

Агедилова М.Т.
Карагандинский экономический университет
Казпотребсоюза, Караганда

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЛКАЛОИДА ГАРМИНА

*Исследована подземная часть *Peganum harmala* L. Из хлороформного экстракта выделен индольный алкалоид – гармин. С целью получения биологически активных соединений синтезированы новые производные гармина (1), которые содержат алкил- и галогеногруппы. Строение полученных соединений установлено спектральными методами.*

Богатая и разнообразная дикорастущая флора Республики Казахстан может быть источником доступного и дешевого сырья для производства жизненно важных фитопрепаратов широкого спектра действия.

В медицинской практике применяется довольно большое число лекарственных растений, имеющих самый разнообразный химический состав и спектр терапевтического действия. Однако недостаточная изученность местного сырья приводит к тому, что более 70% растений и препаратов на их основе импортируется из стран ближнего и дальнего зарубежья.

Прогрессирующий рост ряда заболеваний, связанных в значительной степени с ухудшением экологической обстановки, а также создавшееся в стране чрезвычайное положение в вопросах обеспечения населения лекарственными средствами, настоятельно требуют интенсификации поиска новых высокоэффективных биологически активных веществ.

В решении этой актуальной задачи было проведено фитохимическое изучение природных соединений, в том числе и алкалоидов, на современном уровне.

Алкалоиды занимают особое место среди природных соединений благодаря их огромному структурному многообразию, высокой физиологической активности и широкому спектру действия. Около 7% растений, произрастающих в мире, являются алкалоидоносными [1-3].

Во флоре Казахстана насчитываются более 100 видов алкалоидоносных растений, имеющих широкий ареал распространения по территории республики, и существует надежная возобновляемая, обладающая промышленными ресурсами сырьевая база для выделения алкалоидов и последующей их химической трансформации [3]

Поиск и создание новых физиологически активных веществ из растительного сырья местных ресурсов весьма актуален и перспективен для получения лекарственных препаратов самого различного назначения.

В этом отношении особый интерес представляют алкалоиды, занимающие уникальное место среди природных соединений благодаря их огромному структурному многообразию, высокой физиологической активности и широкому спектру действия.

Таким образом, алкалоиды являются и в дальнейшем могут служить источником и ценными синтонами при получении разнообразных лекарственных препаратов. В этой связи важное значение приобретает разработка и использование новых подходов к химической модификации алкалоидов, мало и широко используемых в медицинской практике. Это позволит, с одной стороны, выйти на новые соединения, обладающие физиологической активностью, а с другой - создать оригинальные эффективные технологии их получения.

Особый интерес в ряду алкалоидоносных растений представляет гармала обыкновенная (*Peganum harmala* L.) [4-7], широко распространенная в Средней Азии и являющаяся источником хиназолиновых индольных алкалоидов.

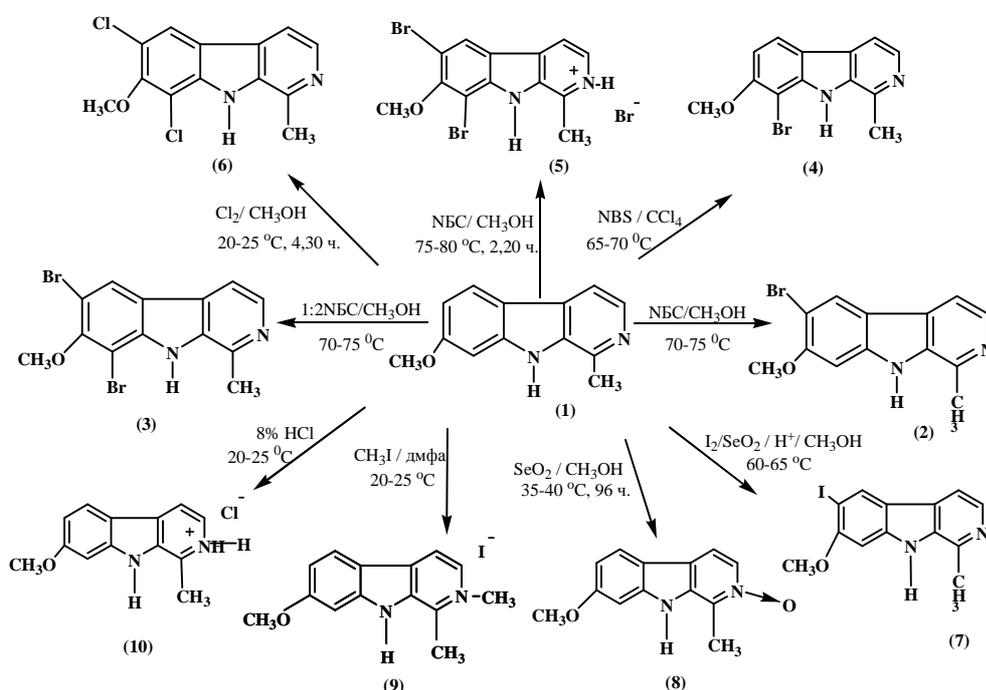
С целью установления состава и получения новых биологически активных соединений нами проведено химическое изучение подземной части гармалы

