

Қазақстан Республикасының білім және ғылым министрлігі
«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ

Әлімжан Жансая Нұрланқызы

«Хинолизидинді лупинин алкалоиды негізінде О-ацилді қосылыстардың
синтезделу жолдарының технологиялық сызбанұсқасын дайындау»

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

мамандық 6В07201: Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Қарағанды 2021

Қазақстан Республикасының білім және ғылым министрлігі
«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ
Фармация мектебі

«Қорғауға жіберілді»
кафедра меңгерушісі
б.ғ.к., профессор

_____ Лосева И.В.

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

Тақырыбы: «Хинолизидинді лупинин алкалоиды негізінде О-ацилді қосылыстардың синтезделу жолдарының технологиялық сызбанұсқасын дайындау»

Мамандық 6В07201: Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Орындаған: Ж.Н.Әлімжан

Ғылыми жетекші:
х.ғ.к., қауымдастырылған профессор

Ж.С. Нұрмағанбетов

Кіріспе

Өзектілігі. Фарминдустрияның перспективалы бағыттарының бірі табиғи өсімдік негіздерінің құрылымын – алкалоидтарды модификациялау салдарынан жоғары тиімді жаңа биоактивті препараттарды жасау болып табылады. Бұл жұмыстағы зерттеу нысаны өсімдік әлемінде кең таралған хинолизидінді алкалоид лупинин болды, ол анабазин гидрохлориді фармацевтикалық өндірісінің жанама өнімі болып табылады. Лупинин алкалоидының көптеген туындылары құнды дәрілік препараттар болып шықты, бұл оларды жан-жақты зерттеуге, сондай-ақ күрделі құрылымдарды құру әдістерін іздеуге және "құрылым-биоактивтілік" тәуелділігін зерттеуге түрткі болды.

Фармакологиялық әсері бойынша лупинин бактерицидтік, болмашы седативтік әсерге ие және қысқа мерзімді антигельминтикалық, гипотензиялық қасиеттерге ие. Лупинин молекуласының құрылымдық ерекшеліктері химиялық модификацияға және жаңа биоактивті қосылыстар алуға үлкен мүмкіндіктер ашады. Азот атомын протондау (йодметилдеу) кезінде аксинолизидин сақинасы бар Лупинин аксинолиз тобының экваторлық позицияға ауысуымен және айналу бұрышының белгісінің өзгеруімен хинолизидин сақинасының транс - цис артикуляциясынан өзінің конфигурациясын өзгертеді.

Оның молекуласы құрылымының бұл ерекшеліктері осы уақытқа дейін посткеңестік кеңістіктегі және шетелдегі көптеген зерттеушілердің назарын аударды, бұл жыл сайын халықаралық жоғары рейтингті журналдардағы жарияланымдардың көбеюінде көрінеді. Осылайша, лупининнің химиялық модификациясы фармакологиялық қасиеттері жақсартылған жаңа дәрі-дәрмектерді жобалау үшін қызықты ғылыми бағыт болып табылады. Сондай-ақ біздің республикамызда жеткілікті өсімдік шикізатының болуын және қол жетімділігін атап өткен жөн.

Жоғарыда айтылғандардың бәрі медицина үшін жаңа биоактивті заттар жасау үшін лупинин молекуласын химиялық түрлендірудің оңтайлы бағыттарын әзірлеу бойынша ғылыми зерттеулердің өзектілігі мен қажеттілігін негіздейді.

Жұмыстың мақсаты: Хинолизидінді алкалоид лупинин негізінде жаңа биобелсенді О-ацилді туындыларды бағытты түрде іздестіру және синтездеу, олардың құрылысын анықтау, зертханалық технологиялық алыну жолдараның сызбанұсқалық регламентін құрастыру болып табылады.

2 ЭКСПЕРИМЕНТТІК БӨЛІМ

ЯМР ^1H және ^{13}C спектрлері DMSO- d_6 еріткішін қолдана отырып, jnn-ECA Jeol 400 (тиісінше 399.78 және 100.53 МГц) спектрометрінде түсірілді. Химиялық ығысулар қалдық протондардың немесе диметилсульфоксидтің көміртегі атомдарының сигналдарына қатысты өлшенеді.

Реакция барысын және алынған қосылыстардың тазалығын бақылау этанол-хлороформ жүйесіндегі Silufol UV-254 пластиналарында жұқа қабатты хроматография әдісімен жүзеге асырылды (1:4). Пластиналар йод буларымен көрінді. Реакция өнімі этанолдан қайта кристалдану арқылы шығарылды. Балқу температурасы SMF-38 жылыту үстелінде анықталды. Жұмыста қолданылатын барлық еріткіштер стандартты әдістерге сәйкес тазартылып, абсолюттендірілді.

О-циннамоиллупинин синтезі (4.8). 50 мл бензолдағы лупининнің 3 г (17,75 ммоль) ерітіндісіне араластыру кезінде 2,47 мл (17,75 ммоль) триэтиламин және 20 мл бензолдағы 3-фенилакрил қышқылының 2,95 г (17,75 ммоль) хлорангидрид ерітіндісі қосылды. Реакция қоспасы тұнба пайда болғанша бөлме температурасында 4 сағат бойы араластырылды. Триэтиламин гидрохлоридінің тұнбасы сүзіліп, аналық ерітінді буланып, қалған бөлігі алюминий оксидіне хроматографияланды (элюент-петролейн эфирі-бензол). 2,47 г (82,3%) о-циннамоиллупинин (4.8) сары кристалдар түрінде бөлінді. 77-78°С, элементтік талдау деректері есептелген. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$. NMR ^1H спектрі (400 МГц, DMSO- d_6 , LT, MD J/Гц): 1,09-1,15 (1H, м, H_{8ax}), 1,31-1,35 (5H, м, H_{3ax}, 4ax, 7, 7, 9ax), 1,43-1,46 (1H, м, H_{9eq}), 1,52-1,55 (1H, м, H_{3eq}), 1,61-1,64 (1H, м, H_{8EQ}), 1,74-1,89 (5H, м, h_{4eq}, 5, 6, 2ax, 10ax), 2,66-2,69 (2H, м, h_{2eq}, 10eq), 4,22-4,35 (1H, м, H₁₁), 6,58 (1H, д, j=16.0, H₁₅), 7,60 (1H, д, J=18,3, H₁₆), 7,37-7,38 (3H, м, H₁₈, 20, 22), 7,66 (2H, уш. с, H₁₉, 21).

NMR ^{13}C спектрі (100 МГц, DMSO- d_6 , le, MD J/Гц): 21.12 (C₃), 25.14 (C₈), 25.74 (C₉), 27.23 (C₄), 29.81 (C₇), 37.81 (C₅), 57.42 (C₂, 10), 63.57 (C₁₁), 64.34 (C₆), 118,67 (c₁₅), 128,88 (C₁₉, 21), 129,43 (C₁₈, 22), 130,96 (C₂₀), 134,54 (c₁₇), 144,92 (C₁₆) И166,80 (C₁₃).

ЯМР спектрі НМҚС (^1H - ^{13}C): H_{4ax}-C₄ (1,30; 27.26), H_{4eq}-C₄ (1,78; 27,20), H_{3ax}-C₃ (1,20; 27,26), H_{3eq}-C₃ (1,52; 27,26), H₇-C₇ (1,40; 29,65), H₅-C₅ (1,87; 37,78), H_{2AX},10AX-C₂,10 (1,77; 57,13), H_{2eq},10eq-C₂,10 (2,66; 57,17), H₁₅-C₁₅ (6,60; 118,64), H₂₀-C₂₀ (7,36; 130,98), H₁₈,22-C₁₈,22 (7,37; 129,42), H₁₉,21-C₁₉,21 (7,67; 128,92) және H₁₆-C₁₆ (7,62; 144,93) (сурет.2).

О-липоиллупинин синтезі (4.9). 1,5 г (7,317 ммоль) липой қышқылы 25 мл бензолда ерітіліп, тамшылармен араластыру кезінде 0,64 мл (4,387 ммоль) хлорлы тионил қосылды. Реакция қоспасы бөлме температурасында 3 сағат бойы араластырылып, 1,46 г липойлхлорид алынды. 50 мл бензолдағы 1,5 г (8,862 ммоль) лупинин ерітіндісіне араластыру кезінде 1,22 мл (8,783 ммоль) триэтиламин және 25 мл бензолда ерітілген 1,46 г (6,465 ммоль) липойлхлорид қосылды. Реакция қоспасы тұнба пайда болғанша бөлме температурасында 5 сағат бойы араластырылды. Триэтиламин гидрохлоридінің тұнбасы сүзіліп, жатыр ерітіндісі буланып, қалған бөлігі алюминий оксидінде (элюент – бензол - хлороформ) хроматографияланды. 1,23 г (82%), липоиллупинин (4,9) сары-

жасыл қалың май түрінде бөлінді. NMR 1H спектрі (400 МГц, DMSO-d₆, st, MD J/Гц): 1,13-1,25 (2H, м, H7, 7), 1,31-1,96 (18H, м, H8, 8, 4ax, H18, 18, 19, 19. 22, 22, 20ax, 21, 21, 14, 17, 17, 23, 23, 15), 2,25-2,29 (3H, м, H-9, 9, 20eq), 2,40-2,44 (1H, м, H4eq), 2,72-2,79 (4H, м, H17, 17, 23, 23), 3,04-3,16 (2H, м, H3, 3), 3,49-3,56 (1H, м, H5), 4,14-4,19 (1H, м, H13ax), 4,31-4,35 (1H, м, H13eq).

NMR 13C спектрі (100 МГц, DMSO-d₆, le, MD J/Гц): 21.22 (C18), 24.80 (C22), 25.07 (C21), 27.05 (C8) 28.88 (C19), 29.69 (C7), 34.28 (C9, 20), 34.70 (C6), 37.96 (C14), 38,58 (C3), 40,29 (C4), 56,43 (C5), 57,39 (c17, 23), 63,64 (C13), 64,43 (C15), 173,56 (C10).

ЯМР спектрі НМQC (1H-13C): H21-C21 (1,23; 24,89), H7-C7 (1,21; 29,81), H8ax-C8 (1,36; 27,06), H19-C19 (1,43; 29,15), H18eq-C18 (1,67; 21,36), H21-C21 (1,71; 25,06), H8EQ-C8 (1,78; 26,96), H6-C6 (1,66; 34,57), H14-C14 (1,84; 37,98), H4ax-C4 (1,90; 40,12), H4eq-C4 (2,41; 40,42), H17ax,23ax-c17,23 (1,92; 57,05), H17EQ,23eq-c17,23 (2,78; 57,42), H15-C15 (1,98; 64,33), H9,20-C9,20 (2,27; 34,30), H5-C5 (3,55; 56,40), H13ax-C13 (4,16; 63,64) және H13eq-C13 (4,30; 63,76). ЯМР 1H және 13C спектрлері DMSO-d₆ еріткішін қолдана отырып, jnn-ECA Jeol 400 (тиісінше 399.78 және 100.53 МГц) спектрометрінде түсірілді. Химиялық ығысулар қалдық протондардың немесе диметилсульфоксидтің көміртегі атомдарының сигналдарына қатысты өлшенеді.

Реакция барысын және алынған қосылыстардың тазалығын бақылау этанол-хлороформ жүйесіндегі Silufol UV-254 пластиналарында жұқа қабатты хроматография әдісімен жүзеге асырылды (1:4). Пластиналар йод буларымен көрінді. Реакция өнімі этанолдан қайта кристалдану арқылы шығарылды. Балқу температурасы SMF-38 жылыту үстелінде анықталды. Жұмыста қолданылатын барлық еріткіштер стандартты әдістерге сәйкес тазартылып, абсолюттендірілді.

О-циннамоиллупинин синтезі (4.8). 50 мл бензолдағы лупининнің 3 г (17,75 ммоль) ерітіндісіне араластыру кезінде 2,47 мл (17,75 ммоль) триэтиламин және 20 мл бензолдағы 3-фенилакрил қышқылының 2,95 г (17,75 ммоль) хлорангидрид ерітіндісі қосылды. Реакция қоспасы тұнба пайда болғанша бөлме температурасында 4 сағат бойы араластырылды. Триэтиламин гидрохлоридінің тұнбасы сүзіліп, аналық ерітінді буланып, қалған бөлігі алюминий оксидіне хроматографияланды (элюент-петролейн эфири-бензол). 2,47 г (82,3%) о-циннамоиллупинин (4.8) сары кристалдар түрінде бөлінді. 77-78°С, элементтік талдау деректері есептелген. C₁₉H₂₅NO₂. NMR 1H спектрі (400 МГц, DMSO-d₆, LT, MD J/Гц): 1,09-1,15 (1H, м, H8ax), 1,31-1,35 (5H, м, H3ax, 4ax, 7, 7, 9ax), 1,43-1,46 (1H, м, H9eq), 1,52-1,55 (1H, м, H3eq), 1,61-1,64 (1H, м, H8EQ), 1,74-1,89 (5H, м, H4eq, 5, 6, 2ax, 10ax), 2,66-2,69 (2H, м, H2eq, 10eq), 4,22-4,35 (1H, м, H11), 6,58 (1H, д, j=16.0, H15), 7,60 (1H, д, J=18,3, H16), 7,37-7,38 (3H, м, H18, 20, 22), 7,66 (2H, уш. с, H19, 21).

NMR 13C спектрі (100 МГц, DMSO-d₆, le, MD J/Гц): 21.12 (C3), 25.14 (C8), 25.74 (C9), 27.23 (C4), 29.81 (C7), 37.81 (C5), 57.42 (C2, 10), 63.57 (C11), 64.34 (C6), 118,67 (c15), 128,88 (C19, 21), 129,43 (C18, 22), 130,96 (C20), 134,54 (c17), 144,92 (C16) И166,80 (C13).

ЯМР спектрі НМҚС (1H-13c): H4ax-C4 (1,30; 27,26), H4eq-C4 (1,78; 27,20), H3ax-C3 (1,20; 27,26), H3eq-C3 (1,52; 27,26), H7-C7 (1,40; 29,65), H5-C5 (1,87; 37,78), H2AX,10AX-C2,10 (1,77; 57,13), H2eq,10eq-C2,10 (2,66; 57,17), H15-C15 (6,60; 118,64), H20-C20 (7,36; 130,98), H18,22-C18,22 (7,37; 129,42), H19,21-C19,21 (7,67; 128,92) және H16-C16 (7,62; 144,93) (сурет.2).

