

Улсын бүртгэлийн
дугаар.....

Нууцын зэрэглэл: Б

Аравтын бүрэн
ангиллын код

Төсөл хэрэгжүүлэх гэрээний
дугаар: ШугХ/ОХУ/-2019/12

**ШИНЖЛЭХ УХААНЫ АКАДЕМИ
ХИМИ, ХИМИЙН ТЕХНОЛОГИЙН ХҮРЭЭЛЭН**

**СЭРГЭЭГДЭХ ТҮҮХИЙ ЭД НЬ ХАВДРЫН ЭСРЭГ ЧИГЛЭГДСЭН АГЕНТУУДЫН
ЭХ ҮҮСВЭР БОЛОХ НЬ. СИБИРЬ БА МОНГОЛЫН УРГАМЛЫН БАГА
МОЛЕКУЛТ МЕТАБОЛИТУУДЫН БҮТЦИЙН АНАЛИЗ БА ЧИГЛЭГДСЭН ХИМИЙН
ХУВИРАЛТ**

**ОХУ-тай хамтарсан төслийн тайлан
2019-2022**

Төслийн удирдагч:	Ж.Ганбаатар, доктор (Ph.D),ЭШТА
Санхүүжүүлэгч байгууллага:	Шинжлэх ухаан технологийн сан
Захиалагч байгууллага:	Боловсрол, шинжлэх ухааны яам
Тайлан өмчлөгч:	Хими, химийн технологийн хүрээлэн ШУА-ийн IV байр, Баянзүрх дүүрэг, Энхтайваны өргөн чөлөө, Улаанбаатар13330 Утас: 11-453133, 11-453334

ТӨСЛИЙН ГҮЙЦЭТГЭГЧДИЙН НЭРСИЙН ЖАГСААЛТ

Ж. Ганбаатар	ШУА-ийн ХХТХ	доктор Ph.D	Удирдагч
Л. Баянжаргал	ШУА-ийн ХХТХ	магистр	Гүйцэтгэгч
Э. Пүрэвдож	ШУА-ийн ХХТХ	магистр	Гүйцэтгэгч
Т. Солонго	ШУА-ийн ХХТХ	магистр	Гүйцэтгэгч
Ж. Тунсаг	ШУА-ийн ХХТХ	доктор Ph.D	Гүйцэтгэгч

ГАРЧИГ

РЕФЕРАТ	5
ОРШИЛ	7
ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ТАЙЛБАР	10
НЭГДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ	11
1.1. Ургамлын гаралтай биологийн идэвхит нэгдлүүд	11
1.1.1. Алкалоидын бүтэц, шинж чанар, ангилал, биологийн идэвх	12
1.1.2. Флавоноидын бүтэц, шинж чанар, ангилал, биологийн идэвх ...	17
1.1.3. Кумарины бүтэц, шинж чанар, ангилал, биологийн идэвх	22
1.2. Биологийн идэвхт нэгдлийн бүтэц байгуулалтыг тогтоох спектроскопийн аргууд	25
1.2.1. ХЯТ-ны спектроскопийн арга	25
1.2.2. НУТ-ны спектроскопийн арга	26
1.2.3. ЦСР-ын спектроскопийн аргууд	27
1.2.4. Масс-спектрометрийн арга	30
ХОЁРДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ МАТЕРИАЛ БА АРГА ЗҮЙ	32
2.1. Судалгааны материал	32
2.2. Фитохимийн судалгааны арга зүй	32
2.2.1. Нийлбэр алкалоид тодорхойлсон арга зүй	33
2.2.2. Нийлбэр флавоноид тодорхойлсон арга зүй	34
2.2.3. Нийлбэр кумарин тодорхойлсон арга зүй	35
2.3. Ургамлын биологийн идэвхт бодис ялгасан аргазүй	35
2.4. Биологийн идэвхийн судалгааны арга зүй	37
ГУРАВДУГААР БҮЛЭГ. ҮР ДҮН БА ХЭЛЭЛЦҮҮЛЭГ	39
3.1. Тарны (<i>Polygonaceae</i>) овгийн Долгионт гишүүний (<i>Rheum rhabarbarum</i>) фитохимийн судалгааны дүн	39
3.2. Чэсэнцэрийн (<i>Solanaceae</i>) овгийн Хар лантанз (<i>Hyoscyamus niger</i> L.) ургамлын фитохимийн судалгааны дүн	41
3.3. (<i>Zygophyllaceae</i>) овгийн Эгэл үмхий өвсний (<i>Peganum harmala</i>) Хотирын фитохимийн судалгааны дүн	42
3.4. Дэгдний (<i>Gentianaceae</i>) овгийн Дугуй дэгдгэнэ (<i>Lomatogonium rotatum</i> (L.) Fries) фитохимийн судалгааны дүн	43
3.5. Дитерпений алкалоидуудыг ялган химийн хувиралтад оруулсан дүн	43
3.6. Нийлэгжүүлсэн уламжлалуудын хавдрын эсрэг идэвхийн дүн...	46
3.7. Долгионт гишүүн (<i>Rheum rhabarbarum</i>) –ээс ялгасан стильбений химийн хувиргалт. Олигостильбен (±)-ε-виниферин 12 –ыг нийлэгжүүлсэн дүн	47
3.8. Хавдрын эсрэг идэвхтэй ксантоны уламжлалуудын нийлэгжүүлэлт	50

3.9.	Дугуй дэгдгэнэ (<i>Lomatogonium rotatum</i>) ургамлын ксантоны химийн хувиргалт хийсэн дүн	50
3.10.	Хавдрын эсрэг идэвхтэй шинэ хиноны уламжлалуудыг нийлэгжүүлсэн дүн	53
3.11.	Алкинил-халагдсан антрахинонууд ба ДНХ-ийн G-квадруплексууд хоорондын үйлчлэлийг загваржуулах нь.....	57
ДҮГНЭЛТ		61
АШИГЛАСАН ХЭВЛЭЛ		63
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ		69
ХҮСНЭГГИЙН ЖАГСААЛТ		70
БҮДҮҮВЧИЙН ЖАГСААЛТ		70
А ХАВСРАЛТ		
Төслийн санхүүжилтээр хэвлэн нийтлүүлсэн бүтээлийн жагсаалт		71

РЕФЕРАТ

Энэхүү төсөл нь Зүүн Сибирь ба Монголын ургамлын метаболитуудын найрлагын талаар мэдээллийн санг баяжуулах; Алкалоид, ксантон, метиленлактон ба стильбенүүдийг хандлах экологийн схемийг боловсруулах; Байгалийн азотагуулсан гетероцагирагтай алкалоид, сесквитерпеноид, хинон ба ксантонуудын гибрид нэгдлүүдийг гарган авах арга зүйг боловсруулах; Хавдрын эсрэг идэвхтэй нэгдлүүдийн цуглуулгыг бүрдүүлэхэд чиглэсэн.

Зорилгоо биелүүлэхийн тулд доорхи зорилтуудыг хэрэгжүүлэв. Үүнд:

- 1) Зүүн Сибирь ба Монголын зарим зүйл ургамлын бага молекулт метаболитуудыг ялган, бүтцийн анализыг хийж гүйцэтгэх.
- 2) Гетероцагирагт фрагментийг (пиримидиний, пиразолын) оруулах зхмаар стильбенийг сонгомол хувиралтад оруулах арга зүйг боловсруулах.
- 3) Хекийн урвалаар Британы зоосон цэцэг (*Inula Britannica*)-ээс ялгасан метиленлактоны уламжлалуудыг нийлэгжүүлэх.
- 4) Терпеноид нафтохинон агуулсан ксантоны уламжлалуудыг нийлэгжүүлэх арга зүйг боловсруулах.
- 5) Алкинилхалагдсан антрахиноны гетероцагирагжих урвал дээр үндэслэн антрахиноны гетероцагирагт уламжлалуудыг нийлэгжүүлэх.
- 6) Кросс-хослол (Соногашир, Сузуки, кросс-хослол-циклоизомержих)-ын урвал дээр үндэслэн гибрид нэгдлүүдийг нийлэгжүүлэх.
- 7) Шинээр нийлэгжүүлсэн нэгдлүүдийн хавдрын эсийн өсөлтийг удаашруулах шинж чанарыг судлах агагүй бодисонд туршилт хийх).
- 8) Эсийн үхлийн механизм, апоптозыг түргэсгэх молекулын үндсийг судлах.
- 9) Шинэ бүлэг нэгдлүүдийн "бүтэц-идэвх" харилцаа холбоог олж илрүүлэн бүтцийн фрагментүүд хавдрын эсийн үхэлд хэрхэн нөлөөлж буйг судлах

Шинээр бодис нийлэгжүүлэхэд металлорганик химийн аргуудыг хэрэглэсэн ба кросс-хослол, кросс-хослол-циклоизомержилт, CuAAC- урвалыг ашигласнаар янз бүрийн функциональ бүлгүүдийг, түүний дотор фармакофор фрагментүүдийг байгалийн гаралтай биологийн идэвхт нэгдлүүдийн молекулын бүтцэд оруулах боломжтой болсон. Энэ төслийн хүрээнд молекул загварчлалын аргыг ашиглан дитерпений, хиназолины ба тропаны алкалоидууд, метиленлактон, хинон ба ксантоны бүтэцтэй шинэ хавдрын эсрэг агентүүдийн чиглэгдсэн молекул дизайныг хийсэн. 4-арил-халагдсан ба 4-(3-аминопропинил)халагдсан 1-гидроксиантрахинонууд хүний хавдрын эсийн эсрэг сонгомол цитохоруу идэвх

үзүүлдэг болохыг батлав. Энэ судалгааны дүн нь цаашид шинэ хавдрын эсрэг агентүүдийг буй болгох суурь судалгааны материал болох юм. Судалгааны баг ургамлын түүхий эд, түүний дотор Монгол ба Зүүн Сибирийн эндемик ургамлын түүхий эдээс экологийн цэвэр аргаар үнэт метаболитуудыг гарган авах аргуудыг боловсруулахын сацуу эмийн ургамлын бага молекулт метаболитуудын талаарх мэдээллийн санг баяжуулав.

