НИТРАРИН ТУРИДАГИ АЛКАЛОИДЛАР БИОГЕНЕЗИ ТЎҒРИСИДА

О.М.Назаров, А.А.Ибрагимов, З.И.Хазратқулова

Нитрарин туридаги алкалоидларнинг табиатда мавжуд манбалардан биогенезининг мантиқий схемаси таклиф этилди. Замонавий адабиётларда келтирилган муқобил таклифлар ҳам муҳокама этилди.

Калит сўзлар: *Nitraria, нитрарин, биогенез, алкалоид, триптамин, лизин, интермедиат, биосинтез.*

Предложена гипотетическая схема биогенеза алкалоидов типа нитрарина из присутствующих в природных объектах источников. Обсуждены возможные альтернативные пути биосинтеза этой группы веществ.

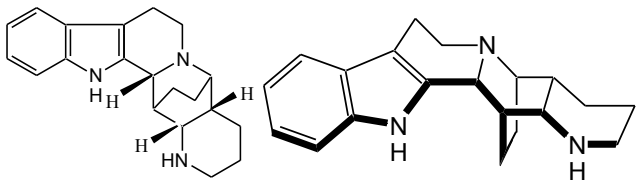
Ключевые слова: *Nitraria, нитрарин, биогенез, алкалоид, триптамин, лизин, интермедиат, биосинтез.*

The article presents the logical scheme of hypothetic scheme of biogenesis of nitrarine alkaloids in the natural resources and alternative ways of biosynthesis of this group of substances.

Key words: *Nitraria, nitrarine, biogenesis, alkaloid, tryptamine, lysine, intermediate, biosynthesis.*

Nitraria ўсимликлари туркумининг кимёвий таркиби ўзининг хилма-хиллиги билан тадқиқотчиларнинг эътиборини тортиб келган. Nitraria ўсимликлари туркумидан ўз таркибида 2-азаспиро[5.5]-ундекан ядросини тутган спиропиперидин, 14,21-этано-16-азаиохимбан ядросига эга нитрарин тури, β-карболин, иохимбин, пирролидинхиназолон, пирролидинхиназолин, индоло[2.1-ij]-хинолино[4.5-bc]-1,5-нафтиридин, 1-(хинолинил)- β-карболин, хинолизидин, фуранхинолин, хинолин ҳамда оддий индол алкалоидлари ажратиб олинган ва тузилиши тўлиқ тасдиқланган. Ажратиб олинган ва ўрганилган бирикмалар орасида нитрарин туридаги алкалоидлар тузилиши ва қизиқарли фармакологик хусусиятлари билан ажралиб туради. Ўсимлик манбаларидан ажратиб олинган нитрарин тури алкалоидлари мутлақо янги гетероциклик системага эга бўлиб, ўзига хос тузилишга эгадир. Бу алкалоидларнинг ўсимликдан ажратиб олиниши, тузилиши ва биологик фаоллиги ҳақида кўплаб мақолалар нашр этилган [1].

Нитрарин туридаги алкалоидлар тузилишига кўра индол алкалоидлари синфига мансуб. Индол алкалоидларининг асосий миқдори ўсимликларнинг саккиз оиласида учрайди. Улар орасида Rubiaceae, Loganiaceae ва Apocynaceae ўсимликлар оилалари индол алкалоидларига бойдир. Индол алкалоидлари ўзининг тузилишига кўра бир неча гуруҳга бўлинади. Нитрарин туридаги алкалоидлар алоҳида гуруҳни ташкиллайди. Мураккаб индол алкалоидларининг биосинтезида L-триптофан ва монотерпен бирлиги(C_{10}) қурилиш қисми сифатида хизмат қилади. Бу алкалоидларнинг монотерпен бирлиги икки молекула мевалон кислотасидан ҳосил бўладиган гераниолдан келиб чиқиши нишонланган ^{14}C иштирокидаги кўплаб тажрибаларда ўз исботини топган. Гераниолнинг қайта гуруҳланиши натижасида мураккаб индол алкалоидларининг учта асосий тузилиш турлари ҳосил бўлади: Corynanthe, Aspidosperma ва Iboga[2]. Гераниол ўз навбатида бир қатор ўзгаришларга учраб секологанин ҳосил қилади. Триптофандан ҳосил бўлган триптаминнинг секологанин билан конденсатланиши натижасида Corynanthe туридаги алкалоидлар ҳосил бўлади. Аймалицин ва резерпин каби иохимбин алкалоидлар биогенези шундай амалга ошади. Аммо нитрарин ўз тузилишига кўра иохимбин ва гетероиохимбин алкалоидлардан фарқ қилади. Нитрарин N.schoberi ўсимлигининг асосий алкалоиди бўлиб, 14,21-этано-16-азаиохимбан ёки гексагидропиридо[2,3:1,4]1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло[2,3-a] хинолизин тузилишига эга (1а ва 1б).

