

Қазақстан Республикасының білім және ғылым Министрлігі

ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ

Шамбулова Құралай Жандарқызы

Глауцин алколоиды негізінде төртіншілік тұздардың синтезі және  
технологиясы

**ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС/ЖОБАНЫ**

Мамандығы – 6В07201 «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Қарағанды 2021

Қазақстан Республикасының білім және ғылым Министрлігі

ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ

«Қорғауға жіберілді»

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 ж.  
Фармация Мектебінің деканы

**ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС**

Тақырыбы: «Глауцин алколоиды негізінде төртіншілік тұздардың синтезі  
және технологиясы»

Мамандығы – 6В07201 «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Орындаған: Шамбулова Қ.Ж.

Ғылыми жетекшісі: Реметова Н.С.

Қарағанды 2021

« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ ж.

**Дипломдық жұмысты / жобаны орындауға**

**ТАПСЫРМА**

Студент \_\_\_\_\_

Т.А.Ж.

\_\_\_\_\_

курс, тобы, мамандық, оқу түрі

**1. Дипломдық жұмыс / жоба тақырыбы**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

« \_\_\_ » \_\_\_ 20\_\_ г. № \_\_\_\_\_ бастап мектеп кеңесі бекіткен

**2. Студенттің аяқталған жұмысының соңғы мерзімі « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.**

**3. Жұмысқа арналған бастапқы мәліметтер (заңдар, әдебиет көздері, зертханалық және өндірістік мәліметтер)**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**4. Дипломдық жұмыста / жобада жасалатын сұрақтар тізімі**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



8. Дипломдық жұмыс / жобаның орындалу кестесі

№	Жұмыс кезеңдері	Жұмыс кезеңдерін аяқтау мерзімі	Ескерту
1	Дипломдық жұмыстың / жобаның тақырыбын бекіту		
2	Дипломдық жұмысты / жобаны дайындауға арналған материалдар жинағы		
3	Дипломдық жұмыстың / жобаның теориялық бөлімін дайындау		Практикаға дейін
4	Дипломдық жұмыстың / жобаның эксперименттік бөлімін дайындау		Практика кезінде
5	Дипломдық жұмыстың / жобаның толық мәтінінің жобалық нұсқасын аяқтау		Тәжірибе аяқталғаннан кейінгі бірінші аптада
6	Алдын ала қорғауға арналған диссертация / жобаны ұсыну		Кафедраның / мектептің отырысы деңгейінде
7	Дипломдық жұмыстың / жобаны қарастыруға жіберу		
8	Дипломдық жұмыстың / жобаның соңғы нұсқасын ғылыми жетекшінің пікірімен және шолумен жіберу		
9	Дипломдық жұмысты / жобаны қорғау		Қорытынды аттестаттау кестесіне сәйкес

Тапсырманың берілу күні «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 200\_\_ ж.

Ғылыми жетекші \_\_\_\_\_

қолы, аты-жөні, ғылыми атағы, қызметі

Тапсырма қабылданды: студент \_\_\_\_\_

қолы, аты-жөні

## МАЗМҰНЫ

	<b>КІРІСПЕ</b> .....
<b>1</b>	<b>АПОРФИНДІ АЛКАЛОИДТАР: БӨЛІП АЛУ, СИНТЕЗ, ҚҰРЫЛЫМЫ ЖӘНЕ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ</b> .....
1.1	Апорфинді алкалоидтардың өсімдік құрамында таралуы және классификациясы.....
1.2	Апорфинді алкалоидтар биосинтезі және метаболизмінің мүмкін жолдары.....
1.3	Апорфинді алкалоидтардың биологиялық белсенділіктері.....
1.4	Апорфинді алкалоидтарды физикалық әдістермен зерттеу (ИҚ-, УК-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия).....
1.5	Апорфинді алкалоидтардың химиялық модификациялары.....
<b>2</b>	<b>НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР</b> .....
2.1	Сары мүйізкөкнәр ( <i>Glaucium flavum</i> Mill.) өсімдігінің құрамын химиялық зерттеу.....
2.2	Сары мүйізкөкнәр ( <i>Glaucium flavum</i> Mill.) өсімдігінен глауцин алкалоидын бөліп алу.....
2.3	Апорфинді алкалоид глауциннің химиялық модификациясы.....
2.4	Глауцин алкалоидының аминді туындылары.....
2.4.1	Глауциннің диэтиламинмен реакциясы.....
2.4.2	Глауциннің морфолинмен реакциясы.....
2.5	Глауциннің дегидрлеу реакциясы.....
2.6	Глауцин алкалоидының суда еритін тұздары.....
2.6.1	Глауцин алкалоидының этилиодиді және метилиодидімен реакциясы.....
2.7	Сары мүйізкөкнәр ( <i>Glaucium flavum</i> Mill.) өсімдігінен бөлініп алынған апорфинді алкалоид глауцин және оның туындыларының биологиялық белсенділіктері.....
<b>3</b>	<b>ЭКСПЕРИМЕНТТІК БӨЛІМ</b> .....
	<b>ҚОРЫТЫНДЫ</b> .....
	<b>ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ</b> .....
	<b>ҚОСЫМША</b> .....

## КІРІСПЕ

**Тақырыптың өзектілігі.** Қазақстан флорасы пайдалы өсімдіктерге, оның ішінде ерекше маңызды болып саналатын дәрілік өсімдіктерге өте бай. Бұлардан жасалатын препараттардың қазіргі уақытта тиімділікке айналғаны белгілі. Жергілікті өсімдік шикізатынан жаңа физиологиялық заттар алу және оларға ізденіс - дәрілік препараттар алу үшін перспективті әрі өзекті болып табылады. Бұған табиғи қосылыстар арасында жоғары физиологиялық белсенділігімен ерекшеленетін, әрі күрделі құрылысты алкалоидтар жатады.

Көптеген алкалоидтар биологиялық белсенділіктің кең спектрін қамтиды. Олар қабынуға, ісікке, жүрек - қан тамырлары ауруларына қарсы ем ретінде, антимиқробты, гепатопротекторлы, антиаритмикалық, психотропты және т.б. белсенділіктер көрсетеді. Алкалоидты қосылыстардың табиғатта кеңінен таралуы, реакциялық қабілеттілігінің жоғары болуы биологиялық белсенділіктің өзгеру жоспары бойынша мақсатты бағытталған модификациялау мүмкіндігін айқындайды, әрі медицина үшін жаңа дәрілік препараттар алуға негізгі бастапқы өнімдері болып табылады. Қазіргі уақытта ғылым мен техниканың, шаруашылықтың сан саласына қажет жаңа пайдалы препараттар енгізу және өндірудің түрлі жолдары іздестірілуде. Қазақстан өсімдік әлемінің бай қорының табиғи және арнайы өсірілген өсімдіктердің аз бөлігі медицинада қолданылады, әрі қазіргі кезде олардың химиялық құрамын зерттеу маңызды мәселеге айналып отыр. Бұған қарамастан өсімдіктер құрамын химиялық зерттеу жұмыстарын, өсімдіктен бөлініп алынған заттарға бағытталған химиялық модификациялар жүргізу жолымен биологиялық белсенді туындылар алу ғылыми және практикалық тұрғыдан өте маңызды мәселелер болып табылады. Осыған орай, Орта Азия елдерінде кең таралған *Glaucium* Mill. туысты өсімдіктерінің негізгі құрам бөлігі - апорфинді алкалоидтардың химиялық құрамы бойынша әртүрлілігі мен күрделілігіне байланысты бағытталған синтез үшін қызықты объект ретінде, сонымен қатар полифункционалды циклді жүйелердің реакциялық қабілеттілігін, стереохимиясын және биомиметикалық трансформациясын зерттеуде химиктердің назарын қызықтыратын алкалоидты қосылыстар қатарына жатады.

Апорфинді алкалоидтардың негізінде бағытталған синтездерді жүргізу - жаңа эффективті заттарды алу, сонымен қатар биоорганикалық және фармацевтикалық химияның «құрылым-биобелсенділік» тәрізді іргелі проблемаларын зерттеу болып табылады.

Оңтүстік Қазақстан территориясынан жиналып алынған *Glaucium* Mill. өсімдіктерінен бөлініп алынған апорфинді алкалоид - глауцин молекуласы негізінде жаңа гетероатомды - амин және суда еритін тұздарының туындыларын синтездеу, алынған қосылыстардың биологиялық белсенділіктерін зерттеу жұмыстың тақырыбын өзекті етеді.

**Зерттеудің жаңалығы мен тәжірибелік маңызы.** Оңтүстік Қазақстан территориясында өсетін сары мүйізкөкнәр өсімдігінің құрамынан белгілі апорфинді алкалоид - глауцин бөлініп алынды.

Бөлініп алынған алкалоид глауцин негізінде оның **жаңа 5 туындысы** синтезделінді.

Бөлініп алынған және синтезделген қосылыстар молекулаларының құрылыстары УК-, ИҚ-, <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- ЯМР - спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгенқұрылымдық талдау әдістерімен дәлелденілді.

**Алғаш рет** глауцин молекуласының Манних реакциясы негізінде аминді туындылары синтезделіп алынды.

Глауцин алкалоиды негізінде суда еритін тұздарын синтездеу жолы арқылы төртіншілік аммоний тұздары синтезделінді.

**Алғаш рет** глауцин метилиодиді және 6,7-дегидроглауцин туындыларының кеңістіктегі құрылысы рентгенқұрылымдық анализ әдісі арқылы зерттеліп, дәлелденді.

Сары мүйізкөкнәр (*Glaucium flavum* Mill.) өсімдігінен бөлініп алынған глауцин алкалоиды молекуласының және оның жаңа туындыларының биологиялық белсенділіктері зерттелінді:

Диэтиламинметилдегидроглауцин туындысының бактерияға қарсы белсенділігі;

Глауцин метилиодидінің анальгеттік белсенділігі;

Морфолинметилдегидроглауцин және диэтиламинметилдегидроглауцин туындыларының көксінге қарсы белсенділіктері;

Морфолинметилдегидроглауцин және диэтиламинметилдегидроглауцин туындыларының трихомонадқа қарсы белсенділіктері.

**Проблеманың зерттелу дәрежесі.** Физиологиялық белсенді алкалоидтар мен азотты гетероциклдердің кең көлемде қолданулары және синтетикалық мүмкіндіктері көптен бері ғалымдардың қызығушылықтарын туғызып отыр. Алкалоидтар химиясы жайлы ауқымды мәліметтер А.П. Орехов және оның әріптестерінің еңбектерінде (А.П. Орехов, Химия алкалоидов. М.:3-е изд., перераб. и доп., АН СССР, 1937-1955), Р.А. Коновалова, С.Ю. Юнусов (Журн. общ. химии, 1939-45) және бүгінгі күні алкалоидтар химиясы аумағында шет ел ғалымдарының Y. Hano, M. Slaytor, Zhong-Ze Ma, S. Siddiqui алкалоидтардың синтездері және фармакологиясы (Phytochemistry, 1971, Heterocycles, 1989), Atta-ur-Rahman «Handbook of natural products data» (H. E.J. Research Institute of chemistry, University of Karachi, Pakistan 1990-1994) жұмыстарында келтірілген. Сонымен қатар Өзбек және Ресей ғалымдарының еңбектерінде (С.Ю. Юнусов, Алкалоиды. Т.: ФАН, 1981, Итоги исследования алкалоидоносных растений. Под ред. Х.Н. Арипова, Т.: ФАН, 1993, Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Под ред. д.х.н. В.Г. Карцева и акад. Г.А. Толстикова М.: Иридиум-Пресс, 2001), ҚР БҒМ ҒК Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институтының ҰҒА акад., х.ғ.д., проф. Қ.Д. Піралиев өз әріптестерімен 4-оксипиперидиндердің химиялық айналымдары мен

реакцияларын зерттеу және глауцин алкалоиды негізінде комплексті қосылыстарды алу бағыттарында үлкен еңбектер жасады.

Оңтүстік Қазақстан Мемлекеттік медицина академиясында х.ғ.д., профессор А.К. Патсаев және әріптестері глауцин алкалоиды молекуласына тиофосфорлау реакцияларын зерттеу бағытында еңбектер жасаған.

Алкалоидтар химиясын зерттеу жұмыстары бойынша Жауапкершілігі шектелген серіктестік «Қазақстан Республикасы органикалық синтез және көмір химиясы институтында» Ұлттық Ғылым Академиясының академигі, х.ғ.д., профессоры А.М. Ғазалиев пен оның әріптестерінің еңбектерін (1990-2008), Қазақстан Республикасы Білім және Ғылым Министрлігі «Фитохимия» Ғылыми-өндірістік орталығы» Акционерлік қоғамында х.ғ.д., профессор А.Д. Кагарлицкий мен х.ғ.д. Л.А. Кричевскийдің еңбектерін атап өтуге болады.

Дегенмен, көп жылдық ізденіс жұмыстарын ескере отырып, алкалоидтар химиясын зерттеу облысында көптеген мәселелердің шешілмегендігі ғылыми зерттеу жұмыстарын одан әрі дамытуға себеп болып отыр.

**Жұмыстың мақсаты** - Глауцин алкалоиды негізінде төртіншілік тұздардың синтезін іздестіру және синтездеу, алыну жолдарының зертханалық регламентін құрастыру болып табылады.

**Жұмыстың мақсатына сәйкес алға қойылған міндеттері:**

1. Сары мүйізкөкнәр (*Glaucium flavum* Mill.) өсімдігінен глауцин алкалоидын теориялық тұрғыда бөліп алу;
2. Глауцин алкалоиды негізінде химиялық түрлендірулер жүргізу, нәтижесінде теориялық тұрғыда аминді туындыларды синтездеу;
3. Синтезделген туындылар молекулаларының құрылысын қазіргі заманғы физика-химиялық әдістермен дәлелдеу;
4. Теориялық тұрғыда глауцин алкалоидының аминді туындыларын синтездеп алу жолының зертханалық регламенті құрастыру;

# **1 АПОРФИНДІ АЛКАЛОИДТАР: БӨЛІП АЛУ, СИНТЕЗ, ҚҰРЫЛЫМЫ ЖӘНЕ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ**

Қазіргі уақытта дәрілік препараттар және биологиялық белсенділігі жоғары экологиялық қауіпсіз қосылыстар алу биоорганикалық химияның негізгі мақсаты. Осыған орай, органикалық синтез - синтетикалық және өсімдік шикізатынан барлық мүмкін болатын препараттарды өндіруде үлкен жетістіктерге жетуде. XIX ғ басында алғаш өсімдіктер негізі, жоғары физиологиялық белсенділікке ие, алкалоидтар ашылды. Алкалоидтар көптеген ғылым аймақтары мамандарының көңілін аудартады, оларға деген қызығушылық күннен-күнге олардың белсенділіктеріне, құрылысының күрделілігіне байланысты артуда.

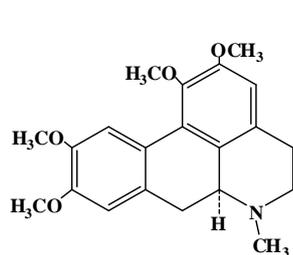
Алкалоидты өсімдіктер дәрілік өсімдіктер ретінде маңызды саналады, әрі химиялық жағынан толық зерттелмеген. Сол себепті алкалоидтарды бөлу, бағытталған зерттеулер жүргізу, олардың шикізат көзін ұлғайту, химиялық қасиеттерін және биологиялық белсенділіктерін зерттеу, химиялық модификациялар негізінде жаңа дәрілік препараттар алудың технологиясын жасау химия ғылымдарының өзекті және маңызды мәселесі болып табылады. Осындай өзекті мәселелерді шешу үшін Қазақстан Республикасының Білім және Ғылым Министрлігі Ғылым Комитеті «Фитохимия» Халықаралық ғылыми - өндірістік холдингі» Акционерлік қоғамында ғылыми ізденістер Республикалық дәрежедегі ізденіс зерттеулерінің бағдарламалары және қолданбалы зерттеулер бағдарламалары негізінде жүзеге асырылуда.

## **1.1 Апорфинді алкалоидтардың өсімдік құрамында таралуы және классификациясы**

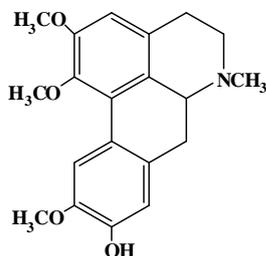
Алкалоидтар гетероциклді қосылыстардың жаңа кластарының бастапқы өкілдері болып табылады. Олардың ұйқастары мен туындыларының синтезі олардың табиғи үлгілерінен де өте бағалы саналады [1-3]. Бұл жағдайда изохинолинді, морфинанды, апорфинді алкалоидтар және олардың орынбасушыларының тарихын зерттеу өте қызықты. Жалпы алкалоидтар классификациясы бойынша академик А.П. Орехов көміртекті - азотты циклдің ерекшелігіне немесе молекуладағы азот атомының орналасуына байланысты алкалоидтарды бірнеше топтарға жіктеген [4]. Алкалоидтар өсімдік құрамында өте аз шамада, кейде 1-2 % (өсімдік шикізатының құрғақ массасына шаққанда) кездеседі [5-7].

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.

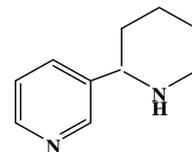
Медициналық практикада кеңінен қолданылатын Қазақстан өсімдіктерінен алынған бірнеше алкалоидтар белгілі, атап айтқанда, сары мүйізкөкнар және сасық маралоты өсімдіктерінен глауцин (1), изокоридин (2), итсигек өсімдігінен анабазин (3), кәдімгі адыраспан өсімдігінен пеганин (4), барбаристан берберин (5) және т.б. [8-11].



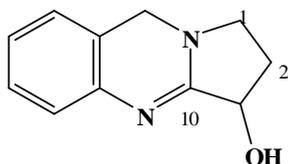
(1)



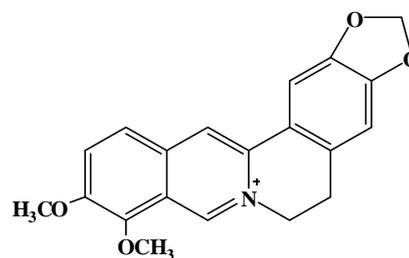
(2)



(3)



(4)

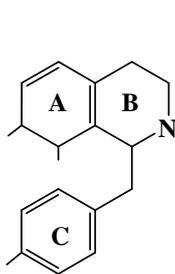


(5)

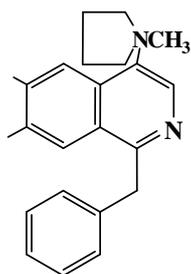
Олар өсімдік құрамының барлық мүшелерінде және жекелеген мүшелерінде кездеседі.

Маралоты (*Thalictrum* L.) өсімдігі әлемде кеңінен таралған әрі халықтар медицинасында қолданылады. Оның құрамындағы алкалоидтар 7 топтарға жіктеледі: изохинолиндер, павиндер, бисбензилизохинолиндер, апорфиндер, апорфин - бензилизохинолиндер, протобербериндер, протопиндер.

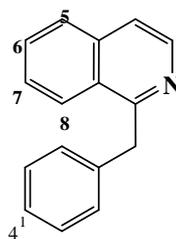
Изохинолиндер *Papaveraceae*, *Ranunculaceae*, *Magnoliaceae*, *Berberidaceae* және *Rhamnaceae* тұқымдас өсімдіктерінде де кездеседі. Олар бензилизохинолинді, апорфинді, фталидизохинолинді, және спиробензилизохинолинді, павинді, морфинанды, протоберберинді типтерге жіктеледі. Олардың ішінде бензилизохинолинді алкалоидтар 5 топтарға бөлінеді (6-10) [12-19].



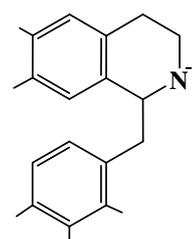
(6)



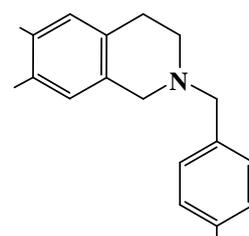
(7)



(8)

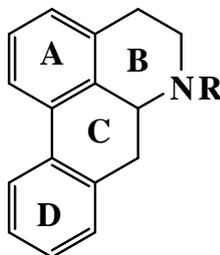


(9)



(10)

1-Бензилизохинолиндер тобының негізгі құрылымы үш сақинадан (А, В және Д) тұратын конденсирленген жүйеден құралады. Көптеген 1-бензилизохинолиндер гидрленген изохинолинді сақинадан, яғни 1,2,3,4-тетрагидротуындылардан тұрады. Ал изохинолинді алкалоидтардың негізгі бөлігін апорфиндер құрайды. Барлық апорфиндер (11) түрінде құрылысты және ди-, үш-, тетра-, пента- алмасушылары болады [20].



(11)

Бұл топ алкалоидтары төрт сақиналы (А,В,С,Д) конденсирленген жүйеден құралып, А және В ядроларын түзеді. Апорфиндердің тотыққан туындылары- оксоапорфиндерде, изохинолинді ядро толық ароматты түрде болады. С-7 атомындағы барлық окси топтар С сақинасында орналасады. Ал, орынбасушылар (гидроксилді, метоксилді, метилендиокси топтары) А, В, Д сақиналарында орналасуы мүмкін. Барлық алкалоидтардың метилендиокси топтары А және Д сақинасында локалданған [21-23]. Орынбасушылар топтарының саны және олардың орналасу жағдайларына байланысты апорфинді алкалоидтар бес топқа жіктеледі:

- 1 Д сақинасында алмаспаған апорфинді алкалоидтар;
- 2 Д сақинасында моноалмасушылар;
- 3 С-1, С-2, С-9, С-10 және С-1, С-2, С-10,С-11 тетраалмасушылар;
- 4 пента алмасушылар;
- 5 гликоалкалоидтар.

## 1.2 Апорфинді алкалоидтар биосинтезі және метаболизмінің мүмкін жолдары

Алкалоидтар өсімдік клеткасында алмасу кезінде басты ерекшелігі зор өнім болып табылады. Алкалоидтарды зерттеудегі басқа аспекті болып оларды хемотаксономияларда қолдану саналады. Қазіргі уақытта алкалоидтылықты хемотаксономиялық белгі ретінде бөлек таксондарды сипаттау үшін қолданады.

Алкалоидтарды биохимиялық зерттеу екі негізгі бағыт бойынша жүреді: интактылы өсімдіктердегі биосинтез және олардың метаболизмі. Алкалоидтар биосинтезінде алкалоидтар көмегімен, мысалы өсімдіктерде пиридин сақинасының түзілу жолын, тотығу-тотықсыздану реакцияларында биогенезбен байланысты коферменттер құрылысын анықтау,

фосфопиродоксал және амин қышқылдарының екінші метаболикалық айналуы және өсімдіктер клеткасының алмасуы жүзеге асады.

Алкалоидтар негізіне гетероциклді метилдеу, молекулада бұл функционалдық топ және оның түзілуі біріншілік метилдеу реакциясы нәтижесінде, сонымен бірге трансметилдеу реакциясы нәтижесінде зерттеледі.

Алкалоидтар биосинтезі декарбоксилдеу, қайта аминдеу және амин қышқылдарының және диаминдердің тотығу дезаминдеуі, біріншілік метилдеу, сонымен бірге метил тобын көшіру (трансметилдеу), циклизация, конденсация реакциялары тәрізді маңызды процестерді қамтиды. Алкалоидтар биохимиясын зерттеудің екінші бағыты өсімдіктердегі метаболизм саналады.

Алкалоидтар биохимиясы және физиологиясын зерттеудің барлық жиынтығы алкалоидтар метаболизмінің басқа өсімдіктер клеткасындағы алмасу процестерімен байланысын шешудегі басты өзекті мәселені құрайды.

Изохинолинді алкалоидтар биосинтезі кезінде олардың бастапқы бастаушысы болып тирозин және оның гидроксил және декарбоксил туындылары дофамин саналады [24,25]. Өсімдіктерде дофамин тирозинді гидроксилдеу жолы арқылы түзіледі. Мұнда фермент тирозинді фенолазаға дейін тотықтырады. Фенолазаның метаболикалық айналуы екі бағыт бойынша жүреді: дофаминге дейін декарбоксилдеу немесе трансаминдеу. Тиразин, дофамин және фенолаза изохинолинді топ алкалоидтарының ғана бастаушылары емес, сонымен бірге биосинтезге кетокарбон қышқылы, пирожүзім (ПВК) және 4-оксипирожүзім қышқылдары қатысады.

1-Бензилизохинолиндердің алғашқы бастаушылары тирозин, дофамин және олардың туындылары. 1-Бензилизохинолиндердің биосинтезі кезінде дофамин негізінде тек изохинолинді ядро түзіледі. Ядромен қатар олардың молекуласының құрамына бензилді фрагмент де жатады [26,27]. Олардың құрылысының негізін құрайтын көміртекті қаңқасы C<sub>6</sub>-C<sub>2</sub> фрагменттер конденсациялары нәтижесінде түзіледі. Мұндай конденсацияға дофаминнің 4,5- диоксифелил-ПВК-мен конденсациясы жатады, нәтижесінде норлауданозолинкарбон қышқылы түзіледі. Бұл конденсация *in vitro* жағдайында қалай жүрсе, *in vivo* да солай жүреді. Келесі сатыда норлауданозолинкарбон қышқылы тотығу декарбоксилдеуге ұшырап нәтижесінде норлауданозолин (**12**) түзеді. Түзілген норлауданозолин О- және N-метилдеуге ұшырап 4-О- метилнорлауданозолин түзеді [28].

Метилдеу кезінде С-6 немесе С-7 атомдарында 4-О-метилнорлауданозолин изохинолинді алкалоидының биосинтезінің жүретін реакцияларының бір тармағы арқылы өтеді. Мұнда С-7 атомындағы окси топ С-6 атомындағы окси тобының метилденуіне жол бермейді.

С-6 және С-7 метилдеу нәтижесінде алкалоидтар екі жол (А,В) норретикулин (**13**) және норпротосиноменин (**14**) арқылы синтезделеді [29].

Апорфиндер биосинтезінде 1-бензилизохинолинді алкалоидтар жағдайы тәрізді, дофамин изохинолинді ядроны түзуге ғана қатысады (А және В сақинасы), ал тирозин Д сақинасын түзеді [30]. Бензилизохинолинді алкалоидтары бастаушыларының барлығы да апорфиндер үшін де саналады.



алкалоидтарға басты орынды норлауданозолин (12) туындылары - норретикулин (13), норпротосиноменин (14) және ретикулин (18) беретіні анықталған. Ретикулин (18) және норретикулин (13) - изоболдин (19), изокоридин (2) және т.б үшін, ал норпротосиноменин (14) - глауцин (1) және дицентрин (16) үшін бастаушылар болып табылады. Норпротосиноменин (14) апорфиндер биосинтезі кезінде 2-О-диметилглауцин (15) және оксоглауцин (17) қосылыстары аралық өнімдер ретінде түзіледі [33].

