

УДК 541.18

Н. О. ДЖАКИПБЕКОВА, Г. З. ТУРЕБЕКОВА, М. К. ШОРТАНБЕКОВА

## ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Южно-Казахстанский государственный университет им. М. Ауезова, г. Шымкент

Рассмотрены условия электрохимического синтеза биологически активных препаратов на основе алкалоидов, флавонов и флавонолов в водных растворах и водно-спиртовых растворах. Предложены оптимальные условия проведения электросинтеза.

### **Введение**

Республика Казахстан практически не имеет своей фармацевтической промышленности. Почти 90% лекарственных препаратов импортируются из дальнего и ближнего зарубежья, в государственном масштабе тратятся огромные суммы в иностранной валюте. Причем, качество завозимых препаратов не всегда соответствуют ГОСТу или ТУ, т.к. нет соответствующего контроля как со стороны таможенных служб, так и санэпидемстанции потому, что строгий контроль каждой партии лекарств практически невозможен из-за прозрачности границ и наводнения рынка контрабандным товаром [1,2].

Лекарственные вещества, приготовленные из растительного сырья, особенно эффективны при лечении хронических заболеваний, не вызывают побочных явлений при их употреблении и не токсичны по сравнению с лекарственными препаратами, полученными синтетическим путем. Вероятно, поэтому в последнее время в развитых странах таких, как: Америка, Япония и странах Европейского сообщества, базовыми компонентами для получения лекарственных препаратов являются природные соединения растительного и животного происхождения.

В Казахстане произрастает более 20 тысяч видов растений, 6 тысяч из них содержат биологически активные вещества. Из этих шести тысяч 600 видов можно использовать как полуфабрикат для производства лекарственных веществ, а из более 500 видов можно получать готовые лекарственные препараты [3,4].

Но существующие технологии производства лекарственных препаратов — очень трудоемкие, многостадийные, энергоемкие и дорогостоящие процессы. Кроме того, чистота получаемых продуктов оставляет желать лучшего, поэтому они не

конкурентоспособны на мировом рынке [5].

На Шымкентском химфармзаводе из растительного сырья путем экстракции получают лекарственные препараты: морфин, кодеин, папаверин и т.п., а сопутствующие алкалоиды идут в отвал, т.к. некоторые из них проявляют токсичность, другие малоэффективны, а некоторые вообще не обладают физиологической активностью. До настоящего времени эти побочные продукты находятся в складских помещениях нереализованными. Но структуры этих алкалоидов позволяют получать на их основе уже известные или же новые биологически активные вещества путем модификации их структуры, путем введения новых функциональных групп —ОН, —ОСН<sub>3</sub>, —ОС<sub>2</sub>Н<sub>5</sub>, —NO<sub>2</sub> и т.п.

### **Экспериментальная часть**

Препаративный синтез проводился на установке, состоящей из трех основных узлов: электрической схемы, системы термостатирования и микроэлектролизера.

Электрическая схема однотипна для всех электросинтезов и содержала следующие элементы: в качестве источника тока использовался выпрямитель типа ВСА-5К, сила тока и напряжение контролировались многопредельными приборами типа М-2007 и М-253. Изменение потенциала электрода в процессе синтеза контролировали потенциометром Р-307. Количество пропущенного электричества определялось с помощью медного кулонометра.

Система термостатирования состояла из ультратермостата У-2. Для термостатирования электролизер был снабжен рубашкой. В зависимости от вида процесса, контактный термометр устанавливался непосредственно в анодное и катодное пространство. Отклонение от заданной температуры не превышало ±1°C.

Электролизер имел различные конструкции

| Название вещества                                 | Молекулярная масса | Элементарный состав, ИК-спектр |       |       |       |      | ЯМР |   |
|---|--------------------|--------------------------------|-------|-------|-------|------|-----|---|
|   |                    | С                              | Н     | N     | -ОН   | >C=O | -ОН |   |
| Вещество –VII (анабазиновая кислоты):<br>найденно | 278,75             | 64,02                          | 9,35  | 10,07 | +     | –    | +   |   |
|   | рассчитано         | 278,32                         | 64,32 | 9,64  | 10,49 | +    | –   | + |

в зависимости от технологического процесса.

Для определения молекулярной формулы соединения хроматографически чистые пробы конечных продуктов подвергались качественному и количественному элементному анализу на углерод, водород, азот, бром. Температуру плавления определяли с помощью прибора ПТП (ТУ25-II-П44-76). Установление строения полученных веществ проводилось путем снятия ИК-, ЯМР- и масс-спектров.

