

ЎЗБЕКИСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ЖОҚАРЫ ҲӘМ ОРТА АРНАЎЛЫ
БИЛИМЛЕНДИРИЎ МИНИСТРЛИГИ
БЕРДАҚ АТЫНДАҒЫ ҚАРАҚАЛПАҚ МӘМЛЕКЕТЛИК
УНИВЕРСИТЕТИ

УЛЫЎМА ҲӘМ ОРГАНИКАЛЫҚ ХИМИЯ КАФЕДРАСЫ

Қолжазба ҳуқықында
УДК 542.91:547.94:551.94

ТИЛЕЎНИЯЗОВА АМАНГУЛ АБАТОВНА

ЛУПИНИН АЛКАЛОИДЫ ЭПИЎАЙЫ ЭФИРЛЕРИНИҢ
СТРУКТУРА-ФУНКЦИОНАЛЛЫҚ ХАРАКТЕРИСТИКАЛАРЫ

5A140501 – Химия

Магистр академиялық дәрежесин алыў ушын

ДИССЕРТАЦИЯ

МАК да жақлаўға рухсат

Магистратура бөлими баслығы:

доц. А.Гулимов

Кафедра баслығы:

доц. К.К.Утениязов

Илимий басшы:

х.и.к., доц. М.Қ.Алланиязова

НӨКИС-2015 ж

ЎЗБЕКИСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ЖОҚАРЫ ҲӘМ ОРТА АРНАЎЛЫ
БИЛИМЛЕНДИРИЎ МИНИСТРЛИГИ

БЕРДАҚ АТЫНДАҒЫ ҚАРАҚАЛПАҚ МӘМЛЕКЕТЛИК
УНИВЕРСИТЕТИ

**Магистратура
бөлими**

Магистрант:
Тилеўниязова Амангүл Абатовна

Кафедра:
Улыўма хәм
органикалық химия

Илимий басшы:
химия илимлери кандидаты, доцент
Алланиязова Мапруза Кдырбаевна

Оқыў жылы:
2013-2014/2014-2015

Қәнигелиги:
5A140501 – Химия (*илим бағдарлары бойынша*)

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯ АННОТАЦИЯСЫ

Изертлеўдиң тийкарланыўы хәм актуаллығы: Хәзирги заман биоорганикалық химия, тәбийғый хәм физиологиялық актив затлар химиясы пәниниң актуаль мәселелериниң бири синтезленген бирикпелердиң химиялық структурасы менен биологиялық активлиги арасындағы өз-ара байланысты үйрениўден ибарат.

Изертлеў объекти хәм предмети: Алкалоидлар. Лупинин алкалоидының N-β-оксиэтилморфолин, N-β-оксиэтилпиперидин хәм N-β-оксипропилморфолин, N-β-оксипропилпиперидинли эфирлери менен олардың сәйкес келиўши дииодметилатлары.

Изертлеў темасы бойынша әдебиятлар түсindirмеси (анализи);
Соңғы ўақытлары холинэсткраза ферментиниң қайтымлы ингибиторлары медицина тараўында дәрилик препаратлар сыпатында миостения, глаукома, ләң, неврит т.б. кеселликлерди емлеўде кеңнен қолланылады. Сондай ингибиторлардың қатарында галантамин алкалоиды

болып, өсімлик құрамынан ажыратып алынған муғдары медицина тараўында оған болған талапты толық канаатландырмайды. Сол себептен галантамин алкалоидының басқа орынбасарларын, аймағымызда өсетуғын ийтсигек (*Anabasis arylla*) өсімлиги құрамынан ажыратып алынған лупинин алкалоиды тийкарында алынған бирикпелер арасынан излеп табыў мақсетке муўапық. Әдебий мағлыўматлардан белгили лупининниң өзи антихолинэстеразалық активликке ийе алкалоид болып табылады.

Жумыстың мақсети хәм ўазыйналары; Лупинин алкалоидының сәйкес модификациясы арасынан симметриясыз дүзилисти пайда етиўши эпийўайы эфирлерин синтезлеў хәм қәсийетлерин үйрениў

Изертлеўдиң тийкаргы мәселелери хәм болжаўлары;

- *Лупинин алкалоиды туўындыларының синтези ҳаққындағы әдебий дереклерди системаластырып, шолыў жасаў.*
- *Лупининниң N-β-оксиэтилморфолин, N-β-оксиэтилпиперидинли хәм N-β-оксипропилморфолин, N-β-оксипропилпиперидинли симметриясыз эпийўайы эфирлери менен дийодметилатларының синтезлеў.*
- *Алынған бирикпелердиң структурасын, физика-химиялық қәсийетлерин үйрениў.*
- *Алынған бирикпелердиң антихолинэстеразалық активлигин анықлаў.*

Илимий жаңалығы; Изертлеў нәтийжесинде лупинин алкалоидының гетероаминоспиртлер болған этил-, изопротил-пиперидинли (2) хәм этил-, изопротил-морфолинли (2) эпийўайы эфирлери менен олардың сәйкес келиўши дийодметилатлары (4), жәми 8 бирикпе синтезленди.

Изертлеўде қолланылған методика; Магистрлик диссертация жумысында химиялық синтез усылларын, физика-химиялық, химиялық изертлеў усыллары (ИК, ПМР-спектроскопия, рефракция, айдаў, органикалық ериткишлерди тазалаў, хроматографиялық усыллардан - жука

катламлы хроматография, қағаз хроматографиясы, колонкалы хроматография) қолланылды.

Изертлеу нәтижелерінің теориялық хәм әмелий әҳмийеті;
лупининнің этил туұындыларының изопропилли туұындыларға өткендеги структура-функционаллық өзгерислери үйренилди. Лупинин алкалоидының ацикклик аминоспиртлер менен синтезленген туұындылары арасынан организмдеги ферментатив катализге қатнасыушы ***гидролаза*** ферментинің ўәкиллери ***ацетилхолинэстераза*** менен ***бутирилхолинэстеразалардың*** тәсирин ўақтынша тосыушы қайтымлы ингибиторлар табылған. Сонлықтанда лупинин туұындылары структурасына гетероциклик аминоспиртлер қалдығын киритиў арқалы және пиперидин сақыйнасына екинши гетероатомды – кислородты киритиў (морфолин мысалындағы) структура функционаллық өзгерислерди изертлеу теориялық жақтан үлкен әҳмийетке ийе. Бул қатар бирикпелерди медицина тараўында айырым кеселлерди даўалаўда, хирургия әмелиятында аўырыў қалдырыўшы препаратлар сыпатында қолланған.

Жумыстың апробациясы: Жумыс нәтижелери университет жас алымлары менен магистрларының илимий мийнетлери топламында (Нөкис, ҚМУ. 2015ж), «Проблемы рационального использование и охрана биоресурсов Южного Приарала» атамасындағы V – халықаралық илимий-әмелий конференцияда (Нукус, 11-13 июля, 2014) баян етилди.

Диссертация көлеми хәм структурасы:

Жумыстың улыўма көлеми 69 бет. Онда: кирисиў, әдебий шолыў, алынған нәтижелер жуўмағы, тәжирийбе бөлими, жуўмақ хәм пайдаланылған әдебиятлар дизиминен ибарат. Пайдаланылған әдебиятлар саны 32

Илимий басшы:

Алланиязова М.Қ.

Магистрант:

Тилеуниязова А.А.

THE ANNOTATION OF THE DISSERTATION FOR THE MASTER
DEGREE

THE ANNOTATION OF THE DISSERTATION FOR THE MASTER
DEGREE

Theme: *To learn the synthesis and peculiarities of some dicarbonate acid, aminobutyl ethers.*

Introduction: *Urgent issue: Nowadays bioorganic chemistry is urgent issue is to learn the article of their changing physiological influence of synthesis combination.*

With this aim synthesis natural organic combination is modification is widely being used in the national economy. They have been used to lose biological stimulator agriculture plants wreckers with the biological way as a foroman in medicine it is used as a medical supply to vaccinate against diseases. In surgery as the dicarbonate acid ether's is widely used and it is based to stop nerve impulse through ... for a short time. This combination is influence is carried out with the system of ferments in living organism. Important ferment for this existence is cholinestrase and it is important check the nerve impulse.

The aim of the work: *Some of the alifatic dicarbonate aminobutyl ether is synthesized and learned their influence to the cholinestrase ferments.*

Object of the work: *Alifatic dicarbonate acids: glutar, adipic, azelaic and sebacinic acid is piperidinbutyl with the bis-ethers synthesized. In total 8 combinations synthesized combinations corresponding to diethylates are taken.*

Taken combinations structures confirmed with the UV- PMR- spectrums.

Scientific novelty and importance: *Dicarbonate acid is piperidinbutyl bis ether is and their suitable dichlorides and diethylates are synthesized. Total 8 combinations.*

Aprobation of the work: The results of the work are in the scientific works collection of university is young scientists and madter is (Nukus. KSU 2015).

«Problems of rational use and protection of biologicfl resources of southern Aral sea region» V International Scientific-Practicfl Conference (11-12 july 2014, Nukus, Uzbekistan) gave an account.

Publication: According to the dissertation materials 2 cientific statements shesis went out of print.

Dissertation volume and structure: Works total volume consists of 66 ages, 6 cages, 10 pictures. Also it consists of introduction, main part, conclusion and recommended literature.

Main part consists of 3 parts 1chapter includes literary information according to the theme, 2 chapter includes analyze results taken from the experiment, 3 chapter is the experience chapter, it consists methods of synthsesizing identification and methods of defining the activity of fermentativ. Recommended literatures number 32.

Supervisor:

Allaniyazova M.K.

Master student:

Tileuniyazova A.A.

Мазмуны

Кирисиў	8
I.БАП. Әдебий шолыў.	12
I.1. Холинэстеразалар хәм холинорецепторлар хакқында улыўма түсиник.	12
1.2. Anabasis arylla өсимлигинен лупинин алкалоидын ажыратып алыў усыллары.	32
1.3. Лупинин алкалоиды туўындыларының синтези, структурасы хәм кәсийетлери.	35
II. БАП. Алынған нәтийжелерди талықлаў.	47
II.1. Реакцияға кирисиўши затлар синтези	47
II.2. Реакция өнимлери синтези	49
1.3. Лупининниң гетероциклли аминоспиртлер менен эфирлериниң антихолинэстеразалық активлиги.	50
III. БАП. Тәжирийбе бөлими.	53
III.1. Изертлеў объекти хәм усыллары	53
III.2.1. Лупининди ажыратып алыў.	61
III.2.2. Бромлупинин синтези	62
III.2.3. N-β-оксипропилпиреридин	62
III.3. Лупининниң эпиўайы эфирлери синтези	63
III.4. Лупининниң эпиўайы эфирлериниң антихолинэстеразалық активлигин анықлаў.	64
Жуўмақ.	66
Пайдаланылған әдебиятлар дизими	67

КИРИСИЎ

Теманың тийкарланыўы ҳәм актуаллығы: Өзбекистан Республикасының Конституциясы, «Кадрлар таярлаўдың миллий бағдарламасы ҳаққында»ғы, «Билимлендириў ҳаққында»ғы, «Жасларға тийисли мәмлекет саясатының тийкарлары ҳаққында»ғы ҳәм «Хабар еркинлиги принципери ҳәм кепилликери ҳаққында»ғы нызамлар, «Жаслар жылы», «Наўқыран әўлад жылы» мәмлекетлик бағдарламалары, елимизде 2011-жыл май айындағы Президентимиздиң №1533 санлы қарарында, сондай-ақ Өзбекистан Республикасы Министрлер кабинетиниң 2015 жыл март айындағы 36 қарары менен «Магистрлар ҳаққындағы реже» де белгиленгениндей Жоқары оқыў орынларында материаллық-техникалық базаны жақсылаў ҳәм жоқары дәрежели қәнийгелерди таярлаў бойынша шара ҳәм илажлар көрсетилген еди. Президентимиздиң №1533 санлы қарарында көрсеткениндей 2012 – жылдың 16-17 феврал күнлери «Билимли ҳәм ақыл зақайатлы жетик әўладларды тәрбиялаў елимизди турақлы раўажландырыўдың ҳәм модернизациялаўдың тийкары» атамасындағы, 2014 жыл 15-17 май күнлери Самарқанд қаласында өткерилген «Орта Азия ойшылларының илимий мийраслары» атамасындағы халық-аралық конференцияның өткерилиўинде де үлкен мәни бар.

Өзбекистан Республикасының (2014 жыл) Конституциясының 50-статьясында көрсетилгениндей «Пухаралар қоршаған орталыққа зыян жеткермеген ҳалда қатнаста болыўға мәжбүр» деп жазылған [1-7].

Ҳәзирги заман биоорганикалық химия, тәбийғый ҳәм физиологиялық актив затлар химиясы пәниниң актуаль мәселелериниң бири синтезленген бирикпелердиң химиялық структурасы менен биологиялық активлиги арасындағы өз-ара байланысты үйрениўден ибарат.

Изертлеў объекти ҳәм предмети: Алкалоидлар. Лупинин алкалоидының N-β-оксиэтилморфолин, N-β-оксиэтилпиперидин ҳәм N-β-оксипропилморфолин, N-β-оксипропилпиперидинли эфирлери менен

олардың сәйкес келиуіші диодметилатлары синтезин, структурасы хәм физика-химиялық қәсийетлерин үйрениуден ибарат.

Изертлеу темасы бойынша әдебиятлар түсіндірмесі (анализи);

Соңғы уақытлары холинэсткраза ферментиниң қайтымлы ингибиторлары медицина тарауында дәрилик препаратлар сыпатында миостения, глаукома, ләң, неврит т.б. кеселликлерди емлеуде кеңнен қолланылады. Сондай ингибиторлардың қатарында галантамин алкалоиды болып, өсимлик қурамынан ажыратып алынған муғдары медицина тарауында оған болған талапты толық қанаатландырмайды. Сол себептен галантамин алкалоидының басқа орынбасарларын, аймағымызда өсетуғын ийтсигек (*Anabasis arylla*) өсимлиги қурамынан ажыратып алынған лупинин алкалоиды тийкарында алынған бирикпелер арасынан излеп табыу мақсетке мууапық. Әдебий мағлыұматлардан белгили лупининниң өзи антихолинэстеразалық активликке ийе алкалоид болып табылады.

Жумыстың мақсет хәм ұазыйпалары; Лупинин алкалоидының сәйкес модификациясы арасынан симметриясыз дүзилисти пайда етиуіші әпиуайы эфирлерин синтезлеу хәм қәсийетлерин үйрениу

Изертлеудің тийкаргы мәселелери хәм болжаулары;

- *Лупинин алкалоиды тууындыларының синтези хәққындағы әдебий дереклерди системаластырып, шолыу жасау.*
- *Лупининниң N-β-оксиэтилморфолин, N-β-оксиэтилпиперидинли хәм N-β-оксипропилморфолин, N-β-оксипропилпиперидинли симметриясыз әпиуайы эфирлери менен диодметилатларының синтези.*
- *Алынған бирикпелердиң структурасын, физика-химиялық қәсийетлерин үйрениу.*
- *Алынған бирикпелердиң антихолинэстеразалық қәсийетин анықлау.*

Илимий жаңалығы; Изертлеу нәтийжесинде лупинин алкалоидының гетероаминоспиртлер болған этил-, изопропил-пиперидинли (2) хәм этил-, изопропил- морфолинли (2) әпиуайы эфирлери

менен олардың сәйкес келиуіші диодметилатлары (4), жәми 8 бирикпе синтезленди.

Изертлеуде қолланылған методика; Магистрлик диссертация жумысында химиялық синтез усылларын, физика-химиялық, химиялық изертлеу усыллары (ИК, ПМР-спектроскопия, рефракция, айдау, органикалық ериткишлерди тазалау, хроматографиялық усыллардан - жука катламлы хроматография, қағаз хроматографиясы, колонкалы хроматография) қолланылды.

Изертлеу нәтийжелериниң теориялық хәм әмелий әҳмийети; лупининниң этил тууындыларының изопротилли тууындыларға өткендеги структура-функционаллық өзгерислери үйренилди. Лупинин алкалоидының ациклик аминспиртлер менен синтезленген тууындылары арасынан организмдеги ферментатив катализге қатнасыушы гидролаза ферментиниң ўәкиллери *ацетилхолинэстераза* менен *бутирилхолинэстеразалар*дың тәсирин ўақтынша тосыушы қайтымлы ингибиторлар табылған. Сонлықтанда лупинин тууындылары структурасына гетероциклик аминспиртлер қалдығын киритиу арқалы және пиперидин сақыйнасына екинши гетероатомды – кислородты киритиу (морфолин мысалындағы) структура функционаллық өзгерислерди изертлеу теориялық жақтан үлкен әҳмийетке ийе. Бул қатар бирикпелерди медицина тарауында айырым кеселлерди даўалауда, хирургия әмелиятында аўырыу қалдырыушы препаратлар сыпатында қолланған.

Жумыстың апробациясы: Жумыс нәтийжелери университет жас алымлары менен магистрларының илимий мийнетлери топламында (Нөкис, ҚМУ. 2013, 2015жж), «Проблемы рационального использование и охрана биоресурсов Южного Приарала» V-межд.научно-практ.конференция (Нукус, 11-13 июля, 2014) баян етилди.

Публикациясы: диссертация материаллары бойынша 2 илимий баянат тезиси баспадан шықты.

Диссертация көлеми хәм структурасы:

Жумыстың улыўма көлеми 69 бет. Онда: кирисиў, әдебий шолыў, алынған нәтийжелер жуўмағы, тәжирийбе бөлими, жуўмақ хәм пайдаланылған әдебиятлар дизиминен ибарат. Пайдаланылған әдебиятлар саны – 32.

Кирисиўде жумыстың тийкарланыўы менен актуаллығы, изертлеў объекти хәм предмети, жумыстың мақсет хәм ўазыйпалары, изертлеўдин тийкарғы мәселелери хәм болжаўлары, илимий жаңалығы, изертлеўде қолланылған методика, изертлеў нәтийжелериниң теориялық хәм әмелий әҳмийети апробациясы, диссертация көлеми хәм структурасы анық көрсетилген.

Биринши бапта темаға байланыслы әдебий мағлыўматлар келтирилген. Онда лупинин алкалоидының өсимликтен ажыратып алыў усыллары, лупинин туўындыларының синтези менен активлиги ҳәққында мағлыўматлар келтирилди.

Екинши бап алынған тәжирийбе нәтийжелерин анализлеўге арналған болып, онда реакцияға кирисиўши хәм реакциядан шыққан затлардың синтези, реакция теңлемелери менен түсиндирилген. Физика-химиялық, антихолинэстеразалық қәсийетлери кестелерде жазылып, анализленди. Алынған бирикпелердиң структурасын ИҚ-, ПМР – спектрлары анализи келтирилген.

Үшинши бап тәжирийбе бөлими болып, онда изертлеў объекти хәм усыллары, реакцияға кирисиўши хәм реакциядан шыққан затлардың алыныў және антихолинэстеразалық активлигин анықлаў методикалары жазылған.

Жумыстың улыўма мазмуны қысқаша жуўмақластырып, системаластырылды.

I. БАП. Әдеби шолыў

I.1. Холинэстеразалар хәм холинорецепторлар ҳаққында улыўма түсиник.