обыкновенной, собранной в Курдайском районе Джамбульской области (Казахстан), и из суммы экстрактивных веществ было выделено кристаллическое вещество с т.пл. 268 - 269⁰С, выход 0.33 %, которое по физико-химическим константам и спектральным данным было идентифицировано как алкалоид индольного типа - гармин (I) [8].

Интерес к этим соединениям не только не ослабевает, но и с каждым годом возрастает, что связано, прежде всего, с широким спектром их биологической активности. Один из наиболее доступных индольных алкалоидов гармалы обыкновенной - гармин (1) как возобляемый материал, представляющий интерес для модификации и получения новых соединений на его основе, а также целенаправленного изменения молекулы данного алкалоида.

Проведена химическая модификация молекулы гармина (1) в плане получения новых биологически активных производных (водорастворимых солей, галоген-, оксипроизводных) (2-10).

Строение синтезированных соединений установлено с применением современных спектральных методов (УФ-, ИК-, ПМР-, ¹³С ЯМР-, масс-).



Галогенирование молекулы гармина. Синтез моно- и дибромпроизводных гармина.

Взаимодействие гармина (1) с N- бромсукцинимидом в эквимолярных количествах в течение 2 часов идет с образованием 6-бромгармина (2), состава C₁₁H₁₁N₂OBr, выход 74 %. Реакция протекает по механизму электрофильного замещения. Увеличение мольной доли N-бромсукцинимида до двух приводит к 6,8-дибромгармину (3) с выходом 57 %.

Спектры ПМР производных (2, 3) практически идентичны спектру исходной молекулы гармина (1), за исключением сигналов протонов Н-8, Н-4, Н-5, проявляющихся в (2) при 7,37 м.д., 7,73 м.д., 8,23 м.д. (д., КССВ 2,5 Гц, 5,0 Гц, 2,5 Гц) и Н-4, Н-3 в (3) при 7,82 м.д., 8,22 м.д. (д., КССВ J_{3/4}=5,0 Гц).

В масс-спектре (3) отмечается интенсивный пик молекулярного иона m/z 370 (M⁺, 100).

При действии на гармин (1) раствора N-бромсукцинимида в CCl₄ бромирование протекает по С-8 с образованием 8-бромгармина (4), состава C₁₃H₁₁N₂OBr₂, выход 43 %.

В спектре ПМР соединения (1) по сравнению с таковыми спектрами производных (4) наблюдаются сигналы протонов ароматического кольца Н-6, Н-4, Н-5, Н-3, проявляющиеся в виде дублетов (по 1Н) при 6,96 м.д., 7,74 м.д., 7,98 м.д., 8,19 м.д.

Действие N-бромсукцинимида на гармин

При добавлении N-бромсукцинимида в метанольный раствор гармина (1)

бромирование протекает по положениям С-6 и С-8, а также происходит гидробромирование по атому N-2. Конечным продуктом реакций является гидробромид 6,8-дибромгармина (**5**), состава $C_{13}H_{12}N_2OBr_3$, выход 27%.

В спектре ПМР соединения (**5**) отмечается сдвиг протонов Н-4, Н-3 в слабое поле, по сравнению с таковым в спектре исходного соединения (**1**), и проявляются в области 8,34 м.д. в виде дублета дублетов.

В масс-спектре (**5**) наблюдается интенсивный пик молекулярного иона 447 (M^+ , 3,50).

Хлорирование гармина

Хлорирование гармина (**1**) газообразным хлором в метаноле протекает по механизму электрофильного замещения и приводит к 6,8-дихлоргармину (**6**), состава $C_{13}H_{10}N_2OCl_2$, выход 36%.

В спектре ПМР производного (**6**) отмечены сигналы химического сдвига ароматических протонов при 7,68 м.д. (д., $J=6$ Гц, Н-4), 7,98 м.д. (д., $J=6$ Гц, Н-3), 8,17 м.д. (д., Н-5) соответственно.

