

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

Тәжібай Эльмира Әбдусаттарқызы

«Цитизин алкалоиды негізінде ацилді қосылыстардың синтезі және
технологиясы»

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

мамандық 6В07201: Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Қарағанды 2021

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

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

_____ Лосева И.В.

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

Тақырыбы: «Цитизин алкалоиды негізінде ацилді қосылыстардың синтезі және технологиясы»

Мамандық 6В07201: Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Орындаған: Э.Ә.Тәжібай

Ғылыми жетекші:

х.ғ.к., қауымдастырылған профессор

Ж.С. Нұрмағанбетов

Қарағанды 2021

МАЗМҰНЫ

КІРІСПЕ.....	2
1 ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.....	3
1.1 Алкалоид. Алкалоидтардың жалпы сипаттамасы.....	
1.2 Цитизин алкалоидының құрысы мен биологиялық белсенділігі.....	3
1.2.1 Цитизиннің өсміктегі мөлшері және оны бөліп алу әдістері.....	4
1.2.2 Цитизин алкалоидының физикалық-химиялық қасиеттері мен құрылысы.....	7
1.3 Цитизин алкалоиды мен оның туындыларының реакциялық қабілеті.....	9
1.4 Цитизиннің фармакологиялық қасиеттері және оларды ББЗ ретінде қолдану.....	11
1.5 Цитизиннің тимочевинды туындылары.....	12
1.6 Цитизиннің гетероциклдық туындылары.....	20
1.7 Цитизин алкалоидының галоген- және нитроанилитті туындылары.....	25
1.8 Құрамында цитизин алкалоидының фосфоры бар туындылары.....	27
1.9 Фосфорлану реакциялары және цитизин алкалоиды синтездері.....	28
2 Цитизин алкалоиды фосфоры бар туындыларының синтездері.....	29
2.1 Цитизин – О,о-диметил-N-цитизинилфосфат табиғи алкалоидының фосфор туындысының синтезі.....	33
2.2 Цитизин аминфосфаттарының синтезі.....	36
2.3 Құрамында фосфор бар цитизин тұздарының синтезі.....	37
2.4 Цитафат" жаңа отандық гепатопротекторлық дәріні әзірлеу.....	39
2.4.1 0,0-Диметил-N-цитизинилфосфаттың сипаттамасы.....	39
2.4.2 о,о-Диметил-N-цитизинилфосфатты классикалық жағдайда алу әдістемесі.....	40
2.4.3 Синтезделетін заттарды тазарту.....	45
2.4.4 Цитафат алу бойынша жүргізілген әдістемелерді салыстырмалы талдау.....	45
ҚОРЫТЫНДЫ.....	
ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.....	

КІРІСПЕ

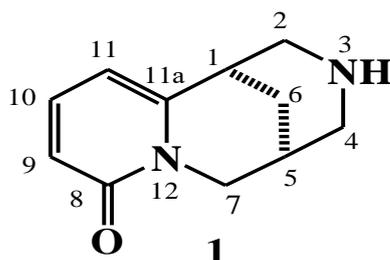
Заманауи химия ғылымының өзекті мәселелерінің бірі – табиғи өсімдік шикізатын тиімді пайдалану әдістерін іздестіру және соның негізінде жаңа биологиялық белсенді қосылыстар жасап шығару. Қазақстанның флорасында таралған көптеген табиғи алкалоидтардың ішінде *Thermopsis lanceolata* өсімдігінен алынатын цитизин алкалоиды ерекше орын алады, ол өнеркәсіптік тұрғыдан қолжетімді, сондай-ақ аналептикалық және темекіге қарсы белсенділікке ие [1]. Өсімдік алкалоидтарының құрылымына басқа фармакофорлы фрагменттерді қосу, соның ішінде физиологиялық белсенді гетероциклдық қосылыстарды қосу – жаңа биологиялық белсенді заттардың химиялық дизайнында негізгі әдістердің бірі. Цитизин алкалоидтарының көптеген туындыларының ішінде алкалоидтың өзіне тән емес биологиялық белсенді топтар кездеседі: палительді [2, 3], холинотропты [4], гемостатикалық [5], антиаритмикалық [6]. Осыған байланысты біз құрамында кейбір фармакофорлы топтар мен гетероциклды қалдықтар бар цитизин алкалоидының химиялық трансформациясын жасадық.

1 БӨЛІМ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

1.2 Цитизин алкалоидының құрысы мен биологиялық белсенділігі

[9]

Цинизидин – хинолизидинді қатарының алкалоиды, цитизинді алғаш рет 1862 жылы сыпырғыштың (*Cytisislaburnum*) және термопсис (*Thermopsis lanceolata*) тұқымынан Скотт-Грей бөліп алған [9]. Оның дұрыс молекулалық формуласы $C_{11}H_{14}N_2O$ тек 1890 жылы анықталған. Оны 1865 жылы Гуземан және Мармэ толық таза күйінде алды. Өсімдік шикізатындағы цитизиннің мөлшері 1,03%-дан (*Ulex europaeus*) 3%-ға дейін (*Sophoratomentosa*) болады. Кең таралған ланцетты термопсис (*Thermopsis lanceolata*) құрамында цитизин, анагирин, пахикарпин, термопсин және кейбір басқа алкалоидтар – пиридин туындылары бар [10]. Цитизин медицинада тыныс алу мен қан айналымын ынталандырушы ретінде қолданылады. Өсімдіктің өзі де қолданылады (тұнбалар, құрғақ сығындылар) [4]. IUPAC мәліметтері бойынша цитизиннің толық атауы (1R, 5S)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]-диазоцин-8-бір. Цитизин өз құрылымында ірі молекуланың фрагменттері болып табылатын және алкалоидтың әртүрлі химиялық түрлендірулерді жүзеге асыратын қабілеті бар және қос байланыстар жүйесін, екінші реттік амин тобын, амид функциясын қамтиды.



Цитизин – ацетоннан ромбты призмалар түрінде кристалданатын ақ түсті кристалды зат, балқу температурасы 153°C , қайнау температурасы $218^{\circ}\text{C}/2$ мм сын.бағ., $[\alpha] = -119^{\circ}\text{C}$ (сулы ерітіндіде). Суда, спиртте, ацетонда және хлороформда ериді, бензол мен эфирде еруі қиын [11].

Фармакологиялық әсері жағынан цитизин никотинге жақын және «ганглионды» улар тобына жатады. Цитизиннің кішкене дозалары тыныс алуды күшейтеді және қан қысымын көтереді. Медициналық практикада хирургиялық араласу, асфиксия және мас болу кезінде тыныс алу тоқтаған жағдайларда қолданылады [6].

Қазіргі уақытта цитизиннің 200-ден артық синтетикалық туындылары белгілі, оларды синтездеу әдістері сипатталған және фармакологиялық белсенділігі зерттелген [12].

1.2.1 Цитизиннің өсімдіктегі мөлшері және оны бөліп алу әдістері [13]

Цитизин табиғатта кең таралған. Ол бұршақ тұқымдас өсімдіктердің 40-қа жуық түрлерінде кездеседі: люпин (*Lupinus*), софора (*Sophora*), құм

акациясы (Аммодрон), сондай-ақ *Chenopodiaceae*, *Papaveraceae* және *Nymphaeaceae* тұқымдасының кейбір түрлерінде кездеседі [19]. Олар батыс және шығыс Сібірде, Қазақстанда, Башкирияда, Қырғызстанда, Еділ бойында, аласа сортаңды немесе құмды жерлерде, тасты дала беткейлерінде, дақылдар арасында, алқаптарда, арамшөпті жерлерде кең таралған.

Еуропалық бөлікте шикізат тұрғысынан цитизиннің шикі ресурс ретінде болашағын анықтайтын өте кең аймақ бар. *Fabaceae* (*Leguminosae*) тұқымдас өсімдіктер хинолизидин алкалоидтарына бай (цитизин, *N*-метилцитизин, *l*-лупинин, спартеин, анагирин, лупанин, аммодрин және т.б.), олардың арасында *Maackiaamurensis* ерекше орын алады – бұл Қиыр Шығыстың бұршақ дақылдарының бірден-бір жергілікті өкілі [14]. Өсімдіктің тұқымдары алкалоидтардың ең көп мөлшерімен ерекшеленеді. Бұл өсімдіктердің қоры кейіннен дәрі-дәрмек шығару және өнеркәсіптік сатып алуға жеткілікті. *Maackiaamurensis* жас өркендерінің қабығында, шырышында және ағаштың өзегінде *N*-метилцитизин табылған.

Цитизин, аммодрин және маакиамин тек ағаштың қабығы мен шөгірінде кездеседі. *Maackiaamurensis* өсімдіктерінің жас өркендері гепатопротекторлық әсер ететін Маскар препаратының өндірісіндегі қалдықтар екенін ескеру қажет [13].

Өнеркәсіптік өндірісте цитизиннің негізгі көзі ланцетатты термопсис болып табылады, оның тұқымында құрамдық пайызы өзгеріп отырады (кем дегенде 2,5%) және оның өзгерісі жинау түрі мен уақытына тәуелді [14].

Цитизиннің өнеркәсіптік өндірісі үшін шикізат ретінде қызмет ететін *Thermopsisalterniflora* RegeletSchmalh гүлденуінің термопсисінде өсімдіктердің тіршілік етуінің 3-ші жылында бүршіктенуден бастап гүлдей бастағанға дейінгі кезеңде шикізат үшін жер үсті массасын алып тастау ең тиімді болатындығы анықталды [15]. Жеміс беру кезеңінде жиналған *Sophoragriffithii* Stocks (софора Гриффити) әуе бөлігінің алкалоидтары, сондай-ақ вегетациялық кезеңнің әртүрлі кезеңдерінде *Ammodendronargenteum* жапырақтары, бұтақтары, тұқымдары мен жемістері жиналады, сапалық және сандық қасиеттері анықталды және пахикарпин, аммодрин, цитизин, *N*-метилцитизиннің және аргентин бөліп алынады [16]. *Sophoragriffithii* Stocks әуе бөліктерінде *N*-метилцитизиннің, цитизиннің және пахикарпиннің белгіленген жоғары мөлшері осы алкалоидтарды алудың қайнар көзі болып табылады [15].

Өнеркәсіпте цитизинді негізінен өсімдік шикізатынан ион алмасу әдісімен алады [16]. Осы әдіспен цитизинді бөліп алу процесі көп сатылардан тұрады және көп күш жұмсауды қажет етеді. Цитизиннің шығымы небары 35-36%-ды құрайды, сондықтан осы құнды табиғи қосылысты алу процесін күшейту мәселесі өзекті болып қала береді.

Өсімдік материалдарынан цитизинді алу әдістері бірқатар авторлардың еңбектерінде қарастырылған [17]. Еріткіш ретінде хлороформ, сұйылтылған аммиак, этанол, метанол және минералды қышқылдардың сулы ерітінділері қолданылды. Әдебиетте [18] еріткіштің табиғатының (минералды

қышқылдардың сулы ерітінділері, сілтілі керосин, БАЗ-дың «Твин-80» сулы ерітіндісі, су) экстракция процесіне әсерін салыстырмалы зерттеу жүргізіліп, *Thermopsis alterniflora* жер үсті бөлігінен алынатынарзан және үнемді шикізаттан алынған басқа цитизин алкалоидтары туралы мәліметтер келтірілген. Судың ең жақсы экстрагент екендігі анықталды, су арқылы цитизиннің шығымы 42%-ға жетеді.

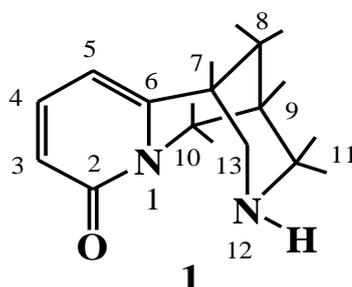
Ланцетатты цитизинді термопсис тұқымдарынан, әдеттегі гүлденудің термопсис шөбінен және сығынды ретінде сұйылтылған аммиакты қолданатын софора өсімділерінен оқшаулау әдісі арқылы алады, бұл экстракция процесінде цитизиннің оқшаулануын жеңілдетуге және оның өнімділігін арттыруға мүмкіндік береді. Бұл әдіс бойынша алкалоидтарды алдымен -33-35°C инфузия арқылы бөліп алды. Төрт рет инфузия кезінде 1-1,5 сағ ішінде цитизинді шикізаттан шығару дәрежесі 91-95%-ға жеткен. Аммиак сығындылары буланғаннан кейін алкалоидтардың қалдықтары шикізатқа қарағанда 4-5 есе көп болды. Аммиак сығындыларының алкоголь, дихлорэтан және хлороформ сығындыларынан айырмашылығы – экстрактивті заттардың едәуір мөлшерін, әсіресе табиғи ақуыздың мөлшерінің көптігі. Сондықтан алынған концентраттар алкалоидтарды оқшауламас бұрын тазартылады. Цитизинді оқшаулау және оны тазарту нитрат арқылы жүзеге асырылды, содан кейін негізді ацетоннан қайта кристалдандыру жүргізіледі. Фармакопепялық цитизинді алу үшін 40 г нитратты 120 мл суда қыздырып ерітіп, 0,2 г натрий гидросульфиті мен 0,2 г белсенділендірілген көмір қосады. Цитизин рН 10-да хлороформмен толық қалпына келтірілді. Сығындылар 10 г сусыз натрий сульфатымен кептірілді және 2 г глиноземмен тазартылды. Хлороформды дистилляциялағаннан кейін цитизин ацетонның 10 есе мөлшерінен қайта кристалданады. Цитизиннің бастапқы сұйықтықтан шығуы 63-65%-ды құрады.

Цитизинонды өсімдік шикізатынан тікелей алудың электрохимиялық әдісі де бар [19]. Процесс графикалық электродтары бар цилиндрлік шыны электролизерде, полихлорлы матадан жасалған қақпақтарға орналастырылған, үнемі араластыра отырып жүзеге асырылады. Процестің оңтайлы режимі анықталған: 20 В кернеуде, 1:10 гидромодульде және 25°C температурада цитизиннің экстракция дәрежесі жоғарылайды. Цитизин сандық өнімділікпен және жоғары тазалықпен алынады.

Өсімдік материалдарынан цитизин алудың негізгі зертханалық әдісі келесідей [20]: термопсисің ұсақталған тұқымдары немесе жапырақтары 12% аммиак ерітіндісімен ылғалдандырылып, дихлорэтанмен құйылады. Келесі күні ерітіндіні мүмкіндігінше толығымен ерітеді, тұқымдарды еріткіштің жаңа бөлігімен құяды. Экстракция алкалоидтар толық алынғанша бірнеше рет қайталаынады. Экстракцияның толықтығын тексеру: 3-4 мл сығындыны пробиркада 0,5 мл сұйылтылған күкірт қышқылымен шайқаймыз. Деламинациядан кейін сынамаға 2% кремний-вольфрам қышқылының ерітіндісі қосамыз. Тұнбаның болмауы тотықтырудың толықтығын көрсетеді. Аралас дихлорэтан сығындысы сепараторлық

Инг [24] цитизинде β -пиридон ядросы бар екенін және хинолин туындыларының түзілуі кейбір молекулаішілік өзгерістермен байланысты екенін көрсетті. Цитизин молекуласында β -пиридон, лактам тобы және қос байланысқан жүйенің болуы да ИҚ және УК спектрлерінің мәліметтерімен дәлелденді [25]. Алкалоидтың ИҚ-спектрінде NH-тобы (3350 см^{-1}), лактам тобы (1640 см^{-1}) және конъюгацияланған қос байланыс ($1600\text{-}1500\text{ см}^{-1}$) сіңіру жолақтары бар. Цитизиннің КУ спектрінде α -пиридондарға тән максимумдар бар ($234, 310\text{ нм}$).

Цитизиннің ^1H ЯМР спектрін зерттеу пиридин мен бензол туындыларының сигналдарының орналасуынан гөрі өрістерде β -пиридин ядросы протондарының сигналдарының орналасуы β -пиридон сақинасының болуымен байланысты екенін көрсетті, және де айналым толық хош иісті емес [25].



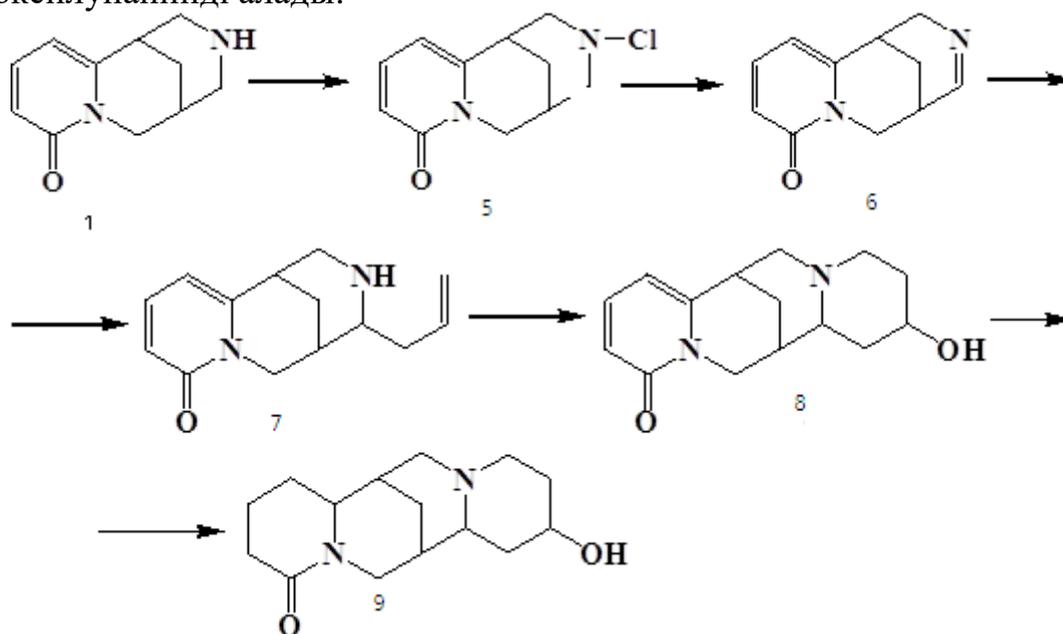
DMSO- d_6 ерітіндісінде 500 МГц жиіліктегі Bruker DRX500 спектрометрінде жазылған цитизин ^1H ЯМР спектрінде төмен өрісті сигналдардың үш тобы ішкі ТМС стандартына қатысты пиридин ядросының протондарына сәйкес келеді. 7.37 м.д. кезіндегі екі даблет түрінде сигнал $J_{3,4} = 9,03\text{ Гц}$, $J_{4,5} = 6,86\text{ Гц}$ байланыстыру тұрақтылығымен Н-4 протонына сәйкес келеді. 6.30 м.д. кезінде Н-3 протонына ($J_{3,4} = 9.02\text{ Гц}$) және 6.19 м.д. кезінде дублетке жатады. Метилен көпіріндегі C_7 және C_9 позициялы екі үшінші протондар эквивалентті емес, өйткені олардың біреуі – C_7 -дегі протон – дигидропиридин сақинасының қос байланысымен α -позицияда және анизотропия әсеріне ұшырайды, нәтижесінде ол протонға қатысты әлсіз өріске ауысады. Н-8 метилен протондары спектрдің ең күшті аймағында $1,86$ және $2,01\text{ мин.}$ $J = 13.09\text{ Гц}$ -ке тең екі кеңейтілген дублеттер. N-H-протоны, еріткіштің жоғары полярлылығына байланысты, кең синглеттік түрінде $9,20\text{ м.д.}$ көрініс тапқан.

Цитизиннің құрамында екі асимметриялық көміртегі атомдары бар, және теориялық тұрғыдан ол үшін екі жұп рацематтар болуы мүмкін. Алайда, модельдердегі конфигурацияны мұқият қарастыру цитизин-метилен көпірінде цис-позициясында қатаң бекітілгендігін көрсетеді, сондықтан оған тек бір рацемиялық жұп мүмкін болады. Цитизиннің декстраторлық түрі табиғатта кездеспеген [25]. MINDO/3 жуықтауында ССП МО ЛКАО әдісін қолдану арқылы жүргізілген цитизин алкалоидының электронды құрылымының кванттық-химиялық есептеулерінің нәтижелері келтірілген. Цитизин молекуласына молекуланың сол жақ бөлігіндегі атомдардағы электр зарядтарының поляризациясының жоғары конъюгацияланған қос байланысы

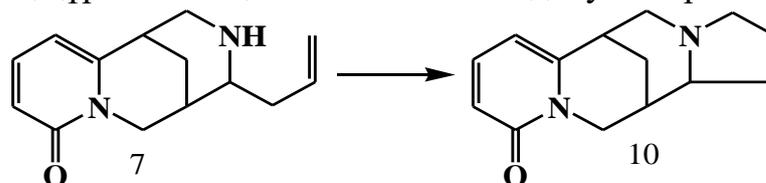
бар екендігі, амид функциясының көміртек атомы ішінара оң зарядқа ие екендігі анықталды. Сонымен қатар түзілу жылуы $\Delta H_f=245.213$ кДж/моль, ал жалпы энергиясы $E_{\text{жиынтық}}=-2243.5502$ эВ екендігі анықталды. Ең жоғары оккупацияланған молекулалық орбитальдың (ВЗМО) $\Delta J=8.6919$ эВ-ге тең цитизин молекуласының иондану потенциалын анықтайды. Цитизин молекуласының электрондық жақындығы – 0,081 эВ құрайды, бұл ең төменгі бос молекулалық орбиталдың энергиясына сәйкес келеді.

1.3 Цитизин алкалоиды мен оның туындыларының реакциялық қабілеті

Цитизин өз құрылымында екі асимметриялық орталықты, бірнеше функционалды топты алып жүреді және күрделі табиғи объектілерді синтездеу үшін бастапқы хираль матрицасы ретінде сәтті қолданыла алады. Осылайша, [26] жұмыста цитизинге ағартқыш әсер еткенде, сілтінің әсерінен хлорсутек оңай бөлініп, 11,12-дегидроцитизин **6** беретін *N*-хлорцитизин **5** түзіледі, аллилмагний бромидімен әрекеттескенде қосылыс **7** 11-аллилцитизин **8** түзеді, оның формальдегидпен конденсациясы эпибаптифолиннің түзілуіне әкеледі, одан гидрлеу әдісімен 1-тетрагидробаптифолин **9**, ал 13-гидроксилупанинді алады.

