида углерода, применяемого в сверхкритической экстракции в качестве растворителя, или же за счет каких-то иных процессов, происходящих в экстракционном сосуде при сверхкритических параметрах экстракции.

Опыт, накопленный за последние годы при применении технологий сверхкритической экстракции, показывает, что данный способ извлечения природных соединений применим и для выделения алкалоидов [23].

Так, алкалоид лупанин **28** ряда хинолизидина, содержащийся в растениях люпин белый (*Lupinus albus*), люпин желтый (*Lupinus luteus*), люпин изменчивый (*Lupinus mutabilis*), люпин узколистный (*Lupinus angustifolius*), люпин многолистный (*Lupinus polyphyllus*), люпин пестрый (*Lupinus varius*) и люпин мелкоцветковый (*Lupinus micranthus*), выделяют с использованием сверхкритической CO<sub>2</sub>-экстракции из муки семян растений, полученный экстракт перерабатывают способом экстракции жидкость в жидкости.

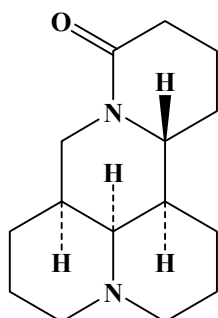


**28**

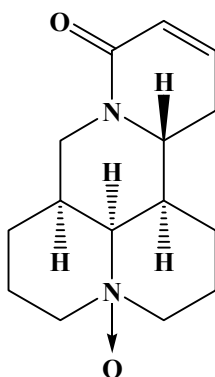
Хорошие результаты достигают в диапазоне рН-величины между 13 и 13,5. Для применения в качестве растворителей используют хлорированные углеводороды. Из получающейся органической фазы можно также отделять другие алкалоиды, например, хроматографией [24].

Бразильскими учеными [25-27] используется сверхкритическая CO<sub>2</sub>-экстракция в комбинации с этанолом при выделении индольных алкалоидов табернемонтана родственная (*Tabernaemontana catharinensis*).

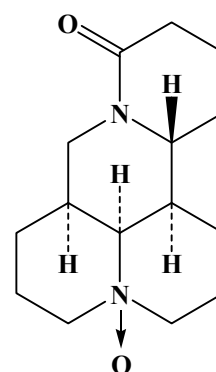
Сверхкритическая флюидная экстракция используется для выделения хинолизидиновых алкалоидов из софоры желтоватой (*Sophora flavescens*). Процесс проводится под давлением 25 МПа, 50°C. Полученный густой экстракт разделяют с использованием высокоскоростной жидкость-жидкостной хроматографии (High-speed liquid-liquid chromatography) двухфазной системой растворителей: метанол-хлороформ-NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. В результате выделяют алкалоиды матрин **29**, оксисофокарпин **30** и оксиматрин **31** с чистотой более 95% [28].



**29**

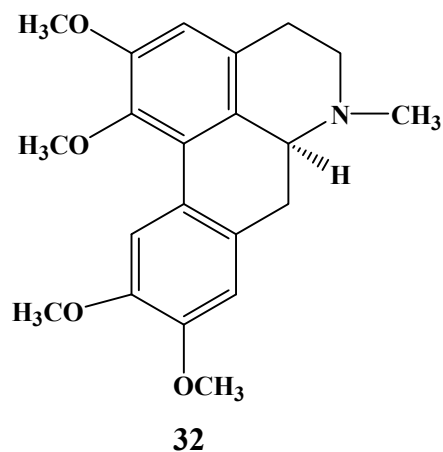


**30**



**31**

Болгарскими учеными [29] проведена серия ионно-жидкостных экстракций с использованием 1-алкил-3-метилимидазолия в качестве экстрагента с целью эффективного извлечения S-(+)-глауцина **32** из растительного сырья мачка желтого (*Glaucium flavum*). Экстракцию проводили в ультразвуковых и обычных условиях нагревания, эффективность экстракции контролировали с помощью ВЭЖХ. Исследовано влияние аниона (хлорид, бромид), длина алкильной цепи в ионе имидазолия, время экстракции, соотношение растительный материал/экстрагент.



Сравнительное исследование между обычной экстракцией метанолом и водных растворов ионно-жидкостной экстракции показывает такую же способность извлечения последней, но со значительно сокращением времени экстракции. Кроме того, было показано, что эффективность экстракции сильно зависит от аниона.

Китайскими исследователями [30-33] широко используется метод выделения алкалоидов с использованием крупнопористой адсорбционной смоляной хроматографии (Coarse-pored absorption pitch chromatography). Экстракт получают методом перколяции, затем к полученному перколяту добавляют влажную смолу и промывают деионизированной водой, либо разбавленной кислотой, либо сильнополярными растворителями, собранные фракции объединяют и очищают от примесей колоночной хроматографией на окиси алюминия.

Использование современной высокоскоростной противоточной хроматографии (ВСПТХ) - High-speed counter-current chromatography (HSCCC) - в химии природных соединений для разделения индивидуальных компонентов известно более 20 лет. По существу это наиболее мягкая форма хроматографии без применения твердого сорбента, что снижает потери вещества. Система растворителей может быть более многокомпонентной, чем в других видах хроматографии, но растворители могут быть использованы наиболее инертные и безвредные. Количество двухфазных систем может быть неограниченным, перед проведением препаративного разделения веществ системы растворителей можно подбирать, используя меньшую загрузку экстракта, с применением специальных правил расчета и подбора подходящей двухфазной системы растворителей и расчета коэффициента распределения ( $K_D$ ). Таким образом, два сходных по структуре соединения с практически одинаковой полярностью могут иметь совершенно разные коэффициенты распределения в специально подобранной двухфазной системе при применении для противоточной хроматографии, а значит могут быть полностью разделены.

Из-за основности и структурного разнообразия выделение, разделение и очистка алкалоидов из растений часто может представлять ряд практических трудностей при использовании обычных хроматографических методов. Высокоскоростная противоточная хроматография - это жидкостно-жидкостная хроматография без стационарной фазы, приобретает все большее распространение при выделении и разделении биологически активных компонентов из природных источников. Использование данного вида

хроматографии и его вида рН-зонной очистительной противоточной хроматографии (pH-zone-refining counter-current chromatography) позволило выделить более 120 алкалоидов из более 30 видов растений [34].

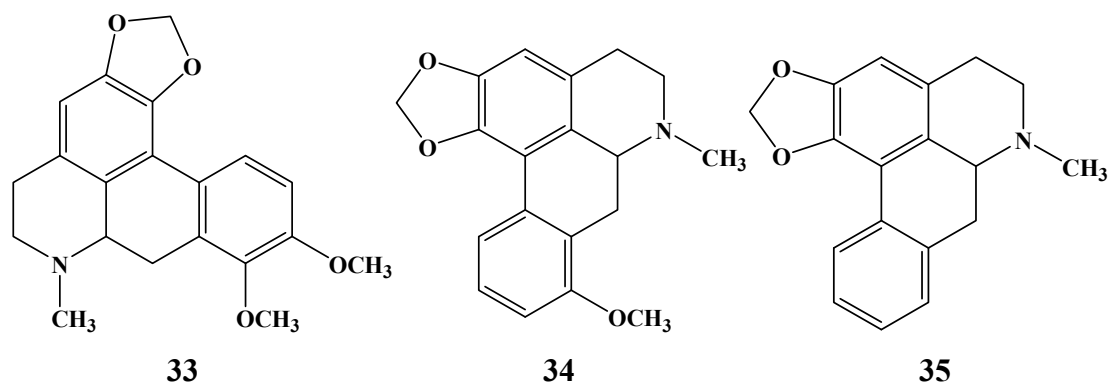
Основными преимуществами рН-зонной очистительной противоточной хроматографии по сравнению с обычной ВСПТХ являются: увеличение объема загрузки образца в 10 раз; выделение фракции высокой концентрации, выход улучшается с увеличением объема загрузки, элюирование пиков контролируется с помощью рН-метра, что актуально для соединений, не имеющих хромоформных групп.

Китайскими учеными ведутся широкие исследования по подбору системы растворителей средней полярности для разделения и очистке алкалоидов из экстракта корневищ коптиса китайского (*Rhizoma coptidis*), в результате отработана методика одновременного выделения шести алкалоидов при использовании системы н-гексан-этилацетат-метанол-вода, применяя ВСПТХ. Алкалоиды выделены с хорошими выходами и чистотой по ВЭЖХ более 90% [35].

Алкалоиды цефалотаксинового типа обладают противоопухолевой активностью и содержатся во всех частях растения цефалотаксуса форчуна (*Cephalotaxus fortunei*). Разделение алкалоидов из растения проводится пошаговой рН-градиентной высокоскоростной жидкость-жидкостной хроматографией. Данный вид хроматографии выполняется на приборе, снабженном колонкой на 400 мл, с применением верхней фазы этилацетат - н-гексан - вода, с добавлением 0,01% трифторуксусной кислоты как неподвижной фазы и нижней фазы этилацетат - н-гексан - вода с добавлением 2% NH<sub>4</sub>OH, 0,2% NH<sub>4</sub>OH и 0,05% трифторуксусной кислоты как подвижной фазы. При данном разделении суммы алкалоидов получено 6 индивидуальных соединений с чистотой более 90% [36].

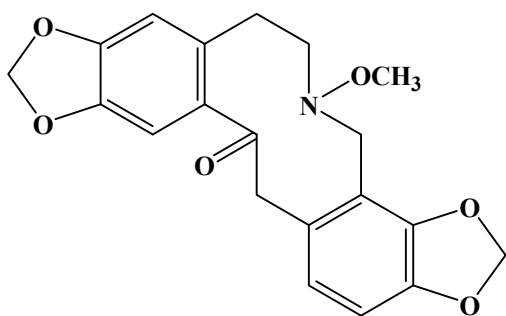
Использование нового метода высокоскоростной противоточной хроматографии для разделения алкалоидов имеет ряд преимуществ, таких как простота операции, хорошая воспроизводимость продуктов разделения. Для выделения соединений с более высоким выходом и чистотой проводится подбор подходящей двухфазной системы растворителей с учетом соответствующего коэффициента распределения ( $K_D$ ) значений как в кислотной ( $K_{\text{кисл.}} \ll 1$ ), так и в щелочной среде ( $K_{\text{осн.}} \gg 1$ ), в результате подбора подходящей системы растворителей можно выделить соединения из экстракта с чистотой более 98%, с высоким выходом и за более короткий промежуток времени, чем при использовании стандартного метода разделения и выделения природных соединений [37].

Новые виды хроматографии широко используются для выделения и препаративной наработки алкалоидов. Так из 150 мг суммы алкалоидов растения стефании гуансинской (*Stephania kwangsiensis*) изолированы 3 алкалоида: 42 мг (-)-кребанина **33**, 50 мг (-)-стефанина **34** и 30 мг l-ромерина **35**, чистота выделенных алкалоидов по данным ВЭЖХ - более 98% [38].

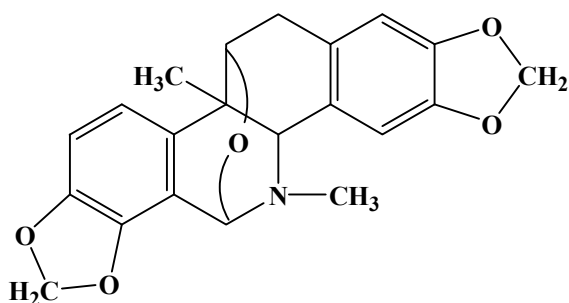


В работах [39-43] описано препаративное разделение алкалоидов с применением рН-зонной очистительной противоточной хроматографией из густого метанольного экстракта

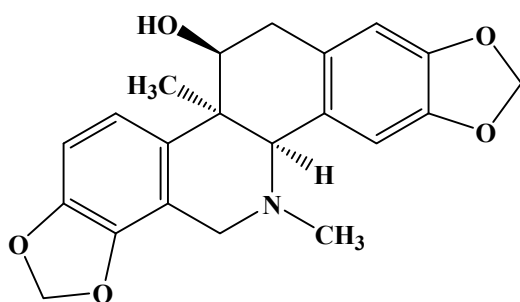
хохлатки Бунге (*Corydalis bungeana*), подобрана система растворителей: петролейный эфир - этилацетат-метанол-вода (5:5:2:8, v/v), где в верхнюю органическую неподвижную фазу был добавлен триэтиламин (mM) как фиксатор, и соляная кислота (5 mM) в водную подвижную фазу. В результате выделены алкалоиды протопин **36**, коринолоксин **37**, коринолин **38** и ацетилкоринолин **39** с хорошим выходом из экстракта за одну операцию.



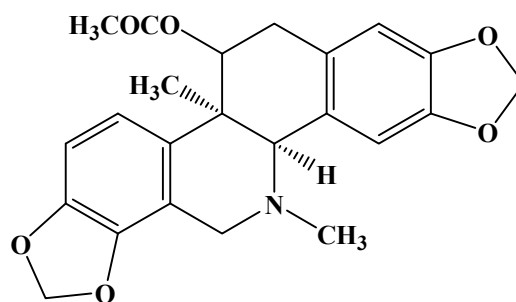
**36**



**37**

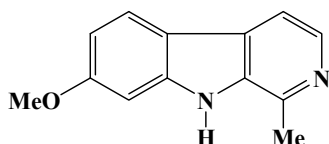


**38**

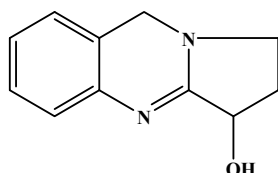


**39**

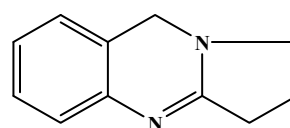
В АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» в течение нескольких лет ведутся работы по выделению и наработке алкалоидов из гармалы обыкновенной (*Peganum harmala* L.) [44], капера колючего (*Capparis spinosa* L.) [45], борца горного (*Aconitum monticola* Steinb.) [46], мордовника обыкновенного (*Echinops ritro* L.) [47] и др. алкалоидоносных растений флоры Казахстана. Разработана общая технология получения алкалоидов из растительного сырья, с применением классических методов экстракции и колоночной хроматографии. Технологический процесс получения алкалоидов состоит из 3 основных стадий, которые включают: подщелачивание сырья, экстракция растворителем и последующее хроматографическое разделение. Методики выделения каждого алкалоида индивидуальны и имеют свои особенности, что позволяет в результате наработать алкалоиды с чистотой 95-99,9% по данным ВЭЖХ анализа. Так, из гармалы обыкновенной получают гармин **40** с выходом до 1,25% в пересчете на воздушно-сухое сырье и чистотой 99,8%. Кроме того выделяются сопутствующие алкалоиды пеганин **41**, дезоксипеганин **42**, вазицинон **43** и дезоксивазицинон **44**.



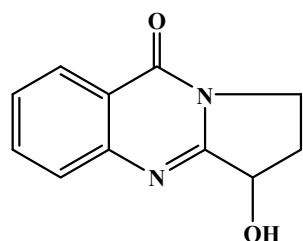
**40**



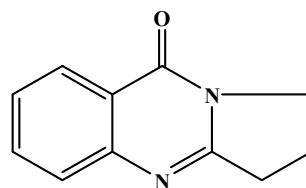
**41**



**42**

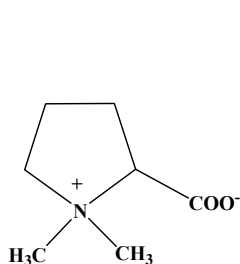


43

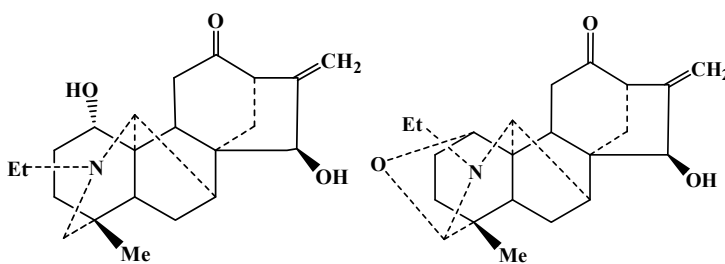


44

Из корней каперса колючего нарабатывается алкалоид стахидрин **45** с выходом 1,7% (на массу воздушно-сухого сырья), из корней борца горного выделяют алкалоид зонгорин **46** (выход 0,1%) и сопутствующий ему алкалоид зонгорамин **47**, из корней мордовника обыкновенного выделяют алкалоид эхинопсин **48** с выходом 1,2% и сопутствующий алкалоид эхинопсидин **49**.

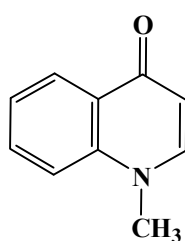


45

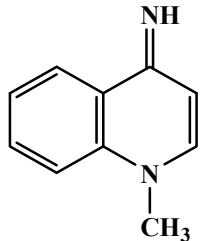


46

47



48



49

Используемые методы получения вышеприведенных алкалоидов, несмотря на длительность технологического процесса, остаются простым, удобным и эффективным способом, позволяющим препаративно нарабатывать индивидуальные соединения с высокой чистотой.

Анализ литературных данных показал, что перспективными направлениями в развитии технологии выделения алкалоидов являются: повышение выхода природных алкалоидов путём совершенствования технологии их выделения, использование современных методов очистки на основе физико-химических методов; разработка комплексной технологии выделения нескольких фармакологически активных алкалоидов, содержащихся в сырье; создание малоотходной или безотходной технологии биологически активных веществ из алкалоидсодержащего сырья; получение из нативных алкалоидов более эффективных полусинтетических производных.

В настоящее время в производстве алкалоидов разрабатывают и используют ресурсосберегающие технологии их получения с использованием методов пертракции, сверхкритической флюидной, механохимической, ионно-жидкостной экстракций с применением микроволнового и ультразвукового излучений, а также усовершенствованных методов хроматографии, в том числе ионообменной, противоточного распределения, препаративно газо-жидкостной хроматографии, жидкостной хроматографии высокого давления, позволяющие получить алкалоиды с высоким выходом и чистотой, при этом снизив временные и материальные затраты.