Монгол оронд ургадаг Тарны овгийн Долгионт гишүүн, Чэсэнцэрийн овгийн Хар лантанз, Хотирын овгийн Эгэл үмхий өвсний газрын Дэгдний овгийн Дугуй дэгдгэнэ, Холтсон цэцэгтний овгийн Шар хорс зэрэг ургамлын фитохимийн судалгааг явуулав. Судалгааны ажлыг орчин үеийн органик синтезийн аргууд, хамгийн орчин үеийн өндөр мэдрэмжтэй физик-химийн аргуудыг (өндөр мэдрэмжтэй ЦСР-ын спектроскопи, рентген бүтцийн анализ) ашигласан. Бодисуудын цитохоруу чанарын идэвхийг судлахын тулд меланомын эсийн шугам - MEL-8, даавраас хамааралгүй хөхний хавдрын эсийн шугам - MCF-7 ба MCF-7/Dox, даавраас хамааралтай хөхний хавдрын эсийн шугам - MDA-MB-231, BT-474, глиомын шугам - U-87, уушигны хорт хавдрын эсийн шугам - A549 ашигласан. Бэлдмэлүүдээр боловсрогдсон эсүүдийн амьдрах чадварыг стандарт МТТ-тестээр үнэлж, хавдрын эсийн үржлийг зогсоох идэвхийг GI_{50} үзүүлэлтээр дүгнэв.

ОРШИЛ

Сүүлийн жилүүдэд дэлхий дахинд уламжлалт анагаах ухаан түүний дотроос байгалийн гаралтай эмт бодис, ургамлын эм, бэлдмэлийн хэрэглээ өсөхийн хирээр судлаж шийдвэрлэвэл зохих хууль, эрх зүй, байгаль, экологи, техник, технологи, хяналт лавлагааны ач холбогдолтой олон асуудлууд урган гарч байна.

ДЭМБ-аас дээрх асуудалд зохих ёсоор анхаарч уламжлалт эмчилгээ, эмийн ургамлын зохистой хэрэглээний талаар хэд хэдэн удаа аргагүйн зөвлөмж, удирдамж гаргаж эдгээр удирдамжууд нь байгалийн гаралтай эмт бодис (түүхий эд), ургамлын эм, бэлдмэлийн зүй зохистой хэрэглээг бий болгоход чиглэгдсэн бөгөөд түүнд засгийн газрын оролцоо, удирдлагын зохион байгуулалт, аюулгүй, гаж нөлөөгүй, үр дүнтэй байх, үйлдвэрлэгч хэрэглээний хамаарал, техник, технологийн шийдэл, байгаль хамгааллын зэрэг асуудлыг улс орон бүр өөрийн хөгжлийн өвөрмөц онцлогийг харгалзан шийдвэрлэвэл зохих өргөн хүрээтэй олон талт асуудлыг хамруулсан байдаг.

Дэлхий дээр 250,000-500,000 зүйлийн ургамал ургадаг ба түүний арав гаруйхан хувийг хүн, амьтан хоол хүнсэндээ хэрэглэсээр ирсэн байна. Монгол улсын ургамлын аймагт 128 овгийн 662 төрлийн 2823 гаруй зүйлийн цэцэгт дээд ургамал тархсанаас 845 зүйл эмийн, 1000 гаруй зүйл тэжээлийн, 173 зүйл хүнсний, 64 зүйл техникийн, 489 зүйл гоёл чимэглэлийн, 195 зүйл төрөл бүрийн ач холбогдол бүхий ашигт ургамал бий. Үүний зэрэгцээ витаминтай 150, эфирийн тостой 200 гаруй, идээлэгч бодистой 250, будагт 200 гаруй, алкалоидтой 281, флавоноидтой 231, кумаринт 65, гоёл чимэглэлийн 100 гаруй, элс тогтоох, хөрс бэхжүүлэх үүрэгтэй 68 зүйл ургамал тус тус ургадаг.

Эмийн ургамлын хими, биологи, фармакологийн олон жилийн судалгааны үр дүнд хүн ба амьтны бие махбодид харш нөлөө багатай, эмчилгээний үйлдэл сайтай, биологийн идэвхит шинэ нэгдэл, эмийн бэлдмэлүүд, биологийн идэвхит нэмэлтүүд олноор бий болж байгалийн гаралтай эмийн сан хөмрөг улам баяжиж хэрэглээ нь өдрөөс өдөрт өсөн нэмэгдэж байна.

Ихэнх ургамлын химийн найрлага, бүтэц бүрэлдэхүүн бүрэн судлагдаагүй тул энэ зуунд ургамлаас шинэ эмийн бүтээгдэхүүн болон химийн нэгдлүүдийг үргэлжлүүлэн ялгаж авсаар байх ба энэ нь ургамлын төрөл зүйлийн ухаалаг хэрэглээ, тогтвортой хамгаалалтыг баримталсан бодлого шаардлагатай байгаа бөгөөд үүнийг ханган ажиллах нь эрдэмтэн судлаачид төдийгүй ургамлын гаралтай эм хэрэглэгч бүхэнд хамтаатайг тодорхойлж байна.

Эмийн ургамал дахь биологийн идэвхт хоёрдогч метаболит нь шинэ бэлдмэл гарган авах суурь материал болсоор ирсэн. Ургамлын гаралтай эмийн бэлдмэл нь эмчилгээний хувьд үндсэн өвчний дахилтыг удаашруулах, урьдчилан сэргийлэх, бие махбодыг нөхөн сэргээх, тамиржуулах, цаг улиралын хүчин зүйлээс өвчин сэдрэхийг багасгахад үлэмж нөлөөтэй байдаг. Ялангуяа хорт хавдрын өвчлөл ихээр нэмэгдсэнтэй холбоотойгоор дэлхий нийтээр түүний эсрэг тэмцэж, өвчин үүсгэгч нян, вирусын идэвхийг дарангуйлах шинэ эх үүсвэрийг хайсаар байна. Иймээс сүүлийн жилүүдэд ургамлын гаралтай ургамлын гаралтай эмийн бэлдмэлийг эмчилгээний практикт хэрэглэх хандлага улам бүр нэмэгдэж байгаатай холбоотойгоор эмийн ургамлын хавдрын эсрэг идэвхтэй хоёрдогч метаболитуудын судалгаа эрчимтэй хийгдэх болжээ.

Олдоц сайтай ургамлын түүхий эдийг ашиглан хавдрын эсрэг сонгомол агентуудыг гарган авах чиглэлээр Орос Монголын эрдэмтдийн хамтарсан шинжилгээ судалгааны ажлыг хөгжүүлэхэд бидний төсөл чиглэсэн ба судалгааны ажлыг гурван чиглэлээр явуулсан. Нэгдүгээр чиглэл – Сибирь ба Монголын ургамлын түүхий эдээс чухал ач холбогдолтой бага молекулт метаболитууд – алкалоидууд (дитерпений, хиназолины, тропаны, хинолины), хинонууд (антрахинонууд, нафтохинонууд), ксантонууд (1-гидрокси-3,7,8-триметоксиксантон, 1-гидрокси-3,5,6-триметоксиксантон, 1,8-дигидрокси-3,5-диметоксиксантон), стильбенүүд (птеростильбен, дезоксирапонтицин), сесквитерпений лактонууд (1,6-О,О-диацетилбританиялактон, телекин, изоалантолактон) -ын найрлага, хэрхэн гарган авах талаарх мэдээллийн санг буй болгох. Хоёрдугаар чиглэл – хорт хавдарын эмчилгээнд хэрэглэгдэх хавдрын эсрэг чиглэгдсэн агентүүдийг бий болгох зорилгоор дээр дурьдсан метаболитууд болон тэдгээрийн уламжлалууд ба нийлэг аналогуудын чиглэгдсэн химийн хувиралтыг явуулах арга зүйг боловсруулав.

Уг төслийн шинжлэх ухааны шинэлэг тал – завсарын металлууд ба газрын ховор металлуудаар түргэсгэгддэг урвалуудад ургамлаас ялгасан полифункционал бодисуудын урвалд (кросс-хослолын, исэлдэн хослох, кросс-хослол-цагирагжих, “one-pot” мультибүрэлдэхүүн хэсгийн урвал, Cu-хурдасгууртай урвал 1,3-диполярциклонэгдүүлэх, каскад урвал) орох чадварын талаарх суурь мэдээллийг гарган авсан болно. Полифункционал нэгдлүүдийн бүтцэд янз бүрийн биоизостерик бүлгүүд ба гидрофоб, гидрофиль фрагментүүдийг оруулснаар рецептор ба ферментүүд харилцан үйлчлэлцэх боломжтой. Эдгээр ажлын үр дүнд шинэ хагас нийлэг дитерпений, хиназолины, тропаны алкалоидууд, хинонууд,

ксантонууд ба сесквитерпеноидуудыг нийлэгжүүлэв. Гуравдугаар чиглэл - сонгомол агентүүдийг молекул докинг ба QSAR (PASS и PharmExpert) программуудыг ашиглан химийн дизайнд оруулах, янз бүрийн бүтэцтэй шинэ уламжлалуудын үйлчлэлээр явагдах хавдрын эсүүдийн сонгомол үхэлтийн механизм ба биологийн идэвхийн судалгааг хийв. Химийн хувиргалтаар нийлэгжүүлсэн шинэ нэгдлүүд хавдрын эсийн апоптоз ба үхлийг хэрхэн өдөөж байгааг судалсан нь хавдрын эсүүдэд нөлөөлдөг шалтгааны молекулын механизмыг илрүүлэх боломж бүрдэнэ.

ТҮЛХҮҮР ҮГ: метаболит, алкалоид, дитерпений алкалоид, хинон, ксантон, стильбен чиглэгдсэн химийн хувиралт, полифункционал нэгдлүүд, спектроскопи, ДНХ, G₅₀.

ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ТАЙЛБАР:

ДНХ	-	дезоксирибонуклеиний хүчил
GI ₅₀	-	бодисын хавдрын эсийн үржлийг 50 % зогсоох идэвх
ХЯТ	-	хэт ягаа туяа
НУТ	-	нил улаан туяа
ЦСР	-	цөмийн соронзон резонанс
COSY	-	correlated spectroscopy (харилцан үйлчлэлийн спектроскопи)
HMQC	-	heteronuclear multiple quantum correlation (гетероцөмт олон давтамжит квантын корреляци)
HMBC	-	heteronuclear multiple bond correlation (гетероцөмт давхар холбоосын корреляци)
С.Х.	-	саяны хэсэг
ПСР	-	протоны соронзон резонанс

НЭГДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ

1.1. Ургамлын гаралтай биологийн идэвхт нэгдлүүд

Ургамалд амьтны бие организмд үүсч бий болдоггүй олон тооны нийлмэл бодисууд ургамлын бодисын солилцооны үр дүнд үүсэн бий болж, түүний өсөлт хөгжилтийн үе шатуудад үргэлж өрчлөгдөн хувирч байдаг. Ургамлын гаралтай эмийн бодис нь анагаах ухаанд чухал байр суурь эзлэх бөгөөд ургамалд алколоид, флавоноид, сапонин, кумарин, гликозид зэрэг биологийн идэвхт бодис агуулагддаг. Эмийн ургамлын энэ олон зүйл төрөлд ямар бодис, нэгдлүүд илүү ашиг тустай, үнэ цэнэтэй вэ гэдгийг ялган салгаж, биологийн үйлдэл бүхий бодисыг нээн илрүүлэх, тэдгээрийг ялган цэвэршүүлэх, бүтэц байгуулалтыг тогтоох, шинэ эм гаргах, тодорхойлох судалгааг эрдэмтэд хийсээр ирсэн.

