

Выделение, химическая модификация и желчегонное действие некоторых ксантоновых производных галении рогатой (*Halenia corniculata*)

© Шишмарева Татьяна Михайловна,*⁺ Танхаева Лариса Максимовна,
Оленников Даниил Николаевич и Николаев Сергей Матвеевич

Учреждение РАН Институт общей и экспериментальной биологии, Сибирское Отделение,
Российская академия наук. Ул. Сахьяновой, 6. г. Улан-Удэ, 670047. Республика Бурятия. Россия.
Тел.: (3012) 43-47-43. E-mail: shishmarevatm@rambler.ru

*Ведущий направление; ⁺Поддерживающий переписку

Ключевые слова: *Halenia corniculata*, *Gentianaceae*, 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксантон, 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантон, алкилирование, ацетилирование, эпихлоргидрин, аминолиз, желчегонное действие.

Аннотация

Исследован состав надземной части галении рогатой (*Halenia corniculata*). Выделены и охарактеризованы два индивидуальных вещества: 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксантон и 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантон. Получены производные выделенных ксантонов, содержащие ацетоксильные, аллилоксильные и аминогидроксиалкилоксильный заместители в положении С-1 и представляющие интерес в качестве потенциальных холесекретиков. Исследовано желчегонное действие 1-гидрокси-, 1-ацетокси- и 1-аллилоксизамещенных ксантонов.

Введение

Галения рогатая [*Halenia corniculata* (L.) Cornaz] – однолетнее растение семейства Горечавковые (*Gentianaceae*). Ареал вида охватывает в пределах России следующие районы: Европейская часть (Волжско-Камский), Западная Сибирь (Обский, Алтайский), Восточная Сибирь (Лено-Колымский, Ангара-Саянский, Даурский), Дальний Восток (Охотский, Камчатский, Амурский, Приморский, Сахалинский, Курильский) [1-3]. За рубежом *H. corniculata* произрастает в Монголии и Маньчжурии [4].

H. corniculata – лекарственное растение, обладающее желчегонным, седативным, диуретическим, жаропонижающим, возбуждающим аппетит действием [1-3]. Надземная часть *H. corniculata* применяется в тибетской медицине в качестве сырья *gser tig* и ее назначают для лечения «жара желчи и заразы», при неврастении, гастрите, воспалительных заболеваниях кишечника, болезнях печени и желчевыводящих путей [5-11]. В народной медицине настои и настойку рекомендуют в качестве возбуждающего аппетит и регулирующего пищеварение средства, а также при гастритах, болях в области желудка, заболеваниях печени, колитах и энтероколитах, как седативное при неврозах и стенокардии [2,12]. Полифенольный комплекс из *H. corniculata* обладает антиоксидантным и гепатопротекторным действием [13]. Экспериментально подтверждено, что индивидуальные ксантоны *H. corniculata* оказывают гепатопротекторное действие, обусловленное их мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием [14]. Установлено, что отвар *H. corniculata* оказывает тонизирующее действие на центральную нервную систему, а водный экстракт – антипротозойное действие [15].

В растении обнаружены следующие ксантоновые производные¹: 1-ОН-2,3,5-три-МеО-, 1,2,3-три-ОН-5-МеО-, 1-ОН-2,3,4,5-тетра-МеО-, 1-ОН-2,3,4,7-тетра-МеО-, 1-ОН-2,3,5,7-тетра-МеО-, 1,3-ди-ОН-2,4,5,7-тетра-МеО-, 1,7-ди-ОН-2,3-ди-МеО-, 1,7-ди-ОН-2,3,4,5-тетра-МеО-,

¹ Gen – гентиобиозил, Glcp – глюкопиранозил, МеО – метокси, ОН – гидроксиль, Pri – примверозил.

1-ОН-2,3,4,5,7-пента-МеО-, 1-ОН-2,7-ди-МеО-3-*O*- β -D-Glcp-, 1-*O*-Pri-2,3,5-три-МеО-, 1-*O*-Pri-2,3,7-три-МеО-, 1-*O*-Pri-2,3,4,5-тетра-МеО-, 1-*O*-Pri-2,3,4,7-тетра-МеО-, 1-*O*-Pri-2,3,5,7-тетра-МеО-, 1-*O*-Pri-2,3,4,5,7-пента-МеО-, 1-*O*-Pri-2,3,4,5-тетра-МеО-7-ОН-, 1-*O*-Gen-2,3,7-три-МеО-, 1-*O*-Gen-2,3,4,7-тетра-МеО-, 1-*O*-Gen-2,3,4,5,7-пента-МеО-, 1-*O*-Gen-2,3,4,5-тетра-МеО-7-ОН-ксантоны [16-22]; флавоноиды: лютеолин, цинарозид, ориентин и 7-*O*-Pri-лютеолин [16, 22, 23]; секоиридоиды (корникулозид) [21, 22]; алкалоиды, эфирные масла и дубильные вещества [24]. Известно, что природные ксантоны и их синтетические производные обладают весьма широким диапазоном фармакологического действия, в т.ч. антидепрессантным, противовоспалительным, антимикробным, кардиотоническим, диуретическим, противовирусным, желчегонным и психотропным видами активности [14, 25-33]. Установлено также стимулирующее действие аминзамещенных производных ксантонов на центральную нервную систему [31, 34]; обнаружено противотуберкулезное, противовоспалительное и противоопухолевое действие [25, 26, 35-40].

Целью настоящего исследования является выделение доминирующих ксантонов (1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксанта и 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксанта) из надземной части *H. corniculata*, химическая модификация производных указанных ксантонов, содержащих различные заместители в положении С-1 и исследование желчегонной активности полученных соединений.

Экспериментальная часть

Надземная часть *H. corniculata* была собрана в августе 2001-2003 гг. в период цветения в Кабанском и Иволгинском районах (респ. Бурятия).

КХ проводили на SiO₂ (L 100/400), ТСХ – на пластинах *Silufol*. Системы растворителей: гексан-EtAc 7:3 – I, гексан-EtAc 6:4 – II, вода-EtAc 2:1 – III; детектор – 5% AlCl₃ в 96% EtOH. Окончание реакции устанавливали с помощью ТСХ в системе растворителей I по исчезновению исходного соединения. Температуру плавления определяли на микронагревательном столике (*Kofler*). ИК-спектры регистрировали на спектрометре *Vector 22 (Bruker)* в таблетке с KBr. УФ-спектры поглощения записывали на спектрофотометре *8453 UV-Vis (Hewlett-Packard)* в 96% этаноле. Для определения молекулярных масс и элементного состава использовали МС-спектрометр высокого разрешения MAT 8200 (*Finnigan*). Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре *AC 200 (Bruker)*. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ¹H соединений 7-9 использовали метод COSY Н-Н корреляционной спектроскопии. Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ¹³C определяли по стандартным методикам снятия спектров в режиме *J*-модуляции (*J*-MOD). ВЭЖХ проводили с использованием микроколоночного жидкостного хроматографа *Милихром А-02 (Эконова)*; подвижная фаза – 0.1% ТФУ в MeOH; колонка *ProntoSIL-120-5-C-18 AQ* (2×75 мм, 5 мкм), 35 °С, ν 150 мкл/мин; УФ-детектор 244, 260, 320 нм.

