

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

Әбукәрім Ж.Д

Аминопаверин негізінде биологиялық белсенді туындыларды синтездеудің
технологиялық сызбанұсқасы

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

Мамандық 5В074800 – «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.

**Тақырыбы: Аминопаверин негізінде биологиялық белсенді туындыларды
синтездеудің технологиялық сызбанұсқасы**

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

Мамандық 5В074800– «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Орындаған:

Әбукәрім Ж.Д

Ғылыми жетекші:

х.ғ.к., қауымдастырылған профессор

Нұрмағанбетов Ж.С.

Қарағанды 2021

МАЗМҰНЫ

Қысқартулар мен белгілеулер

КІРІСПЕ.....

1 АЛКАЛОИДТАРДЫҢ ТҮРЛЕРІ, ҚҰРЫЛЫМЫ ЖӘНЕ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ.....

1.1 Алколоид дегеніміз не, шығу тарихы

1.2 Хинолин изомері - изохинолин

1.3 Папаверин алклоиды

1.4 Папавериннің тотығу реакциялары

2. ЭКСПЕРИМЕНТТІК БӨЛІМ.....

2.1 α -Аминопапавериннің амидтерін алу

2.2 Синтетикалық папаверин алмастырғыштары (дибазол, спазмолитин, тифен)

2.3 Гетероциклдер синтезіндегі 6'-Амин және α -аминопапавериндер

2.4 Папаверинді тазарту әдісі

2.5 Папаверин мен оның аналогтарын практикада қолдану

2.6 Папаверин гидрохлориді

2.7 Папаверин гидрохлоридін анықтау әдісі

2.8 Папаверинмен кодеинді апиыннан алу әдісі

3. НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР.....

3.1 Бастапқы субстраттар

3.2 Гетероциклдердің синтезіндегі 6'-амино және α -аминопапавериндер

3.3 Функционалды - орын басылған папаверин алкалоиды туындыларының биологиялық қасиеттері

3.4 Аминопапаверин негізінде синтезделген туындылардың технологиялық сызбасы

ҚОРЫТЫНДЫ.....

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.....

ҚОСЫМША.....

Кіріспе

Тақырыптың өзектілігі. Апиынның ұйықтатын сүттіген көкнәрінің барынша бағалы алкалоидтарының бірі – папаверин болып табылады, оны алғашқы рет 1848 жылы Генрих Мерк бөліп алған болатын. Ол түйілуді басады және бірқалыпты тамыр тарылтқыш әрекетке ие, жүректің бұлшықетінің оттегіні тұтынуын жоғарылатады және гидрохлорид күйінде медициналық және ветеринарлық тәжірибеде қолданылады, гипертонияда, стенокардияда, жүрекке қан апаратын қан тамырының және бас ми тамырларының қатты жиырылуында жұмсақ қысымды төмендететін және тамыр тарылтушы құрал ретінде қолданылады. Фосфодиэстеразаның тән емес баяулатқышы бола отырып, папаверин кальций иондары құрамының деңгейінің төмендеуіне алып келеді және сәйкесінше қан тамырлардың тегіс бұлшықеттерінің, сондай-ақ ауатамыр мен ішектің босаңсуына алып келеді. Папаверин синтетикалық түйілуді басатын дәріні жасауға арналған үлгі болды, олардың ішінде ең танымалы нопша (дротаверин) және дибазол ең танымалы болып табылады.

Жыл сайын папавериннің практикалық қолданылуының әр түрлі салаларына арналған басылымдардың саны артып келеді. Осы алкалоидты қолданудың практикалық қолданылуына арналған ірі көлемді басылымдардың фонында оның химиясына жұмыстардың бір пайыздан кемі арналған.

Ашылуынан 158 жылдың аралығында папаверин өнеркәсіптік органикалық синтездің өніміне айналған, және оны өсімдік шикізатынан алу алғашқы мәнін жоғалтқан. Біріншіден оның қолжетімділігіне қарамастан, осы қосылыстың кеңінен зерттелінген химиясында оның негізінде алынатын дәрілік заттар өте аз. Осындай препараттарды іздестірудің бір жолы папавериннің негізіндегі жаңа гетероциклдық жүйелерді синтездеу болып табылады.

Өзінің құрамында папавериндік фрагменті бар гетероциклдердің тобына деген қызығушылық біршама болған және артып келеді. Осындай гетероциклдердің синтезінің өзектілігі бірінші кезекте папавериннің өзінің биологиялық белсенділігімен негізделген; екіншіден, қазір танымал гетероциклдердің папавериндік ұқсастықтарының синтездеу мүмкіндігі және ақыр соңында папаверинге жақын және табиғатта кездесетін қосылыстарды алу мүмкіндігімен негізделген.

Папавериннің негізіндегі циклдық жүйелерді құрастырудың барлық мүмкін әдістеріне нақты баға беру мүмкін емес, өйткені папавериндік жүйелердің қатысуымен гетероциклданудың жаңа әдістері туралы үнемі айтылып келеді, ал папавериннің функционалданған түрлі туындыларын алу алынатын гетероциклдердің номенклатурасын біршама кеңейтеді.

Өз жұмысымызда біз бір жағынан папаверин туындыларының негізіндегі бес және алты мүшелі гетероциклдердің синтездеу мүмкіндігін көрсеттік, ал екінші жағынан – алынған гетероциклдық қосылыстардың әрі қарай түрлену

мүмкіндігін көрсеттік және біз өз жұмысымызда осы қызықты алкалоидтың алынуы мен химиялық түрлендірулері туралы бөлініп кеткен жұмыстардың бір бөлігін біріктіруді қажет деп санадық.

Папавериннің барынша жаңа аурулардың емделуінде қолданылуы туралы үнемі хабарламалар пайда болуда, ол оның түйіледі басушы әрекетімен байланысты емес, папавериннің фармакологиясының барлық аспектілерін атап өткеннен кейін берілген шолудың шегінен шығады. Біз тек бензилизохинолиндік дәрілердің қолданылуының негізгі бағыттарын сипаттаймыз.

Жұмыс үш бөлімнен тұрады: әдеби шолу, эксперименттік бөлім, эксперименттік мәліметтерді талдау.

Жұмыстың мақсаты: Изохинолин туындысы аминапапаверин негізінде жаңа белсенді амид туындыларды бағытты түрде синтездеу, олардың құрылысын анықтау және зертханалық технологиялық алыну жолдараның сызбанұсқалық регламентін құрастыру болып табылады.

Жұмыстың мақсатына сәйкес алға қойылған міндеттер:

- изохинолин туындысы аминапапаверин негізінде химиялық түрлендірулер жүргізу, нәтижесінде хлорметил-ацетамид, этил эфирінің амид туындыларын синтездеу;
- синтезделген туындылар молекулаларының құрылысын қазіргі заманғы физика-химиялық әдістермен анықтау;
- синтезделген жеке туындылардың биологиялық белсенділіктерін зерттеу;
- аминапапавериннің амид туындыларын синтезделіп алу жолдарының зертханалық технологиялық сызбаның регламентін құрастыру.

1. Алкалоидтардың түрлері, құрылымы және ерекшеліктері

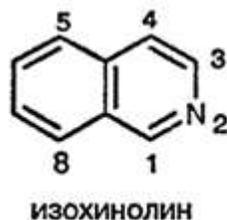
1.1 Алкалоид дегеніміз не, шығу тарихы

Дәрілік заттардың биологиялық белсенділігі жоғары және экологиялық қауіпсіз түрін алу бейорганикалық химияның міндеттерінің бірі болып табылады. Осы міндеттерді орындау кезінде көптеген жетістіктерге жетіп жатырмыз. Солардың бірі өсімдік шикізаттарынан мүмкін болатын барлық препараттарды өндіру орындалып жатыр. Бұл міндетті орындаудың алғашқы қадамы ХІХ ғасырда физиологиялық белсенділігі жоғары алкалоидтар ашылған болатын. Алкалоидтар дегеніміз ол табиғи қосылыстардың маңызды топтарының бірі болып табылады оның құрамында азот және өсімдіктерде туындайтын гетероциклді аминдердің ең үлкен тобы кездеседі. Өсімдіктерден алынатын алкалоидтардың физиологиялық әсері күшті және көбінесе олар дәрі дәрмек жасауға қолданылады. Қазіргі кезде өсімдіктерден бес мыңға жуық алкалоидтар алынған. Алкалоидтар жасушалардың иондық тепе-теңдігін сақтауға қатысады органикалық қышқылдар мен алкалоидтардың құрамы арасындағы корреляцияның болуын болжайды (Гудвин, Мерсер, 1986). Мысалы, *N. Rustica*-да никотиннің көп мөлшерімен қатар, лимон қышқылының мөлшері жапырақтардың құрғақ салмағының 18% - на дейін жетеді, оны өнеркәсіптік өндіру үшін қолданылады. Айта кету керек, белгілі бір жағдайға байланысты алкалоидтар тотықтырғыш, тұрақтандырғыш, метилизация ретінде әрекет ете алады биохимиялық процестердің агенттерін, антиоксиданттарын және биокатализаторларын. Бұл және жоғарыда айтылғандар өсімдіктердегі алкалоидтардың полифункционалды рөлін ұсынады.

Алкалоидтардың классификациясын алғаш рет А. П. Орехов ұсынды (1881-1939жж.), ол алкалоидтар химиясының отандық мектебінің негізін қалаушы. Ол азотты гетероциклдердің құрылымына негізделген, 16 негізгі топ бөлінді, оның ішінде өсімдік аминдері (гетероциклсіз алкалоидтар) (Блинов және басқалар, 1990). Бұл ыңғайлы жіктеу әлі де кеңінен қолданылады, бірақ ол биогенетикалық байланыстарды көрсетпейді.

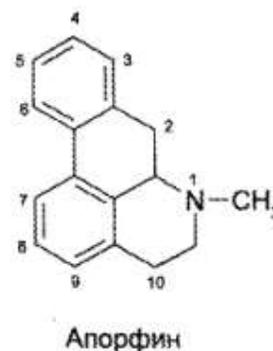
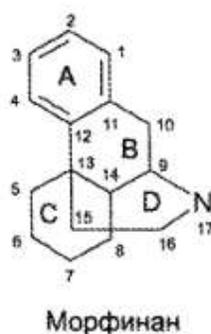
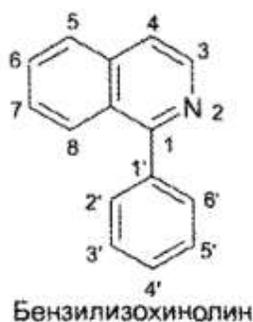
Апиын алкалоидтарына шолу: Апиындағы алкалоидтардың мөлшері шамамен 10-20% құрайды, 40-тан астам жеке алкалоидтар оқшауланған. Бұл аз негізді қосылыстар, әдетте, өсімдікте олардың меконат (немесе басқа қарапайым өсімдік қышқылдары) тұздары түрінде кездеседі. Осы алкалоидтардың тек бесеуі апиындағы алкалоидтардың барлық сандық құрамын құрайды, соның ішінде: морфинан морфин (8-17%), кодеин (0,7-5%) және тебаин (0,1-2,5%); бензилизохинолин папаверин (0,5-1,5%); және фталидизохинолин носкапин(наркотин) (1-10%) (4,5,6,7). Басқа кіші алкалоидтардың іздері бар және алкалоидтардың келесі кластарымен ұсынылған: апорфиндер, протобербериндер және тетрагидропротобербериндермен, роадиндермен, бензофенантридиндермен және тетрагидроизохинолиндермен (7).

1.2 Хиолиннің изомері – изохиолин

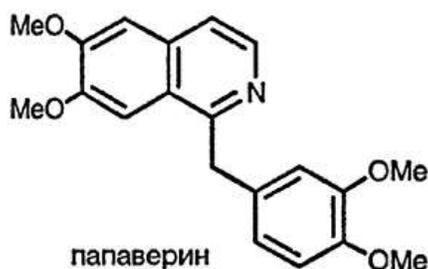


Оның қасиеттерінен аздап қана ерекшеленеді. Изохиолин ядросы морфин мен папаверин алкалоидтарының құрамына кіреді. Табиғи органикалық негіздер химиясының ең қаныққан бөлімдерінің бірі изохиолин (бензо[с]пирин) туындыларын қамтиды. Оларға молекулаларында аталған гетероциклдің болуымен біріктірілген әртүрлі құрылымдардың қосылыстары жатады. Сонымен қатар, бұл химиялық мағынада изохиолин алкалоидтарының биогенетикалық шығу тегіне жатпайтын, бірақ олармен тығыз байланысты изохиолин туындылары болып табылады. Алкалоидтар, изохиолин туындылары табиғатта кең таралған, олардың тұқымына ең бай. *Papaveraceae*. Бұл топтың кейбір алкалоидтары синтетикалық жолмен алынған (сальсолин, папаверин және т.б.). Олардың л-оксифенилаланиннен биогенезі өсімдіктердің құрамында тирозинмен тәжірибелік тамақтану арқылы дәлелденді. Изохиолиндер метаболизм процестеріне қатыспайды, сонымен қатар синтетикалық препараттардың құрамына кірмейді. Изохиолиннің ерекше түрі — бұл папаверин – апиын көкнәрінің алкалоиды, ол вазодилатордың ең күшті препараттарының бірі ретінде қолданылады. Папаверин – бұл изохиолин алкалоидтары деп аталатын өсімдіктердің қайталама метаболиттерінің өте үлкен тобының дегидратацияланған өкілі. Барлық дерлік изохиолин алкалоидтары 1,2,3,4-тетрагидроизохиолиннің туындылары болып табылады. Олар медицина үшін өте маңызды, алкалоидтардың бір тобына морфин мен эметин жатады деп айту жеткілікті.

Бензилизохиолиннің туындылары: Бұл топқа папаверин гидрохлориді және дотаверин гидрохлориді (1,2,3,4-тетрагидроизохиолиннің туындысы болып табылатын) жатады.



1.3 Папаверин алколидына шолу



Папаверин алғаш рет апиыннан 1848 жылы Меркпен оқшауланған және морфин мен кодеинді(7,8,9) шығарғаннан кейін апиыннан оқшаулануы мүмкін. Алкалоид құрылымын түсіндіруді ГОЛДШМИДТ және басқа ғалымдар XIX ғасырдың екінші жартысында жүзеге асырды және негізінен тотығу өнімдерін қарастыру арқылы жүзеге асырылды. Алкалоид алғаш рет 1909 жылы Питте мен Гамс синтездеген және апиыннан алынған папаверин мөлшері аз болғандықтан (0,5-1,5%) синтетикалық жол осы қосылыстың көзі болып қала береді(10). Папаверин-бұлшықет иннервациясына тәуелді емес тегіс бұлшықеттің тікелей босаңсытқышы, әсіресе бұлшықет тамырлы спазмға байланысты қысылған болса. Ірі қан тамырларының тегіс бұлшықеттері босаңсыған, соның ішінде коронарлық, жүйелік перифериялық және өкпе артериялары. Нәтижесінде пайда болатын вазодилация циклдік нуклеотидфосфодиэстеразалардың тежелуімен байланысты, нәтижесінде CA^{++} төмендеуімен қатар жүретін циклдік АМФ және циклдік ГМП жасушаішілік деңгейлері артады. Алкалоид сонымен қатар миокардқа әсер етеді, өткізгіштік пен тітіркенуді тежейді, сонымен қатар миокардтың сыну кезеңін ұзартады(11-15,19). Қосылыс терапевтік түрде оның гидрохлоридті тұзы түрінде қолданылады (Pavabid Plateau Caps – Hoechst Marion Roussel; Pavagen TD-Rugby) артериялардың спазмымен байланысты церебральды және перифериялық ишемияны тоқтату үшін, сондай-ақ аритмиямен асқынған миокард ишемиясын симптоматикалық жеңілдету үшін(11-13). Алкалоид сонымен қатар жұлын жарақаттары бар пациенттерде эрекцияға қол жеткізу үшін жыныстық дисфункция үшін жергілікті гель ретінде қолданылуына байланысты орфандық препарат мәртебесіне ие(16).

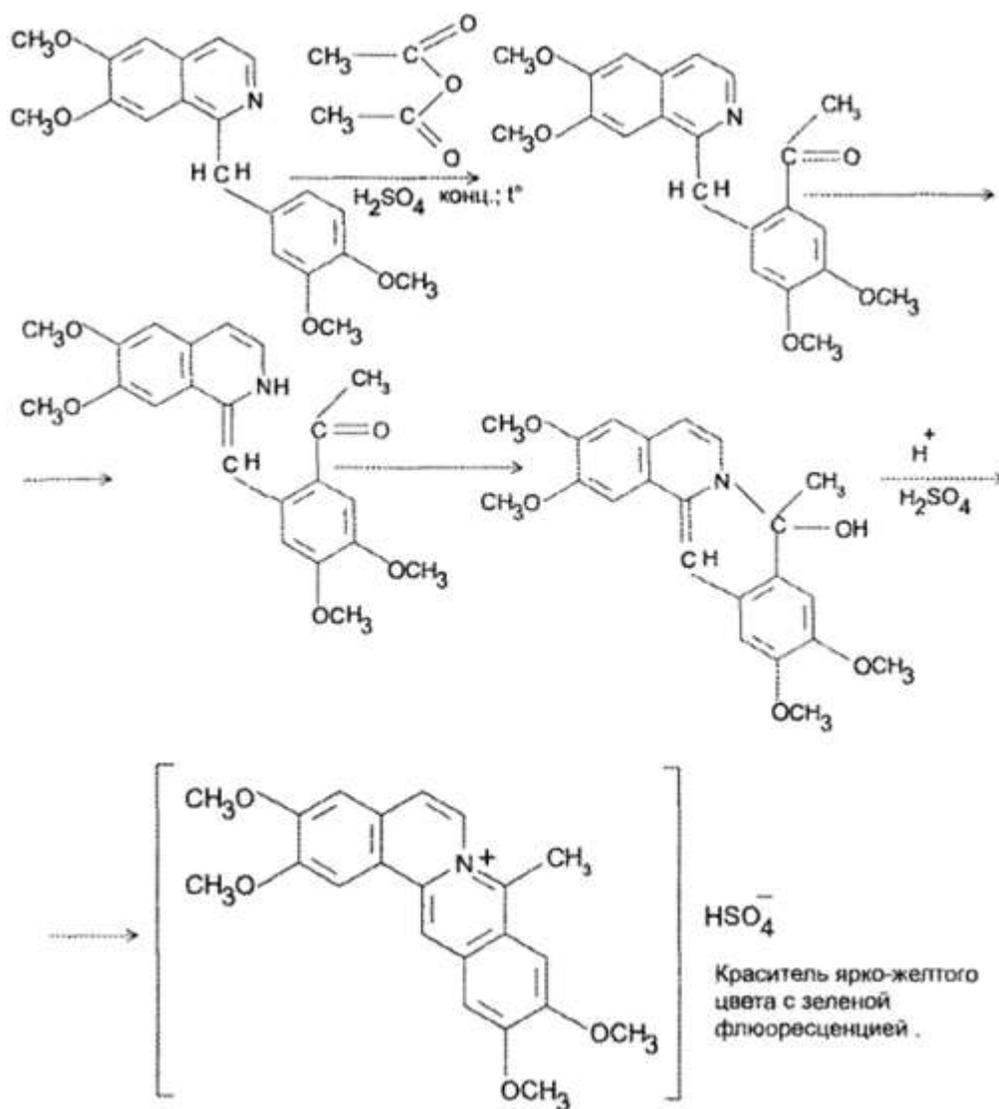
Ашылғаннан бері 158 жыл ішінде папаверин Өнеркәсіптік органикалық синтездің өнімі болды және оны Өсімдік шикізатынан алу бастапқы мәнін жоғалтты. Оның қол жетімділігіне және бір қарағанда, осы қосылыстың кең зерттелген химиясына қарамастан, оның негізінде алынған дәрі-дәрмектер өте аз. Мұндай препараттарды іздеудің бір әдісі – папаверин негізіндегі жаңа гетероциклді жүйелерді синтездеу.