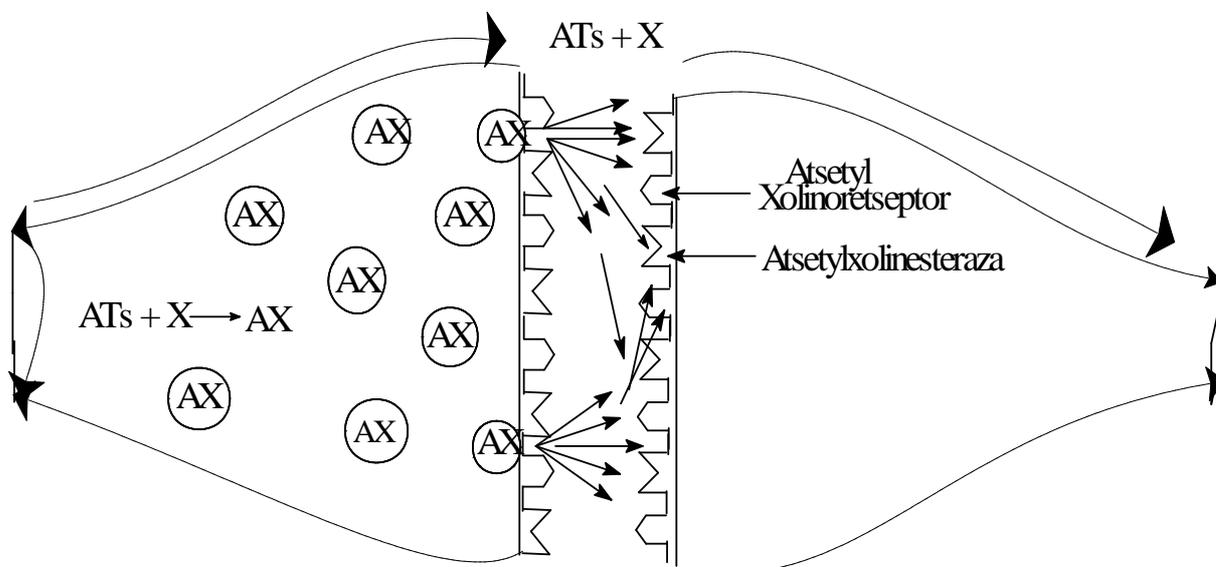
Әдеби мағлыўматлардан бизге белгили, ацетилхолин - нерв клеткаларында постсинаптик мембранасы холинорецепторлары арқалы нерв импульслерин өткереди. Бунда K^+ ионлары клетканың ишине, ал Na^+ ионлары клетканың сыртына қарай синаптик саңлақта өткизиўшеңдик тезлиги күшейеди хәм нерв импульсти өткериўши «натрий - калий» насосы ислеп баслайды [8].

Бизге белгили холинергик система локалланған холинорецептордан, пост- хәм про-синаптик мембранадан турады. Синаптик саңлақта ацетилхолинэстераза хәм ацетилхолин молекуласы жайласқан болады.

Холинэстеразалар тәсир ететуғын барлық химиялық бирикпелер катион азот атомына усас улыўма структураға ийе. Сонлықтанда дәслепки ўақытлары синтетикалық реакцияларды алып барғанда ацетилхолинниң структурасын тийкар етип алған. Себеби медиаторлардың биохимиялық өзгешелиги сонда, ол холинорецепторларға таңлап тәсир етеди.

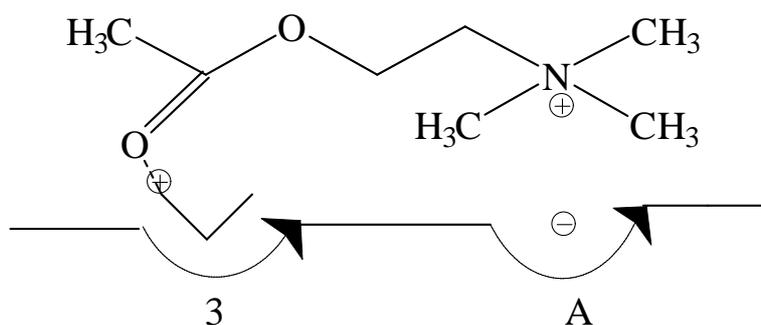
Улыўма қабыл етилген тәртипте нерв импульслерин холинергик система арқалы өткериў механизми төмендеги сүүретте көрсетилген.

Схемада көрсетилгениндей нерв имульслери тәсиринде нерв ақырларынан (аксон) пресинаптик мембрана арқалы синаптик саңлаққа нерв қозыўының медиаторы болған ацетилхолин келип түседи. Олар соңғы клетканың постсинаптик мембранаға жеткен соң ацетилхолин холинорецепторларға тәсир етип «калий – натрий» насосы ислеп баслайды хәм қозыўды инерт ҳалатындағы клеткаға өткереди. Буннан кейин медиатор холинорецептордан кетип ацетилхолинэстераза ферменти тәсиринде гидролизленеди хәм дәслепки ҳалаттағы сирке кислотасы менен холин аминоспиртине айланады.



1-сүүрет. Ацетилхолинниң холинорецепторлар менен өз-ара тәсирлесийү хәм тарқалығын көрсетиўши холинергик синапс схемасы.

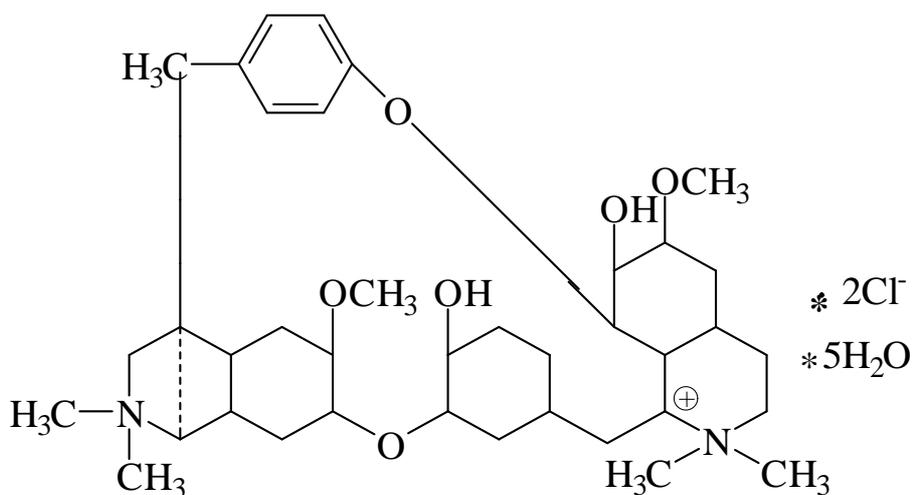
Холинорецептор – бул белоклы тәбиятқа ийе макромолекула болып, курамалы дүзилiske ийе. Кеңисликте бир-биринен анық ажыралып турыўшы еки үлкен орайдан – анион хәм эстериофиль орайлардан куралған. Анион орай дикарбон кислоталарының (глутамин, аспарагин) карбоксилатанионы есабынан пайда болады, ал эстериофиль орай болса курамалы дипол дүзилiske ийе. Бул структуралар бирнеше тәжирийбелерде дәлилленген [9].



2-сүүрет. Ацетилхолинниң холинорецептор менен тәсирлесийү схемасы.

Холинорецепторлардың блокаторлары болған *тубокурарин* т.б. жоқары физиологик тәсирге ийе бирикпелер болып табылады.

Тубокурариннің химиялық структурасына тийкарланып, курарье сыяқлы тәсирге ийе затларды жаратыўда изертлеў жумыслары даўам етпекте.

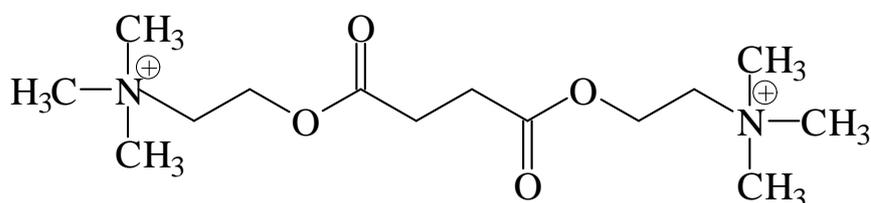


Тубокурарин

Бул бағдарда Н.В.Хромов-Борисов тәрәпинен полиметил-бис-үшметиламмоний қатары бирикпелерин синтезлеп, олардың курарьелик активлиги үйренилди. Бул бирикпелердің ишинде ең активи 10 метилен группасына ийе С-10 болып табылады.

Екинши топар изертлеўшилер: А.Л. Мнджоян тәрәпинен ацетилхолиннің бис-аналогларын синтезлеў бойынша жумыслар алып барылды. Гетероциклик аммоний тутқан ацетилхолин фрагментлерин тутқан миорелаксантлар синтезленди [9].

Буннан басқада ганглиоблокаторлар хәм курарье сыяқлы активликке ийе бирикпелердеги полиметилен шынжырдың узынлығына байланыслы тәсир механизмлери изертленди.

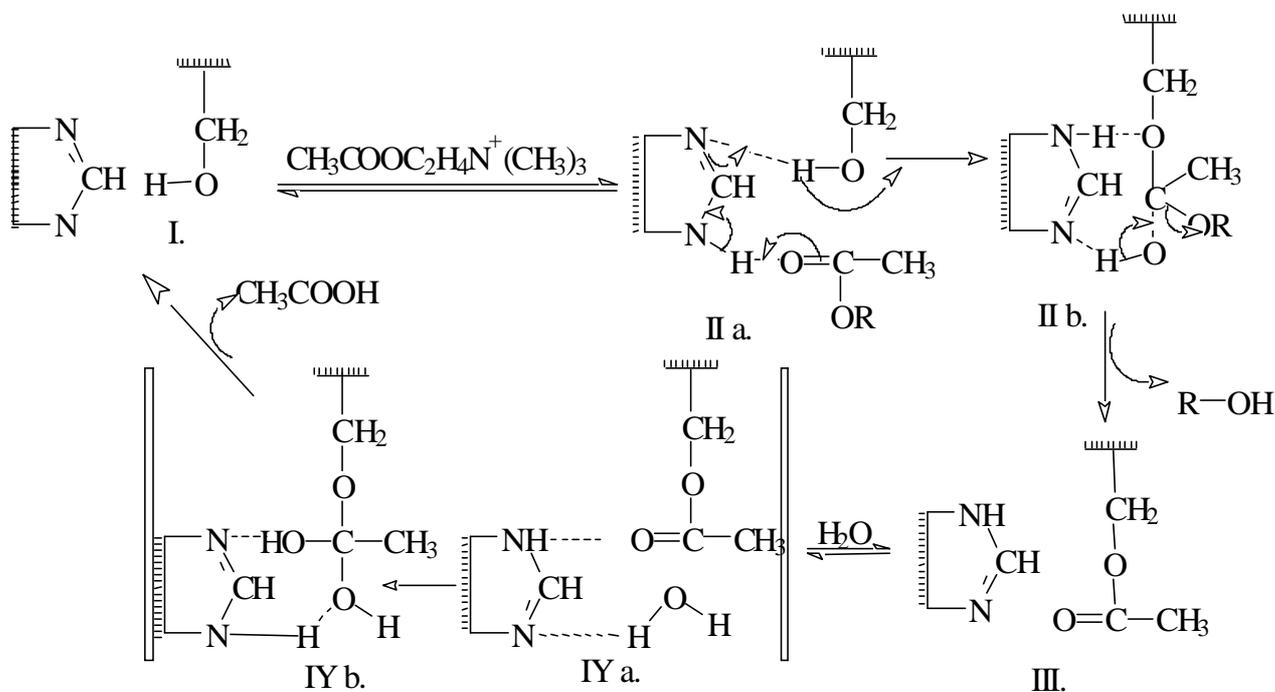


Тейлор өз жұмыстарында пиридин, хиолин, дека-, тетрагидрохиолиннің лаудониннің туындыларын синтезледі. Сондай-ақ атропин, хинуклидин, β -карболин туындылары синтезленседе олардың арасынан жоқары активлік көрсетіуі бирикпелер табылмады.

Эстеразалық катализ процессинің өтиуі бойынша бірқанша изертлеу жұмыстары алып барылды. Солардың ишинде А.П.Бресткин хәм Е.В. Розенгарт тәрәпинен усынылған схема тәжирийбеде дәлилленген [9].

Ацетилхолинди холинэстеразалық гидролизлеу схемасы төмендеги мәниске ийе. Актив жүзениң пайда болыуы субстрат қатнасында әмелге асырылады. Ацетилхолиннің актив жүзде бағытланған сорбциясы дәслеп гистидиннің имидазол сақыйнасындағы имин азоты менен ацетилхолиннің карбонил кислороды арасында водород байланысы пайда болыуы менен басланады. Нәтийжеде азол азотының тийкарлығы артып, гидроксил менен екінши водород байланысты пайда етеди. Бунда серин кислородының нуклеофиллиги кескин артады. Бул жағдай ацетилхолиннің орайлық углерод атомының нуклеофиллигин жеңиллестирип Михаэлистин фермент субстратлы комплексин пайда етеди. Сонлықтанда 8-ағзалы сақыйнада электрон тығызлықтың қайта бөлистирилиуі болып өтеди, нәтийжеде серин гидроксиди бойынша ацетилленген фермент пайда болады. Соңынан суу молекуласының тәсиринде сақыйнаның электрон тығызлығы және қайта бөлистирилип, пайда болған комплекс дәслепки фермент пенен кислотаға тарқалады (3-сүурет).

1965 - жылы А.П.Бресткин хәм Е.В.Розенгартлар холинэстераза (3.1.1.8.) ферментинің катализлениу схемасын ислеп шықты [9].



3-сүүрет. Холинэстеразалық катализ схемасы.

Схемада көрсетілгеніндей (холинэстеразаның табиғый субстраты, $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ формуласына ийе, организмде мембрана арқалы нерв импульслерин тасыушы медиатор хызметин атқарады) бағытланған сорбцияланыуы анион орай менен аммоний группаның өз-ара кулонлық тәсирлесіуі нәтижесінде ацетилхолиндеги карбоксиль группадағы кислород пенен гистидиниң имидазол сақыйнасындағы имин азоты арасында водородлық байланысты пайда етеди. Бул имидазолдың азоль азот атомының тийкарлығын асырады, екиншиден гистидиниң серин менен кеңисликтеги жақынласыуына яғный серинниң гидроксиль менен азоль азоты арасындағы водородлық байланысты пайда етеди (IIa). Нуклеофилликтиң артыуынан реактив формадағы гидроксил группаның бундай көшиуі ацетилхолинниң орайлық углерод атомының электрофиль хұжимин жеңиллестиреди. Булардың бәри фермент-субстрат комплекстиң 8 ағзалы сақыйналы структураны (IIb) пайда етиуіне алып келеди. Илимпазлардың

болжауынша, бул реактив форма болып, Михаэлис комплексинің сорбцион формасы емес деп көрсетеди.

Соңынан электрон тығызлықтың қайта бөлістирилиуі нәтижесінде сақыйнада сериннің гидроксиді менен ацетилленген фермент (III) пайда болады, соңынан суу қатнасында жаңадан, структурасы бойынша Михаэлистің ES комплексине усақ сақыйналы, *ацетилферментгидратлы* комплексти (IV), пайда етеди. Бул жерде электрон тығызлықтың қайта бөлістирилиуінен сирке кислотасы ажыралып, холинэстеразаның актив орайы дәслепки инактив жағдайына (I) өтеди.

Әдебиетларда «структура-активлик» хаққында келтирилген мағлыұматлардың барлығы холинорецепторлардың өз-ара жайласуы, холинорецептордың актив жүзинің дүзилісі хаққындағы теорияны раўажландырыуға тийкар салды.

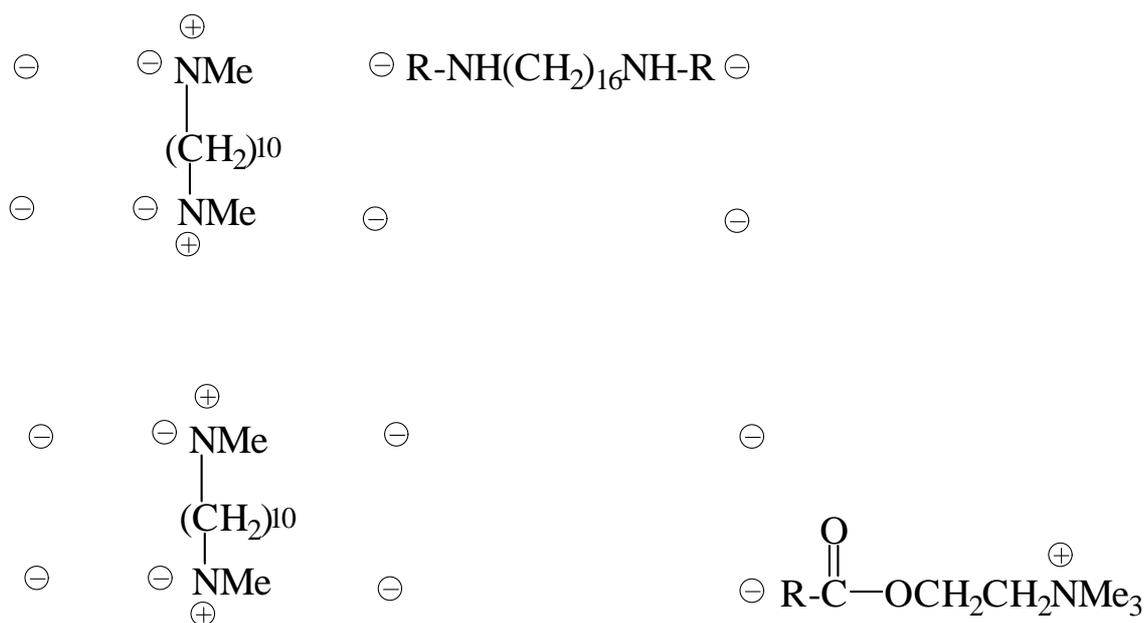
Бул теорияны ең дәслеп Барлоу, М.И.Михельсон, М.Н.Кабачник тәрәпинен іслеп шығылды [9].

Хәрбир төртлемши еки азот атомы арасында 10 хәм 16 атом жайласқан шынжырдан туратуғын бирикпелердің жоқары активликке ийе болуы Барлоу теориясы бойынша: постсинаптик мембранасындағы айырым холинорецепторлардың жайласуы схемасы туўрымүйешлик формасында болып, мүйешлерінде олардың анион пунктлери жайғасады (4 - сүўрет).

Келте тәрәпи 10 атомнан (14Å), ал узын тәрәпи – 16 атомнан туратуғын (20Å) болған айырым холинорецепторлардың жайласуының басқаша варианты квадрат формада болып, оның мүйешлерінде анион пунктлер жайғасқан, квадраттың тәрәплери 10 атомнан, диагоналы болса 16 атомнан турады.

М.Я.Михельсон хызметкерлери менен биргеликте дикарбон кислотасының дихолин эфирлери менен бис-карбомоил холинди изертлеу нәтижесінде төмендеги жуўмаққа келди. Холинорецептив мембранасында айырым холинорецепторлардың биртегис жайласпағаны,

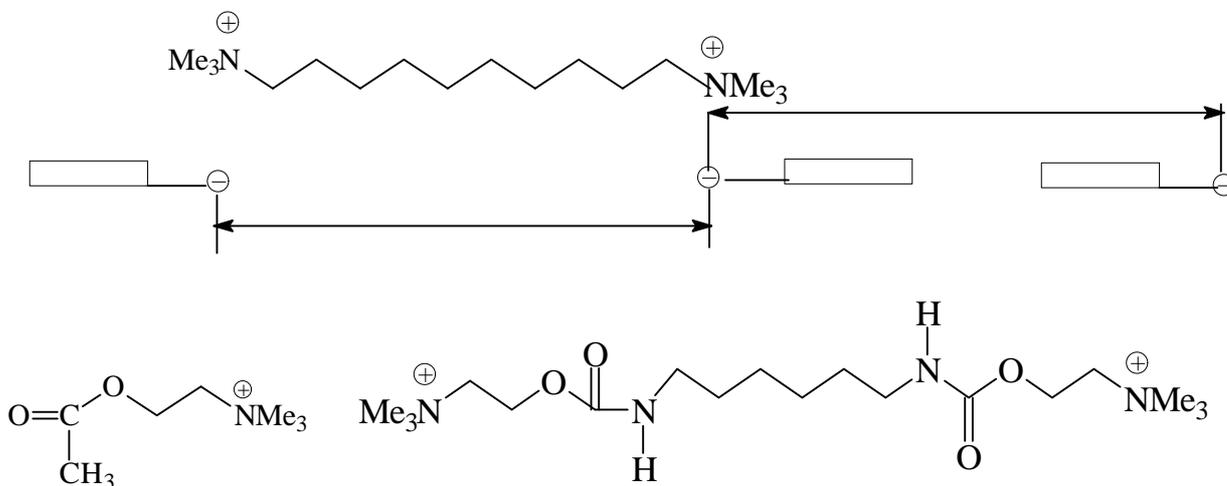
олар олигомер комплекске группаланып айырым рецепторлар ишки тәрәптен белгили тәртипте жайласқан. Олардың жайласыуының еки варианты С-10 хәм С-16 бар. С-10 структура бир-бирине анион участкалары менен қараған еки рецепторлар араласпасынан пайда болады. Хәр анион пункт арасындағы аралық 14Å ға тең.



4-сүүрет. Анион пунктлердин төртмүйешлик, квадрат хәм квадрат диагоналы бойынша жайғасыуы

Декаметоний типиндеги молекула С-10 структурасының еки анион пункти менен тәсирлесийи мүмкин.