## Литература:

1. Итоги исследования алкалоидоносных растений. Под ред. Арипова Х.Н. - Ташкент: ФАН, 1993. - 308 с.
2. Юнусов С.Ю. Алкалоиды. - Ташкент: ФАН, 1984. - 320 с.
3. Арипов Х.Н. О технологической классификации алкалоидов и способов их получения из растений // Химия природ. соедин. - 1977. - №6. - С. 743-753.
4. Минина С.А., Каухова И.Е. Химия и технология фитопрепаратов. - М.: ГЭОТАР-МЕДИЯ, 2009. - 375 с.
5. Ромашко С.Н., Молчан О.В., Юрин В.М. Разработка способов выделения алкалоидов индольного ряда из листьев *Catharanthus roseus* // Сборник научных трудов БГУ. - 2010. - Т. 4. - С. 1-9.
6. Xiea D.-T., Wanga Y.-Q., Kanga Y., Hub Q.-F., Sua N.-Y., Huanga J.-M., Cheb C.-T., Guoa J.-X. Microwave-assisted extraction of bioactive alkaloids from *Stephania sinica* // Separation and Purification Technology - 2014. - V. 130. - P. 173-181.
7. Jones N.M., Bernardo-Gil M.G., Lourenço M.G. Comparison of methods for extraction of tobacco alkaloids // J. AOAC Int. - 2001 - V. 84. - P. 309-316.
8. Tend H., Choi Y.H. Optimization of Microwave-assisted Extraction of Bioactive alkaloid compounds from *Phizoma optidis* (*Coptis chinensis* Franch.) // Food Sci. biotechnol. - 2013. - V. 22. - P. 1293-1300.
9. Kaufmann B., Christen P. Recent extraction techniques for natural products: Microwave-assisted extraction and Pressurised solvent extraction // Phytochem. Anal. - 2002. - V. 13. - P. 105-113.
10. Deng J., Xiao X., Li G., Ruan G. Application of microwave-assisted extraction coupled with high-speed counter-current chromatography for separation and purification of dehydrocavidine from *Corydalis saxicola* Buntin. // Phytochem. Anal. - 2009. - V. 20. - P. 498-502.
11. Lu Y., Ma W., Hu R., Dai X., Pan Y. Ionic liquid-based microwave-assisted extraction of phenolic alkaloids from the medicinal plant *Nelumbo nucifera* Gaertn. // J. Chromatogr. A. - 2008. - V. 1208. - P. 42-46.
12. Hossaina M.B., Tiwaria B.K., Gangopadhyaya N., O'Donnellb C.P., Bruntonc N.P., Raia D.K. Ultrasonic extraction of steroidal alkaloids from potato peel waste // Ultrasonics Sonochemistry. - 2014. - V. 21. - P. 1470-1476.
13. Long X., Liu L., Liu Z. Optimizing the Extraction Process of Four Important Alkaloids from *Catharanthus roseu* by Ultrasonic Method // Natural Product Research & Development. - 2011. - V. 23. - P. 309-312.
14. Cao X., Ye X., Lu Y., Yu Y., Mo W. Ionic liquid-based ultrasonic-assisted extraction of piperine from white pepper // Anal. Chim. Acta. - 2009. - V. 640. - P. 47-51.
15. Xiao X., Si X., Tong X., Li G. Ultrasonic microwave-assisted extraction coupled with high-speed counter-current chromatography for the preparation of nigakinones from *Picrasma quassioides* (D. Don) Benn. // Phytochem. Anal. - 2012. - V. 23. - P. 540-546.
16. Upadhya V., Pai S.R., Sharma A.K., Hegde H.V., Kholkute S.D., Joshi R.K. Compound specific extraction of Camptothecin from *Nothapodytes nimmoniana* and Piperine from *Piper nigrum* using Accelerated solvent extractor // Journal of Analytical Methods in Chemistry. - 2014. - №1. - P. 3-9.
17. Mroczek T., Mazurek J. Pressurized liquid extraction and anticholinesterase activity-based thin-layer chromatography with bioautography of Amaryllidaceae alkaloids // Anal Chim Acta. - 2009. - №2. - P. 188-196.
18. Mokgadi J., Turner C., Torto N. Pressurized Hot Water Extraction of Alkaloids in Goldenseal // American Journal of Analytical Chemistry. - 2013. - №4. - P. 398-403.
19. Патент РФ №А61К35/78 от 11.08.2011. Панкрушина Н.А., Ломовский О.И., Шульц Э.Э., Винокурова Е.Ю., Толстикова Г.А., Болдырев В.В. «Способ получения препаратов из растительного лекарственного сырья».



20. Патент РФ № А61К35/78 от 20.10.2004. Ананьева А.А. «Способ получения аллапинина».
21. Сонкина Н.А., Сладкова В.В., Соколова Л.И., Гавриленко И.Г. Идентификация дитерпеновых алкалоидов *Aconitum kirinense* методами LC-MS и GC-MS // Тезисы докл. VII конференции «Аналитика Сибири и Дальнего Востока». - 2004. - С. 154.
22. Молчанова А.И., Соколова Л.И., Горовой П.Г., Груздев В.Ю. Хинолизидиновые алкалоиды молодых побегов *Maackia amurensis* (Fabaceae) // Растительные ресурсы. - 2004. - Вып. 40. - №4. - С. 173-176.
23. Водяник А.Р., Шадрин А.Ю., Синев М.Ю. Сверхкритическая флюидная экстракция природного сырья: мировой опыт и ситуация в России // Сверхкритические флюиды. Теория и практика. - 2008. - №3(2). - С. 58-69.
24. Патент РФ №47122 от 20.10.2000 Форшунг Е.Ф., Райнер О.Х., Клаус Р., Винк М. «Способ выделения алкалоидов».
25. Pereira C.G., Marcia O.M., Alaide S.B., Siani A.C., Fernandes E.C., Angela M., Meireles A. Extraction of indole alkaloids from *Tabernaemontana catharinensis* using supercritical CO<sub>2</sub>+ethanol: an evaluation of the process variables and the raw material origin // The Journal of Supercritical Fluids. - 2004. - V. 30. - P. 51-61.
26. Pereira C.G., Paulo T.V., Angela R.M., Meireles A. Extraction and isolation of indole alkaloids from *Tabernaemontana catharinensis* A.DC: Technical and economical analysis // The Journal of Supercritical Fluids. - 2007. - V. 40. - P. 232-238.
27. Lopez C., Claude B., Morin Ph., Max J.P., Pena R., Ribet J.P. Synthesis and study of a molecularly imprinted polymer for the specific extraction of indole alkaloids from *Catharanthus roseus* extracts // Analytica Chimica Acta. - 2011. - V. 683. - P. 198-205.
28. Ling J.Y., Guo Y.Zh., Zhao J.C., Chang K.Zh. Supercritical fluid extraction of quinolizidine alkaloids from *Sophora flavescens* Ait. and purification by high-speed counter-current chromatography // Journal of Chromatography A. - 2007. - V. 1145, №1-2. - P. 123-127.
29. Bogdanov M.G., Svinjarov I., Keremedchieva R., Sidjimov A., Ionic liquid-supported solid-liquid extraction of bioactive alkaloids. I. New HPLC method for quantitative determination of glaucine in *Glaucium flavum* Cr. (Papaveraceae) // Separation and Purification Technology. - 2012. - V. 97, №3. - P. 221-227.
30. Zhou X.L., Chen Q.H., Wang F.P. New C<sub>19</sub>-Diterpenoid Alkaloids from *Delphinium trifoliolatum* // Chem. Pharm. Bull. - 2004. - V. 52, №4. - P. 381-383.
31. Zhou X.L., Chen Q.H., Wang F.P. Three New C<sub>19</sub>-Diterpenoid Alkaloids from *Delphinium giraldii* // Journal of Asian Natural Products Research. - 2006. - №8(7). - P. 619-624.
32. Li Zh.B., Wang F.P. Two new diterpenoid alkaloids, beiwusines a and b, from *Aconitum kusnezoffii* // J. INPR. - 2008. - №1. - P. 87-92.
33. Yuea H., Pi Z., Song F., Liu Z., Cai Z., Liu S. Studies on the aconitine-type alkaloids in the roots of *Aconitum carmichaeli* Debx. by HPLC/ESIMS/MSn // Talanta. - 2009. - V. 77. - P. 1800-1807.
34. Fang L., Liu Y., Yang B., Wang X., Huang L. Separation of alkaloids from herbs using high-speed counter-current chromatography // J. Sep. Sci. - 2011. - V. 34. - P. 2545-2558.
35. Zhang Sh., Wang M., Wang Ch. Preparative separation and purification of alkaloids from *Rhizoma coptidis* by high-speed counter-current chromatography // Separation and Purification Technology. - 2011. - V. 76, №3. - P. 428-431.
36. Liu Zh., Du Q., Wang K., Xiu L., Song G. Completed preparative separation of alkaloids from *Cephalotaxus fortunei* by step-pH-gradient high-speed counter-current chromatography // Journal of Chromatography A. - 2009. - V. 1216. - P. 4663-4667.
37. Ito Y. PH-zone-refining counter-current chromatography: origin, mechanism, procedure and applications // J. Chromatogr A. - 2013. - V. 1271. - P. 71-85.
38. Dong H. Combinative application of pH-zone-refining and conventional high-speed counter-current chromatography for preparative separation of alkaloids from *Stephania kwangsiensis* // Chromatogr. B. Analyt. Technol Biomed Life Sci. - 2011. - V. 879. - P. 945-949.

39. Ito Y. Golden rules and pitfalls in selecting optimum conditions for high-speed counter-current chromatography // *J. Chromatogr. A.* - 2005. - V. 1065. - P. 145-168.
40. Fang L., Liu Y., Yang B., Wang X., Huang L. Separation of alkaloids from herbs using high-speed counter-current chromatography // *J. Sep. Sci.* - 2011. - V. 34. - P. 2545-2558.
41. Hu R., Pan Y. Recent trends in counter-current chromatography TRAC // *Trend. Anal. Chem.* - 2012. - V. 40. - P. 15-20.
42. Wang X., Dong H., Shu X., Zheng Z., Yang B., Huang L. Large-Scale Separation of Alkaloids from *Corydalis bungeana* Turcz. by pH-Zone-Refining Counter-Current Chromatography // *Molecules.* - 2012. - V. 17. - P. 14968-14974.
43. Niu L.L., Xie Z., Cai T., Wu P., Xue P., Chen X., Wu Z., Ito Y., Li F., Yang F. Preparative isolation of alkaloids from *Corydalis bungeana* Turcz. by high-speed counter-current chromatography using stepwise elution // *J. Sep. Sci.* - 2011. - V. 34. - P. 987-994.
44. Нурмағанбетов Ж.С., Турмухамбетов А.Ж. Алкалоиды *Peganum harmala* L. химическая модификация их молекул и биологическая активность полученных соединений // *Фармацевтический Бюллетень.* - 2013. - №1-3. - P. 128-137.
45. Нұрмағанбетов Ж.С., Тұрмұхамбетов А.Ж., Казанцев А.В., Серперов К.С. Тікенді кеуел (*Capparis spinosa* L.) өсімдігінен стахидрин алкалоидын бөлу және оның туындылары // *Қазақстанның химия журналы.* - 2005. - №3. - Б. 193-198.
46. Бурдельная Е.В., Жунусова М.А., Турмухамбетов А.Ж., Сейдахметова Р.Б., Шульц Э.Э., Гатиллов Ю.В., Адекенов С.М. Исследование алкалоидов корней *Aconitum monticola* // *Химия природ. соедин.* - 2011. - №6. - С. 895-897.
47. Жарылғасина Г.Т., Шульц Э.Э., Турмухамбетов А.Ж., Адекенов С.М. Компонентный состав *Echinops subglaber* Shrenk. и *Echinops meyeri* (DC.) Pjin // *Фармация и фармакология.* - 2014. - №6(7). - С. 15-17.

#### **ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНАН АЛКАЛОИДТАРДЫ БӨЛІП АЛУДЫҢ ҚАЗІРГІ УАҚЫТТАҒЫ ҚОЛДАНУ ӘДІСТЕРІ**

Г.Т. Жарылғасина, Ж.С. Нұрмағанбетов, А.Ж. Тұрмұхамбетов, С.М. Әдекенов  
«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ,  
Қазақстан, Қарағанды қ.

Табиғатта кездесетін алкалоидтардың бірқатары дәрілік препараттар ретінде пайдаланылады, сол себепті, оларды өсімдік шикізатынан сандық түрде бөліп тазалаудың мәні зор. Қазіргі уақытта өнеркәсіптік деңгейде 100 аса шамада индивидуалды алкалоидтар өндіріледі, бірақ осыған қарамастан, олардың классификациясы мен өсімдік шикізатынан бөліп алу технологиясында жүйелендіру қағары аз қамтылған. Қолжетімді ғылыми әдебиеттерде өсімдіктер көзінен алкалоидтарды бөліп алу әдістері туралы мәліметтер фармакологиялық және технологиялық шектеулермен куәландырады. Сондықтан, өсімдіктерден алкалоидтарды бөліп алу және оларды тазалаудың қолайлы жағдайларын жасау дәрілік субстанцияларды алуда өзекті және қажетті бағыт болып табылады. Мақалада кейінгі 10-12 жылда өсімдік шикізатынан заманауи тұрғыда алкалоидтардың шаймалану әдістері, олардың хроматографиялық және технологиялық жолдармен бөліну процестері шолынып келтірілген.

#### **CONTEMPORARY METHODS OF ALKALOIDS' EXTRACTION FROM PLANT RAW MATERIALS**

G.T. Zharylgasina, Zh.S. Nurmaganbetov, A.Zh. Turmukhambetov, S.M. Adekenov  
JSC «International research and production holding «Phytochemistry», Kazakhstan, Karaganda

Many of occurring in nature alkaloids are used as drugs, therefore quantitative extraction and purification of alkaloids are of big importance. Nowadays, about 100 individual alkaloids have been producing in the industrial scale. In spite of this fact the reasonable classification and systematization of alkaloid technologies are absent, which can be allowed to generalize all background of experience in this field. The available literature data on the isolation methods of alkaloids from plants testify about the pharmacological and technological restrictions on extraction of compounds of this class. Thus, development of the optimal conditions for isolation and purification of alkaloids from plants is an actual and essential direction in the obtaining drug substances. The present article shows the review of alkaloid technologies with using the modern extraction methods of plant raw materials and methods of the chromatographic separation and purification of alkaloids for last 10-12 years.

## АЛКАЛОИДОНОСНЫЕ ВИДЫ ФЛОРЫ ВОСТОЧНОГО КАЗАХСТАНА, ИХ РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕСУРСНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

**А.Б. Мырзагалиева**

e-mail: anara\_vkgu@mail.ru

Восточно-Казахстанский государственный университет им. С. Аманжолова, Казахстан,  
г. Усть-Каменогорск

Изучение биологического разнообразия, распределения в растительных сообществах алкалоидоносных растений и их природных ресурсов представляет интерес для расширения сырьевой базы при производстве медицинских препаратов. В статье представлены материалы по видовому разнообразию алкалоидоносных видов флоры Восточного Казахстана, проанализированы эколого-ценотические закономерности их распространения. В результате поиска алкалоид содержащих растений путем анализа большинства растущих растений во флоре Восточного Казахстана выявлен 162 вида алкалоидоносных растений из 108 родов и 47 семейств. Выявлены ресурсоперспективные алкалоидоносные растения, определены запасы 13 алкалоидоносных видов флоры Восточного Казахстана. Во флоре региона значительные промысловые заросли образуют *Veratrum lobelianum*, *Aconitum leucostomum*, *A. apetalum*, *Chamaenerion angustifolium*, *Saussurea latifolia*, *Delphinium elatum*. Результаты работы по природным запасам алкалоидоносных растений являются теоретической основой для рационального использования их ресурсов.

Лечебное действие многих видов лекарственных растений, применяемых в настоящее время в медицинской практике, связано с наличием в них различных биологически активных веществ, которые при поступлении в организм человека определяют тот или иной физиологический эффект. Эти действующие физиологически активные вещества имеют разнообразный состав и относятся к различным классам химических соединений.

Алкалоиды - это природные азотсодержащие органические соединения основного характера, имеющие сложный состав и обладающие сильным специфическим действием, синтезирующиеся преимущественно растениями. К настоящему времени из растений выделено более 6000 алкалоидов, алкалоидоносные растения составляют 10% мировой флоры, значительная часть которых обладает высокой биологической активностью и используется в медицине [1].

Если учесть, что на территории Казахстана произрастают около 6000 растений [2, 3], то можно представить себе, какие неограниченные возможности существуют у ученых, изучающих алкалоидоносные растения. Поэтому изучение алкалоидоносных растений отдельных регионов Казахстана является актуальной.

Флора Восточного Казахстана богата и разнообразна в отношении целебных видов растений и поэтому является одним из перспективных регионов нашей страны по изучению алкалоид содержащих растений. В этой связи, нами была поставлена задача разработки эффективной системы мероприятий по всестороннему изучению, рациональному использованию, охране и обогащению природных растительных ресурсов алкалоидоносных растений Восточного Казахстана. Так как они могут использоваться для производства новых оригинальных, конкурентоспособных на рынке Казахстана лекарственных средств. Только комплексные флористические исследования могут дать исчерпывающие сведения о биологических особенностях перспективных алкалоидоносных растений Восточного Казахстана, закономерностях их территориального распределения, тенденциях в их развитии, что позволит организовать рациональную эксплуатацию при использовании этих видов в качестве лекарственного сырья.

Исследования по изучению современного состояния запасов лекарственных растений и поиск алкалоид содержащих растений проводились на территории Восточного Казахстана, на хребте Нарын Южного Алтая и на хребтах Ульбинский, Убинский, Ивановский, Листвяга, Холзун, Коксуйский и Тигирецкий Западного Алтая в 2007-2014 гг.

Исследования проводились по общепринятым методикам: при описании растительных сообществ с участием и доминированием изучаемых видов растений были использованы общепринятые геоботанические методы, изложенные в работе Б.А. Быкова [4-6]; А.А. Корчагиной и Е.М. Лавренко [7]. При изучении и описании ценопопуляций руководствовались работами Т.А. Работнова [8-10].

Определение запасов растительного сырья проводилось по «Методике определения запасов лекарственных растений» [11]. Определение растений проводилось по Флоре Казахстана [12]. Авторы таксонов цитируются в соответствии с правилами, принятыми в сводке С.К. Черепанова [13], С.А. Абдулиной [2].

Алкалоидоносные растения определялись разными путями, в выборе растений учитывались литературные данные, а также сведения о ядовитости и о применении растений в народной медицине.

Содержание алкалоидов в растениях ограничено определенными семействами и родами растительного царства, редко случаи, когда все или большая часть членов более крупных таксономических групп содержит алкалоиды. Алкалоидоносные виды в изобилии встречаются в семействах покрытосеменных растений: Аросунaceae Juss.; Asteraceae Dumort.; Berberidaceae Juss.; Fabaceae Lindl.; Papaveraceae Juss.; Ranunculaceae Juss.; Rubiaceae Juss.; Rutaceae Juss., Solanaceae Juss. Алкалоидоносные виды редко встречаются в споровых, голосеменных и однодольных растениях. Однако среди однодольных растений семейства Amaryllidaceae J.St.-Hil. и Liliaceae Juss. являются семействами со значительными количествами алкалоидоносных видов. Передовое место по содержанию алкалоидоносных видов занимает семейство Papaveraceae, так как все его виды содержат алкалоиды. Наиболее богаты алкалоидами растения семейства Solanaceae. Из семейства Ranunculaceae не все роды являются алкалоидоносными, например виды родов *Aconitum* L. и *Delphinium* L. содержат алкалоиды, тогда как большая часть других родов того же семейства (*Anemone* L., *Trollius* L.) алкалоиды не содержат [1, 14].

В результате поиска алкалоидоносных растений путем анализа большинства произрастающих растений во флоре Восточного Казахстана, были выявлены 162 вида растений из 108 родов и 47 семейств:

**Сем. Equisetaceae Rich. ex DC.**

1. *Equisetum arvense* L.
2. *E. palustre* L.
3. *E. ramosissimum* Desf.

**Сем. Lycopodiaceae Beauv.ex Mirb.**

4. *Lycopodium annotinum* L.
5. *L. clavatum* L.

**Сем. Huperziaceae Rothm.**

6. *Huperzia selago* (L.) Bernh. ex Schrank et C. Mart.

**Сем. Ephedraceae Dumort.**

7. *Ephedra distachya* L.
8. *E. equisetina* Bunge
9. *E. monosperma* C.A. Mey.

**Сем. Poaceae Barnhart.**

10. *Dactylis glomerata* L.
11. *Festuca pratensis* Huds.
12. *Lolium perenne* L.
13. *Phleum pratense* L.
14. *Phragmites australis* (Cav.) Trin. ex Steud.

**Сем. Crassulaceae DC.**

82. *Sedum hybridum* L.