1.4 Папавериннің тотығу реакциялары

Марканың реактивімен әрекеттескен кезде сарғыш түске айналады. Бром суы мен аммиак ерітіндісін одан әрі қосу этанолда еритін лас күлгін шөгінділердің пайда болуына әкеліп соғады, күлгін немесе қызыл-күлгін түске боялған ерітінді пайда болады (О. Н.Соболеваның реакциясы).

Кейбір ұлттық фармакопейяларға енгізілген папаверинге ең танымал реакциялардың бірі – Кароли сынамаcы: концентрацияланған H_2SO_4 , сірке ангидридi папаверин гидрохлоридінің ұнтағына қосылады және қыздырады. Жасыл флуоресценциямен ашық сары бояу бар:

Надо как оригинал это фото:

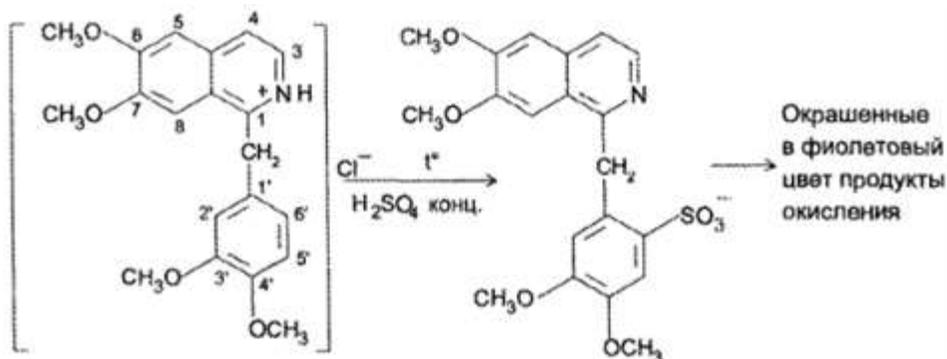


Папавериннің фармакопоялық препараты оның тұзы — папаверин гидрохлориді болып табылады. Дротаверин (бірақ шпа) — бұл айқын және ұзаққа созылатын миотропты әсері бар папавериннің 3, 4 дигипсопу туындысы.

Папаверин гидрохлоридінің қалпына келтіру қасиеттері метилен тобымен байланысқан 2 хош иісті фрагменттердің, сондай-ақ 4 метоксидті топтардың болуымен түсіндіріледі. Дәрілік зат жарықта және ауыр металл иондарының қоспасы болған кезде оңай тотығады. Тотығудың алғашқы өнімдері-алкоголь папаверинол және кетон папавералдин (тотығу метилен фрагменті арқылы жүреді).

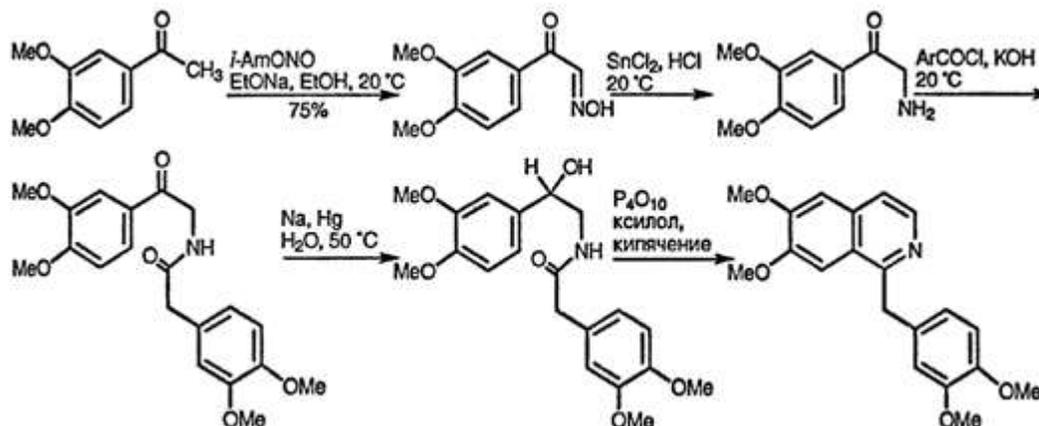
Папаверин гидрохлоридіне күшті тотықтырғыштар қосылып, содан кейін қыздыру кезінде түрлі түсті өнімдер пайда болады. Сонымен, азот концентрацияланған қышқылмен әрекеттесу қызған кезде сарғыш-қызылға айналатын сары түске әкеледі. Концентрацияланған H₂SO₄ көмегімен қыздыру күлгін түске боялған өнімнің пайда болуына әкеледі:

Надо это на как оригинал:

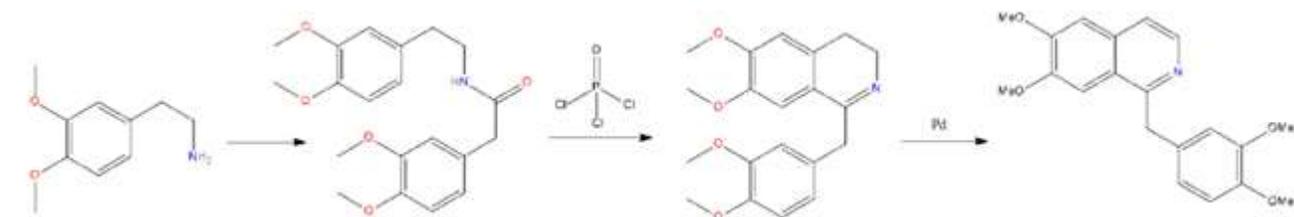


Папаверин медицинада – апиын көкнәрінің алкалоиды, вазодилатор ретінде қолданылатын жұмсақ бұлшықет босаңсытқышы.

Төмендегі папаверин синтездеу әдісі Питте-Гамс модификациясын қолдануды суреттейді:



Изохиолин мен оның туындыларын алудың маңызды әдісі – $C_6H_5CH_2CH_2NHCOR$ қышқылдарының β -фенилэтиламидтерінің циклодегидратациясы (Бишлер — Напираль реакциясы), содан кейін 3,4-дигидроохиолиндердің дегидратациясы. Изохиолин мен оның туындыларын синтездеудің басқа әдістері: Померанц-Фрич әдісі (ацетофенонның аминацетацеталмен конденсациясы); Пикте – Шпенглер әдісі.

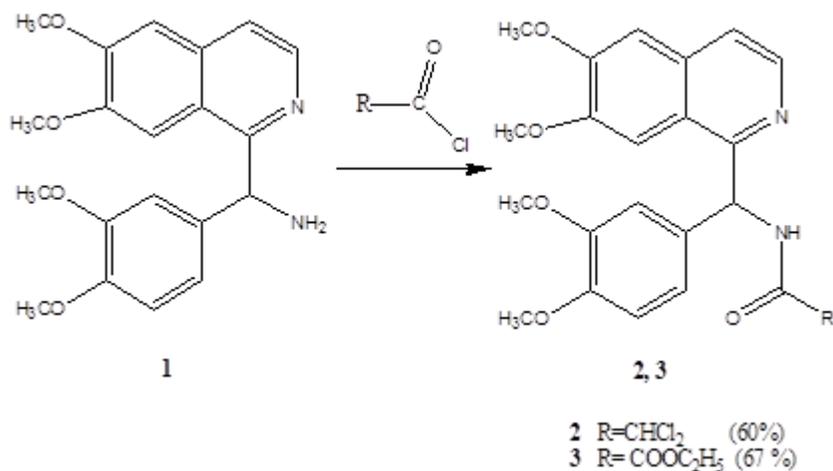


2. Эксперименттік бөлім

ЯМР 1H және ^{13}C спектрлері DMSO- d_6 еріткішін қолдана отырып, JNN -ЕСА Jeol400 (тиісінше 399.78 және 100.53 МГц) спектрометрінде түсірілді. Химиялық ығысулар қалдық протондардың немесе диметилсульфоксидтің көміртегі атомдарының сигналдарына қатысты өлшенеді. Реакция барысын және алынған қосылыстардың тазалығын бақылау этанол-хлороформ жүйесіндегі Silufol UV-254 пластиналарында жұқа қабатты хроматография әдісімен жүзеге асырылды (1:4). Пластиналар йод буларымен көрінді. Реакция өнімі этанолдан қайта кристалдану арқылы шығарылды. Балқу температурасы SMF-38 жылыту үстелінде анықталды. Жұмыста қолданылатын барлық еріткіштер стандартты әдістерге сәйкес тазартылып, абсолюттендірілді.

2.1 α -Аминопапавериннің амидтерін алу

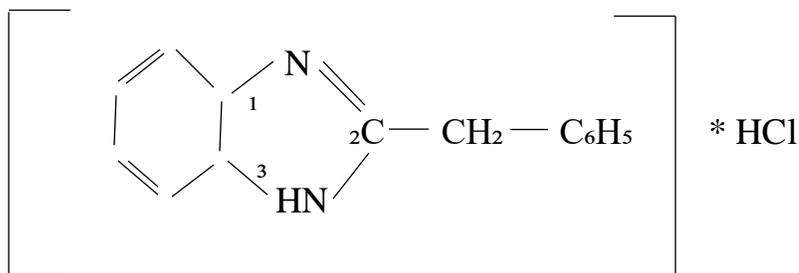
α -Аминопапавериннің амидтерін алудың жалпы әдістемелері: 100 мл этилацетаттағы 10 ммоль α -аминопапаверин ерітіндісіне сәйкес хлорангидридтің 20 ммоль қосқан. Реакциялық қоспаны 24 сағат қайнатқан. Түскен α -аминопапаверин амидінің тұнбасын сүзгіден өткізген және қайта кристалдандырған.



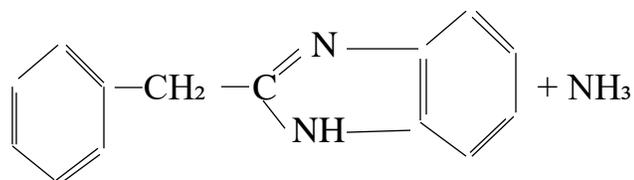
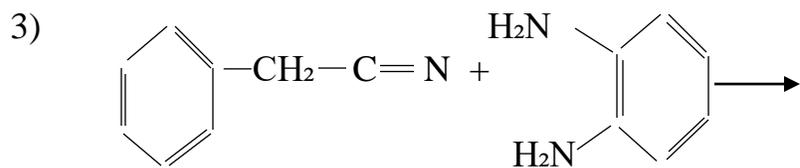
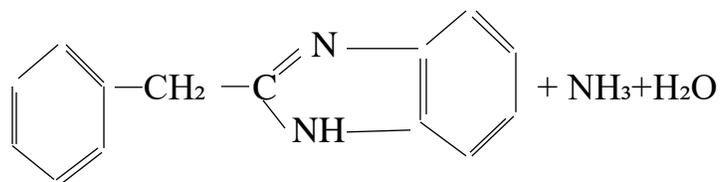
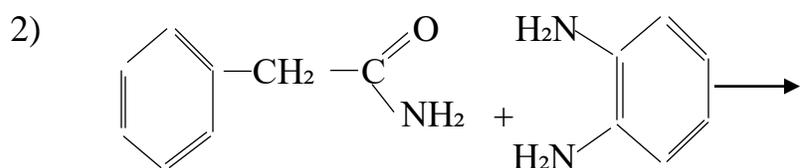
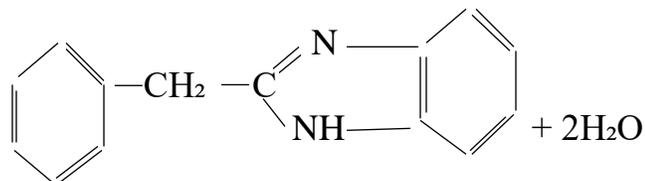
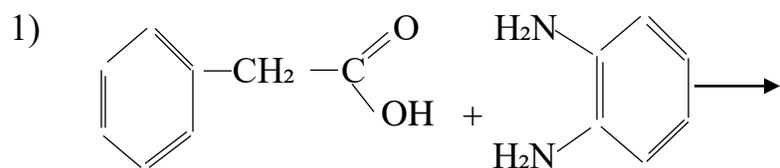
Алынған қосылыстардың құрылысы УК-, ИҚ-, ¹H-, ¹³C- ЯМР, көміртегі-протонды жылжуының екі шекті (¹H- ¹³C- COLOC) корреляциялық спектроскопия, масс-спектрометрия әдістерімен дәлелденілді.

2.2. Синтетикалық папаверин алмастырғыштары (дибазол, спазмолитин, тифен)

Папавериннің әрекеті эксперименталды түрде анықталды тегіс бұлшықеттер ондағы гетероциклді ядроға (изохинолинге) байланысты, бензил спиртінің қалдықтарымен байланысты (C₆H₅ • CHR • O H) . Б. А. Порай-Кошиц, л. С. Эфрос және О. Ф. Гинзбург бастапқы препарат — бензил радикалы гетероциклді радикалға қосылған дибазол синтезделді:

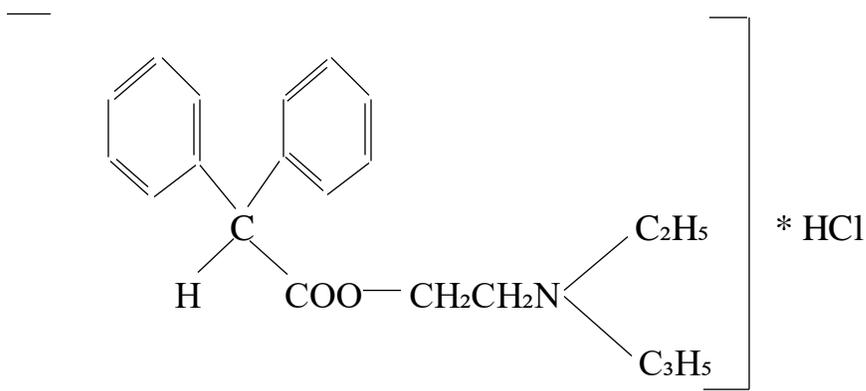


Дибазол, яғни тұз қышқылы 2-бензилбензимидазол, — қыздырылған кезде 1 : 20 суда еритін ақ аморфты ұнтақ; ерітінділер — қышқыл реакция. Ол папавериннің толық алмастырушысы бола отырып, айқын гипотензивті және антиспазматикалық әсерге ие. Дибазол негізі фенилацет қышқылының, фенилацетамидтің немесе цианисті бензилдің о-фенилендиаминмен өзара әрекеттесуі арқылы алынады, содан кейін көмірмен ағартылған Сулы ерітіндіден тұз түзіліп, қайта кристалданады:



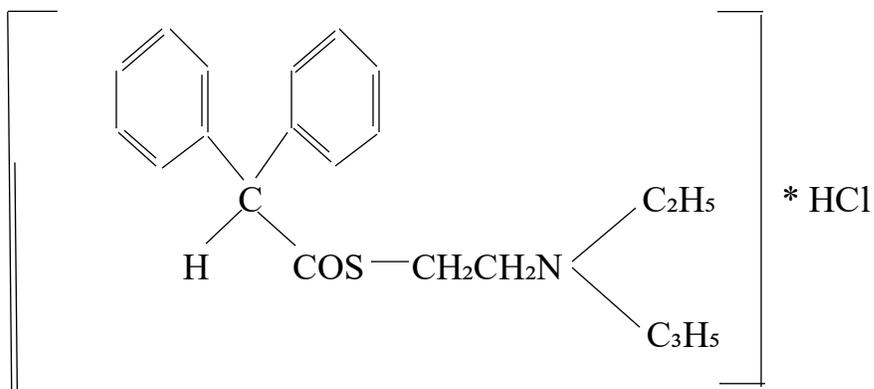
Дибазолды зерттеу кезінде (Н.В. Лазарев, М. А. Розин) оның патологиялық өзгерістер нәтижесінде жоғалған өткізгіштіктің қалпына келуіне ықпал ететін

жұлын функцияларына ынталандырушы әсері анықталды. Папавериннің синтетикалық алмастырғыштарының ішінде арилалифатикалық қышқылдардың аминалкілді эфирлері – антиспазмодин және тифен назар аударуға тұрарлық. Спазмолитин, яғни дифенилацет қышқылының диэтиламиноэтил эфирінің хлоргидраты-суда жақсы еритін, тұрақсыз ерітінділер түзетін ақ кристалды ұнтақ, балқу температурасы 112-114°.



Спазмолитиннің негізін Шотген-Бауман реакциясы арқылы алады (125-бетті қараңыз).

Тифен, яғни тиодифенилацет қышқылының диэтиламиноэтил эфирінің р-хлоргидраты (спазмолитиннің тиоаналогы) да атропин тәрізді әсерге ие. Балқу температурасы 122-124°.



Тифенді дифенилацет қышқылының хлорангидрид эфир ерітіндісінің диэтиламиноэтил меркаптанның эфир ерітіндісімен әрекеттесуі арқылы алады. Соңғысы диэтиламиноэтил хлоридінің хлоргидратының тиомочевинмен әрекеттесуі нәтижесінде пайда болатын изотиуроний қосылысының сілтілі гидролизімен алынады.