С-16 структура болса бир-бирине эстереофиль участкасы менен қараған еки қоңсы рецепторлардан пайда болған. Бул жағдайда анион пунктлер арасындағы аралық 20-22Å ға тең болады. Бундай структура менен имбретил типиндеги молекулалар тәсирлесийи мүмкин (5-сүүрет).



5 - сүўрет. Скелет булшық етлери постсинапстик мембранасында С–10 хэм С - 16 структурасын пайда еткен айырым холинорецепторлардың өз-ара жайласыў схемасы.

Ацетилхолинэстераза бул холинергик системаларда нерв импульсларды тасыўшы медиатор болған ацетилхолинди жоқары тезликте гидролизлеўши фермент болып, көпшилик хайўанлардың нерв тканларында, балықлардың электрик органларында, адам қанының эритроцитлеринде ушырасады. Оның молекулалық массасы 220 мың дальтоннан 1 млн 300 мың дальтонға жетеди.

Холинэстеразаның актив орайы анион хэм эстераз пункттен турады. Анион орай хакқындағы тәжирийбе мағлыўматлары жетерли толық емес. Бирақ бул орайдың дүзилисиниң өзгешелиги субстрат-ингибитор анализ усылы менен түсиндириледі.

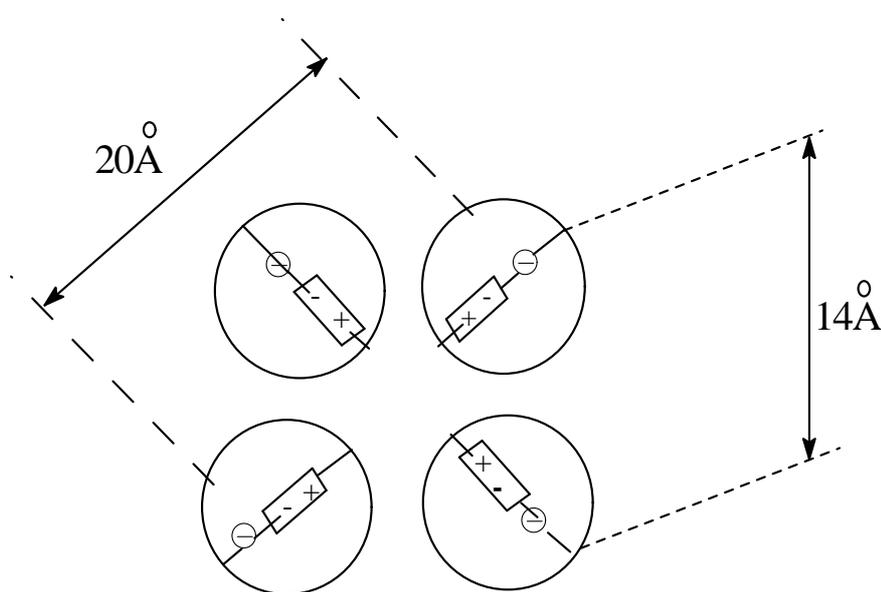
Анион орайдың бар екенлиги ферментке тетраалкил аммоний дузларын тәсир еттиргенде активликтиң тормозланып қалыўы менен түсиндирсе болады. Ацетилхолинэстеразаның еки анион орайдан дүзилгени хэм соның бири аллостерик пункт екенлиги хакқында болжаўлар бар. Екинши анион пункттиң болса, нейтрал рНта ионланған аспарагин ямаса глутар кислотасының шынжырына киретуғын карбоксилат групасы есабынан пайда болған анион екенлиги дәлиленген.

Ацетилхолинэстеразаның эстераза орайы серин аминокислотасынан турады, оны анықлау үшін актив орайды нышанланған ^{32}P изотопы менен фосфориллеу арқалы ферментатив гидролиз қылынады. Соңынан пептидлерди анализлегенде радиоактив метка серин группасының гидроксил топары менен бириккен халда ушырасады.

Н.В.Хромов-Борисов хызметкерлери менен биргеликте холинорецепторлардың тетрамер схемада жайласқан сызықты схемасын усынды (6-сүүрет).

Соңынан М.И.Кабачник тәрәпинен холинорецепторлардың сәйкес жайласқан еки тетрамерден туратуғын октаэдр жайласуы схемасы ислеп шығылды.

Холинорецепторлардың жайласуы хәм дүзилиси теориясына тийкарланып, кейин-ала бирқатар синтез реакциялары, куарарье сыяқты және ганлиоблокаторлық активлик хәққында көплеген жұмыслар исленди. Мысалы: бмс-аммонийли бирикпелерден диколин, гексаметоний, имбретил, димеколин, диколин, тиаметин х.т.б. затлар табылып медицинада кеңнен қоллана баслады. Соның менен қатар бул факторлардың кеңісликтеги изомерия азот атомының гидрофоб қоршалыуы т.б. тәсири болатуғыны анықланды.



6-сүүрет. Тетрамер схема.

Лекин бул жумысларда ең тийкарғысы холинергик системаны кураушы холинэстераза ферментлериниң тәсири есапка алынбаған.

Ферментлердиң активлиги: *орталықтың рНқа, температураға, субстрат концентрациясына, ферментлерди кураушы белок пенен биргеликте белоклы тәбиятқа ийе емес - кофакторлар* яки коферментлер (Me^+ , *қурамалы органикалық бирикпелер*) тәсиринде байланыслы. Ең әхмийетлиси актив орайдың дүзилисине байланыслы.

Ферментлерде үш түрли орайлар бар: *Актив, Субстрат* хәм *Аллостерик орайлар*. Булар бир-биреуи менен байланыслы ҳалда ҳәрекет етеди.

Кофакторлар әдетте термостабиль, лекин көпшилик ферментлер қыз-дырғанда олардың активлиги жоғалады. Кофакторларды ферментлерден диализлеп, ажыратып алыу мүмкин, лекин айырым кофакторлар фермент белогинен ковалент байланысқан болады. Бундай коферментти - ферменттиң *простетик группасы* деп, ал ферментлердиң кофактор менен болған тәбийғый комплекси *холофермент*, ал кофактор ажыратып алынғаннан соңғы қалған актив емес белокты - *апофермент* деп атайды.

Кофактор қурамындағы металл ионлары төмендеги функцияларды атқарады: Ол *фермент-субстратты* байланыстырыушы “*көпирише*”ге айланып, координацион комплекс пайда етиуи мүмкин. Екиншиден, ол тиккелей каталитик функцияны атқарыуыда мүмкин. Мысалы: *каталазадағы* (водород пероксидин каталитик тарқатыушы фермент) темир атомы каталитик орай сыпатында роль атқарады. Сондай-ақ коферментлер электронларды хәм айырым атом яки функциональ группаларды ферментатив реакциялар нәтийжесинде бир түрден екинши бир бирикпелер арасында тасыушы хызметинде атқарады (1 - кесте).

Ферментлер активлигине рН тың тәсири. Баска белоклар сыяқлы ферментлерде бирқанша ионланған группаларға ийе. Бундай

группалардың ионлануы жағдайының рНқа байланыссы өзгеріуі ферменттің активлігіне күшлі тәсір көрсетеді. Әсіресе бул жағдай катализге қатнасушы ямаса субстрат байланысына иіе группаларға тийісі. Хәр бір ферменттің катализлеу реакциясының максимум тезлігін (оптимум рН) белгілеуші рНқа иіе (2-кесте).

Кестеден көрініп тұрғанындай, пепсин үшін рН = 1,5 болса плазманың силтили фосфатазасы үшін 9-10 ға тең, айырым ферментлер нейтраль оптимум рНқа иіе.

1 - кесте

Коферментлердің биокаталитик тасуы функциясы

т/с	Тасушы группалар	Кофермент
1	Водород атомы (e ⁻)	Никотинамидадениндинуклеотид
2	- “-	Никотинамид адениндинуклеотидфосфат
3	- “-	Флавинмононуклеотид
4	- “-	Флавинадиндинуклеотид
5	- “-	КоферментQ
6	Альдегидлер	Тиаминпирофосфат
7	Ациль группасы	Липоамид
8	- “-	Кофермент А
9	Алкіл группасы	Кобамид коферменти
10	СО ₂	Биоцитин
11	-NH ₂	Пиридоксалфосфат
12	Метил-, метілен-, формиль- группалары (формиминлер)	ТГФК- коферменти

Ферментлер активлігіне температураның тәсірі.

Вант - Гофф нызамы бойынша: «Химиялық реакцияның тезлігі температураны хәр 10°Сқа көтергенде 2-4 есе артады», (коэффициент – Q₁₀).

Бул қағыйда ферментатив реакциялар ушында орынлы, тек бунда температураның шекленген (40 - 50°C) муғдары қабыл етиледі. Себеби жыллылық денатурациясы нәтийжесінде белоклы катализатор инактивленеді.

Сондай-ақ, ферментатив реакциялар белоклы тәбиятқа ийе емес катализлениў реакцияларынан оптимум температура шамасы мененде парықланады. Фермент активлигиниң бирден пәсейиўи белоктың жыллылық денатурациясы процессіндеги Q_{10} коэффицентиниң жоқарыланыўына байланысly. Соны айтып өтиў керек, термофиль бактериялардың ферментлери жоқары оптимум температураға ийе.

2 - кесте

Айырым гидролитик ферментлер ушын оптимал рН муғдары

т/с	Фермент	субстрат	Оптимал рН
1.	Пепсин	Мәйек альбумини	1,5
2.	α -Амилаза	крахмал	4,5
3.	Плазманың қышқыл фосфортазы	2-глицерофосфат	4,5 - 5,0
4.	α - Глюкозидаза	α - метилглюкозид	5,4
5.	Уреаза	Мочевина	6,4-6,9
6.	Трипсин	Белоклар	7,8
7.	Панкреатик α - амилаза	Крахмал	6,7 - 7,2
8.	Карбоксипептидаза А	Айырым субстратлар	7,5
9.	Плазманын силтили фосфотазасы	2-Глицерофосфатлар	9 - 10
10.	Аргиназа	Аргинин	9,5 - 9,9

Ферментлердің актив орайы. Ферментатив катализдің әхмийетли айырмашылығы сонда, фермент субстрат пенен *фермент-субстрат* комплексин пайда етеди хәм субстраттың химиялық өзгериси комплекс курамында болып өтеди. Бул комплексте субстрат ферменттиң актив орайында байланысады, усы орайда субстрат өнимге (продуктаға) айланады.

Ферментлердің актив орайы бир қатар улыўма белгилерге ийе. Актив орай фермент молекуласының салыстырмалы кишкене бөлегин ийелейди. Рентген-қурылыс анализдің көрсеткениндей ферментлер үш өлшемли структураға ийе. Полипептид шынжырда бир-биринен белгили қашықлықта жайласқан аминокислота қалдықларынан куралған. Актив орайды шәртли түрде еки бөлимге - *байланысыўшы* хәм *каталитик* деп бөлемиз.

Байланысыўшы бөлимди пайда етиўши аминокислота қалдықлары актив орайда субстратты ушлап турыўды тәмийнлейди. Усы бөлим арқалы ферменттиң спецификасы анықланады. Актив орайдың байланысыўшы бөлими менен субстраттың тәсирлесиўи хәр қыйлы тәбиятқа ийе кооператив тәсир күшлери жәрдемінде барады. Олар электростатик, водородлық, гидрофоб хәм Ван-дер-вальслик тәсирлесиўди тәмийнлейди. Бул күшлердің тәсири хәр қыйлы ферментлерге түрлише.

Ферментлердің каталитик орайына кириўши аминокислота қалдықлары катализге тиккелей қатнасады. Оларды каталитик группалар деп атайды. Әдетте ондай группаларға ионоген группаларда киреди.

Ферменттиң тәсир механизмин анықлаўдың әхмийетли ўазыпасы: актив (*каталитик*) орайдағы функциональ группаларды идентификациялаўдан ибарат. Актив орайдағы функциональ группаларды идентификацилаўдың эффектив усылы *рентгено-қурылыс анализлеў* болып табылады. Айырым ўақытлары каталитик группалардың модификациясы олардың реакцияға кирисиў уқыплығының жоқарылығына, гейде ингибиторлар тәсиринде әмелге асады.

Эстераз орайдың дүзилісін анықлаудың эффектив усуллары төмендегіше:

1) *Субстрат - ингибиторлы анализ*. Ол ферменттің актив жүзінің дүзілісінің өзгешеліктерін анықлайды.

2) Актив орай менен таңлап тәсірлесіуіші радиоактив нышанға (*метка*) ийе, жоқары специфик қәсіметке ийе фосфорорганикалық ингибиторлар (ФОИ) менен инактивленген, фермент белогинің гидролизленіуі өнімлерін изертлеуден ибарат. Усындай жол менен ажыратып алынған биоспецификалық (*нышанланған пептидлер*) ферменттің актив орайының бөлімі сыпатында қаралады.

3) Оптимум рН қа байланысы

4) Микромолекуляр ферментатив модельді үйреніуі.

Фермент-субстрат комплекстің кеңістіктегі дүзілісі, ферменттің каталитик группаларының субстрат пенен байланысыуы, олардың өз-ара келісіп жайласыуы т.б. жағдайлар ферменттің тәсір механизмін ашып береді.

Фермент-субстрат комплексінің пайда болыуы реакцияда қатнасыушы химиялық байланыстың полярланыуына хәм деформацияға ұшырауына яки электронлардың орын алмасыуы арқалы ишки молекуляр күшлерді босастырыуға алып келеді. Бул өз нәубетінде субстрат молекулаларының артыуына себеп болады.

Ингибиторлар хәм олардың турлери

Көпшілік ферментлердің активлігі белгилі химиялық бирикпелер жәрдемінде иркіледі. Ингибиторлар жәрдемінде ферментлердің спецификасы, актив орайлардағы функциональ группалардың тәбияты хәм олардың тәсір етіуі механизими хәкқында бахалы информация топлау мүмкін.

Ингибиторлар характерине қарай қайтымсыз хәм қайтымлы ингибиторлар болып екіге бөлінеді [10].

Конкурент ингибиторлар дүзилиси бойынша субстратқа усас болып, ферменттің актив орайы менен байланысыу үшін субстрат пенен конкурентлеседи. Конкурент ингибирлениудің реакция тезлиги төмендегіше:

Конкурент ингибирлениудің эффективлиги $[S]$ хәм $[I]$ лердің қатнасы менен характерленеди (ингибитордың абсолют концентрациясы емес).

Конкурент емес ингибиторлар субстратқа усас емес. Олар еркін халындағы фермент хәм ES комплекс пененде қайтымлы түрде биригип, субстрат пенен конкурентлеспейди хәм оны ES комплекстен қысып шығармайды.

Конкурент емес ингибитор қатнасындағы реакция тезлик тенлемесин төмендегіше келтириуіге болады:

$$V = V_{\max} [S] / (K_M + [S]) \cdot (1 + [I] / K_8);$$

Қайтымлы ингибирлениудің типлери (*конкурент, конкурент емес*) ингибитордың қатнасыуындағы ферментатив реакция тезлигинің субстрат концентрациясына байланыссы түрде анықланады.

Ингибирлениу типин хәм K_8 ди түсіндириу үшін реакция тезлигинің кері мәнісинің субстраттың кері концентрациясына байланыссы графиги арқалы түсіндириуіге болады. Бул жағдайда қайтымлы ингибиторлы система тууры сызықлы дүзиліске ийе болады (7-сүүрет).

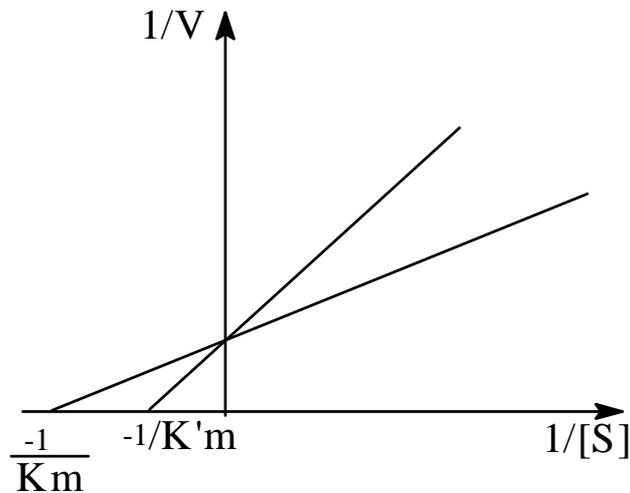
Конкурент ингибирлениуде реакция тезлигинің кері мәнісин төмендегіше түрлендіреміз:

$$1/V = 1/V_{\max} + K_m/V_{\max} \cdot (1 + [I]/K_8) \cdot 1/[S];$$

Системаға конкурент ингибиторды кириткенде кесиндинің ордината көшери бойынша мәніси $(1/V)$ өзгермейди, ал абцисса көшеріндегі мәніси өзгерип, $1/K'_m$ ге тең болады.

$$1/K'_m = 1/K_m(1 + [I]/K_8) \quad \text{буннан}$$

$$K_8 = 1/K'_m / K_m - 1 \quad \text{келип шығады.}$$

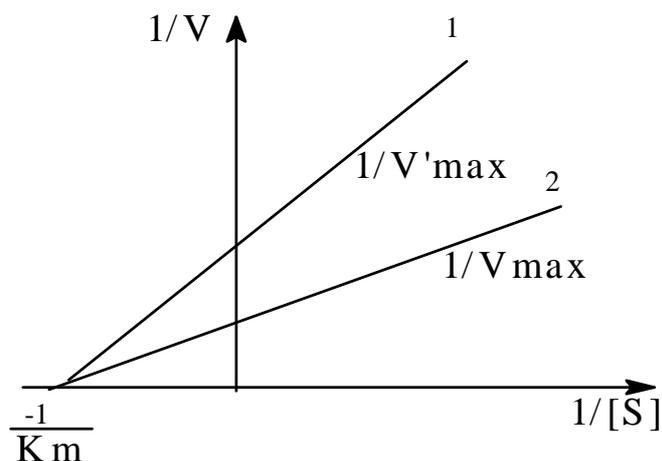


7-сүүрет. Конкурент ингибитор қатнасындағы кери тезликтің ($1/V$) субстраттың кери концентрациясына ($1/[S]$) байланысly графиги.

Конкурент емес ингибирлениўде реакция тезлигинің кери мәніси төмендеги теңлемеде келтириледі:

$$1/V = (1/V_{\max} + K_m/V_{\max} \cdot 1/[S]) \cdot (1 + [I]/K_8)$$

Конкурент емес ингибитордың қатнасынағы $1/V$ тиң $1/[S]$ ке байланысly графиги 8-сүүретте көрсетилген.



8-сүүрет. Конкурент емес ингибитор қатнасындағы реакция кери тезлигинің субстраттын кери концентрациясына байланысly графиги.

(1 – ингибиторсыз, 2 – ингибитор қатнасында)

Ингибитор қатнасында 2- кесиндинің абсцисса көшери бойынша мәніси турақлы, ал ордината көшери бойлап мәніси өзгереді.

$$1/V_{\max}^1 = 1 + [I]/K_8 / V_{\max}; \quad \text{буннан } K_8 = [I]/V_{\max} / V_{\max}^1{}^{-1};$$

Ферментлердің активаторлары. Айрым ферментлердің активлиги белгили бирикпелерди *активаторларды* қосқанда артып кетеді. Активаторлар (А) ферментке байланысқанда, оның субстрат (S) пенен байланысыуына тәсир етеді хәм конкурент ингибирлениўдеги реакцияның кері тезлигине салыстырмалы турде сәйкес келеді.

$$1/V = 1/V_{\max} + K_m/V_{\max} (1 + K_a/[A]) \cdot 1/[S]$$

Бунда: K_a - фермент-активатор комплексинің диссоциацияланыў константасы,

V_{\max} - максималь тезлик, K_m - Михаэлис константасы

$[A]$ - активатор концентрациясы,

$[S]$ - субстрат концентрациясы

Егерде активатор байланысы субстраттың байланысыуына тәсир етпесе, онда $1/V$ ның $1/[S]$ ке байланыслы өзгеріси конкурент емес ингибирлениўдеги сыяқлы болады.

$$1/V = (1/V_{\max} + K_m/V_{\max} \cdot 1/[S]) \cdot (1 + K_a/[A])$$

Активацияның бундай тури *инконкурент активация* деп аталып, $[A]$ артыуы менен V артады хәм K_m турақлы болады.