Эксперименты по определению желчегонного действия указанных веществ проводили на белых крысах линии *Wistar* обоего пола массой 180-200 г. Желчь получали в условиях острых опытов по общепринятой методике [41]. Ксантоны вводили наркотизированным гексеналом животным в дозах 10-100 мг/кг в виде водного раствора однократно в двенадцатиперстную кишку. Крысам контрольной группы вводили очищенную воду в эквивалентном количестве. Степень выраженности желчегонного действия оценивали по приросту скорости секреции и общему количеству выделенной желчи, а также по содержанию в ней основных ингредиентов: желчных кислот, холестерина [42] и билирубина [43]. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием критерия Стьюдента.

Экстракция и фракционирование *H. corniculata*. 1.5 кг воздушно-сухой измельченной надземной части *H. corniculata* (2-3 мм) подвергали 5-кратной экстракции 70% этанолом при комнатной температуре (1:12, 72 ч). Объединенные извлечения концентрировали в вакууме до водного остатка (0.5 л), который последовательно обрабатывали CHCl₃ (25×200 мл) и EtOAc (25×300 мл). Органические извлечения концентрировали в вакууме досуха. Получено 99.6 г и 53.1 г CHCl₃- и EtOAc-фракций, соответственно.

Разделение CHCl₃-фракции. CHCl₃-фракцию (99.6 г) растворяли в минимальном объеме CHCl₃, смешивали с силикагелем (61.8 г) и высушивали. Разделение данной смеси проводили двумя способами.

Способ I. 31 г смеси хроматографировали на колонке (4×50 см) с силикагелем в соотношении 1:10 к разделяемой сумме веществ. Элюирование проводили в градиентной системе CHCl₃-EtOH с постепенным увеличением содержания EtOH. Контроль за разделением веществ осуществляли с помощью ТСХ в системе растворителей I. Собрано 60 фракций по 100 мл. Фракции 5-15 содержали доминирующий ксантоновый агликон 2. После перекристаллизации из EtOH получено 115 мг 2.

Способ II. 40 г смеси хроматографировали на колонке (6.5×53 см) с силикагелем в соотношении 1:10 к разделяемой сумме веществ. Элюирование проводили системой растворителей I, а затем в

градиентной системе CHCl_3 -EtOH с постепенным увеличением содержания EtOH. Контроль за разделением веществ осуществляли с помощью ТСХ в системе растворителей I. Собрано 115 фракций по 100 мл. Фракции 9-34 содержали доминирующий ксантоновый агликон (**2**). Фракции 14-18 содержали хроматографически чистый **2**, который после перекристаллизации из EtOH был получен в количестве 703 мг. Из фракций 31-38 после удаления растворителя был выделен второй доминирующий ксантоновый агликон **1** в количестве 524 мг.

1-Гидрокси-2,3,5-триметоксиксантон (1). Т.пл. 189-190 °C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 742, 792, 840, 959, 993, 1088, 1497, 1585, 1611 ($\text{C}=\text{C}$), 1658 ($\text{C}=\text{O}$). УФ спектр, λ_{max} (MeOH), нм ($\lg \epsilon$): 220, 245, 253 пл., 273 пл., 306, 360 нм. Масс-спектр, m/z (%): 302 (91.22), 287 (100), 273 (13.75), 259 (63.72), 244 (10.52), 216 (16.86), 122 (11.71). $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_6$. Расч. m/z : 302.07903. Эксп. m/z : 302.07884. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3.90 (3H, с, OCH_3), 3.92 (3H, с, OCH_3), 4.00 (3H, с, OCH_3), 6.58 (1H, с, H-4), 7.2 (1H, дд, J 7.5, J 1.8, H-6), 7.27 (1H, т, J 7.5, H-7), 7.78 (1H, дд, J 7.5, 1.8, H-8), 12.73 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 56.27 (CH_3), 56.32 (CH_3), 60.74 (CH_3), 90.82 (C-4), 104.18 (C-8a), 115.42 (C-6), 116.55 (C-7), 121.06 (C-5a), 123.45 (C-8), 131.86 (C-4a), 146.18 (C-1a), 148.17 (C-5), 153.04 (C-3), 154.00 (C-2), 159.90 (C-1), 180.97 (C-9).

1-Гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантон (2). Т.пл. 146-147 °C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 721, 778, 843, 951, 991, 1052, 1502, 1587, 1610 ($\text{C}=\text{C}$), 1655 ($\text{C}=\text{O}$). УФ спектр: λ_{max} (MeOH), нм ($\lg \epsilon$): 244, 260, 275 пл., 314, 378 нм. Масс-спектр, m/z (%): 347 (13.55), 332 (83.87), 317 (100), 302 (13.27), 289 (10.83), 259 (11.17), 175 (11.68). $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_7$. Расч. m/z : 332.08959. Эксп. m/z : 332.08801. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3.92 (3H, с, OCH_3), 4.00 (6H, с, $2 \times \text{OCH}_3$), 4.12 (3H, с, OCH_3), 7.22 (2H, м, H-6,7), 7.77 (1H, дд, J 7.5, 2.0, H-8), 12.55 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 56.42 (CH_3), 61.47 (CH_3), 61.72 ($2 \times \text{CH}_3$), 95.12 (C-4), 106.79 (C-8a), 115.92 (C-6), 116.49 (C-7), 120.83 (C-5a), 123.56 (C-8), 132.69 (C-4a), 135.42 (C-1a), 145.62 (C-5), 148.66 (C-3), 150.49 (C-2), 154.08 (C-1), 181.58 (C-9).

Разделение EtOAc-фракции. EtOAc-фракцию (53.1 г) растворяли в минимальном объеме EtOAc, смешивали с силикагелем и высушивали. 1 г смеси хроматографировали на колонке (2×50 см) с силикагелем в соотношении 1:15 к разделяемой сумме веществ. Элюирование проводили последовательно CHCl_3 , EtOAc и EtOH. Контроль за разделением веществ осуществляли с помощью ТСХ в системе растворителей I. Собирали фракции по 10 мл. Фракции, полученные элюированием CHCl_3 , концентрировали досуха. Сухой остаток (0.07 г) содержал ксантон **2**, который по данным ЯМР ^1H не превышает 10% от веса данной фракции. Фракции, полученные элюированием EtOAc, содержали лютеолин.

Ацетилирование 1. В грушевидную колбу вместимостью 25 мл, снабженную обратным холодильником, вносили 0.25 г (0.0008 моль) **1** и 2 мл уксусного ангидрида. К полученному раствору добавляли 1 каплю пиридина и смесь нагревали на глицериновой бане в течение 10 часов при 130-140 °C. По истечении указанного времени к реакционной смеси добавляли 3 мл холодной воды и перемешивали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром этиловым и высушивали. Получено 0.26 г вещества **3** (выход 90.39% от теоретического).