Тақырыптың өзектілігі. Табиғи қосылыстардың, соның ішінде папаверин алкалоидының химиясы Органикалық химияның қарқынды дамып келе жатқан бағыттарының бірі болып табылады. Зерттеушілердің назарын күрделі салынған гетероциклді жүйелерді алу қызықтырады. Жаңа заттарды жүйелі түрде зерттеу осы қосылыстарды синтездеудің тиімді әдістерін құруды ғана емес, сонымен қатар олардың әр түрлі туындыларын алуды қажет етеді. Фармакофорлық фрагменттерді енгізудің қолжетімділігі жаңа биологиялық белсенді заттарды, соның ішінде дәрілік препараттарды іздеуде шешуші болып табылады.

Папаверин негізіндегі гетероциклді қосылыстар синтезінің өзектілігі, ең алдымен, папавериннің биологиялық белсенділігіне, сондай-ақ бұрыннан белгілі гетероциклдер мен табиғи қосылыстардың папавериндік аналогтарын синтездеу мүмкіндігіне байланысты.

Папаверинді практикалық қолданудың әртүрлі салаларына арналған көптеген жарияланымдар бар, сонымен бірге оның жалпы санының бір пайызынан азы оның химиясына арналған. Папаверин негізінде жаңа гетероциклді жүйелер синтезінің дамуы оның реактивтілігі туралы ақпараттың болмауымен қиындайды. Сонымен бірге, осы алкалоид құрылымының модификациясы алынған препараттардың емдік әсерінің спектрін кеңейтуге әкеледі: антиспазмодикалық белсенділіктің жай өсуінен адамның иммун тапшылығы вирусына (АИТВ) қарсы анықталған белсенділікке дейін.

Жұмыстың мақсаты папаверин негізінде жаңа гетероциклді қосылыстарды синтездеу әдістерін әзірлеу және папаверинмен аннелирленген және сызықтық байланысқан гетероциклді жүйелердің одан әрі функционализациясына синтетикалық тәсілдерді анықтау болып табылады.

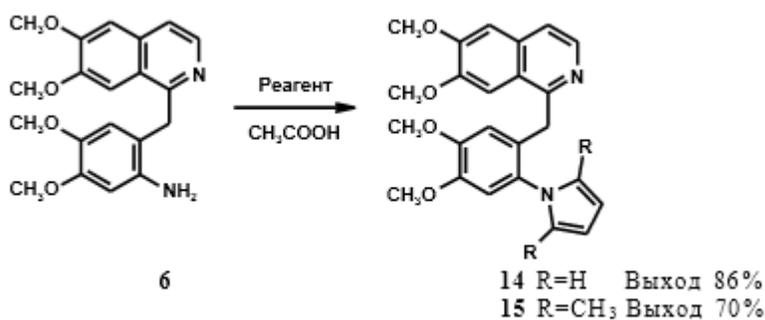
Жұмыстың ғылыми жаңалығы мен практикалық маңыздылығы папаверин алкалоиды негізінде жаңа гетероциклді қосылыстар алудың дайындық әдістерін жасау болып табылады. Мәселені шешу аясында алғаш рет зерттелген алкалоидтың химиялық қасиеттеріне жан-жақты шолу жасалды, оның негізінде гетероциклді жүйелерді алу стратегиялары және олардың функционализациясына көзқарастар қарастырылды. Қарастырылған синтез жолдарын жүзеге асыру б ' – аминопапаверин негізінде папаверин құрылымымен сызықтық байланысқан және аннелирленген пирролдың гетероциклді жүйелерін алуға мүмкіндік берді. А-аминопапавериннің ацилдену реакцияларында жаңа имидазо[2,1-а]папавериндер алынды. Алмастырылған папавериндердің фенацилбромидтермен кватернизациясын зерттеу бірқатар жаңа қосылыстар алуға мүмкіндік берді, олардың гетероциклденуі индолизиндер мен пиразино бромидтерін[2,1-а]изохинолиний алуға әкеледі. Синтезделген гетероциклдердің одан әрі функционализациясы көптеген туындыларды алуға мүмкіндік берді.

2.3 Гетероциклдер синтезіндегі 6'-Амин және α-аминопапавериндер

Карбонилді қосылыстармен және карбон қышқылдарының туындыларымен реакциялардағы 6 және 13'- және α – аминапапавериндердің өзгеру жолдары амин топтарының айналасымен анықталады. Бір аминапапаверин молекуласындағы әр түрлі реакциялық орталықтардың бірігуіне байланысты аннелирленген және сызықтық байланысқан жаңа гетероциклді жүйелерді алу мүмкіндігі пайда болады.

Папаверин үшін сызықтық байланысқан гетероциклді қосылыстар іс жүзінде белгісіз. 6'-аминопапаверин 6, анилиндердің өкілі ретінде, мұндай заттарды алу мүмкіндігін ашады.

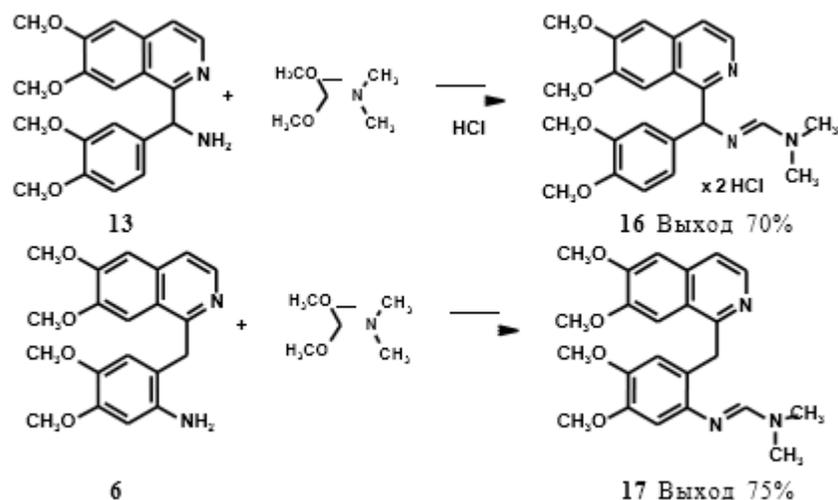
Сірке қышқылы ортасында 6'-аминопапаверин 6-ның 2,5-диметокситетрагидрофуранның эквимольдік мөлшерімен әрекеттесуі 1-[4,5-диметокси-2-(1Н – 1 – пирролил) бензил]-6,7-диметоксиизохинолин 14 (6' – пирролопапаверин) түзілуіне әкелетінін анықтадық. Сол сияқты ацетонилацетонның көмегімен 1-[2-(2,5-диметил-1Н-1-пирролил)-4,5 – диметоксибензил]-6,7-диметоксиизохинолин 15 (6'-(2,5-диметилпирроло) папа – верин алынды.



14 және 15 қосылыстары – гетероциклдердің папаверинімен 6'- сызықты байланысқан алғашқы өкілдері, олар төменде көрсетілгендей, бастапқы алкалоидқа тән реактивтілікке ие.

Жаңа субстраттарды, соның ішінде кватернизация реакциясын жүргізуге жарамды гетероциклді синтездеу мақсатында аминапапавериндердің 6 және 13 формаль қышқылының туындыларымен – диметилацетал N, N-диметилформамид (ДМФ – ДМА) және ортомуравьин эфирімен өзара әрекеттесуін зерттедік.

6'- және α – аминапапаверин 6 және 13 в ДМФ – ДМА еріткішсіз қайнатқанда, біз сызықтық құрылыс өнімдерін алдық – 6,7-диметокси-1 – изохинолил(3,4-диметоксифенил)метилиминометрил(N,N-диметил)амин 16, дигидрохлорид түрінде бөлінген және (6,7-диметокси-1 изохинолилметил)- 4,5-диметоксифенил-2-иминометил(n, n – диметил)амин 17.



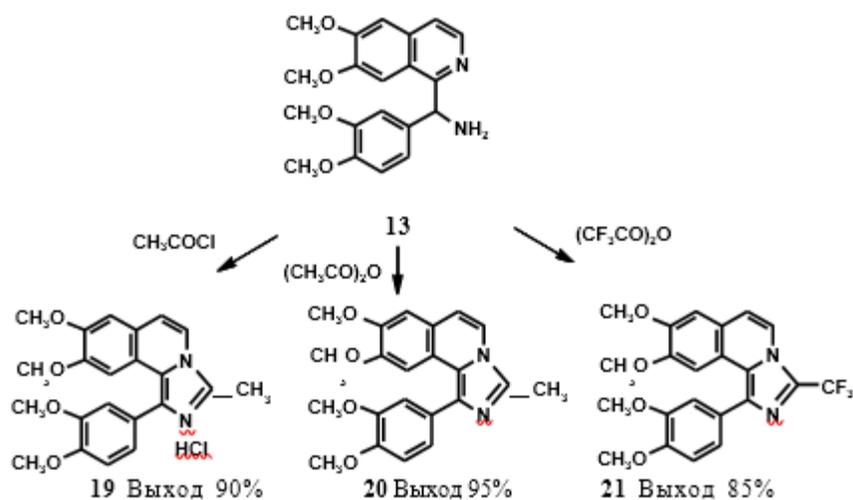
6'-аминопапаверин 6-ның этилортоформиат сияқты формаль қышқылының туындысымен әрекеттесуі басқа нәтижеге әкелді. Біз гетероциклді өнімді алдық – 1-(5,6-диметокси-1Н-3 – индолил)-6,7 – диметоксиизохинолин 18.

Формаль қышқылының туындыларын пайдалану кезінде гетероциклдің түзілу реакциясы қышқыл катализді қажет етуі мүмкін.

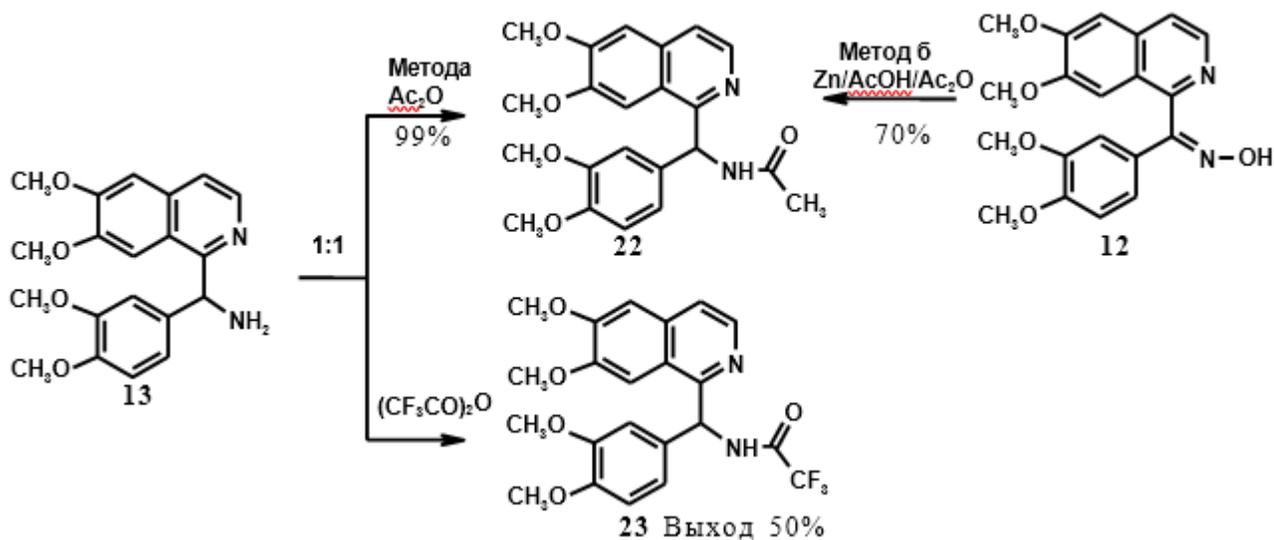
Сірке қышқылында 6'-аминопапаверинмен ДМФ-ДМА реакциясын жүргізу бізге бұрыннан белгілі гетероциклді өнім – 1-(5,6-диметокси-1Н-3 – индолил)-6,7-диметоксиизохинолинді алуға әкелді 18.



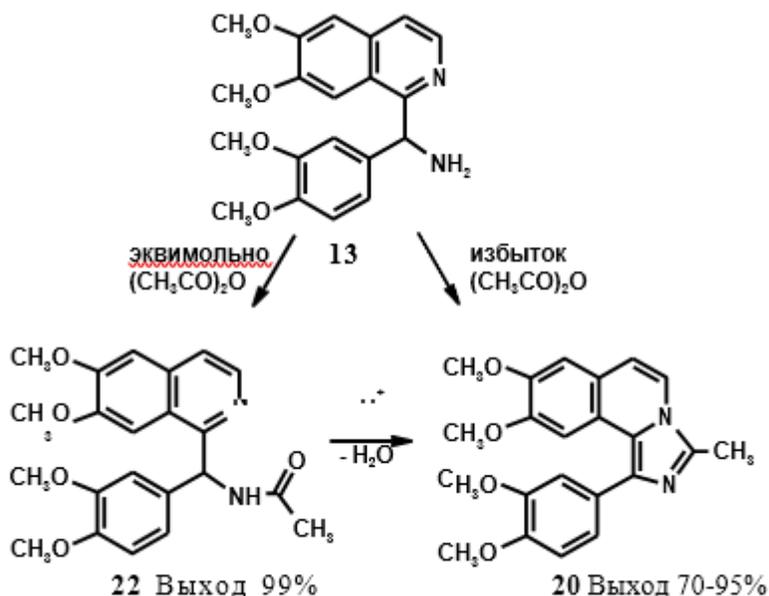
18 қосылысы – папаверин негізінде синтезделген индолдардың алғашқы өкілі. 6'-аминопапаверин 6 ацилденуі жақсы зерттелген және конденсацияланған гетероциклдердің пайда болуына әкелмейді. Сонымен қатар, α -аминопапавериннің 13 артық мөлшерде ацетилхлоридтің, сірке суының немесе трифторацетикалық ангидридтің ацилденуі күтпеген нәтижелерге әкелді. Этилацетаттағы реагенттер ерітіндісін бөлме температурасында араластыру 3-метил – және 3-трифторметил-1-(3,4 – диметоксифенил)-8,9 – диметоксимидазо[2,1-а]изохинолиндер (имидазо[2,1-а]папавериндер) 19-21 алуға әкелді.



Мүмкін, папаверин жүйесінің имидазо[2,1-а]түзілуі α – ацетамидтің түзілу сатысы арқылы жүреді, ол одан әрі изохинолиннің имидазо молекуласына конденсацияланады. Бұрын α -аминопапавериннің ацетилді туындылары туралы хабарланған жоқ, сондықтан біз имидазода[2,1 – а]изохинолинде циклизацияның жүруіне жол бермейтін жағдайларда ацетамид пен α -аминопапавериннің трифторацетамидін синтездедік. Бөлме температурасында этил ацетатындағы α – аминапапаверин 13 сұйылтылған ерітіндісін сірке немесе трифторуксус ангидридінің эквимольдік мөлшерімен өңдеу бізге N1-[6,7 диметокси-1-изохинолил(3,4 – диметоксифенил)- метил]ацетамид (N – ацетил- α -аминопапаверин) 22 (а әдісі) және N1-[6,7 – диметокси-1 – изохинолил(3,4-диметоксифенил) синтездеуге мүмкіндік берді.3,4 – диметоксифенил) метил]-2,2,2 – трифторацетамид (N-трифторацетил- α -аминопапаверин) 23. А-амин-папаверин 22 ацетамидінің құрылымы папавералдин 12 оксимінің қарсы синтез-қалпына келтіру ацилденуімен расталған (Б әдісі).

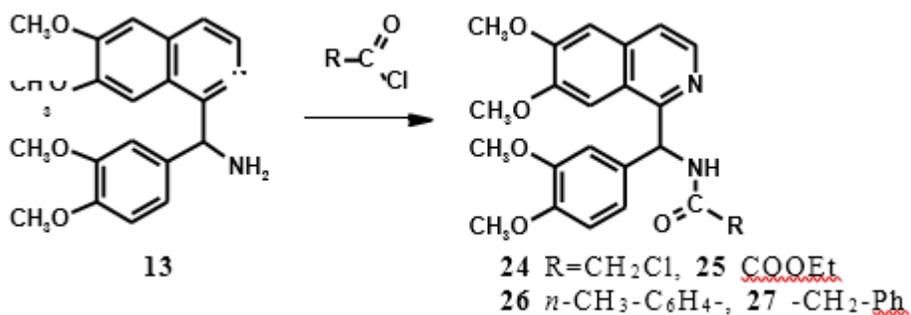


N – ацетил- α -аминопапаверин 22 фосфор хлорокисидінің немесе сірке ангидридіннің әсерінен 3 – метил-1-(3,4-диметоксифенил)-8,9-диметоксимидазоға[2,1-а]изохинолин 20-ға оңай айналады, бұл α -амин-1-алкилизоквинолиндердің амидтерінің қасиеттеріне сәйкес келеді. Алғаш рет α -аминопапаверин 22 ацетамиді имидазо[2,1-а]изохинолин 20 түзетіні көрсетілген, ол амид 22 тұз қышқылының ерітіндісінде қайнатылған кезде 95% ең көп шығымдылығы бар.

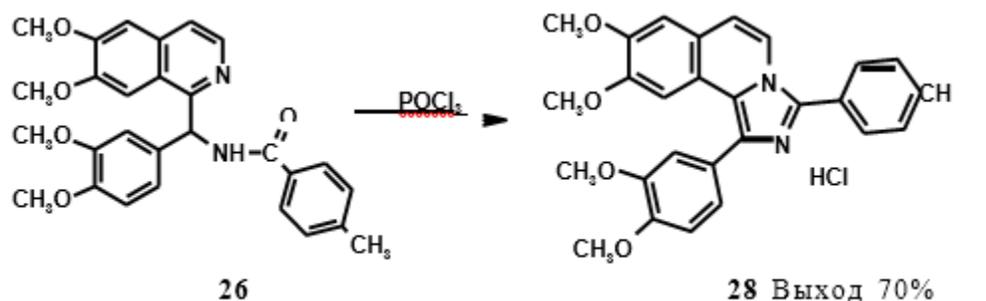


3-метилимидазо[2,1-а]изохинолин қышқыл ортада ацетамид түзілу сатысы арқылы түзіледі деп айтуға болады.

4-метилбензойлық, фенилсірке, моноклорсірке қышқылдарының хлорангидридтерінің артық мөлшерімен α -аминопапавериннің 13 ацилденуі немесе этилацетат ерітіндісіндегі қымыздық қышқылының этил эфирінің хлорангидридімен тек 24-27 амидтерді береді.



