

## Глауцин алкалоиды N-оксид туындысының синтезі

### Synthesis of N-oxide derivative of alkaloid glaucine

Ысмағұлова Н.М., Мұқышева Г.К., Нұрмағанбетов Ж.С., Сейтемібетов Т.С.,  
Тұрмұхамбетов А.Ж., Әдекенов С.М.

«Фитохимия» ХФӨХ» АҚ, Қарағанды (e-mail: phytoinform@nursat.kz)

Химически изучен алкалоидный состав растений Казахстана. Из василистника вонючего (*Thalictrum foetidum* L.) выделен апорфиновый алкалоид — глауцин. На основе алкалоида глауцина синтезировано его N-оксид-производное. Впервые получен гидрохлорид N-оксида глауцина. Строение синтезированных соединений установлено методами спектрального анализа (ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ). Изучена биологическая активность полученных соединений. Установлена выраженная фагоцитозстимулирующая активность синтезированного производного алкалоида глауцина, что открывает возможность для разработки нового лекарственного средства.

The alkaloid composition of Kazakhstan plants was chemically studied. The aporphinic alkaloid — glaucine was isolated from *Thalictrum foetidum* L. N-oxide derivative was synthesized on the basis of alkaloid glaucine. For the first time N-oxide glaucine hydrochloride was obtained. The structure of the synthesized compounds was determined by methods of the spectral analysis (IR-, NMR  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ). The biological activity of the compounds obtained was studied. The expressed phagocytosis stimulating activity of the alkaloid glaucine derivative synthesized was determined. Thus, the opportunity is opened for development of new medical drug.

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

Қазіргі уақытта гетероциклді қосылыстар химиясы айтарлықтай тез дамуда. Олардың негізінде жоғары әсерлі дәрілік препараттар, өсімдіктер мен жануарларды қорғауға түрлі химиялық заттар алынған. Бүгінгі күнге дейінгі органикалық химия бойынша жарияланымдардың көптен бір бөлігін гетероциклді қосылыстар химиясы құрайды. Олардың ішінде алкалоидтар класы маңызды саналады.

Алкалоидтардың химиялық модификациялары бірнеше мақсаттарды қамтиды, олардың ішінде маңызды болып жаңа өкілдерінің құрылымын тағайындау болып саналады. Алкалоидтар молекуласында бір немесе бірнеше азот атомының болуы жұптаспаған қос электрон жұбы болғандығы, көбінесе галогенді реагенттермен олардың химиялық қасиеттерін жоғарлатады. Төртіншілік гетероароматы алкалоидтар нуклеофильдермен әрекеттесуі мүмкін. Екіншілік немесе біріншілік азот атомы бар алкалоидтар галогенді қосылыстармен, альдегидтер мен кетондармен реакцияға оңай түседі. Алкалоидтар модификациясы және қасиеттерін зерттеуде Қазақстан ғалымдары да М.И.Горяев, Л.К.Клышев, М.Ж.Жүрінов, А.М.Ғазалиев, О.А.Нұркенов, С.Д.Фазылов үлкен үлес қосты [1].

Көптеген алкалоидтар биологиялық белсенділіктің кең спектрін қамтиды. Олар қабынуға, ісікке, жүрек-қан тамырлары ауруларына қарсы ем ретінде, антимиқробты, гепатопротекторлы, антиаритмиялық, психотропты және т.б. белсенділіктер көрсетеді. Алкалоидты қосылыстардың табиғатта келінен таралуы, реакциялық қабілеттілігінің жоғары болуы биологиялық белсенділіктің өзгеру жоспа-

ры бойынша мақсатты бағытталған модификациялау мүмкіндігін айқындайды әрі медицина үшін жаңа дәрілік препараттар алуға негізгі бастапқы өнімдері болып табылады.

Ғылым мен техниканың, шаруашылықтың сан саласына қажет жаңа пайдалы препараттар енгізу және өндірудің түрлі жолдары іздестірілуде. Қазақстан өсімдік әлемінің бай қорының табиғи және арнайы өсірілген өсімдіктердің аз бөлігі медицинада қолданылады әрі қазіргі кезде олардың химиялық құрамын зерттеу маңызды мәселеге айналып отыр. Бұған қарамастан, өсімдіктер құрамын химиялық зерттеу жұмыстары, өсімдіктен бөлініп алынған заттарға бағытталған химиялық модификациялар жүргізу жолымен биологиялық белсенді туындылар алу ғылыми және практикалық тұрғыдан өте маңызды мәселелер болып табылады. Осыған орай Орта Азия елдерінде кең таралған *Thalictrum* L. және *Glaucium* Mill. туысты өсімдіктерінің негізгі құрам бөлігі — апорфинді алкалоидтар химиялық құрамы бойынша әр түрлілігі мен күрделілігіне байланысты бағытталған синтез үшін қызықты объект ретінде, сонымен қатар полифункционалды циклді жүйелердің реакциялық қабілеттілігін, стереохимиясын және биомиметикалық трансформациясын зерттеуде химиктердің назарын қызықтыратын алкалоидты қосылыстар қатарына жатады.

