

ФАРМАКОЛОГИЯ

С. А. Мирзоян, М. С. Рабинович и Ц. А. Амирзаян

Об алкалоидной смеси и индивидуальном алкалоиде — арагадине
из *Cephalaria gigantea*

(Представлено Г. Х. Бунятыаном 22 XII 1947)

В предыдущих сообщениях (С. А. Мирзоян, Г. Д. Ярошенко, Ц. А. Амирзаян и А. И. Сепетчян^(1,2), С. А. Мирзоян, Ц. А. Амирзаян и Е. М. Овян⁽³⁾, С. А. Мирзоян и О. В. Бабасян⁽⁴⁾) были представлены результаты фармакохимического и фармакологического исследований некоторых новых алкалоидосодержащих растений из семейства Dipsacaceae, в частности — *Cephalaria gigantea*, *Cephalaria procera*, *Knautia heterotricha*, *Pteroccephalus plumosus*, *Dipsacus pilosus*, *Dipsacus strigosus*, *Dipsacus laciniatus*. Была выявлена высокая физиологическая активность экстрактов и алкалоидной смеси из лепестков и корней *Cephalaria gigantea*, из соцветия и листьев *Dipsacus pilosus* и *Dipsacus strigosus*. Экстракты и хлоргидрат суммы алкалоидов *Cephalaria gigantea* вызвали ярко положительное инотропное и выраженное положительное хронотропное действие на изолированное сердце и на сердце *in situ* холоднокровных и теплокровных животных.

У децеребрированных и наркотизированных кошек удавалось наблюдать отчетливое прессорное действие, учащение ритма сердца и резкое увеличение амплитуды пульсовой волны. Одновременно отмечалось возбуждение дыхания. В условиях эксперимента на собаках с выведенными мочеточниками, препараты цефаларии оказывали значительное диуретическое действие.

Алкалоидная смесь и экстракты из соцветий и листьев *Dipsacus pilosus* и *Dipsacus strigosus* вызывали глубокие сдвиги в органах кровообращения и дыхания, а также обладали местным анестезирующим действием.

Полученные результаты дали нам основание с одной стороны — передать галеновые препараты *Cephalaria gigantea* на клиническую апробацию, с другой — поставили перед нами неотложную задачу провести дальнейшие углубленные исследования с целью разделения алкалоидной смеси и выделения индивидуальных начал.

Предметом настоящего сообщения являются результаты опытов

по выделению индивидуального алкалоида из корней *Cephalaria gigantea* и выяснению некоторых сторон его физиологического действия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ. Получение алкалоидной смеси. 10 кг корня *Cephalaria gigantea* измельчались и смачивались 10%-м аммиаком, после чего исчерпывающе экстрагировались дихлорэтаном. Дихлорэтановая вытяжка экстрагировалась 10%-м и 5%-м раствором серной кислоты. Сернокислые растворы осторожно на холоде обрабатывались 25%-м аммиаком до щелочной реакции, и основание извлекалось, сначала—эфиром, а затем—хлороформом. Полученные фракции до отгонки просушивались сернокислым натрием.

В дальнейшем, отгоняя эфир, нам удалось получить алкалоидную смесь в виде густоватой массы светло-коричневого цвета, которая, при стоянии, закристаллизовывалась. При отгонке же хлороформа мы получали алкалоидную смесь темно-коричневого цвета, которая, при стоянии, не закристаллизовывалась. Несмотря на многократную обработку маточника эфиром, а затем—хлороформом, тем не менее в маточном растворе оставались алкалоиды, которые нам и удалось извлечь адсорбционным методом при помощи активированного бентонита.

Выделение кристаллического алкалоида. Полученная алкалоидная смесь из эфирной вытяжки светло-коричневого цвета 3,2 кипятилась в смеси петролейного (т. к. 70°) и этилового эфиров. Сливая каждую фракцию указанной смеси и многократно добавляя новые порции растворителей и продолжая кипячение, нам удалось, при выпаривании фракций, получить кристаллический алкалоид светло-желтоватого цвета, в количестве 1,2 г. Для очистки и перекристаллизации, полученные кристаллы подвергались дальнейшей обработке, смесью 10 см³ петролейного эфира и 45 см³ этилового эфира, причем нам удалось получить 0,48 г кристаллического основания с точкой плавления 80—80,5°.