**Сем. Rosaceae Juss.**

83. *Geum rivale* L.
84. *Sibiraea altaiensis* (Laxm.) Schneid.
85. *Spiraea chamaedrifolia* L.
86. *S. salicifolia* L.
87. *S. trilobata* L.

**Сем. Fabaceae Lindl.**

88. *Astragalus danicus* Retz.
89. *Cicer songaricum* Steph. ex DC.
90. *Glycyrrhiza glabra* L.
91. *G. uralensis* Fisch.
92. *Halimodendron halodendron* (Pall.) Voss.
93. *Lotus krylovii* Serg.
94. *Medicago falcata* L.
95. *Ononis arvensis* L.
96. *Sphaerophysa salsula* (Pall.) DC.
97. *Thermopsis alpine* (Pall.) Ledeb.
98. *Th. lanceolata* R. Br.

**Cem. Cyperaceae Juss.**15. *Carex vulpina* L.**Cem. Liliaceae Juss.**16. *Fritillaria verticillata* Willd**Cem. Melanthiaceae Batsch**17. *Veratrum lobelianum* Bernh.18. *V. nigrum* L.**Cem. Asparagaceae Juss.**19. *Asparagus officinalis* L.**Cem. Salicaceae Mirb.**20. *Populus nigra* L.21. *Salix caprea* L.22. *S. triandra* L.**Cem. Betulaceae S. F. Gray.**23. *Betula pendula* Roth.**Cem. Cannabaceae Endl.**24. *Cannabis ruderalis* Janish.25. *Humulus lupulus* L.**Cem. Polygonaceae Juss.**26. *Polygonum amphibium* L.27. *P. sibiricum* Laxm.**Cem. Chenopodiaceae Vent.**28. *Anabasis aphylla* L.29. *A. salsa* (C. A. Mey.) Benth. Ex Volkens.30. *Atriplex tatarica* L.31. *Ceratocarpus arenarius* L.32. *C. utriculatus* Bluk.33. *Chenopodium album* L.34. *C. rubrum* L.35. *Kalidium capsicum* (L.) Ung.-Sternb.36. *Kochia prostrata* (L.) Schard37. *Nanophyton erinaceum* (Pall.) Bunge38. *Salicornia europae* L.39. *Suaeda altissima* (L.) Pall.**Cem. Caryophyllaceae Juss.**40. *Arenaria serpyllifolia* L.41. *Cerastium cerastoides* (L.) Britt.**Cem. Nymphaeaceae Salisb.**42. *Nuphar lutea* (L.) Smith43. *N. pumila* (Timm.) DC.44. *Nymphaea candida* J. Presl.**Cem. Ranunculaceae Juss.**45. *Aconitum altaicum* Steinb.46. *A. anthoroideum* DC.47. *A. apetalum* (Huth.) B. Fedtsch. (*A. monticola* Steinb.)48. *A. baicalense* Turz. ex Rapaics49. *A. barbatum* Pers.50. *A. desipiens* Woroshh. et Anfalov.**Cem. Geraniaceae Juss.**99. *Ceranium albiflorum* Ledeb.100. *C. collinum* Steph.**Cem. Linaceae DC. Ex S.F. Gray**101. *Linum altaicum* Ledeb.**Cem. Peganaceae (Engl.) Tieg. Ex Takht.**102. *Peganum harmala* L.**Cem. Zygophyllaceae R. Br.**103. *Zygophyllum fabago* L.**Cem. Nitrariaceae Lindl.**104. *Nitraria sibirica* Pall.**Cem. Rhamnaceae Juss.**105. *Frangula alnus* Mill.**Cem. Hupericaceae Juss.**106. *Hypericum perforatum* L.**Cem. Tamaricaceae Link**107. *Tamarix ramosissima* Ledeb.**Cem. Elaeagnaceae Juss.**108. *Elaeagnus oxycarpa* Schelcht.109. *Hippophae rhamnoides* L.**Cem. Onagraceae Juss.**110. *Chamaenerion angustifolium* (L.) Scop.111. *Epilobium hirsutum* L.**Cem. Hippuridaceae Link.**112. *Hippuris vulgaris* L.**Cem. Apiaceae Lindl.**113. *Chaerophyllum prescottii* DC.114. *Conium maculatum* L.**Cem. Ericaceae Juss.**115. *Vaccinium vitis-idaea* L.**Cem. Primulaceae Vent.**116. *Glaux maritima* L.**Cem. Limoniaceae Lincz.**117. *Limonium gmelinii* (Willd.) O. Kuntze**Cem. Menyanthaceae Dumort.**118. *Menyanthes trifoliata* L.**Cem. Boraginaceae Juss.**119. *Cynoglossum officinale* L.**Cem. Lamiaceae Lindl.**120. *Glechoma hederacea* L.121. *Leonurus quinquelobatus* Gilib.122. *L. cardiaca* L.123. *Phlomis oreophila* (Kar. Et Kir.) Adyl., R. Kam. Et Machmedov124. *Ph. turerosa* (L.) Moench125. *Stachys silvatica* L.**Cem. Solanaceae Juss.**126. *Solanum dulcamara* L.127. *S. nigrum* L.128. *Hyoscyamus niger* L.129. *Datura stramonium* L.

51. *A. leucostomum* Worosch.
52. *A. septentrionale* Koelle.
53. *A. soongaricum* Stapf.
54. *Caltha palustris* L.
55. *Delphinium cyananthum* Nevski.
56. *D. dictyocarpum* DC
57. *D. elatum* L.
58. *Ranunculus acris* L.
59. *R. borealis* Trautv.
60. *R. polyanthemus* L.
61. *R. pulchellus* C. A. Mey.
62. *R. repens* L.
63. *Thalictrum alpinum* L.
64. *T. minus* L.
65. *T. foetidum* L.
66. *T. simplex* L.

**Сем. Berberidaceae Juss.**

67. *Berberis sibirica* Pall.
68. *B. sphaerocarpa* Kar. et. Kir.

**Сем. Papaveraceae Juss.**

69. *Chelidonium majus* L.
70. *Papaver croceum* Ledeb.

**Сем. Fumariaceae DC.**

71. *Corydalis sibirica* (L. fil.) Pers.
72. *Fumaria vaillantii* Loisel.

**Сем. Brassicaceae Burnett.**

73. *Berteroa incana* (L.) DC.
74. *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik.
75. *Descurainia sophia* (L.) Webb ex Prantl.
76. *Euclidium syricum* (L.) R.Br.
77. *Lepidium latifolium* L.
78. *L. perfoliatum* L.
79. *L. ruderale* L.
80. *Sisymbrium loeselii* L.
81. *Strigosella afriana* (L.) Botsch.

**Сем. Scrophulariaceae Juss.**

130. *Verbascum songaricum* Schrenk.
131. *Veronica incana* L.

**Сем. Caprifoliaceae Juss.**

132. *Linnaea borealis* L.

**Сем. Valerianaceae Batsch.**

133. *Valeriana dubia* Bunge
134. *V. officinalis* L.

**Сем. Asteraceae Dumort.**

135. *Archillea millefolium* L.
136. *Artemisia absinthium* L.
137. *A. austriaca* Jacq.
138. *A. dracunculus* L.
139. *A. frigida* Willd.
140. *A. gmelinii* Web. ex Stechm.
141. *A. gracilescens* Krasch. et Iljin
142. *A. juncea* Kar. et Kir.
143. *A. laciniata* Willd.
144. *A. nitrosa* Web. ex Stechm.
145. *A. rutifolia* Steph. ex Spreng.
146. *A. santolinifolia* Turcz. ex Krasch.
147. *A. scoparia* Waldst. et Kit.
148. *Aster alpinus* L.
149. *Cacalia hastata* L.
150. *Centaurea cyanus* L.
151. *C. squarrosa* Willd.
152. *Cichorium intybus* L.
153. *Cirsium arvense* (L.) Scop.
154. *Echinops ruthenicus* Bieb. (*E. ritro* L.)
155. *Inula britannica* L.
156. *Ligularia macrophylla* (Ledeb.) DC
157. *Onopordum acanthium* L.
158. *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin
159. *Saussurea latifolia* Ledeb.
160. *Senecio jacobaeae* L.
161. *Tussilago farfara* (L.)
162. *Xanthium strumarium* L.

Анализ соотношения семейств, родов и видов показал, что среди алкалоидоносов флоры Восточного Казахстана 30 семейств содержат по 1 роду, 9 семейств - по 2 рода, семейства Rosaceae и Solanaceae содержат по 3 рода, в семействе Lamiaceae - 4 рода, в семействах Ranunculaceae и Poaceae - по 5 родов, семейство Brassicaceae содержит 7 родов, в семействах Chenopodiaceae и Fabaceae - по 9 родов, и только семейство Asteraceae содержит 16 родов (таблица 1).

Ведущими семействами во флоре Восточного Казахстана по содержанию алкалоидоносных видов являются семейства Asteraceae (28 видов), Ranunculaceae (22 вида), Chenopodiaceae (12 видов), Fabaceae (11 видов), Brassicaceae (9 видов). С минимальным количеством видов (от 1 до 5 видов) зарегистрированы 22 семейства (таблица 1).

Соотношение семейств, родов и видов алкалоидоносных растений во флоре  
Восточного Казахстана

№	Семейства	Количество родов	Количество алкалоидоносных видов
1	2	3	4
1.	Asteraceae Dumort.	16	28
2.	Ranunculaceae Juss.	5	22
3.	Chenopodiaceae Vent.	9	12
4.	Fabaceae Lindl.	9	11
5.	Brassicaceae Burnett	7	9
6.	Lamiaceae Lindl.	4	6
7.	Poaceae Barnhart	5	5
8.	Rosaceae Juss.	3	5
9.	Solanaceae Juss.	3	4
10.	Equisetaceae Rich. ex DC	1	3
11.	Ephedraceae Dumort.	1	3
12.	Salicaceae Mirb.	2	3
13.	Nymphaeaceae Salisb.	2	3
14.	Lycopodiaceae Beauv. ex Mirb.	1	2
15.	Cannabaceae Endl.	2	2
16.	Polygonaceae Juss.	1	2
17.	Caryophyllaceae Juss.	2	2
18.	Berberidaceae Juss.	1	2
19.	Papaveraceae Juss.	2	2
20.	Fumariaceae DC	2	2
21.	Melanthiaceae Batsch	1	2
22.	Geraniaceae Juss.	1	2
23.	Elaeagnaceae Juss.	2	2
24.	Onagraceae Juss.	2	2
25.	Apiaceae Lindl.	2	2
26.	Valerianaceae Batsch	1	2
27.	Scrophulariaceae Juss.	1	2
28.	Huperziaceae Rothm.	1	1
29.	Cyperaceae Juss.	1	1
30.	Liliaceae Juss.	1	1
31.	Asparagaceae Juss.	1	1
32.	Betulaceae S. F. Gray	1	1
33.	Crassulaceae DC.	1	1
34.	Linaceae DC. Ex S.F. Gray	1	1
35.	Peganaceae (Engl.) Tieg. Ex Takht.	1	1
36.	Zygophyllaceae R. Br.	1	1
37.	Nitrariaceae Lindl.	1	1
38.	Rhamnaceae Juss.	1	1
39.	Hypericaceae Juss.	1	1
40.	Tamaricaceae Link	1	1
41.	Hippuridaceae Link	1	1
42.	Ericaceae Juss.	1	1
43.	Primulaceae Vent.	1	1

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
44.	Limoniaceae Lincz.	1	1
45.	Menyanthaceae Dumort.	1	1
46.	Boraginaceae Juss.	1	1
47.	Caprifoliaceae Juss.	1	1
	ИТОГО	108	162

Во флоре Восточного Казахстана алкалоидоносами изобилуют роды *Aconitum* L. и *Delphinium* L. семейства лютиковых. В пределах исследуемых хребтов из рода *Aconitum* L. произрастают 9 видов: *Aconitum altaicum*, *A. anthoroideum*, *A. apetalum* (*A. monticola*), *A. baicalense*, *A. barbatum*, *A. desipiens*, *A. leucostomum*, *A. septentrionale*, *A. soongaricum*. Из них наиболее крупные заросли образуют *Aconitum leucostomum*, *A. monticola*, *A. volubile*. Их естественные местообитания нами изучены в горно-альпийских и горно-лесных условиях Казахстанского Алтая. Порог вертикального распространения видов на этих хребтах колеблется в пределах 1000-2300 м над ур. моря и характеризуется разнообразием занимаемых им экологических ниш [15].

Из надземной части *A. leucostomum* получен препарат «Аллапинин», используемый в медицине как антиаритмическое средство при сердечно-сосудистых заболеваниях. Из числа официальных лекарственных растений по содержанию действующего вещества антиаритмического препарата «Аллапинина» алкалоида лаппаконитина *A. leucostomum* не имеет конкурентов в растительном мире [16].

В Казахстанском Алтае борец белоустый широко распространен и встречается довольно часто. Естественными условиями местообитания для *A. leucostomum* являются долинные и горные смешанные темнохвойные леса из пихты, ели и кедра, иногда с примесью осины и березы, лиственничные леса, высокотравные поляны среди темнохвойного и лиственничных лесов, разреженные лиственничные или кедровые леса с мощным развитием высокотравья. Нередко поднимается до верхнего лесного предела на высоту до 2000-2200 м над уровнем моря. Обычно растение имеет мощное развитие, высота его достигает в отдельных местах до 2000 см. Часто к акониту белоустому в качестве субдоминантов примешиваются *Saussurea latifolia*, *Delphinium elatum*, *Rhaponticum carthamoides*, *Paeonia anomala* L.

На территории Казахстанского Алтая ценопопуляции борца белоустого встречаются в составе семи фитоценозов: вейниково-аконитовых, кедрово-высокотравных, пихтово-кедрово-елово-высокотравных, лиственнично-кедрово-аконитовых, разнотравно-аконитовых, кустарниково-разнотравных, разнотравно-злаково-луговых фитоценозов.

На лесных полянах и больших открытых пространствах лугов акониты встречаются среди высокотравья, где верхний ярус составляют *Chamaenerium angustifolium*, *Aconitum leucostomum*, *Paeonia anomala*, *Veratrum lobelianum*, *Delphinium elatum*, *Rhaponticum carthamoides*. Средний ярус представляли *Dactylis glomerata*, *Poa pratensis* L., *Alopecurus glaucus* Less., *Calamagrostis obtusata* Trin., *Thalictrum flavum* L., *Thermopsis lanceolata*, *Geranium collinum*. Чаще всего сообщества борца белоустого были представлены ассоциациями разнотравно-аконитовыми (ass. *Aconitum leucostomum* - *Delphinium elatum* - *Herba varia*; *Aconitum leucostomum* - *A. apetalum* - *Herba varia*; *Aconitum leucostomum* - *Veratrum lobelianum* - *Herba varia*), чемерицево-аконитовыми (ass. *Aconitum leucostomum* - *Veratrum lobelianum*), аконитово-соссюрейными (ass. *Saussurea controversa* - *Aconitum leucostomum*, *Aconitum apetalum*), аконитово-кипрейными (ass. *Chamaenerium angustifolium* - *Aconitum leucostomum*, *Aconitum apetalum*), аконитово-соссюрейно-кипрейная (ass. *Chamaenerium angustifolium* - *Saussurea controversa* - *Aconitum leucostomum*, *Aconitum apetalum*).

Приводим фитоценологическую характеристику нескольких ассоциаций с участием борца белоустого на хребте Нарын:



Аконитово-соссюрейно-кипрейная (ass. *Chamaenerium angustifolium* - *Saussurea controversa* - *Aconitum leucostomum*, *Aconitum apetalum*) ассоциация развита под пологом горного лиственничного леса на северном склоне ущелья Кокбастау хребта Нарын. Здесь хорошо развит густой покров большетравья, состоящий из *Chamaenerium angustifolium*, *Saussurea controversa*, *Aconitum leucostomum*, *Aconitum apetalum*, *Veratrum lobelianum*, *Paeonia anomala*, *Thalictrum flavum*, *Thermopsis lanceolata*, *Geranium collinum*, *Veronica longifolia* L., *Lilium pilosiusculum* (Freun) Misch., *Orob. luteus* L., *Artemisia vulgaris* L., *Crepis sibirica* L., *Rhaponticum carthamoides*. Такие заросли большетравья сменяются чистыми зарослями кипрея (*Chamaenerium angustifolium*) с борцами (*Aconitum leucostomum*, *Aconitum apetalum*) на лесных лугах и полянах.

На лесных полянах ущелья Кокбастау *Aconitum leucostomum* встречается по высокоотравным лесным лугам на разнотравно-аконитовой ассоциации (ass. *Aconitum leucostomum* - *Herba varia*) с живокостью высокой (*Delphinium elatum* L.). В верхнем ярусе высотой до 2 м доминировали *Aconitum leucostomum* и *Delphinium elatum*. Субдоминантами выступали в основном высокоотравные виды: *Chamaenerium angustifolium*, *Veratrum lobelianum*, *Paeonia anomala*, *Thalictrum flavum*, *Thermopsis lanceolata*, *Geranium collinum*, *Veronica longifolia*, *Lilium pilosiusculum*, *Crepis sibirica*.

На восточной части хребта Нарын на высоте 1300-1500 м над ур. моря на склонах северной и северо-восточной экспозиций встречается кипрейно-аконитовая (ass. *Aconitum leucostomum* - *Chamaenerium angustifolium*) ассоциация, где проективное покрытие борца белоустого составляет 25-30%. Видовое разнообразие таких участков представлено следующими видами: *Dactylis glomerata*, *Calamagrostis epigeios*, *Lilium pilosiusculum*, *Aconitum leucostomum*, *Dictamnus angustifolius* G. Don., *Campanula glomerata* L., *Thalictrum flavum*, *Centaurea ruthenica* Lam., *Bupleurum aureum* Fisch., *Solidago virgaurea* L., *Thermopsis lanceolata*, *Agrimonia asiatica* Juz., *Origanum vulgare* L.

*Aconitum leucostomum* встречается на территории всех хребтов Казахстанского Алтая, состояние ценопопуляции удовлетворительное, возобновление особей хорошее. На территории Калбинского хребта запасы его незначительны и распространен сравнительно реже. Эксплуатационные запасы аконита белоустого на территории исследованных хребтов представлены в таблице 2.

Борец горный (*Aconitum apetalum*) - ценное лекарственное многолетнее растение семейства Лютиковых (Ranunculaceae). Растет по опушкам леса, на высокоотравных лесных полянах, крупнотравных субальпийских лугах, по берегам рек и ручьев, местами обильно. Распространен в лесном и субальпийском поясах. Образует высокоотравные заросли совместно с *Aconitum leucostomum*, *Delphinium elatum*, *Saussurea latifolia*, *Heracleum sibiricum* L., *Angelica decurrens* (Ledeb.) V. Fedtsch.

Ценопопуляции борца горного встречаются в составе трех типов фитоценозов: кустарниково-разнотравных, разнотравно-аконитовых, лиственнично-разнотравных.

С преобладанием борца горного нами отмечены такие ассоциации, как разнотравно-аконитовое (ass. *Aconitum apetalum* - *Aconitum leucostomum*, *Chamaenerium angustifolium* и др.), злаково-разнотравно-аконитовое (ass. *Aconitum apetalum* - *Aconitum leucostomum*, *Crepis sibirica*, *Delphinium elatum*, *Cirsium helenioides* - *Milium effusum* L., *Dactylis glomerata*, *Bromopsis inermis* и др.). *Aconitum apetalum* хотя и встречается в фитоценозах совместно с *A. leucostomum* на территории хребта Ивановский он распространен сравнительно реже, запасы его незначительны (таблица 2).

