

УДК 547.973: 615.1

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДА ЦИТИЗИНА*

© Г.К. Мукушева¹, Р.Б. Сейдахметова¹, А.Р. Жасымбекова^{1**}, О.А. Нуркенов², Ж.С. Нурмаганбетов², Т.М. Сейлханов³, А.М. Тажибай¹, А.С. Мажитов¹

¹ Карагандинский университет имени академика Е.А. Букетова, ул. Университетская, 28, Караганда, 100009 (Казахстан), e-mail: aigera-93-93@mail.ru

² Институт органического синтеза и углехимии», ул. Алиханова, 1, Караганда, 100012 (Казахстан)

³ Кокшетауский университет имени Ш. Уалиханова, ул. Абая, 76, Кокшетау, 020000 (Казахстан)

Исследования в области современной химии растительных веществ в республике и за рубежом посвящены многоплановому и комплексному изучению растительного сырья, включающему выделение и установление строения и химических свойств компонентов растений, исследование их биологической активности, разработку эффективных и экологически безопасных способов комплексной переработки растительного сырья.

Привлекательность 1,2,3-триазолов обусловлена многогранностью их реакционной способности, а также практическим использованием производных 1,2,3-триазолов в качестве лекарственных средств. Модификация молекул природных соединений путем введения такого заместителя является одним из перспективных направлений в поиске новых биологически активных соединений.

Анализ результатов экспериментов по оценке анальгетической активности показал, что образцы (5) и (3) обладают способностью уменьшать выраженность специфических ноцицептивных ответов у крыс при химическом раздражении брюшины. Отмечено, что при внутрибрюшинном введении 1% раствора уксусной кислоты у всех подопытных животных возникали «уксусные корчи» (характерные движения животных, включающие сокращение брюшинных мышц, чередующиеся с их расслаблением, вытягиванием задних конечностей и прогибанием спины).

Ключевые слова: алкалоиды, цитизин, хинин, лупинин, комбинированные производные, фармакологическая активность.

Работа выполнена в рамках проекта №AP08855433 по грантовому финансированию Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан.

Введение

Поиск и создание новых высокоэффективных и безвредных лекарственных средств признаны актуальными на сегодняшний день во всем мире. Положение практической медицины и здравоохранения Казахстана усугубляется низким уровнем развития отечественного фармацевтического производства. К большому сожалению, 90–95% всех лекарственных средств поступает из-за рубежа.

Мукушева Гулим Кенесбековна – кандидат химических наук, ассоциированный профессор кафедры неорганической и технической химии, e-mail: mukusheva1977@list.ru

Сейдахметова Роза Батталовна – кандидат медицинских наук, e-mail: rozabat@mail.ru

Жасымбекова Айгерим Рысбековна – PhD докторант, e-mail: aigera-93-93@mail.ru

Нуркенов Оралгазы Актаевич – доктор химических наук, профессор, e-mail: nurkenov_oral@mail.ru

Окончание на С. 260.

Для организации производства отечественных препаратов Казахстан располагает достаточным синтетическим и природным ресурсом сырья.

* Данная статья имеет электронный дополнительный материал (приложение), который доступен читателям на сайте журнала. DOI: 10.14258/jcprpm.20220411247s

** Автор, с которым следует вести переписку.

В этой связи большую актуальность приобретают исследования, направленные на комплексное изучение активных компонентов отечественного сырья, с целью создания на их основе новых высокоэффективных препаратов для нужд практической медицины.

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.

В настоящее время синтетические трансформации природных соединений прочно вошли в число ведущих направлений фармацевтической науки [1–4]. Это связано с уникальной структурой и биологическими свойствами веществ, синтезируемых в результате сложных биохимических процессов жизнедеятельности. Алкалоиды – одни из первых соединений растительного происхождения, обративших внимание фармакологов для создания лечебных препаратов на их основе.

К числу алкалоидов, перспективных для синтетической трансформации, относится цитизин, обладающий высокой физиологической активностью. Учеными уже синтезированы комбинированные производные данного алкалоида путем введения в его молекулу фрагмента флавоноида (7-гидроксиизофлавонов, 3-гетарил-кумаринов, 7-гидрокси-3-арилкумаринов). При изучении возможности использования алкалоида цитизина в реакциях аминотилирования аналогов природных флавоноидов было установлено, что введение фрагмента алкалоида удастся осуществить только с использованием метилен-бис-цитизина, полученного из цитизина и диодметана или формалина [5–8]. Таким образом, получение комбинированных производных алкалоида цитизина с молекулой флавоноидов представляет интерес как с химической, так и с биологической точки зрения.