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

Апорфинді алкалоидтар қатарына бірнеше химиялық модификациялар жүргізілген. Апорфинді алкалоидтардың тотығу реакцияларының нәтижесінде түзілген тотығу өнімдері ретінде оксо- және дегидро( $\Delta^{6a}$ ,  $\Delta^4$ )апорфиндер алынған. Оксоапорфинді алкалоидтар арасында табиғатта кеңінен таралғаны толық дегидрленген жүйедегі кетонды топ C-7 атомында орналасады. Бұл алкалоидтар — бояуы бар, жоғары балқитын, органикалық еріткіштерде жақсы еритін оптикалық заттар. Олардың, Клеменс бойынша, тотықсыздануы сәйкесінше норапорфиндерге әкеледі [2–6].

Соңғы он жылдықтарда алкалоидтарға деген қызығушылықтардың артуы олардың жоғары биологиялық белсенділіктің кең спектріне ие, яғни антиаритмиялық, қабынуға қарсы, психотропты, жөтелге қарсы, имунотропты, антимиқробты, ісікке қарсы, гепатопротекторлы және т.б. қасиеттеріне байланысты [7].

Медициналық практикада изохинолинді алкалоидтар топтары тетрагидроизохинолин, бензилизохинолин, фенантренизохинолин, дибензилизохинолин, бензофенантридин, протопин, апорфин туындылары ретінде кеңінен қолданылады. *Thalictrum* (маралоты) туысына жататын өсімдіктердің 80 түрлері белгілі, ТМД жер көлемінде 20-дан аса түрі кездеседі. Маралоты — көпжылдық шөптесін өсімдік, маусым-шілдеде гүлдеп, шілде-тамызда жемістенеді.

Сасық маралоты (*Thalictrum foetidum* L.) — сарғалдақтар тұқымдасына (*Ranunculaceae* Juss.) жататын шөптесін өсімдік. Барлық мүшелерінде алкалоидтар: тамырында берберин, глауцин, жапырағында фетидин, тальфетидин және сонымен қатар флавоноидтар — кемпферол, кверцетин бар екендігі анықталған. Бұл өсімдік Орта Азия және Қазақстан жерлерінде кең тараған, Қазақстанда Ертіс, Семей, Шығыс жоталары, Қарқаралы, Алтай, Тарбағатай, Жоңғар Алатауы, Іле, Күнгей Алатауы, Қырғыз Алатауында кездеседі.

Химиялық құрамы бойынша бұл тип алкалоидтары әр түрлілігі және күрделілігімен ерекшеленеді. Тұндырмасы мен фетидин препараты гипертония ауруының I–II-ші сатысына, сондай-ақ фетидин алкалоиды қабыну мен ісікке қарсы қолданылатыны да белгілі.

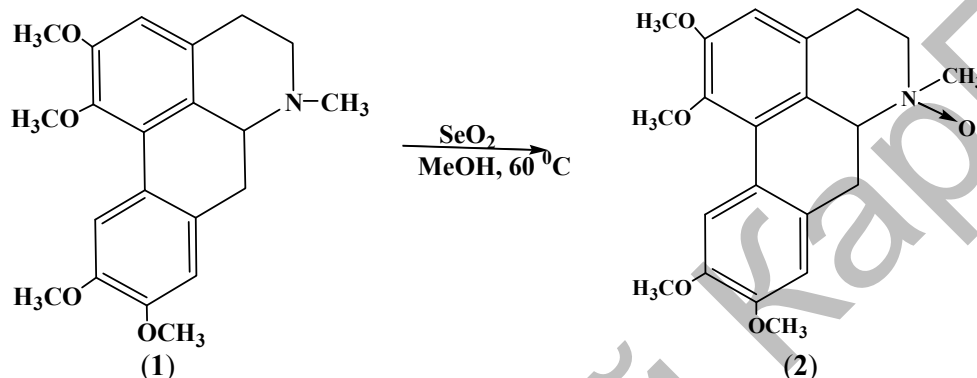
Медицинада жер үсті бөлімін (шөбін) маусым-шілдеде бітеу гүл шығарған кезде жинайды. Өсімдіктің медицинада кеңінен қолданылуының әсерінен және шикізат қорының көп шамада болуына байланысты оның құрамы ерте зерттелінді. Көптеген алкалоидты өсімдіктердің сапалық және сандық құрамы олардың өсу вегетациясына, өсетін жеріне, өсімдік мүшесіне байланысты, сондықтан оның жер үсті бөлігі, тұқымы және тамыры әр түрлі вегетация кезеңіне байланысты әр жерде өскен маралоты өсімдігінің жер үсті бөлігі, тұқымы және тамыры зерттеліп, түрлі типке жататын бірнеше алкалоидтар бөлініп алынған.

