

6. Tazhbayev Ye. M., Zhumagalieva T. S., Zhaparova L. Zh., Agdarbek A.A., Zhakupbekova E.Z., Burkeeva G.K., Karimova B.N., Zhautikova S.B. Synthesis and investigation of PLGA-based nanoparticles as a modern tool for the drug delivery // BULLETIN OF THE UNIVERSITY OF KARAGANDA-CHEMISTRY.-2020. –Vol.98, P.97-104. <https://doi.org/10.31489/2020Ch2/97-104>).

7. Galiyeva A.R., Tazhbayev Ye.M., Zhumagaliyeva T.S. et al. Polylactide-coglycolide nanoparticles immobilized with isoniazid: Optimization using the experimental Taguchi method // Bulletin of the University of Karaganda. – 2022. – Vol. 105, Issue 1. – P. 69-77.

Имануров Н.К., Базарбай Н.К., Карагандинский национальный исследовательский университет имени академика Е.А.Букетова, химический факультет, гр.ХО-25-1К, студенты
(*Научный руководитель – к.х.н., профессор Мукушева Г.К., PhD докторант Алиева М.Р.*)

СИНТЕЗ НОВЫХ ЭФИРОВ САЛЬСОЛИНА И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

В области химии фармацевтических соединений доминирующее положение занимают гетероциклы. Среди них изохинолин занимает особое место. Важно подчеркнуть, что попытки создания новых действенных препаратов путем лишь увеличения количества уже изученных серий оказываются малорезультативными. Гораздо эффективнее применять последние инновации в органической химии, что способствует появлению оригинальных структур и заметно увеличивает количество кандидатов для биологической оценки. Конкретно, в середине прошлого столетия была разработана реакция Риттера, предназначенная для формирования изохинолинового кольца. Благодаря ей удалось получить изохинолины с множеством эффектов: антиконвульсивными, спазмолитическими, анальгезирующими, противовоспалительными, антигельминтными, инсектицидными и прочими. Отдельно стоит выделить соединения, воздействующие на сердечно-сосудистую систему (включая антиаритмические свойства, контроль давления крови, влияние на коагуляцию и т.п.). Применение циклизации по Риттеру для поиска медикаментов можно разделить на два подхода: первый заключается в непосредственном формировании желаемой структуры при закрытии кольца. Второй подразумевает синтез реакционноспособных компонентов (синтонов), позволяющих модифицировать структуры и достигать их разнообразия в химическом плане.