3-Фенилимидазо[2,1 – а]изохинолин 28 фосфор хлорокисидінде α -аминопапаверин 26 *n*-толуамидін қайнатқанда синтезделген.

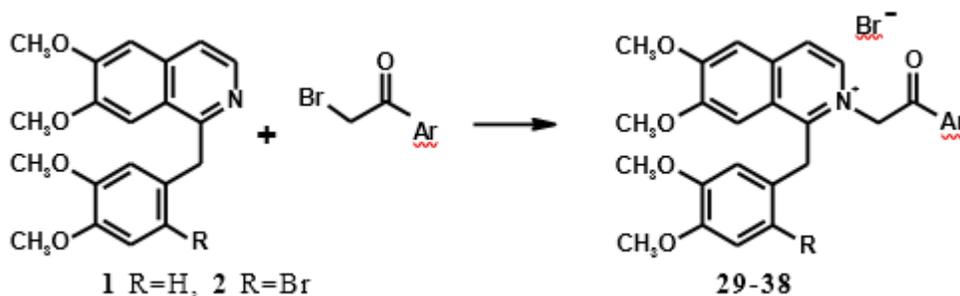


14-28 қосылыстардың синтезделген қатары аминапапавериндердің жаңа гетероциклдерді алу мүмкіндіктерін көрсетті. Алынған қосылыстар, өз кезегінде, біз неғұрлым күрделі гетероциклді жүйелерді құру үшін қолдандық.

А-Галогенкетондар табиғатта әртүрлі екі реакциялық орталықты біріктіреді. Папавериннің ұқсас бифункционалды қосылыстармен әрекеттесуі гетероциклді жүйелердің предшественниктеріне әкеледі, бұл біздің зерттеу мақсаттарымызға сәйкес келеді.

Біз реакция жағдайында тұрақты α – бромацетофенондардың әсерінен папаверин мен оның б' және α -туындыларының түрленуін зерттедік, сапалық деңгейде өзара әрекеттесу ағымында айырмашылықтарды анықтадық және реакциялар нәтижесінде жаңа гетероциклді жүйелер синтезінде қолданылатын қосылыстар алдық.

Папаверин 1 және б'- бромпапаверин 2 кватернизациясы ацетонда 24 сағат қайнату кезінде жүргізілді. Зерттелген реакцияда біз 3-1 кестеде келтірілген N – фенацилпапавериния және б'- бром – N-фенацилпапавериния 29-38 бромидтерін алдық.

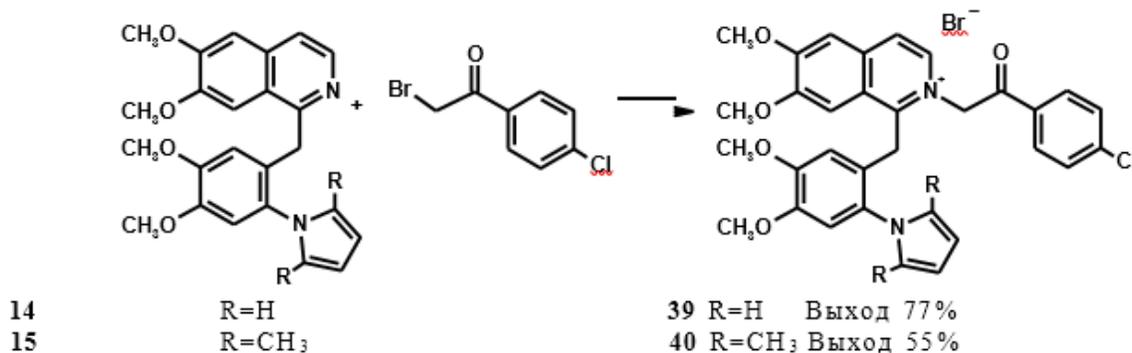


	Ar	R	выход, %	Т.пл., °C
9	Ph	H	80	215-216
0	п -Cl- C ₆ H ₄	H	90	184-185
1	п -Cl- C ₆ H ₄	Br	60	189-191
2	м -NO ₂ – C ₆ H ₄	H	85	139-140
3	п -NO ₂ – C ₆ H ₄	H	70	177-178

4	п -NO ₂ – C ₆ H ₄	Br	90	207-208
5	п -CH ₃ – C ₆ H ₄	H	90	174-175
6	п -F- C ₆ H ₄	H	70	204-205
7	п -CH ₃ O- C ₆ H ₄	H	70	179-180
8	п -Br- C ₆ H ₄	Br	70	191-192

Реакцияның б'- нитропапаверинге таралуы оның таңдалған жағдайларда α – бромацетофенонмен әрекеттеспейтінін көрсетті (ацетонда 24 сағат қайнату). Біз әртүрлі сипаттағы папавериннің б'туындыларының бірқатарының кватернизация реакциясындағы мінез-құлықты зерттедік және сапалы деңгейде олардың өзара әрекеттесу барысына әсер етуіндегі айырмашылықтарды анықтадық.

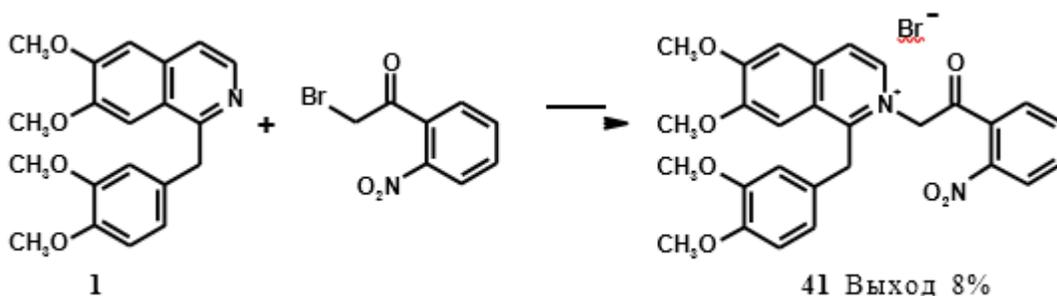
б'-пирролопапавериндердің 14 және 15 ацетондағы п-хлорфенацилбромидпен реакциясы б'-пирролил – және б'-(2,5-диметилпирролил)-N – фенацилпапавериния 39 және 40 бромидтеріне әкеледі.



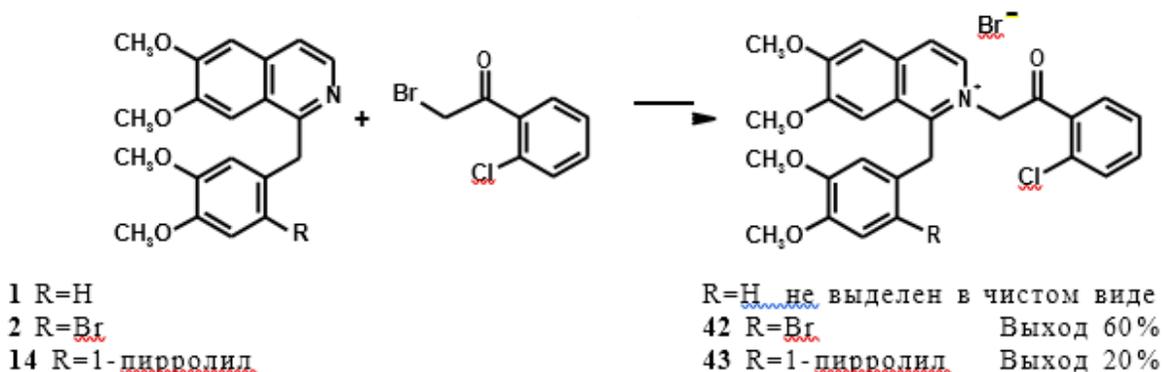
N – фенацил тұздарының бромидтерін б'- ОМ БОЙЫНША алмастырылмаған папаверин жағдайынан синтездеу кезіндегі және көлемі бойынша елеулі орынбасарлары бар (14 және 15) нәтижелерді салыстыру б'-ші жағдайдағы орынбасарлардың кватернизация реакциясына стерикалық әсерінің жоқтығын көрсетеді. Сондықтан фенацилбромидтің б ' нитропапаверинмен реакциясының болмауын нитро тобының изохинолин азот атомымен ерекше әрекеттесуімен түсіндіруге болады.

Бұл әсердің себебі изохинолин сақинасының азот атомы мен оның нуклеофильділігін төмендететін нитро тобы арасындағы электронды өзара әрекеттесу деп болжауға болады.

Фенацилбромидтің пара-және мета-қалыптарындағы Нитрогруппа N-фенацилпапавериниев 32 – 34 бромидтерінің түзілуіне әсер етпейді (шығуы 70-90%). Таңдалған жағдайларда о – нитрофенацилбромидтің әсерінен папавериннің кватернизациясы нитро тобының болуына байланысты қиындықтарды анықтайды, нәтижесінде төрттік тұз 8% тұрақты төмен шығыммен алынады.



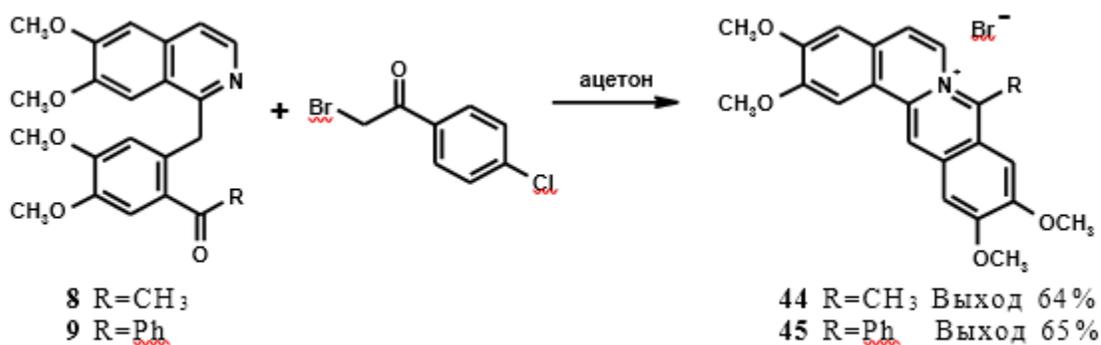
Нитро тобының о-нитробромацетофенондағы реакцияға әсері орынбасардың электронды әсерлерімен де байланысты болуы мүмкін деп санаймыз. Орто-орынбасардың әсері о-хлор- α -бромацетофенон мысалында да зерттелді.



Орто-қалпында галоген атомының фенацилбромидінің болуы 1,2 және 14 папавериндермен алмастырылмаған және 6-шы жағдай бойынша ауыстырылған реакцияға әсер етпейді.

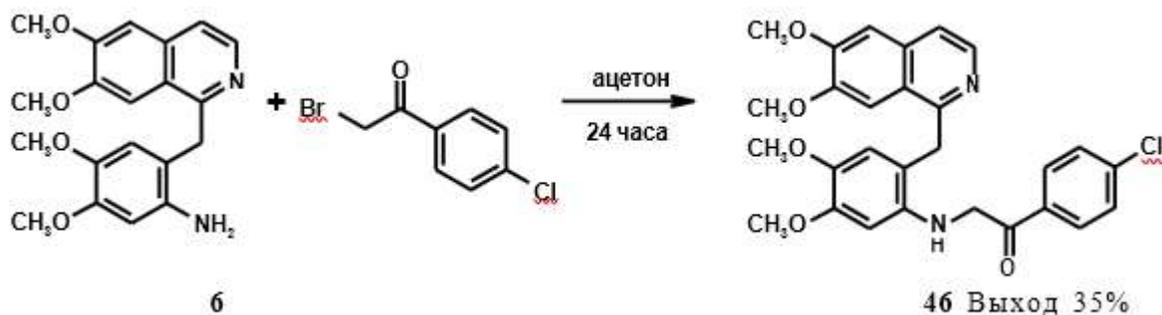
Сондықтан нитро тобының папаверин молекуласында да, алкилденетін агент молекуласында да изохинолиндердің кватернизация реакциясына ерекше әсері туралы қорытынды жасауға болады, бұл нитро тобы реакциялық орталыққа жақын орналасқан кезде көрінеді. Бұрын нитро тобының изохинолиндердің кватернизация реакциясына әсері туралы хабарланған жоқ.

Кватернизация реакциясында ерекше түрде 6'-ацил – папавериндер әрекет етеді. Біз 6'-ацетилпапавериндердің 8 және 9 р – хлорфенацилбромидімен реакциясында ацетонда 8-метил – немесе 8-фенил – 2,3,10,11-тетраметоксиизохинолино[3,2-а]изохинолиний 44 және 45 бромидтері немесе сәйкесінше 8-метил – және 8-фенил-«коралиндер» пайда болатындығын анықтадық. Бұл реакцияда фенацилбромид сутегі бромидінің көзі ретінде әрекет етеді.



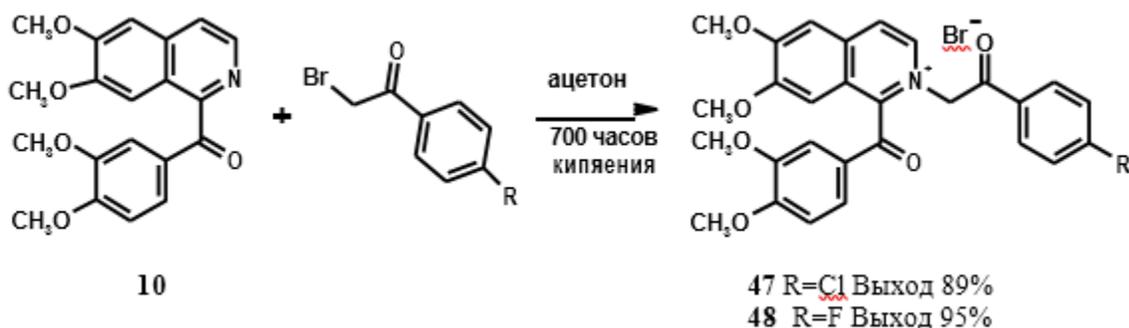
Дегенмен «коралиндер» табиғатта кездесетін қосылыстардың белгілі класы, бромидтер түрінде олар алғаш рет алынды.

П-хлорфенацилбромидпен реакцияда б'-аминопапаверин 6 түрленуін зерттей отырып, алғаш рет 46 папаверин қатарындағы аминокетон алынды.



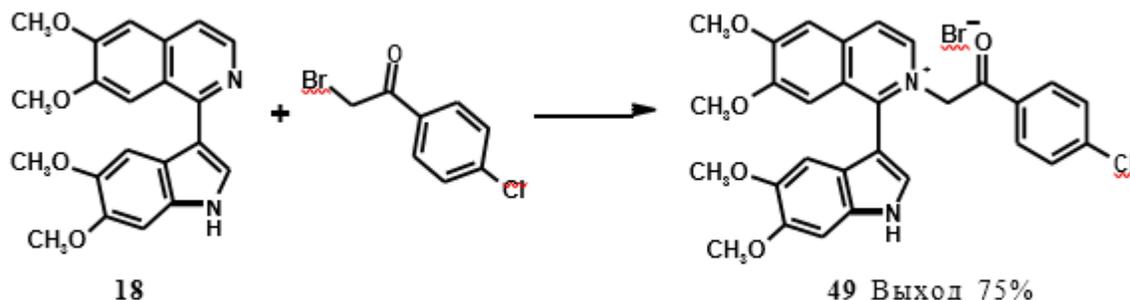
А – бромацетофенондары бар α -алмастырылмаған папавериндердің реакцияларын егжей – тегжейлі қарастыру жанама өнімдердің – пирроло[2,1-а]изохинолдардың болуын анықтады, олардың түзілуі папавериннің өзі әрекет ете алатын реакцияның негізгі өнімінен бром сутегінің бөлінуі арқылы жүруі мүмкін.

Папавералдин 10 көпірлі метилен көміртегі атомындағы екі сутегі атомын алмастыру жанама процестердің жүруін мүмкін етпеді, бұл алынған тұздардың шығымдылығына әсер етті. Кетон 10 α -бромацетофенондармен әрекеттесіп, 47 және 48 төрттік тұздарын түзіп, сандық құрамына жақын шығымдармен әрекеттеседі.

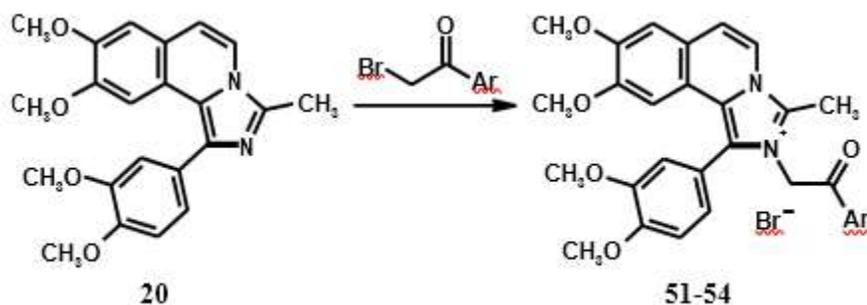


Папавералдиннің вератрол фрагментіне нитро тобын енгізу субстраттың реактивтілігіне тағы да әсер етеді. Сонымен, 6' – нитро павералдин 11 ацетонда реагенттерді ұзақ уақыт қайнатқанда фенацилбромидтермен әрекеттеспейді.

Гетероциклді субстрат – индолопаверинді өңдеу кезінде 49 төрттік тұзы жоғары өнімділікпен алынды 18.



3-метилимидазода[2,1-а]α-амин-папавериннен алынған изохинолинде «изохинолин» азот атомындағы электронды бу α-галогенкетондармен реакция үшін қол жетімді емес. Бірақ жаңа реакциялық Орталық 20 гетероциклді субстратты 50 иодметилатын түзе отырып, йод метілімен де, α – бромацетофенондармен де 51-54 төрттік тұздарын алуға мүмкіндік береді (3-2-кесте).



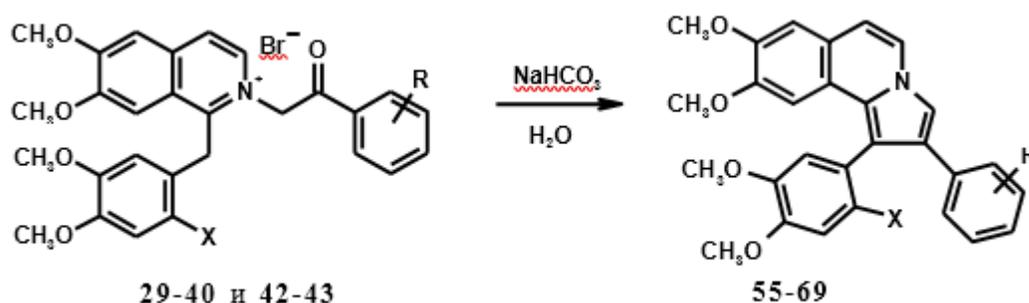
N – Алкилденген өндірілген папаверин, олардың көпшілігі алғаш рет алынған, гетероциклді қосылыстардың әлеуетті прекурсорлары болып табылады. Фенацил галогенидтерімен алкилдеу реакциясын папаверин туындыларына қолдану олардың негізінде гетероциклдерді синтездеудің жаңа жолдарын ашады.