Ферментатив реакция кинетикасы

Ферментатив реакциялар төмендегіше бөлінеді:

A) *I - тәртіп*ли $A \rightarrow P$

B) *II - тәртіп*ли $A + B \rightarrow P$,

бунда: $[A]$ хәм $[B]$ концентрацияға байланыслы

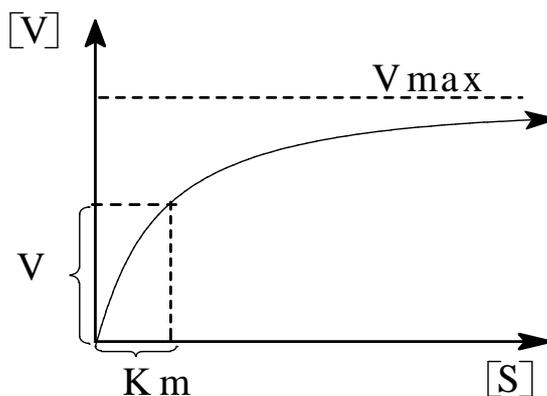
C) *III - тәртіп*ли $A + B + C \rightarrow P$

D) *O - тәртіп*ли $A + B \rightarrow P$,

бунда $[A]$ хәм $[B]$ концентрацияға байланыссыз болады.

*I-тәртіп*ли теңлемде ($A \rightarrow P$) субстраттың аз концентрациясында реакция тезлиги (V) субстрат концентрациясына $[S]$ ке байланыслы артып

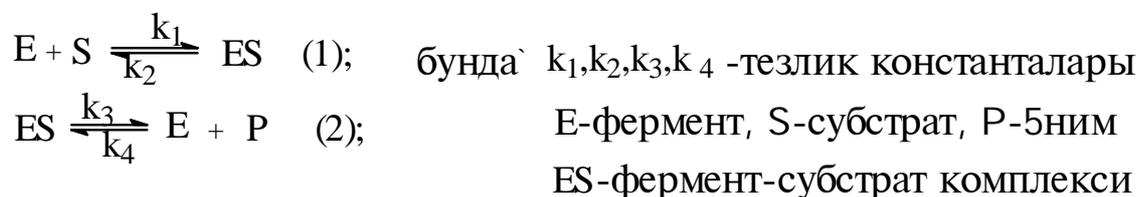
барады. $[S]$ артыуы менен дәслеп V артады, бирак пропорционаллык бузылады хэм аралас тәртипте реакцияга ийе боламыз. $[S]$ ти және арттырсақ, тезликке V ға тәсир етпей, тезлик турақлы болып қалады яғный фермент субстрат пенен тойынады. Енди реакция тезлиги субстрат концентрациясына байланыссыз болып қалады.



9-суўрет. Ферментатив реакция тезлигиниң субстрат концентрациясына байланыслы өзгерис графиги.

Ферментатив реакцияның субстрат пенен тойыныў эффектін ең дәслеп 1913-жылы Л.Михаэлис хэм М.Ментен тәрөпинен изертленип, ферментлердиң тәсири, *ферментатив реакциялар кинетикасы* бойынша теория жаратты.

Теория бойынша: фермент дәслеп субстрат пенен реакцияласып, фермент-субстрат (ES) комплексти пайда етеди. Соннан еркин фермент хэм өнимге тарқалады. ES комплекстиң пайда болыў хэм тарқалыў реакциясы қайтымлы процесс болады.



Енди ES комплекстиң пайда болыў хэм тарқалыў тезлигин қарап өтемиз.

$$d[ES]/dt = K_1 \cdot ([E] - [ES]) \cdot [S] \quad (3);$$

бунда: [E] - фермент концентрациясы,
 [S] - субстрат концентрациясы
 [ES] - фермент субстрат концентрациясы

ES тиң пайда болыў тезлиги жүдә төмен болғанлықтан ES тиң тарқалыў тезлигин төмендегише есаплаймыз:

$$d[ES]/dt = K_2[ES] + K_3[ES] \quad (4)$$

Егерде ES тиң пайда болыўы хәм тарқалыў тезлиги бирдей болса, онда реакция системасы стационар халда деп қаралады да, [ES] бирдей дәрежеде ушлап турылады.

$$K_1([E] - [ES])/[S] = K_2[ES] + K_3[ES] \quad (5) \quad \text{бул теңлемени}$$

түрлендирип,

$$[S] \cdot ([E] - [ES])/[ES] = K_2 + K_3/K_1 = K_m \quad (6) \quad \text{теңлемеге ийе}$$

боламыз.

Бунда: K_m - Михаэлис константасы деп аталады.

Реакция тезлигин усы фермент-субстрат системаны хәрекетлеўши еки көрсеткиш: *максимал тезлик* (V_{max}) хәм *Михаэлис константасы* (K_m) жәрдемінде сыпатлаў мүмкин.

(6) теңлемеден стационар жағдайдағы [ES] тиң түрлендирилген теңлемесин аламыз: $[ES] = [E] \cdot [S] / K_m + [S]$ (7)

Ферментатив реакцияның дәслепки тезлиги [ES] ке пропорциональ.

$$V = k_3[ES] \quad (8)$$

Егер системада субстраттың концентрациясы бирқанша жоқары болса, V_{max} жағдайға жетеди. $V_{max} = K_3 [E]$ (9)

Енди (7) теңлемедегі [ES] тиң мәнисин (8) ге қойсақ, онда төмендегі теңлеме алынады: $V = K_3 \cdot [E] \cdot [S] / K_m + [S]$ (10).

(10) теңлемени (9) теңлемеге бөлсек:

$$V/V_{max} = K_3/[E] \cdot [S]/K + [S]/K_3 \cdot [E] \quad (11).$$

(11) теңлемеден салыстырмалы тезликті табамыз:

$$V = V_{max} [S]/K_m + [S] \quad (12).$$

Бул теңлеме: V_{\max} хәм K_m белгили болғанда субстрат концентрациясы менен ферментатив реакция тезлиги арасындағы муғдарлық қатнасты билдириўши МИХАЭЛИС - МЕНТЕН теңлемеси деп аталады.

Михаэлис константасының (K_m) өлшем бирлиги төмендегише:

$$K_m = \text{мол} \cdot \text{л}^{-1} \text{ де өлшенеди.}$$

Михаэлис константасының физикалық мәниси: реакцияның тезлиги (V) максимал тезликтин (V_{\max}) ярымы ($V_{\max}/2$) пайда болған ўақыттағы субстрат концентрациясының ярымын пайда еткенге тең. Фермент-субстрат комплекси пайда болыўы қанша жоқары болса Михаэлис константасы сонша киши болады хәм керисинше.

(12) теңлемениң оң хәм терис тәрәпиниң кери мәнисине түрлендирсек:

$$1/V = 1/V_{\max}[S]/(K_m + [S]) = K_m + [S]/V_{\max} [S] \quad \text{ямаса}$$

$$1/V = K_m/V_{\max}[S] + [S]/V_{\max} [S];$$

Буннан $1/V = K_m/V_{\max}[S] + 1/V_{\max}$ келип шығады (13).

(13) теңлеме *Лаинуивер - Берг теңлемеси* деп аталады.

Ферментлердин тәсир механизмин анықлаў көпшилик биоактив системалардың структура - функционаллық өз-ара байланыслығын ашып бериўге жәрдемлеседи [10].

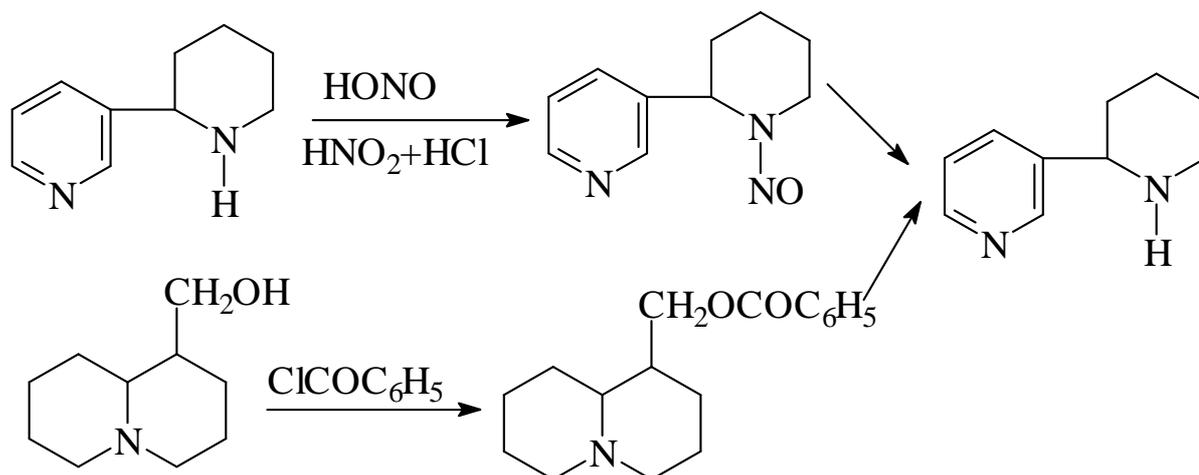
1.2. *Anabasis arylla* өсимлигинен лупинин алкалоиды ажыратып алыў усыллары.

Лупинин хәм анабазин алкалоиды Орта Азияда өсетуғын *Anabasis arylla* өсимлигиниң тийкарғы қурам бөлеги болып, хәзирге шекем булл өсимликтен 9 алкалоид ажыратып алынған. Әдетте өсимликтин қурамында алкалоидлар араласқан халында болып, оларды айырып алыў бирқанша қурамалы. Алкалоидлар араласпасын айырыўдың улыўма схемаластырыў қыйын. Хәр бир алкалоидты ажыратыўдың анық усылы алкалоидлар араласпасының өзгешеликлеринен келип шыққан халда қолланылады [11].

А.П.Орехов хэм Г.П.Меншиковлар усылы бойынша ажыратып алынған алкалоидлар суммасын басым астында айдалғанда 1-фракцияда анабазин-лупинин, 2-фракциядан афиллин-афиллидин т.б алкалоидлар фракциялары алынған.

Анабазин-лупинин араласпасын айырыу үшін ең дәслеп А.П.Орехов хэм Г.П.Меншиковлар нитролау усылын қолланды [12].

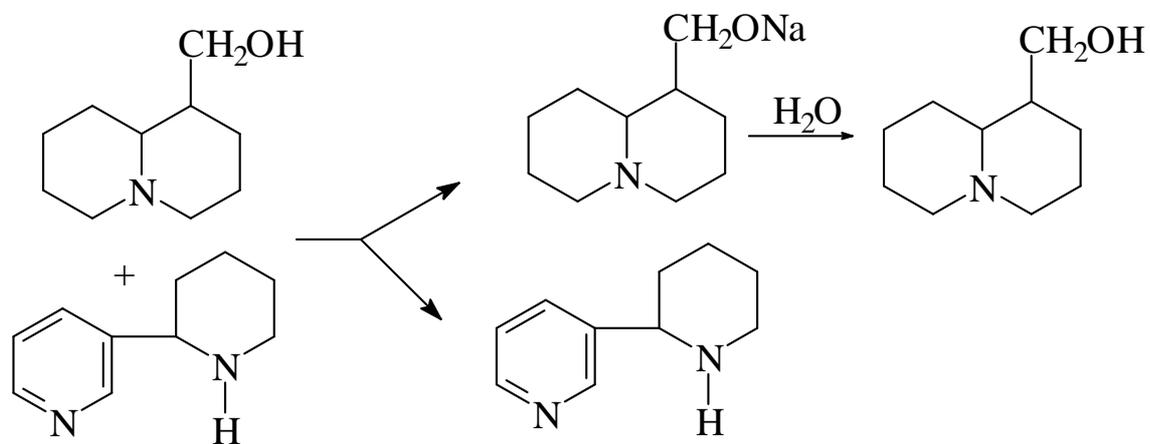
Реакция механизми төмендеги схема бойынша барады.



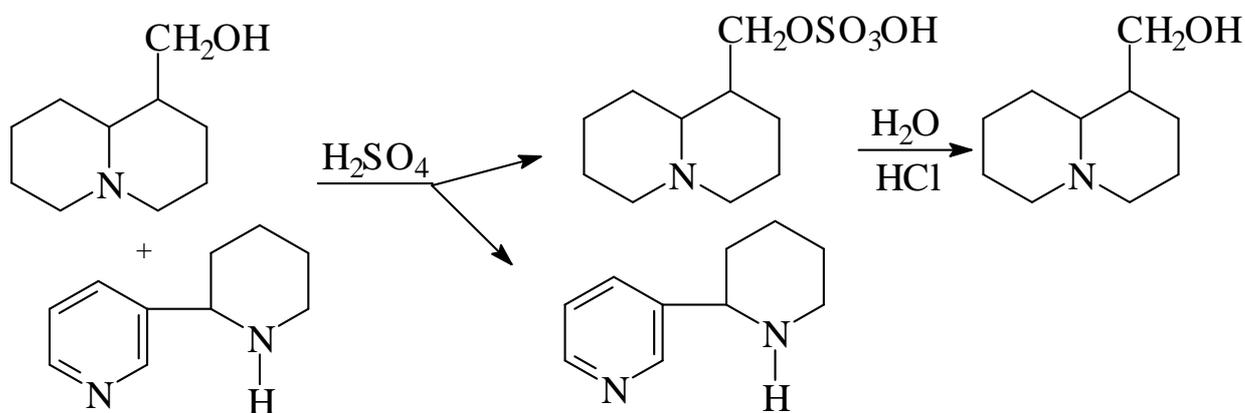
Анабазин нитрозоаминленгеннен соң бензол тууындысы менен екилемши амин сыпатында лупининнен (үшлемши аминнен) ваккумде айдау арқалы аңсат ажыралады. С.А.Забает анабазин-лупинин араласпасын сирке кислотасы еритпеси қатнасында нитрозоаминлеу усылын ислеп шықты.

А.Г.Соколов болса анабазин-лупинин араласпасын айырыудың фторсиликатлы усылын, ал А.С.Садыков хэм И.В.Лазурьевский болса бирлемши спирт группасына ийе лупининниң натрий металлы менен алкогольатларды пайда етиу уқыпшылығына тийкарланып, органикалық еритиушилер (бензол, толуол) қатнасында лупинат натрийди, соңынан оны суу менен қайта ислеп лупининди айырып алыуды усыныс етти.

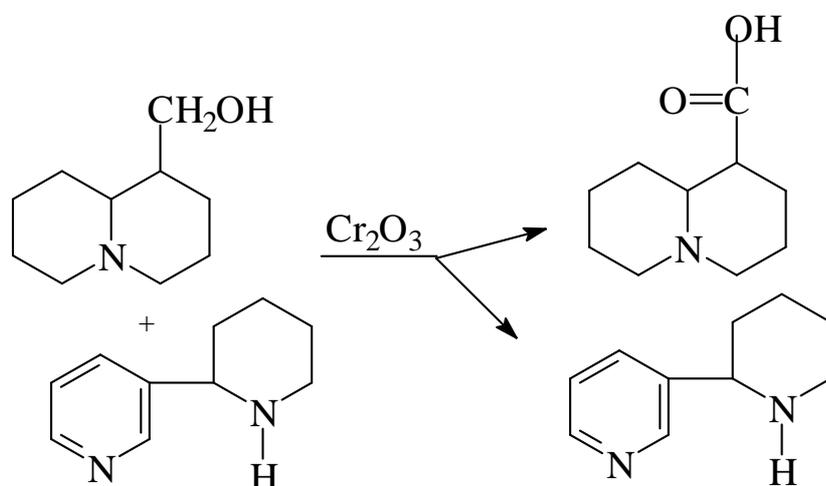
Реакция механизми төмендеги схема бойынша алып барылады.



О.С.Отрощенко, А.С.Садыков хэм Х.А.Акбаровлардың күкирткислоталы усылы бойынша анабазин-лупинин алкалоидлары араласпасын концентрациялы күкирт кислотасы менен қайта ислеп лупининнің күкиртқышқыллы эфирин алыўды усынады. Алынған курамалы эфирди гидролизлеп лупининди алыў мүмкин [13-15].



Т.К.Касымов, Х.А.Алланов, А.И.Ишбаев хэм А.С.Садыковлардың окислеўши усылы бойынша хром ангидридинің күкирт кислотасындағы 40%ли еритпеси меен лупинин аминспиртинің окислениўи нәтийжесинде этиллупинин кислотасының пайда болыўына тийкарланған [15].



Жоқарыдағы мысаллардан көргенimizдей лупинин алкалоиды анабазиннен соңғы тийкарғы алкалоид есапланады.

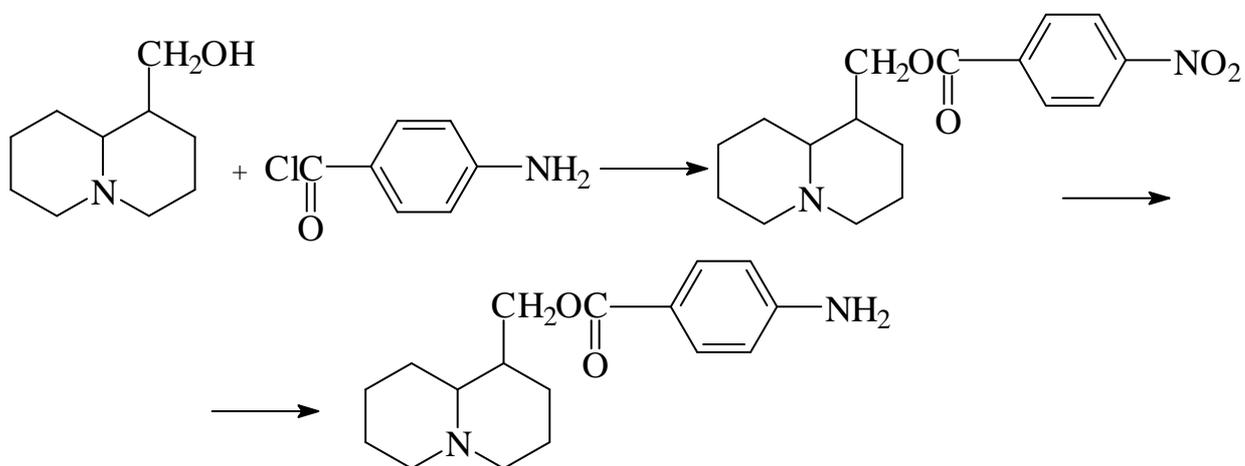
Лупининнің химиясы, стереохимиясы көплеген монография, илимий мақалаларда хәм диссертацияларда жазылған [16].

Сонлықтанда жумыстың кейинги бөлиминде лупининнің тийкарындағы туўындылары синтезин көрип шығамыз.

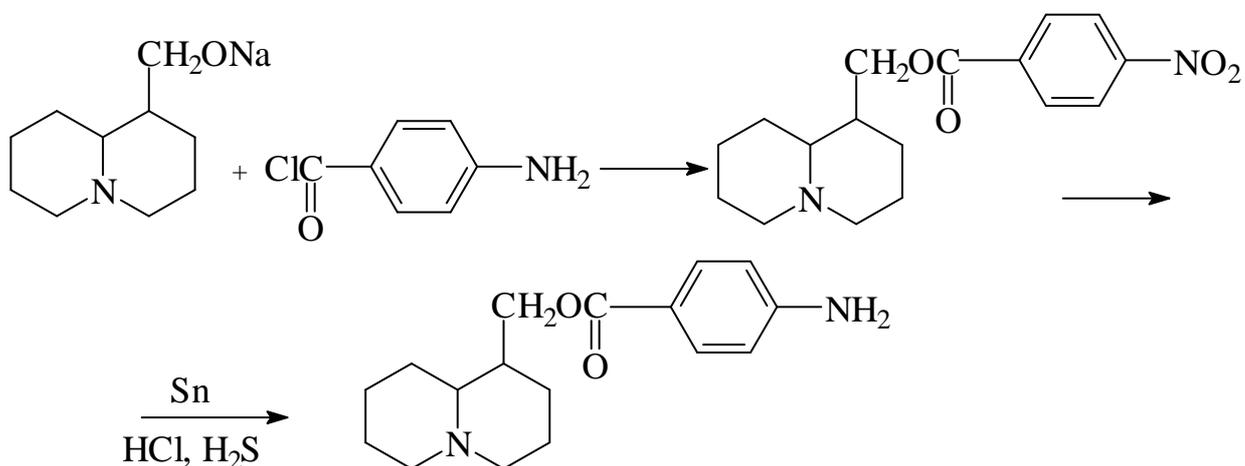
1.3. Лупинин алкалоиды туўындыларының синтези, структурасы хәм қәсийетлери

Физиологик актив затларды синтезлеўде лупинин тийкарғы шийки зат есапланады. Соңғы ўақытлары илимий әдебиятларда лупинин туўындыларының синтези хәм олардың тәсир механизмлери ҳаққында көп мағлыўматлар келтирилген.