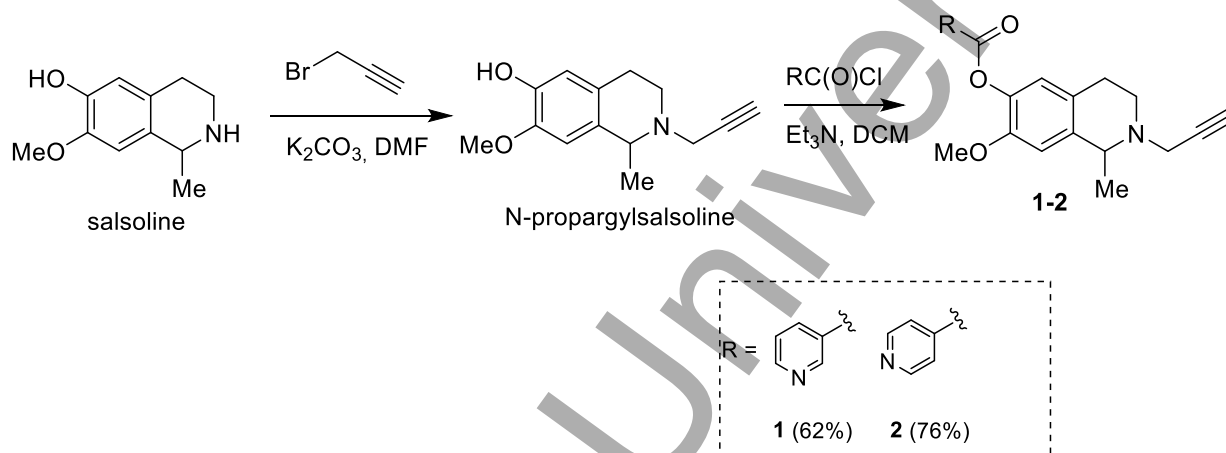
Изохинолиновые алкалоиды представляют собой вторую по величине категорию алкалоидов после индольных [1]. Выделяют несколько основных типов алкалоидов, включающих в свой состав ядро изохинолина: простые алкалоиды (к примеру, сальсолин), 1-бензилизохинолины (папаверин, дротаверин), апорфины (глауцин), индоло[2,1- α]изохинолины (криптаустолин), фенантренизохинолины (морфин) и другие [2]. Многие растения, содержащие алкалоиды изохинолинового типа, применяются в медицине на протяжении веков, например, мак снотворный, мак желтый, барбарис, ипекакуана, солянка Рихтера и ряд иных. Среди синтетических лекарственных средств на основе изохинолина наиболее известны папаверин и дротаверин, которые используются как спазмолитики. Также применяются полусинтетические препараты, производимые из морфина, такие как кодеин, дионин и подобные, включенные в государственный реестр лекарственных средств или использовавшиеся недавно. Растительные алкалоиды и их искусственные аналоги обычно содержат в структуре основной атом азота. Однако существуют лекарственные соединения, производные изохинолина, где атом азота не является основным, например, антигельминтное средство празиквантел и гликвидон, применяемый для лечения диабета [3]. Для обнаружения потенциальных фармацевтических веществ важно обеспечивать разнообразие структур, что достигается путем применения реагентов, позволяющих осуществлять новые химические реакции.

Сальсолин (1-метил-6-окси-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин) представляет собой натуральный алкалоид, извлекаемый из растения солянка Рихтера (*Salsola richteri*), с температурой плавления 224—225 °С. Он характеризуется низкой растворимостью в воде и бензоле, не растворяется в серном и петролейном эфире, но хорошо растворяется в горячем спирте и хлороформе. Этот алкалоид встречается в среднеазиатском растении солянке, и для фармацевтического применения производят гидрохлорид сальсолина (*Salsolinum hydrochloricum*). Гидрохлорид сальсолина (температура плавления 141—152 °С) проявляет спазмолитические и вазодилатирующие свойства, используется при гипертонии и спазмах сосудов головного мозга [4]. Молекула сальсолина состоит из ароматического кольца с двумя метокси-группами (ОСН₃) в позициях 3 и 4, соединённого с этиламиновой цепью. Терминальная связь в этой молекуле — это гидроксильная группа (-ОН), расположенная на конце этиламиновой цепи. Эта связь является полярной и нуклеофильной, что позволяет сальсолину участвовать в различных реакциях, таких как образование водородных связей, этерификация или окисление. Функциональная роль терминальной связи гидроксильная группа (-ОН) в терминальном положении делает сальсолин растворимым в полярных растворителях и способствует его взаимодействию с биологическими мишенями. Например, в фармакологии сальсолин проявляет слабые симпатомиметические свойства, частично благодаря способности этой группы формировать связи с рецепторами адреналина [5]. В отличие от мескалина, где терминальная связь также включает -ОН, но в более длинной цепи, сальсолин имеет более компактную структуру, что влияет на его метаболизм. Терминальная аминогруппа (-NH₂) в соседней позиции усиливает основность молекулы, но -ОН остаётся ключевой для полярных взаимодействий. В растениях рода *Salsola* сальсолин, вероятно, служит

защитным алкалоидом, а его терминальная связь способствует накоплению в клетках и транспорту. Исследования показывают, что сальсолин может ингибировать моноаминоксидазу (МАО), что связано с его способностью к образованию ковалентных связей через терминальную группу в ферментативных реакциях. Согласно данным из химических баз (например, PubChem), сальсолин имеет молекулярную массу 193.24 г/моль и точку плавления около 190–192°C. Спектроскопические методы (ИК-спектроскопия) подтверждают наличие терминальной -ОН-группы по полосе поглощения около 3200–3400 см⁻¹. В синтетических исследованиях (например, в работах по алкалоидам) терминальная связь сальсолина может быть модифицирована для создания производных с повышенной активностью [6].