Қазіргі уақытта апорфин типті алкалоидтары бар өсімдіктердің 30 тұқымдастығына жататын бірнеше түрлері зерттелген. Олардан бөлініп алынған алкалоидтар дәрілік препараттар ретінде, мысалы, жөтелге, тері ауруларына қарсы емдеуге қолданылады. Өсімдік құрамында кездесетін апорфинді глауцин алкалоиды негізінде алынған глауцин гидрохлориді және глауцин гидробромиді дәрілік препарат ретінде антихолинэстеразды әсерімен миопатия және миастения ауруларын емдеуге қолданылады. Папаверин гидрохлориді тонусты төмендетеді және спазмолитті белсенділікке ие, оның улы-

лық дозасы аритмияға әкеледі. Медицинада папавериннің спазмолитикалық әсерлі синтетикалық аналогтары (но-шпа, дибазол, тиорен, апрорен) кеңінен қолданылады.

Глауцин алкалоиды (1) жануарларда дірілдеп-қалшылдау эпилептикасын тоқтатуға әлсіз наркоз туғызады, әрі жүрек-қан тамырларына депрессивті әсер етеді. Глауцин алкалоиды (1) негізінде алынған глауцин гидрохлориді пульмунологиялық ауруларға: асқын бронхит, өкпе абсцесінде, өкпенің фиброзды-милы туберкулезінде, экссудативті плевритте қолданылады.

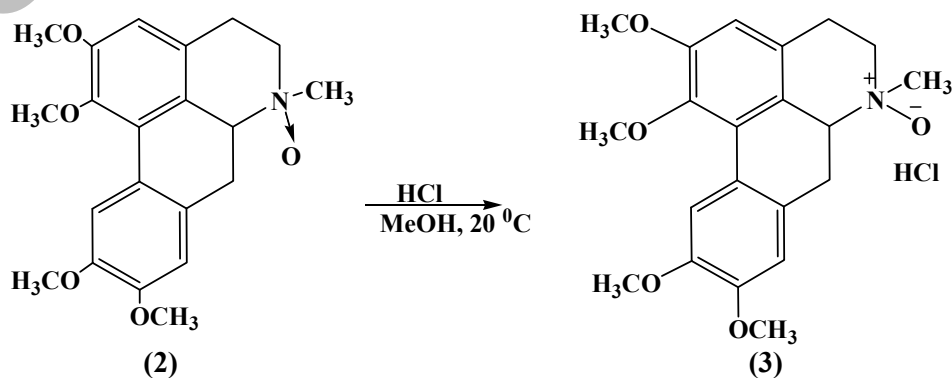
Глауцин алкалоиды сасық маралоты (*Thalictrum foetidum* L.) өсімдігі құрамынан бөлініп алынды. Алғаш рет глауцин молекуласын (1) 1:3 моль шамасында селен қос тотығымен метанолда әрекеттестіргенде, балқу температурасы 179–182 °С, шығымы 75 %, хлороформда, спиртте жақсы еритін ақ түсті ұнтақ зат — глауциннің N-оксид (2) туындысы синтезделінді [8].