М.И.Кабачник хәм М.М.Канцельсонлар *n*-аминобензой кислотасының лупининли эфирин төмендеги схема бойынша синтезледи [9]:

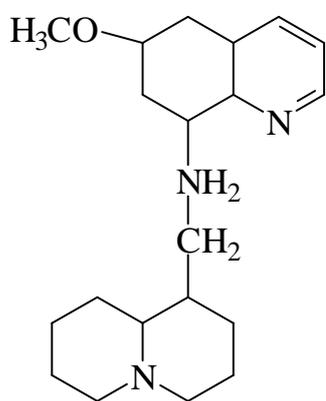


А.С.Садыков лупинат натриден лупининди алыў усылын ислеп шықты [13, 17] .

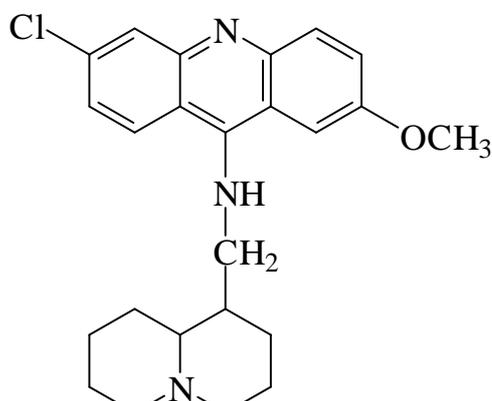


Лупининниң физиологиялық тәсири үйренилгенде оның аўырыў қалдырыўшы қәсийетке ийе екенлиги анықланды.

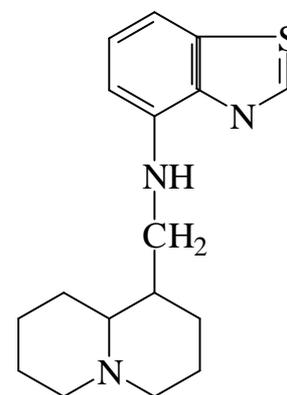
Соңынан И.Л.Кнунянцен хәм оның шәкиртлери тәрәпинен лупининниң төмендеги аналоглары синтезленди [20-21].



Plazmoxin

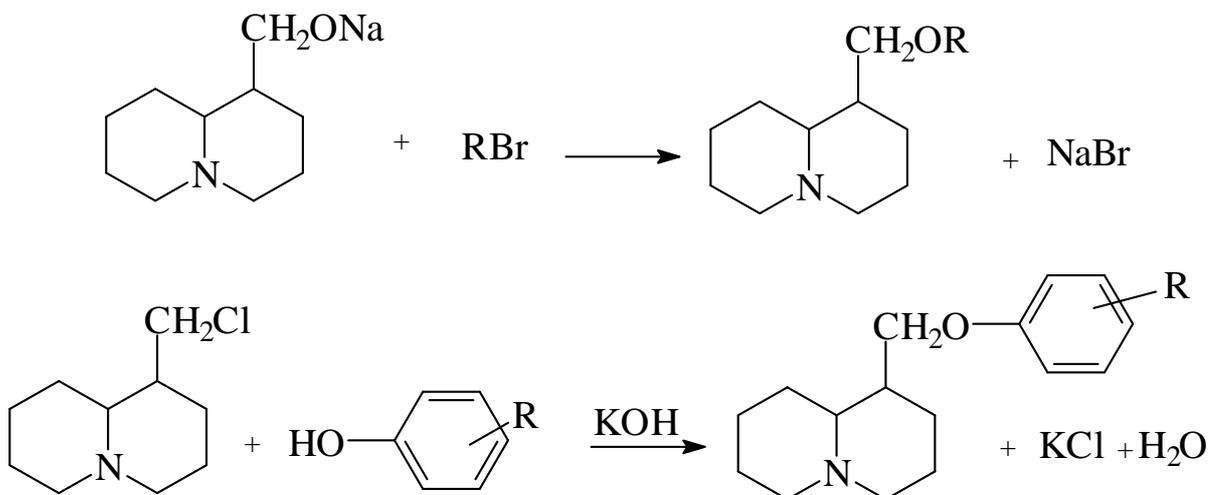


akrixin

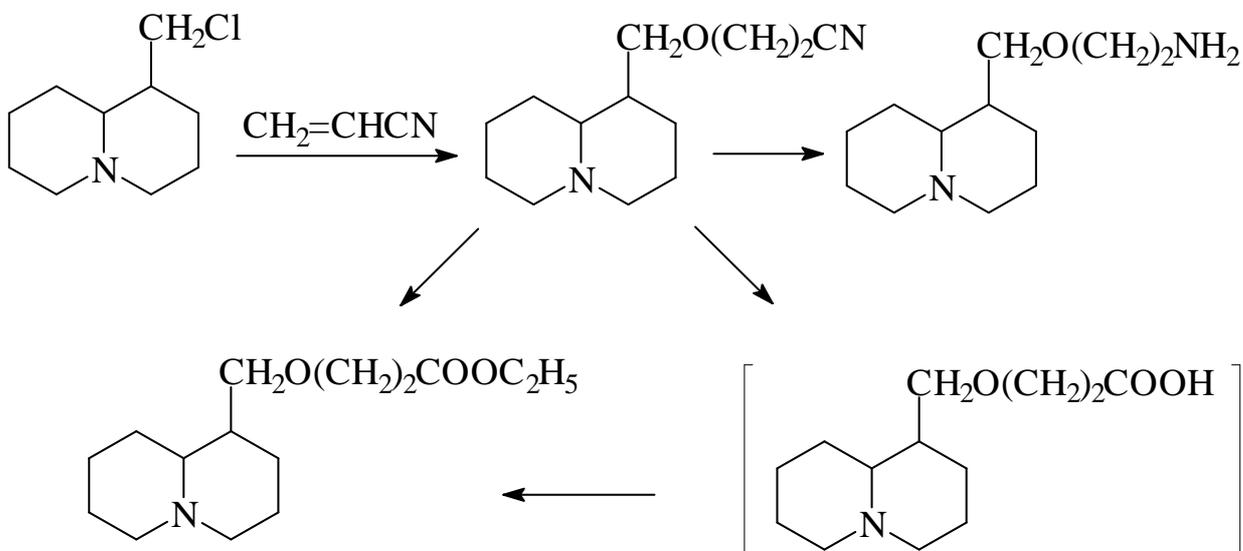


5-metoksy-7-amino-2-metil-benzotiazol

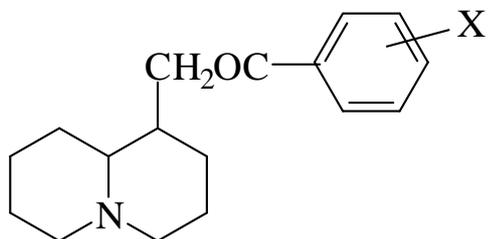
А.С.Садыков ароматикалық хэм май радикаллары қатнасында лупиннің эпиұайы эфирлерин синтезледи [19].



А.С.Арутюнян т.б. төмендеги сжема бойынша лупинин туўындыларын синтезледи [19].

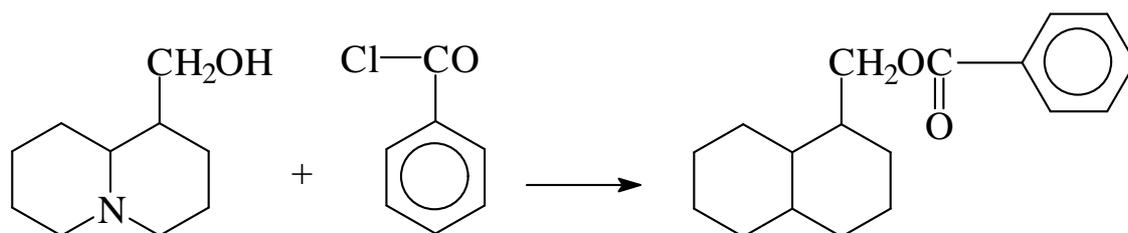


А.С.Садыков хэм оның қәсиплеслери тәрәпинен лупиннің эпиұайы эфирлери синтезленди [19].



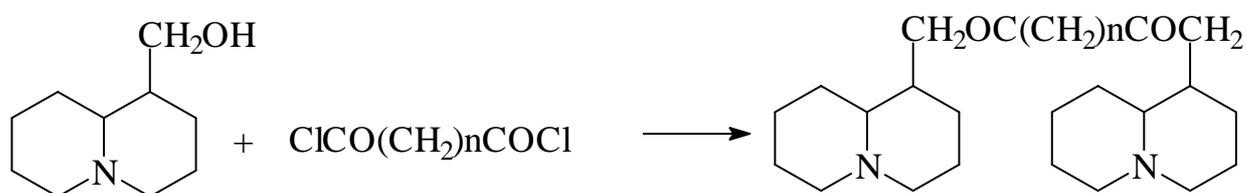
Bunda: X = H, Cl, Br, CH₃, CH₃O.

Лупининнің анестезиялық активлигинен келип шыққан халда фенол ядросының п-халатындағы басқа орынбасарлардың оның активлигине тәсирин үйреніу мақсетінде лупининнің п-алмасынған бензоил эфирлері қатары синтезленді. Бул ушын лупининге п-нитро, п-хлор, п-бром, п.метил бензой кислоталарын абсолютленген эфирде үшэтиламин қатнасында тәсир еттириу арқалы алынды. Реакция схемасы төмендегише:



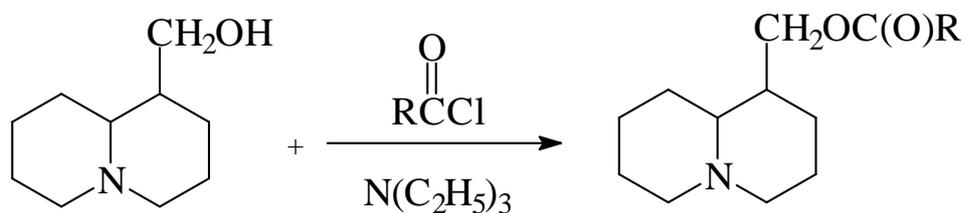
Бул реакцияны үшметиламиннің қатнасығысыз лупининнің өзи менен 2-3 саат даўамында қыздырып, пайда болған хлоргидрат дузын поташ (K_2CO_3) пенен қайта ислеу арқалы алыу мүмкин. Еки жағдайда реакциядан акрихиннің плазмохини хәм 5-метокси-7-амино-2-метилбензоиллупининде бирхлорлы мыс пенен $C_{14}H_{18}NOHNCuCl_2$ хәм $C_{10}H_{18}HOCuCl$ курамға ийе дузларды пайда етеди. Лупининди диэтиламиноэтанол хәм хлорлы мыс пенен хаўа кислороды қатнасында тәсир еттиргенде усындай алкаголятлар араласпасы пайда болады.

Лупининге фосген тәсир еттиргенде лупининнің хлоркөмир кислотасы алынады. Лупининге дикарбон кислотасының дихлорангидридлерин тәсир еттирип бис-лупининли эфирлер синтезленген.



Бул бирикпелердің холиолитик ямаса холиномиметик тәсири карбон кислоталары эфирлериндеги оң зарядланған азот атомына ийе орынбасарлар тәбиятына байланыслы өзгереді. Сонлықтанда карбон

кислотасының холин эфирлерінің структурасына сәйкес алифатик карбон кислотасының лупинин менен құрамалы эфирлері синтезленген.

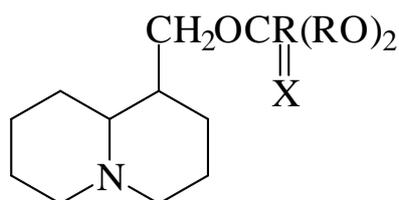


Bunda: $\text{R} = \text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_3\text{H}_7; \text{C}_4\text{H}_9; \text{C}_5\text{H}_{11}$

Бунда реакция өнімі полиметилен шынжырдың ұзындығына байланыссыз емес.

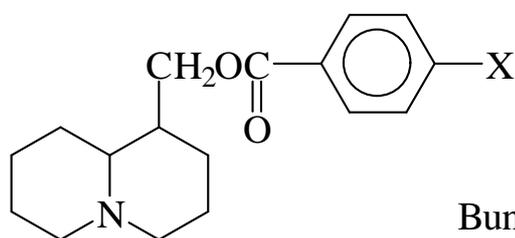
О. Канное т.б. Н-этилтиоцианат лупинин, эпилупининди, эпи-Н-диметил-амино хәм Н-диметиламиноэтил хинолизидинди синтезлеген.

Буннан тысқары әдебиетте лупининнің диалкилфосфор хәм диалкилтиофосфор кислоталары менен құрамалы эфирлерінің синтезлері келтирилген [23,24] .

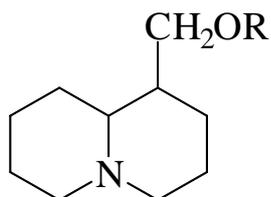


Bunda: $\text{R} = \text{CH}_2; \text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_4\text{H}_9.$ $\text{X} = \text{O}$

К.Торемуратов тәрәпинен лупининнің төмендегі эфирлері синтезленді [25].



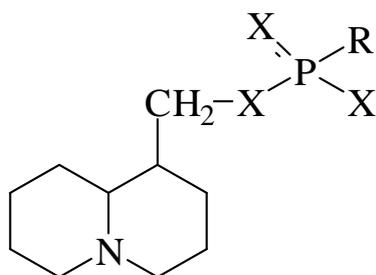
Bunda: X = Cl; Br; CH₃; NO₂ NH₂.



Bunda: R = COCH(C₆H₅); COCCl(C₆H₅)₂;
COC(OH)(C₂H₅)₂; PO(C₆H₅)₂.

п – алмасынған бензоиллупининлер ишинде п-хлорбензоиллупинин новокаинға салыстырғанда анестезия қәсийети бирқанша күшли тәсирге ийе. Оның тәсиринде қан басым бирқанша пәсейеди. Буннан тысқары ол спазмолитик активликке де ийе болып, олардың ишинде лупининнің дифенилсирке хәм дифенилфосфон кислотасы эфирлери бирқанша жоқары активликке ийе бирикпелер есапланады.

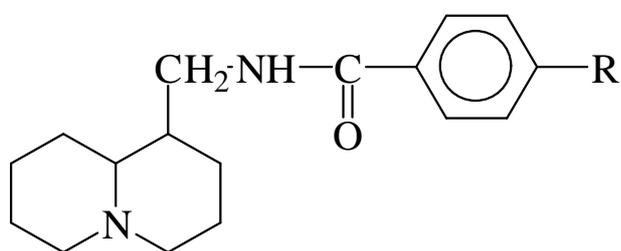
А.А.Абдувахабов ҳ.т.б. тәрeпинен лупининнің фосфор кислотасы менен пайда еткен хәр қыйлы структураға ийе эфирлериниң қатары синтезленди [9].



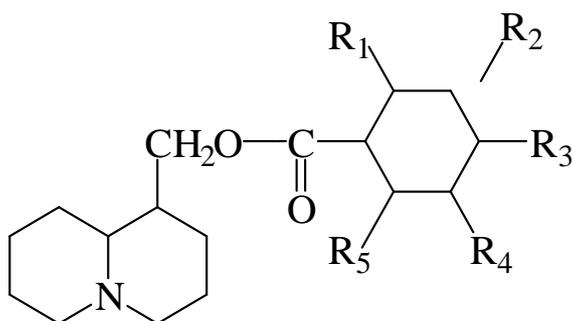
Bunda: R = Aril, alkoksi, akril gruppalar

Бул бирикпелер антихолинэстеразалық активликке ийе екенлиги анықланды.

Сондай-ақ бензоиллупининнің алмасынған аминлери, лупининнің бензой кислотасы туўындылары менен қатар эфирлер синтезленди.



Бунда: $\text{R} = \text{Cl}, \text{H}, \text{NO}_2$.



Бунда: $\text{R}_1 = \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2, \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{NH}_2, \text{COC}_2\text{H}_5$.

$\text{R}_2 = \text{Br}, \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{NO}_2, \text{NH}_2$.

$\text{R}_1 = \text{NO}_2$ $\text{R}_3 = \text{Cl}$

$\text{R}_1 = \text{NO}_3$ $\text{R}_2 = \text{NO}_2$

$\text{R}_1 = \text{Cl}$ $\text{R}_3 = \text{Cl}$

$\text{R}_2 = \text{NO}_2$ $\text{R}_4 = \text{NO}_2$

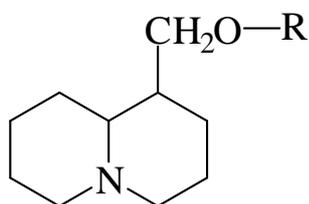
$\text{R}_2 = \text{OCH}_3$ $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$

$\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_3 = \text{CH}_3$

$\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_3 = \text{CH}_3$

$\text{R}_5 = \text{CH}_3$.

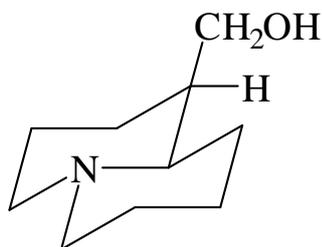
Д.Н.Далимов т.б. тәрәпинен холинэстеразаның жаңа специфик субстратларын табыў мақсетинде алкалоидлар хәм гетероциклик аминоспиртлер менен лупининниң туўындылары синтезленди және олардың холинэстеразаға қарсы активлиги үйренилди.



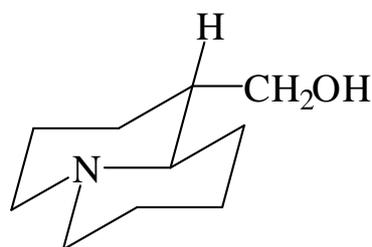
Бунда $\text{R} =$ алкалоид қалдығы.

Лупининниң өзи трансхинолизидин системасының C_{10} атомында оксиметиль группасына ийе болып, молекуласында еки ассиметрик

углерод атомы бар, оның бири айырым химиялық реакцияларда эпимерлениу қәсийетине уқышлы.



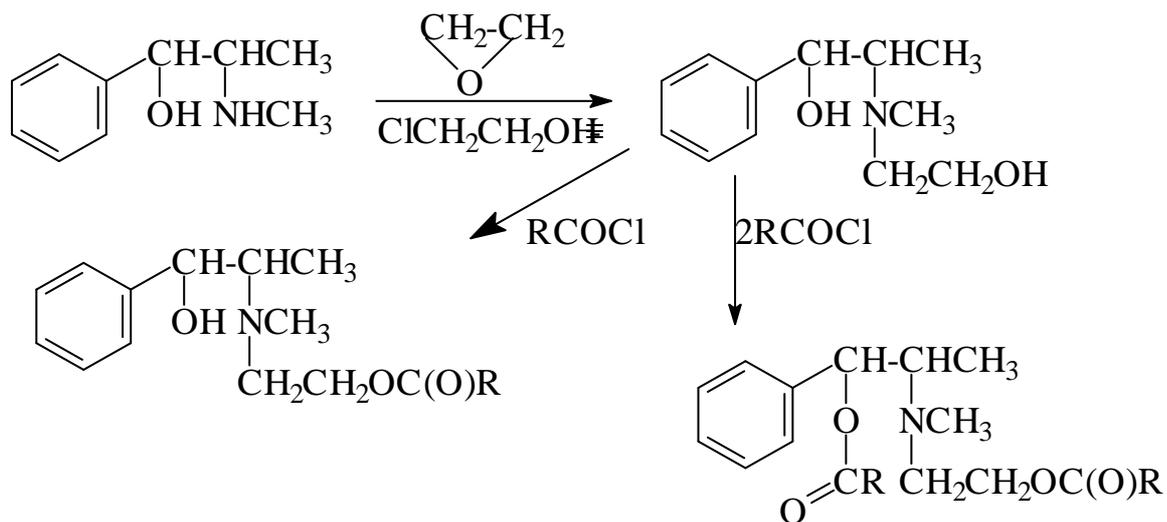
Лупинин



Эпилупинин

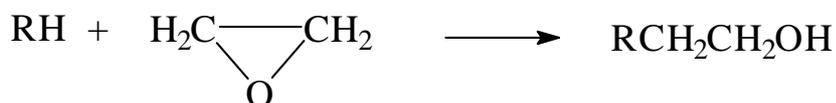
Лупинин эпилупининге эпимерлениуи ушын лупинат натрийди ксилол еритпесинде узақ ўақыт қыздыруу керек.