Кесте 3-2. 3-метилимидазо [2,1-а]папаверин тұздарының шығуы және балқу температурасы

№	Ar	Шығымы %	Балқу т., °C
51	Ph	83	163-164
52	п -Cl- C ₆ H ₄	86	174-175
53	п -NO ₂ – C ₆ H ₄	91	185-186
54	м-NO ₂ – C ₆ H ₄	81	183-185

N-фенацилпапавериния және N-фенацилпапавералдиния бромидтерінде бес және алты мүшелі гетероциклді құрылымдарды синтездеуге бірқатар тәсілдер жасауға мүмкіндік беретін функционалды топтар жиынтығы бар, олар молекулааралық және қосымша реагенттің қатысуымен. Біз папаверин мен папавералдиннің төрттік тұздарының негізінде гетероциклді қосылыстарды құрудың екі тәсілінің де қолданылуын көрсеттік.

Натрий гидрокарбонаты бромидтерінің N – фенацилпапавериний 29-40 және 42-43 Сулы ерітіндісімен өңдеу реакцияда 50-90% шығымдарымен 2-арил – 1-(3,4-диметоксифенил)-8,9-диметокси – пирроло[2,1-а]изохинолиндер және олардың 6'-бром -, 6'-пирроло – және 6'-(2,5-диметилпирроло) туындылары түзілетінін көрсетті 55-69.



Папаверин мен O – нитрофенацилбромидтен алынған 41 төрттік тұзы ерекше оброзды көрсетті. Тандалған реакция жағдайларында 41 қосылымы қайта құрудан өтпеді және өзгеріссіз бөлінді.

N – фенацилді тұз фрагментінің орто – күйіндегі нитро тобының әсерін орто-алмастырғыштың стерильді әсерімен түсіндіруге болмайды, бұл реакцияға енуді көрсетеді, төрттік тұзды таза түрде бөлусіз алынған, шығу бастапқы папаверин 1 бромид о – хлор – N-фенацилпапаверинияға және пирроло түзілуіне арналған [2,1 а]68 және 69 папавериндердің едәуір шығуымен.

Бұл фактілер о-хлор – N – фенацилпапавериний тұздарының құрылымы пирроло[2,1-а]изохинолиннің хош иісті құрылымының негізімен реакция жасау үшін жеткілікті лабильділікке ие екенін көрсетеді. O – нитро – N-фенацилпапавериний 41 бромидіндегі молекулааралық электронды өзара әрекеттесулер төрттік тұздың құрылымын пирроло гетероциклді жүйесінің пайда болуына ықпал етпей, кеңістікте қатаң етеді деп болжауға болады[2,1-а]изохинолин.

Осылайша, біз бес мүшелі конденсацияланған жүйелердің, соның ішінде пирролдың гетероциклді жүйесімен сызықтық байланысқан папавериннің төрттік тұздары негізінде синтездеу мүмкіндігін көрсеттік.

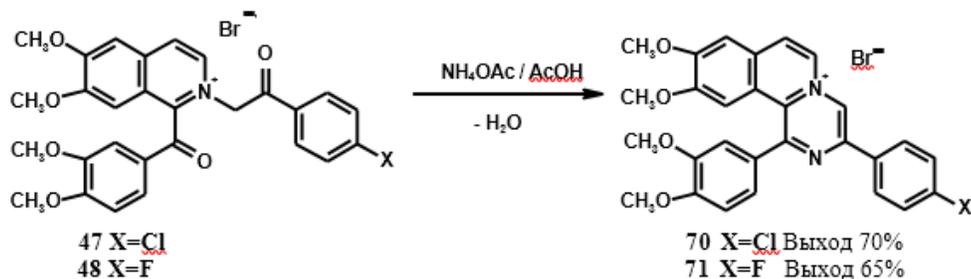
Кесте 4-1. Пирроло шығысы [2,1-а]папавериндер

	R	X	Выход %	Т.пл.,С
5	H	H	75	177-178
6	n-Cl	H	60	191-192
7	n-Cl	Br	52	121-122
8	n-Cl	1-(2,5-диметилпирролил)	70	292-294
9	n-Cl	1-пирролил	66	257-258
0	m-NO ₂	H	50	191-192
1	m-NO ₂	H	70	226-227
2	m-NO ₂	Br	55	227-228
3	n-CH ₃	H	75	220-221
4	n-F	H	65	168-169
5	n-OCH ₃	H	50	169-170
6	n-Br	Br	60	185-186
7	o-Cl	H	5*	219-220
8	o-Cl	Br	90	138-140
9	o-Cl	1- пирролил	70	233-235

* таза түрінде төрттік тұзды бөлусіз алынған, Шығыс бастапқы папаверин 1-ге есептелген

Біз алғаш рет папавералдин негізінде 6 мүшелі гетероциклді конденсацияланған жүйелердің синтезін жүргіздік.

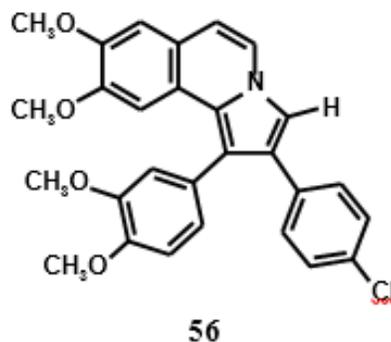
Сірке қышқылында аммоний ацетатының артығымен папавералдиннен алынған 47 және 48 төрттік тұздарын өңдеу пиразино[2,1-а]изохинолиний жүйесінің тұйықталуына әкеледі. Реакцияда біз 3-(4-хлорфенил)-1-(3,4-диметоксифенил)-9,10-диметокси – пиразино[2,1-а]изохинолин-5-ші 70 және 3-(4-фторфенил)-1-(3,4-диметокси – фенил)-9,10-диметоксипиразино[2,1-а]изохинолин-5 – ші 71 бромидтерін синтездедік.



Осылайша, папавералдиннің N-фенацил тұздарының мысалдарымен біз алғаш рет жаңа гетероциклді жүйелерді – пиразино тұздарын[2,1-а]изохинолин-5-ші синтездеу мүмкіндігін көрсеттік.

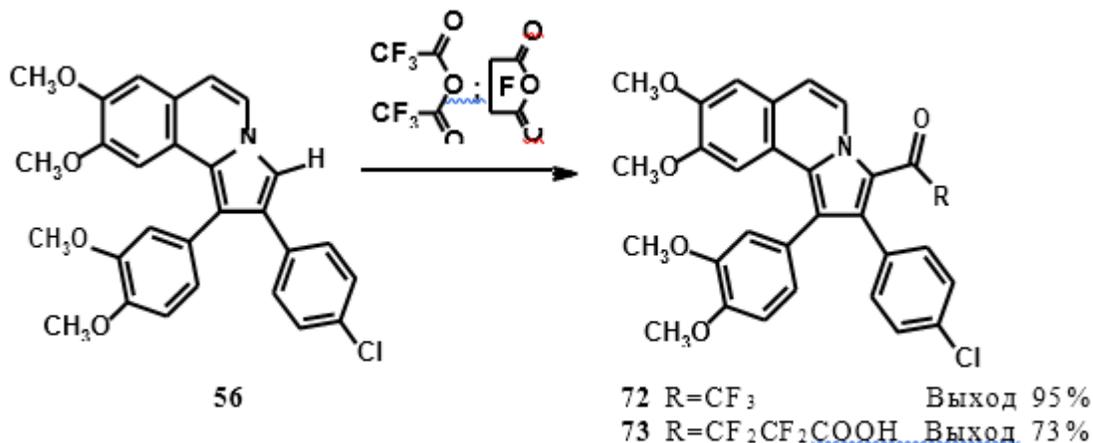
Жаңа дәрі-дәрмектерді іздеу бағыттарын талдау зерттеушілердің бірқатар индолизин (пирроло[2,1-а]пиридин) препараттарына деген қызығушылығын көрсетеді. Оларды мүмкін болатын дәрілік заттар ретінде қолдану, мысалы, молекулада липофильді немесе гидрофильді фрагменттер мен биологиялық белсенділікті көрсететін фрагменттердің – фармакофорлық топтардың болуы сияқты белсенді принциптің құрылымына ерекше талаптар қояды. Индолизиндердің функционалды туындыларын алудың көптеген белгілі тәсілдеріне қарамастан, пирроло[2,1-а]папавериндерге қатысты тек бір ғана әдістер зерттелген, бұл алынған папаверин туындыларындағы алмастырғыштар жиынтығын шектейді.

Біздің көзқарасымыз бойынша, пирроло[2,1-а]папавериндердің функционалданған туындыларын алу кезінде жаңа алмастырғыштарды пирроло[2,1-а]жағдайында папавериндер үшінші позицияда айқын нуклеофильді орталыққа ие индолизиннің алдын-ала салынған ядросына енгізу жолы оңтайлы болып табылады. Модель ретінде біз белсенді ангидридтермен және қышқыл хлорангидридтерімен 56 индолизинді ацилдеу реакциясын таңдадық.



Біз папаверин қатарының индолизиндері өте жұмсақ жағдайда – катализаторлар болмаған кезде және бөлме температурасында үшінші орынға селективті түрде ацилденетінін көрсеттік. Пирроло[2,1-а]папаверин 56-ның п,п-

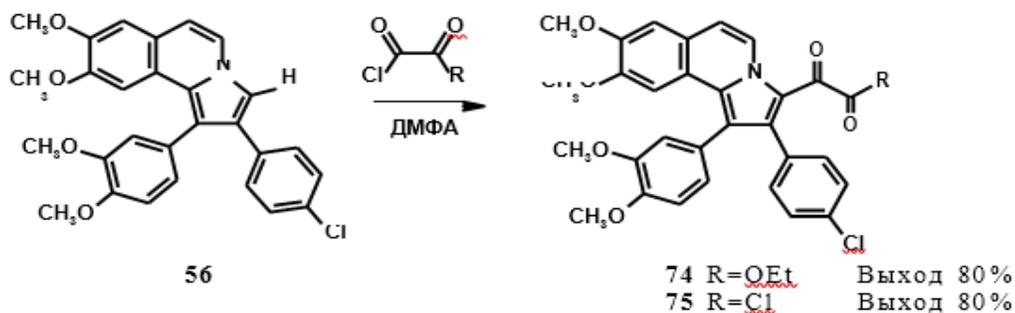
диметилформаид ерітіндісіндегі перфторкарбон қышқылдарының ангидридтерімен өзара әрекеттесуі бірнеше сағат ішінде аяқталады, тек қана 72 және 73 3-кето туындысын алуға әкеледі.



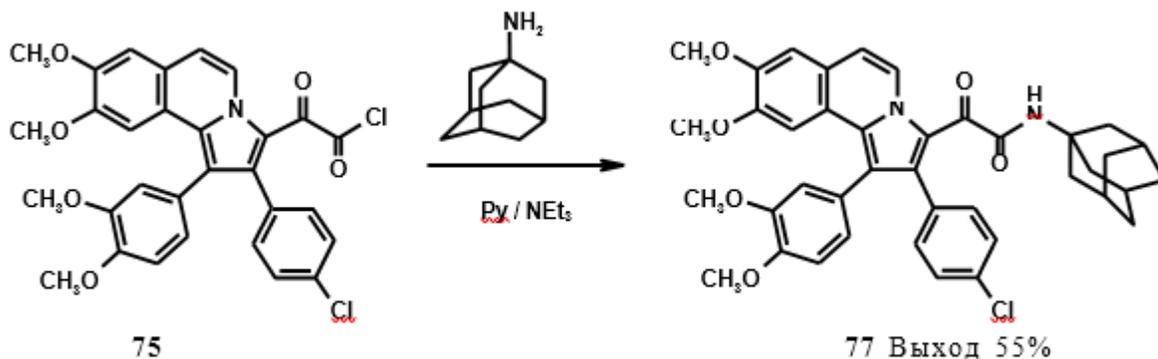
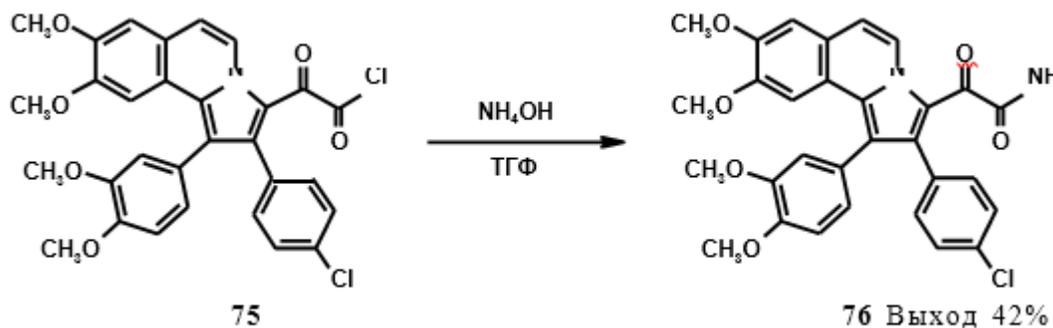
Біз алғаш рет 3 – кетокарбон қышқылын түзе отырып, дикарбон қышқылдарының ішкі ангидридтерімен папавериндерді [2,1-а] ацилдеу мүмкіндігін көрсеттік.

Қышқыл қышқылының хлорангидридтерінің әсерінен папавериндердің пирроло[2,1-а] ацилденуі бізге α – кетокышқылдарының бірқатар туындыларын алуға мүмкіндік берді.

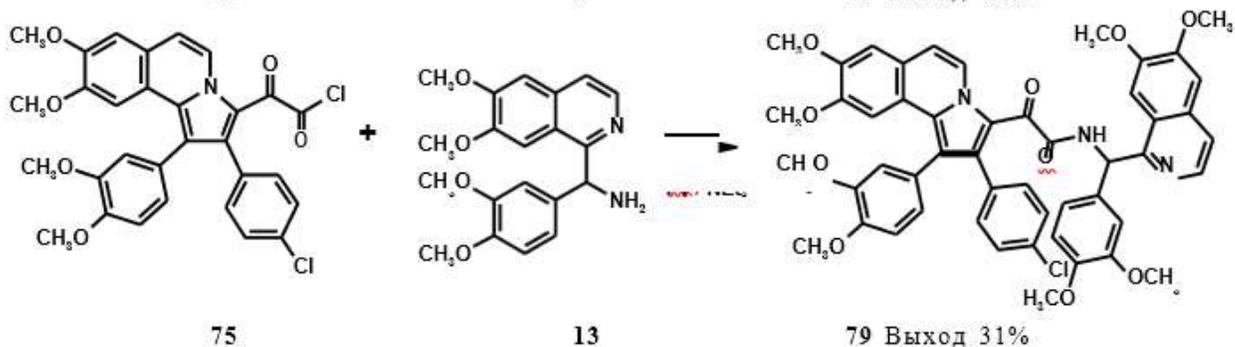
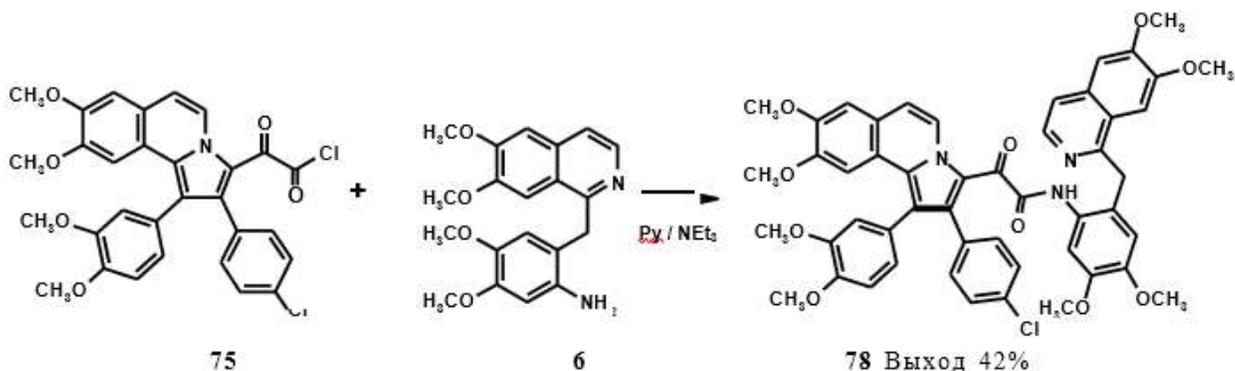
Этоксалилхлоридпен және оксалилхлоридпен реакцияда бөлме температурасында кетоэфир 74 және арилглиоксил қышқылының хлорангидридін 75 алынды.



Хлорангидрид 75 аммиакпен немесе бастапқы аминмен өңдеу кезінде 76 және 77 амидтеріне айналады.



75 қосылысы екі папаверин фрагменті бар молекулаларды синтездеуде қызықты мүмкіндіктер ашады. б' және α – аминопапавериндері 6 және 13 бар реакцияларда жұмсақ жағдайларда 78 және 79» димерлі «амидтер алынды.



Пирроло[2,1-а]папавериндердің синтетикалық әлеуетін жан – жақты қарастыру біздің зерттеуіміздің мақсаты емес. Біз жеке ацилизация реакциясының мысалын қолдана отырып, алынған гетероциклді қосылыстар класының мүмкіндіктерін суреттеумен шектелдік.

Морфинді алу апиынды өңдеу әдісін сипаттайды, ол алкалоидтардың сулы сығындысын алкалоидтардың сулы сығындысына алынған апиын салмағына дейін сүзіп, буландыруға қосылатындығынан тұрады. Морфинді оқшаулаңыз. Таза түрде алкоголь немесе алкогольдің ацетон мен аммиак қоспасы. Сонымен бірге, апиынды көрсетілген өңдеу кезінде, морфин мен наркотинді алып тастағаннан кейін аммиак-ацетон-спирт ерітіндісі бір уақытта алынады, құрамында кодеин және папаверин бар.