После выпаривания маточника удалось получить еще 0,46 г кристаллического основания, а алкалоидная смесь, обработанная активированным бентонитом, дала нам возможность выделить еще 0,2 г чистого основания с точкой плавления 80—80,5°. Основание хорошо растворяется в ацетоне, спирту и эфире.

Данные элементарного анализа дали следующие результаты:

Основание—3,568 мг : 9,067 мг CO₂ 1,616 H₂O
—3,020 мг : 7,658 мг CO₂ 1,399 H₂O
Основание—5,722 мг : 0,410 мл N₂ (22°—733 мм.)
—4,336 мг : 0,329 мл N₂ (22,5°—743 мм.)

Найдено: % C—69,23
H— 5,12
N— 7,9

Метоксильной и гидроксильной группы не обнаружено.

Пикрат. Основание растворялось в спирту и к спиртовому раствору прибавлялся спиртовый раствор пикриновой кислоты. Вначале выпадал пикрат в виде маслянистой капли, которая тут же переходила в кристаллический порошок. Чистый перекристаллизованный пикрат имеет т. п. 118—120°.

А н а л и з:

Вещество: 2,680 мг : 0,329 мл N₂ (21,5°—739 мм)

3,257 мг : 0,399 мл N₂ (20,5°—738 мм)

Найдено: % N₂—13,83

Хлоргидрат. Основание растворялось в ацетоне и к полученному раствору прибавлялся спиртовый раствор HCl.

С прибавлением спиртового кислого раствора тотчас же выпадали белые кристаллы хлоргидрата.

А н а л и з:

Вещество: 4,930 мг : 3,310 мг AgCl

3,960 мг : 2,614 мг "

Найдено: % хлора—16,47 %

Таким образом, результаты анализа дали нам основание приписать выделенную алкалоиду формулу C₂₁H₁₈N₂O₄, который и был нами назван *арагацином*.

Фармакологические исследования были начаты с определения токсичности арагацина. Токсичность определялась на белых мышах весом 18—20,0. Каждая доза вводилась 3-м животным.

Из легко растворимых кристаллов хлористоводородной соли арагацина ex tempore готовились растворы, которые и вводились под кожу в дозах 0,005 до 0,03 в объеме 0,4 см³ жидкости.

Полученные данные показывают, что наивысшей переносимой дозой для мышей является 0,01, а абсолютно смертельной—0,025—0,03.

Желая в первую очередь выяснить действие хлоргидрата арагацина на кровообращение и дыхание, опыты были проведены на изолированных сердцах холодно и теплокровных животных, на просвете сосудов изолированных органов и на децеребрированных кошках с записью дыхания и кровяного давления.

Как и сумма алкалоидов, растворы хлоргидрата арагацина 1:2000, 1:1000 вызывали выраженное положительное инотропное и хронотропное действие на изолированное сердце лягушки и кошки. Перфузия препарата через изолированное ухо кролика вызывала значительное сужение сосудов.

Опыты на децеребрированных кошках с записью кровяного давления и дыхания, со всей наглядностью показали, что основным носителем свойств суммы алкалоидов из *Cephalaria gigantea* является выделенный алкалоид—*арагацин*.

Дальнейшие данные о механизме действия хлоргидрата арагацина будут предметом специального сообщения.

Выводы. 1. Из корней *Cephalaria gigantea* выделен алкалоид состава $C_{21}H_{18}N_2O_4$, который является новым, неописанным в литературе веществом и назван нами *арагацином*.

2. Предварительными фармакологическими исследованиями показана высокая активность хлоргидрата арагацина на органы кровообращения и дыхания и установлено сходство между действием алкалоидной смеси и индивидуальным алкалоидом.

Институт Физиологии
Академии Наук Армянской ССР
и ВНИХФИ
Ереван, 1947, ноябрь.