Синтезированы комбинированные производные, сочетающие в одной молекуле лупининовый и флавоноидный ядра. Алкалоид лупинин обладает разнообразной биологической активностью. Действием резецетифена на бромистый лупинин и последующей конденсацией получены халконы, которые при изомеризации и окислительной циклизации образуются в лупинилфлавонолы [9]. Индийскими учеными синтезированы флавоноидные алкалоиды, где в структуру фуранофлавоноидов введены фрагменты индола [10].

Долгое время хинолизиновый алкалоид (-)-цитизин не находил широкого терапевтического применения, помимо использования в качестве аналептики и для лечения табачной зависимости, однако за два последних десятилетия стал популярной исходной матрицей для синтеза веществ с потенциальными нейротропными свойствами [11–14] ввиду наличия у него высокого сродства к никотиновым рецепторам ацетилхолина (nAChR), которые связаны с постоянно растущим списком болезней [15].

При наличии уникального физиологического воздействия на организм человека алкалоиды в то же время обладают побочным, токсичным действием [16, 17]. В связи с этим исследователи пошли по пути химической модификации этих веществ с целью получения производных, которые сохраняли бы свое основное физиологическое действие и лишались бы нежелательных побочных эффектов. Следует отметить, что соединения с 1,2,3-триазольным фрагментом зарекомендовали себя в фармакологии как антибактериальные препараты широкого спектра действия [18].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений записаны на спектрометре Bruker AV-400 (400 и 100 МГц) в CDCl_3 . Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре DFS ThermoScientific (температура испарителя – 200–250 °С, ионизация ЭУ, 70 эВ). Температура плавления определена на термосистеме MettlerToledoFP900.

Нурмаганбетов Жангелды Сейтович – кандидат химических наук, ассоциированный профессор института органического синтеза и углекислотной химии, e-mail: nzhangeldy@yandex.ru

Сейлханов Тулеген Муратович – кандидат химических наук, профессор, e-mail: aigera-93-93@mail.ru

Тажибай Айжан Маратовна – преподаватель кафедры органической химии и полимеров, e-mail: aika_93_16@mail.ru

Мажитов Алишер Сабырович – студент, e-mail: kazakh-2015@inbox.ru

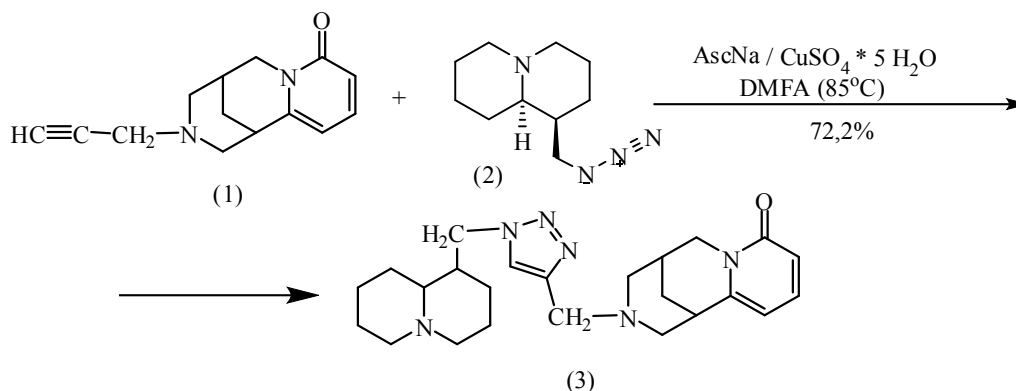
температура испарителя – 200–250 °С, ионизация ЭУ, 70 эВ). Температура плавления определена на термосистеме MettlerToledoFP900.

Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластине Sorbfil с использованием системы хлороформ–этанол, 5 : 1. Проявление в иодной камере. Продукты реакции выделили методом колоночной хроматографии на оксиде алюминия.

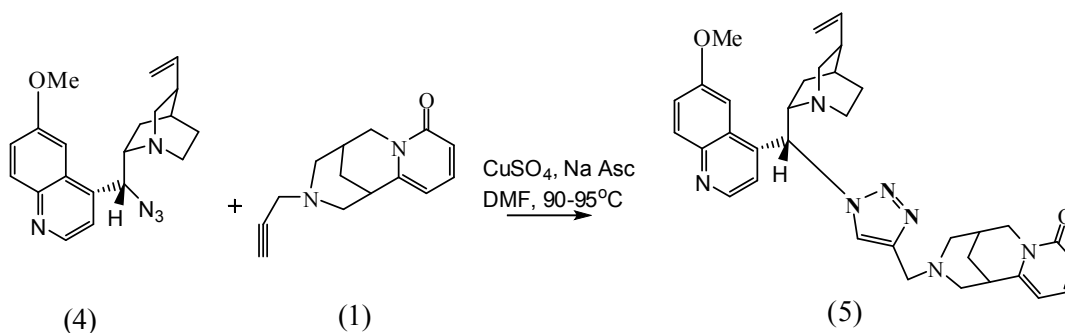
Используемые в работе реагенты: метансульфонилхлорид, азид натрия приобретены у фирмы AlfaAesar. Растворители (хлористый метилен, триэтиламин, ДМФА) очищены по стандартным методикам.