ИК-спектры снимались на приборе «Specord» на пластинах из KBr, NaCl (толщина кюветы –  $1 \cdot 10^{-5}$  М), без растворителя, в виде осажденных кристаллов или жидкой пленки.

Для снятия ЯМР-спектров использовались приборы «Varian-S-100XL» (США) с частотой 100 МГц и «Hitachi» (Япония) – 60 МГц. Спектры снимались при  $t=25^{\circ}\text{C}$  и концентрации 20–30 мг/0,5 мл  $\text{CHCl}_3$  или  $\text{D}_2\text{O}$ .

Масс-спектр снимался на масс-спектрометре «varian MAT-313» при напряженности электронного поля 60 эВ и  $t=25^{\circ}\text{C}$ , без растворителя.

Опыты по электроокислению анабазина в водных растворах  $\text{H}_2\text{SO}_4$  проводились в электролизере с анодом и катодом. Выбор  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в качестве электролита был обусловлен наибольшим выходом суммарного продукта электролиза по сравнению со случаями применения в качестве электролитов водных растворов NaOH,  $\text{KOH} \cdot \text{HCl}$  и  $\text{HNO}_3$ .

Электролиз в предварительных опытах проводился при анодной плотности тока  $i_a=0,8$  А/дм<sup>2</sup> и температуре 25–50<sup>o</sup>С, в 0,2–1,0 М водных растворах  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Объемные концентрации исходного анабазина варьировались в интервале 0,2–0,6 М. Продолжительность электролиза контролировалась по количеству пропущенного электричества ( $Q_{\text{gh}}=1,5Q_{\text{теор}}$ ).

По окончании электролиза электролит нейтрализовался 5% водным раствором KOH. Нерастворившийся в воде твердый продукт электролиза отделялся путем фильтрации, после чего вода осторожно упаривалась. Сероватый остаток, содержащий  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , продукт электролиза и непрореагировавший анабазин, растворялся в безводном метиловом спирте. Нерастворившийся в метаноле  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  отфильтровывался, затем метанольный экстракт обесцвечивался путем пропускания его через колонку с активированным углем. Осветленный метанольный раствор, содержащий целевой продукт и исходное вещество, обезвоживался

над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

### Результаты и их обсуждение

На основании ЯМР-спектра и ИК-спектра, а также результатов химических методов анализа (таблица), было предположено, что исследуемый продукт является анабазиновой кислотой. Для подтверждения такого предположения по известной методике была получена анабазиновая кислота. Были сняты ИК-, ЯМР-спектры анабазиновой кислоты в тех же условиях, что и спектры, ИК- и ЯМР-спектры исследуемого продукта. Она оказалась полностью аналогичны соответственно ИК- и ЯМР-спектрам анабазиновой кислоты.

На основании изучения влияния различных экспериментальных факторов на процесс электроокисления анабазина предлагаются следующие оптимальные условия электросинтеза анабазиновой кислоты: растворитель-среда – вода; концентрация  $\text{H}_2\text{SO}_4$  – 0,4 М; концентрация анабазина – 0,8 М; анодная плотность тока – 2,2 А/дм<sup>2</sup>; температура – 40<sup>o</sup>С; количество пропущенного электричества –  $1,8+2Q_{\text{теор}}$ .

### Выводы

Таким образом, проведенные нами исследование показали что при оптимальных условиях проведения процесса электролиза – выход по веществу анабазиновой кислоты составляет – 88,2%, выход по току (ВТ) – 46,5%.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Предпатент РК №10548. Бифлавоноид, проявляющий противоопухолевую активность и Р-витаминную активность / Джакипбекова Н.О. и др. – 15.08.2001. – № 8.
2. Предпатент РК №1102115. Метоксинабазин и способ его получения / Джакипбекова Н.О. и др. – 12.2001. – № 12.
3. Исследования процесса электрохимического синтеза алколюидов группы Д-спартеина с применением нанолекторов / Джакипбекова Н.О., Туребекова Г.Э. и др. // Труды междунар. науч.-практ. конф. – Санкт-Петербург, 2009. – С.127-130.
4. Электрохимия гидросикверцетина / Джакипбекова Н.О. и др. // Ауезовские чтения-2: Сборник труд. междунар. конф. – Шымкент. – 2002. – С.69-72.
5. Электрохимическое поведение салосаина / Джакипбекова Н.О. и др. // Синтез лекарственных веществ из растительного сырья. – Пенза. – 2008. – С.35-38.

Поступила в редакцию 12.01.2012