

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

Амантаева Ажар Орынбекқызы

Анабазин алкалоиды негізінде ацетиленді туындының синтезі және
технологиясы

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: «Анабазин алкалоиды негізінде ацетиленді туындының синтезі
және технологиясы»

Мамандық 6В07201: Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Орындаған:

А.О. Амантаева

Ғылыми жетекші:

х.ғ.к., қауымдастырылған профессор

Ж.С. Нұрмағанбетов

Қарағанды 2021

«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ
Фармация мектебі

Факультет Фармация мектебі
Мамандығы 6В07201 - «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

«Бекітемін»
Кафедра меңгерушісі

**Дипломдық жұмысты орындауға
тапсырма**

Студент Амантаева Ажар Орынбекқызы

IV курс, топ ТФП-4001, күндізгі оқу нысаны

1. Дипломдық жұмыстың (жобаның) тақырыбы: «Анабазин алкалоиды негізінде ацетиленді туындының синтезі және технологиясы»

Бұйрығымен бекітілген «___» ___ 2020 ж. № _____

2. Студенттің аяқталған жұмысты тапсыру мерзімі «_ _» маусым.

3. Жұмысқа бастапқы деректер (заңдар, әдеби көздер, зертханалық-өндірістік деректер)

Журналдардың келесі түрлерін қамтитын әдеби көздерді талдау:

3.1

3.2

3.3

4. Дипломдық жұмыста әзірленуге жататын сұрақтар тізбесі (жоба):

Анабазин алкалоиды негізінде жаңа туындыларды синтездеу және олардың алыну жолдарының технологиялық сызбанұсқаларын құрастыру;

Анабазин алкалоидының жаңа туындыларының синтезін жүргізу және ЯМР ^1H -, ^{13}C -спектроскопия мен масс-спектрометрия әдістерін қолдана отырып олардың құрылымын дәлелдеу;

5. Графикалық материалдар тізімі (сызбалар, кестелер, диаграммалар және т. б.).

1. Анабазин алкалоиды негізінде жаңа туындылардың синтезделу жолдарының реакциялық теңдеулерін дайындау.

3. Анабазин алкалоидының негізінде жаңа қосылыстардың алыну жолдарының технологиялық сызбасын құрастыру.

6. Негізгі ұсынылатын әдебиеттер тізімі

- 1.
- 2.
- 3.

7. Жұмыс бойынша кеңес беру (оларға қатысты жұмыс бөлімдерін көрсете отырып):

Бөлімнің, тараудың нөмірі, атауы	Ғылыми жетекші, кеңесші	Тапсырманы алу мерзімі	Тапсырма берді (қолы)	Тапсырманы қабылдады (қолы)
1. Әдеби шолу	Нұрмағанбетов Ж.С.			
2. Тәжірибелік бөлім	Нұрмағанбетов Ж.С.			
3. Нәтижелері	Нұрмағанбетов Ж.С.			
4. Қорытындылар	Нұрмағанбетов Ж.С.			

8. Дипломдық жұмысты (жобаны) орындау кестесі:

№	Жұмыс кезеңдері	Жұмыс кезеңдерін орындау мерзімдері	Ескертулер
1	Дипломдық жоба тақырыбын бекіту		
2	Дипломдық жобаны дайындау үшін материалдар жинауы		
3	Дипломдық жұмыстың (жобаның) әдеби шолуын дайындау (1-тарау)		
4	Дипломдық жұмыстың (жобаның) эксперименттік бөлімінің сипаттамасы (2-5-тарау)		
5	Дипломдық жұмыстың (жобаның) толық мәтінінің бастапқы нұсқасын аяқтау		

6	Дипломдық жұмысты (жобаның) алдын-ала қорғауға ұсыну.		
7	Рецензияға дипломдық жұмысты (жобаны) ұсыну		
8	Ғылыми жетекшінің пікірі мен рецензиясы бар дипломдық жұмыстың (жобаның) соңғы нұсқасын ұсыну		
9	Дипломдық жұмысты (жобаны) қорғау		

Тапсырманың берілген күні " __ " _____

Ғылыми жетекші _____ Нұрмағанбетов Ж.С.
қолы

Тапсырманы қабылдады: студент _____
қолы

МАЗМҰНЫ

Кіріспе.....	8
1. ПИРИДИНДІ АЛКАЛОИДТАР: ӨСІМДІК ҚҰРАМЫНДА ТАРАЛУЫ, ҚҰРЫЛЫМЫ ЖӘНЕ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІКТЕРІ.....	10
1.1. Пиридинді алкалоидтар өсімдіктер әлемінде таралуы және классификациясы	10
1.2. Пиридинді алкалоидтарының синтетикалық туындылары, олардың медицинада қолданылуы	12
1.3. Анабазин алкалоидының негізінде жаңа қосылыстардың алынуы, синтезделу жолдары және фотоколориметриялық әдіспен анықталуы	14
2. ЭКСПЕРИМЕНТТІК БӨЛІМ.....	41
2.1. Пропаргилоксibenзальдегид 2 дайындаудың жалпы процедурасы	41
2.2. N-бензиладанабазинді 3 дайындаудың жалпы процедурасы	41
3. НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР.....	53
Қорытынды.....	65
Пайдаланылған әдебиеттер тізімі.....	66
Қосымшалар.....	72

Дипломдық жұмыста қолданылған келесі анықтамалар және қысқартулар

АХЭ	–	ацетилхолинэстераза
БП	–	бенз[а]пирен
БСЯБ	–	белоксинтездеуші ядролардың белсенділігі
БуХЭ	–	бутирилхолинэстераза
ГМДС	–	гексаметилдисилан
ГТ	–	глутатионтрансфераза
ДНБ	–	1-хлор 2,4-динитробензол
ДФФ	–	диизопропилфосфат
ИҚ	–	инфрақызыл
КБЭ	–	карбоксилэстераза
ММ	–	микросомальдіоксигеназа
ӨД ₅₀	–	өлім дозасы
ӨК ₅₀	–	өлім концентрациясының көрсеткіші
ПЛС	–	плисса лимфа-саркомалары
ПМР	–	протонды магнитті резонанс
ССӨӘК	–	спин-спиндік өзара әрекеттесу константалары
ФОИ	–	фосфорорганикалық ингибиторлар
ФОҚ	–	фосфорорганикалық қосылыс
ФУЗ	–	фосфорорганикалық уландырғыш зат
ХЭ	–	холинэстераза
ЦТ	–	цитохром
ЭК	–	7-этоксикумарин
ЯМР	–	ядролы магнитті резонанс
рК _i	–	ингибитор концентрациясының теріс логарифмі

КІРІСПЕ

Алкалоидтар-күрделі құрамы бар және күшті ерекше әсері бар табиғи азотты органикалық қосылыстарға жатады. Олардың көпшілігі сақинадағы гетероциклді азот атомы бар қосылыстарға, сонымен қатар азот бүйір тізбекте орналасады. Негізінен оларды өсімдіктер синтездейді. Аудармада "алкалоид" термині (Араб. "Alkali" - сілті және грек. "eidos" - ұқсас) - сілтілі. Сілтілер сияқты алкалоидтар тұз қышқылдары арқылы түзіледі. Қазіргі уақытта әр түрлі құрылымдық типтегі 10000-нан астам алкалоидтар оқшауланған, бұл табиғи заттардың кез-келген басқа класындағы белгілі қосылыстар санынан асып түседі.

Көптеген алкалоидтар көміртектен, сутектен, азоттан және оттектен тұрады, бірақ құрамында оттегі жоқ алкалоидтарда кездеседі. Олар өсімдіктерден алынады, әсіресе сары май, көкнәр және бұршақ тұқымдастарының түрлері алкалоидтарға өте бай болып келеді. Көптеген алкалоидтар жануарлар ағзасына күшті физиологиялық әсерімен сипатталады, сондықтан олардың көпшілігі дәрі ретінде медицина саласында кеңінен қолданылады.

Алкалоидтар көбінесе өсімдік қышқылдарының тұздары түрінде кездеседі. Олардың бірі қант қосылыстары (мысалы, картоптағы соланин *Solanum tuberosum* және *Lycopersicon esculentum* қызанақтары), басқалары-амид түрінде (мысалы, қара бұрыш пиперині) немесе эфирлер (жапырақтардан алынған кокаин *Erythroxylum coca*), ал басқалары өлі тіндерде қатты күйде сақталады, кортекс жасушалары сияқты. Алкалоидтар әдетте әр түрлі болып бөлінеді, сонымен қатар өсімдіктің 4 бөлігінде кездестіруге болады.

Алкалоидтардың құрылымына байланысты кең ауқымда өзгеріп отырады.. Олардың арасында ауырсынуды басатын дәрілер мен дәрі-дәрмектер (морфин, кодеин); орталық жүйке жүйесінің қуатты стимуляторлары (стрихнин, бруцин), мидриатикалық агенттер (атропин, гиосциамин) және миотикалық (яғни тарылтатын) агенттер (физостигмин, пилокарпин). Кейбір алкалоидтар адренергиялық белсенділікті анықтайды, симпатикалық жүйке жүйесін қоздырады, жүрек қызметін ынталандырады және қан қысымын жоғарылатады (эфедрин, эпинефрин). Басқалары қан қысымын төмендетеді (резерпин, протовератрин А). Физиологиялық белсенділігінің арқасында көптеген алкалоидтар күшті улар бола отырып, медицинада қолданылады.

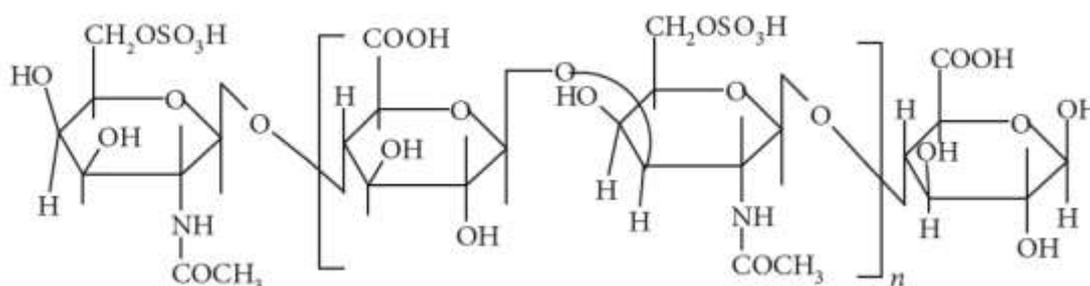
Алкалоидтардың көпшілігінде күрделі құрылым бар. Көптеген өсімдіктердің сығындыларының емдік және улы қасиеттері ежелгі уақытта белгілі болған.

Алкалоидтардың барлығы дерлік ащы дәмге ие. Аз мөлшерде олардың көпшілігі жүйке жүйесіне қоздырғыш әсер етеді, үлкен мөлшерде олар көбінесе өте улы. Осы қызықты әсерге байланысты алкалоидтары бар өсімдіктерді адамдар ұзақ уақыт бойы сусындар (шай, кофе, какао), темекі шегу (темекі, апиын), шайнау (Кока жапырақтары) үшін қолданған. Кейбір алкалоидтарды теріс пайдалану, әсіресе морфин инъекциясы немесе кокаиннің иісі өте ауыр зардаптарға әкеледі. Сонымен қатар, жеке алкалоидтар медицинада жиі қолданылатын белгілі бір физиологиялық әсерге ие.

1. ПИРИДИНДІ АЛКАЛОИДТАР: ӨСІМДІК ҚҰРАМЫНДА ТАРАЛУЫ, ҚҰРЫЛЫМЫ ЖӘНЕ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІКТЕРІ

Биологиялық белсенді заттардың едәуір бөлігі гетероциклдық байланыстар. Процестерде гетероциклдар шешуші рөл атқарады. Олар нуклеин қышқылдарының, көмірсулардың және т.б. құрамына кіреді. Сонымен қатар, дәрі-дәрмек ретінде қолданылатын заттардың көп бөлігі гетероциклді сипатта болады. Құрамында гетероциклдер бар табиғи қосылыстарға көмірсулар, нуклеин қышқылдары, алкалоидтар, антибиотиктер және коферменттер жатады.

Көмірсулардың негізін пиранозды немесе фуранозды циклдар құрайды. Мысалы, хондроитин сульфаты - шеміршектің, сүйектің таптырмас және тіндер де, сіңірлер де, жүрек қақпақшаларын да және басқа ұқсас жануар тіндерінде және адам келесі құрылымға ие:

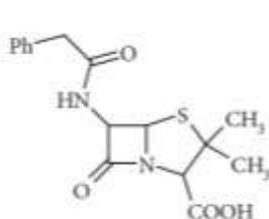


Генетикалық берілуде нуклеин қышқылдары ақуыз биосинтезінің түзілуі және бақылау процесінде үлкен рөл атқарады. Олардың құрамында азотты негіз және ароматты туындылары пиримидин мен пурин бар.

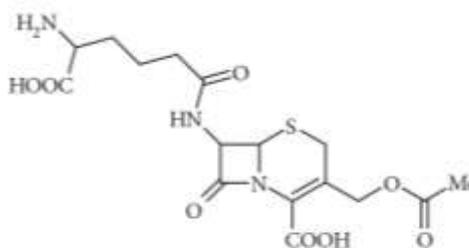
Алкалоидтар табиғаты жағынан да гетероциклді. Негізгі құрылымдық алкалоидтар класына пиридин, пиперидин, тропан, хинолин, изохинолин, индол, имидазол, стероид, дитерпеноид және пурин негіздері жатады.

Антибиотик пенициллин молекуласы конденсацияланған бес мүшелі тиазолидиннен тұратын гетероциклді жүйе және төрт мүшелі азетидин, ал төрт мүшелі ядросы бар β -лактамның құрылымы болып табылады. В-лактамды антибиотиктердің екінші отбасы – цефалоспориндер кіреді.

Құрамында жартылай гидрирленген алты мүшелі 1,3-тиазин бар.

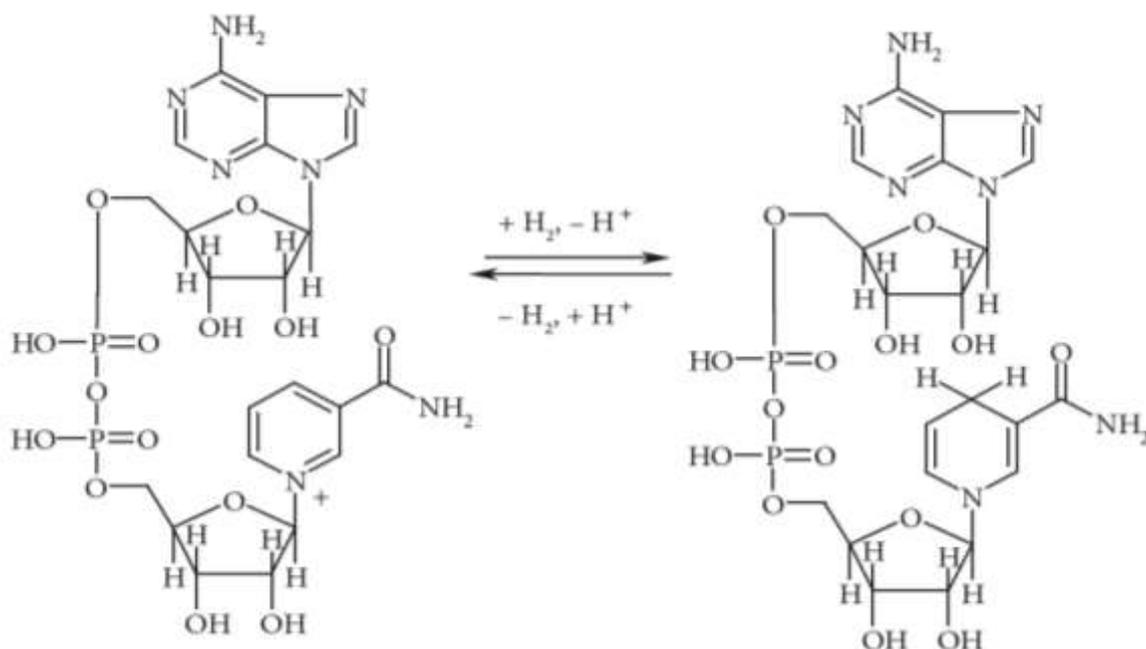


пенициллин G



цефалоспорин C

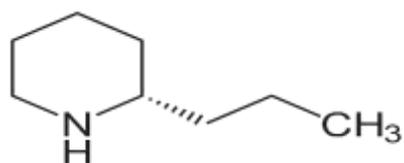
Никотинамидадениндинуклеотид (NAD) - көбінесе оксидоредуктазалар (тотығу-тотықсыздану реакцияларын жеделдететін ферменттер)[4].



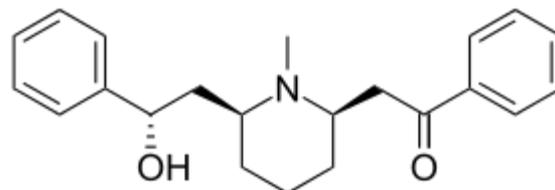
1.1 Пиридинді алкалоидтар өсімдіктер әлемінде таралуы және классификациясы

Пиридин алкалоидтары құрамында пиридин немесе пиперидин қалдықтары бар. Олар табиғатта кең таралған (27 тұқымдастың өсімдіктерінде кездеседі) және 120-дан астам өкілдерін қамтиды. Пиридин алкалоидтарын бөлуге болады 1) пиридин мен пиперидиннің қарапайым туындылары; 2) пиридин мен пиперидиннің конденсацияланбайтын би- және трициклді туындылары; 3) бициклді конденсаттар, пиридин туындылары, 4) сесквитероидты алкалоидтар; Пиридин алкалоидтарына ликоподий алкалоидтары да кіреді. Бірінші топтағы пиридин алкалоидтары қолшатыр тұқымдасының гемлок (Сониум) тектес өсімдіктерінен, қоңыр түсті гүлді кастор тұқымдасының (Ricinus) лобелия (Lobelia), анардың қабығынан Euphorbia тұқымдасының өсімдіктерінен оқшауланған. (Punica granatum L) анар тұқымдасы, Арека пальмасының жемістері (Areca catechia): кониин (I) алғашқы алкалоид (1886 ж.), лобелин (II), ареколин (III) және рицинин (IV). Екінші топтың өкілдері - анабазин (V), және никотин (VI), соңғысы - папения тұқымдасының негізгі темекі алкалоиды (Nicotiana tabacum). Үшінші топтағы пиридин алкалоидтары генциан (Gentiana),

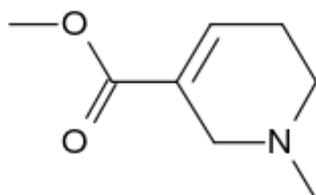
мытник (*Pedicularis*), муллейн (*Verbascum*), валериан (*Valeriana*), актинидия (*Actinidia*), жолжелкен (*Plantago*) тектес өсімдіктерден оқшауланған. Осы топтың алкалоидтары мысалы, генцианин (VII), педикулинин (VIII) және актинидин (IX) сияқты бес, алты немесе жеті мүшелі сақинамен конденсацияланған пиридин сақинасы бар[1].



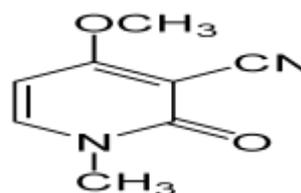
(I)



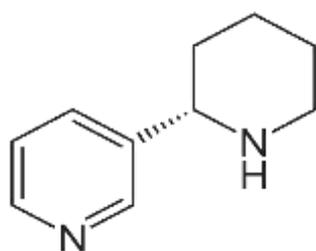
(II)



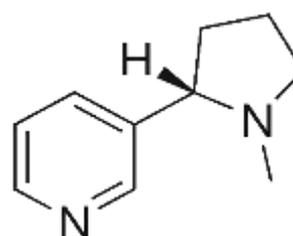
(III)



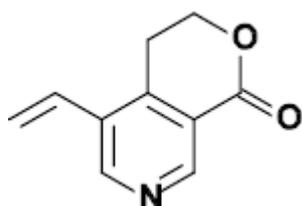
(IV)



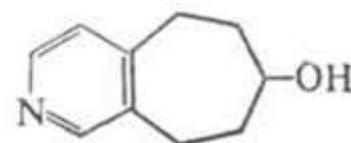
(V)



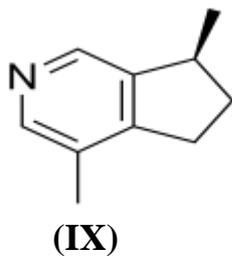
(VI)



(VII)



(VIII)



Төртінші топтағы пиридин алкалоидтары эуонимус тұқымдасының *Euonymus* тектес өсімдіктерінен оқшауланған. Бұл алкалоидтардың молекулаларында пиридин сақинасынан басқа 16 мүшелі макроцикл және эвонин сияқты полиол эфирі болып табылатын сескитерпен бөлігі бар[2].

Пиридин алкалоидтарының көпшілігі - өткір иісі немесе кристаллдылығы бар тұтқыр сұйықтықтар. Балқу температурасы төмен. Олардың тотығуы пиридинкарбон қышқылдарының түзілуіне әкеледі. Мысалы, көптеген пиридин алкалоидтары улы болып табылады. Кониин қозғалтқыш нервтерінің параличін тудырады. Қара бидай медицинада қолданылады, атап айтқанда лобелин-тыныс алу стимуляторы ретінде қолданылады[3].

Қазіргі кезде гетероциклді қосылыстар химиясы айтарлықтай тез дамуда. Олардың негізінде жоғары әсерлі дәрілік препараттар, өсімдіктер мен жануарларды қорғауға түрлі химиялық заттар алынған. Бүгінгі күнге дейінгі органикалық химия бойынша жарияланымдардың көптен бір бөлігін гетероциклді қосылыстар химиясы құрайды. Олардың ішінде алкалоидтар класы маңызды болып саналады [4]. Қазіргі уақытта әртүрлі құрылымдық типтегі 10 000-нан астам алкалоидтар оқшауланған, бұл табиғи заттардың кез-келген басқа класындағы белгілі қосылыстар санынан асып түседі [5].