1-Ацетокси-2,3,5-триметоксиксантон (3). Т.пл. 168-169 °C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 721, 752, 791, 988 (Ar); 1567, 1595, 1610, 1622 ($\text{C}=\text{C}$); 1650, 1760 ($\text{C}=\text{O}$). УФ спектр, λ_{max} (MeOH), нм ($\lg \epsilon$): 222 (4.09), 248 (4.75), 267 (4.21), 300 (3.45), 343 (3.24). Масс-спектр, m/z (%): 344 (6.83), 302 (100), 287 (92.95), 273 (17.26), 259 (40.72), 216 (13.48), 151 (13.14), 93 (17.84), 43 (20.62), 28 (25.34). $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_7$. Расч. m/z : 344.08959. Эксп. m/z : 344.08804. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.51 (3H, с, CH_3CO), 3.84 (3H, с, OCH_3), 3.96 (3H, с, OCH_3), 3.98 (3H, с, OCH_3), 6.95 (1H, с, H-4), 7.20 (2H, м, H-6, H-7), 7.77 (1H, дд, J 7.5, 1.5, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 20.90 (CH_3), 56.29 (OCH_3), 56.33 (OCH_3), 61.37 (OCH_3), 98.26 (C-4), 109.08 (C-8a), 114.78 (C-6), 117.25 (C-7), 122.79 (C-10a), 123.32 (C-8), 138.80 (C-4a), 142.69 (C-3), 145.53 (C-9a), 148.05 (C-5), 153.82 (C-2), 158.53 (C-1), 169.27 ($\text{C}=\text{O}$), 174.79 (C-9).

Ацетилирование 2. В грушевидную колбу вместимостью 25 мл, снабженную обратным холодильником, вносили 0.5 г (0.0015 моль) **2** и 3 мл уксусного ангидрида. К полученному раствору добавляли 1 каплю пиридина и смесь нагревали на глицериновой бане в течение 10 часов при 120-140 °C. По истечении указанного времени к реакционной смеси добавляли 5 мл холодной воды и перемешивали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром этиловым и высушивали. Получено 0.51 г вещества **4** (выход 90.54% от теоретического).

1-Ацетокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантон (4). Т.пл. 139-141 °C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 736, 752, 877, 985, 1500, 1596 ($\text{C}=\text{C}$); 1654, 1771 ($\text{C}=\text{O}$). УФ спектр, λ_{max} (MeOH), нм ($\lg \epsilon$): 240 (4.18), 252 (4.56), 289 (4.08), 355 (3.62). Масс-спектр, m/z (%): 374 (5.17), 362 (25.39), 347 (27.95), 332 (93), 317 (100), 43 (19.57). $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_8$. Расч. m/z : 374.10016. Эксп. m/z : 374.09640. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.,

ВЫДЕЛЕНИЕ, ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ И ЖЕЛЧЕГОННОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ... 58-67
J, Гц): 2.49 (3H, с, CH_3CO), 3.86 (3H, с, OCH_3), 3.99 (3H, с, OCH_3), 4.10 (3H, с, OCH_3), 4.12 (3H, с, OCH_3), 7.17 (1H, д.д, *J* 7.8, 1.5, H-6), 7.23 (1H, д.д, *J* 7.8, 7.5, H-7), 7.77 (1H, д.д, *J* 7.5, 1.5, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 20.82 (CH_3), 56.35 (OCH_3), 61.47 (OCH_3), 61.66 (OCH_3), 61.72 (OCH_3), 95.76 (C-4), 106.05 (C-8a), 115.16 (C-6), 117.04 (C-7), 122.50 (C-10a), 123.46 (C-8), 138.00 (C-4a), 139.34 (C-3), 142.05 (C-9a), 145.51 (C-5), 147.40 (C-2), 151.89 (C-1), 169.49 (C=O), 175.11 (C-9).

Аллилирование 1. В грушевидной колбе вместимостью 25 мл, снабженной обратным холодильником, растворяли 0.5 г (0.002 моль) **1** в 65 мл абсолютного ацетона. К полученному раствору добавляли 2 мл аллилбромид и 2.5 г свежепрокаленного измельченного карбоната калия. Смесь нагревали на глицериновой бане в течение 12 часов при 55-65 °С. По истечении указанного времени реакционную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали до полного удаления растворителя. После перекристаллизации из CCl_4 , выпавшие кристаллы отфильтровывали и высушивали. Получено 0.54 г вещества **5** (выход 95.36% от теоретического).

1-Аллилокси-2,3,5-триметоксиксантон (5). Т.пл. 154-156 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 735, 790, 993 (Ar); 1567, 1604, 1619 (C=C); 1655 (C=O). УФ спектр, λ_{max} (MeOH), нм (lg ϵ): 222 (4.12), 249 (4.44), 270 пл. (3.69), 285 (4.32), 344 (3.68). Масс-спектр, m/z (%): 342 (16.79), 327 (100), 311 (22.78), 299 (44.55), 285 (29.25), 122 (14.41), 107 (12.22), 93 (46.93), 77 (17.45), 41 (41.60), 28 (37.31). $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6$. Расч. m/z : 342.11033. Эксп. m/z : 342.10978. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., *J*, Гц): 3.87 (3H, с, OCH_3), 3.94 (3H, с, OCH_3), 4.09 (3H, с, OCH_3), 4.66 (2H, м, CH_2), 5.22 (1H, м, CH_2 =), 5.40 (1H, м, CH_2 =), 6.15-6.34 (1H, м, CH =), 6.38 (1H, с, H-4), 7.13 (1H, д.д, *J* 7.5, 1.8, H-6), 7.22 (1H, т, *J* 7.5, H-7), 7.83 (1H, д.д, *J* 7.5, 1.8, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 56.22 (OCH_3), 56.27 (OCH_3), 61.29 (OCH_3), 75.47 (CH_2), 96.36 (C-4), 110.85 (C-8a), 114.37 (C-6), 117.47 (C-7), 117.76 (CH_2 =), 123.11 (C-8), 123.21 (C-10a), 134.18 (CH =), 139.76 (C-4a), 145.29 (C-9a), 147.91 (C-5), 151.86 (C-3), 154.15 (C-2), 158.45 (C-1), 175.06 (C-9).

Аллилирование 2. В грушевидной колбе вместимостью 25 мл, снабженной обратным холодильником, растворяли 1.0 г (0.003 моль) **2** в 130 мл абсолютного ацетона. К полученному раствору добавляли 4 мл аллилбромид и 5.0 г свежепрокаленного измельченного карбоната калия. Смесь нагревали на глицериновой бане в течение 12 часов при 55-65 °С. По истечении указанного времени реакционную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали до полного удаления растворителя. После перекристаллизации из CCl_4 , выпавшие кристаллы отфильтровывали и высушивали. Получено 1.05 г вещества **6** (выход 93.81% от теоретического).