(2) қосылыстың УК-спектрінде 280, 286, 316, 345 ( $\lg \epsilon$  4,04, 4,24, 4,36, 4,82) жұтылу жолақтары байқалады. (2) қосылыстың ИҚ-спектрінде 3000, 2958 аймақтарында  $\text{OCH}_3$  тобының валенттік тербелісі, 2824 аймақтарында ( $-\text{C}-\text{C}-$  және  $-\text{C}=\text{C}-$ ) байланыстарының валенттік тербелістері, 1717 ( $\text{N}-\text{O}$ ) тобына тән сіңірілу жолақтары байқалады. (2) қосылыстың  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрінде 2,49 м.ү. аймағында (H-5) протонның сигналы ССӘК 11,9 Гц, 2,55 м.ү. облысында  $\text{N}-\text{CH}_3$  тобының протоны синглет түрінде байқалады. 3,59, 3,80, 3,81, 3,85 м.ү. аймақтарында төрт метокситоптарының синглетті сигналдары, ароматты сақина протондары 6,80, 6,97, 7,85 м.ү. облыстарында (H-3, H-8, H-11) көрінуімен сипатталады.

(2)  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрінде (C-1) атомы  $\Delta\delta$  1,59 м.ү. шамасына синглет түрінде әлсіз өріске жылжиды. (C-1a) атомының синглетті сигналы  $\Delta\delta$  1,32 м.ү. күшті өрісте көрінеді. (C-3a) атомы сигналы 127,6 м.ү. аймағында синглет түрінде байқалады. (C-5) атомы  $\Delta\delta$  5,56 м.ү. шамасына күшті өріске триплет түрінде жылжиды.  $\text{N}-\text{CH}_3$  тобының атомы  $\Delta\delta$  1,26 м.ү. шамасына күшті өріске кватрет түрінде байқалады. (C-6a) атомы 63,10 м.ү. аймағында дублет түрінде әлсіз өріске ығысады. (C-7) атомы  $\Delta\delta$  0,43 м.ү. шамасына триплет түрінде әлсіз өріске жылжиды. Ароматты сақина атомдары (C-3, C-8, C-11) дублет түрінде 110,30, 111,90, 113,30 м.ү. аймақтарында дублет түрінде байқалады. 59,50, 57,23, 57,45, 58,00 м.ү. аймақтарында метокситоп атомдарының ( $\text{O}(1)\text{CH}_3$ ), ( $\text{O}(2)\text{CH}_3$ ), ( $\text{O}(9)\text{CH}_3$ ), ( $\text{O}(10)\text{CH}_3$ ) кватретті сигналдары байқалады (кестені қара).

Глауцин алкалоидының N-тотығына концентрленген тұз қышқылымен әрекеттестіру арқылы сәйкес жаңа туынды — глауцин N-тотығының гидрохлориді (3) түзілді, балқу температурасы 238–240 °С, шығымы 92,5 %, ЖЭСҚ 91,30 %.



(3) ИҚ-спектрінде 2846, 2584 ( $-C=C-$ ,  $-C-C-$ ), 1705 ( $N-O$ ), 1600 ( $C-Ar$ ), 854, 767 ( $Cl$ ) топтарға сәйкес жұтылу жолақтары көрінеді.

(3)  $^1H$  ЯМР-спектрінде (H-5) сигналы әлсіз өрісте 2,55 м.ү. триплет-дублет ( $J = 11,9, 3,8$  Гц) түрінде,  $N-CH_3$  тобының протоны сигналы  $\Delta\delta$  0,49 м.ү. облысында синглет түрінде байқалады. (H-4) протон сигналы дублет-дублет түрінде 3,05 м.ү. облыстарында байқалады. 3,65 м.ү. аймақтарында H-6a дублет-дублетті сигналдары көрінеді.  $1-OCH_3$  метил тобы протонының сигналы 3,77 м.ү. аймағында, 3,80, 3,83, 3,86 м.ү. аймақтарында (2-,9-,  $10-OCH_3$ ) бір протонды синглетті сигналдары көрінеді. Ароматты протондар (H-3, H-8, H-11) сигналдары 6,67, 7,01, 7,88 м.ү. облыстарында синглет түрінде байқалады.