Бейорганикалық химияның негізгі мақсаты- қоршаған ортаға және тірі ағзаларға ешқандай зиян келтірмейтіндей дәрілік препараттар және биологиялық белсенділігі жоғары экологиялық қауіпсіз қосылыстар алу. Ежелгі заманнан бері адам алкалоидтарды дәрі, у ретінде қолданып келген, бірақ бұл қосылыстардың көпшілігінің құрылымы жақында анықталды. Өсімдіктерден мыңдаған алкалоидтар бөліп шығарылады[6].

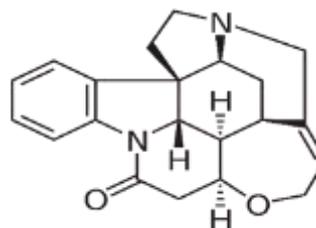
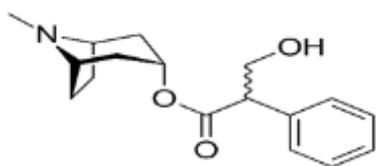
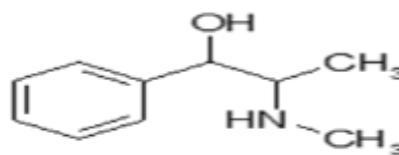
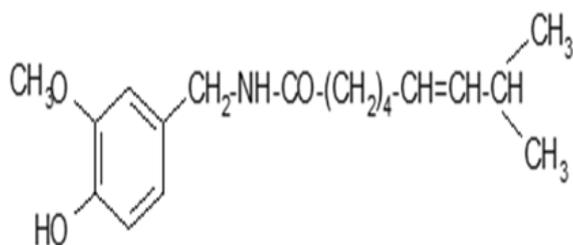
Алкалоидтардың көп бөлігі жабықтұқымды өсімдіктердің арасында кеңінен таралған. Әсіресе олармен көкнәр, алқалар, сарғалдақтар, бұршақтар, алабота, күрделігүлділер тұқымдастары бай. Қазіргі кезде алкалоидтарды анықтау және бөліп алу үшін көптеген тұнбаға түсіру және түсті реакциялар қолданылады. Мысалы, бірқатар алкалоидтар фосфорлы молибден қышқылы, танин, пикрин қышқылдары арқылы тұнбаға түсіреді. Алкалоидтардың барлығы кристалдық тұздар құрады. Бұл тұздарды алкалоидтарды бөліп алу үшін және оларды тазарту үшін қолданады[7].

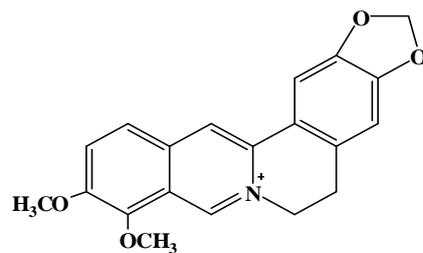
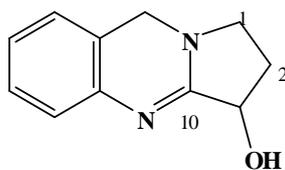
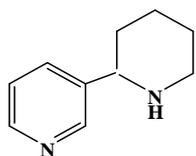
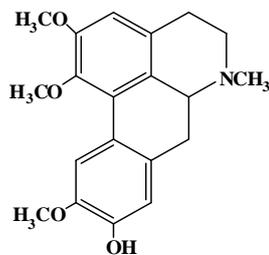
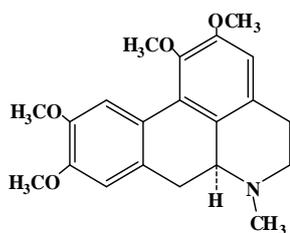
Өсімдіктердің дәрілік қасиеті жөніндегі ақпараттар ең алғаш қытай кітаптарында кездеседі. Сонымен бірге өсімдіктерді дәрілік мақсатқа пайдаланғаны жөнінде мәліметтерді – еуропалық, қытай, грек, орта азиялық, латын тіліндегі ертедегі мәдени естеліктерінен табуға болады.

Өсімдіктердегі алкалоидтар мөлшеріне олардың географиялық жағдайы және әр түрлі факторлар әсер етеді. Экологиялық жағдайлар өзгергенде өсімдік құрамындағы алкалоид тез өзгереді, өсімдіктің бір түрінде әртүрлі жағдайда түрліше алкалоидтар болады. Осы методологиялық жағдай барлық алкалоидты өсімдіктерді зерттегендегі негізгі принцип болып табылады[8].

Алкалоидтардың эндогендік маңызы бар. Кейде алкалоидтарға жататын серотонин, допамин және гистамин сияқты заттар жануарлардағы маңызды нейротрансмиттер болып табылады. Өсімдіктердің өсуін реттеудегі алкалоидтардың рөлі де белгілі. Алкалоидтар өсімдік құрамында өте аз шамада, кейде 1-2 % (өсімдік шикізатының құрғақ массасына шаққанда) кездеседі. Жыл сайынғы бұрыштың жемістері (Fructus Capsici). Жыл сайынғы бұрыш (капсикум) (*Capsicum annuum*). Solanaceae (Solanaceae). Украинада, Молдовада, Кавказда, Төменгі Еділ аймағында өсіріледі. Бұрыш жемістерінде алкалоид капсаицин (1) (1,5% дейін) бар, ол жемістердің өткір дәмі мен тітіркендіргіш қасиеттерін анықтайды[9].

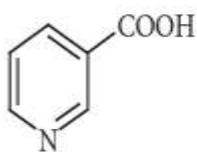
Қазақстан өсімдіктерінен алынған алкалоидтар, олар : атропин (3) (*Atropa belladonna*) өсімдігінен алынған, стрихнин(4) (*Strychnos nux Vomica* өсімдігінен алынған) сары мүйізкөкнар және сасық маралоты өсімдіктерінен (*Thalictrum L.*) глауцин (5), изокоридин (6), итсигек өсімдігінен (*Anabasis aphylla*) анабазин (7), кәдімгі адыраспан өсімдігінен (*Peganum harmala*) пеганин (8), барбаристан берберин (9) және т.б. [10].



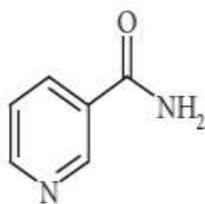


1.2 Пиридинді алкалоидтарының синтетикалық туындылары, олардың медицинада қолданылуы

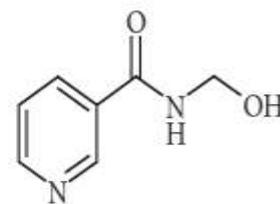
Никотин қышқылы мен никотинамид бауырда, бүйректе, жануарлардың тышқандарында, сүтте, балықта, ашытқы, овон, жеміс, қарақұмық және т.б. Бұл биологиялық белсенді зат пеллагрияға қарсы қасиетке ие, көмірсу алмасуын жақсартады және вазодилатирлеуші әсерге ие.



НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

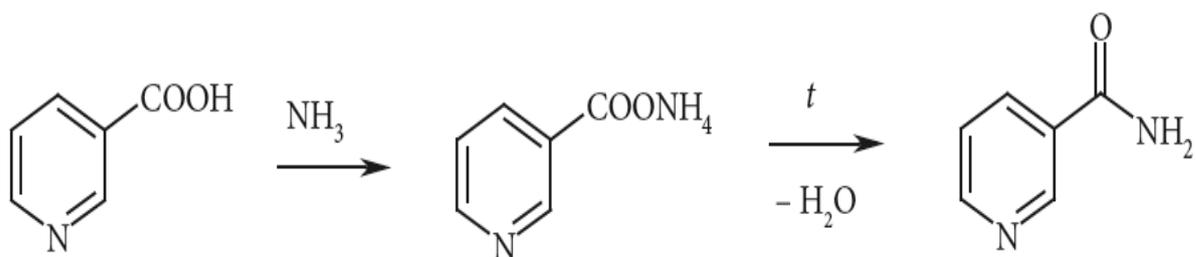


НИКОТИНАМИД



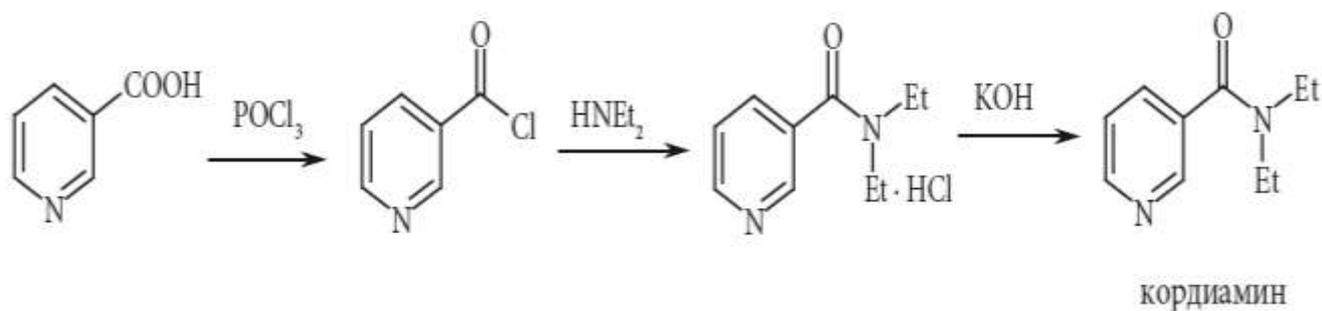
НИКОДИН

Никотинамид - бұл нағыз нуклеотидтер түрінде өсімдіктер мен жануарлар әлемінде таралатын РР дәрумені (антиэллегиялық витамин). Бұл оксидоредуктаза NAD коэнзимінің маңызды бөлігі (никотинамид аденин динуклеотид). Никотинамидті синтездеудің экономикалық әдісі газ тәрізді аммиакты никотин қышқылы мен аммиактың сулы ерітіндісінің қоспасы арқылы 180-185 ° С температурада өткізуге негізделген.

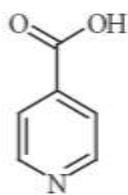


Никодин- N-гидроксиметиламид никотин қышқылы - холеретикалық, бактерицидтік және бактериостатикалық зат.

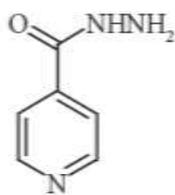
Кордиамин (ниацин диэтиламид, никетамид) - жүйке жүйесінің стимуляторы, мидың тыныс алу және вазомоторлы орталықтарының қоздырғышы. Бұл қосылыс никотин қышқылының хлориді диэтиламинмен әрекеттесу арқылы дайындалады.



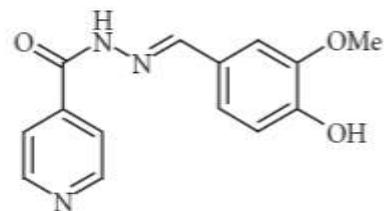
Изоникотин қышқылы- гидразид тобының туберкулезге қарсы бірқатар биологиялық белсенді заттарын (изониазид, фтивазид, метазид сияқты) синтездеудегі аралық өнім. Орал Федералды Университетінің (УПИ) органикалық химия кафедрасының бірінші меңгерушісі, академик И.Я.Постовский Н.Н.Верещагинамен бірге изоникотин қышқылы сериясындағы туберкулезге қарсы қосылыс- ларусан жасады.



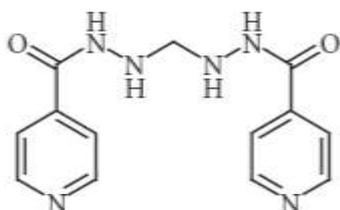
ИЗОНИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА



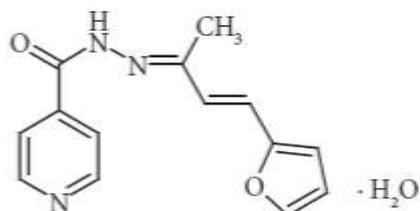
ИЗОНИАЗИД



фтивазид

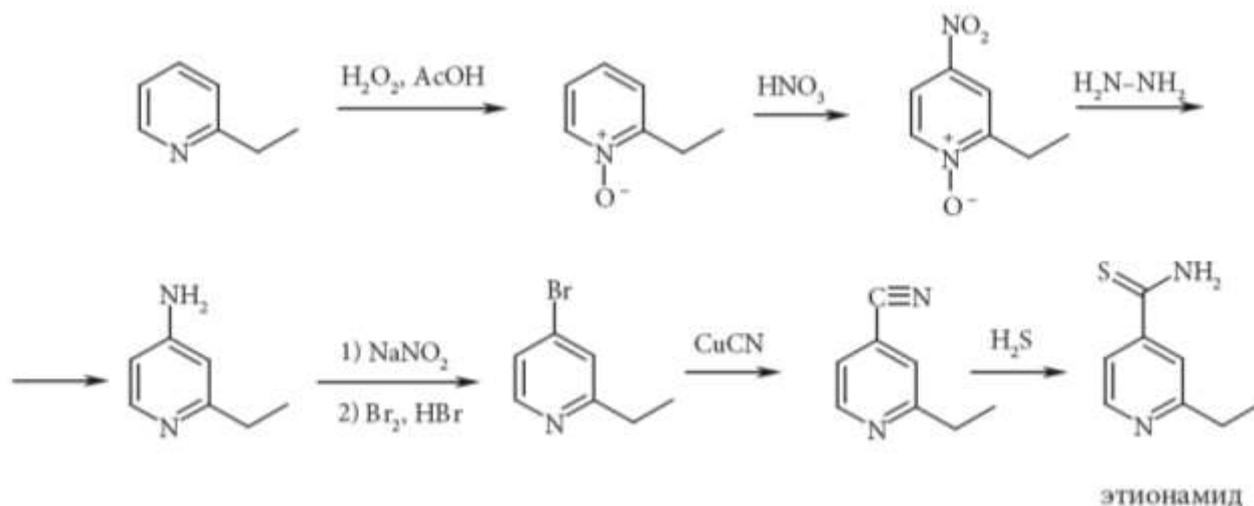


метазид



ларусан

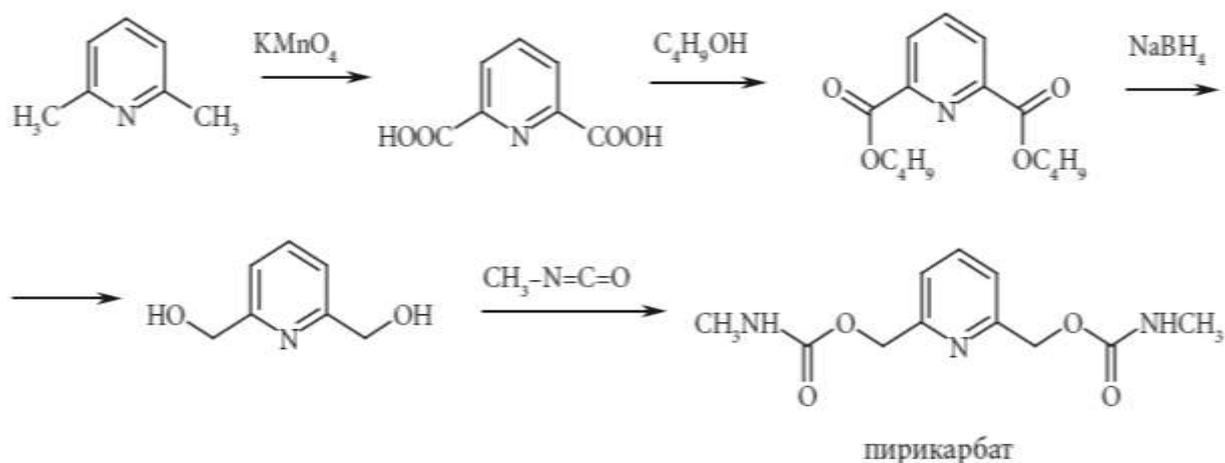
Этионамид- Мусобактерия туберкулезіне қарсы бактериостатикалық әсері бар Signature туберкулезге қарсы биологиялық белсенді зат. Ол туберкулезді қабыну ошағында фагоцитозды күшейтеді, бұл оның сіңуіне ықпал етеді. Этиамидті 2-этилпиридин негізінде синтездейді, ол алдымен N-оксидке айналады, содан кейін нитрлеу 4-позицияда және N-оксидтің функциясы мен нитро тобының тотықсыздануында жүреді. Осы Этионамидтен кейін амин тобы броммен алмастырылады (диазоний тұзының аралық түзілуі арқылы), бром нитрил тобымен алмастырылады, ақырында, нитрил тобына күкіртті сутек қосылады [11].



ЭТИОНАМИД

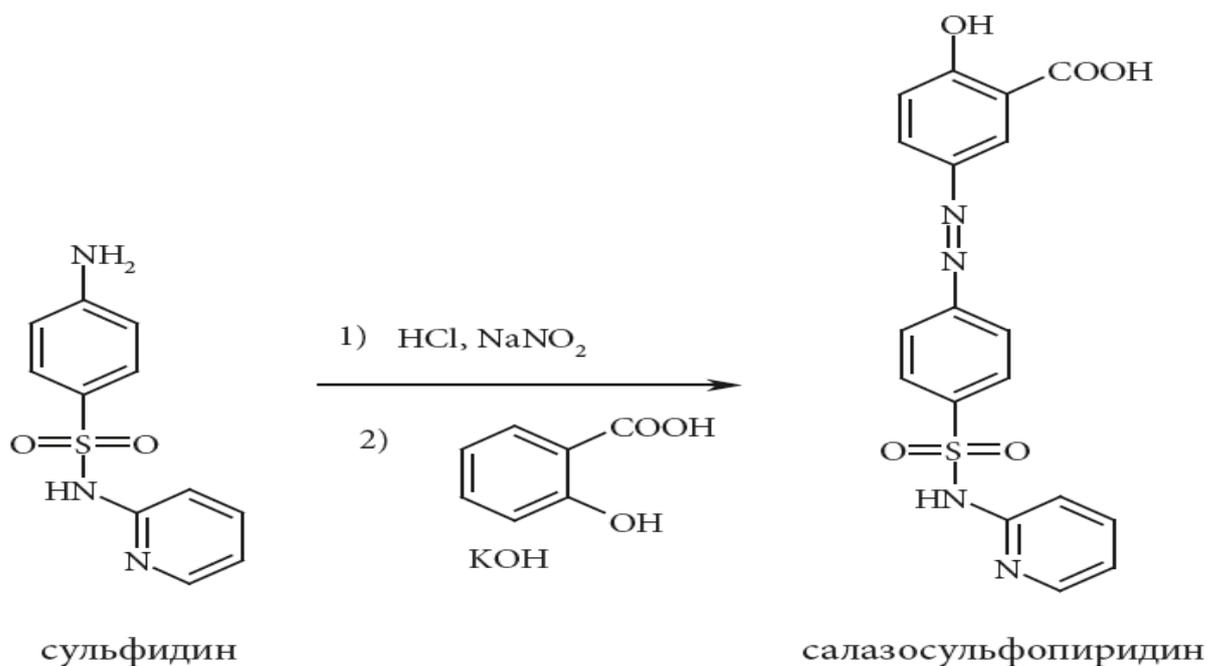
Пирикарбат -2,6-пиридин диметанол бис (метилкарбамат) - тромбоциттердің агрегациясын болдырмайды, фибринолизді ынталандырады,

тамырлы қабырғадағы атерогенді липидтердің шөгуін және эндотелий жасушаларының ісінуін азайтады, атеросклероздық өзгерістердің кері дамуына ықпал етеді. Пирикарбат жүрек, ми тамырларының атеросклерозына, церебральды инсульттан кейінгі жағдайға, атеросклеротикалық және диабеттік ангиопатияға, торлы тамырлардың тромбозына, аяқтың жарасына қолданылады. Пирикарбат дипутолин қышқылынан (пиридин-2,6-дикарбон қышқылы) оны дибутил эфиріне айналдыру, эфир топтарын натрий борогидридінің әсерімен тотықсыздандыру және ақырында 2,6-бис- гидроксил топтарын қосу арқылы гидроксиметилпиридин метил изоцианатқа дейін синтезделеді.

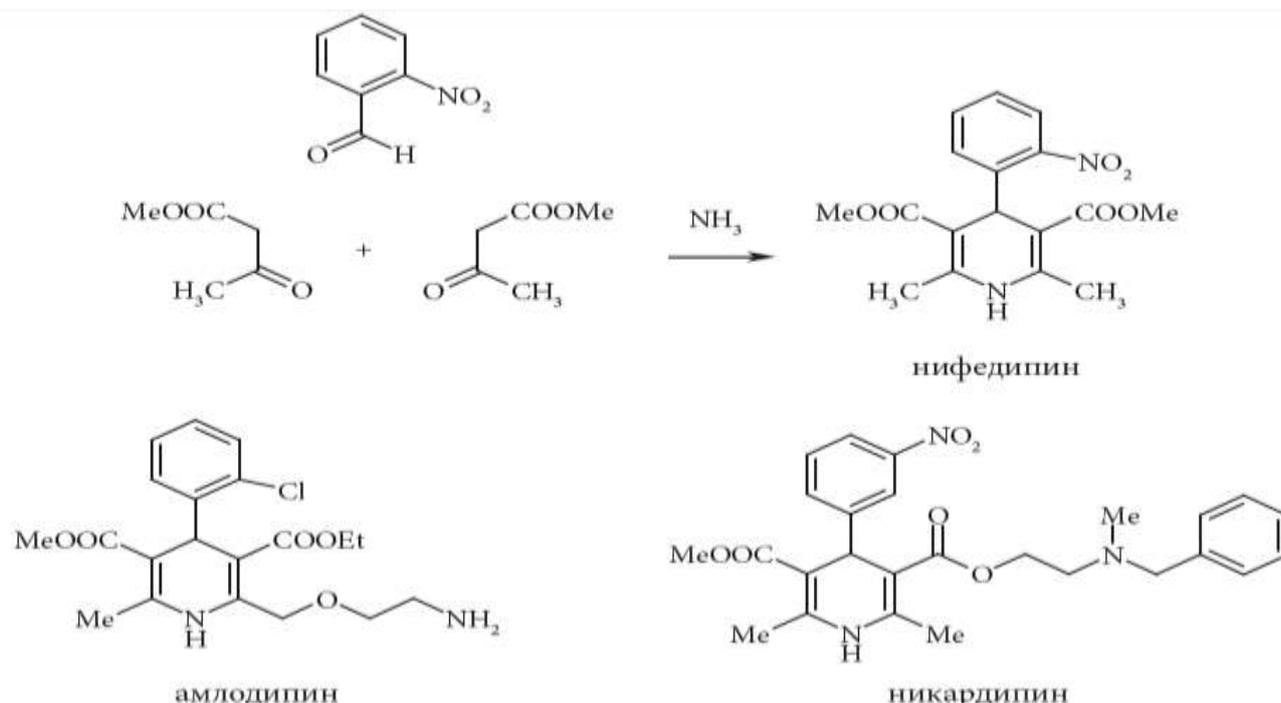


Сульфидин - медициналық практикаға енгізілген алғашқы сульфаниламид биологиялық белсенді заттардың бірі. Сульфидинге негізделген препаратты академик И.Я.Постовский жасаған. Ұлы Отан соғысы кезінде И.Я.Постовский бір топ қызметкерлерімен (Б. Н. Лундин, З. В. Пушкарёва, В. И. Хмелевский, Н. П.Беднягина) Свердловск химиялық фармацевтикалық зауытында сульфалық дәрі-дәрмектерді өнеркәсіптік өндіруді ұйымдастыруға қатысты. И.Я.Постовскийдің ұзақ уақыт емделмейтін жараларын емдеу үшін сульфалық дәрі-дәрмектердің қосындысы бентонит сазымен Постовскийдің пастасын жасады.