Байгалийн гаралтай нийт бүтээгдэхүүний 80 гаруй хувь буюу 30,000 орчим нь ургамлын гаралтай байдаг. Энэ тоо нь бактериод нийлэгждэг химийн нэгдлүүдээс даруй дөрөв дахин их гэсэн үг юм [1].

Ургамал нь эмнэлзүйн ач холбогдолтой нэгдлүүд, ургамлын гаралтай үнэртэн, будаг, биопестицид зэрэг маш олон тооны хоёрдогч метаболитуудын эх үүсвэр болдог. Ургамлын хоёрдогч метаболитууд (ХМ) нь амин хүчил, уураг, өөх тос, нүүрс ус зэрэг өсөлт хөгжилтөнд шууд үүрэгтэй, нэн хэрэгцээт анхдагч метаболитуудын бодисын солилцооны замд үүсдэг ургамлын өдөр тутмын үйл ажиллагаанд оролцдоггүй нэгдлүүд юм. Одоогийн байдлаар ургамлаас 100,000 гаруй ХМ тодорхойлоод байгаа бөгөөд азот агуулаагүй (терпенүүд, поликетидүүд, фенолт нэгдлүүд, сапонин, полиацетилинүүд), азот агуулсан нэгдлүүд (алкалоидууд, аминууд, гликозидууд, уургийн бус амин хүчлүүд, гликозинолатууд, алкамидууд, пептидүүд) гэж ангилж болно. Ургамлын гаралтай эмийн бодис нь анагаах ухаанд чухал байр суурь эзлэх бөгөөд ургамалд алколоид, флавоноид, сапонин, кумарин, гликозид зэрэг биологийн идэвхт бодис агуулагддаг. Эмийн ургамлын энэ олон зүйл төрөлд ямар бодис, нэгдлүүд илүү ашиг тустай, үнэ цэнэтэй вэ гэдгийг ялган салгаж, биологийн үйлдэл бүхий бодисыг нээн илрүүлэх, тэдгээрийг ялган цэвэршүүлэх, бүтэц байгуулалтыг тогтоох, шинэ эм гаргах, тодорхойлох судалгааг эрдэмтэд хийсээр ирсэн. Эм зүйд ургамалд тохиолддог бүх бодис, нэгдлүүдийг үйлчлэгч, дагалдагч, үл шингэгч гэж хуваан үздэг.

Үйлчлэгч буюу фармакологийн идэвхтэй, физиологийн идэвхтэй бодис гэж

анагаах ухаанд эмнэлзүйн үйлдэлтэй бодисуудыг нэрлэдэг байна. Эдгээр бодисууд ургамалд бага хэмжээтэй агуулагддаг ч илүү ашиг тустай, үнэ цэнэтэй байдаг. Дагалдагч бодисууд нь үндсэн нэгдлийн үйлдлийг өөрчилдөг.

Монгол оронд аливаа өвчнийг анагаах чадвартай биологийн идэвхт нэгдэл агуулсан 70-д овгийн 900-д орчим зүйл эмийн ургамал ургадгийг манай орны эрдэмтэн судлаачид тогтоосон байдаг [2]. Эмийн ургамлын арвин сан хөмрөг нь эмчилгээний сайн чанар бүхий биологийн идэвхит шинэ нэгдэл, эм бэлдмэл, биологийн идэвхт нэмэлт зэрэг бүтээгдэхүүн гарган авах эх булаг юм. Эм зүйд ургамалд тохиолддог бүх бодис, нэгдлүүдийг үйлчлэгч, дагалдагч, үл шингэгч гэж хуваан үздэг.

Үйлчлэгч буюу фармакологийн идэвхтэй, физиологийн идэвхтэй бодис гэж анагаах ухаанд эмнэл зүйн үйлдэлтэй бодисуудыг нэрлэдэг байна. Эдгээр бодисууд ургамалд бага хэмжээтэй агуулагддаг ч илүү ашиг тустай, үнэ цэнэтэй байдаг. Дагалдагч бодисууд нь үндсэн нэгдлийн үйлдлийг өөрчилдөг.

Иймд судалж буй ургамлын доторх нэгдлүүдийн ашигтайг ялган салгаж, биологийн үйлдэл бүхий бодисыг нээн илрүүлэх, тэдгээрийг ялган цэвэршүүлэх, бүтэц байгуулалтыг тогтоох, шинэ эм бэлдмэл бүтээх нь эрдэмтдийн өнөө үеийн тэргүүн зэргийн зорилт болж байна. Орчин үед янз бүрийн гаралтай өвчин эмгэгийг анагаахад чухал байр эзэлж буй биологийн идэвхит зарим нэгдлүүдийн талаар тэмдэглэе.

1.1.1. Алкалоидын бүтэц, шинж чанар, ангилал, биологийн идэвх

Ургамлын эд, эрхтнүүдэд үүсэн, хэлхээндээ суурилаг шинж чанартай азот агуулсан физиологийн үйлдэл бүхий бүлэг органик нэгдлүүдийг алкалоид гэнэ. Дан байдалдаа ихэнх алкалоид өнгө, үнэргүй, гашуун амттай, хатуу талст бодисууд юм. Зөвхөн никотин, анабазин г.м. цөөн алкалоид тасалгааны температурт шингэн бодис бөгөөд эвгүй муухай үнэртэй байдаг. Дангаар байгаа алкалоид суурийн шинжтэй учир суурийн байдалтай алкалоид буюу ургамлын гаралтай суурь гэж нэрлэдэг [3].

1806 онд Германы эмийн санч Сертюрнер хар тамхинаас анхны алкалоид болох морфиныг нээж, XX зуунаас эрдэмтэн Драгендорф тэргүүтэй судлаачид алкалоидуудын бүтцийг нарийвчлан тогтоох ажлын эхлэн тавьж, академич

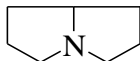
А.П.Орехов үргэлжлүүлэн судалснаас хойш одоог хүртэл 10000 төрлийн цэвэр алкалоид ялган авч тэднээс 4000 гаруй алкалоидын шинж чанар, молекул бүтцийг тогтоогоод байна [4].

Алкалоидын ангиллын асуудал ихээхэн төвөгтэй асуудлын нэг юм. Учир нь алкалоид олон янзын халагч ба функциональ бүлгийг агуулсан гетероцагирагаас тогтох өвөрмөц онцлогтой нэгдэл. Судалгааны явцад алкалоидуудыг янз бүрээр ангилж байсан боловч тэдгээр ангиллууд нь аль нэг талаар учир дутагдалтай байсан ба А.П.Ореховын нүүрстөрөгчийн үндсэн цагирагийг бүтэц ба азотын байрлал дээр үндэслэн 12 анги болгосон дараах ангиллыг хамгийн зохистой гэж үздэг [5].

I. Пирролидиний уламжлал. Энэ бүлгийн алкалоидууд нь моно ба дикарбоны хүчлийн эфиржилтийн дүнд үүсдэг. Чэсэнцэр, нийлмэл цэцэгтэн, буурцагтны овгийн ургамлуудад өргөн тархсан.



а/ Пирролидиний энгийн уламжлал: гигрин, гигролин, кускгигрин, карпаин, сенелин, сенеционин



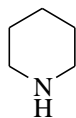
б/ Пирролизидиний

уламжлал: платифиллин, саррацин, глиотрин, граминофолин, лазиокарпин, сенецифиллин, трахелантин, якатин

II. Пиридин ба пиперидиний уламжлал. Бензолын цагиргаас нэг нүүрстөрөгчийн атом нь азотоор халагдсанаараа ялгагдах цагирагт нэгдэл.

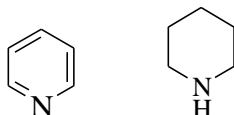


Пиридин

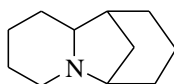


Пиперидин

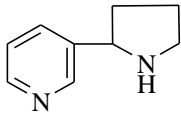
Эдгээр нь ургамлын аймагт элбэг тохиолдоно.



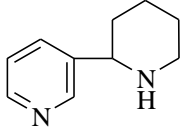
а/ Пиридин ба пиперидиний энгийн уламжлал: кониин, лобелин



б/ Пиридин ба тетрагидропиридиний уламжлал: ареколин, ризинин



в/ Пиридин ба

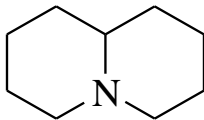


пирролидиний цагираг агуулсан уламжлал: никотин, никотины хүчил, никотинамид, норникотин, никотирин, никотеллин

г/ Пиридин ба пиперидиний 2 цагираг агуулсан уламжлал: анабазин, аннабатин, аммодендрин



д/ Пиперидин ба

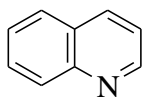


пирролидиний конденсацлагдсан 2 цагираг агуулсан буюу тропаны уламжлал: атропин, кокаин, гиосциамин, скополамин, конвольвин, секуринин

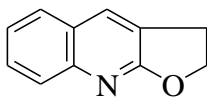
конденсацлагдсан 2 цагирагаас тогтсон буюу хинолизидины уламжлал: лупинин, цитизин, анагирин, лупанин, матрин, афиллидин, спартеин, пахикарпин, термопсин, пиптантин, пиптамин

е/ Пиперидиний

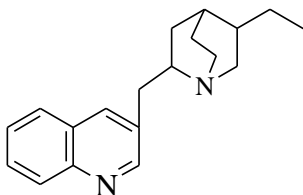
III. Хинолины уламжлал. Пиридин бензолын цагирагтай конденсацлагдсан цагирагт нэгдэл. Олон жилийн турш эрдэмтэд энэ бүлгийн алкалоид зөвхөн хининий модонд агуулагддаг гэж үзэж байсан боловч түүнтэй бүтэц байгууламжаар төстэй алкалоид (эхинопсин) нийлмэл цэцэгтэний овгийн тайжийн жинс ургамалд агуулагддаг болохыг тогтоожээ.