Значительные запасы *A. apetalum* нами отмечены на территории хребта Коксуйский, где аконит горный обитает на лесном и субальпийском поясах, преимущественно на лугах, лесных крупнотравных полянах. Входит в состав ценопопуляции разнотравно-аконитовых, злаково-разнотравных, лиственнично-разнотравных, лиственничных фитоценозов.

Таблица 2

## Запасы сухого сырья некоторых алкалоидоносных видов флоры Восточного Казахстана

№	Вид растения	Общая площадь зарослей, га	Плотность запаса сухого сырья, ц/га		Эксплуатационный запас сухого сырья, т		Объем ежегодных заготовок, т	
			трава	корни	трава	корни	трава	корни
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ивановский хребет								
1	<i>Veratrum lobelianum</i>	324,0	9,8±0,5	11,7±1,6	317,5±17,7	379,0±18,5	105,8	63,1
2	<i>Delphinium elatum</i>	202,7	10,1±0,7	10,6±0,7	204,7±15,2	214,8±10,8	68,2	35,8
3	<i>Aconitum leucostomum</i>	198,0	7,5±1,0	15,6±0,7	148,5±7,5	464,8±21,3	49,1	77,5
4	<i>Aconitum apetalum</i>	94,6	8,0±0,3	12,2±0,5	75,7±3,7	115,4±4,8	25,2	19,2
5	<i>Saussurea latifolia</i>	49,0	10,0±4,1	-	49,0±2,3	-	16,3	-
6	<i>Rhaponticum carthamoides</i>	53,7	-	10,3±0,3	-	55,3±2,1	-	9,2
Ульбинский хребет								
1	<i>Veratrum lobelianum</i>	223,5	8,8±0,5	9,7±0,4	196,6±12,5	216,7±19,7	65,5	36,1
2	<i>Aconitum leucostomum</i>	136	7,4±0,3	12,8±0,8	100,6±4,7	174,0±15,6	33,5	29,0
3	<i>Delphinium elatum</i>	116,3	13,2±0,8	9,6±0,6	153,5±9,2	111,6±6,6	51,1	18,6
4	<i>Aconitum apetalum</i>	50,8	9,1±0,6	10,9±0,6	46,2±2,5	55,3±3,1	15,4	0,8
5	<i>Veratrum lobelianum</i>	295,7	9,2±0,6	10,9±0,9	272,0±16,3	322,3±20,3	90,6	53,7
6	<i>Saussurea latifolia</i>	176,6	11,4±0,6	-	201,3±12,6	-	67,1	-
7	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	4,0	-	1,6±0,06	-	6,4±0,4	-	2,5
Убинский хребет								
1	<i>Aconitum leucostomum</i>	175,0	7,8±0,5	16,1±1,1	136,5±8,8	281,7±16,7	45,5	47,0
2	<i>Delphinium elatum</i>	108,6	10,3±0,7	10,2±0,4	111,8±7,6	110,7±7,4	37,2	18,4
3	<i>Aconitum apetalum</i>	36,0	9,3±0,9	8,0±0,5	33,4±3,0	28,8±1,8	11,1	4,8
4	<i>Saussurea latifolia</i>	102,9	10,8±0,8	-	111,1±8,3	-	37,0	-
5	<i>Rhaponticum carthamoides</i>	23,3	-	8,9±0,8	-	20,7±1,1	-	3,4
Хребет Листвяга								
1	<i>Veratrum lobelianum</i>	425,0	10,1±0,5	10,9±0,7	429,2±27	463,2±28,4	143,0	77,2

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	<i>Delphinium elatum</i>	135,0	26,2±1,9	7,2±0,5	353,7±24,0	137,7±8,9	117,9	22,9
3	<i>Aconitum apetalum</i>	194,0	9,1±0,6	7,2±0,5	176,5±12,6	242,5±17,9	58,8	40,4
4	<i>Aconitum leucostomum</i>	143,0	7,3±0,5	13,6±0,8	104,3±7,4	194,4±14,0	34,7	17,6
5	<i>Chamaenerion angustifolium</i>	135,0	12,3±0,9	5,1±0,3	166,0±11,2	68,8±4,7	55,3	6,2
6	<i>Saussurea latifolia</i>	95,5	10,8±0,6	-	103,1±7,5	-	34,3	-
7	<i>Veratrum nigrum</i>	65	5,2±0,3	4,4±0,2	33,8±2,0	28,6±1,8	11,2	6,0
8	<i>Artemisia absinthium</i>	640,0	3,9±0,2	-	24,9±1,8	-	6,2	-
9	<i>Artemisia scoparia</i>	150,0	24,9±1,6	-	8,3±0,6	-	2,0	-
10	<i>Hypericum perforatum</i>	18,9	3,6±0,2	-	6,8±0,3	-	1,7	-
Хребет Холзун								
1	<i>Veratrum lobelianum</i>	288,7	11,9±0,8	15,2±0,8	343,5±20,6	438,8±23,0	114,5	73,1
2	<i>Delphinium elatum</i>	165,3	14,9±0,9	10,3±0,6	246,2±13,0	170,2±12,3	82,06	15,4
3	<i>Aconitum apetalum</i>	204	8,2±0,6	10,1±0,7	167,2±11,3	206,0±14,1	55,7	34,3
4	<i>Aconitum leucostomum</i>	135,8	9,8±0,7	14,2±1,0	133,0±7,9	192,8±11,1	44,3	32,1
5	<i>Chamaenerion angustifolium</i>	105,0	11,7±0,8	4,6±0,3	122,8±8,4	48,3±3,1	41,0	8,0
6	<i>Saussurea latifolia</i>	82,0	14,2±1,1	-	116,4±8,6	-	38,8	-
7	<i>Achillea millefolium</i>	35,5	4,2±0,3	-	14,9±1,1	-	6,2	-
8	<i>Artemisia absinthium</i>	41,3	4,5±0,2	-	18,6±1,2	-	5,0	-
9	<i>Equisetum arvense</i>	28,5	2,9±0,2	-	8,2±0,7	-	2,0	-
10	<i>Hypericum perforatum</i>	21,6	3,8±0,3	-	8,2±0,5	-	2,0	-
Хребет Коксуйский								
1	<i>Aconitum apetalum</i> (2007 г)	215,0	11,2±0,8	10,8±0,7	240,8±15,4	232,2±14,3	80,2	38,7
2	<i>Aconitum apetalum</i> (2014 г)	253,0	10,6±0,8	10,9±0,7	268,1±16,8	257,7±17,3	83,5	41,3
3	<i>Veratrum lobelianum</i>	152,0	11,1±0,7	16,6±1,0	168,7±10,9	252,3±16,6	56,2	42,0

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	<i>Delphinium elatum</i>	133,2	14,7±0,9	11,2±0,7	195,8±11,7	149,1±8,7	65,2	13,5
5	<i>Aconitum leucostomum</i>	132,0	8,2±0,6	11,4±1,6	108,2±7,2	127,6±7,8	36,0	21,2
6	<i>Aconitum volubile</i>	35	0,3±0,04	-	1,0±0,1	-	0,3	-
7	<i>Chamaenerion angustifolium</i>	108,5	9,8±0,4	5,8±0,4	106,3±7,4	62,9±4,4	35,4	10,4
8	<i>Saussurea latifolia</i>	100,6	10,6±0,7	-	106,6±7,3	-	35,5	-
9	<i>Rhaponticum carthamoides</i> (2007 г.)	68,0	-	11,6±1,2	-	78,8±5,8	-	7,1
10	<i>Rhaponticum carthamoides</i> (2014 г.)	83,4	-	10,8±0,9	-	90,0±7,2	-	8,0
хребет Тигирецкий								
1	<i>Veratrum lobelianum</i>	179,6	12,8±0,9	16,3±1,1	229,8±14,2	292,7±19,1	76,6	48,8
2	<i>Delphinium elatum</i>	99,2	11,9±1,3	6,0±0,5	118,0±8,0	59,5±3,5	39,3	5,4
3	<i>Aconitum leucostomum</i>	115,8	9,1±0,4	14,7±0,5	105,3±7,2	155,5±8,2	35,1	25,9
4	<i>Chamaenerion angustifolium</i>	92,1	14,4±1,0	5,6±0,4	132,6±8,2	51,5±3,4	44,2	4,6
5	<i>Saussurea latifolia</i>	95,0	10,3±0,9	-	98,6±6,4	-	32,8	-
6	<i>Thalictrum flavum</i>	10	6,45±0,4	-	3,2±0,2	-	0,8	-
хребет Нарын								
1	<i>Veratrum lobelianum</i>	253,6	12,0±0,9	11,8±0,6	304,3±22,6	299,2±20,9	101,4	50,0
2	<i>Aconitum leucostomum</i>	128,0	7,7±0,5	14,2±0,9	98,5±6,9	181,7±12,3	32,8	30,2
3	<i>Delphinium elatum</i>	131,6	10,6±0,8	10,4±0,7	139,4±8,0	136,8±8,2	46,4	22,8
4	<i>Aconitum apetalum</i>	26,0	10,5±0,6	14,3±0,8	27,3±1,7	37,1±2,2	9,1	6,1
5	<i>Aconitum altaicum</i>	4,5	5,8±0,4	2,8±0,2	2,6±0,2	1,25±0,1	0,65	0,20
6	<i>Veratrum nigrum</i>	3,0	5,0±0,3	3,8±0,2	1,5±0,1	0,45±0,05	0,37	0,07
7	<i>Chamaenerion angustifolium</i>	240,0	10,0±0,7	13,0±0,9	240,0±16,5	312,0±21,2	80,0	52,0
8	<i>Saussurea latifolia</i>	148,0	10,6±0,8	-	156,8±11,7	-	52,2	-
9	<i>Rhaponticum carthamoides</i>	58,0	-	12,3±0,8	-	71,3±4,5	-	6,4
10	<i>Achillea millefolium</i>	32,0	9,4±0,9	-	30,8±1,9	-	15,4	-

Примечание - В графе «площадь зарослей» приведена суммарная площадь всех зарослей

Сплошные заросли борца горного отмечены по дороге к перевалу Коксинский. Здесь они образуют сплошные крупные массивы, как по склонам гор, так и на лесных полянах в сочетании с полосами и пятнами борца белоустого и живокости высокой. Эти лесные поляны представлены сообществами, где доминирует в основном борец горный.

На таких лесных полянах, лугах доминантом выступает *Aconitum apetalum*, его сопровождают *Aconitum leucostomum*, *Delphinium elatum*, *Veratrum lobelianum*, *Chamaenerion angustifolium*, *Trollius altaicus* C.F. Mey., *Lathyrus pratensis* L., *Phlomis alpina*, *Solidago virgaurea*, *Hieracium altaicum* Naeg. et Peter., *Milium effusum*, *Dactylis glomerata*, *Bromopsis inermis* (Leyss.) Holub., *Heracleum sibiricum*, *Angelica decurrens*, *Bupleurum multinerve* DC., *Saussurea latifolia*, *Viola altaica* Ker-Gawl., *Euphorbia latifolia* C.A. Mey., *Polemonium coeruleum* L., *Alchemilla sibirica*. Заросли аконита горного были представлены луговыми полянами от 0,5 до 3 га с проективным покрытием борца горного от 50 до 75%.

В 2007 году общая площадь зарослей аконита горного составляла 215 га, а эксплуатационный запас сухой травы и сухих корней составил  $240,8 \pm 15,4$  и  $232,2 \pm 14,3$  т соответственно. Ценопопуляции были в хорошем состоянии, возобновление нормальное, возрастной состав популяции полный. Ресурсы представлены в таблице 2.

При повторном изучении ресурсов аконита горного в 2014 году на тех же зарослях нами отмечены увеличение общей площади зарослей аконита горного, что составил 253 га. Ценопопуляции аконита горного полночленные, в хорошем состоянии.

Борец вьющийся (*Aconitum volubile*) - многолетнее растение семейства Лютиковых (Ranunculaceae). В корнях обнаружены алкалоиды, псевдоанторин, флавоноиды; в стеблях, цветках и плодах - алкалоиды, в семенах - эфирное масло [17].

Растет в лесах, по лесным опушкам, в ивняках, на высокотравных лугах, по долинам рек, окраинам болот. Встречается часто.

Заросли аконита вьющегося на хребте Листвяга встречаются в злаково-разнотравно-черешицевых фитоценозах (асс. *Veratrum lobelianum* - *Herba varia* - *Elytrigia repens*, *Dactylis glomerata*, *Melica altissima*) в 4-8 км северо-западнее пос. Урыль на средней части горных луговых склонов, на полянах среди смешанного и хвойного леса. В верхнем ярусе - высотой до 1,7 м - доминировали высокотравные виды *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim, *Alfredia cernua* (L.) Cass., *Lebanotis buchtarmensis* (Fisch.) DC, *Scrophularia kiriloviana* Schischk., *Aegopodium podagraria* L. В среднем ярусе - высотой до 1,2 м преобладали *Veratrum lobelianum*, *Aconitum volubile*. Им сопутствовали такие виды как, *Agrimonia asiatica*, *Orobus luteus*, *Artemisia absinthium*, *Crepis sibirica*, *Paeonia anomala*, *Thermopsis lanceolata*, *Galium ruthenicum* Willd., *G.verum* L. и др. Нижний ярус был представлен стеблями и листьями злаков и низкотравными видами. В данном фитоценозе *Aconitum volubile* выступал как субдоминант с обилием *sp-cop*. Его тонкие лианообразные стебли, обвивая самые высокотравные виды, достигали длины 2 м и более. В момент наблюдений Б. вьющийся находился в фазе цветения. Заросли его выявлены на площади 45 га с эксплуатационным запасом сухих надземных органов –  $1,4 \pm 0,6$  т (таблица 2).

Заросли борца вьющегося выявлены на территории Коксуйского хребта в 4-6 км северо-восточнее от кордона ЗАГПЗ «Черная Уба» на межгорной долине. Местообитание борца вьющегося представлено лугами, злаково-разнотравными, разнотравно-злаковыми, осоковыми в сочетании с единичным и рассеянным присутствием хвойных *Picea obovata* Ledeb. и *Larix sibirica* Ledeb. По долине протекает безымянный ручей, вдоль ручья произрастают *Betula pendula* Salix. Из кустарников к *Pentaphylloides fruticosa* сопутствовал *Spiraea media* Franz Schmidt.

Травяной покров имел богатую растительность, состоящую из *Dactylis glomerata*, *Poa pratensis*, *Koeleria altaica* (Domin) Kryl., *Alopecurus pratensis* L., *Filipendula ulmaria*, *Bupleurum multinerve*, *Veratrum lobelianum*, *Thalictrum flavum*, *Thermopsis lanceolata*, *Veronica longifolia*, *Crepis sibirica*, *Galium boreale* L., *Aconitum leucostomum*, *Aconitum volubile*, *Delphinium elatum*, *Chamaenerion angustifolium*, *Lamium album* L., *Orobus luteus*, *Vicia tenuifolia* Roth, *Geum rivale*, *Alchemilla sibirica*, *Rumex acetosa* L., *Sanguisorba officinalis* L.,

*Geranium pratense* L., *Ochris baltica* Klinge и других. *Aconitum volubile* выступал как субдоминант с обилием *sp-cop*. Его тонкие лианообразные стебли, обвивая самые высокотравные виды, достигали длины 1,5 м и более. В момент наблюдений Б. вьющийся находился в фазе цветения. Заросли его выявлены на площади 35 га с эксплуатационным запасом сухих надземных органов -  $1,0 \pm 0,1$  т.

Из рода *Delphinium* L. во флоре Восточного Казахстана нами отмечены 3 вида: *Delphinium cyananthum*, *D. dictyocarpum*, *D. elatum*, из них *D. elatum* растет, образуя значительные заросли.

Из живокости высокой (*Delphinium elatum*) выделены алкалоиды элатин, метилликаонитин и эльденин [18]. Больше всего алкалоидов бывает в корнях в начале вегетации растения, а в листьях - в период плодоношения. Растение совершенно не поедается скотом, так как является ядовитым. Практически использование ядовитых свойств растения известно в Казахском Алтае, где подсахаренный листок, настоей измельченных цветков применяется для уничтожения мух.

*Delphinium elatum* растет в пихтовых и смешанных лесах, по берегам рек, на высокотравных, степных и субальпийских лугах. Встречается очень часто в фитоценозах совместно с борцом белоустым.

Ценопопуляции живокости высокой встречаются в 8 типичных для Казахского Алтая фитоценозах: вейниково-аконито-живокостных, разнотравно-аконитово-живокостных, кедрово-высокотравных, пихтово-елово-высокотравных, пихтово-кедрово-елово-высокотравных, разнотравно-кустарниковых, разнотравно-аконитовых, разнотравно-злаково-луговых.

В фитоценозах с участием живокости высокой видовое разнообразие в основном представлено высокотравьем. Общее проективное покрытие составляет почти 100%. С обилием сор<sub>1</sub> встречаются *Delphinium elatum*, *Aconitum leucostomum*, *Calamagrostis purpurea* (Trin.) Trin. Далее из высокотравья следуют *Veratrum lobelianum*, *Filipendula ulmaria*, *Cirsium heleioides* (L.) Hill, *Angelica sylvestris* L., *Thalictrum simplex* L., *Trollius altaicus*, *Myosotis palustris* (L.) L., *Lathyrus pratensis*, *Stellaria palustris* Retz. Из представителей злаковых можно отметить следующие виды: *Poa sibirica* Roshev., *P. remota* Forsell., *Alopecurus pratensis*.

Ценопопуляции кедрово-высокотравных фитоценозов отмечаются по северо-западным и северо-восточным склонам хребта Ивановский в высотном пределе 1700-1800 м над ур. м. Основная лесообразующая порода - *Pinus sibirica* Du Tour., в верхнем пределе обычно примешивается в разных количествах *Larix sibirica*. Полог кустарников под лесом - довольно разнообразен и включает *Rosa alberti* Regel., *R. acicularis* Lindl., *Cotoneaster melanocarpa* Lodd., *Lonicera altaica* L., *L. tatarica* L., *Padus avium* Mill., *Rubus idaeus* L., *Ribes rubrum* L., *Spiraea chamaedrifolia*, *Spiraea media*, реже - *Sorbus sibirica* Hedl. Травянистый покров богат в видовом отношении и представлен в основном крупнотравьем, находящимся в одном уровне с кустарниками: *Delphinium elatum*, *Aconitum leucostomum*, *Chamaenerion angustifolium*, *Saussurea latifolia*, *S. frolovii* Ledeb., *Senecio nemorensis* L., *Crepis sibirica*, *Cirsium helenioides*, *Veratrum lobelianum*, *Milium effusum*, *Rhaponticum carthamoides*, *Angelica sylvestris*. Первый ярус - полидоминантен, в роли доминантов могут чаще всего выступать *Delphinium elatum*, *Aconitum leucostomum*, *Saussurea latifolia*, *Veratrum lobelianum*, с проективным покрытием до 70%. Второй ярус - высотой до 70 см - представлен такими видами *Trollius altaicus*, *Ranunculus grandifolius* C.A. Mey., *Carex aterrima* Hoppe, *Poa arctica* R. Br., *P. pratensis*, *P. sibirica*, *Alopecurus pratensis*, *A. glaucus*, *Deschampsia cespitosa* (L.) Beauv., *Phleum alpinum* L., *Agrostis gigantea* Roth, *Geranium albiflorum* Ledeb., *G. pseudosibiricum* J. Mayer, *Hedysarum theinum* Krasnob., *Bupleurum aureum*, *Solidago gebleri* Juz., *Doronicum altaicum* Pall., *Aquilegia glandulosa* Fisch. ex Link. *Elytrigia repens* (L.) Nevski, *Dactylis glomerata*, *Melica altissima* L., *Calamagrostis obtusata* Trin. Третий ярус (15-35 см) представлен такими видами, как *Swertia obtusa* Ledeb., *Viola disjuncta* W. Beck., *Carex macroura* Meinsh., *Alchemilla vulgaris* L., *Achillea ledebourii* Heimerl. В фитоценозах общее проективное покрытие - 90-95%, на долю живокости приходится 30%. Высота - до 2 м.