Задачей настоящего исследования выступает целенаправленный синтез новых соединений сальсолина, способных функционировать как перспективные фармацевтические препараты и в роли инновационных реагентов в органической химии. Исходя из синтетической платформы, планируется обширное фармакологическое тестирование и выявление взаимосвязи между фармакологическими свойствами и молекулярной структурой.

Ацилированием N-пропаргилсальсолина хлорангидами никотиновой, изоникотиновой кислот в среде хлористого метилена в присутствии триэтиламина были получены целевые сложные эфиры **1-2**. Алкилирование сальсолина проводили в среде сухого ДМФА в присутствии карбоната калия, продукт N-пропаргилсальсолин выделяли из реакционной смеси колоночной хроматографией (элюент - хлороформ).



Состав и строение соединений **1-2** установлены на основании данных ИК- и ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектрах ацильных производных N-пропаргилсальсолина отмечаются сигналы колебаний $\equiv C-H$ и $C\equiv C$ связей в области 3210–3290 и 2100 см⁻¹ соответственно, а также интенсивная полосы поглощения $C=O$ связи в области 1730–1750 см⁻¹. ¹H ЯМР-спектры соединений **1-2** характеризуются наличием триплета и двух дублет дублетов в области 2.5 м.д., 3.5 и 3.6 м.д., соответствующих протонам пропаргильного фрагмента. В ЯМР ¹H и ¹³C спектрах появились пики, соответствующие введенным ацильным фрагментам. Подтверждением ожидаемых структур также является исчезновение характерных для исходного сальсолина сигналов протонов гидроксильной и втор-аминогрупп (уширенных синглетов с δ 8.70 и 3.71 м.д. соответственно).

Общая методика синтеза сложных эфиров 1-2. К раствору 1 ммоль пропаргилсальсолина в 30 мл сухого хлористого метилена прибавляли 1 ммоль триэтиламина, а затем 1 ммоль хлорангида 4,5-дихлоризоиазол-3-карбоновой кислоты и перемешивали при комнатной температуре 12 часов. Для синтеза сложных эфиров **1-2** в реакцию брали 1 ммоль N-пропаргилсальсолина, 2 ммоль триэтиламина и 1 ммоль соответствующего гидрохлорида хлорангида. Реакционную смесь промывали водой (1×50 мл), раствором бикарбоната натрия (1×50 мл), органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, упаривали досуха. Остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетат: гексан 1 : 5.