а/ Хинолины цагираг: эхинопсин



б/ Хинолин ба фураны цагирагаас тогтсон уламжлал: камптотецин

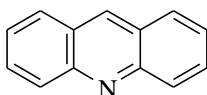


в/ Хинолин ба хинуклидиний цагиргаас тогтсон уламжлал: Хинин, хинидин, дигидрохинин, дигидрохинидин, цинхонин, купреин

IV. Изохинолины уламжлал. Энэ бүлэгт ургамлын аймагт маш өргөн тархсан олон янзын бүтэцтэй алкалоидууд хамаарагдана.

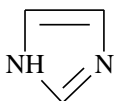
V. Акридины уламжлал. Энэ бүлгийн алкалоид нь ховор тохиолдох

бөгөөд зөвхөн халуун орны зарим ургамалд агуулагдана.



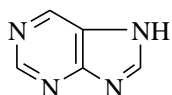
Меликопин, меликопидин, эвоксантин, акроницин

ҮІ. Имидазолын уламжлал.



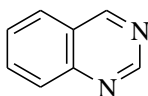
Пилокарпин, пилокарпидин, эрготонеин

ҮІІ. Пурины уламжлал. Амьтан ба ургамлын гаралтай пурины уламжлалын нэгдлүүд байгаль дээр элбэг тархсан байдаг. Түүний хүчилтөрөгчит уламжлал болох 2,6-диоксипурин буюу ксантин олон эмийн ургамалд агуулагддаг байна.



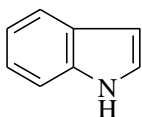
Кофеин, ксантин, теобромин, теофиллин

ҮІІІ. Хиназолины уламжлал.

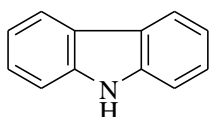


Пеганин, вазицион, дезоксивазицинон, фебрифугин, изофебрифугин

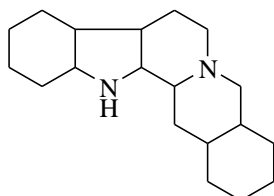
ІХ. Индолын уламжлал. Бензолын цагираг ба пирролын конденсацлагдсан цагиргаас тогтоно. Ургамалд индол үүсч бий болох нь амин хүчил триптофан ба түүний декарбоксилжсан хэлбэр болох триптамины оролцоотой үүсдэг болох нь батлагджээ.



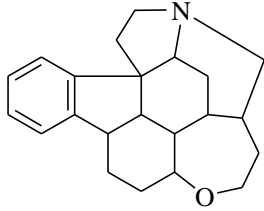
а/ 2 цагирагаас тогтсон уламжлал: донаксарин



б/ 3 цагирагаас тогтсон уламжлал: гармин, гармалин, гармалол, физостигмин



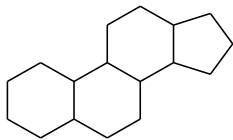
в/ 5 цагирагаас тогтсон уламжлал: иохимбин, семпервирин, коринантеин, резерпин, резциннамин, дезерпидин



г/ 7 цагирагаас тогтсон уламжлал: эдäîäððèí, эдäîðàìèí, эдäîêðèñðèí, пããàìèí, бðóöèí, сòðèðèèí, ñòðèðèèèí, аямалин

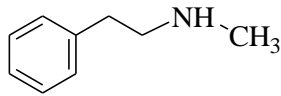
X. Стероид бүтэцтэй (циклопентанпергидрофенантрены) уламжлал.

Стероид сапонин ба алкалоидын шинж чанарыг хослуулсан байгалийн өвөрмөц нэгдэл юм. Чэсэнцэр, уруул цэцэгтэний овгийн ургамалд өргөн тархсан.



Соланин, соласонин, соланидин, соласодин, конессин, вератридин, томатидин, йервин

XI. Цагираг бус алкалоид. Энэ бүлэгт цагираг бүтэцтэй боловч азотын атом нь цагиргийн гадна байрлалтай алкалоидууд хамаарагдана.



Эфедрин, колхамин, колхицин, галегин, гарденин, субафиллин, сферофизин, смирновин

XII. Дитерпений уламжлал. Азотын гетероатомтай конденсацлагдсан 6 цагиргаас тогтсон аконитины ба каураны хэлхээнээс тогтсон, ихэвчлэн суурилаг шинж чанар бүхий нийлмэл бүтэцтэй нэгдлүүд хамаарагдана (Тунсаг, 2001). Зонгорин, аконитин, метилликаконитин, аконизин, ликоктонин, пиродельфенин, кауран, атизан, дельсин, делатин, дельфелин, дельсемин, элатин, кондельфин (Гринкевич, Сафронич, 1983 Батсүрэн ба бусад, 1986; Энхжаргал ба бусад., 2004).

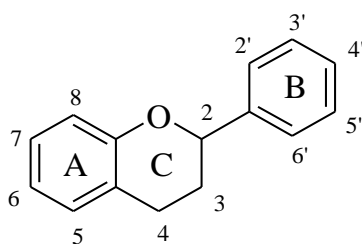
Алкалоидын биологийн идэвх. Ургамлын алкалоидхүн ба амьтны бодисын солилцоонд налаа үзүүлдэг. Алкалоидыг анагаах ухаанд хоруу чанар багатай алкалоидыг бага тунгаар хэрэглэдэг. Алкалоидууд нь нян үхүүлэх, элэгний өвчин, идээт өвчин, умайн булчингийн агшилтыг сайжруулах, цус тогтоох, цусны даралтыг бууруулах, амьсгалын төвийг сэргээх, хоол боловсролтыг сайжруулах үйлдэлтэй болохыг эрдэмтэд тогтоожээ [6].

Шимэгч хорхойн эсрэг, харшлын эсрэг идэвхтэй, тайвшруулах үйлдэл

бүхий алкалоидууд (кониин, никотин, анабазин)–ыг эмнэлгийн практикт өргөн хэрэглэдэг. Атропин, гиосциамин нь агшилт тавиулах, хүүхэн харааг өргөсгөх, гөлгөр булчингийн агшилтыг сулруулах, өвдөлт намдаах, хөлсний булчирхайн шүүрлийг багасгах, төв мэдрэлийн системийг цочроох үйлдэл үзүүлдэг [7].

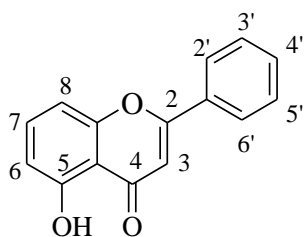
1.1.2. Флавоноидын бүтэц, шинж чанар, ангилал, биологийн идэвх

Флавоноид нь ургамлын ертөнцөд өргөн тархсан байгалийн томоохон нэгдэл юм. Анх ургамлаас ялгаж авсан флавоноидууд шар өнгөтэй байсан тул флабус (шар) гэсэн латин үгнээс үүдэн эдгээр бодисыг флавоноид гэж нэрлэсэн түүхтэй. Флавоноид нь бензо -γ-пироны уламжлалын фенилпропаны цагирагаас бүрдэнэ [8].



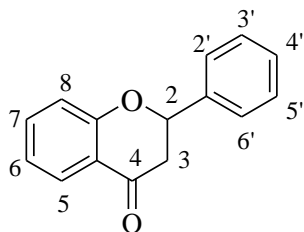
Пироны ($C_6-C_3-C_6$) цагиргын исэлдэх, гидроксилжих хэмжээнээс хамаарч флавоноид нь флакон, флавонол, флаванон, изофлакон, флаван, антоцианидин, халкон, аурон гэсэн хэд хэдэн бүлэгт хуваагдана.

Флакон нь C–2 ба C–3 байрлалдаа хоёрчийн холбоо, C–4-д карбонил бүлэгтэй.



7,4' –ОН	Апигенин
7,3',4' –ОН	Лютеолин
6,7 –ОН	Байкалин
7 –ОН, 4' –ОСН ₃	Акацетин

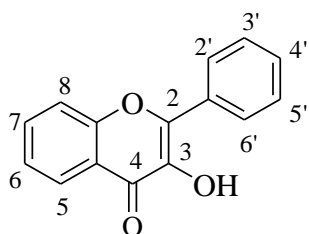
Флаванон нь флаваноос C–2, C–3 байрлалдаа хоёрчийн холбоогүйгээр ялгаатай.



5,7,4' –ОН	Нарингенин
5,7,3',4' –ОН	Эриодиктиол
5,7 –ОН	Пиноцембрин
5,7,3' –ОН, 4' –ОСН ₃	Гесперетин

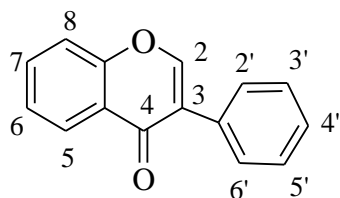
Эдгээр нь тэргүүлэх цэцэгтэн, буурцагтан, нийлмэл цэцэгтэний овгийн ургамлуудад элбэг тохиолдоно.

Флавонол нь флавоноос С–3 байрлалдаа гидроксил бүлэгтэй байдгаараа ялгаатай. Энэ нь ургамлын аймагт нилээд өргөн тархацтай. Ялангуяа кверцетин, кемпферол, изорамнетин, мирицетин, рамнетин болон тэдгээрийн уламжлалууд хамаарагдана.



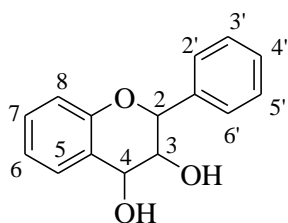
5,7,4' –ОН	Кемпферол
5,7,3',4',5'–ОН	Мирицетин
5,7,3',4' –ОН	Кверцетин
5,7,4' –ОН, 3' –ОСН ₃	Изорамнетин

Изофлавонон нь флавоны изомер бөгөөд түүнээс В цагираг нь С–2-той бус харин С–3 нүүрстөрөгчийн атомтай холбогдсоноор ялгаатай.



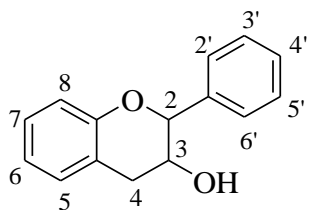
7,4' –ОН	Диадзеин
5,7,4' –ОН	Генистеин
7 –ОН, 4' –ОСН ₃	Формонетин
5,7,3' –ОН, 6,4',5' –ОСН ₃	Иригенин

Лейкоантоцианидин. С–2 ба С–3 байрлал дахь хоёрчийн холбоо дан болсноор дигидрофлавонол үүснэ. С–4 байрлалын карбонил бүлэг нь гидроксил бүлгээр солигдсоноор флавонодиол-3-4 буюу лейкоантоцианидин болж хувирна.