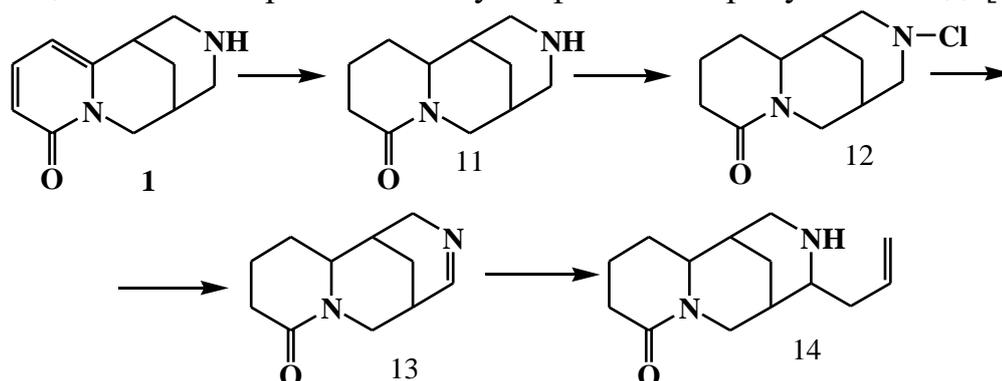


Гидродиодты қышқылмен өңдегенде 11-аллилцитизин **7** леонтидинге **10** айналады. Оның құрылымы цитизиннен синтезделуімен расталды [27].



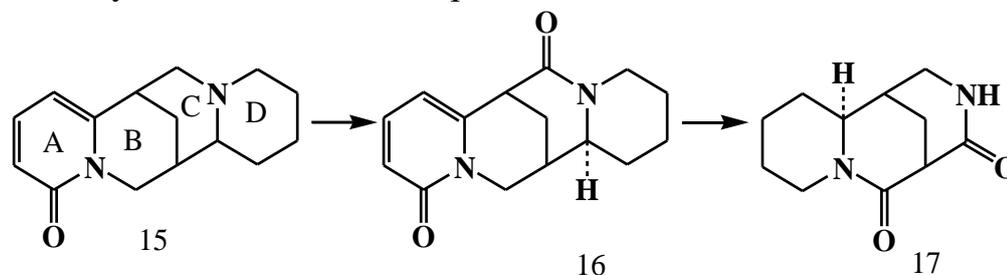
Цитизинді Раней никелінің үстінен тетрагидроцитизинге дейін **11** гидргендеу, содан кейін ағартқышпен өңдеумен *N*-

хлортетрагидроцитизинге **12** әкеледі, ол **13**-негізге айналады, оның конденсациясы аллил бромымен ангустифолин **14** түзілуіне әкеледі [2].



Цитизин мен онымен байланысты алкалоидтардың абсолютті конфигурациясы оның (+) - эпилупининге дейін бөлінуімен анықталған 1-анагирин **5** конфигурациясы негізінде құрылды [23,24].

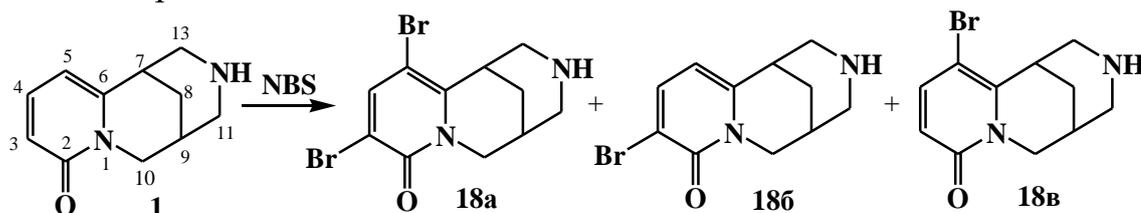
Анагириннің **15** барий перманганатымен тотығуы анагирамид **16** берді, оның озондануы дилактамды **17** береді.



Дилактамның **17** қаңқасы (-)-цитизинмен бірдей, бірақ бірінші сақинасында А қаныққан, пиперидин, ал екіншісінде ол пи-пиридин.

Цитизин кейбір реакцияларда хош иісті сипат көрсетеді. Бромдау және хлорлау кезінде диалогенді туынды түзіледі, ал екінші реттік амин тобы әсерінсіз қалады [25-27].

[28] жұмыста NBS және молекулалық бромды қолданатын цитизинді бромдау әдістерінің тиімділігі бағаланды. NBS -ті электрофильді бромдау рефлюкс кезінде, CCl_4 орнына хлороформды еріткіш ретінде қолданады, өйткені соңғысында цитизиннің ерігіштігі аз. Цитизиннің бастапқы реактивтерінің молярлық қатынасы кезінде: NBS = 1:1.5, жалпы шығымы 65%, үш өнімнің қоспасы алынды: 3,5-дибромоцитизин **18a**, 3-бромоцитин **18б** және 5-бромоцитизин **18в** 1: 2:2 қатынасы.



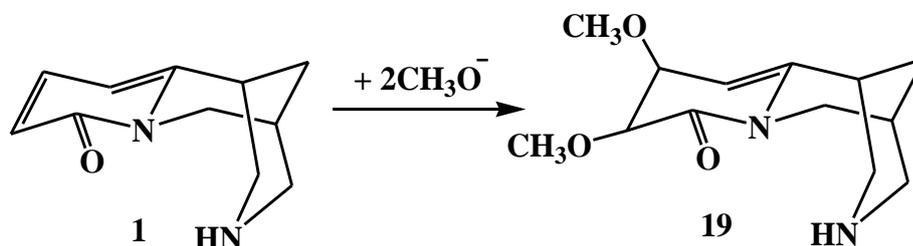
Ацетонитрилде фотоиррадиация кезінде реакцияны жүргізу (ПРК-2 кварц шамы) реакция өнімдерінің арақатынасының өзгеруіне әкелді: барлық үш региоизомерлер 1:1:1 қатынасында жалпы шығымы 48%-бен алынған.

Сірке қышқылындағы NBS-пен бромдау өнімдердің басқа қатынасына әкелді – сәйкес бромидтер 1:5:3 қатынасында 59% кірістілікте түзіледі.

Сірке қышқылындағы молекулалық бромның төрт есе артық әсер етуімен цитизинді бромдау 92% шығымдылығы бар жалғыз өнім 3,5-дибромоцитин берді. Еріткішті метиленхлоридпен алмастырып, реакция температурасын -5°C -қа дейін төмендетіп, 1:1,1 реактивтік қатынасты қолданып, негізгі өнім ретінде 3-бромоцитин **18б** алуға мүмкіндік берді (**18а:18б:18в** қатынасы 1:6:1 болды). 77% құрады. Реакция температурасын -30°C дейін төмендету 5-бромоцитин **31в** үлесін көбейтуге мүмкіндік берді; 60% кірістілік кезінде изомерлі бромидтердің қатынасы 1: 5: 5 болды [30].

М.Г. Левкович және С.Б. Рахимов [29] сонымен қатар цитизин мен *N*-метилцитин бромдауды жүзеге асырды және бастапқы қосылыстар мен бромдалған өнімдердің ^1H NMR спектрлерін егжей-тегжейлі зерттеді. Бір моль бромды қолданған кезде 3-бромоцитин **18б**, ал екі моль бром - 5-бромоцитин **18в** түзетіндігі көрсетілген. 1 және **18б** қосылыстарында H-8 және ішінара H-11 протондарының сигналдары шешілмеген еселігі бар күрделі мультиплеттерде пайда болды.

Жұмыста[15] цитизин алкалоидының электрохимиялық функционализациясының мүмкіндігі зерттелген. Электросинтез диафрагмасы жоқ термостатталған жасушада, графитпен немесе платина анодпен және никель катодпен, электродтардың беткі қабаттарының $S_a=10 \cdot S_k$ арақатынасын қадағалай отырып жүргізілді. Процесс 0,25-0,3 М цитизин қатысуымен H_2SO_4 (0,4 М) және NH_4Br (0,01 М) метанол ерітіндісінде $i_a=0,6$ А/дм² және $t=25^{\circ}\text{C}$ деңгейінде жүреді. Басқарылатын потенциалдағы дайындық электросинтезінің нәтижелері 3,4-диметокси-3,4-дигидроцитизин **19** ретінде анықталған негізгі өнім $\varphi \geq 1.0$ V-де түзілетіндігін көрсетті. Электрохимиялық өлшеу кезінде алынған нәтижелерді талдау негізінде және спектрлік талдау мен электролиздің негізгі өнімін қалыптастыру сызбасы ұсынылды:



Жұмыста[30] цитизин радикалды-тізбекті тотығуды тежеу қабілеті үшін зерттелді. Цитизин пероксидті радикалдармен реакция арқылы тізбектерді тоқтататын тежегіштің қасиеттерін көрсететіні анықталған. Бұл 6-метилурацилге қарағанда екі дәрежелі тиімді және пипиридин қатарының ингибиторларынан екі есе белсенді [31, 32].

1.4 Цитизиннің фармакологиялық қасиеттері және оларды биологиялық белсенді заттар ретінде қолдану

Медициналық практикада тыныс алу мен қан айналымын ынталандырушы ретінде қолданылатын бірқатар табиғи 3,7-диазабициклононандардың өкілі цитизин де инсектицидтік әсерге ие [32]. Батыс елдерінде цитизин алкалоиды диуретик ретінде қолданылады [33].

Цитизин және оның туындылары зерттеушілердің назарын биологиялық белсенділіктің кең спектріне байланысты (спазмолитикалық, инсектицидтік, холинергиялық, анальгетиктер) өзіне аударды, бұл никотинді ацетилхолиндік нейрорецепторларға (африкалық рецепторларға) жоғары жақындығымен байланысты [32]. Жақында оның негізінде Алыцгеймер мен Паркинсон ауруларын және орталық жүйке жүйесінің кейбір басқа бұзылуларын емдеуге арналған құралдар жасауға ұсыныстар тасталды.

Цитизин жүйке жүйесінің вегетативті бөліну ганглиясына әсер етеді және қазіргі уақытта медициналық практикада 0,15% сулы ерітінді түрінде қолданылады, ол Cytitonum [33]. Цитизинге тән қасиет – бұл ұйқы бездерінен күшейтілген импульстермен тыныс алу орталығын рефлекторлы ынталандырумен байланысты тыныс алуды қоздыру қабілеті. Симпатикалық түйіндер мен бүйрек үсті бездерін бір уақытта ынталандыру қан қысымының жоғарылауына әкеледі. Осыған байланысты цитизинді хирургиялық операциялар кезінде тыныс алуды тоқтату, тұншығу кезінде, тыныс алуды күшейту үшін және интоксикация кезінде жүрек қызметін күшейту үшін ұсынған жөн.

Соңғы кезге дейін цитизинді белгілі бір дәрілермен уланған кезде емдеу үшін де қолданған [10]. Бірақ қазіргі кезде оның негізгі қолданылуы темекіні тастағысы келетін адамдарға көмектесу болып табылады. «Табекс» препараты (Болгария) темекіні тастағаннан кейін пайда болатын ыңғайсыздықты (шығу белгілері) жеңілдетуге арналған. «Табекс» никотиннің қанықтылық сезімін тудырады немесе оның аналогы – цитизинге байланысты. Цитизин ағзаға әсер етуі бойынша никотинге ұқсас. Бұл адам ағзасындағы метаболикалық процестерге никотиннің әсеріне өте ұқсас әсер етеді. Адам ағзасына никотин сияқты әсер ете отырып, ол темекіні тастаған адамдағы никотинді алмастырады және күн сайын темекі шегетін, бірақ темекіні азайтуға шешім қабылдаған адамда дозаланғанда жағымсыз сезім тудырады. Никотинді алмастырудың мұндай қабілеті белгілі бір уақыт ішінде темекіні әдеттегіден көп шегу кезінде пайда болатын сезімге ұқсас сезімді сезінуге мүмкіндік береді және темекіні тастайтын адамдар үшін пайдалы болуы мүмкін.

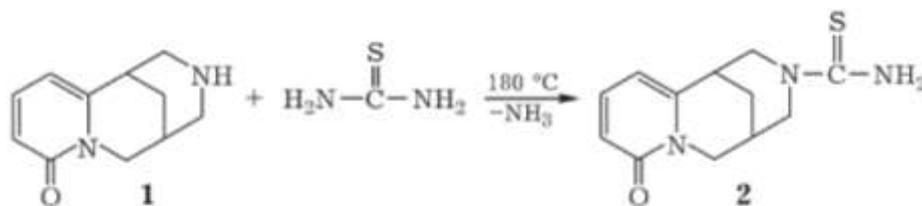
1.5 Цитизиннің тиомочевинді туындылары

Цитизин молекулаларын жетілдірудің қызықты әдістерінің бірі – оның молекуласына амидті және тиоамидті фрагменттерді енгізу, олардың туындылары биологиялық белсенділіктің түрлеріне және озық

фармакологиялық құндылыққа ие [1, 7-9]. Тиоамидтердің химиялық қосылыстардың маңызды кластарының бірі екені белгілі және органикалық синтезде, сондай-ақ өнеркәсіпте, ауыл шаруашылығында, медицинада кеңінен қолданылады [7]. Тиомочевинді туындылардың көпшілігі бағалы фармакологиялық қасиеттерге ие және антитуберкулездік, ісікке қарсы, қабынуға қарсы, микробқа қарсы, асқазан жарасына қарсы және т.б. терапевтік белсенді заттар ретінде қолданылады [1, 8, 9].

Тиомочевиннің туындылары, ережеге сай, тиомочевин молекуласын бір немесе бірнеше аминтоптарымен тікелей араластыру арқылы алынады, нәтижесінде аммиак бөлініп шығады. Бұл әдістің пайдалану аясы шектеулі, себебі бастапқы аминнің негізі мен тұрақтылығына тәуелді болады.

Цитизин алкалоидының **1** негізінде тиомочевиннің туындыларын алу үшін тиомочевиннің конденсация реакциясы аздап цитизин шығынымен жүргізілді. Тиомочевин мен алкалоидтың конденсациясын балқымада 180-190°C температурада 20-30 минут ішінде аммиак бөлінуі тоқтағанға дейін жүргіздік (1-сұлба).

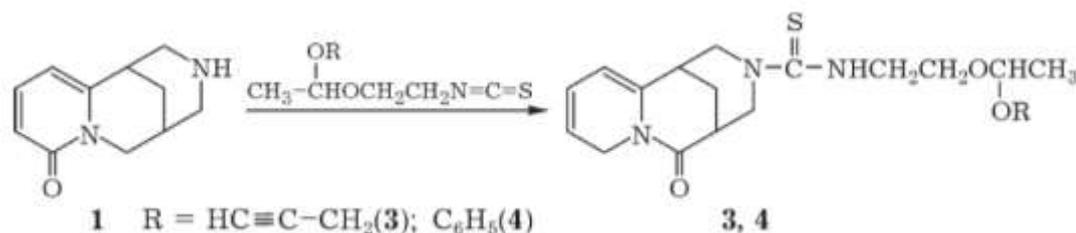


1-сұлба

Нәтижесінде пайда болған N-цитозинотиомочевин бірнеше рет қайта кристалданғаннан кейін 90% этанолдан ақ түсті кристалды зат түріндегі зат бөлінді. Оның балқы температурасы жоғары.

Масс-спектрда синтезделген N-цитозинотиомочевинде молекулалық ионның шегі $249[M]^+$ табылды, салыстырмалы қарқындылығы 100%. Бұл қосылыстың **2** электрондық соққыға қатысты тұрақтылығы мен термиялық тұтқырлығының жоғары екенін, сондай-ақ N-C(S) байланысының **2** беріктігін көрсетеді. Мәліметтер бойынша, 1H ЯМР-спектроскопия – алкалоид фрагменттерінің протондарына қарсысинглетке ие.

Тиоамидті фрагментті алкалоидтардың құрылымына енгізу осы табиғи қосылыстардың құрылымын түрлендірудің шекарасын кеңейтеді және биобелсенділіктің жаңа түрлерін ашуға мүмкіндік береді [10]. Тиомочевинді синтездеудің мінсіз әдісі – изотиоцин қышқылы эфирлерінің аминаттармен әрекеттесуі деп есептеледі [11].



2-сұлба

Сонымен, жұмыста [12] ацетильді изотиоцианаттардың негізінде цитизин алкалоидының негізінде тиомочевин туындыларының синтезі жүргізілді [13]. Синтездеу спирттік ортада цитизинді 1-пропаргилоксиэтоксизотиоцианатқа және 1-фенилоксиэтоксизотиоцианатына тікелей қосу арқылы жүргізілді (2-сұлба).

3 байланыстың масс-спектрін талдау кезінде m/z мәндері мен салыстырмалы қарқындылықтың ($J_{отн}$) келесі шекті мәндері табылды: молекулалық ион $375 [M]^+$ (7%), цитизин каркасымен электронды соққының әсерінен сыну фрагменттері:

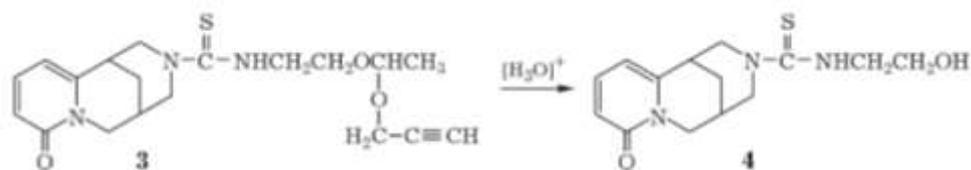
= N^+ - 189 (51%), $N-C(S)NH(CH_2)_2$ 276 (55%),

= $N - C(S)^+$ 233 (40%), $C_5H_8NOS^+$ 130 (56%),

$C_5H_8NO_2S^+$ 146 (67%)

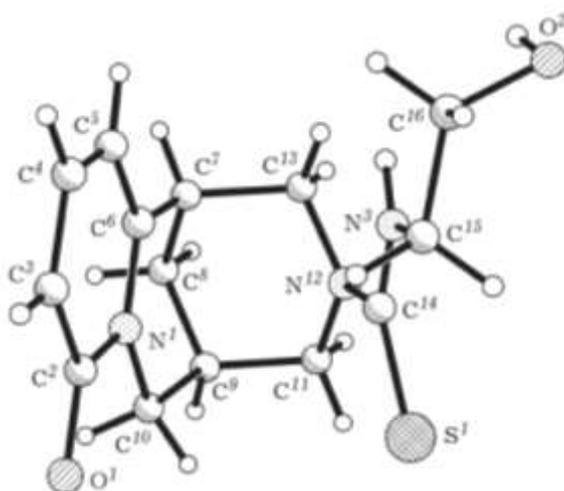
Және пропиин фрагменті $CH_2C=CH^+$ 39 (100%)

Ацетильді қосылыстар оттегінің қатысымен гидролизге тез ұшырайтын болғандықтан, біз **3** байланысын цитизиндік- N -(2-гидрокси-этил)тиокарбамид **4** жеңіл түрде гидролиздедік, **3** байланысын спиртті ерітіндіде қайнату арқылы бірнеше тамшы сірке қышқылын қостық [14] (3-сұлба).



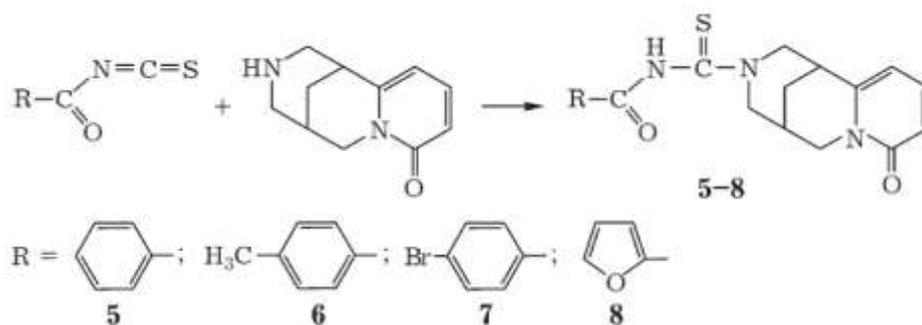
3-сұлба

Нәтижесінде цитизиндік- N -(2-гидрокси-этил)тиокарбамид **4** жақсы бөлінді (88%). Гидролиз кезінде түзілген цитизиндік- N -(2-гидрокси-этил)тиокарбамид **4** құрылымы мен құрылысы рентгенқұрылымдық талдау және масс-спектрометр әдістері арқылы дәлелденді. Сонымен, 1H ЯМР спектрінде алкалоидты фрагменттің протондарынан бөлек метиленді топтар мен бірінші гидроксигруппаға гидроксильді протондар 4.53 м.д. анық көрінеді (1-сурет).



Сурет 1. *N*-(2-гидрокси-этил)цитизинді-карботиоамидінің 4 құрылысы

Тиомочевинді туындыларды алуға бағытталған зерттеуді жалғастыра отырып және олардың биологиялық белсенділігін зерттей отырып, алкалоидты цитизиннің негізінде жаңа ацильді туындылардың синтезі жүзеге асырылды. Алдымен бастапқы *in situ* изотиоцианаттардың (бөлмей-ақ) сәйкес хлорангидтерден (бензилхлорид, *n*-метилбензоилхлорид, *N*-бромбензоилхлорид және хлорангидрид 2-фуранкарбонды қышқыл) роданидті калийді ацетон ортасында жылыту арқылы синтездеп алдық. Нәтижесінде пайда болған изотиоцианаттар цитизин алкалоидымен 4-сұлбадағыдай әрекеттесті [15].



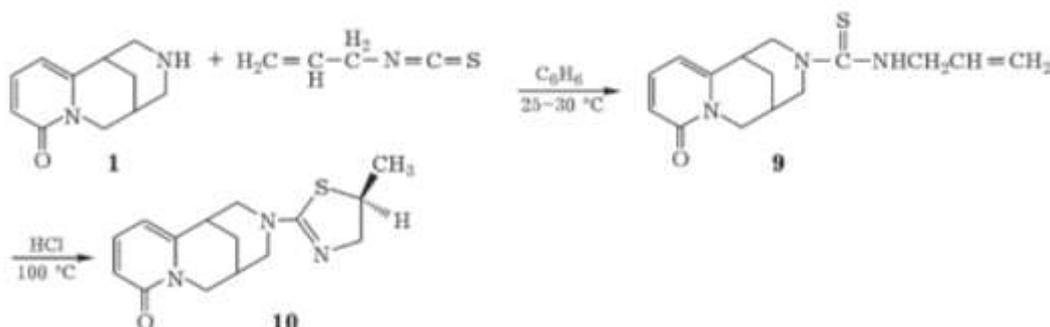
4-сұлба

Түзілген мақсатты өнімдер **5-8** ақ түсті жақсы кристалданатын заттар болып табылады, олар органикалық еріткіштерде нашар ериді.

Фармакологиялық белсенді топтарды алкалоидтардың тиомочевинді туындыларына енгізу олардың биобелсенділігін арттыруға әсер етеді немесе биобелсенділіктің жаңа түрі пайда болады, соның ішінде антибактериалдық белсенділік қалыптасады. Фармакологиялық белсенді топтарға көптеген вирусқа қасы препараттардың құрамына кіретін 4-бромфенильді қалдықтар және 2-фуранкарбонды қышқылдың туындылары жатады, екіншісінің құрылымдық фрагменті нитрофуранды негіздегі көптеген антибактериалдық препараттардың құрамына кіреді.