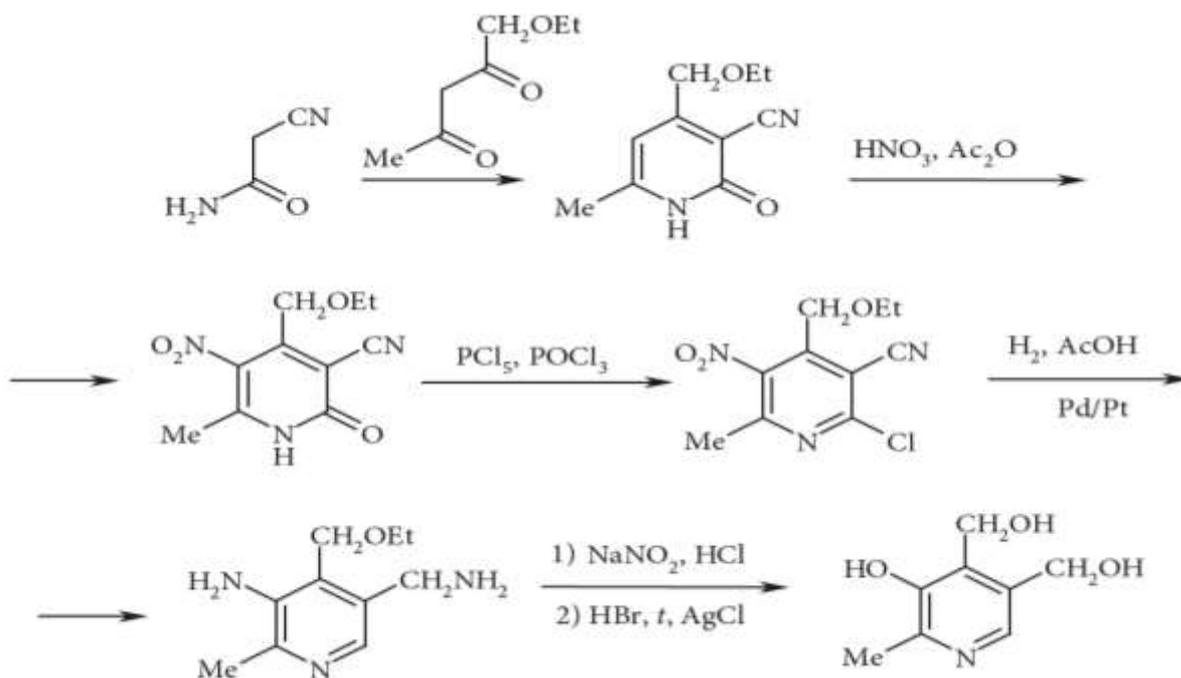
Салазосульфопиридин (Salazonirmn) - ерекше емес ойық жаралы колитті емдеуге арналған биологиялық белсенді зат. Ол сульфидин негізінде diazotization реакциясы және одан кейінгі салицил қышқылымен азо байланысуы арқылы синтезделеді.



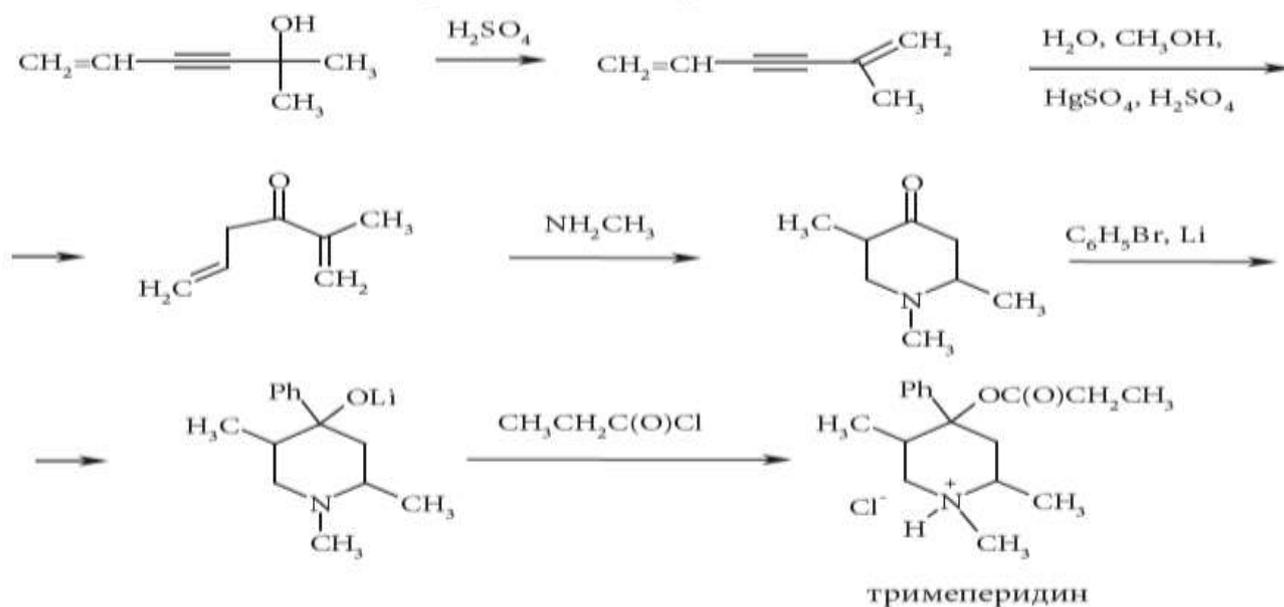
Нифедипин (Коринфар) - 1,4 дигидро-2-диметил-4- (2-нитрофенил) -3,5-пиридиндикарбон қышқылы диметилэфірі гипотензивті биологиялық белсенді зат, әсер ету механизмі қабілеттілікке байланысты жүректің бұлшықет қабатына және қан тамырларына кальций иондарының енуін бәсеңдететін баяу L типті кальций каналдарын бұғаттау. Миокардтағы кальций иондарының концентрациясының төмендеуіне байланысты тамыр қабырғаларының жиырылу белсенділігі төмендейді, коронарлық және перифериялық тамырлардың кеңеюі жүреді. Нифедипин ацето сірке қышқылының метил эфирінен, о-нитробензальдегидтен және аммиактан синтезделеді. Нифедипиннің ең танымал аналогтары - амлодипин және никардипин [12].



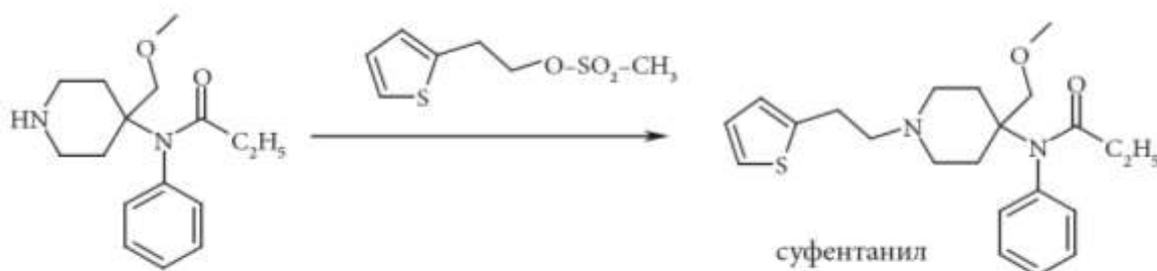
Пиридоксин (В₆ дәрумені) - ол аминқышқылдардың метаболизміне әр түрлі ферменттер құрамында қатысады. Оның белсенді формасы- фосфопиридоксал аминотрансферазалардың құрамына кіреді, аминқышқылдар қатарының амин топтарының ауысуын катализдейді. В₆ дәрумені жетіспеушілігінің белгілері тері аурулары (эритема, эдема), орталық жүйке жүйесінің бұзылуы және қан түзу. Адамдардағы В₆ дәрумені жетіспеушілігі нәресте кезінде айқын көрінеді және құрысулар мен эпилепсиялық ұстамалармен бірге жүреді. В₆ дәрумені өсімдік және микроб жасушалары арқылы синтезделеді. Бауыр, жұмыртқа, ашытқы, сәбіздегі ең көп мөлшер. Пиридоксиннің химиялық синтезі цианоацетамидті құрамында азот бар қосылыс ретінде 1,3-дикарбонил туындыларымен конденсация кезінде қолдануға негізделген Гуаресчи әдісімен жүзеге асырылады. Циклизациялау сатысын өткізгеннен кейін алынған 3-циано-4-этоксиметил-6-метилпиридон-2 бірнеше сатыда модификацияға ұшырайды. Гидроксил тобын 5 позицияға енгізу үшін реакциялар тізбегі қолданылады: нитрлеу - диазо тобын гидроксилмен алмастыру сонымен қатар, тотықсыздандыру диазотизациясы 2 позицияға сәйкес хлородеоксигенация және циклдану сатысы жүргізіледі, нәтижесінде 3-циано-4-этоксиметил-6-метилпиридон-2 бірнеше сатыда өзгертіледі. Гидроксил тобын 5 позицияға енгізу үшін реттік реакция нитрлеу, тотықсыздану - диазотизация қолданылады, 2-ші позицияда хлородеоксигенация және S байланысының тотықсыздануы жүзеге асырылады. Диазо тобын гидроксилмен алмастыру жүзеге асырылады. C-Cl. Нитрил тобы аминометилге дейін азаяды, содан кейін диазоний тұзының аралық түзілуі арқылы гидроксиметилге айналады. Этоксиметил тобы 4 позициясында гидроксиметил тобына соңғы сатысында гидробром қышқылының әсерінен айналады [13].



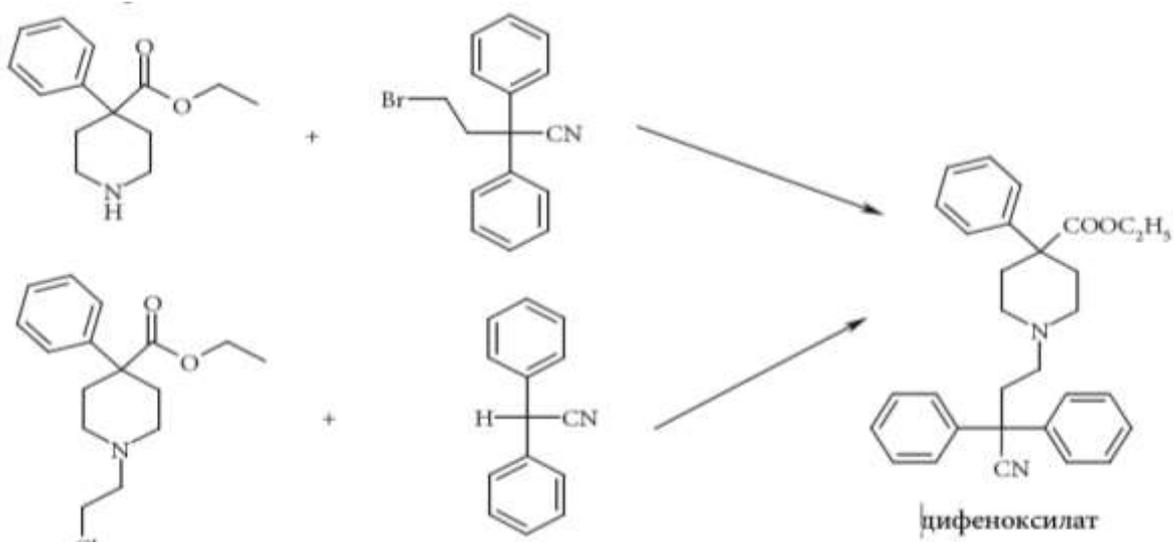
Тримеперидин (Промедол) - 1,2,5-триметил-4-фенил-4-пропионилоксиция - 4-фенилпиперидиннің синтетикалық туындысы және химиялық құрылымына сәйкес фенил-N-метилпиперидин бөлігінің аналогы морфин болып табылады. Тримеперидин 1,2,5-триметилпиперидин-4-он негізінде синтезделеді, ол диметилвинилэтинилкарбинолиннен алынады (Фаворскийдің винилацетилен мен ацетон арасындағы реакциясы өнімі). Сусыздандыру винилизопропенилэтетиленге әкеледі, ол винилизопропенил кетонның түзілуімен Кучеров реакциясына түседі. Содан кейін метиламинмен соңғысының гетероциклденуін, карбонил тобына фениллитийдің қосылуын және пропионилхлоридпен өзара әрекеттесуі арқылы жүзеге асырылады [14].



Суфентанил - N- [4- (метоксиметил)] - 1- [2- (2-тиенил) этил] -N- фенилпропионамид - пиперидин циклінің азот атомындағы орынбасарымен ерекшеленетін альфентанилдің аналогы. Синтездің соңғы сатысында 4-метоксиметил-4-N-пропиониланилинопиперидин 2-гидроксетииолтиофен-метансульфонатпен әрекеттеседі.



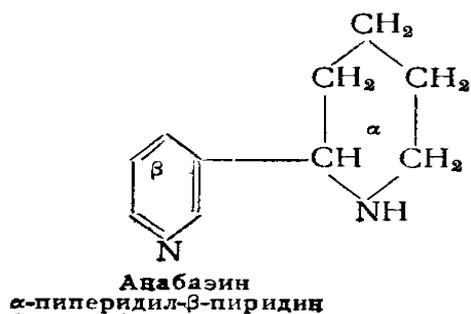
Дифеноксилат (Ломотил) 1-(3-циано-3,3 дифенилпропил) -4- фенилпиперидин-4-карбон қышқылы - диарея. Бұл қосылысты синтездеудің бір әдісі - 4-фенилпиперидин-4-карбон қышқылының этил эфирін алкилдеу, ол өз кезегінде 1-бензил-4-фенил-4-цианопиперидиннен қышқыл мен дебензилдеу қатысуымен этанолиз арқылы 2,2-дифенил-4-бромбутиронитрилдің әсерінен алынады. Екінші әдіс дифенилацетонитрилді этил эфирімен 1- (2-хлорэтил) - 4-фенилпиперидин-4-карбон қышқылының алкилдеуіне негізделген, 4-фенилпиперидин-4-карбон қышқылының этил эфирін В-мен әрекеттестіру нәтижесінде алынған [15].



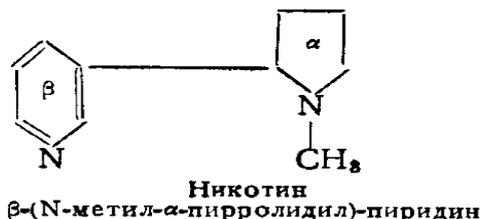
1.3 Анабазин алкалоидының негізінде жаңа қосылыстардың алынуы, синтезделу жолдары және фотоколориметриялық әдіспен анықталуы

Анабазин (C₁₀H₁₃N₂) - белгілі никотин алкалоидының құрылымдық изомері, оған химиялық табиғаты бойынша ғана емес, физиологиялық қасиеттері бойынша да ұқсас. Анабазиннің құрылымы α-пиперидинил-β-пиридинге сәйкес келеді, яғни молекулада екінші реттік аминофункциясы бар пиперидин фрагменті және электронды тығыздықтың өзіне тән хош иісті делокализациясы бар пиридин фрагменті болуымен сипатталады, олар тұтастай алғанда анабазин алкалоидының реактивтілік ерекшеліктерін анықтайды [16].

Анабазин - алғашқы алкалоид, 1929 жылы А.П.Орехов Орта Азия өсімдігінен (*Anabaobis arhylla*) бөліп алған. Оның құрылымын 1931 жылы А.П.Орехов пен Г.П.Меньшиков құрды. Ол негізінен Қазақстанда Амударияның төменгі ағысында кездеседі. Анабазин (10) құрылымы мен уыттылығы бойынша темекі мен махоркада болатын никотин (11) алкалоидына жақын. Екінші реттік негіздің қасиеттеріне ие [17].



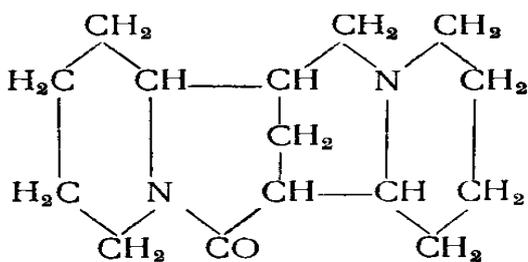
(10)



(11)

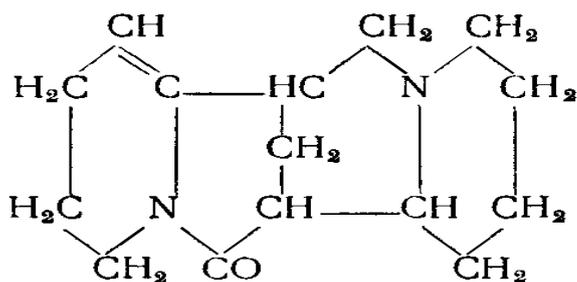
А. П. Орехов анабазинді анықтау барысында (*Anabaobis arhylla*) өсімдігінен басқа да алкалоидтардың бар екенін анықтаған.

1. Афиллин (12)- кристаллды және 112-113°C балқиды, суда өте қиын ериді.



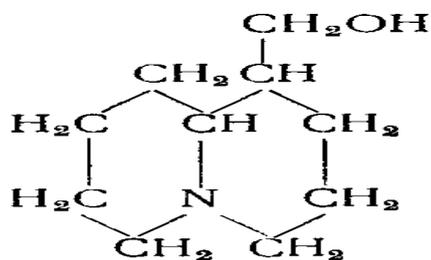
(12)

2. Афилидин (13)- кристаллды және 52-53°С балқиды, суда өте қиын ереді.



(13)

3. Лупинин- кристаллды және 68-69°С балқиды, сонымен қатар суда және басқа да еріткіштерде ереді [14].

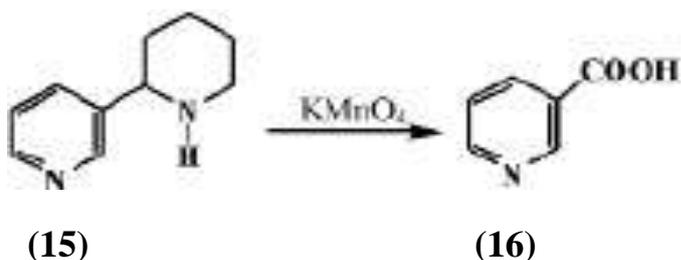


(14)

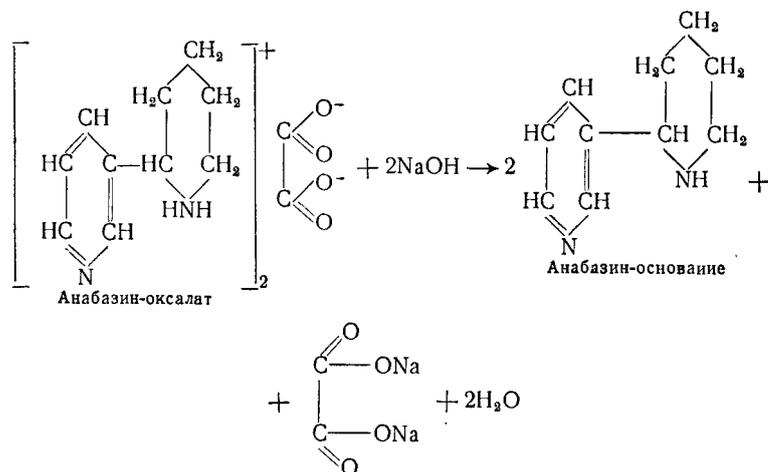
Анабазин табылғаннан кейін темекінің құрамында анабазиннің болуын Эрнштейн анықтаған. Ол никотинді су буымен айдағаннан кейін қалдықтардан анабазин бөліп алды. Көптеген басқа зерттеушілер никотинді дистилляциялау жағдайында анабазин өсімдікте қалады деп көрсетті; оны шығару үшін өте қызған бу қажет деп есептеді [18].

Анабазин күшті минералды қышқылдары бар тұздарды береді. Анабазин тек күшті тотықтырғыштармен және қатал жағдайда тотығады; осылайша,

анабазин азот қышқылымен(15) және калий перманганатымен никотин қышқылына (16) дейін тотығады.