(+)-Изоболдин (19) молекуласы - болдиннің (20) (+)-ретикулиннен (18) алынатын биосинтезі кезінде аралық өнімі болып табылады. Изокоридин (2) биосинтезін зерттеу үшін *Annona squamosa* өсімдігінде бастаушылар ретінде (±)-норориенталин, (±)-норретикулин (13), (±)-нортосиноменин (14), және (±)-ретикулин (18) алынады. Бұл жағдайда тек (±)-норретикулин (13) және (±)-ретикулин (18) изокоридин молекуласына (2) эффективті түрде енгізіледі. *Aquilegia* өсімдігіне (±)-N-<sup>14</sup>CH<sub>3</sub> ретикулин және (±)-3-<sup>14</sup>CH<sub>3</sub>-7-О-<sup>14</sup>CH<sub>3</sub> нортосиноминді енгізгенде, тек (±)-ретикулин (18) магнофлоринге дейін тікелей тотығу циклизациясымен түсетіндігі анықталған [34]. Биосинтезделген алкалоидтардың еселі гофманды айырылуы барлық радиоактивтілік (>90 %) N-CH<sub>3</sub> топқа жиналғанын көрсетеді. Дицентрин (16) және глауцин (1) алкалоидтарының биосинтезі - норпротосиноменин (14) арқылы жүретіні анықталған: мысалы, *Dicentra eximia* өсімдігіндегі дицентрин (16), глауцин (1) алкалоидтарының биосинтезі кезінде ретикулин (18), норретикулиннің (13) қатыспағандығы анықталған. Глауциннің (1) норпротосиномениннен (14) биосинтезі жолының аралық өнімі (+)-болдин (20) болып табылады.

Биогенетикалық апорфинді скелет бензилизохинолин молекуласында С-8 және С-2<sup>1</sup> атомдары арасындағы байланысты құру арқылы жүреді. Тотығушы фенилды топтың орналасу жағдайына байланысты апорфинді гетероцикл биосинтезі 3 механизммен өтуі мүмкін (А,Б,В). Апорфиндер метаболизмі үшін О-метилдеу, трансметилдеу, метилендиокситоптар түзу реакциялары тән болғандықтан, биосинтездің соңғы өнімдерінде бұл фенилды топтар сақталмайды [35].

Егер бензилді фрагмент молекуласында гидроксид топ С-4 атомында орналасса, онда фенолды тотығу кезінде жұптаспаған электрон С1<sup>1</sup> атомында болады және циклдену процесінен кейін спироциклді жүйе түзіледі. Кейбір өсімдіктерде бұл процесс алғашқы стадиясында толығымен немесе біртіндеп аяқталады. Мұндай скелетті заттар проапорфинді деп аталатын алкалоидтар тобын құрайды [36].

Өсімдіктер организміндегі алкалоидтар биосинтезінің тікелей эксперименттік дәлелі болмаса да, химиялық өзгеру жолымен биосинтезінің негізгі гипотезалық схемасы толықтырылуы мүмкін.

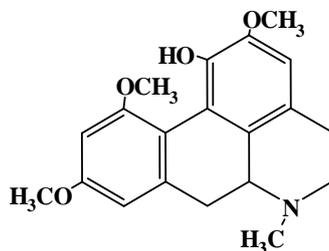
Алкалоидтардың ерекше қасиеттерінің бірі олардың молекуласында гетероциклдар және ароматикадан басқа да әр түрлі функционалды топтардың қатысуы болып табылады. Олардың ішінде ең көп тарағандары О- және N - метилді топтар. Қазіргі көзқарастарға сәйкес биологиялық метилдеу екі түрлі жолдармен жүретіні белгілі:

1) метил тобын донордан акцепторға тасымалдау арқылы трансметилдеу реакциясы;

2) метил тобына дейін тотықсызданатын бір көміртек қалдығы есебімен метилдеу реакциясы.

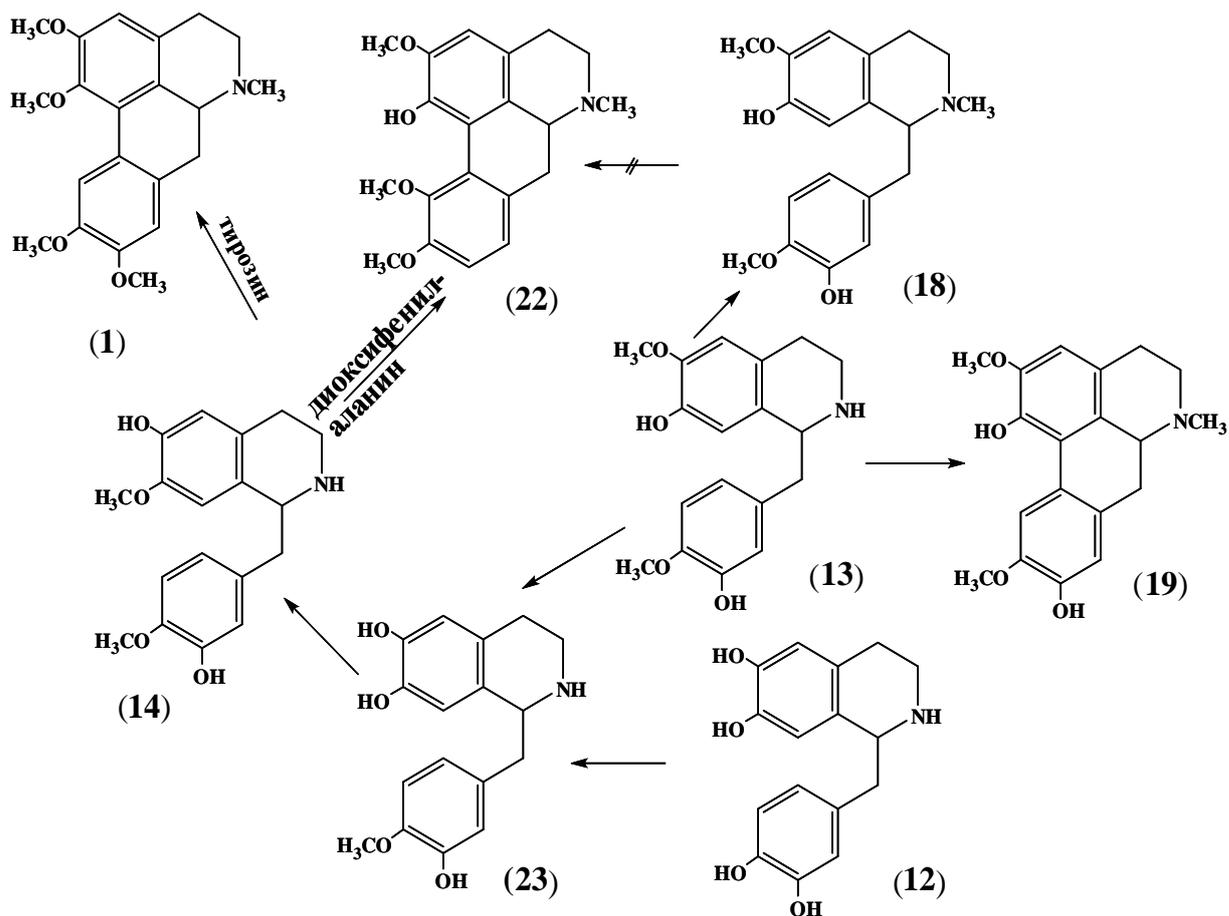
Апорфиндер биосинтезі кезінде О- метилдеу жүреді. Глауцин (**1**) алкалоидының изоболдин (**19**) алкалоиды есебімен түзілуі көбінесе мына тәртіп бойынша өтеді: біріншіден Д сақинасындағы С-10 атомындағы окситоп, содан соң А-сақинасындағы С-1 атомындағы окситоп метилденді. Изоболдин (**19**) алкалоиды молекуласының Д сақинасындағы С-10 жағдайында О-метилдеу оны басқа апорфинді алкалоид - таликмидинге (**21**) айналуына әкеледі [37].

Егер бір алкалоид молекуласында О-СН<sub>3</sub> және N-СН<sub>3</sub> топтары да бар болса, онда алғашқыда О- метилдеу, сонан соң N- метилдеу реакциялары жүреді.



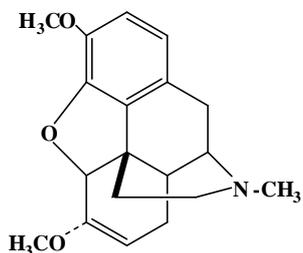
(21)

Метилдеу процесінде тирозин және диоксифенилаланин бастаушылар ретінде қолданылады. Биосинтез бағыты метил тобының орналасу жағдайымен анықталады. Егер екінші СН<sub>3</sub>-тобы норлауданозолиннің монометил эфиріндегі С-7 атомына фенилэтиламин тобын енгізсе, онда келесі циклизация екі жолмен: С-8 және С-2 атомдары арасында коридин (**22**) түзу арқылы немесе С-8 және С-2 атомдары арасында глауцин (**1**) түзу арқылы жүреді, ал С-6 жағдайында 4-О-метил норлауданозолин (**23**) метилденуі норретикулиннің (**13**) түзілуіне әкелетіні 2-суретте көрсетілген.

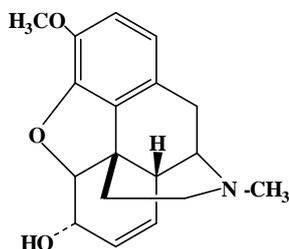


Сурет 2 - Апорфинді алкалоидтардың метилдеу кезінде бағыттаушы рольдерінің сызбанұсқасы

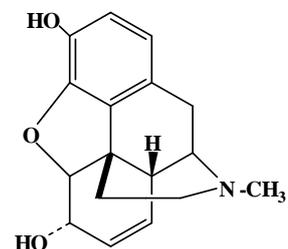
Алкалоидтар биосинтезінде метилдеумен қатар деметилдеу реакциясы да маңызды орын алады [38]. О- деметилдеу - тебаин (24) алкалоиды молекуласын кодеин (25) молекуласы және морфин (26) алкалоиды молекуласына айналдыру жолында өте маңызды саналады.



(24)



(25)



(26)

Деметилдеу нәтижесінде тотығу арқылы глауцин (1) негізінде оксоглауцин (17) биосинтезі өтеді. Бұл жағдайда глауциннің С-6а және С-7 атомдарында тотығу және N-деметилдеу алғашқы реакциялар болып табылады [39]. Алкалоидтарды метилдеу және деметилдеу осы класс өкілдерінің функциялық топтарының метаболикалық белсенділігінен тәуелді

болады. Метилдеу реакциясы алкалоидтардың тек метаболикалық белсенділігін ғана емес, сонымен бірге олардың улылығын да азайтады.

### 1.3 Апорфинді алкалоидтардың биологиялық белсенділіктері

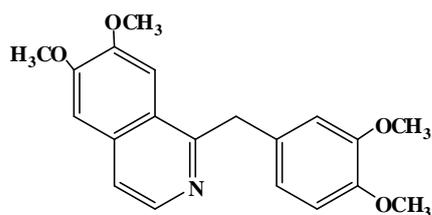
Өсімдіктерді химиялық зерттеу жұмыстары медицинада, сол сияқты ауыл шаруашылығында кеңінен қолданылатын жаңа органикалық негіздер түрлерінің ашылуына әкеледі. Алкалоидтар химиясына қызығушылықтардың артуының себебін олардың табиғи қосылыстар ішіндегі биологиялық белсенділіктерінің әртүрлілігімен түсіндіруге болады. Атап айтқанда, фунгицидті, бактерицидті және инсектицидті сапада, антихолинэстеразды, ұйықтатқыш, дірілдеп-қалшылдау ауруына қарсы, седативті, бұлшық етті босату, ревматизмге қарсы, гипотензивті, тыныс органдарын кеңейтуші, сары суды айдауға, диуретиктік, малярияға қарсы қасиеттерімен және моноаминоксидазды ингибиторлаушы қасиет, орталық нерв жүйесіне әсер ететіндігі, өсімдіктің өсуіне регулятор ретінде, астмаға қарсы және қабынуға қарсы белсенділік көрсететіні, холинэстеразға қарсы сапалық препарат ретінде, алдыңғы беткі жүйке невритін емдеуге, желке остеохондрозына қарсы қолданылатыны белгілі [40-42].

Олар фармакологиялық қасиетіне байланысты әртүрлі құрылысты: изохинолинді, индолды, дитерпенді, хинолинді, стероидты, хиназолинді, құрамында күкірт атомы бар және т.б. алкалоидты топтар қатарына бөлінеді, әрі бағалы медициналық препараттар алуға мүмкіндік береді [43]. Алкалоидты препараттар тез әсер ететін, әсіресе жүрек - қан тамырлары аурулары үшін маңызды болып табылады. Мұндай алкалоидты табиғатты препараттар қатарына морфин, хинин, папаверин, эфедрин, раунитин, атропин, глауцин, пахикарпин, бревиколлин және т.б. жатады.

Дәрілік препараттардың фармакологиялық әсері қатаң түрде анықталған биохимиялық реакциялар қосарланған реакциялар жүйесінен тәуелді болады. Сондықтан алкалоидтарды зерттеу - ауыру кезінде алмасу процесі бұзылған жағдайда бұл қосылыстар механизмінің адам организміне әсерін зерттеу жолы перспективті болып табылады. Алкалоидтарды медицинада қолдану әр жыл сайын әр түрлі болуда.

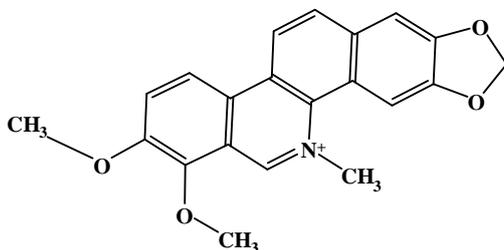
Медициналық практикада изохинолинді алкалоидтар топтары тетрагидроизохинолин, бензилизохинолин, фенантренизохинолин, дибензилизохинолин, бензофенантридин, протопин, апорфин туындылары ретінде кеңінен қолданылады. Глауцин алкалоиды (1) жануарларда дірілдеп-қалшылдау эпилептикасын тоқтатуға әлсіз наркоз туғызады, әрі жүрек қан тамырларына депрессивті әсер көрсетеді. Глауцин алкалоиды (1) негізінде алынған глауцин гидрохлориді пульмунологиялық ауруларға: асқын бронхит, өкпе абсцессінде, өкпенің фиброзды - мильы туберкулезінде, экссудативті плевритте қолданылады. Дибензилизохинолинді алкалоидтар, тубокурарин хлорид формасында қолданылады [44]. Төртіншілік бисбензилизохинолин туындылары бұлшық ет тканінің тонусын төмендетеді, әрі медицинада

миорелаксанттар ретінде белгілі. Хирургияда тубокурарин - хлорид ацетилхолин рецепторларымен әсер ету жолдары арқылы жүйке бұлшық ет берілімдерін бекітеді. Оны шизофрения терапиясында кеңінен қолданады [45]. Бистөртіншілік негіздердің белсенділіктері олардың негізділігінен тәуелді болады. Бензилизохинолиндердің негізгі өкілі- папаверин (27) алкалоидының аз мөлшері ұйықтатуға, ал көп мөлшері организмде тетаникалық эффектiнiң түзілуіне әкеледі. Сонымен қатар ол спазмолитикалық, анальгетті әсер көрсетеді. Берберин (5) алкалоиды жоғары фунгицидті қасиетімен ерекшеленеді [46,47].

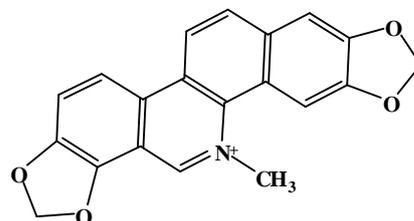


(27)

Хелеритрин (28) және сангвинарин (29) алкалоидтары қабынуға қарсы және бактерицидті әсерлерімен ерекшеленеді. Сангвиритрин препараты микробқа қарсы, антихолинэстеразды, антиоксидантты белсенділіктерімен медицинада кеңінен қолданылады [48].



(28)



(29)

Морфин (26) және оның аналогтары наркотикалық анальгетиктер ретінде белгілі, олар нейрондарды басады, сонымен бірге жүйке жүйесін тоқтату ретінде әсер көрсетеді, мұны қолдану барысында естің әлсізденуі байқалады. *Thalictrum sesile* өсімдігінде кездесетін лириоденин және талифарозин алкалоидтары жоғары цитотоксикалық белсенділік көрсетеді [49,50].

Апорфин туындылары көптеген дәрілік препараттардың тұрақтылығын ұзартады, әрі өздері улылығының өте төмен болуымен ерекшеленеді. Сонымен қатар *Rollinia mucosa* құрамында кездесетін N-метоксикарбонилапорфиндер жоғары антиагрегантты белсенділікке ие екендігі анықталған. (R)-11-фенилапорфиннің серотоноин 5HT<sub>7</sub>-рецепторының селективті антогонистері болып табылатындығы зерттелген [51,52]. Оксоизоапорфиндер және бензофенантридинді алкалоид туындылары өте жоғары цитотоксикалық, ал апорфиндердің ацетил туындылары

антиоксидантты белсенділіктер көрсетеді [53]. Осындай биологиялық белсенділіктерінің әртүрлі болуы бұл класс өкілдерін зерттеуге деген ғалымдардың қызығушылығын тудырады.

#### **1.4 Апорфинді алкалоидтарды физикалық әдістермен зерттеу (УК-, ИҚ-, ПМР-спектроскопия, масс-спектрометрия)**

Қазіргі уақытта апорфин туындылары құрылыстарын дәлелдеу үшін спектралды әдістер кеңінен қолданылады. Бензилтетрагидроизохинолин туындыларының УК- спектрінде 280-285 нм облысында максимум сіңірілуі, яғни метокси топтың метилендиокси тобына ауысқандығын көрсетеді. Олардың УК спектрі бензилтертрагидроизохинолин туындыларына қарағанда күрделі болады .

Апорфинді алкалоидтарды зерттеуде УК-спектрі үш топқа бөлінеді:

1. Д сақинасында моно орынбасушылар, бір максимум 270-280 нм ( $\lg \epsilon \sim 4,3$ ) және 310-320 нм ( $\lg \epsilon \sim 3,3$ );
2. 1,2,9,10 орынбасушылары бар алкалоидтар максимум сіңірілуі 280-284 және 303-310 нм ( $\lg \epsilon \sim 4,2$ );
3. 1,2,10,11 орын басушылары бар алкалоидтар максимум сіңірілуі 268-272 нм( $\lg \epsilon \sim 4,20$ ) және төмен интенсивтілігі 303-310 нм ( $\lg \epsilon \sim 3,80$ ).

Дегидроапорфиндер УК- спектрінде С-11 орынбасушы жоқ болған жағдайда қосарланған жүйенің күшті сіңірілу жолағы 220-222, 262-264, 293-302, 335-341 нм ( $\lg \epsilon \sim 4,37-4,56$ ; 4,66-4,97; 3,85-3,87; 4,02-4,50). 281-282 нм облысында 1,2-метилендиокси-3-метоксиоксоапорфинді жүйе үшін максимум болып табылады. 1,2,3,9,10-Алмасушы апорфиндер УК- спектрінде сіңірілу жолақтары 200-210, 280-290, 304-306, 315-318 нм облыстарында сипатталады [3,12]. Байкалин және байкамин алкалоидтарында қосымша 242-246 нм максимум болады. N-Оксидтерге үш максимум 226, 282, 306-308 нм тән. Үшіншілік 7-оксоапорфиндер УК- спектрінде, егер ол қышқылда түсірілсе батохромды жылжу, ал төртіншілік оксоалкалоидтар үшін - гипсохромды жылжу байқалады. О-оксоапорфиндер 250-252, 282-289, 364, 456-500 нм облыстарында, ал дегидроапорфиндерде екі максимум 267, 337 нм байқалады.

ИҚ- спектрінде 7-оксоапорфиндер үшін карбонилді топ  $1650 \text{ см}^{-1}$  жұтылу жолағын береді. Бифенил жүйесінің апорфинді ядроға болуы үш сіңірілу жолақтарымен  $1500, 1580, 1600 \text{ см}^{-1}$  сипатталады. 1,2,11-орынбасушылары бар алкалоидтар өте төмен жиілікте сіңіріледі [55]. Дегенмен, С-1, С-2, С-10 орын басушыларының тербелу жиіліктері жоғары болады. Сіңірілу жолағының интегралды интенсивтілігінің қосындысын өлшеу глауцин (**1**) типті алкалоидты коридин (**22**) типінен ажыратуға мүмкіндік береді. Екінші типті алкалоид сіңірілу жолағының интегралды интенсивтілігінің қосындысы төмен мәнге ие және С-1, С-11 орынбасушылар аралығындағы ішкі молекулалық сутектік байланыс сипатынан тәуелді болады. Фталидизохинолинді алкалоидтар ИҚ- спектрінде карбонилді топ  $1750-1775 \text{ см}^{-1}$  жұтылу жолағын береді [56]. Апорфиндерде гидроксилді топ (ОН)  $3200-3600 \text{ см}^{-1}$ ,

ароматты метокси топ  $2830-2860\text{ см}^{-1}$ , метилендиокси тобына тән сіңірілу жолақтары  $1020-1040\text{ см}^{-1}$  облысында байқалады. Апорфинді алкалоидтар О-ацетилді туындыларында күрделі эфир карбонил тобына тән сіңірілу жолағы  $1750-1770\text{ см}^{-1}$  облысында көрінеді. Дегидроапорфиндерде  $1570-1610\text{ см}^{-1}$  облысы аймағында сіңірілу жолағы тән. Оксоапорфинді алкалоидтарда карбонилді сіңірілу жолағы  $1625-1675\text{ см}^{-1}$  облысында көрінеді [57].

ЯМР спектрі бойынша N-метил тобының сигналы 2,35-2,55 м.ү. көрінеді. C-1 және C-11 метокси топтарының сигналдары (C-2, C-3, C-9, C-10) 3,70-3,90 м.ү. аймақтарында күшті өрісте көрінеді. 3,40-3,75 м.ү. облыстарында C-1, C-2 жағдайларындағы метилендиокси топтарының протондары кватрет түзеді, ал басқа жағдайларда олар әдетте синглет түрінде байқалады.

C-1 және C-11 ароматты протондар сигналдары оттекті орынбасушылар болған жағдайда әлсіз өріске 7,80-8,25 м.ү. жылжиды [58]. C-1 және C-11 оттекті орынбасушылар болмаған жағдайда протон сигналдары 8,87-7,09 м.ү. көрінеді [59]. Егер C-1, C-2 жағдайында метилендиокси тобы болса, C-11 протонының химиялық жылжуы 7,47-8,00 м.ү. аралығында болады. C-8 протон сигналының химиялық жылжуы 6,70-7,35 м.ү. аймағында болады. Метиленді және метинді протондар күрделі мультиплет түрінде 3,0-4,0 м.ү. облысында көрінеді. 4-Гидрокси апорфиндер псевдоаксиальды бағыттау бойынша гидроксилді топтың геминалды протоны триплет түрінде 4,50 м.ү.  $J=4-5$  Гц көрінеді. Псевдоэкваториалды бағыттау бойынша гидроксилді топтың сигналы кватрет түрінде 4,93-5,00 м.ү.  $J_1=10$  Гц және  $J_2=5,5$  Гц тең болады [60,61]. Анион спектріне гидроксил топты алкалоидтар C-1 және C-11 сигналдары 9,0 м.ү. әлсіз өрісте жылжиды. Егер апорфинді алкалоидтар құрамында әр түрлі ароматты сақинада орналасқан екі гидроксилді топтар болса, онда бірінші Д сақинасында орналасқан гидроксил тобы ионизирленеді, бұл негіз қосу барысында Д сақинасының протон сигналдарының күшті өріске жылжуынан көрінеді, әрі А сақинасындағы протондар сигналдары әлсіз болады. Апорфинді алкалоидтарда гидроксил топтарының орналасуын ацетил туындыларымен салыстыру арқылы анықтауға болады. Құрамында C-1 гидроксил тобы бар 1,2,9,10-тетраорынбасушы фенолды апорфиндерді О-ацетилдегенде, C-11 протондары диамагнитті жылжуға ұшырайды (0,45-0,57). Д сақинасындағы ОН тобы болған жағдайда ацетилдеу кезінде C-8 протон сигналы парамагнитті жылжуға ұшырайды және ( $\Delta\delta$ ) Н-11 және ( $\Delta\delta$ ) Н-8 ароматты протондардың орналасу жағдайынан тәуелді болады.

$\Delta^{6a}$ -дегидроапорфинді алкалоидтардың ЯМР- спектрі апорфиндер спектрінен ерекшеленеді. N-Метил тобының сигналы 2,98-3,10 м.ү. әлсіз өрісте, ал C-1 және C-2 метилендиокси топтарының протондары екі протонды синглет түрінде 5,90-6,20 м.ү. байқалады. Ароматты протондар сигналдары C-3 және C-8 апорфиндердегідей көрінеді. C-7 протон сигналы 6,43-7,10 м.ү. аймағында, ал C-11 әлсіз облыста 8,10-9,10 м.ү. аймақтарында әлсіз өрісте көрінеді.

О-Метилтальмин ЯМР-спектріне  $\text{NCH}_3$  тобы 2,10-2,20 м.ү. облысында екі сигнал түзеді. Ароматты және алифатты протондар сигналдары кеңейтілген синглет түрінде болады. 8-Н және 8'-Н протондарының

сигналдары екі протонды кеңейтілген синглет түрінде 6,00 м.ү. облысында әлсіз өрісте байқалады. 6'-ОСН<sub>3</sub> тобы (3,60 м.ү.) күшті өрісте байқалады, ал қалған метокси топтар 3,80 м.ү. көрінеді.

Апорфинді алкалоидтың бірі-гернандезин N-оксидінің ЯМР-спектрінде екі үшпротонды синглет 2,31, 3,65 м.ү. облыс аймақтарында байқалады. Біріншісі 2-NCH<sub>3</sub> сәйкес болса, екіншісі әлсіз өріске жылжыған, сол себепті оттегі атомы 2<sup>1</sup>-NCH<sub>3</sub> тобында орналасқан, ал 1,34 м.ү. аймағында сигналдар арасындағы аралық α-N-оксидіне тән [49]. С-7 топтағы 6'-ОСН<sub>3</sub> тобының сигналы 3,27 м.ү. бірдей ассиметриялық орталығының конфигурациясын көрсетеді. С-1-Н S-конфигурациялы болса, онда гернандезин SS-конфигурациялы, изогернандезин алкалоиды R-конфигурациялы (3,56, 6'-ОСН<sub>3</sub>) болады.

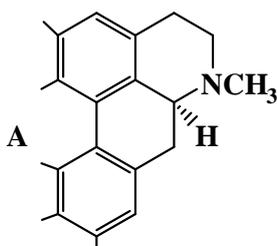
Тальзолидин және тализолин алкалоидтары оксианантин тобына жатады. Бұл алкалоидтардың ЯМР-спектрінде 2,44 (2-NCH<sub>3</sub>) және 2,49 (2'-NCH<sub>3</sub>) тән сигналдары байқалады. 8-Н протон сигналы 6,30 м.ү. әдеттегіден күшті өріске жылжығаны көрінеді.