Ս. Ն. ՄԻՐՋՈՅԱՆ, Մ. Ս. ՌԱԲԻՆՈՎԻՉ ԵՎ Ծ. Ա. ՍՄԻՐՉԱԴՅԱՆ

Cephalaria gigantea-ից ստացված ալկալոիդային խառնուրդի եւ պարզածին ինգիվիդուալ ալկալոիդի մասին

Նախընթաց հաղորդումների մեջ բերված էին Dipsacaceae ընտանիքից և մասնավորապես *Cephalaria gigantea*, *Cephalaria procera*, *Knautia heterotricha*, *Pterocephalus plumosus*, *Dipsacus pilosus*, *Dipsacus laciniatus*, *Dipsacus strigosus* ալկալոիդ պարունակող բույսերի ֆարմակոթերապև և ֆարմակոլոգիական հետազոտությունների արդյունքները: Ցուցաբերված էր *Cephalaria gigantea* ծաղկաթերթերի ու արմատների, ինչպես նաև *Dipsacus pilosus* ու *Dipsacus strigosus* ծաղկակիցների ու տերևների էքստրակտների և ալկալոիդային խառնուրդի բարձր ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը:

Cephalaria gigantea էքստրակտները և ալկալոիդների գումարի քլորիդը առաջացնում էին ցայտուն դրական ինտերուպ և արտահայտված դրական խրոնոտրոպ ազդեցություն մեկուսացրած սրտի և in situ ստանարյուն ու տաքարյուն կենդանիների սրտի վրա: Դեցերբրացված և նարկոզի ենթարկված կատուների վրա հաջողվեց նկատել պարզորոշ պրենսոր ազդեցություն, սրտի ռիթմի արագացում և պուլսային ալիքի ամպլիտուդայի խիստ ավելացում, միաժամանակ նկատվում էր շնչառության զրգոում: Հանված միզածորանների վրա շնչի վրա կատարված էքսպերիմենտի պայմաններում ցեֆալարիայի պրենպրատները զգալի դիուրետիկ ազդեցություն էին ունենում: *Dipsacus pilosus* և *Dipsacus strigosus* ծաղկակիցների ու տերևների ալկալոիդային խառնուրդը և էքստրակտները առաջացնում էին խոշոր տեղաշարժեր արյան շրջանառության և շնչական օրգաններում, ինչպես նաև ստացված էին տեղական անեզեստիկ ազդեցությամբ:

Ստացված արդյունքները հիմք էին տալիս մեզ, մի կողմից՝ կլինիկական ապրոբացիայի հանձնել *Cephalaria gigantea* պրենպրատներ, մյուս կողմից՝ մեր առաջ անհետաձգելի խնդիր դրեցին շարունակել հետազոտություններ, նպատակ ունենալով բաժանել ալկալոիդային խառնուրդը և ստանալ ինգիվիդուալ սկզբնավորություն:

Տվյալ հաղորդման նյութ են հանդիսանում *Cephalaria gigantea* արմատներից ինգիվիդուալ ալկալոիդ ստանալու ուղղությամբ կատարված փորձերի արդյունքները և պարզելու նրա ֆիզիոլոգիական ազդեցության մի քանի կողմերը:

Նրկարառե փորձերի հիման վրա մեզ հաջողվեց մշակել *Cephalaria gigantea*-ից ալկալոիդային խառնուրդի և բյուրեղական ալկալոիդի ստացման մեթոդիկան, և ստացված բյուրեղական ալկալոիդը ենթարկել տաքրական անալիզի:

Տաքրական անալիզի տվյալները ցույց տվին հետևյալ արդյունքները.

Հիմք—3,568 մգ :	9,067 մգ CO_2	1,616 H_2O
—3,020 մգ :	7,658 մգ CO_2	1,399 H_2O
Հիմք—5,722 մգ :	0,410 մլ N_2	(22°—733 մմ)
—4,336 մգ :	0,329 մլ N_2	(22,5°—743 մմ)

Գտնված է % C—69,23
H— 5,12
N— 7,9

Մետաքսիլ և հիդրոքսիլ խմբեր չեն հայտնաբերված:

Պիկրատ.—Հիմքը լուծվում էր սպիրտի մեջ և սպիրտի լուծույթին ավելացնում պիկ-
րինաթթվի սպիրտային լուծույթ: Սկզբում անջատվում էր ձեթոտ կաթիլի ձևով պիկրատ,
որը անդնուտեղը վեր էր անվում բյուրեղային փոշու: Մաքուր վերաբյուրեղացրած պիկ-
րատն ունի 118—120° հալ. կ.

Ա ն ա լ ի գ.

Նյութը—2,680 մգ : 0,329 մլ (21,5° 730 մմ)

3,257 մգ : 0,399 մլ (20,5° 738 մմ)

Գտնված է % N, 3,83

Քլորհիդրատ.—Հիմքը լուծվում էր ացետոնի մեջ և սառցված լուծույթին ավելաց-
նում էր HCl սպիրտային լուծույթ:

Սպիրտային թթու լուծույթ ավելացնելուն պես խսկույն անջատվում էին քլորհիդ-
րատի սպիտակ բյուրեղներ:

Ա ն ա լ ի գ.