Синтезленген бирикпелердиң ферментатив кинетикасы үйренілгенде, сақыйнадағы азот атомының этирапындағы гидрофоб орамы пирролидин сақыйнадан пиперидин сақыйнаға өткенде ацетилхолинэстеразаға салыстырғанда субстратлық специфиглиги күшейеди, ал азот атомы этирапындағы орам қурамаласқан сайын оның субстратлық қәсийети пәсейиуи хәттеки жоғалыуына алып келеди.

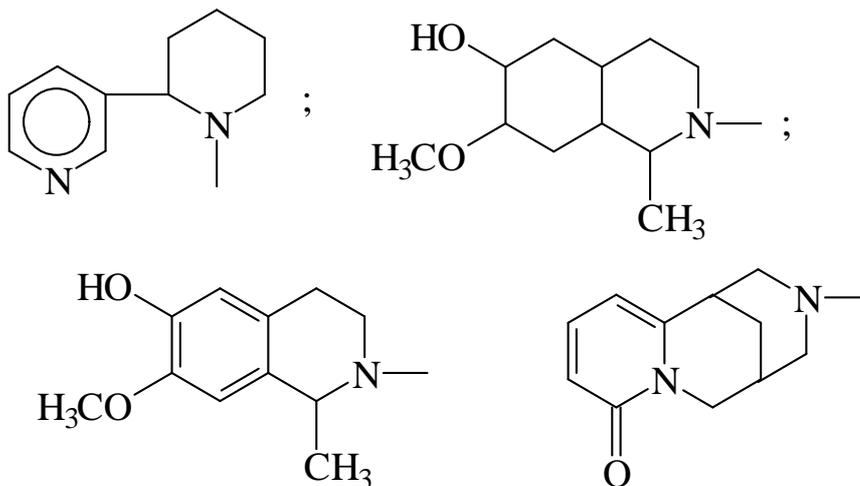


N-(β-оксиэтил)аминлер холинэстераза субстратларын алыўда аралық прдукта есапланады.

Бул бирикпелерди алыу ушын алкалоидларға этилен окисин тәсир еттирип синтезлейди.



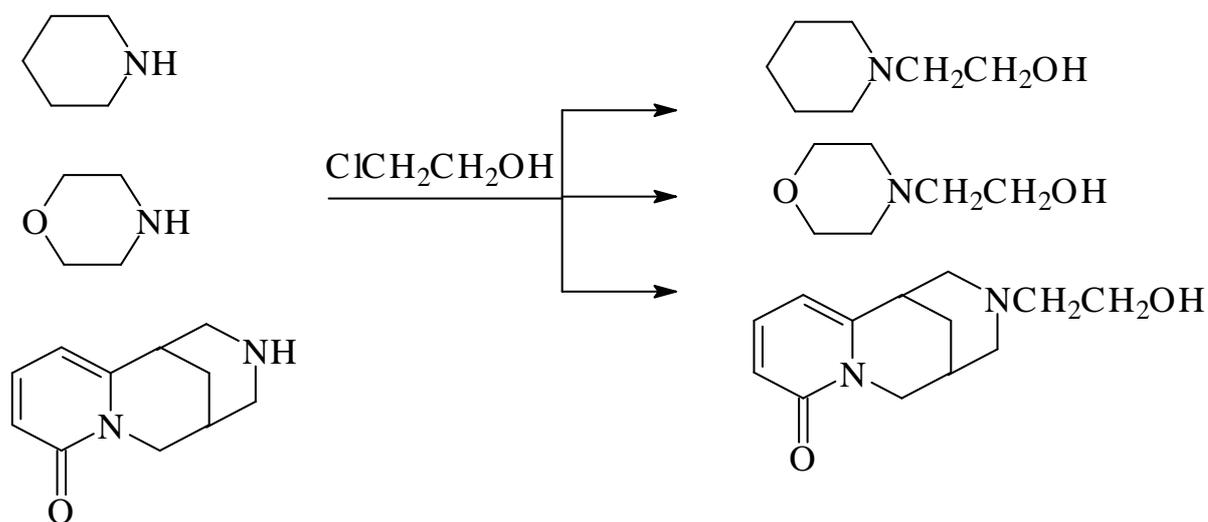
Бунда R =



N-(β-оксиэтил)пиперидин, N-(β-оксиэтил)морфолин хэм N-(β-оксиэтил)цитизинлер басқа усыл яғный пиперидин, морфолин хэм цитизинлерге хлоргидрин тәсир еттирип, соңынан КОН пенен қайта ислеу арқалы алынады.

Синтезленген бирикпелердің сәйкес келиуши галлоидгидратлары хэм иодметилатлары менен идентификацияланды.

Конформациялық жағдайын болса ЯМР усылы менен үйренилди.

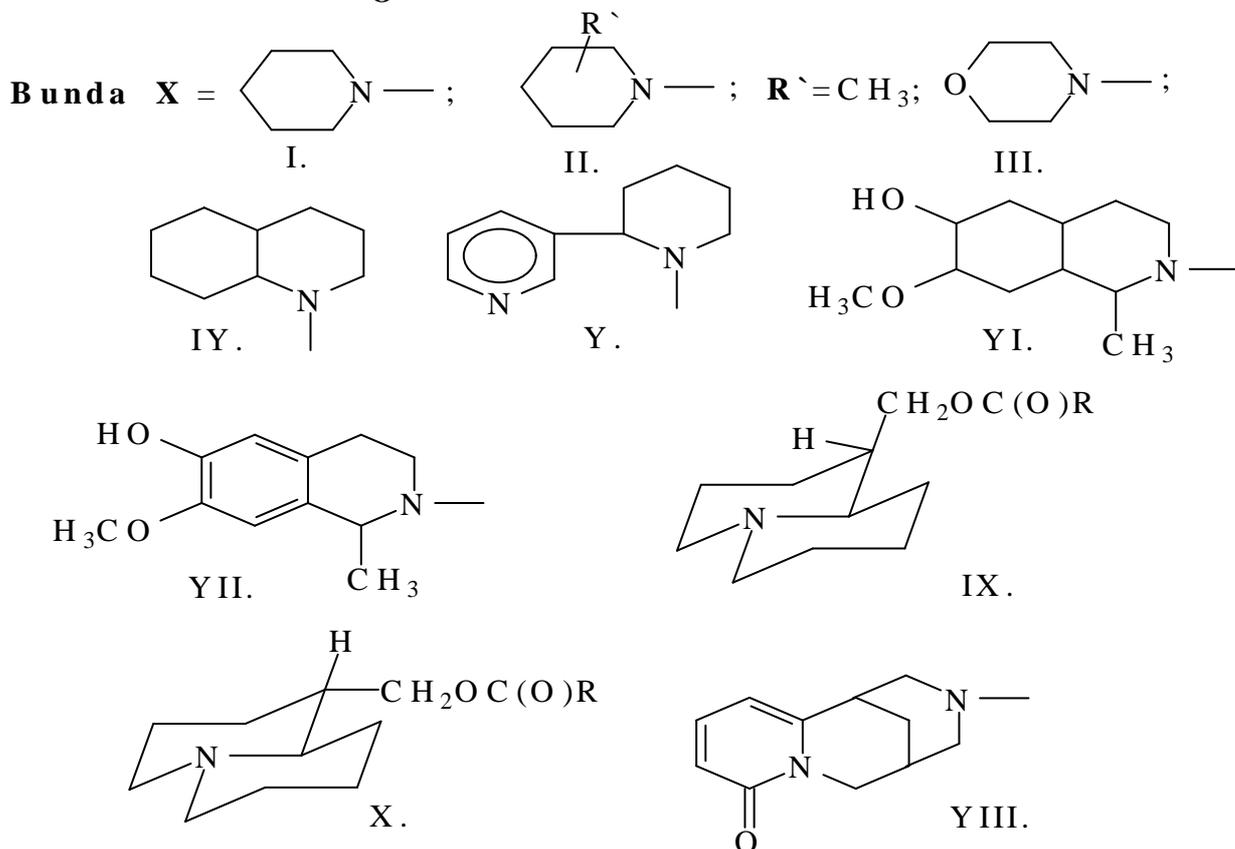


Синтезленген бирикпелердің физика-химиялық қәсийетлери төмендеги кестелерде келтирилген.

**N-(β-оксиэтил)пиперидиннің құрамалы эфирлері хәм олардың
иодметилатларының физика-химиялық қасиеттері.**

R					
	Т _{қайнау} , °С/Р, мм	n _D ²⁰	Өним, ,%	Т _{бөлкыу} , °С	Өним, %
C ₂ H ₅	125-128/15	1,4454	80	129-131	87
C ₃ H ₇	135-137/15	1,4452	85	120-121	90
C ₄ H ₉	163-165/18	1,4446	66	148-149	81
Изо-C ₃ H ₇	122-124/15	1,4450	80	145-146	85
CH ₂ =CH	118-120/8	1,4680	70	-	-
(CH ₃) ₂ C=CH	183-185/10	1,5210	65	127-128	71
C ₆ H ₅	189-190/15	1,5220	83	136-138	92
o-C ₆ H ₄ (O)CH ₃	173-174/1	1,5310	84	198-199	78
p-C ₆ H ₄ (O)CH ₃	232-234/10	1,5360	80	196-198	63
CH=CHC ₆ H ₅	233-235/15	-	82	209-210	78

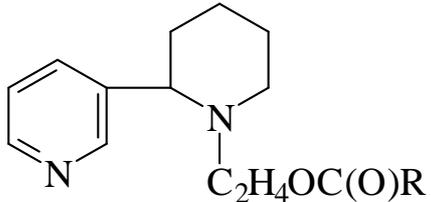
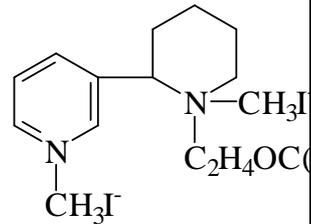
Ацетилхолинэстераза субстратларын изертлеу мақсетинде карбон кислоталарының пиперидинли (I), пиколинли (II), морфолинли (III), декагидрохинолинли (IV), анабазинли (V), сальсолинли (VI), сальсолидинли (VII), цитизинли (VIII), лупининли (IX) хәм эпилупининли (X) эфирлері және олардың сәйкес келиуши иодметилатлары менен гидрохлорид синтезленди.



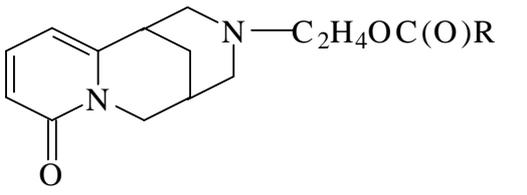
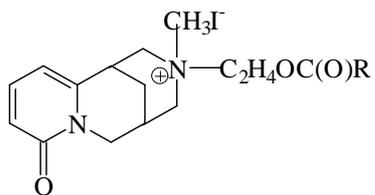
R = CH₃; C₅H₁₁; izo - C₃H₇.

3-кесте.

N-(β-оксиэтил)анабазиннің құрамалы эфирлері хәм олардың диодметилатларының физика-химиялық қәсийеттері.

R						
	Т _{қайнау} , ⁰ C/P,м М	n _D ²⁰	R _f	Өним,%	Т _{бөлкыу} , ⁰ C	Өним, %
CH ₃	162/4	1,5183	0,70	77	183-185	72
C ₂ H ₅	140-142/0,7	1,5237	0,71	79	168-170	75
C ₃ H ₇	133/0,2	1,5110	0,74	67	177-178	70
C ₄ H ₉	136/0,3	1,5194	0,78	64	170-172	78
изо-C ₃ H ₇	151-153/0,7	1,5203	0,70	70	185-186	71

**N-(β-оксиэтил)цитизиннің құрамалы эфирлері хәм олардың
иодметилатларының физика-химиялық қасиеттері.**

R					
	n_D^{20}	R_f	Өним, %	$T_{\text{бвлкыў}}, ^\circ\text{C}$	Өним, %
CH ₃	202,70	0,76	79	114-116	69
C ₂ H ₅	168,43	0,78	79	101-103	76
C ₃ H ₇	152,71	0,79	76	116-118	70
C ₄ H ₉	133,39	0,75	75	109-111	71
Изо-C ₃ H ₇	124,50	0,73	70	131-133	67

II. БАП. Алынған нәтижелерди талқылаў

Тәбийғый бирикпелер есапланған алкалоидлар тийкарынан өсимликлердиң курамында ушырасады. Республикамыз флорасында усындай алкалоидқа бай дәрилик өсимликлер көп тарқалған. Аймағымызда өсетуғын итсигек (*Anabasis aphylla*) өсимлигиниң курамында 9 алкалоид түри барболып, ең тийкарғысы анабазин хәм лупинин алкалоидлары есапланады.

Әдебий дереклерден белгили лупинин алкалоидының туўындылары жоқары эффектив физиологиялық тәсирге ийе затлар болып, олар тийкарында көплеген дәрилик препаратлар таярланған.

Академик А.С.Садыков усы алкалоидларды изертлеў бойынша Өзбекистанда дүнья жүзлик әҳмийетке ийе үлкен илимий мектеп жаратты.

Усы бағдарда Өзбекистан Илимлер Академиясы базасында Биоорганикалық химия институтының тийкарын салды. Хәзирги ўақытта да усы институттың илимий лабораторияларында физиологиялық актив затлардың синтези хәм тәсир механизмлерин үйрениў бойынша қатар илим-изертлеў жумыслары алып барылмақта.

Усы жумыслардың бағдарында лупинин алкалоидының симметриясыз эфирлери синтези хәм қасийетлери изертленди.

II.I. Реакцияға кирисиўши затлар синтези

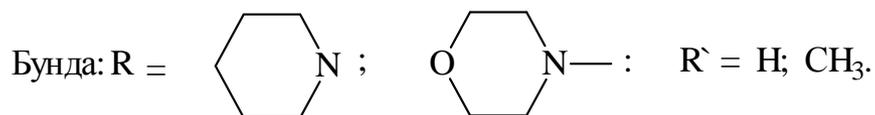
II.1.1. N-(β-оксиэтил)аминлер:

N-β-оксиэтиламинлер тийкарынан еки усыл жәрдеминде алынады.

1) Этиленокисин

2) Этиленхлоргидрин тәсир еттириў арқалы

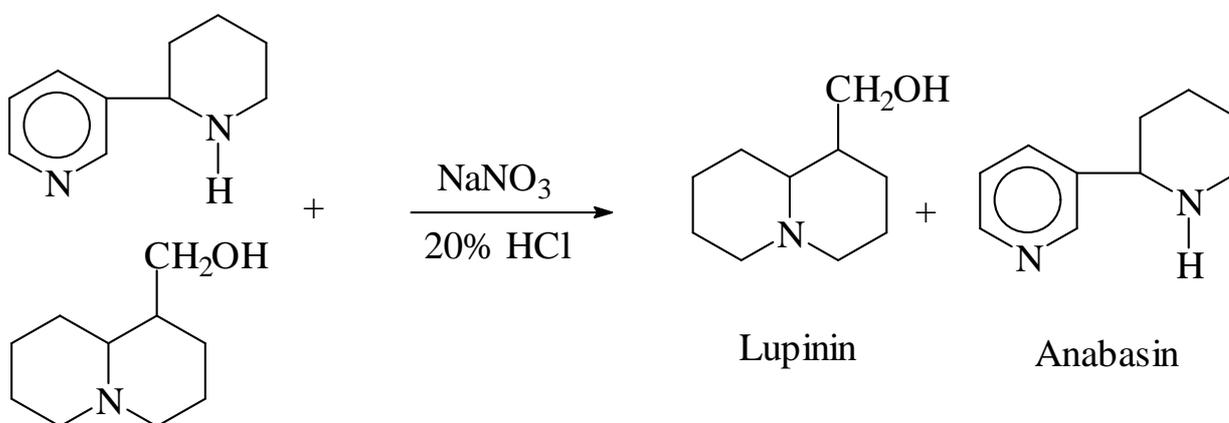
а) Этиленокисин сәйкес келиўши алифатик амин менен реакцияласып метанолда суўытылып алынады.



N-(β-оксиэтил)аминлер синтезинде этилен оксид пенен алып барыў этиленхлоргидринге салыстырғанда өними жоқары хәм реакция тез жүреди.

Алынған аминспиртлер тынық сарғыш реңли май сыяқлы суйықлықлар болып табылады.

Лупининди *Anabasis arylla* (итсигек) өсимлигинен алынған анабазин-лупинин алкалоидлары араласпасынан нитрозон усылы арқалы төмендегише ажыратып алдық.

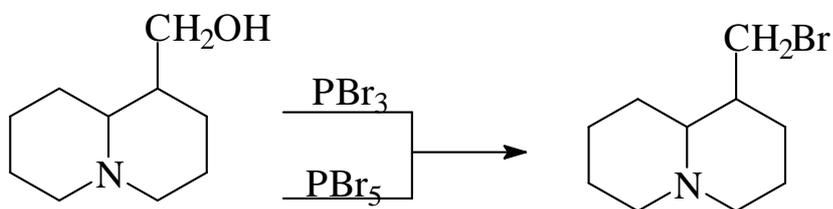


II.1.2. Бромлупинан синтези.

Лупининнің галоид туўындылары оның эфирлерин синтезлеўде реакцияға кирисиўши компоненти есапланады. Лупининди галогенлеў усылларының ишинде тионил хлорид (SOCl₂) хәм PCl₅ пенен реакцияласыўы нәтийжесинде жоқары өним алынады.

Лупинин менен PBr₃ яки PBr₅ тиң теңдей моллик қатнастарында алып, оны абсолютленген бензол яки м-ксилолда тәсирлескенде көп муғдарда бромлупинан алыўға болады.

Синтез процесси төмендеги схемада көрсетилген.

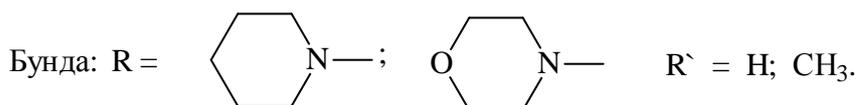
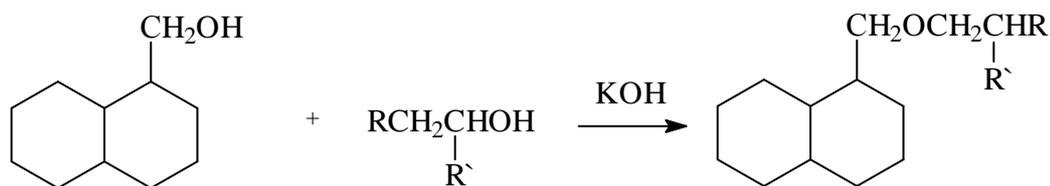


II.2. Реакция өнімлери синтези.

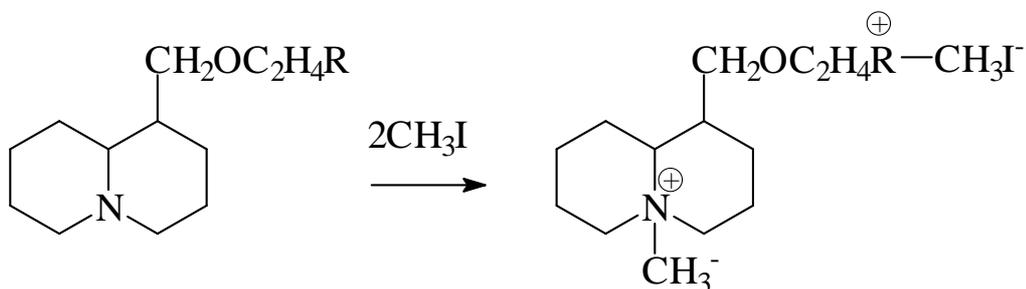
II.2.1. Лупининнің N-(β-оксиэтил) пиперидинли эфирі синтези

Холинэстераза ферментинің актив қайтымлы ингибиторларын ізлеп табыу мақсетінде лупининнің айырым алкалоид туынддылары менен симметриясыз болған әпиұайы эфирлерин синтезледик.