Анабазин ауылшаруашылық, техникалық және дәрілік дақылдардың зиянкестерімен күресу үшін кеңінен қолданылады. Анабазин алкалоиды өсімдік шикізатында қымыздық қышқылы тұзы түрінде болады. 5-суретте негізді оқшаулау үшін анабазин оксалат алдын ала ыстық сумен алынады және алынған сығынды каустикалық содамен өңделеді. Босатылған бос негіз керосинмен алынады: [19]

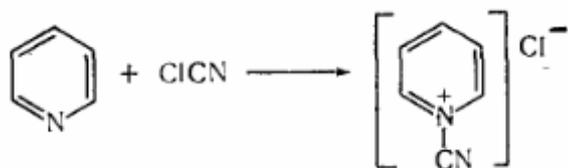


Сурет 5 – Анабазин-оксалатының каустикалық содамен әрекеттесуі

Анабазин қайнаған кезде де сілтілерге төзімді. Кристалдық түрінде тек анабазиннің тұз және азот қышқылының тұздары болады. Анабазин сульфатын алу үшін қолданылатын шикізат - ылғалдылығы 12% -дан аспайтын, анабазин 1,2% -дан аз, гигроскопиялық, ұзындығы 30-40 мм болатын жапырақсыз қора өсімдігінің жеке бөліктері. Үйінді тығыздығы 430-460 кг / м³. Фармакологиялық әсеріне сәйкес, анабазин никотинге жақын, сонымен қатар өте улы. Анабазин никотин қышқылын өндірудің бастапқы материалы ретінде қолданылады, ол медицинада РР-фактор (анти-пеллагриктік агент) және т.с.с. ретінде қолданылады [1].

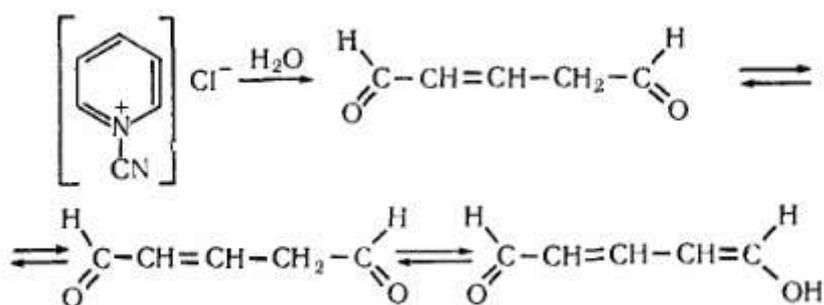
1.4 Анабазинді фотоколориметриялық анықтау

Төменде сипатталған 6 -суретте анабазинді фотоколориметриялық анықтау әдісі Кениг реакциясына негізделген, ол пиридин мен оның еркін α - және α' -позициялары бар туындылары хлорцианмен немесе бромцианмен әрекеттескенде хлорид немесе цианпиридиний бромиді пайда болатындығын анықтады:



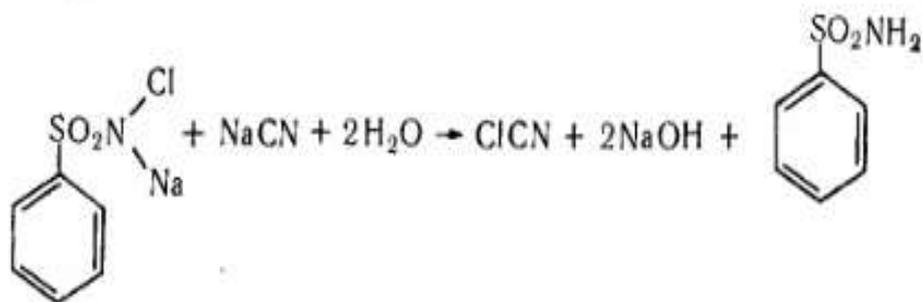
Сурет 6 – Фотоколориметриялық анықтау әдісінің Кениг реакциясына негізделу сызбанұсқасы

7 – суретте байқағанымыздай цианпиридинийдің сумен әрекеттесуі кезінде глутаконды альдегид пайда болады, ол екі таутомерлі формада болуы мүмкін:



Сурет 7

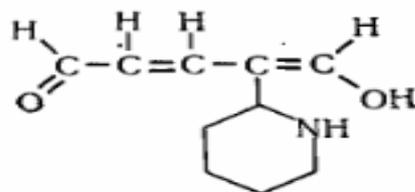
Кениг реакциясы үшін қажетті хлорциан хлораминнің цианидтермен әрекеттесуі арқылы алынуы мүмкін:



Сурет 7-8 - Кениг реакциясы

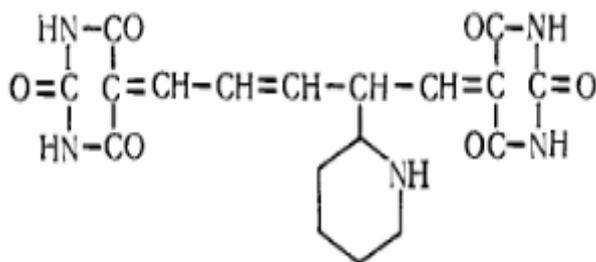
Хлорцианның жоғары уыттылығын ескере отырып, жақында бірқатар зерттеушілер оны бромроданмен (BrSCN) алмастыруды ұсынады [18].

С. И. Банк және басқа зерттеушілер анабазинді, никотинді және пиридиннің басқа туындыларын фотоколориметриялық анықтау үшін жоғарыда сипатталған Кениг реакциясын қолданды. Осы мақсатта калий цианиді мен Б хлорамин анабазин ерітіндісіне қосылады.:



(17)

(18) Глутакон альдегидінің туындысы барбитур қышқылымен әрекеттескен кезде сары-қызғылт сары түске ие бояғыш пайда болады:

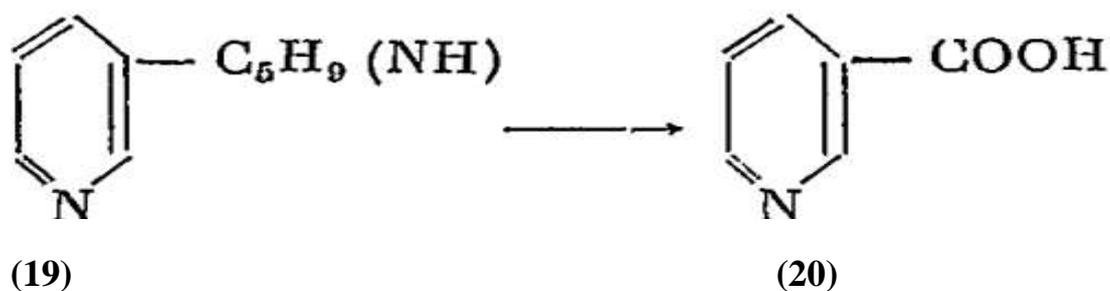


(18)

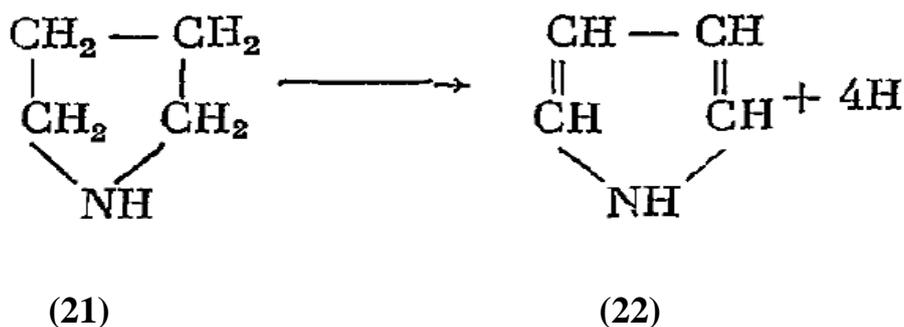
Жоғарыда көрсетілген хлорлы сутегі газымен қаныққан хлороформ сығындысының 20 мл құрғақ күйде буланады. Құрғақ қалдық 5 мл суда ерітіледі, осы ерітіндінің 1 мл сыйымдылығы 50 мл өлшеуіш колбаға енгізіледі, 2 мл 1% калий цианидінің сулы ерітіндісі қосылады (сақ болыңыз-улы!) және 5 мл 1% хлорамин Б. сулы ерітіндісі сұйықтық жақсы шайқалады және 5 минуттан кейін барбитур қышқылының 10 мл 0,5% сулы ерітіндісі қосылады, содан кейін колбадағы сұйықтық мөлшері белгіге сумен реттеледі. Сұйықтық жақсылап араластырылады және 50 минуттан кейін ФЭК-М фотоэлектроколориметрдің көмегімен сары-қызғылт сары түске боялған ерітіндінің оптикалық тығыздығын өлшейді (жарық сүзгісі жасыл, кювет 10 мм). Салыстыру ерітіндісі ретінде 2 мл калий цианидінің ерітіндісі, 5 мл в

хлорамин ерітіндісі, 10 мл барбитур қышқылының ерітіндісі және 33 мл судан тұратын қоспаны пайдалану керек [20]

Анабазин құрылымының алғашқы көрсеткіші оның тотығуы кезінде алынды. Бұл жағдайда никотин қышқылы (20) пайда болды, бұл анабазинде пиридиннің қалдығы бар екенін және оның формуласын келесі түрде қолдануға болатындығын көрсетеді [20].



$\text{C}_5\text{H}_9(\text{NH})$ қалдықтарының құрылымын анықтау келесі ой-пікірлер негізінде жасалды. Құрамы бойынша бұл қалдық не бір қос байланысы бар ашық тізбек, не моноциклді топ болуы мүмкін. Анабазин қаныққан заттың сипатына ие болғандықтан, бірінші мүмкіндік жоғалады. Циклдік алмұрт пиперидинді 6 мүшелі сақина немесе метил тобы бар пирролидин (5 мүшелі) сақина болуы мүмкін. Егер пирролидинді қосылыс дегидрленген болса, пиррол туындысын қалыптастыру үшін 4 сутегі атомын жоғалтады [21].

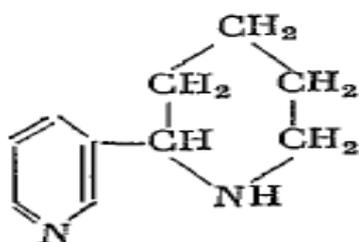


$\text{C}_5\text{H}_9(\text{NH})$ анабазиннің құрылымын Орехов және оның әріптестері дәлелдеді. Орехов пен Меньшиков анабазинді калий перманганатымен тотығуға ұшыратты. Бұл жағдайда никотин қышқылы жақсы өнімділікке ие болды, демек, анабазин, никотин сияқты, орнына ауыстырылған пиридин туындысы болып табылады.

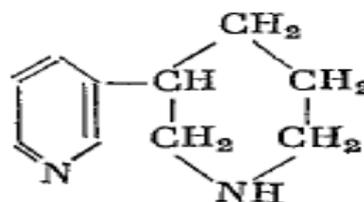
Орехов пен оның әріптестері жасаған зерттеменің жүргізілу жолдары:

бөлме температурасындағы 150 г судағы 3 г анабазин ерітіндісі біртіндеп 15 г перманганаттың 450 мл судағы ерітіндісімен араластырылды. Перманганаттың барлық мөлшерін қосқаннан кейін, ерітінді су ваннасында түссіздену үшін қыздырылды, содан кейін 10-15 минут қайнатылды, тұндырылған марганец диоксиді ыстық сүзгіден өткізіледі. Сүзінді әрқайсысы 150 мл сумен қайнату арқылы 2 рет қалпына келтіріледі және су ваннасында қатты буланып, тұз қышқылымен бейтараптандырылады және сірке қышқылының мысымен араластырылады. Бөлінген мыс тұзын ағызып, сумен жуып, суға салып, күкіртті сутекке айналдырады. Алынған түссіз фильтрат аз мөлшерде буланған. Салқындаған кезде никотин қышқылының түссіз кристалдары тұнбаға түседі. Ыстық сумен екінші рет қайта кристалданғаннан кейін қышқыл 232°C балқып, балқу температурасын бірқалыпта ұстап никотин қышқылының түзуін күту қажет.

Осы жүргізілген тәжірибені жасау барысында екінші азот атомы имино тобы түрінде анабазинде болатындығы анықталды. Осылайша, анабазин құрамында 5 немесе 6 мүшесі бар сақина, $C_{10}H_{10}N_2$ немесе $C_{10}H_8N_2$ заты бар-жоғына байланысты дегидрлеу кезінде берілуі керек. Бұл айырмашылықты қарапайым талдау арқылы анықтау оңай. Анабазинді күміс сірке қышқылымен қыздыру арқылы дегидрлеуді төмендету (Табель әдісі) әлсіз негізді зат берді, оның талдауы $C_{10}H_{10}N_2$ формуласына дәл сәйкес келді. Осылайша, осы дегидрлеудің алдында 6 сутек атомы жойылды, олардан анабазиннің пиридин ядросымен байланысқан 6 мүшелі пиперидин сақинасы бар екендігі анықталды. Осылайша, анабазин үшін пиперидин сақинасының пиридинмен қосылу орнында бір-бірінен ерекшеленетін екі формуласын ойлауға болады [22].

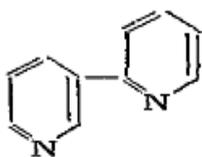


(23)



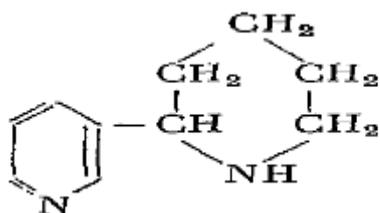
(24)

Осы формулалар арасында таңдау анабазиннің дегидрлеу өнімі синтетикалық түрде жартылай α, β - дипиридилмен бірдей болғандығына негізделген.



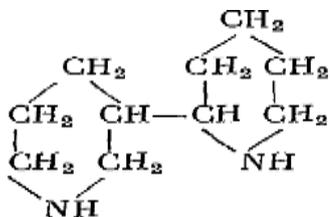
(25)

Демек, анабазиннің α - пиперидил- β пиридинінің құрылымы бар деген қорытындыға келді .



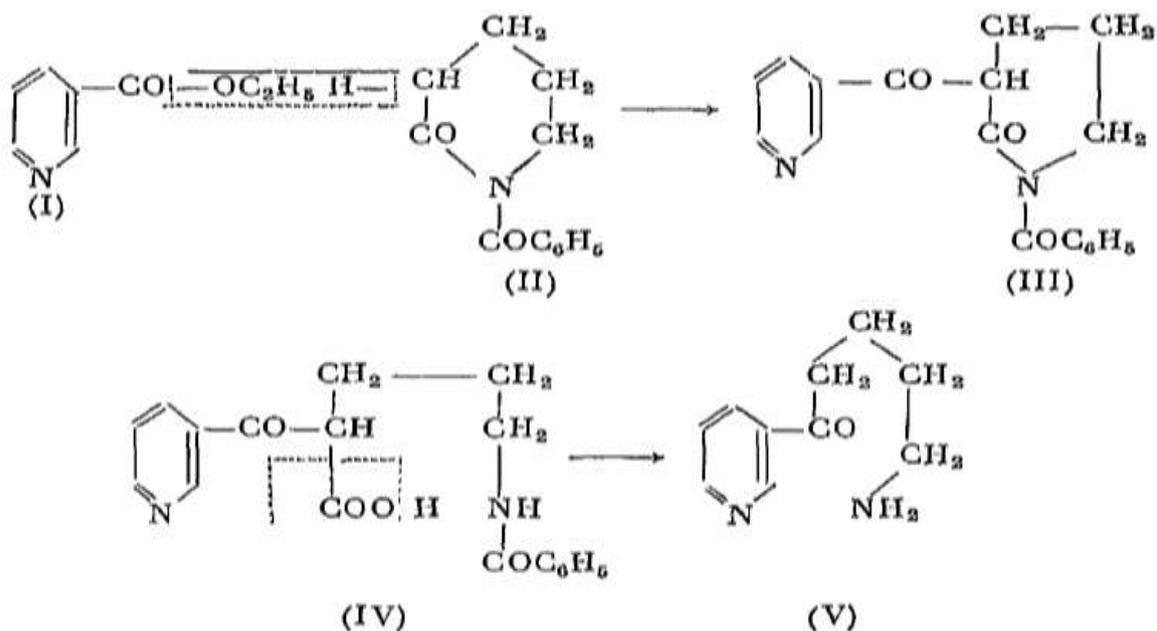
(26)

Анабазинді каталитикалық гидрлеу нәтижесінде белсенді α, β - дипиперидил пайда болады [23-24].



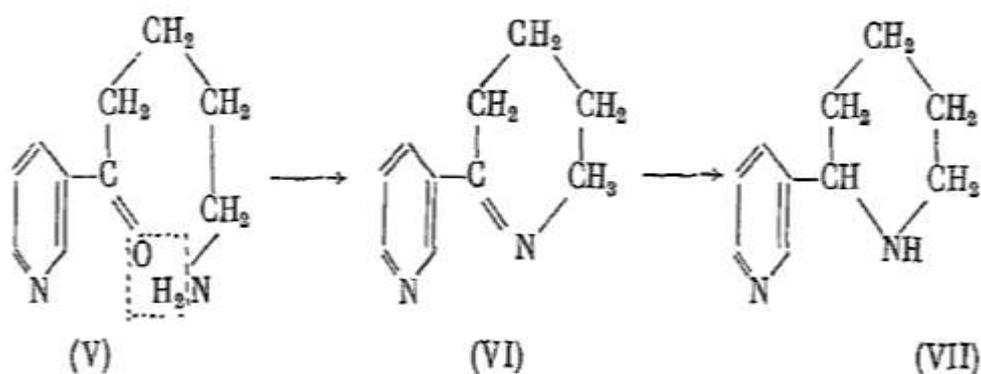
(27)

Анабазин синтезін 1936 жылы Э.Шпет пен Г.П.Меньшиков пен А.А.Григорович бір мезгілде жүргізді. Бұл синтез сол автор жүзеге асырған никотин синтезіне ұқсас. 9 -суретте никотин қышқылы эфирін (I) α - пиперидонның (II) N-бензой туындысымен суландыру арқылы алынған зат (III) тұз қышқылымен қыздырылды. Бұл жағдайда лактам сақинасының үзілуі орын алып, түзілген β -кето қышқылы бірден CO_2 молекуласын жоғалтады. Бұл кезде бензоил тобының сабандануы жүреді (IV - V) [26].

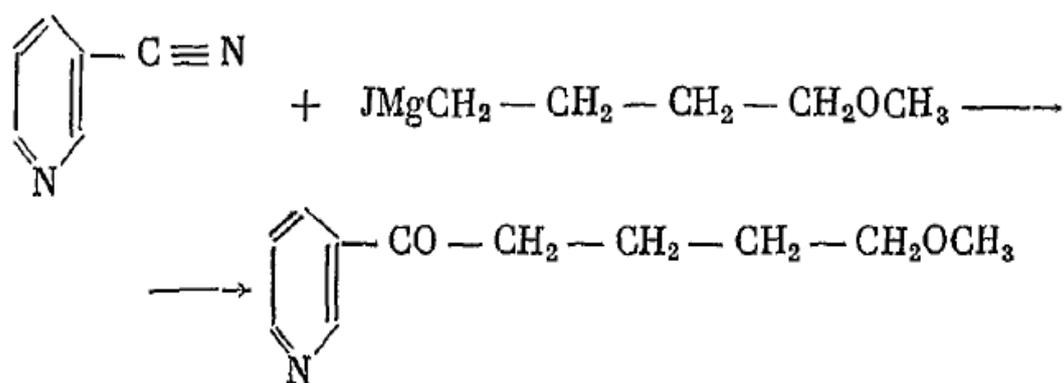


Сурет 9 – Анабазин синтезі

Алынған кето негізі тұрақсыз және бірден айналымға түсіп, анабазин деп аталатын қанықпаған негіз (VI) түзеді. Соңғысы, каталитикалық гидрлеу кезінде екі сутек атомын біріктіріп, анабазинімен бірдей зат (VII) береді [27].

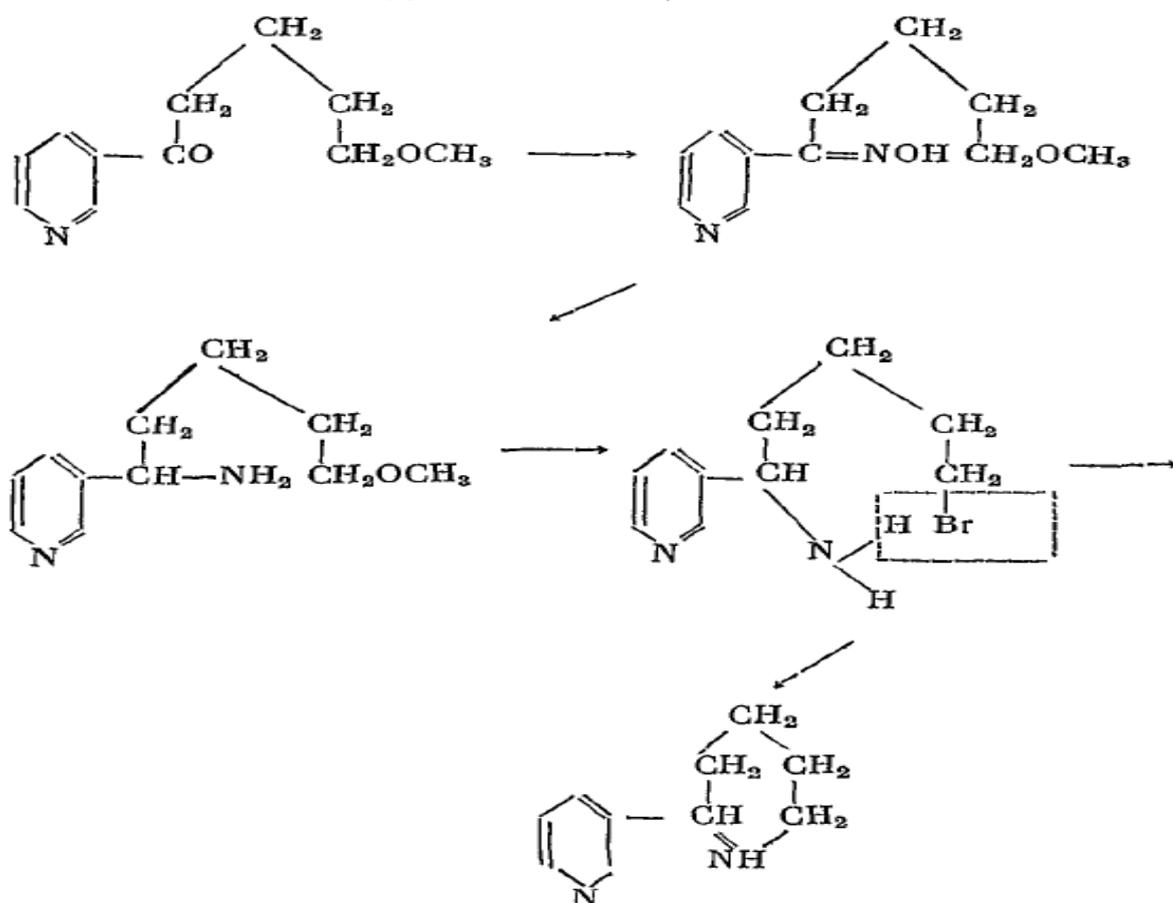


10-суретте бастапқы зат β -цианпиридин йодометоксибутаннан магнийорганикалық қосылыспен конденсацияланады [28].