Оксоапорфинді алкалоидтардың ЯМР- спектрі еріткіш табиғатына да байланысты болады. Мысалы, С-11 протон сигналы басқа ароматты протондар сигналдарымен салыстырғанда әлсіз өрісте байқалмайды.

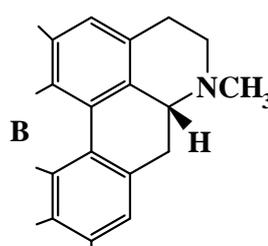
CF<sub>3</sub>COOH түсірілген оксолаурелин спектрінде С-5 және С-8 протон сигналдары С-11 (8.40 м.ү.) протон сигналына қарағанда әлсіз өріске жылжиды (8,77-8,64 м.ү.). Төртіншілік оксоапорфиндер спектрінде апорфиндерге қарағанда N-метил тобы әлсіз өрісте 3,50-5,30 м.ү. байқалады.

Жалпы алғанда, көбінесе барлық апорфинді алкалоидтар бифенилді жүйеде болады және ассиметриялық орталығы азот атомымен жақын орналасқан. Меншікті айналу белгісі алкалоидтардың абсолютті конфигурациясын анықтайды. Егер айналу оң айналымды болса, онда абсолютті конфигурация - S, ал сол айналымды - R конфигурация тән.

1,2,9,10-Тетраалмасушы апорфинді алкалоидтар S-конфигурациялы болады. Коттон интенсивті эффектісі 235-245 нм облысында молекула құрамындағы орынбасушы сипатынан тәуелді болмайды, яғни S сериялы алкалоидтар үшін оң, ал R сериялар үшін теріс эффекті тән. Апорфинді алкалоидтарда S-сериялар А конформациясын, ал R-сериялар-В конформациясын береді.



S-конфигурация



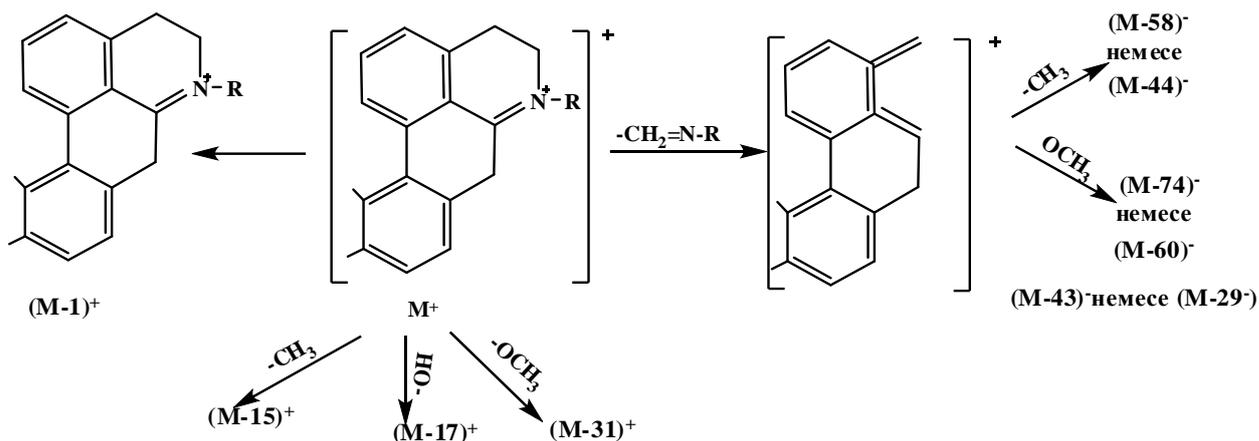
R-конфигурация

Бензилизохинолиндер ЯМР- спектрінде А және С сақиналарының метокси топтарының протон сигналдары 3,60-3,95 м.ү., ал ароматты протондар 6,65-7,45 м.ү. аймағында көрінеді. С-3 және С-4 протон сигналдары әлсіз өрісте бір протонды дублет түрінде (7,25-8,35 м.ү.,  $J=5,5$  Гц) байқалады. Бензилтетрагидроизохинолиндер спектрінде 6,7-орынбасушылар протон сигналдары С-7 атомындағы метокси топтары С-6 (3,75-3,80 м.ү.) атомымен салыстырғанда күшті өрісте орналасқан, С-8 ароматты протоны (5,95-6,35 м.ү.) С<sub>5</sub>-Н (6,50-6,60) қатысты орналасқан. 240-250 және 270-290 нм аралықтарында Коттон екі теріс эффектілерінің болуы R-конфигурацияны, ал оң эффектіде S-конфигурацияны көрсетеді [62]. I-топқа қатысты көптеген алкалоидтар құрылыстары спектроскопия әдістерімен дәлелденген [63]. А сақинасында орынбасушылардың болуы масс және ЯМР-спектрі мәліметтерімен, ал олардың өзара орналасуы Оверхаузердің ішкі молекулалық ядрлық эффектісін өлшеу арқылы анықталған. Бұл алкалоидтардың ЯМР-спектрінің ерекшелігі С-1 протонының сигналы ~4,0 м.ү. облысында кватрет түрінде байқалуы, С-8 жағдайындағы гидроксид тобының дезэкрандаушы әсерінен болады. Горчакоин, фетидин [64] және армепавин алкалоидтарының ЯМР- спектрлерін салыстыру барысында С<sub>1</sub>-Н алғашқы жағдайда ~0,3 м.ү. әлсіз өріске жылжиды. Алкалоидтардың II тобын аренин және макростоминнің N-оксиді [65] саналады. Бұл топтың маңызды сипаты, макростоминнің N-оксидінің масс- спектрометриялық фрагменттері белгілі N-оксидтер фрагментацияларынан ерекшеленеді. Екі N-оксидтердің масс-спектрлерінде молекулярлы иондардың максималды интенсивтіліктерінің болуы масс-спектрометрия кезінде изомеризацияға ұшырау мүмкіндігіне ие болатындығын көрсетеді. Бұған дәлел ретінде 200 °С вакуумде екі N-оксидтердің пиролизі жүргізілген және екі жағдайда да жоғары шығыммен бір өнім түзілген. Пиролиз кезінде Коуп бойынша қайта топтасу немесе гетероциклдің ұлғаюы жүруі мүмкін. Спектроскопия мәлімдемелерімен мұнда гетероциклдің ұлғаюы байқалады.

ЯМР- спектрі бойынша ацетокси-топтың геминалды протоны 6,27 м.ү. көрінеді. Гликомарин бензилизохинолин қатарындағы алғашқы гликоалкалоид [66] болып табылады. Оның құрылысы севанин және Д-глюкоза гидролизімен алу арқылы дәлелденген. Барлық алкалоидтар ЯМР-спектрінде Д сақинасының протондары 6,50-6,70 (8-Н) екі синглет, 7,50-8,00 м.ү. аймақтарында (11-Н) көрсетеді, дегидро- және 7-оксотуындыларында (11-Н) 8,28, 8,45-8,94 м.ү. әлсіз өріске жылжиды. NCH<sub>3</sub> тобы 2,24-2,49 м.ү. байқалады. ОСН<sub>3</sub> тобының сигналдары 3,90-3,70 м.ү., N-оксид 2,96-3,10 м.ү. облыстарында байқалады. Метилендиокси тобының 6,00 м.ү. аймағында сигнал формасы оның орналасу жағдайымен байланысты болады. 1,2-метилендиокси топ екі бірпротонды дублет түрінде 6,02 және 5,87 м.ү. аймағында, дегидро- және 7-оксоапорфиндерде 6,10, 6,65 м.ү. аймақтарында сәйкес көрінеді. 9,10-метилендиокси топ екіпротонды синглет түрінде 5,84 м.ү. облысында байқалады. Егер С-1 жағдайда ОН тобы орналасса, онда О-ацетилтуынды протоны С-11 күшті өріске жылжиды. Апорфин туындылары ЯМР- спектрінде Д сақинасындағы С-6<sup>1</sup> протонының химиялық жылжуы

бойынша алкалоидтарды  $\alpha$ - және  $\beta$ -формаға бөледі. В-Формада C-6<sup>1</sup> протоны 6,19-6,54 м.ү. аймақтарында C-5<sup>1</sup> протонына қарағанда өте күшті өрісте 6,92-7,08 м.ү. облысында көрінеді.  $\alpha$ -Формадағы C=C<sup>1</sup> протон сигналы 7,02-7,30 м.ү. C-5<sup>1</sup> 6,80-7,05 м.ү. қарағанда әлсіз өрісте байқалады [67].

3-Суретте масс-спектрометриялық фрагментация бойынша апорфиндерде M<sup>+</sup>, (M-1)<sup>+</sup>, (M-29)<sup>+</sup> немесе (M-43)<sup>+</sup> тән иондар шыңдары көрінетіні көрсетілген. Молекулада метокси және гидроксил топтардың болуы (M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, (M-OH)<sup>+</sup>, (M-OCH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> және M<sup>+</sup>-(R-N=CH<sub>2</sub>) ион шыңдарымен сипатталады [68].



Сурет 3 - Апорфиндер масс - спектрінде ион шыңдарының фрагменттері

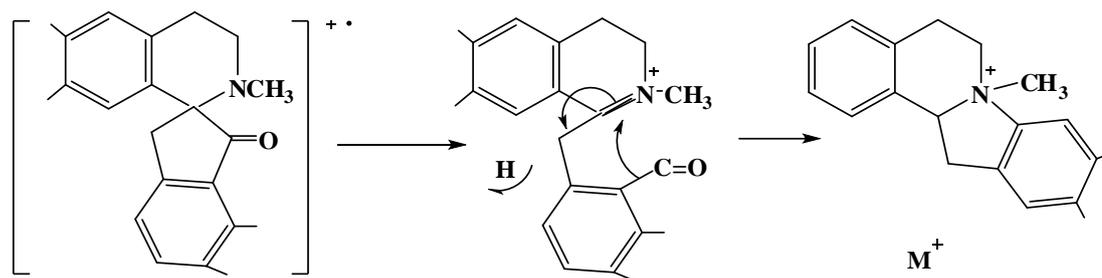
Апорфинді алкалоидтар фрагменттерінің сипаты олардың құрамындағы орынбасушылар типтерінен тәуелді болады. (M-1)<sup>+</sup> ионы 1,2,9,10-тетраалмасушы апорфиндер үшін негізгі шыңы, ал 1,2,10,11-тетраалмасушы апорфиндердің (M-1)<sup>+</sup> ионы 50 %-дан аспайды. C-11 Метокси тобының болуы (M-31)<sup>+</sup> ионы шыңы 70-90 %, ал оны гидроксил тобына алмастырғанда (M-17)<sup>+</sup> 50 % болады. Метастабилді дефоксирлеу әдісі бойынша (M-72)<sup>+</sup> ионы M<sup>+</sup>, (M-15)<sup>+</sup>, (M-30)<sup>+</sup> және (M-43)<sup>+</sup> болып табылатындығы дәлелденген.

Дегидроапорфиндер масс-спектрінде (M-1)<sup>+</sup>, (M-43)<sup>+</sup> иондар шыңдары болмайды. Молекулярлы ионның ең интенсивті шыңы (M-15)<sup>+</sup> 30-40 % тең. Оксоапорфиндерде масс-спектрінде негізгі молекулярлы ион шыңдары болып (M-15)<sup>+</sup>, (M-28)<sup>+</sup>, (M-30)<sup>+</sup> [69] саналады.

Бензилизохинолиндер масс-спектрінде M<sup>+</sup>-1, M<sup>+</sup>-15, M<sup>+</sup>-31 иондарының шыңдары үлкен интенсивтілік, ал бензилтетрагидроизохинолин молекулярлы ион шыңы төмен интенсивтілікті байқатады. Құрамындағы қалған фрагменттер терең ыдырауға ұшырайды және төмен интенсивтілікке ие болады. Максималды изохинолиния ионының шыңы  $\beta$ -ыдырау нәтижесінде түзіледі.

Спиробензилизохинолиндердің C сақинадағы карбонил және гидроксилді топтарың әсерінен олардың масс-спектрі иондармен қаныққан. 4-Суретте

спиробензилизохинолинді алкалоидтар масс-спектрінде иондардың фрагменттелуінің сызбанұсқасы көрсетілген.



Сурет 4 - Спиробензилизохинолинді алкалоидтар масс-спектрінде иондардың фрагменттелуінің сызбанұсқасы

Фталидизохинолинді алкалоидтар масс-спектрінде көбінесе молекулярлы ион шыңы байқалмайды, мұнда максималды ион болып изохинолиний ионы саналады. 7-Оксоапорфиндер масс-спектрінде интенсивті иондар  $M^+$  және  $(M-1)^+$ ,  $(M-15)^+$ ,  $(M-30)^+$ ,  $(M-43)^+$  болып табылады.

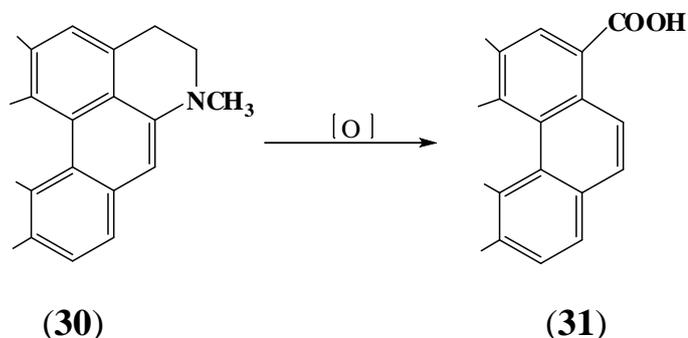
### 1.5 Апорфинді алкалоидтардың химиялық модификациялары

Қазіргі уақытта 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 саналады.

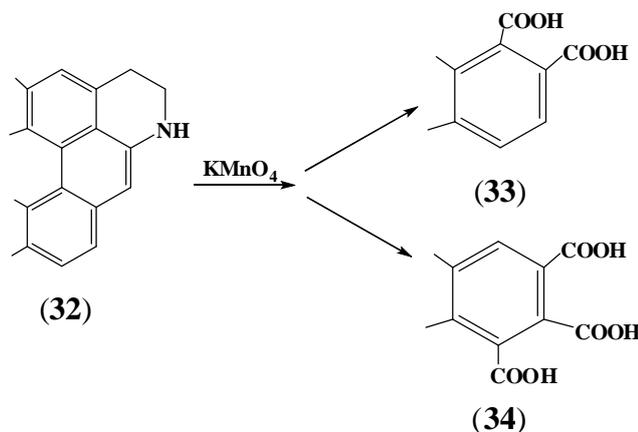
Алкалоидтардың химиялық модификациялары бірнеше мақсаттарды қамтиды, олардың ішінде маңызды болып жаңа өкілдерінің құрылымын тағайындау болып саналады. Алкалоидтар молекуласында бір немесе бірнеше азот атомының болуы жұптаспаған қос электрон жұбы болғандығы, көбінесе галогенді реагенттермен олардың химиялық қасиеттерін жоғарлатады. Төртіншілік гетероароматты алкалоидтар нуклеофильдермен әрекеттесуі мүмкін. Екіншілік немесе біріншілік азот атомы бар алкалоидтар галогенді қосылыстармен, альдегидтер мен кетондармен реакцияға оңай түседі. Алкалоидтар модификациясы және қасиеттерін зерттеуде Қазақстан ғалымдары да М.И. Горяев, Л.К. Клышев, М.Ж. Журинов, А.М. Ғазалиев, О.А. Нүркенов, С.Д. Фазылов үлкен үлес қосты [70].

Апорфинді алкалоидтар қатарына бірнеше химиялық модификациялар жүргізілген. Апорфинді алкалоидтардың тотығу реакцияларының нәтижесінде түзілген тотығу өнімдері ретінде оксо апорфиндер және дегидро- ( $\Delta^{6a}$ ,  $\Delta^4$ ) апорфиндер алынған. Оксоапорфинді алкалоидтар арасында табиғатта кеңінен таралғаны толық дегидрленген жүйедегі кетонды топ С-7 атомында орналасады. Бұл алкалоидтар бояуы бар, жоғары балқитын, органикалық

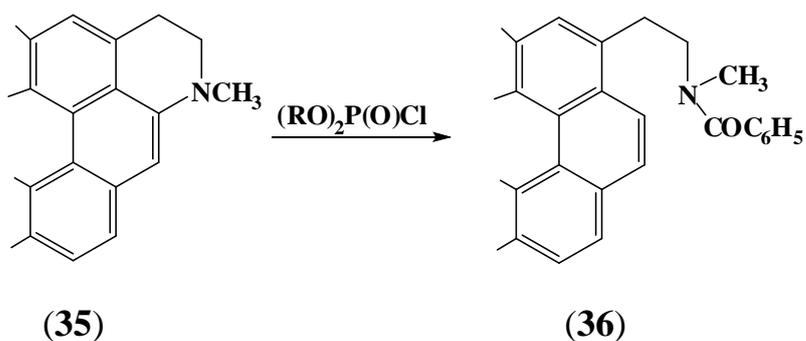
еріткіштерде жақсы еритін оптикалық заттар. Олардың Клеменс бойынша тотықсыздануы сәйкес норапорфиндерге әкеледі. Апорфинді алкалоидтар Гофманды айырылудың екі стадияларынан кейін 8-винилфенантрен (30) туындыларын береді [71]. Оны тотықтыру арқылы нәтижесінде сәйкес фенантрен карбон қышқылы (31) түзіледі.



Тотығу және тотықтырғыштар табиғатына және апорфинді алкалоидтар алмасушы топтарының сипаты мен санына байланысты әр түрлі тотығу дәрежелі өнімдер түзеді. А және Д сақинасындағы апорфинді алкалоидтарды (32) калий перманганатымен тотықтыру барысында бензол ди- (33) және трикарбон (34) қышқылдарын түзеді [72].



Апорфиндерге (35) қышқыл ангидридтері немесе хлорангидридтерімен әсер еткенде оптикалық фенантрен туындыларын түзеді (36) [73].



1948 жылы С.Ю. Юнусов апорфинді алкалоидтардың жалпы заңдылықтарын ашқан [74]:

1. 1,2,9- және 1,2,9,10- жағдайындағы орынбасушы топтары бар алкалоидтар меншікті айналуы, 1,2,11- және 1,2,10,11- (200-300 °С) жағдайына карағанда бірнеше есе кіші (40-100 °С).

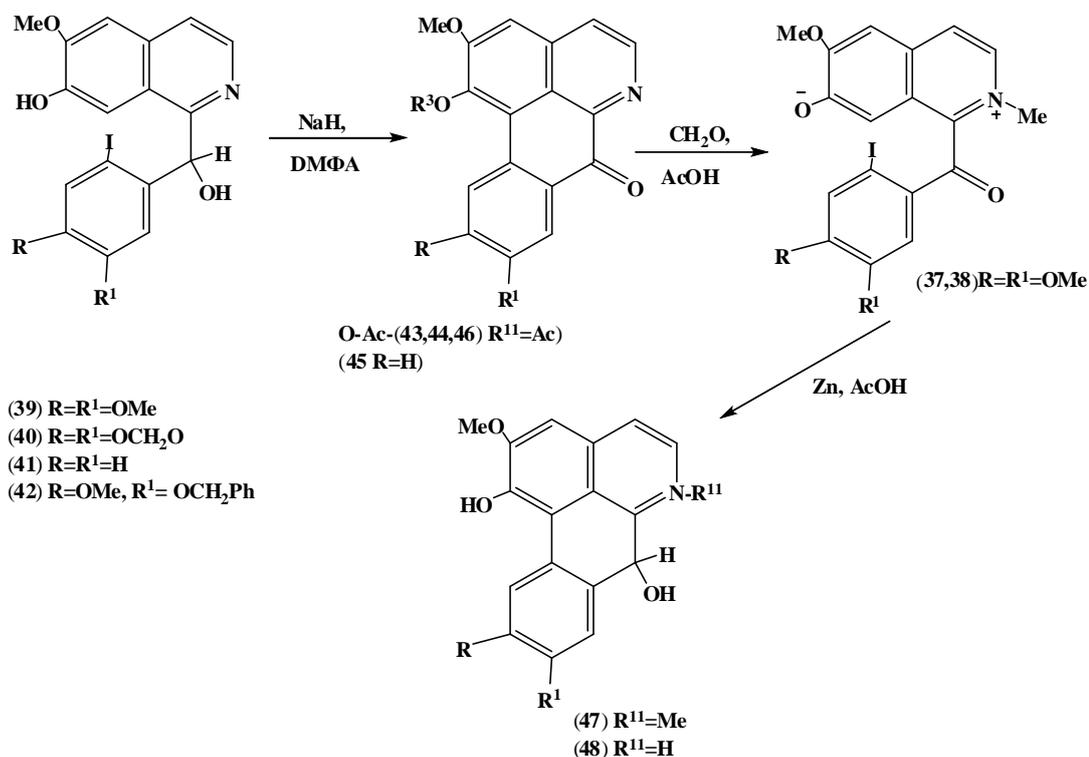
2. Оптикалық дес-негіздерді концентрленген азот қышқылымен тотықтыру меллофан қышқылының түзілуіне әкеледі. А және Д сақинасында алмасушы топтың болмауы алмаспаған бензол ди- немесе үш карбон қышқылын түзеді.

3. Апорфиндерде метилендиокси топ көбінесе 1-, 2- жағдайында болады.

4. С-1 тобында гидроксил тобы бар апорфинді алкалоидтар әлсіз фенолды қасиет көрсетеді.

Фенолды алкалоидтарда тотығу гидроксил тобы орналасқан ядродан басталады. С-1 немесе С-11 жағдайларында метокси топтары бар апорфинді алкалоидтар натрий мен сұйық аммиак қатысында гидрогенолиз кезінде оны жоғалтады. Апорфинді алкалоидтар болдин (20), дицентрин (16), N-метилактинодафинн, О-изокоридин (2) және т.б. алкалоидтардың тотығу реакциялары зерттелген. Бұл алкалоидтардың тотығуы хлороформда метахлорнадбензой қышқылының қатысуымен өтеді, нәтижесінде сәйкес N-тотықтары алынғаны [75] жұмыста жазылған.

Авторлар [76] коруннин (37) және нандазурин (38) апорфинді алкалоидтардың тотығу фотоциклизациясын жүргізген. Тотығу фотоциклизациясы арқылы апорфиндердің қолайлы синтезі, 1-( $\alpha$ -окси-2-йодбензил)-7-оксиизохинолиндерді (39-42) фенолды 7- оксиапорфиндерге дейін тотығуы өңделген. 2-йод-бензальдегидпен 1-циан-2-бензоил-6-метокси-7-бензоилокси-1,2-дигидроизохинолиндермен конденсациясы арқылы (39-42) алынады, әрі қарай фотоциклизация нәтижесінде шығымы 71-79 % О-ацетилді (43-46) және кристалды үшфторацетат (45) сипатында болатын 7-оксоапорфиндер түзіледі (43-46). (43) Немесе (44) қосылыстарды гидролиздеп, кейін N-метилдеу арқылы коруннин (37) және нандазурин (38) алынады.

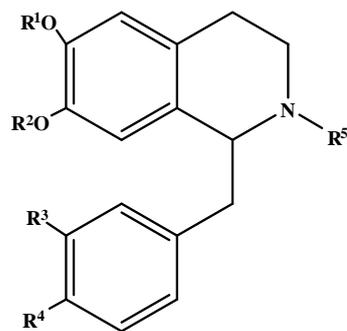


Апорфинді алкалоидтар коруннин (37) және нандазуринді (38) тотықсыздандыру арқылы таликмидин (21) және доместицин (47) синтезделген. Осындай әдісті қолдану арқылы (45) тотықсыздандырып, содан кейін бромсутек қышқылымен өңдеу барысында (±)-кааверин (48) алынады. (46) Қосылысты гидролиздеп, әрі қарай каталитикалық метилдеу нәтижесінде (±)-изоболдин (19) түзіледі.

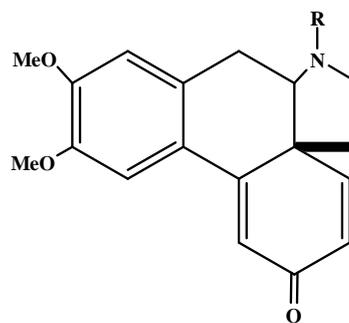
Бензилтетрагидроизохинолин туындылары үшін ерекше сипат болып негізге хлорангидрид қышқылдарымен әсер еткенде белсенділігі төмен заттардың түзілуі саналады. Олардың туындыларының Гофманды айырылуы өте оңай жүреді және азотсыз заттардың түзілуіне әкеледі. Бұл класс алкалоидтарының тотығуы да ерекше түрде болады. Тотықтырғыштар және реакциялардың жүру жағдайларына байланысты соңғы өнімдері ретінде бензой және фтал қышқылдары түзіледі [77].

[78,79] Жұмыста авторлар апорфиндердің Фреми тұздары қатысымен тотығуын зерттеген. Нәтижесінде екіншілік және үшіншілік негіздер аралық аминді радикалдар түзу арқылы тотығатындығы дәлелденген. Лауданозин (49) алкалоиды N-метилксанталин (52) түзеді. (49) Қосылысқа этанолда Фреми тұзы ертіндісі және 4 % карбонаттың сулы ертіндісімен әсер ету барысында шығымы 67 % болатын (53) және 28 % 3,4-диметоксибензальдегид түзіледі. (51) қосылыс аралық өнім ретінде түзіледі.





(55-64)



(65-67)

(55-60)  $R^5=H$ , (55-59)  $R^1=R^2=Me$ ,  $R^6=H$ ; (55)  $R^3=R^4=H$

(56)  $R^3=H$ ,  $R^4=Br$ ; (57)  $R^3=H$ ,  $R^4=MeO$ ;

(58)  $R^3=R^4=MeO$ ,  $R^4=NO_2$ ;

(60)  $R^1+R^2=CH_2$ ,  $R^3=R^4=MeO$ ,  $R^6=H$ ;

(61)  $R^1=R^2=Me$ ,  $R^3=R^4=R^6=MeO$ ;

(62-64)  $R^1=R^2=Me$ ,  $R^3=R^4=MeO$ ,  $R^6=H$ ; (62)  $R^5=CF_3CO$

(63)  $R^5=HCO$ ; (64)  $R^5=Ac$

(65)  $R=CF_3CO$ ;

(66)  $R=HCO$ ;

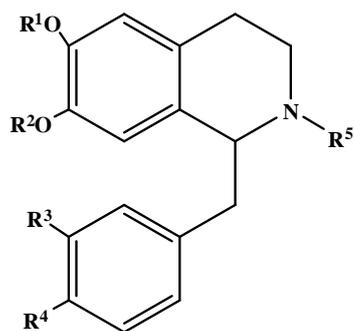
(67)  $R=Ac$

(62-64) Қосылыстарының  $PhI(OOCCF_3)_2$  реагентін қолдану арқылы ішкі молекулалық тотығу конденсациясы нәтижесінде сәйкес ( $\pm$ )-неоспиродиенон 42,67,70 % (65-67) туындыларының түзілуіне әкеледі. (64) Қосылыс глауцин (1) түзеді.