Соңғы кездері тиазолдардың, ди- және тетрагидротиазолдардың (тиазолиндер, тиазолидиндер) әр түрлі туындыларының биологиялық белсенділігін зерттеу мен синтездеуге арналған жарияланымдардың саны көбеюде. Құрамында тиазолды сақиналары бар қосылыстардың қатарында, соның ішінде табиғи қосылыстарда (В1 дәрумені, пенициллин) радокорғаныс белсенділігі жоғары құралдар, сондай-ақ гербицидтер, пестицидтер мен өсімдікті өсіру стимуляторлары табылған [16-19]. Өзінің құрылымында физиологиялық белсенді алкалоидтары бар тиазолды туындылар ерекше қызығушылық тудырады [20], олар жоғары фармакологиялық белсенділікке ие.

Алкалоидтардың тиомочевинді туындыларының реакциялық қабілетін синтездеу мен зерттеуге арналған зерттеуді жалғастыра отырып, біз цитизин алкалоидының негізінде *N*-аллилтиокарбамидті туындыны синтездедік [21]. Синтездеу цитизинді спирттік немесе бензолды ортада аллилизотиоцианаттармен эквимольярлы әрекеттестіру кезінде жүргізілді. Әрі қарай алынған аллилтиокарбимидті туындыны **9** сәйкес 1,3-тиазолинді туындыларға **10** тұз қышқылының әсерімен молекулаішілік гетероциклизациялау мүмкіндігін зерттедік. Синтезделген *N*-аллилтиокарбамидті туындыны **9** концентрленген тұз қышқылы ерітіндісінде 3-5 сағат бойы жылыту кезінде молекулаішілік гетероциклизацияға ұшырайды (5-сызба).



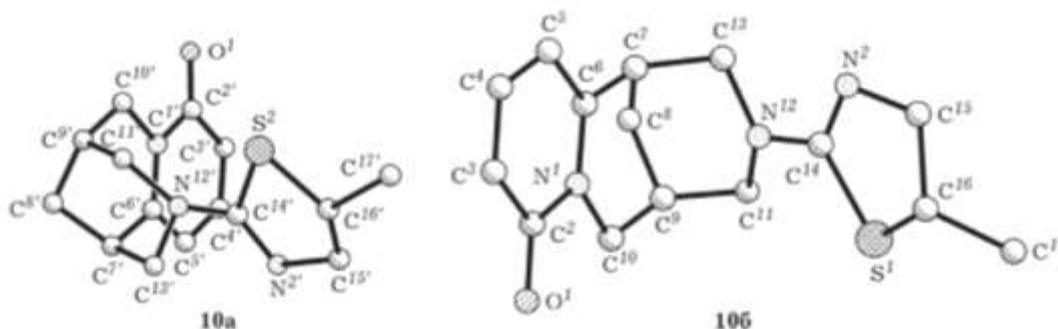
5-сызба

Жүргізілген қышқылдық әрекеттесудің нәтижесінде бесмүшелі күкіртті гетероциклды байланыс түзілетіні анықталды: 2-*N*-цитизиндік-5-метил-1,3-тиазолин **10**. Қосымша қайта кристалданудан кейін алынған қосылыс ақ түсті кристалл зат болып табылады, шекті көмірсутегілерді қоспағанда көптеген органикалық еріткіштерде ериді.

Цитизиннің алкил араласқан туындыларына қарағанда масс-спектрде **10** байланыс молекулярлы ион 289 [M]^+ ретінде қатысады, салыстырмалы қырқындылығы 100%. Бұл байланыстың **10** электронды соққы кезінде термиялық тұрақтылығын көрсетеді және N-C пиперидинді және тиазолинді циклдарының байланысы берік болып шығады.

^1H ЯМР спектрінде **10** байланысы протон, азот атомына α -орналасқан пиперидинді цикл екені анықталды. Цитизин алкалоидының қарапайым алкильді немесе алкилацильді туындыларына қарағанда 1,3-тиазолинді

циклмен бірге әлсіздеу спектр жолағында пайда болады. Сонымен қатар ^1H ЯМР спектрінде **10** байланысы тиазолинді циклдың метильді протондары жалпы интегралдық қисықпен үш протонға сәйкес келеді: КССВ $J=6,3$ Гц, ал дублеттер арасындағы қашықтық шамамен 24 Гц.

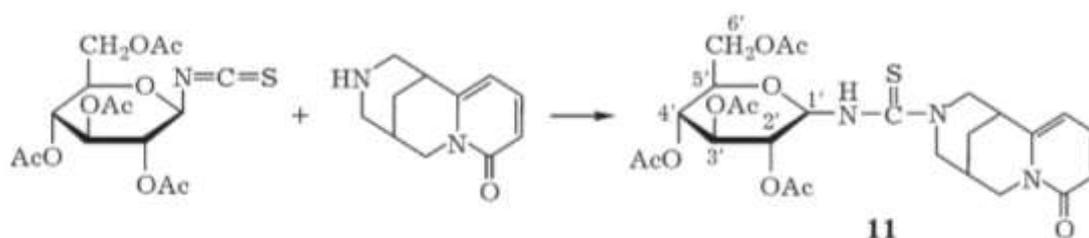


Сурет 2. 2-*N*-цитизиндік-5-метил-1,3-тиазолин **10** молекуласының құрылысы

10 молекуласының кеңістіктік құрылысын зерттеген кезде (2-сурет) қызықты нәтижелер алынды. **10** байланысының құрылымынны екі кристаллографиялық тәуелсіз молекулалар (**10a** және **10б**) кіреді екен, олар бір тәуелсіз қарапайым ұяшықта орналасқан (геометриялық параметрлер CCDC 755771 құрылымдық мәліметтердің Кембридж банкінде сақтауға берілген).

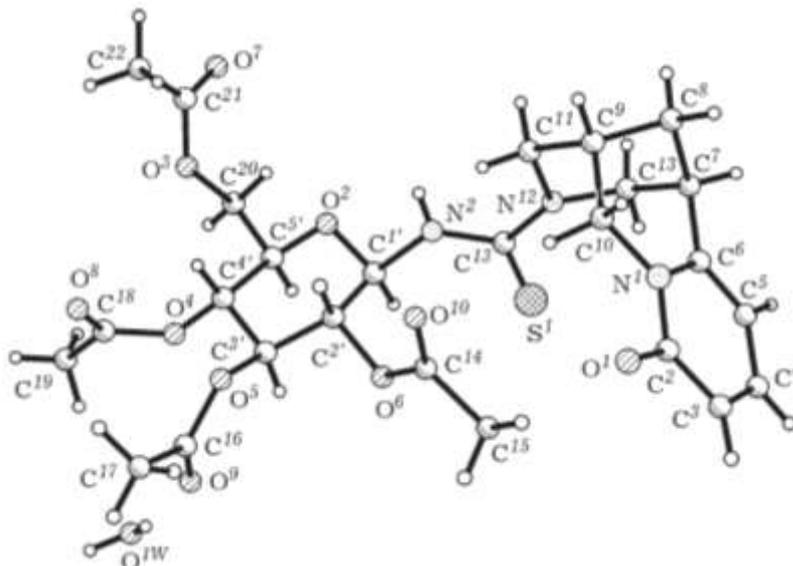
Осылайша, концентрленген тұқ қышқылының 2-*N*-цитизиндік-5-метил-1,3-тиазолин **10** жағдайында *N*-аллилцитизинотиокарбамидіне **9** қышқылдық гетероциклизация жүргіздік. Ренгенқұрылымдық талдау арқылы 1,3-тиазолинді туындының **10** кеңістіктік құрылысының кейбір ерекшеліктері анықтадық.

Цитизин алкалоидының негізінде гликозилтиомочевинді туындыларды алу мақсатында 1-изотиоциано-1-дезоксидезокси-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопираноздардың синтезі жүзеге асырылды: тетра-*O*-ацетил- α -*D*-глюкопиранозилбромиді (ацетобромглюкоза) мен қорғасын роданидінен алынды [23]. Әрі қарай алынған 1-изотиоциано-1-дезоксидезокси-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопиранозды ксилол ерітіндісі реакцияға цитизин алкалоидының нуклефильді қосылыстарын бөлмей қолданылды, оның көмірсулы фрагментпен үйлесімі улылықты айтарлықтай төмендетуі мүмкін (б-сызба).



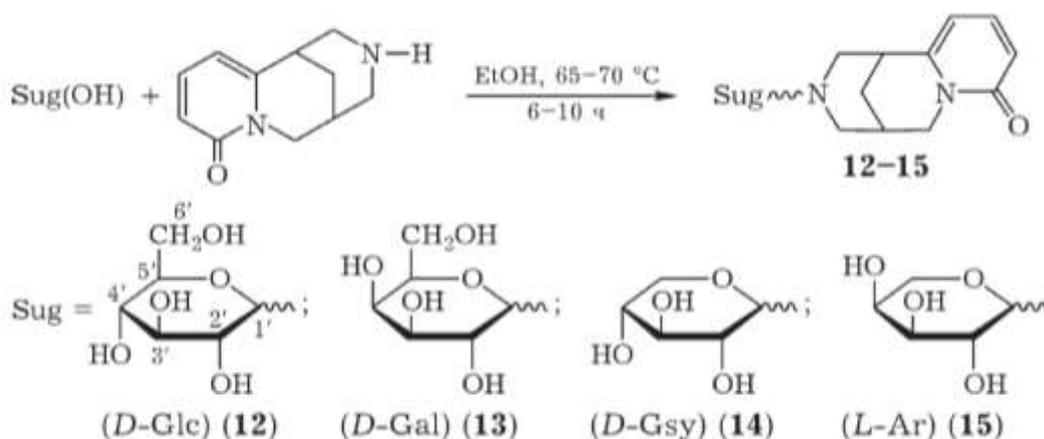
б-сызба

Әрі қарай осы гликозидтің **11** абсолютті конфигурациясын орнату үшін және оның кеңістіктік құрылысын зерттеу үшін рентгеноқұрылымдық зерттеуер жүргізілді (CCDC 783967). Гликозилтиомочевинді туындының **11** кристаллдық құрылысы 3-суретте көрсетіген.



Сурет 3. Цитизино-*N*-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопиранозил)тиокарбамидінің **11** молекуласының кеңістіктік құрылымы

Осыдан кейін біз цитизин алкалоидының табиғатта кең таралған және қолжетімді моносахаридтермен гликозилденуін тексердік: *D*-глюкоза, *D*-галактоза, *D*-ксилоза, *L*-арабиноза. *N*-гликозиламиндерінің синтезі әйгілі классикалық әдіс бойынша [30] іске асырылды, яғни спирттік ерітіндіде аминдердің моносахаридпен тікелей конденсациялануы арқылы, кейде әлсіз қышқылдардың каталикалық мөлшерінің қатысуымен. Сонымен, *D*-глюкоза, *D*-галактоза, *D*-ксилоза және *L*-арабинозаның цитизин алкалоидтарымен этил спиртінің аздаған мөлшерінде конденсациялануы алынды және сәйкес 1-гликопиранозиламиндер **12-15** сипатталды [31] (7-сызба).



7-сызба

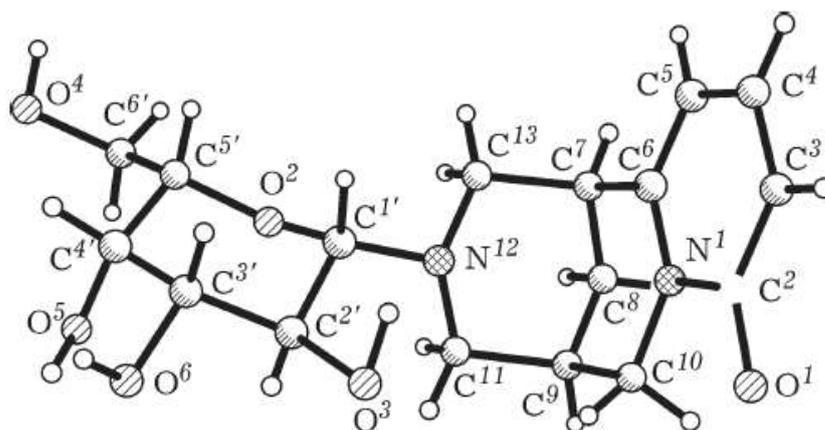
Конденсация және мақсатты өнімдердің бөлінуі абсолютті этанолды пайдалану кезінде жақсарады, себебі синтезделген гликозидтер суда жақсы ериді және оның аздаған мөлері өнімнің кристалдануын қиындатады. Сонымен қатар, сірке қышқылының каталитикалық мөлшерінің реакциясын бастапқы пайдалану аминогликозидтердің түзілу жылдамдығына айтырлықтай әсер ететіні, бірақ соңғы өнімдердің шығуы мен бөлінуін азайтатыны анықталды.

12-15 байланысының құрылымы ИК- және ^1H ЯМР-спектроскопия мәліметтерінің көмегімен анықталды. С1 гликозидті атомында цитизинді агликонның конформациясын аномерлі проон ережесі бойынша ^1H ЯМР-спектрінде орнатуға болады. ^1H ЯМР-спектрінде α -аномері үшін 4.5-5.5 м.д. шамасындағы әлсіздеу жағдай және КССВ (2.5-5.0 Гц) аздаған мөлшері тән екені белгілі [24]. *Транс*-аксиальды орналасқан β -аномерлерде протондар Күштірек жағдайда КССВ шамамен 6.0-10.0 Гц орналасады.

N-гликозиламиндерінің синтездеген ^1H ЯМР-спектрлерін талдау мынаны көрсетті: көлемді цитизинді каркасы мен β -аномерлердің тұрақтылығына қарамастан, **12-15** гликозидтері DMSO ерітіндісінде α - және β - қоспасы түрінде 1:1 қатынасында жатыр. Бұған сәйкесінше аномерлі протонның дублеттерінің интегралдық қарқындылықтары мен арнайы орналасулары сілтейді: мысалы, 4.08 м.д. аймағындағы **12** байланысы үшін $\text{H1-}\beta$ КССВ $J=8.8$ Гц және 4.25 м.д. аймағындағы **12** байланысы үшін $\text{H1-}\alpha$ КССВ $J=4.5$ Гц.

Бұл нәтиже күтілмеген болды, себебі көптеген ерте синтезделген анилин туындыларының, 2-аминопиорид және d-псевдоэфедрин алкалоидының негізіндегі *N*-аминогликозидтер ДМСО ерітіндісінде мутаротацияланған жағдайда да тұрақты және энергетикалық тиімді β -формада болды [32-34].

Синтезделген *N*-цитизинилгликозидтерінің абсолютті кеңістіктік конфигурациясын анықтау мақсатында рентгеноқұрылымдық талдау жүргізу үшін кристалдар өсіруге әрекет жасадық. Барлық синтезделген *N*-цитизинилгликозидтерінің ішінде зерттеу үшін кристалдар *N*-(β -D-галактопиранозил)цитизин **13** қосылысы жарамды деп алынды: этанол/2-пропанол (1:1) қоспасында көпреттік қайта кристалдау және келесі табиғи булану кезінде. Мұнда түссіз, көкшіл инелі кристаллдар бөлінді. Әрі қарай **13** молекуласының рентгенқұрылымдық зерттеуі жүргізілді [35] (4-сурет).



Сурет 4. N-(β-D-галактопиранозил)цитизин **13** молекуласының кеңістіктік құрылысы

Зерттелген **13** молекуласының (CCDC 692503) кеңістіктік құрылысын талдау *N*-(β-D-галактопиранозил)цитизин **13** молекуласының кристалында тұрақты β-аномерлі конфигурация жатқанын көрсетті: пиранозды сақинаның гликозидті атомы C1' және көміртегі атомында C2' потондардың *транс*-аксиальды орналасуын көрсетеді.

Кейбір синтездеген *N*-цитизинилгликозидтердің және бастапқы цитизин алкалоидтарының салыстырмалы улылығын анықтау үшін *N*-(β-D-галактопиранозил)цитизин **12** және *N*-(β-D-глюкопиранозил)цитизин **15** үлгілеріне сынақ жүргізілді: *in vitro* өсіру жағдайларында *Artemia salina* (Leach) теңіз шаяндарының дернәсілдеріне қатысты цитотоксинді белсенділік.LD₅₀ улы дозасының дартысында цитотоксинді белсенділікті тестілеу нәтижелері алынды, мкг/мл: *N*-(β-D-арабинопиранозил)цитизин 189.36, *N*-(β-D-глюкопиранозил)цитизин 172.55, алкалоид цитизин 84.56.

Нәтижесінде, *N*-(β-D-глюкопиранозил)цитизин **12** және *N*-(β-D-арабинопиранозил)цитизин **15** *Artemia salina* (Leach) теңіз шаяндарының дернәсілдеріне қатысты әлсіз цитотоксиндік белсенділік көрсетеді және цитизин алкалоидының үлгісімен салыстырғанда цитотоксинділігі екі есе аз, демек, әлсіз цитотоксиндік белсенділікке ие. Цитотоксиндік белсенділік туралы мәліметтердің негізінде синтезделген цитизин гликозидтерін медициналық тәжірибеде темекіге қарсы препараттар ретінде қолдануға болады: қолданыстағы «Табекс» және «Лобесил» препараттарының құрамына кіретін цитизин алкалоидтарын цитизин гликозидтеріне алмастыру препараттың улылығын азайтып қана қоймай, гликозидтердің біртіндеп пиролизденуінің есебінен ұзақтығын арттыруға болады.

1.6 Цитизиннің гетероциклдық туындылары

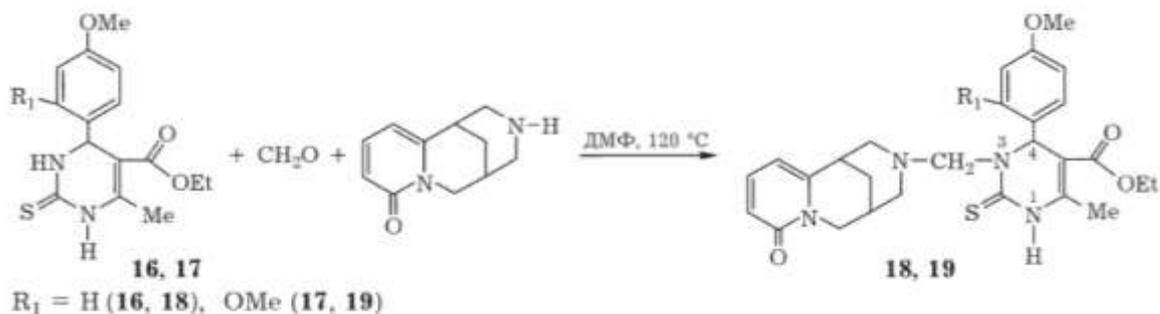
Молекулада екі немесе одан көп фармакофорлы фрагменттердің комбинациясы – жаңа биологиялық белсенді заттардың, соның ішінде табиғи алкалоидтардың химиялық дизайнындағы негізгі әдістердің бірі. Дәрілік препараттардың ішінде құрамында гетероциклдық фрагменттері бар заттар бірінші орын алатыны белгілі [36].

Қазіргі уақытқа дейін әр түрлі гетероциклдық туындылары бар көптеген цитизин тұындылары алынған: кумарин [37, 38], 1,2,3-триазол [39], 1,2,4-тиадиазол [40], 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазол [41], барбитурлы қышқыл [42].

Цитизиннің жаңа *N*-туындыларын алудың тиімді әдістерінің бірі – Манних реакциясы [37-41], бұл реакция әр түрлі тәжірибелік маңызды органикалық қосылыстарды синтездеу үшін кеңінен қолданылады.

Цитизиннің жаңа *N*-гетероциклдық туындыларын алу үшін бастапқы синтездеуші ретінде 3,4-дигидропиримидин-(1*H*)-2-тион туындысы таңдалды, ол Биджинелла реакциясы бойынша үшкомпонентті конденсациямен алынады. Бұл олардың перепаративті қолжетімділігімен ғана емес, олардың фармакологиялық белсенділігімен – анальгетикалық, антибактериялық, антигипертензиялық және т.б. байланысты [43, 44].

Бастапқы 3,4-дигидропиромидин-(1*H*)-2-тиондардың (**16**, **17**), сондай-ақ белгілі бір нуклефильділікке ие және тион-тиолды таутомерияға қатысатын *N* және *S* нуклеофильді атомдарымен екі реакциялық центрі бар (сақинада). Осыған байланысты аталған тиондардың Манних синтезінде *N*-*N* немесе *S*-*N* қышқылдық компоненті ретінде қатысуын және олардың негізінде Маннихтың моно- немесе бис-негіздерін алудың процесін зерттеу қызық болды. Осы мақсатта алғаш рет Манних бойынша аминотимильденген 3,4-дигидропиримидин-(1*H*)-2-тиондарын (**16**, **17**) цитизин алкалоидымен және формальдегидтің 40%-дық сулы ерітіндісімен аминотимильдеу жүргізілді [45] (8-сызба).



8-сызба

Реакцияны ДМФА ерітіндісінде 120°C температурада 15-20 сағат бойына формулин және цитизиннің әр түрлі қатынастарында (1:1, 1:1,5, 1:2) бастапқы реагентті жылыту арқылы жүргіздік. ТХС-талдаудың барлық әдісінде реакцияның бір өнімі алынды, оның максималды шығымы реакциялық ортадан бөлінген кезде тион/цитизиннің 1:1,5, 1:2 тең қатынасында бөлінді.

Реакция процесінде Манних негізіндегі *N*- және *S*-аминотимильденді туындылары түзіледі деп болжанған. Сонымен қатар, аминотимильді тобы бар Манних бис-негіздерінің түзілу ықтималдығы да болды, олар *N*(1)-, *N*(3) немесе *N*-, *S*-дигидропиримидинді сақинаның атомдарымен байланысқан. Және де 3,4-дигидропиримидин-(1*H*)-2-тион (**16**, **17**) аминотимильдеу

реакциясына түспеуі мүмкін, тек цитизиннің екі молекуласы дицитизинометан түзіп, қарапайым бірігіп кеуі мүмкін [46]. **18** байланысының масс-спектрін (талдау қарқындылығы орташа молеулярлы ионның бар екенін көрсетті: $[M^+](2\%)$), - ұсынылып отырған құрылымның **18** молекуларлық массасына сәйкес келеді.

^1H ЯМР-спектроскопиялық зерттеуінің нәтижелері бойынша реакция нәтижесінде бастапқы 3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-тиондардың **16**, **17** және цитизин алкалоидының бар екені анықталды. Сонымен қатар, **18** байланысының ^1H ЯМР-спектрін талдау 5.00м.д. кезінде дигидропиримирленген сақинасының C(4)-H протонының синглетіне тән.

