Производные алкалоидов глауцина и секоглауцина

Дробин Ю.Д.
Drobin Ju.D.

DOI CrossRef:10.30917/ATT-VK-1814-9588-2019-3-13
УДК 619:615.4

Дробин Ю.Д., к.с.-х.н., доцент, директор СКЗНИВИ – филиал ФГБНУ ФРАНЦ, yu.drobin2017@yandex.ru

Зубенко А.А., д.б.н., главный научный сотрудник СКЗНИВИ – филиал ФГБНУ ФРАНЦ, alexsandrzubenko@yandex.ru

Фетисов Л.Н., к.в.н., ведущий научный сотрудник СКЗНИВИ – филиал ФГБНУ ФРАНЦ, fetisoff.leonid2018@yandex.ru

Бодряков А.Н., к.в.н., старший научный сотрудник СКЗНИВИ – филиал ФГБНУ ФРАНЦ, abodryakov@yandex.ru

Бодрякова М.А., к.в.н., научный сотрудник СКЗНИВИ – филиал ФГБНУ ФРАНЦ, mbodryakova@bk.ru

Кононенко К.Н., аспирант, младший научный сотрудник СКЗНИВИ – филиал ФГБНУ ФРАНЦ, velikayakrista@mail.ru

Ключевые слова: производные апорфиновых алкалоидов глауцина и секоглауцина, антибактериальные свойства, протистоцидная активность

Резюме. На территории России и стран СНГ имеется около 500 видов алкалоидоносных растений, относящихся к более чем 30-ти семействам. Общее количество выделенных алкалоидов приближается к 1500. Среди растений, продуцирующих изохинолиновые алкалоиды, можно назвать Papaver, Corydalis, Fumaria, Glaucium, Roemeria, Hypercium и другие.

Глауцин – изохинолиновый алкалоид, продуцируется растением Glaucium flavum (мачёк желтый). В траве этого растения содержится свыше 1% глауцина. Алкалоид глауцин весьма интересен как природное соединение с разнообразной реакционной способностью и биологической активностью.

Исходя из этих предпосылок синтезированы соединения глауцина общей формулы 1 и секоглауцина общей формулы 2, в которых заместитель R представляет собой азотсодержащий гетероцикл и изучена их биологическая активность. Синтезированные производные глауцина проявляют разнообразную биологическую активность: соединения 6 соединений (№№ 311, 461, 548, 602, 603, 604) – антибактериальную на уровне около 50% активности фуразолидона в отношении E.coli; 4 соединения (№№ 548, 602, 603, 604) проявили бактериостатическую активность в отношении St.aureus на уровне от 43% до 73% активности ципрофлоксацина; 4 соединения (№№ 461, 602, 603, 604)

Glaucine and secoglaucine alkaloid derivatives

Drobin Ju.D., Ph. D. in Agricultural Science, assistant professor, director of North Caucasian Regional Scientific Research Veterinary Institute – campus of the Federal State Budgetary Scientific Centre Federal Rostov-on-Don Agricultural Scientific Centre (NCRSRVI – campus of FSBSC FRASC), yu.drobin2017@yandex.ru

Zubenko A.A., Dr. hab. in Biology, chief research associate of NCRSRVI – campus of FSBSC FRASC, alexsandrzubenko@yandex.ru

Fetisov L.N., Ph. D. in Veterinary Science, leading research associate of NCRSRVI – campus of FSBSC FRASC, fetisoff.leonid2018@yandex.ru

Bodryakov A.N., Ph. D. in Veterinary Science, senior research associate of NCRSRVI – campus of FSBSC FRASC, abodryakov@yandex.ru

Bodryakova M.A., Ph. D. in Veterinary Science, research associate of NCRSRVI – campus of FSBSC FRASC, mbodryakova@bk.ru

Kononeko K.N., post-graduate student, junior research associate of NCRSRVI – campus of FSBSC FRASC, velikayakrista@mail.ru

Key words: glaucine and secoglaucine aporphine alkaloid derivatives, antibacterial properties, anti-protist activity

Abstract. There are nearly 500 species of alkaloid plants relating to more than 30 families on the territory of Russia and CIS countries. Total amount of specified alkaloids approximates to 1500. Among plants producing isoquinoline alkaloids are Papaver, Corydalis, Fumaria, Glaucium, Roemeria, Hypecoum, etc.

Glaucine is an isoquinoline alkaloid that is produced by Glaucium flavum (yellow horn poppy). Its grass contains more than 1% of glaucine. Graucine alkaloid is particularly interesting as a natural compound with diverse reactivity and bioactivity.