О-липоиллупинин синтезі (4.9).1,5 г (7,317 ммоль) липой қышқылы 25 мл бензолда ерітіліп, тамшылармен араластыру кезінде 0,64 мл (4,387 ммоль) хлорлы тионил қосылды. Реакция қоспасы бөлме температурасында 3 сағат бойы араластырылып, 1,46 г липойлхлорид алынды. 50 мл бензолдағы 1,5 г (8,862 ммоль) лупинин ерітіндісіне араластыру кезінде 1,22 мл (8,783 ммоль) триэтиламин және 25 мл бензолда ерітілген 1,46 г (6,465 ммоль) липойлхлорид қосылды. Реакция қоспасы тұнба пайда болғанша бөлме температурасында 5 сағат бойы араластырылды. Триэтиламин гидрохлоридінің тұнбасы сүзіліп, жатыр ерітіндісі буланып, қалған бөлігі алюминий оксидінде (элюент – бензол - хлороформ) хроматографияланды. 1,23 г (82%), липоиллупинин (4,9) сары-жасыл қалың май түрінде бөлінді. NMR 1H спектрі (400 МГц, DMSO-d6, st, MD J/Гц): 1,13-1,25 (2H, м, H7, 7), 1,31-1,96 (18H, м, H8, 8, 4ax, H18, 18, 19, 19. 22, 22, 20ax, 21, 21, 14, 17, 17, 23, 23, 15), 2,25-2,29 (3H, м, H-9, 9, 20eq), 2,40-2,44 (1H, м, H4eq), 2,72-2,79 (4H, м, H17, 17, 23, 23), 3,04-3,16 (2H, м, H3, 3), 3,49-3,56 (1H, м, H5), 4,14-4,19 (1H, м, H13ax), 4,31-4,35 (1H, м, H13eq).

NMR 13c спектрі (100 МГц, DMSO-d6, le, MD J/Гц): 21.22 (C18), 24.80 (C22), 25.07 (C21), 27.05 (C8) 28.88 (C19), 29.69 (C7), 34.28 (C9, 20), 34.70 (C6), 37.96 (C14), 38,58 (C3), 40,29 (C4), 56,43 (C5), 57,39 (c17, 23), 63,64 (C13), 64,43 (C15), 173,56 (C10).

ЯМР спектрі НМҚС (1H-13c): H21-C21 (1,23; 24,89), H7-C7 (1,21; 29,81), H8ax-C8 (1,36; 27,06), H19-C19 (1,43; 29,15), H18eq-C18 (1,67; 21,36), H21-C21 (1,71; 25,06), H8EQ-C8 (1,78; 26,96), H6-C6 (1,66; 34,57), H14-C14 (1,84; 37,98), H4ax-C4 (1,90; 40,12), H4eq-C4 (2,41; 40,42), H17ax,23ax-c17,23 (1,92; 57,05), H17EQ,23eq-c17,23 (2,78; 57,42), H15-C15 (1,98; 64,33), H9,20-C9,20 (2,27; 34,30), H5-C5 (3,55; 56,40), H13ax-C13 (4,16; 63,64) және H13eq-C13 (4,30; 63,76).

МӘСЕЛЕНІҢ ӨЗЕКТІЛІГІ. Жаңа дәрілік заттарды жасау, олардың әсер ету механизмін зерттеу қазіргі заманғы биоорганикалық химияның өзекті міндеттерінің бірі болып қала береді. Оларды жүзеге асырудағы басым бағыттардың қатарына табиғи қосылыстардың, атап айтқанда алкалоидтардың модификациясы жатады. Осыған байланысты хинолизидин алкалоидтары химиялық құрылымына жатады. Қосылыстардың ең қызықты класына, олардың арасында әртүрлі комбинациялары бар заттар бар ' карбо және гетероциклоп, конформациялық және оптикалық изомерлер. Хинолизидті алкалоидтардың модификациясы жоғары тиімді, таңдаулы, стереосецификалық биологиялық белсенді заттарды табуға кең мүмкіндіктер ашады. Зерттеудің ең ыңғайлы және қол жетімді нысаны—алғашқы және қарапайым хинолизидинді алкалоид— лупинин және оның эпимер-эпилупинин, олар бастапқы спирттер тобы бар

үшінші негіз болып табылады. Бастапқы спирт тобының болуы лупинин мен эпилюпинин туындыларының әртүрлі модификацияларын алуға мүмкіндік береді. Азот атомын протондау (йодметилдеу) кезінде осьтік оксиметил тобы бар трансхинолизидин сақинасы бар лупининнің өзінің конфигурациясын хинолизидин сақинасының транс— в **циссочленение**, осьтік оксиметиль тобының экваторлық позицияға ауысуымен және айналу бұрышының белгісінің өзгеруімен өзгертетіні де қызықты.

Осыған байланысты, жергілікті өсімдік ресурстарынан алкалоидтарды, атап айтқанда *Anabasis arhylla* алудың, оның таралуын, алқаптар мен қорлардың мөлшерін айқындаудың тиімді әдістерін әзірлеу елеулі проблема болып табылады, өйткені *Anabasis arhylla* алкалоидтарын өнеркәсіптік тәсілмен тек Шымкент химфармзауытында (Қазақстан) алуға болады , Айта кету керек, жабайы алкалоидты мұрын өсімдіктерінен бөлінетін алкалоидтардың басым көпшілігі аз мөлшерде кездеседі және бұл олардың тәжірибеге енуіне айтарлықтай кедергі келтіреді. Сонымен бірге, жабайы өсімдіктерді құнды физиологиялық белсенді заттарды, соның ішінде алкалоидтарды өнеркәсіптік масштабта алу арқылы ұтымсыз пайдалану осы өсімдіктердің көпшілігінің жойылу қаупінде болуына және Қызыл кітапқа енгізілуіне әкелді.

Осыған байланысты галантамин, империалин сияқты ерекше алкалоидтардың синтетикалық, жартылай синтетикалық алмастырғыштарын іздеу бойынша зерттеулер ерекше маңызды. Мұндай зерттеулер биоорганикалық химияның іргелі мәселелерін ғана емес, сонымен қатар жабайы дәрілік өсімдіктердің экологиясын да шешуге мүмкіндік береді.

1. Нәтижелерді талқылау

Галогенлупинандардың, жай және күрделі эфирлердің, имидтер мен сульфозфирлердің, лупинин және аминолупинин амидтерінің синтезі және құрылысы

Қарақалпақстан флорасының байлығы, оның аумағында көптеген дәрілік өсімдіктердің кең қопсы(зарослей) болуы және әртүрлі аудандардың үлкен енгізу мүмкіндіктері өсімдік ресурстарын дәрілік мақсаттарда кеңінен пайдалануға мүмкіндік береді.

Шамамен 2,4 мың га. жасыл массаның жылдық қоры 1260 тоннаға жететін жапырақсыз анабазиса баурайы анықталды. Осыған сүйене отырып, біз оның негізінде әртүрлі физиологиялық белсенді қосылыстар алу үшін лупинин алкалоидын қолдандық.

Хлор - және бромлупинин синтезі

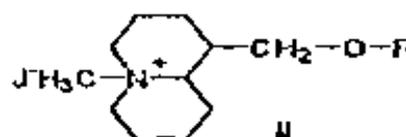
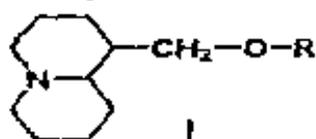
Лупининнің галоген туындылары оның эфирлері синтезінің бастапқы компоненттері болып табылады. Галлоидты люпинан синтезінің оңтайлы жағдайларын табу үшін біз лупининді хлорлау және бромдауды зерттедік. Хлорлаушы агент ретінде бесхлорлы немесе үшхлорлы фосфор және тұз-күкірт қышқылдарының қоспасы қолданылды. Лупининді бромдау PBr_5 , PBr_3 және бромды сутегі – күкірт қышқылдарының қоспасымен жүргізілді. Люпининді тұз-күкірт қышқылдарының қоспасымен хлорлау кезінде. Хлорлупининмен

сәттілік жоқ. 48% люпининді HBr-H₂SO₄ қоспасымен бромдау жағдайында реакция біркелкі жүреді, максималды шығу 52% құрады. PCl₃ қолдану және бензол еріткішінің сапасы (70-750С температурада және 6 сағат қыздыру кезінде) 71% шығуымен хлорлупинанды берді. Үш бромды фосфорды сол реакция жағдайында қолданған кезде бромлупинан 78% шығумен алынды. Реагенттердің қатынасы 1:1,5 болғанда (бензолда) хлорлупинан мен бромлупинан тиісінше 95% және 98% шығымдылығымен алынды.

1,3 лупинин жай эфирлерінің синтезі

Диэтиламиноэтанол, о-аминофенол, М-аминофенол, 8-оксихинолин, гидрохинолиннің монобензил эфирінің лупинин эфирлерінің синтезі бромлупининнің(хлорлупинин) және құрамында гидроксил бар тиісті қосылыстардың каустикалық калий болған кезде өзара әрекеттесуімен, 130-1500С температурада қыздырумен құрғатылады. Физика-химиялық деректер І кестеде келтірілген

Кесте 1



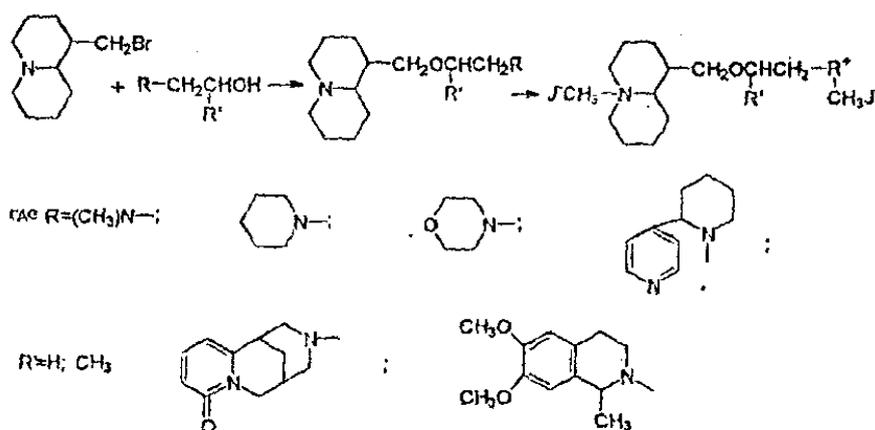
I					II
№	Біріктіру	B _p ²³	R _f	Шығу	T пл.°C йодметилата
1	2	3	4	5	6
1		1,3680	0,29	70	255-257
2		1,3620	0,54	66	135-136
3		1,3735	0,40	68	194-196
4		Т.пл. 49-51°С	0,25	56	Гигр
5		38-40	0,13	60	Гигр
6		1,5970	0,36	50	246-248
7		1,4392	0,28	78	167-169
8			0,50	82	121-123
9		111-113	0,39	45	164-166
10		гигр.	0,45	68	Гигр
11		Гигр.	0,51	78	Гигр
12		Гигр.	0,60	75	Гигр.
13		густ. масло	0,4	80	235-237

Лупинин эфирлерінің ИҚ спектрінде сіңіру жолақтары бар (ν , см⁻¹): 1175-1050 (-СОС-), 1610-1560 (-С=С - бензол сақинасының байланысы).

Оксихинолин (Х) туындылары үшін хош иісті топтың жолақтары тән ν -с=N кезінде 1450-1475, см⁻¹ (2800-2750 см⁻¹ (транс-хинолизидин сиситемасы) 3385-3400 см⁻¹ (NH), 1350 см⁻¹ (-СОС-), 1200-1220 см⁻¹ (-C(O)-N<)

Синтезделген қосылыстардың ПМР спектрлері (1-13) лупин қаңқасының сигналдарын және алмастырғыштардың функционалды топтарын қамтиды. Барлық спектрлер ұсынылған құрылымдарды толығымен растайды.

Бромлупининнің(хлорлупининнің) стехиометриялық мөлшерде, 130-1400с температурада каустикалық калийдің қатысуымен бірқатар асимметриялық лупинин бисаминдерінің өзара әрекеттесуі йодидті метилдің әсерінен тиісті диодметилаттар алынды:

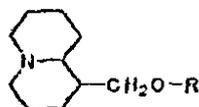


Алынған қосылыстардың физика-химиялық сипаттамалары 2-кестеде келтірілген. Синтезделген қосылыстардың құрылымы ИҚ және ИМР спектрлерімен расталады.

Лупинин и-В-оксиэтиланабазин эфирінің ИҚ спектрінде (19) сіңірудің функционалды топтарының мынадай сіңіру жолақтары бар (ν , см⁻¹): 2800-2750 (хинолизидин сақинасы): 1140,1030 -С-О-С -): 1055 СН2-N; 1340 (молекуланың хош иісті бөлігіндегі С-N).

Лупининнің N-В-оксопропилморфолин эфирінің (17) ПМР спектрінде 3,2-3,7 м.д. аймағында морфолин циклі мен оксипропил радикалының Протон -ОСН2 топтарының сигналдары орналасқан. 2,54 м.д. (J=9.5 гц) кең дублет h2e h10e экваторлық протондарына жатады, А-позицияда орналасқан хинолизид ядросының азотына. N-СН2 тобының қалған сигналдары 2,0-2,4 м. д. аймақта орналасқан. Спектрдің айрықша ерекшелігі-бірдей емес концентрациясы бар екі энантиомер түрінде ерітіндіде n-В-оксипропилморфолин лупинин эфирінің болуын көрсететін сода қарқындылығының дублеттері түрінде метил тобының сигналының болуы.

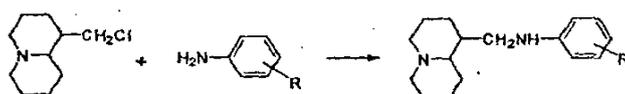
Кесте 2.



№	R	n_D^{20}	R_f	Выход, %
14	$(CH_3)_2NCH_2CH(CH_3)-$	1,4972	0,86	76,3
15		1,4988	0,82	56,2
16		1,4984	0,80	46,5
17		1,5053	0,86	68,1
18		1,5251	0,88	57,3
19		1,5298	0,85	48,4
20		1,5354	0,87	70,3
21		1,5290	0,90	52,3

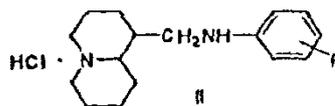
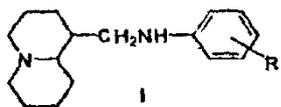
1.4 N-(метиленхинолизидинил)-анилиндердің синтезі

N-(метиленхинолизидинил)-анилиндер хлорлупининнің анилиннің тиісті туындыларымен 120-1300С кезінде каустикалық калий мен калий карбонатының қатысуымен өзара әрекеттесуімен және келесі схема бойынша 10-12С реакция ұзақтығымен алынды:



где R = -H (22); n-CH₃ (23); O-CH₃ (24); n-NO₂ (25); O-NO₂ (26) 2-4-NO₂ (27); 2-4-Cl (28); 3-4-Cl (29); 2-4-Cl-4-NO₂ (30).

N-(метиленхинолизидинил) - анилиндердің (I) және олардың хлоргидраттарының физика-химиялық константалары (II)



I					II
Біріктіру	R	R _f	Шығу	Т.пл., °С	Т.пл., °С
22	-H	0.38	60.2	Майы	Гигр.
23	Пара-CH ₃	0.24	58.1	Майы	173-175
24	Орто-CH ₃	0.56	52.3	Майы	Гигр.
25	Пара-NO ₂	0.61	40.4	67-69	Гигр.
26	Орто-NO ₂	0.35	35.0	85-87	Гигр.
27	2.4-NO ₂	0.33	47.4	50-52	Гигр.
28	2.4-CL	0.26	65.2	Майы	130-132
29	3.4-Cl	0.60	39.4	Майы	187-189
30	2.6-CL-4-NO ₂	0.75	32.3	Майы	Гигр.