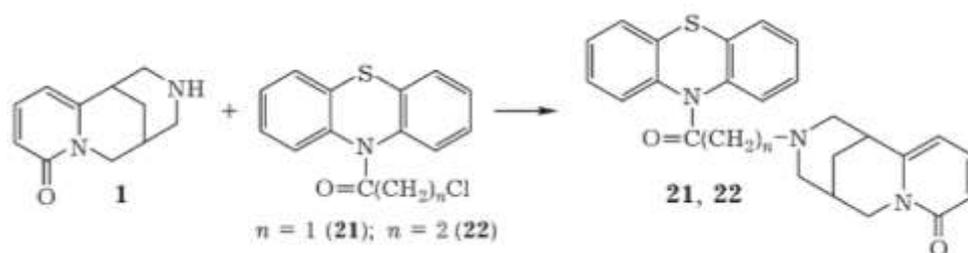
^1H ЯМР және ^1H - ^1H NOESY спектрінің мәліметтері бойынша бастапқы 3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-тиондарының **16**, **17N(3)**-аминометилденуі жүреді.

Синтезделген туындылардың **18**, **19** биологиялық белсенділігін орнату мақсатында **18** байланысының антимикробтық белсенділігіне қатысты биоскринингі жүргізілді: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* және *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлағына агарға диффузия әдісімен жүргізілді. салыстыру препараттары – гентамицин (бактериялар үшін) және инстатин (*C. albicans* ашытқылы бактериясы үшін). **18** байланысының жүргізілген биоскринингі оның *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* штамдарына қатысты антибактериялық белсенділігін және *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* штамдарына қарсы әлсіз белсенділігін, сондай-ақ *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлағына қатысты әлсіз белсенділігін көрсетті.

Цитизин алкалоидының жаңа функционалды туындыларын алудың классикалық әдістерінің бірі – галогентуындыларын нуклеофильді араластыру әдісі, құрамында қандай да бір фармокофорлы (гетероцилдік фрагменттерді қосқанда) фрагменті болады.

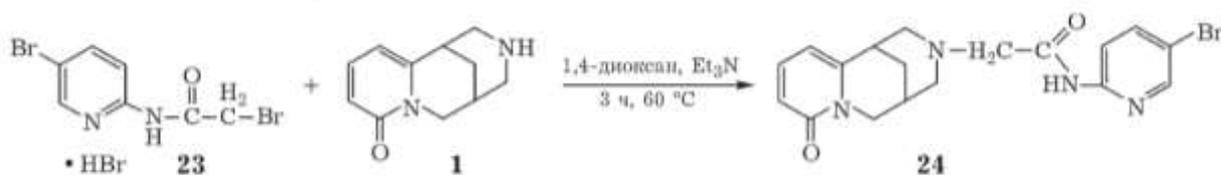
Сонымен, цитизинді құрамында галогені бар гетероциклдердің және анилидтердің кейбір туындыларымен алкилрлеу әдісімен сәйкес цитизин алкалоидтарының туындылары алынды.

[47] жұмыста алкалоидты цитизиннің фенатиозионды туындыларын **21**, **22** синтездеу бойынша мәліметтер ұсынылған. Трицикликалық жүйесі конденсацияланған фенотиазин **20** инсектицид және антигелтмитті препарат ретінде кең қолданыс тапқан [48]. Сонымен қатар фенотизин, басқа да күкіртті туындылар секілді, улылығы өте аз. 10-Аминоалкилфенотиазинді туындылар жоғары нейродептикалық белсенділік танытады (аминазин, ларгактил), ал фенотиазиннің 10-аминоацил туындылары нейролептиктер ретінде тиімсіз [49]. Фенотизиннің бастапқы хлорацетильді және хлорпропильді туындылары медициналық тәжірибеде кеңінен қолданылады (9-сызба).



9-сызба

Құрлымында фармакологиялық белсенді пиридинді топтары бар цитизин алкалоидтарының жаңа туындыларын алу мақсатында [54] жұмыста келесі түрлендірулер жүргізілді. алдымен 2-амино-5-бромпиридинді бромангидридiмен бромсіркелi қышқылда сусыз ДМФА ортасында 5°C-қа дейiн суытып, ацилирлеу арқылы *N*-«5-бромпиридин-2-ил)-2-бромацетамидi **23** алынды. Әрi қарай оның көмегiмен 10-сызба бойынша цитизин алкалоидын алкилирледiк.

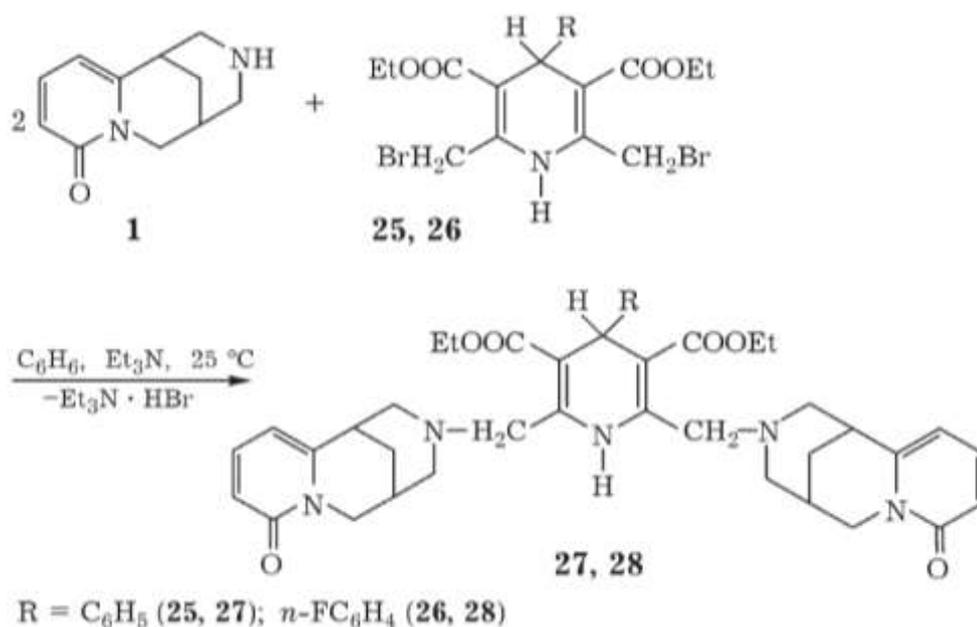


10-сызба

Соңғы кездері медицинада базалық 1,4-дигидропиридонды негіздегі гетероциклдық қосылыстардың жаңа кластары қолданылып жүр, олар жоғары антигипертензиялық және ноотропты белсенділікке ие [36]. Бүгінгі таңға дейін әр түрлі функционалды алмастырғыштары бар симметриялы жән симметриялы емес 1,4-дигидропиридиндердің үлкен мөлшері синтезделген, олар бағалы фармакологиялық қасиеттерге ие (антибактериялық, вирусқа қарсы, антидиабеттік, гепатопротекторлық, асқазан жарасына қарсы және т.б.) [55-57], сондықтан 1,4-дигидропиридиндер қатарын әрі қарай зерттеу өзекті болып табылады. Сонымен қатар, синтезделген 1,4-дигидропиридондардың туындыларының көптігіне қарамастан, өзінің құрылымында 1,4-дигидропиридонды цикл мен бірнеше физиологиялық белсенді алкалоидтарды бірлестіретін қосылыстар әдебиеттерде сипатталмаған. Бұрын белгісіз болған кейбір алкалоидтардың соның ішінде цитизиннің негізінде 1,4 дигидропиридонды туындыларды синтездеу қызығушылық тудырды.

1,4-дигидропиридондардың жаңа алкалоидты туындыларын синтездеуге арналған бастапқы синтездеуші ретінде диэтил 2,6-бис(бромметил)-4-арил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилаттар (**25**, **26**) алынды. Синтездеу үшін цитизин алкалоидын екі еселік мөлшерімен нуклеофильді араластыру әдісі қолданды [58]. Алкилирлеу бөлме температурасында абсолютті бензол ерітіндісінде триэтиламиннің үштік шығынымен жүргіздік. Ол бөлінген бромсутегіні байланыстыру үшін және

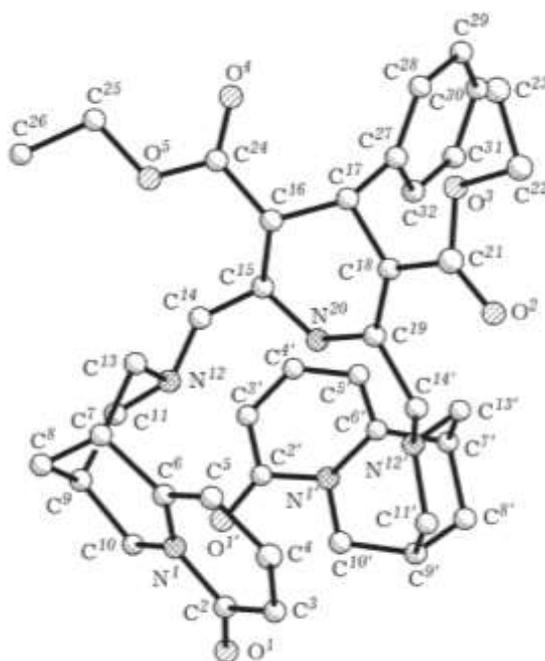
бастапқы алкалоидтың ықтималды тұз жиналуының алдын алу үшін қажет [59] (11-сызба).



11-сызба

Реакция өнімдерін **27, 28** синтездеуші мен алюминий оксидін (1:1) қайта кристалдау арқылы колоналық хроматографиялық тазартудан кейін бөліп алдық.

Әр түрлі функционалды электроакцепторлы күрделі эфир топтарының, ароматты фенильді алмастырғыштар мен екі көлемді цитизин алмастырғыштарын ортақ құрылымға біріктіру үшін кеңістіктік факторлардың ықтимал әсерін анықтау мақсатында біз 27 молекуласын рентгенқұрылымдық зерттеулерден өткіздік [59] (5-сурет, CCDC 757673).



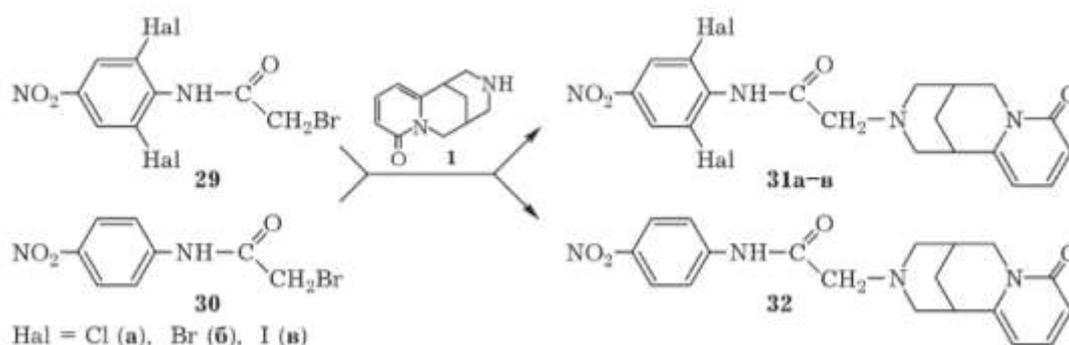
Сурет 5. Диэтил 2,6-бис(*N*-цитизинометил)-4-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилатының 27 молекуласының құрылысы

Сонымен, **27** байланысы аланинаминотрансфераздарының (АЛТ) деңгейін емдеусіз топпен салыстырғанда 14%-ға төмендетеді, ауыр тетрахлорметанды гепатитте цитоллиз синдромының дамуына кедергі болады, тиісінше жоғары гепатопротекторлы потенциалы бар.

1.7 Цитизин алкалоидының галоген- және нитроанилитті туындылары

Препараттардың физиологиялық белсенділігіне биологиялық белсенді қосылыстың құрылымында бірнеше топтардың бір уақыттағы үйлесімі үлкен әсер ететіні белгілі, мысалы, дәрілік заттардың липофильділігін арттыратын және олардың биомембраналар арқылы өтуін жеңілдететін галогендердің атомдары, сондай-ақ жоғары антибактериалдық әсерге ие нитротоптар. Галогендер мен нитроанилдердің жиынтығы жоғары антигельминтті белсенділікке ие және қуатты ажырату әрекетіне ие [1, 60].

[61] жұмыста цитизин алкалоиды туындысының құрылымна нитротоптар мен галогендердің атомдарын енгізудің кейбір әдістері қарастырылған. Белгілі әдістер бойынша синтезделген 2,6-дихлор-4-нитроанилин [26], 2,6-дибром-4-нитроанилин [63] және 2,6-дийод-4-нитроанилинді келтірілген [64] жұмыс бойынша ажырату оңай, аталғандард бромсіркелі қышқылдың бромангидридiмен ацилирледік. Алынған 2,6-дигалогид-4-нитробромацетанилидтер **29** мен 4-нитробромацетанилид **30** – реакцияға қабілетт алкилирлеуші реагенттер. Сонымен, цитизин алкалоидының **29**, **30** қосылыстарын абсолютті бензолда немесе толуолда триэтиламиннің үш еселік шығыны арқылы алкирлеу арқылы сәйкесінше *N*-цитизинилсіркелі қышқылының 2,6-дигалоген-4-нитроанилидтері **31** және *N*-(4-нитрофенил)-2-цитизино-ацетамид **32** алынды (12-сызба).

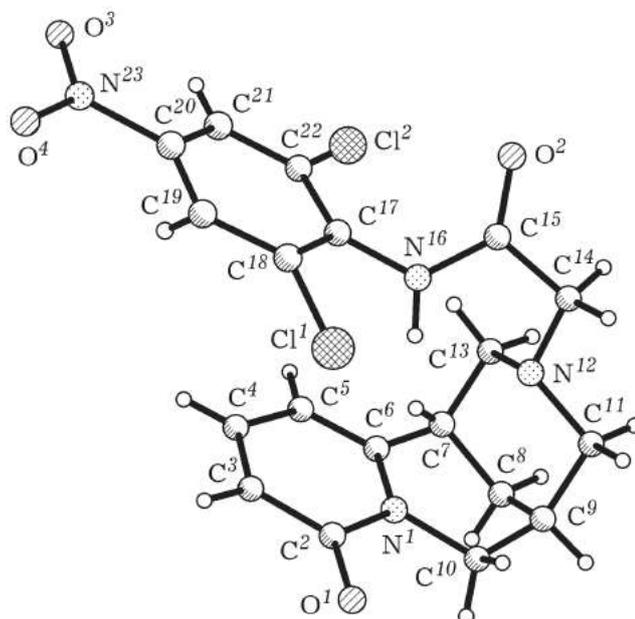


12-сызба

¹H ЯМР-спектрларында **31**, **32** қосылыстары алкалоидты фрагменттердің фрагменттері болып табылады. Ароматты сақинаның протондары **31 а-в** қосылыстарының барлығы үшін 8.37-8.58м.д. аумағында синтездеушімен әлсіз байланыс құрады. **31 а**, **б** қосылыстарының карбонильді топтарының метиленді протондары бастапқы **29** қосылысына

қарағанда эквивалентті емес байланыс көрсетеді және 3.15 м.д КССВ=15.2 Гц аумағында болады.

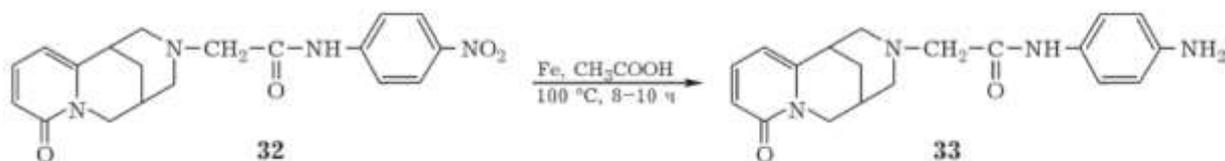
Синтезделген қосылыстардың кеңістіктік құрылымын орнату үшін 31 а байланысының рентгенқұрылымдық зерттеулері жүргізілді (6-сурет, CCDC 711612).



Сурет 6. *N*-(2,6-дихлор-4-нитрофенил)-2-*N*-цитизиноацетамидінің **31a** молекуласының құрылысы

N-аминосіркелі қышқылының анилидтерінің нитротуындыларын синтездеуді әрі қарай жетілдіру үшін және нитротоптардың фармакологиялық белсенділікке әсерінің тәуелділігін анықтау үшін [65] жұмыста *N*-(4-нитрофенил)-2-цитизиноацетамидінің **32** қалпына келтіру реакциясы жүргізілді.

Қалпына келтіруді 8-10 сағат бойы қайнап тұрғаны сулы-спиртті 85%-дық ерітіндіде бастапқы нитробайланыстармен **32** сірке қышқылында металл жонқалармен алдын ала 10%-дық белсендірілген HCl ерітіндісінде өткізді. Алынған 60%-дық *N*-(4-аминофенил)-2-цитизиноацетамиді **33** ақ түсті ұсақ кристалды зат болып табылады, ол көмірсутегіні қоспағанда барлық қарапайым органикалық еріткіштерде жақсы ериді (13-сызба).



13-сызба

1.8 Құрамында цитизин алкалоидының фосфоры бар туындылары [40-42].

Қазіргі уақытта көптеген оранофосфат қосылыстары тиімді дәрі ретінде кеңінен қолданылады. Ең көп практикалық қолдануды тапқан оранофосфат қосылыстарының негізгі бөлігі молекулада төрт Үйлестірілген фосфор атомы бар заттардан тұрады, олардың жартысынан көбі фосфат құрылымына ие.

Табиғи қосылыс молекуласына құрамында фосфор бар фрагментті енгізу жаңа жоғары тиімді биоактивті қосылыстардың пайда болуына әкелуі мүмкін. Осыған байланысты диссертациялық жұмыста цитизин алкалоидына негізделген құрамында фосфор бар әр түрлі туындылардың қасиеттерін синтездеу және зерттеу туралы мәліметтер келтірілген.

1.1 "құрылым-белсенділік" өзара байланысын зерттеу әдістері»

Қазіргі уақытта "құрылым-белсенділік"корреляциялық тәуелділіктерін іздеудің көптеген әдістері бар. Олар бір-бірінен молекулаларды сипаттау әдісімен және математикалық аппаратпен ерекшеленеді. Көбінесе қосылыс компьютерде әртүрлі типтегі дескрипторлардың көмегімен ұсынылады. "Құрылым-белсенділік" байланысын зерттеудің барлық теориялық және эмпирикалық әдістерін үш топқа бөлуге болады [43-44]:

1. Цитологиялық және биохимиялық зерттеулерге негізделген эксперименттік әдістер, сондай-ақ препараттар мен олардың метаболиттерінің ішкі органдарда таралуын зерттеу.

2. Заттардың физикалық-химиялық қасиеттері мен олардың биологиялық әсері арасындағы корреляциямен байланысты статистикалық әдістер.

3. Эксперименттік және статикалық әдістерді қолдануға негізделген балама әдістер.

Логикалық-комбинаторлық әдіс CSA-ға балама әдістер тобына жатады (үлгіні тану теориясы). Ол синтезделген қосылыстың құрылымын белгілі белсенділік түрлерімен химиялық қосылыстардың ақпараттық массивімен (деректер банкімен) салыстыруға негізделген [45].

Қазіргі уақытта алынған 10 мың дәрілік қосалқы станциялар, бірнеше жүз мың дайын дәрілік заттар және олардың құрылымдық формулаларын, физикалық-химиялық қасиеттерін, биологиялық белсенділіктің негізгі және жанама түрлері туралы деректерді талдау негізінде физиологиялық белсенділіктің белгілі түрлері бар химиялық қосылыстардың ақпараттық массивтері (деректер банктері) әзірленді [46]. Массивтегі қосылыстардың жалпы саны 7000 бірліктен асады. Деректер банкін құрудың негізгі принциптері және оның құрылымы [47]. Ақпараттық массив химиялық қосылыстың жаңалығын, бұрын белгілі биологиялық белсенді қосылыстармен ұқсастық дәрежесін анықтауға, сондай-ақ осы қосылыста болуы мүмкін белсенділіктің мүмкін түрі туралы болжам жасауға мүмкіндік береді.

"Құрылым-белсенділік" байланысын зерттеуге электронды-топологиялық тәсіл де перспективалы болып табылады [48]. Бұл молекулалық механика мен кванттық химияның негіздерін қолдана отырып есептеу әдісі. Көршілес электронды топологиялық матрица қосылыстарды электронды және конформациялық деңгейде сипаттауға мүмкіндік береді, бұл қосылыстардың белсенділігін молекуланың әртүрлі орталықтары арасында электронды тығыздықтың таралуымен байланыстыруға мүмкіндік береді [36].

Қазіргі уақытта биологиялық белсенді заттардың қауіпсіздігі жөніндегі ғылыми орталықтарда логикалық-комбинаторлық әдістердің көмегімен белсенділіктің 110 түрі бойынша биопрогноз жүзеге асырылады. Болжам нәтижесінде белсенділік спектрі және әр қызмет түрі үшін тиісті ықтималдық сипаттамалары бағаланады сенім мен тиімділік коэффициенттері.

2. Фосфорлану реакциялары және цитизин алкалоиды синтездері

2.1 фосфорлану. Тодд – Атертон және цуккини–Филдс реакциясы [49]

Фосфорлану-органикалық қосылыс молекуласындағы атомды фосфор немесе басқа фосфор қышқылы қалдығына немесе олардың туындысына алмастыру, Мысалы: кең мағынада, фосфорлану кез-келген атомды немесе атомдар тобын фосфор қышқылының қалдықтарымен алмастыру немесе осындай қышқылдың қалдықтарын молекулаға кез-келген басқа жолмен енгізу деп аталады [50]. Фосфорлану фосфор атомында бимолекулалық нуклеофильді алмастыру (SN2) механизмі бойынша жүзеге асырылады.

Ең үлкен Белсенді фосфорлану агенттері - р-Х [X = Hal, OH, OR:, OC(O)R: және т.б.] байланысы бар қосылыстар. Реакция негіздермен, қышқылдармен, металл иондарымен катализденеді. Н атомының молекуласындағы атомдарды P(O)ClX (X = Cl, Alk, Ar, RO, R2N) тобына ауыстыру органикалық қосылыстың XPCl2 және O2-мен өзара әрекеттесуін жүзеге асырады (тотықтырғыш хлорофосфондау).