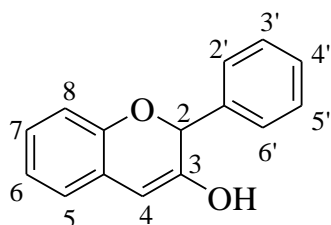
5,7,3',4' –ОН	Лейкоцианидин
7,3',4' –ОН	Лейкоантоцианидин
5,7,3',4',5' –ОН	Лейкодельфинидин
5,7,4' –ОН	Лейкопеларгонидин

Катехин нь ургамалд өргөн тархсан. Флавонол, флавондиолоос С–4 байрлалдаа карбонил болон гидроксил бүлэггүй бөгөөд флавоноидын нилээд ангижирсан төлөвийн нэгдлүүд юм.



5,7,3',4' –ОН	Катехин
5,7,3',4' –ОН	Эпикатехин
5,7,3',4',5' –ОН	Галлокатехин
5,7,4' –ОН	Афзелехин

Антоцианидин нь ургамлын навч, цэцэг, үрэнд өргөн тархсан флавоноидын бүлгийн нэгдэл юм. Бүтцийн хувьд флавонолтой төстэй бөгөөд лейкоанто-цианидинаас С–3 ба С–4 байрлалдаа хоёрчийн холбоотой байхаас гадна давсны уламжлалт нэгдлүүд үүсгэх чадвартай. Эдгээр нь ургамлын гол пигментүүд бөгөөд улаан, хөх, цэнхэр, ягаан өнгө үүсгэнэ.



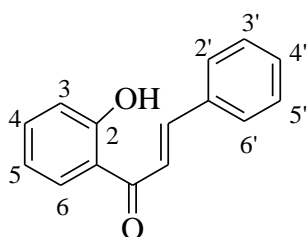
5,7,3',4' –ОН Цианидин

5,7,4' –ОН Пеларгонидин

5,7,3',4',5' –ОН Дельфинидин

5,7,4' –ОН, 3',5' –ОСН₃ Мальвидин

Халконы пропаны хэсэг нь гетероцагирагт үл холбогдоно.

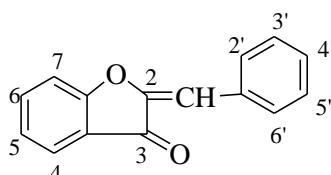


4,4' –ОН Изоликвиритегенин

3,4,2',4' –ОН Бутеин

2',4',5' –ОН, 3',6' –ОСН₃ Педицин

3,4, 2',4' –ОН,3' –ОСН₃ Ланцеолетин нь таван гишүүнт цагираг үүсгэнэ.



4,6,3',4' –ОН Ауреузедин

6,3',4' –ОН Сульфуретин

3,5,4' –ОН, 7,3' –ОСН₃ Розидин

6,3',4' –ОН, 7 –ОСН₃ Лептозидин

Цэвэр флавоноид нь тодорхой хайлах температуртай, шар (флаван, флавонол, халкон), өнгөгүй (изофлаван, катехин, флавононол), түүнчлэн рН-аас хамаарч улаан, хөх (антоциан) өнгөтэй бодисууд байна. Флавоноидын агликон нь этилийн эфир, ацетон, этилийн спиртэнд уусах ба гликозид нь усанд уусна, эфир, хлороформд уусдаггүй. Флавоноид нь ургамалд дан байдалтай агликон, сахартай нэгдсэн гликозид хэлбэрээр агуулагддаг. Гликозидын нүүрс усны хэсэгт нь D– глюкоза, D–галактоза, D–манноза, D–ксилоза, L–арабиноза, L–рамноза, D– глюкуроны хүчил зэрэг ихэвчлэн тохиолдоно. Бүх гликозидыг 3 бүлэгт хуваана.

Нэгдүгээр бүлэгт O–гликозид багтах ба нүүрс усны хэсэг агликонтой хүчилтөрөгчийн атомаар хагас ацетилийн холбооны тусламжтай холбогдоно. O– гликозид нь нүүрс усны үлдэгдлийн тоо хэмжээ, байрлал, холбогдох дарааллаас хамаарч монозид, биозид, дигликозид гэж хуваагдана. Монозид нь нилээд энгийн нэгдэлд тооцогдох ба ижил төрлийн нүүрс усны холболт, оксид циклийн утга, гликозидын холбооны конфигурацаас хамаарч ялгагдана.

Хоёрдугаар бүлэгт C–гликозид буюу гликофлавоноид хамаарагдах бөгөөд эдгээр нь дотроо C–моногликозид, C–O–дигликозид, C–O–биозид гэж хуваагдана. Гликофлавоноидын нүүрс усны хэсэг агликонтойгоо нүүрстөрөгчийн атомаар дамжин агликоны C–6 юмуу C–8 дахь байрлалд холбогдоно.

Гуравдугаар бүлэгт нийлмэл нэгдлүүд хамаарагдана. Эдгээр нь ацилжсан гликозидууд бөгөөд ацилжсан халагчийн байрлалаас хамаарч дотроо депсиноид хэлбэрийн гликозид, нүүрс усны хэсэгтээ нийлмэл эфирийн холбоотой гликозид гэж тус тус хуваагдана. Депсиноидод агликон нь ихэвчлэн үнэрт хүчлүүдтэй холбогдоно. Нийлмэл гликозидуудаас ялгасан хүчлүүдэд бензойны, n–оксибензойны, прокатехин, кофейны, ферулын хүчил гэх мэт хамаарна [9].

Флавоноидын биологийн идэвх. Флавоноидууд нь ургамлын биологийн идэвхийг илтгэгч гол нэгдлүүд бөгөөд фотосинтезийн бүтээгдэхүүний 2% нь флавоноидууд болно [10]. Ургамлын флавоноид нь ургамлын өсөлт, хөгжилфотосинтез, исэлдэн ангижрах процесст оролцоно.

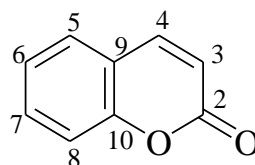
Ургамлын гаралтай фенолт нэгдэл, түүний дотор флавоноидууд цус тогтоох, төрөл бүрийн үрэвсэл намдаах, хордлого тайлах, даралт бууруулах зэрэг фармакологийн өргөн хүрээтэй үйлчлэлтэйн дээр элэг, цэс, ходоод ба бөөрний үйл ажиллагааг сайжруулах, микроб, харшил, хорт хавдрын эсрэг, дархлааг идэвхжүүлэх биологийн идэвхтэй болох нь ажиглагджээ [11].

Флавоноидын фармакологийн идэвх нь тэдгээрийн бүтэц байгууламжаас, тухайлбал флавоны функциональ бүлгийн байршил, В цагираг дахь –ОН бүлгийн тоо, гликозидын бүтцээс ихээхэн хамаарна [12]. П.И.Безрук нарын судалгаагаар флавоноидын гликозидууд (апигенин, авикулярин, рутин, гиперозид) нь агликоны нэгдлээс цөс хөөх үйлдлээрээ илүү байсан ба энэ үйлдлийг гиперозид рутинаас 2 дахин илүү үзүүлжээ. Мөн үрэвслийн эсрэг идэвхийг судлахад кверцетин, мирицетин, лютеолин нь өндөр идэвхтэй болох нь тогтоогджээ [12]. Туршилтаар рутин, гиперозид, авикулярин зэрэг кверцетины уламжлал нь кемпферол, изорамнетин уламжлалын нэгдлүүдээс шээс хөөх идэвхээр илүү болох нь нотлогдсон байна [13].

Флавоноидын нэгдэл агуулсан өндөр идэвхтэй бэлдмэлүүдийг анагаах ухааны практикт өргөн хэрэглэсээр байна. Кверцетины бэлдмэлүүдийг даралт бууруулах, судасны хатуурал, ревматизм, төрөл бүрийн халдварт өвчнүүдийн эмчилгээнд хэрэглэж ирсэн ба рутиныг аскорбины хүчилтэй хавсарсан байдлаар судасны хатуурал, үе мөчний үрэвсэл, төрөл бүрийн халдварт өвчнүүдэд хэрэглэхээс гадна витамин дутагдлаас урьдчилан сэргийлэх зорилгоор хэрэглэдэг [14]. Флавоноид зүрхний булчинг тэтгэж зүрхний хэм сайжруулах, судасны агчилтыг тавиулах, даралт бууруулах, тайвшруулах үйлчилгээ үзүүлнэ.

1.1.3. Кумарины бүтэц, шинж чанар, ангилал, биологийн идэвх

Анх 1920 онд судлаач Фогель *Coumarona odorata* ургамлын үрнээс кумарины шинж бүхий бодис цэврээр ялган авсан үеэс эхлэн кумарины химийн судалгаа хийгдэж ирсэн [15]. Кумарин нь ургамлын гаралтай, ароматик цагирагтай авцалдсан ханаагүй α-пироны цагираг бүхий бицикл бүтэцтэй биологийн үйлчлэлтэй нарийн



найрлага бүтэц байгууламжтай органик бодис юм.

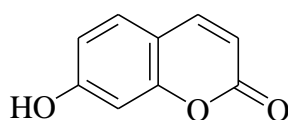
Өөрөөр хэлбэл кумарин нь фенилпропаноидын төрлийн нэгдэл бөгөөд ортооксикоричны хүчлийн лактон буюу 5,6-бензо-α-пироны уламжлал бүхий байгалийн нэгдэл юм [16].

Кумарин нь ихэвчлэн чөлөөт агликон, зарим тохиолдолд гликозид хэлбэрээр агуулагддаг бөгөөд ихэнх нь О-гликозид байна. Ургамлаас ялгаж авсан кумарины гликозидуудын бараг тал хувь нь умбеллиферон, эскулетин, скополетин, фраксетин

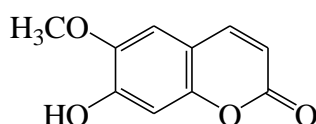
болон эдгээрийн метилийн эфир байна. Сахарын хэсэг нь ихэвчлэн кумарины цагиргийн 7-р байрлалд, зарим тохиолдолд 4,5,6,8-р байрлалд гидроксилын бүлэгт холбогдсон байдаг. Гликозидуудын сахарын хэсэг нь ихэвчлэн D–глюкоз, D–галактоз, L–рамноз, D–ксилоз, L–арабиноз байдаг [17].

Кумариныг бүтцийнх нь онцлог, ямар ургамлаас ялгасан зэргээс хамааруулан зарим эрдэмтэд 4 бүлэгт хуваасан байхад нөгөө хэсэг судлаачид 10 гаруй бүлэг болгон ангилсан байдаг [18]. Өнөөг хүртэл ялгаж, бүтэц, байгууламжийг нь тогтоогоод байгаа кумаринуудыг үндсэн цагирагуудын бүтцийн онцлогоор нь 5 бүлэг болгон ангилна.