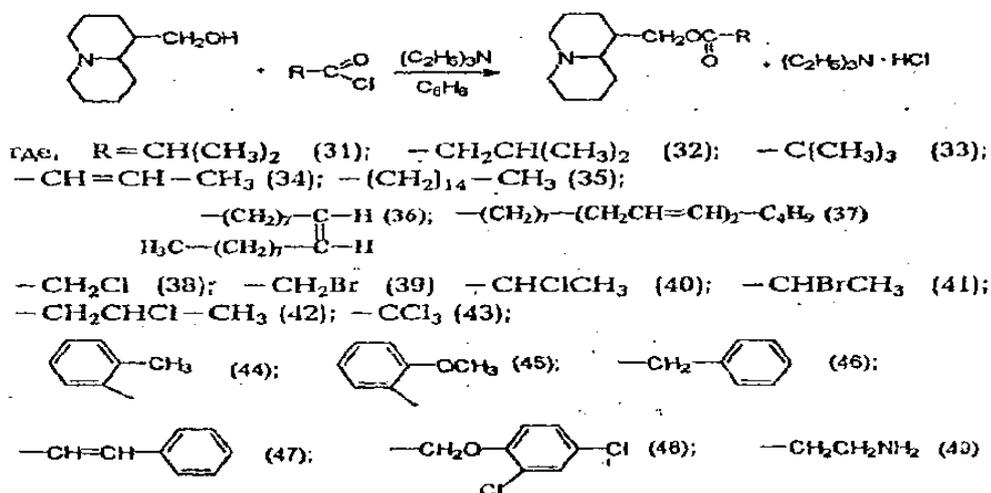
Әрі қарай реакциялық қоспа метилен хлоридінің ең аз мөлшерімен сұйылтылады және алынған ерітінді AL₂O₃ колонна хроматографиясы әдісімен тазартылады.

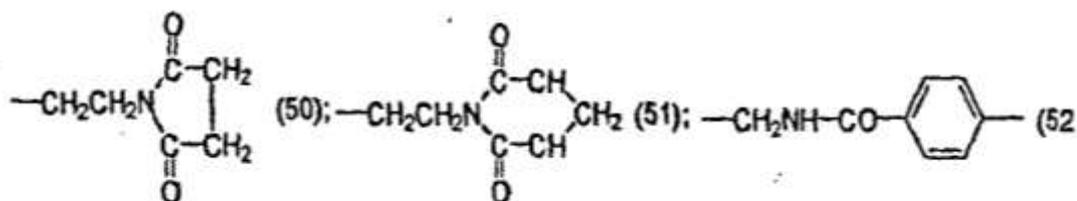
Синтезделген қосылыстардың физика-химиялық сипаттамалары 3-кестеде келтірілген.

Синтезделген қосылыстардың құрылымы ПМР және ИК спектрлерімен расталады. Сонымен, лупинин сақинасының метилен протондары N-лупинил-3,4-дихлоранилин (29). 1.1-2,2 м. д. аймағында резонанс тудырады мультиплет, с-2 көміртегісіндегі аксиальді протон және С-10 көміртегісіндегі экваторлық протон 2,84 м. д. мультиплет аймағында резонанс жасайды, СН₂-N азотындағы метилен тобының протондары 3,20 м. д. аймақта резонанс тудырады, ал амин тобының протондары 5,45 м. д. резонанс тудырады (синглет). м. д. (H₂), 7,08 м, д, (H₅) және 6,32 м. д. (H₆) хош иісті циклдегі алмастырғыштардың өзгеруі лупинин сақинасы протондарының сигналдарының химиялық өзгеруіне айтарлықтай әсер етпейді, ал хош иісті сақина протондарының резонанстық аймағы алмастырғыштарға қатты тәуелді.

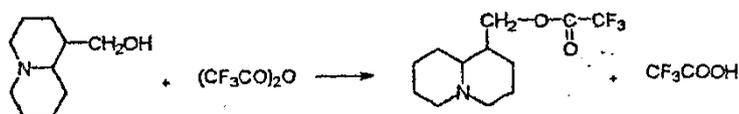
1.5. Лупинин эфирлері

Әр түрлі карбон қышқылдарының лупин эфирлері абсолютті бензол ортасында триэтиламин қатысуымен синтезделді:

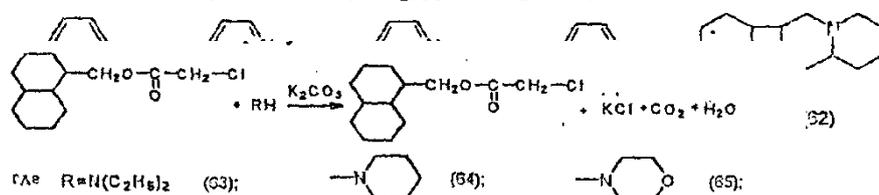
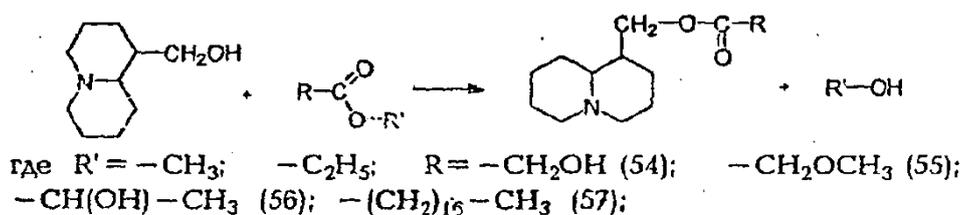




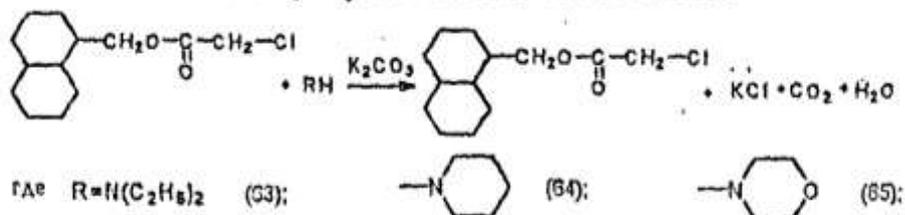
Лупининнің трифторацет қышқылының ангидридімен өзара әрекеттесуі кезінде абсолютті бензолда трифторацет қышқылының лупинин эфирі алынды:



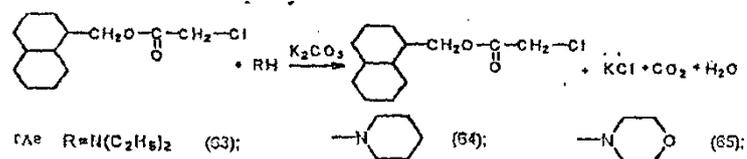
Гликоль, метокснухус, сүт, стеарин, оксибензой, пиколин, никотин, изоникотин және N-бензоилафиллин қышқылының лупинин эфирлері металл натрийдің каталикалық мөлшері болған кезде лупинині бар қышқылдардың тиісті этил, метил эфирлерін қайта этерификациялау арқылы синтезделді:



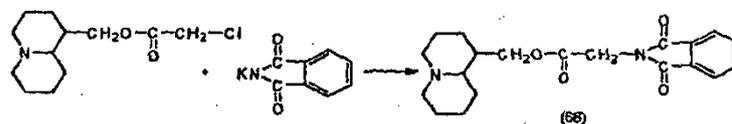
Диэтиламиноуксусной, пиперидинуксусной и морфолиноуксусной қышқылдарының лупинин эфирлері хлорацет қышқылының лупинин эфирінің бензолдағы калий болған кезде тиісті амин негіздерімен өзара әрекеттесуімен алынды:



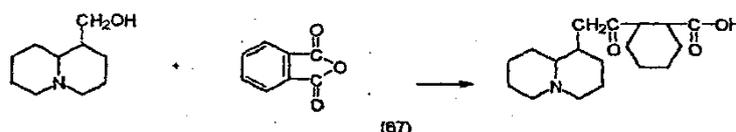
Диэтиламиноуксусной, пиперидинуксусной және морфолиноуксусной қышқылдарының лупинин эфирлері хлоруксусной қышқылының лупинин эфирінің тиісті амин негіздерімен бензолдағы калий болған кезде өзара әрекеттесуімен алынды:



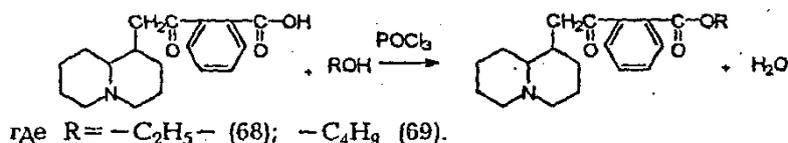
Хлоруксусной қышқылының лупинин эфирінің калий фталимидімен диметилформаимидте өзара әрекеттесуі фталимудацет қышқылының лупинин эфирін синтезеді:



Фталъ ангидридiнiң лупининге әсерi фтал қышқылының лупиндi эфирiн алды:



Фтал қышқылының лупинин эфирінің тиісті спирттермен өзара әрекеттесуі фосфор хлороксидінің қатысуымен лупинилфтал эфирлерін синтезеді:



Алынған қосылыстардың физика-химиялық константалары 4-кестеде келтірілген

Соңғы өнімдер бағаналық хроматография және қайта кристаллизация әдісімен тазартылды, құрылым элементтерді талдау, ИҚ -, ПМР -, спектр массаларының деректерімен расталды.

Лупинин күрделі эфирлерінің ИҚ-спектрінде функционалдық топтардың жұтылуының мынадай сипатты жолақтары байқалады (ν , см⁻¹) 1735-1760 (-O-C(O)-), 1140-1280 (-COC-), 1350-1365(CN(CH₃)₂), 1270-1080 (>N-), 3320-3345(-OH). 1550-1585 (-C=C-). 1580-1560 см⁻¹ аймағында пиридин сақинасының әлсіз сіңіру жолақтары байқалады. 710+740 см⁻¹ аймағында хош иісті моно алмастырылған-CH тобының деформациялық тербелісіне тән сіңіру жолақтары пайда болады, 1120-1280 см⁻¹ аймақта күрделі эфирдегі байланыстардың C-O симметриялы және асимметриялық тербелістері және 1590-1610 см⁻¹-валенттік тербелістер —C—C* байланыстары. Галоидтың болуы 500-550 аймағында жаңа жолақтардың пайда болуымен байқалады

Лупинин күрделі эфирлерінің және олардың йодметилаттарының физика-химиялық константалары (I, II)*



I			II	I			II
Бір-ікті-ру	n_D^{20}	Шығу %	Т.пл., °С йодметилата	№ бірік тіру	n_D^{20}	Шығу %	Т.пл., °С йодметилата
1	2	3	4	5	6	7	8
31	1,4769	85	154-156	51	Гигр.	33	Гигр.
32	1,4677	75	149-151	52	1,4420	78	Гигр.
33	1,4715	62	180-182	53	1,3667	90	Гигр.
34	1,5350	70	130-132	54	1,4210	70	Гигр.
35	1,3580	60	157-159	55	1,4160	71	Гигр.
36	1,3544	54	239-241	56	1,4976	93	220-222
37	1,3905	42	-	57	-	66	106-108
38	1,4700	74	208-210	58	-	85	206-208
39	1,4532	68	қа,май	59	1,5370	82	146-140
40	1,4624	78	қа,май	60	1,5280	88	153-155
41	1,4581	76	222-224	61	1,5022	86	Гигр
42	1,4696	70	қа,май	62	Майы	56	169-171
43	1,6610	78	132-135	63	1,4875	85	68-70
44	-	82	195-167	64	1,4830	80	Гигр
45	-	90	Гигр.	65	1,4808	96	Гигр
46	1,6420	80	Гигр.	66	196-198**	70	178-180
47	1,6585	47	184-186	67	Гигр.	83	-
48	1,6084	77	145-146	68	Гигр.	66	гигр
49	Гигр.	70	Гигр.	69	Гигр.	75	гигр
50	52-54	42	21-218				

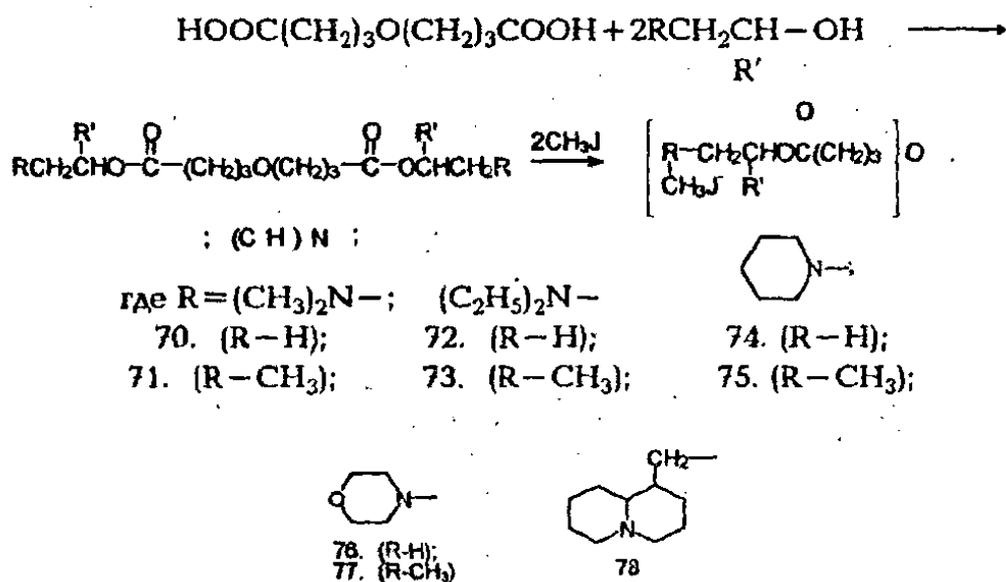
650-700 см⁻¹ топтың N-O валенттік тербелісі 1530 см⁻¹ кезінде көрінеді. Бастапқы NH₂ валенттік тербелісі 3350-3450 см⁻¹ кезінде пайда болады. Жолақ 2820-2780 см⁻¹-трансхинолизидин сақинасы. Ұқсас сіңіру жолақтары қалған қосылыстардың спектрлерінде бар.

Синтезделген лупинин эфирлерінің құрылымы ИҚ және ПМР спектрлерінің деректерімен расталған.

1.6 бис-аминоэфирлер синтезі 3,3 оксид-май қышқылы

3,3-оксид-май қышқылы эфирінің синтезі дихлорангидрид әдісімен жүзеге асырылуға тырысты, бірақ мақсатты өнімнің шығуы өте аз болды, бұл концентрацияланған күкірт қышқылының іздері болған кезде этерификация

реакциясы арқылы бисэфирлерді синтездеуге негіз болды. Айта кету керек, бұл жағдайда реакция өнімі бір сатыда алынады және қол жетімді.

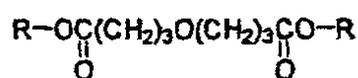


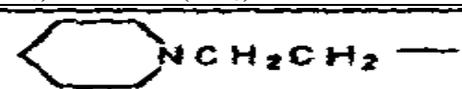
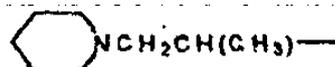
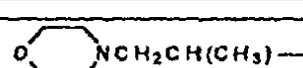
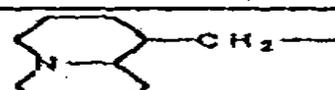
Барлық синтезделген қосылыстар 5-кестеде келтірілген физика-химиялық тұрақтылармен сипатталады.