В качестве алкинового компонента в реакции циклоприсоединения был использован N-пропаргилцитизин [19–21].

Реакцию N-пропаргилцитизина (1) с азидом лупинином (2) проводили при нагревании (85 °С) реагентов в ДМФА в присутствии $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и аскорбата натрия.



Соединение (3) очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия. Далее аналогично реакцию N-пропаргилцитизина (1) с азидом хинина (4) проводили при нагревании (90 °С) реагентов в ДМФА в присутствии $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и аскорбата натрия. Получено соединение (5).



Сочетание «Cu(II)-аскорбат натрия» обеспечивал региоселективное образование 1,2,3-триазола; при этом аскорбат натрия выступал в роли восстанавливающего агента, исключающего образование продукта гомо сочетания. Строение соединений (3, 5) были подтверждены методами ЯМР¹H и ¹³C спектроскопии.

Методика получения 3-((1-((октагидро-1H-хинолизин-1-ил) метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-a] [1,5]диазоцин-8(2H)-он (3). Смесь 0.94 г (4.1 ммоль) N-пропаргилцитизина, 0.8 г (4.1 ммоль) азид лупинина, 0.051 г (0.05%) медного купороса и 0.04 г (0.05%) аскорбата натрия в 15 мл диметилформамида перемешивают 8 ч при 85 °С. После завершения реакции смесь охлаждают и экстрагировали хлороформом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и упаривают на ротационном испарителе. Остаток очищают колоночной хроматографией с использованием системы хлороформ : этанол (1 : 1). Выход 1.25 г (72.2%) в виде темно-коричневого вещества.

Методика получения соединения (5). К раствору (2.86 ммоль) азид хинина в 15 мл диметилформамиде добавляют последовательно (2.86 ммоль) N-пропаргилцитизина, (0.05%) медного купороса и (0.05%) аскорбата натрия и перемешивают 5 ч при 90–95 °С. После завершения реакции смесь охлаждают и экстрагируют хлороформом. Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия и упаривают на ротационном испарителе. Получено темно-коричневое вещество (5) брутто-формулой $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_2$.

По литературным данным, алкалоиды проявляют антимикробные и анальгетические свойства. Поэтому нами проведена оценка антимикробных и анальгетических свойств образцов производных алкалоида цитизина (5) и (3).

Антимикробную активность образцов (3, 5) изучали на референтных тест-микроорганизмах: факультативно-анаэробные грамположительные кокки *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, аэробные грамположительные спорообразующие палочки *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамотрицательные палочки факультативные анаэробы *Escherichia coli* ATCC 25922 аэробные *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 и к дрожжевому грибку *Candida albicans* ATCC 10231 методом диффузии в агар (лунок). Тест-штаммы микроорганизмов, использованные в исследовании, получены из Американской коллекции типовых культур

Для исследования брали чистые культуры тест-штаммов, которые предварительно выращивали на жидкой среде pH 7.3±0.2 при температуре от 30 до 37 °С в течение 24–48 ч на скошенном мясопептонном агаре. Стандартную бактериальную суспензию готовили путем разведения культуры 1 : 1000 в стерильном 0.9%-ном растворе натрия хлорида изотоническом. Вносили по 1.0 мл соответствующую бактериальную суспензию в чашки с соответствующими селективными, питательными средами для изучаемых тест-штаммов и засеивали по методу «сплошного газона». После подсушивания на поверхности агара формировали лунки размером 6.0 мм, в которые вносили по 20 мкл исследуемого образца. В контроле использовали воду для инъекции, которую использовали для разведения проб в эквивалентных количествах. Посевы инкубировали при 37 °С в течении 24 ч для бактерии и при 30 °С в течении 48 ч для дрожжевого грибка *Candida albicans*. В ходе изучения определяли диаметр зон ингибирования. Каждый образец испытывался в трех параллельных опытах. Для сравнительной характеристики антимикробной активности использовали растворы антибиотиков: бензил пенициллин натриевой соли, гентамицин, нистатин.

Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) образцов АН2, АН4 определяли методом серийных разведений этанольных растворов испытуемых образцов в питательном бульоне. Для проведения метода серийных разведений использовали суспензии тест-штаммов в концентрации 10⁶ КОЕ/мл. Суспензию тест-штаммов микроорганизмов готовили из суточных культур, выращенных на скошенном агаре при температуре 37 °С в течение 24 ч, для дрожжевого грибка *Candida albicans* 30 °С в течении 48 ч. Антимикробную активность образцов исследовали при разведениях в пределах 1.56–50 мкг/мл. В каждую пробирку с рабочим разведением каждого испытуемого образца вносили по 0.1 мл микробной взвеси в концентрации 10⁶ КОЕ/мл. Процедуру повторяли для всех испытуемых культур. В контрольные пробирки помещали взвесь микробов с питательной средой без образца. Смесь инкубировали в термостате в течение 24–48 ч, в зависимости от класса микроорганизма.

Затем визуально определив наличие мутности в каждой из пробирок, выбирали ту из них, которая содержала прозрачную суспензию и наименьшую концентрацию антимикробного агента. Эта концентрация соответствовала МИК. Результаты усредняли по данным трех экспериментов.

Анальгетическую активность образцов (3, 5) изучали на экспериментальной модели химического раздражения брюшины, индуцированного введением уксусной кислоты (тест «уксусные корчи») на белых беспородных мышах массой 20–25 г. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 0.75% водного раствора уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного. Исследуемые вещества вводили внутривентриально за 30 мин до введения уксусной кислоты. Подсчет числа корчей проводили спустя 20 мин после внутрибрюшинного введения уксусной кислоты в течение 30 мин. Изучаемые вещества в виде крахмальной слизи вводили внутри желудочно в дозе 25 мг/кг с помощью специального металлического зонда за 30 мин до введения уксусной кислоты. Уменьшение количества корчей у животных, по сравнению с контрольной группой, служило показателем анальгетической активности исследуемых веществ. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия в его эффективной дозе 8 мг/кг (ED₅₀=8 мг/кг). Контрольные животные получали эквивалентное количество крахмальной слизи.

Анальгетическую активность выражали в процентах снижения числа уксусных корчей у опытных крыс по сравнению с контрольными.

Статистическую обработку проводили методами параметрической статистики с вычислением средней арифметической и стандартной ошибки [22, 23].

Обсуждение результатов

Спектр ЯМР ¹H соединения (3) характеризуется присутствием широкого мультиплетного сигнала протонов биспидинового циклов цитизина H-19,19,20,21,21,28,29,29,30,30 и лупининовых протонов H-H-3ax,3eq, 4ax,4eq,7ax,7eq,8ax,8eq,9ax,9eq лупининового циклов H-2,2,3,3,4,4,5,6,7,7,8,8,9,9,10,10 в области 1.19–3.72 м.д. По двумерным спектрам можно идентифицировать биспидиновые протоны H-21ax и H-21eq,

которые расположились в более узком отрезке мультиплета в области 3.61–3.72 м.д. Ароматические протоны цитизинового фрагмента Н-26 и Н-24 проявились однопротонными дублетными сигналами при 5.98 (3J 6.4 Гц) и 6.16 (3J 9.2 Гц) м.д. соответственно. Протон Н-25 резонировал однопротонным триплетом при 7.26 м.д. с 3J 7.8 Гц.

Метиленовые протоны Н-11,11 и Н-17,17 проявились двухпротонными мультиплетом при 4.38-4.47 и синглетом при 3.45 м.д. соответственно. Триазольный протон Н-16 проявился однопротонным синглетом при 7.56 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения (3) отчетливо наблюдаются сигналы углеродных атомов лупининовых циклов при 20.01 (С-3), 25.02 (С-9), 25.44 (С-8) м.д. Метиленовые углеродные атомы С-11 и С-17 регистрировались при 48.17 и 52.75 м.д. соответственно.

Углеродные атомы цитизинового фрагмента наблюдаются при 50.49 (С-21), 60.04 (С-19), 104.58 (С-26), 116.16 (С-24), 139.74 (С-25), 152.67 (С-27) и 162.72 (С-23) м.д.

Триазольные углеродные атомы наблюдаются при 124.01 (С-16) и 143.47 (С-15) м.д.

Строение соединения (3) было подтверждено также методами двумерной спектроскопии ЯМР COSY (1H - 1H), НМQC (1H - ^{13}C) и НМBC (1H - ^{13}C), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетероядерной природы. Наблюдаемые корреляции ЯМР COSY (1H - 1H) и НМQC (1H - ^{13}C) в молекуле представлены на рисунке 1.

В спектрах 1H - 1H COSY соединения (3) наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи протонов соседних метинных ароматических цитизиновых протонов Н²⁶-Н²⁵ (5.96, 7.27 и 7.27, 5.96) и Н²⁴-Н²⁵ (6.14, 7.26 и 7.26, 6.14) м.д.

Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь были установлены с помощью спектроскопии 1H - ^{13}C НМQC для следующих присутствующих в соединении пар: Н⁵-С⁵ (2.01, 39.11), Н³⁰-С³⁰ (2.33, 27.96), Н²⁸-С²⁸ (2.94, 35.32), Н¹⁷-С¹⁷ (3.44, 52.59), Н¹¹-С¹¹ (4.39, 48.17), Н²¹-С²¹ (3.66, 50.48), Н²⁶-С²⁶ (5.97, 104.58), Н²⁴-С²⁴ (6.14, 116.16), Н²⁵-С²⁵ (7.25, 139.74) и Н¹⁶-С¹⁶ (7.54, 124.32) м.д.

Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через две и более связи были установлены с помощью спектроскопии 1H - ^{13}C НМBC для следующих присутствующих в соединении пар: Н¹⁶-С¹⁶ (7.55, 124.25), Н¹⁶-С¹⁵ (7.55, 143.49); Н²⁶-С²⁴ (5.96, 116.01), Н²⁶-С²⁷ (5.96, 152.74); Н¹⁷-С²⁹ (3.43, 60.04), Н¹⁷-С¹⁶ (3.43, 124.25), Н¹⁶-С¹⁵ (3.43, 144.24) м.д.

Результаты определения антимикробной активности образцов (3, 5) приведены (данные представлены в электронном приложении к статье) в таблице 1.

Антимикробная эффективность действия образцов (5) и (3) зависела от типа микроорганизма. В таблице 1 представленные образцы (5) и (3) действовали на грамотрицательные микроорганизмы *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. При этом, их ингибирующее действие в отношении *Pseudomonas aeruginosa* проявлялось слабее, чем к *Escherichia coli*. Антимикробное действие в отношении грамположительных тест-штаммов *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* и дрожжевого грибка *Candida albicans* не отмечено.

Для подтверждения полученных данных были определены минимальные ингибирующие концентрации (МИК), значения которых приведены в таблице 2.

Согласно полученным данным, в таблице 2 антимикробная активность у образца (5) выше, чем у образца (3). Так, образец (5) проявил умеренно выраженную антибактериальную активность в отношении *Escherichia coli*. А образец (3) проявил слабую антимикробную активность в отношении данного тест-штамма.

Анализ результатов экспериментов по оценке аналгетической активности показал, что образцы (5) и (3) обладают способностью уменьшать выраженность специфических ноцицептивных ответов у крыс при химическом раздражении брюшины (табл. 3). Отмечено, что при внутрибрюшинном введении 1% раствора уксусной кислоты у всех подопытных животных возникали «уксусные корчи» (характерные движения животных, включающие сокращение брюшинных мышц, чередующиеся с их расслаблением, вытягиванием задних конечностей и прогибанием спины).

Было отмечено, что при внутривенном введении соединений (5) и (3) в дозах 25 мг/кг достоверное уменьшение количества уксусных корчей на 32.1% и 27.0% соответственно, в сравнении с контролем. Приведенные данные в таблице 3 показывают, что активность новых производных алкалоида цитизина (5) и (3) в дозе 25% в этом отношении была ниже активности диклофенака натрия (10 мг/кг).

Таким образом, новые производные алкалоида цитизина (5) и (3) в дозе 25% проявляют слабую аналгетическую активность на модели химического раздражения брюшины.

Таблица 1. Антимикробная активность новых производных алкалоида цитизина (5) и (3)

Шифр образца	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
(5)	–	–	16.0±0.1	14±0.2	–
(3)	–	–	14±0.1	10±0.2	–
Бензилпенициллин натриевая соль	16±0.1	14±0.1	15±0.1	–	–
Гентамицин	24±0.1	21±0.2	26±0.1	27±0.1	–
Нистатин	–	–	–	–	21±0.2

Примечание. Достоверность различий $p < 0.05$ по сравнению с группой сравнения.

Образец (5) – подавляли рост всех тест-культур бактерий.

Таблица 2. Минимально ингибирующая концентрация (МПК) новых производных алкалоида цитизина (5) и (3) в отношении референтных тест-штаммов

Образец	МПК (мкг/мл)				
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
(5)	–	–	12.5	50	–
(3)	–	–	50	–	–

Таблица 3. Влияние новых производных алкалоида цитизина (5) и (3) на число специфических ноцицептивных ответов (укусные корчи) на химическое раздражение брюшины у крыс

Наименование вещества	Доза, мг/кг	Количество корчей	% к контролю	Анальгетическая активность
Контроль	–	106.2±10.2	100	–
Диклофенак натрия	8	54.9±9.7	48.3	51.7
(5)	25	72.2±9.5*	32.1	67.9
(3)	25	77.6±10.3*	27.0	73.0

Примечание. * – различия с контролем достоверны ($p < 0.05$).