Бундай эфирлерди алыу үшін әдебиятта белгили А.С.Садыков усылы бойынша яғный бромлупининди теңдей муғдардағы алкалоид туынддысы менен силтили орталықта 130 -140⁰С температурада қыздырыу арқалы синтезленди:

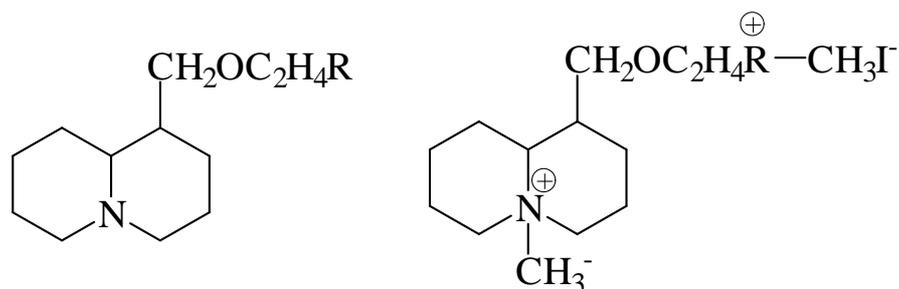


Алынған бирикпелерге құрғақ ацетонда иодлы метил тәсир еттириу арқалы сәйкес келиуши диiodметилатлары алынды.



Синтезленген бирикпелердің структурасы ПМР, ИҚ спектрлар жәрдеминде тастыйықланды. Синтезленген бирикпелердің физика-химиялық қасийетлери 4-кестеде келтирилген.

**Лупининнің эпилуайы эфирлері менен диодметилатларының
физика-химиялық қасиеттері.**



№ №	R	Өними. %	R _f	n _D ²⁰	Диодметилатлары	
					Өними. %	T _{балқыу} , °C
1.		56	0,82	1,4988	52	164
2.		46	0,80	1,4984	54	178
3.		68	0,86	1,5063	74	198
4.		57	0,88	1,5251	71	190

* Система: **Бензол-Эфир-Этанол (10:5:2)**

Лупининнің эпилуайы эфирлерінің молекулалық массасының артыуы менен оның шығымы менен хроматографиялық коэффициентіне салыстырғанда тууры пропорциональ өзгереді, ал олардың жақтылық нурының сынуы көрсеткіші менен диодметилатларында кері жағдай байқалады.

**II.3. Лупининнің гетероциклли аминспиртлер менен эфирлерінің
антихолинэстеразалық активлігі**

Бурынғы изертленген жұмыстарда лупининнің эпилуайы эфирлерінің арасынан ацетилхолинэстеразаның күшли қайтымлы

ингибиторлары табылған. Лекин, бул жумысларда холин азоты атомының этирапының курамаласыў жағдайлары, олардың антихолинэстеразалық активликке тәсири жетерли үйренилмеген еди.

Усыған байланыслы лупинин алкалоидының гетероцикли аминспиртлер менен симметриясыз әпиўайы эфирлери және олардың сәйкес келиўши иодметилат дузлары синтезленип, холинэстеразаға қарсы активлиги үйренилди.

Алынан мағлыўматлар төмендеги кестеде келтирилген.

6-кесте

Лупининниң гетероцикли аминспиртлер менен әпиўайы эфирлери диодиетилатларының антихолинэстеразалық қәсийетлери.

№	R	pK _i	
		АХЭ	БуХЭ
1.		4,95	5,47
2.		6,24	5,40
3		1,40	3,18
4		2,53	3,31
5	Галантамин ¹	5-6,8	4,8-5,3

¹ Умарова Ш.С., Закирова У.В. Фармакология и фармакотерапия алкалоидов и гликозидов.Т,1966, 55с.

Кестеде көрсетилгениндей, синтезленген бирикпелер арасында ацетилхолинэстеразаның (АХЭ) специфик қайтымлы ингибиторы сыпатында N- β -оксипропилпиперидинли туўындысы болып табылады (оның активлиги хәттеки белгили алкалоид галантаминниң антихолинэстеразалық активлигинен қалыспайды). Бутирилхолинэстеразаға (БуХЭ) салыстырғанда болса, таңлап тәсир көрсетиўши күшли қайтымлы ингибитор, бул лупининниң N- β -оксиэтилпиперидинли туўындысы екенлигин байқаймыз.

Пиперидинли туўындылар болса морфолинли туўындыларға салыстырғанда жоқары антхолинэстеразалық активлик көрсеткен, холин азот атомы структурасының қурамаласыўы, яғный пиперидин сақыйнасына кислород атомының киритилиўи ингибирлениў активлигиниң пәсейиўине алып келеди. Буннан тысқары, бул туўындының ферменттиң гидрофоб участкасына сәйкеслиги мененде түсиндириў мүмкин.

III. Бап. Тәжірийбе бөлімі

III.1. Изертлеу объекти хәм усыллары

Алынған бирикпелердің индивидуаллығын жуқа қатламлы хроматография усылы жәрдемінде контролладық, тасыушы Al_2O_3 (II дәрежели активликке ийе) Элюент сыпатында төмендеги еритиушилер системасынан пайдаландық бензол-эфир-этанол (10:5:2). Айқынлаушы сыпатында: иод парлары, колонкалы хоматография ушын 2-дәрежели активликке ийе Al_2O_3 адсорбенти, элюент сыпатында абсолютленген эфир қолланылды.

ИҚ-спектрлар Spekord JR-71 (ГДР) приборында вазелин майында хәм КВг таблеткаларында түсирилди.

III.1.1. Органикалық ериткишлер хәм оларды тазалау

Органикалық ериткишлер органикалық химия лабораторияларында кеңнен қолланылады. Олар хәр қыйлы синтезлерди өткерийде, реакция өнімлерин тазалауда хәм затлардың физикалық қасийетлерин үйрениуде жүдә зәрүр.

Органикалық ериткишлер индивидуал зат ямаса затлардың араласпасы (бензин, петролей эфири хәм х.т.б.) болыуы мүмкин. Суусызландырылған ериткишлер абсолют ериткишлер деп аталады, мысалы, абсолют спирт, абсолют эфир х,т,б.

Барлық ериткишлер физикалық константалар (қайнау температурасы, тығызлығы, сыныу көрсеткиши х.т.б.) менен характерленеди. Қандайда бир жағдайда ериткишлерди қолланыуға бақа бериуде бул константаларды билиу жүдә зәрүр.

Этанол. Сыйымлылығы 1 л болған колбаға 0,5 л этил спиртинен салынып, үстине 110–125 г күйдирилген кальций оксид қосылады хәм араласпа суу банясында қайтымлы сууытқыш жәрдемінде 6-8 саат дауамында қайнатылады. Соң араласпа хлоркальцийли түтикше менен

жабылған сууытқыш пенен үскенелген колбада бир күнге қалдырылады. Кейин қайтымлы сууытқышлы дефлегматор қадимги сууытқышқа алмастырылып этил спирти айдап алынады, бунда дәслепки 15-20 минут дистиллят төгип тасланады хәм қалғанлары жыйнап алынады.

Алынған спирттен 35-50 мл хлоркальцийли тутикше орналастырылған қайтымлы сууытқышлы колбаға қуйылып, оған 2,5 г магний порошоги, 0,5 г иод салынады хәм колбадағы араласпа магний этилатқа өткенге шекем хәм еритпениң реңи жоғалғанға шекем қыздырылады. Буннан соң колбаға қалған абсолют спиртти салып, араласпа 30 минут дауамында қайнатылады. Соң колба сууытылып, алонж бенен үскенеленген сууытқыш жәрдемінде айдап алынады. Алынған этил спиртинің қайнау температурасы $78,16^{\circ}\text{C}$.

Метил спирти этил спиртинен парық қылып, суу менен азеотроп араласпа пайда етпейди хәм сонлықтан оны фракциялық қайта айдау менен тазалауға болады. Сондай-ақ оны этил спирти сыяқлы жоқрыдағы көрсетилген усыллардың хәммеси менен де тазалауға болады.

Синтетикалық метанолды оның қурамындағы ацетоннан тазалау үшін оған фурфорол хәм силти қосылады. Қайтымлы сууытқыш пенен үскенеленген колбаға 0,5 г метанол салынып, оған 0,25 мл таза айдалған фурфорол хәм 60 мл натрий гидроксидинің 10% ли еритпеси қосылып, араласпа 10-12 саат дауамында қайнатылады. Буннан соң метил спирти дефлегматор менен қайта айдалды, бунда дәслепки 15-20 мл өзінде альдегид қалдықлары бар дистиллят алып тасланады. Метанолдың қайнау температурасы - $64,7^{\circ}\text{C}$.

Хлороформ. Хлороформды оның қурамында болатуғын 1% этанолдан тазартыу үшін 5-6 бөлек суу менен қайта-қайта шайқатылады. Тазалауды концентрленген сульфат кислота (хлороформ көлеминен 5% муғдарда) менен кислота реңсиз болғанға шекем жууылады хәм соң кислотаны суу менен жууып, ериткишти суу бөлегинен бөлиуши воронка арқалы ажыратып алынады. Ериткиш пенен қурғатылады хәм фосфор (В)

оксиди үстiнен қайта айдалады. Хлороформның қайнау температурасы - $61,3^{\circ}\text{C}$.

Бензол. C_6H_6 - бензол сууда ерімейди, эфир хэм спирт пенен қалеген қатнаста араласады. 6°C да бензол қатты жағдайға өтсе, ол араласпалардан ажыратып алынады. Буның ушын бензол 0°C ға шекем музлатылады, соң ол кристалланғаннан кейин, еритпеден филтрленип алынады хэм қурғатылады.

Егер бензолда тиофен болса, ажыратыушы воронкада араласпаға 80 мл сульфат кислота ($d=1,84$) 1 литр бензол салынып, 30 минут дауамында шайқатылады. Соң бензол қабаты ажыратыушы шаршар арқалы бөлип алынады хэм суу менен жууылады. Кейин суусызландырылады хэм дефлегматорлы колбада қайта айдалады. Егер бензолда спирт, эфир, ацетон болса, суу менен жууып тазаланады.

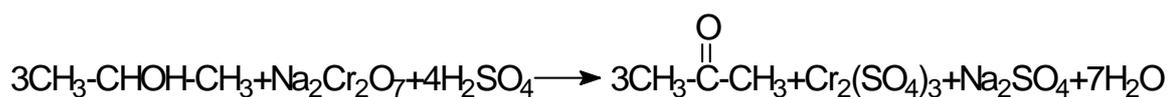
Техникалық бензолды тазалау ушын, ол бир неше мәрте 20-30 минут дауамында концентрленген сульфат кислота менен косып шайқалтылады. Соң ол бөлиуши шаршар жәрдемiнде кислоталық қабат ажыратып алынады. Бул кислоталық қабат реңсизленгенге ямаса ақшыл-сары рең бергенге шекем қайталанады. Тазалап алынған бензол бир неше мәрте суу, 10% ли натрий гидроксиди еритпеси, соңынан және суу менен жууылып, еритпе суусыз кальций хлориди менен қурғатылды хэм айдалды, соң айдау усылы менен $80-81^{\circ}\text{C}$ да қайнайтуғын фракция жыйналып алынады.

Углерод тетрахлориди. Углерод тетрахлоридин тазалау ушын механикалық араластырғыш хэм сууытқыш пенен үскенеленген колбаға углерод тетрахлоридинен 0,5л салынады хэм оған 57г калий гидроксидиниң 100 мл суудағы, 100 мл этанолдағы еритпеси қосылады. Араласпа $50-60^{\circ}\text{C}$ температурада 30 минут дауамында ушлап турылады. Соң силтилик қабат ажыратып алынып, төрт хлорлы углерод суу менен жууылады хэм силтиниң суулы спиртли еритпеси тазалау қайталанылады. Кейин ол суу менен жууылып концентрлеген күкирт кислотасы менен кислоталық қабат реңсизленемен дегенше жууылады. Буннан соң ериткиш

суу менен жууылып, суусыз кальций хлориди менен құрғатылады. Ериткиштиң қайнау температурасы $-76,8^{\circ}\text{C}$.

Ацетон. Сыйымлығы 20 мл болған домалақ түпкі колбаға пипетка жәрдемінде 2 мл изопропил спиртин тамызылады хәм колбаны қайтымлы сууытқышқа тутастырылады. Басқа стаканға 1,5 г натрий бихроматын салып, ол 6 мл сууда еритиледи. Еритпеге 5 мл лик өлшеу цилиндри арқалы 1,8 мл концентренген сульфат кислотасын әсте-ақырынлық пенен қостылады. Избе-излик пенен хромлы араласпа еритпесин пипетка жәрдемінде сууытқыш арқалы колбадағы изопропил спиртине әстелик пенен қосылады. Биринши тамшыны қосқаннан-ақ күшли реакция жүрип, колба қызады. Соның ушын келеси окислеуши тамшысын қоспастан алдын, колбада жүрип атырған реакцияның пәсейиуин күтип турыу керек.

Хромлы араласпа қосып болынғаннан кейин, колба суу банясында 10 минут дауамында қыздырылады. Кейин қайтымлы сууытқыш қайтымсыз сууытқышқа алмастырылып, ериткиш суу банясында айдап алынады. Бунда $55-58^{\circ}\text{C}$ аралығында қайнайтудың фракцияны жыйнап алынады.



III.1.2. ОРГАНИКАЛЫҚ ЗАТЛАРДЫҢ ФИЗИКА-ХИМИЯЛЫҚ КӨРСЕТКИШЛЕРИН АНЫҚЛАУ

Затлардың тазалығы олардың физикалық константалары менен белгиленеди. Затлардың балқыу хәм қайнау температуралары, салыстырма ауырлығы (тағызлығы), сыныу көрсеткиши сыяқлы өлшем бирликлери затлардың тийкарғы физикалық константалары болып, олар мәлим бир шәриятта хәр қандай таза зат ушын өзгермес бирликке ийе.

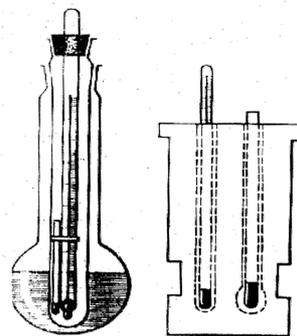
Төменде биз қатты затлардың ең әхмийетли физикалық константаларынан бири болған балқыу температурасы, суйық затлар ушын болса қайнау температурасы хәм сыныу көрсеткишлерин анықлау техникасы менен танысамыз.

Затлардың балқыу температурасын анықлау

Жумыстың барысы. Қатты затлардың балқыу температурасы оның характерли константаларынан бири болып есапланады. Әдетте таза зат темератураның қысқа интервалында ($0,1-1,0^{\circ}\text{C}$) балқыйды. Заттың қурамындағы қосымша затлар оның балқыу температурасын бираз төменлетеди.

Затлардың балқыу температурасы арнаулы әсбап жәрдемінде, жиңишке шийше капиллярларда анықланады. Бундай капилляр найдың диаметри $0,8-1,5$ мм, узынлығы $40-50$ мм бир ушы кепсерленген болып, капилляр найдың ашық тәрәпи арқалы аз-аздан жақсы қурғатылған хәм фарфор кесешеде унтақ халға келгенше майдаланған тексерилип атырған заттан салынады. Затты капилляр най түбине тығыз қылып жайластырыу ушын зат салынған капиллярдың кепсерленген тәрәпин вертикал халатта услап узынлығы $30-40$ см келетуғын шийше най ишине таслау менен секиртиледи хәм усы усылда зат $2-3$ мм қалыңлықта тығызландырылады. Соң капилляр най резина халқа жәрдемінде термометрге орнатылады, бунда капиллярдаға зат термометрдің сынаплы бөлеги менен тең қатарда туратуғын болыуы керек. Соң бул капилляр найлы термометр улыума көлеми $3/4$ бөлегине шекем концентрленген сульфат кислота қуйылған арнаулы колбаға, мысалы Теле әспабына жайластырылады. Соң колбаны асбестленген тор үстинде ықтыятлық пенен қыздырылады. Бунда әлбетте қорғаушы көз әйнегин кийип алыуыңиз лазым! Бунда заттың қатты халдан суйық халға өтиу температуралары аралығы анықланады. Анықланған шама заттың *балқыу температурасы* делинеди.

Егерде тексерилип атырған зат таза болса, ол киши температуралар аралығында ($0,5-1,5^{\circ}$) балқыйды. Егер зат таза болмаса, оның балқыу температурасы таза затларға салыстырғанда пәсейип кетеди.



10-Сүүрет. Балқыу температурасын анықлайтуғын әспаблар

Суйық затлардың қайнау температурасын анықлау

Қайнау температурасы суйық затлардың тазалығын характерлейтуғын әхмийетли константаларынан бири болып, мәлим бир шәриятта тек ғана сол суйықлық ушын өзгермес шама болып есапланады. Суйықлықлардың қайнау температурасы басымға байланыслы болады, себеби суйықлықтың пуу басымы атмосфера басымына теңлескенде ғана қайнайды. Суйықлықтың муғдары жетерли дәрежеде болса, оның қайнау температурасын анықлауда әпиуайы айдау әспабынан пайдаланылады.

Жумыстың барысы. Аз муғдардағы суйықлықтың қайнау температурасы Сиволобов усылы бойынша анықланады. Буның ушын аз муғдардағы тексерилетуғын суйықлықтан 1 тамшы алып, оны диаметри 2-3 мл болған түби кепсерленген найға салың. Оның ишине диаметри 0,5 мл болған жақарғы тәрәпи кепсерленген жиңишке капилляр найды түсириң. Соң найды резина жәрдемінде термометрге орнатып, суйықланыу температурасы анықланатуғын әспабқа түсириң хәм әсте қыздырың. Бунда зат көбикшелериниң дәслеп әсте, соң тез ажыралып шығыуын бақлаң хәм сол ўақыттағы термометр шкаласы көрсеткишин анықлаң. Бул көрсеткиш шама менен заттың қайнау температурасына тең болады. Берилген таза суйық затлардан (бензол, толуол, хлороформ, гексан, этил спирти х.б.) бириниң қайнау температурасын Сиволобов усылы бойынша анықлаң. Тәжирийбе нәтийжесин әдебиятларда берилген көрсеткиш пенен салыстырың хәм жуўмақ шығарың

Суйықлықтардың сыныў көрсеткишлерин анықлаў (Рефракция коэффициенти)

Затлардың сыныў көрсеткиши рефрактометр әспабы жәрдеминде анықланады Органикалық химия лабораториясында затлардың сыныў көрсеткишин анықлаў ушын ИРФ-22 рефрактометри кең қолланылады.

Монохроматик нурдың еки орталығын ажыратып турыўшы тегислик жүзесине түсиў мүйешиниң синусының сыныў мүйешине қатнасы бирдей шәриятта өзгермес шама болып, ол *сыныў көрсеткиши* / η / деп аталады.

$$\sin\alpha/\sin\beta=\eta$$

Сыныў көрсеткиши суйық затлардың әхмийетли физикалық константаларынан бири болып, ол затларды идентификациялаў хәм тазалығын анықлаўда пайдаланылады.

Сыныў көрсеткиши / η / температура хәм нурдың толқын узынлығына байланысly. Соның ушын сыныў көрсеткиши мәлим температура (әдетте 20° яки 25°C) хәм толқан узынлығында (натрийдиң сары спектр сызығы D, $\lambda=589,3\text{nm}$) анықланады хәм η_D^{20} менен белгиленеди.

Жумыстың барысы. Рефрактометрдиң ярым шар сыяқлы өлшеў қақпағын ашып, оны спирт синдирилген фильтр қағазы менен тазалаң хәм маховик жәрдеминде төменги ярым шар сыяқлы призма тегислигин горизонтал ҳалатқа келтириң. Соң тексерилетуғын суйықлықтан өлшеў призмасына бир тамшы тамызың хәм әсте қақпақты жабың. Көриў трубкасының окулярын гүзетип турған ҳалда маховикти бураў арқалы гүзетиў майданында жақты хәм қараңғы бөлиниў шегарасын пайда етеди. Егер бул шегара еки реңли болса, маховикти бураў арқалы анық сүўретин пайда етиў мүмкин.

Пайда болған қараңғы хәм жақты шегараны кесесине кесилген түри жәрдеминде кесилистирип, шкаладағы көрсеткиш жазып алынады. Бул тексерилип атырған суйықлықтың сыныў көрсеткиши болып табылады. Тажирийбеден соң призмалардың жүзеси дәслеп ацетон яки спирт бенен ығалланады, кейин фильтр қағаз бенен сүртилип тазалап қойылады.

Жуқа қатламлы хроматография усылы.