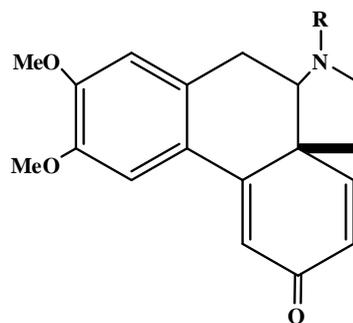
Сол сияқты 1,2,3,4-тетрагидронафто [2,1-f] табиғи апорфинді алкалоидтар анноретин (68) және литебаминге (69) [2-(2-стирилфенил)этил] метилкарбамин қышқылдарымен Бишлер-Напиральский бойынша толық конденсациялау реакциялары жүргізілген. Нәтижесінде (70,71) қосылыстары сәйкес 2-метил-5-стирил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-ондар (72,73) түзеді [82].

Хелеритрин (28) және 12-метоксидигидрохелеритрин алкалоидтар молекулаларына палладий қатысында ішкі биарил конденсациялау реакциялары зерттелген [83].

(72,73) Қосылыстарды фотоциклизациялау арқылы 2-метил-3,4-дигидро-2Н-нафто[2,1-f] изохинолин-1-ондар (74,75) түзіледі.



(55-64)

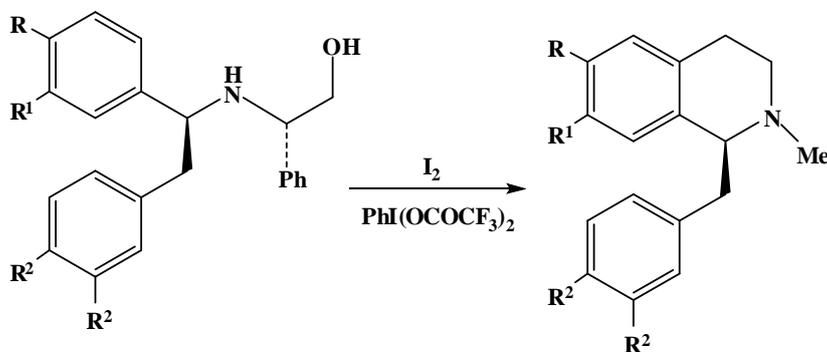


(65-67)

- (55-60)  $R^5=H$ , (55-59)  $R^1=R^2=Me$ ,  $R^6=H$ ; (55)  $R^3=R^4=H$   
 (56)  $R^3=H$ ,  $R^4=Br$ ; (57)  $R^3=H$ ,  $R^4=MeO$ ;  
 (58)  $R^3=R^4=MeO$ ,  $R^4=NO_2$ ;  
 (60)  $R^1+R^2=CH_2$ ,  $R^3=R^4=MeO$ ,  $R^6=H$ ;  
 (61)  $R^1=R^2=Me$ ,  $R^3=R^4=R^6=MeO$ ;  
 (62-64)  $R^1=R^2=Me$ ,  $R^3=R^4=MeO$ ,  $R^6=H$ ; (62)  $R^5=CF_3CO$   
 (63)  $R^5=HCO$ ; (64)  $R^5=Ac$

- (65)  $R=CF_3CO$ ;  
 (66)  $R=HCO$ ;  
 (67)  $R=Ac$

Апорфинді алкалоидтардың тотығуы нефенолды биарил конденсациясы гипервалентті иод реагентін қолдану арқылы стереоселективті түрде N-алкилдеу, N-метилдеу, Померанц-Фрич циклденуі синтездері жүргізілген. Апорфинді алкалоид глауцин (1) және оның аналогтары (76) сәйкес 1,2-диарилэтиламинтуындыларынан (77) алынады [84].



(76)

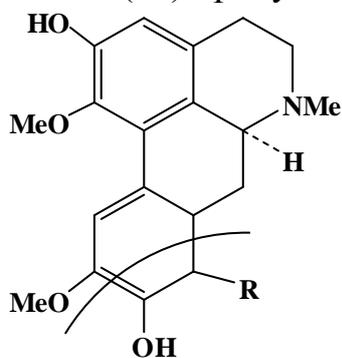
(77)

- (76)  $R=R^1=R^2=OMe$   
 (77)  $R=H$ ,  $R^1=OMe$ ,  $R^2+R^2=OCH_2O$

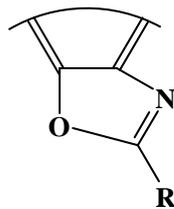
Таликмидин алкалоиды (21) азот қышқылымен тотығу арқылы м-гемипин қышқылын түзеді. Бұл О-метиталикмидин йодметилаты және Гофманды ыдырау өнімдерінің глауцин алкалоиды (1) қосылыстарына ұқсас екендігін көрсетеді [85].

Сонымен қатар авторлар [86] апорфинді алкалоид болдин (20) молекуласы негізінде химиялық түрлендірулер жүргізіп, оның негізінде жаңа

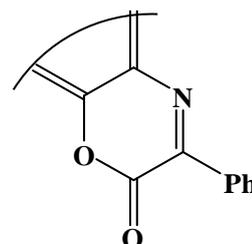
гетероциклді құрылысты қосылыстарын синтездеген. (20) Қосылыс молекуласына натрий нитритімен сірке қышқылы қатысында әсер ету барысында 8-нитрозотуындысын (78) алған, әрі қарай каталитикалық гидрлеу арқылы 8-аминоболдин (79) синтездеген. (79) Қосылысын этилортоформиат немесе метилбензоилформиат қатысында аннелирлеу реакциясына қолданады, ол оксазол (80) немесе фенилоксазинон (81) түзілуіне әкеледі. (81) Қосылысты калий гидроксидімен бөлме температурасында өңдеу - фенилоксазолдың (82) түзілуіне әкеледі.



(78,79)



(80, 82)



(81)

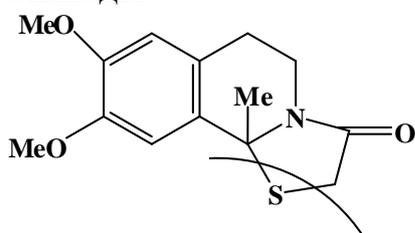
(78) R=NO

(80) R=H

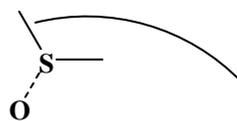
(79) R=NH<sub>2</sub>

(82) R=Ph

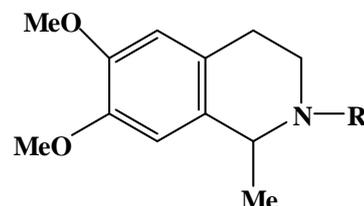
(±)-Сальсолидин алкалоидына (86) интермедиат ретінде тиазолин [2,3-а] изохинолинон S-тотығын қолдану арқылы синтездер жүргізген [87]. Тиазолиноизохинолинон (83) 30 % сутегі пероксидімен әсер ету арқылы нәтижесінде диастереомерлі сульфототықтар алынған, мұнда антиконфигурациялы негізгі изомер (84) кристалдау әдісімен алынады. (84) Қосылысын Реней Ni өңдеу барысында N-ацетилсальсолидин (85) түзіледі. Өнімді натрий гидроксидімен спиртта қайнату арқылы сальсолидин (86) алынады.



(83)



(84)

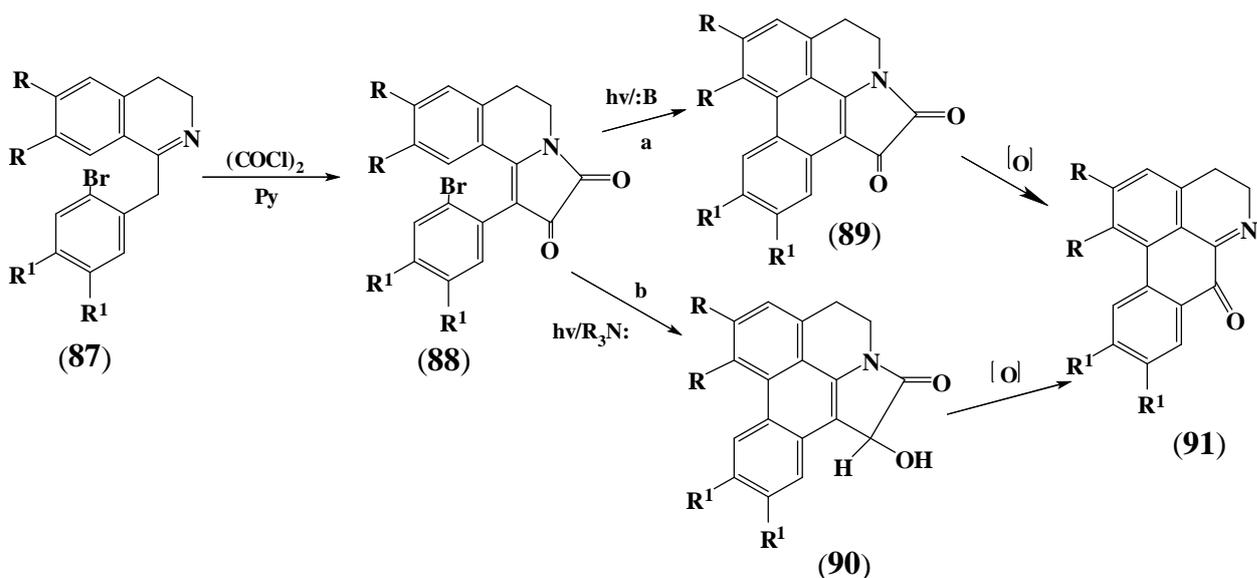


(85) R=Ac

(86) R=H

Авторлар [88] жұмыста оксоапорфиндерге толық синтездер жүргізген, 2,3-диарил- $\Delta^2$ -пирролин-4,5-диондарға фотоциклдеу-фотототықсыздану реакциялары зерттелген. Нәтижесінде екі бағытпен сәйкес фенантрен туындылары (88-91) синтезделіп алынған. Дигидробензоизохинолин (87) оксалил хлоридпен пиридинде әрекеттесу арқылы енамидтер (88) түзеді. (88) Қосылыс негіз қатысында  $\Delta^2$ -пирролин-4,5-дион сақиналы қосылыстар (89-90) түзіп, тотығу нәтижесінде лириоденин (91) алынады.

(91) Қосылыс жоғары бактерияға қарсы белсенділігімен ерекшеленді, антибиотик ретінде медицинада кеңінен қолданылады.



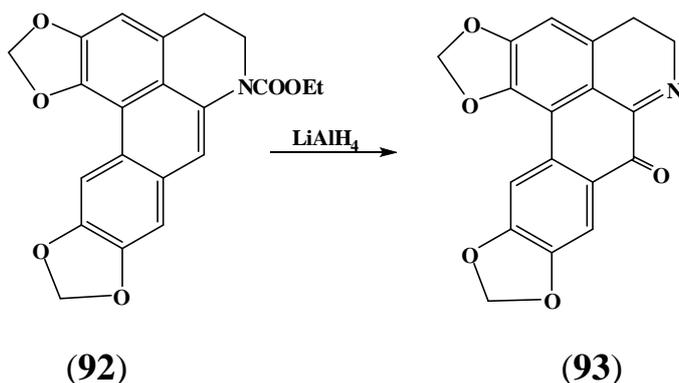
(87)  $\text{R}=\text{R}^1=\text{OMe}$

(88)  $\text{R}+\text{R}=\text{OCH}_2\text{O}$ ,  $\text{R}^1=\text{OMe}$

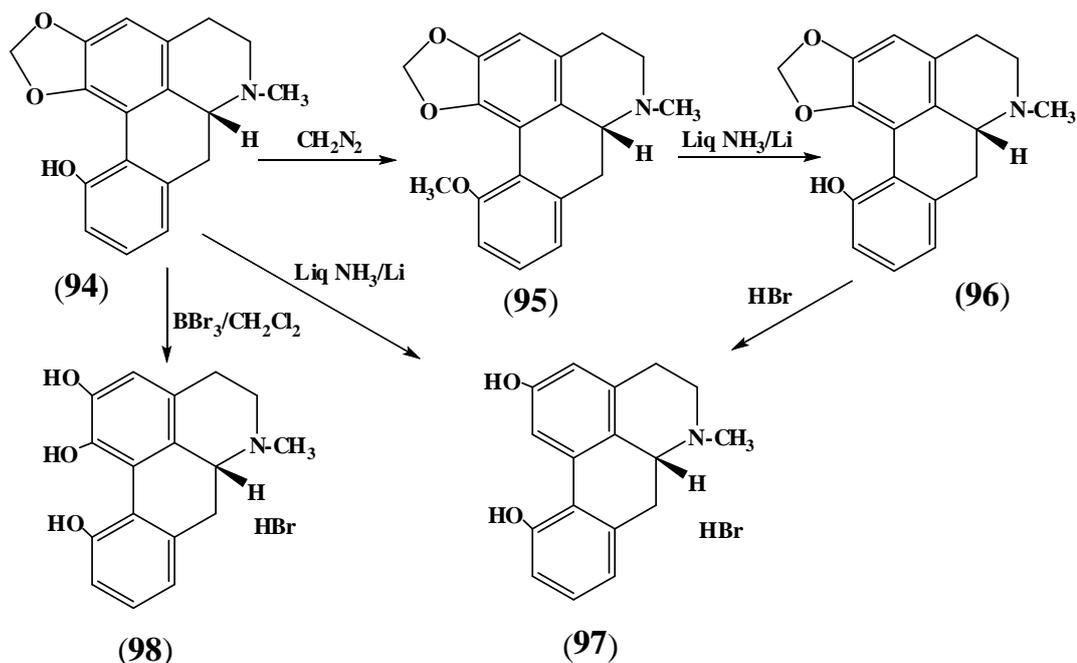
(89), (90)  $\text{R}=\text{R}^1=\text{OMe}$

(91)  $\text{R}=\text{OMe}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$

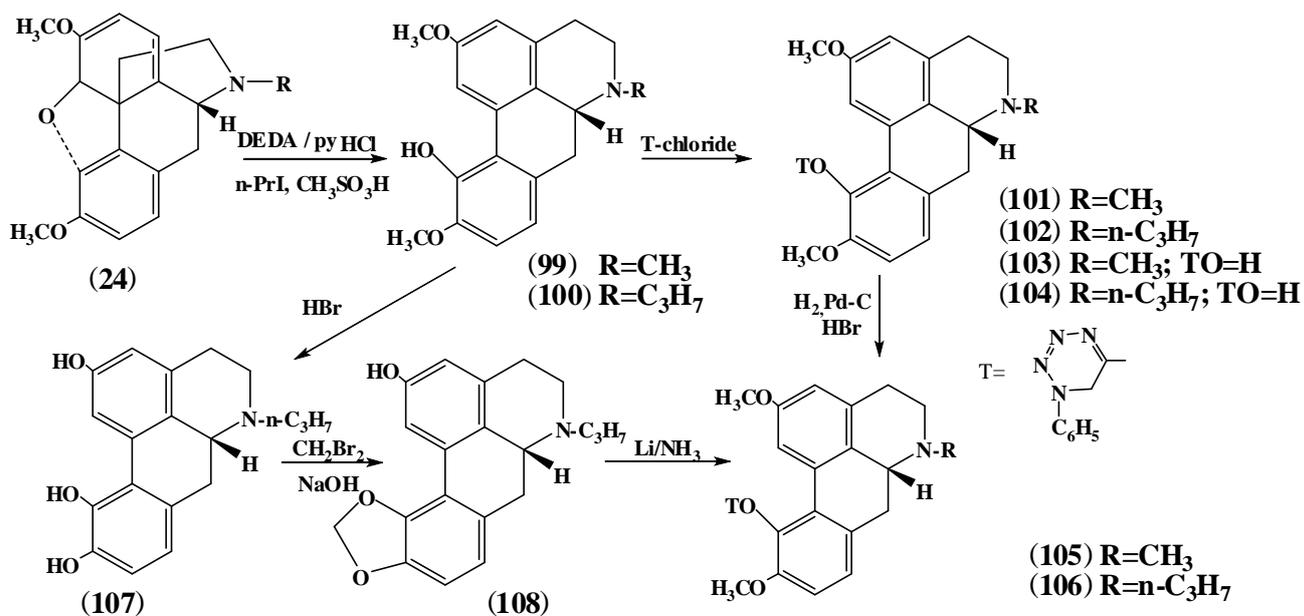
Сол сияқты [89] апорфин туындыларының фотохимиялық синтездері зерттелген. Онда О-галобензилидентетрагидроизохинолиндер калий t-бутоксид қатысында сәулеге түсірілген. N-карбэтоксинорнеолициннің (92) кассамеридинге (93) айналуы сипатталған. Табиғи қосылыс дицентрин (16) алкалоиды да осындай фотохимиялық синтез арқылы синтезделген.



[90] Жұмыста тебаиннан (24) және пукатеиннен (94) *R*-(-) 2,10-, *R*-(-)-2,11-дигидроксиапорфиндердің, 1,2,11-тригидроксиапорфиндердің алыну синтездері жүргізілген. Пукатеин алкалоидының (94) 11-гидроксиді тобы бойынша diazometанмен метилдеу, 11-О- метил эфиріне (95) тотықсыздана отырып, сәйкес 2,11-дигидроксиапорфин (96) және 11-О-метилді қосылыс (97) туындыларының қоспасының түзілуіне әкеледі. (96) және (97) заттар қоспасы бромсутек қышқылының әсерінен қайтадан диолдардың түзілуіне әкеледі. 1,2,11- тригидроксиапорфин (98) пукатеиннің метилендиокси тобына  $BBr_3$  реагентімен метилен хлориді қатысында әсерлесуі нәтижесінде түзіледі.

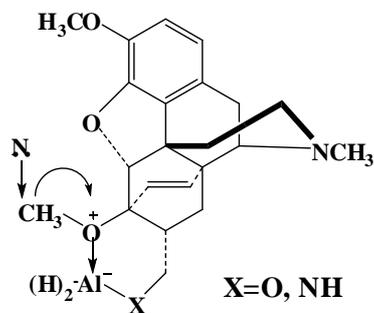


(24) Тебаин алкалоиды молекуласы негізінде метансульфоқышқылы әсерімен 2-О-метилморфотебаин (99) және 2-О-метил-N-пропилнорморфотебаин (100) түзеді. (99, 100) Қосылыстарын тетразолдау (101, 102) қосылыстарының түзілуіне, олардың гидрогенолизі (103, 104) қосылыстарының түзілуіне әкеледі.



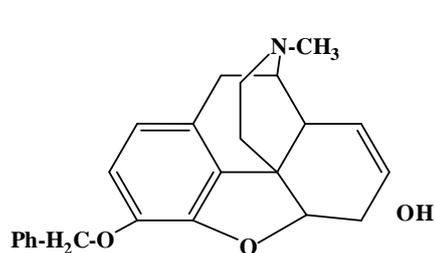
(103) және (104) қосылыстарын бромсутек қышқылы қатысында деметилдеу жоғары шығыммен (105) және (106) түзілуіне әкеледі. (100) қосылыстан деметилдеу өнімі болып 2,10,11-триол (107) саналады. (107) Қосылысқа метилен бромидімен негіз қатысында әсер ету арқылы 10,11-метилендиокси туындысы (108) алынған.

Сонымен бірге тебаин (24) негізінде синтезделініп алынған 7a-(Аминометил)-6,14-ендо-етенотетрагидротебаин туындысына (109) селективті түрде деметилдеу реакциясын жүргізген [91].

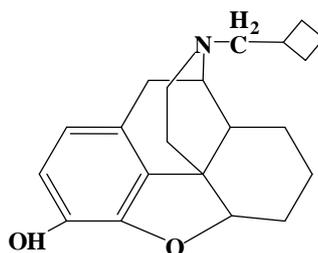


Тебаиннің (24) маленимидімен Дильс-Альдер реакциясы спецификалық-құрылысты өтеді, әрі [7,8,3<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>]-сукцинимид-эндоэтенотетрагидротебаин түзеді. Аддуктыларды LiAlH<sub>4</sub> қатысымен тотықсыздандыру арқылы сәйкес N-орынбасушы 7,8-пирролидиноэндоэтенотетрагидротебаиндар түзілетіні [92] жұмыста айтылған. Авторлар морфин алкалоиды молекуласына (26) еселі байланысты гидрлеу, спиртті функцияны кетонға дейін тотықтыру, циклогексенді фрагментті толық тотықсыздандыру, спиртті және фенолды гидроксилді этерификациялау, азот атомын қайта алкилдеу тәрізді реакциялар қатарын жүргізген [93]. Жүргізілген химиялық модификациялар нәтижесінде морфин

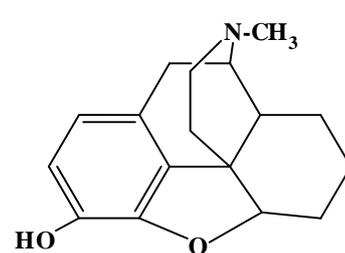
туындылары- бензилморфин (110), бутанофол (111), дезоморфин (112), дигидроморфин (113), гидроморфин (114), никоморфин (115) синтезделіп алынған.



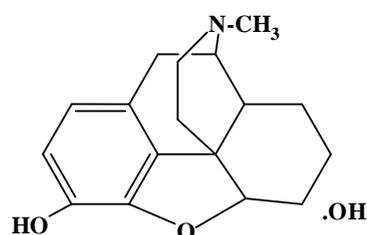
(110)



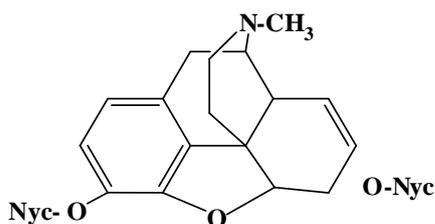
(111)



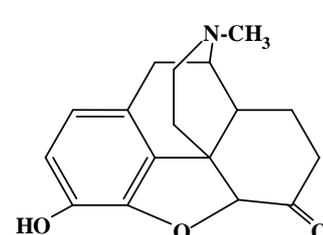
(112)



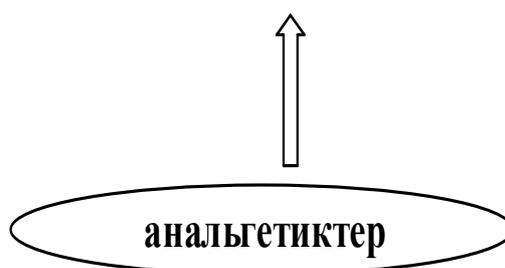
(113)



(114)

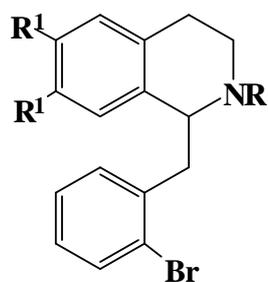


(115)

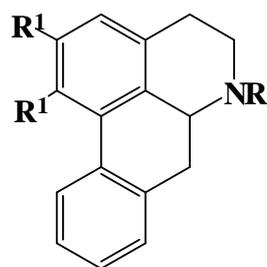


Түзілген морфин алкалоиды туындыларында анальгетикалық және наркотикалық эффектілерінің сақталатыны дәлелденген.

Авторлар арендерді тікелей ішкі молекулалық арилдеу жобасын апорфинді алкалоидтарға қолдану арқылы синтездер жүргізген. Бұл апорфин қатары алкалоидтарының синтездері үшін нақты түрдегі стратегиясы болып табылады. Реакция 3-5 % Pd-КТ жүреді және апорфин қаңқасын (116, 117) 99 %-ға дейін тұрақтандырады [94].



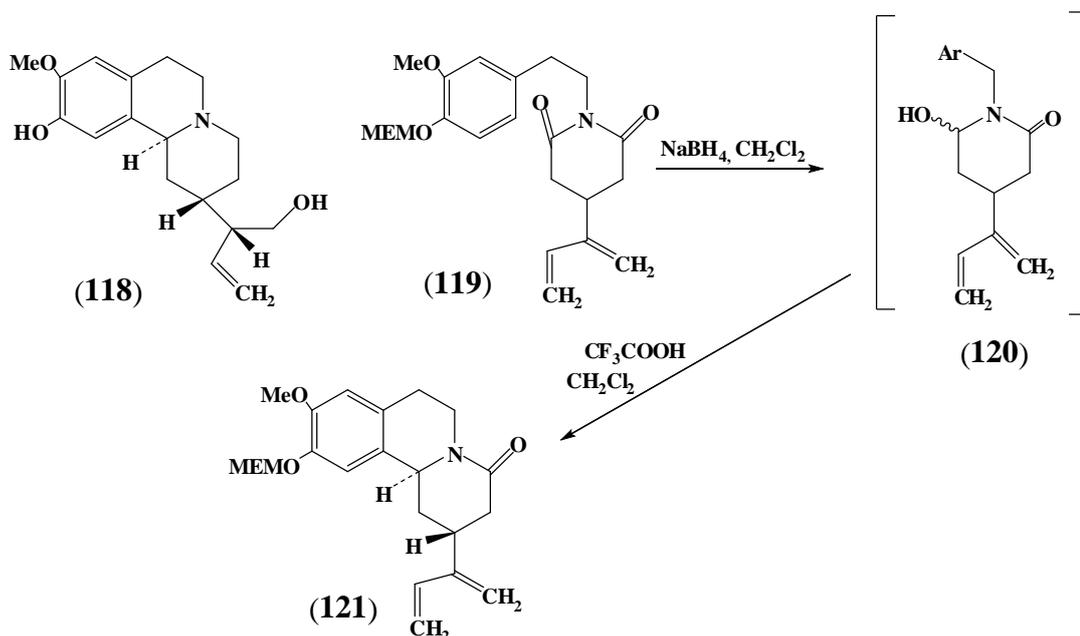
(116)



(117)

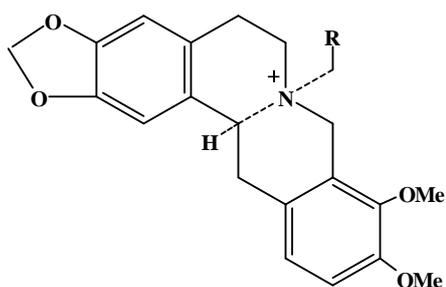
Апорфинді (+)-глауцин (1), болдин (20), дицентрин (16), о-изокоридин (2), изоболдин (19) және т.б. алкалоидтардың төртіншілік аммонилі тұздарына Гофман бойынша элиминдеу реакциясы жүргізілген. Бұл алкалоидтардың диазолитайынның эфирлі ерітіндісімен әрекеттесуі нәтижесінде, сәйкес метиндер және изометиндер [95] алынатындығы зерттелген.

Циклизация реакциясын зерттеу мақсатымен (±)-алангин алкалоиды молекуласына (118) толық синтездер жүргізген [96]. Изохинолинді цикл құру үшін N-ацилиминді циклденуді қолданған. Циклді амид қосылысын (119) тотықсыздандыру - амин ацеталь интермедиатының (120) түзілуіне әкеледі, оны метилен хлориді қатысында өңдеу N-ацилиминді циклдену арқылы изохинолин туындысының (121) түзілуіне әкеледі.