(3) ЯМР  $^{13}C$ -спектрінде (C-1) атомының синглеті  $\Delta\delta$  1,79 м.ү. шамасына әлсіз өріске ығысады. 125,9 м.ү., 120,4 м.ү. аймақтарында (C-1a) және (C-16) атомдарының синглетті сигналдары көрінеді. (C-4) атомы  $\Delta\delta$  8,6 м.ү. шамасына күшті өріске триплет түрінде ығысады. (C-5) атомы  $\Delta\delta$  5,74 м.ү. шамасына кuartет түрінде әлсіз өрісте триплет түрінде байқалады.  $N-CH_3$  атомы  $\Delta\delta$  1,54 м.ү. шамасына кuartет түрінде әлсіз өріске жылжиды. 27,2 м.ү. аймағында (C-7) атомының триплеті сигналы күшті өріске ығысады. 60,6 м.ү., 56,8 м.ү., 56,95 м.ү., 57,85 м.ү. аймақтарында сәйкес ( $O(1)CH_3$ ), ( $O(2)CH_3$ ), ( $O(9)CH_3$ ), ( $O(10)CH_3$ ) атомдарының кuartет түріндегі сигналдары байқалады. Ароматты сақина атомдары (C-3, C-8, C-11) сәйкес 110,5 м.ү., 111,7 м.ү., 112,6 м.ү. аймақтарында дублет түрінде байқалады (кестені қара).

К е с т е

Глауцин N-оксиді (2) және глауцин N-оксидінің гидрохлориді (3) туындыларының  $^{13}C$  ЯМР-спектрінің мәліметтері, 125,76 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  (м.ү.)

С атомдарының номері	(2)	(3)
C-1	145,5 с	145,7 с
C-1a	125,5 с	125,9 с
C-16	127,0 с	120,4 с
C-2	152,2 с	150,9 с
C-3	110,3 д	110,5 д
C-3a	127,6 с	123,7 с
C-4	27,6 т	20,3 т
C-5	47,5 т	68,8 т
C-6a	63,1 д	80,90 д
C-7	34,7 т	27,2 т
C-7a	130,1 с	123,95 с
C-8	111,9 д	111,7 д
C-9	147,2 с	148,6 с
C-10	147,5 с	147,5 с
C-11	113,3 д	112,6 д
C-11a	125,6 с	121,7 с
$N-CH_3$	42,50 к	45,3 к
$O(1)-CH_3$	59,5 к	60,6 к
$O(2)-CH_3$	57,23 к	56,8 к
$O(9)-CH_3$	57,45 к	56,95 к
$O(10)-CH_3$	58,0 к	57,85 к
$CH_2Cl$	-	-

Глауцин N-оксидінің биологиялық белсенділігін зерттеу нәтижесінде оның өте жоғары фагоцитозстимулдеуші қасиет көрсететіндігі анықталды. Келешекте иммуномодулятор ретінде қолданылуға перспективті болып табылады.

#### Эксперименттік бөлім

Балқу температурасы «Boethius» аспабында анықталды. ИҚ-спектрі Фурье-спектрофотометрінде «Vektor-22» КВг-мен түсірілді. ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ -спектрлері «Bruker AC-200» [жұмыс жиілігі 200,13 ( $^1H$ ) және 50,32 МГц ( $^{13}C$ )] және «Bruker DRX 500» [жұмыс жиілігі 500,13 ( $^1H$ ) және 125,76 МГц ( $^{13}C$ )] 5 %-ды  $CDCl_3$  немесе  $CD_3OD$  ерітінділерінде түсірілді. ЯМР  $^1H$  және  $^{13}C$ -спектрлеріндегі сигналдар

корреляционды спектроскопия  $2D^{1}H-^{1}H$  COSY,  $2D^{13}C-^{1}H$  (HC-COSY 125Гц, COLOC 10 Гц) қолдану арқылы жасалынды.

#### Глауцииннің N-оксид туындысының синтезі

0,05 г (0,14 ммоль) глауцинді 10 мл метанолда ерітіп артық мөлшерде 0,0468 г (0,42 ммоль) се-лен қос тотығын қосып, реакциялық қоспаны 7 күн бойы 25–30 °С температурада жүргізді. ЖҚХ хлороформ–этанол (3:2) қатысында жүргізілді. Реакциялық қоспа еріткіші роторлық буландырғышта айдалып, түзілген өнім кептірілді.