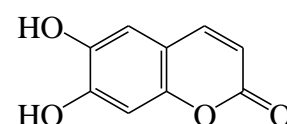
1. Кумарин, түүний бензолын буюу α -пироны цагирагт алкилжсан уламжлалууд ба тэдгээрийн гликозидууд



Умбеллиферон

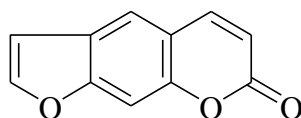


Скопелетин

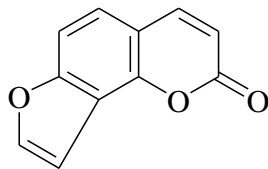


Эскулетин

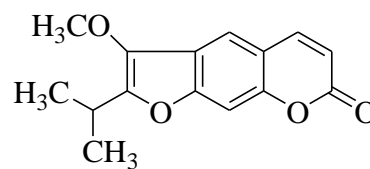
2. Фурокумарин ба дигидрофурокумарины уламжлалууд



Псорален

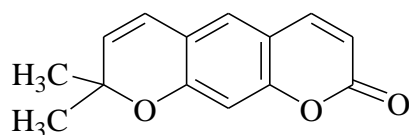


Ангелицин

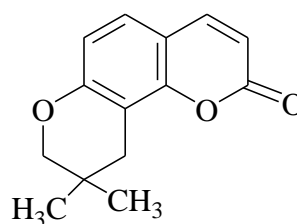


Пеucedанин

3. Пирано- ба дигидропиранокумарин

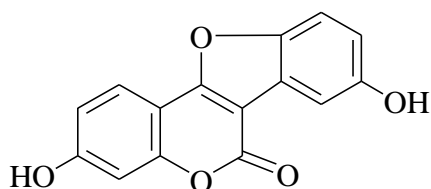


Ксантилетин



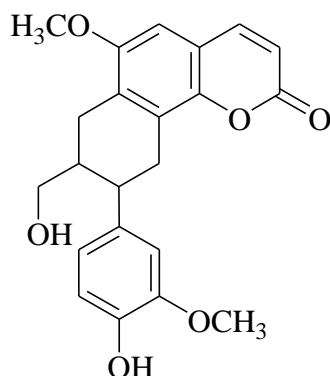
Сезелин

4. Кумэстанууд. 3,4-р байрлалдаа кумаринтай конденсацлагдсан бензофураны систем бүхий кумаринууд



Куместерол

5. Кумарин – лигноид нь харьцангуй байгалийн шинэ бүлэг кумаринууд бөгөөд кумарины цагираг фенилпропаны спирттэй холбогдсоноор онцлог.



Клеомискозин А

Кумарины биологийн идэвх. Кумарин нь ургамлын аймгаас шүхэртэн, буурцагтан, нийлмэл цэцэгтний овгийн ургамлуудад элбэг тохиолддог ба ургамлын өсөлт, хөгжилтийг түргэсгэх, үр жимс боловсрох процессыг идэвхжүүлэх, ургамлыг хэт ягаан туяаны үйлчлэл ба элдэв өвчнөөс сэргийлэх зэрэг үүрэгтэй [19].

Анагаах ухааны практикт кумариныг судасны ханыг уян хатан болгож, түүний нэвчих чанарыг багасгах, Р амин дэмийн идэвхтэй үйлдэл үзүүлэх, уретины найрлаганд оролцдог чанарыг нь ашиглан өргөн хэрэглэж байна. Аминоалкилийн бүлэг бүхий зарим кумарин төв мэдрэлийн системийн үйл ажиллагааг идэвхжүүлэх үйлдэлтэй болох нь тогтоогдсон. Фурокумарин нянгийн өсөлтийг саатуулах, мөөгөнцөр болон хавдрын эсийн эсрэг үйлдэл үзүүлдэг байна [20]. Их хэмжээний кумарин агуулсан ургамлын бэлдмэл нь зарим хүйтэн цуст амьтныг бага тунгаар үхүүлдэг ба бог мал, нохойг хүчтэй хордуулах нөлөө үзүүлдэг. Эм судлаач эрдэмтдийн судалгаагаар кумарин нь тодорхой тунгаар туулайд нойрсуулах, хулганад тайвшруулах нөлөө үзүүлж байгаа нь тогтоогджээ [21].

1.2. Биологийн идэвхт нэгдлийн бүтэц байгуулалтыг тогтоох спектроскопийн аргууд

Ургамлын түүхий эдэд агуулагдах биологийн идэвхт нэгдлийн бүтэц байгууламжийг таньж тодорхойлоход физик, химийн олон аргуудыг хослуулан хэрэглэдэг [22]. Энэ аргууд нь мэдрэх, ялгах чадвар, сонгомол чанар сайтай учир өчүүхэн бага хэмжээний бодисын бүтэц байгууламжийг богино хугацаанд үнэн зөв тогтоож чаддаг давуу талтай. Физик ба физик–химийн аргууд нь бодис ба гэрлийн долгионы харилцан үйлчлэл дээр тулгуурласан учир спектроскопийн арга гэж бас нэрлэдэг.

Байгалийн идэвхит нэгдлүүдийн бүтэц байгууламжийг тогтооход халагч бүлгүүдийн бүтэц, тоо, байрлалыг тодорхойлох нь чухал бөгөөд энэ зорилгоор ХЯТ, НУТ, ^1H ЦСР, ^{13}N ЦСР, Масс–спектроскопийн аргуудыг өргөн хэрэглэдэг. Сүүлийн жилүүдэд спектроскопийн аргын анги төрөл, багажын хүчин чадал, боломж асар хурдан өөрчлөгдөж, энэ нь практикт шууд нэвтэрч байгаа тул байгалийн идэвхит нэгдлийн бүтэц байгуулалтыг тогтооход тэдгээрийн төрлүүд болох COSY, HMQC, HMBC зэрэг нэг ба хоёр хэмжээст спектроскопийн аргуудыг өргөн хэрэглэх болжээ. Тэрчлэн талст бодисын хувьд бүтцийн дүрсийг тогтооход рентген шинжилгээг (x-ray) ашиглаж байна. Дээр дурьдсан спектрийн аргуудыг биологийн идэвхит бодисын судалгаанд ашиглаж байгаа талаар товч өгүүлье.

1.2.1. ХЯТ–ны спектроскопийн арга

Хэт ягаан туяа (ХЯТ)–ны спектрийг Японы эрдэмтэд Shibata, Kimotsuki, Tasaki, Hattori нар 1922-1932 онуудад анх судалж эхэлжээ [23].

ХЯТ–ны спектроскопийн аргыг ашиглан фенолт нэгдлийн бүтцийн судалгааг хийж, ямар ангилалд багтаж байгааг тодорхойлж болдог. ХЯТ–ны спектрт флавоноид нь үндсэн 2 максимум шингээлтийг өгнө. Максимум шингээлтийн байрлал, тэдгээрийн эрчим нь янз бүрийн бүлгийн флавоноидуудад өвөрмөц байна. Флавоноидууд нь ХЯТ–ны долгионы уртын 220-400нм-ийн мужид шингээлт өгдөг бөгөөд энэ нь тухайн анги нэгдлээс хамаарч янз бүр байдгаас 300-380нм-ийн долгионы уртын мужийн шингээлт нь флавоноидын В цагирагтай, 200-240нм-ийн долгионы уртын мужийн шингээлт нь А цагирагтай холбоотой байна. Флавоноид, флавоноид долгионы уртын 250 ба 350нм-ийн орчимд бараг ижил эрчимтэй 2 үндсэн шингээлт өгдөг бол флавоноид 275-295нм болон 300-330нм-д шингээлтийг өгдөг

байна [24]. Флавоноидын үндсэн цагираг халагч бүлгээр халагдах үед түүний ХЯТ–ны спектрт өөрчлөлт ордог. Тухайлбал флавоноид гидроксилжих, карбоксилжихэд түүний шингээлтийн максимумууд батохромоор буюу урт долгионы муж руу шилждэг байхад метилжих, ацетилжих, гликозид үүсэхэд дээрх шингээлтүүд гипсохромоор буюу богино долгионы муж руу шилждэг байна. А цагирагийн гидроксилын бүлгийн тоо ихсэх тутам шингээлтийн максимум батохромоор шилждэгийн тод жишээ нь 7–гидроксифлавононы шингээлтийн максимум 276 нм, 5,7–дигидроксифлаваноных 289нм, 5,6,7–тригидроксифлавононых 295нм-д илэрдэг явдал юм. С–5 байрлалд гидроксил бүлэг байхгүй бол шингээлтийн максимум 10-15нм-ээр батохромоор шилждэг ажээ [25]. Бодисын бүтцийг тодорхойлоход максимум шингээлтээс гадна $E^{1\%}_{1\text{см}}$ утга чухал ач холбогдолтой. Рутины хувьд энэ утга нь 325,5–тай тэнцүү бөгөөд кверцетины моногликозидын хувьд 350, агликон нь 718 байна. Гэхдээ дээрх утгууд хэмжилт хийх долгионы уртаас хамаарна. Флавоноидын молекулын халагч бүлгийн байршил, ялангуяа чөлөөт гидроксил бүлэг, ароматик протоны байршлыг тогтоохын тулд түүнийг тодорхой оношлуур урвалжуудтай урвалд оруулж ХЯТ–ны спектрийг бүртгэдэг [26]. Флавоноид AlCl_3 –тай үйлчлэлцэхэд шингээлтийн 2 максимум батохромоор шилждэг ба үүгээр нь аль байрлал ямар халагч бүлгээр халагдсан талаарх урьдчилсан дүгнэлтийг гаргаж болно. Орто-, диокси бүлэг болон флавоноидод агуулагдах гидроксил бүлгийн байршлыг натрийн ацетат, борын хүчил, хөнгөн цагааны хлорид, натрийн метилат г.м урвалжаар тодорхойлдог [27].

1.2.2. НУТ–ны спектроскопийн арга

Байгалийн идэвхит нэгдлийн бүтэц байгууламжийг тогтооход нил улаан туяа (НУТ)–ны спектроскопийн аргаар тухайн бодисын төлөв байдал, хэмжээнээс үл хамааран бүтцийн нэгжүүд, функциональ бүлгийг шууд тодорхойлох боломжтой. Бүтцийн анализад зориулсан НУТ–ны спектрийг $4000\text{-}700\text{ см}^{-1}$ давтамжийн мужид авах ба шаардлагатай үед 400 см^{-1} хүртэл уртасгаж болно. НУТ–ны спектрийн тусламжтайгаар бүтцийн шинжилгээ хийх нь шингээлтийн өвөрмөц зурвасыг бүтцийн нэгжид нь харгалзуулан оноох явдал юм. Ингэж оноолт хийхдээ шингээлтийн максимум давтамжийн тоон утга, хэлбэр дүрс, зурвасны эрчим (өндөр, нам)-ийг зэрэг тооцоолж үзнэ [28].