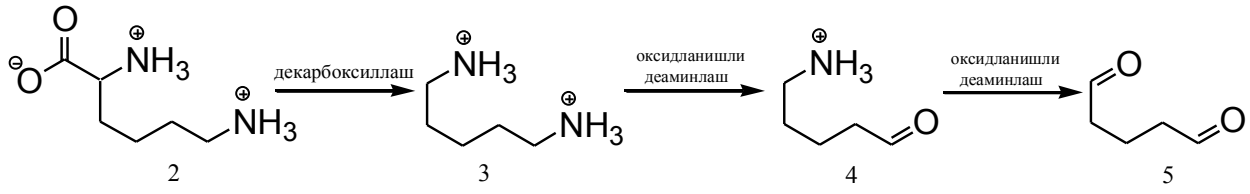


1а 1б

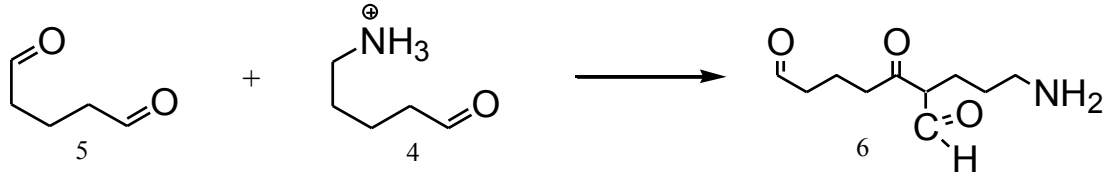
Бу тузилишдан кўриниб турибдики, нитрарин молекуласи асосида тетрагидро-β-карболин ва тўйинган хинолин системалари ётибди. Нитрарин таркибидаги уч азот атомидан бири – индол, иккинчиси – хинолизидин, учинчиси – декагидрохинолинга тегишлидир. Нитрариннинг иохимбин ва гетероиохимбин алкалоидларидан асосий фарқи бу С-14 ва С-21 атомлари ўртасидаги $C(22)H_2$-$C(23)H_2$ диметилен кўприкчаси борлигидир. Кўприкчанинг борлиги декагидрохинолин ёки 2-азабицикло [2.2.2] октан системасининг ҳосил бўлишига олиб келиб, нитрарин туридаги алкалоидларетти ҳалқага эга бўлиб, беқиёс ва ўзига хос тузилиш вужудга келади. 14,21-этано-16-азаиохимбан ядросида бешта тўлақонли асимметрик углерод атоми мавжуд бўлиб, N4 атомининг ҳам ҳалқалар орасида жойлашганлигини ҳисобга олсак, унинг инверсияси чекланган бўлиб, қисман асимметрик хусусиятни намоён қилишга олиб келиши мумкин. Бу эса молекула таркибида 6 тагача асимметрик марказнинг мавжудлигини кўрсатади. Молекула тузилишининг шаростержень моделлар ёрдамидаги таҳлили шуни кўрсатдики, 3 та асимметрик марказ R, қолган учтаси эса S-конфигурацияга эгадир. Уларнинг йиғиндиси молекуланинг оптик нофаоллигига сабаб бўлиши мумкин. Нитрарин тури алкалоидларига нитрарин билан бир қаторда изонитрарин, нитрамидин, дегидронитрамидин, шоберидин, N-аллилшоберидин, изошоберидин, комарин, нитраризин, N-метилнитрарин ва N-аллилизонитраринлар киради. Бундай диметилен кўприкча нитрарин туридаги алкалоидлар билан бир қаторда баъзи алкалоидлар таркибида хам учрайди. Жумладан, Aspidosperma туркуми ўсимликларидан ажратиб олинган аппарицин ва унга турдош алкалоидларни келтириш мумкин [3]. 2015 йилда Хитойлик олим Х.А.Айша ва ҳамкасблари томонидан Nitraria sibiricадан ажратиб олинган шоберимин алкалоиди ҳам ўз таркибида айнан шу кўприкчани сақлаши кўрсатилди [4].