Кодеин мен папаверинді аммиак-ацетон-спирт ерітіндісінен бөліп алу үшін бұл ерітіндіні ұсынылған әдіс бойынша құрғақтыққа дейін буландырады, алдымен күшті алкогольмен өңдейді; содан кейін алкоголь ерітіндісіне каустикалық сода алкоголь ерітіндісі қосылады және ерімейтін натрий тұздарын алып тастағаннан кейін күшті тұз қышқылы немесе хлорсутектің алкоголь ерітіндісі қосылады. Натрий хлориді ерітіндісін алып тастағаннан кейін алдымен хлорлы папаверин, содан кейін тұзды кодеин кристалданудан оқшауланады.

Әдіс морфин мен препарат жойылғаннан кейін алынған аммиак-ацетон-спирт ерітіндісін вакуумдық аппаратта буландырылып, қалың шайырдың консистенциясына айналады, ол вакуумды кептіргіште 80°C температурада кептіріледі. 100°C салқындаған кезде ұнтаққа айналатын және оңай ұнтақталған күйге дейін. Осы жолмен алынған ұнтақ құрғақ ұнтақтың салмағынан бес есе көп мөлшерде алынған, салқын (немесе сәл жылы) 96°C спирті бар араластырғышпен сәйкес аппаратта шығарылады. Бұл құрғақ ацетон сүзінділерін жаңа алкогольмен алу алкоголь сығындысының талдауы соңғысындағы кодеин мен папавериннің болуын анықтағанға дейін бірнеше рет орындалады. Содан кейін алкоголь сығындысы алынған қатты материалдан жаңғақ сүзгісіне сорылады және алкоголь сығындысындағы папаверин мен кодеиннің мөлшері мен концентрациясымен анықталған көлемге дейін буландырылады. Буланған алкоголь ерітіндісі сілтілі және натрий хлоридінің алкоголь ерітіндісімен айқын сілтілі реакцияға дейін жасалады ерімейтін натрий тұздары түріндегі тұнба қоспалары жойылады. Содан кейін сүзілген сілтілі ерітінді сутегі хлоридінің немесе күшті тұз қышқылының алкоголь ерітіндісімен қышқылдандырылады, ал тұнбаға түскен натрий хлориді сорылады. Алынған ерітінділер осындай өңдеуден кейін буландырылады, алкогольдерді гидрохлоридтен оқшаулау үшін мөлдір алкоголь ерітіндісі қалдырылады.

Шамамен бір тәуліктен кейін папаверин гидрохлориді жоғарыда аталған әдіспен өңделген ерітіндіден алдымен кішкене, жылтыр, толығымен ақ кристалдарда кристалданып теориялық тұрғыдан 80-90% дейін болады. Таңдалған

концентрацияда кодеин ерітіндіде қалады немесе егер папаверинмен бірге түсірілсе. Содан кейін аз мөлшерде.

Папаверин мен кодеинді апиыннан алу әдісі

Папаверин мен кодеинді апиыннан алу, оның сипаттамасы: аммиак-ацетон-спирт ерітіндісі, апиынға арналған морфин мен наркотинді No127 патентте сипатталған әдіске сәйкес алып тастағаннан кейін, құрғақтыққа дейін буланған, нәтижесінде пайда болған қалдық күшті алкоголь, алкоголь ерітіндісін алдымен натрийдің сирек ерітіндісіне қосады, ол хлорлы сутектің немесе күшті тұз қышқылының ерімейтін ерітіндісі түріндегі қоспаларды кетіреді, содан кейін босатылған натрий хлориді алынғаннан кейін хлорлы папаверин ерітіндіден оқшауланады кристалдану, содан кейін тұзды кодеин, олар әдеттегідей қайта кристалданған.

Папаверин гидрохлориді кристалданғаннан және сорылғаннан кейін алкоголь ерітіндісі қайтадан аздап буланған және кодеин гидрохлориді кристалдарымен ластанған. Біраз уақыттан кейін (бірнеше сағаттан) кодеин хлоргидраттың ақ кристалдары түрінде кристалланады, оның құрамы апиынның құрамынан 70-80% дейін. Кейіннен алынған папаверин мен кодеин хлоридтері алкогольді қайта кристалдандырудан өтеді. Папаверин гидрохлориді мен кодеиннің негізгі массасын құрғақ ацетон фильтраттарының алкогольдік сығындысынан бөліп алғаннан кейін де, оларды спирттен қайта кристалдандырғаннан кейін аналық сұйықтықтарды келесідей алкалоидтарға бөлу үшін өңдейді. Алкогольдік аналық сұйықтықтар құрғағанға дейін буланған. Алынған шайыр 10% аммиакпен өңделеді. Бұл жағдайда папаверин мен тебаин шайырлы тұнба ретінде тұнбаға түседі, ал кодеин фильтратта қалады.

Микробқа қарсы белсенділік: Аминопапаверин алкалоидының антимикробтық белсенділігін және оның 2 синтетикалық туындысын зерттеу грам оң бактериялардың штаммдарына қатысты *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* және *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлақтарына (лунок) диффузия әдісімен жүргізілді. Аминопапаверин, аминопапавериннің амидті үлгілері *Escherichia coli* грамтеріс тест-штаммына қатысты айқын антибактериалды белсенділікті, сондай-ақ *Staphylococcus aureus* *Bacillus subtilis* грам оң тест-штаммдарына қатысты орташа айқын антимикробтық белсенділікті көрсетеді.

Салыстырмалы препарат бактерияларға арналған гентамицин және *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлақтарына арналған нистатин болып табылады.

2.4 Папаверинді тазарту әдісі

Папаверинді тазарту әдісі, мұнда спирттегі шикі негіздің әдеттегі кристалдануы және оның хлорсутегінің алкогольді ерітіндісінің әсерінен тұзды тұзға айналуынан кейін пайда болатын тұздың алкогольді ерітіндісінен бірнеше

рет кристалдануы ұшырайтындығы сипатталады. Крипопінге реакция жоғалғанға дейін сутегі хлориді, содан кейін өнім әдеттегідей алкогольмен жуылады және қышқылдан тазартады.

Техникалық папавериннен таза папаверинді алудың қолданыстағы әдістері, яғни құрамында криптолин және басқа қоспалар жоқ, көптеген қайта кристалдану арқылы толық тазарту мағынасында оң нәтиже бермейді, тіпті көмекші материалдардың үлкен шығындарымен.

Техникалық папаверинді толық тазартудың ұсынылған әдісі абсолютті таза өнімді алуға бағытталған. Әдіс келесідей.

Папаверин техникалық оксалат түрінде апиыннан оқшауланған папаверин судың 10 еселенген мөлшерінде қыздырылған кезде ериді және аз мөлшерде жануарлар көмірімен 30 минут қайнатылды. Ерітінді сүзіледі; содан кейін оған жануарлар көмірінің жаңа бөлігі қосылады; содан кейін ерітінді қайтадан 30 минут қайнатылады. Екінші реттік сүзуден кейін, ерітінді 55 ° температураға жеткенде, лакмусқа лактикалық реакция қосылады. Ерітінді өте жақсы араластырылған кезде сілтінің қосылуы баяу жүреді. Бөлінген негізді аналық сұйықтықтан сүзіп, үш рет сумен жуады, содан кейін 30-40 ° температурада 24 сағат кептіреді. Алынған негіз 96% этил спиртінен 3 есе көп мөлшерде қайта кристалданған. 24 сағаттан кейін қайта кристалданған негіз аналық сұйықтықтан бөлініп, аз мөлшерде алкогольмен жуылады және 30-40° температурада кептіріледі. Дәл сол сияқты негіз тағы төрт рет қайта кристалданған, содан кейін ол 5 есе көп мөлшерде этил спиртіне ерітіліп, ерітіндіге хлорсутектің алкоголь ерітіндісін қосу арқылы папаверин хлор гидратына айналады, Конгоға реакция жасамас бұрын. 24 сағаттан кейін босатылған папаверин гидрохлориді аналық сұйықтықтан бөлініп, аз мөлшерде этил спиртімен жуылады және 50-60 ° температурада кептіріледі.

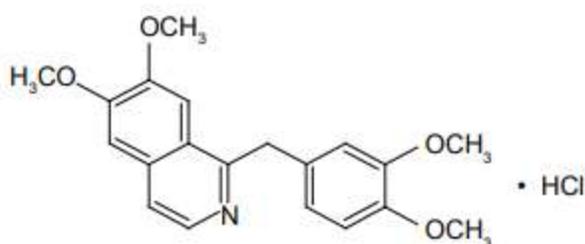
Кептірілген папаверин гидрохлориді хлорсутегінің алкогольді ерітіндісінің мөлшерін 14-15 есе қыздырғанда 2 сағат бойы рефлюкс кезінде қайнатады. Ерітінді сүзіледі; салқындаған кезде одан заттың кристалдары түсіп кетеді, олар аналық ликерден бөлініп, аз мөлшерде алкогольмен жуылады. Содан кейін зат екі рет сутегі хлоридінің алкогольді ерітіндісінен қайта кристалланады.

Екінші рет қайта кристалданғаннан кейін папаверин гидрохлориді 94-96% спиртпен Конгодағы қышқыл реакциясы жойылғанша жуылады. Папавериннің шығымы 40%.

Папаверин гидрохлориді (Параверини hydrochloridum) — миотропты спазмолитиктер тобына жататын дәрілік зат. Ол медициналық практикада инъекцияға арналған ерітінді, тік ішек суппозиторийлері және іш қуысы мүшелерінің, бронхтардың, перифериялық тамырлардың, ми тамырларының, бүйректің тегіс бұлшықеттерінің спазмы үшін таблетка түрінде қолданылады; аралас терапия құрамындағы стенокардия, сонымен қатар премедикацияға

көмекші құрал ретінде. Фармакологиялық әрекет папаверин гидрохлоридінің фосфодиэстераза ферментін тежеу қабілетіне негізделген, жасушада циклдік жинақтауды тудырады

3', 5' -аденозин монофосфаты және жасушаішілік кальций мөлшерін азайтыңыз. Нәтижесінде спастикалық жағдайларда ішкі органдар мен тамырлардың тегіс бұлшықеттерінің тонусы төмендейді, бұл артериялардың кеңеюіне әкеледі және қан ағымының жоғарылауына ықпал етеді. Қазіргі уақытта папаверин субстанциясы синтетикалық жолмен алынады. Медициналық тәжірибеде папаверин гидрохлорид түрінде қолданылады [1,2]. Папаверин гидрохлориді химиялық құрылымы бойынша бензилизохинолин (1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-6,7 диметоксиизохинолин гидрохлориді туындылары бар алкалоидтарға жатады):



Папавериннің ұқсас қоспаларына апиыннан папаверин алу кезінде ілеспе алкалоидтар болып табылатын носкапин, тебаин жатады; сондай-ақ папаверин гидрохлориді синтезінің аралық өнімдеріне жататын папаверинол, дигидропапаверин, папавералдин, тетрагидропапаверин [3].

2.5 Папаверин гидрохлоридін анықтау әдісі

Папаверин гидрохлоридін құрамында күкірт қышқылы бар реагент көмегімен анықтау әдісі, содан кейін колориметрия жүреді, оның сипатталуы, дәрілік қоспаның құрамындағы мақсатты өнімді анықтау үшін азот қышқылы тұзының ерітіндісімен өңдеу, мысалы, концентрацияланған күкірт қышқылындағы аммоний. Қоспадағы папаверин гидрохлоридін түсті реакцияны қолдану арқылы анықтаудың белгілі әдістері, мысалы, күкірт қышқылындағы формалинмен әсер ету арқылы. Бұл әдіс папавериннің алдын-ала оқшаулануын қамтамасыз етеді. Ұсынылып отырған әдістің мәні қоспаның аммоний нитраты концентрлі күкірт қышқылымен өңделуінде. Бұл әдіс папаверин гидрохлоридінің концентрациясын ілеспе ингредиенттерді алдын-ала бөлмей анықтауға мүмкіндік береді. Папаверин гидрохлоридін сапалы анықтау үшін концентрацияланған күкірт қышқылындағы аммоний нитратының немесе калий нитратының немесе натрий нитратының 0,25 мл ерітіндісін (100 мл қышқылдағы 2 г тұз) 0,25 мл қосады. Дистилденген су қосқанда жоғалып кетпейтін сарғыш-сарғыш түстің пайда болуы қоспада папавериннің бар екендігін көрсетеді. Сандық анықтау үшін 0,1-1,0 мг папаверин

бар қоспаның дәл сынамасына 3 мл су және 2 мл реактив, 2 г аммиак селитрасы немесе калий нитраты, немесе 100 мл концентрацияланған күкірт қышқылындағы натрий нитраты) қосылады. Гидрохлорид), салқындатылған және боялған ерітіндінің оптикалық тығыздығын 392 ммкв өлшеңіз. Бос үлгі ретінде 3 мл су мен 2 мл реагент қоспасы қолданылады. Калибрлеу қисығы ерітіндідегі папаверин гидрохлоридінің концентрациясын анықтау үшін қолданылады.

2.6 Папаверин мен оның аналогтарын практикада қолдану

Бүгінгі таңда папаверин медициналық және ветеринарлық тәжірибеде кеңінен қолданылады [23, 24], папаверин туындылары және оның құрылымдық аналогтары дәрі ретінде қолданылады.

Папаверин құрылымының модификациясы препараттардың емдік әсерінің айтарлықтай кеңеюіне әкеледі: антиспазмодикалық әсердің қарапайым күшейтілуінен адамның иммун тапшылығы вирусына (АИТВ) қарсы анықталған белсенділікке дейін.

Папаверинді оның антиспазматикалық әсерімен байланысты емес барлық жаңа ауруларды емдеуде қолдану туралы хабарламалар үнемі пайда болады, бірақ папаверин фармакологиясының барлық аспектілерін тізімдеу осы шолудан тыс болады. Біз бензил-хинолин препараттарын қолданудың негізгі бағыттарын ғана атап өтеміз.

Алғашқы шынымен тиімді миотропты антиспазмодикалық препараттар апиын сығындылары болды. Олардың егжей-тегжейлі зерттеуі бұл папаверин тегіс бұлшықеттерге ең айқын антиспазматикалық әсері бар және орталық жүйке жүйесіне аз әсер ететін зат екенін көрсетті. Препаратты тұз қышқылы тұзы түрінде өнеркәсіптік көлемде өндіру 1930 жылы «Хино-ин» зауытында жүзеге асырылды. 1931 жылы папавериннің метокси-топтарын этоксилге алмастыру арқылы папаверинге қарағанда күшті спазмолитикалық әсері бар, бірақ сіңімділігі төмен перпарип (этаверип) препараты әзірленді. Зерттеулер папаверинге қарағанда миотропты антиспазматикалық алу үшін және мүмкін болса, жанама әсерлері жоқ. 1961 жылы олар папавериннің ішінара гидратталған туындысын ұсынды, атап айтқанда «Но – шпа» сауда атауын алған дротаверин. Барлық фармакологиялық және клиникалық зерттеулер папаверинмен салыстырғанда дротавериннің жоғары тиімділігін дәлелдеді [2].

Сонымен бірге, 1961 жылы фармакологиялық практикада толығымен деметилденген папаверин – папаверолин қолданыла бастады, 1963 жылы спазмолитик ретінде папаверин-можаве – риптің 3-этилді аналогы және 4-этокси-3-метилпапаверин – димоксипил және басқа да бірқатар туындылар қолданыла бастады. Папаверин перпарині папаверолин дротаверин мохаверин 1930 жыл 1931 жыл 1961 жыл 1961 жыл 1963 жыл бензилизохинолин құрылымдарының әлеуетін

одан әрі зерттеу нуклеин қышқылдары мен дротаверин тұздарының ромбқа қарсы қасиеттерін анықтауға әкелді [28].

Жетпісінші жылдардың соңынан бастап фармакологиялық практикада ХХ ғасырдың тоқсаныншы жылдарының ортасынан бастап қолданылатын лауданозиннің төрттік тұздарының курареподобты бұлшықет релаксанттары-димерлері синтезделеді және зерттелуде: мысалы, Cisatracurium [26] – медицинада маңызды рөл атқарған, бірақ қазір синтетикалық алмастырғыштармен толығымен ығыстырылған құбырлы кураре – тубокурариннің қазіргі бастамасының аналогтары [6, 26].

Қазіргі уақытта седативтер ретінде қолданылатын тетра-гидробензилизохинолинді препараттарға көп көңіл бөлінеді [28] және ОЖЖ ауруларын емдеуде (Паркинсон ауруы және т.б.) [29].

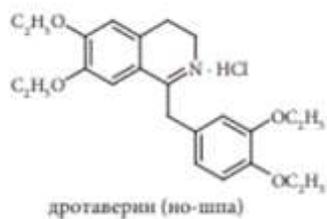
Папавериннің модификациясы субстраттың биологиялық әсерінің өзгеруіне әкеледі. Жапон авторларының деректері бойынша азот атомы бойынша алкилроавние папаверин препараттарына цитостатикалық әсер береді [30], басқа авторлардың деректері бойынша jV-алкилденген папаверин алкилдеуші агент түріне байланысты фунгицидтік [31, 32] және ку-рареп тәрізді белсенділік көрсетеді [33].

Папавериннің пиридин сақинасын бензазепиннің жеті мүшелі құрылымына дейін кеңейту құрылымға 1994 жылы Мерк фирмасының қызметкерлері СС-гидроксилауданозин негізінде алынған бензазепин мысалында тапқан бірқатар АИТВ ақуыздарын тежеу қабілетін береді [34].

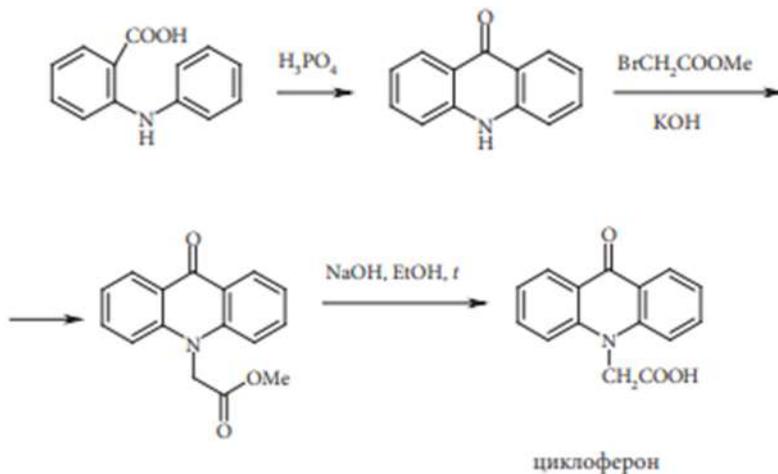
Папаверин негізінде алынған гетероциклдерді фармакологиялық қолдану туралы ақпарат үзінді. Жақында ғана жалғасын тапқан папаверин қатарындағы индолизиндер мен азепиндердің биологиялық белсенділігіне жекелеген зерттеулер ғана жүргізілді [32, 34, 35, 36, 37].