Изохинолины бүлгийн алкалоидуудын НУТ–ны спектрт лактоны карбонил бүлэг ба ээлжилсэн хоёрчийн холбооны шингээлтүүд $1660, 1620\text{ см}^{-1}$ давтамжийн мужид

илэрдэг нь тэдгээрийн онцлог шинж юм. Имин бүлэг (N–H)–тэй нэгдлийн хувьд 3175, 3040см⁻¹ давтамжийн мужид шингээлтийн нэмэлт зураас өгдөг [29].

1.2.3. ЦСР–ын спектроскопийн аргууд

Цөмийн соронзон резонанс (ЦСР)–ын спектроскопийн аргыг 1950-иад оноос органик химид бодисын бүтцийг тогтооход ашиглаж эхэлсэн. ЦСР–ын спекрийн арга бодисын бүтцийн талаар бусад спектр аргатай харьцуулахын аргагүй чухал мэдээлэл өгдөг учраас маш эрчимтэй хөгжиж өнөө үед органик бодисын бүтцийн судалгааны гол арга боллоо [30].

¹H ЦСР –ын спектроскопийн арга

Органик нэгдлийн бүтэц байгууламжийг тогтооход протоны цөмийн соронзон резонанс (¹H ЦСР, ¹H NMR)–ийн спектроскопийн арга ихээхэн ач холбогдолтой бөгөөд энэ аргыг биологийн идэвхит нэгдлийн бүтцийн судалгаанд өргөн ашиглаж иржээ. ПСР–ын спектр нь тухайн молекулд байх протоны төрлийн талаар мэдээлэл өгөөд зогсохгүй энэ төрлийн протон хэдэн ширхэг байгаа талаар мэдээлэл өгдөг. Спектр дээрх зурвас (пик) бүрийн талбайн харьцаа нь тухайн төрлийн протоны тоо хэмжээтэй пропорциональ байна [31].

1964 он хүртэл ПСР–ыг туйлт биш флавоноидууд болон ацетилжсан болон метилжсэн флавоноидуудыг судлах төдийгөөр хязгаарлагдаж байсан бөгөөд дейтерохлороформ (CDCl₃) ба дөрвөн хлорт нүүрстөрөгч (CCl₄)–д уусдаг флавоноидуудыг энэ аргаар судалж байсан байна. 1964 оноос Batterham, Highet нар гексадейтеродиметилсульфоксид (DMSO-d₆) уусгагчийг нилээд туйлт шинж чанартай флавоноидуудын бүтцийн шинжилгээнд хэрэглэх болсон. Хожим CCl₄ болон CDCl₃ зэрэгт уусгасан флавоноидуудыг уламжлал үүсгэх аргаар масс спектрийн задралыг хурдасгадаг болохыг илрүүлсэн. ПСР–ын спектр 0-10с.х-ийн хязгаарт илэрнэ (Mabry et al., 1970). Флавоноидын бүтэц байгууламжийг тогтооход энэ арга нь түүний ароматик протон, гидроксил, метоксил, метил, ацетил бүлгүүдийн байршил, нүүрс усны конфигураци, гликозидын холбооны төрлийн тухай мэдээллийг өгдөг. Флавоноидын ароматик протонууд соронзон орны 6,0-8,0 с.х-т, метокси бүлэг 3,5-4,0 с.х-т, ацетил ба ароматик метил бүлэг 2,0 орчим с.х-т, флавор ба флавонолын C–5 байрлал дахь гидроксил бүлэг 12,0-14,0 с.х-т, нүүрс усны аномер протонууд 4,2-6,0 с.х-т, бусад протонууд 3,5-4,0 с.х-ийн мужид тус тус илэрдэг байна.

Ароматик нэгдлийн орто байрлалд байх протоны спин–спины харилцан үйлчлэлийн тогтмол 7-9 Гц, мета протонуудынх 1-3 Гц, пара протонууд 1 Гц-ээс бага

байдаг учир энэхүү үзүүлэлтээр уг нэгдэл дэх протоны байршлыг тодорхойлох боломжтой юм [32].

Флавон ба флавонолын В цагирагийн Н-2', Н-6' протонууд гол төлөв соронзон орны сул муж болох 7,5-8,0 с.х-т тус бүр $J=2,5$ Гц-ийн спин-спины харилцан үйлчлэлийн тогтмолтой дублет байдлаар, заримдаа энэ нь давхацсан байдлаар илэрдэг бол бусад протонууд соронзон орны арай сул мужид 6,5-4,0 с.х-т илэрдэг. С-6, С-8, С-3 байрлал дахь ароматик протонууд нь соронзон орны 6,0-6,5с.х-ийн мужид илэрдгээс С-6, С-8 протонууд $J=2,5$ Гц-ийн спин-спины харилцан үйлчлэлийн тогтмолтой дублет байдлаар, С-3 байрлал дахь протон нь синглет байдлаар илэрдэг байна.

Флавоны С-3 протон 6,3 с.х орчимд хурц синглет хэлбэрээр илэрдэг бол флавононы ПСР-ын спектрт С цагирагийн протонуудын сигнал өвөрмөц байдлаар, тухайлбал түүний Н-2 протон нь С-3 байрлалын 2 эквивалент бус протонтой харилцан үйлчилсний улмаас уг протоны сигнал 5,0-5,5с.х-т дублет дублет хэлбэрээр илэрнэ. Харин С-3 байрлал дахь протонууд хоорондоо болон Н-2 протонтой харилцан үйлчилсний улмаас тэдгээрийн сигнал 2,8-3,2 с.х-т илэрдэг байна. Хэрэв флавоноидын бүрэлдэхүүнд фенолын ОН бүлэг багтах үед уг бүлгийн сигнал соронзон орны сул талбайд илэрдэг байна. С-5 байрлал дахь ОН бүлгийн сигнал 12-14с.х-т илрэх ба 3,5,7-тригидроксифлавоны хувьд ОН бүлгийн протонууд 12,4 с.х (5-ОН), 10,93 с.х (7-ОН), 9,7 с.х (3-ОН)-т тус тус илэрсэн байдаг [33].

Флавоноидын гликозидын нүүрс усны аномер протон соронзон орны 4,2-6,0 с.х-т илрэх ба түүний хими шилжилтийн утга болон спин-спины харилцан үйлчлэлийн тогтмолоор гликозидийн холбооны шинж чанар, нүүрс усны изомерийг тодорхойлж болдог. Флавоноидын гликозидын сахарын хэсгийн С-1 нүүрстөрөгчийн атом дахь протоны хими шилжилтийн утга нь гликозидийн холбооны шинж чанар, сахарын хэсгийн төрлийг тодорхойлж болдгийн тод жишээ нь флавонолын 3-О-глюкозидийн уг протон 5,7-6,0 с.х-т; 7,5 ба 4'-О-глюкозидийн хувьд энэхүү протон 4,8-5,2с.х-т илэрдэг явдал юм (Mabry et al., 1970). Мөн энэхүү протоны спин-спины харилцан үйлчлэлийн тогтмол нүүрс усны изомерийг тодорхойлж чаддаг байна. Тухайлбал β-глюкозидийн С-1 байрлал дахь протоны спин-спины харилцан үйлчлэлийн тогтмол 7 Гц, α-рамнозидын уг протоны спин-спины харилцан үйлчлэлийн тогтмол 2 Гц байдаг нь онцлог үзүүлэлт болж өгдөг (Даариймаа, 2006).

¹³C ЦСР–ын спектроскопийн арга

Цөмийн соронзон резонанс (ЦСР)–ын спектроскопийн арга нь хүчтэй соронзон орон дахь атомын цөмүүдийг нэг соронзон энергийн түвшнээс нөгөөд шилжих энергийн шилжилтийн дүнд тодорхой давтамжтай радто цацраг бодист шингээгдэхийг хэмжихэд үндэслэгдэнэ. Анх 1946 онд Парсель, Блох нар ЦСР–ын үзэгдлийг нээснээр органик химийн салбарын бодисын спектрийн судалгаанд шинэ эргэлт гарсан юм. Химийн шилжилтийн утга, спин–спины харилцан үйлчлэлийн тогтмол, мультиплет чанарыг ашиглан тухайн бодисын спектрт боловсруулалт, задлан шинжилгээ хийдэг нь тухайн спектрийн давуу тал юм [34].

Сүүлийн үед биологийн идэвхит нэгдлийн бүтэц байгуулалтыг тогтооход ¹³C ЦСР–ын спектроскопийн арга өргөн хэрэглэгдэх болжээ. Энэ арга нь ¹H, ¹³C ЦСР–ын спектрийг харьцуулан судлаж аливаа органик нэгдлийн бүтцийн талаар нэлээд тодорхой мэдээлэл авах боломжтой бөгөөд молекул дахь бүх C–ийн атомын тоо, халагч ба функциональ бүлгийн бүтэц, тоо, байрлал, гликозидын нүүрс усны үлдэгдлийн бүтэц, түүний агликонтой холбогдсон конфигураци зэрэг нарийн дүгнэлтүүдийг нүүрстөрөгчийн ¹³N изотопын сигналд үндэслэн тодорхойлж болдоороо үлэмж ач холбогдолтой юм. Ялангуяа ¹³N цөмийн сигналын химийн шилжилт нь 250 с.х. хүртэл өргөн хүрээг хамардаг нилээд нийлмэл бүтцийг судлах боломж олгодог байна (Дагвацэрэн ба бусад., 2005; Монхообор, Батчимэг, 2009). Флавоноидын бүтэц байгууламжийг тогтооход энэхүү арга нь чухал ач холбогдолтой байдаг. Флавоноидын ¹³C ЦСР–ын спектр 0-200 с.х-т хэмжигддэг [35].