1-Аллилокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантон (6). Т.пл. 118-120 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 723, 747, 780, 895, 927, 986, 1500, 1586, 1600 (C=C); 1658 (C=O). УФ спектр, λ_{max} (MeOH), нм (lg ϵ): 240 (4.12), 253 (4.35), 293 (3.83), 356 (3.36). Масс-спектр, m/z (%): 372 (36.38), 357 (100), 343 (19.60), 331 (63.26), 329 (17.01), 303 (37.11), 275 (15.49), 273 (17.99), 260 (12.74), 245 (34.25), 41 (16.46). $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_7$. Расч. m/z : 372.12089. Эксп. m/z : 372.11934. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., *J*, Гц): 3.91 (3H, с, OCH_3), 4.00 (3H, с, OCH_3), 4.06 (3H, с, OCH_3), 4.10 (3H, с, OCH_3), 4.62 (2H, д, *J* 6.0, CH_2), 5.23 (1H, м, CH_2 =), 5.42 (1H, м, CH_2 =), 6.15-6.33 (1H, м, CH =), 7.17 (1H, д.д, *J* 7.8, 1.5, H-6), 7.23 (1H, т, *J* 7.8, H-7), 7.84 (1H, д.д, *J* 7.8, *J*=1.5, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 56.34 (OCH_3), 61.46 (OCH_3), 61.66 (OCH_3), 61.57 (OCH_3), 96.06 (C-4), 75.52 (CH_2), 105.68 (C-8a), 114.84 (C-6), 117.29 (C-7), 117.61 (CH_2 =), 122.97 (C-10a), 123.21 (C-8), 134.23 (CH =), 137.61 (C-4a), 147.54 (C-9a), 148.44 (C-5), 149.48 (C-3), 151.97 (C-2), 155.79 (C-1), 175.37 (C-9).

Эпоксидирование 1. В конической колбе вместимостью 25 мл, снабженной обратным холодильником, растворяли 0.2 г (0.0007 моль) **1** в 1.1 мл эпихлоргидрина на магнитной мешалке при нагревании. К полученному раствору добавляли 0.02 г хлорида бензилтриметиламмония и реакционную смесь кипятили (120 °С) в течение 1.5 часов. По истечении указанного времени реакционную смесь охлаждали, помещали в делительную воронку вместимостью 10 мл, добавляли 1 мл воды, встряхивали и экстрагировали хлористым метиленом (3×7 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой и высушивали с помощью сульфата магния. Растворитель отгоняли, к остатку добавляли эфир этиловый, полученные кристаллы отфильтровывали и высушивали. Получено 0.16 г вещества (**7**) (выход 67.51% от теоретического).

(2S)- и (2R)-1-(2',3'-эпоксипропокси)-2,3,5-триметоксиксантонов (7a), (7b). Т.пл. 147-149 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., *J*, Гц): 2.72 (1H, м, J_{gem} 10.3, H-3), 2.85 (1H, м, J_{gem} 10.3, H-3), 3.55 (1H, м, H-2' для (**7a**)), 3.73 (1H, м, H-2' для (**7b**)), 3.86, 3.96, 3.99 (три с по 3H, OCH_3 для (**7b**)), 3.90, 3.95, 3.99 (три с по 3H, OCH_3 для (**7a**)), 4.16 и 4.30 (2H, м, H-1' для (**7a**)), 4.33 и 4.56 (2H, м, H-1' для (**7b**)), 6.85 (1H, с, H-4), 7.22 (2H, м, H-6, H-7), 7.88 (1H, д.д, *J* 7.8, 1.8, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): для (*S*)-(**7a**): 44.51 (C-3'), 50.39 (C-2'), 56.20 (OCH_3), 56.27 (OCH_3), 61.33 (OCH_3), 75.49 (C-1'), 96.59 (C-4), 110.46 (C-8a), 114.41 (C-6), 117.28 (C-7), 123.06 (C-10a), 123.13 (C-8), 139.64 (C-4a), 145.25 (C-9a), 147.90 (C-5), 151.66 (C-3), 154.09 (C-2), 158.47 (C-1), 174.99 (C-9); для (*R*)-(**7b**): 43.83 (C-

3'), 50.39 (C-2'), 56.27 (OCH₃), 60.91 (OCH₃), 61.33 (OCH₃), 75.44 (C-1'), 96.24 (C-4), 109.20 (C-8a), 114.72 (C-6), 117.51 (C-7), 122.76 (C-10a), 123.30 (C-8), 138.94 (C-4a), 145.25 (C-9a), 147.80 (C-5), 152.20 (C-3), 154.28 (C-2), 158.93 (C-1), 176.25 (C-9).

Эпоксидирование 2. В конической колбе вместимостью 25 мл, снабженной обратным холодильником, растворяли 0.35 г (0.0011 моль) **2** в 1.8 мл эпихлоргидрина на магнитной мешалке при нагревании. К полученному раствору добавляли 0.035 г хлорида бензилтриметиламмония и реакционную смесь кипятили (120 °C) в течение 1.5 часов. По истечении указанного времени реакционную смесь охлаждали, помещали в делительную воронку вместимостью 10 мл, добавляли 2 мл воды, встряхивали и экстрагировали хлористым метиленом (3×7 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой и высушивали с помощью сульфата магния. Растворитель отгоняли, к остатку добавляли эфир этиловый, полученные кристаллы отфильтровывали и высушивали. Получено 0.28 г вещества **8** (выход 68.46% от теоретического).

(2S)- и (2R)-1-(2',3'-эпоксипропокс)-2,3,4,5-триметоксиксантоны (8a), (8b). Т.пл. 101-103 °C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 747, 911, 1500, 1592, 1610 (C=C); 856, 989, 1057, 1096, 1275 (C-O-C); 1657 (C=O). УФ спектр, λ_{max} (MeOH), нм (lg ϵ): 245 пл. (4.06), 254 (4.18), 292 (3.75), 357 (3.82). Масс-спектр, m/z (%): 388 (31), 371 (43), 347 (31), 341 (22), 332 (55), 327 (20), 317 (100), 287 (13), 259 (14), 245 (19). C₂₀H₂₀O₈. Расч. m/z: 388.11580. Эксп. m/z: 388.11527. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J, Гц): 2.73 (1H, м, J_{gem} 10.5, H-3), 2.87 (1H, м, J_{gem} 10.5, H-3), 3.55 (1H, м, H-2' для **(8a)**), 3.73 (1H, м, H-2' для **(8b)**), 3.89, 3.94, 4.04, 4.11 (четыре с по 3H, OCH₃ для **(8b)**), 3.92, 3.98, 4.05, 4.09 (четыре с по 3H, OCH₃ для **(8a)**), 4.10 и 4.28 (2H, м, H-1' для **(8a)**), 4.30 и 4.50 (2H, м, H-1' для **(8b)**), 7.20 (2H, м, H-6, H-7), 7.80 (1H, д.д, J 7.8, 1.8, H-8). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): для (S)-**(8a)**: 44.52 (C-3'), 50.45 (C-2'), 56.34 (OCH₃), 61.54 (OCH₃), 61.74 (OCH₃), 75.66 (C-1'), 96.65 (C-4), 112.43 (C-8a), 114.86 (C-6), 117.39 (C-7), 122.87 (C-10a), 123.34 (C-8), 137.85 (C-4a), 143.09 (C-9a), 145.37 (C-5), 147.39 (C-3), 148.47 (C-2), 152.04 (C-1), 175.47 (C-9); для (R)-**(8b)**: 43.85 (C-3'), 50.45 (C-2'), 55.69 (OCH₃), 61.36 (OCH₃), 61.74 (OCH₃), 75.66 (C-1'), 95.86 (C-4), 111.98 (C-8a), 115.16 (C-6), 117.43 (C-7), 122.59 (C-10a), 123.53 (C-8), 137.85 (C-4a), 143.09 (C-9a), 145.37 (C-5), 147.48 (C-3), 147.96 (C-2), 151.64 (C-1), 175.07 (C-9).