Көрсетілген мысалдарды ескере отырып, папавериннің дәрі-дәрмек синтезінде үлкен, әлі толық емес әлеуеті бар екенін көруге болады. Папаверин құрылымын химиялық өзгерту мүмкіндігі оның физикалық және физиологиялық қасиеттерін өзгертуге мүмкіндік береді. Сондықтан папаверин негізінде жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды және ең алдымен гетероциклді іздеу осы қосылыстарды синтездеу мен модификациялаудың тиімді әдістерін жасауды қажет етеді.

Қазіргі уақытта папаверин тек химиялық жолмен алынады. Бұл биологиялық белсенді зат синтезінің негізі — 3,4-дигидроохинолинге фенилетиламидтердің изохинолин сақинасын салу әдісі (циклизация), содан кейін оларды изохинолин құрылымдарына дейін сусыздандыру). Синтетикалық папаверин өндірісі пирокатехин деп аталатын әдіс бойынша жүзеге асырылады, онда пирокатехин шикізат ретінде қолданылады. Синтездің алғашқы кезеңдеріне пирокатехиннің метилизациясы, вератролдың (о-диметоксибензол) хлорметилденуі және аралық диметоксибензилхлоридтің циандалуы жатады:



Дротаверин синтезі папаверин синтезіне ұқсас схема бойынша жүреді. Ол бірінші кезеңде вератролдың орнына диэтилсульфатты алкилдеу құралы ретінде қолдана отырып, 1,2-диэтоксibenзол алынатындығымен, сондай-ақ дегидрлеу сатысының болмауымен ғана ерекшеленеді. Циклоферон (N-акридонacet қышқылы) интерферон өндірісін ынталандырады. Синтез фосфор қышқылының әсерінен акридонға молекулааралық циклдену реакциясы бойынша N-фенилантранил қышқылы негізінде, негіз болған кезде азот атомы бойынша бромацет қышқылының метил эфирімен алкилдену және, ақырында, метоксикарбонил тобының гидролизі арқылы жүзеге асырылады.



Циклоферон герпес вирустарына, тұмауға және басқа да жедел респираторлық қоздырғыштарға қарсы тиімді. Вирустың инфекциялық процестің ерте кезеңдерінде (1-5-ші тәулікте) көбеюін бәсеңдете отырып, вирусқа қарсы тікелей әсер етеді, вирустық ұрпақтардың инфекциялануын төмендетіп, ақаулы вирустық бөлшектердің түзілуіне әкеп соғады. Вирустық және бактериялық инфекцияларға қатысты ағзаның спецификалық емес төзімділігін арттырады.

Papaver somniferum L. Көкнәр қораптарында морфин, кодеин, тебаин, папаверин бар. Алкалоидтардың құрамына қоршаған орта факторлары әсер етеді (жарық, температура, ылғалдылық, минералды тамақтану). Минералды тамақтанудың жоғарылауы алкалоидтардың түзілу процесін және өсімдіктегі негізгі алкалоидтар массасының жиналуын ынталандыруы мүмкін. Алкалоидтардың жинақталуы өсімдіктің әртүрлі бөліктерінде ерекшеленеді. Көкнәрдің көптеген түрлері алкалоидтарды шығарады бензохиолин және бензофенантридин туындылары. Сонымен, *Papaver* *roeas*

алкалоидты роадин шығарады, *P. Orientale* орипавинді, *P. Жинақтайды*. *Bracteatum* жинақтайды алкалоид тебаин бар өнім, бірақ бұл түрлері жоқ шоғырландырады морфин. F. C. Hang, T. M. Kutchan [22] белгілі бір алкалоидтың пайда болу себебі апиын немесе мака май сорттарына жататындығын және алкалоидтардың қосындысында басым болатын тиісті алкалоидтың болуын анықтайтын нақты гендердің болуы екенін анықтады. Сонымен, жетілген көкнәр өсімдігінде CYP 80 B1, bbel және cor 1 транскрипция гендері тамырда, сабақта, жапырақ пышағында және ортаңғы жапырақ тамырында табылды. Көшеттерде *P. Somniferum* морфиннің прекурсоры – тебаин – өніп шыққаннан кейінгі алғашқы 20 күнде барлық мүшелерде табылды. Керісінше, сангинарин өнгеннен кейін 5 күн өткен соң аз мөлшерде анықталды және кем дегенде 20 күнге дейін өсуді жалғастырды. Осылайша авторлар морфин мен басқа алкалоидтардың биосинтезіне жауап беретін гендерді бөліп алды. Бұл апиын көкнәрінің жасуша культурасының суспензиясын қоздыруға негіз болды. Өз зерттеулерінде авторлар көкнәрдің алуан түріне байланысты өсімдіктерде басым болатын белгілі бір алкалоидтардың бастапқы пайда болу себептерін анықтауға тырысты [22]. Алкалоидтарды жасуша мәдениетінде алу әрекеттері туралы әдебиеттер үнемі кездеседі. Көкнәр өсімдіктерінде алкалоидтардың пайда болуына және жиналуына әсер ететін факторлардың бірі – өсіру аймағының метеорологиялық жағдайлары, әсіресе қораптардың пісетін кезеңінде. Бұл ретте морфин жинақталуының ауа температурасына және жауын – шашын мөлшеріне кері тәуелділігі байқалады [20,21]. Вегетациялық кезеңнің аяғында биологиялық белсенді заттардың өсімдіктің әртүрлі мүшелерінен қорапқа ағуы байқалады және олардың жалпы саны майдың құрамымен бірге көкнәрдің түрін сипаттайды.

Біздің зерттеулерімізде опиум өсімдіктерінің балауыз және биологиялық пісу кезеңінде вегетациялық кезеңнің соңында алкалоидтардың максималды жинақталу кезеңі анықталды.

Біз белгілі әлеуметтік мәселелерге байланысты медицина үшін маңызды морфиндерді алудың баламалы жолдарын іздеудің маңыздылығы артып келе жатқанын атап өткен болатынбыз: тіндер мен жасуша дақылдарын қолдану және / немесе іздеу және енгізу есірткі әсері жоқ морфин прекурсорларын синтездейтін көкнәр түрлерінің мәдениеті. [бір]. Морфинді алмастыра алатын табиғи қосылыстарды іздеу әлі күнге дейін сәтті аяқталмаған: өсімдіктерден оқшауланған барлық анальгетиктер (алкалоидтар, терпеноидтар, флавоноидтар) морфиннен тиімділігі жағынан едәуір төмен [2]. Морфиннің есірткіге тәуелді емес прекурсорларын синтездейтін папавер тұқымдасының өсімдіктері арасында, атап айтқанда, тебаин, көкнәр көкнәрі *Papaver bracteatum* Lindl ерекше назар аударады. Бұл көпжылдық жабайы көкнәр түрі *Papaver* тұқымдасының *Oxycodon* бөліміне жатады, оған әр түрлі зерттеушілердің пікірі бойынша тағы 2-3 түр кіреді. Бракттардың табиғи диапазоны Солтүстік Кавказдың тау бөктерімен және

Иранның солтүстік-батыс аймақтарымен шектеледі [3] және ол сәндік өсімдік ретінде де белгілі.

Өсімдіктердегі алкалондардың биосинтезі Брактардың негізгі алкалоидтары және олардың биосинтезінің локализациясы

Ересек *P. Bracteatum* өсімдіктерінің тіндерінде алкалоидтар спектрінде 70-тен 98% дейін тебаин болады, ал оның максималды мөлшері капсулада табылған (1,07–3,58% құрғақ салмақ); тамырлар, әдетте, 1,8-1,5% тебейнді жинайды, ал сабақтар мен жапырақтарда оның мөлшері 0,3% -дан аспайды. Жапонияда өсірілген бракттардың кейбір сорттары ерекше - апорфин алкалоид изотебейн, ол сонымен қатар фармацевтикалық шикізаттың бағалы түрлерінің бірі болып табылады, олардың тіндерінде басым болады [3, 4].

Көкнәрден оқшауланған морфинан қатарының басқа алкалоидтары арасында белгілі орипавин, салутаридин (флоропавин), неопин, салутаридин және тебаин N-оксидтері, сондай-ақ кодеин және оның туындылары бар. Арналған көкнәрден алынған аз мөлшерде (құрғақ салмақтың 0,053% -ы) тебаол тебеннің деградация өнімі болып табылады.

Онтогенездегі алкалоидтардың биосинтезі

Тебаин тұқым өнгеннен кейін 4 күн өткен соң көшеттерде пайда болады, ал дофамин мен бензофенантридрид алкалоид сангвинарині өнгеннен кейін бірден синтезделеді [26].

Тебайн жапырақтарда синтезделіп, тамырларға іріктеліп тасымалданады және сол жерде сақталады. Тамырлар өздерінің тебенін шығарады және тіпті өсімдіктің антисептикалық бөлігін қамтамасыз етеді деген пікір расталмады. Мұны тирозин / допа декарбоксилазалар (TYDC) изохинолин алкалоидтарының биосинтезінің бастапқы ферменттерінің гендік экспрессиясының сипаттамасы туралы деректер дәлелдейді [27-30]. *P. Somiferum* сияқты, жетілген *P. Bracteatum* өсімдіктерінде морфинан алкалоидтарының биосинтезінің басталуына байланысты *fydc2* тәрізді гендердің экспрессиясы болатыны көрсетілген. Өсімдіктердің жер үсті бөліктерінде басым болады [31].

Өсімдіктердің жетілуіне жету процесінде алкалоидтар спектріндегі елеулі өзгерістерді атап өту керек: жас өсімдіктердегі алкалоидтардың спектрі әр түрлі; оларда 6-дан 8-ге дейін алкалоидтар табылған. Шағын алкалоидтардың концентрациясының олардың толық жоғалып кетуіне дейін төмендеуі шамамен 4 айлықтан басталады, нәтижесінде ересек өсімдіктердің тіндеріндегі тебайн алкалоидқа айналады [3, 4, 8].

Жоғарыда атап өткендей, *P. Bracteatum* – бұл тамырларда тебайнның едәуір мөлшерін жинай алатын көпжылдық өсімдік. Дамушы өсімдіктер тамырларының тіндеріндегі тебайн концентрациясы өсудің алғашқы айларында жоғарылайды, ал болашақта ұзақ уақыт тұрақты деңгейде сақталуы мүмкін. Бұл алкалоидтың жалпы мөлшерінің көбеюі тамырлардың жалпы массасының өсу процесімен

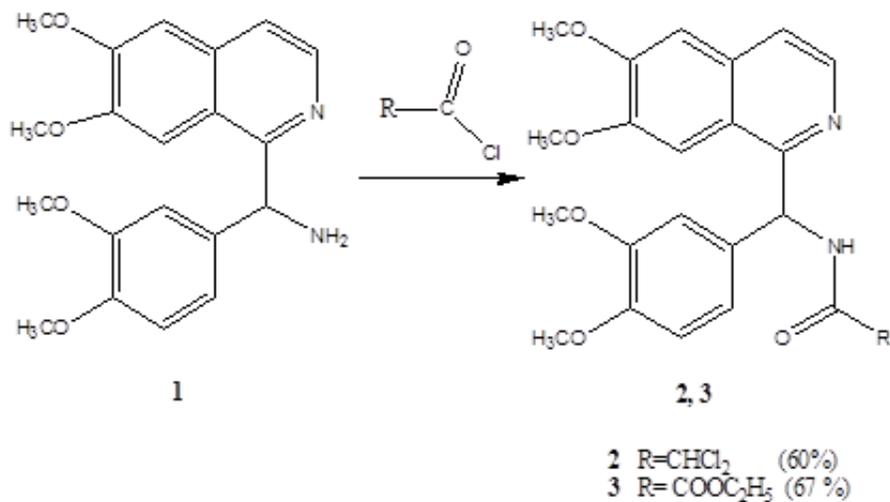
байланысты, ал оның өркендердегі құрамының көбеюі олардың тіндеріндегі тебайн концентрациясының жоғарылауымен де байланысты [32].

Дамудың репродуктивті фазасының басында тамырлардағы тебайн концентрациясы біртіндеп төмендейді. Ираннан шыққан жемісті популяциялар үшін тебеннің максималды мөлшері гүлдену кезеңінің басымен сәйкес келеді, ал гүлдеу кезеңінде тамыр массасы өсе береді.

Дамудың келесі циклі аяқталып, тыныштық кезеңі басталғаннан кейін көкнәр көкнәрінің тамырларындағы тебайн құрамы өзгермейді [3, 33]. Бүршектерді жүйелі түрде алып тастап, өсімдіктердің жер үсті массасының азаюымен тамырлардағы тебайнның мөлшерін біршама арттыруға болады [8].

Капсуладағы латекстің максималды құрамына жапырақшалар ашылғаннан кейінгі үшінші және төртінші апталар аралығында жетеді және осы деңгейде шамамен 15 сағат сақталады. Тебайнның капсулада жиналуы да осы уақытта және екі аптадан кейін максимумға жетеді, яғни. Капсула толығымен піскенге дейін артады. Капсулалар толығымен піскен кезде оларда «байланысқан тебайн» (меонда ерімейтін, NH OH, бірақ CH COOH-да еритін) деп аталатындар болмайды. Кептірілген латекс (брактиум) құрамында 55% дейін тебайн бар, яғни. Капсула құрамындағы текеннің жартысына жуығы (46%) латекске бөлінеді [3, 34]

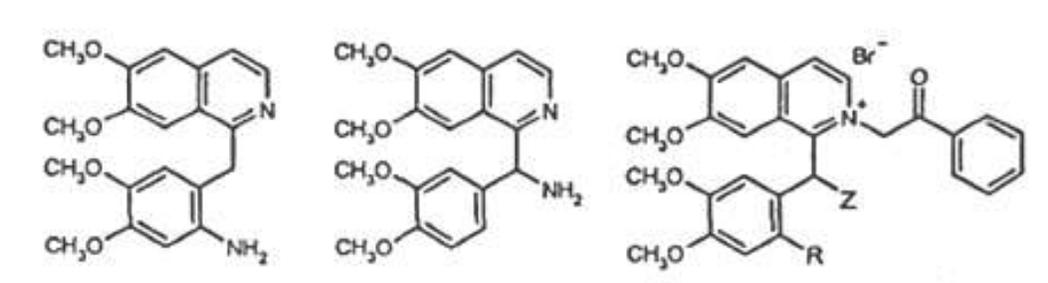
Айта кету керек, көпжылдық көкнәр өсімдіктерінде тебайн шығару қабілеті жасына қарай артады [33], тетраплоидты өсімдіктерде екі еселенеді [33.35], ал ең бағалы фармацевтикалық шикізат құрамындағы изо-тебайн құрамы Р кезінде тұқым қуалайтын қасиет болып табылады. *Brasicatum* будандастыру ($2n = 2x 14$) гексаплоидты түрлермен *Pseudo orientale* Medv ($2, 6x 42$) 1241



Алынған қосылыстардың құрылысы УК-, ИҚ-, ^1H -, ^{13}C - ЯМР, көміртегі-протонды жылжуының екі шекті (^1H - ^{13}C - COLOC) корреляциялық спектроскопия, масс-спектрометрия әдістерімен дәлелденілді.

3. НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР

Гетероциклдық қосылыстардың синтезіндегі папавериннің мүмкіндіктері сарқылмайды. Біз өзіміздің зерттеуімізді екі өзара байланысқан бағыттармен шектедік – папавериннің және оның туындыларының α -фенилбромидтермен кватернизациясы, б- және α -аминопапаверинлердің карбон қышқылдарының және карбонилдік қосылыстардың әсерінен түрленулерін зерттеу. Екі бағыт та гетероциклдену реакцияларына папавериннің метилендік көпіршесін енгізуге мүмкіндік береді.



Бізбен таңдалынып алынған қосылыстардың мүмкін физиологиялық-белсенді заттардың синтезінде практикалық қолданылуы олардың негізгі химиялық қасиеттерін білмеусіз мүмкін емес, бұл кезде олардың химиясының көптеген аспектілері зерттелінбеген.

Сондықтан біз өз алдымызға келесідей мақсаттарды қойдық:

А) Гетероциклдық қосылыстардың синтезінде б'-аминопапаверин мен α -аминопапавериннің қолданылу мүмкіндіктерін зерттеу.

Б) Папаверин туындыларының қатарында кватернизациялану реакцияларының жүру ерекшеліктерін зерттеу, ондағы мақсат – гетероциклдық қосылыстардың синтезіндегі келешегі бар синтондарды алу.

В) Гетероциклдардың синтезіне папаверин мен оның туындыларының кватернизациялану ендірілу мәселелерін зерттеу.

Г) Алынған гетероциклдық қосылыстардың түрлену мүмкіндіктерін зерттеу.

Қойылған мақсаттарға қол жеткізу үшін папаверин туындыларының көрнекті қатарына ие болу керек.

3.1 Бастапқы субстраттар

Папавериннің қарапайым туындыларын алумен осы алкалоидты зерттеудің 158 жылында көптеген ұрпақтарды мазалаған мәселе болды. Ең қарапайым реакцияларды зерттеуде екінші жағынан алғанда кемшіліктер бар.

Осы алкалоидтың танымал синтетикалық жолдармен алынуының қызықтылығына қарамастан, көптеген зерттеушілер жасағандай, біз өз жұмысымызда бастамалық материал ретінде барлық түрлендірулер үшін қаржылық қол жетімді папавериннің гидрохлоридін қолдандық, ол көптеген синтездерді жүргізу үшін негіздік формада қолданылады.

3.2 Гетероциклдердің синтезіндегі 6'-амино және α -аминопапавериндер

Гетероциклдық қосылыстардың синтезінің міндеті 6-аминопапавериндер үшін әлсіз іске асырылған және α -аминопапавериндер үшін алдында зерттелмеген.

6-аминопапаверин – папавериндік қатардың анилині, аминотоптың қоршауында реакцияға қабілетті орталықтар орналасады.

α -аминопапаверин – біріншілік алифатикалық амин, оның аминотобы басқа реакциялық орталықтармен қоршалған. Өз алдына, біріншілік аминдер үшін жай реакцияларда зерттелетін субстраттардың түрлі әрекеттерін болжайды. Мысалы, карбонильдік қосылыстармен реакцияларда және карбон қышқылдарының туындыларында.