Бұл қосылыстардың құрылымы ИҚ және ПМР спектрлерімен расталады.

Кесте 5.

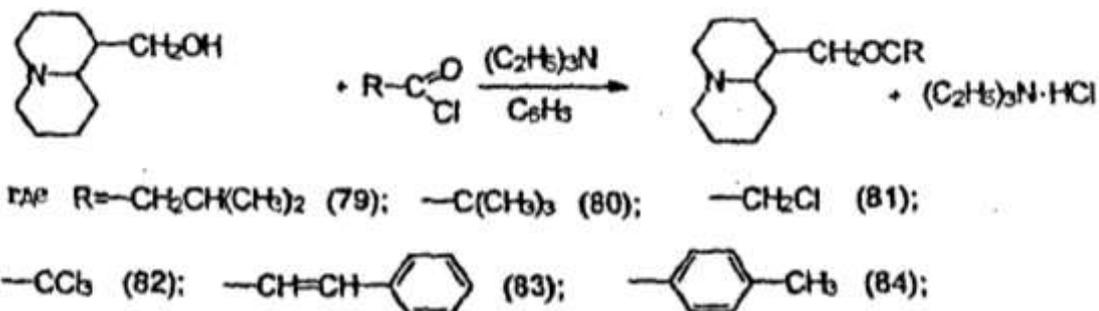
Жалпы формуладағы 3,3-оксид-май қышқылдарының бис-эфирлерінің физика-химиялық сипаттамалары:



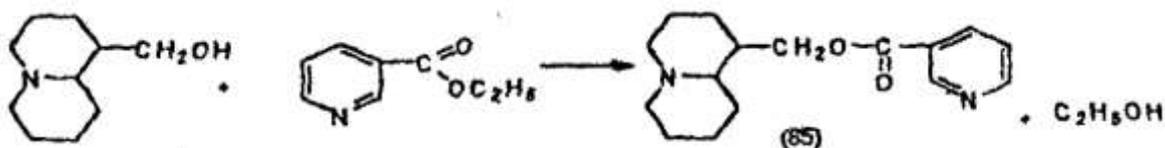
№	R	R _f	Шығу, %
71	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ CH ₂ -	0,84	82,5
72	(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ CH ₂ -	0,89	63,4
73	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH(CH ₃)-	0,90	65,1
74		0,87	61,3
75		0,92	57,2
76		0,76	76,2
77		0,88	80,4
78		0,93	68,5

1.7. Эпилупинин эфирлерінің синтезі

Эпилупинин бензолда триэтиламин болған кезде тиісті қышқыл хлорангидридтерімен әрекеттескенде бірқатар карбон қышқылдарының эпилупин эфирлері түзіледі.

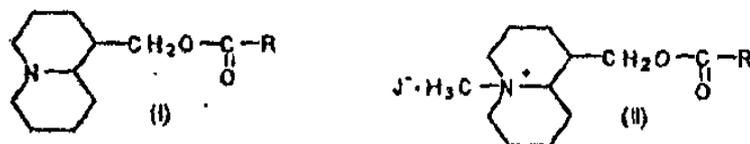


Никотин қышқылының эпилупинин эфирі никотин қышқылының этил эфирімен эпилупининнің перэтерификациясымен алынды



Алынған заттардың физикалық-химиялық сипаттамалары 6-кестеде келтірілген. Кесте 6

Эпилупинин күрделі эфирлері мен олардың йодометилаттарының физикалық-химиялық сипаттамасы (I, II)

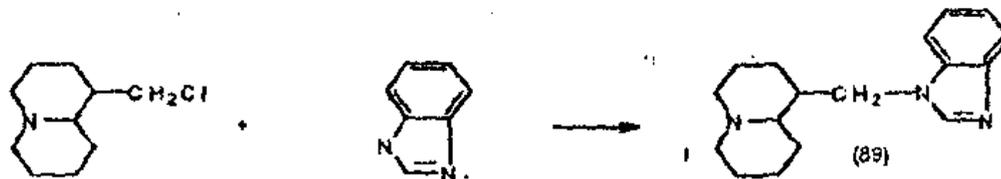
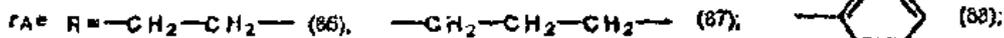
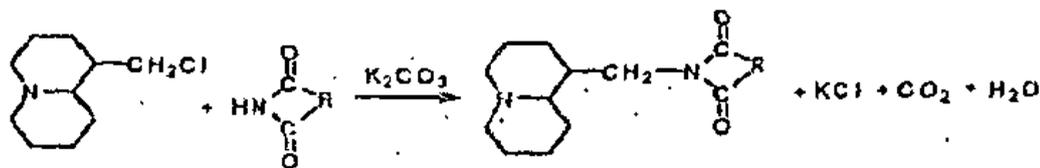


Біріктіру	I		II	
	N_D^{20}	Шығу, %	Йодметилат	$\{a\}_D^{20}$
			Т.пл. °С	
79	1,4701	75	139-141	+19,3
80	1,4755	81	155-158	+16,0
81	-	80	Гигр.	-
82	1,3595	70	Гигр.	+84,0
83	1,3550	54	152-154	+56,0
84	-	78	127-128	-
85	-	89	Гигр.0-	-

II. АЗОТ ПЕН КҮКІРТ БАР ЛУПИНИН ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗІ ЖӘНЕ ҚҰРЫЛЫМЫ.

II.1. Лупинин имидтері мен сульфээфирлері

N-лупинилимидтер калий қатысуымен тиісті имидтердің хлорлупининмен (бромлупинин) өзара әрекеттесуімен синтезделді:



Лупинин кескіндерінің физика-химиялық константалары 7-кестеде келтірілген.

Кесте 7

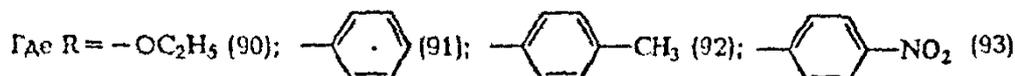
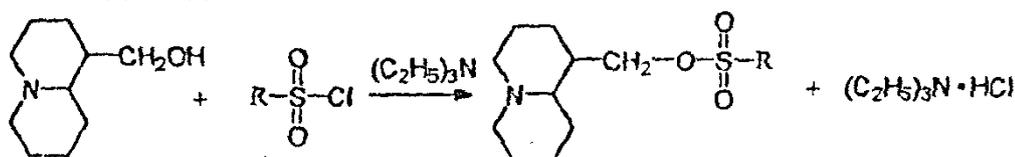
Алынған лупинин имиджі мен олардың йодметилаттарының физика-химиялық константалары



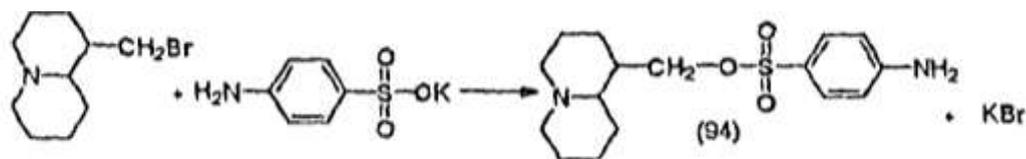
Біріктіру	I		II	
	Т.пл., °C	Шығу, %	Т.пл., °C	йодметилата
86	209-300	40	Гигр.	
87	Гигр.	31	Гигр.	
88	162-164	62	253-255	
89	84-85	36	Гигр.	

Лупинин бейнелерінің ИҚ спектрінде 1720-1730 см⁻¹ (-C=O), 1255-1270 см⁻¹ (NCO-топтар), 1385 см⁻¹ (-CH₂-топтар), 1550-1560 см⁻¹ (хош иісті ядроның валенттік тербелісі, 2660-2800 см⁻¹ (транс-хинолизидин жүйесі) аймағында сіңіру жолақтары бар. Синтезделген қосылыстардың 86-89 ПМР спектрлерінде лупинин қаңқасы мен алмастырғыштардың функционалды топтарының сигналдары бар. Барлық спектрлер ұсынылған құрылымдарды толығымен растайды.

Лупинин сульфозфирлерін сульфоқышқылдардың тиісті хлорангидридтері лупининмен абсолютті бензолдағы триэтиламин (пиридин) катысуымен өзара әрекеттескенде алды:



Лупининовый эфир сульфаниловой қышқылы алынды әрекетімен бромлупинина арналған калиевую тұз қышқылы диметилформамиде:



Лупинин сульфозэфирлерінің ИҚ спектрінде функционалдық топтарға тән сіңіру жолақтары бар (ν , см⁻¹):

3340-3300, (NH₂), 2850-2700 (транс хинолизидин жүйесі), 1690-1550 (-C=C- хош иісті ядро), 1530 (NO₂), 1415-1372 (O=S-O) 1025-1075 (-SO-), 1100-1310 (-CO-), 1475 (-CH₃ тобы).

Лупинин сульфозэфирлерінің ПМР-спектрлері (90-92) протондардың мынадай сигналдарымен сипатталады: 4,6-4,8 м.д. -OCH₂ тобы (2H). Хош иісті протондардың сигналдары 7,4, 8,5 м. д., метил тобының протондары (3H) 2,3-2,4 м. д., ал амин тобының протоны 3,6-3,7 м. д.

Кесте 8.

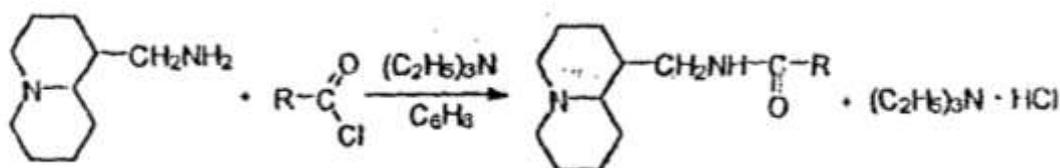
Лупинин сульфозэфирлерінің және олардың йодметилаттарының физика-химиялық константалары (I, II).

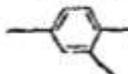


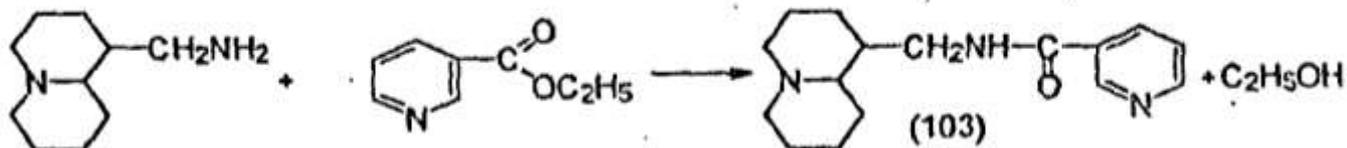
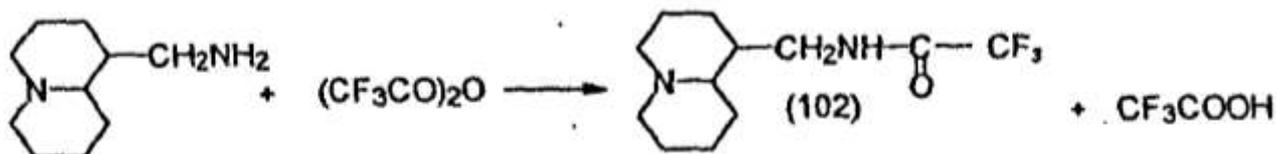
№ біріктіру	I		II
	R _f	Шығу, %	Т.пл., (йодметилата)
90	0,50	76	Гигр.
91	0,67	80	Гигр.
92	0,80	78	226-228
93	0,82	67	Гигр.
94	0,73	51	181-183

II.2. Лупинин амидтерінің синтезі

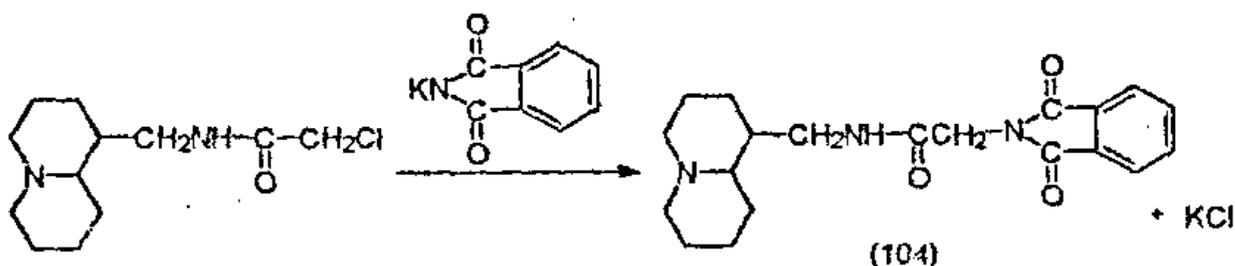
Лупинин амидтері аминолупининнің тиісті хлорангидридтермен және қышқыл ангидридтерімен өзара әрекеттесуі, сондай-ақ перэтерификация арқылы алынады:



ТАС R=—CH₃ (95); —C₂H₅ (96); —C(CH₃)₃ (97); —CH=CH—CH₃ (98); —CH₂Cl (99);
—CCl₃ (100);  (101).



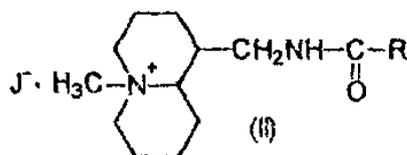
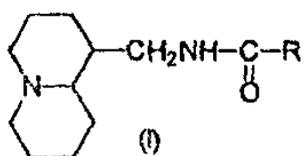
Хлорсірке қышқылының аминолупинин эфирінің диметилформамаидтегі калий фталиимидіне әсері арқылы фталиимид ірке қышқылының аминолупинин эфирі алынды:



Алынған заттардың физикалық-химиялық сипаттамалары 9-кестеде келтірілген.

Кесте 9

Лупинин амидтерінің және олардың йодметилаттарының физика-химиялық константалары

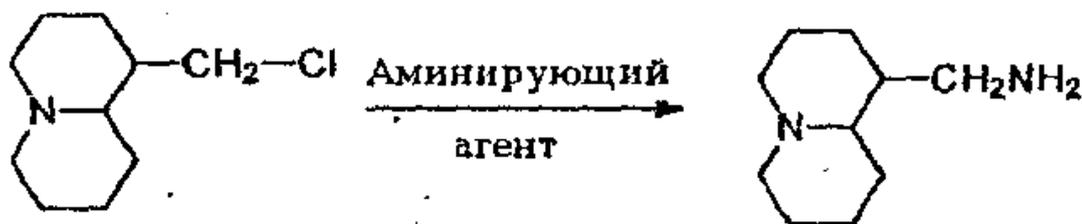


I				II	
№ Біріктіру	Т.пл., °С		Шығу	Т.пл., °С	Йодметилата
95	93-95	0,42	94		Гигр.
96	Аморф.	0,60	91		Гигр.
97	Аморф	0,47	87		Гигр.
98	Аморф	0,68	74		Гигр.
99	122-124	0,80	83		Гигр.
100	204-206	0,55	85		Гигр.
101	119-123	0,62	80		Гигр.
102	191-193	0,40	89		Гигр.
103	Гигр.	0,56	88		Гигр.
104	Гигр.	0,33	74		Гигр.