Выводы

Методом азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемого соединениями меди, осуществлен синтез потенциально биологически активного соединения, содержащего одновременно фрагменты молекул алкалоидов цитизина и лупинина, цитизина и хинина, связанных друг с другом через 1,2,3-триазольные фрагменты. Строение новых синтезированных (3) и (5) установлено с помощью ЯМР ^1H -, ^{13}C -спектров.

Изучение биологической активности полученных соединений свидетельствует, что соединение (5) обладает более выраженным антимикробным действием по сравнению с образцом (3). Так, (5) проявил умеренно выраженную антибактериальную активность в отношении *Escherichia coli*.

Соединения (5) и (3) в дозах 25 мг/кг проявляют слабую анальгетическую активность на модели химического раздражения брюшины.

Список литературы

1. Prakash B. Kujur A., Yadav A. Drug synthesis from natural products: a historical overview and future perspective // Synthesis of Medicinal Agents from Plant. Elsevier Ltd., 2018. Pp. 25–46. DOI: 10.1016/b978-0-08-102071-5.00002-7.
2. Thomford N.E., Senthane D.A., Rowe A., Munro D., Seele P., Maroyi A., Dzobo K. Natural Products for Drug Discovery in the 21st Century: Innovations for Novel Drug Discovery // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol. 19. N6. P. 1578. DOI: 10.3390/ijms19061578.
3. Heinrich M., Mah J., Amirkia V. Alkaloids Used as Medicines: Structural Phytochemistry Meets Biodiversity – An Update and Forward Look // Molecules. 2021. Vol. 26. N7. P. 1836. DOI: 10.3390/molecules26071836.
4. Ng Y.P., Or T.C.T., Ip N.Y. Plant alkaloids as drug leads for Alzheimer's disease // Neurochemistry International. 2015. Vol. 89. Pp. 260–270. DOI: 10.1016/j.neuint.2015.07.018.
5. Бондаренко С.П., Фрасинюк М.С., Виноградова В.И., Хиля В.П. Синтез производных цитизина в ряду флавоноидов 2. Аминотетилирование 7-гидроксиизофлавонов // Химия природных соединений. 2011. №4. С. 536–538.
6. Бондаренко С.П., Фрасинюк М.С., Виноградова В.И., Хиля В.П. Синтез производных цитизина в ряду флавоноидов 1. Аминотетилирование 7-гидрокси-3-арилкумаринов // Химия природных соединений. 2010. №5. С. 649–651.

7. Фрасинюк М.С., Туров А.В., Виноградова В.И., Хиля В.П. Алкалоид цитизин в реакции аминотетирования 3-гетарил-7-гидроксихромоннов // Химия природных соединений. 2007. №3. С. 237–241.
8. Фрасинюк М.С., Туров А.В., Виноградова В.И., Хиля В.П. Алкалоид цитизин в реакции аминотетирования 3-гетарил-7-гидроксикумаринов // Химия природных соединений. 2007. №2. С. 145–148.
9. Тлегенов Р.Т., Айтмагамбетов А. Синтез лупининовых производных флавоноидов // Биоорганическая химия. 2005. С. 549–552.
10. 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 // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2005. Vol. 13. N5. Pp. 1497–1505.
11. Rouden J., Lasne M.-C., Blanchet J., Baudoux J. Cytisine and Derivatives: Synthesis, Reactivity, and Applications // Chemical Reviews. 2013. Vol. 114. N1. Pp. 712–778. DOI: 10.1021/cr400307e.
12. Makara N.S., Gabdrakhmanova S.F., Sapozhnikova T.A., Khisamutdinova R.Y., Koval'skaya A.V., Tsypysheva I.P., Zarudii F.S. New (-)-Cytisine Derivatives with Nootropic Activity // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2015. Vol. 49. N5. Pp. 301–303. DOI: 10.1007/s11094-015-1283-z.
13. Tasso B., CanuBoido C., Terranova E., Gotti C., Riganti L., Clementi F., Artali R., Bombieri G., Meneghetti F., Sparatore F. Synthesis, Binding, and Modeling Studies of New Cytisine Derivatives, as Ligands for Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Subtypes // Journal of Medicinal Chemistry. 2009. Vol. 52. N14. Pp. 4345–4357. DOI: 10.1021/jm900225j.
14. Marrière E., Rouden J., Tadino V., Lasne M.-C. Synthesis of Analogues of (-)-Cytisine for in Vivo Studies of Nicotinic Receptors Using Positron Emission Tomography // Organic Letters. 2000. Vol. 2. N8. Pp. 1121–1124. DOI: 10.1021/ol005685m.
15. Taly A., Corringier P.-J., Guedin D., Lestage P., Changeux, J.-P. Nicotinic receptors: allosteric transitions and therapeutic targets in the nervous system // Nature Reviews Drug Discovery. 2009. Vol. 8. N9. Pp. 733–750. DOI: 10.1038/nrd2927.
16. Molyneux R.J., Panter K.E. Alkaloids Toxic to Livestock // The Alkaloids: Chemistry and Biology. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Sydney, Tokyo, Academic Press, 2009. Pp. 143–216. DOI: 10.1016/s1099-4831(09)06703-0.
17. Kamarul Zaman M.A., Azzeme A.M. Plant toxins: alkaloids and their toxicities // GSC Biological and Pharmaceutical Sciences. 2019. Vol. 06. N2. Pp. 21–29. DOI: 10.30574/gscbps.2019.6.2.0003.
18. Голобокова Т.В., Пройдаков А.Г., Кижняев В.Н. Селективный синтез функционально замещенных 1,2,3-триазолов // Журнал органической химии. 2020. С. 442–450. DOI: 10.31857/S0514749220030143.
19. Нуркенов О.А., Байкенова Г.Г., Турдыбеков Д.М., Ибраев М.К., Газалиев А.М., Турдыбеков К.М. Синтез, строение и некоторые превращения 3-(N-цитизинил) пропиона // Журнал общей химии. 2006. Т. 76. №1. С. 132–134.
20. Brel V.K. Click chemistry methodology in the synthesis of anabasine and cytisine conjugates with isoxazole derivatives // Russian Journal Organic Chemistry. 2016. Vol. 52. N1. Pp. 54–60.
21. Artyushin O.I., Moiseeva A.A., Zarubaev V.V., Slita A.V., Galochkina A.V., Muryleva A.A., Borisevich S.S., Yarovaia O.I. Synthesis of Camphene and Cytisine Conjugates Using Click Chemistry Methodology and Study of Their Antiviral Activity // Chemistry Biodiversity. 2019. Vol. 16. N11. e1900340. DOI: 10.1002/cbdv.201900340
22. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. 832 с.
23. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Алматы, 2008. Т. 1. 592 с.