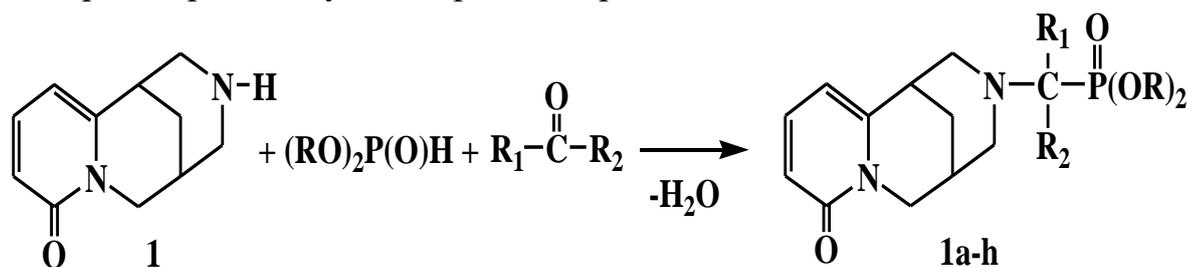
Полифункционалды қосылыстың селективті фосфорлануы үшін тиісті фосфорлану агенті немесе реакция шарттары таңдалады, мысалы: кейде селективті фосфорлану үшін фосфорлануға жатпайтын функционалды топтар алдын-ала қорғалады. Кейбір маңызды ферменттердің фосфорлануы олардың тежелуіне әкеледі (ферментативті белсенділіктің жоғалуы). Сонымен, көптеген органофосфор қосылыстары холинестеразаларды фосфорлауға қабілетті, бұл вегетативті жүйке жүйесінде импульстардың жүйке-бұлшықет берілуінің блокадасына әкеледі. Фосфотрансферазалар тобының ферменттерімен катализденетін зат алмасу кезінде жүзеге асырылатын фосфорлану барлық тірі организмдердің тіршілігі үшін іргелі мәнге ие. Фосфат тобының донорлары әдетте нуклеотидтер болып табылады, олардың арасында АТФ басты рөл атқарады. Фосфорлану пестицидтерді, пластификаторларды, жанбайтын сіндірулерді, дәрі-дәрмектерді,

экстрагенттерді синтездеу үшін кеңінен қолданылады. Негізгі реакциялар: Абрамов реакциясы, Арбузов реакциясы, Кабачник-Филдс реакциясы, Кирсанов реакциясы, Клей-Киннер-Перрен реакциясы, Михаэлис-Беккер реакциясы, перков реакциясы, тамақ-ұн реакциясы, Тодд-Атертон реакциясы, Хорнер реакциясы [49]. Тодд-Атертон және сквош Филдс реакцияларын қарастырыңыз: [50] Тодд-Атертон реакциясы галогенкөміртектен немесе полигалогендік көмірсутектер ортасында амин немесе NH_3 диорганосфиттермен фосфорлану, мысалы: төмен негізді аминдердің фосфорлануы күшті негіздердің қатысуымен жүреді [мысалы, $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$] [64]. Ол 1945 жылы Ф. Атертонмен, х. Опеншоу мен А. Тодд. Үшінші аминдердің қатысуымен спирттер, фенолдар және т.б. фосфорланады, реакция бөлме температурасында немесе қызған кезде ($40-60^\circ\text{C}$, 1-2 сағат) CCl_4 , $\text{C}_2\text{Cl}_5\text{H}$ немесе SvrcI_3 ортасында жүзеге асырылады. Алдымен реакторға фосфорлану агенті қосылады, содан кейін араластыру кезінде фосфорлануға жататын реагент қазылады, егер амин төмен болса, онда осы Аминнің және $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ эквимолярлық қоспасы қолданылады. Газ тәрізді аминдер (NH_3 , CH_3NH_2 және т.б.) реакторға түседі. Реакция фазалық Катализ жағдайында да жүзеге асырылуы мүмкін. Шығу 60-95%. Реакция механизмі толық анықталмаған. Бірінші кезеңде фосфор қышқылының тиісті эфирінің хлорангидридін (в-негіз) түзілетіні анықталды: екінші кезеңде Аминнің хлорангидридпен нақты фосфорлануы орын алады. Процестің бірінші кезеңі күшті негіздер болған кезде ғана жүреді. Тодд-Атертон реакциясына ұқсас реакцияға $\text{XYP}(\text{O})\text{N}$ ($\text{X}, \text{Y} = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{OR}, \text{NR}_2$) типті барлық қосылыстар, сондай-ақ фосфор қышқылы және оның эфирлері енеді. Т.-а. р. жағдайында $\text{x}_2 \text{P}(\text{S}) \text{N}$ типті фосфор тиоқышқылдарының кейбір туындылары тиісті тиофосфорилді қосылыстар түзеді; диалкилфосфор қышқылдарының моноорганамидтері және қайталама аминдер фосфаз қосылыстарын құрайды: т.-а. р. дайындық тәжірибесінде кеңінен қолданылады. [51] сквош Филдс реакциясы, NH_3 , альдегидтер немесе кетондар мен гидрофосфор қосылыстарының бастапқы немесе қайталама аминдерінен тұратын а-аминофосфорилді қосылыстарды синтездеу әдісі. Тиогидрофосфорил қосылыстарын пайдаланғанда а-аминотиофосфорил заттары түзіледі [52]. Реакция 1952 жылы ашылған. Филдсом. Цуккини-Филдс реакциясының мысалдары-диэтилфосфиттің ацетонмен және NH_3 , тетраметиламиналембензальдегидпен фосфор қышқылының тетраметилдиамидімен әрекеттесуі [$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ және бензальдегидтен алынады]. Цуккини өрісінің реакциясы полярлы еріткіш ортада $80-120^\circ\text{C}$ температурада жүзеге асырылады. Жағымсыз процестер-реакцияның бірінші сатысында түзілетін қосылыстың фосфоэфирлі топтарымен амин топтарының алкилденуі нәтижесінде а-гидроксифосфорилді қосылыстар мен тұздардың түзілуі. Кейбір жағдайларда негізгі реакция дезаминдену және басқа процестермен қиындайды. Цуккини Филдс реакциясының маңызды түрі-фосфорлы немесе фосфорлы қышқылдардың аминоклирлейтін немесе аминалкилирлейтін агенттермен әрекеттесуі, мысалы:

қышқыл дала реакциясы ауыр металдардың, комплекстердің, дәрі-дәрмектердің, ион алмастырғыш шайырлардың және т.б. экстрагенттерін алу үшін қолданылады[52].

2.2 Цитизин алкалоиды фосфоры бар туындыларының синтездері

Құрамында азот бар қосылыстардың фосфонметилденген туындыларын синтездеудің танымал әдістерінің бірі-классикалық сквош Филдс реакциясы. Сонымен, [53] диалкил-2-цитизино-алкил(арил)-фосфонаттардың 1А-һ синтезі цитизин алкалоиды мен диалкилфосфиттердің карбонилді қосылыстармен әрекеттесуімен жүзеге асырылды:



R = R₁ = R₂ = CH₃ - (a); R = CH₃-; R₁ = i-C₃H₇ -; R₂ = H (b);
 R = CH₃-; R₁ = C₆H₅ -; R₂ = H (c); R = CH₃-; R₁ = 4-CH₃O-C₆H₄ -; R₂ = H (d);
 R = CH₃-; R₁ = C₅H₁₀ -; R₂ = H (e); R = CH₃-; R₁ = CH₂CH(CH₃)₂ -; R₂ = H (f);
 R = i-C₃H₇-; R₁ = C₆H₅ -; R₂ = H (g); R = C₄H₉-; R₁ = C₆H₅ -; R₂ = H (h)

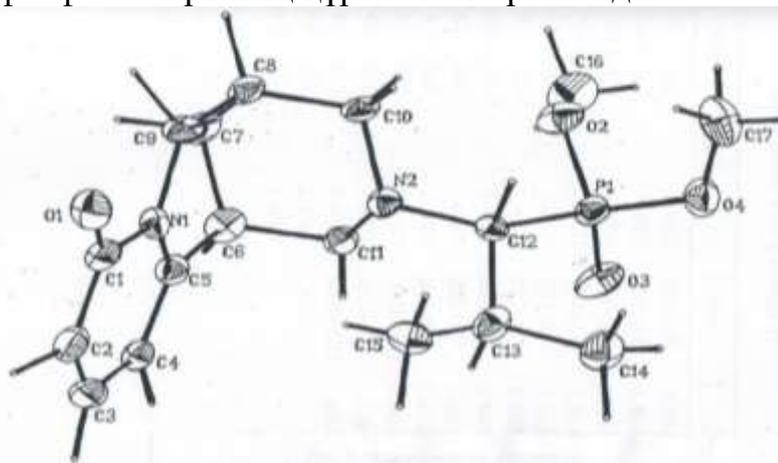
Реакция шығарып бензол бастап азеотропной отгонкой барысында түзілетін реакциялар судың шығу мақсатты өнімдер құрады 33,7% - дан 58,4%. Катализатор ретінде түрлі краун-эфирлерді (15-Cr-5; 18-Cr-6; ДБ-24-Cr-6) пайдалана отырып, 1А-һ аминофосфонаттарын синтездеуді жүзеге асыру кезінде оларды қолдану мақсатты өнімдердің шығуын 20-28% - ға арттыруға мүмкіндік беретіні анықталды. Краун эфирлерінің әсерін олардың диалкилфосфиттермен сутегі байланысын қалыптастыруға қатысу қабілетімен түсіндіруге болады, осылайша соңғыларды реактивті симметриялы пішінге айналдырады: р-о-н-ші сызық-о-о. 1А-һ қосылыстарының ИҚ-спектрлерінде 1220-1238 см⁻¹ (P=O) және 1020-1035 см⁻¹ (P-O-C) облыстарында сипатты сіңіру жолақтары болады. 1А-һ қосылыстарының карбонил тобының валенттік тербелісі 1650-1700 см⁻¹ аймағында қарқынды тар жолақпен көрінеді. NMR 31r 1А-һ қосылыстарының спектрлерінде аминофосфонат құрылымының қосылыстарына тән 18,3-22 м.д. аймағында сигнал байқалады. 1А-һ аминофосфонаттарының ЯМР 1H спектрлерінде негізгі алкалоидты қаңқаның протондары тән аудандарда көрінеді. Сонымен, диметил-2-(п-цитизинил)-2-пропилфосфонат 1А спектрін талдағанда төмен өріс сигналының үш тобы α-пиридон ядросының протондарына сәйкес келеді. 7,20 м. д. сигналдары Н2 Протонға сәйкес келеді, СССВ JH2H3 = 8,0 Гц. 5,94 м. д. бөлінген дублет Н3 Протонға, ал 6,32 м. д. бөлінген дублет ВН1Н2 = 10,0 Гц Протонға сәйкес келеді. Келесі

сызықтар тобы, 3,20-4,40 м. д. аймағында күрделі мультиплет болып табылады, C7 позициясында аксиальды және Экваторлық протондарға сәйкес келеді. H8 протондарының сигналдары 2,38 м. д. аймақта дублет түрінде бөлінеді. 2,98-3,10 м. д. аймақтағы желілер тобы H4, H6 протон сигналдары болып табылады. H5 метилен протондары 1,96 м. д. орталығы бар аймақта күрделі мультиплет түрінде көрінеді.

1A-h және цитизин аминофосфонаттарының спектрлерін салыстырған кезде C8 протондарының сигналдарының ауысуы байқалады. Бұл сутегі атомын неғұрлым күрделі радикалға ауыстырған кезде цитизинде экваторлық позицияны алатын көрші азот атомының электрондарының жалғыз жұбы аксиальға айналатындығына байланысты. Осының арқасында жалғыз Электрон жұбын байланыстың с-Н босатылған орбитальына бөлу мүмкін болады, бұл осы протондардың экрандалуының жоғарылауына әкеледі.

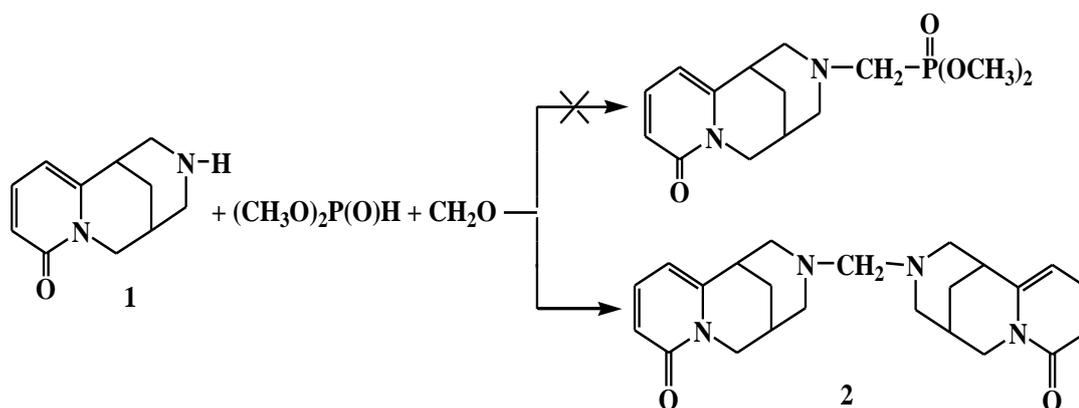
Молекуланың алкалоидты бөлігіне тән протондардың сигналдарынан басқа, спектрде алты Протонның қарқынды сигналы бар CH₃O тобы 3,69 м.д., CSS 3 ν рн = 10,5 Гц-ке тең. CH₃ протондары-C тобы 0,88 м. д. кезінде күшті өрісте қарқынды синглет береді.

Диметил-2-(N-цитизинил)-2-изобутилфосфонат 1F мысалында жүргізілген рентгендік зерттеу(2.1-сурет) синтезделген 1A-h аминофосфонаттарының құрылымын растайды.

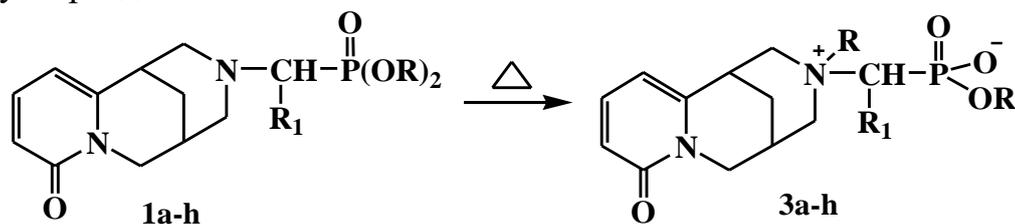


Сурет 2.1-диметил-2-(N-цитизинил)-2-изобутилфосфонат 1F молекулалық құрылымы.

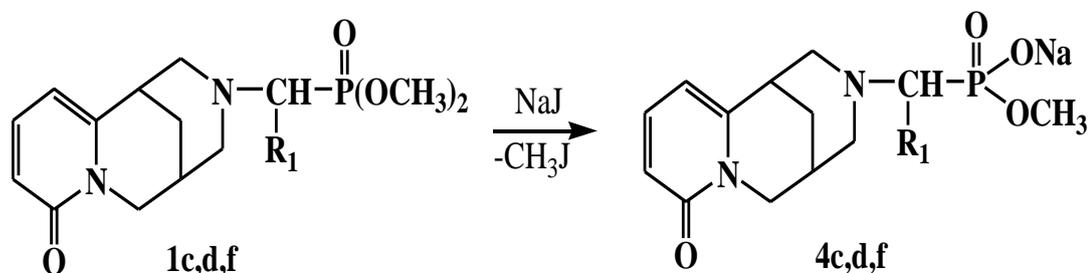
При использовании в качестве карбонильного соединения – параформа в условиях реакции Кабачника-Филдса, реакция протекает с образованием N,N-дицитизинилметана **2** [52]. Установлено, что диметилфосфит не успевает участвовать в реакции, т.к. цитизин быстрее конденсируется с формальдегидом с образованием соответствующего продукта конденсации **2**. Это обусловлено, по-видимому, большей нуклеофильностью цитизина по сравнению с диметилфосфитом и высокой реакционной способностью формальдегида.



Мақсатты аминофосфонатовцитизиннің шығуларына температуралық фактордың әсерін зерттегенде [56] оларды 3А-һ ішкі тұздарға айналдыру мүмкіндігі анықталды.аминофосфонаттардың ішкі тұздарының түзілуі (20%-ға дейін) 1а-һ бензолдағы цитизин-альдегид-диалкилфосфит реакциялық коспасының қайнау ұзақтығының артуымен (5 сағатқа дейін және одан да көп) немесе реакция неғұрлым қайнаған еріткіштерде (диоксан, толуол, ксилол) байқалды. Аминофосфонаттардың алкилдеу қабілетінің төмендеуімен, яғни. фосфор атомында эфир радикалының жоғарылауымен алынған қалдық мөлшері азаяды және мақсатты аминофосфонаттардың шығуы артады.



Эфирлік топты деалкилдеу арқылы фосфор қосылыстарын синтездеу кезінде олардың суда еритін туындыларын алуға болады. Осылайша, [57] абсолютті ацетондағы иодид иондарының эквимолярлық санымен диметил-2-(N-цитизинил)-2-алкил-(арил)1С,d, f фосфонаттарын моно-деалкилдеу жүзеге асырылды. 4С,d,f аминофосфонат цитизинінің синтезделген натрий туындылары суда және спирте оңай еритін сарғыш түсті ұнтақты заттар болып табылады.

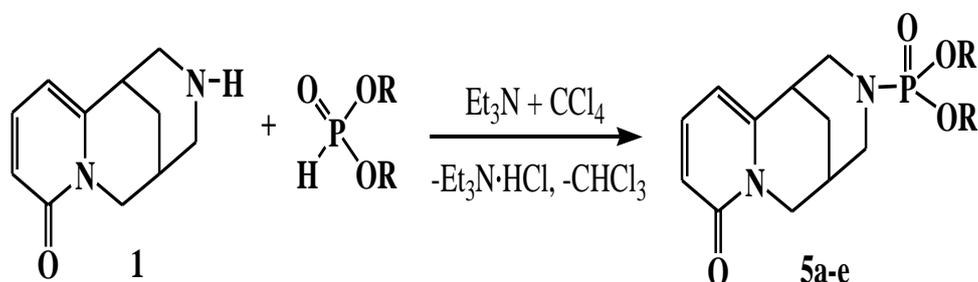


Цитизиннің синтезделген аминофосфонат туындылары 1С,d, f гепатопротекторлық белсенділікке алғашқы сынақтардан өтті. Скринингтік зерттеулер нәтижесінде диметил-2-(N-цитизинил)-2-изобутил фосфонаты 1F

қосылысы C14 гепатотропты уымен улану кезінде қорғаныс әсері бар және айқын гепатопротекторлық әсерге ие екендігі анықталды.

2.3 Цитизин – О,о-диметил-N-цитизинилфосфат табиғи алкалоидының фосфор туындысының синтезі

P-N байланысы бар орғанофосфор қосылыстары құрамында фосфор бар дәрілердің үлкен топтарының бірін білдіреді. Биологиялық маңызды амидофосфаттарды алу әдістері жақсы зерттелген және дайындық химиясында кеңінен қолданылады. Аминдерге негізделген амидофосфаттарды синтездеу әдістерінің бірі-Тодд-Атертон реакциясы. Тодд-Атертон реакциясы жағдайында диалкилфосфорлы қышқылдардың алкалоид цитизинмен өзара әрекеттесуі бензол ортасында көміртек тетрагидрид мен триэтиламин қатысуымен келесі схема бойынша жүзеге асырылды [49]:



R = CH₃ - (a); C₂H₅ - (b); C₃H₇ - (c); i-C₃H₇ - (d); C₄H₉ - (e)

Метил және изопропил радикалары бар синтезделген 5А-е амидофосфаттары ақ кристалды заттар болып табылады.

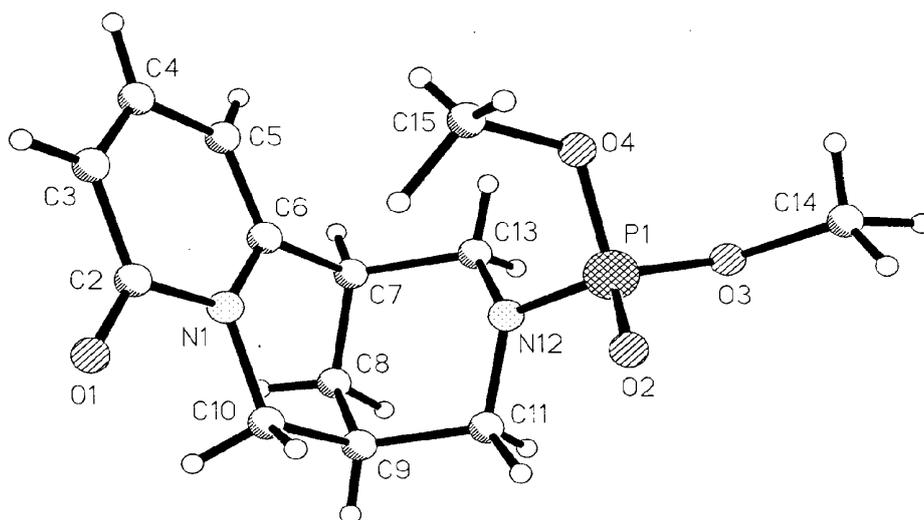
5А-е қосылыстарының ИҚ спектрлерінде максимумы 1265-1270 см⁻¹ болатын фосфор тобына (P=O) тән қарқынды сіңіру жолақтары болады, 1025-1050 см⁻¹ жиілік интервалында P-O-C тобы үшін жолақтар байқалады, ал 825-835 см⁻¹ аймағында p-n байланысы үшін сіңіру жолақтары орналасқан.

Амидофосфат 5А спектрінің NMR 1N анализінде алкалоидты бөлік үшін Протон сигналдарымен қатар, 3,20-3,55 м.д. аймағында дублет түрінде көрінетін эквивалентті емес метокси тобының сигналдары бар, бұл фосфор атомының ядросымен спин-спиннің өзара әрекеттесуінің салдары.

ЯМР 1H о,о-диметил-N-цитизинилфосфат5а спектрін талдағанда төмен өріс сигналдарының үш тобы люминий ядросының протондарына сәйкес келеді. 7,30 м. д. сигналдар негізгі Протонға сәйкес келеді. 6,09 м. д. бөлінген дублет с. - Протонға, ал 6,36 м. д. бөлінген дублет с. - протонға сәйкес келеді. 3,81-4,12 м.д. аймақтағы күрделі сигнал болып табылатын сызықтардың келесі тобы C10 позициясындағы аксиалды және Экваторлық протондарға сәйкес келеді. Сигналдардың бұл тобы АВХ жүйесінің АВ-бөлігі болып

табылады, мұндағы X – Протон C9 қалпында. C10 кезіндегі экваторлық протон аксиальмен салыстырғанда әлсіз өріске ауысады. 3,52-3,60 м. д. саласындағы желілер тобы C11, C13 және үшінші Протон C7 кезінде болатын бес Протонның сигналдарын білдіреді. Фосфор атомындағы метокси тобының протондары эквивалентті емес және олар 3,30 және 3,44 м.д. аймағында екі бөлінген дублет түрінде көрінеді. Метилен көпіріндегі C7 және C9 позицияларындағы екі үшінші Протон эквивалентті емес, өйткені C7 кезіндегі протон қос байланысқа жақын күйде болады және оған анизотропия әсер етеді, нәтижесінде C9 протонына қатысты әлсіз өріске ауысады (3,03-3,10 м.д.). 2.43 м. д. саласындағы кең синглет C9 протонына жатады. 1,91-2,03 м. д. аймақтағы сызықтар тобы C8 протондарына жатады.