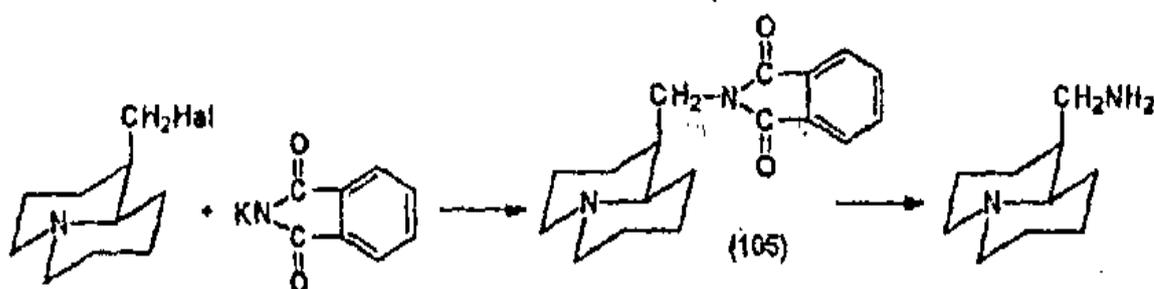
Лупинин амидтерінің ИҚ спектрінде функционалды топтардың сіңіру жолақтары бар (ν , cm^{-1}): 1630-1655 (-NHCO-). C=N-бензол сақинасының валенттік тербелісі 1255 (-N-C(O)-), 2780-2700 (транс-хинолизидин сақинасы). Лупинин амидтерінің 95-104 ПМР спектрлерінде Протон-CH₂-N - фрагментке жататын 3,1 - 3,6 м. д. күрделі сигнал бар. Хинолизидин фрагменті протондарының сигналдарының орналасуы лупинин эфирлерінің туындылары сияқты.

II.3. Лупинин аминациясының реакциясын зерттеу

Аминолупинин физиологиялық қасиеттерінің кең спектрі бар туындыларды синтездеудегі негізгі өнім болып табылады. Сондықтан аминолупининді алудың оңтайлы жағдайларын табу маңызды теориялық және практикалық мәнге ие. Хлорлупининнің әр түрлі аминдеу агенттерімен (литий амиді, аммоний карбонаты, 25% аммиак ерітіндісі) реакциясының сызбасын келесідей ұсынуға болады:



Хлорлупининнің амин қышқылдану реакциясында металл амидтерін пайдалану аминолупининнің төмен шығуына әкеледі (10-кесте). Сондықтан аминолупининді синтездеу үшін біз Габриэль әдісін қолдандық:



Кесте 10

Хлорлупининнің аминдену реакциясының шарттары

Бастапқы реагенттер					Ұзақтығы сағатпен	Температура реакции, °С	Выход аминоклупинина, %
Хлорлупинин		Аминарующий агент					
г	моль	название	г	моль			
1,87	0,01	Амид лития в бензоле	0,5	0,023	2	50-55	-
-	-		-	-	6	75-78	5,9
-	-	ДМСО	-	-	3	160-170	9,9
-	-	-	-	-	6	-	13,8
-	-	-	-	-	9	-	17,2
-	-	в ксилоле	-	-	6		16,5
-	-	-	-	-	3	140-145	17,8
-	-	-	-	-	16	-	25,1
-	-	-	-	-	30		19,1
-	-	-	-	-	40	-	15,8
1,87	0,01	25% раст. аммиака в ампулах	3,5	0,1	10	-	17,0
-	-	-	-	-	12	-	22,0
-	-	-	-	-	14	130-135	21,3
-	-	-	-	-	16	-	24,1
-	-	-	-	-	30	-	22,0
1,87	0,01	(NH ₄) ₂ CO ₃	7.6	0.08	16	-	6,0
-	-	NH ₄ OH	-	-	30	-	17,0
-	-	-	-	-	40	40-45	14,0
-	-	-	-	-	45	-	12,5

Оңтайлы жағдайларды анықтау және реакция өнімінің шығымдылығын арттыру үшін хлорлупининнің калий мен натрий фталимидімен үйлесуі әр түрлі молярлық арақатынаста және реакция уақытының ұзақтығында зерттелді (11-кесте)

11-кестеден N-лупинилфталимидтің (80,1%) ең үлкен шығымы 0,11-0,1 мольдік арақатынаста 130-1400с температурада және реакция ұзақтығы 6 сағат болғанда байқалады .

Кесте 11

N-лупининфталамид шығымының бастапқы реагенттердің молярлық арақатынасына, реакция ұзақтығы мен температураға тәуелділігі

Бастапқы қосылыстар			Ұзақтығы Реакции в час	Температура, °С	Выход в %
№	Хлорлупинни, моль	Фталамид калия, моль			
1	0,001	0,01	2	120-130	39,0

2	0,01	0,011	2	-	41,0
3	0,001	0,01	2	-	45,1
4	0,001	0,01	4	-	53,1
5	0,001	0,01	6	-	56,4
6	0,001	0,01	6	130-135	65,3
7	0,001	0,01	6	135-140	80,0
8	0,11	0,1	6	-	80,1
9	0,01	0,01*	2	120-130	36,1
10	0,01	0,01*	4	-	39,8
11	0,01	0,01*	4	130-135	44,8
12	0,01	0,01*	5	-	57,6
13	0,011	0,01*	6	-	63,2
14	0,011	0,01*	6	135-140	65,7
15	0,01	0,1*	6	-	66,0

*Фталамид натрия

Әрі қарай, біз бастапқы реактивтер мен реакция ұзақтығының әр түрлі молярлық қатынасында әр түрлі концентрациядағы тұз қышқылымен N-лупинилфталамидтің гидролиз реакциясын зерттедік.

Кесте 12

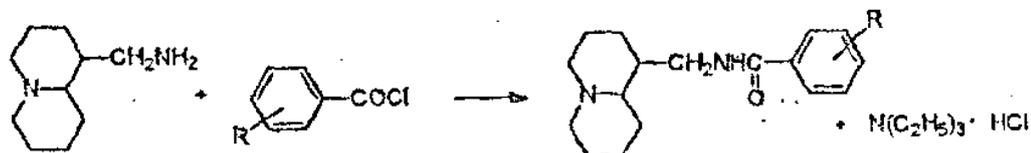
Аминолупинин шығымының бастапқы реагенттердің молярлық арақатынасына тәуелділігі, N-лупинилфталамид гидролизі реакциясының концентрациясы мен ұзақтығы

№	Бастапқы қосылыстар		Ұзақтығы реакция сағатына	Выход %
	Лупинилфталамид, г	HCL. %		
1	10	5	4	33.1
2	-	9	2	39.2
3	-	-	4	60.1
4	-	-	5	75.1
5	-	-	6	91.0
6	-	18	8	95.5
7	-	18	8	93.7
8	-	36	8	92.5

Кестеден гидролиз үшін тұз қышқылының 9% ерітіндісін қолданғанда және реакция ұзақтығы 6-8 сағат болғанда аминолупининнің жоғары шығымы байқалғанын көруге болады.

II. 4. Аминолупининнің бензойл туындыларының синтездері

Аминолупинин туындыларының бензой қышқылдарының хлоронгидридтерімен синтезі абсолютті бензолда триэтиламин қатысуымен жүргізілді:



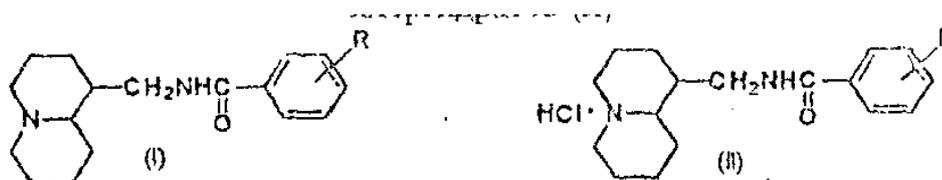
Мұнда R=N – CH₃ (105); n-Br (106); O-CH₃ (107); O-OCH₃ (108); O-CL (109); O-Br (110); O-COC₆H₅ (111); M-CH₃ (112); M-OCH₃ (113); M-CL (114); M-Br (115); M-J (116); m-NO₂ (117).

Реакция өнімінің максималды шығымдылығына қол жеткізу үшін реагенттерді қосқаннан кейін қоспаны қысқа мерзімді жылыту қажет. Синтезделген қосылыстардың сипаттамалары 13-кестеде келтірілген.

Синтезделген қосылыстардың құрылымдары IR, PMR және Масс-спектрлердің деректерімен расталады.

Кесте 13

Монозамещенных бензоиламидолупининдердің (I) және олардың хлоргидраттарының сипаттамасы (II)

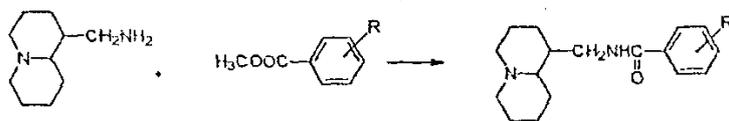


Соединение	I			II	
	R	Т.пл., °С	R	Выход %	Т.пл., °С хлоргидратов
105	пара-CH ₃	115-117	0,76	76,3	Гигр.
106	Пара-Br	146-147	0,62	57,6	177-178
107	Орто-CH ₃	114-116	0,44	65,8	143-145
108	орто-OCH ₃	53-55	0,64	69,0	Гигр.
109	Орто-Cl	78-50	0,77	67,9	178-179
110	Орто-Br	105-106	0,72	69,2	146-147
111	Орто-COC ₆ H ₅	167-169	0,92	68,0	Гигр.
112	Мета-CH ₃	79-87	0,54	59,0	142-143
113	Мета-OCH ₃	Масло	0,43	78,7	165-167
114	Мета – Cl	Масло	0,22	46,6	Гигр.
115	Мета-Br	194-195	0,76	72,5	200-201
116	Мета-J	Масло	0,48	85,6	Гигр
117	Мета-NO ₂	Масло	0,68	79,0	Гигр.

HCl акцепторының қатысуымен хош иісті қышқыл хлорангидридтерінің кейбір бензойл және фенокисірке эфирлерін аминолупининмен синтездеу қызығушылық тудырды.

Алынған заттардың құрылымы ПМР -, ИК -, Масс-спектрлермен расталған, 118-120 ИК спектрлерінде функционалды топтарға тән қарқынды сіңіру жолақтары бар (ν , см⁻¹) 3350-3450 см⁻¹ (-NH- тобы); 1250-1190 см⁻¹ (-C-N-); 1590-1610 см⁻¹ (-C=C - хош иісті ядро); 1610-1700 см⁻¹ (-NN-C=) және 2800-2650 см⁻¹ (транс-хинолизидин жүйесі).

Аминобензоил эфирлері аминолупининмен тиісті аминобензоил қышқылдарының метил эфирлерін этерификациялау арқылы алынды (14-кесте).



Мұндағы =n-NH₂ (121); o-NH₂ (122); o-NHCOCH₃ (123); m-NHCOCH₃ (124); o-NHCOC₆H₅ (125); n-N(CH₃)₂ (126).

Кесте 14

Аминолупинин аминобензоил эфирлерінің физика-химиялық константалары (I)

I				
Біріктіру	R	кіру %	Т. Нл., °С	R
121	n-NH ₂	59.6	147-149	0,28
122	o-NH ₂	59.6	217-219	0,44
123	o-NHCOCH ₃	47.8	майы	0,76
124	m-NHCOCH ₃	71,5	майы	0,75
125	o-NHCOC ₆ H ₅	58.6	майы	0,62
126	n-N(CH ₃) ₂	79.6	майы	0,67

121-126 ИҚ спектрлерінде бензол бөлігінде амид топтарының болуын растайтын сіңіру жолақтары бар. 2650-2800 см⁻¹ аймағында транс хинолизидин жүйесінің сіңіру жолақтары байқалады. Алынған аминобензоиламидолупининдердің құрылымы да деректермен расталған

Масс және ПМР спектрлері.

II.5. Лупинин туындыларының фазалық Катализ синтезін зерттеу

N-лупинилфталамид бромлупининнің диметилформамаидтегі калий фталимидімен өзара әрекеттесуімен алынды. Бұл ретте өнімнің ең жоғары шығымы 46,4% - ды құрады.

N-лупинилфталамид алу әдісін жеңілдету және реакция өнімінің шығымдылығын арттыру мақсатында фазааралық Катализ (ХҚК) жағдайында хлорлупининнің (бромлупинин) калий фталимидімен үйлесуі зерттелді.

Кесте 15

Еріткіш жүйесінде фаза аралық катализ әдісімен N-лупинилфталамид алу: 50% NaOH-катализатор

Катализатор	Реагенттер мен катализатордың моль қатынасы	Еріткіш	Температура, °С	реакция уақыты,с	Шығу, %
ТЭБАХ	1*:1:0.08	Толуол	75-80	2	14
-“-	-“-	-“-	-“-	4	30
-“-	-“-	-“-	-“-	6	35
-“-	1:1:0.12	-“-	-“-	-“-	40
-“-	1:1:0.15	-“-	-“-	-“-	45
-“-	-“-	Бензол	70-75	-“-	26
ТЭАБ	-“-	Изопропиловый спирт	-“-	-“-	40
-“-	-“-	хлороформ	55-60	-“-	-
-“-	-“-	дихлорэтан	35-40	-“-	-
ТЭАБХ	-“-	ДМФА	75-80	-“-	52
ТЭАБ	-“-	-“-	-“-	-“-	47

* Хлорлупинин

Осы мақсатта екі фазалы еріткіш жүйесі қолданылды – 50% Сулы NaOH және бір фазалы еріткіш: катализатор. Катализаторлар ретінде бромистий тетраэтиламмоний (ТЭАБ) және хлористий тетраэтилбензиламмоний (ТЭБАХ) қолданылды. Еріткіштер: дихлорэтан, хлороформ, изопропил спирті, бензол, толуол және диметилформамид болды.

Реакция қоспасының температурасы екі фазалы жүйе үшін 400С - тан 800С-қа дейін және 700С-тан 900С-қа дейін өзгерді.

Хлорлупинин(бромлупинин) реактивтерінің қатынасы : калий фталимиді: катализатор 1:1:08-ден 1:1:0.15-ке дейін өзгерді. Фазааралық Катализ жағдайында N-лупинилфталимид синтезінің нәтижелері 15,16 кестелерде келтірілген.

15 және 16 кестелерде келтірілген мәліметтерден калий - ТЭАБ хлорлупинин – фталимидін 70-750С кезінде 1:1:0.15 қатынасында және 6 сағат реакция ұзақтығында пайдаланған кезде N-лупинилфталимидтің шығымы 40% - ға дейін артатынын көруге болады.