Ценопопуляции живокости находятся в хорошем состоянии, прогрессирующие, расширяющиеся, нормального типа, сравнительно молодые.

Запасы сырья *Delphinium elatum* были определены на хребтах Казахстанского Алтая, результаты представлены в таблице 2.

Из алкалоидоносов флоры Восточного Казахстана представляют ресурсный интерес представители род чемерица, который представлен двумя видами, *Veratrum lobelianum* и *V. nigrum*.

Чемерица Лобеля (*Veratrum lobelianum*) - травянистое растение семейства Мелантиевых (Melanthiaceae). Сырьем являются корневища с корнями, которые содержат алкалоиды (первин, псевдопервин и др.). Сырье используют для получения настойки чемерицы и чемеричной воды, применяемых в качестве противопаразитарных препаратов. *Veratrum lobelianum* считается сильно ядовитым растением, хотя на Алтае охотно поедается лошадьми.

Чемерица Лобеля получила широкое распространение на всех хребтах Казахстанского Алтая. Характерными местами обитания чемерицы Лобеля являются предгорные долины, поляны среди пихтово-елового леса, разреженные лиственничные или кедровые леса с мощно развитым высокотравьем, субальпийские луга. Чемерица имеет мощное развитие, достигает 1,5 м высоты.

Местами образует обширные, почти чистые заросли. Нами зарегистрированы 5 типов фитоценозов с участием чемерицы Лобеля: вейниково-чемерицевые, ивово-чемерицевые, разнотравно-чемерицевые, чемерицево-разнотравные и купальничево-чемерицевые. На таких фитоценозах чемерица Лобеля выступает доминантом или субдоминантом, а их заросли имеют промышленный интерес.

Ценопопуляции *вейниково-чемерицевых* (*Veratrum lobelianum* + *Calamagrostis purpurea*) фитоценозов приурочены к подножью северо-западного склона хребта Ивановский на высоте 1000-1200 м. над уровнем моря. Растительность представлена в основном высокотравьем. Доминантами выступают *Calamagrostis purpurea*, *Filipendula ulmaria*, *Veratrum lobelianum*. Общее проективное покрытие составляет 100%, на долю чемерицы приходится 30-35%. В травостое участвуют такие виды, как *Poa remota*, *P. sibirica*, *Alopecurus pratensis*, *Angelica sylvestris*, *Delphinium elatum*, *Thalictrum simplex*, *Aconitum leucostomum*, *Trollius altaicus*, *Myosotis palustris*, *Lathyrus pratensis*, *Stellaria palustris*.

*Разнотравно-чемерицевые* (*Herba varia* + *Veratrum lobelianum*) фитоценозы. По конусам выноса горных ручьев часто встречаются разнотравно-чемерицевые, чемерицево-разнотравные луга с покрытием чемерицы до 30-50%. На лугах с ее преобладанием высота травостоя превышает 1,5 м. Основной фон образуют такие крупные травы, как *Heracleum sibiricum*, *Angelica decurrens*, *Aconitum leucostomum*, *Delphinium elatum*, *Cacalia hastata*, *Crepis sibirica*, *Filipendula ulmaria*, *Paeonia anomala*, *Veratrum lobelianum*, *Thalictrum flavum*, *Chamaenerion angustifolium*, *Bupleurum multinerve*, *Artemisia vulgaris* L., второй ярус травянистых растений слагают *Lamium album*, *Orobus luteus*, *Lathyrus pratensis*, *Saussurea latifolia*, *Vicia tenuifolia*, *Geum rivale*, *Caltha palustris*, *Alchemilla sibirica*, *Medicago lupulina* L., *Phlomis alpina*, *Euphorbia latifolia*, *Galium boreale*. Немаловажную роль играют злаки: *Dactylis glomerata*, *Bromopsis inermis*, *Poa sibirica*, *Deschampsia caespitosa*, *Calamagrostis arundinaceae* (L.) Roth, *Trisetum sibiricum* Rupr.

Ценопопуляции *чемерицево-разнотравных* (*Herba varia* + *Veratrum lobelianum*) фитоценозов встречаются по конусам выноса горных ручьев, с покрытием чемерицы до 30-50%. На лугах с ее преобладанием высота травостоя превышает 1,5 м. Основной фон образуют такие крупные травы, как *Angelica decurrens*, *Aconitum leucostomum*, *Delphinium elatum*, *Cacalia hastata*, *Crepis sibirica*, *Filipendula ulmaria*, *Paeonia anomala*, *Veratrum lobelianum*, *Thalictrum flavum*, *Chamaenerion angustifolium*, *Bupleurum multinerve*, *Artemisia vulgaris*, второй ярус травянистых растений слагают *Lamium album*, *Orobus luteus*, *Lathyrus pratensis*, *Saussurea latifolia*, *Vicia tenuifolia*, *Geum rivale*, *Caltha palustris*, *Alchemilla sibirica*, *Medicago lupulina*, *Phlomis alpina* Pall., *Euphorbia latifolia*, *Galium boreale*. Немаловажную

роль играют злаки: *Dactylis glomerata*, *Bromopsis inermis*, *Poa sibirica*, *Deschampsia caespitosa*, *Calamagrostis arundinaceae*, *Trisetum sibiricum*.

Широко распространенный вид *Veratrum lobelianum* имеет большой сырьевой запас, природные ресурсы представлены в таблице 2.

Чемерица черная (*Veratrum nigrum*) второй вид рода *Veratrum* встречающийся во флоре ВКО. В корневищах обнаружены алкалоиды: виридин, рубипервин, псевдостерин, колхицин, вератридин, стерин, веритроилзигаденин и гермерин.

Растет на остепненных лугах, каменистых склонах. Изредка заходит в субальпийский пояс. Встречается рассеянно. На хребте Листвяга образует небольшие заросли.

Комплекс сообществ с участием *Veratrum nigrum* образует группы фитоценозов лесного, кустарникового и лугового типов растительности. Наиболее оптимальные экологические условия отмечаются в луговых, лугостепных фитоценозах. Вид здесь выступает как субдоминант с общим проективным покрытием 20-25%. В условиях хребта Листвяга встречается в составе злаково-разнотравных, разнотравно-злаковых, кустарниково-разнотравных ассоциациях.

В луговой части ценокомплекса значительным обилием чемерицы отличаются фитоценозы субальпийских высокотравных лугов. Чемерица черная встречалась небольшими куртинами на субальпийских лугах восточной части хребта Листвяга на высотах 1500-1800 м над уровнем моря между пос. Урыль - Рахмановские ключи. Площади и запасы этого вида не были определены, но заросли ее здесь встречались на отрезке маршрута Урыль-Берель-Рахмановские ключи на расстоянии 52 км. Они выявлены повсеместно как небольшими куртинами почти чистых сообществ, так и рассеянно на субальпийских лугах. Сообщества с доминированием чемерицы и там, где она встречалась рассеянно, были представлены злаково-разнотравно-чемерицевыми ассоциациями (ass. *Veratrum nigrum* - *Herba varia* - *Elytrigia repens*, *Dactylis glomerata*, *Melica altissima*). В верхнем ярусе - высотой до 1,7 м - доминировали высокотравные виды *Filipendula ulmaria*, *Alfredia cernua*, *Lebanotis buchtarmensis*, *Scrophularia kiriloviana*, *Aegopodium podagraria*. В среднем ярусе высотой до 1,2 м преобладала чемерица черная в фазе плодоношения. Ей сопутствовали такие виды, как *Agrimonia asiatica*, *Aconitum volubile*, *Orobus luteus*, *Artemisia absinthium*, *Crepis sibirica* и др. Нижний ярус был представлен стеблями и листьями злаков и низкотравными видами: *Paeonia anomala*, *Thermopsis lanceolata* и др.

Кустарниковые фитоценозы с участием *Veratrum nigrum* L. образуются из *Spiraea media*, *S. chamaedrifolia*, *Cotoneaster uniflorus* Bunge, *Rosa alberti*, *R. acicularis*. Травяной покров хорошо развит, общее проективное покрытие - 90-95%. В сложении травостоя участвуют такие виды, как *Poa arctica*, *P. pratensis*, *P. sibirica*, *Alopecurus pratensis*, *A. glaucus*, *Elytrigia repens*, *Dactylis glomerata*, *Melica altissima*, *Calamagrostis obtusata*, *Paeonia anomala*, *Trollius altaicus*, *Thalictrum flavum*, *Lamium album*, *Orobus luteus*, *Cacalia hastata*, *Thermopsis lanceolata*, *Galium ruthenium*, *G. verum*, *Geranium albiflorum*, *G. pseudosibiricum*, *Vupleurum aureum*, *Origanum vulgare*, *Artemisia vulgaris*, *Solidago gebleri*, *Viola disjuncta* и другие.

Чистые сообщества чемерицы площадью до 0,5 га встречались на полянах среди хвойного леса из светлохвойных пород, а также на полянах из смешанного светлохвойного и лиственного леса в окрестностях пос. Урыль на склонах 4-8 км северо-восточнее этого поселка. Заросли были представлены луговыми полянами среди смешанного и хвойного леса. Площадь полян составляла от 1 до 4 га с проективным покрытием чемерицей от 25 до 50%.

Общая площадь зарослей чемерицы черной в окрестностях пос. Урыль хребта Листвяга определена в количестве 65 га, а эксплуатационный запас сухой травы и сухих корней 33,8±2,0 и 28,6±1,8 т соответственно (таблица 2).

Горькуша широколистная (*Saussurea latifolia*) - многолетнее растение семейства Астровых (Asteraceae). С лечебной целью используются трава (стебли, листья, цветки), соцветия. Растение содержит моносахариды, сахарозу, каучук, алкалоиды, дубильные



вещества, кумарины, экдистерон, флавоноиды. В Сибири настой, отвар травы используются как жаропонижающее, при ревматоидном артрите, лихорадке, женских болезнях, эпилепсии. Перспективный источник фитоэкдизонов. Проявляет фунгицидную активность. Отвар, настой корней и надземной части оказывают гомеостатическое действие [19].

Растет в разнотравных и разреженных лесах, в лесном, субальпийском и альпийском поясах. Встречается широко, местами выступает доминантами, образуя заросли.

На территории хребтов Казахстанского Алтая ВКО ценопопуляции горькуши широколистной встречаются в следующих типах фитоценозов, пихтово-кедрово-елово-высокотравных, горькушево-чемерицевых, субальпийские разнотравно-горькушевых, темнохвойно-высокотравных, пихтово-елово-высокотравных, лиственнично-кедрово-соснуреевых, чемерицево-аконито-соснурейных, лиственнично-кедрово-соснуреевых. На территории хребтов Казахстанского Алтая соснурей имеет значительные запасы, на хребте Нарын на лесных полянах встречаются сплошные заросли данного вида. Запасы сырья на изученных хребтах представлены в таблице 2.

Левзея сафлоровидная (маралий корень) - *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin - многолетнее травянистое растение семейства астровых (*Asteraceae*). Установлено, что в нем содержатся алкалоиды (0,1%), инулин, каротин, дубильные вещества (до 5%), аскорбиновая кислота, кристаллы щавелевокислого кальция, соли фосфорной кислоты, смолы (5-10%), а также камеди и эфирные масла.

*Rhaponticum carthamoides* как редкий вид занесен в Красную книгу Республики Казахстан, на территории Восточного Казахстана охраняется в основном путем *in situ*, ее местообитания входят на территорию Западно-Алтайского государственного природного заповедника, Маркакольского государственного природного заповедника и Катон-Карагайского государственного национального природного парка. На неохраемых участках хребта Нарын заросли левзеи сохранились лишь в труднодоступных местах.

Крупные заросли *Rhaponticum carthamoides* отмечены на субальпийских разнотравно-левзеевых лугах хребта Ивановский, небольшие - в пихтовом редколесье. Ценопопуляции марального корня встречаются в пяти типах фитоценозов: субальпийские разнотравно-левзеевых, разнотравно-левзеевых, кедрово-высокотравных, разнотравно-лиственничных, разнотравно-пихтово-лиственничных.

Ценопопуляции разнотравно-левзеевых фитоценозов (*Rhaponticum carthamoides* + *Herba varia*) встречаются на высоте 1800-1900 м над уровнем моря. Фитоценозы обрамляют низкорослые кедровые леса. Кедровые редколесья сочетаются с можжевельником сибирским (*Juniperus sibirica* Burgsd) в подлеске и черникой (*Vaccinium myrtillus* L.) в травяно-кустарничковом ярусе, ерников - зарослей березки круглолистной (*Betula rotundifolia* Spach) и высокотравных субальпийских лугов. На высокотравных субальпийских лугах важную роль играют такие лесные виды, как *Rhaponticum carthamoides*, *Aconitum leucostomum*, *Delphinium elatum*, *Paeonia anomala*, *Lamium album*, *Chamaenerion angustifolium*, *Orobus luteus*, *Lathyrus pratensis*, *Saussurea latifolia*, *Bupleurum multinerve*, *Filipendula ulmaria*, *Crepis sibirica*, *Veratrum lobelianum*, *Anemone altaica*, *Trollius asiaticus*, *Galium boreale*, *Alchemilla altaica* и др. Из злаков встречаются *Millium effusum* L., *Calamagrostis obtusata*, *Dactylis glomerata*, *Bromopsis inermis*, *Poa pratensis* и др. Общее проективное покрытие - 90%. Высота травостоя достигает 1,5 м. Общая видовая насыщенность достигает 50 видов на 100 м<sup>2</sup>. Ценопопуляции левзеи сафлоровидной находятся в хорошем состоянии, формируют мощные, 1,2-1,5 м высоты, многостебельные кусты, встречаются на хребтах Ивановский, Коксуйский и Нарын. Ценопопуляции - прогрессирующие, расширяющиеся, нормального типа, сравнительно молодые.

Ценопопуляции кедрово-высокотравных фитоценозов (*Rhaponticum carthamoides*, *Aconitum leucostomum*, *Delphinium elatum*, *Chamaenerion angustifolium* - *Pinus sibirica*) отмечаются по северо-западным и северо-восточным склонам хребта Ивановский, Коксуйский, Убинский в высотном пределе 1700-1800 м над ур. м. Травянистый покров богат в видовом отношении и представлен в основном крупнотравьем, первый ярус

полидоминантен, в роли доминантов могут чаще всего выступать *Rhaponticum carthamoides*, *Aconitum leucostomum*, *Saussurea latifolia*, *Veratrum lobelianum* с проективным покрытием до 70%. Второй ярус - высотой до 70 см - представлен такими видами: *Trollius altaicus*, *Ranunculus grandifolius*, *Carex aterrima*, *Poa arctica*, *P. pratensis*, *P. sibirica*, *Alopecurus pratensis*, *A. glaucus*, *Deschampsia cespitosa*, *Phleum alpinum*, *Agrostis gigantea*, *Geranium albiflorum*, *Hedysarum theinum* Krasnob., *Bupleurum aureum*, *Aquilegia glandulosa* Fisch. ex Link. *Elytrigia repens*, *Dactylis glomerata*, *Melica altissima*, *Calamagrostis obtusata*. Третий ярус (15-35см) представлен следующими видами: *Swertia obtusa*, *Viola disjuncta*, *Carex macroura*, *Alchemilla vulgaris*. В фитоценозах общее проективное покрытие - 90-95%, на долю левзеи сафлоровидной приходится 25-30%.

Исследования запасов Левзеи сафлоровидной в 2014 году на территории Коксуйского хребта показывает, что естественные популяции вида расширились и увеличились природные запасы. Запасы левзеи сафлоровидной представлены в таблице 2.

Таким образом, в результате изучения видового разнообразия, распространения и ресурсов алкалоидоносных растений флоры Восточного Казахстана составлен список алкалоидоносных растений состоящий из 162 вида, 108 родов и 47 семейств, определены особенности их распространения, дана характеристика их фитоценозов и сырьевые запасы. Из 162 видов для 13 видов определены запасы растительного сырья. На всех изучаемых хребтах из лекарственных растений значительные промысловые заросли образуют *Veratrum lobelianum*, *Aconitum leucostomum*, *A. apetalum*, *Chamaenerion angustifolium*, *Saussurea latifolia*, *Delphinium elatum*. Результаты работы по природным запасам алкалоидоносных растений являются теоретической основой для рационального использования их ресурсов. Все произрастающие на территории региона алкалоидоносные растения являются полезными растениями и широко используются для бытовых нужд местным населением. Алкалоидоносные растения Восточного Казахстана представляют собой особый интерес для дальнейшего изучения.

#### Литература:

1. Юнусов С.Ю. Алкалоиды. - Ташкент, 2001. - 413 с.
2. Абдулина С.А. Список сосудистых растений Казахстана / под ред. Р.В. Камелина. - Алматы, 1999. - 187 с.
3. Байтенов М.С. Флора Казахстана. Родовой комплекс флоры. - Алматы, 2001. - Т. 2. - 280 с.
4. Быков Б.А. Растительные ресурсы Казахстана и их использование // Географические проблемы освоения пустынных и горных территории Казахстана. - Алма-Ата: Казахстан, 1965. - С. 11-14.
5. Быков Б.А. Как произвести геоботанические исследования сенокосов и пастбищ своего колхоза. - Алма-Ата: Изд-во АН Каз.ССР, 1950. - 52 с.
6. Быков Б.А. Геоботаника. - Алма-Ата: Наука, 1978. - 287 с.
7. Полевая геоботаника / под ред. Е.М. Лавренко, А.А. Корчагина. - М.-Л.: Наука, 1964. - Т. 3. - 530 с.
8. Работнов Т.А. Вопросы изучения состава популяций для целей фитоценологии // Проблемы ботаники. - М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1950. - Вып. 1. - С. 465-482.
9. Работнов Т.А. К методике наблюдений над травянистыми растениями на постоянных площадках // Бот. журн. - 1951. - №36 (6) - С. 643-645.
10. Работнов Т.А. Структура и методика изучения ценотипических популяций многолетних травянистых растений // Экология - 1978. - №2 - С. 5-13.
11. Методика определения запасов лекарственных растений. - М.-Л., 1986. - 258 с.
12. Флора Казахстана. - Алма-Ата, 1956-1966. - Т. 1-9.