Амидофосфаттардың кеңістіктік құрылысын анықтау мақсатында о,о-диметил-N-цитизинилфосфат 5A рентгенқұрылымдық зерттеу жүргізілді (2.2-сурет). Зерттелетін қосылыстағы фосфор атомының координациясы фосфат топтары үшін жиі кездесетін тетраэдрлік болып табылады. Дигидропиридин циклі тегіс, оттегінің карбонилді атомы осы жазықтықтан аздап ауытқиды. Тетрагидропиридин циклі диванның конформациясын қабылдайды. Пиперидин циклі орындықтың мінсіз конформациясына ие.



2.2-сурет-о,о-диметил-N-цитизинилфосфат 5A молекуласының жалпы көрінісі

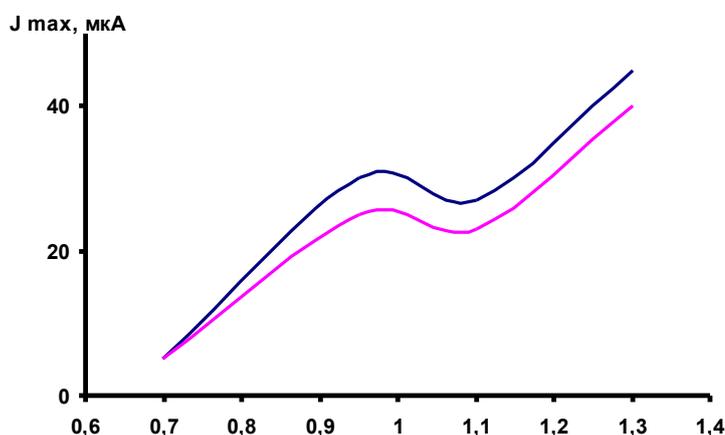
О, о-диметил-N-цитизинилфосфат 5A шығуын арттыру мақсатында 18-краун-6 каталикалық мөлшерінің қатысуымен фазааралық Катализ жағдайында цитизиннің диметилфосфитпен өзара әрекеттесуі зерттелді [58]. Процесс бөлме температурасында жүргізілді, 3,5:1 қатынасында бензол мен тетрагидрофуран қоспасы еріткіш ретінде қолданылды. Синтез нәтижелерінің салыстырмалы талдауы фазааралық Катализ реакциясы жағдайында мақсатты өнім Тодд-Атертон реакциясының классикалық жағдайларында жүргізілген процеспен салыстырғанда анағұрлым жоғары (10-12%) шығымдарда түзілетінін көрсетті.

Амидофосфаттар 5b, c, E жұмыста сипатталған [59].

Цитизиннің электрохимиялық әсерін зерттеу амидофосфаттарды электрохимиялық әдіспен алу жағдайларын анықтауға мүмкіндік берді

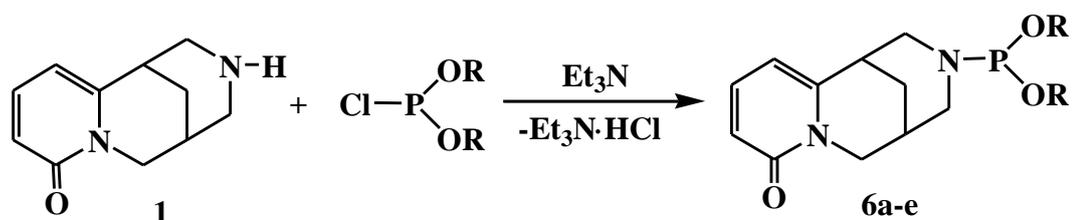
(сурет.2.3). Цитизиннің анодтық әсері NaClO_4 фонында ацетонитрилдегі стационарлық және айналмалы платина мен графит электродтарында зерттелді. Цитизиннің вольтамперограммаларында платинада да, графитте де екі қайтымсыз тотығу толқыны байқалады. Потенциалдар аймағы үшін 0,4-1,0 В (Бірінші толқын үшін) және 10-2 м-ден төмен субстраттың концентрациясы 0,60-0,68 құрайды, көрінетін тасымалдау коэффициентінің мәні сәйкесінше платина мен графитте $0,35 \pm 0,07$ құрайды. Айналмалы диск электродының айналу санынан шекті ток шамасының Тәуелсіздігінің болмауы электрод процесінің кинетикалық табиғатын көрсетеді.

Иодид-иондардың каталикалық құрамы болған кезде цитизин мен диалкилфосфор қышқылдары қоспасының ацетонитрилді ерітіндісінің препараттық электроинтезі о,о-диалкил-N-цитизинилфосфаттардың 5А синтезіне әкеледі [60]. 5А-е өнімдерінің максималды шығымдылығы (65-70%) 4-5 мА/см² ток тығыздығы кезінде платина электродтарында байқалады, бұл иодид иондарының тотығу потенциалдарының аймағына сәйкес келеді ($E_a = 0,40-0,45$ Вольт, 0,01 м АГ / AgNO_3 ацетонитрилде).



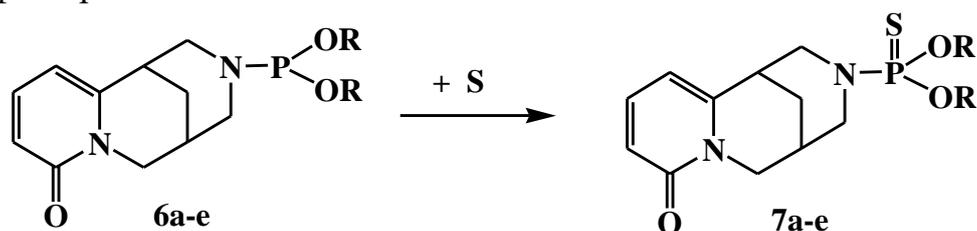
2.3 – сурет-цитизин тотығуының Вольтамперограммасы (5-кезең 10-3 м) 0,1 м NaClO_4 ерітіндісінің аясында ацетонитрилдегі Платиналы электродта V, мВ/с потенциалдарды қашау жылдамдығы әртүрлі болғанда: 1, 3 – 40; 2 – 20; 4 – 80

Фосфоры бар табиғи заттар химиясында ұзақ уақыт бойы тек фосфат химиясының классикалық әдістері қолданылғаны белгілі. Үш валентті фосфор қосылыстары химиясының бай мүмкіндіктері осы мақсатта ұзақ уақыт пайдаланылмады. Мысалы, жұмыста [61] цитизин алкалоиды негізіндегі биологиялық белсенді заттар арсеналын кеңейту мақсатында о,о-диалкил-N-цитизинилфосфиттерба-е синтезі, триэтиламин қатысуымен құрғақ аргон тоқында жоғарыда аталған алкалоидтың диалкилхлорфосфитпен өзара әрекеттесуі жүзеге асырылды.



R = CH₃ - (a); C₂H₅ - (b); C₃H₇ - (c); i-C₃H₇ - (d); C₄H₉ - (e)

Жоғары нуклеофильділігі бар тривалентті фосфор қосылыстары электрофильді реагентпен оңай әрекеттеседі және фосфор атомының үйлестіру санын көбейтеді. Сонымен, о, о-диалкил-N-цитизинилфосфиттердің 6A-e, элементарлы күкіртпен өзара әрекеттесуі арқылы тиісті амидотион фосфаттары алынған 7a-E.



R = CH₃ - (a); C₂H₅ - (b); C₃H₇ - (c); i-C₃H₇ - (d); C₄H₉ - (e)

ИҚ қосылыстарының 7A-e спектрінде 750-820 см⁻¹, лактамнокарбонил 1668-1675 см⁻¹ аймағында тиофосфорил тобына (P=S) тән қарқынды сіңіру жолақтары бар. ЯМР 1H спектрлерінде амидотионфосфатахцитизин 7a-e цитизин фрагментінің тән сигналдары бар (H1-H8 Протон сигналдары) бастапқы қосылыстардан аз ерекшеленеді ба-E. тиофосфорил тобына кіретін протондар спектр өрісінің күтілетін аймақтарында резонанс тудырады. О, о-диметил-N-цитизинилтионфосфат 7E қосылысында цитизиний фрагментіндегі асимметрияға байланысты екі метоксилді топтың (3,37 және 3,29 м. д. с Екі дублет) эквиваленттілігі байқалатынын атап өткен жөн. Қайталанудың көрінісі фосфор атомының ядросымен спин-спиннің өзара әрекеттесуімен байланысты (JHP 12,0 Гц).

2.4 Цитизин аминофосфаттарының синтезі

Құрамында азот бар қосылыстардың фосфонметилденген туындыларын синтездеудің танымал әдістерінің бірі-классикалық сквош Филдс реакциясы. Катализатордың цуккини-Филдс реакциясы өнімдерінің шығуына әсерін зерттеу цитизиннің N-диалкоксифосфо-рилметил туындыларының мысалында жүргізілді. Осы мақсатта катализаторды қолдана отырып және онсыз бірқатар параллель тәжірибелер жасалды. Краун-эфирлерді қолдану процестің селективтілігін арттыруға мүмкіндік беретіні және мақсатты өнімдердің шығымдылығын 20-25% - ға арттыруға ықпал ететіні анықталды. Краун эфирлерінің әсерін олардың гидрофосфор қосылыстарымен сутегі байланысын қалыптастыруға қатысу қабілетімен түсіндіруге болады,

осылайша соңғыларын реакцияға қабілетті симметриялы Р-О-Н формасына аударады.

1. Диметил-2-(-N-цитизинил)-2-пропилфосфонат синтезі (1):

3,8 г (0,02 М) цитизин, 1,16 г (0,02 М) ацетон, 2,2 г (0,02 М) диметилфосфит және 100 мл бензолдың 15-кр-5 каталитикалық қолданылуы қоспасы 3 сағат бойы реакция барысында пайда болған суды бір мезгілде айдау арқылы қайнатылады. Реакция аяқталғаннан кейін пайда болған тұнба сүзіледі, эфирмен бірнеше рет жуылады және вакуумда кептіріледі. 3,74 (55,0%) қосылыстар алынады $R_f=0,60$, элюент ацетон:алкоголь =2:1.

2. Диметил-2-(-N-цитизинил)-2-изобутилфосфонат синтезі (2):

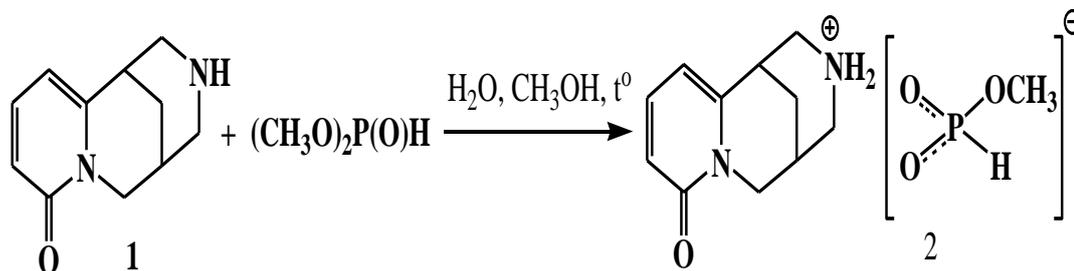
3,8 г (0,02 М) цитизин, 1,44 г (0,02 М) изомаслярлы альдегид, 2,2 г (0,02 М) диметилфосфит және 100 мл бензолдың 15-кр-5 каталитикалық мөлшері қоспасы 4 сағат қайнатылады. реакция кезінде пайда болған суды бір уақытта айдау. Реакция аяқталғаннан кейін еріткіш роторлы буландырғышта буланады, қалдықты құрғақ эфирмен бірнеше рет жуады және бензол:гексан=2:0,5 қоспасынан қайта бояу арқылы тазартады. 6,15 г (87%) қосылыстар алынады $R_f=0,62$, элюент ацетон:алкоголь =2:1.

(1) және (2) қосылыстың даралығы мен құрылымы TLC, HPLC және NMR1N-спектроскопия деректерімен расталған (4-бөлімде).

2.5 Құрамында фосфор бар цитизин тұздарының синтезі [62]

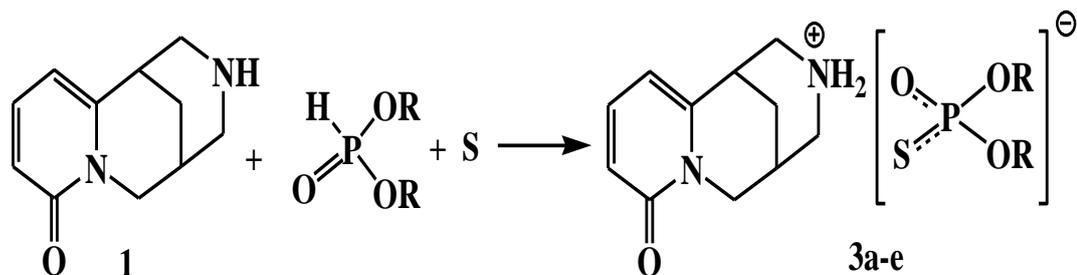
Цитизиннің гидрофосфорлы қосылыстармен белгілі бір жағдайларда әрекеттесуі оның тио - және дитиофосфат тұздарының пайда болуына әкеледі. Осы зерттеулерді жалғастыру және "құрылым-белсенділік" өзара байланысын зерттеу мақсатында [80] моноалкилфосфат, диалкилтиофосфат және диалкилдитиофосфат цитизин тұздарының синтезі жүзеге асырылды.

Цитизин2 моноалкилфосфат тұзы соңғысының диметилфосфор қышқылымен сулы-спиртті ортада ұзақ уақыт қыздырғанда өзара әрекеттесуі арқылы алынады [80].



1. Цитизиний О, о-диалкилтиофосфаттар

Цитизиний о, о-диалкилтиофосфаттар 3А-е, олар биопрогнозалау деректері бойынша гипертензивтік, кардиостимуляторлық және зенге қарсы белсенділікке ие болуы тиіс, қыздырғанда бензолда күкірт болған кезде цитизин алкалоидының фосфиттермен өзара әрекеттесуімен синтезделді [81].

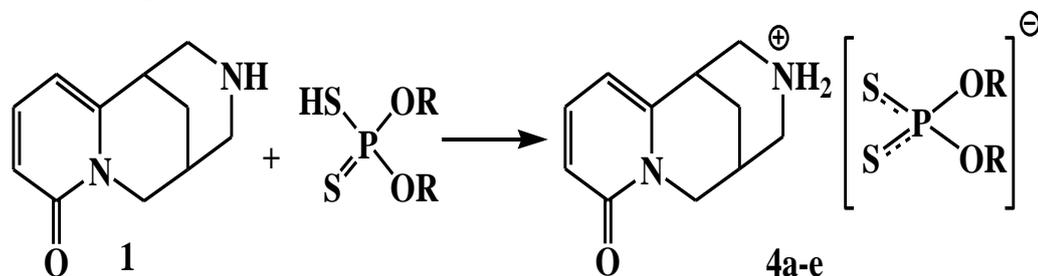


R = CH₃ - (a); C₂H₅ - (b); C₃H₇ - (c); i-C₃H₇ - (d); C₄H₉ - (e)

Алынған 3А-е қосылыстары суда, алкогольде және ацетонда жақсы еритін ақ кристалды заттар болып табылады.

2. Цитизиний О, о-диалкилдитиофосфаттар

4А-е биологиялық белсенді кешенді диалкилдитиофосфат тұздары цитизиннің диалкилдитиофосфор қышқылдарымен өзара әрекеттесуімен синтезделеді [373].



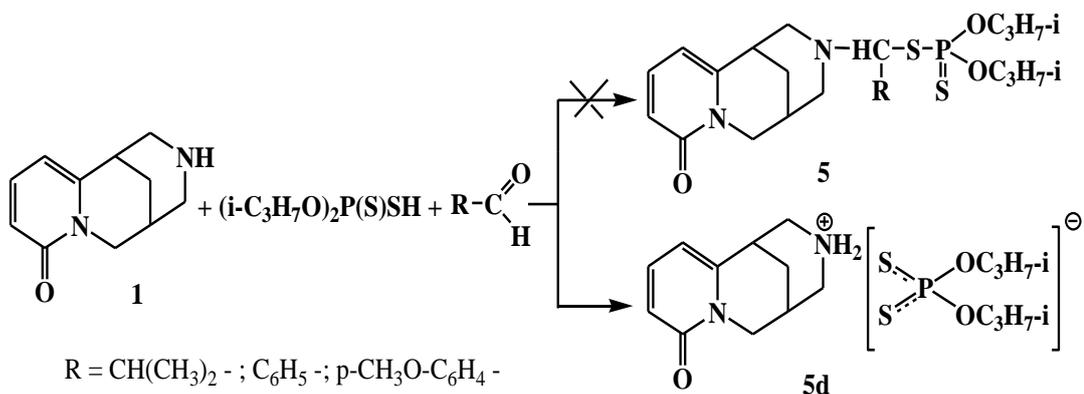
R = CH₃ - (a); C₂H₅ - (b); C₃H₇ - (c); i-C₃H₇ - (d); C₄H₉ - (e)

Алынған 4А-е қосылыстары ақ кристалды заттар болып табылады, олардың шығысы 90-95% құрады.

4е. Цитизиний О,О-дибутилдитиофосфат 4е 10⁻⁴ концентрациясында 10⁻⁵ м 10⁻⁵ м ионның белсенділігімен салыстырылатын антиоксиданттық белсенділікке ие [82].

500 мкМ концентрациядағы 4А қосылысы гамма-аминобутир қышқылының қармалуын 30% - ға тежейді және норепинефринді қармауды 40% - ға тежейді.

Цитизин алкалоидының альдегидтермен және диизопропилдитиофосфор қышқылымен өзара әрекеттесу реакциясы зерттелді [83]. Реакция нәтижесінде жақсы шығымы бар цитизин 5 метил туындысының N-диизопропилдитиофосфорилінің орнына 5D дитиофосфат тұзы бөлінгені анықталды.



ИҚ - және ЯМР 1Н-, 31р-спектроскопия әдістерімен реакцияны зерттеу кезінде 5 аминотиофосфонметилдену өнімінің түзілуі тіркелмеген. Реагенттер қоспасын ұзақ уақыт қыздырған кезде жанама процестер күшейеді-дитиофосфор қышқылының триэфирлерінің түзілуі.

2.6 "Цитафат" жаңа отандық гепатопротекторлық дәріні әзірлеу"

Біздің зерттеулеріміздің ең құнды нәтижелерінің бірі - "Цитафат" гепатопротекторлы препаратын жасау [63,64].

Цитафат (шартты атауы) Халықаралық фармакопедияда сипатталмаған О,о-диметил-N-цитизинилфосфат (65) болып табылады.

Цитафат жіті және созылмалы тетрахлорметан гепатиті модельдерінде айқын емдік гепатопротекторлық әсерге ие: жануарлардың тіршілік етуін арттырады, цитолиз индикаторларының деңгейін төмендетеді және тіннің альтерация белгілерін азайтады, постнекротикалық цирроздың дамуына кедергі келтіреді және бауыр тіні жасушаларында биохимиялық процестердің салыстырмалы сақталуын қамтамасыз етеді. Цитафаттың гепатопротекторлық әсер ету механизмінде антиоксидантты, мембрананы тұрақтандыратын, холеретикалық әсер және бауырдың микросомальді ферменттерінің индукциялық әсері бар.

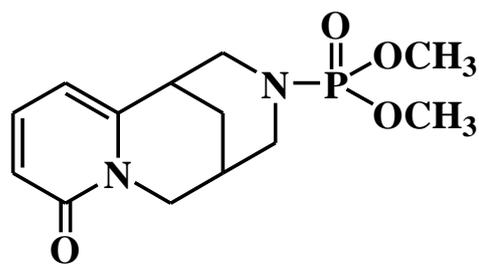
Цитафат төмен уытты фармакологиялық қосылыстар класына жатады және суда оңай ериді.

2.6.1 0,0-Диметил-N-цитизинилфосфаттың сипаттамасы [65]

Цитафат-0,0-Диметил-N-цитизинилфосфат.

Препарат құрамында құрғақ затқа есептегенде кемінде 99,5% с13н19n2o4р бар.

Цитафат-иіссіз, ащы дәмі бар ақ ұнтақ, суда, алкоголь мен хлороформда өте оңай ериді, іс жүзінде эфирде ерімейді.



(I)

Цитафат (I) - иіссіз, ащы дәмі бар ақ ұнтақ, суда, алкоголь мен хлороформда өте оңай ериді, іс жүзінде эфирде ерімейді.

Препаратты анықтау үшін УК спектрі ұсынылады. 210 нм-ден 340 нм-ге дейінгі аймақтағы препараттың 0.01% су ерітіндісінің ультрафиолет спектрі 305 с 2 нм-де ең көп жұтылуға және 231 с 2 нм-де минимумға ие. Балқу температурасы 155-тен 159 ° С-қа дейін. 2% Сулы ерітіндінің нақты айналуы -199 –дан-201о-ға дейін. ерітінділер мөлдір, түссіз.рН 4.0 - ден 5.0-ге дейін (2% сулы ерітінді).

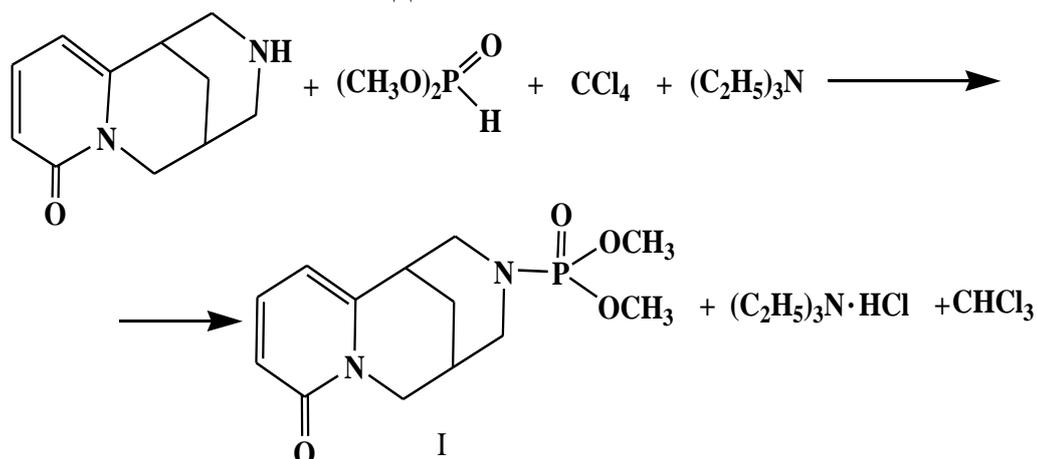
Цитафат сыйымдылығы 10 мл жарықтан қорғайтын шыныдан жасалған құтыларға 1 немесе 1,5 г оралған.

2.6.2 о,о-Диметил-N-цитизинилфосфатты классикалық жағдайда алу әдістемесі [66]

Техникалық мәні бойынша ең жақын-о,о-диметил-N-цитизинилфосфатты Тодд-Атертон реакциясы жағдайында цитизин алкалоидының бензол ортасында диметилфосфитпен төртхлорлы көміртек және триэтиламин қатысуымен өзара әрекеттесуі болып табылады [67].