Соңғы жылларда органикалық затларды ажыратыуы хэм тазалаудың хроматографиялық анализ усылы әмелде кең қолланылмақта. Бул усыл 1903-жылда рус алымы М.С.Цвет тәрәпинен ашылған болып, ол араласпадағы затлардың адсорбент жүзесине жутылыуы хэм ислетилип атырған еритиуише затлардың жылжыуының түрлише болыуына тийкарланған. Хроматографиялық анализ, тийкарынан төмендеги үш түрге: адсорбциялық, ион алмасыныуы хэм бөлистириуиши хроматографияларға бөлинеди.

Төменде биз соңғы жылларда қурамалы тәбийий бирикпелер араласпасын тазалауы хэм ажыратыуыға кең қолланылып киятырған бөлистириуиши хроматографияның әхмийетли түри болған жуқа қабатлы хроматографияның (ЖҚХ) ислеуы техникасы менен танысып шығамыз. ЖҚХ усылының абзаллығы усылдың ислеуы тәртиби жүдә аңсат хэм затларды анализ қылыуы ушын 10-15 минут уақыт сарыпланады.

ЖҚХ ның ислеуы техникасы дәслеп түрли өлшемдеги (8x15, 10x20) шийше пластинкаларда жуқа абсорбент қатламын пайда етиуден басланады. Буның ушын шийше пластинка үстинде адсорбенттиң (алюминий оксиди, кремний (IV) оксиди) биреуин алып, оның үстинен арнаулы жуқа қатлам пайда етиуиши әсбап жүргизиледи. Соң пластинканың төменги бөлегинен 1-1,5 см қалдырылып сызық сызылады (старт сызығы) хэм оның үстине тексерилетуғын зат еритпесинен жиңишке шийше капилляр арқалы бир неше тамшы тамызылады хэм пластинка еритиуишилер системасы салынған арнаулы камераға түсириледи. Еритиуиши пластинкадағы адсорбенттиң жүзесине батырылып, мәлим бәлентликке (фронт сызығына) көтерилгеннен кейин хроматограмма камерадан алынады хэм қурғатылып, йод кристаллары салынған арнаулы камераға түсириледи яки басқа рең бериуиши затлар еритпеси менен исленеди. Нәтийжеде пластинкада түрли реңдеги дақлар пайда болады.

Бұл дақлар үшін іслетілген еритіушілер системасындағы бөлинуі коэффициенті R_f төмендегі формула бойынша анықланады:

$$R_f = a/b$$

Бунда a - заты тамызылған точка (старт) дан дақ орайына шекемгі аралық, b -старт сызығынан еритіуші шегарасына (фронтқа) дейін болған аралық.

Соңғы ўақытлары жуқа алюминий пластинкалар жүзесінде түрлі адсорбентлер (алюминий оксиди, силикагель, полиамид, целлюлоза) беккем жабыстырылған жуқа қабатлы пластинкалардан пайдаланылады.

Көпшилик жағдайларда жұмыс іслеу аңсат хәм қолайлы болғанлығы үшін жуқа қабатлы хроматография үшін «Силуфол» атамасы менен өндиристен шығарылатуғын пластинкалар қолланылады. Бұл пластинка алюминий фольгасына адсорбент қабаты бекитілген пластинка болып табылады.

ЖҚХ усылы менен затларды тек ғана идентификациялап қоймастан, оларды араласпадан таза халында ажыратып алыу да мүмкин. Буның үшін колонкалы хроматография усылы қолланылады.

III. 2. Реакцияға кирисиуші дәслепки затлар синтези

III.2.1. Лупининди ажыратып алыу

450 г анабазин-лупинин алкалоидлар араласпасына 350 мл 20% ли дуз кислотасының еритпесин қосып ериттик. Реакцион араласпаны 2 саат даўамында суўытып ($0-2^{\circ}\text{C}$) турып араластырдық. Соң араласпаға 700 мл суўда ериген NaNO_3 тин еритпесинен 300 мл қостық. Араласпаны және 6 саат даўамында араластырып, оны хана температурасында 2 суткаға (20-26 саат) шекем (арасында шайқап турып) қалдырдық. Алынған рекцион араласпаны силти менен қайта іслеп, эфирде экстракцияладық. Соңынан оны суўсыз натрий сульфатында курғатып, үстиндегі еритіушіни айдап алдық. Қалдықты вакуумда қайта айдағанымызда дәслепки фракциядан петролей эфиринде кристаллизациялағанда 80 г техникалық лупининнің реңсиз кристаллары алынды. Балқыу температурасы 68°C ; $R_f = 0,65$ (Бензол-хлороформ-этанол 18:15:1).

Техникалық лупининди тазалау.

10 г техникалық лупининге 30 мл гексан қосып, оны қайтымлы суытқыш орнатылған колбада суу баясында 15 мин. қыздырдық. Еритпе қойыуласып баслады, қыздыруды тоқтатып оны суытқанымызда лупининнің ийне сыяқлы реңсиз кристаллары пайда болды. Кристалларды фильтрлеп, гександа жуудық хәм ашық хауда кептирдик.

Шығымы 90%, $R_f = 0,65$.

III.2.2. Бромлупинан синтези.

33,5 г (0,19 моль) лупининди 150 мл абсолютленген бензолда еритип оны араластырып хәм сууытып турған халда 53,5 г (0,19 моль) үшбромлы фосфорды 100 мл абсолютленген бензолдағы еритпесинен 18,67 мл қосамыз.

Реакцион араласпаны 5 саат дауамында қыздырдық. Соңынан бензол айдап алынды. Қалдықты суу менен суйылтырып, соңынан 20 мл эфир менен 3 мәрте жууылды. Суулы еритпени $pH = 8,0$ ге шекем силти менен қайта ислеп, сон және 50 мл эфир менен 5 мәрте экстракцияланды. Алынған экстракты суусыз Na_2SO_4 пенен құрғаттық. Еритиуши айдап алынып, алынған бромлупинан қайта айдап алынды.

Шығымы: 37,8 г, (82%). $T_{кайнау} = 126-128^0C/2mm$.

III.2.3. N-β-оксипропилпиреридин

85 г. (1моль) пиперидинге 300 мл метанолда сууытып турып 65,5 г. (1,15 моль) пропилен окисин қостық. Реакцион араласпаны түнге қадырамыз. Соңынан реакцион араласпадан еритиушини айдап алған соң N-β-оксипропилпиреридинди қайта айдап алдық.

Өними: - 101 г. (71%), $T_{кайнау} 192-194^0C$.

Әдебият бойынша: $T_{кайнау} 190-191^0C$.

Аналогиялық усылда төмендеги аминоспиртлер алынды:

N-β-оксипропилморфолин:

Өнимі: - 63%, $T_{\text{қайнау}}$ 208-209⁰С.

N-β-оксиэтилпиреридин:

Шығымы: 49 г (75%), $T_{\text{қайнау}} = 197-198^{\circ}\text{C}$.

N-β-оксиэтилморфолин:

Шығымы: 70% $T_{\text{қайнау}}$ 210-212⁰С

III. 3. Лупининнің эпииұайы эфирлері синтезі**III.3.1. Лупининнің N-(β-оксиэтил)пиперидинли эфирі синтезі**

1,85 г (0,0079 моль) бромлупинан теңдей мұғдардағы 0,0079 моль N-(β-оксиэтил)пиперидинді хәм 0,0079 моль (0,44 г) калий гидроксидин ампулаға салып кепсерлеймиз. Кепсерленген ампуланы «глицеринли бомба» да (баняда) 4 саат даұамында қыздырдық. Ампуланы суұытып, ондағы реакцион араласпаны азырақ суұда еритемиз хәм эфир менен бирнеше мәрте экстракцияладық. Эфирли экстракты суұсыз Na₂SO₄ пенен курғаттық. Еритиұши айдап алынып, қалдықты Al₂O₃ адсорбент толтырылған колонкада тазаланды. Элюент – абсолютленген эфир.

Шығымы: 1,35 г (56%); $R_f = 0,82$; $n_D^{20} = 1,4988$.

Аналогиялық усылда төмендеги лупининнің эпииұайы эфирлері синтезленди:

Лупининнің N-(β-оксиэтил)морфолинли эфирі:

Шығымы: 2,2 г (68%); $R_f = 0,86$; $n_D^{20} = 1,5063$.

Лупининнің N-(β-оксипропил)пиперидинли эфирі:

Шығымы: 2,2 г (68%); $R_f = 0,86$; $n_D^{20} = 1,5063$.

Лупининнің N-(β-оксипропил)морфолинли эфирі:

Шығымы: 2,2 г (57%); $R_f = 0,88$; $n_D^{20} = 1,5251$.

III.3.2. Лупининнің N-(β-оксиэтил)пиперидинли эфиринің**диодметилаты синтезі**

0,008 моль лупининнің N-(β-оксиэтил)пиперидинли эпииұайы эфирин 30 мл курғақ ацетонда еритип, оған ацетонда еритилген иодлы метилдің 0,016 моль (2,27 г) мұғдарын әсте-ақырын қостық. Шөкпеге

түскен лупининнің N-(β-оксиэтил)пиперидинли эфиринің дииодметилатларын төмен басымда фильтрлеп алдық.

Реакция шығымы: - 52%, $T_{\text{балкыў}} = 164^{\circ}\text{C}$.

Аналогиялық усулда төмендегі дииодметилатлар синтезленді:

Лупининнің N-(β-оксиэтил)морфолинли эфиринің дииодметилаты

Реакция шығымы: - 74% , $T_{\text{балкыў}} = 198^{\circ}\text{C}$.

Лупининнің N-(β-оксипропил)пиперидинли эфиринің дииодметилаты

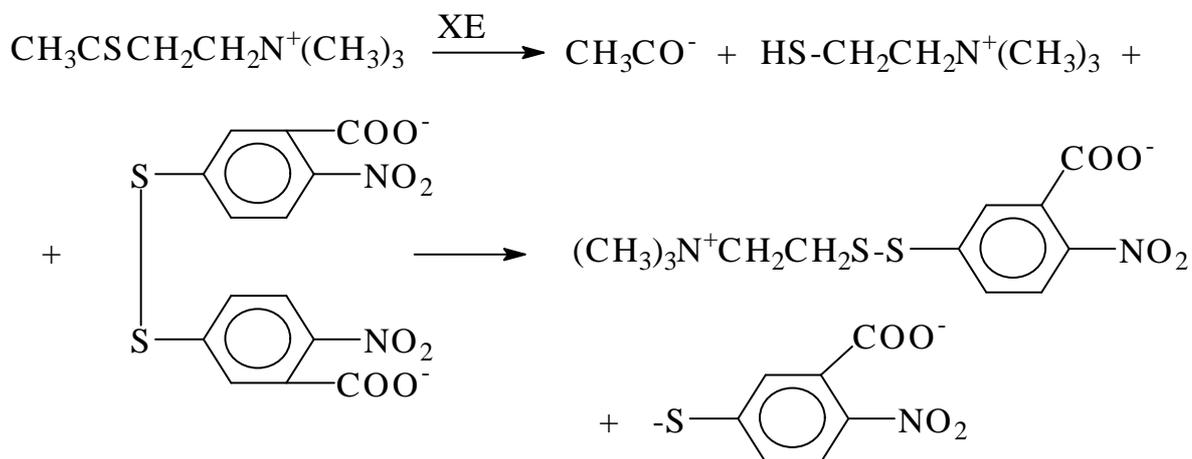
Реакция шығымы: - 54% , $T_{\text{балкыў}} = 178^{\circ}\text{C}$.

Лупининнің N-(β-оксипропил)морфолинли эфиринің дииодметилаты

Реакция шығымы: - 71% , $T_{\text{балкыў}} = 190^{\circ}\text{C}$.

III.4. Лупининнің әпиўайы эфирлеринің антихолинэстеразалық активлигин анықлаў

Ферментлердің каталитик активлиги колориметрик Элман улысы жәрдеминде анықланды. Бул усул ацетилхолиннің 5,5 – дитиобис-2-нитробензой кислотасы жәрдеминде ферментатив гидролизлеў арқалы пайда болған тиохолиннің муғдарын өлшеўге тийкарланған болып, бунда пайда болған 5-тио-2-нитробензой кислотасы сары реңли болады.



Антихолинэстеразалық активликти анықлау үшін реакция араласпа таярлап аламыз.

Реакция араласпа: 0,4 мл 0,001 М Эллман реактивінің 0,1 мл (рН=7,0) фосфат буферіндегі ерітпесі, 0,7 мл хәм 0,1 М фосфат буфері (рН = 8,0) суу хәм 0,3 мл ферменттің суулы ерітпесі болып табылады.

Фермент концентрациясын 1 мл реакция араласпа 0,2 бірлік активлікке барабар деп есаплап, субстрат концентрациясы тәжірийбе барысында $1,25 \cdot 10^{-4}$ тен $7 \cdot 10^{-7}$ М ге шекем өлшенди.

Жуўмак

Жуўмакластырып айтқанда, Қарақалпақстан флорасы шыпалы, бояў алыў ушын қолланылатуғын х.т.б. пайдалы қәсийетлерге ийе жабайы өсиўши өсимликлерге бай. Усы өсимликлер қатарында *Anabasis арулла* (итсигек) өсимлигиниң қурамы алкалоидқа бай болып, хәттеки медицинада қолланылатуғын белгили алкалоид галантаминнен қалыспайтуғын биоактивликке ийе алкалоидлар табылған. Мақсетке муўапық бирикпелерди алыў ушын, әдебиятта белгили усыллар жәрдеминде итсигектен лупинин алкалоидын ажыратып алып, оның гетероцикли аминоспиртлер (пиперидин, морфолин) менен әпиўайы эфирлери және сәйкес келиўши диодметилат дузлары синтезленди. Олардың структурасы, физика-химиялық хәм антихолинэстеразалық қәсийетлери үйренилди.

1. Лупининниң N-(β-окси)этилпиперидин, N-(β-окси)этил-морфолин хәм N-(β-окси)пропилпиперидин, N-(β-окси)пропил-морфолин менен әпиўайы симметриясыз эфирлери синтезленди. Олардың сәйкес диодметилат дузлары алынды. Жәми 8 бирикпе.
2. Синтезленген бирикпелер физико-химиялық көрсеткишлер хәм ИҚ-, ПМР-спектрлер жәрдеминде идентификацияланды.
3. Синтезленген бирикпелердиң ацетилхолинэстераза хәм бутирилхолинэстеразалар менен тәсирлесийи үйренилди. Олардың холинэстеразалар ушын қайтымлы конкурент ингибитор екенлиги анықланды.
4. Алынған бирикпелердиң антихолинэстеразалыр активлиги гетероциклик аминоспирт молекуласынындағы азот атомының этирапының қурамаласыўына байланыслы екенлиги анықланды.
5. Бул бирикпелерди қайтымлы ингибиторлар сыпатында хәм ферментлердиң актив орайын үйрениўде пайдаланыў мүмкин.

Пайдаланылган адабиятлар дизи

Норматив ҳужжетлер:

1. Ўзбекистан Республикасы Конституциясы Т. «Ўзбекистон», 2014.
2. «Баркамол авлод йили» давлат дастури.- Т.: Ўзбекистон, 2010 – 80 б.
3. Ўзбекистон Республикасининг «Талим тўғрисидаги қонуни»/ Баркамол авлод - Ўзбекистон тараққиётининг пойдевори.-Т.: “Шарқ”, 1998.
4. Ўзбекистон Республикасининг «Кадрлар тайёрлаш миллий дастури» тўғрисидаги қонуни / Баркамол авлод - Ўзбекистон тараққиётининг пойдевори.-Т.: “Шарқ”, 1998.
5. Ўзбекистан Республикасы Министрлер Кабинетининг «Магистрлар ҳаққинда режа» 2015 жыл, 2 март, 36-санлы қарары.

Ўзбекистан Республикасы Президенти И.А.Каримовнинг шығармалари:

6. Каримов И.А. Ўзбекистан ХХІ асир босағасында. Хавфсизликка таҳдид, барқорарлик шартлари ва тараққиёт қафолатлари. – Т, «Ўзбекистон», 1997, - 327 б.ет.

Тийкарган адабиятлар:

7. Лупинин. Абдувахабов А.А., Далимов Д.Н., Утениязов К.У. и др. Нукус-Ташкент, 1993, 200 стр.
8. Абдувахабов А.А., Садыков А.А., Далимов Д.Н. и др. Алкалоиды и их производные как инструмент для изучения холинэргической системы. Ташкент.- ФАН.-1984, 288 стр.
9. Садыков А.С., Розенгарт Е.В., Абдувахабов А.А и др. Холинэстеразы. Активный центр и механизм действия. ФАН. 1967. с. 208
10. Қ.Ўтениязов, М.Қ. Алланиязова. Биохимия. Нукус, 2004.
11. Садыков А.С. Химия алкалоидов Anabasis Apylla. Ташкент. - Изд. АН Уз. 1956, 224 стр.

12. Орехов А.П., Меньшиков Г.П. Исследование алкалоидов *Anabasis arylla*. 1931, №1, с. 1-5.
13. Садыков А.С., Лазурьевский Г. Новый метод выделения лупинина из анабазин – сульфата. ЖОХ, 1943, т.13, с.319-321.
14. Отрощенко О.С., Садыков А.С., Акбаров Х.А. Сернокислотный метод разделения алкалоида *Anabasis arylla*. ЖОХ, 1959, т.29, с.2441-2445.
15. Касымов Т.К., Асланов Х.А., Ишбаев А.И., Садыков А.С. Выделение анабазина и лупинина хромовым ангидридом. Узб.хим.журнал, 1970, №6, с.59-60.
16. Юнусов Т.К., Леонтьев В.Б., Камаев Ф.Г., Асланов Х.А., Садыков А.С. Конформационные представления алкалоидов лупинина при образовании N-окисей. ХПС, 1972, №4, с.477-483.
17. Каримов М., Садыков А.С., Асланов Х.А. и др.. Исследование конформационных состояний производных N-β-оксиэтил-анабазина и их солей. ХПС, 1972. №2 с.207.
18. Садыков А.С. О некоторых простых эфирах лупинина. ЖОХ, 1949, т.19, с. 143-147.
19. Кнунянц И.Л., Веневоленская З.В. Синтез в области новых антимолярных веществ. – ЖОХ., 1937, №7, с.2930-2933.
20. Мнацакян В.А., Арутюнан Л.С. N-цианэтиловый эфир лупинина. Арм. хим.журнал, 1971, №24, с 632-635.
21. Гафурова Ш.М., Абдувахабов А.А., Ишбаев А.И., Асланов Х.А. Синтез O- и м-монозамещенные бензоиловых эфиров лупинина. Узб.хим.журнал, 1978, №6, с.47.
22. Кухта Е.П., Фетросян Н. Эфиры лупинина диалкилфосфоновых кислот. ХПС. 1970, №3, с. 383.
23. Садыков А.С., Далимов Д.Н., Годовиков Н.Н. Фосфорилированные производные алкалоидов и азотсодержащих гетероциклов – ингибитора холинэстераз. Успехи химии. 1983, т.52., вып.10., с.1602-1623.

24. Садыков А.С., Садыков А.А., Абдувахабов А.А. Спектры ядерного магнитного резонанса ^{21}P , ^{13}C , ^1H некоторых фосфорорганических соединений. – Узб. хим. журнал. 1983, №25, с.23-28.
25. Торемуратов К. Автореферат канд.дисс. – Ташкент,1972.
26. Р.Т.Тлегенов. Синтез и антихолинэстеразная активность новых производных алкалоида лупинина. Автореферат канд.дисс. – Ташкент,1991. 22с.
27. К.Утениязов. Синтез, структура и свойства производных алкалоида лупинина. Автореферат докт.дисс. Ташкент, 1999.
- 28.М.К.Алланиязова. Синтез и взаимодействия с холинэстеразами производных алкалоидов и различных аминоспиртов. Автореферат к.х.н., Ташкент. 1995, 25с.
- 29.Алланиязова М.К., Утениязов К.У.,Далимов Д.Н. Синтез и антихолинэстеразная активность новых простых эфиров алкалоида лупинина. Тез.докл. межд. конф.Андижан, 1997,ч.1, с.72.
30. М.Қ.Алланиязова, Д.Н.Далимов, А.А.Тлеуниязова. Anabasis Apylla өсимлигинен ажыратылған лупинин алкалоидының модификациясын үйрениў. Ү Межд.науч.пр.конф. «Проблемы рацион. использов.и охрана биол. ресурсов Южн. Приаралья» Нукус, 2014, 11-12 июль.
- 31.М.Қ.Алланиязова, Д.Н.Далимов, А.А.Тлеуниязова. Спектральное изучение простых эфиров алкалоида лупинина. Сборник тезисов КГУ, 2015.