13. Черепанов С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств. - СПб., 1995. - 990 с.
14. Гемеджиева Н.Г. Алкалоидоносные растения Казахстана и перспективы их использования (на примере Джунгаро-Северотяньшаньской провинции). - Алматы, 2012. - 312 с.
15. Мырзагалиева А.Б. Эколого-фитоценотическая и ресурсная характеристика борца белоустого и б. горного // Материалы международной научно-практической конференции «Аманжоловские чтения - 2007», посвященной 55-летию ВКГУ им. С. Аманжолова, в 8 ч. - Ч. 5, г. Усть-Каменогорск: Издательство ВКГУ им. С. Аманжолова, 2007. - С. 243-248.
16. Нигматуллаев А.М. Биология, фитоценология и ресурсы *Aconitum leucostomum* Worosch. и *A. apetalum* (Huth) V.Fedtsch. В Средней Азии: автореф. ... канд. биол. наук. - Алма-Ата, 1985. - 18 с.
17. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование: Семейства *Magnoliaceae* - *Limoniaceae*. - Л.: Наука, 1984. - 460 с.
18. Брутко Л.И. Новые методы разделения алкалоидов. Сообщ. 3. Методы выделения метилликакоинтина из различных видов живокостей // Мед. пром.-сть СССР. - 1964. - №4. - С. 40-43.
19. Нурахметова К.А., Краснов Е.А., Адекенов С.М., Хоружая Т.Г., Сазонова Т.А. Виды сосюреи - перспективные источники противопаразитных средств // Физиолого-биохимические аспекты изучения лекарственных растений: материалы Междунар. совещ., посвящ. Памяти д.б.н. В.Г. Минаевой. - Новосибирск, 1998. - С. 46-47.

## **ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАН ФЛОРАСЫНЫҢ АЛКАЛОИДТЫ ӨСІМДІКТЕРІҢ ТҮРЛЕРІ, ОЛАРДЫҢ ТАРАЛУЫ ЖӘНЕ РЕСУРСТЫҚ ЖАҒДАЙДА ҚОЛДАНУ ТИІМДІЛІГІ**

А.Б. Мырзагалиева

С. Аманжолов атындағы Шығыс Қазақстан мемлекеттік университеті,  
Қазақстан, Өскемен қ.

Алкалоидты өсімдіктердің биологиялық әралуандылығын, өсімдіктер бірлестіктерінде таралуын және олардың табиғи қорларын зерттеу медициналық препараттарды жасауға арналған шикізат базасын кеңейту үшін қызығушылық тудырады. Берілген мақалада Шығыс Қазақстан флорасы алкалоидты өсімдіктерінің түрлік құрамы туралы мәліметтер ұсынылған, олардың таралуларының экологиялық-ценоздық заңдылықтары сарапталған. Шығыс Қазақстан флорасында кездесетін өсімдіктердің түрлерін сараптау нәтижесінде құрамында алкалоиды бар өсімдіктердің 47 тұқымдас, 108 туысқа жататын 162 түрі анықталды. Олардың ішінен табиғи қорларының тиімділігі бар түрлері анықталып, 13 түрдің табиғи қорының мәліметтері берілген. Зерттеу аймағында *Veratrum lobelianum*, *Aconitum leucostomum*, *A. apetalum*, *Chamaenerion angustifolium*, *Saussurea latifolia*, *Delphinium elatum* түрлері өндірістік копа түзеді. Алкалоидты өсімдіктердің табиғи қорлары туралы жұмыстың нәтижесі олардың қорларын үнемді пайдаланудың теориялық негізі болады.

## **ALKALOID-CONTAINING SPECIES OF EASTERN KAZAKHSTAN FLORA, ITS EXPANSION AND PROSPECTS OF RESOURCE USING**

A.B. Myrzagaliyeva

Sarsen Amanzholov East Kazakhstan State University,  
Kazakhstan, Ust-Kamenogorsk

A study of biological diversity, distribution in vegetative associations of alkaloid-containing plants and its natural resources is of interest of expansion of raw materials source for production of medical drugs. The article represents information about species diversity of alkaloid-containing flora species of Eastern Kazakhstan. One has analyzed eco-coenotic mechanisms of its distribution. As the result of searching of alkaloid-containing plants by means of analysis of majority of growing plants in Eastern Kazakhstan flora one discovered 162 species of alkaloid-containing plants from 108 geni and 47 families. One discovered resource-perspective alkaloid-containing plants; one determined stocks of 13 species of alkaloid-containing species of Eastern Kazakhstan flora. The significant industrial brushings in the flora of region establish *Veratrum lobelianum*, *Aconitum leucostomum*, *A. apetalum*, *Chamaenerion angustifolium*, *Saussurea latifolia*, *Delphinium elatum*. The results of work on natural resources of alkaloid-containing plants are theoretical basis for the rational using of its resources.

## ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АЛКАЛОИДОВ

*А.С. Адекенова, И.А. Хабаров, С.А. Ивасенко, Ж.С. Нурмаганбетов, С.М. Адекенов*

e-mail: phyto\_pio@mail.ru

АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»,  
Казахстан, г. Караганда

В статье представлены экспериментальные данные по применению центробежной хроматографии распределения (ЦХР) для выделения и очистки алкалоидов, которые свидетельствуют о том, что данный метод разделения является перспективным способом выделения и очистки алкалоидов, позволяющий сравнительно быстро и эффективно получать качественные целевые продукты, даже из небольшого количества суммы экстрактивных веществ, и получает все большую популярность. Поскольку ЦХР обеспечивает эффективное разделение веществ механизмом, который полагается исключительно на распределение веществ между растворителями, основой успешного разделения данным методом является правильный выбор хроматографической системы растворителей, в зависимости от диапазона полярности, как разделяемых растительных экстрактов, так и веществ, входящих в их состав, и требует индивидуального подхода к каждому объекту разделения. Экспериментально установлено, что для эффективного разделения алкалоидов также требуется дополнительное регулирование pH среды и ионной силы.

В растениях содержится, как правило, смесь алкалоидов - от 5 до 40 соединений в различных количествах. Содержание смеси алкалоидов может варьировать от 1-2% до десятых либо сотых долей процента от сухой массы растения. Поэтому изначально выделяют сумму алкалоидов общими методами, затем очищают ее от балластных и сопутствующих веществ, далее проводят разделение алкалоидов. Целесообразно использование комплексной технологии, позволяющей выделять ценные алкалоиды, содержащиеся не только в больших количествах, но и в малых.

Разделение алкалоидов основано на использовании специфических физико-химических свойств отдельных алкалоидов (растворимости, температуры кипения, основности, полярности, образования химических производных). Сорбция алкалоидов на тонкодисперсных молекулярных сорбентах и избирательное их элюирование (десорбция) с использованием элюотропного ряда растворителей (разделение алкалоидов на основе их различной полярности) является одним из семи основных методов разделения алкалоидов.

Колоночная хроматография – метод разделения алкалоидов, который основан на первоначальной молекулярной адсорбции алкалоидов на тонкодисперсных адсорбентах с последующей избирательной десорбцией (элюированием) отдельных соединений растворителями различной полярности. Колоночная хроматография на окиси алюминия является одним из распространенных способов выделения и наработки алкалоидов различных групп, который используется при производстве лекарственных препаратов на их основе. Также для выделения алкалоидов применяют гель-фильтрацию, препаративную ВЭЖХ [1-8].

Несмотря на то, что колоночная хроматография находит широкое применение при разделении и очистке алкалоидов, как в ходе научных исследований, так и в фармацевтической промышленности [1], данный метод разделения имеет свои недостатки, а именно, характеризуется низкой скоростью разделения, невысокой производительностью и значительной трудоемкостью, требуют применения твердых сорбентов и значительного количества токсичных органических растворителей.

Центробежная хроматография распределения (ЦХР) – сравнительно конструкторский подход, чтобы избежать проблем, связанных с твердофазными адсорбентами и сохранить химическую целостность смесей, подвергаемых разделению. ЦХР обеспечивает высокую скорость разделения, не требует применения твердых сорбентов и дорогостоящих элюентов, потребление растворителей снижается в 10 раз, что значительно снижает себестоимость

целевого продукта. С учетом этими преимуществ она получает все большую популярность как инструмент очистки природных соединений, и особенно для разделения растительных экстрактов (таблица 1).

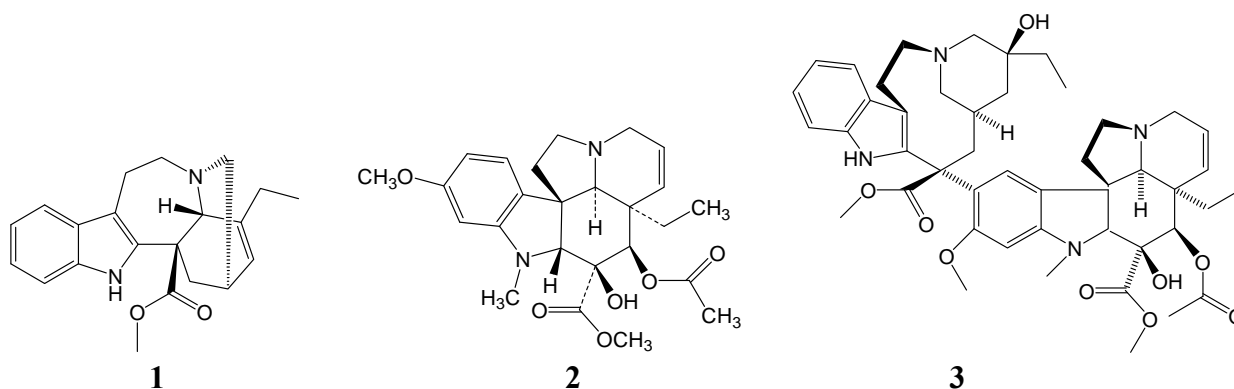
Таблица 1

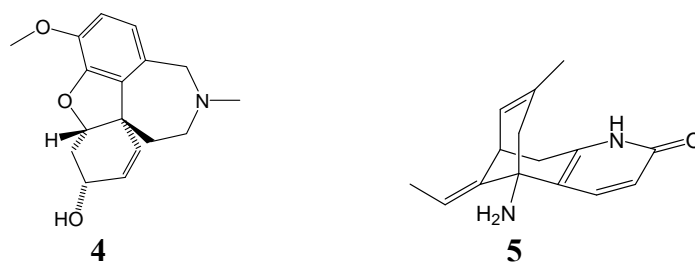
Сравнительные характеристики хроматографии нормального давления (ХНД), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) флеш-хроматографии (ФХ-1), флюидной хроматографии (ФХ-2) и центробежной хроматографии распределения (ЦХР)

Основные характеристики	ХНД	ВЭЖХ	ФХ-1	ФХ-2	ЦХР
Сорбент	используется	используется	используется	используется	используется
Процент возврата пробы	< 100%	< 100%	< 100%	< 100%	100%
Качество растворителя	высокое	высокое	высокое	высокое	низкое
Потребление растворителя	большое	большое	большое	большое	малое
Подготовка пробы	водно-спиртовая обработка	водно-спиртовая обработка	водно-спиртовая обработка	водно-спиртовая обработка	фильтрация
Производственные расходы	высокие	очень высокие	очень высокие	высокие	невысокие

Основой успешного разделения методом ЦХР является правильный выбор хроматографической системы растворителей. Хотя одним из преимуществ данной технологии является то, что, если система растворителей не эффективна и разделение не произошло, образец может быть количественно восстановлен, работу необходимо начинать с подбора оптимальной системы растворителей, которая обеспечит количественные выходы качественных целевых продуктов.

Применение технологии изменения градиента рН-фактора позволило выделить следующие биологически активные соединения: индолмонотерпеновые алкалоиды - катарантин **1**, виндолин **2**, винбластин **3** – основы противоопухолевых препаратов из *Catharanthus roseum* G. Don (*Apocynaceae*), галантамин **4** (ингибитор ацетилхолинэстеразы) из *Narcissus carlton* L. (*Amaryllidaceae*) и гуперзины А **5** и В (ингибитор ацетилхолинэстеразы) из *Huperzia serrata* (Thunb.) Trevis. (*Lycopodiaceae*) [9].





Некоторые методы для выбора оптимальной системы растворителей опубликованы Е. Камачо-Фриасом и А. Фоккаултом [10]. Многочисленные примеры растворяющих систем, используемых в противоточной хроматографии (ПХ), представлены в литературе [11, 12, 13, 14], в которой описано как можно подобрать оптимальную систему растворителей для эффективного разделения. Основными системами, для разделения природных экстрактов является смеси вода:метанол:хлороформ (10:3:7, об./об.) для полярных экстрактов и н-гексан:этилацетат:метанол:вода (1:1:1:1, об./об.) - система для разделения экстрактов с неполярными компонентами. Изменяя соотношение растворителей в этих смесях, можно получить необходимое распределение компонентов экстракта между двумя фазами. Эта стратегия разработана Н. Ока, который описывает систематический подход, используя две вышеупомянутые системы [15]. Всего Н. Ока описывает 27 двухфазных растворяющих систем, охватывающих широкий диапазон полярности. Подобный подход использовал и Р. Марграфф, начиная подбор системы растворителей для разделения со смеси н-гептан:этилацетат:метанол:вода (1:1:1:1, об./об.) и заканчивая смесью вода:этилацетат (1:1 об./об.) для полярных компонентов или н-гептан:метанол (1:1 об./об.) для неполярных образцов [16].

Система растворителей н-гексан:этилацетат:метанол:вода, наиболее применяемая в методах ЦХР и ПХ, не только отвечает всем требованиям для разделения методом противоточной хроматографии, она также не содержит таких токсичных растворителей как хлороформ или дихлорметан и, таким образом, очень перспективна для производственных целей [17, 18].

Систематический подбор растворителей для ЦХР, основанный на подходах Н. Ока и Р. Марграффа, мало эффективен для разделения алкалоидов, так как при их разделении требуется дополнительное регулирование рН среды и ионной силы. Например, при оптимизации условий разделения алкалоидов из *Coptis chinensis* Franch. (*Ranunculaceae*), исследована система метанол:хлороформ:вода с добавлением HCl, апробация была проведена на установке FCPC с ротором объемом 30 мл (время разделения 2 часа), в результате была подобрана следующая система хлороформ:метанол: 0,2 М HCl (8:3:4, об./об.). Масштабирование проведено на установке FCPC с объемом ротора 230 мл, при этом из метанольного экстракта корней выделено четыре чистых алкалоида, один из них берберин, обладающий антибактериальной активностью [19].

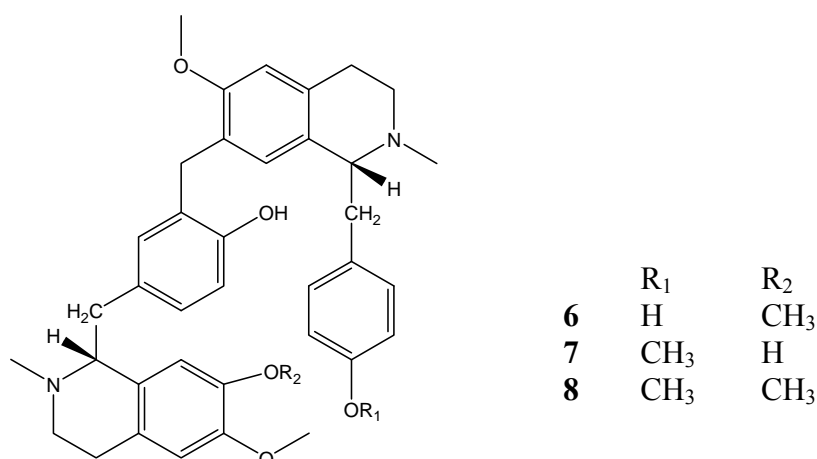
В таблице 2 приведены различные системы растворителей, которые используются для разделения алкалоидов и представляют огромную значимость при поиске оптимальной системы растворителей [20].

Метод высокоскоростной хроматографии распределения применен для полупрепаративного разделения и очистки алкалоидов из семян *Nelumbo nucifera* Gaertn с помощью режима рН-градиента элюирования. Диэтиловый эфир был использован в качестве неподвижной фазы, в качестве подвижной фазы использовали буферный раствор с рН от 7,5 до 7,2 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Были выделены 33 мг линзинина **6**, 42 мг изолинзинина **7** и 67 мг неферина **8** из 200 мг неочищенного экстракта. Чистота полученных алкалоидов составила более 98%, структуры идентифицированы на основании <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-ЯМР-спектров [21].

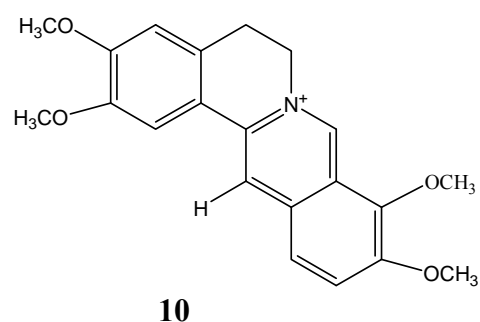
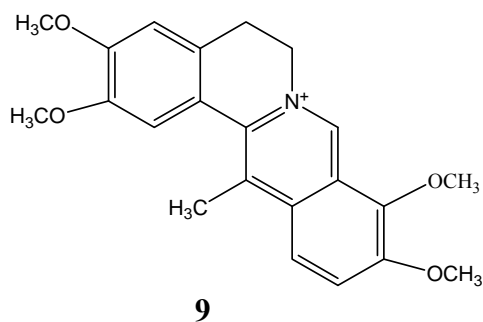
Системы растворителей для разделения природных соединений

Образец	Система растворителей (соотношение)	Подвижная фаза
<i>Алкалоиды</i>		
апорфиновые алкалоиды	Дихлорметан – метанол – 5% уксусная кислота (5:5:3)	нижний слой
нафтилизохинолиновые алкалоиды	Хлороформ – этилацетат – метанол – 0,1М соляная кислота (5:3:5:3)	нижний слой
дитерпеновые алкалоиды	н-Гексан – дихлорметан – метанол – вода (15:15:24:8)	нижний слой
дитерпеновые алкалоиды	Бензол – хлороформ – метанол – вода (5:5:7:2)	нижний слой
<i>Тетраметилпиперазины</i>		
Хуанксионзин	н-Гексан – этилацетат - этанол – вода (5:5:3:7)	нижний слой
Глюкозинолаты	Пропанол – ацетонитрил – сульфат аммония – вода (10:5:12:10)	верхний слой
циклодепептиды	н-Гептан – этилацетат – метанол – вода (2:8:2:8)	нижний слой

В работе [22] описано разделение алкалоидов из семян *Nelumbo nucifera* Gaertn с применением противоточной хроматографии при контроле показателя pH. Для разделения использовали два вида двухфазных систем: первая – МТБЭ-вода (1:1, об/об), с добавлением в органический слой 10 мМ триэтиламина, а в водный слой 5 мМ соляной кислоты, при этом выделен частично только неферин. Вторая система состояла из *n*-гексан-этилацетат-метанол-вода (5:5:2:8, об/об), 10 мМ триэтиламин приливали в органическую стационарную фазу и 5 мМ HCl в водную подвижную фазу, при одностадийном разделении 2,5 г сырого экстракта в течение 7 ч, получили 151 мг линзинина **6**, 118 мг изолинзинина **7** и 572 мг неферина **8** с чистотой 93,0, 95,1 и 97,0%, соответственно.