Based on the aforementioned factors, glaucine compounds of general formula 1 and secoglaucine of general formula 2 have been synthesized, in which substituent R is a nitrogen-containing heterocycles their bioactivity has been studied. Synthesized glaucine derivatives exhibit diverse bioactivity: 6 compounds (Nr. 311, 461, 548, 602, 603, 604) have antibacterial activity at the level of about 50% of furasolidone activity in relation to E.coli; 4 compounds (Nr. 548, 602, 603, 604) have bacteriostatic activity in relation to St.aureus at the level of 43% to 73% of ciprofloxacin activity; 4 compounds (Nr. 461, 602, 603, 604) have a high-level anti-protist activity (1,9–15,6 pg/ml), which exceeds the indices of the comparator agent by 4–30 times. 3 compounds (Nr. 548, 602, 603, 604) have a high combined anti-protist and antibacterial activity.

The tests conducted allow to make a conclusion on long-term benefits of inquiries in the field of medications for veterinary medicine needs. New synthesized natural glaucine and secoglaucine alkaloids have diverse bioactivity. Compounds with combined antibacterial and antiprotozoal effect have been specified.

Для цитирования / For citation

Производные алкалоидов глауцина и секоглауцина / Дробин Ю.Д. [и др] // Ветеринария и кормление. - 2019. - №3 - С. 44-46

Glaucine and secoglaucine alkaloid derivatives/ Drobin Ju.D. //Veterinaria I kormlenie. 2019. N3 , P. 44-46

проявили протистоцидную активность на высоком уровне (1,9–15,6 мкг/мл), что превышает показатели препарата сравнения в 4–30 раз. 3 соединения (№№ 548, 602, 603, 604) обладают высокой сочетанной протистоцидной и антибактериальной активностью.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о перспективности поиска в этой области эффективных препаратов для нужд ветеринарной медицины. Синтезированные новые производные природных алкалоидов глауцина и секоглауцина обладают разнообразной биологической активностью. Установлены соединения, обладающие сочетанным антибактериальным и антипротозойным действием. Проведенные исследования позволяют сделать вывод о перспективности поиска в этой области эффективных препаратов для нужд ветеринарной медицины.

Введение

На территории России и стран СНГ имеется около 500 видов алкалоидоносных растений, относящихся к более чем 30-ти семействам. Общее количество выделенных алкалоидов приближается к 1500. Среди растений, продуцирующих изохинолиновые алкалоиды, можно назвать *Papaver*, *Corydalis*, *Fumaria*, *Glaucium*, *Roemeria*, *Nuphar* и другие [1,2].

Глауцин – изохинолиновый алкалоид, продуцируется растением *Glaucium flavum* (мачёк желтый). В траве этого растения содержится свыше 1% глауцина. Глауцин применяется как средство против кашля при лечении воспаления легких и заболеваний верхних дыхательных путей [3,4]. Алкалоид глауцин весьма интересен как природное соединение с разнообразной реакционной способностью и биологической активностью [5, 5a].

Исходя из этих предпосылок нами синтезированы соединения глауцина общей формулы 1 и секоглауцина общей формулы 2, в которых заместитель R представляет собой азотсодержащий гетероцикл и изучена их биологическая активность.

Материалы и методы

Синтез соединений осуществляли с использованием как известных методов синтеза органических соединений, описанных в многочисленных руководствах, так и с применением разработанных нами методов [6,7].

Антибактериальную активность определяли диско-диффузионным методом. Для исследований использовали мясопептонный агар, который заливали в чашки Петри по 25 мл в каждую. Чашки подсушивали в течение 10–20 мин. На поверхность чашек Петри с питательной средой наносили 1–2 мл взвеси стандартных штаммов *Staphylococcus aureus* (штамм Р-6538) или *Escherichia coli* (штамм F50) густотой 5 единиц оптического бактериального стандарта мутности. Распределяли взвесь равномерно по поверхности среды, избыток удаляли. Чашки подсушивали 20–30 минут. Размечали сектора (3–6). В сектора размещали по 1 диску из картона фильтровального НД-ПМП-1 ГОСТ 6722-75 (Пр-во ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Отдел новых технологий, Санкт-Петербург). На диск наносили 15 мкл суспензии испытуемого соединения на дистиллированной воде из расчёта 15 мкг препарата на каждый диск. Подготовленные чашки помещали в термостат при 26 °C на 72 часа. Рост культуры контролировали каждые сутки. Учет результатов через 72 часа. Препараты сравнения – фундазол, феналидон. Активность оценивали по величине зоны задержки роста культуры гриба вокруг диска, в мм.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены результаты изучения биологической активности производных алкалоида глауцина.