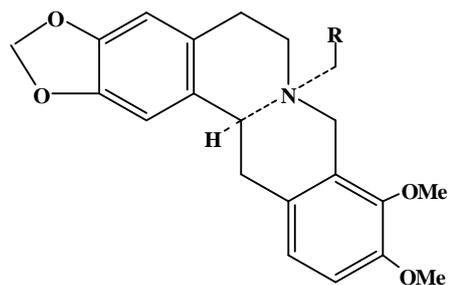
[97] Жұмыста  $\alpha$ - және  $\beta$ - оксилауданозин, 7-оксиглауцин және 13-оксисилопининдер  $\beta$ -аммонилі тұздарының Гофман бойынша айырылуы көрсетілген.

Бензилтетрагидропротоберберин тұздарын Стивенс бойынша регио- және стереоселективті қайта топтасу жүргізілген [98]. N-арилметилберберин тұздарын (122, 123)  $\text{NaCH}_2\text{SOMe}$  реагентімен ДМСО қатысында әсер ету арқылы стереоселективті түрде екі жаңа қосылыстардың 8-бензилканадиндер (124, 125) түзілуіне әкеледі.



(122) R=Ph

(123) R=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



(124) R=Ph

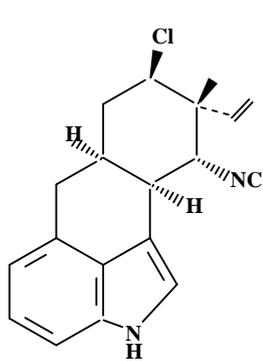
(125) R=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Сары мүйізкөкнәр өсімдігі құрамындағы апорфинді алкалоидтар қатарының термиялық тұрақтылығы зерттелген. Глауциннің хлоргидратын бекітілген капиллярда 220-228 °С-да қыздыру нәтижесінде О-деметилдеу реакциясы жүріп, таликмидин (21) және изоболдин (19) алкалоидтарының түзілуіне әкеледі [99].

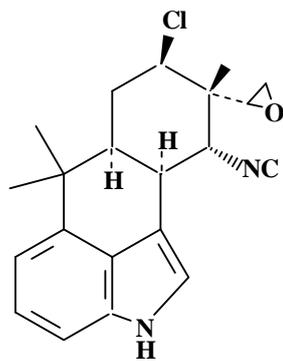
Қазақстан ғалымдары [100] глауцин алкалоиды молекуласының (1) диалкилфосфиттер қатысында күкірт, селенмен әрекеттесуін зерттеп, глауциний диалкилтио (селен)-фосфаттарын синтездеген. Глауциннің N-фенил- N-(4-пиперидилпропинил) дитиокарбаматтарды фениламинпропинилді спирттерді күкіртті көміртекпен глауцин (1) қатысында әрекеттестіру жолымен синтездеу әдісінің жағдайы жасалынған. Алынған заттардың денсаулық сақтау саласында әртүрлі микробтардан қорғауда қолданылатыны айтылған.

Глауцин алкалоиды молекуласы (1) негізінде глауциннің глицирризинаты және глауцин глицирринат комплексті қосылыстары синтезделіп алынған. Бұл комплекстер жөтелге қарсы және қабынуға қарсы жоғары белсенділіктер көрсетеді [101]. Сонымен қатар алкалоидтардың галогенді қосылыстары түрлі жоғары белсенділіктер көрсететіні әдеби шолулар бойынша [102] белгілі.

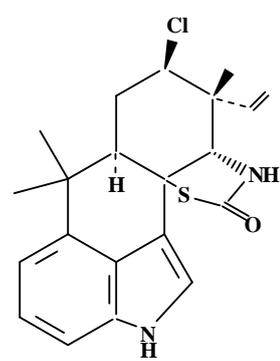
Табиғи галогенді алкалоидтар кейбір су балдырлары және теңіздегі омыртқасыздарда кездеседі. Мұндай алкалоидтар өте жоғарғы антимикробты және асқын ісікке қарсы биологиялық белсенділіктер көрсетеді. Галоген қосылыстарының ішіндегі бромды туындылар тобы алкалоидтардың ішіндегі кең тарағандары, ал құрамында иоды бар алкалоидтар - табиғи қосылыстардың ішіндегі ең аз тараған тобы, олар тек теңіз микроорганизмдерінде кездеседі. Көптеген галоидты изохинолинді алкалоидтар (126-130) құрамында хлор, бром, йод молекулалары болады. Хлор және бромды алкалоидтар микроорганизмдерден, өсімдіктерден, жер бетіндегі жануарлар мен теңіз омыртқасыздарынан алынған.



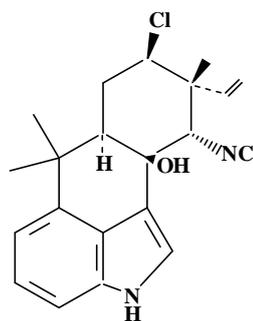
(126)



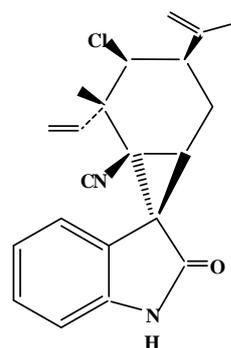
(127)



(128)

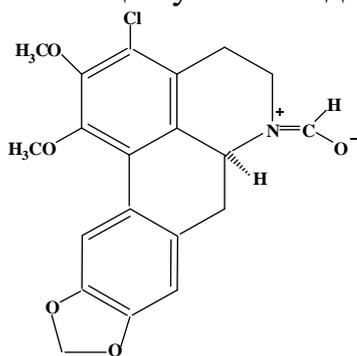


(129)

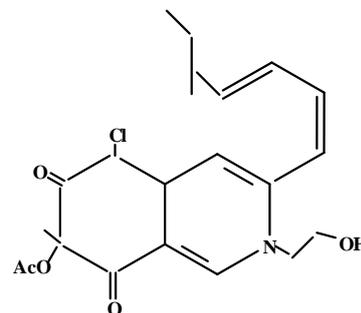


(130)

*Lindera glance* жапырағынан (*Lauraceae* тұқымдасы) алынған (+)-3-хлор-N-формилнорнантеин (131) өте кең таралған галоген туынды [103]. Ол антибиотикті белсенділікке ие. *Penicillium multicolor* FO-3216 саңырауқұлағынан метаболизм өнімі ретінде бөлініп алынған изохинолинді алкалоид изохромофилон (132) холестеринэстеразаны баяулатып, В<sub>16</sub> меланома клеткасының өсуін тежейді [104].



(131)



(132)

Теңіз организмдерінің құрамында көбіне галогенді екіншілік метаболиттер табылады. Бұл алкалоидтар қатары антимикробты және ісікке қарсы жоғары биологиялық белсенділіктер көрсетеді [105].

Апорфинді алкалоидтардың көп түрлі химиялық реакциялары олардың құрылыстарының әртүрлілігіне байланысты. Сондықтан келтіріліп өткен әдебиеттік шолу мәліметтері бойынша олардың негізгі тотығу, галогендеу, конденсациялау, тотықсыздану, алкилдеу және ацилдеу реакциялары қарастырылып өткізілді. Реакция нәтижесінде алынған түрлі өнімдер перспективті биологиялық агенттер немесе олардың жартылай өнімдері болады.

## 2 НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР

### 2.1 Сары мүйізкөкнәр (*Glaucium flavum* Mill.) өсімдігінің құрамын химиялық зерттеу

Сары мүйізкөкнәр (*Glaucium flavum* Mill.) көкнәр тұқымдасына (*Paraveraceae*) жататын екі жылдық шөптесін өсімдік. ТМД елдерінде Қара теңіз жағалауында, Қырымда, Кавказда кездеседі. Солтүстік және Оңтүстік Қазақстанда қолдан өсіріледі. Дәрілік өсімдік ретінде *Herba Glaucium flavi* өсімдігі қолданылады. Барлық мүшелерінде 15 - тен астам алкалоидтар: тамырында изокоридин (2), берберин (5), глауцин (1) және флавоноидтар бар екендігі анықталған [7]. Өсімдік шикізатын глауцин гидрохлориді препаратын алуға пайдаланады. Медицинада гүлдену фазасында жиналып алынған жер үсті бөлігін қолданады.

### 2.2 Сары мүйізкөкнәр (*Glaucium flavum* Mill.) өсімдігінен глауцин алкалоидын бөліп алу

1 кг Оңтүстік Қазақстан облысы жерінен гүлдену кезеңінде жиналып алынған ауада кептірілген құрғақ шикізаттың жер үсті бөлігін 5% сода ерітіндісімен өңделіп, бірнеше рет этанолмен шаймаланды. Жиналған спиртті шаймаларды 5%-ды күкірт қышқылының ерітіндісімен жуып, алкалоидтардың кристалды фракциялары сульфат түрінде бөлінді. Алкалоидтардың сульфатын бөліп, суда ерітіп 25%-ды аммиак ерітіндісімен сілтіленіп және спиртпен шаймаланды. Негізді қоюлатып,  $Al_2O_3$ -мен колонкаға отырғызылды. Бензол-этилацетат (9:1) қоспасымен элюирлеу нәтижесінде глауцин (1), шығымы 0,052 % (0,52 г), ал хлороформмен элюирлеу арқылы балқу температурасы 185-187°C, шығымы 0,002 %, ЖЭСХ: өнім тазалығы 97,5 % кристалды зат - изокоридин (2) бөлініп алынды.

(1) Қосылыстың ИҚ- спектрінде 3311, 2915  $cm^{-1}$  аймағында метокси топтарына, 2848 (N-CH<sub>3</sub>) жұтылу жолақтары, 1597 (C=C), 1515 (C-Ar), 1470, 1393, 1258, 1112, 1090, 1026 (C-H) қаныққан байланысының жұтылу жолақтары байқалады.

(1) Қосылыстың <sup>1</sup>H ЯМР- спектрінде 2,46 м.ү аймағында Н-5 протондарының сигналдары триплет-дублетті түрде болады, ССӘК (J=11,9 және 3,8 Гц), 2,5 м.ү аймағында N-CH<sub>3</sub> (3H) протон сигналы синглет түрінде көрінеді, 2,55 м.ү аймағында Н-7 протон сигналы (1H), ССӘК (J=14,3 Гц) триплет түрінде, ал 2,63 м.ү Н-4 протон сигналдары ССӘК (J=16,5 және 3,6 Гц) дублет-дублет түрінде байқалады, 2,97 м.ү Н-5, Н-6а, Н-7 протон сигналдары (3H), 3,11 м.ү (1H) ССӘК (J<sub>1</sub> =16,3, J<sub>2</sub> =12,4, J<sub>3</sub> =6,3, J<sub>4</sub> =1,8, J<sub>5</sub> =1,0 Гц) (Н-4) мультиплет түрінде көрінеді, 3,61 м.ү 1-ОСН<sub>3</sub> (3H), 3,84, 3,86, 3,88 м.ү (2-,9-, 10- ОСН<sub>3</sub>) синглет түрінде байқалады, ароматты протон сигналдары 6,54, 6,74, 8,05 м.ү (Н-3, Н-8, Н-11) бір протонды синглет түрінде көрінеді.

(1) Қосылыстың <sup>13</sup>C ЯМР- спектрінде 28,9 м.ү аймағында (С-4), 34,27 м.ү (С-7) атомдарының триплеті, 43,76 м.ү (N-CH<sub>3</sub>) атомы кuartет түрінде, 53,06 м.ү (С-5), 55,52, 55,54, 55,67 м.ү (O(2)-, (O(9)-, (O(10)-СН<sub>3</sub>) 59,94 м.ү.

(O(1)CH<sub>3</sub>) атомдарының кваттетті сигналдары, 62,31 м.ү. (C-6a), 110,11 (C-3), 110,55 (C-8), 111,30 (C-11) атомдарының дублеті, 124,21 м.ү. (C-11a), 126,82 м.ү. 126,63 м.ү. аймақтарында (C-1a), (C-3a), 128,61 м.ү. (C-1б), 129,03 м.ү. (C-7a), 143,91 м.ү. (C-1), 147,19, 147,73 м.ү. (C-9, C-10), 151,70 м.ү. (C-2) атомдарының синглеттері байқалады. Масс - спектрінде (1) молекуланың интенсивті ионының шыңы m/z 355,04 (M<sup>+</sup>, 100) байқалады.

(2) Қосылыстың ИҚ- спектрінде 1395, 1440 (CH<sub>2</sub>), 1593, 1600, 1611, 2900 (OCH<sub>3</sub>), 3000 (ОН) топтарына тән жұтылу жолақтары байқалады.

(2) Қосылыстың <sup>1</sup>H ЯМР-спектрінде 2,89 м.ү. аймағында N-CH<sub>3</sub> (3H) протон сигналы синглет түрінде көрінеді, 3,98 м.ү. облысы аймағында (ОН) тобының кеңейтілген синглетті сигналы байқалады. 3,5, 3,61, 3,69 м.ү. (2-, 9-, 10- OCH<sub>3</sub>) синглет түрінде байқалады, ароматты протон сигналдары 6,70, 6,95, 8,36 м.ү. (H-3, H-8, H-11) бір протонды синглет түрінде көрінеді.

### 2.3 Апорфинді алкалоид глауциннің химиялық модификациясы

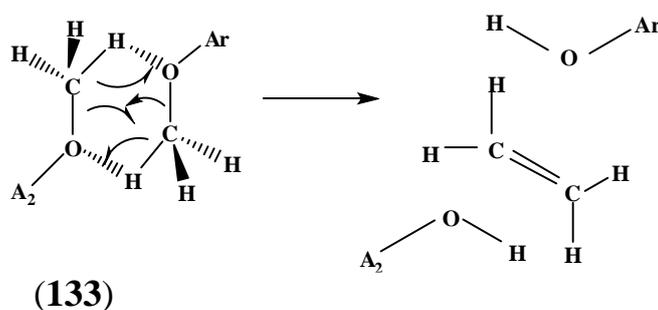
Апорфинді алкалоидтарға химиялық модификация жүргізу - жаңа физиологиялық белсенді қосылыстар алуға және оларды алудың эффективті технологиясын ұсынады. Бұл қосылыстар молекулаларында бірнеше реакциялық қабілеттілігі жоғары топтардың (-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>, -NCH<sub>3</sub>) бар болуы әр қилы химиялық түрлендірулер жүргізуге мүмкіндік береді. Сондықтан құрылыс -белсенділік ара байланысын анықтай отыра, биобелсенділігі жоғары қосылыстар алу мақсатымен сары мүйізкөкнар өсімдігінен бөлініп алынған апорфинді алкалоид - глауцин (1) молекуласына химиялық модификациялар жүргізілді.

Глауцин (1), [1,2,9,10-тетраметокси-6-метил-5,6,6a,7-тетрагидро-4H-дибензо[de,g]хинолин] апорфинді алкалоид, сары түсті кристалды зат, құрамы C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>:355.06, балқу температурасы 115-117 °С, [α]<sub>578</sub> +112° этанолмен, *Ranunculacea* (*Thalictrum foetidum* L., *Thalictrum flavum* L, *Thalictrum elegans*, *Thalictrum baicalense* L., *Thalictrum filamentosum* L., *Thalictrum longipedunculatum* L., *Thalictrum minus* L., *Thalictrum sachainense* L.) түрлерінде; *Annonaceae* тұқымдастығының түрлерінде; *Papaveraceae* тұқымдастығының (*Glaucium flavum* Mill.) түрінде; *Berberidaceae* тұқымдастығының түрлерінде, *Monimiaceae*, *Herraniaceae*, *Lauraceae* тұқымдастығының түрлерінде болады, жөтелге қарсы ем ретінде, гипотензивті, антихолинэстеразды әсерімен миопатия және миастения ауруларын емдеуге қолданылады [106].

Әдебиеттік шолу бойынша [107] апорфин қатарына жататын алкалоидтар негізінде бірнеше реакциялар: метилдеу, тотығу, алкилдеу, нитрлеу, нуклеофильді орынбасу, ацилдеу, қайта топтасу, конденсирлену, тотықсыздану, галогендеу, комплексті қосылыстардың түзілуі жүргізілген.

Глауцинді (1) этиленгликолмен 2 сағат 200 °С температурада қыздыру барысында таликмидин (21) және дегидрленуі жүріп, нәтижесінде дегидроглауцин түзіледі. Метокситоптардың оңай деметилденуі циклеанин молекуласында байқалады. Глауцин молекуласында C-9 жағдайындағы

метокси топ оңай деметилдеуге ұшырайды. Метокси топ конформациясы анизолмен салыстыру арқылы химиялық жылжу  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  ассоциация дәрежесімен анықталады. Метокси топ және ароматты сақина протондарының сигналдары  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  қосқанда да өзгермейтіні байқалған. Жақын орналасқан метокси топтардың біреуі ароматты сақинамен бірге қабысу жазықтығында орналасады. Осының нәтижесінде оттегінің жұптаспаған электрондары ароматты сақина электрон жүйесіне тартылады да, соның салдарынан оттегі атомы теріс зарядқа ие болады (133).



Глауцин молекуласындағы С-1 метокси тобының жылжу реагентінің ассоциациялы әлсіздігін кейбір осы топтағы оттегі атомына жақындауының стерео қиындықтарының болуымен түсіндіріледі.

Биологиялық белсенді заттарды іздестіру үшін сары мүйізкөкнар (*Glaucium flavum* Mill.) өсімдігінен бөлініп алынған глауцин негізінде жаңа гетероатомды қосылыстарды синтездеу, олардың құрылысына байланысты жоғарғы биобелсенді қосылыстар алу мақсатымен суда еритін тұздарын, дегидрлеу және амин туындыларын алу, реакциялары жұмысымыздың негізі мақсаты болады.

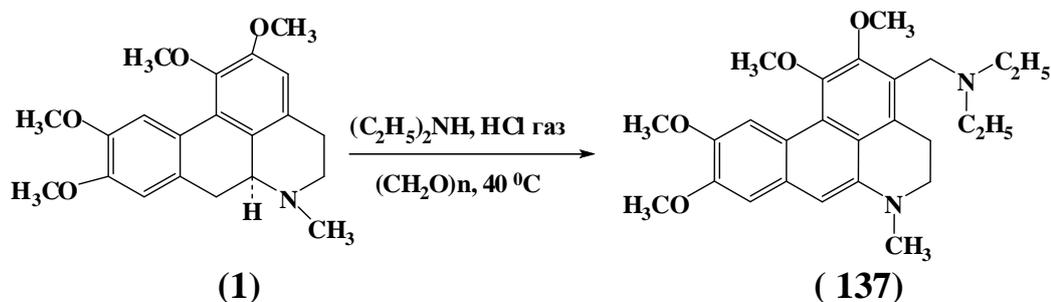
## 2.4. Глауцин алкалоидының аминді туындылары

Амин тобы бар алкалоидты қосылыстарды синтездеу биологиялық белсенділіктің кең спектріне ие жаңа қосылыстарды синтездеуге мүмкіндік береді. Осыған байланысты, биологиялық белсенді заттарды іздестіру әрі апорфинді алкалоид глауциннің реакцияға түсу қабілетін анықтау үшін екіншілік аминдермен әрекеттесуі, яғни Манних реакциясы зерттелді. Бұл алкалоидтардың амин туындыларын синтездеудегі әр түрлі әдістердің ішіндегі зертханалық практикада қолданылатын қарапайым, әрі қолайлы әдіс. Сондықтан осы әдіс бойынша глауциннің параформ және екіншілік аминдермен газды тұз қышқылы қатысында әрекеттесу реакциясы, 40-50 °С температурада жүргізілді.

Реакция нәтижесінде бұрын ғылыми-техникалық әдебиетте сипатталмаған аминді туындылары алынды. Жалпы, жүргізілген Манних реакциясының нәтижесі бойынша біз зерттеген глауцин туындыларының реакцияға түсу қабілетінің жоғары екендігі анықталды.

### 2.4.1 Глауциннің диэтиламинмен реакциясы

Зерттеулер нәтижесінде глауцин алкалоидына (1) қыздыру арқылы (40 °С) параформ және диэтиламинмен газды HCl жіберу арқылы әсер еткенде, региоселективті аминметилдеу реакциясы жүріп, жаңа қосылыс-1,2,9,10-тетраметокси-3-диэтиламинметил-6-7-дегидроглауцин туындысының түзілуіне әкеледі (134), құрамы C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, балқу температурасы 122-124 °С, шығымы 85 %.



(134) Қосылыстың ИҚ-спектрінде 1465, 1392 см<sup>-1</sup> аймағында (-CH<sub>2</sub>-N<) сәйкес сіңірілу жолақтары байқалады.

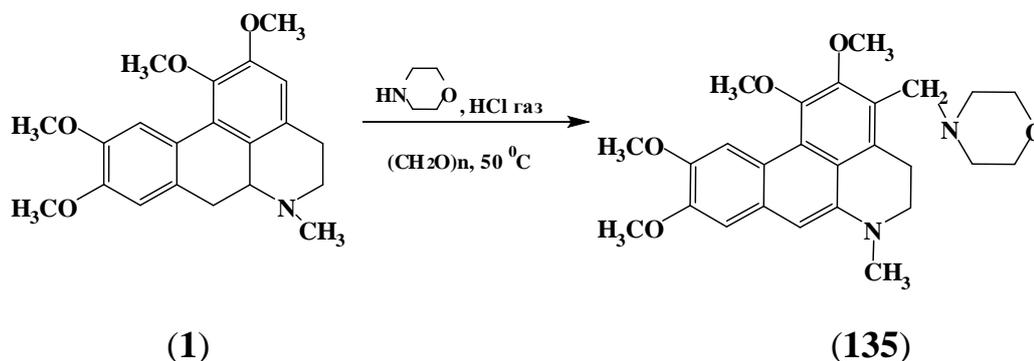
(134) Қосылыс <sup>1</sup>H ЯМР- спектрінде 0,86, 1,03 м.ү. аймақтарында (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> фрагментінің ССӘК (J=5,12) Гц-ке тең триплет түріндегі сигналдары өте күшті өрісте, 2,14 м.ү. аймағында (CH<sub>2</sub>-N<) протонның (2H) ССӘК (J =13,5 Гц) дублет түріндегі сигналы, 2,29-2,45 м.ү. аймақтарында (-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) топтарының протон сигналдары мультиплет түрінде көрінеді. Глауцин алкалоиды молекуласымен (1) салыстырғанда 2,97, 6,54 м.ү. аймақтарында (1H) (H-6a, H-3) протондарының сигналдары жоғалады. (H-3) протон орнына жаңадан пайда болған (-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) фрагменттері орын басады. Метокси топтарының протондары 3,80, 4,00, 4,25, 4,60 м.ү. (3H), сонымен бірге N-CH<sub>3</sub> 3,05 м.ү. синглет түрінде байқалады. Ароматты протондар сигналдары (H-8, H-11) бір протонды синглет түрінде 6,96 және 7,23 м.ү. көрінеді. (H-7) протондары 7,04 м.ү. аймағында синглет түрінде әлсіз өрісте байқалады.

(134) Қосылыстың <sup>13</sup>C ЯМР-спектрінде глауцин алкалоиды молекуласымен (1) салыстырғанда (C-3) атомының 110,11 м.ү. дублет сигналы (134) молекуласында 107,07 м.ү. синглет түрінде (Δδ) 3,04 м.ү. әлсіз өрісте байқалады. (C-3a) атомы (Δδ) 1,41 м.ү. шамасына, (C-2) атомы (Δδ) 2,51 м.ү. күшті өріске жылжиды, (C-4) атомының триплет түріндегі сигналы (Δδ) 0,63 м.ү. шамасына әлсіз өріске жылжиды. (C-6a) атомының 62,31 м.ү. дублетті сигналы 146,73 м.ү. аймағында синглет сигналына ауысып, әлсіз өріске жылжиды. (C-7) Атомының 34,27 м.ү. триплет сигналы әлсіз өрісте 109,6 м.ү. аймағында дублет түрінде көрінеді.

### 2.4.2 Глауциннің морфолинмен реакциясы

Глауцинді (1) морфолин және параформ суспензиясына газды HCl қатысында, аминметилдеу барысында аз жылдамдықпен жүріп, нәтижесінде

глауциннің жаңа туындысы-1,2,9,10-тетраметокси-3-морфолинметил-6,7-дегидроглауциннің түзілуіне әкеледі (135), құрамы  $C_{26}H_{32}N_2O_5$ , балқу температурасы 129-132 °С, шығымы 88 %.



(135) ИҚ- спектрінде 1451, 1425  $cm^{-1}$  ( $-CH_2-N<$ ) тобының, 1098, 1045  $cm^{-1}$  облыстарында морфолин сақинасының сәйкес сіңірілу жолақтары байқалады.

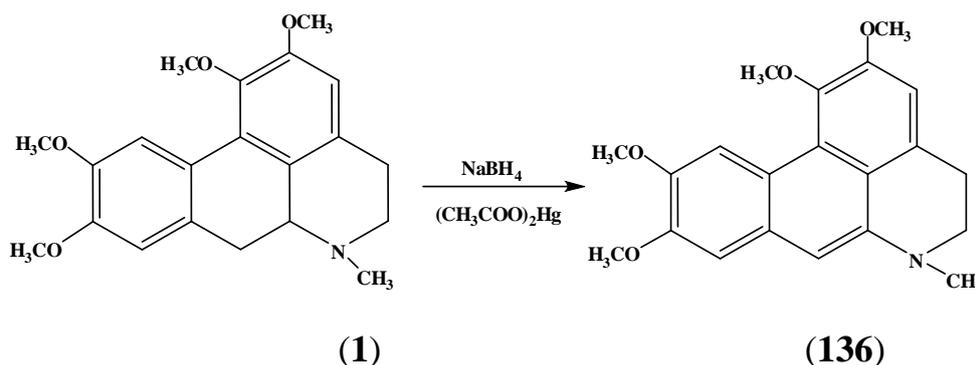
(135) Қосылыс  $^1H$  ЯМР- спектрінде глауцин (1) молекуласымен салыстырғанда (H-3) протонның орнына 2,5 м.ү. аймағында жаңадан пайда болған морфолин сақинасының ( $2H-1^1$ ,  $2H-2^1$ ) протондарының сигналдары мультиплет түрінде көрінеді. 3,05 м.ү. ( $N-CH_3$ ) тобының (3H) протонның синглеті, 3,45-3,6 м.ү. аймағында (4H) морфолин сақинасындағы H-3<sup>1</sup>, H-4<sup>1</sup> протондарының мультиплетті сигналдары байқалады. Метокси топтарының протондары 3,88, 3,99, 4,01, 4,10 м.ү. (3H) синглет түрінде байқалады. 3,24 және 3,26 м.ү. аймақтарында (2H) мультиплет түрінде көрінеді. Пайда болған (H-7) протонның сигналы 7,84 м.ү. синглетті сигналға ауысып, әлсіз өріске жылжиды. Ароматты протондар сигналдары (H-8, H-11) бірпротонды синглет түрінде 7,05 және 7,24 м.ү. аймақтарында әлсіз өрісте көрінеді.

(135) Қосылыс  $^{13}C$  ЯМР- спектрінде 121,50 м.ү. аймағында (C-3) атомының дублет түріндегі сигналы әлсіз өрісте синглет түрінде байқалады. 59,20 және 58,80 м.ү. аймақтарында (C-4, C-5) атомдарының сигналдары триплет түрінде әлсіз өріске ығысады. ( $N-CH_3$ ) тобының атомы 41,56 м.ү. аймағында кватрет түрінде көрінеді. 39,56 м.ү. аймағында ( $H_2C-N<$ ) тобының атомы триплетті сигнал түрінде, морфолин сақинасының атомдарының сигналдары 59,1, 71,5, 79,46, 70,30 м.ү. аймақтарында триплет түрінде байқалады. Ароматты сақина атомдары (C-8, C-11) 114,9, 109,6 м.ү. аймағында дублет түрінде көрінеді.