Сурет 10

11-суреттегі сызбанұсқада алынған кетон оксимге айналады; соңғысы сәйкес аминге дейін азаяды, HBr-мен қыздырғанда метоксил тобы броммен алмастырылады және сонымен бірге пиперидин сақинасының пайда болуымен циклизация болады.



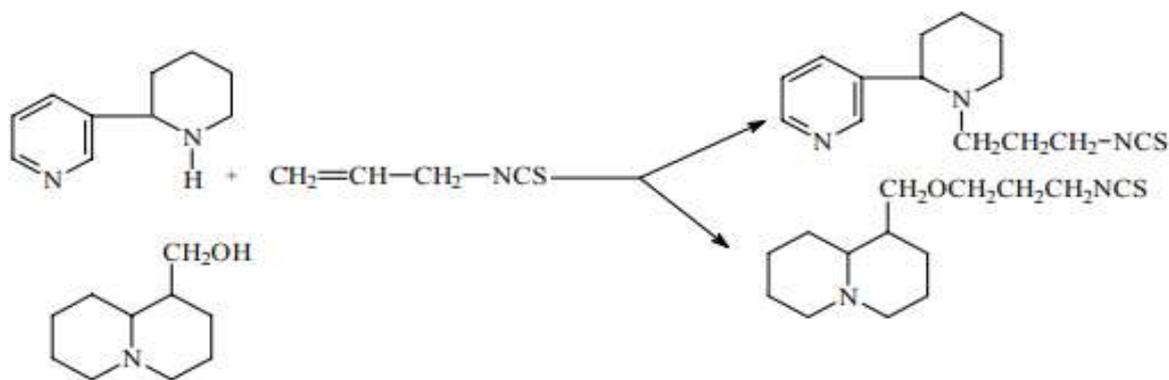
Сурет 11 - Г.П.Меньшиков пен А.Д.Григоровичтің синтезі

Анабазиннің оптикалық белсенді формаларға бөлінуі тұздардың оптикалық белсенді динитро-дифенді қышқылымен кристалдануы арқылы жүзеге асырылады [29]. Кеңес зерттеушілері алған көптеген анабазин туындыларының ішінен, ол құнды фармакологиялық әрекетке ие [30-31].

N-метиланабазин $C_{11}H_{16}N_2$ - τ -анабазинді формальдегидпен және құмырсқа қышқылымен метилдеу арқылы алынған. Nметиланабазин - түссіз май, қайнату температурасы $127-128^\circ$ (12 мм), $[\alpha]_D = -85.1^\circ$ [32].

Анабазин *Anabasis Aphylla* өсімдігінен алынған алкалоид. Синтезделіп алынған анабазин ауылшаруашылығында алатын орны ерекше. Хроматографиялық таза анабазинді алуға мүмкіндік беретін нитрозация әдісі қолданылды. Фармакологиялық қасиеттері бойынша анабазин ганглионды уларға және әдеттегі Н-холиномиметикалық болып табылады [33].

12- суреттен байқағанымыздай бірқатар зерттеушілердің жұмысы көрсеткендей, сутегі анабазиннің пиперидин сақинасының азот атомында алкилмен алмастырылған кезде радикалдар уыттылықтың төмендеуі және жаңа биологиялық белсенділіктің пайда болуын көрген [34].



Сурет 12- Сутегі анабазиннің пиперидин сақинасының азот атомында алкилмен алмастыру сызбанұсқасы

Жоғарыда аталған қосылыстардың синтезі катализатордың қатысуымен әртүрлі мөлшерде аллилроданидпен (20%, NaOH, KOH) және қыздырғыш ерітінділер арқылы жүреді.

Анабазиннің N^1 - спектроскопия , ЯМР мен және масс-спектрометрия әдістерімен құрылымын анықтау

Анабазин мен люпининді артық қайнату арқылы және құрамында 40% КОН болған кезде ғана реакция соңына дейін жүреді. Синтезделген қосылыстардың даралығы бақыланады және хлороформ жүйесіндегі силуфолға жұқа қабатты хроматография әдісі арқылы этанол (2:1) қосылады. Соңғы өнімдер L 100 \ 250 силикагельінде бағаналы хроматография арқылы тазартылады. Алынған қосылыстардың құрылымы элементтік анализ және PMR спектроскопия мәліметтерімен дәлелденеді. Анабазин туындысының PMR спектрлерінде 8.35 аралығында; 7.16 және 7.57 м, д. пиридин сақинасының α , β және γ -протондарының сигналдары орналасқан [35].

Сигнал 252 пиперидин сақинасының протондары 3,05–3,20 м.д аймағында орналасқан. Протондар $H_{2\alpha}H_{6\infty}$ резонанс тудырады; $H_{6\infty}$ сигналдары 2.12 м.д деңгейінде орналасқан. Люпинин туындысы жағдайында сигналдар CH_2N фрагментінің протондарына қатысты 3.1-3.6 м.д аймағында болады. Кең дублет ($J = 10,6$ Гц) 2,7-2,9 м.д экваторлыққа, протондар хинолизидин жүйесінің C_{2e} және C_{10e} -де жатады. Қалған хинолизидин сақинасының CH_2 протондары орналасқан 1,2-2,0 м.д бағыты бойынша орналасады. Басқа сигналдардың орналасуы нақты түрге байланысты [36-37].

[38] Бірқатар зерттеушілердің еңбектерінде көрсетілген анабазиннің пиперидин сақинасының азотында сутекті алкилді немесе ацил радикалдарына алмастырғанда уыттылықтың төмендеуі және қызықты биологиялық қасиеттердің пайда болуымен сипатталады. Бұл жұмыстың мақсаты-алкалоидтың ацилдену реакциясы өнімдерінің құрылымын оқшаулау және құру карбон қышқылдарының хлорангидридтері бар анабазин алу. Бұл жұмыста синтезделген қосылыстардың тазалығын ТСХ әдістері мен Silufol UV-254 (Merck, Германия) пластинкасының көмегі арқылы жасалады. Элюент-хлороформ-этанол 2: 1. Хлороформ қосылыстарындағы 1-2% ерітінділердің және ИҚ спектрлері, сонымен қатар $500-4000\text{ см}^{-1}$ аймағында Specord IR-75 құрылғысымен өлшенеді. Спектрлер H^1N -ЯМР құрылғыда тіркелді. DMSO- d_6 -да Bruker AC-300 (Германия) (жұмыс жиілігі 300 МГц); Me_4Si ішкі стандарт ретінде қолданылды. Масс-спектрлер иондаушы электрондар энергиясы кезінде "Varian-MAT-311" аспабында түсірілген 70 ЭВ, үдеткіш кернеудің мәні 3 кВ, буландырғыштың температурасы 80-100 °С. Өлшеу қателігі – $\pm 3-5\%$. Оптикалық белсенділікті көрсететін қосылыстар үшін $[\alpha]_D^{25}$ айналу бұрыштары анықталды. Polamat (GDR) құрылғысында 0,5 °С температурада 25% хлороформ ерітіндісі және қосылысты элементтік талдау деректері есептеледі. Бастапқы анабазин жұмыс әдістемесі бойынша алынады [39].

[40] N-(анабазинил)-изомай қышқылы $CH(CH_3)_2$

Анабазин мен (0,05 моль) триэтиламин қоспасына 100 мл абс. бензолды мұзды сумен араластыру арқылы және салқындату кезінде 20 мл абс-да тиісті қышқыл хлорангидридi (0,05 моль) тамшы арқылы қосылады. Қоспаны араластырып, 4-6 сағат қайнатып, салқындатады. Бөлме температурасында триэтиламин хлоргидраты сүзілді. Еріткіш шығарылды, қалғаны бағаналық хроматография әдісімен тазартылды.

Шығымы 79%.

$n_D^{20} = 1,5206$. $[\alpha_D^{25}]$ (с 0.5 $CHCl_3$)-68.7°C, $R_f = 0.52$. Табылды (%): C-72.46; H-8.68; N-12.13; $C_{14}H_{20}ON_2$ Шешілді (%): C-72.41; H-8.62; N-12.06;

ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3010, 3005, 2970, 1665, (N-C=O).

Спектр H^1 ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4 , δ . м. д): 8.60 (1H,c), 8,29 (1H, д, J=2.4 гц), 7,67 (1H,дд, J=2.4 8.4 Гц), 7,28

Масс-спектр, m/z (1 отн %): 232, (M^{+21}).

N-(анабазинил)-изовалерианді қышқылы $R(CH_2CH(CH_3)_2)$.

Шығымы 77%.

$n_D^{20} = 1,5152$. $[\alpha]_D^{25}$ (с 0.5 $CHCl_3$)-54.5°C, $R_f = 0.63$. Табылды (%): C-73,40 ; H-9,04; N-11.42; $C_{15}H_{22}N_2O$ Шешілді (%): C-73,17; H-8,94; N-11,38;

ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3040, 3031, 3023, 2991, 2922, 2885, (N-C=O).

N-(анабазинил)-триметилсірке қышқылы $R(C(CH_3)_3)$.

Шығымы 75%.

$n_D^{20} = 1,5011$. $[\alpha_D^{25}]$ (с 0.5 $CHCl_3$)-72,2°C, $R_f = 0.65$. Табылды (%): C-73,23; H-8.99; N-11,47; $C_{15}H_{22}N_2O$ Шешілді (%): C-73,17; H-8.94; N-11,38;

ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3060, 3049, 3005, 2953, 2926, 2854, 2820, 1655 (N-C=O).

Спектр H^1 ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4 , δ . м. д): 8.56 (1H,c), 8,27 (1H, д, J=2.0 гц), 7,57 (1H,дд, J=2.0 8.4 Гц), 3,23

N-(анабазинил)-кротоновты қышқылы $R(CH=CHCH_3)$

Шығымы 68%.

$n_D^{20} = 1,4982$. $[\alpha_D^{25}]$ (с 0.5 CHCl_3)-65,6°C, $R_f = 0.38$. Табылды (%): C-72.78; H-7,89; N-12.33; $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ Шешілді (%): C-73,04; H-7,82; N-12.17;

ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3020, 3014, 3005, 2955, 2923, 2851, 1675, (N-C=O).

Спектр H^1 ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4 , δ . м. д): 8.51 (1H,с), 8,28 (1H, д, J=2.8 гц), 7,67 (1H,дд, J= 8.4 Гц), 7,35

Масс-спектр, m/z (1 отн %): 230,(M^+14).

N-(анабазинил)-хлоруксірке қышқылы R(CH_2Cl)

Шығымы 67%.

$[\alpha_D^{25}]$ (с 0.5 CHCl_3)-90,1°C, $R_f = 0.32$. Табылды (%): C-60,16; H-6,49; N-12.00; $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OCl}$ Шешілді (%): C-60.37; H-6.29; N-11.74;

ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3010, 3005, 2980, 2964, 2940.1675 (N-C=O).

Спектр H^1 ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4 , δ . м. д): 8.53 (1H,с), 8,28 (1H, д, J=2.0 гц), 7,47 (1H,дд, J=2.0 8.0 Гц), 7,09

Масс-спектр, m/z (1 отн %): 232,(M^+21).

N-(анабазинил)-бромсірке қышқылы R (CH_2Br)

Шығымы 65%.

$[\alpha_D^{25}]$ (с 0.5 CHCl_3)-135,3°C, $R_f = 0.54$. Табылды (%): C-51,18; H-5,09; N-10,17; $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OBr}$ Шешілді (%): C-50.88; H-5.30; N-9.89;

ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3020, 3012, 3005, 2984, 2970, 1670 (N-C=O).

Спектр H^1 ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4 , δ . м. д): 8.53 (1H,с), 8,28 (1H, д, J=2.0 гц), 7,47 (1H,дд, J=2.0 8.0 Гц), 7,09

N-(анабазинил)-2-хлорпропион қышқылы R(CHClCH_3).

Шығымы 61%

$n_D^{20} = 1,5233$. $[\alpha_D^{25}]$ (с 0.5 CHCl_3)-95.7°C, $R_f = 0.54$. Табылды (%): C-62,00; H-6,56; N-11,29; $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OCl}$ Шешілді (%): C-61,78; H-6,73; N-11,09;

ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3050, 3035, 3025, 3010, 2930,1650, (N-C=O).

Спектр H^1 ЯМР (ДМСО- d_6 + CCL_4 , δ . м. д): 8,58 (1H,c), 8,71 (1H, д, J=2.0 Гц), 7,93 (1H,дд, J= 8,0 Гц), 7,37

N-(анабазинил)-2-бромпропион қышқылы R ($CHCLCH_3$).

Шығымы 69%.

$n_D^{20} = 1,5284$. $[\alpha_D^{25}]$ (с 0.5 $CHCL_3$)-102,8°C, $R_f = 0.47$. Табылды (%): C-52,31; H-5,93; N-9,59; $C_{13}H_{17}N_2 OBr$ Шешілді (%): C-52.52; H-5.72; N-9.42;

ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3010, 3004, 2965, 2936, 1660, (N-C=O). 785 (C-Br)

N-(анабазинил)- β -хлормай қышқылы R ($CH_2OHCLCH_2$).

Шығымы 73%.

$n_D^{20} = 1,5402$. $[\alpha_D^{25}]$ (с 0.5 $CHCL_3$)-111,2°C, $R_f = 0,49$. Табылды (%): C-57,98; H-6,71; N-10,13; $C_{13}H_{19}N_2 OCL$ Шешілді (%): C-57.67; H-7.02; N-10.35;

ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3010, 3004, 2960, 2940, 2915, 2890, 1665, (N-C=O). 940 (C-C1)

N-(анабазинил)-трихлорусірке қышқылы R (CCL_3).

Шығымы 57%

$[\alpha_D^{25}]$ (с 0.5 $CHCL_3$)-185,6°C, $R_f = 0.30$. Табылды (%): C-46,58; H-4,02; N-9,37; $C_{12}H_{13}N_2 OCL_3$ Шешілді (%): C-46,83; H-4,22; N-9,10;

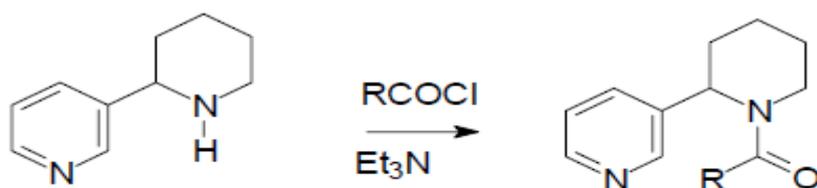
ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3070, 3059, 3043, 3034, 3005, 1685, (N-C=O). 955 (C-CL)

Спектр H^1 ЯМР (ДМСО- d_6 + CCL_4 , δ . м. д): 8,51 (1H,c), 8,44 (1H, д, J=2.4 Гц), 7,95 (1H,дд, J=1.6 Гц), 7,41

Масс-спектр, m/z (1 отн %): 307, (M^+32).

2.3 Анабазин алкалоидының ацилдену реакциясы

Анабазин алкалоидының ацилдену реакциясы қарапайым. 13- суретте анабазин алкалоидының тиісті хлормен өзара әрекеттесуі кезінде абсолютті бензолдағы триэтиламин болған кезде қышқылдардың рангидридтерімен N-ацил синтезделеді [41].



Сурет 13 – Анабазин реакциясының ацилдену реакциясы

Алынған қосылыстар май түрінде бөлінеді. Реакция өнімдерінің шығуы 57-79%. Синтез құрылымындағы қосылыстар ИК, ПМР спектроскопия деректерімен, сондай-ақ элементтік анализ деректерімен расталған.

IR 1-10 спектрлерінде қаныққан фрагменттердің с-Н байланысының тербелістеріне тән жолақтар бар. ПМР-де 2810-2990 см^{-1} және хош иісті 3000-3070 см^{-1} , амидті карбонил үшін – 1650-1685 см^{-1} [42].

Анабазиннің пиридин циклінің α -, β -, γ - протондарының сигналдары бірегей анықталған. ПМР-де пиридиндік цикл анабазиннің бірегей идентифицированды сигналдары белгіленген: 8,51–8,60, 8,28–8,71, 7,09–7,43 және 7,47–7,95 м.д. Сонымен қатар, сәйкес келетін алкилді протондар фрагменті 3,89–5,22 2,2–2,5 и 0,85–1,05 м.д. Пиперидин протондарының сигналдары жаңа цикл 3,05–3,35 м. д. аймағында орналасқан. Қосылыстардың масс-спектрлері ионның максималды интенсивтілігімен сипатталатын шыңдарды көрсетеді [43].

Интенсивті иондар үшін m/z 163, 84 болса, сонымен қатар пики иондар үшін m/z 196, 164, 162, 98, 70, 42 және 36 болады. Анабазиннің айналу бұрышының сипаттамалық өзгерісі $[\alpha]_d^{25}$. Анабазиннің синтезделген туындылары құрылымның транс-конфигурациясын растау ретінде қызмет етеді. Синтезделген заттар штаммдары микроағзалардың тест-культураларына зерттеледі: *Bac. subtilis v. mesentericus*, *Bac. subtilis v. niger*, *Bac. cereus v. mycoides*, *Bac. brevis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas marginata*, *Hanntomonasampestris*, *Escherichia coli* [44].

0,5, 1,0, 2,0 және 5,0 мг/мл концентрацияларда бактериялардың тежелуі байқалады, бұл ретте ол қосылыстар концентрациясының артуында байқауға болады. Синтезделген қосылыстар арасында анти-күшейту анықталды және метил тобының құрылымына енгізілген кезде бактериялық белсенділіктің бар екенін байқаймыз. Синтез әсерін салыстыру- анабазиннің және белгілі метил топтарының антибиотиктерге қарсы белсенділігін, биологиялық зерттеулердің

деректері анабазин алкалоидының туындылары арасындағы антибактериалдық препараттарды іздеуге негіз болады [45].

Анабазин мен анатабинді, сондай-ақ никотин биомаркерлерін (никотин, котинин және гидроксикотинин) сандық анықтау үшін LC-MS/MS жетілдірілген тікелей инъекция жүйесі жасалды. LC-MS/MS жүйесіне 50 мкл енгізер алдында ағынды сулар 0,2 мкм RC шприц сүзгілері және алдын ала бапталған SPE картриджі (Oasis HLB 1 текше см, 30 мг) арқылы сүзілгенде, әдіс оңтайлы болды. Сандық анықтау шегі барлық бес қосылыс үшін 76% - дан 103% - ға дейін алынатын 2,7-ден 54,9 нг/л-ге дейін өзгерді. Кәріз реакторларында анабазин мен анатабин котинин мен гидроксикотининге қарағанда аз тұрақты болды. Олар гравитациялық кәріз реакторында 12 сағат ішінде <20% жоғалумен тұрақты болды, сол кезеңде ~30% жоғалумен көтерілген негізгі кәріз реакторына қарағанда. Содан кейін автор австралиялық тазарту станциясынан жиналған 42 күнделікті ағынды суларға жаңа әдісті қолданды. Барлық үлгілерде 9,2-ден 7430 нг/л-ге дейінгі концентрациясы бар бес биомаркер табылды. Алынған нәтижелер ағынды суларды күнделікті бақылау кезінде анабазин мен анатабинді темекіні қолданудың биомаркері ретінде қолдану мүмкіндігі үшін жоғары тиімді аналитикалық әдісті ұсынуға мүмкіндік берді [46].

Алкалоидтардың энантиомерлері әртүрлі физиологиялық және фармакологиялық әсерлерге ие және темекі өсімдіктеріндегі ферменттердің катализімен энантиоселектілік метаболизмінде маңызды рөл атқаратыны белгілі. Авторлар төрт темекі матрицасында норникотин, анатабин және анабазиннің жеке энантиомерлерін бір мезгілде және жоғары дәлдікпен анықтаудың жетілдірілген әдісін жасаған, ол ахиральды газ хроматографиясына негізделген-азот-фосфор детекторы (gcsingle bondNPD), дериваттауды (1s)-(-)-камфанилхлоридті қолдана отырып жасады. Әдістің дамуы экстракция мен дериватизацияны оңтайландыру, ахиральды бағанды скрининг, фрагментация механизмдерін талдау және матрицалық әсерді бағалау (me) болып табылады. Оңтайландырылған эксперименттік жағдайларда қазіргі әдіс алкалоидты энантиомерлер үшін детерминация коэффициенттері (R^2) > 0,9989 және сызықтық регрессия параметрлерінде көрсетіледі [47].

$P > 0,05$ қалдықтарының қалыпты сынағы бар тамаша анықтау қабілетін көрсетті. Анықтау шегі (LOD) және сандық анықтау шегі (LOQ) сәйкесінше 0,087 – ден 0,24 мкг⁻¹-ге дейін және 0,29-дан 0,81 мкг⁻¹ге дейін болды. Қалпына келтіру және зертханашілік салыстырмалы стандартты ауытқулар (RSD_R) тиісінше 94,3%~104,2% және 0,51%~3,89% құрады. Өзірленген әдіс

сорттардың энантиомерлік профилін және емдеу процестерін анықтау үшін сәтті қолданылды. Темекі сорттары норникотин, анатабин, анабазин және энантиомер фракциясы (ЭФ) (R)-норникотин концентрациясына айтарлықтай әсер етті, ал емдеу процестерінен туындаған жалғыз маңызды өзгеріс ЭФ (R)-анабазиннің жоғарылауы болды [48].