Поступила в редакцию 3 апреля 2022 г.

После переработки 23 июня 2022 г.

Принята к публикации 17 октября 2022 г.

Для цитирования: Мукушева Г.К., Сейдахметова Р.Б., Жасымбекова А.Р., Нуркенов О.А., Нурмаганбетов Ж.С., Сейлханов Т.М., Тажибай А.М., Мажитов А.С. Изучение антимикробной и анальгетической активности некоторых комбинированных производных алкалоида цитизина // Химия растительного сырья. 2022. №4. С. 259–267. DOI: 10.14258/jcprm.20220411247.

Mukusheva G.K.¹, Seidakhetova R.B.¹, Zhassymbekova A.R.^{1}, Nurkenov O.A.², Nurmaganbetov Zh.S.², Seilkhanov T.M.³, Tazhybay A.M.¹, Mazhytov A.S.¹* THE STUDY OF ANTIMICROBIAL AND ANALGESIC ACTIVITY OF CERTAIN CYTIZINE ALKALOID COMBINED DERIVATIVES

¹ *Karagandy University of the name of Academician E.A. Buketov, ul. Universitetskaya, 28, Karaganda, 100009 (Kazakhstan), e-mail: aigera-93-93@mail.ru*

² *Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry, ul. Alikhanova, 1, Karaganda, 100012 (Kazakhstan)*

³ *Sh.Ualikhhanov Kokshetau university, ul. Abaya, 76, Kokshetau, 020000 (Kazakhstan)*

The modern vegetable matter studies in the republic and abroad are devoted to a multi-faceted and comprehensive research of plant raw materials, including desorbing and structure of plant component chemical properties, the study of their biological activity, as well as the development of effective and environmentally friendly methods for comprehensive mineral processing of plant raw materials.

The 1,2,3-triazoles attraction is due to their reactivity versatility, as well as practical application of 1,2,3-triazole derivatives as medicines. Modification of natural compound molecules by introducing such a substituent is one of promising directions in the search for new biologically active compounds.

According to the data obtained, the antimicrobial activity of sample (5) is higher than that of sample (3). Thus, sample (5) showed a moderate antibacterial activity against *Escherichia coli*, whereas sample (3) showed a weak antimicrobial activity against this test strain.

The analysis of test results concerning the analgesic activity assessment showed that samples (5) and (3) can reduce the rats' specific nociceptive responses severity when testing abdominal constriction. It is important to emphasize that when injecting a 1% acetic acid solution abdominally, all test animals developed "acetic writhing's" (characteristic animal movements, including the abdominal muscles contraction, alternating with their relaxation, hind limbs stretching and back arching).

Keywords: alkaloids, cytosine, quinine, lupinine, combined derivatives, pharmacological activity.