Аминолиз соединения 7. В грушевидную колбу вместимостью 25 мл, снабженную обратным холодильником, вносили 0.14 г (0.0004 моль) **7** и 1 мл бензиламина, полученную смесь нагревали на глицериновой бане при 100-110 °C в течение 6 часов. По истечении указанного времени реакционную смесь охлаждали, помещали в делительную воронку вместимостью 10 мл, добавляли 3 мл системы растворителей III и 0.12 мл уксусной кислоты, встряхивали. Полученную смесь промывали уксусной кислотой до pH 7.0. Водную фазу отделяли, обрабатывали аммиаком до pH 9.0 и экстрагировали хлористым метиленом (5×3 мл). Органическую фазу отделяли и высушивали сульфатом магния. Растворитель отгоняли, маслянистую жидкость обрабатывали смесью этилацетата и эфира этилового. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Получено 0.07 г вещества **9** (выход 38.89% от теоретического).

1-(3'-Бензиламино-2'-гидрокси)-пропокс-2,3,5-триметоксиксантон (9). Т.пл. 116-118 °C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 701, 752, 792, 898, 981, 1500, 1599, 1635 (C=C); 1097 (C-O-C); 1660 (C=O); 1563, 1635, 3200, 3320 (C-NH-C); 3441, 3538 (OH). УФ спектр, λ_{max} (MeOH), нм (lg ϵ): 225 пл. (4.16), 250 (4.81), 289 (4.04), 346 (3.64). Масс-спектр, m/z (%): 345 (30.44) [M-PhCH₂NCH₂], 303 (37.09), 302 (100), 287 (63.67), 259 (18.50), 91 (53.93). Найдено, %: C 64.51; H 5.81; N 3.12. C₂₆H₂₇O₈N. Вычислено, %: C 64.86; H 5.61; N 2.91. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J, Гц): 2.88 (2H, м, H-3), 3.85 (3H, с, OCH₃), 3.90 (2H, м, CH₂Ph), 3.94 (2H, м, NH, OH), 3.95 (3H, с, OCH₃), 4.01 (3H, с, OCH₃), 4.14 (1H, д.д, J 4.8, 1.2, H-1'), 4.17 (1H, м, H-2'), 4.51 (1H, д.д, J 4.8, 1.2, H-1'), 6.85 (1H, с, H-4), 7.17-7.40 (7H, м, H-6, H-7 и Ph), 7.83 (1H, д.д, J 7.8, 1.8, H-8). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 51.07 (C-5'), 53.65 (C-3'), 56.31 (OCH₃), 56.31 (OCH₃), 61.04 (OCH₃), 68.66 (C-2'), 77.91 (C-1'), 96.24 (C-4), 109.83 (C-8a), 114.83 (C-6), 117.68 (C-7), 122.95 (C-10a), 123.32 (C-8), 126.99 (Ph, C-4''), 128.27 (Ph, C-5'',6''), 128.31 (Ph, C-2'',3''), 139.09 (Ph, C-1''), 139.14 (C-4a), 145.41 (C-9a), 147.93 (C-5), 152.34 (C-3), 154.39 (C-2), 158.99 (C-1), 176.28 (C-9).

Результаты и их обсуждение

В результате экстракции, фракционирования и хроматографического разделения из наземной части *H. corniculata* было выделено два соединения: 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксантон (**1**) и 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантон (**2**). Вещества **1** и **2** были использованы в качестве модельных соединений для химической модификации, с целью получения холесекретиков. Выход индивидуальных ксантонов **1** и **2** из хлороформного извлечения составил

ВЫДЕЛЕНИЕ, ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ И ЖЕЛЧЕГОННОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ... 58-67
2.26 и 3.77% от массы извлечения и 0.15 и 0.25% от массы возд.-сух. сырья, соответственно. Чистота выделенных соединений по данным ВЭЖХ составила 96.87 и 95.22% для **1** и **2**, соответственно.

Приступая к синтезу новых производных ксантона на основе **1** и **2** перед нами стояла задача получения соединений с большей биологической активностью, чем у исходных веществ. Достичь поставленной задачи возможно путем присоединения к ксантоновому ядру различных по характеру заместителей. Наличие гидроксильной группы в положении С-1 выделенных ксантоновых соединений позволило получить ацетокси-, аллилокси-, эпокси- и аминопроизводные **1** и **2** (рисунок).