Данные таблицы 1 показывают, что синтезированные производные глауцина проявляют разнообразную биологическую активность: соединения №№ 311, 461, 548, 602, 603, 604 – антибактериальную на уровне около 50% активности фуразолидона в отношении *E. coli*; соединения №№

Таблица 1. Параметры биологической активности новых соединений
Table 1. Bioactivity parameters for new compounds

№ п/п	Номер соединения в лаб. журнале	Виды активности			
		Протистоцидная, мкг/мл	Антимикотическая, зона задержки роста в мм	Антибактериальная	
				<i>St. aureus</i> , зона задержки роста в мм	<i>E. coli</i> , зона задержки роста в мм
1	2	3	4	5	6
1	301	>500	0	6	7
2	303	500	0	7	0
3	311	>500	0	0	12
4	461	15,6	6	0	10
5	464	>500	0	0	0
6	471	62,5	6	0	0
7	548	31,2	0	22	10
8	602	1,9	8	15	10
9	603	3,9	10	12	12
10	604	7,8	0	12	11
11	656	62,5	0	10	0
Фуразолидон		-	-	20	24
Ципрофлоксацин		-	-	30	30
Толтразурил		62,5	-	-	-
Фундазол		-	42	-	-

ра, Отдел новых технологий, Санкт-Петербург). На диск наносили 15 мкл суспензии испытуемого соединения на дистиллированной воде концентрацией 1000 мкг/мл, что составляет 15 мкг препарата на каждый диск. Подготовленные чашки помещали в термостат при 37 °C на 24 часа. Препараты сравнения – фуразолидон, ципрофлоксацин. Оценивали величину зоны задержки роста бактериальной культуры вокруг диска в мм [8].

Исследование протистоцидной активности проводили по методике [9] на простейших вида *Colpodasteeia* (полевой изолят, коллекция лаборатории паразитологии ФГБНУ СКЗНИИ). Работу выполняли в микропланшетах для постановки ИФА. В качестве среды для переживания простейших использовали смесь кипяченой водопроводной воды и стерильной дистиллированной воды в равных объемах. Первоначальное разведение вещества готовили на дистиллированной воде в присутствии ДМСО. Препарат сравнения – кокцидиостатик толтразурил.

Результат оценивали по величине минимальной ингибирующей концентрации, выражали в мкг/мл.

Исследование фунгистатической активности проводили по оптимизированной методике методом диффузии в агар на культуре грибов вида *Penicillium italicum* в соответствии с "Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под общ. ред. Р.У. Хабриева. М., 2005. - С.582-585 [10]. На застывшую питательную среду Сабуро (либо сусло-агар) наносили 1 мл взвеси культуры испытуемого гриба (густотой 5 единиц оптического бактериального стандарта мутности). Распределяли взвесь равномерно по поверхности среды, избыток удаляли. Чашки подсушивали 20–30 минут. Размечали сектора (3–6). В сектора размещали по 1 диску из картона фильтровального НД-ПМП-1 ГОСТ 6722-75 (Пр-во ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Отдел новых технологий). На диск наносили 15 мкл суспензии испытуемого соединения на дистиллированной воде из расчёта 15 мкг препарата на каждый диск. Подготовленные чашки помещали в термостат при 26 °C на 72 часа. Рост культуры контролировали каждые сутки. Учет результатов через 72 часа. Препараты сравнения – фундазол, феналидон. Активность оценивали по величине зоны задержки роста культуры гриба вокруг диска, в мм.

548,602,603,604 проявили бактериостатическую активность в отношении *St.aureus* на уровне от 43% до 73% активности ципрофлоксацина; соединения №№ 461, 602, 603, 604 проявили протистоцидную активность на высоком уровне (1,9–15,6 мкг/мл), что превышает показатели препарата сравнения в 4–30 раз. Соединения №№ 548, 602,603,604 обладают высокой сочетанной протистоцидной и антибактериальной активностью.

Заключение

Синтезированы новые производные природного алкалоида глауцина и секоглауцина, изучены их антипротозойные, фунгистатические и антибактериальные свойства. Установлены соединения, обладающие сочетанным антибактериальным и антипротозойным действием. Проведенные исследования позволяют сделать вывод о перспективности поиска в этой области эффективных препаратов для нужд ветеринарной медицины.