## 2.5 Глауциннің дегидрлеу реакциясы

Бөлме температурасында натрий боргидридi қатысында глауцинге (1) сынап ацетатымен әсер ету арқылы жоғары шығымды қосылыс (136) 6,7-дегидро-1,2,9,10-тетраметоксиглауцин туындысы алынды. Бұл қосылысты Өзбекстан ғалымдарының зерттеулері барысында өсімдік құрамынан алғаш рет 1968 жылы бөліп алған [108], ал біздің жұмысымызда бұл қосылыс синтезделіп алынды, құрамы  $C_{21}H_{23}NO_4$ , балқу температурасы 120-123 °С,

шығымы 45 % және алғаш рет кеңістіктегі құрылысы анықталды.



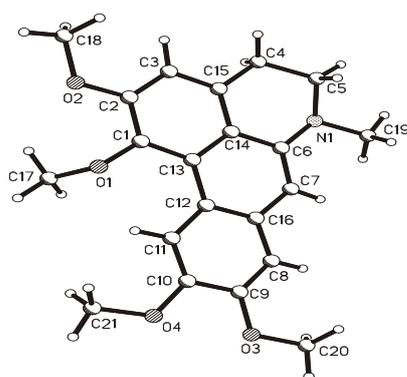
**(136)** ИҚ- спектрі бойынша молекулада  $2824, 2100 \text{ см}^{-1}$  ( $\text{-C=C-}$ ,  $\text{C-C}$ - байланыстарына),  $1613 \text{ см}^{-1}$  ( $\text{C-Ar}$ ) тобына тән жұтылу жолақтары байқалады.

**(136)**  $^1\text{H}$  ЯМР- спектрінде  $2,99$  м.ү аймағында ( $\text{N-CH}_3$ ) сигналдары синглет түрінде байқалады.  $3,20$  м.ү. аймағында ( $\text{H-4}$ ) протон сигналы ( $\Delta\delta$ )  $0,09$  м.ү. ( $2\text{H}$ ) ССӘК ( $J=6$  Гц) триплет түрінде күшті өріске ығысады. ( $\text{H-5}$ ) протонның сигналы ( $\Delta\delta$ )  $0,81$  м.ү. шамасына әлсіз өрісте триплетті сигнал түрінде көрінеді.  $3,85, 3,89, 3,90, 3,94$  м.ү. ( $3\text{H}$ ) төрт метокси топтары протондарының сигналдары синглет түрінде, сонымен бірге ( $\text{H-3, H-8, H-11}$ ) ароматикалық сақина протондары бір протонды синглет түрінде  $6,61, 7,01, 7,20$  м.ү. аймақтарында байқалады. ( $\text{H-7}$ ) Протонның кеңейтілген синглетті сигналы  $9,00$  м.ү. аймағында әлсіз өрісте байқалады.

**(136)**  $^{13}\text{C}$  ЯМР- спектрінде ( $\text{C-6a}$ ) атомының сигналы ( $\Delta\delta$ )  $2,94$  м.ү. шамасына әлсіз өріске жылжиды. ( $\text{C-7a}$ ) Атомының ( $\Delta\delta$ )  $3,68$  м.ү. шамасына күшті өрісте синглетті сигнал түрінде байқалады. ( $\text{N-CH}_3$ ) Тобының атомы ( $\Delta\delta$ )  $3,26$  м.ү. шамасына квартет түрінде күшті өрісте көрінеді. ( $\text{C-7}$ ) Атомының протон сигналы  $151,74$  м.ү. аймағында дублетті сигналға ауысып, әлсіз өріске жылжиды. Ароматты сақина атомдары ( $\text{C-3, C-8, C-11}$ ) сигналдары  $110,29, 145,46, 130,52$  м.ү. аймақтарында дублетті сигналдар түрінде көрінеді.

**(136)** Қосылыстың кеңістіктік құрылысын анықтау үшін рентгенқұрылымдық зерттеу жүргізілді. Молекула құрылысы 5-суретте келтірілген.  $1,355 \text{ \AA}$  тең  $\text{C6=C7}$  еселі байланысты ескермегенде, ұзындық байланысы және валенттік бұрышы әдеттегідей жақын. Цикл  $\text{C1C2C3C5C14C13}$  жазық  $\pm 0,0028 \text{ \AA}$  дәлдікпен есептелген. Пиперидинді цикл  $\text{C4C5N1C6C14C15}$  метилиодид 7-гидроксиглауцин молекуласындағыдай болады.  $\text{C5}$  атом шығымына сәйкес идеалды софа конформациясын ( $\Delta\text{C}_s^5 = 1,46^\circ$ ) қабылдайды. Цикл  $\text{C16C8C9C10C11C12}$  жазық  $\pm 0,015 \text{ \AA}$ . Барлық метокситоптар  $\text{C1}$  атомындағы метокситоптан басқасы, ароматикалық ядро жазықтығында жатады (торсиондық бұрышы  $\text{C2C10C17}=81,67^\circ$  (кесте 5).

Рентгенқұрылымдық талдау әдісімен глауцин туындысының кристалды және молекулалық құрылысының 6,7-дегидроглауцин **(136)** екендігі дәлелденді.



Сурет 5 - 6,7-дегидроглюциннің кеңістіктік құрылысы

Кесте 5- (136) қосылыстың торсиондық бұрыштары ( $\varphi$ , град)

<i>Бұрыш</i>	$\varphi$	<i>Бұрыш</i>	$\varphi$
1	2	3	4
C8C9O3C20	9,9(4)	O3C9C10O4	-2,3(4)
C10C9O3C20	170,8(3)	C8C9C10C11	-3,1(4)
C6C7C16C12	2,1(4)	O3C9C10C11	177,6(3)

Кесте 5-жалғасы

C6C7C16C8	175,2(3)	C16C7C6N1	179,1(3)
O3C9C8C16	179,5(3)	C16C7C6C14	-3,5(4)
C10C9C8C16	1,2(4)	C19N1C6C7	-17,0(4)
C12C16C8C9	1,4(4)	C5N1C6C7	-154,0(3)
C7C16C8C9	1787(3)	C19N1C6C14	165,6(3)
C15C14C13C1	-0,4(4)	C5N1C6C14	28,6(4)
C6C14C13C1	1793(2)	C15C14C6C7	-177,0(3)
C15C14C13C1	179,9(3)	C13C14C6C7	1,8(4)
C6C14C13C1	1,2(4)	C15C14C6N1	0,5(4)
C8C16C12C1	-2,1(4)	C13C14C6N1	179,3(2)
C7C16C12C1	179,4(3)	C13C14C15C	-0,3(4)
C8C16C12C1	178,3(3)	C6C14C15C3	178,6(3)
C7C16C12C1	1,1(4)	C13C14C15C	-178,7(3)

16	C10C11C12C	0,3(4)	C6C14C15C4	0,2(4)
13	C10C11C12C	179,8(3)	C14C15C3C2	0,5(5)
6	C1C13C12C1	178,0(3)	C4C15C3C2	178,9(3)
16	C14C13C12C	-2,6(4)	C3C15C4C5	154,0(3)
1	C1C13C12C1	-1,6(4)	C14C15C4C5	-27,6(4)
11	C14C13C12C	177,9(3)	C18O2C2C1	172,5(3)
	C17O1C1C2	81,7(3)	C18O2C2C3	-6,5(5)
	C17O1C1C13	-	O1C1C2O2	-2,3(4)
	C14C13C1C2	100,8(3)	C13C1C2O2	-179,8(3)
	C12C13C1C2	0,9(4)	O1C1C2C3	176,8(3)
	C14C13C1O1	-	C13C1C2C3	-0,7(5)
	C12C13C1O1	176,5(2)	C15C3C2O2	178,9(3)
1	C21O4C10C1	3,0(4)	C15C3C2C1	-0,1(5)
	C21O4C10C9	13,5(5)	C6N1C5C4	-55,9(4)
4	C12C11C10O	-	C19N1C5C4	165,7(3)
9	C12C11C10C	177,8(3)	C15C4C5N1	53,6(4)
	C8C9C10O4	2,3(5)		
		177,1(3)		

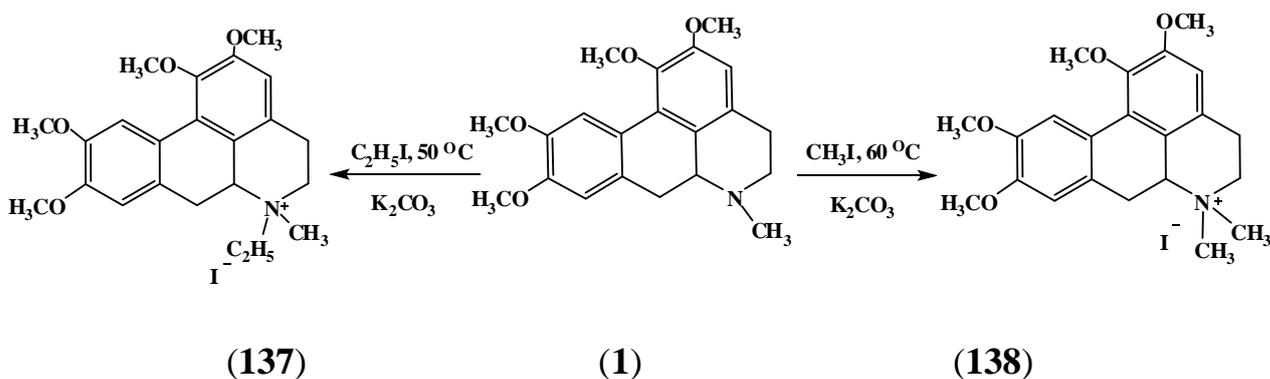
## 2.6 Глауцин алкалоидының суда еритін тұздары

Алкалоидты негіздердің суда ерімейтін қасиеттері олардың биологиялық скринингдеуін қиындататын болғандықтан, практикада қолдануды жеңілдету үшін және алкалоидтардың йодалкилаттарының антихолинэстераздық қасиеттер көрсететінін ескере отырып, суда еритін төртіншілік аммонийлі тұздарын синтездеу маңызды саналады. Төртіншілік аммонийлі тұздар өсімдік өсуін реттеуші және өсімдік дамуы және интенсивті биотехнология стресспротекторлары ретінде кеңінен қолданылатыны [109] жұмыста айтылған.

Осындай мақсатпен, глауцин молекуласына түрлі алкилгалогенидтермен әрекеттестіргенде, төртіншілік аммонийлі тұздар қатары (**137-138**) алынды. Алынған тұздар ақ түсті, суда және спиртте жақсы еритін кристалды заттар.

### 2.6.1 Глауцин алкалоидының этилиодиді және метилиодидімен реакциясы

Калий карбонаты қатысында (**1**) қосылысын этилиодидімен 50-60 °С қыздыру арқылы этанолда әрекеттестіру нәтижесінде құрамы  $C_{23}H_{30}NO_4I$ , балқу температурасы 198-200 °С, шығымы 45 % (**137**), метилиодидпен құрамы  $C_{22}H_{28}NO_4I$ , балқу температурасы 223-226 °С, шығымы 90 % (**138**), болатын глауцин этилиодиді (**137**) және метилиодиді (**138**) алынды. Глауцин молекуласын (**1**) этилиодидімен алкилдеу барысында экваториалды және аксиалды бағытталған квартетті қосылыстар қоспасын метил тобымен түзу арқылы жүретіні байқалды.



УК- спектрінде (**137**) қосылыстың 283, 287, 307, 330, 356 нм аймағында, жұтылу максимумдары көрінеді. ИҚ-спектрінде (**137**)  $1465\text{ см}^{-1}$  ( $C-N^+$ ) тобының,  $790\text{ см}^{-1}$  йодтың жұтылу жолақтары көрінеді.

(**137**) қосылыстың  $^1H$  ЯМР- спектрінде глауцин (**1**) молекуласымен салыстырғанда 1,61, 1,68 м.ү. аймақтарында ( $N-CH_2CH_3$ ) тобының синглетті сигналдарының пайда болғаны көрінеді. 3,10-3,24 м.ү. аймақтарында (3H) (H-4, H-5, H-7) протондарының мультиплетті сигналдары байқалады. 3,13, 3,50 м.ү. аймақтарында ( $N^+-CH_3$ ) (3H) синглетті сигналы көрінеді. 4,08 м.ү. аймағында (H-5) протонның (1H) мультиплет түрінде сигналы байқалады. 3,48 м.ү. (H-6a) протон (1H) ( $\Delta\delta$ ) 0,51 м.ү. шамасына мультиплет түрінде, әлсіз өріске жылжиды. 4,44, 4,62 м.ү. аймақтарында ( $N-CH_2CH_3$ ) протондары квартет түрінде байқалады. Ароматты сақина протондары 6,67 м.ү. (H-3), 6,93 м.ү. (H-8), 7,97 м.ү. (H-11) бірпротонды синглетті сигналдары көрінеді.

(**137**) Қосылыстың  $^{13}C$  ЯМР- спектрінде (C-4) атомының резонансы ( $\Delta\delta$ ) 0,6 м.ү., ал (C-5) атомының сигналы ( $\Delta\delta$ ) 1,0 м.ү. шамасына әлсіз өріске ығысады. ( $CH_2CH_3$ ) 55,2 м.ү. аймағында триплетті сигнал түрінде, ( $CH_2CH_3$ ) метил тобының атомы 26,5 м.ү. шамасында квартет түрінде байқалады. (C-6a)

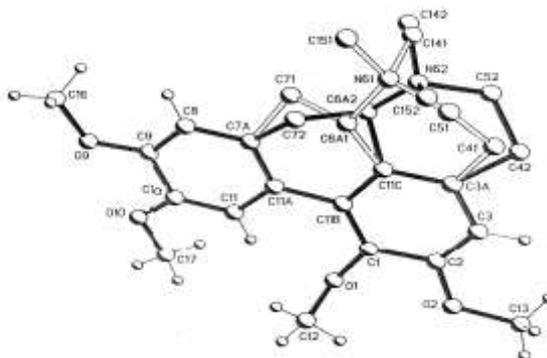
атомы ( $\Delta\delta$ ) 6,1 м.ү. шамасына дублетті сигнал түрінде әлсіз өріске жылжиды. Ароматты сақинаның атомдары (C-3, C-8, C-11) 111,5, 113,2, 112,5 м.ү. аймақтарында дублет түрінде байқалады. Қалған атомдарда айтарлықтай өзгерістер жоқ.

(138) Қосылыстың УК- спектрінде 280, 284, 309, 336 нм аймағында жұтылу максимумдары көрінеді. ИҚ- спектрінде (138)  $1445\text{ см}^{-1}$  (C- N<sup>+</sup>) тобының,  $767\text{ см}^{-1}$  йодтың жұтылу жолақтары көрінеді.

(138) Қосылыстың <sup>1</sup>H ЯМР- спектрінде 2,99 м.ү. аймағында (H-5) протоны (1H) ССӘК (J=13,5, 10,8, 2,1 Гц.), 3,08 м.ү. (H-4) протоны (1H), ССӘК (J=16,4, 3,8, 1,0 Гц.) дублет-дублет түрінде, 3,12-3,20 м.ү. (H-7) протонының (1H) мультиплетті, 3,49 м.ү. аймағында (H-6a) протоны (1H), ССӘК (J=5,0, 3,8 Гц.) дублет-дублетті сигналдарының көрінуімен сипатталады. Глауцин молекуласымен салыстырғанда (138) қосылыста 3,36 м.ү. (N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>) тобының (3H) синглетті сигналы пайда болғаны көрінеді. 3,72 м.ү. (1-OCH<sub>3</sub>, 3H) синглет түріндегі сигналы, 3,87, 3,93, 3,94 м.ү. аймақтарында (3H), (2-, 9-, 10- OCH<sub>3</sub>) синглетті сигналдары байқалады. Ароматты сақина протондары 6,93, 7,06, 8,00 м.ү. аймақтарында сәйкес (H-3, H-8, H-11) (1H) бірпротонды синглет түрінде көрінеді.

(138) <sup>13</sup>C ЯМР- спектрінде азот атомындағы метил тобының көміртек атомдарының сигналдары глауцин молекуласымен салыстырғанда ( $\Delta\delta$ ) 43,76 м.ү. шамасына күшті өріске, ал (C-4, C-5, C-7) метиленді топ атомдары әлсіз өріске жылжиды. Глауцин молекуласында (C-6a) атомы ( $\Delta\delta$ ) 1,34 м.ү. шамасына әлсіз өрісте дублет түрінде, (C-7a) атомы ( $\Delta\delta$ ) 0,41 м.ү. шамасына күшті өрісте синглет түрінде көрінеді.

Алғаш рет молекуланың (138) құрылысы рентгенқұрылымдық талдау әдісімен зерттелінді және кристаллографиялық берілімдердің Кембридждік банкінің базасына (CCDC 617192) тіркелінді (6-сурет).



Сурет 6 - Глауцин метилиодидінің (138) кеңістіктік құрылысы

Рентгенқұрылымдық талдау әдісі бойынша молекуладағы екі атомдардың орналасу тәртібіне байланысты гексадиенді цикл 1 және 2 бөліктер үшін екі жартылай кресло формасында болады. Бірінші бөлікте C(7-1) және C(6a-1) атомдары гексадиенді сақинаның сәйкес 0,35-0,26 Å тең. Қалған атомдары

жатқан жазықтықтан әр жаққа шығады (жазықтықтан орташа ауытқуы  $0,013\text{A}^\circ$ ), екінші бөлікте С (7-2) және С (6а-2) атомдары ( $-0,35$ ) және ( $0,67\text{A}^\circ$ ) ауытқиды. Екінші бөліктің пиперидинді сақинасы N (6-2) атомына ( $0,77\text{A}^\circ$ ) шамадағы шығыммен софа формасында болады (циклдағы қалған атомдардың жазықтықтан ауытқуы  $0,012\text{A}^\circ$ ). Бірінші бөлікте пиперидинді цикл конформациясы софа бағытына қарай күшті бұрмалану арқылы жартылай кресло түрінде - N (6-1) және С(5-1) атомдары басқа төрт атомдар жазықтығынан әр түрлі бағыт бойынша  $0,20$  және  $0,49\text{A}^\circ$  шығады (жазықтықтан орташа ауытқуы  $0,016\text{A}^\circ$ ). Бензолды сақиналар бір жазықтықта жатады, олардың арасындағы екі гранды бұрыш  $5,5 (8)^\circ$ . (С-2, С-9, С-10) Жағдайларындағы метокси орынбасушылар бензол сақиналары жазықтығында жатады (яғни, қапталған конформацияға ие болады), осы уақытта (С-1) жағдайындағы метокси топ гош- конформацияға ие болады: диэдралды бұрыш (С(2)-С(1)-О(1)-С(12))  $84,4 (2)^\circ$  тең. Тәртіп бойынша молекула бөлігі глауцин туындысы үшін әдеттегідей және (3δ) дәл келеді, мысал ретінде 7-гидроксиглауцин сольваты молекуласын алуға болады [110]. Бұл жағдайда екі белгісіз молекулаларда бензолды сақина бір-біріне қатысты аздап үлкен шамада (екі гранды бұрыш  $21,3$  және  $19,8\text{A}^\circ$ ) болады. Тұз гемигидраты кристалында сольватты су молекуласындағы анион  $\Gamma$  және оттегі аралығындағы қысқа ван-дер-ваальсті контакт байқалады: I (1) .....O(1 W)  $3,48 (4)\text{A}^\circ$ . Кристалдағы молекулалар қабатталып орналасқан, су молекуласы қабаттардың аралығында болады.

## **2.7 Сары мүйізкөкнәр өсімдігінен бөлініп алынған апорфинді алкалоид глауцин және оның туындыларының биологиялық белсенділіктері**

Соңғы он жылдықтарда алкалоидтарға деген қызығушылықтардың артуы, олардың жоғары биологиялық белсенділіктің кең спектріне ие, яғни антиаритмикалық, қабынуға қарсы, психотропты, жөтелге қарсы, иммунотропты, антимиқробты, ісікке қарсы, гепатопротекторлы және т.б қасиеттеріне байланысты [42].

Изохинолинді алкалоидтардың фармакологиялық қасиеттері осы қосылыстар қатарын зерттеудің зор маңыздылығын көрсетеді. Олардың негізгі өкілдері берберин алкалоиды нәр жүргізуші, глауцин жөтелге қарсы әсер көрсетеді, медицинада глауцин гидрохлориді деген препарат ретінде кеңінен қолданылады, ал таликмин жөтелу рефлексін төмендетеді, криптопин және β-аллокриптопин жатыр көлемін қысқарту үшін қолданылады. Бисбензилизохинолиндер және гернандезин, тализопин, таликарпин, тальсимин, тальмин, тальфетидин, фетидин ауруды бәсеңдетуші, қабынуға қарсы, гипотензивті белсенділіктер көрсетеді. Тализопин дірілдеуге қарсы қолданылатын құрал ретінде клиникалық бақылаудан өткен, тальсимин қабынуға қарсы құрал ретінде қолданылады. Фетидин алкалоиды медицинада гипотензивті препарат ретінде кеңінен қолданылады [111].

Глауцин глицирризинаты және глауцин глицирринат комплексті қосылыстар құрамындағы глицирризин және глициррет қышқылдары улылықты төмендетеді. Бұл комплекстердің жөтелге қарсы және қабынуға қарсы белсенділіктері глауциннен де жоғары [112,113].

Төртіншілік бисбензилизохинолин туындыларының негізгі биологиялық әсері толық бұлшықет ткандерінің тонусын төмендетеді. Олар медицинада миорелаксанттар ретінде қолданылады. Хирургиялық практикада d-тубокурарин хлориді жүйке бұлшықет берілісін ацетилхолин рецепторларымен әрекеттесу жолы арқылы қоршайды. Оны хирургияда қаңқалы мускулатураны әлсірету үшін, сонымен бірге шизофренияны емдеу терапиясы үшін де қолданады. Бистөртіншілік негіздер белсенділігі негіз типінен , орынбасушылар және алкалоидтар стереохимиясы сипатынан тәуелді болады. Мысалы, хонокурарин хлориді d-тубокурарин хлоридінен белсенділігі 3 есе жоғары. Тубокурарин хлоридіндегі фенолды гидроксилдерді метилдеу миорелаксантты белсенділікті жоғарлатады, керісінше этилдеу немесе бутилдеу белсенділікті төмендетед. Үшіншілік негіздер тетрандрин, тальсимин, фетидин және басқалар қабынуға қарсы белсенділікке ие, олардың белсенділігі амидопиридиннен 2-4 есе жоғары. Азот атомындағы метил тобын ацетил тобына алмастыру мұндай қосылыстардың белсенділігін күрт төмендетеді. Өте күшті депрессивті әсермен магнолин, магноламин және оксиакантин сипатталады. Цефарантин, изотетрандрин, трилобин және тетрандрин туберкулезге қарсы, O-метилдаурицин, тальмин, талидазин, коксулинин, фенантин қатерлі ісікке қарсы жоғары белсенділікке ие.

Даурицин алкалоиды спазмолитті қасиетке ие, ол артериалды қысымды төмендетіп, жүректің қысқару амплитудасын ұлғайтады, қан құрамындағы холестерин деңгейін азайтады. Осыған байланысты дибензилизохинолин туындылары тибет және жапон медицинасында кеңінен қолданылады.

Фенантренизохинолин тобының препараттары өте қатты ауыру кезінде, мысалы, операциядан кейінгі жараларға, бүйрек және өтін шаншып ауыруы, қатерлі ісік, тамыр ауруының ең қатты кезінде, ауруды бәсеңдетуші ретінде қолданылады, әрі олар анальгетиктер болып табылатыны [114] жұмыста келтірілген.

Апорфинді алкалоидтар молекулаларының ароматтық сақинасына амин тобын енгізу арқылы бұлшық етті босаңсытқыштық белсенділікті арттыруға болады. Ароматты сақинаға амин тобын енгізу холинэстеразаға қарсы белсенділікті едәуір төмендетеді. Олардың нитротуындыларының ісіп-қабынуға қарсы және жоғары фунгицидті белсенділік көрсететіні [115] жұмыста келтірілген. Алкалоидтар химиясын зерттей отырып, оларға деген қызығушылықтың артуының себебін олардың табиғи қосылыстар ішіндегі биологиялық белсенділіктерінің әртүрлілігіне байланыстылығымен түсіндіруге болады, әрі құрылым мен белсенділік ара байланысын ғылыми көзқараста дамытып практикада кеңінен қолдану болып табылады. Осы облыс көлемінде басылымдар санының көптігіне қарамастан құрылым мен белсенділік ара байланысының әлі де болса шешілмеген проблемалары бары

белгілі. Сондықтан бұл істелінген жұмыстардың нәтижелерінің практикада қолданылуына және ғылыми көзқараста қызығушылыққа әкеледі.

### Диэтиламинометилдегидроглауцин туындысының бактерияға қарсы биологиялық белсенділіктері

Өсімдік шикізатынан бөлініп алынған алкалоидтардың және олардың туындыларының бактерияға қарсы белсенділігінің скринингтік зерттеу «Фитохимия» Халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» Акционерлік қоғамы дәрілік түрлері және фитопрепараттар фармакологиясы және биоскрининг зертханаларында жүргізілді.

Бактерияға қарсы белсенділік грам оң (Г+) *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* және *Str. agalactiae* бактериялар штаммыларына, грам теріс (Г-) *Escherichia coli* штаммына, *Candida albicans* қатысты агар диффузия әдісімен зерттелді. Қосылыстардың бактерияға қарсы белсенділігі тест-штаммыларының (мм) өсуінің тоқтау зонасы диаметрі бойынша бағаланды. Салыстыру препараты ретінде бактериялар үшін линкомицин гидрохлориді, *Candida albicans* штаммына нистатин алынды. Өсудің тоқтау зонасы диаметрі 0-15 мм - әлсіз белсенділік (әл. бел.); 15-20 мм - орташа (орт. бел.) көрінетін белсенділік, 20 мм артық - айқын жоғары (айқын ж. бел.). Әрбір қосылыс тәжірбиесі үш реттен зерттеліп тексерілді.

Кесте 9 - Диэтиламинометилдегидроглауцин (134) туындысын бактерияға қарсы биологиялық белсенділігінің зерттеу нәтижесі

№	Шифр	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli M-</i>	<i>Candida albicans</i>
1	Диэтиламинометилдегидроглауцин (134)	24±0,1	24±0,1	16±0,2	13±0,1
	<b>Линкомицин гидрохлориді</b>	21,0±0,1	22,0±0,1	19,0±0,1	-
	<b>Нистатин</b>	-	-	-	22±0,1

Зерттеу нәтижесі бойынша глауцин құрамында диэтиламин фрагменттерінің болуы оның туындысының грам оң (Г+), грам теріс (Г-) бактерияларға және *Candida albicans* көксінге қарсы айқын жоғарғы белсенділік бақылаумен салыстырғанда 1,2 есе артатынын көрсетті, сол сияқты өсудің тоқтау зонасының болмауын байқалтты.