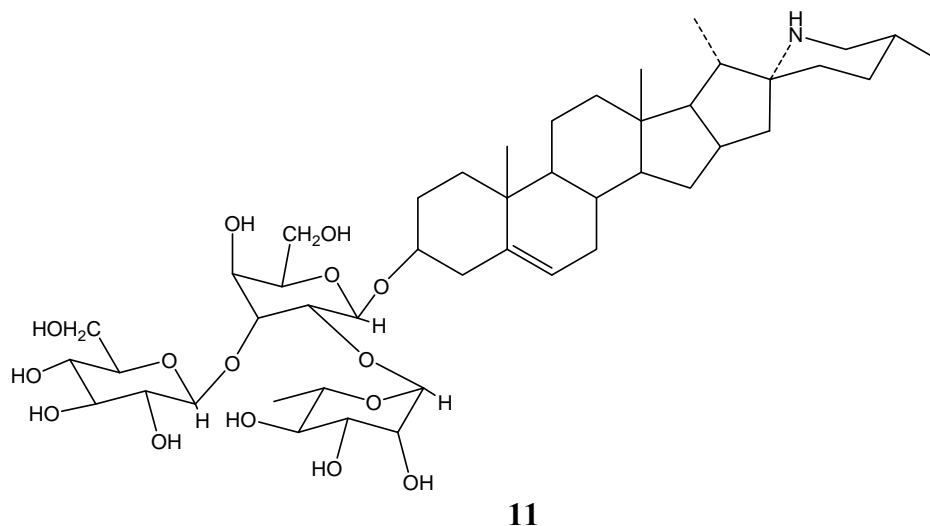


В работе [23] приведено сравнение механизма разделения четвертичных алкалоидов с использованием регулирования pH со стандартным высокоскоростным ССС-разделением. При разделении 1,2 г неочищенного образца получили 129 мг дегидрокоридалина **9** и 12 мг палматина **10**, с чистотой 94 и 92%, соответственно. Выход, в пересчете на экстракт составил 85% и 86% соответственно.



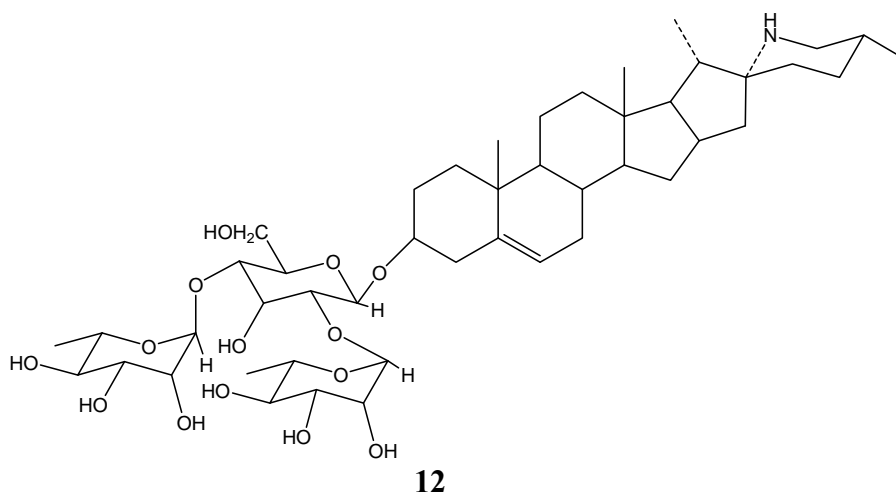
Авторами [24] использована высокоэффективная жидкостная хроматография для выделения и очистки алкалоидов из *Corydalis yanhusuo*. Эксперименты проводились в режиме офф-лайн, используя препаративную колонку с рН 3,5 в первом разделении и рН 10,0 во втором разделении. При первом разделении контроль осуществляли с применением УФ-детектора, во втором УФ- и масс-спектро스코пию. При первом разделении выделены два чистых алкалоиды и девять фракций, содержащих их смесь. При втором разделении этих фракций выделено еще 6 чистых алкалоидов.

Центробежная хроматография распределения с контролем показателя рН успешно применена при разделении сложных полярных стероидных гликоалкалоидов с близким значением  $R_f$ , непосредственно из сырого экстракта *Solanum xanthocarpum*. Эксперимент проводился с системой двухфазного растворителя, состоящего из этилацетата-бутанола-воды (1:4:5, об/об), где триэтиламин (5 мМ) добавляли к верхней органической подвижной фазы и трифторуксуную кислоту (10 мМ) к водному слою стационарной фазы в качестве фиксатора. Разделение 1 г неочищенного экстракта методом центробежной хроматографией распределения привело к двум различным рН-зон. Фракции, собранные в зоне рН-I содержали 72 мг золазолина в то время как фракции, собранные в зоне рН-II были немного нечистыми, при рехроматографии методом жидкостной хроматографии получили 30 мг золазолина **11** и 15 мг золамаргина **12**, со степенью чистоты 93,3 и 91,6% соответственно [25].

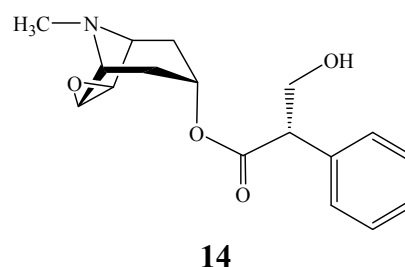
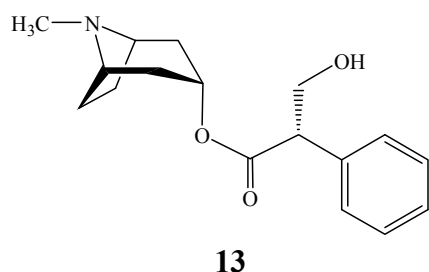


Для выделения атропина **13** и скополамина **14** из *Daturae metelis* Flos, авторами рассмотрены три различных режима элюирования методом противоточной хроматографии при контроле показателя рН. Эти разделение проводили с двухфазной системой растворителей, состоящей из смеси этилацетат-н-бутанол-вода (4:1:5 об/об) с 0,50% триэтиламина в органической фазе и 0,15%-ной хлористоводородной кислоты в водной фазе.

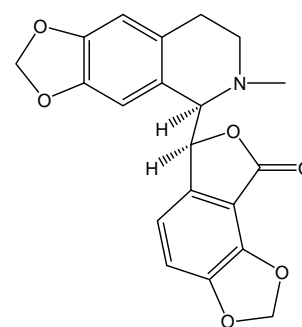
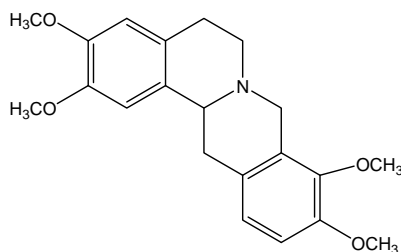
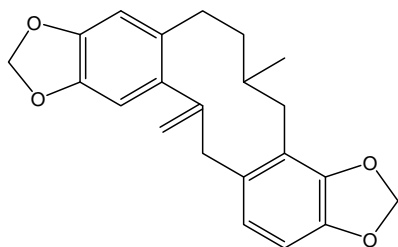




При этом лучшее разделение наблюдалось, в котором получены атропин **13** и скополамин **14** с чистотой более 98% (по данным ВЭЖХ), при использовании двойного метода (с перестановкой местами подвижной и стационарной фаз) [26].

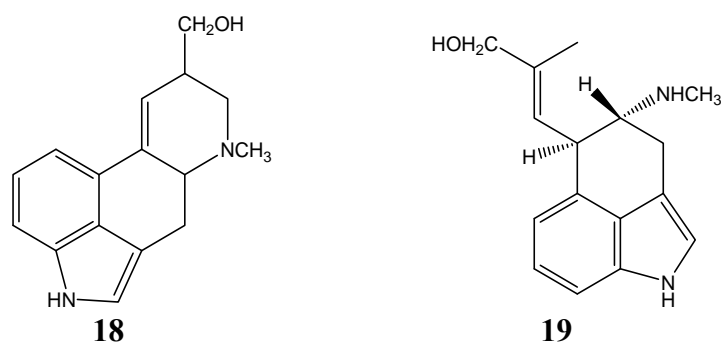


Для препаративного выделения алкалоидов из сырого экстракта *Corydalis decumbens* (Thunb.) Pers. успешно использована рН-зонная противоточная хроматография с использованием спиральной планетарной центрифуги. Эксперимент проводили с применением двухфазной системы растворителей - смеси метил(трет-бутил)эфир-ацетонитрил-вода (2:2:3), где триэтиламин (5-10 мМ) добавлен к верхней органической неподвижной фазе как удерживатель, а хлористоводородная кислота (5-10 мМ) добавлена к водной подвижной фазе как элюирующий агент. Из 3,1 г сырого экстракта получено 495 мг протопина **15**, 626 мг тетрагидропальматина **16** и 423 мг бикуккуллина **17**, каждого с чистотой более 93 % по данным ВЭЖХ [27].



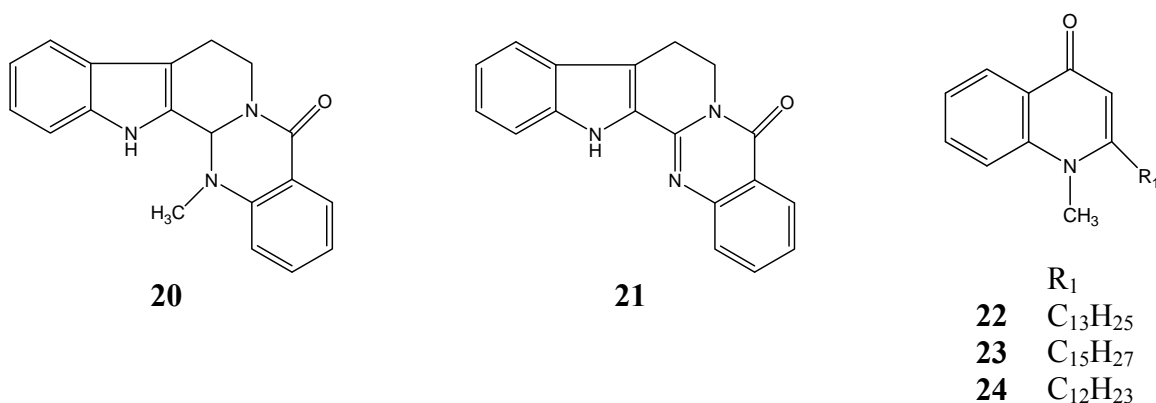
Центробежная распределительная хроматография в режиме рН-зонной очистки был успешно применен к разделению алкалоидов, прямо из неочищенного экстракта из *Ipomea muricata*. Эксперимент проводился с системой растворителей двухфазной состоящей из метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ)-ацетонитрил-вода (4:01:05, об/об), где добавляют триэтиламин (10 мМ) в верхней стационарной фазы органического в качестве фиксатора и

трифторуксусной кислоты (10 мМ) в водной подвижной фазы. Из 4 г сырого экстракта были получены 210 мг лизергола **18** и 182 мг ханоклавина **19** с чистотой 97% и 79,6 % соответственно. Извлечение из экстракта составило более 95%. Строение доказано на основании их  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР данных [28].



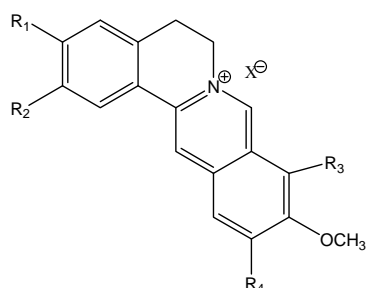
Высокоэффективный центробежный распределительный хроматограф (НРСРС) применен для разделения сложной смеси дитерпеноидных алкалоидов с близким значением  $R_f$ . На этой установке можно разделить сильно полярные алкалоиды, которые необратимо адсорбируются на твердых сорбентах (например,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), в режиме обращенной фазы и при тщательном выборе двухфазной системы растворителей. Установка НРСРС показала себя простой в обращении, надежной, применимой ко всему диапазону полярности дитерпеноидных алкалоидов, и дала воспроизводимые результаты. Полученные фракции дитерпеновых алкалоидов подвергали рехроматографии с применением препаративной ТСХ. Выделенные соединения идентифицированы путем их снятия их спектроскопических (ИК,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ЯМР) и физических данных, а также сравнения их ТСХ поведения с известными алкалоидами. При этом выделен новый дитерпеноидный алкалоид, 13-ацетиовакматин [29].

Метод высокоскоростной противоточной хроматографии с двухфазной системой растворителей - смеси н-гексан-этилацетат-метанол-вода (5:5:7:5), использован для выделения и очистки алкалоидов из китайского лекарственного растения *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. Было получено пять типов алкалоидов и выделено 28 мг эводиамина **20**, 19 мг рутаэкарпина **21**, 21 мг эвокарпина **22**, 16 мг 1-метил-2-[(6Z,9Z)]-6,9-пентадекадиенил-4-(1H)-хинолона **23** и 12 мг 1-метил-2-додецил-4-(1H)-хинолона **24** из 180 мг сырого экстракта при одноступенчатом разделении с чистотой 98,7, 98,4, 96,9, 98,0 и 97,2%, соответственно по данным ВЭЖХ [30].



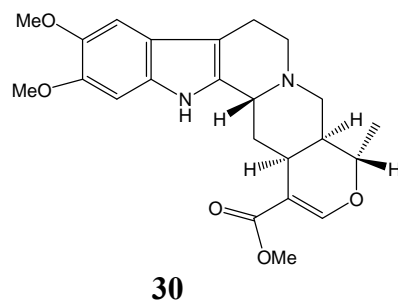
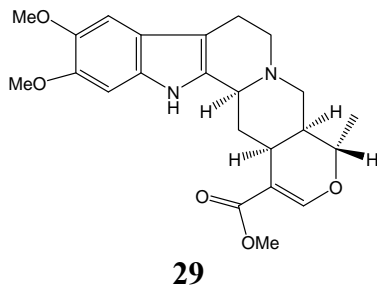
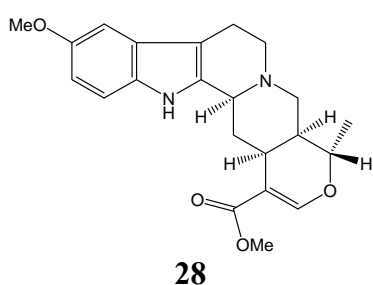
При оптимизации условий разделения алкалоидов из *Coptis chinensis* (Ranunculaceae), исследована система метанол-хлороформ-вода с добавлением  $\text{HCl}$ , исследования были проведены на многослойной установке с катушкой объемом 30 мл (время разделения 2 ч), в результате была подобрана следующая система хлороформ-метанол-0,2 М  $\text{HCl}$  (8:3:4). Масштабирование проведено на установке с объемом 230 мл, при этом из метанольного экстракта корней выделено четыре чистых алкалоида. Один из этих алкалоидов, берберин, обладающий антибактериальной активностью [31].

Высокопроизводительная центробежная распределительная хроматография (НРСРС) была успешно применена для разделения четырех протобербериновых четвертичных алкалоиды, а именно палматина **10**, ятроризина **25**, колумбамина **26** и псевдоколумбамина **27**, из метанольного экстракта, массой 1,47 г, *Enantia chlorantha*. Для их изоляции были подобраны две двухфазные системы растворителей, состоящие из дихлорметан-метанол-вода (48:16:36, об/об). Водная фаза была неподвижной фазой, а органическая фаза использовалась в качестве подвижной фазы. Первая система, содержащая перхлорат калия, позволила выделить 600 мг палматина **10** и получить 146 мг смеси, содержащей только ятроризин **25**, колумбамина **26** и псевдоколумбамина **27**. Вторая двухфазная система, подщелачиванная гидроксидом натрия была использована, чтобы разделить эту смесь компонентов. Эта система применялась для очистки 70 мг смеси и позволила получить 16 мг ятроризина **25** и 13 мг колумбамина **26**. Для получения псевдоколумбамина **27** (16 мг) режим элюирования был остановлен и проведена замена стационарной и подвижной фаз: водная фаза, стала подвижной фазой, а органическая – стационарной [32].

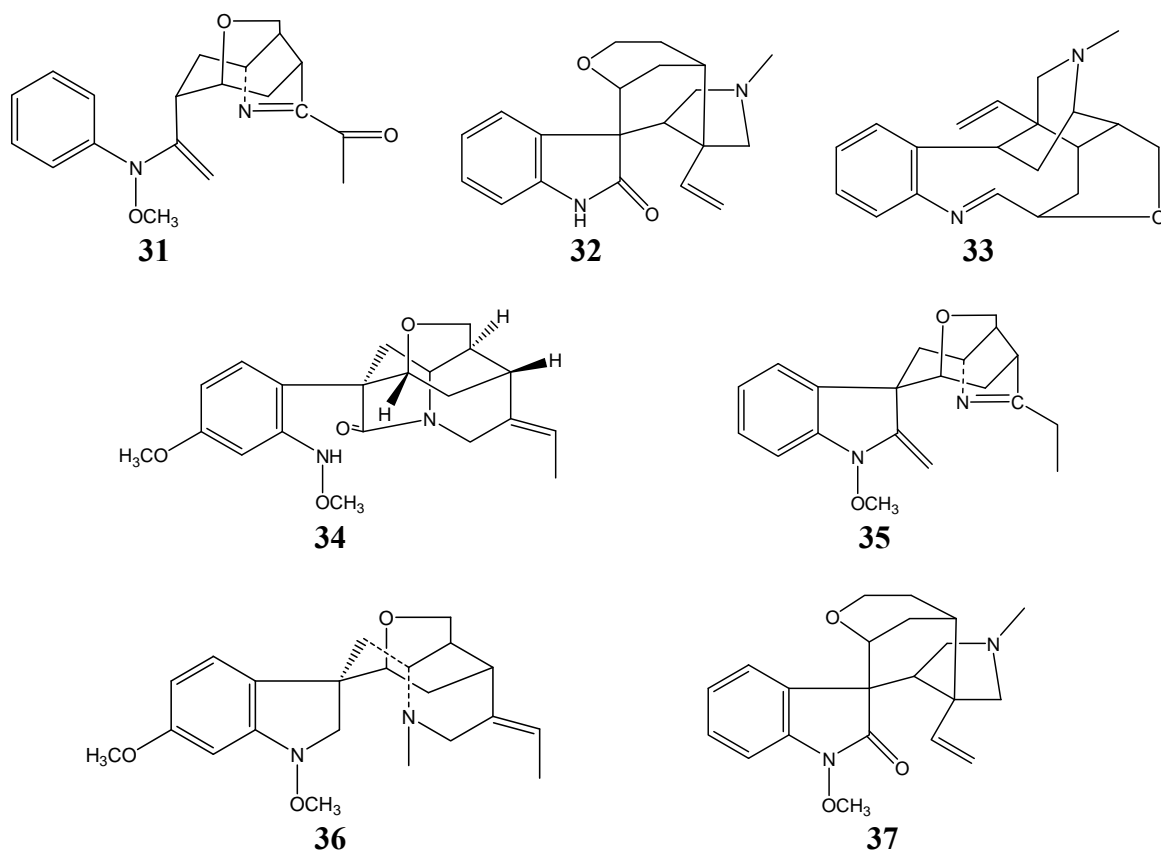


	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
<b>10</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
<b>25</b>	OH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
<b>26</b>	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H
<b>27</b>	OCH <sub>3</sub>	OH	H	OCH <sub>3</sub>

В работе [33] применена противоточная хроматография с контролем показателя pH среды для разделения дихлорметанового экстракта коры *Aspidosperma rigidum* Rusby (Аросупасеае). В качестве системы растворителей использовали смесь метил-*т*-бутилового эфира и воды с различными концентрациями триэтиламина в органической стационарной фазе и муравьиной или соляной кислот в водной подвижной фазе. Для разделения использовали по 200 мг экстракта, при этом выделили и идентифицированы три основных алкалоида: 3 $\alpha$ -арицин **28** (17 мг), изорезерпилин **29** (22 мг) и 3 $\beta$ -резерпилин **30** (40 мг), с относительной чистотой 79%, 89% и 82% соответственно. Индольные алкалоиды 3 $\alpha$ -арицин и изорезерпилин выделены из данного вида впервые.