7-Метокси-1-метил-2-(проп-2-ин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-6-ил никотинат (1). Выход 62 %. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3227 ($\equiv C-H$), 3033, 2932, 2824 ($C-H_{алиф}$), 2100 ($C\equiv C$), 1739 ($C=O_{эф}$), 1622, 1591, 1518, 1463, 1451, 1427, 1341, 1278, 1134, 1101, 1076, 1023, 866, 740. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.41 д (3H, CH₃, $J = 6.6$ Гц), 2.24 т (1H, CH₂-C \equiv CH, $J = 2.3$ Гц), 2.69–2.79 м, 2.79–2.85 м (2H, CH₂), 2.87–2.96 м, 2.97–3.06 м (2H, CH₂), 3.49 дд (1H, CH₂-C \equiv CH, $J = 7.0$, 2.4 Гц), 3.63 дд (1H, CH₂-C \equiv CH, $J = 7.0$, 2.4 Гц), 3.77 (3H, OMe), 4.00 к (1H, ¹CH, $J = 6.5$ Гц), 6.74 с (1H, ⁸CH), 6.87 с (1H, ⁵CH), 7.43 ддд (1H_{py}, $J = 8.0$, 4.9, 0.8 Гц), 8.41–8.45 м (1H_{py}), 8.81 дд (1H_{py}, $J = 4.9$, 1.8 Гц), 9.37 дд (1H_{py}, $J = 2.2$, 0.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 20.40 (CH₃), 27.42 (⁴CH₂), 43.46 (CH₂-C \equiv CH), 46.29 (³CH₂), 55.46 (OCH₃), 56.10 (¹CH), 73.03 (CH₂-C \equiv CH), 79.34 (CH₂-C \equiv CH), 111.16 (⁸CH), 122.54 (⁵CH), 123.52 (CH_{py}), 125.59 (C_{py}), 126.70 (^{4a}C), 137.70 (^{8a}C), 137.80 (CH_{py}), 138.42 (⁶C), 149.24 (⁷C), 151.60 (CH_{py}), 153.96 (CH_{py}), 163.75 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 337 [$M+H$]⁺ (100). M 336.39.

7-Метокси-1-метил-2-(проп-2-ин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-6-ил изоникотинат (2). Выход 76 %. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3216 ($\equiv C-H$), 2936, 2839 ($C-H_{алиф}$), 2112 ($C\equiv C$), 1749 ($C=O_{эф}$), 1621, 1598, 1562,

1513, 1411, 1336, 1273, 1207, 1132, 1054, 836, 702. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.42 д (3H, CH_3 , $J = 6.6$ Гц), 2.25 т (1H, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, $J = 2.3$ Гц), 2.70-2.88 м (2H, CH_2), 2.87-2.96 м, 2.97-3.06 м (2H, CH_2), 3.49 дд (1H, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, $J = 7.0$, 2.4 Гц), 3.65 дд (1H, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, $J = 7.0$, 2.4 Гц), 3.78 (3H, OMe), 4.00 к (1H, ^1CH , $J = 6.5$ Гц), 6.75 с (1H, ^8CH), 6.87 с (1H, ^5CH), 8.00 дд (1H_{py}, $J = 6.1$, 1.6 Гц), 8.84 дд (1H_{py}, $J = 6.0$, 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 20.42 (CH_3), 27.49 ($^4\text{CH}_2$), 43.52 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$), 46.33 ($^3\text{CH}_2$), 55.51 (OCH₃), 56.13 (^1CH), 73.06 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$), 79.38 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$), 111.23 (^8CH), 122.44 (^5CH), 123.53 (2CH_{py}), 126.80 (^{4a}C), 136.87 (^{8a}C), 137.71 (C_{py}), 138.64 (^6C), 149.17 (^7C), 150.90 (2CH_{py}), 163.68 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 337 [$M+H$]⁺ (100). М 336.39.

Изучение антимикробной активности синтетического производного сальсолина 7-метокси-1-метил-2-(проп-2-ин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-6-ил никотината (1) проводилось в отношении тест-штаммов грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, грамотрицательных тест-штаммов *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Препарат сравнения – амоксициллин.

В заключение, терминальная связь сальсолина, представленная гидроксильной группой, определяет его химические и биологические свойства, делая его интересным объектом для фармацевтических исследований. В результате исследования установлено, что 7-метокси-1-метил-2-(проп-2-ин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-6-ил никотинат (1) обладает выраженной антимикробной активностью в отношении грамположительного тест-штамма *Staphylococcus aureus* и превышает препарат сравнения амоксициллин в 1,6 раз.