### Глауцин метилиодид туындысының анальгеттік белсенділіктері

Анальгеттік белсенділіктің эксперименттері үшін 20-22 г салмақтағы егеуқұйрықтар қолданылды. Тәжірбие жүргізу үшін натрий хлоридінің изотонды ерітіндісі қолданылды. Салыстырмалы препарат ретінде 25 мг/кг дозада анальгин препараты қолданылды, бақылау емдеусіз жүргізіледі.

Кесте 10 - Глауцин метилиодиді (138) туындысының анальгеттік белсенділігін зерттеу нәтижесі

Шифр	Егеуқұйрықтар саны	Дозалар, мг/кг	Түбіртікт ерсаны	Ингибирлеу, %
Бақылау	7		102±2	
<b>Анальгин</b>	6	25	36±4	65
Глауцин метилиодиді (138)	5	1	75±4	26
	5	5	69±2	32

Скрининг нәтижесі бойынша глауцин метилиодид туындысы 5 мг/кг дозада әлсіз анальгетикалық белсенділік көрсететіні анықталды.

### **Морфолинметилдегидроглауцин және диэтиламинметилдегидроглауцин туындыларының көксінге қарсы белсенділіктері**

Көксінге қарсы зерттеу *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Trichophyton mentagraphutos*, *Epidermophyton fiocosum*, *Pencillium citrinum*, *Candida albicans* көксіндерін қолдану арқылы жүргізілді. Салыстырмалы препарат ретінде нистатин препараты қолданылды. Микробқа қарсы белсенділік тест-штамдарының өсуінің (мм) тоқтау зонасының диаметрімен бағаланады.

Кесте 13 - Глауцинің аминді туындыларының (134, 135) көксінге қарсы белсенділіктерін зерттеу нәтижелері

№	Шифр	<i>Penicillium citrinum</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Epidermophyton fiocosum</i>
1	Морфолинметилде-гидроглауцин (135)	14±2	10±1	8±2	-	15±2
2	Диэтиламинметилде-гидроглауцин (134)	8±2	12±3	-	-	18±1
3	<b>Нистатин</b>	16±3	12±1	15±3	22±0,1	12±1

Зерттеу нәтижесі бойынша диэтиламинметилдегидроглауцин (134) және морфолинметилдегидроглауцин (135) *Trichophyton mentagraphutos* штамына орташадан жоғары дәрежеде, ал *Pencillium citrinum*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* штамыларына әлсіз белсенділік көрсететіні анықталды.

### **Морфолинметилдегидроглауцин және диэтиламинметилдегидроглауцин туындыларының трихомнадқа қарсы белсенділіктері**

Трихомонадқа қарсы белсенділік *in vitro* себінділік жағдайында өмір сүрулерімен CPLM сұйық қанымды ортада зерттелінді.

Кесте 14 - Глауцин (**134**, **135**) туындыларын трихомонадқа қарсы белсенділіктерін зерттеу нәтижелері

№	Заттардың атауы	Концентрация, мкг/мл		
		50	100	200
1	Диэтиламинметил-дегидроглауцин ( <b>134</b> )	Тұрақты	Тұрақты	Тұрақты
2	Морфолинметил-дегидроглауцин ( <b>135</b> )	Тұрақты	Тұрақты	Тұрақты
<b>Метронидазол 1,9 мг/мл</b>		Барлық трихомонад сандары төмендейді		

Салыстырмалы препарат ретінде 1,9 мг/мл стандартты концентрацияда метронидазол қолданылды.

Алынған биологиялық белсенді қосылыстар бактерияға, микробқа қарсы, имунатропты препараттарды алуға мүмкіндік береді.

### 3 ЭКСПЕРИМЕНТТІК БӨЛІМ

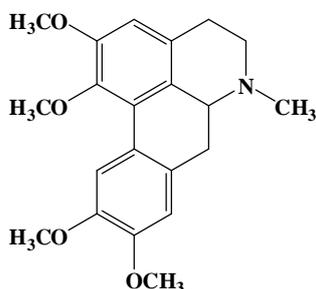
Колонкалы хроматография үшін  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (II дәреже белсенділікте) ЖҚХ үшін Silufol UV-254 және Silicagel on Aluminium, 20x көрінуіне-йод буы қолданылады. Балқу температурасы Voethius приборында анықталды. ИҚ-спектрі Фурье-спектрофотометрінде Vektor-22 KBr мен түсірілді. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -спектрлері Bruker AC-200 [жұмыс жиілігі 200,13( $^1\text{H}$ ) және 50,32 МГц ( $^{13}\text{C}$ )] және Bruker DRX 500 [жұмыс жиілігі 500,13( $^1\text{H}$ ) және 125,76 МГц ( $^{13}\text{C}$ )] 5 %-ды  $\text{CDCl}_3$  немесе  $\text{CD}_3\text{OD}$  ерітінділерінде түсірілді. ЯМР $^1\text{H}$  және  $^{13}\text{C}$ -спектрлеріндегі сигналдар корреляционды спектроскопия  $2\text{D}^1\text{H}-^1\text{H}$  COSY,  $2\text{D}^{13}\text{C}-^1\text{H}$  (HC-COSY 125Гц, COLOC 10 Гц) қолдану арқылы жасалынды.

Оптикалық айналу бұрыштары "PolamatA" ("Carl zeiss",  $\lambda=578$  nm) поляриметр көмегімен өлшенді.

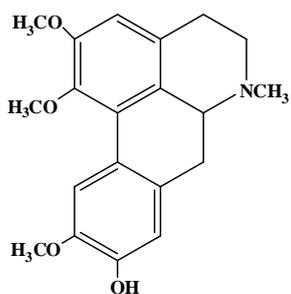
Меншікті айналу өлшемі (град.мл) (г.дм) $^{-1}$ , ал ерітінді концентрациясы (100мл) $^{-1}$  келтірілді.

Рентгенқұрылымдық эксперимент Bruker P4( $\text{M}_0\text{K}_\alpha$ ) графитті монохроматормен,  $2\theta/\theta$  -сканирлеу  $2\theta < 50^\circ$  облысында) орындалды.

**Сары мүйізкөкнәр өсімдігінен глауцин алкалоидын бөліп алу:** Оңтүстік Қазақстан облысы жерінен гүлдену кезеңінде жиналып алынған 1 кг ауада кептірілген құрғақ шикізаттың жер үсті бөлігін 5 % сода ерітіндісімен өңделіп, бірнеше рет этанолмен шаймаланды. Жиналған спиртті шаймаларды 5 %-ды күкірт қышқылының ерітіндісімен жуып, алкалоидтардың кристалды фракциялары сульфат түрінде бөлінді. Алкалоидтардың сульфатын бөліп, суда ерітіп 25 %-ды аммиак ерітіндісімен сілтіленіп және спиртпен шаймаланды. Негізді қоюлатып,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -мен колонкаға отырғызылды. Бензол-этилацетат (9:1) қоспасымен элюирлеу нәтижесінде глауцин (1), шығымы 0,052 % (0,52 г), ал хлороформмен элюирлеу арқылы кристалды зат (2) бөлініп алынды.



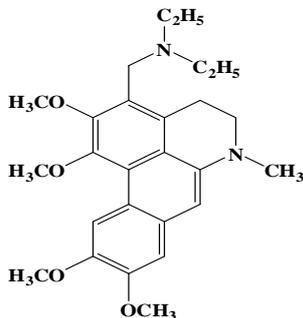
**Глауцин, 1,2,9,10-тетраметокси-6-метил-5,6,6a,7-тетрагидро-4Н-дibenзо[de,g]хинолин (1):** құрамы  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ , 355,05, балқу температурасы 115-117 °С, шығымы 0,02 % (0,2 г),  $[\alpha]_{578} +112^\circ$  этанолмен, ЖЭСХ: өнім тазалығы 98,6 %. УК- спектрі (EtOH,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм.): 282, 286, 306, 335 ( $\lg \epsilon$  4,34, 4,24, 4,55, 4,60). ИҚ- спектрі (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3311, 2915 ( $\text{OCH}_3$ ), 2848 ( $\text{N-CH}_3$ ), 1597 ( $\text{C=C}$ ), 1515 ( $\text{C-Ar}$ ), 1470, 1393, 1258, 1112, 1090, 1026 ( $\text{C-H}$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ү.): 2,46 (т.д, 1H, H-5),  $J_{\text{gem}}=11,9$ ,  $J=11,9$ , 3,8); 2,5 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 2,55 (т, 1H, 1,0, H-7),  $J=14,3$ ); 2,63 (д.д, 1H, H-4,  $J_1=16,5$ ,  $J_2=3,6$ ); 2,97 (м, 3H, H-5, H-6a, H-7); 3,11 (м, 1H, H-4,  $J=16,3$ , 12,4, 6,3, 1,8, 1,0); 3,61 (с, 3H, 1- $\text{OCH}_3$ ); 3,84, 3,86, 3,88 (с, 3H, 2-, 9-, 10- $\text{OCH}_3$ ); 6,54 (с, H-3); 6,74 (с, H-8); 8,05 (с, H-11). Элементтік анализ табылғаны, %: С 71,22; Н 6,87; N3,67.  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ . есептелгені, % С 70,98; Н 7,04; N 3,94.



**Изокоридин, 1,2,9-метокси-10окси-6-метил-5,6,6а,7-тетрагидро-4Н-добензо[de,g]хинолин (2),** құрамы  $C_{20}H_{23}NO_4$ , 341,2, балқу температурасы 185-187 °С, шығымы 0,002 % (0,02 г), ЖЭСХ: өнім тазалығы 97,5 %. ИҚ- спектрі (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3000, 2900, 1611, 1600, 1593, 1440, 1395, 1348, 1218, 1200, 1198, 1161, 1010, 1005, 980, 890.  $^1H$  ЯМР спектрі (200 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.ү.): 2,89 (3H, с., N-CH<sub>3</sub>), 3,5, 3,61, 3,69 (6H, 3 x OCH<sub>3</sub>), 6,70 (с., 1H, H-3), 6,95(с.,1H, H-8), 8,36 (с.,1H, H-11), 3,98 (кең с. OH).

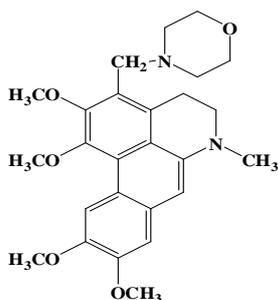
### Глауцин алкалоидының химиялық модификациясы

**Глауцинді диэтиламинмен аминметилдеу:** 0,1 г (0,28 ммоль) глауцин (1) абсолютті этанолда ерітілді, оған 0,17 мл (0,36 ммоль) диэтиламин және газды хлорсутек жіберу арқылы 0,082 г (2,7 ммоль) параформ қосылды. Реакциялық қоспа 40 °С температурада қыздыру арқылы 3 сағат көлемінде жүргізілді. Одан соң бөлме температурасында салқындатылып, тағы осындай мөлшерде параформ қосылып, реакциялық қоспа әрі қарай 2 сағат көлемінде қыздырылу арқылы араластырылды. Ерітінді вакуумда айдалып, зат бөлініп алынды ЖҚХ хлороформ-спирт 2:1 жүйесінде жүргізілді. Алынған өнім этанолмен қайта кристалданды.



**3-(диэтиламино)метил-1,2,9,10-тетраметокси-6-метил-5,6-дигидро-4Н-добензо[de,g]хинолин, (134)** құрамы  $C_{26}H_{34}N_2O_4$ , 438,56 болатын, балқу температурасы 122-124 °С, шығымы 85 % (0,085г), хлороформда және спирте жақсы ериді. ЖЭСХ: өнім тазалығы 95,1 %. Масс-спектр  $m/z$  (%): 439,26 (28,7), 440,26 (4,8). ИҚ- спектрі (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3164, 2994(OCH<sub>3</sub>), 2830 (N-CH<sub>3</sub>), 1614 (C=C), 1596, 1511 (C-Arg), 1465 (-CH<sub>2</sub>-N<), 1392, 1332, 1298, 1253, 1239, 1228, 1201, 1161, 1121, 1100 (-CH<sub>2</sub>), 1085, 1032, 1001, 975, 861, 846, 760, 616.  $^1H$  ЯМР спектрі (500 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.ү., J/Гц): 0,86, 1,03 (т, 6H, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, J=5,12), 2,14 (д., 2H, -CH<sub>2</sub>N<, J=13,5), 2,29-2,45 (м, 4H, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,05 (с., 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,24-3,35 (м, 4H, 2H-4, 2H-5), 3,80 (с, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 4,0 (с, 3H, 2-OCH<sub>3</sub>), 4,25 (с, 3H, 9-OCH<sub>3</sub>), 4,60 (с, 3H, 10-OCH<sub>3</sub>), 6,96 (с, 1H, H-8), 7,04 (с, 1H, H-7), 7,23 (с, 1H, H-11).

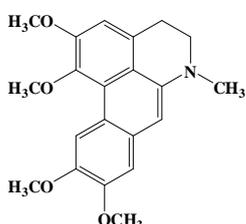
**Глауцинді морфолинмен аминметилдеу:** 0,1 г (0,28 ммоль) глауцин (1) абсолютті этанолда ерітілді, оған 0,0199 мл (0,22 ммоль) морфолин және газды хлорсутек жіберу арқылы 0,137 г (4,5 ммоль) параформ қосылды. Реакциялық қоспа 50 °С температурасында қыздыру арқылы 3 сағаттан аса жүргізілді. Одан соң бөлме температурасында салқындатылып, тағы осындай мөлшерде параформ қосылып, реакциялық қоспа әрі қарай 2 сағат көлемінде қыздырылу арқылы жүргізілді. Алынған өнім өнім этанолмен қайта кристалданды.



**1,2,9,10-тетраметокси-6-метил-3-(морфолинометил)-5,6-дигидро-4Н-добензо[de,g]хинолин (135)**, құрамы  $C_{26}H_{32}N_2O_5$ : 452,64 болатын, балқу температурасы 129-132 °С, шығымы 88 % (0,088г), сарғыш түсті ұнтақ зат, хлороформда және спиртте жақсы ериді. ЖЭСХ: 97,8 %. Масс-спектр,  $m/z$  (%): 465,23 (29,9), 466,24 (5,3). ИҚ-спектрі (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2945, 2810, 2774, 2593, 2428, 2149, 1964, 1563, 1451, 1425 ( $-CH_2-N<$ ), 1409, 1394, 1377, 1224,

1186, 1098, 1045 (морфолин сақинасы), 1034, 894, 869.  $^1H$  ЯМР спектрі (400 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.ү.): 2,5 (м, 4Н,  $2xCH_2$ ,  $2H-1^1$ ,  $2H-2^1$ ), 3,05 (с, 3Н,  $>N-CH_3$ ), 3,24-3,26 (м, 2Н, Н-4, Н-5), 3,45-3,6 (м, 4Н,  $2xCH_2$ ,  $2H-3^1$ ,  $2H-4^1$ ), 3,61 (д, 2Н,  $CH_2$ ), 3,79 (д, 2Н,  $-CH_2-N<$ ,  $J=6$ ), 3,88 (с, 3Н, 1- $OCH_3$ ), 3,99 (с, 3Н, 2- $OCH_3$ ), 4,01 (с, 3Н, 9- $OCH_3$ ), 4,10 (с, 3Н, 9- $OCH_3$ ), 4,15 (с, 3Н, 10- $OCH_3$ ), 7,05 (с, 1Н, Н-8), 7,24 (с, 1Н, Н-11), 7,84 (с, 1Н, Н-7).

**6,7-дегидроглауцин туындысының синтезі:** 0,1 г (0,28 ммоль) глауцин (1) 20 мл хлороформда ерітіліп, оған 0,012 г (0,023 ммоль) сынап ацетаты және 0,009 г (0,23 ммоль) натрий боргидридi қосылды. Реакция бөлме температурасында 3 сағат көлемінде жүргізілді. Реакциялық қоспа сумен өңделіп, үш рет хлороформмен шаймаланды. Еріткіш натрий сульфатымен кептірілген соң, фильтрленіп вакуумда айдалды. Қалдық алюминий тотығымен колонкада хроматографияланып, гексан элюентін қолдану арқылы кристалды зат бөлініп алынды.



**Дегидроглауцин, 1,2,9,10-тетраметокси-6-метил-5,6-дигидро-4Н-добензо[de,g]хинолин (136)**, құрамы  $C_{21}H_{23}NO_4$ : 353,20, балқу температурасы 120-123 °С, шығымы 45 % (0,045 г). Масс-спектр  $m/z$  (%): 354,17 (23,1), 355,17 (3,4), 355,17 (3,4). ИҚ- спектрі (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3000, 2958 ( $OCH_3$ ), 2824, 2100 ( $-C=C-$ ,  $C-C-$ ), 1613 ( $C-Arg$ ), 1758,

1613, 1596, 1511, 1445, 1463, 1392, 1332, 1298, 1259, 1228, 1200, 1161, 1121, 1100, 1085, 1030, 1001, 950, 846, 806, 616.  $^1H$  ЯМР спектрі (500 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.ү.): 2,99 (с, 3Н,  $N-CH_3$ ), 3,20 (т, 2Н, Н-4,  $J=6,0$ ), 3,27 (т, 2Н, Н-5,  $J=6$ ), 3,59 (д.д, 1Н, Н-6а), 3,85 (с, 3Н, 1- $OCH_3$ ), 3,89 (с, 3Н, 2- $OCH_3$ ), 3,90 (с, 3Н, 9- $OCH_3$ ), 3,94 (с, 3Н, 10- $OCH_3$ ), 6,61 (с, 1Н, Н-3), 7,01 (с, 1Н, Н-8), 7,20 (с, 1Н, Н-11), 9,00 (с, 1Н, Н-7).

**Рентгенқұрылымдық эксперимент:** Ұяшықтар параметрі және шағылысу 3817 қарқындылығы "SynbexP2<sub>1</sub>" ( $CuK_{\alpha}$  графитті монохроматта,  $\Theta/2\Theta$ -сканирлеу,  $2\Theta \leq 140^\circ$  облысында) дифрактометрінде өлшенді. Кристалдар моноклинді,  $\alpha=14,989$  (3),  $b=11,549$  (2),  $c=10,264$  (2) Å,  $\beta=93,75$  (5) °,  $V=17771,9$  (6) Å<sup>3</sup>,  $d_{\text{есепт.}}=1,325$  g/cm<sup>3</sup>,  $Z=4$  ( $C_{21}H_{21}NO_4$ ), кеңістіктегі топ  $P2_1/C$ . Құрылыс тікелей әдіспен есептелді және сутекті емес атомдар үшін анизотропты жақындау толық МНК әдісімен дәлелденген. Н атомдары түрлі синтезбен алынған және изотропты жақындау арқылы дәлелденген. Есептеулерге 3368 шағылысуы  $I > 2\delta$  (1) қолданылған. Соңғы таралу факторы

$R=0,057$  және  $R_w=0,123$  құрылыс SHELXS-97 және SHELXS-97 бағдарламалары бойынша анықталып дәлелденген. Атомдар координаттары 19-кестеде көрсетілген.

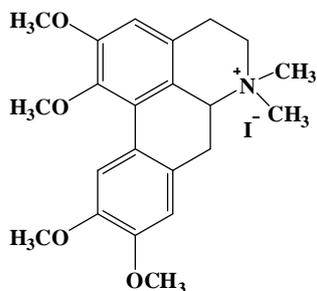
Кесте 19 - (136) Қосылыс атомдарының ( $\text{Å}^\circ \times 10^4$ ,  $\text{HA}^\circ \times 10^3$ ) ұяшықтар үлесіндегі координаттары

Атом	x	y	z	Атом	x	y	z
O1	5990(1) )	5527(2)	1846(2)	H11	6495(2)	4080(2)	2890(3) )
O4	6838(2) )	1996(2)	3807(2)	H20A	9410(2)	2020(3)	6340(3) )
C9	7993(2) )	2975(2)	5009(3)	H20B	8633(2)	2480(3)	7310(3) )
O3	8152(1) )	1912(2)	5556(2)	H19A	9940(2)	8680(3)	6200(3) )
C7	8775(2) )	6019(3)	5023(3)	H7	9217(2)	5900(2)	5630(3) )
C11	7022(2) )	4058(3)	3496(3)	H20C	8770(2)	1070(3)	6960(3) )
C16	8253(2) )	5020(2)	4672(3)	H21A	6040(2)	1140(3)	2600(3) )
C14	7811(2) )	7209(2)	3593(3)	H21B	5680(2)	2460(3)	2800(3) )
N1	9069(2) )	8070(2)	4905(2)	H8	9000(2)	3900(2)	5860(3) )
C8	8475(2) )	3951(2)	5284(3)	H3	6788(2)	9250(3)	1810(3) )
C13	7283(2) )	6223(2)	3190(3)	H4A	8720(2)	9410(3)	2840(3) )
C12	7502(2) )	5097(2)	3770(3)	H19B	10160(2)	7360(3)	5950(3) )
C1	6567(2) )	6415(3)	2246(3)	H4B	7840(2)	10000(3)	3400(3) )
C10	7264(2) )	3026(3)	4073(3)	H19C	9310(2)	7820(3)	6820(3) )
C6	8564(2) )	7086(2)	4547(3)	H5A	8155(2)	9150(2)	5510(3) )
C15	7609(2) )	8305(2)	3044(3)	H21C	6510(2)	2160(3)	1880(3) )
C3	6909(2) )	8441(3)	2116(3)	H5B	9070(2)	9770(3)	5070(3) )
C4	8181(3) )	9329(3)	3454(4)	H17A	6060(3)	5640(4)	-40(4)

O2	5675(1) )	7553(2)	821(2)	H18A	5270(2)	9200(3)	1160(4) )
C2	6389(2) )	7497(3)	1717(3)	H18B	5860(3)	9030(3)	-60(4)
C20	8797(2) )	1868(3)	6645(3)	H17B	6790(3)	4680(3)	600(4)
C21	6233(3) )	1932(3)	2688(4)	H17C	5660(3)	4350(4)	420(4)
C19	9669(3) )	7968(3)	6071(3)	H18C	4810(3)	8480(3)	- 150(4)
C17	6173(3) )	5015(4)	610(4)				
C5	8596(2) )	9170(3)	4819(4)				
C18	5392(3) )	8664(4)	361(5)				

### Глауциннің суда еритін тұздарын алу

**Глауцин метилиодидінің синтезі:** 0,1 г (0,28 ммоль) глауцин (1) 10 мл этил спиртіңде ерітіліп, оған 0,045 мл (0,73 ммоль) метил иодиді және 0,05 мг (0,005 ммоль) поташ қосылды. Реакциялық қоспа 10 сағат көлемінде қыздыру арқылы жүргізілді. Ерітінді фильтрленіп, вакуумда айдалды. Кристалды зат бөлінді, этанолмен қайта кристалданды.



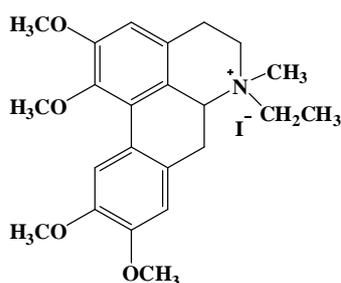
### Глауцинметилиодиді, 1,2,9,10-тетра-метокси-6,6-диметил-5,6,6а,7-тетрагидро-4Н-добензо-[de,g]хинолиний йодиді (138), құрамы C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>I: 497,4.

Балқу температурасы 223-226 °С, шығымы 90 % (0,09 г), ақ түсті кристалды зат, суда және спирте жақсы ериді. ЖЭСХ: 99,5 %. Масс-спектрі m/z (%): 498,11 (24,3), 499,21 (3,7). УК- спектрі: 280, 284, 309, 336 (lgε 2,20, 2,32, 2,58, 2,75). ИҚ- спектрі (KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 3426, 3005, 2958, 2930 (ОСН<sub>3</sub>), 2850, 1796, 1579, 1514, 1445 (С-N<sup>+</sup>), 1397, 1371, 1341, 1269, 1245, 1220, 1171, 1147, 1103, 1030, 1004, 952, 901, 881, 767(I). <sup>1</sup>Н ЯМР спектрі (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.ү.): 2,99 (д.д.д, 1Н, Н-5, J<sub>геМ</sub>=13,5, J<sub>2</sub> =10,8); 3,08 (д.д.д, 1Н, Н-4, J<sub>1</sub>=16,4, J<sub>2</sub> =3,8, J<sub>3</sub> =1,0); 3,12-3,20 (м, 1Н, Н-7); 3,36 (с, 3Н, N<sup>+</sup>СН<sub>3</sub>); 3,49 (д.д, 1Н, Н-6а, J<sub>1</sub>=5,0, J<sub>2</sub>=3,8); 3,66 (с, 3Н, N<sup>+</sup>СН<sub>3</sub>); 3,72 (с, 3Н, 1-ОСН<sub>3</sub>); 3,87(с, 3 Н, 2- ОСН<sub>3</sub>), 3,93(с, 3 Н, 9- СН<sub>3</sub>), 3,94 (с, 3 Н, 10-ОСН<sub>3</sub>); 4,70 (д.д.д, 1Н, Н-4, J<sub>геМ</sub>=16,4, J =10,8); 6,93( с, 1Н, Н-3), 7,06 (с, 1Н, Н-8), 8,00( с, 1Н, Н-11). Элементтік анализ: табылғаны, %: С 55,32; Н 5,81; N 2,65 C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>I, есептелгені, % С 55,12; Н 5,64; N 2,82, I 25,52.

**Рентгенқұрылымдық эксперимент (138):** Ұяшықтар параметрлері және шағылысу қарқындылығы "Bruker" P4 (M<sub>0</sub> Kα графитті монохромат сәулелену) эксперимент үшін 1,30x0,38x0,14 мм өлшемді гемигидратты қосылыс (138)

кристалдық үлгісі таңдалып алынған. Кристалдар триклинді:  $\alpha=10,181$  (1),  $b=11,189$  (1),  $c=11,8380$  (9) Å,  $\alpha=62,349$  (7),  $\beta=71,462$  (7),  $\gamma=72,394$  (8)°,  $V=1113,1$  (2) Å<sup>3</sup>, кеңістіктік P-1, Z=2, C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>I<sub>1+1/2</sub>(H<sub>2</sub>O),  $d_{\text{септ.}}=1,511$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu=1,467$  mm<sup>-1</sup> топта болады. Кристалл қаңқасы бойынша сіңіруге түзету енгізілді. (трансмиссия 0,63-0,83). Құрылысты SHELXS-97 бағдарламасы бойынша тікелей әдіспен анықтадық. Катион молекуласының бөлігі (138) кристалында 0,54:0,46 сәйкес салмақтар бойынша екі жағдаймен қалыптастырылған (6-сурет). Құрылыс параметрлерін дәлелдеу үшін SHELXS-97 бағдарламасы бойынша толық SHELXL-97 анизотропты жақындау төменгі квадраттар әдісі қолданылды. Н атомдарының параметрлері (138) әр цикл үшін сәйкес көміртек атомдарының координаттарын дәлелдеу арқылы есептелінді. Су молекуласында атомдары локализдеу мүмкін болмады. Соңғы дәлелденген құрылысты барлық F<sup>2</sup> ден WR<sub>2</sub>=0,2123., S=1,211-ге дейін жүргіздік, 322 параметрлер (R=0,0799 3594F<4σ үшін) дәлелденді.