References

1. Prakash B. Kujur A., Yadav A. *Synthesis of Medicinal Agents from Plant*. Elsevier Ltd., 2018, pp. 25–46. DOI: 10.1016/b978-0-08-102071-5.00002-7.
2. Thomford N.E., Senthebane D.A., Rowe A., Munro D., Seele P., Maroyi A., Dzobo K. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, vol. 19, no. 6, p. 1578. DOI: 10.3390/ijms19061578.
3. Heinrich M., Mah J., Amirkia V. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 7, p. 1836. DOI: 10.3390/molecules26071836.
4. Ng Y.P., Or T.C.T., Ip N.Y. *Neurochemistry International*, 2015, vol. 89, pp. 260–270. DOI: 10.1016/j.neuint.2015.07.018.
5. Bondarenko S.P., Frasinuk M.S., Vinogradova V.I., Khilya V.P. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*, 2011, no. 4, pp. 536–538. (in Russ.).
6. Bondarenko S.P., Frasinuk M.S., Vinogradova V.I., Khilya V.P. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*, 2010, no. 5, pp. 649–651. (in Russ.).
7. Frasinuk M.S., Turov A.V., Vinogradova V.I., Khilya V.P. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*, 2007, no. 3, pp. 237–241. (in Russ.).
8. Frasinuk M.S., Turov A.V., Vinogradova V.I., Khilya V.P. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*. 2007, no. 2, pp. 145–148. (in Russ.).
9. Tlegenov R.T., Aytmagambetov A. *Bioorganicheskaya khimiya*, 2005, pp. 549–552. (in Russ.).
10. Yadav P.P., Gupta P., Chaturvedi A.K., Shukla P.K., Maurya R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005, vol. 13, no. 5, pp. 1497–1505.
11. Rouden J., Lasne M.-C., Blanchet J., Baudoux J. *Chemical Reviews*, 2013, vol. 114, no. 1, pp. 712–778. DOI: 10.1021/cr400307e.
12. Makara N.S., Gabdrakhmanova S.F., Sapozhnikova T.A., Khisamutdinova R.Y., Koval'skaya A.V., Tsypysheva I.P., Zarudii F.S. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2015, vol. 49, no. 5, pp. 301–303. DOI: 10.1007/s11094-015-1283-z.
13. Tasso B., CanuBoido C., Terranova E., Gotti C., Riganti L., Clementi F., Artali R., Bombieri G., Meneghetti F., Sparatore F. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, vol. 52, no. 14, pp. 4345–4357. DOI: 10.1021/jm900225j.
14. Marrière E., Rouden J., Tadino V., Lasne M.-C. *Organic Letters*, 2000, vol. 2, no. 8, pp. 1121–1124. DOI: 10.1021/ol005685m.
15. Taly A., Corringier P.-J., Guedin D., Lestage P., Changeux, J.-P. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2009, vol. 8, no. 9, pp. 733–750. DOI: 10.1038/nrd2927.
16. Molyneux R.J., Panter K.E. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Sydney, Tokyo, Academic Press, 2009, pp. 143–216. DOI: 10.1016/s1099-4831(09)06703-0.
17. Kamarul Zaman M.A., Azzeme A.M. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 2019, vol. 06, no. 2, pp. 21–29. DOI: 10.30574/gscbps.2019.6.2.0003.
18. Golobokova T.V., Proydakov A.G., Kizhnyayev V.N. *Zhurnal organicheskoy khimii*, 2020, pp. 442–450. DOI: 10.31857/S0514749220030143. (in Russ.).
19. Nurkenov O.A., Baykenova G.G., Turdybekov D.M., Ibrayev M.K., Gazaliyev A.M., Turdybekov K.M. *Zhurnal obshchey khimii*, 2006, vol. 76, no. 1, pp. 132–134. (in Russ.).

* Corresponding author.

20. Brel V.K. *Russian Journal Organic Chemistry*, 2016, vol. 52, no. 1, pp. 54–60.
21. Artyushin O.I., Moiseeva A.A., Zarubaev V.V., Slita A.V., Galochkina A.V., Muryleva A.A., Borisevich S.S., Yarovaya O.I. *Chemistry Biodiversity*, 2019, vol. 16, no. 11, e1900340. DOI: 10.1002/cbdv.201900340.
22. Khabriyev R.U. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. [Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Moscow, 2005, 832 p. (in Russ.).
23. *Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Kazakhstan*. [State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan]. Almaty, 2008, vol. 1, 592 p. (in Russ.).

Received April 3, 2022

Revised June 23, 2022

Accepted October 17, 2022

For citing: Mukusheva G.K., Seidakhmetova R.B., Zhassymbekova A.R., Nurkenov O.A., Nurmaganbetov Zh.S., Seilkhanov T.M., Tazhybay A.M., Mazhytov A.S. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2022, no. 4, pp. 259–267. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.20220411247.