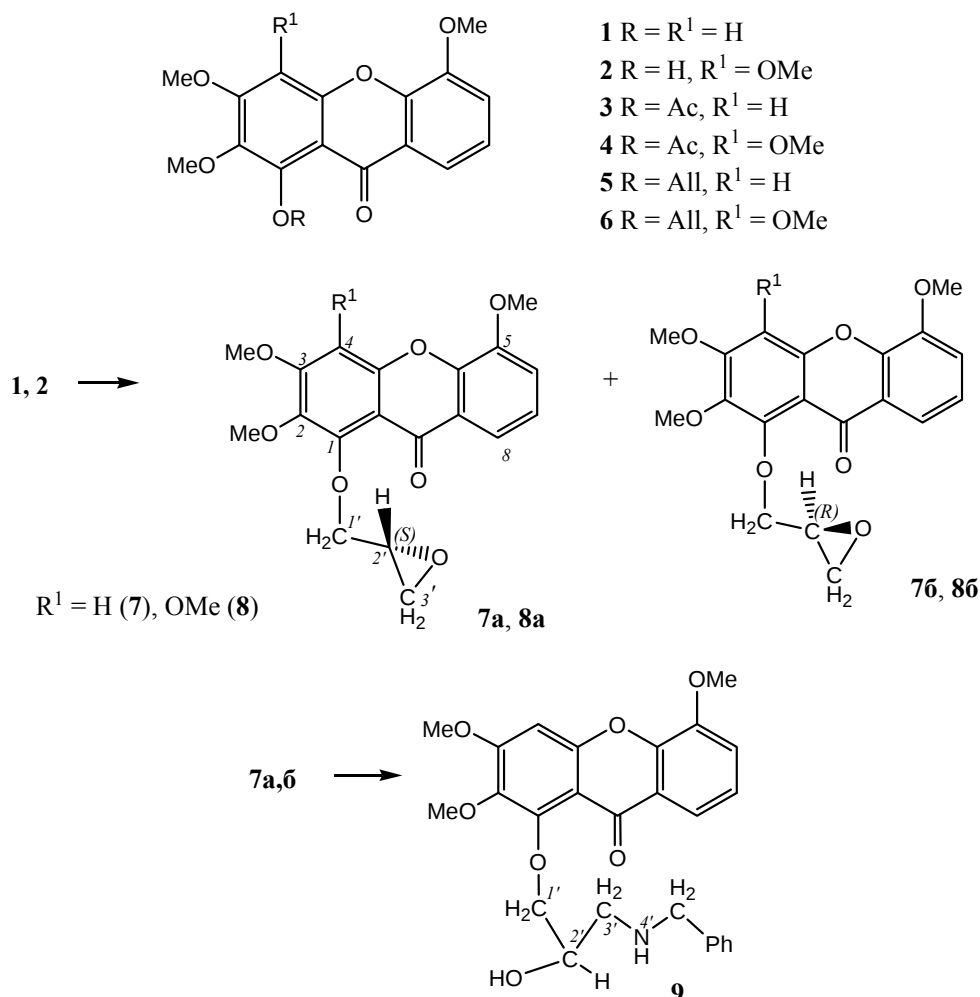


Рисунок. Химическая модификация ксантоновых соединений **1** и **2**

Так, ацетилирование **1** и **2** в стандартных условиях ($Py-Ac_2O$) привело к образованию 1-ацетокси-2,3,5-триметоксиксантона (**3**) и 1-ацетокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантона (**4**) с выходами 90.4 и 88.6%, соответственно. Алкилированием ксантонов **1** и **2** аллилбромидом в ацетоне в присутствии карбоната калия [44] получили 1-аллилокси-2,3,5-триметоксиксантон (**5**) (95.5%) и 1-аллилокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантон (**6**) (92.8%). Алкилированием ксантонов **1** и **2** эпихлоргидрином при непродолжительном нагревании в присутствии катализатора межфазного переноса (0.1 экв.) [45] образуются смеси (2*S*)- и (2*R*)-1-(2',3'-эпоксипропокси)-2,3,5-триметоксиксантонов **7a**, **7b** и (2*S*)- и (2*R*)-1-(2',3'-эпоксипропокси)-2,3,4,5-тетраметоксиксантонов **8a**, **8b** с общим выходом 67-69%. Аминолиз эпоксидов **7a**, **7b** с бензиламином по методике [46] приводит к индивидуальному 1-(3'-бензиламино-2'-гидрокси)-пропокси-2,3,5-триметоксиксантону (**9**).

Теоретически направление раскрытия оксиранового цикла под действием аминов может быть двояким: как по правилу Красуского со стороны α -углеродного атома трехчленного цикла, так и против правила с образованием изомерного продукта реакции; не исключена

также возможность олигомеризации [47]. Известно, что при наличии у оксиранового цикла заместителя, проявляющего отрицательный индуктивный эффект, реакция между нуклеофильным реагентом и α -окисью приводит лишь к продукту нормального строения [48]. Полученные нами результаты подтвердили это правило: раскрытие гетероцикла протекает исключительно по правилу Красуского с образованием одного изомерного продукта реакции.

На основании спектральных данных установлено строение полученных соединений. Образование смеси диастереоизомерных эпоксидов **7a**, **7b** и **8a**, **8b** следует из данных спектров ЯМР. Так, спектр ЯМР ^1H продуктов **7a**, **7b** содержит набор однопротонных мультиплетных сигналов протонов Н-1' и Н-2' с центрами 3.55, 4.16, 4.30 м.д. для 2'-(*S*)-диастереомера и 3.73, 4.33 и 4.56 м.д. для 2'-(*R*)-диастереоизомера. Соотношение диастереомеров в продуктах реакции определяли по соотношению интегральных интенсивностей сигналов указанных протонов. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается удвоение сигналов атомов углерода ксантонового остова. Наибольшее различие ($\Delta\delta > 1.0$ м.д.) испытывают сигналы атомов углерода С-9 (δ 176.25, 174.99 м.д.) и С-8a (δ 110.46, 109.20 м.д.) (для **7a**, **7b**).

В спектре ЯМР ^1H индивидуального продукта раскрытия эпоксидного цикла **9** обнаруживается наличие сигналов протонов бензольного кольца, протоны при С-1' являются магнитно неэквивалентными и расположены при 4.51 (д.д, J 4.8, 1.2 Гц) и 4.14 (д.д, J 4.8, 1.2 Гц) м.д. Протон при атоме С-2' резонирует мультиплетом при 4.17 м.д. Протоны CH_2 -групп С-3' и С-4' представлены узкими мультиплетами при 2.89 и 3.91 м.д. соответственно.

Фармакологическая активность

В результате проведенных исследований установлено, что указанные природные ксантоны обладают желчегонной активностью, а их модифицированные производные проявляют повышенную желчегонную активность. При введении крысам вещества **1** в дозе 10 мг/кг через 1 час после его введения скорость секреции желчи по сравнению с таковой у крыс контрольной группы повышалась на 19.5%. Увеличение дозы ксантона **1** до 50 мг/кг сопровождалось возрастанием желчегонной активности. При этом скорость секреции желчи через 1 час после его введения повышалась на 30%, постепенно снижаясь в последующие часы наблюдения. В указанной дозе **1** стимулировал синтез и выделение желчных кислот, суммарная концентрация которых в желчи повышалась на 29%.

Вещества **3** и **5** в дозе 10 мг/кг на секрецию желчи не оказывали существенного влияния. Повышение дозы до 50 мг/кг также способствовало значительному ускорению желчевыделения. Так, скорость секреции желчи при введении **5** повышалась по сравнению с таковой у крыс контрольной группы на 47 и 31% через 1 и 2 часа после введения с повышением общего количества выделенной желчи на 32%.

Под влиянием **3** холеретическая реакция у белых крыс нарастала в течение всего периода опыта и при этом скорость секреции превышала показатели контроля на 23-30% за 2-4 часа опыта, соответственно. Суммарная концентрация желчных кислот повышалась на 11%. Кроме того, **3** способствовало стимуляции экскреции с желчью холестерина, концентрация которого повышалась в желчи на 27%.