№1 әдістеме

О, о-диметил-N-цитизинилфосфат Тодд-Атертон реакциясы жағдайында келесі схема бойынша алынады:



О,О-диметил-N-цитизинилфосфат синтезі (I).

Колбаға 2,86 г (0,026 моль) диметилфосфит пен 15,5 мл (0,16 моль) төртхлорлы көміртек қоспасын 100 мл бензолға салып, араластырған кезде оған 5 г (0,026 моль) цитизин мен 2,63 г (0,026 моль) триэтиламин қоспасын

230 мл Құрғақ бензолға ерітіндінің температурасы 20оС аспайтын жылдамдықпен тамызады.

Қазу аяқталғаннан кейін реакциялық қоспаны бөлме температурасында 6 сағат бойы араластырады. Тұз қышқылының этиламин кристалдары сүзіледі, еріткіш вакуумдық буландырғышқа шығарылады. Трl балқу температурасы бар 5,64 г (теориялық 72,5% Шығыс) кристалды зат (бензолдан қайта кристалдану) алынады. 158-159оС.

Синтезге арналған ыдыс:

1. Түбі дөңгелек Колба 2 дана – 250мл;
2. Тамшуырлар 2 дана – 2мл;
3. Салқындатуға арналған ыдыс;
4. Шыны таяқша-1;
5. Шотт – 1 Шұңқыры;
6. 29/14 – 2 адаптері.

Құрал-жабдықтар:

1. Магниттік араластырғыш;
2. Айналмалы буландырғыш.

Химиялық реактивтер:

1. Цитизин;
2. Диметилфосфит ;
3. Триэтиламин;
4. Төртхлорлы көміртек;
5. Бензол.

Жұмыс сипаттамасы: дөңгелек түбі бар колбада 3,6 мл триэтиламин қосылған кезде 230 мл бензолдағы 5 г цитизин магнитті араластырғышта ерітіледі. Еріген сайын 2,4 мл димелфосфит, 15,5 мл төртхлорлы көміртек қоспасы 100 мл бензолға құйылады. Қазу аяқталғаннан кейін реакциялық қоспаны бөлме температурасында 6 сағат бойы араластырады. Тұз қышқылының этиламин кристалдары сүзіледі, еріткіш вакуумдық буландырғышқа шығарылады.

№1 Синтез

ТСХ №1

Цитизин + бензол + ТЭА - 9: 00-9: 30;

Салқындату – 9:30 – 9:33;

ДМХФ + бензол + СС14 - 9: 33-10: 05;

6 сағат араластыру;

Шотт шұңқырының көмегімен сүзу;

Еріткішті роторлы буландырғышта айдау;

Өнім шығару: m – өнім) - 6,54 г



Синтез № 2

Цитизин + бензол + ТЭА - 9: 00-9: 30;

Салқындату – 9:30 – 9:33;

ДМХФ + бензол + ССІ4 - 9: 33-10: 05;

6 сағат араластыру;

Шотт шұңқырының көмегімен сүзу;

Еріткішті роторлы буландырғышта айдау;

Өнім шығару: m – өнім) - 6,32 г

Синтез №3

Цитизин + бензол + ТЭА - 9: 00-9: 30;

Салқындату – 9:30 – 9:33;

ДМХФ + бензол + ССІ4 - 9: 33-10: 05;

6 сағат араластыру;

Шотт шұңқырының көмегімен сүзу;

Еріткішті роторлы буландырғышта айдау;

Өнім шығару: m – өнім) - 6,56 г

Бұл әдістің кемшіліктері:

1. О,О-диметил-N-цитизинилфосфат (I) алу процесінде уытты реагенттерді пайдалану: төртхлорлы көміртек (гепатотропты улы) және триэтиламин (уытты зат) және бензол (канцерогенді зат);

2. Процестің ұзақтығы - 6 сағат;

3. Салыстырмалы түрде аз Шығыс-72,5%.

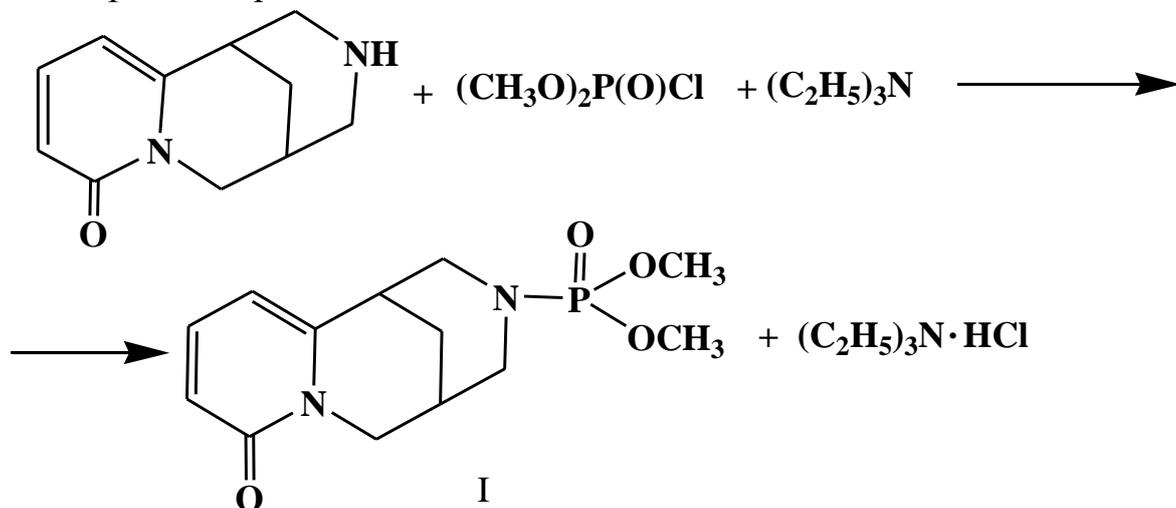
Қосылыстың даралығы мен құрылымы (I) TLC, HPLC және NMR 1N-спектроскопия және масс-спектрометрия деректерімен расталған (4-бөлімде).

№ 2 әдістеме [69]

Дәрілік препаратты синтездеудің жаңа әдісінің мақсаты процесті жеңілдету және мақсатты өнімнің шығуын арттыру болып табылады.

(I) формуламен сипатталатын о,о-диметил-N-цитизинилфосфат ала отырып, триэтиламин қатысуымен цитизині бар О, о-диметилхлорфосфат):

I қосылысты алудың жақсартылған әдісін синтездеу келесі схема бойынша жүзеге асырылады:



Қосынды (I) диметилхлорфосфаттың диоксан ерітінділерінің цитизинмен

ТСХ № 2



ТСХ № 3



өзара әрекеттесуі арқылы реакция нәтижесінде бөлінетін хлорсутегі үшін акцептор ретінде пайдаланылатын триэтиламиннің қатысуымен алынады. Бұл әдіс 15 минут ішінде цитизин мен триэтиламин салқындатылған (+5÷10oC) қоспасына тамызу кезінде ерітінділерді араластыруды қамтиды, содан кейін 1 сағат бөлме температурасында араластырады, триэтиламин гидрохлоридінің тұнбасы сүзіледі, екі рет (10 мл-ден) диоксанмен жуылады. Еріткіш вакуум астындағы сүзгіден шығарылады, қалдық силикагельді баған арқылы өтеді және I қосылысы ақ ұнтақ түрінде алынады.

Мысал. Колбаға 2 г (0,0105 моль) цитизин мен 1,11 г (0,011 моль) триэтиламин қоспасын 60 мл Құрғақ диоксанға салып, араластыру және салқындату кезінде (+5÷10oC) 15 минут ішінде оған 1,73 г (0,012 моль) диметилхлорфосфат тамызады. Қазу аяқталғаннан кейін реакциялық қоспаны бөлме температурасында 1 сағат бойы араластырады. Тұз қышқылының триэтиламин кристалдары сүзіледі, құрғақ диоксанмен екі рет жуылады, сүзгі еріткіші вакуумдық буландырғышта шығарылады. Еріткішті алып тастағаннан кейін өнімді ПИК, элюент – хлороформ маркалы силикагелі бар бағанға хроматографиялайды. I мақсатты өнімнің шығымы 2,65 г (теор-дан 85%) құрайды.) 157-159oC т. Қосылыстың даралығы мен құрылымы (I) TLC, HPLC және NMR1N-спектроскопия және масс-спектрометрия деректерімен расталған(4-бөлімде).

Синтезге арналған ыдыс:

1. Түбі дөңгелек Колба 2 дана – 250мл;
2. Тамшуырлар 2 дана – 2мл;
3. Салқындатуға арналған ыдыс;
4. Шыны таяқша-1;
5. Шотт – 1 Шұңқыры;
- 6.29/14 – 2 адаптері.

Құрал-жабдықтар:

1. Магниттік араластырғыш;
2. Айналмалы буландырғыш.

Химиялық реактивтер:

1. Цитизин;
2. Диметилхлорфосфат ;
3. Триэтиламин;
4. Диоксан.

Жұмыс сипаттамасы: дөңгелек түбі бар колбада 3,6 мл триэтиламин қосылған кезде 230 мл бензолдағы 5 г цитизин магнитті араластырғышта ерітіледі. Еріген сайын 2,4 мл димелфосфит, 15,5 мл төртхлорлы көміртек қоспасы 100 мл бензолға құйылады. Қазу аяқталғаннан кейін реакциялық қоспаны бөлме температурасында 6 сағат бойы араластырады. Тұз қышқылының этиламин кристалдары сүзіледі, еріткіш вакуумдық буландырғышқа шығарылады.

Синтез № 1

Цитизин + диоксан – 9:00 – 9:10;
ТЭА-9: 10-9:20;
Салқындату – 9:20 – 9:23;
ДМХФ-9 – 23-9:38;
1 сағат араластыру;
Шотт шұңқырының көмегімен сүзу;
Еріткішті роторлы буландырғышта айдау;
m (өнім) - 3,01 г

ТСХ № 1



Синтез № 2

Цитизин + диоксан – 9:00 – 9:10;
ТЭА-9: 10-9:20;
Салқындату – 9:20 – 9:23;
ДМХФ-9 – 23-9:38;
1 сағат араластыру;
ТСХ;
Шотт шұңқырының көмегімен сүзу;
Еріткішті роторлы буландырғышта айдау;
m (өнім) - 3,10 г

ТСХ № 2



Синтез № 3

Цитизин + диоксан – 9:00 – 9:10;
ТЭА-9: 10-9:20;
Салқындату – 9:20 – 9:23;
ДМХФ-9 – 23-9:38;
1 сағат араластыру;
ТСХ;
Шотт шұңқырының көмегімен сүзу;
Еріткішті роторлы буландырғышта айдау;
m (өнім) - 3,08 г

ТСХ № 3



Синтез № 4

Цитизин + диоксан – 9:00 – 9:10;
ТЭА-9: 10-9:20;
Салқындату – 9:20 – 9:23;
ДМХФ-9 – 23-9:38;
1 сағат араластыру;
ТСХ;
Шотт шұңқырының көмегімен сүзу;
Еріткішті роторлы буландырғышта айдау;
m (өнім) - 3,05 г

ТСХ № 4



Жаңа синтез әдісі келесі артықшылықтарға ие:

- "жасыл" химияның принциптерінің бірі болып табылатын жоғары уытты органикалық қосылыстарды қолданудың болмауымен қол жеткізілетін экологиялық тазалық.

- мақсатты өнімнің жоғары шығуы (прототип бойынша-72,5%, ұсынылған әдіс бойынша – 85%)
- синтез процесінің уақытын қысқарту (прототип бойынша – 6 сағат, ұсынылған әдіс бойынша – 1 сағат).

2.6.3 Синтезделетін заттарды тазарту

Кристалды заттарды тазартудың негізгі әдісі-қайта кристаллизация.

Қайта кристаллизация [73] - әр түрлі температурада еріткіштегі заттың ерігіштігінің айырмашылығына негізделген затты тазарту әдісі (әдетте бөлме температурасынан еріткіштің қайнау температурасына дейінгі температура аралығы, егер еріткіш су болса немесе одан жоғары температураға дейін).

Қайта кристаллизация төмен температурада еріткіштегі заттың нашар ерігіштігін және жоғары температурада жақсы ерігіштігін білдіреді. Шам қызған кезде зат ериді. Қоспаларды (егер қажет болса) белсендірілген көмірмен адсорбциялау, ыстық сүзу (қажет болса) және салқындату сатысынан кейін ерітінді тұнба түрінде түсетін қанықпаған ерітінді пайда болады. Қоспаны өткізіп алғаннан кейін Бунзеннің шұңқыры мен Бюхнердің шұңқыры немесе центрифугалау арқылы біз тазартылған ерітіндіні аламыз.

Әдістің артықшылығы: тазалаудың жоғары деңгейі.

Әдістің кемшілігі: қайта кристалдану кезінде заттың қатты жоғалуы: әрқашан ерітіндінің бір бөлігі тұнбаға түспейді, қайта кристалдану кезіндегі шығындар көбінесе 40-50% құрайды. Еріткішпен сірке қышқылы,этанол(95%), метанол,ацетон,гексан,пентан - жағдайға байланысты.Егер еріткіш су болса, онда қыздыру су моншасында жүзеге асырылады. Егер еріткіштің қайнау температурасы 130 градустан төмен болса, егер жоғары болса - ауа тоңазытқышының көмегімен суыту су тоңазытқышының көмегімен жүзеге асырылады.

2.6.4 Цитафат алу бойынша жүргізілген әдістемелерді салыстырмалы талдау

Бұл тарауда Тодд-Атертон және цуккини-Филд реакциялары арқылы өтетін цитизин алкалоидтарының фосфор туындылары қарастырылды. Бірінші отандық гепатопротекторлық "Цитафат"препаратына көп көңіл бөлінді.

Препараттың синтезі классикалық жағдайларда және микротолқынды активтендіру жағдайында жүргізілді. Әр әдістің өзіндік артықшылықтары мен кемшіліктері бар. Егер бірінші Әдістеде улы еріткіштер қолданылса және синтезге көп уақыт кетсе, екінші Әдістеде бұл кемшіліктер жасыл химия тұжырымдамасын қолдана отырып Түзетілді. Үшінші әдістемені құрудың мақсаты О,О–диметил–N–цитизинилфосфат синтезінің уақытын 18-20 есе қысқарту болып табылады. О,О–диметил–N–цитизинилфосфат (I) алудың бұл әдісі микротолқынды сәулелену жағдайында реакцияны жүзеге

асырудан тұрады, жоғары қарқындылықпен, жұмсалған уақыт мөлшерінің ондаған есе азаюымен сипатталады.

2. НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР

4.1 жаңа биоактивті заттар алу үшін цитизин молекуласын бағытталған химиялық трансформациялау әдістерін әзірлеу

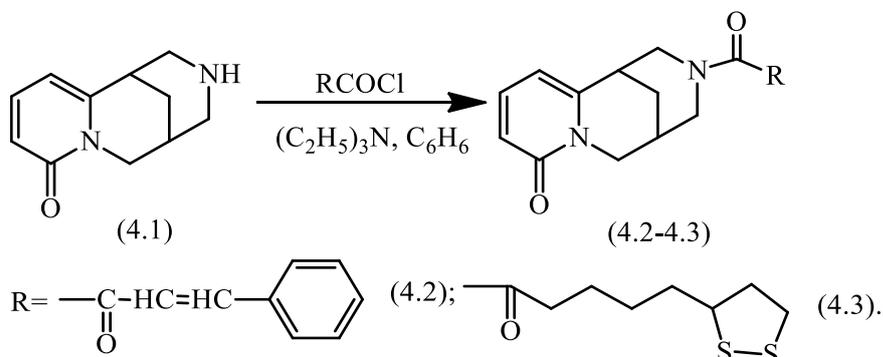
Құрамында 3,7-диазабицикло бар қосылыстар[3.3.1]-нонан фрагменті физиологиялық белсенділіктің кең спектріне ие [1]. 3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан туындыларының қатарында N-алмастырылған қосылыстар ерекше қызығушылық тудырады[1]. Осы қосылыстар класы өкілдерінің физиологиялық белсенділігі азот атомындағы алмастырғыштардың табиғатына байланысты екені белгілі. Екінші жағынан, хиральды 3,7-диазобициклоның болуы[3,3,1]алмастырылған цитизиндердің құрылымдық ерекшеліктерін зерттеуде қызығушылық тудырады [2, 3]. Қазіргі уақытта әртүрлі функционалды топтар мен гетероциклдер бар цитизиннің N-алмастырылған туындыларының көп мөлшері синтезделді [4]. Цитизиннің N-алмастырылған туындылары фармакологиялық белсенділіктің кең спектріне ие екенін ескере отырып, оның қатысуымен жаңа модификацияланған жүйелерді дамыту өте өзекті міндет болып табылады.

4.1.1 цитизин алкалоиды жаңа азот - және күкірт бар туындыларының құрылысы мен қасиеттерін синтездеу, зерттеу.

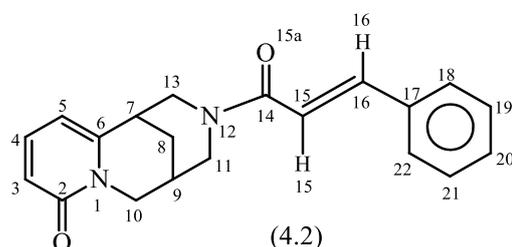
Цитизин алкалоидының N-ацил туындыларының синтезі және құрылысы

Қышқылдардың ацилденуцитизинхлорангидридтері мен ангидридтері оның ацил туындыларын алудың ең қарапайым және ыңғайлы әдісі болып табылады [5]. Цитизинді трансформациялау бойынша зерттеулерді жалғастыра отырып (4.1) және осы қатардағы фармакологиялық белсенді қосылыстарды іздеу мақсатында біз цитизиннің карбон қышқылдарының хлорангидридтерімен ацил туындылары арқылы синтездеуді жүзеге асырдық, онда хлорлы циннамоил және хлорлы липоил ацилирлеуші агенттер ретінде пайдаланылды. Цитизинді карбон қышқылдарының хлорангидридтерімен ацилдеу реакциясы бөлме температурасында триэтиламин қатысуымен

бензолда жүргізілді. Өзара әрекеттесу реакциялары тегіс жүретіні және 75-90% шығуымен цитизиннің N-ацил туындыларының (4.2-4.3) алынуына әкелетіні анықталды. Синтезделген қосылыстар (4.2; 4.3) - органикалық еріткіштерде оңай еритін ақ кристалды заттар.



Спектр ЯМР ¹H қосылыстар (4.2) сипатталады қатысуымен қр сильнопольной облысы 1.86-1.97 м. д. мультиплет қарқындылығы 2H екі протондар Н8 гетероциклического ядро. Протон 9 кеңейтілген синглетте 2.44 интегралда көрінді 1H. содан кейін Н7 протоны мен аксиальға сәйкес келетін интегралдық қарқындылығы 3H болатын 2.90-3.40 м. д. аймағында мультиплет пайда болды



протондар N11аhі N13аh. N11еq экваторлық протондары және N13еq 4.24-4.65 м.д. интегралды қарқындылығы 2H болатын мультиплеттік сигналмен көрінді.екі Протон N10ах,10еq бір-бірімен спин-спиндік өзара әрекеттесу нәтижесінде, сондай-ақ Н9 протонымен үш байланыс арқылы спин-спиндік шашырау 3.63-3.97 М. д. аймағында мультиплетпен көрінді. 2H және 3j 6.1 ГХ интегралымен N3 және N5 протондарына сәйкес келеді. Олефин протондарын 6.49-6.75 м. д. мультиплетпен резонирлеу саласында N15 (1H) қанықпаған протон пайда болды, ал оған жақын қанықпаған N16 протоны N18-22 хош иісті протондарымен және N4 протонымен бірге 7.16-7.64 м. д. интегралды қарқындылығы 7H болатын спектрдің ең әлсіз диапазонындағы көп тақтамен анықталды.

NMR ¹³C біріктіру спектрлерінде (4.2) гетероциклді сақиналардың көміртегі атомдарының сигналдары 25.95 (S8), 27.86 (S9), 35.13 (S7), 49.05 (S10), 51.31

(S11), 53.04 (S13), 105.29 (S5), 116.40 (S3), 135.55 (S4), 150.47 (S6) және 162.66 (S2)) м.д. 128.85 және 139.09 М. д. химиялық ығысулары бар сигналдар S15 және S16 көміртек атомдарын қанағаттандырады. Хош иісті сақинаның көміртектері 129.99 (C20), 129.24 (C18,19,21, 22) және 141.32-142.17 (C17) кезінде пайда болды. 165.65 м. д. кезінде спектрдің ең әлсіз отындық абыройында C14 көміртегінің карбонилді атомы реттелді.

Біріктіру құрылымы (4.2) гетеронуклеарлы табиғаттың спин-спиндік өзара әрекеттесуін тудыратын НМҚС (1H-13с) ЯМР екі өлшемді спектроскопия әдісімен расталды. Бір байланыс арқылы көміртек атомдары бар протондардың гетеронуклеарлы өзара өндірісі жұп үшін орнатылды: N8-S8 (1.96, 26.60), N9-S9 (2.44, 28.48), N7-S7 (3.13, 35.65), N10ah-S10ah(3.59, 49.56), N10ah-S10ah(3.98, 49.58), N5-S5 (6.14, N3-S3 (6.12, 116.82) және N18, 19.21.22-S18,19,21,22 (7.37, 129.52).

Микробқа қарсы белсенділік

Синтезделген қосылыстар (4.2; 4.3) м. ғ. к. с. Б. Ахметованың жетекшілігімен ҚР ДСМ Қарағанды мемлекеттік медицина университетінің оқу микробиологиялық зертханасында микробқа қарсы қызмет бойынша биологиялық сынақтардан өтті. Зерттеу нәтижелері (4.2 және 4.3)грам-теріс *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* бактерияларының штаммдарына, грам-теріс штаммдарға, *Pseudomonas aeruginosa* ашытқы саңырауқұлақтарына, *Candida albicans*. Нивелирлеу препараттары-бактериялар үшін гентамицин және ашытқы *C. albicans* үшін нистатин.

Технологиялық процестен:

Т.1-циннамол мен велкучин синтезі

Т.1.1 психика

Ортақ аралас қосылыстар органикалық еріткіштермен өңделеді және экстракцияланады.

25 минут ішінде бөлме температурасында жұмыс. Ол үш рет бар, біз Шығанақтан кейінгі әр қабатқа алдыңғы қабатқа жетеміз.

Алынғаннан кейін жалпы см 2 литр бірге шыны ыдыстарға құйылады, сұйық жиынтық см ТП 1.2-де жасалады.

ТР 1.2 экструзия қисығы

Туынды әйнек көтергіште байқалады және ТП 1.3 басталады

Т. 1.3 жалпы экструзияның ығысуы

Бұл операция вакуумдық қондырғының көмегімен айналмалы буландырғышта жасалады. Ащы буландырғыш колбада байқалады, онда булану жылдамдығы 50-ден 65-ке дейін, үдеткіш кезінде -0.6-дан -0.75 кгс/см²-ге дейін ескертіледі. Экструзия аяқталғаннан кейін буландыратын колбада қалың жалпы см қалады.