Литература:

1. Сорока А. В. Фармакологический потенциал растений сем. Sactaceae Juss //Вестник Магілёўскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя АА Куляшова. Серыя В. Прыродазнаўчыя навукі: матэматыка, фізіка, біялогія. – 2015. – №. 1. – С. 78-88.
2. Фазылов С. Синтез и строение новых тиомочевинных производных никотиновой кислоты с фрагментами природных алкалоидов //Известия НАН РК. Серия химии и технологии. – 2024. – №. 1. – С. 106-115.
3. Сталинская А. Л., Кулаков И. В. Синтез N-метиламинозамещенных производных эпоксибензо [7, 8] оксоцино [4, 3-b] пиридина //Химия и химическое образование XXI века. – 2023. – С. 84-85.
4. Nurkenov O. A. et al. Obtaining and research of the supramolecular complexes of alkaloid salsoline with cyclodextrins by nmr spectroscopy //chemistry and technology. – 2019. – С. 64.
5. Алиева М.Р., Мукушева Г.К., Савельев В.А., Шульц Э.Э. Селективные превращения алкалоида сальсолина по атому азота // Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии», посвященная 100-летию со дня рождения члена-корреспондента Академии наук СССР Владимира Петровича Мамаева: Сборник тезисов, Новосибирск, 2025. С.116.
6. Мукушева Г.К., Алиева М.Р., Орал А.А., Джалмаханбетова Р.И., Дикусар Е.А., Маргун Е.Н., Акишина Е.А., Поткин В.И. Новые модифицированные производные изохинолинового алкалоида сальсолина // Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии», посвященная 100-летию со дня рождения члена-корреспондента Академии наук СССР Владимира Петровича Мамаева: Сборник тезисов, Новосибирск, 2025. С.171.

Кенжетай Д.Е., Академик Е.А.Бөкетов атындағы Қарағанды ұлттық зерттеу университеті, биология факультеті, БО-23-Зк тобы, студент
(Ғылыми жетекші — Нұрлыбаева Қ.А., PhD докторы, физиология кафедрасының қауымдастырылған профессоры)

БИОЛОГИЯДА STEAM ЭЛЕМЕНТТЕРІН ҚОЛДАНУ АРҚЫЛЫ ОҚУШЫЛАРДЫҢ ЗЕРТТЕУШІЛІК МӘДЕНИЕТІН ҚАЛЫПТАСТЫРУ ӘДІСТЕМЕСІ

Биологияны оқыту үдерісінде оқушылардың тек теориялық білімді игеруімен шектелмей, ғылыми таным логикасын меңгеруі, деректерді талдай білуі және өздігінен қорытынды жасай алу қабілеттерін дамыту ерекше маңызға ие. Осы тұрғыдан алғанда, білім беру мазмұнын жаңарту жағдайында зерттеушілік мәдениетті қалыптастыру мәселесі алдыңғы қатарға шығып отыр. Дәстүрлі репродуктивті оқыту үлгілері оқушыны пассивті қабылдаушы деңгейінде қалдырып, оның зерттеушілік әлеуетін толық ашуға мүмкіндік бермейді. Ал STEAM тәсілі жаратылыстану-ғылыми білімді инженерлік ойлау, цифрлық технологиялар және шығармашылық әрекетпен кіріктіре отырып, оқу үдерісін практикалық-бағдарлы, проблемалық сипатқа көшіреді. Мұндай интегративті ортада оқушы зерттеу субъектісіне айналып, гипотеза құру, эксперимент жүргізу, нәтижелерді интерпретациялау сияқты ғылыми әрекеттерді меңгереді. Мақалада биология пәнін оқыту барысында STEAM элементтерін қолдану негізінде оқушылардың зерттеушілік мәдениетін қалыптастырудың әдістемелік мүмкіндіктерін айқындау мақсат етіледі.

STEAM технологиясы – білім берудегі пәнаралық ықпалдастықты тереңдетуге бағытталған, ғылыми таным мен практикалық әрекетті органикалық бірлікте қарастыратын инновациялық педагогикалық модель [1]. Оның мәні білімді фрагменттік түрде емес, кешенді жүйе ретінде меңгертуге негізделеді, мұнда жаратылыстану ғылымдары, технологиялық шешімдер, инженерлік конструкциялар, математикалық талдау