Вещество **2** превосходил вещество **1** по желчегонной активности, которая проявлялась и при дозе 10 мг/кг. При этом у ксантона **2** и его производных **4** и **6** холеретическая реакция сохранялась на высоком уровне в течение всего периода наблюдения (подряд 4-5 часов). В дозе 50 мг/кг вещество **2** повышало скорость секреции желчи на 42-32% (2-4 ч).

Действие вещества **6** в дозе 50 мг/кг характеризовалось длительным равномерным ускорением желчевыделения. На 4-й час опыта скорость секреции превышала таковую в контроле на 41%. Общее количество выделенной желчи повышалось на 39%.

Вещество **4** по холеретической реакции уступало веществу **6**, однако в дозе 50 мг/кг способствовало выделению холатов, суммарная концентрация которых повышалась на 34.6%. Вещество **6**, в свою очередь, способствовало стимуляции экскреции с желчью холестерина.

Таким образом, ксантоны **1-6** обладают дозозависимой желчегонной активностью. Наиболее выраженной желчегонной активностью обладают модифицированные ксантоновые про-

Заключение

Впервые разработаны подходы и предложены рациональные способы выделения 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксанта и 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксанта из надземной части *H. corniculata*. Впервые получены четыре новых производных 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксанта (1-ацетокси-2,3,5-триметоксиксантон, 1-аллилокси-2,3,5-триметоксиксантон, 1-(2',3'-эпоксипропокси)-2,3,5-триметоксиксантон и 1-(3'-бензиламино-2'-гидрокси)-пропокси-2,3,5-триметоксиксантон) и три новых производных 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксанта (1-ацетокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантон, 1-аллилокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантон и 1-(2',3'-эпоксипропокси)-2,3,4,5-тетраметоксиксантон). Установлена структура выделенных и синтезированных ксантоновых соединений методами УФ, ИК, МС, ЯМР ¹H и ¹³C-спектроскопии. Установлено, что синтезированные ксантоновые производные отличаются более выраженной фармакологической активностью, чем природные ксантоны.

Выводы

1. Разработаны рациональные способы выделения 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксанта и 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксанта из надземной части галении рогатой (*Halenia corniculata* (L.) Cornaz) с выходом 0.15% и 0.25%, соответственно.
2. Получены химической модификацией и идентифицированы новые ксантоновые производные на основе 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксанта (1-ацетокси-2,3,5-триметоксиксантон, 1-аллилокси-2,3,5-триметоксиксантон, 1-(2',3'-эпоксипропокси)-2,3,5-триметоксиксантон, 1-(3'-бензиламино-2'-гидрокси)пропокси-2,3,5-триметоксиксантон) и 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксанта (1-ацетокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантон, 1-аллилокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантон, 1-(2',3'-эпоксипропокси)-2,3,4,5-тетраметоксиксантон).
3. Исследована желчегонная активность природных и модифицированных ксантоновых производных, в результате чего установлено, что наиболее выраженной желчегонной активностью обладают модифицированные ксантоновые производные, а именно 1-аллилокси-2,3,5-триметоксиксантон и 1-аллилокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантон.

Литература

- [1] Растительные ресурсы СССР. Т. 5: Цветковые растения, их химический состав, использование. Сем. *Caprifoliaceae* – *Plantaginaceae*. Л. 1990. С.50-63.
- [2] Телятьев В.В. Полезные растения Центральной Сибири. Иркутск. 1985. 383с.
- [3] Шретер А.И. Лекарственная флора советского Дальнего Востока. М. 1975. 328с.
- [4] Флора Сибири. Т. 11: *Pyrolaceae* – *Lamiaceae* (*Labiatae*). Сост. В. М. Доронькин, Н. К. Ковтонюк, В. В. Зуев. В 14 т. Новосибирск. 1997. 296с.
- [5] Баторова С.М. Желчегонная активность отваров из некоторых растений Забайкалья. Раст. Рес. 1983. Т19. С.380-383.
- [6] Блинова К.Ф., Куваев В.Б. Лекарственные растения тибетской медицины Забайкалья. Вopr. Фармаког. 1965. Вып.3. С.163-178.
- [7] Варлаков М.Н. Избранные труды. Под ред. А.Д. Туровой. М. 1963. 172с.
- [8] Гаммерман А.Ф. О заменителях лекарственных растений индо-тибетской медицины в Забайкалье. Материалы по изучению источников традиционной системы индо-тибетской медицины. Новосибирск. 1982. С.53-61.
- [9] Гаммерман А.Ф. Словарь тибетско-латино-русских названий лекарственного растительного сырья, применяемого в тибетской медицине. Улан-Удэ. 1963. 180с.
- [10] Позднеева А.М. Учебник тибетской медицины. СПб. 1908. Т.1. 425с.
- [11] Самбуева З.Г. Новые виды растительного сырья с желчегонной активностью из флоры Сибири. Лекарственные растения в традиционной и народной медицине. Улан-Удэ. 1987. С.127-129.
- [12] Телятьев В.В. Целебные клады. Иркутск. 1991. 400с.
- [13] Кудрин А.Н., Николаев С.М., Лоншакова К.С., Самбуева З.Г. Мембраностабилизирующее действие растительных фенолов. Тез. докл. 5-го съезда фармакологов УССР. Запорожье. 1985.

С.86-87.