Кесте 16

Еріткіш-катализатор жүйесінде фазааралық Катализ әдісімен N-лупинилфталимид синтезі

Катализатор	Катализатордағы реагенттердің моль қатынасы	Еріткіш	Температура, °С	Реакцияның уақыты,с	Шығу %
ТЭБАХ	1:1:0.08	толуол	80-85	2	30

-“-	-“-	-“-	-“-	4	46
-“-	-“-	-“-	-“-	6	55
-“-	1:1:0.10	-“-	-“-	-“-	64
-“-	1:1:0.15	-“-	-“-	-“-	58
ТЭАБ	1:1:0.10	Изопропилов ый спирт	75-80	-“-	45
ТЭБАХ	1:1:0.10	ДМФА	80-90	3	49
-“-	-“-	-“-	-“-	4	58
-“-	-“-	-“-	-“-	6	75
-“-	1:1:0.15	-“-	-“-	-“-	72
ТЭАБХ	1**:1:0.08	толуол	60-85	2	35
-“-	-“-	-“-	-“-	4	50
-“-	-“-	-“-	-“-	6	55
-“-	1:1:0.15	-“-	-“-	-“-	60
-“-	1:1:0.15	-“-	-“-	-“-	58
ТЭАБХ	1:1:0.10	изопропи- ловый спирт	75-80	-“-	41
ТЭАБХ	-“-	ДМФА	80-90	3	45
-“-	-“-	-“-	-“-	4	52
-“-	-“-	-“-	-“-	6	67
-“-	1:1:0.15	-“-	-“-	-“-	60

*хлорлупинин

*Бромлупинин

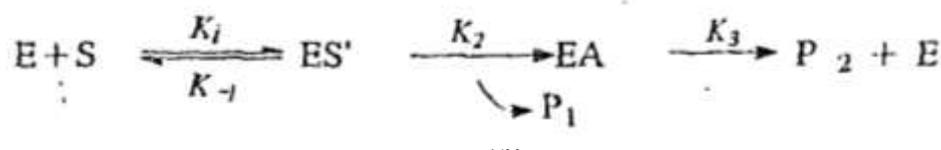
Ұқсас жағдайларда (DMF еріткіші) ТЕА қолданған кезде өнімнің шығымдылығы 52% жетеді.

75% N-лупинилфталимидтің ең үлкен шығымы 900С температурада және 6 сағат реакция ұзақтығында 1:1:0.10 моль арақатынасында калий-ТЭАБХ хлорлупининфталимидін пайдалану кезінде бір фазалы жүйеде (еріткіш - ДМФА) қол жеткізіледі.

БРОМЛУПИНИННІҢ ұқсас жағдайларда ДМФА-да калий фталимидімен үйлескен кезде (кесте.15) n-лупинилфталимид 67% шығысымен алынды.

Ш.ЛУПИНИННІҢ СИНТЕЗДЕЛГЕН ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗАЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ

Лупинин туындыларының антихолинэстеразалық белсенділігі адам қанының эритроциттерінің ацетилхолинэстеразасына және жылқының қан сарысуының бутирил-холинэстеразасына қатысты Элман әдісі арқылы анықталды. Белгілі бір қайтымды антихолинэстеразды тиімділік бойынша біздің зерттеулерімізді жүргізген кезде, біз схема бойынша жүретін реакция параметрлерінің келесі есептеулеріне сүйендік:



мұндағы E-фермент, S-субстрат, ES`-Михаэлис кешені, EA-ацетилденген P1 және P2 ферменті – гидролиз өнімдері: K1, K-1, K2, K3-реакцияның тиісті сатыларының жылдамдық константалары. Реакция жылдамдығының фермент пен субстрат концентрациясына тәуелділігін білдіретін негізгі теңдеу Михаэлис-Ментен теңдеуі болып саналады:

$$v = a_c E_0 S / K_m + S = VS / K_m + S$$

мұндағы ас-ферменттің каталикалық орталығының белсенділігі, V-реакцияның максималды жылдамдығы, K_m-Михаэлис тұрақтысы-Ментен.

Кинетикалық деректерді өңдеудің негізі V=f(K_m) тәуелділік графигін құру әдісі болып табылады)

Ингибирлеу константалары бәсекелес Г. М. Вайзбург ұсынған ингибицияның аралас түрі туралы идеяларға сәйкес және бәсекеге қабілетті компонентті алгебралық анықтау әдісімен есептелді (K_i)

$$K_i = \frac{[I]}{\left[\left(\frac{VK_i}{V_i K_m} \right) - 1 \right]}$$

$$= \frac{[I]}{\left(\frac{V}{V_i} \right) \cdot \left(K_m + \frac{K_i}{K_m} \right) - \frac{K_m}{[S]} - 1}$$

$$K'_i = \frac{\bar{K}_i \cdot K_i}{K_i - \bar{K}_i}$$

Мұнда (J) – ингибитордың концентрациясы, V-бақылаудағы немесе стандарттағы ең жоғары жылдамдық, K_m-Михаэлис константы, V_i – ингибитордың қатысуымен фермент - ингибиторлық кешен айналысының ең жоғары жылдамдығы.

III.1. Антикодинэстеразия белсенділігі, майлы лупинин эфирлері, галлоидты карбон және оксикышқылдар.

Лупинин туындылары қайтымды бәсекелестік түрі бойынша АХЭ каталикалық белсенділігін бәсеңдетті, ал БуХЭ жағдайында Бірақ ингибирлеудің бәсекеге қабілетсіз түрі.

Алкил радикалының ұзындығынан K_i шамасының өзгеруін қарастырғанда, ахэ жағдайында изо-май туындысының пальмитинге ауысуы кезінде ингибиторлық белсенділіктің жоғарылауын байқауға болады. Алкилді радикалға қос байланыс енгізу антихолинэстеразды белсенділікті күрт күшейтеді. БуХЭ-ге қатысты мардымсыз R ұзаруынан K_i шамасының өзгеруі, сондай-ақ ингибитор молекуласының қышқыл бөлігіне қос байланыс енгізілгенде. БуХЭ-ге қатысты ең белсенді туынды изовалериан қышқылының лупинин эфирінің иодметилаты болып табылады. АХЭ-ге тән кротон туындысы болды.

Ингибитор молекуласының қышқыл бөлігіне гидрофильді радикалды енгізу кезінде антихолинэстераза белсенділігінің өзгеруін бақылау маңызды болды.

Осыған байланысты гидроксикышқылдардың лупинин эфирлері иодметилаттарының антихолинэстеразалық белсенділігі зерттелді. Лупинин туындысын зерттеу ахэ-ге қатысты аралас әрекет түрінің қайтымды тежегіштері және нақты емес әрекет түрінің БухЭ - не қатысты болды. Сонымен қатар, ең белсенді қосылыс-бұл Ахе-ге қатысты гликоль қышқылының лупинин эфирінің иодметилаты, ал Бухе үшін-метоксипропинді қышқылдың лупинин эфирінің иодметилаты. Жалпы, зерттелген барлық туындылар АХЭ-ге қатысты ерекше болды.

Галоид алмастырылған карбон қышқылдарының лупинин эфирлерінің иодметилаттарындағы молекуланың қышқыл бөлігінің функционалды топтарының антихолинэстераза белсенділігіне "индукциялық әсерін" зерттеу маңызды болды. Лупининнің бұл туындылары екі ферменттердің қайтымды игибиторлары болып шықты. Осы қосылыстардың әсерінен АХЭ каталитикалық белсенділігі бәсекелестік түрі бойынша, ал БухЭ-бәсекеге қабілетті ингибирлеу түрі бойынша басылады. Функционалды топтардың "индукциялық әсерінің" жоғарылауы АХЭ-ге қатысты қайтымды белсенділікті төмендетеді.

Айта кету керек, АСЕ-ге қатысты ең аз белсенділігі бар трифторацет қышқылының лупинин эфирінің иодметилаты.

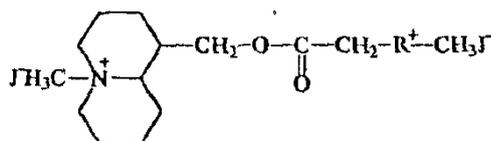
Айта кету керек, АХЭ-ге қатысты ең аз белсенділігі бар трифторацет қышқылының лупинин эфирінің иодметилаты БухЭ-тің ең күшті селективті ингибиторы болды.

Ш.2. Пиридинкарбон және алмастырылған бензой қышқылдарының азотты гетероциклдерінің лупинин эфирлері

Біздің зерттеулеріміздің келесі кезеңі қайтымды антихолинэстераза белсенділігінің лупинин туындыларының құрылымында пиперидин, морфолин сақинасының(яғни циклдегі гидрофильді атомның әсері) және көлемді N-бензойлафиллин тобының болуына тәуелділігін зерттеу болды. Бұл қосылыстар холинэстеразаларды бәсекелес емес және аралас әрекет түріне кері әсер етті. 17-кестеде келтірілген нәтижелерден гетероциклді амин топтарының құрылымы күрделену бағытында логикалық түрде өзгеретінін көруге болады. Сонымен, қайтымды ингибиторлық белсенділік гетероциклді қалдықның құрылымына айтарлықтай байланысты.

Кесте 17

Құрамында азот бар гетероциклді қосылыстардың лупинин эфирлері дииодметилаттарының антихолинэстеразалық белсенділігі



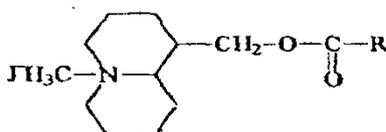
Соедине- ния R	АХЭ			БухЭ		
	$K_1 \cdot 10^{-6}$	$K'_1 \cdot 10^{-6}$	$K_1 \cdot 10^{-6}$	$K_1 \cdot 10^{-6}$	$K'_1 \cdot 10^{-6}$	$K_1 \cdot 10^{-6}$
62	1410	1070	627	21,5	255	25,0
63	1,87.	5,72	1,41	12,6	9,15	6,03
64	1,5	4,42	1,1	22,1	8,16	7,28
65	78,3	86,2	41,0	384	365	186

Лупинин молекуласында қаныққан гетероциклді қалдықтарды енгізу антихолинэстераза белсенділігінің жоғарылауына әкелді. Алайда, іс-әрекеттің селективтілігі байқалмады. Сондықтан холинэстераздардың селективті ингибиторларын іздеу үшін пиридинкарбон қышқылдарының лупинин эфирлері зерттелді.

Бұл қосылыстар АХЭ белсенділігін іріктеп тежеді. Олар ахэ - мен аралас ингибирлеу түрі бойынша, ал БүХЭ-мен бәсекелес емес түрде өзара әрекеттескен. Осылайша, селективті белсенділік а - туындыдан у-туындыға ауысу кезінде АХЭ-ге қатынасы бойынша 2,5 есе артады. Холинэстераздардың екеуіне қатысты ең белсенді қосылыс изоникотин қышқылының лупинин эфирінің иодметилаты болып табылады. Пиридинкарбон қышқылдарының лупин эфирлері АХЭ үшін айқын селективтілікке ие.

Кесте 18

Пиридинкарбон қышқылдарының лупинин эфирлері иодметилаттарының холинэстеразаға қарсы белсенділігі



Біріктіру	АХЭ			БүХЭ		
	$K_i \cdot 10^{-6}$					
59	2,7	3,0	0,77	4,9	6,8	82,0
60	0,91	2,3	0,48	1,2	3,5	78,0
61	0,54	1,17	0,32	15,9	3,74	30,2

Осы зерттеудің келесі кезеңі бензол сақинасындағы алмастырғыштардың сипаты мен жағдайына байланысты ауыстырылған бензой қышқылдарының лупинин эфирлерінің антихолинэстераза иодметилаттарын зерттеу болып табылады. Бұл қосылыстар әрекеттің селективтілігін көрсете алатындығын білу маңызды болды.

Лупининнің барлық туындылары АХЭ мен БүХЭ белсенділігін қайтымды түрде тежеді, бұл олардың тек осы гидролазалардың белсенді орталығымен ғана емес, өзара әрекеттесетіндігімен байланысты.

Қосылыстардың осы сериясында эстеразалардың екеуі үшін де ең тиімдісі – оксибензой қышқылының лупинин эфирінің йодметилаты, ал ең тиімдісі - 2,4-дихлорфеноксиацет қышқылының лупинин эфирінің иодметилаты.

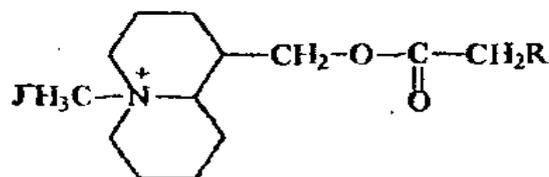
Ш.3. Имидо - және фталъ призмалық лупинин және эпилупинин күрделі эфирлерінің антихолинэстеразалық белсенділігі.

Эксперименттердің осы сериясында имидо - және амин қышқылдарының лупинин эфирлері иодметилаттарының антихолинэстераза белсенділігі зерттелді. Лупининнің бұл туындылары бәсекелес емес түрі бойынша АХЭ

белсенділігін қайтымды бәсеңдетті, ал Бұхэ-мен аралас тежеу түрі бойынша өзара әрекеттескен.

Кесте 19

Имидо-және амин қышқылдарының лупинин эфирлері иодметилаттарының холинэстеразаға қарсы белсенділігі



Біріктіру	АХЭ			БұХЭ		
	$K_i \cdot 10^{-6}$					
59	2,7	3,0	0,77	4,9	6,8	82,0
60	0,91	2,3	0,48	1,2	3,5	78,0
61	0,54	1,17	0,32	15,9	3,74	30,2

Осы зерттеудің келесі кезеңі бензол сақинасындағы алмастырғыштардың сипаты мен жағдайына байланысты ауыстырылған бензой қышқылдарының лупинин эфирлерінің антихолинэстераза иодметилаттарын зерттеу болып табылады. Бұл қосылыстар әрекеттің селективтілігін көрсете алатындығын білу маңызды болды.

Лупининнің барлық туындылары АХЭ мен Бухенің белсенділігін қайтымды түрде тежеді, бұл олардың тек осы гидролазалардың белсенді орталығымен ғана емес, өзара әрекеттесетіндігімен байланысты.

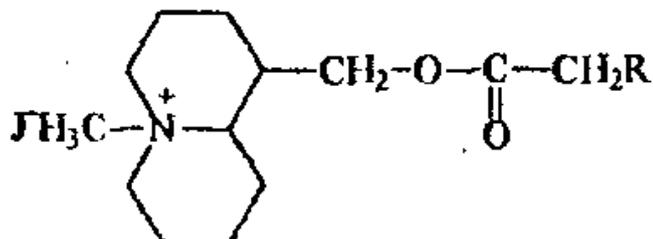
Қосылыстардың осы сериясында эстеразалардың екеуі үшін де ең тиімдісі – оксибензой қышқылының лупинин эфирінің йодметилаты, ал ең тиімдісі - 2,4-дихлорфеноксиацет қышқылының лупинин эфирінің иодметилаты.

III.3. Имидо - және фталь призмалық лупинин және эпилупинин күрделі эфирлерінің антихолинэстеразалық белсенділігі.

Эксперименттердің осы сериясында имидо - және амин қышқылдарының лупинин эфирлері иодметилаттарының антихолинэстераза белсенділігі зерттелді. Лупининнің бұл туындылары бәсекелес емес түрі бойынша АХЭ белсенділігін қайтымды бәсеңдетті, ал Бұхэ-мен аралас тежеу түрі бойынша өзара әрекеттескен.