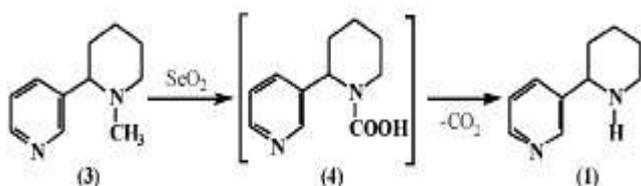
Судың анабазинмен акрилонитрил арасындағы реакция жылдамдығына әсері зерттелді. Сулы ерітінділердегі цианэтилдену реакциясы аммиак үшін және одан да көп алифатикалық және алициклді аминдер үшін бұрын сипатталған, бірақ негізінен катализаторлар болған кезде. Біздің тәжірибелеріміз анабазиннің акрилонитрилмен әрекеттесуі катализаторларсыз жүруі мүмкін екенін көрсетеді. Су бұл реакцияны едәуір жылдамдатады. Анабазин аммоний негіздерінің гидраттарының пайда болуы салдарынан аздап қыза отырып суда ериді [49].

Қазіргі кезде анабазин және оның серіктері үшін түсті реакциялары белгілі. Богданов анабазин мен анабазин-сульфат үшін бірқатар сапалы реакцияларды құрды. Автор бұл реакциялардың барлығы анабазин мен никотинге тән деп санайды. Хмура «Н.Глаукадан оқшауланған анабазинді зерттеу кезінде оған бірқатар сапалы реакциялар да орнатылды, олар келесідей жүргізілді: Калий және платина хлориді). Қара тұнба бірден пайда болады. Осындай жағдайларда қышқылданған сулы пиридин ерітіндісі де қара тұнба береді». Сонымен қатар, анабазиннің толқындық ерітіндісі мен сульфанил қышқылы аммоний сілтілі ерітіндісі арасында реакция жүргізілді, содан кейін бромды цианогенге қосылды. Нәтижесінде қызғылт-сары түсті анабазин пайда болады [50].

Садықов сонымен қатар никотинмен, пиридинмен, пиперидинмен салыстырғанда анабазиннің, N-метиланабазиннің және лупининнің түрлі-түсті реакцияларын тексерді. Олар келесідей жүзеге асырылады: пробиркаға бірнеше тамшы зерттелетін алкалоид немесе алкалоидтардың 1% сулы ерітіндісі құйылып, тиісті реагент қосылды. Бөлме температурасында, содан кейін жылыту кезінде 10-15 минут ішінде түстің өзгеруі байқалды. Никотин қышқылын синтездеудің оңтайлы әдісін табу үшін Матвеев В.В. Анабазинді концентрацияланған күкірт қышқылымен және ауаны оттегімен әр түрлі катализаторлардың қатысуымен тотықтырды (металл селен, сынап, висмут сульфаты, осмий қышқылы, ванадий пентоксиді). Зерттеу нәтижелері зерттелген жағдайларда металл селен ең жақсы катализатор екенін көрсетті. Никотин қышқылының ең көп шығуы 77,5% құрады. Анабазин мен лупинин қоспасының азот қышқылымен тотығуы анабазинді перманганатпен тотығудан

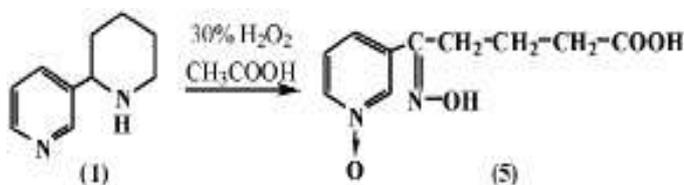
бірнеше артықшылықтарға ие екендігі көрсетілген, дегенмен никотин мен лупинин қышқылдарының нитраттары пайда болады, бірақ оларды бөлу суда әр түрлі ерігіштігіне байланысты қиын болмайды. Бастапқы қоспадан никотин қышқылының шығуы шамамен 74% немесе техникалық анабазин сульфатының шамамен 26% құрайды [51].

Сондай-ақ (9) жұмыста селенді ангидридті қолдана отырып, анабазиннің (1) және N-метиланабазиннің (3) тотығуы бойынша деректер келтірілген. Анабазин селенді ангидридпен тотыққан кезде, процесс қатаң жағдайда жүргізілгеніне қарамастан, процесс жүрмейді. N-метиланабазин (3) бұл жағдайда тұрақсыз аралық өнім – N-карбон қышқылының (4) түзілуі арқылы анабазинге (1) дейін тотығады, ол көмірқышқыл газының бөлінуімен оңай бөлінеді. Сондай-ақ, пирролидин мен пиперидин ядролары селенді ангидридке төзімді екендігі анықталды.



Сондай-ақ, N-метиланабазин никотин қышқылын қалыптастыру үшін электрохимиялық тотығуға ұшырайтынын атап өткен жөн (шығу 15 %).

Сутегі асқын тотығы, сондай-ақ оның мочевино гидропириті бар күрделі қосылысы алкилбензолдарды тиісті алкилбензой қышқылдарына тотықтыра алатындығы белгілі. [2] жұмыста сірке қышқылында 30% H₂O₂ әсерімен анабазиннің (1) тотығуы сипатталған. Реакция анабазин алкалоидының пиридин және пиперидин бөліктерінің тотығуымен, RU – N-оксидінің δ-оксимино-δ-(пиридил-3) Валериан қышқылының (5) түзуімен жүретіні көрсетілген [52].

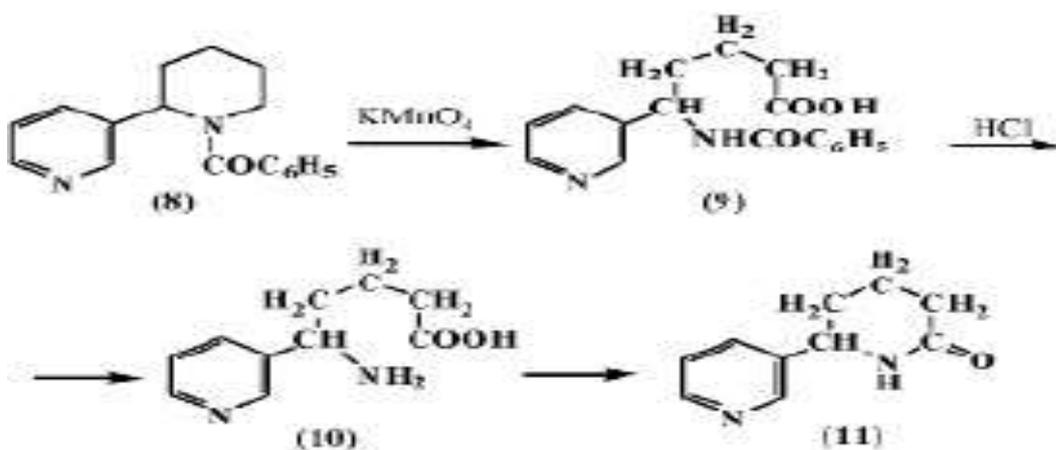


10% H₂O₂ әрекеті кезінде су ерітіндісінде тек анабазиннің пиперидин сақинасы тотығып, δ-оксимино-δ-(пиридил-3) Валериан қышқылын (6) түзеді.

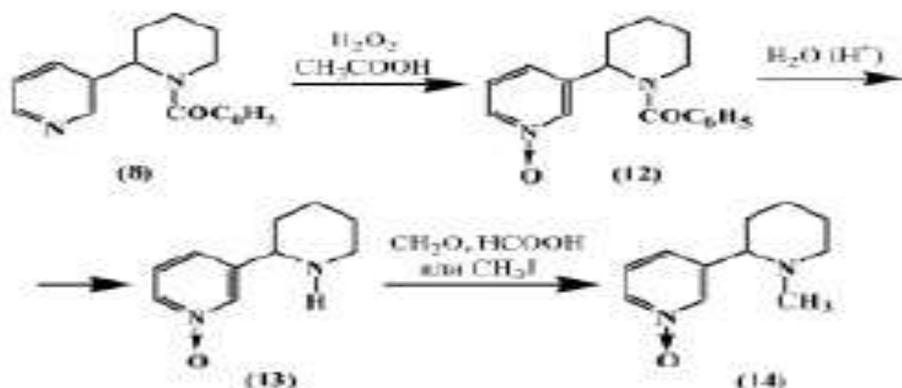
Авторлар [10-12] МВ-сәулелену жағдайында мұзды сірке қышқылы ортасында 30% сутегі асқын ерітіндісімен анабазиннің тотығу реакциясын зерттеді. Зерттелген жағдайларда анабазиннің (1) тотығу өнімі RU-N-оксиді δ-оксимино-δ-(пиридил-3)-Валериан қышқылы (5) екендігі анықталды. Реакция сәулелену қуаты мен уақытының өзгеруімен әртүрлі жағдайларда жүргізілді. Оңтайлы мәндерде – сәулелену қуаты 70 Вт, сәулелену уақыты 20-дан 30 минутқа дейін, классикалық жағдайларда шығумен салыстырылатын түпкілікті өнімнің ең үлкен шығымына (65%) қол жеткізілетіні анықталды.

Микротолқынды активтендіру жағдайында анабазиннің тотығу реакциясын жүргізудің айқын артықшылығы реакция уақытының едәуір қысқаруы болып табылады – классикалық әдістеме бойынша 24 сағаттан [11] микротолқынды активтендіру жағдайында 30 минутқа дейін. Авторлар қосылыстың (5) дианабазинилметанның (7) 30% сутегі асқын тотығының ерітіндісімен мұздық сірке қышқылы ортасында реакция қоспасының микротолқынды активтенуімен (сәулелену қуаты 70 Вт) тотықсыздандырылғанын анықтаған [9, 10]. Шамасы, МВ-сәулелену жағдайындағы сутегі асқын тотығының әрекеті метилен көпірінің (7) бұзылуына, содан кейін RU-N-оксиді δ-оксимино-δ-(пиридил-3)-Валериан қышқылын (5) қалыптастыру үшін анабазин молекуласының тотығуына әкеледі [53].

Жұмыстың авторлары [5] анабазон алу үшін N-бензоиланабазинді (8) калий перманганатымен (11) тотықтырды. Нәтижесінде олар белсенді емес d-бензоиламино-d-(b'-пиридил) Валериан қышқылын (9) бөліп алды. Оны тұз қышқылымен қыздыру бензоил тобының ыдырауына және тұрақсыз d-амин-d-(b'-пиридил) Валериан қышқылының (10) түзілуіне әкеледі, ол лактам a-(b'-пиридил)-a-пиперидонға (11) оңай өтеді.



[9] жұмыста Ру-N-анабазин тотығының синтезі (13) сірке қышқылындағы сутегі асқын тотығының N-бензоиланабазинге (8) әсер етуі, содан кейін ацил қалдығын жою сипатталған [54].

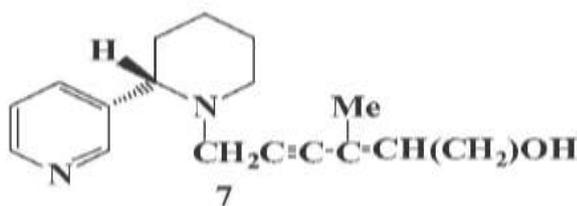


2.4 Анабазиннің құрамында ацетилен бар туындылары

Ацетилен сериясының қосылыстары бірқатар аурулар кезінде терапиялық әсері бар белсенді дәрілік заттарды іздеудің өте перспективалы класын білдіреді, ал кейбір қанықпаған аминдер өкілдерінің организмнің сыртқы факторлардың қолайсыз әсеріне төзімділігін арттыру қабілеті ерекше маңызды. Олардың ішінде ацетиленді аминдер ерекше орын алады және олардың әртүрлі функционалды топтары бар туындылары перспективалы қанықпаған қосылыстардың жаңа топтарын синтездеуге кең мүмкіндіктер ашады. Құрамында ацетилен құрамында азот бар қосылыстар медицина үшін құнды биологиялық қасиеттерге ие. Мысалы, олардың кейбіреулері тиімді ісікке қарсы агенттер [1, 2], ісікке қарсы антибиотиктер [3], АКТҚ кері транскриптаза ингибиторлар [4], сонымен қатар маңызды синтетикалық аралық өнімдер [5-8]. Анабазин алкалоидының құрамында ацетилен бар туындыларын алу үшін алкилдеу, фосфорлану, Майкл қосу және Маннич реакциясы реакциялары қолданылады. Классикалық Маннич реакциясы үш компоненттің, терминал алкинінің, формальдегидтің (параформадан орнында пайда болған) және екінші реттік аминнің өзара әрекеттесуін қамтиды. Сонымен, [9] жұмыста анабазин гидрохлориді (1) терминал алкиндерімен және параформамен реакциясы арқылы алкин фрагментінің көміртек атомында әртүрлі орынбасарлары бар N-пропаргиланабазин туындыларының синтезі сипатталған (1-схема). Алкиндер ретінде ацетиленді көмірсутектер, мысалы, біріншілік, екіншілік және үштік

пропаргил спирттері, олардың құрамында алифатты, алициклді және хош иісті заттар бар ацетаттар алынды [55].

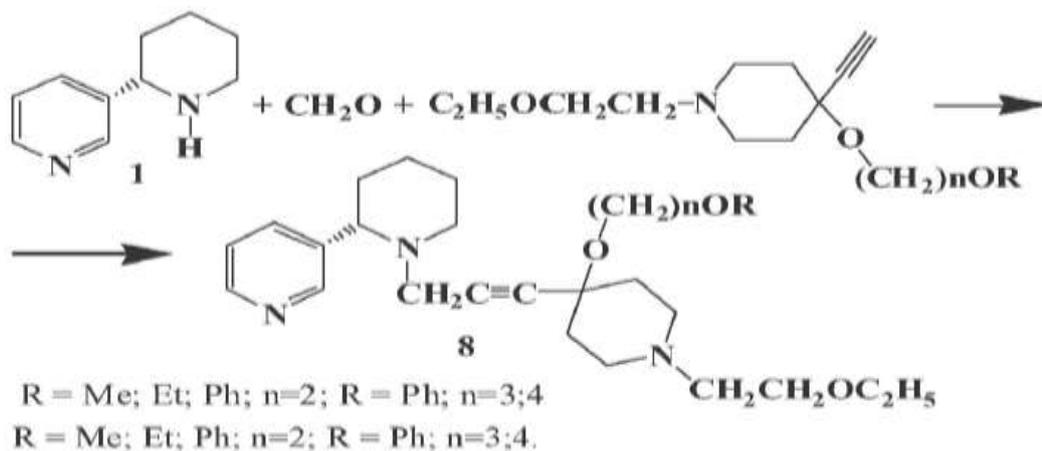
Өнімдер пайда болған жағдайда реакция тегіс жүретіні көрсетілген (2). Қосылыстарды (3,4) дайындау кезінде қосалқы өнімдердің, гемицеталдар мен аминалдардың түзілуі байқалады, бірақ шамалы мөлшерде. Анабазиннің құрамында ацетилен бар туындысын синтездеу кезінде бүйірлік процестер де байқалады (5). Мақсатты өнімдердің (6) ең жоғары өнімділігі (6) ацетат немесе триметилсилил эфирлері түріндегі гомопропаргил спиртінің эфир туындыларымен анабазин гидрохлориді мен параформның Манних реакциясы кезінде алынатындығы анықталды. Анабазиннің метилциклопропилетилинкаркарбинолмен өзара әрекеттесуі негізгі өніммен (3) қатар қосалқы өнімдер - конъюгацияланған 1,3-эниндер (7) (Z, E-изомерлерінің қоспасы-1: 5) өндіретінін ескеру қажет [56].



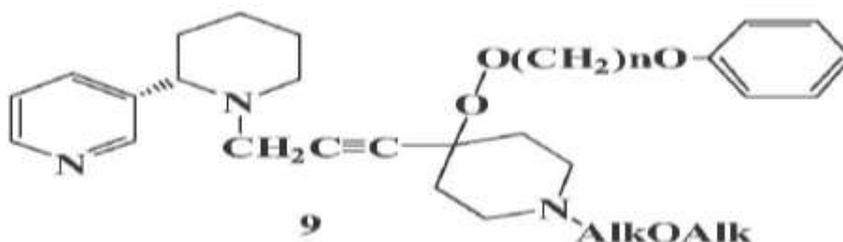
ҚР Химия ғылымдары институтында академик К.Д. Пралиева және басқалар молекула құрылымында жалпы құрылымдық фрагменті - «N-этоксиэтилпиперидин» бар қанықпаған құрамында азот бар гетероциклдердің фармакологиялық қасиеттерін синтездеу және зерттеу бойынша зерттеулер жүргізді, бұл көріністегі этоксиэтил орынбасарының шешуші рөлін көрсетеді молекуланың биологиялық белсенділігі туралы [10, 11]. Бір молекуладағы әр түрлі фармакофорлық топтардың, ацетилендік байланыстардың және табиғи қосылыстың фрагменттерінің үйлесуі өте қызықты қасиеттері бар заттардың пайда болуына әкелуі мүмкін. Осылайша, жоғарыда аталған авторлар Фаборский реакциясы жағдайында алған, құрамында анабазин бар пиперидиннің диалкоксиялкіл туындысын параформмен және алкиндермен анабазиннің өзара әрекеттесуі арқылы синтездеді [57].

Алкиндер ретінде N-этоксиэтил 4-этинил-4-гидроксипиперидиннің алкокси және феноксиалкіл эфирлері таңдалды, олар *t. v. ino* анальгетиктерін, спазмолитикалық және басқа белсенділік түрлерін көрсетті. он үш]. 1- (2-этоксиэтил) 4- [3-анабазин-1-ыл-1-птроп-1-ыныл] пиперидин-4-ол (8)

синтезделген эфирлері тұтқыр майлар, ал олардың циклодекстринмен қатты кешендері (B) -CD). Биологиялық зерттеулердің нәтижелері көрсеткендей, зерттелген қосылыстардың (8) бактерияға қарсы әсері жоқ және ет-пентонды сорпада грам-позитивті (стафилококк) және грам-теріс (E. coli және сальмонелла) микроорганизмдердің өсуіне әсер етпейді [58].

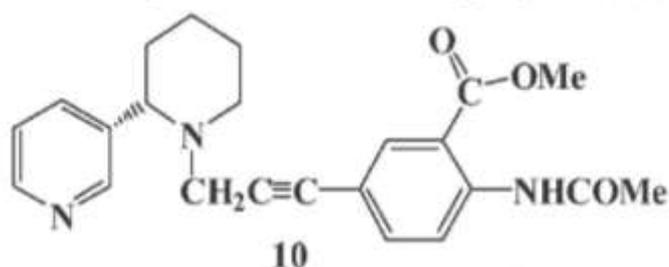


Жұмыста [14] синтезі сипатталды және құрамында әр түрлі құрылымдық комбинациялардағы анабазин фрагменттерімен және кейбір биогенді аминдермен бірге құрамында фармакологиялық белсенді N-алкоксиалкилпиперидин бар ацетилен азотты гетероциклді қосылыстардың (9) уыттылығы мен анальгетикалық белсенділігі зерттелді. Ацетиленді аминдердің синтезі (8) классикалық жағдайда да, микротолқынды сәулелену кезінде де фазааралық катализатор, тетрабутиламмоний бромидінің қатысуымен жүзеге асырылды.

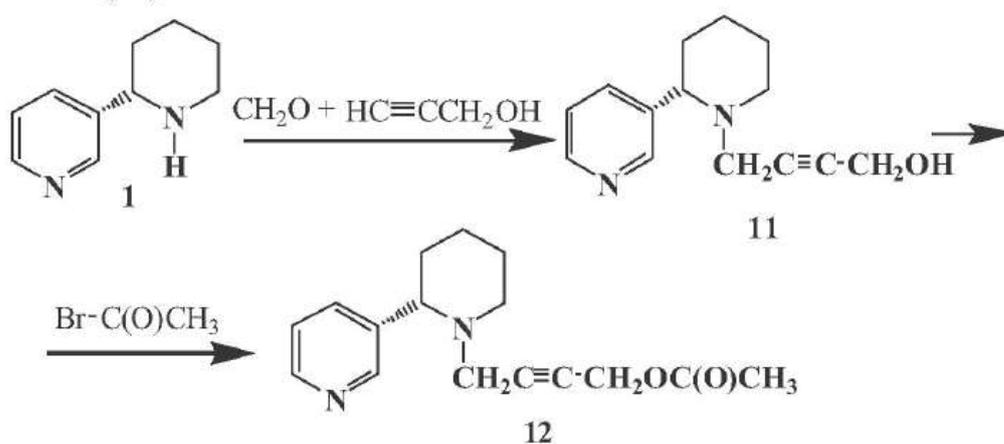


Синтезделген құрамында анабазин бар ацетиленді аминдердің (9) фармакологиялық сынақтарында айқын анальгетиктер белсенділігі және төмен уыттылығы байқалды (LD_{50} , 300-1500 мг / кг аралығында). Манних реакцияларының көмегімен 3-арилпроп-2-илиланабазин [15] синтезделді, ацетилен компоненті ретінде метил 2- (N-ацетиламино) -5-этинил бензоат

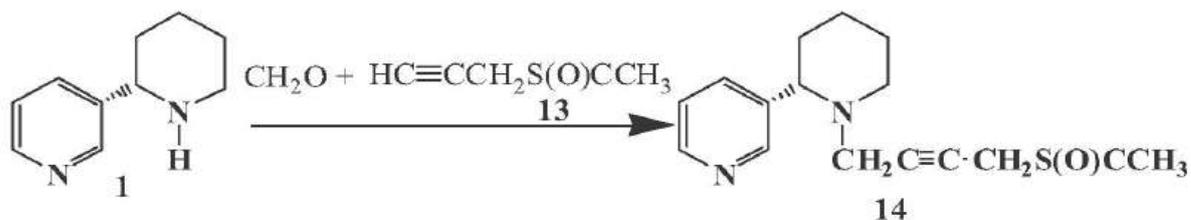
таңдалды. Анабазинмен және параформмен алмастырылған фенилацетиленнің конденсациясы 85-90 ° С температурасында диоксандағы катализаторлық CuI мөлшерін қолдану арқылы жүргізілді. Өнімнің кірістілігі (10) шамамен 77% құрады [59].



