

Г.К. Мукушева<sup>1</sup>, О.А. Нуркенов<sup>2</sup>, Ж.С. Нурмаганбетов<sup>2</sup>,  
А.М. Толеш<sup>1</sup>, А.Р. Жасымбекова<sup>1</sup>, А.С. Мажитов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Карагандинский университет имени Е.А. Букетова

<sup>2</sup> Институт органического синтеза и углехимии

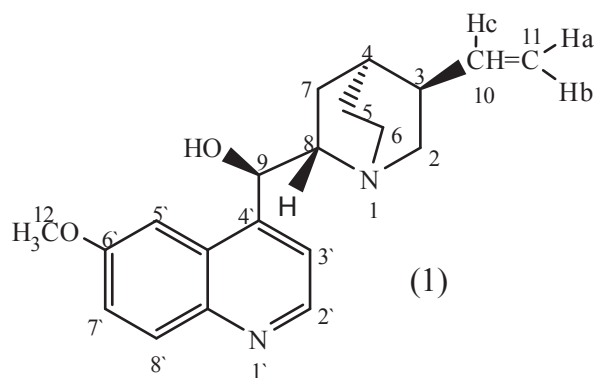
## ВЫДЕЛЕНИЕ АЛКАЛОИДА ХИНИНА И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЕГО РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ

**Аннотация.** Нами проведена экстракция коры хинного дерева (*Cinchona*), 96% этанолом с последующим хроматографическим разделением смолков на колонках с окисью алюминия. При этом выделено кристаллическое вещество, которое по физико-химическим константам и спектральным данным было идентифицировано как алкалоид хинолинового типа – хинин. Полуэмпирическими методами квантовой химии AM1 и PM6 исследована реакционная способность молекулы хинина.

Хинин (1) является алкалоидом, содержащимся в коре различных видов хинного дерева [1-3]. В этой коре кроме хинина содержится хинидин, цинхонин, цинхонидин и ряд других алкалоидов. В состав молекулы хинина входят хинолиновый и хинуклидиновый циклы, связанные группой атомов –СН-ОН. Наличие в структуре хинина нескольких реакционноспособных фрагментов обуславливает возможность его модификации.

Хинин (1) является изомером хинидина. В медицинской практике применяются гидрохлорид, дигидрохлорид и сульфат хинина. Основание хинина растворяется в этиловом спирте (1:1), хлороформе (1:3), диэтиловом эфире, насыщенном водой (1:4), слабо растворяется в воде. Гидрохлорид хинина растворяется в этиловом спирте (1:1), хлороформе (1:2), воде (1:23), слабо растворяется в диэтиловом эфире. Сульфат хинина растворяется в этиловом спирте (1:95), слабо растворяется в воде (1:810), диэтиловом эфире и хлороформе.

В плане выделения и наработки алкалоида хинина (1) для дальнейшего изучения его биологической активности нами проведена экстракция коры хинного дерева (*Cinchona*), 96% этанолом с последующим хроматографическим разделением смолков на колонках с  $Al_2O_3$ . При этом выделено кристаллическое вещество, которое по физико-химическим константам и спектральным данным было идентифицировано как алкалоид хинолинового типа – хинин (1).



**Выделение хинолинового алкалоида хинина:** 1.0 кг измельченного воздушно - сухого сырья смачивают 5%-ным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  высушивают на воздухе. Готовое сырье загружают в экстрактор, заливают 7,5 кг этанола и настаивают 2 ч. Сырье исчерпывающе (3 раз) экстрагируют этанолом (при 75-80°C), охлаждают и сливают, фильтруя через слой марли медицинской. Полученный из 3-х извлечений суммарный экстракт алкалоидов сгущают в вакуум - выпарной установке. Получают сумму экстрактивных веществ в количестве 0.11 кг с выходом 11.0% (от массы воздушно - сухого сырья), с содержанием 2.8% хинина (3) по данным ВЭЖХ. Далее сумму экстрактивных веществ хроматографируют на колонке с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (в соотношении 1:20). При элюировании колонки этилацетатом выпадает бесцветное кристаллическое вещество. Полученные кристаллы технического характера хинина (3) собирают и очищают декантацией этилацетатом и этанолом. Очищенный осадок перекристаллизовывают из этанола. В итоге получают хинин (3) с т. пл. 176-178°C, выход 19 г (1.9% от веса воздушно-сухого сырья), чистота составляет 98.0% по данным ВЭЖХ анализа, время удерживания  $t_R=14.13\pm 2$  мин.

ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2956, 2919 ( $\text{OCH}_3$ ), 2850, 1652 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1559, 1540 (ароматические кольца), 1471, 1463, 1377, 890.

В состав молекулы хинина входят хинолиновый и хинуклидиновый циклы, связанные группой атомов  $-\text{CH}-\text{OH}$ . В спектре ЯМР<sup>1</sup>H алкалоида хинина в сильной области проявляются протоны хинолидинового цикла. Так, в области при 1,49-1,78 м.д. резонируют метиленовые протоны H5 и H7, а также метиновый протон H4. Метиновый протон H3 проявляется в области 2,36 м.д. Метиленовые протоны H2 резонируют в виде дублета при 2,62 м.д., метиленовые протоны H6 выписываются в виде сложного сигнала при 3,02-3,12 м.д., а метиновый протон H8 – 3,42 м.д. Протоны винильной группы ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ) резонируют в виде дублетов для Ha ( $\delta = 4,89$  м.д.),

Hв ( $\delta = 4,93$  м.д.) и мультиплета Hс ( $\delta = 4,71$  м.д.). Протон H9 при асимметрическом атоме углерода дает широкий синглет при 3,42 м.д. Протоны хинолинового цикла проявляются в виде дублетов в слабой области спектра: метиновые протоны  $\delta$  (H3') = 7,44 м.д.,  $\delta$  (H5') = 7,25 м.д.,  $\delta$  (H7') = 7,20 м.д.,  $\delta$  (H8') = 7,90 м.д. и  $\delta$  (H2') = 8,50 м.д. Протоны метокси-группы проявляются в виде интенсивного синглета при 3,96 м.д.

С целью исследования реакционной способности молекулы хинина проведено изучение зарядовых, орбитальных и энергетических параметров полуэмпирическими методами квантовой химии AM1 и PM6.

Квантовохимические полуэмпирические вычисления проводили при помощи программы MOPAC 2009 с использованием модифицированного пренебрежения двухатомным перекрыванием MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) в параметризации MNDO-AM1 (Austin Model 1) и MNDO-PM6 (Parametric Method 6).

*Методика квантово-химических расчетов.*

Основу какого-либо полуэмпирического метода составляют теоретический подход и набор параметров. Полуэмпирический квантово-химический метод может использовать разные типы пробных волновых функций.

Конкретный вид волновой функции определяется особенностями класса молекул, который необходимо воспроизвести в его рамках. Так для описаний химических превращений важно уметь описать разрыв и образование химических связей. Однако пробная волновая функция одноэлектронного приближения, как известно, имеет неправильный предел при разрыве связи. Ошибки в рассчитываемые величины могут вноситься и за счет используемого приближения и за счет полуэмпирических параметров. Поиск варьируемых параметров осуществляется с помощью минимизации целевой функции – суммы квадратов отклонений рассчитанных и экспериментальных характеристик для ряда тестовых молекул. В качестве таких характеристик используются теплоты образования, геометрические параметры, потенциалы ионизации и дипольные моменты. Параметры зависят друг от друга не только в пределах набора для одного элемента, но и для разных элементов, составляющих химическое соединение.

Электронная структура и геометрия молекулярных систем рассчитаны квантово-химическим методом молекулярных орбиталей самосогласованного поля Хартри-Фока в полуэмпирических приближениях с полной оптимизацией геометрии.