Нитрарин туридаги индол алкалоидларининг биосинтези ўсимлик организмида триптофан аминокислотасидан бошланиши ҳеч кимда шубҳа туғдирмайди. Триптофан декарбоксилланиши натижасида карбонат ангидрид ажралиб чиқиб, биоген амин триптамин ҳосил бўлади. У кўпчилик индол алкалоидларининг биогенетик манбаси деб эътироф этилган. Шу билан бирга Шобер оқчангали таркибидан триптамин ажратиб олинган.

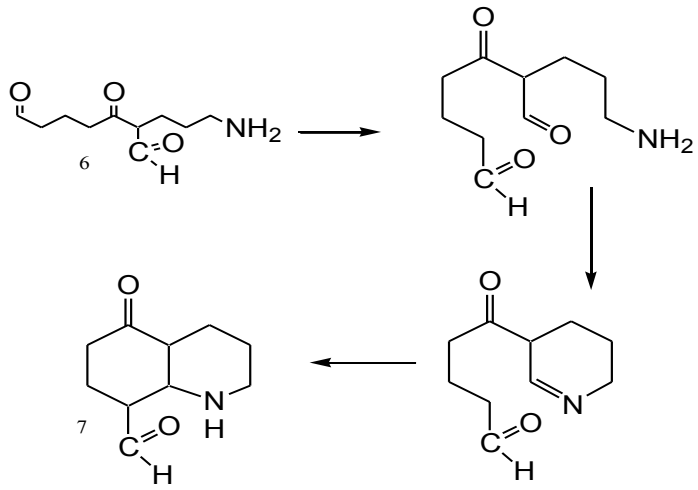
Биосинтезнинг иккинчи компоненти тўғрисида бир-бирига яқин иккита фикр мавжуд. Бизнинг фикримизча, триптамин бирлиги (10 та углерод атомидан иборат)дан ташқари иккинчи иштирок этувчи модда ҳам 10-та углерод атомли, битта азот атомини тутган ва таркибида учта карбонил гуруҳи сақлаган моддадир. Нитрарин алкалоидлари биосинтезида дастлаб лизин аминокислотасининг (2) лизин декарбоксилаза ферменти таъсирида декарбоксилланиши натижасида кадаверин (3) ҳосил бўлади. Кадаверин ўз навбатида оксидланишли деаминлашга учраб 5-аминопентанал(4) ва глутар алдегиди(5) ҳосил қилади[5].



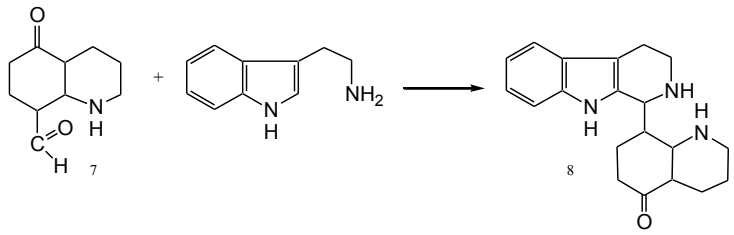
Сўнгра 5-аминопентанал ва глутаралдегиднинг ўзаро таъсири натижасида поликарбонил алифатик амин (6) ҳосил бўлади (6).



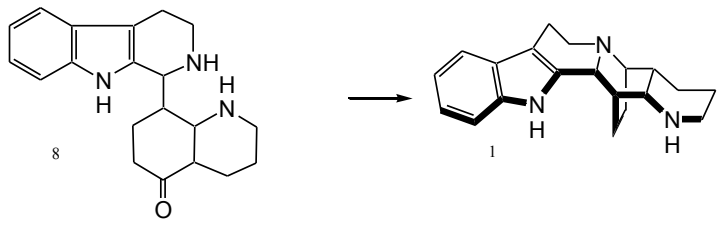
Поликарбонил алифатик амин ўз навбатида бир қатор ўзгаришларга учраб ҳалқали кетоальдегид (7) ҳосил қилади.



Бу ҳалқали кетоальдегид 5-оксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-8-альдегид (7) тузилишга эга бўлиб, триптамин билан конденсатланиб 1-(5-оксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-8-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин(8) ҳосил қилади.

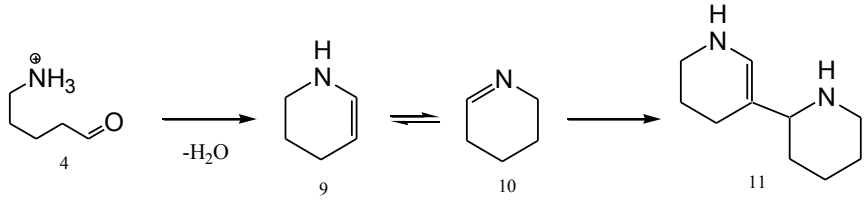


Бу бирикма ўз навбатида нитрарин тури алкалоидларини ҳосил қилади.