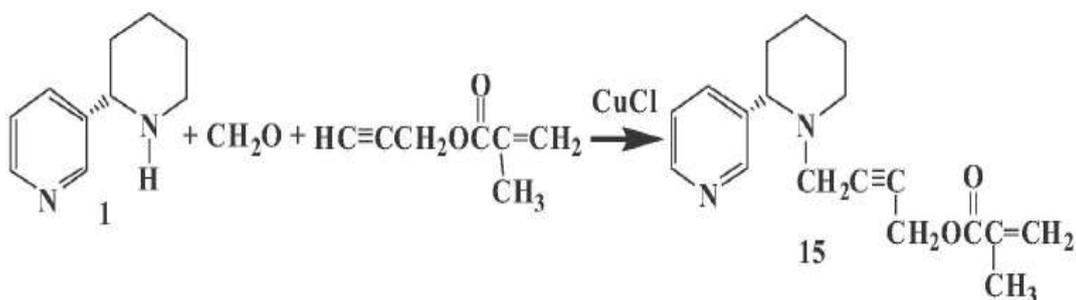
Аминобутин эфирлерінің антихолинергиялық белсенділігін зерттеу мақсатында [16] сірке және тиоацет қышқылдарының анабазинобутин эфирлерін синтезеді. Алдымен 4-гидроксибутиниланабазин (11) пропаргил спиртін катализдік мөлшерде CuCl қатысуымен аминометилдеу арқылы синтезделді, содан кейін N- (4-ацетоксибут-2-инил) анабазин ацетил бромидпен өзара әрекеттесуі нәтижесінде алынды (12).



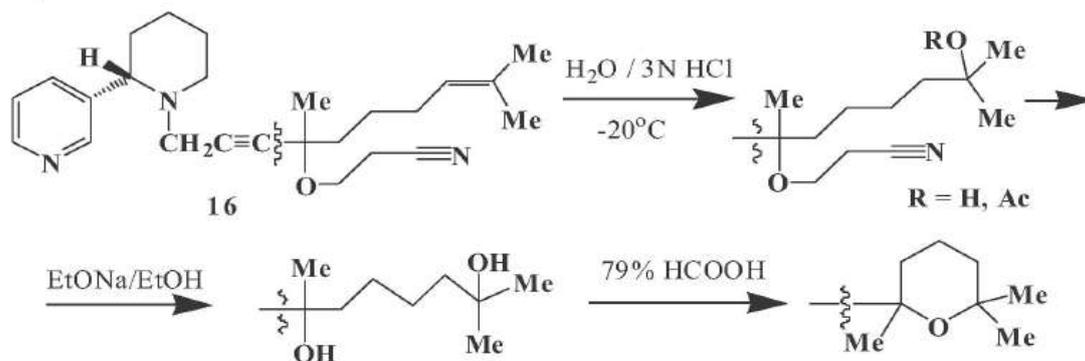
Тиоса қышқылының анабазин туындысы келесі жолмен алынды: пропаргил бромидінің калий тиоацетатымен синтезделген S-пропаргилтиоацетатпен әрекеттесуі (13). Ол аминометилдеу арқылы N- (4-ацетилмеркаптобут-2-инил) анабазинге айналды (14). Мускаринолитикалық қасиеттері үшін қосылыстардың (12, 14) фармакологиялық зерттеулері көрсеткендей, қосылыстардағы (12) эфир оттегі атомының күкіртпен алмасуы белсенділікті 2 дәрежеге төмендетеді [60].



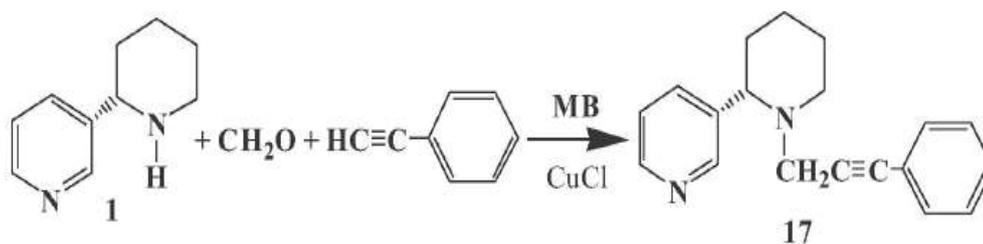
Анабазин алкалоидына (15) негізделген қанықпаған ацетиленді аминоэфир туындысын алу әдісін сипаттайды. Ұсынылып отырған әдістің мәні анабазин, параформальдегид және метакрил қышқылы пропаргил эфирінің диоксандағы катализатор қатысуымен өзара әрекеттесуінде [61].



Қоспаны (15) қышқылдар мен мұнай өңдеу орталарында коррозия ингибиторлары ретінде, шахталарда алтын ұстағыш ретінде пайдалануға болады. Анабазиннің ацетилен туындылары [17a] -да алкалоидты (2-цианоэтоксид) дегидролинол және формальдегидпен конденсациялау арқылы алынған. Синтезделген (2S, 4 «RS»)-N-[4-(2-цианоэтоксид)-4,8-диметилнон-7-ен-2-ин-1-ил]-2-(3-пиридил) пиперидин (16) одан әрі келесі түрлендірулерге ұшырады:

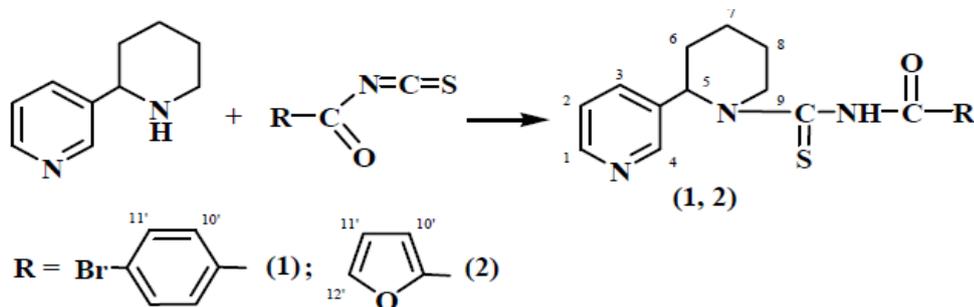


[62] фенилацетиленнің анабазинмен және параформмен С-Наминометилдену реакциясы микротолқынды сәулелену кезінде зерттелді.



Қазіргі химия ғылымының өзекті мәселелерінің бірі-рацио әдістерін іздеу-табиғи өсімдік шикізатын пайдалану және оның негізінде жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды табу. Осыған байланысты өсімдік алкалоиды ерекше қызығушылық тудырады. Табиғи қосылыстар арасында "артықшылықты" позицияны алатын ДС алкалоидтар құрылымының ерекшелігі және олардың жоғары практикалық құндылығы. Струкқа араласу-өмірдің биохимиялық процесінде табиғаттың өзі синтездеген табиғи қосылыстардың туры. Өсімдіктердің белсенділігі, адам жаңа, кейде ерекше химиялық қосылыстар жасайды, олар көптеген аспектілерде олар биологиялық тұрғыдан он есе тиімді және аз уытты болып табылады. Жаңа биологиялық белсенді заттарды өзгерту және құру тұрғысынан перспективалы синтондардың бірі алкалоид — күшті инсектицидті және туберкулезге қарсы әсері бар анабазин. Және әлі де толық ашылмаған әлеуетті перспективалар [63].

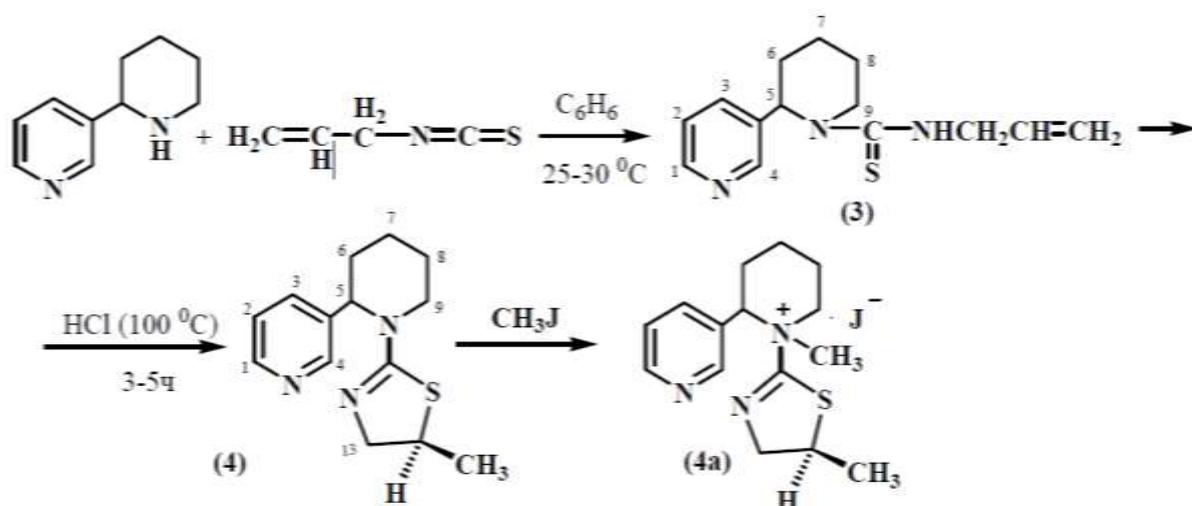
Анабазин алкалоидының (1, 2) тиомочевин туындылары синтезделді. Алдымен авторлар тиісті хлорангидридтерден бастапқы изотиоцианаттардың синтезін жүргізді. п-бромбензой және 2-фуранкарбон қышқылдары оларды ацетон ортасында Родан калийімен қыздырғандағы реакция [64].



Алынған мақсатты өнімдер (1, 2) жақсы кристалданған ақ түсті органикалық еріткіштерде орташа ерігіштігі бар кристалды заттар. Синтезделген қосыл - ыстардың ИҚ-спектрлерінде (1, 2) 1545 облысында сіңіру жолағы бар—1535

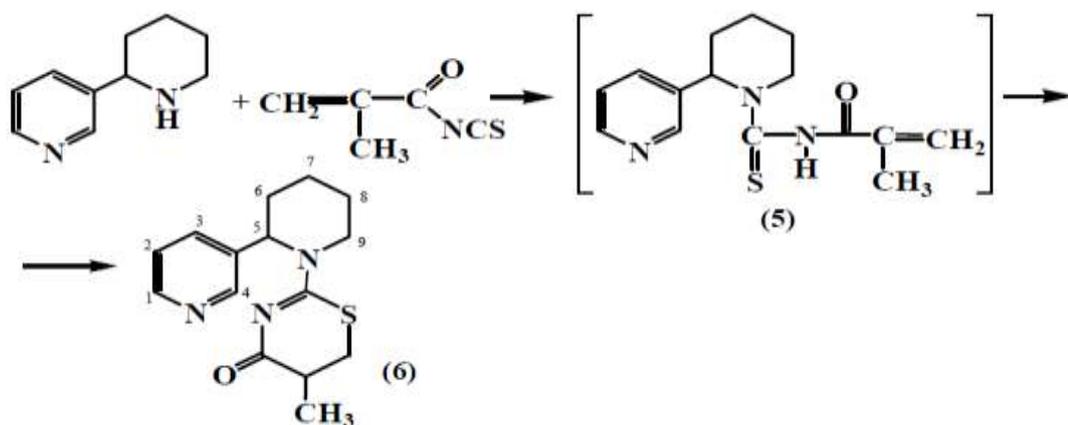
cm^{-1} , $\text{C}=\text{S}$ тобына тән, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ амид тобының сіңіру жолақтары пайда болады. Облыста $1687\text{-}1689\text{ cm}^{-1}$ NMR 1N қосылыстарының спектрлерін талдау кезінде (1, 2) тән белгілер алкалоидты бөлікке арналған протон сигналдары байқалады. Мысалы, NMR 1N спектрінде қосылыстар (2) сигналдар анабазин пиридин сақинасының протондары әлсіз өрістер аймағында белгіленеді: Протон синглеті $8,68\text{ м. д.}$ кезінде Н-4, $8,51\text{ м. Д.}$ және $7,51\text{ м. д.}$ кезінде Н-1 және Н-3 протондарының дублеттері және протон дублеті Н-2 $7,44\text{ м. д.}$ кезінде Н-6, Н-7, н-8 алты метилен протондарының сигналдары күрделі түрінде көрінеді. Облыста мультиплет $1,32\text{--}2,00\text{ м. д.}$ метилен протондары Н-9 және Метин тобының протоны Н-5 пиперидин сақинасы сәйкесінше $2,60\text{ м. д.}$ (мультиплет) және $3,03\text{ м. д.}$ (триплет) $\text{KCCB } J = 13\text{ Гц.}$ Хош иісті фуран сақинасының протондары Н-10', Н-11' және Н-12' сәйкес- $7,98\text{ м. д., } 6,71\text{ м. Д.}$ және $7,88\text{ м. д}$ [65].

Анабазин алкалоиды негізінде N-аллилтиокарбамидті туынды (3) синтезі жүзеге асырылды. Анабазиннің спирттік ортадағы аллилизотиоцианатпен эквимолдық өзара әрекеттесуі кезінде алынған молекулааралық гетероциклденуді зерттеулер авторларды қызықтырды. Аллилтиокарбамидті туынды (3) тиісті 1,3-тиазолин туындысы- тұз қышқылының құрамы. Жұмыста [5] тиазолинді гетероциклді алу әдісі сипатталған түрлі реакция әсерінен тиісті аллил бар тиомочевиндерден алынған туынды-гент-галогендер мен галогендердің ерітінділері. N - анабазиннің аллилтиокарбамидті туындысы (3) 5 сағат бойы қайнаған кезде-претер концентрацияланған тұз қышқылы ерітіндісіндегі дәнекерленген шыны ампуладағы монша-схема бойынша молекулааралық гетероциклизацияланады [66].



Қышқылдың өзара әрекеттесуі нәтижесінде шығу құрамында күкірт бар бес мүшелі гетероцикл-2-N-анабазино-5- анабазин туындысы метил-1,3-тиазолин (4), шекті көмірден басқа көптеген органикалық еріткіштерде еритін-сутегі түзілетіндігі анықталды. Оның негізінде биологиялық сынақтар жүргізу үшін оның суда еритін 2-N-анабазино-5-метил-1,3-тиазолин (4a) синтезделеді [67].

Авторлар ЯМР N^1 спектрінде қосылыстар (4) бір протонның интегралдық қарқындылығы бар сигнал, бұл аймақта 5,22 м. д. кеңейтілген дублет түрінде болғандықтан, біз экваторлық протонға жатқызған. Н-9, ол бұрын зерттеген анабазиннің басқа туындыларында мұндай көрінбеген-спектрдің оған тән әлсіз бөлігі. Пиперидин сақинасының метинді протоны- триплет түрінде болады, оның әр шыңы қосымша қашықтықта дублеттермен бөлінеді. шамамен 3,3 Гц, бұл пиридин мен тиазолин сақиналарының айналуының әсерін көрсетеді. Тиісті өнімге молекулааралық гетероциклденудің ұқсас процесі (6) ацетон ортасында анабазин алкалоидының метакрилоилизотиоцианатпен өзара әрекеттесуі кезінде пайда болады: [68]



Реакция ацетон ортасында 25-30 °С температурада өте жұмсақ жағдайда жүреді. Алынған 5-метил-2-(N-анабазинил)-5,6-дигидро-1,3-тиазин-4 (6) бастапқы реагенттерді қосу жылдамдығы мен тәртібіне тәуелді. Реакцияның ең жоғары шығымы-жаңа дайындалған ацетонды баяу жүргізу кезінде алынған өнім (6) (41 %) . Яғни ол өнім тез араластырылатын анабазин ерітіндісіне метакрилоилизотиоцианат ерітіндісі. Мұндай тез түзілу 5-метил-2-(N-анабазинил)-5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-он (6) метакрилоилотиоцианаттың анабазинге қосылуы анабазиннің болуымен түсіндіріледі. Циклдік 5-метил-2-(N-анабазинил)-5,6-дигидро-1,3-тиазин-4 (6) түзіледі [69].

ЯМР спектрінде 1Н метилен протондары = CH_2 болмауымен айтарлықтай дәлелденді . Ұқсас метакрил туындылары үшін 5,70 және 6,00 м. д. екі дублетпен, сондай-ақ тион-тиол циклизациясына қажетті қатысатын амидті N-Н Протон синглеті топтастырылады. Сонымен қатар, ЯМР N^1 қосылысының спектрінде (6) метил бөлінісі жүреді. Протондар CH_3 олардың тиа тиольды СН-протонымен өзара әрекеттесуі туралы куәландыратын дублетке- зин сақинасы, метин және метилен протондарының сигналдары бірнеше рет пайда болады [70].

Микробқа қарсы белсенділікке зерттеулер келесі қосылыстар бойынша жүргізілді: 4-бromo-N- (анабазино-1-карбонотиол) бензамид (1), N- (анабасино-1-карбонотиол) фуран-2-карбоксии-амид (2), 2-N-анабазино-5-метилен-1,3-тиазолин (4), йодометилат 2-N-анабазино-5-метилен-1,3-тиазол- бойынша (4a), 2-(N-анабазино) -5-метилен-5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-бір йодометилат (6) [71-72].

2. Эксперименттік бөлім

ЯМР 1H и ^{13}C спектрлері JMSN-ECA Jeol 400 спектрометрінде (сәйкесінше 399,78 және 100,53 МГц) DMSO-d6 еріткішті қолдану арқылы тіркелген. Химиялық ығысу қалдық протондарға немесе детерилденген диметилсульфоксидтің көміртегіне қатысты өлшенеді.

Реакцияның барысы және алынған қосылыстардың тазалығы Silufol UV-254 пластиналарында этанол-хлороформ (1: 4) жүйесінде жұқа қабатты хроматография арқылы бақыланды. Пластиналар йод буымен дамыған. Реакция өнімі этанолдан қайта кристалдану арқылы оқшауланған. Балқу нүктелері SMF-38 жылыту үстелінде анықталды. Бұл жұмыста қолданылған барлық еріткіштер стандартты әдістер бойынша тазартылды және абсолюттендірілді.

Пропаргилоксибензальдегид 2 дайындаудың жалпы процедурасы: 49,34 ммоль функционалды алмастырылған альдегид фенолының 220 мл этанолдағы ерітіндісіне, 59,21 ммоль пропаргил бромид және 49,34 ммоль калий карбонатын араластырып қосылды. Реакциялық қоспаны 75-80 ° C қыздыру кезінде 7 сағат араластырып, айналмалы буландырғышта буландырды. Қоспа 2 мп-мен қара қоңыр ұнтақ 75-77 ° C алынды.

N-бензилаанабазинді 3 дайындаудың жалпы процедурасы: 8,24 ммоль анабазин, 13,86 ммоль пропаргилоксибензальдегид және 18,49 ммоль калий карбонаты рефлюкс конденсаторымен жабдықталған колбада диметилформамидпен араластырылған. Қосқаннан кейін қоспаны 8 сағат ішінде 85-90 ° C температурада араластырған, содан кейін салқындатылған

және Петри табақшасында буланған. Сулы хлороформмен өңделген. Хлороформ қабаты айналмалы буландырғышта буланған. Алынған масса хлороформмен: этанолмен (1: 1) элюттік алюминий оксидіне флэш бағаналы хроматография арқылы тазартылды. Қосылыс сары хрусталь ретінде оқшауланған және процесс 115-118 ° С жүргізіледі. Шығымы 85% .

Барлық синтезделген қосылыстардың құрылымы ИК-, ЯМР ^1H -, ^{13}C -спектроскопия мәліметтерімен, екі өлшемді ЯМР НМҚС (^1H - ^{13}C) спектроскопиямен расталды. Осылайша, анабазин алкалоидының сәйкес пропаргилбензальдегидтермен диметилформамаидтегі калий карбонатының қатысуымен реакциясы ацетиленді N-бензилаанабазин берді [73-74].

3. Нәтижелер мен талқылаулар

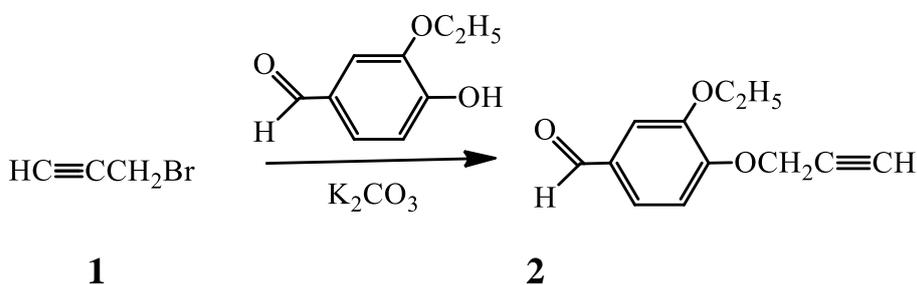
Фармацевтика саласының перспективалы бағыттарының бірі - табиғи өсімдік негіздері - алкалоидтардың құрылымын өзгерту есебінен жаңа жоғары тиімді биоактивті дәрілерді құру. Өткен ғасырдың ортасынан бастап табиғи қосылыстардың синтетикалық өзгерістері дәрілік химияның жетекші бағыттарының біріне айналды. Табиғаттың өзі синтездейтін табиғи қосылыстардың құрылымын өзгерте отырып, адам жаңа, кейде ерекше химиялық қосылыстар жасайды, олар көптеген аспектілерде бастапқы субстраттарға қарағанда он есе тиімді және аз уытты биологиялық активті қосылыстарға ие. Бұл жұмыстағы зерттеу нысаны өсімдіктер әлемінде кең таралған пиридин алкалоидты анабазин болды. Анабазин алкалоиды және оның туындылары құнды дәрілер болып шықты, бұл оларды жан-жақты зерттеуге, сондай-ақ күрделі құрылымдар салу мен құрылым-биоактивтілік байланысын зерттеу әдістерін іздеуге түрткі болды.