Литература

1. Юнусов С.Ю. Алкалоиды / С.Ю. Юнусов // Ташкент, ФАН.-1981.- с.418
2. Юнусов М.С. Биологическая активность алкалоидов / М.С. Юнусов // Материалы Первой Международной конференции "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов" (том 1).-Москва, 2012.- С.203-210
3. Губанов И.А. Дикорастущие полезные растения СССР / И.А. Губанов, И.Л. Крылова, В.Л. Тихонова // М., "Мысль" - 1976 - С.136-137
4. Гаммерман А.Ф. Дикорастущие лекарственные растения СССР / А.Ф. Гаммерман, И.И. Гром // Москва, Медицина. - 1976. - С.94 - 97
5. Карцев В.Г. Биологическая активность и новые направления в химии изохинолиновых алкалоидов /Карцев В.Г. // Материалы Первой Международной конференции "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов" (том 1) - Москва, 9-12 октября 2012 - С.97-104
6. Zubenko A.A. Synthesis of phenanthro [1,2-d] azepinederivatives containing a new heterocyclic system from the aporphine alkaloid glaucine / A.A. Zubenko, A.S. Morkovnik, L.N. Divaeva, V.G. Kartsev, K.Y. Suponitsky, A.I. Klimenko // Mendelev Communications. 2018. T. 28. № 3. С. 320-322.
7. Zubenko A.A. Recyclization of glaucine as a new route to litebamine derivatives / A.A.Zubenko, A.S.Morkovnik, L.N.Divaeva, V.G.Kartsev, L.G.Kuzmina, G.S.Borodkin, A.I.Klimenko // Mendelev Communications, Volume 28, Issue 1, January-February 2018, Pages 58-60
8. Методы экспериментальной химиотерапии(практическое руководство) / Под ред. Г.Н. Першина- М., "Медицина", 1971, с.100-106.
9. Фетисов Л.Н. Изыскание протистоцидных средств / Л.Н. Фетисов., А.А. Зубенко, А.Н. Бодряков, М.А. Бодрякова // Международный паразитологический симпозиум "Современные проблемы общей и частной паразитологии" 15-16 сентября 2012 года опубл. в ж. Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии, 4/1,2012 -С.70-72
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ /Под ред. Р.У.Хабриева - М.,2005.- С.582-585

References

1. Yunusov S. Yu. Alkaloids / page Yu. Yunusov//Tashkent, FAN.-1981. - page 418
2. Yunusov M.S. Biological activity of alkaloids / M.S. Yunusov// Materialy the First of the International conference "Chemistry and Biological Activity of Nitrogenous Heterocycles and Alkaloids" (volume 1). - Moscow, 2012. - Page 203-210
3. Gubanov I.A. Wild-growing useful plants of the USSR / I.A. Gubanov, I.L. Krylova, V.L. Tikhonova//M., "Thought" - 1976 - Page 136-137
4. Gammerman A.F. Wild-growing herbs of the USSR /A.F. Gammerman, I.I. Gr//. Moscow, Medicine. - 1976. - Page 94 - 97
5. Kartsev V.G. Biological activity and the new directions in chemistry izokhinoilinykh Alkaloids / Kartsev V.G.//Materialy the First of the International conference "Chemistry and Biological Activity of Nitrogenous Heterocycles and Alkaloids" (volume 1) - Moscow, on October 9-12, 2012 - Page 97-104
6. Methods of experimental chemotherapy (practical guidance) / Under the editorship of G.N. Pershin - M., "Medicine", 1971, page 100-106.
7. Fetisov L.N. Research protistsidnykh of means/L. N.Fetisov., A.A. Zubenko, A.N. Bodryakov, M.A. Bodryakova//International parasitological symposium "Modern problems of the general and private parasitology" on September 15-16, 2012 opubl. in ж. Questions of legal regulation in veterinary science, 4/1.2012 - Page 70-72
8. The guide to experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances / Under the editorship of R.U. Habriyev - M., 2005. - Page 582-585.
9. Zubenko A.A. Synthesis of phenanthro[1,2-d]azepine derivatives containing a new heterocyclic system from the aporphine alkaloid glaucine / A.A. Zubenko, A.S. Morkovnik, L.N. Divaeva, V.G. Kartsev, K.Y. Suponitsky, A.I. Klimenko // Mendelev Communications. 2018. T. 28. № 3. С. 320-322.
10. Zubenko A.A. Recyclization of glaucine as a new route to litebamine derivatives / A.A. Zubenko, A.S. Morkovnik, L.N. Divaeva, V.G. Kartsev, L.G. Kuzmina, G.S. Borodkin, A.I. Klimenko // Mendelev Communications, Volume 28, Issue 1, January-February 2018, Pages 58-60