Әдеби шолудың қорытындысында айта кететініміз, папавериннің көптеген реакциялық орталықтарымен реакциялардың үйлесімі осы алкалоидтың негізінде циклдық жүйелерді ашуға біршама мүмкіндіктерді ашады, ал папавериннің функционалданған туындыларының кең таңдауы алынатын гетероциклдардың аталымын біршама кеңейтеді.

Қолдағы мәліметтердің анализі көрсеткендей, гетероциклдық құрылымдарды синтездеудегі папавериннің қолданылуының барлық мүмкіндіктері жүзеге асырылмаған. Папавериннің теңдесі жоқ құрылымы гетероциклдардың құраудың жаңа, зерттелмеген әдістерін қолдануға мүмкіндік береді, бұл ақыр соңында оның практикалық қолданылу бағыттарын кеңейтеді.

Біздің көзқарасымызша, папавериндік қатардағы гетероциклдардың синтезіндегі ерекше мүмкіндікке оның төртіншілік тұздары және 6'-және α -аминопапавериннің туындылары ие. Осы қосылыстардың химиясы қазіргі кезде дейін толық емес зерттелген, жеке мысалдарда оның көптеген аспектілері мүлдем қаралмаған. Осы келешегі бар қосылыстардың гетероциклдық жүйелерді алу жүйесінде зерттелуін осы жұмыста жүргізген болатынбыз.

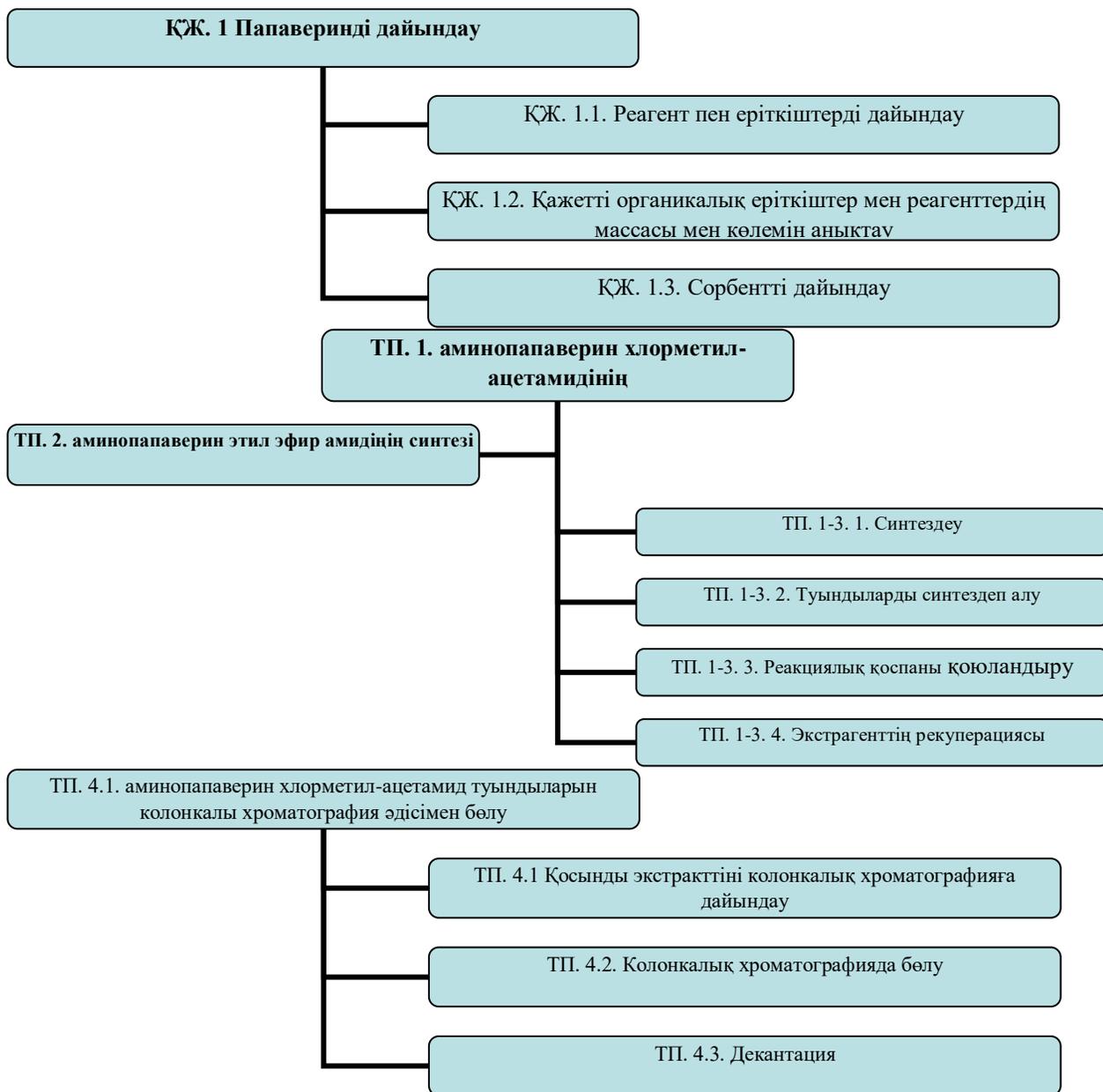
3.3 Функционалды - орын басылған папаверин алкалоиды туындыларының биологиялық қасиеттері

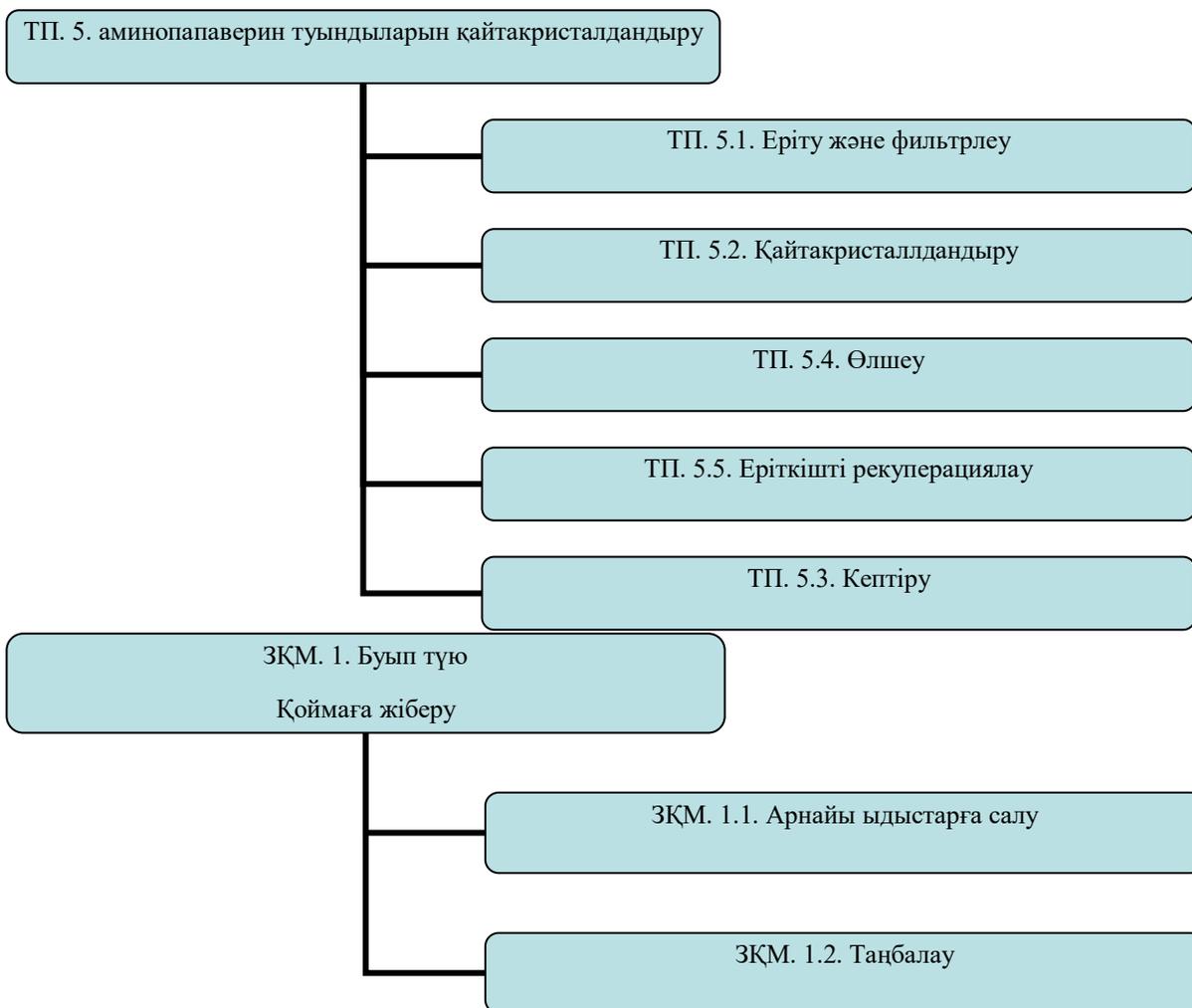
Синтезделген қосылыстар м.ғ.к. З.Т. Шульгау басшылығымен ҚР БҒМ ҒК "Ұлттық биотехнология орталығында" (Астана қ.) микробқа қарсы белсенділікке тәжірибелік сынақтан өтті.

Микробқа қарсы белсенділік: Аминопаверин алкалоидының антимикробтық белсенділігін және оның 2 синтетикалық туындысын зерттеу грам оң бактериялардың штаммдарына қатысты *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* және *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлақтарына (лунок) диффузия әдісімен жүргізілді. Аминопаверин, аминопавериннің амидті үлгілері *Escherichia coli* грамтеріс тест-штаммына қатысты айқын антибактериалды белсенділікті, сондай-ақ *Staphylococcus aureus* *Bacillus subtilis* грам оң тест-штамдарына қатысты орташа айқын антимикробтық белсенділікті көрсетеді.

Салыстырмалы препарат бактерияларға арналған гентамицин және *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлақтарына арналған нистатин болып табылады.

3.4 Аминопапаверин негізінде синтезделген туындылардың технологиялық сызбасы





Папаверин алкалоидының жаңа хлорметил-ацетамид, этил эфирінің амид туындыларының синтезінің зертханалық технологиялық сызбанұсқасы құрастырылды. Аминопапавериннің хлорметил-ацетамид, этил эфирінің амид қосылыстарының синтезінің зертханалық технологиялық процесі 17 операциядан қосылатын 8 технологиялық кезеңнен тұрады.

Қорытынды

Дипломдық жұмыс бойынша келесі түйіндерді жасалынды:

Гетероциклдық қосылыстардың синтезіндегі папавериннің мүмкіндіктері сарқылмайды. Папавериннің теңдесі жоқ құрылымы алкалоидтың молекуласымен конденсацияланған гетероциклдық жүйелерді алуға мүмкіндік береді, бұл кезде сызықтық байланысқан гетероциклдар папавериндер үшін мүлдем белгісіз. 6'-аминопапаверин, анилиндердің өкілі ретінде, осындай қосылыстардың алынуына мүмкіндіктер ашады. Біз өз жұмысымызда бастамалық материал ретінде барлық түрлендірулер үшін қаржылық қол жетімді, ал папавериннің гидрохлоридін қолдандық, ол көптеген синтездерді жүргізу үшін қолданылды.

Өз жұмысымызда біз бір жағынан папаверин туындыларының негізіндегі бес және алты мүшелі гетероциклдердің синтездеу мүмкіндігін көрсеттік, ал екінші жағынан – алынған гетероциклдық қосылыстардың әрі қарай түрлену мүмкіндігін көрсеттік.

Келесідей қорытындылар жасалынды:

Аминопапаверин негізінде химиялық түрлендірулер жүргізу, нәтижесінде хлорметил-ацетамид, этил эфирінің амид туындылары синтезделді;

Синтезделген жеке туындылардың биологиялық белсенділіктері зерттелді;

Аминопапавериннің амид туындыларының синтезделіп алу жолдарының зертханалық технологиялық сызбанұсқасының регламенті құрастырылды;

Синтезделген қосылыстың құрылысы қазіргі замаңғы физика-химиялық анализ [УК-, ИҚ-, ¹H-, ¹³C- ЯМР, көміртегі-протонды жылжуының екі шекті (¹H-, ¹³C-COLOC) корреляциялық спектроскопия, масс-спектрометрия] әдістерімен дәлелденілді.

Қолданылған әдебиеттер тізімі:

1. Браз Г.И. и Ч и ж о в А. К. К вопросу получения пзпаверина. Журн, прикладной химии, 1953, 26, 337—340.
2. Дайсон Г. и Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. М., 1964, 262—268.
3. Способ получения папаверина и кодеина из опия. Елгазин С.А., Шапошников Д.А. Авторское свидетельство SU 17219 A1, 30.09.1930. Заявка № 13557 от 29.11.1926.
4. Bruneton, J., Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants, Technique & Documentation - Lavoisier, Paris (1995) pp. 749-770.
5. Trease, G.E. and Evans, W.C., Pharmacognosy, 12th ed., Bailliere Tindall, London (1983) pp. 576-584.
6. Dewick, P.M., Medicinal Natural Products - A Biosynthetic Approach, John Wiley & Sons, New York NY (1997) pp. 269-374.
7. Op. cit. (1), pp. 161-191.
8. Morton, J.F., Major Medicinal Plants, Charles C. Thomas, Springfield IL (1977) pp.110-120.
9. Cordell,, G.A., Introduction to Alkaloids, John Wiley & Sons, New York NY (1981) pp. 422-428.
- 10.Swan, G.A., An Introduction to the Alkaloids, John Wiley & Sons, New YorkNY(1967)pp. 127-141.
- 11.Schmeller, T. and Wink, M., “Utilization of alkaloids in modern medicine,” in Alkaloids, (edit., Roberts, M.F. and Wink, M.), Plenum Press, New YorkNY (1998) pp. 435-459.
- 12.Op. cit. (17), p. 347.
- 13.Op. cit. (26), p. 458-459.
- 14.Lindner, E., “Structure activities and pharmacological properties of the opium alkaloids,” in The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids, (edit., Phillipson, J.D., Roberts, M.F. and Zenk, M.H.), Springer-Verlag, Berlin (1985) pp. 38-46.
- 15.Op. cit. (17), pp. 496-502.
- 16.Op. cit. (26), p. KU-15.
- 17.Op.cit. (19), pp. 108-110.
- 18.The Merck Index, 12th ed., (edit., Budavari, S), Merck & Co., Inc., Whitehouse Station NJ (1996) p. 1154.
- 19.Cocolas, G.H., “Cholinergic drugs and related agents,” in Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 10th ed., (edit., Delgado, J.N. and Remers, W.A.), Lippincott-Raven, Philadelphia PA (1998) pp. 505-551.
- 20.Грызлов, В.П. Мак масличный и опийный / В.П. Грызлов, И.Ф. Булгаков, Ф.В. Кутейников. – М.: Сельхозиздат, 1963. – 143 с.

- 21.Малинина, В.М. О накоплении морфина в некоторых сортах мака в различных климатических зонах / В.М. Малинина, Р.М. Иванова. - Доклады ВАСХНИЛ. – 1974. – № 2. – С. 19–20.
- 22.Hang, F.C., Kutchan T.M., *Phytochemistry*. – 2000. - Т. 53. – № 5. – P. 555–564.
- 23.Булоусов 10.Б. Но-шпа классика спазмолитической терапии // Русс. Мед. Ж. - 2002. - Т. 10., № 15., - С. 669-683.
24. Пат. 718008 СССР. Способ получения производных изохинолина / Д.Б. Стенлейк, Р.Д. Вейг, Д.Г. Дьюэр и др. . №2428001/23-04; Заявл. 09.12.76; Оpub. 25.02.80, Бюл. № 7.
- 25.Craig L. E., Tarbell D.S. Curariform activity and chemical structure. II. Synthesis in the benzyltetrahydro isoquinoline series // *JACS*. 1948. - Vol. 70, № 8. - P. 2783-2785.
- 26.Пат. 2006178515 США. Tetrahydroisoquinolyl acetamide derivatives for use as orexin receptor antagonists / H. Aissaoui, M. Clozel, T. Weller, R. Koberstein, T. Sifferlen, W. Fischli. № 20050549180; Заявл. 16.09.2005; Оpubл. 10.08.06.
27. Пат. 53130676 Япония. Papaverine derivative and anti-ulcer agent containing the same / S. Tanaka. -Оpubл. 14.11.1978.
28. Пат. 1122704 Великобритания. Novel sulphobetaines / J.M. Raudnitz, H. Wahl. № 19660038476; Оpubл. 27.06.1988.
29. Gheorghe S. Homoneurinele cocainei, codeinei, nicotinei si papaverinei // *Comun.Acad.romine*. 1955. - Т. 5, № 5. - P. 821-826.
30. Пат. 2271566 Великобритания. Dibenzylheterocyclic or dibenzylcycloalkyl derivatives as inhibitors of HIV integrase / R. Lafemina, S.D. Young. № 19930020785; Заявл. 08.10.1993; Оpubл. 04.02.1994.
31. Иванов Ч. 1,4-бенздиазепины. V. Синтез 7,8-диметокси-5-6',7'-диметоксиизохинолил. 1,3-дигидро-2H-1,4-бенздиазепинов-2 // *Хим. Фарм. Журнал*. 1977. - Т. 11, №2. - С. 32-36.
32. Casagrande C., Invernizzi A., Ferrini R., Ferrari G.G. Synthesis and pharmacological evaluation of some pyrrolo2,1-a.isoquinolines // *J. Med. Chem*. 1968. - Vol. 11, №4. - P. 765-770.
33. Total synthesis and evaluation of lamellarin a 20-sulfate analogues / C.P. Ridley, M.V.R. Reddy, G. Rocha et al. // *Bioorg. Med. Chem*. 2002. - Vol. 10, № 10. - P. 3285-3290.
34. Reimann E., Ettmayr C. A convenient synthesis of 1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines by combined strecker-bruylants reaction // *Monatsh. Chem*. 2004. - Vol. 135, № 10. - P. 1289-1296.
35. Taylor E.P. Synthetic neuromuscular blocking agents. Part II. Bis(quaternary ammonium salts) derived from laudanosine // *J. Chem. Soc.* -1952. Vol. 142. - P. 142-146.

36. Pyman F. L. Isoquinoline derivatives. The constitution of the reduction products of papaverine // J. Chem. Soc. 1909. - Vol. DLXIV. - P. 16101623.
37. Hahn G., Schuls H.J. Dimorphismus des coralydins // Chem. Ber. 1938. -Vol. 71. - P. 2135-2138.