- [14] Самбуева З.Г., Цыренжапов А.В., Николаев С.М., Убеева И.П., Танхаева Л.М., Николаева Г.Г., Ратникова Г.В. Сравнительная характеристика желчегонных и гепатопротекторных свойств отвара и ксантоновых соединений *Halenia corniculata* (L.) Cornaz и зависимость эффективности последних от их структуры. *Раст. ресурсы*. **2000**. Вып.3. С.70-77.
- [15] Гаммерман А.Ф., Блинова К.Ф., Бадмаев А.П. Антимикробные свойства лекарственных растений тибетской медицины. Фитонциды, их биологическая роль и значение для медицины и народного хозяйства. *Киев*. **1967**. С.107-114.
- [16] Танхаева Л.М., Николаева Г.Г., Глызин В.И., Пинчук И.Н. Производные гамма-пирона *Halenia corniculata*. *ХПС*. **1984**. №6. С.788-789.
- [17] Танхаева Л.М., Пуреб О., Комиссаренко Н.Ф., Николаева Г.Г., Одонтуйа Г. Ксантоны *Halenia corniculata* (L.) Cornaz из Монголии. *Раст. Ресурсы*. **1995**. Т.31. Вып.1. С.57-61.
- [18] Odontuya G., Kojima K., Rodriguez S., Purev O., Ogihara Y., Hostettmann K. Xanthones from *Halenia corniculata*. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**. Vol.46. P.1827-1828.
- [19] Odontuya G., Purev O., Davaa-sambuu G., Nasreen A., Atta-ur-rahman Xanthones of *Halenia corniculata*. Part II. *Nat. Prod. Lett.* **1995**. Vol.5. P.269-273.
- [20] Purev O., Odontuya G., Oyun H., Tankhaeva L.M., Nasreen A., Atta-ur-rahman. Xanthones of *Halenia corniculata*. Part I. *Nat. Prod. Lett.* **1995**. Vol.5. P.261-268.
- [21] Rodriguez S., Wolfender J.-L., Hostettmann K., Odontuya G., Purev O. Corniculoside, a new biosidic ester secoiridoid from *Halenia corniculata*. *Helv. Chim. Acta.* **1996**. Vol.79. P.363-370.
- [22] Rodriguez S., Wolfender J.-L., Odontuya G., Purev O., Hostettmann K. Xanthones, secoiridoids and flavonoids from *Halenia corniculata*. *Phytochemistry*. **1995**. Vol.40. P.1265-1272.
- [23] Пуреб О., Одонтуйа Г., Хишгээ Д., Оюун Х., Танхаева Л.М., Николаева Г.Г., Комиссаренко Н.Ф. Флавоноиды *Halenia corniculata* (L.) Cornaz и *Lomatogonium rotatum* (L.) Fries ex Fern. (Монголия). *Раст. Ресурсы*. **1994**. Т.30. Вып.1-2. С.148-151.
- [24] Карпович В.Н. Фитохимическое исследование забайкальских видов Горечавковых. *Вопросы фармакогнозии*. **1960**. Т.12. С.201-208.
- [25] Глызин В.И., Николаева Г.Г., Даргаева Т.Д., Природные ксантоны. *Новосибирск*. **1986**. 167с.
- [26] Денисова-Дятлова О.А., Глызин В.И. Природные ксантоны. *Усп. хим.* **1982**. Т.41. Вып.10. С.1753-1774.
- [27] Jastrzebska-Wiesek M., Librowski T., Czarnecki R., Marona H., Nowalk G. Central activity of new xanthone derivatives with chiral center in some pharmacological tests in mice. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **2003**. Vol.55. P.461-465.
- [28] Eckstein M., Marona H., Mazur J. Synthesis and Some Biological Properties of substituted Xanthone-2-Carboxylic Acids. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1983**. Vol.35. No.2. P.159-167.
- [29] Sakagami Y., Kajimura K., Wijesinghe W.M.N.M., Dharmaratne H.R.W. Antibacterial activity of Calozeyloxanthone isolated from *Calophyllum* species against vancomycin-resistant enterococci (VRE) and synergism with antibiotics. *Planta Med.* **2002**. Vol.68. P.541-543.
- [30] Jiang D.-J., Tan G.-S., Zhou Z.-H., Xu K.-P., Ye F., Li Y.-J. Protective effects of demethylbellidifolin on myocardial ischemia-reperfusion injuri in rats. *Planta Med.* **2002**. Vol.68. P.710-713.
- [31] Hostettmann K., Wagner H. Xanthone glycosides. *Phytochemistry*. **1977**. Vol.16. P.821-829.
- [32] Sato H., Dan T., Onuma E., Tanaka H., Koga H. Studies of Uricosuric Diuretics. I. Synthesis and Activities of Xanthonyloxyacetic Acids and Dihydrofuroxanthone-2-carboxylic Acids. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**. Vol.38. №5. P.1266-1277.
- [33] Rukachaisirikul V., Pailee P., Hiranrat A., Tuchinda P., Yoosook C., Kasisit J., Taylor W.C., Reutrakul V. Anti-HIV-1 protostane triterpenes and digeranylbenzophenone from trunk bark and stems of *Garcinia speciosa*. *Planta Med.* **2003**. Vol.69. P.1141-1146.
- [34] Re P.D., Sagradora L., Mancini V., Valenti P., Cima L. Central nervous system stimulants of the xanthone group. *J. Med. Chem.* **1970**. Vol.13. P.527-531.
- [35] Suksamrarn S., Suwannapoch N., Phakhodee W., Thanuhiranlert J., Ratananukul P., Chimnoi N., Suksamrarn A. Antimycobacterial activity of prenylated xanthones from the fruits of *Garcinia mangostana*. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**. Vol.51. P.857-859.
- [36] Poobrasert O., Constant H.L., Beecher C.W.W., Farnsworth N.R., Kinghorn A.D., Pezzuto J.M., Cordell G.A., Santisuk T., Reutrakul V. V. Xanthones from the twigs of *Mammea siamensis*. *Phytochemistry*. **1998**. Vol.47. P.1661-1663.
- [37] Ghosal S., Chaudhuri R.K. Chemical constituents of *Gentianaceae* XVI: antitubercular activity of xanthones of *Canscora decussata* Schult. *J. Pharm. Sci.* **1975**. Vol.64. P.888-889.

- [38] Dharmaratne H.R.W., Tan G.T., Marasinghe G.P.K., Pezzuto J.M. Inhibition of HIV-1 reverse transcriptase and HIV-1 replication by *Calophyllum* coumarins and xanthenes. *Planta Med.* **2002**. Vol.68. P.86-87.
- [39] Finnegan R.A., Merkel K.E., Patel J.K. Constituents of *Mammea americana* L. XII: Biological data for xanthenes and benzophenones. *J. Pharm. Sci.* **1973**. Vol.62. P.483-485.
- [40] Wu X., Cao S., Goh S., Hsu A., Tan B.K.H. Mitochondrial destabilization and caspase-3 activation are involved in the apoptosis of jurkat cells induced by Gaudichaudione A, a Cytotoxic xanthone. *Planta Med.* **2002**. Vol.68. P.198-203.
- [41] Скакун Н.П., Олейник А.Н. Сравнительное действие атропина и метацина на внешнесекреторную функцию печени. *Фармакол. токсикол.* **1967**. Т.30. №3. С.334-337.
- [42] Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи. *Лаб. дело.* **1978**. №3. С.149-153.
- [43] Скакун Н.П. Нейрогуморальный механизм желчегонного действия инсулина. *Пробл. эндокрин.* **1956**. №6. С.75-78.
- [44] Agasimundin Y.S., Rajagopal S. 7. Mitt.: Synthesis linear anellierter furoxanthone. *Monatsh. Chem.* **1966**. Bd.97. P.423-428.
- [45] Bouley E.J., Teulon J.-M., Cazes M., Cloarec A., Deghenghi R. [*p*]-[(Trienylcarbonyl)amino]phenoxy]-propanolamines derivatives as diuretic and β -adrenergic receptor blocking agents. *J. Med. Chem.* **1986**. Vol.29. P.100-103.
- [46] Wu E.S.C., Cole T.E., Davidson T.A., Dailey M.A., Doring K.G., Fedirchuk M., Loch J.T., Thomas T.L., Blosser J.C., Borrelli A.R., Kinsolving C.R., Parker R.B., Stand J.C., Watkins B.E. *J. Med. Chem.* **1989**. V.32. P.183.
- [47] Мислюк О.А., Шабает В.И., Давиденков Л.Р., Вьюнов К.А., Гинак А.И. *ЖОХ*. **1986**. Т.22. С.2227.
- [48] Gorzinski S.J. *Synthesis*. **1984**. Vol.8. P.629.