**Глауцин этилиодидінің синтезі:** 0,1 г (0,28 ммоль) глауцин (1) 10 мл этил спиртіңде ерітіліп, оған 0,055 мл (0,68 ммоль) этил йодиді және 0,05 мг (0,005 ммоль) поташ қосылды. Реакциялық қоспа 10 сағат көлемінде қыздыру арқылы жүргізілді. Спиртті ертінді вакуумда айдалды. Нәтижесінде кристалды зат түзілді.



**Глауцинэтилиодиді, 6-этил-1,2,9,10-тетраметокси-6-метил-5,6,6а,7-тетрагидро-4Н-дibenzo[de,g]хинолиний йодиді (137), құрамы** C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>I: 511,12 балқу температурасы 198-200 °С, шығымы 45 % (0,045 г) ақ түсті кристалды зат, суда және спирте жақсы ериді. ЖЭСХ: 98,5 %. Масс-спектр m/z (%): 512,13 (25,4), 513,13 (3,9). УК- спектрі: 283, 287, 307, 330, 356 (lgε 2,25, 2,39, 2,60, 2,85). ИҚ-

спектрі (KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 3500, 3005(>N-H), 2958, 2940, 2850 (C-H), 1796, 1579, 1514, 1465 (C-N<sup>+</sup>), 1397, 1371, 1341, 1269, 1245, 1230, 1171, 1147, 1103, 1038, 1014, 952, 921, 892, 790 (I). ЯМР <sup>1</sup>H спектрі (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.ү.): 1,61, 1,68 (3H, т, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,10-3,24 (м, 3H, H-4, H-5, H-7); 3,50 (с, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,48 - 3,52 (м, 1H, H-6а); 3,70 (3H, 1-OCH<sub>3</sub>); 3,80 (м, 1H, H-7); 3,88(с, 3H, 2- OCH<sub>3</sub>) 3,91 (с, 3H, 9-, OCH<sub>3</sub>), 3,92 (с, 3H, 10-OCH<sub>3</sub>); 4,08 (м, 1H, H-5); 4,44, 4,62 (к, 2H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,70 (м, 1H, H-4); 6,67 (с, 1H, H-3), 6,93 (с, 1H, H-8), 7,97 (с, 1H, H-11). Элементтік анализ табылғаны, %: С 54,39; Н 5,91; N 2,9 C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>I, есептелгені, % С 54,01; Н 5,87; N 2,74.

## **ҚОРЫТЫНДЫ**

Қазақстан территорияларында кеңінен таралған мүйізкөкнәр өсімдіктері - құрамы бойынша фармакологиялық белсенді апорфинді алкалоидтарға бай болуымен ерекшеленеді. Апорфинді алкалоидтардың негізгі өкілі - глауцин алкалоиды молекуласы негізінде химиялық түрлендірулер жүргізілді, нәтижесінде 5 туындының синтездеу жолдары жасалып, биологиялық белсенділіктері зерттелінді.

### **Жұмыс нәтижелері бойынша келесі түйіндер жасалынды:**

1. Сары мүйізкөкнәр (*Glaucium flavum* Mill.) өсімдігінен глауцин алкалоидын теориялық тұрғыда бөліп алынды.
2. Глауцин алкалоиды негізінде химиялық теориялық тұрғыда аминді туындыларды синтезделді;
3. Синтезделген туындылар молекулаларының құрылысын қазіргі заманғы физика-химиялық УК-, ИҚ-,  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -, ЯМР-, спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгенқұрылымдық талдау әдістермен дәлелденді;
4. Теориялық тұрғыда глауцин алкалоидының аминді туындыларын синтездеп алу жолының зертханалық регламенті құрастырылды;

## ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Генри Т.А. Химия растительных алкалоидов. – Москва: ГосНТИХЛ, 1956. – 904 с.
- 2 Шакиров Р., Тележенецкая М.В., Бессонова И.А. Алкалоиды. Растения. Структура. Свойства //Химия природных соед. – 1996. - №1-6. - С.118, №2. - С. 224, №3. – С.410, №4. – С. 615, №5. – С.761, №6. – С. 957.
- 3 Итоги исследования алкалоидоносных растений. Под ред. Арипова Х.Н. – Ташкент: ФАН, 1993. - 312 с.
- 4 Орехов А.П. Химия алкалоидов. - Москва: Изд-во АН СССР, 1955. - 859 с.
- 5 Гринкевич Н.М. Химический анализ лекарственных растений. М.: Высшая школа, 1983. - С.132.
- 6 Коптюг В.А. //Химия в интересах устойчивого развития. Новосибирск. – 1997. -Т. 5, № 1. - С.145-256.
- 7 Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений Казахстана. Алматы: Гылым, 1994. – С.18.
- 8 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.
- 9 Клышев Л.К. Биология анабазиса безлистного (*Anabasis aphylla* L.). - Алма-Ата. – 1961. – 350 с.
- 10 Юнусов М.С. Алкалоидоносная флора бывшего СССР-источник биологически активных соединений //Химия в интересах устойчивого развития. - 1997. - № 5. - С.41.
- 11 Юнусов С.Ю. Алкалоиды. Ташкент: ФАН, 1981. Приложение 1, 1984. Приложение II, 1989.
- 12 Kuboba S. *Thalictrum* alkaloids. The structure and total synthesis of takatonine] //J. Org. chem.- 1966. - Vol. 31, №2. - P.516-520.
- 13 Stermitz F.R. Alkaloid of the *Papaveraceae*. Coultteropine and romneine-new alkaloids from *Romneya coulteri* //Tetrahedron. - 1966. - Vol. 22, №3.- P.1095-1102.
- 14 Юнусов С.Ю., Прогрессов Н.Н. Об алкалоидах *Thalictrum minus* L. Строение таликмидина и таликмина //Журн. общий химии.- 1952. - Т.22. - С.1047-1055.
- 15 Konovalova R.A., S.Junusov, A.P.Orechov Sur les alkaloids de *Roemeria refracta* // Journal de chimie generale.- 1939. - Vol. 9. - P.1356.
- 16 Toshaki T. Alkalods of *Thalictrum*. Isolation of obamegine from *Thalictrum rugosum* // J. Pharmac. Sci. - 1966. - Vol. 55, №2. - P.208-209.
- 17 Battersby A.R. Homoaporphine systems and related dienones: isolation, structure and other synthesis // Chem. Communs. - 1967. - №18. - P.934-935.
- 18 Акрамов С.Т., Юнусов С.Ю. Масс спектрометрическое изучение строения фугапавина и гексагидрофугапавина //Химия природ. соед. - 1968. - №5. - С.328.

- 19 Юнусов М.С., Акрамов С.Т., Юнусов С.Ю. Строение корамина //Химия природ. соед. - 1966. - №5. - С.340.
- 20 Исраилов И.А., Каримова С.У., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. Апорфиновые алкалоиды //Химия природ. соед. - 1980. - № 3. - С.279-311.
- 21 Исраилов И.А. Строение глауфинина //Химия природ. соед. - 1986. - № 2 - С.130.
- 22 Абдижаббарова С. Алкалоиды *Thalictrum isopyroides* //Химия природ. соед. - 1978. - №4. - С.472-473.
- 23 Guinaudeau H., Leboeuf M., Cave A. Aporphinoid alkaloids //J. Nat Prod.- 1983. – Vol.46, №6. - P.761-835.
- 24 Bhakuni D.S., Singh A.N., Tewari S., Kapil R.S. Biosynthesis of reticuline //J.Chem.Soc..Perkin Trans. – 1977. - Vol.1, №14. - P.1662-1666.
- 25 Ловков М.Я. Биосинтез и метаболизм алкалоидов в растениях. - М.: Наука, 1981. - 171 с.
- 26 Battersby A.R., Harper B.J. Alkaloid biosynthesis. I. The biosynthesis of papaverine //J. Chem. Soc. - 1962. - №9. - P.3526-3533.
- 27 Battersby A.R., Harper B.J. Biogenesis of papaverine //Proc. Chem. Soc.- 1959. - P.151.
- 28 Prakash O., Bhakuni D., Kapil R. Biosynthesis of isocoridine //J. Chem. Soc. Perkin Trans. - 1978. - №6. - P.622-624.
- 29 Battersby A.R., Mchugh J., Staunton J., Todd M. Biosynthesis of the apparently “direct coupled” aporphine alkaloids //J.Chem. Soc. Chem. Commun. - 1971. - №16. - P.985- 986.
- 30 Brakuni D.S., Tewari S., Kapil R.S. Biosynthesis of 1,10-dimethoxy-6a-aporphine-2,9-diol //J.Chem.Soc..Perkin Trans. – 1977. – Vol.1, №6. - P.706-709.
- 31 Tewari S., Bhakuni D., Kapil R. Biosynthesis of alkaloid boldine //J. Chem. Soc. Chem. Commun. - 1974. - №22. - P. 940-941.
- 32 Brochmann-Hansen E., Chen C.H., Chiang H.S. Biosynthesis of aporphine- detection of orientalinaline in Opium poppy //J. Pharmacol Sci. – 1973. - Vol. 62, №8. - P.1291-1293.
- 33 Бузук Г.Н., Ловкова М.Я. Гринкеевич Н.И. К вопросу о биосинтеза алкалоидов мачка желтого //Изв. АН СССР. Сер. биол. наук.- 1980. - №4. - С.546-552.
- 34 Бузук Г.Н., Ловкова М.Я. Биосинтез алкалоидов ряда групп производных изохинолина //Усп. Биол. химии. - 1980.- Т.21, №2.- С.219-246.
- 35 Ловкова М.Я., Бузук Г.Н., Гринкеевич Н.И. Метаболизм некоторых алкалоидов. *Glaucium flavum* Grantz. //Прикл. биохим. и микробиол. - 1980. - Т.16, №5.- С.760-765.
- 36 Battersby A.R., Staunton J., Wiltshire H.R. Alkaloid biosynthesis XXII. The origin of chelidonine and other alkaloids derived from the tetrahydroprotoberberine skeleton // J. Chem. Soc. - 1975. - №12. - Vol.1. - P.1147-1156.
- 37 Bhacuni D.S. Biosynthesis of 1- benzyloquinoline derived alkaloids //J. Sci. and Ind. Res. - 1976. - Vol.35, №7. - P.461-484.
- 38 Leete E. Biogenesis of morphine // Chem. and Ind., 1958. - №31. - P.977-978.

- 39 Leete E. The biogenesis of morphine and thebaine //J. Amer. Chem. Soc. - 1958. - Vol.81, №15. - P.3948-3951.
- 40 Ping-Chung Kuo Cytotoxic and Antimalarial  $\beta$ -Carboline Alkaloids from the Roots of *Eurycoma longifolia* // J. Nat. Prod. - 2003. -Vol. 66. - P. 1324-1327.
- 41 Садритдинов Ф.С., Курмуков А.Г. Фармакология растительных алкалоидов и их применение в медицине. – Т.: Медицина, 1980. - С.136.
- 42 Машковский М.Д. Лекарственные средства – М: Медицина, 1984. - 1, 2 ч.
- 43 Бессонова И.А., Арипова С.Ф., Шакиров Р. Достижения в области химии алкалоидов //Химия природ. соед. - 1993. - № 1. - С.3-20.
- 44 Manske Ed. R. The alkaloids //Chemistry and physiology. - New York, Academic Press, 1981. - Vol.1, - P.1950.
- 45 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.
- 46 Беликов В.Г. Фармацевтическая химия.- Изд-во: Высшая школа, 1985- С.529-590.
- 47 Waechter A.I., Cave, A., Hocquemiller R. Antiprotozoal activity of aporphine alkaloids isolated from *Unonopsis buchtienii* (*Annonaceae*) //Phytother Res. - 1999 - Vol. 13, №2. - P.175–177.
- 48 Шукенова Р.Ж., Поляков В.В., Сейтеббетова А.Ж., Григоренко Д.А., Аржанникова Г.Н. Компьютерное прогнозирование биологической активности полифенольных соединений природного и синтетического происхождения //Астана медициналык журналы. - 2000. - №3 – С.126-129.
- 49 Goren A.C., Zhou B.N., Kingston D.G. Cytotoxic and DNA damaging activity of some aporphine alkaloids from *Stephania dinklagei* // Planta Med. – 2003. - Vol.69, №9 - P. 867-868.
- 50 Woo S.H., Sun, N.J., Cassady, J.M. *et al* Topoisomerase II inhibition by aporphine alkaloids // Biochem Pharmacol. – 1999. – Vol.57, №10. - P.1141–1145.
- 51 Patricio Iturriaga-Vasquez, Edwin G. Perez, E. Yvonne Slater, Isabel Bermúdez and Bruce K. Cassels Aporphine metho salts as neuronal nicotinic acetylcholine receptor blockers //Bioorganic & Medicinal Chemistry - 2007. - Vol.15, №10. - P.3368-3372.
- 52 Suau R., Cabesudo B., Rodrigo R., Najero F, Manuel J. Phytochemical variations within populations of *Platycapnos saxicola* Willk //Nat. Prod. Rep. - 2006. - Vol.23. - P.444 – 463.
- 53 Kenneth W.B.  $\beta$ -Phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids // Biochemical Systematics and ecology. - 2004. - Vol. 32, №6. - P.565-572.
- 54 Camacho M.R., Kirby G.C., Warhurs, D.C. Охоапорphine alkaloids and quinones from *Stephania dinklagei* and evaluation of their antiprotozoal activities. // Planta Med. – 2000. - Vol.66, №5. - P.478-480.
- 55 Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединениях - М.: Мир, 1965. - С.164.

56 Умаров Х.С., Исмаилов З.Ф., Юнусов М.С. Алкалоиды *Thalictrum simplex*. Структура таликтрисина //Химия природ. соед. - 1968. - №5. - С.329-330.

57 Исмаилов З.Ф., Тележенецкая М.В., Юнусов С.Ю. Структура таликсимицина //Химия природ. соед. - 1968. - №2.- С.136.

58 Маех С.Х. Апорфиновые алкалоиды *Thalictrum baecalense* //Химия природ. соед. - №4. - 1983. - С.537.

59 Хамидов И.И., Арипова С.Ф., Каримов А.К. Алкалоиды *Berberis* //Химия природ. соед. - 1998. - №3. - С.420-423.

60 Исмаилов З.Ф., Ягудаев М.Р., Юнусов С.Ю. ЯМР спектры тальмина, О-метилталикберина, тальсимицина и фетицина // Химия природ. соед. - 1968. - №4. - С.262.

61 Маех С.Х., Юнусов С.Ю. Структура тальсимицина // Химия природн. соединений. - 1965. - №3. - С.188-194.

62 Алимова М., Исраилов И.А., Юнусов М.С., Абдуллаев Н.Д., Юнусов С.Ю. Алкалоиды *Corydalis paniculigera* //Химия природ. соед. - 1982. - №5. - С.727.

63 Иргашев Т. Алкалоиды *Corydalis stricta* //Химия природ. соед. - 1983. - №4. - С.490.

64 Исмаилов З.Ф., Юнусов С.Ю. Структура фетицина //Химия природн. соединений. - 1966. - №1. - С.43.

65 Исраилов И.А., Каримова С.У., Денисенко О.Н., Юнусов М.С., Муравьева Д.А., Юнусов С.Ю. Алкалоиды *Glaucium corniculatum* //Химия природ. соед. - 1983. - №6. - С.751.

66 Каримова С.У., Исраилов И.А. Алкалоиды *Glaucium oxylobum* //Химия природ. соед. - 1984. - №2. - С.259.

67 Kozekov I.D., Koleva R.I., Palamareva M.D. The new trans- and cis – tetrahydroquinolines //J. Heterocycl. Chem. – 2002. - №1.- P.229-236.

68 Исмаилов З.Ф., Юнусов С.Ю. Масс-спектрометрия бисбензилизохинолиновых алкалоидов *Thalictrum L.* //Химия природ. соед. - 1968.- №4. - С. 256.

69 Kerr K.M., Kook A.M., Davis P.J. High-field and 2d-nmr studies with the aporphine alkaloid glaucine //J. Natural products – 1986. - Vol. 49, №4. - P.576-582.

70 Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Фазылов С.Д. Новые биоактивные производные алкалоида Алматы: Гылым, 1992. – 208 с.

71 Cava M., Vencateswarlu A., Srinivasan M., Edie D. Oxidative transformations in the aporphine alkaloids series //Tetrahedron Lett. – 1972. - №28. - P.4299-4307.

72 Kessar S.V., Batra S., Nadir U.K., Gandhi S.S. New routes to condensed polynuclear compounds. Synthesis of aporphine and dibenzoindolizinium alkaloids through benzyne cyclization - synthesis of domesticine, n-methylcaaverine, thalicmidine, cryptaustoline and cryptowoline //Indian journal of chemistry- 1975. - Vol.13, №11. - P.1109-1112.

73 Kerekes G. G. Synthesis of alkaloids using reissert compounds . Synthesis of cordrastine isomers and 2 further phthalideisoquinolines //Acta chimica academiae scientiarum hungaricae – 1980. - Vol.105, № 4. - P.283-291.

74 Юнусов С.Ю. Некоторые итоги исследования динамики накопления алкалоидов и их роли в растениях //Химия природ. соед. - 1966. - №2. - С.104-110.

75 Hiroshi Hara Studies on tetrahydroisoquinolines. A synthesis of 3-hydroxyaporphines and 3-hydroxyhomoaporphines //Chem. and Pharm. Bull. – 1986. - Vol. 34, №5.- P.1924-1928.

76 Kupchan S.M., Brien P.F. Novel oxidative photochemical aporphine synthesis. Total synthesis of corunnine and nandazurine //J. Chem. Soc. Chem. Communs. – 1973. - №23.- P.915-916.

77 Wert K. L. Hofmann degradation of  $\beta$ -hydroxy ammonium salts.  $\alpha$ - and  $\beta$ -hydroxylaudanosine, 7- hydroxyglaucine and 13-hydroxylopinine //J. Org. Chem. - 1982. –Vol. 47, № 26. – P. 5141-5150.

78 Castedo L. Fremys salt oxidation of some isoguinoine alkaloids. Biogenetic considerations //Tetrahedron Lett. - 1981. – Vol. 22, № 23. - P. 2233-2236.

79 Akashio H., Oda R. Benzaldehydes are known to be oxidized by Fremys salt // J.Chem.Soc. – 1954. - Vol. 57, P.944.

80 Trifonov L.S., Orahovats A.S. Application of organic photochemistry in the synthesis ( $\pm$ )-glaucine //Изв.хим. Бельг. АН.- 1978. - Vol. 11, №2. - P.297-304.

81 Huang Wei-Jan, Singh Om V., Chen Chung-Hsiung, Lee Shoei-Sheng Synthesis of ( $\pm$ )-neoperiodienone via an one-pot Bishler-Napieralski reaction and oxidative coupling by a hypervalent iodine reagent //Helv. chim. acta. - 2004. - Vol. 87, №1. - P.167-174.

82 Pampin M.C., Estevez R.J., Suau R., Castedo L. First total syntheses of the 1,2,3,4-tetrahydronaphtho [2,1-f] isoquinolines anoretine and litebamine //Tetrahedron Lett. – 2003. - Vol. 59, №40. - P.8057-8065.

83 Harayama Takashi, Akiyama Toshiko, Akamatsu Hisashi, Kawano Kasuko. Total synthesis of benzo[c]phenanthridine alkaloids, chelerythrine and 12-methoxydihydrochelerythrine, by a palladium-assisted internal biaryl coupling reaction //Synthesis. - 2001. - №3. - P.444-450.

84 Anakabe Eneritz, Carrillo Luisa, Badia Dolores, Vicario Jose L., Villegas Maite. Stereoselective synthesis of aporphine alkaloids using a hypervalent iodine (III) reagentpromoted oxidative nonphenolic biaryl coupling reaction. Total synthesis of (S) ( $\pm$ )-glaucine //Synthesis. - 2004. - №7. - P.1093-1101.

85 Berenyi Sandor, Csutoras Csoba, Gyulai Susanna, Rusznyak Gyula Synthesis of new 3-substituted aporphines //Synth. Commun. – 2001. - Vol. 31, №13. - P.1987-1992.

86 Sobarzo-Sanches Eduardo, Jullian Carolina, Cassels Bruce K., Saits Claudio New heterocyclic skeletons derived from the aporphine alkaloid boldine //Synth. Commun. – 2002.- Vol. 32, №23.- C.3687-3693.

87 Roswadowska M.D., Sulima A. Synthesis of isoquinoline alkaloid, ( $\pm$ )-salsolidine, using thiazoline [2.3-a]isoquinolinone S-oxide as intermediate //Pol. J.Chem. – 2001. - Vol. 75, №12. - P.1847-1852.

88 Castedo L., Saa C., Jose M. Saa, Suau R. Synthesis of oxoaporphines. An unusual photocyclization-photoreduction of 2,3-diaryl- $\Delta^2$ -pyrroline-4,5-diones //J.Org. chem. - 1982. - Vol. 47. - P.513-517.

89 Cava M.P., Stern P. New synthesis of dicentrine and cassameridine //Tetrahedron. - 1973. – Vol. 29. - P.2245-2249.

90 John L. R. Synthesis of (R)-1,2,11-Trihydroxy-, (R)-2,11-, and (R)-2,10-Dihydroxyaporphines-Non naturally occurring aporphine alkaloids from pukateine and thebaine //J. Heterocyclic Chem. - 1991. - Vol. 28. - P.1721-1724.

91 Kopcho J.J., Schaeffer J.C. Selective O-Demethylation of 7 $\alpha$ -(Aminomethyl)-6,14-endo-ethenotetrahydrothebaine //J. Org. Chem. - 1986. - Vol. 51. - P.1620-1622.

92 Толстикова Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Мухаметякова Т.Ш., Попов В.Г., Давыдова В.А. Синтез и биологическая активность новых производных тебаина //Хим. фарм. журнал. - 1992. - Т. 26, №11-12. - С.39-45.

93 Hideaki F., Noriyuki H., Hiromi U., Kuniaki K., Hiroshi N. The first example of the stereoselective synthesis of 7 $\beta$ -carbonyl-4,5 $\alpha$ -epoxymorphinan via a novel and reactive  $\gamma$ -lactone //Chem. And Pharm. Bull. - 2004. - Vol. 52, №6. - P. 747-750.

94 Lafrance Marc, Blaquiére Nicole, Fagnou Keith Direct intramolecular arylation of unactivated arenes: application to the synthesis of aporphine alkaloids //Chem. Commun. – 2004. - №24. - P.2874-2875.

95 Sheng-Teh Lu Hofmann elimination with diazomethane on quaternary benzyloxytetrahydroisoquinoline related alkaloids //Heterocycles. - 1998. - Vol. 27, №3. - P.751-768.

96 Takayama H., Arai Marki, Kitajima Mariko, Aimi Norio First total synthesis of a novel monoterpenoid isoquinoline alkaloid ( $\pm$ ) alangine //Chem and Pharm. Bull. – 2002. - Vol. 50, №8. - P.1141-1143.

97 Kathleen L. W. Hofmann degradation of  $\beta$ -hydroxy ammonium salts.  $\alpha$ - and  $\beta$ -hydroxylaudanosine, 7-hydroxyglauconine, 13-hydroxyxylopinine //J. Org. Chem. - 1982. - Vol. 47. - P.5141-5150.

98 Valpuesta M., Amrlia D., Rafael S., Torres G. Regio- and stereoselective Stevens rearrangement of benzyltetrahydroprotoberberinium salts //Eur. J. Org. Chem. - 2004. - №21. - P.4013-4018.

99 Монохова Т.Е. Термическое деметилирование и дегидрирование глауцина //Химия природн. соединений. – 1980. - №5. - С.734-735.

100 Патсаев А.К., Ержанов К.Б., Дауренбеков К.Н., Алиханова Х.Б., Калтаев А.Ж. Исследование реакции тиофосфорилирования глауцина // Наука и образование Южного Казахстана. - 2003. - №35. - С.32-34.

101 Ирисметов М.Т., Барамысова Г.Т., Джиембаев Б.Ж., Жусупбекова Н.С. Синтез 18-дегидроглициррената глауцина //В сб. «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений.- Алматы : 2003. - С.109.

102 Дембицкий В.М. Бром- и йодсодержащие алкалоиды морских микроорганизмов и губок //Биоорганическая химия. - 2002. - Т.28, №3. - С.196-208.

103 Bycroft B.W., Roberts A.D., Higon A.A. Dictionary of antibiotics and Related Substances - London: Chapman and Hall, Ltd., 1988. – 1006 p.

104 Davies J.S. Amino - Acids and Peptides - London: Chapman and Hall Chemistry Sourcebook Series, 1985. – 308 p.

105 Lewis J.R. Amaryllidaceae, muscarine, imidazole, oxazole, thiazole and peptide alkaloids, and other miscellaneous alkaloids //Nat. Prod. Rep. – 2000. - Vol. 17, №1. - P.57-84.

106 Patricio Iturriaga-Vásquez, Edwin G. Pérez, E. Yvonne Slater, Isabel Bermúdez and Bruce K. Cassels Aporphine metho salts as neuronal nicotinic acetylcholine receptor blockers //Bioorganic & Medicinal Chemistry.- 2007. - Vol. 15, №10. - P.3368-3372.

107 Allin Steven M., James Stella L, Martin William P. Stereoselective synthesis of pirrollin isoquinoline ring system //Tetrahedron Lett. - 2001. - Vol. 42, №23. - P.3943-3946.

108 Kiryakov H.G. Structure of dehydroglauicine, a new aporphine alkaloid //Chem. And Ind. – 1968. - №51. - P.1807-1808.

109 Гафуров Р.Г. Роль молекулярных параметров солей четвертичного аммония в формировании их антигибберелиновой активности //Биоорганическая химия. - 2004. - Т.30, №6. - С.656-662.

110 Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpon A.G., Taylor R. Tables of Bond Lengths determined by X-Ray and Neutron Diffraction. Part I. Bond Lengths in Organic Compounds //J. Chem. Soc. Perkin Trans.- 1987. – Part II, P.1-19.

111 Asencio, M. Biochemical and behavioral effects of boldine and glaucine on dopamine systems //Journal of Ethnopharmacology.- 2006. - Vol. 106, №3.- P.408-410.

112 Муравьев И.А., Маняк В.А. Бескислотный способ получения триаммонийной соли глицирризиновой кислоты //Фармация. - 1983. - №5.- С.36-39.

113 Муравьев И.А. Цатурян А.К. Глауцина глицирризинат как препарат комплексного противокашлевого и противовоспалительного действия В кн.: Изучение и использование солодки в народном хозяйстве СССР.- А.:-Гылым, 1991. – С.170-171.

114 Goren A.C. Cytotoxic and DNA damaging activity of some aporphine alkaloids from *Stephania dinklagei*// Planta Med. 2003. - Vol. 69, №9. - P.867-868.  
Chen M. Synthetic studies on isoquinoline derivatives with multidrug resistance modulating activity //Het