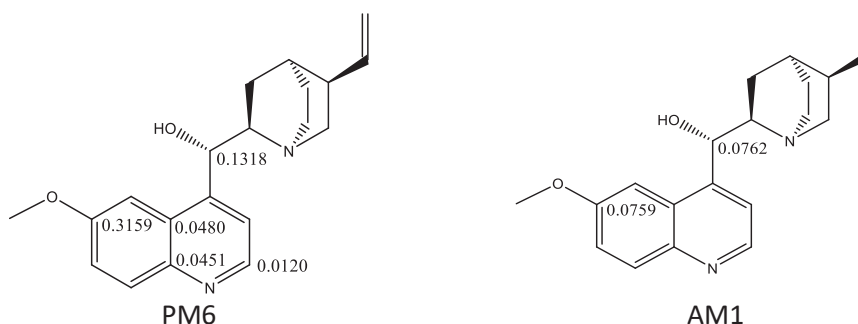
Основные полуэмпирические расчеты, проведенные в данной работе, в параметризации PM6 осуществлялись с использованием программных пакетов MORAS 2009.

Результаты квантово-химических расчетов энергетических характеристик свидетельствуют о термодинамической стабильности данной молекулы (таблица 1).

**Таблица 1 - Термодинамические параметры молекулы хинина**

Метод	Полная энергия, эВ	Теплота образования, кДж	ВЗМО, эВ	НСМО, эВ
PM 6	-3716,57	-102,11	-8.549	-0.490
AM1	-3944,59	-33,63	-8.619	-0.302

Исходя из полученных значений граничных молекулярных орбиталей (таблица 1) можно предположить, что в целом молекула проявляет электрофильные свойства. Для определения реакционных центров в молекуле хинина произведен расчет распределения заряда по Малликену на неводородных атомах полуэмпирическим методом RHF в параметризации PM6 и AM1 (рис.1).



**Рис. 1 - Распределение парциальных зарядов на неводородных атомах в молекуле хинина**

Исходя из представленных данных можно прогнозировать, что реакционными центрами для атаки нуклеофильных реагентов будут являться атомы C1 и C11, что вероятно связано с соседним расположением атомов кислорода метокси- и гидроксигрупп.

Таким образом нами впервые исследованы квантово-химические расчеты молекулы алкалоида хинина.

Работа выполнена в рамках проекта №AP08855433 по грантовому финансированию Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан.

### Список использованных источников

1. Рассел Д. Алкалоиды. – М.: Изд-во «Книга по требованию», 2012. – 114 с.
2. Aniszewski T. Alkaloids – secret of life. – Amsterdam: Elsevier, 2007. – 335 p.
3. Hoffmann H.M.R., Frackenhohl J. Recent Advances in Cinchona Alkaloid Chemistry // Eur. J. Org. Chem. – 2004. – Issue 21. - P. 4293-4312. DOI: 10.1002/ejoc.200400294.

УДК 547.913.5

**А.Н. Искандеров, А.Н. Каримова,  
А.М. Касымова, Н. Мерхатулы**

Карагандинский университет имени академика Е.А. Букетова

### НОВЫЕ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ АЗУЛЕНА

**Аннотация.** Описан синтез новых донорно-акцепторных сопряженных дициановинильных и фенильных соединений азулена с хорошими выходами. Кроме того, показано введение фенильных заместителей в положение 1 и 3 азулена посредством реакции кросс-сочетания Кумада.

Азулен (1) представляет собой неальтернантное ароматическое соединение с уникальной структурой, которая дает азулену темно-синий цвет, сильный дипольный момент (1,08 D) и необычные химические свойства [1]. Производные азулена широко распространены в природе: встречаются в различных видах ромашки, деревьев и грибов [2-4], обладают широким спектром биологической активности, включая противовоспалительное, противоязвенное и противоопухолевое свойства [5,6]. Кроме того, производные азулена