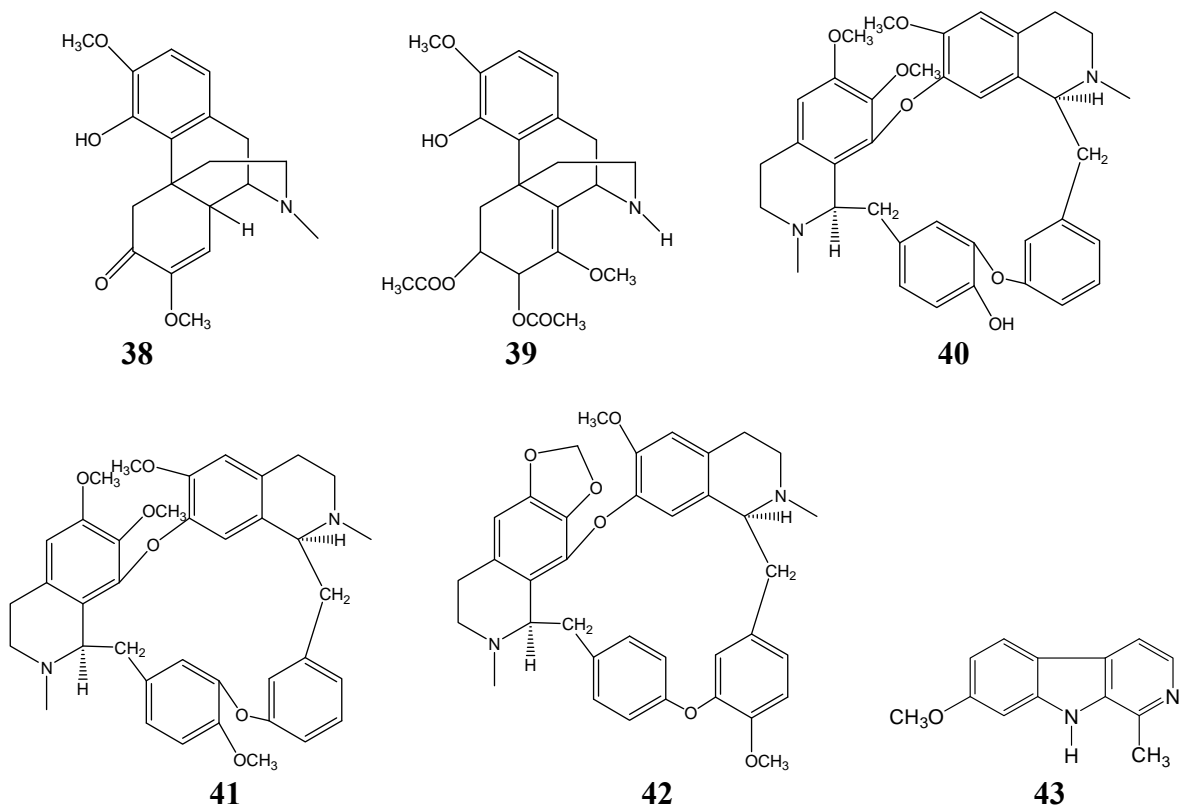
Используя метод противоточной хроматографии с контролем pH среды для разделения алкалоидов стеблей *Gelsemium elegans* Benth. в смеси гексан-этилацетат-метанол-вода (3:7:1:9, об/об) с добавлением триэтиламина в органический слой (стационарная фаза) и соляной кислоты в водный слой (подвижная фаза), из 4,5 г неочищенного этанольного экстракта выделены шесть оксинодольных алкалоидов: 420 мг 19-оксо-гелзеницина **31**, 456 мг гелземина **32**, 723 мг коумина **33**, 379 мг 11-метоксигелземиаида **34**, 342 мг гелзеницина **35** и 318 мг хумантенина **36**. Идентификацию алкалоидов проводили с применением <sup>1</sup>H ЯМР и <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопии [34].



Разделением алкалоидов неочищенного этанольного экстракта *Gelsemium elegans* Benth. в системе метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ) - ацетонитрил - вода (3:1,5:4, об/об) с добавлением триэтиламина (20 мМ) к верхней стационарной фазе и соляной кислоты (10 мМ) к нижней водной фазе выделили из 1,5 г сырого экстракта 312 мг гелземина **32**, 420 мг коумина **33** и 195 мг гелзевирина **37**, с чистотой 94,8%, 95,9% и 96,7%, соответственно (по данным ВЭЖХ) [35].

Противоточная хроматография с контролем показателя рН среды при разделении экстракта *Stephania cepharantha*, полученного при экстрагировании верхним слоем смеси гексан-этилацетат-метанол-вода (1:1:1:1, об/об/об/об), содержащей 10% триэтиламин при 50 °С и 400 Вт мощности облучения в течение 10 мин, позволила выделить 5,7 мг синоменина **38**, 8,3 мг 6,7-ди-*О*-ацетилсинококулина **39**, 17,9 мг бербамина **40**, 12,7 мг изотетрандрина **41** и 14,6 мг цефарантина **42** с чистотой 96,7%, 93,7%, 98,7%, 97,3% и 99,3%, соответственно [36].

Учитывая вышеизложенное, нами проведена работа по разделению спиртового экстракта гармалы обыкновенной (*Peganum harmala* L.) с применением центробежной хроматографии распределения, основным компонент которой является алкалоид гармин **43** – исходное соединение для синтеза субстанции противоопухолевого, фагоцитозстимулирующего и психофармакологического действия. Оптимальной системой растворителей для разделения спиртового экстракта гармалы обыкновенной является смесь этилацетат:этанол:вода (5:1:4, об./об.), которая определена согласно коэффициенту распределения (К) гармина между двумя не смешивающимися фазами. Разделение спиртового экстракта гармалы обыкновенной проводили на установке FCPC A200, элюировали сначала нижним слоем, затем верхним. Фракции, содержащие гармин, объединили и перекристаллизовали из этилацетата. Выход гармина составил 6 %, в пересчете на массу спиртового экстракта гармалы обыкновенной, чистота 98 % по данным ВЭЖХ.



Таким образом, выше приведенные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что центробежная хроматография распределения является перспективным способом выделения и очистки алкалоидов, позволяющий сравнительно быстро и эффективно получать качественные целевые продукты, даже из небольшого количества суммы экстрактивных веществ, и получает все большую популярность.

Поскольку ЦХР обеспечивает эффективное разделение веществ механизмом, который полагается исключительно на распределение веществ между растворителями, основой успешного разделения данным методом является правильный выбор хроматографической системы растворителей, в зависимости от диапазона полярности, как разделяемых растительных экстрактов, так и веществ, входящих в их состав, и требует индивидуального подхода к каждому объекту разделения. Кроме этого, экспериментально установлено, что для эффективного разделения алкалоидов требуется дополнительное регулирование pH среды и ионной силы.

#### Литература:

1. Минина С.А., Каухова И.Е. Химия и технология фитопрепаратов. - М.: Гэотар-Мед, 2004. - 558 с.
2. Разакова Д.М., Бессонова И.А., Юнусов С.Ю. // ДАН УзССР 1976. - С. 791.
3. Drapeau D., Blanch H.W., Wilke C.R. Liquid chromatographic isolation of vincristine and vinblastine // Journal of Chromatography. - 1987. - Vol. 390. - P. 297-306.
4. Алиев А.М., Бабаев Н.А. // Химия природ. соедин. - 1971. - С. 23.
5. Колесников Д.Г., Чернобай В., Прокопенко А.П., Бошко Н.Н., Скоркин Л.В. // Мед. пром-сть СССР. - 1959. - Т. 4. - С. 40.
6. Kumarasamy Y., Cox P.J., Jaspars M., Nahar L., Sarker S.D. Isolation, structure elucidation and biological activity of hederacine A and B, two unique alkaloids from *Glechoma hederaceae* // Tetrahedron. - 2003. - Vol. 59, Iss 34. - P. 6403.

7. Molyneux Russell J., Gardner Dale R., James Lynn F., Colegate Steven M. Polyhydroxy alkaloids: chromatographic analysis // *Journal of Chromatography A*. - 2002. - Vol. 967, Iss 1. - P. 57.
8. Holst Ch., Hammer S., Anklam E. // *Dtsch. Lebensm. - Rdsch.* - 2001. - Vol. 97, Iss. 1. - P. 1.
9. Foucault, A., Marchal, L., Renault, J.H., Intes, O., Norrant, E., Reduction of solvent consumption and intensification of the injection in Centrifugal Partition Chromatography // GPE-EPIC 2nd International Congress on Green Process Engineering 2nd European Process Intensification Conference, Venice (Italy), 2009, p. 156.
10. Marston A., Hostettmann K. Developments in the application of counter-current chromatography to plant analysis // *Journal of Chromatography A*. - 2006. - Vol. 1112. - P. 181-194.
11. Marston A., Hostettmann K. Counter-current chromatography as a preparative tool - applications and perspectives // *Journal of Chromatography A*. - 1994. - Vol. 658, Iss. 2. - P. 315-341.
12. Conway W.D., *Countercurrent Chromatography: Apparatus, Theory and Application*, New York, VCH Publishers, 1990, 358 p.
13. Hostettmann K., Marston A., Hostettmann M. *Preparative Chromatography Techniques - Applications in Natural Product Isolation*, second ed., Berlin, Springer, 1998, 256 p.
14. Abbott T.P., Kleiman R. Solvent selection guide for counter-current chromatography // *Journal of Chromatography A*. - 1991. - Vol. 538, Iss. 1. - P. 109-118.
15. Oka F., Oka H., Ito Y. Systematic search for suitable two-phase solvent systems for high-speed counter-current chromatography // *Journal of Chromatography A*. - 1991. - Vol. 538 Iss. 1. - P. 99-108.
16. A.P. Foucault (Editor) *Centrifugal Partition Chromatography*, Chromatographic Science Series, Vol. 68, New York, Marcel Dekker, 1994, 428 p.
17. Y. Ito, W.D. Conway (Eds.), *High-Speed Countercurrent Chromatography*, Chemical Analysis, vol. 132, New York, Wiley-Interscience, 1996, 430 p.
18. Hostettmann K., Marston A. Countercurrent chromatography in the preparative separation of plant-derived natural products // *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*. - 2001. - Vol. 24, Iss. 11-12. - P. 1711-1721.
19. Yang F., Zhang T., Zhang R., Ito Y. Application of analytical and preparative high-speed counter-current chromatography for separation of alkaloids from *Coptis chinensis* Franch // *Journal of Chromatography A*. - 1998. - Vol. 829, Iss. 1-2. - P. 137.
20. Handa S.S., Khanuja S.P.S., Longo G., Rakesh D.D. *Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants*. Trieste, United Nations Industrial Development Organization and the International Centre for Science and High Technology, 2008, 266 p.
21. Duanmu Q., Li A., Sun A., Liu R., Li X. Semi-preparative high-speed counter-current chromatography separation of alkaloids from embryo of the seed of *Nelumbo nucifera* Gaertn by pH-gradient elution // *Journal of Separation Science*. - 2010. - Vol. 33, Iss 12. - P. 1746-1751.
22. Wang X., Liu J., Geng Y., Wang D., Dong H., Zhang T. Preparative separation of alkaloids from *Nelumbo nucifera* Gaertn by pH-zone-refining counter-current chromatography // *Journal of Separation Science*. - 2010. - Vol. 33, Iss. 4-5. - P. 539-544.
23. Yu Q., Tong Sh., Yan J., Hong Ch., Zhai W., Li Y. Preparative separation of quaternary ammonium alkaloids from *Corydalis yanhusuo* W.T. Wang by pH-zone-refining counter-current chromatography // *Journal of Separation Science*. - 2011. - Vol. 34, Iss.3. - P. 278-285.
24. Zhang J., Jin Y., Liu Y., Xiao Y., Feng J., Xue X., Zhang X., Liang X. Purification of alkaloids from *Corydalis yanhusuo* W.T. Wang using preparative 2-D HPLC // *Journal of Separation Science*. - 2009. - Vol. 32, Iss. 9. - P. 1401-1406.
25. Maurya A., Gupta Sh., Negi S., Srivastava S.K. pH-Zone-refining centrifugal partition chromatography for preparative isolation and purification of steroidal glycoalkaloids from *Solanum xanthocarpum* // *Journal of Separation Science*. - 2009. - Vol. 32, Iss.18. - P. 3126-3132.

26. He Y., Luo J., Kong L. Preparative separation of atropine and scopolamine from *Datura metel* Flos using pH-zone-refining counter-current chromatography with counter-rotation and dual-mode elution procedure // Journal of Separation Science. - 2011. - Vol. 34, Iss. 7. - P. 806-811.
27. Xiao W., Yanling G., Fuwei L., Xingang Sh., Jianhua L.J. Large-scale separation of alkaloids from *Corydalis decumbens* by pH-zone-refining counter-current chromatography // Chromatogr. A. - 2006. - Vol. 1115, №1-2. - P. 267.
28. Maurya A., Gupta Sh., Negi S., Srivastava S.K. Large-scale separation of clavine alkaloids from *Ipomoea muricata* by pH-zone-refining centrifugal partition chromatography // Journal of Chromatography B. - 2009. - Vol. 877. - P. 1732-1736
29. Srivastava S.K. Separation of diterpenoid alkaloids by high performance centrifugal partition chromatography // Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies. - 1999. - Vol. 22, №11. - P. 1687-1697.
30. Renmin L., Xin Ch., Ailing S., Lingyi K. Preparative isolation and purification of alkaloids from the Chinese medicinal herb *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth by high-speed counter-current chromatography // Journal of Chromatography A. - 2005. - Vol. 1074. - P. 139-144.
31. Foucault A.P. (Editor) Centrifugal Partition Chromatography, Chromatographic Science Series, Vol. 68. - New York: Marcel Dekker, 1994. - 428 p.
32. Bourdat-Deschamps M., Herrenknecht C., Akendengueb B., Laurens A., Hocquemillera R. Separation of protoberberine quaternary alkaloids from a crude extract of *Enantia chlorantha* by centrifugal partition chromatography // Journal of Chromatography A. - 2004. - Vol. 1041, Iss. 1-2. - P. 143-152.
33. Vieira M.N., Leitao S.G., Porto P.C.C., Oliveira D.R., Pinto S.C., Braz-Filho R., Leitao G.G. Application of pH-zone-refining countercurrent chromatography for the separation of indole alkaloids from *Aspidosperma rigidum* Rusby // Journal of Chromatography A. - 2013. - Vol. 1319. - P. 166-171.
34. Fanga L., Zhoua J., Lina Y.L., Wanga X., Suna Q., Li J.-L., Huang L. Large-scale separation of alkaloids from *Gelsemium elegans* by pH-zone-refining counter-current chromatography with a new solvent system screening method // Journal of Chromatography A. - 2013. - Vol. 1307. - P. 80-85.
35. Su Y.-P., Shen J., Xu Y., Zheng M., Yu C.-X. Preparative separation of alkaloids from *Gelsemium elegans* Benth. using pH-zone-refining counter-current chromatography // Journal of Chromatography A. - 2011. - Vol. 1218. - P. 3695-3698.
36. Yuan Zh., Xiao X., Li G. Dynamic pH junction high-speed counter-current chromatography coupled with microwave-assisted extraction for online separation and purification of alkaloids from *Stephania cepharantha* // Journal of Chromatography A. - 2013. - Vol. 1317. - P. 203-210.

**АЛКАЛОИДТАРДЫ БӨЛУ ҮШІН  
ЗАМАНАУИ ХРОМАТОГРАФИЯЛЫҚ ӘДІСТЕРДІ ҚОЛДАНУ**

А.С. Әдекенова, И.А. Хабаров, С.А. Ивасенко, Ж.С. Нұрмағанбетов, С.М. Әдекенов  
«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ,  
Қазақстан, Қарағанды қ.

Мақалада алкалоидтарды өсімдік құрамынан бөліп алуға және тазалауға арналған орталықтан тебілгіш тарату хроматографиясын (ОТХ) қолдану жөнінде тәжірибелік мәліметтер келтірілген. Осы қазіргі кезде кеңінен танылып келе жатқан әдіс алкалоидтарды тіпті сығындылық заттардың аз жиынтығынан сапалы мақсатты өнімді салыстырмалы түрде тез, әрі тиімді алуға мүмкіндік беретін тазалаудың келелі әдісі болып табылатындығын көрсетіп отыр. ОТХ заттардың тек еріткіштер арасында таратылатынына жорамалданатын механизммен тиімді бөлінуді қамтамасыз ететіндіктен, бөлінетін өсімдіктекті сығындылардың да, олардың құрамына кіретін заттардың да кереғарлық диапазонына байланысты еріткіштердің хроматографиялық жүйесін дұрыс таңдау аталмыш әдіспен сәтті бөлу негізі болып табылады және бөлудің әр нысанына жеке әдісті талап етеді. Алкалоидтарды өсімдік құрамынан тиімді түрде бөліп алу үшін ортаның рН мен ион күшінің қосымша реттелулері қажет екендігі тәжірибелік түрде дәлелденген.

**USING OF UP-TO-DATE CHROMATOGRAPHIC  
METHODS FOR SYNTHESIS OF ALKALOIDS**

A.S. Adekenova, I.A. Khabarov, S.A. Ivashenko, Zh.S. Nurmaganbetov, S.M. Adekenov  
«International research and production holding «Phytochemistry» JSC,  
Kazakhstan, Karaganda

In the present article one represents the experimental data on using of centrifugal chromatography allocating (CCA) for isolating and purification of alkaloids that testify that the present method of allocating is an advanced allocation and purification approach that allow comparably fast and effectively obtain qualitative target products, using even small amount of extractive substances and receives even growing popularity. Thus CCA ensures the effective allocating of substances by the mechanism that relies on only on the allocating of substances between solvents. The basis of successful allocating by this method is right choice of TLC developing solvent, depending on polarity range, both allocating plant extracts, and substances, including in its composition, and requires individual approach for each allocation object. By means of the experiment it is determined that the effective allocating of alkaloids also requires supplemental regulation of pH environment and ionic strength.



## СОДЕРЖАНИЕ

От редакционной коллегии .....	
<i>Толкачев О.Н., Сидельников Н.И., Семкина О.А., Шейченко О.П., Крепкова Л.В., Савина Т.А.</i> ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВИЛАР НА ОСНОВЕ АЛКАЛОИДОВ.....	
<i>Юнусов М.С.</i> ДИТЕРПЕНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ. СТРУКТУРА, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ .....	
<i>Салимов Б.Т., Сагдуллаев Ш.Ш.</i> ДИТЕРПЕНОИДНЫЕ АЛКАЛОИДЫ РАСТЕНИЙ РОДОВ <i>ACONITUM</i> И <i>DELPHINIUM</i> : СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ .....	
<i>Шульц Э.Э., Нурмаганбетов Ж.С., Турмухамбетов А.Ж., Адекенов С.М.</i> ХИМИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ РАСТЕНИЯ <i>REGANUM HARMALA</i> L. ....	
<i>Мукушева Г.К.</i> НОВЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ .....	
<i>Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Сатпаева Ж.Б., Кулаков И.В.</i> СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДА АНАБАЗИН .....	
<i>Жарылгасина Г.Т., Нурмаганбетов Ж.С., Турмухамбетов А.Ж., Адекенов С.М.</i> СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ АЛКАЛОИДОВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ .....	
<i>Мырзагалиева А.Б.</i> АЛКАЛОИДОНОСНЫЕ ВИДЫ ФЛОРЫ ВОСТОЧНОГО КАЗАХСТАНА, ИХ РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕСУРСНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ .....	
<i>Адекенова А.С., Хабаров И.А., Ивасенко С.А., Нурмаганбетов Ж.С., Адекенов С.М.</i> ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АЛКАЛОИДОВ .....	