Т.1.4 реквизиция

Буландыратын колбада буланып, еріткіш вакуумның әсерінен бу түрінде тоңазытқыштарда пайда болады, онда ол конденсацияланады және қабылдау колбасына түседі. Рекуперат ТП 1.1 өндіріс циклінде жаңартылады.

Т. 2-цитизин туындыларының хроматографиялық бөлінуі

Т. 2.1. Колониялық Chrome үшін жалпы экструзияны дайындау

Жалпы СММ жеке қосылыстарға бөлінеді.

Алюминий оксиді өсімдік сығындысына 1:3 қатынасында қосылады және біртекті масса алынғанша Мұқият жылжиды. Ағымдағы, алюминий оксидімен араласқан, тегіс бетке (тегіс емес Натали немесе әйнектің әсерінен төмен) жұқа қабатпен, шығарылған желдетудің астында спиральды тез буландыру үшін қойылады. Алюминий оксиді бар құрғақ сығынды ұсақталады және өлшенеді, массасы ТР 2.2 берудің орнына анықталады.

Тп 2.2 колониялық хроматография

Қос нүкте қолданылады $d= 0.08$ м, $l=1.3$ М.

Колонизация хлорформом, ол жуылып балластық вещицы. Жеке гизмосы бар фракцияларды жинаңыз. Еріткіш айналмалы буландырғышта буланады. Бірлестіктің жеке заттары бар фракциялар кептіріліп, ТП-ға жіберіледі 2.3.

2.3 Түрі Декануляция

Құрамында балласты гизмосы бар жекелеген гизмалардың қосылған фракциялары еріткішті өңдейді (х.ч. д маркалы). Балласты желпуіштер ерігеннен кейін олар деканирленеді және тп 3-ке түсетін санды анықтауда қабылдағышта қозғалыстың таңғажайып даралығы тоқтайды.

Т.3 жеке жарықтандыру техникасын ауыстыру

Тп 3.1 еріту және сүзу

Жеке инженерлік хабарлама ТР стадионында алынады. 3.1, сарғыш түске ие, одан құтылу үшін кептірілген индивидуальды қосылыс қайта жасалады. Буландырғыш колбаны бірегей жарықтандыру техникалық орнату су моншаға температурасы 80-90 кімнің С және еріткіште ерітеді. Органикалық ерітінді зат толығымен ерігенше жылы қосылады, еріткіш ағынын азайту үшін мол суық қолданылады. Сүзуге беруге арналған ерітінді.

ТП 3.2 Кристалдану

Сүзілген ыстық ерітінді су ваннасынан жарқырап, біртіндеп салқындатылады (алдымен бөлме температурасында 1 сағат, содан кейін тоңазытқышта 4 сағат 3). Бұл жағдайда колбаға жеке гизмалардың кристалдары түсе бастайды. Құлаған кристалдар буюнер шұңқырындағы сүзгіге (сүзгі қағазына) вакуум

су сорғысының астына түседі. Қоспалардан бөлек кристалдар сарғыш түсті ақ деп аталады.

ТП 3.3 тазартылған саңылауды кептіру

Белсенді қатысу алдымен үрленген желдету астындағы сүзгіде 2 сағат кептіріледі, содан кейін Фарфор серіппесіне ауыстырылады және 40 С температурада және қысым-0.08-(-0.09) Мра-да тиісті массаға дейін кептіріледі. Жарықтандыру иіссіз сарғыш түске ие ақ ине тәрізді кристалдарда болуы керек.

Пленканың температурасы плитаның (құстың) температурасын анықтау үшін капиллярды басқа құрылғыға ашуда анықталады.

Rf анықтау үшін, бірнеше кристалдар еріткіште ерітіліп, ТСХ қойылады: еріткіштер жүйесінде хлороформ-бұл спирт (6:1) қатынасында, йод буларымен егжей-тегжейлі, РФ 0.89 бар дақтардың басында қарқынды таңдау түрінде көрсетілген.

Тазалық пен шынайылық, ағымдағы қашықтан есеп, бұрын сипатталған тізімдердегі әдіспен анықталады. Ұстау уақыты 11.17 ± 2 мин. тазартылған қосылыстың тазалығы 99.0% - дан кем болмауы тиіс.

ТР 3.4 виджеттерді анықтау

Mes-2100 (Германия, 2.1 кг, бөлу бағасы 0.01 G.) жалпы мақсаттағы таразыларда жарылады, элементтердің қажетті саны (нақты жаңа) келіп, ОӘБ-ге беріледі.1.

Бұл стадионды өткізуге кететін жалпы уақыт 25 күнді құрайды.

Келушілердің кептірілген саны ОӘБ-ге жіберіледі.1.

ТР 3.5 еріткіштерді қалпына келтіру

Буландыратын колбада буланып, этанол вакуумның әсерінен бу түрінде тоңазытқыштарда пайда болады, онда ол конденсацияланады және қабылдау колбасына түседі. Рекуперат ТП 3.1 өндіріс циклінде жаңартылады.

Стадиондар, таңбалау, жаңқалар:

ОМ.1. Гизмаларды орау және таңбалау

ОӘБ 1.1 банктерге өлшеп-орау

0.1 кг-нан немесе 0.2 кг-нан БВ типті шыны банкаларға-1000-63-ОС немесе ВV-2000-90-құрамы бойынша ОЗ 64-2-71-80. Банктер 1.1 типті іздеу серверлеріне 64-2-87-81 факторлары бойынша 2.1 деректері бар немесе сізде 64-269-78 бар. Мұздар мен мойынның бір бөлігі ГОСТ 1341-97 сәйкес пергаментпен жабылған, ГОСТ 6309-93 бойынша мақта жіптерін лақтырып, ГОСТ 23683-89 сәйкес парафинмен толтырылған. МЕМСТ 7625-86 бойынша жапсырма қағаздан жасалған заттаңба банкаға желімделеді. Әр құмыраны ГОСТ 7625-86 сәйкес қағаз орамасында толтырыңыз.

1.2 таңбалау

Этикетке жол, предлог-пайдаланушы, оның сауда белгісі мен мекен-жайы, мемлекеттік тілдегі, латын және орыс тіліндегі препараттың атауы, көптеген ережелер, сақтау әдістері, тіркеу нөмірі, лицензия нөмірі, лицензия нөмірі, жыл көрсетіледі. Топтық қаптаманы таңбалау және МЕМСТ 14192-96 бойынша тасымалдау. Содан кейін қоймаға берілісті булау.

3. ЭКСПЕРИМЕНТТІК БӨЛІМ

4.2-4.3 қосылысының ям 1Н және 13с спектрлері EPS-d6 еріткішін пайдалана отырып, jnp-ECA JEOL 400 спектрометрінде (жиілігі 399.78 және 100.53 МГц сәйкес келеді) түсірілді. Химиялық ығысу FSO-d6 бұрышының қалдық немесе атомдарының сигналына қатысты болады. Реакциялар мен алынған таза қосылыстарды бақылау изопропил спирті-аммиак-7:2:1, этанол-хлороформ 1: 4 жүйелерінде SilufolUV-254 пластиктен жасалған жұқа қабатты хроматография әдісі болды. Бір уақытта йод буымен шықты. Реакция өнімдері қайта басып шығаруды немесе алюминийге отарлық хроматография әдісін анықтады. Жұмыста қолданылатын барлық еріткіштер стандартты әдістерге сәйкес тазартылды және абсолютизацияланды [6].

N-ацетилцитиндер (4.2-4.3). 50 мл бензолдағы цитизиннің(6.0 мм) қайнатылуына (6.0 мм) триэтиламин және 20 мл циннамоил хлориді ерітіндісі (6.0 мм) қосылды.өңдеуге дейін бөлме температурасында 3.3 сағат айнымалы реакция сметасы. Выпавший тұнба гидрохлорид триэтиламина отфильтровали, күңгірт ерітіндісі төмендеді, остаточок обрабатывался с диэтиловым эфирмен. 75-90% N-циннамоилцитизин⁴ алынды. 2-4. 3 ақ ұнтақ

түрінде, сары Оттпен, т. б. 130-134 °С және 167-169 °с сәйкес келеді. Ямар спектрі ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 1.86-1.97 м (2H, H8, 8), 2.44 м. с. (1H, H9), 2.90-3.40 М (3H, H7, 11ax, 13ax), 3.63-3.97 м (2H, H10x, 10eq), 4.24-4.65 м (2H, H1eq, 13eq, 6.14 д (2H, H3, 5. 3j 6.1), 6.49-6.75 м (1H, H15), 7.16-7.64 м (7H, H4, 15, 18-22). Ямар ^{13}C , δC , м. д.: 25.95 (C8), 27.86 (C9), 35.13 (C7), 49.05 (C10), 51.31 (C11), 53.04 (C13), 105.29 (C5), 116.40 (C3), 128.85 (C15), 129.24 (C18), 19, 21, 22), 129.99 (C20), 135.55 (C4), 139.09 (C16), 141.32 (C17), 150.47 (C6), 162.66 (C2), 165.65 (C14) М. Нмқс (^1H - ^{13}C) спектрінің кросс-шындары, м. д.: H8-C8 (1.96, 26.60), H9-C9 (2.44, 28.48), H7-C7 (3.13, 35.65), H10ax-C10ax (3.59, 49.56), H10ax-C10ax (3.98, 49.58), H5-C5 (6.14, 10576), H3-C3 (6.12, 116.82, 1918, 19, 21, 22 (7.37, 129.52).

Пайдаланылган әдебиеттер:

1. Нуркенов О.А., Кулаков И.В., Фазылов С.Д. Синтетические трансформации алкалоида цитизина. – Караганда: Глассир, 2012 – 210с.
2. Орехов А. П. Химия алкалоидов.// Изд. 2. М.: АН СССР, 1955, 859 с.
3. Юнусов С.Ю. Алкалоиды. – Ташкент: ФАН, 1972.-270с.
4. Примухамедов И., Асланов Х.А., Садыков А.С. // Растительные ресурсы.-1969. – Т.5. Вып.4. – С.572.
5. Кнунянц И. Л. Химическая энциклопедия. — М.: Советская энциклопедия, 1988,С. 83. 623 с.
6. Примухамедов И., Асланов Х.А., Садыков А.С. // Научные труды ТашГУ имени В.И.Ленина «Химия растительные веществ».-1969. – Т.5. Вып.341. – С.95-99.
7. Примухамедов И., Асланов Х.А., Садыков А.С. // Химия природных соединений. - 1969. – Т.5. Вып.341. – С.95-99.
8. Бояджиева М., Исаев И., Тотев И., Димов Х.// Фармация (НРБ). – 1972. -№3. –С.26.
9. Племенков В. В. Введение в химию природных соединений. — Казань, 2001. — 376 с.
10. Семёнов А. А., Карцев В. Г. Основы химии природных соединений. — М.: ICSPF, 2009. — Т. 2. — ISBN 978-5-903078-13-4.
11. Гринкевич Н. И., Сафронич Л. Н. Химический анализ лекарственных растений: Учеб. пособие для фармацевтических вузов. — М., 1983. — 176 с.
12. Tadeusz Aniszewski. Alkaloids — secrets of life. — Amsterdam: Elsevier, 2007. — 335 с. — ISBN 978-0-444-52736-3.
13. Manfred Hesse. Alkaloids. Nature's Curse or Blessing. — Wiley-VCH, 2002. — 414 с. — ISBN 978-3-906390-24-6.
14. E. Fattorusso and O. Tagliatela-Scafati. Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology. — Wiley-VCH, 2008. — 691 с. — ISBN 978-3-527-31521-5.
15. Tadhg P. Begley. Encyclopedia of Chemical Biology. — Wiley, 2009. — 3188 с. — ISBN 978-0-471-75477-0.
16. Paul M Dewick. Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach. Second Edition. — Wiley, 2002. — 515 с. — ISBN 0471496405.
17. Племенков В. В. Введение в химию природных соединений. — Казань: 2001. — с. 255.
18. Юнусов С.Ю. Алкалоиды. – Ташкент: ФАН,1972-270с.

19. Соколова Л.И., Горовой П.Г., Молчанова А.И. Хинолизидиновые алкалоиды/2004/148.pdf.
20. Цитизин из термопсиса//Chemfilesnarod.ru.
21. Омаров Т.С. Синтез, строение и биологическая активность новых фосфор- и серосодержащих производных алкалоидов анабазина, цитизина и сальсолидина//Автореф. дис.канд. хим. наук. - Караганда. -1992. -25 с.
22. Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Власова Л.М., Касонов Р.З., БыйстроВ.К. Образование N-диалкоксифосфорилметильных производных цитизина и их внутренних солей в условиях реакции Кабачника-Филдса // Жур. общ. химии. - 1996. - Т.66. Вып.2. - С. 238-240.
23. Далимов Д.Н., Абдуллаева Л.К., Бабаев Б.Н., Камаев Ф.Г., Абдувахабов А.А. Синтез и антиферментная активность - диоксафосфоринанов. содержащих остаток сальсолина. сальсолидипа, цитизина и декагидрохинолина // Химия природ, соед. - 1996. - №4. - С. 572-575.
24. Данильчук Д.Н., Янковский Б.А. Выделение цитизина из растительного сырья сжиженным аммиаком//Узб.химич.журн.-1984-;№2.- С.29-31.
25. Шакиров Т.Т., Сабирова К.А. Исследование процесса экстракции цитизина//Узб.химич.журн.-1969-; №3.- С.54-56.
26. Аубакирова А.Ж. Синтез, строение и биологическая активность полифункциональных производных алкалоида цитизина // Автореф. дисс. канд. хим. наук. -Караганда. -2001. -25 с.
27. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Турдыбеков Д.М. Синтез 5-метил-1.3-тиазолиновых производных алкалоидов сальсолина. цитизина и анаоазина. // Материалы XII молодежной конф. по органической химии. - Иваново, 2009. - С.289-290.
28. Зунаропа К.М., Хакимов Ю.Р.,Исмаилов Д.И. Салкалоидные производные дикарбоновых кислот на основе анабазина, цитизина и лунинина в качестве обратимых ингибиторов холинэстераз // Узб. хим. журнал. - 1990. - №2. - С. 121 -124.
29. Валиханов К.М., Левкович М.Г., Ташмухамедова А.К. // Химия природ, соед. -2001. -№4. - С.306-308.
30. Денисов А.Н., Кучкаров А.Б., Курбанов Ф.А., Садыков А.С., Асланов Х.А. // Докл. АН УзССР. -1971.- №9. - С. 43-45.
31. Зайнутдинов У.Н., Махсумов А.Г., Ильхамджанов П., Асланов Х.А., Кушмурадов Ю.К., Садыков А.С. 1 (производные цитизина, содержащие тройную связь // Химия гетероцикл, соединений. — 1971. - №5. — С. 655-656.
32. Добренское А.Г., Тилябаев З., Далимов Д.Н., Абдувахабов А.А. Производные анабазина и цитизина - обратимые ингибиторы холинэстераз // Химия природ, соед. - 1988. - №1. - С. 97-100.
33. Садыков А.С., Асланов Х.А., Кушмурадов 10.К. Алкалоиды хинолизидинового ряда. - Москва: Наука. 1975. - С.68.
34. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов // Под редакцией В.Г. Карцева. - 2003. -Т.1. - С. 74-75.

35. Примухамсдов И.А., Асланов Х.А., Садыков А.С. Синтезы на основе цитизина // Узб. хим. журн. - 1969. - №4. - С.57-60.
36. Шишкин Д.В., Байбулатова П.З., Докичев В.А. Однореакторный метод синтеза 1.3-ди(М-цитизинил)пропан-2-ола // Журн. орт. Химии. - 2009. -Т.45. - Вып.12. - С. 1879-1880.
37. Данильчук Д.Н., Янковский Б.А. Выделение цитизина из растительного сырья сжиженным аммиаком//Узб.химич.журн.-1984-;№2.- С.29-31.
38. Шакиров Т.Т., Сабирова К.А. Исследование процесса экстракции цитизина//Узб.химич.журн.-1969-; №3.- С.54-56.
39. Общая органическая химия, пер. с англ., т. 5, М., 1983, с. 53-56. Г. И. Дрозд.
40. Власова Л.М. Синтез, строение и биологическая активность новых фосфорсодержащих соединений на основе некоторых алкалоидов// автореф. дисс...канд. хим. наук. – Караганда. -1997.-24с.
41. Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Власова Л.М., Касенов Р.З. Получение фосфорилированных производных цитизина и анабазина// Журнал общей химии. -1995.-Т.65,- С.877.
42. Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Власова Л.М., Касенов Р.З. Образование производных цитизина и их внутренних солей в условиях Кабачника-Филдса// Журнал общей химии. -1996.-Т.66,- С.238-240.
43. Примухамедов И., Асланов Х.А., Садыков А.С. //Синтезы на основе цитизина. // Химия природных соединений-1969. – Т.5. Вып.4. – С.572.
44. Нифантьев Э. Е., Химия гидрофосфорильных соединений, М., 1983, с. 55-59.
45. Корбридж Д., Фосфор. Основы химии, биохимии, технологии, пер. с англ., М., 1982, с. 344-80;
46. Hudson R., Green M., "Angew. Chem.", 1963, Bd 75, № 1, S. 47-56.
47. Cox J., Ramsay O., "Chem. Rev.", 1964, v. 64, № 4, p. 317-52.
48. Пурдела Д., Вылчану Р., Химия органических соединений фосфора, пер. с рум., М., 1972, с. 381-453.
49. Нифантьев Э. Е., "Ж. общей химии", 1974, т. 44, в. 1, с. 108-11;
50. Кабачник М. И., "Успехи химии", 1974, т. 43, в. 9, с. 1554-74.
51. Нифантьев Э. Е., Химия гидрофосфорильных соединений, М., 1983, с. 55-59.
52. Корбридж Д., Фосфор. Основы химии, биохимии, технологии, пер. с англ., М., 1982, с. 344-80;
53. Hudson R., Green M., "Angew. Chem.", 1963, Bd 75, № 1, S. 47-56.
54. Cox J., Ramsay O., "Chem. Rev.", 1964, v. 64, № 4, p. 317-52.
55. Пурдела Д., Вылчану Р., Химия органических соединений фосфора, пер. с рум., М., 1972, с. 381-453.
56. Нифантьев Э. Е., "Ж. общей химии", 1974, т. 44, в. 1, с. 108-11;
57. Кабачник М. И., "Успехи химии", 1974, т. 43, в. 9, с. 1554-74.

58. Нифантьев Э. Е., Химия гидрофосфорильных соединений, М., 1983, с. 55-59.

59. Примухамедов И., Асланов Х.А., Садыков А.С. //Новые производные цитизина. // Сообщение 5.// Узб. хим.журн. -1982. – Т.5. Вып.3. – С.63-64.

60. Юделевич В.И., Комаров Е.В., Ионин Б.И. Фосфорорганические лекарственные препараты (обзор)// Хим.-фарм. Журн.-1985.№6.- С.668-685.

61. Цитафат - новое высокоэффективное гепатопротекторное средство: рекламный проспект. Караганда, 1991. 25 с.

62. Кулаков И. В., Исабаева Г. М., Нуркенов О. А., Фазылов С. Д. Синтез 3-бензил-5-(4-нитрофенил)тиазол-2(3H)-тиона на основе 4-нитрофенилоксирана, бензиламина и сероуглерода//Химия гетероциклических соединений. 2009. Т. 45. № 4. С. 631-632.

63. Avramchik O.A., Korotkova E.I., Plotnikov E.V., Lukina A.N., Karbainov Y.A. Antioxidant and electrochemical properties of calcium and lithium ascorbates // J. Pharm. Biomed. Anal. 2005. V.37. № P.1149–1154

64. Avramchik O.A., Korotkova E.I., Plotnikov E.V., Lukina A.N., Karbainov Y.A. Antioxidant and electrochemical properties of calcium and lithium ascorbates // J. Pharm. Biomed. Anal. 2005. V.37. № P.1149–1154

65. Цитафат - новое высокоэффективное гепатопротекторное средство: рекламный проспект. Караганда, 1991. 25 с.

66. Номер патента:2156130; авторы: Витик Андрей Зиновьевич (KZ);Гуляев Александр Евгеньевич (KZ), Газалиев Арстан Мауленович (KZ);

67. Патент РК //подана заявка на получение патента.

68. URL: <http://natural-sciences.ru/ru/article/>

69. URL: <http://natural-sciences.ru/ru/article/>

70. Патент РК// оформлена в виде заявки на патент.

71. Хрусталеv Д.П. Синтез и модификация промышленно востребованных азотсодержащих гетероциклических соединений в условиях микроволнового облучения//Караганда 2010.

72. Хрусталеv Д.П. Синтез и модификация промышленно востребованных азотсодержащих гетероциклических соединений в условиях микроволнового облучения//Караганда 2010.

73. Методичка НТУ «ХПИ». 1978 год, Харьков. Методические указания к лабораторным работам по органической химии.

74. Нуркенов О.А., Кулаков И.В., Фазылов С.Д. Синтетические трансформации алкалоида цитизина. – Караганда: Глассир, 2012 – 142-143с.

75. URL: <http://natural-sciences.ru/ru/article/>

76. URL: <http://natural-sciences.ru/ru/article/>

77. URL: <http://natural-sciences.ru/ru/article/>

78. Korotkova E.I., Karbainov Y.A., Avramchik O.A. Investigation of antioxidant and catalytic properties of some biologically active substances by voltammetry // Anal. Bioanal. Chem. 2003. V.375. №3. P.465-468.

Кабиева С.К., Нуркенов О.А., Бакибаев А.А., Газалиев А.М., Такибаева А.Т., Воронова О.А., Плотников Е.В., Исаева А.Ж. Синтез и антиоксидантная

активность О,О-диметил-N-цитизинилфосфат//Успехи современного
естествознания.–2015.–№11-1.–С.44-47;

ҚОРЫТЫНДЫ

Сонымен, біз цитизин алкалоидын, оның полифункционалды туындыларын, соның ішінде гетероциликалық туындыларын алу үшін химиялық трансформация жүргіздік. Алынған барлық туындылардың құрлымы ЯМР $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -спектроскопиясы, масс-спектрометрия арқылы дәлелденді, ал **4, 10, 11, 13, 27, 31** байланыстары – ренгенқұрлымыдық талдау арқылы тексерілді. Оның көмегімен туынды цитизиндердің кеңістіктік құрлысының кейбір ерекшеліктері анықталды. Синтезделген полифункционалды цитизин туындыларының ішінде заттардың гепетопротекторлы (**3, 7, 11, 27**), антиоксиданттық (**21**), өсуді ұмтылдырғыш (**12**) және антибактериалық (**7, 18, 27**) белсенділігі анықталды, бұл цитизин модификанттарының химиялық синтезін жүргізудің маңыздығын және оларды жан-жақты биологиялық зерттеудің қажеттелігін білдіреді.