Кесте 19

Имидо-және амин қышқылдарының лупинин эфирлері иодметилаттарының холинэстеразаға қарсы белсенділігі



Біріктіру	АХЭ			БуХЭ		
	$K_i \cdot 10^{-5}$					
49	6,27	9,84	3,88	9,20	7,48	4,13
50	1,45	1,93	0,85	21,4	7,28	5,43
51	1,22	1,74	0,61	10,5	5,76	3,35
52	4,04	5,28	2,2	-	0,10	0,10
66	0,086	0,098	0,045	3,02	1,49	1,0

АХЭ-ге қатысты ең тиімдісі-66 қосылыс, ал БуХЭ-ге қатысты-52 қосылыс. Лупинин туындыларының молекуласына екі метилен тобын (-CH₂-CH₂-) С – СО және N-СО-байланыстары арасында енгізу заттардың ингибиторлық белсенділігі АХЭ жағдайында да, БуХЭ жағдайында да төмендейді.

Лупининнің зерттелген туындыларының көпшілігі АХЭ-ге тән екенін атап өткен жөн. Бұл фталимидацет қышқылының лупинин эфирінің иодметилатында айқын көрінеді (соед.66)

Этилат және лупинилфтал қышқылының бутираты аралас тежелу түрі бойынша АХЭ белсенділігін басады. Бұлаттан бутиратқа ауысқан кезде заттардың белсенділігі 2 есе артады.

Этилат және лупинилфтал қышқылының бутираты аралас тежелу түрі бойынша АХЭ белсенділігін басады. Бұлаттан бутиратқа ауысқан кезде заттардың белсенділігі 2 есе артады.

Лупинин эфирлерінің иодметилаттарында цис-артикулярлы хинолизидин сақинасы, ал эпупипинин эфирлерінің иодметилаты транс-артикуляциясы бар екені белгілі. Құрылымдағы көрсетілген айырмашылықтар, сондай-ақ осы қосылыстардың оптикалық белсенділігі олардың антихолинестераза белсенділігіне әсер етуі мүмкін. Бұл қосылыстардың ішіндегі ең тиімдісі-даршын қышқылының эпилупинин эфирінің иодметилаты. Айта кету керек, шамалардың жоғарылауымен [α]_D эпилупинин туындыларының антихолинестераза белсенділігі артады. Даршын, о-метилбензой және изовалериан қышқылдарының эпилупинин эфирлерінің иодметилаттары ең жоғары белсенділікке ие. Бұл жағдайда [α]_D мәні бір жағдайда +19, ал екіншісі +56 (кестені қараңыз.6)

Алынған мәліметтерге сүйене отырып, антихолинестераза белсенділігі радикалдың құрылымына ғана емес, сонымен қатар айналу бұрышының мәніне де байланысты деп қорытынды жасауға болады.

III.4. Амидтердің,сульфоэфирлердің және лупинин жай эфирлерінің және олардың иодметилаттарының холинэстеразаға қарсы белсенділігі
Изченные соединения оказались обратимыми ингибиторами ахэ и БуХЭ смешанного типа действия.

АХЭ-мен өзара әрекеттесу кезінде ингибитор молекуласының гидрофобтығының жоғарылауы заттар белсенділігінің айтарлықтай өзгеруіне әкелмейді, ал зерттелген барлық аминолупинин туындыларының азот

атомының кватернизациясы қайтымды ингибиторлық белсенділіктің артуына әкеледі. АХЭ-мен өзара әрекеттесу кезінде 99,100 қосылыстары неғұрлым белсенді, ал БУХЭ-мен өзара әрекеттесу кезінде күшті қайтымды ингибиторлар 98,99 қосылыстары болып табылады, бұл ретте Кі шамасы молекуланың ацил бөлігі құрылымының өзгеруіне тәуелді емес. Бұл қосылыстар үшін Бухеге қатысты әрекеттің ерекшелігі аз байқалады.

Әрі қарай лупининсульфоэфир иодметилаттарының антихолинэстераза белсенділігі зерттелді. Барлық зерттелген лупининсульфоэфирлері холинэстераздардың қайтымды ингибиторлары болып шықты. Олар угнетали АХЭ бойынша неконкурентному түрі, ал тежеу БУХЭ сипаттамасымен бәсекелестік сипаты. Лупинин туындылары Бухеге қатысты таңдамалы әрекетке ие.

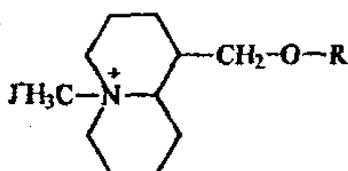
АХЭ-ге қатысты ең үлкен тежеуші белсенділік сульфанил қышқылының лупинин эфирінің иодметилатында, ал Лупинин эфирінің Йодметилаты П-толуолсульфоқышқылының БУХЭ-ге қатысты байқалады.

Осылайша, антихолинэстераза белсенділігі қайтымды ахэ және БУХЭ ингибиторы құрылымындағы орынбасардың түріне де, сипатына да байланысты болады. Бұл жағдайда қысым дәрежесі АХЭ үшін келесі ретпен жоғарылайды: NH₂ > CH₃ > h > OC₂H₅ > Бухе үшін NO₂ а: CH₃ > NH₂ > h > OC₂H₅ > NO₂.

Лупининнің ауыстырылған фенилді және хиолинді эфирлерінің иодметилаттарының ингибиторлық белсенділігін анықтау олардың арасында галантаминнен кем емес қосылыстар (фталимидацетикалық, пиколин, никотин, изоникотин қышқылдары, N-лупинилглутаримид иодметилаттары) бар екенін көрсетті (кесте.20).

Кесте 20

Антихолинэстеразна лупининнің фенилді және хиолинді эфирлері иодметилаттарының белсенділігі



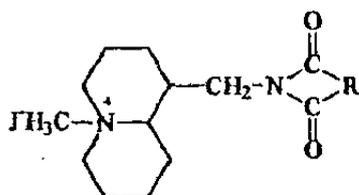
Біріктіру	АХЭ			БУХЭ		
	K _i -10 ⁻⁶					
4	2,13	0,87	0,59	1,57	2,51	0,77
5	5,16	1,45	0,90	3,9	4,81	1,80
6	35	206	288	2400	226	208
7	69,7	208	41,7	593	48,3	44,6
8	5,85	18,9	4,28	0,65	1,87	0,50
9	144	20	16,8	4,87	6,1	701

Лупинин имидтері бәсекеге қабілетсіз түрі туралы АХЭ белсенділігін қайтымды бәсеңдетті, ал БУХЭ – ге қатысты-аралас тежелу түрі бойынша.

N-лупинилглутаримид иодметилаты АХЭ-ге жоғары тиімділікке ие. 38 қосылыстағы үш метилен тобын екі метилен тобына немесе бензол сақинасына ауыстыру белсенділіктің (АХЭ қатынасы бойынша) тиісінше 5,5 есе және 5 есе төмендеуіне әкеледі. Лупинин имидтері белсенділігі жағынан осы қатардың қосылыстарының қалған кластарынан асып түсетін ахэ селективті қайтымды тежегіштері болып шықты (кесте. 21)

Кесте 21

Лупинин амидтері иодметилаттарының антихолинэстеразалық белсенділігі

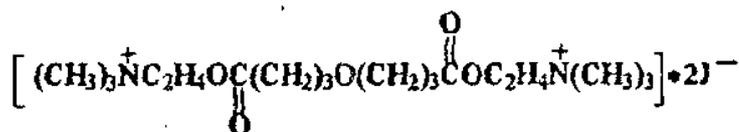


Біріктіру	АХЭ			БуХЭ		
	$K_i \cdot 10^{-7}$					
86	7,65	3,80	1,52	10	3,46	2,20
87	2,59	1,31	0,83	11,8	4,13	3,18
88	2,82	4,54	1,7	12,7	10,3	5,7
89	100	290	74,4	0,63	1,01	0,37

III.5. 3,3-оксид-май қышқылы бис-эфирлерінің холинэстеразаларымен өзара әрекеттесуі

Бис-аминоэфирлерінің барлық 3,3-оксидимасутир қышқылының диiodметилаттары БуХЭ әсерінен ферментативті гидролизден өтеді, бірақ АХЭ каталикалық белсенділігінің тежелуін тудырады.

Зерттелген бис-аминоэфирлер арасында мынадай құрылымы бар 3,3-оксид-май қышқылының бис-холин эфирі ерекше қызығушылық тудырады:



Бухе бұл қосылысты қарқынды түрде ыдыратады, $1 \cdot 10^{-4}$ М концентрациясында ол максималды жылдамдықпен гидролизденеді. Бұл қосылыс АХЭ-ге қатысты субстраттық қасиеттерге ие емес, бұл оны БуХЭ белсенділігін өлшеу үшін селективті субстрат ретінде пайдалануға мүмкіндік береді.

IV.1. Бензойл эфирлерінің аритмияға қарсы белсенділігі аминолупинин Жүрек аритмиясының аконитиндік моделі аритмияға қарсы препараттарды сынау кезінде қабылданған модель болып табылады. Осыған байланысты біздің дәрі-дәрмектер ақ ақбас тышқандардың жүрек қарыншаларының аконитинді фибрилляциясының моделінде сыналды. Аритмияға қарсы белсенділіктің құрылымға тәуелділігі BR немесе СНЗ тобын бензол сақинасының орнына антиаритмикалық молекуланы енгізу ақ тышқандардың аконитикалық

аритмиядан өлуін 66% - дан астам төмендетеді, ал бензол сақинасының сол күйінде бензоиламиногрппаны енгізу жоғарыда аталған туындылармен салыстырғанда өлімнің екі есе артуына әкеледі. О-метил - и О-метоксибензоил-амидолупининді енгізу жануарлардың аконит әсерінен өлуіне жол бермейтіні және бақылаумен салыстырғанда жануарлардың өмірін 8 еседен артық ұзартатыны, бірақ тышқандардың жүрегінің қарыншасымен фибрилляцияның алдын алмайтыны анықталды.

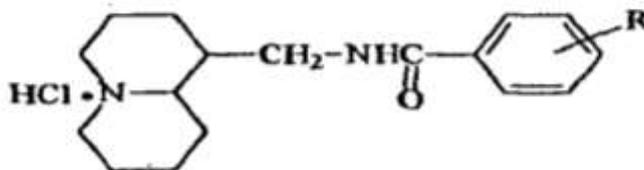
N-ацетил-м-аминобензоиламидолупининнің хлоргидраты 66% - дан астам аконитинді аритмияны болдырмай, аритмияға қарсы өте тиімді белсенділікке ие, ал жануарлардың өлу уақыты бақылаумен салыстырғанда 1,4 есе.

Аритмияға қарсы белсенділікке пара-және алмастырылған бензоиламидолупининдердің сынағы олардың аконитиннің уытты әсеріне қарсы антидотты қасиеттерін көрсетіп, жануарлардың өмірін орташа есеппен 4,5 есе ұзартқанын көрсетті (22-23 кестелерді қараңыз).

Осылайша, бензоиламидолупининмен алмастырылғандардың ішінде N-ацетил-м-аминобензоиламидолупининнің хлоргидрасы аритмияға қарсы ең жоғары белсенділікке ие.

Кесте 22

Аминолупининнің о-алмастырылған бензоил эфирлерінің хлоргидраттарының аритмияға қарсы қасиеттері



Біріктіру	R	арт ими яны ң алд ын алу %	% күту	Уақыт(мин)		
				Күту кезеңі	Аритмия ұзақтығы	Уақыт аяқталуы
Лупинин ин ХГ біріктіру		0	100	0,1+0,05	-	2,0+1,2
Д-14	o-CH ₃	0	100	0.97+0.05	-	8.0+2.5
Д-15	o-OCH ₃	0	33	1.17+0.07	10.0+3.5	10.0+2.0
Д-18	o-Cl	0	100	1.57+0.06	-	15.0+3.1
Д-19	o-COC ₆ H ₅	0	0	0.33+0.12	23.7+4.4	-
Д-20	o-Br	33	33	2.5+0.1	10.0+2.3	12.0+3.1

Д-43	$o\text{-NH}_2$	0	100	0.5+0.04	-	2.2+0.05
Д-44	$o\text{-NHCOCH}_3$	0	100	0.66+0.05	-	7.8+0.3
Д-48		33	66	3.5+0.06	6.5+1.0	13.0+1.0

3 НӘТИЖЕЛЕР ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ

4 лупинин алкалоидының жаңа функционалды алмастырылған туындыларының синтезі, құрылысы және биологиялық белсенділігі

Лупинин хинолизидин алкалоидының молекулалық құрылымының химиялық модификациясы жоғары тиімді, таңдаулы, стереосецификалық биологиялық белсенді заттарды табуға кең мүмкіндіктер ашады. Лупинин алкалоиды бастапқы спирт тобы бар үшінші негіз болып табылады. Лупининнің белгілі туындыларының ішінде оның эфирлері ең көп зерттелген, олардың арасында ісікке қарсы және гепатопротекторлық белсенділігі жоғары заттар анықталған [1-3]. Лупининнің бірқатар эфирлері вирусқа қарсы, жергілікті анестетикалық, туберкулезге қарсы және антихолинэстеразалық белсенділікті көрсетті [2]. Лупинин мен эпилупининнің әртүрлі туындыларының арасында биологиялық белсенділіктің өздеріне тән емес басқа түрлерімен (анестетикалық, антиспазмодикалық, антиаритмиялық, холинергиялық, инсектицидтік және т.б.) қосылыстар жиі кездесетінін атап өткен жөн [3], бұл олардың жаңа ацил туындыларының қасиеттерін синтездеуге және зерттеуге итермелейді.

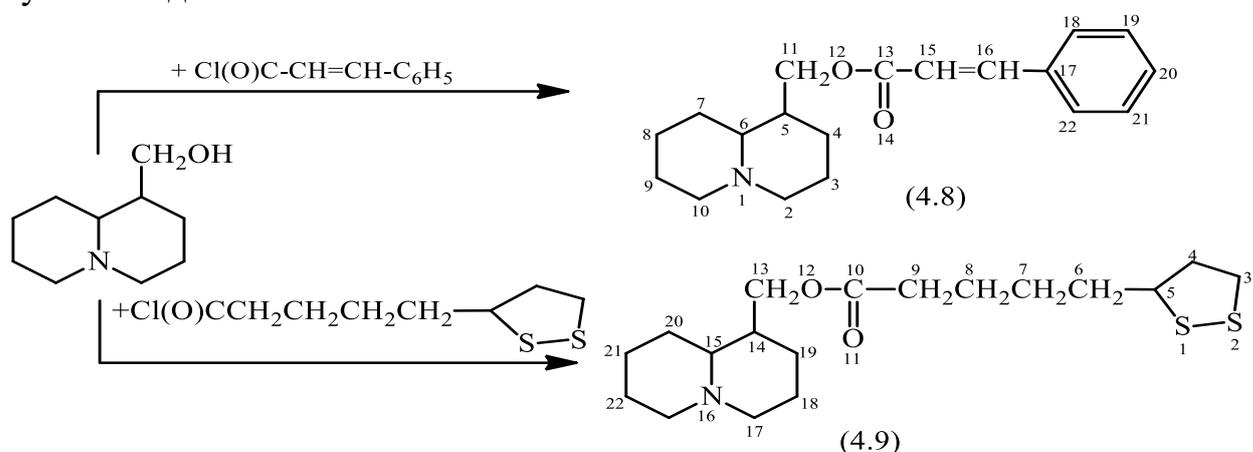
4.1 лупинин алкалоидының жаңа о-ацил туындыларының синтезі, құрылысы және қасиеттері

Азот атомын протондау (йодметилдеу) кезінде молекуладағы аксиальді оксиметилдік тобы бар трансхинолизидиндік сақина өзінің конфигурациясын транс - цис-хинолизиди-жаңа сақинадан аксиальді оксиметилдік топтың экваторлық жағдайға ауысуымен және айналу бұрышының белгісінің өзгеруімен өзгертеді [1]. Мысалы, майлы карбон және бензой қышқылдарының хлорангидридтерінің лупинин молекуласымен өзара әрекеттесуі кезінде эфирлер алынады, олардың кеңістіктік құрылымы ерітіндідегі хинолизидин фрагментінің лабильділігіне байланысты бастапқы негіздің конформациясына сәйкес келмеуі мүмкін [1, 2]. Лупинин молекуласының бұл ерекшеліктері "құрылым-биоактивтілік" қатынастарының заңдылықтарын зерттеуде өте маңызды. Лупининнің о-алмастырылған туындылары фармакологиялық белсенділіктің кең спектріне ие екенін ескере отырып, оның қатысуымен жаңа модификацияланған жүйелерді дамыту өте өзекті міндет болып табылады.