Мұның бәрі анабазин алкалоидына негізделген жаңа биологиялық белсенді заттарды синтездеу саласындағы зерттеулердің өзекті, перспективалы және теориялық және практикалық қызығушылық тудыратындығын көрсетеді.

Пиридинді алкалоид анабазиннің жаңа биобелсенді туындысын бағытты түрде іздестіру және синтездеу, оның құрылысын, реакциялық белсенділігін жан-жақты зерттеу және синтезделген ацетиленді қосылыстың зертханалық технологиялық алыну жолының сызбанұсқалық регламентін құрастыру болып табылады.

Ацетиленді N-бензиладанабазиннің синтезі және құрылымы

Құрамында ацетилен азот бар қосылыстар медицина үшін құнды биологиялық қасиеттерге ие. Мысалы, олардың кейбіреулері тиімді ісікке қарсы агенттер, ісікке қарсы антибиотиктер [1], АҚТҚ кері транскриптаза ингибиторлары [2], сондай-ақ маңызды синтетикалық аралық заттар. Ацетиленді N-бензиладанабазинді синтездеу үшін бастапқы объект ретінде 4-гидрокси-3-этоксibenзальдегид қолданылды. Пропаргилоксибензальдегид 2 белгілі Уильямсон реакциясы бойынша 4-гидрокси-3-этоксibenзальдегид, пропаргил бромид және сусыз калий карбонатының 96% этанолдағы қоспасын 5-6 сағат қайнату арқылы алынған.

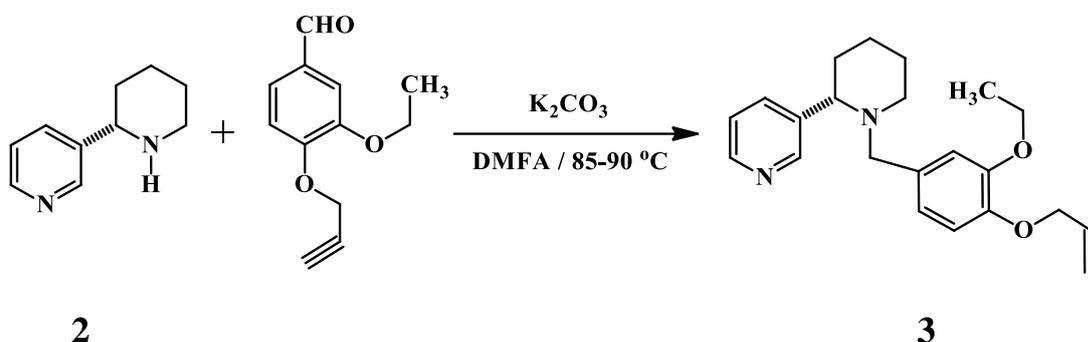


Синтезделген пропаргилоксибензалде 1 құрылымы ИК, ЯМР ^1H спектроскопиясымен расталды.

Қосылыстардың 2 ИК спектрлерінде $1705\text{-}1695\text{ см}^{-1}$ және хош иісті $3080\text{-}3010\text{ см}^{-1}$ кезіндегі C (O) H-байланысының тербелістеріне тән белдеулер, сондай-ақ $\equiv\text{CH}$ тербелістеріне тән жұтылу жолақтары бар. Байланыс облысында $3249\text{-}3260\text{ см}^{-1}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ $2128\text{-}2132\text{ см}^{-1}$ аралығында .

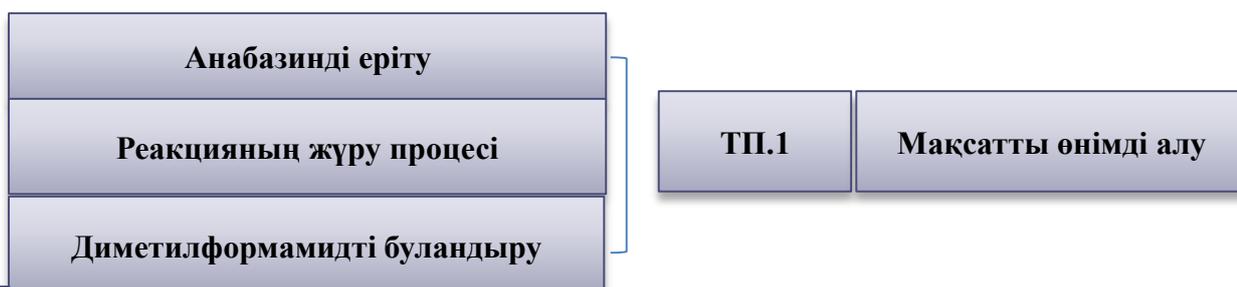
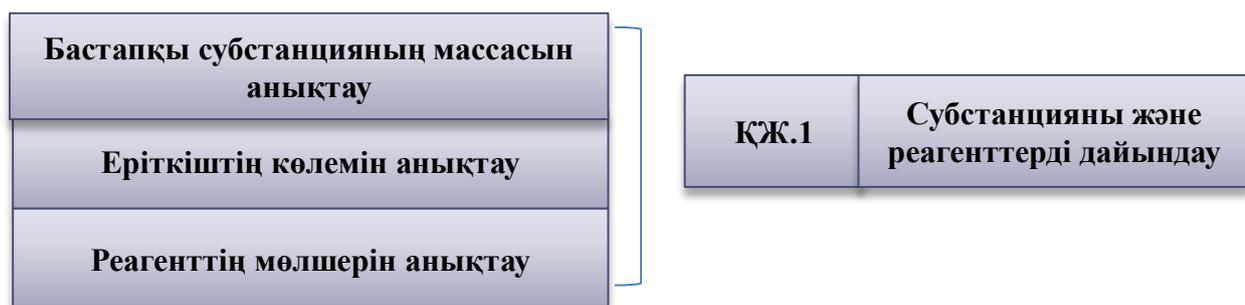
Екінші кезеңде біз белгілі Лукарт-Уоллах реакциясын [3] қолдана отырып, диметилформамид құрамында калий карбонатының қатысуымен пропаргилоксибензальдегид 2 алкалоидты анабазинмен өзара әрекеттесуін жүзеге асырдық. Анабазин, пропаргилоксибензальдегид және диметилформамидтің эквимолекулалық қатынастарының өзара әрекеттесуін зерттеу бойынша жүргізілген жұмыс нәтижесінде ацетилен N-бензиладанабазин 3 синтезінің оңтайлы шарты анықталды.

Алынған қосылыс 3 - полярлы еріткіштерде еритін сары түсті кристалды зат.



3 қосылыстың ИҚ-спектрінде CH_{Ar} – $3005\text{-}3010 \text{ см}^{-1}$ тербелісіне тән сіңіру жолақтары бар, $\equiv\text{C-H}$ - аймағында $3249\text{-}3260 \text{ см}^{-1}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ аймағында $2128\text{-}2132 \text{ см}^{-1}$.

Ацетиленді N-бензилаанабазин **3** ЯМР¹H спектрін талдағанда, анабазин фрагментіне тән 7.72-8.42 ppm кезінде әлсіз өрістегі пиридин сақинасының протондарының сигналдары анықталды. Әлсіз аймақта хош иісті сақинаның α , β протондарының екі дублеті де 7.21 және 7.42 ppm-де резонанс тудырады. Пиперидин ядросының 2,3,4 позицияларындағы метилен тобының δ протондарының сигналдары 1.40-1.89 ppm ауқымында күрделі мультиплет ретінде пайда болады. 5 позициядағы метилен протондары және сол сақинаның метин протондары спектрде 2,31 және 2,93 мин. сәйкесінше. CH_2 тобының метилен протондары 4.76 промилледе резонанс тудырады. Ацетилен $\equiv\text{CH}$ -протоны 3.37 промилледе пайда болады.



ТП
2.2

ТП



Қорытынды

Қазақстан территорияларында өсетін өсімдіктердің - құрамы бойынша фармакологиялық белсенді пиридинді алкалоидтарға бай болуымен ерекшеленеді. Сонымен қатар алкалоидтардың негізгі өкілі – анабазин алкалоиды молекуласы негізінде химиялық түрлендірулер жүргізіліп, нәтижесінде жаңа ацетиленді туындының синтездеу жолдары жасалып, биологиялық белсенділіктері зерттелінді.

Жұмыс нәтижелері бойынша келесі түйіндер жасалынды:

- Пиридинді алкалоид анабазин функционалды орынбасылған пропаргилбензальдегидпен әрекеттестіріліп нәтижесінде оның жаңа ацетиленді туындысы синтезделіп алынды;
- Анабазиннің негізінде жаңа ацетиленді молекуланың синтезделіп алыну жолының зертханалық технологиялық сызбанұсқасының регламенті құрастырылды;
- Синтезделген қосылыстың құрылысы қазіргі заманғы яғни, физика-химиялық анализ [УК-, ИҚ-, ^1H -, ^{13}C - ЯМР, көміртегі-протонды жылжуының екі шекті (^1H -, ^{13}C - COLOC) корреляциялық спектроскопия, масс-спектрометрия] әдістерінің талданылу көмегімен дәлелденілді.

Пайдаланылған әдебиеттер тізімі

1. Орехов А. П. Химия алкалоидов. — Изд. 2. — М.: АН СССР, 1955. — с.
2. Бакирова Р.Е., Фазылов С.Д., Муравлева Л.Е., Нуркенов О.А., Животова Т.С., Сатпаева Ж.Б., Жакупова А.Н., Аринова А.Е. РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ АНАБАЗИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ // Современные наукоемкие технологии. — 2014. — № 9. — С. 59-63;
3. Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Фазылов С.Д. Новые биоактивные производные алкалоида Алматы: Ғылым, 1992. — 208 с.
4. Tadeusz Aniszewski. Alkaloids — secrets of life. — Amsterdam: 2007. — p. 142.
5. Robert A. Meyers. Encyclopedia of Physical Science and Technology, Eighteen-Volume Set, Third Edition. — Alkaloids.
6. Manfred Hesse. Alkaloids. Nature's Curse or Blessing. — Wiley-VCH, 2002. — p. 283—291.
7. Гринкевич Н.И. Сафронич Л.Н. (1983). Химический анализ лекарственных растений: Учеб. пособие для фармацевтических вузов . М. Алкалоид - <https://ru.qaz.wiki/wiki/Alkaloid>
8. Основы ХПС, 2009, с. 80—81
9. Кукенов М.К. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений Казахстана. Алматы. Ғылым", 1994 - 165с.
10. Племенков В. В. Введение в химию природных соединений. — Казань: 2001. — с. 223.
11. Горяев М.И. Перспективы изучения и использования растительного сырья Казахстана. //Тез. докл. совещание по растительных ресурсов СССР. - М.Л.: Издо-во АН СССР. — 1958. - С.147-152.
12. Ю.С. Залькинд «Химия циклических соединений» издание второе Ленинград Научное Химико-Техническое издательство НТУ ВСХН СССР 1930 стр 301-315
13. Гринкевич Н. И., Сафронич Л. Н. Химический анализ лекарственных растений: Учеб. пособие для фармацевтических вузов. — М., 1983. — 176 с.
14. Tramontini M., "Synthesis", 1973, № 12, p. 703-75. Е. Г. Тер-Габриэлян.
15. Manfred Hesse. Alkaloids. Nature's Curse or Blessing. — Wiley-VCH, 2002. — 414 с. —
16. Бакирова Р.Е., Фазылов С.Д., Муравлева Л.Е., Нуркенов О.А., Животова Т.С., Сатпаева Ж.Б., Жакупова А.Н., Аринова А.Е. РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ АНАБАЗИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ // Современные наукоемкие технологии. — 2014. — № 9. — С. 59-63;
17. Орехов А. П. Химия алкалоидов. М., 1955, стр. 128--137.
18. Шевелев В. А. и др. Анабазин-оксалат как инсектицидное средство. Медицинская промышленность СССР, No 3, 1951.

19. Бессонова И.А., Арипова С.Ф., Шакиров Р. Достижения в области химии алкалоидов //Химия природ. соед. - 1993. - № 1. - С.3-20.
20. Абдижаббарова С. Алкалоиды *Thalictrum isopyroides* //Химия природ. соед. - 1978. - №4. - С.472-473.
21. Manfred Hesse. Alkaloids. Nature's Curse or Blessing. — Wiley-VCH, 2002. — 414 с. —
22. А. П. Орехов. Г. П. Мельшиков. Ber., 64, 266 (1931); В 65, 232 (1932).
23. Племенков В. В. Введение в химию природных соединений. — Казань, 2001. — 376 с.
24. Семёнов А. А., Карцев В. Г. Основы химии природных соединений. — М.: ICSPF, 2009. — Т. 2.
25. С. Smith. J. Am. Chem. Soc., 53, 277 (1931); 54, 397 (1932); 57, 956 (1935).
26. E. Spath, L. Mamoli. Ber., 69, 1082 (2001).
27. M.Ehrenstein . Arch. Pharm., 269, 627 (1991).
28. Г. П. Меньщиков, А. Григорович, А. П. Орехов. Ber., 67, 289, 1398 (1938)
29. E. Spath, F. Ktsztler. Ber., 70, 70 (1997)
30. Tadhg P. Begley. Encyclopedia of Chemical Biology. — Wiley, 2009. — 3188 с.
31. Paul M Dewick. Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach. Second Edition. — Wiley, 2002. — 515 с.
32. E. Fattorusso and O. Tagliatela-Scafati. Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology. — Wiley-VCH, 2008. — 691 с.
33. Erikson G.W., Fly J.L. 2-Bornillitium. Preparation, characterization and use in synthesis // J. Org. Chem. 1987. V. 52. P. 462–464.
34. Branen, A.L. Toxicology and biochemistry of butylated hydroxy-anisole and butylated hydroxytoluene // Journal of American Oil Chemists Society. 1975. V. 52. P. 59–63.
35. Chen, Q., Shi, H., & Ho, C.T. Effects of rosemary extracts and major constituents on lipid oxidation and soybean lipoxygenase activity // Journal of American Oil Chemists Society. 1992. V. 69. P. 999–1002
36. Далимов Д.Н., Гафуров М.Б., Камаев Ф.Г., Абдувахабов А.А. // Химия природных соединений. 1987. 561 с.
37. Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Тилябаев З., Далимов Д.Н., Муканова К.Д., Дюсембаев С.А. // Химия природных соединений. 1989. С. 584.
38. Абдувахабов А.А., Садыков А.А., Далимов Д.Н., Асланов Х.А. Алкалоиды и их производные как инструмент для изучения холинергической системы. Ташкент, 1984. 288 с.
39. Захаров В.П., Либизов Н.И., Асланов Х.А. Лекарственные вещества из растений и способы их производства, Ташкент, 1980. С. 95–96.
40. Орехов А.П. Химия алкалоидов растений СССР. М., 1965. 46 с.
41. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. М., 1962. 16 с.

42. Tadeusz Aniszewski. Alkaloids — secrets of life. — Amsterdam: Elsevier, 2007. — 335 с.
43. Dembitsky ИМ, Levitsky D.O. II Nat. Prod. Commun. 2006. Vol.1. P.405-407.
44. Дембицкий В.М, Толстикова Г.А., Толстикова А.Г. II Хи- МИЯ В ИИнтересах устойчивого развития. 2003. No11. 341-344.
45. Konishi M., Ohkuma H., Tsuno T., Oki T., VanDuyne G.D., Clardy J. I J. Am. Chem. Soc. 1990. Vol.112. P.3715-37- 3718
46. Hufman M.A., Yasuda N., DeCamp A.E., Grabowski E.J. II J. Org. Chem. 1995. Vol.60. P.1590-1594.
47. Tramontini M. - Synthesis. 1973. 703 p. 6. Tramontini M., Anglioni L. II Tetrahedron. 1990. Vol.46. P.1791-1794.
48. Кляцкая С.В., Третьяков Е.В., Василевский С.Ф. I! Изв. АН. Сер. хим. 2002. No1. С.122-124.
49. Hattori K., Miyata M., Yamamoto H. II J. Am. Chem. Soc. 1993. Vol. 115. P.1151-1154.
50. Мавров М.В., Злотин С.Г. Синтез производных N- пропаргиланабазина по реакции Манниха // Изв. АН. Сер. хим. 2007. No8. С.1576-1585.
51. Регистр лекарственных средств России: Энцикло- педия лекарств. 8-е изд. / перераб. и дополн. /Крылов Ю.Ф. РЛС:Москва, 2001. 734 с. 11. Ю.В.К., Нагимова А.Д., Пралиев К.Д., Шин С.Н., Кимпе Н.Д. И Хим. фарм. журн. 2002. No36. С.41-43.
52. Кабдраисова А.Ж., Фасхутдинов М.Ф., Ю.В.К., Пралиев К.Д., Фомичева Е.Е., Шин С.Н., Берлин К.Д. Синтез и свойства N-(2-этоксиэтил)пиперидиновых производных анабазина // Хим. природ. соед. 2007. №4. С.360-363.
53. Кабдраисова А.Ж., Пралиев К.Д., Фомичева Е.Е., Ю.В.К., Шин С.Н. II Хим. природ. соед. 2006. №3. С.127-129.
54. Ю.В.К., Пралиев К.Д. Кабдраисова А.Ж., Фасхутдинов М.Ф., Берлин К.Д. Некоторые подходы к дизайну биологически активных замещенных пиперидинов // Сб. тез. докл. межд. конф. «Актуальные проблемы химии природных соединений». Ташкент. 2009. С.326.
55. Осадчий С.А., Шульц Э.Э., Полухина Е.В., Шакиров М.М., Василевский С.Ф., Степанов А.А., Толстикова Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая.
56. Синтез третичных N-арилпроп-2-инил)аминов на основе алкалоидов //Изв. АН. Сер. хим. 2007. №6 С. 1215-1221.
57. Старшинова Л.А., Шелковников С.А., Вихрева Л.А., Пудова Т.А., Гулямов М., Абдувахабов А.А., Годовиков Н.Н. Холинолитическая активность пиперидинобутиновых эфиров некоторых карбоновых кислот // Хим. фарм. журн. 1989. №12. С.1206-1209.
58. А.с. 1246309/23-4 СССР. Способ получения ненасыщенных производных ацетиленовых гетероциклических аминоэфиров /Махсумов А.Г., Сафаев А., Абдуллаев П. У., Файзиев Т. / Опубликовано 15.03.76. Бюллетень №10.

59. Мавров М.В., Злотин С.И. // Химия гетероцикл. соед. 2009. №6. С.853-857.
60. Хрусталёв Д.П., Хамзина Г.Т., Фазылов С. Д., Газалиев А.М. Аминометилирование фенилацетилена по Манниху в условиях СВЧ-облучения // Журн. Общ. химии. 2007. Т.77, №5. С.876.
61. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Мусина Л.А. Алкалоид анабазин и его производные. — Караганда: Гласир, 2010. — 222 с.
62. Пинигина Н.М., Самойлова Т.И., Недоля Н.А., Папшева Н.П., Герасимова В.В. Синтез и иммуномодулирующая активность N-(2-винилоксиэтил)тиомочевин // Хим.-фарм. журн. — 1989. — № 3. — С. 163–165.
63. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. — М.: Химия, 2001. — 192 с.
64. Пат. 5190961 США. Производные тиомочевин. Антимикробные и противоязвенные средства на их основе /
65. Н. Hirokazu, E. Isamu, K. Shingo, I. Masashi, Y. Yukari, N. Shinegori and A. Norio; опубл. 02.03.93 // РЖХим. — 1995. — 15059П.
66. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Пушин А.Н., Мартынов И.В. Внутримолекулярная циклизация 1-аллил- и 1-металлил-6-амино-2-тиоурацилов // Изв. АН РФ. — 2005. — № 7. — С. 1694.
67. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Мусина Л.А. Алкалоид анабазин и его производные. — Караганда: Гласир, 2010. — 222 с.
68. Пинигина Н.М., Самойлова Т.И., Недоля Н.А., Папшева Н.П., Герасимова В.В. Синтез и иммуномодулирующая активность N-(2-винилоксиэтил)тиомочевин // Хим.-фарм. журн. — 1989. — № 3. — С. 163–165.
69. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. — М.: Химия, 2001. — 192 с.
70. Пат. 5190961 США. Производные тиомочевин. Антимикробные и противоязвенные средства на их основе /
71. Н. Hirokazu, E. Isamu, K. Shingo, I. Masashi, Y. Yukari, N. Shinegori and A. Norio; опубл. 02.03.93 // РЖХим. — 1995. — 15059П.
72. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Пушин А.Н., Мартынов И.В. Внутримолекулярная циклизация 1-аллил- и 1-металлил-6-амино-2-тиоурацилов // Изв. АН РФ. — 2005. — № 7. — С. 1694.
72. Василевский, С.Ф., Осадчий, С.А., Шульц, Э.Э., Полухина, Е.В., Степанов, А.А., Толстиков, Г.А. Синтез ацетиленовых производных лапаконитина // Докл. АН. — 2007. — Т. 415, № 4. — С. 491-496.
73. Дюсебаева М.А., Женис Ж., Ахмедова Ш.А. Синтез ацетиленовых спиртов гетероциклического ряда и их ацильных производных // Chemical Bulletin of Kazakh National University. — 2015. Т. 1 (77). — С. 37-42. DOI: <https://doi.org/10.15328/cb490>
74. Kaname T., Masaaki T., Hikari M., Kuniyoshi O., Katsuyuki I., Naoki N., Masayuki O. Synthesis and analgesic activity of 4-amino-1,2-dihydro-5-(2-hydroxyphenyl)-3H-pyrazol-3-ones and 5-amino-6-(2-hydroxyphenyl)pyrimidin-4(3H)-ones //

Eur. J. Med. Chem. - 1987. - Vol 22. - P. 239-245. [https://doi.org/10.1016/0223-5234\(87\)90055-9](https://doi.org/10.1016/0223-5234(87)90055-9).