Йодирование гармина

Взаимодействие гармина (**1**) с кристаллическим йодом в присутствии диоксида селена в кислой среде протекает по механизму электрофильного замещения и приводит к 6-йодгармину (**7**) состава $C_{13}H_{11}N_2OI$, выход 45 %.

В спектре ПМР (**7**) в области 8,42 м.д. отмечены сигналы протона Н-5 в виде дублета с $K_{ССВ} J=4,0$ Гц и протона Н-8 при 7,68 м.д. в виде синглета.

Получение N-оксида гармина

Установлено, что при действии диоксида селена на гармин (**1**) в метаноле образуется N-оксид гармина (**8**), состава $C_{13}H_{13}N_2O_2$ с выходом 90%.

Строение синтезированного N-оксида (**8**) подтверждено спектральными данными.

В спектре ПМР N-оксида гармина (**8**) наблюдается сильнополюное смещение химического сдвига сигнала Н-3. Разница значений химических сдвигов сигнала протона Н-3 в таковых спектрах N-оксида (**8**) и исходной молекулы гармина (**1**) составляет ($\Delta\delta$) 1,93 м.д.

В УФ-спектре соединения (**8**) по сравнению с таковым спектром (**1**) наблюдается заметный сдвиг максимума поглощения в длинноволновую область (202 и 247 нм).

В масс-спектре (**8**) имеется пик молекулярного иона m/z 226 (M^+ , 7,93).

Йодалкилирование молекулы гармина

В плане синтеза биологически активных водорастворимых солей алкалоида проведено алкилирование молекулы гармина йодистыми алкилами при комнатной температуре в среде апротонного диполярного растворителя – диметилформамида. Реакция протекает по атому N-2 и приводит к образованию водорастворимых иминиевых солей гармина (**9**).

В спектре ПМР производного (**9**) наблюдается сигнал при δ 4,32 м.д., характерный протонам метильной группы при N-2

Получение водорорастворимых солей гармина

Взаимодействие гармина (**1**) с 8 %-ным раствором HCl приводит к практически количественному выходу хлоргидрата гармина (**10**).

В ИК-спектре соединения (**10**) наблюдаются полосы поглощения (N-H) и ($C=N^+$) групп при 2373 см^{-1} и 1479 см^{-1} соответственно. Характерные колебания связи C-Cl проявляются в области 743 см^{-1} .

В спектре ПМР (**10**) наблюдается сильнополюное смещение химических сдвигов сигнала Н-3. В области 4,95 м.д. наблюдается сигнал протона (N^+-HCl)-группы в виде уширенного синглета.

В спектре ЯМР ^{13}C (**10**) наблюдается сдвиг сигнала C-1 в область сильного поля 134,32 м.д. в виде дублета.

Изучение антимикробной активности алкалоида и его производных проводилось по отношению к штаммам грамм-положительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus*

subtilis, к грамм-отрицательным штаммам *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и к дрожжевому грибу *Candida albicans* методом диффузии в агар (лунок). Препараты сравнения – гентамицин (для бактерий) и нистатин (для дрожжевого гриба *Candida albicans*). При этом выявлено, что алкалоид гармин проявляет умеренно выраженное антимикробное действие в отношении штаммов грамм-положительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, а также оказывают фунгицидное действие по отношению к дрожжевому грибу *Candida albicans*.

Биоскрининг на фагоцитарную активность показал, что гармин обладает дозозависимым фагоцитозстимулирующим действием и поэтому перспективно дальнейшее исследование его иммунотропных свойств.

Литература

1. Юнусов С.Ю., Алкалоиды. –Ташкент: ФАН, 1974.
2. Тележенецкая М.В. Итоги исследования алкалоидоносных растений /Под.ред. Х.Н.Арипова. – Ташкент: ФАН, 221, 1993.
3. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений Казахстана. –Алматы: Гылым,1994, 18.
4. Корецкая Н.И., Журнал общей химии. -27, 3361, 1957.
5. Хашимов Х.Н., Тележенецкая М.В., Юнусов С.Ю. //Химия природных соединений. -456, 1969.
6. Шакиров Р., Тележенецкая М.В., Бессонова И.А. Алкалоиды. Растения. Структура. Свойства // Химия природных соединений. -118, 1996.
7. Агедилова М.Т., Нурмаганбетов Ж.С., Турмухамбетов А.Ж., Казанцев А.В., Э.Э. Шульц, С.М. Адекенов Химическая модификация алкалоида гармина // Химия природных соединений. -455, 2009.
8. K. Takasu, T. Shimogama, C. Saiin, H.-S. Kim, Y. Wataya, M. Ihara, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 1689-1692, (2004).