Նյութը—4,930 մգ : 3,310 մգ AgCl

—3,960 մգ : 2,614 մգ

Գտնված է Cl %—16,47

Այսպիսով, անալիզի արդյունքները մեզ հիմք տվին մեր ստացած ալկալոիդին վե-
րագրել $C_{21}H_{18}N_2O_4$ ֆորմուլան, որը և մեր կողմից կոչվեց արագածին:

Ֆարմակոլոգիական հետազոտություններն սկսված էին արագածինի առքսիկակտուն-
թյունը որոշելուց: Տոքսիկականությունը որոշվում էր 18—20,0 քաշ ունեցող սպիտակ
մկներին վրա: Մուրաքանչյուր դոզան ներարկվում էր 3 կենդանու:

Արագածինի քլորջրածնային աղի հեշա լուծվող բյուրեղներից ex tempore պատ-
րաստվում էին լուծույթներ, որոնք ներարկվում էին մաշկի տակ 0,005-ից մինչև 0,03 դո-
զաներով հեղուկի 0,4 մլ³ ծավալով:

Ստացված ավյալները ցույց են տալիս, որ մկների համար բարձրագույն տանելի
դոզան է 0,01, իսկ բացարձակ մահացուն՝ 0,025—0,03:

Ցանկանալով առաջին հերթին պարզել քլորհիդրատ արագածինի ազդեցությունը
արյան շրջանառության և շնչառության վրա, փորձերը կատարվել են սառնարյուն և տաք-
արյուն կենդանիների մեկուսացրած սրտերի վրա, մեկուսացրած օրգանների անոթների
լուսարացվածքների վրա և դեցերեբրացված կաթունների վրա, գրանցելով շնչառության
ու արյան ճնշումը:

Ինչպես և ալկալոիդների գումարը, արագածինի քլորհիդրատի 1:2000, 1:1000 լու-
ծույթները գորտի և կառվի մեկուսացրած սրտի վրա առաջացնում էին արտահայտված
դրական ինտարոպ և խրոնոտրոպ ազդեցություն: Պրեպարատի պերֆուզիան ճագարի մե-
կուսացրած ականջի միջոցով առաջացնում էր անոթների զգալի նեղացում:

Դեցերեբրացված կաթունների վրա արյան ճնշման ու շնչառության գրանցումով կա-
տարված փորձերն ամենայն ակնառությամբ ցույց տվին, որ *Cephalaria gigantea* ալկա-
լոիդների գումարի հատկությունների հիմնական կրողը հանդիսանում է ստացված ալկա-
լոիդ—արագածինը:

Արագածինի քլորհիդրատի ազդեցության մեխանիզմին վերաբերող հետազա տվյալ-
ները հատուկ հաղորդման նյութ կլինեն:

Եզրակացություններ: 1. *Cephalaria gigantea* արմատներից ստացված է $C_{21}H_{18}N_2O_4$
բազադրությամբ ալկալոիդ, որը հանդիսանում է նոր, գրականության մեջ չնկարագրված
նյութ և մեր կողմից կոչված է արագածին:

2. Նախնական ֆարմակոլոգիական հետազոտություններով ցույց է տրված արագա-
ծինի քլորհիդրատի բարձր ակտիվությունը արյան շրջանառության ու շնչառության օր-
գանների վրա և հաստատված է ալկալոիդային խառնուրդի և ինդիվիդուալ ալկալոիդի մի-
ջև եղած նմանությունը:

ЛИТЕРАТУРА

1. С. А. Мирзоян, Г. Д. Ярошенко, Ц. А. Амирзадян и А. И. Сепетчян. ДАН Арм. ССР, 4, № 8, 83, 1946. 2. С. А. Мирзоян, Г. Д. Ярошенко, Ц. А. Амирзадян и А. И. Сепетчян. ДАН Арм. ССР, 5, № 2, 43, 1946. 3. С. А. Мирзоян, Ц. А. Амирзадян и Е. М. Овян. Тр. Ин. Физиологии АН Арм. ССР, 1, 1947. 4. С. А. Мирзоян и О. В. Бабасян. Тр. Ин. Физиологии АН Арм. ССР, 1, 1947.