*Глауцииннің N-оксиді, 1,2,9,10-тетраметокси-6-метил-5,6,6а,7-тетрагидро-4Н-добензо[de,g]хинолин N-оксиді:* құрамы  $C_{21}H_{25}NO_6$ ; 371,43, балку температурасы 179–182 °С, шығымы 75 % (0,075 г), ақ түсті ұнтақ зат, хлороформда және спиртте жақсы ериді. ЖЭСХ: өнім тазалығы 98,6 %. ИҚ-спектрі (КВг,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3000, 2958, 2824, 1717 (N–O), 1623 (C–N), 1596, 1511, 1463, 1445, 1392, 1332, 1298, 1259, 1228, 1200, 1161, 1121, 1100, 1085, 1030, 1001, 950, 846, 806.  $^1H$  ЯМР-спектрі (500 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.ү.): 2,49 (т.д., 1H, H-5,  $J_{gem}=11,9$ ,  $J=3,8$ ); 2,55 (с., 3H,  $NCH_3$ ); 2,75 (т., 1H, H-7,  $J_{gem}=14,3$ ), 2,63 (д.д., 1H, H-4,  $J_{gem}=16,5$ ,  $J=3,8$ ); 2,97 (м., 3H, H-6a); 3,59 (с., 3H, 1- $OCH_3$ ); 3,80 (с., 3H, 2- $OCH_3$ ); 3,81 (с., 3H, 9- $OCH_3$ ); 3,85 (с., 3H, 10- $OCH_3$ ); 6,8 (с., 1H, H-3); 6,97 (с., 1H, H-8); 7,85 (с., 1H, H-11).

#### Глауцин N-оксид гидрохлоридінің синтезі

0,05 г (0,13 ммоль) глауцин N-оксиді 5 мл метанолда ерітілді, оған 0,016 мл (0,65 ммоль) концентренген тұз қышқылы қосылды. Реакциялық қоспа бөлме температурасында 8 сағ бойы араластырылды. Ерітінді айдалып, балку температурасы 238–240 °С, шығымы 92,5 %, ЖЭСХ 91,30 %, кристалды зат бөлініп алынды.

*1,2,9,10-тетраметокси-6-метил-5,6,6а,7-тетрагидро-4Н-добензо[de,g]хинолин N-оксид гидрохлориді:* ИҚ-спектрі (КВг,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3411, 2930, 2846, 2584 (–C=C–, –C–C–), 1705 (N–O), 1600, 1597, 1579, 1463, 1422, 1396, 1254, 1171, 1042, 990, 935, 854, 767, 604.  $^1H$  ЯМР спектрі (400 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.ү.): 2,05 (с., 1H,  $OHC1$ ), 2,55 (т.д., 1H, H-5,  $J_{gem}=11,9$ ,  $J=11,9$ ,  $J=3,8$ ); 2,79 (с., 3H,  $NCH_3$ ); 2,75 (т., 1H, H-7,  $J_1=14,3$ ,  $J_2=1,0$ ); 3,05 (д.д., 1H, H-4,  $J_1=16,5$ ,  $J_2=3,8$ ); 3,65 (д.д., 1H, H-6a); 3,77 (с., 3H, 1- $OCH_3$ ); 3,80 (с., 3H, 2- $OCH_3$ ); 3,83 (с., 3H, 9- $OCH_3$ ); 3,86 (с., 3H, 10- $OCH_3$ ); 6,67 (с., 1H, H-3); 7,01 (с., 1H, H-8); 7,88 (с., 1H, H-11).

#### References

1. Gazaliev A.M., Zhurinov M.Zh., Fazylov S.D. New bioactive derivatives of alkaloid. — Almaty: Gylym, 1992. — 208 p.
2. Henry T.A. Chemistry of plant alkaloid. — M.: GosNTIHL, 1956. — 904 p.
3. Shakirov R., Telezhenetskaya M.V., Bessonova I.A. Alkaloids. Plants. Structure. Properties // Chemistry natural comp. — 1996. — № 1–6. — P. 118; № 2. — P. 224; № 3. — P. 410; № 4. — P. 615; № 5. — P. 761; № 6. — P. 957.
4. Results of research of alkaloid plants / Ed. by Aripov H.N. — Tashkent: FAN, 1993. — 312 p.
5. Atta-ur-Rahman M. Iqbal Choudhary Isoquinoline alkaloids // Natur. Prod. Repots. — 1997. — Vol. 14. — № 27. — P. 191–2002.
6. Chemistry of natural and synthetic biologically active compounds (structure, transformations and properties) // Science tr. IHN MEN RK. — 2001. — Vol. 76. — 25 p.
7. Mashkovsky M.D. Medical drugs. — M.: Medicine, 1984. — 1, 2 part.
8. Mukusheva G.K., Turmukhambetov A.Zh., Nurtazina Zh.K. et.al. About synthesis of N-oxide glaucine and its picrate // Abstracts. XVIII Mendeleev congress in general and applied chemistry, devoted to 100 anniversary of Mendeleev congresses. — M., 2007. — P. 349.