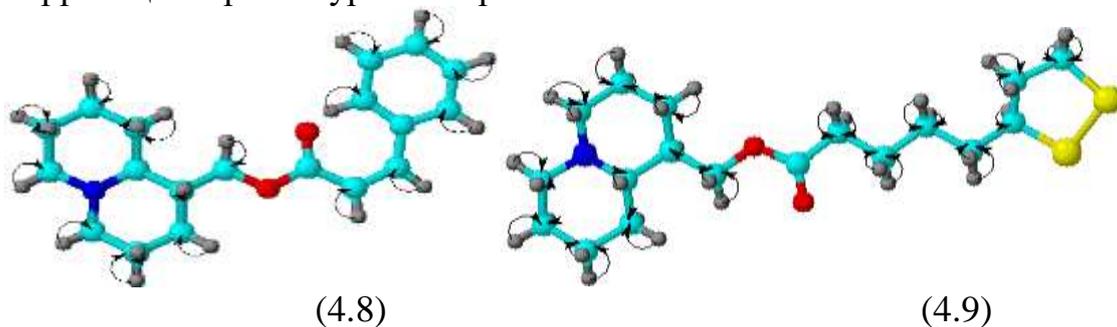
Лупинин молекуласының трансформациясы бойынша зерттеулерді жалғастыра отырып, біз оның жаңа ацил туындылары 3-фенилакрил (циннамоил хлориді) және 5-[(3R)-дитиолан-3-ил]пентан (липой) қышқылдарының хлоран-гидридтерімен өзара әрекеттесуімен синтезделді.

Киннамоилдің көптеген туындылары артериялық және/немесе веналық тромбозды, Жедел коронарлық синдромдарды, рестенозды, тұрақты стенокардияны, жүрек ырғағының бұзылуын, миокард инфарктісін, гипертензияны, жүрек жеткіліксіздігін, инсультті емдеу және/немесе алдын алу үшін перспективалы дәрілік заттар ретінде пайдалануға ұсынылған [6]. Липой қышқылы (липоат, N дәрумені) маңызды антиоксидант болып табылады, оттегі алмасуында, әсіресе пируват дегидрогеназа кешенінде коэнзим рөлін атқарады. R-энантиомердің биологиялық маңызы бар [7].

Жоғарыда аталған хлорангидридтермен лупининнің ацилденуі триэтиламиннің қатысуымен абсолютизацияланған бензол ортасында жүргізілді. Өзара әрекеттесу реакциялары тегіс жүреді және сәйкесінше 82,3% және 82% шығымдарымен лупининнің (4.8) және (4.9) о-ацил туындыларын алуға әкеледі.



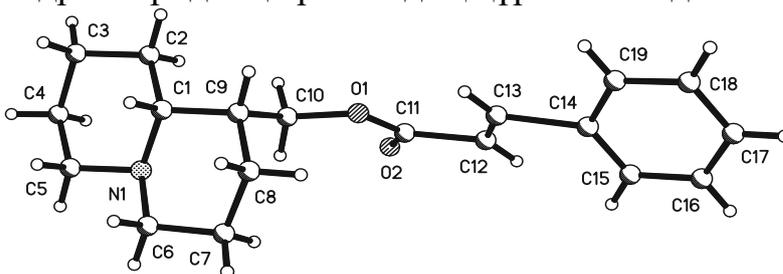
Синтезделген қосылыстар (4.8-4.9)-көптеген органикалық еріткіштерде оңай еритін кристалды заттар. Қосылыстардың құрылымы (4.8) және (4.9) ^1H және ^{13}C әдістерімен және ^2D (1H-13C) екі өлшемді NMR спектроскопиясымен расталды, бұл протондардың гетеронуклеарлы сипаттағы көміртек атомдарымен спин-спиндік әрекеттесуін орнатуға мүмкіндік береді. Лупининнің жаңа ацил туындыларының молекулаларында байқалатын корреляциялар 4.3-суретте көрсетілген.



Сурет 4.3-КОРРЕЛЯЦИЯЛАР НМҚС (^1H - ^{13}C) О-циннамоиллупинин (4.8) және О-липоиллупинин (4.9)

Қосылыстың кеңістіктік құрылымын анықтау үшін (4.9) оның рентгендік құрылымдық зерттеуі жүргізілді, оның жалпы көрінісі 2-суретте көрсетілген.

C1 және C9 хиральды орталықтарының конфигурациясы лупинин гидрохлоридінің кристалдық құрылымында абсолютті [8].



Сурет 4.4-о-циннамоиллупинин молекуласының жалпы көрінісі (4.8)

Молекуланың геометриясын талдау (4.8) фенил радикалындағы байланыс ұзындығы стандарттыдан біршама аз (1,384 Å) [9] цикл атомдарының үлкен жылу тербелістеріне байланысты екенін көрсетті. Уэқв келтірілген изотропты жылу тербелістерінің константалары. 0,096-0,125Å² құрайды. O1, O2, C11-C13 (Уэқв. лупинин қаңқасы мен фенил циклін жалғайтын 0,123-0,156Å² шегінде байланыс ұзындығының стандарттан айтарлықтай ауытқуына әкеледі (жақшада берілген): O1-C11 1,363 (1,332), C11-C12 1,642 (1,340), C12-C13 1,063 (1,340) және C13-C14 1,759 (1,488) Å. Айта кету керек, атомдардың бұзылуы табиғатта статикалық емес, динамикалық. Жоғарыда аталған атомдардың электронды тығыздығының шыңдары кеңістікте біршама жағылған, бірақ жеке-жеке бөлінбейді. Кристаллдағы молекулалар (4.8) арасындағы байланыс энергиясы өте төмен, тіпті молекулалық кристалдар үшін де балқу температурасы өте төмен (77-78°C). C1-C2...N1 және C1...C9 циклдарының конформациясы лупининнің кристалды құрылымында сәйкес келеді [10] және мінсіз орындық түрінде болады (DCS₂=0,9° және DC_{23,4}=0,7° бірінші, DCS₈=0,3° және dc_{27,8}=1,5° екінші).

4.2.1 лупинин алкалоидының функционалды алмастырылған туындыларының биологиялық қасиеттері

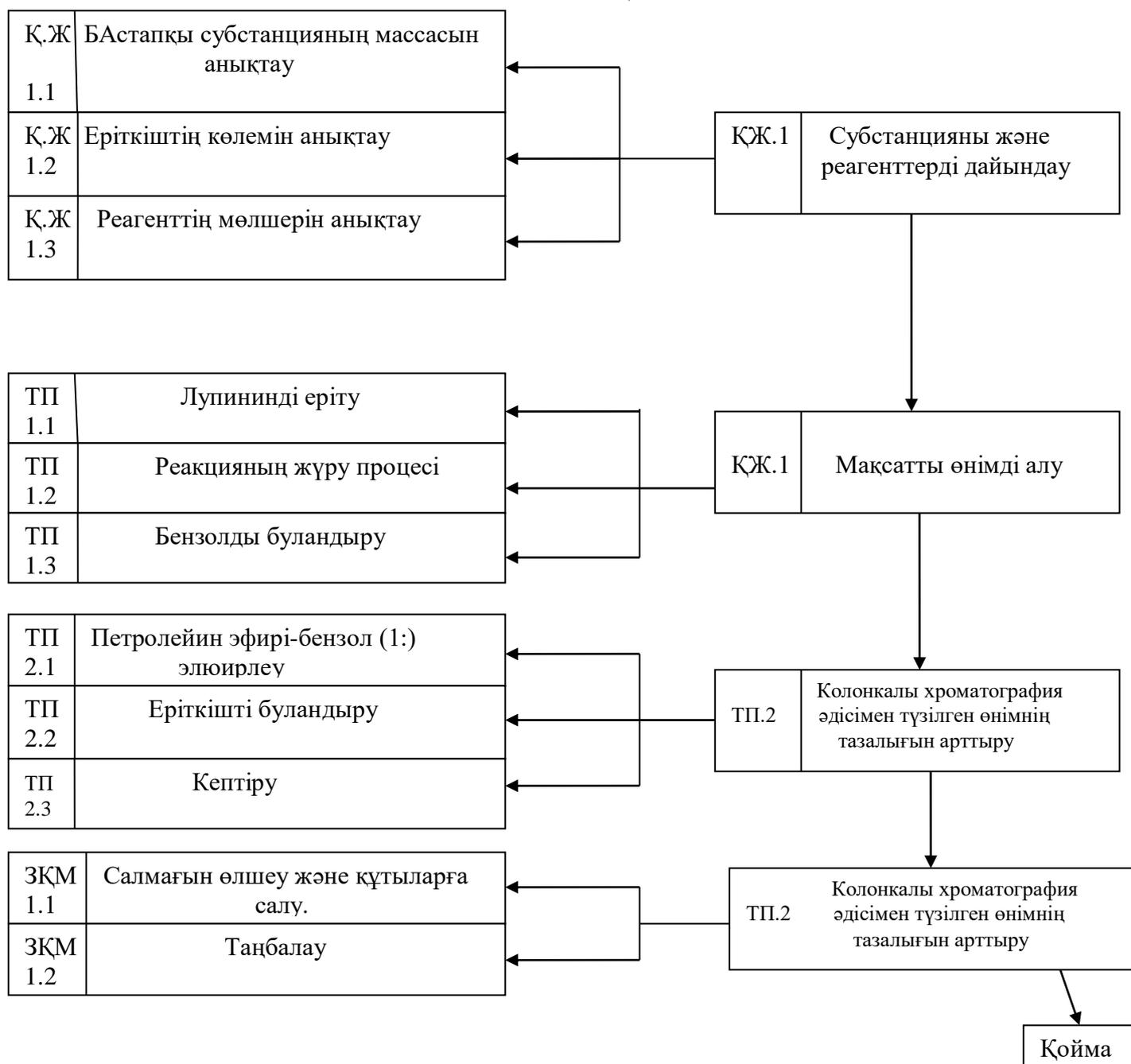
Кейбір синтезделген қосылыстар ҚР БҒМ ҒК "Ұлттық биотехнология орталығы" ШЖҚ РМК-да (Нұр-сұлтан Қ.) м. ғ. к. Шульгау з. т. басшылығымен цитотоксикалық, зеңге қарсы, микробқа қарсы белсенділікке биологиялық сынақтан өтті.

Цитотоксикалық белсенділік

Лупинин және оның синтезделген туындыларының *Artemia salina* (Leach) теңіз шаяндарының құрттарына қатысты цитотоксикалық белсенділікке биоскринингі жүргізілді.

Нәтижесінде лупинин (1) және О-ацилді туындылары (2,3), *Artemia salina* (Leach) теңіз шаяндарының құрттарына қатысты өсу жағдайында цитоуытты белсенділігін көрсетті. Бұл ретте лупинин үлгісінің цитотоксикалық белсенділігі басқа ұсынылған үлгілерге қарағанда анағұрлым айқын екендігі көрсетілген.

Лупинин алкалоидының О-ацилді туындысының алыну жолының технологиялық сызбасы



СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Садықов А.С., Асланов Х.А., Кушмурадов Ю.К. Алкалоиды хинолизидинового ряда. Химия, стереохимия, биогенез. -М.: Наука, 1975. –С. 20-23.
- 2 Абдувахабов А.А., Далимов Д.Н., Утениязов К.У., Асланов Х.А. Лупинин. – Нукус: Химия, 1993. – 198 с.
- 3 Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Кабиева С.К., Такибаева А.Т. Алкалоид лупинин и его производные. – Караганда: Гласир, 2016. - 112 с.
- 4 Тлегенов Р.Т. Синтез новых азометинов алкалоида лупинина // Химия растительного сырья. – 2007. - № 4. – С. 69-72.

5 Глегов Р. Синтез, строение и свойства производных лупинина, анабазина, цитизина и ряда азотсодержащих гетероциклов: автореф. ... докт. химич. наук.: 02.00.10. - Ташкент.: ИБОХ, 2008. – 54с.

6 Пат. 2440997РФ. Производные циннамоил-пиперазина и их применение в качестве антагонистов PAR-1 / Перес М., Ламот М., Ле Гран Б., Лэтьен Р.; опубл.: 27.01.2012, Бюл. № 2.

7 Савченко А.А., Анисимова Е.Н., Борисов А.Г., Кондаков А.Е. Витамины как основа иммунометаболической терапии. – Красноярск: КрасГМУ, 2011. - 213 с.

8 Koziol A.E., Gdaniec M., Kosturkiewicz Z. (-)-Lupine hydrochloride (absolute configuration) $C_{10}H_{20}NO^+$, Cl^- // Acta Crystallogr., Sect. B. – 1980. – Vol. 36. – P. 980-983.

9 Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R.J. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds // Chem. Soc. Perkin Trans. – 1987. – Vol. 2. – S1-S19.

10 Koziol A.E., Kosturkiewicz Z., Podkowska H. Structure of the alkaloid lupinine // Acta Crystallogr., Sect. B. - 1978. - Vol. 34. - P. 3491-3494.

11 Юделевич В.И., Комаров Е.В., Ионин Б.И. Фосфорорганические лекарственные препараты (обзор) // Химико-фармацевтический журнал - 1985. - № 6. - С. 668-685.

12 Nurwala H., Takizawa L., Odukale A., Thibault R.J., Taft B.R., Lipshultz B.R., Hawker C.J. Synthesis and characterization of isomeric vinyl-1,2,3-triazole materials by azide-alkyne click chemistry // Macromolecules. – 2009. – Vol. 42, №16. – P. 6068-6074.

13 Li J., Zheng M., Tang W., He P.L., Zhu W., Li T., Zuo J.P., Liu H., Jiang H. Syntheses of triazole-modified zanamivir analogues via click chemistry and anti-AIV activities // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2006. – Vol. 16, №19. - P. 5009-5013.

14 Rostovtsev V. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes // Angew. Chem. Int. Ed. – 2002. – Vol. 41, No.14. - P.2596-2599.

Текст бойынша сылканьни керектилерин гана ал