Лаборатория шароитида шу усул билан нитрарин синтези амалга оширилган [6].

Адабиётда мавжуд иккинчи ёндашувга кўра ҳам иккинчи компонент биосинтези, юқорида таъкидаб ўтилганидек, лизин (2) аминокислотасидан глутар алдегиди (5) ҳосил бўлиши билан боради. Глутар алдегидининг ҳалқаланиши натижасида 1,2,3,4-тетрагидропиридин (9) ва 2,3,4,5-тетрагидропиридин (10) ҳосил бўлади. Бу икки енамин ва иминаминнинг ўзаро таъсири натижасида тетрагидроанабазин (11)[7] ҳосил бўлади.



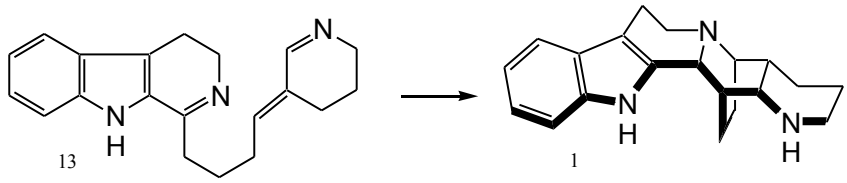
Тетрагидроанабазин ретро-Михаэл реакцияси ва оксидланишли деаминлашга учраб, альдегидни (12) ҳосил қилади.



11 12

Альдегид триптамин билан конденсатланиб интермедиатни(13) ҳосил қилишини кейинчалик тахмин қилинган [8].

Интермедиат(13) кислотали шароитда ҳалқаланишга учраб, нитрарин тури алкалоидлари ҳосил бўлади. Бу усул билан ҳам лаборатория шароитида нитрарин тури алкалоидларининг синтези амалга оширилган [8].



13 1

Юқоридагиларга асосланиб таъкидлаш лозимки, нитрарин туридаги алкалоидлар нафақат тузилиши ва хоссалари, балки биогенези билан ҳам бошқа индол алкалоидларидан фарқланади ҳамда яқин келажакда тадқиқотлар марказида бўлади [9-10].

Адабиётлар:

1. Qiaohui Du, Hailiang Xin, Cheng Peng. Pharmacology and phytochemistry of the Nitraria genus (Review).// Molecular MedicineReports.-2015. v.11.-№ 1. -P.11-20.

2. Alkaloids – secrets of life.Tadeusz Aniszewski.Elsevier. – 2007.-P.81.

3. Joule J. A., Monteiro H., Durham, L.J., Gilbert B., Djerassi Carl. Alkaloid studies. Part XLVIII. The structure of apparicine, a novel aspidosperma alkaloid // J.Chem.Soc.1965.-P. 4773—4780.

4.Mahinur Bakria, Qibin Chena,Qingling Ma, Yi Yang, Abdumijit Abdukadir, Haji Akber Aisa. Separation and purification of two new and two known alkaloids from leaves of Nitraria sibirica by pH-zone-refining counter-current chromatography // J. of Chrom. B.- 2015.v.1006. -P.138–145.

5. Winterfeldt E. // Hetrocysles. -1979. -v. 12.- № 12. - P.1631.

6. Туляганов Т.С., Ибрагимов А.А. Синтез нитрарина и изонитрарина//Химия природ.соедин.-1993.- № 4. - С. 583-586.

7.Golebievski W.M., Spenser I.D. //Can.J.Chem.-1985. -v. 63.-P.2707.

8.Wanner M.I., Coomen G.I. Stereoselective synthesis of the indole alkaloids Nitrarine, Nitramidine, and isomers. A Biomimetic Approach // J. Org. chem. -1994. -v. 59.- № 24. - P. 7479-7484.

9. Madian Al-Salem Ziad Noufal. Retusasterol, a Novel Sterol and Glycoside Sitosterol Isolated from Nitraria Retusa. L.// Chemistry and Materials Research.- 2015.- v.7. № 11. - P.1-10 .

10.So Jung Kwon,Su Jung Hwang,Yeonghun Jung, Hyeung-geun Park, Mi-hyun Kim,Yohan Park,Hyo-Jong Lee. A synthetic Nitraria alkaloid, isonitramine protects pancreatic β-cell and attenuates postprandial hyperglycemia//Metabolism-Clinical and Experimantal.- 2017. v.70.P.107-115.

Фарғона давлат университети,
2017 йил 6 майда қабул қилинган
(Тақризчи: доц. Ш.Қирғизов)