Сүүлийн үеийн ¹³C ЦСР–ын спектроскопийн тусламжтайгаар нийлмэл хольц бүхий дээжинд агуулагдах маш бага бодисыг богино хугацаанд мэдэрч спектрограмм бичиж, бүтцийн талаар үнэтэй мэдээлэл авдаг болоод байна. Энэхүү спектрийн судалгаанд нилээд ааг ихтэй (концентрацитай), зуурамтгай чанар багатай дээжийг сонгон авдаг. Дейтерижүүлсэн уусгагчдыг ихэвчлэн хэмжилт явуулахад таатай нөхцөл бүрдүүлэх зорилгоор хэрэглэнэ. Дейтрижүүлсэн уусгагчийн давуу тал бол тэдгээрийн ¹³C сигнал нь протонжсон уусмалуудынхаас сул байдаг байна. Флавоноидуудыг уусахад тохиромжтой уусгагч системүүдэд дейтерохлороформ (CDCl₃), гексадейтеродиметилсульфоксид (DMSO-d₆), гексадейтероацетон [CD₃]₃CO], тетрадейтерометанол (CD₃OD), октадейтеро-1,4-диоксан (C₄D₈O₂), дентадейтеро-пиридин (C₅D₅N), дейтероксид (D₂O) болон нийлмэл уусгагчдийг хэрэглэнэ. 1мг флавоноид байхад л спектр бичих боломжтой [36].

Хоёр хэмжээст ЦСР–ын спектроскопийн аргууд

Хоёр хэмжээст харилцан үйлчлэлийн спектроскопи (COSY) нь молекулын бүтэц байгуулалтыг тодорхойлоход сүүлийн үед хэрэглэж байгаа маш үр дүнтэй анализын арга юм. COSY анализын аргаар тухайлсан молекулын ижил цөмийн (^1H - ^1H -COSY) харилцан үйлчлэлийн ба ижил бус цөмийн (^1H - ^{13}C -COSY) харилцан үйлчлэлийн талаар мэдээлэл авна. ^1H - ^1H -COSY анализад нэг хэмжээст ^1H -ЦСР–ын спектрограммууд, ^1H - ^{13}C -COSY анализад ^1H -ЦСР ба ^{13}C -ЦСР–ын спектрограммууд харилцан перпендикуляр тэнхлэгт бичигдсэн байх ба Н-Н, Н-С цөмүүдийн харилцан үйлчлэлийн сигналууд 2 хэмжээст толбо байдлаар илэрнэ. ^1H - ^1H -COSY анализаар харилцан үйлчлэлтэй Н, Н протонуудыг, ^1H - ^{13}C -COSY анализаар харилцан үйлчлэлтэй С, Н протонуудыг таньж тодорхойлох боломжтой. Протонуудын харилцан үйлчлэлийг герцээр хэмжиж тодруулснаар тэдгээрийн байршлыг тодорхойлох боломж өгдөг нь байгалийн органик нэгдлийн судалгаанд үнэтэй мэдээлэл болдог [37].

Хоёр хэмжээст урвуу спектрийн төрөл ижил бус цөмүүдийн олон квантын зохицуулагдсан спектрийн (HSQC) арга нь нүүрстөрөгчийн атом, протонуудын шууд харилцан үйлчлэлийг тодорхойлдог. Мөн хоёр ба түүнээс дээш холбоо дамжин үйлчлэлцэх С, Н протонуудын харилцан үйлчлэлийг бүртгэдэг ижил бус цөмүүдийн олон холбооны зохицуулагдсан ^1H ^{13}C ЦСР–ын спектрийн (HMBC) арга сүүлийн үед хэрэглэгдэж байгаа чухал ач холбогдолтой шинжилгээний аргуудын нэг юм [38].

HSQC, HMBC спектрийн аргуудын онол арга зүйн үндэс нь ^1H ^{13}C ЦСР–ын арга дээр үндэслэгдэнэ. ^1H ^{13}C ЦСР–ын спектрийн HMQC, HMBC шинжилгээний аргуудаар молекулын найрлаганд орж буй нүүрстөрөгч ба устөрөгчийн бүх атомуудын байрлал, харилцан үйлчлэлийг хэлхээний дарааллын дагуу эргэлзээгүй бүрэн тодорхойлдогт оршино.

1.2.4. Масс-спектрометрийн арга

Аливаа органик нэгдлийн молекул массыг масс спектрометрийн аргаар тогтоодог бөгөөд массын задаргааны дүнд үүссэн молекул ион ба задрагийн ионуудын шинж чанарыг судлан бодисын халагч болон функциональ бүлгийн анги төрөл, тоо хэмжээ, байршил, улмаар тухайн нэгдлийн бүтэц байгууламжийн талаар тодорхой мэдээлэл авдаг. Энэ арга нь электроны урсгалаар органик бодисын молекулыг бөмбөгдөн задлаж, үүссэн ион, ион радикалын массыг бүртгэх зарчимд

тулгуурладаг. Бодисын масс спектр гэдэг нь бүх үүссэн ионы массыг цэнэгт нь харьцуулсан харьцаанаас (m/z) хамааран ялгарсан сигналуудын бөөгнөрөл юм [39].

Масс–спектрийн шугаманд боловсруулалт, задлан шинжилгээ хийх үндсэн дээр органик нэгдлийн молекулын масс ба элементийн бүрэлдэхүүнийг тогтоохоос гадна молекулын орбиталь химийн холбооны шинж чанарыг тайлбарлаж, бодисын химийн бүтэц байгууламжийг тогтооход үнэтэй мэдээлэл авдаг [40]. Бодисын молекулыг электроны урсгалаар задлахад үүссэн хэсгүүдийн массыг масс–спектрт гол төлөв электроны хэсгийн 70 эв энергийн үед бүртгэж эхэлдэг. Үүссэн ион, ион радикалуудын задралын дэс дараалал ба массын тоо хэмжээг харилцан уялдаатай авч үзсэний дүнд зохих мэдээлэл авдаг.

ХОЁРДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ МАТЕРИАЛ, АРГА ЗҮЙ

2.1. Судалгааны материал

Бид Монгол оронд (Улаанбаатар хот орчмоос түүсэн) ургасан Тарны овгийн Долгионт гишүүн (*Rheum undulatum*) ургамлын хандлагдах бодисуудын найрлагыг судлав. Тус ургамлын үндэснээс бид стильбений нэгдлүүд ба антрахинонуудыг судлахын сацуу зарим нэгдлийн биологийн идэвхийн судалгааг явуулав. Ургамлын хандан дахь функциональ бүлгүүдийг Драгендорф, Либерман-Бурхард, Молиш, Шинод, Ворнтигерийн зэрэг урвалжийг ашиглан илрүүлэв.

Улаанбаатар хот орчим Гачуурт тосгоноос ургамлын цэцэглэлтийн үед түүсэн дээжийг ашиглав. Хар лантанзны газрын дээд хасгээс тосыг нь ялгахын тулд дээжийг дарааллуулан петролейний эфир, диэтилийн эфир, трет-бутилметилийн эфир, этилацетат болон этаноолоор хандлав.

Хотирын овгийн Эгэл үмхий өвсний газрын дээд хэсгийг Өмнөговь аймгийн Ханбогд сумын нутгаас 8-р сард цэцэглэлтийн үед нь түүж судалгаанд ашиглав. Ургамлын газрын дээд хэсгийг холороформоор хандалж түүнээс нийлбэр алкалоидыг ялган авав.

Дэгдний овгийн Дугуй дэгдгэний газрын дээд хэсгийг Төв аймгийн Сэргэлэн сумын нутгаас 9-р сард түүж судалгаанд ашиглав. Ургамлын дээжийг этилийн спиртээр хандалж органик уусгагчдаар туйлшралыг нь ихэсгэх дарааллаар фракцлав. Дараа нь ханднуудыг өтгөрүүлж баганат хратографийн аргаар цэвэр бодис ялгах ажилбарыг явуулав. Холтсон цэцэгтний овгийн Шар хорс ургамлын үндсийг Улаанбаатар хот орчмын 9-р сард Хандгайтаас түүж судалгаанд ашиглав.

Ургамлын түүхий эдийг хуурай, сэрүүн газар хатааж бэлтгэсэн. Ургамлын ангилал зүйн тодорхойлолтыг ШУА-ийн Ботаникийн хүрээлэнгийн доктор М.Ургамал хийсэн.

2.1. Фитохимийн судалгааны арга зүй

Ургамалд агуулагдах биологийн идэвхит нэгдлийн чанарын шинжилгээг Драгендорф -, Вагнер -, Майерын -, Диазо-, цианидины урвалж, цуу хүчлийн хар тугалга, аммиакийн -, желатины -, төмөр аммонийн цөрийн уусмал болон хөөсрөх шинж чанарын тусламжтайгаар хийж гүйцэтгэв. Мөн нимгэн үет хроматографын (НҮХ) аргаар силуфол F₂₅₄ (Merck) ялтас дээр 15% цууны хүчил, хлороформ–метанол

9.5:0.5, 9:1, 8:2, 7:3, 5:1, хлороформ–метанол–ус 7:3:0.4, 61:37:2, бутанол–цууны хүчил–ус 4:1:5, этилацетат–шоргоолжны хүчил–цууны хүчил–ус 100:11:11:26, этилацетат–метанол–хлороформ–ус 7:2:1:1 харьцаатай уусгагчийн системүүдэд хийж хроматограммуудыг аммиакийн ууранд тавих болон этанол дахь 5% AlCl_3 -ийн уусмал, 1% дифенилборилэтиламин (NP), 5% полиэтиленгликол (PEG), Драгендорфийн урвалжуудаар үйлчилж үзэгдэх гэрэл, хэт ягаан туяаны 254 ба 365нм долгионы урттай гэрэлд шалгав [41]. Баганат хроматографыг хөнгөн цагааны оксид, 100-150мкм жижиглэлттэй силикагель шингээгчтэй явуулж, баганыг дихлорметан–метанол 99:1, 98:2, 97:3, 95:5, 90:10 г.м, этилацетат–метанол 98:2, 96:4, 92:8, 90:10, 100% хлороформ, хлороформ–метанол 99:1, 97:3, 94:6, 88:12, 83:17 г.м уусгагчийн системүүдээр тус тус элюацлав.

Нийлбэр алкалоидыг жингийн аргаар [42], нийлбэр флавоноид, сапониныг спектрофотометрийн аргаар [43]. тус тус тодорхойлсон. Ургамлын үнслэгийн дээжийг 1100°C -д LiBO_2 , $\text{Li}_2\text{B}_4\text{O}_7$ хольцонд хольж хайлуулан, үнслэгт агуулагдах элементийн агууламжийг рентген флюоресценцийн аргаар тодорхойлов.

2.2.1. Нийлбэр алкалоид тодорхойлсон арга зүй

Жингийн аргаар нийт алкалоидыг тодорхойлох Мах ба Ледерлийн арга нь хамгийн өргөн хэрэглэгддэг арга бөгөөд алкалоид цахиур фольфрамын хүчилтэй нэгдэж усанд муу уусдаг давс үүсгэх чанар дээр үндэслэгддэг. Тунадасыг шатаахад алкалоид шатаж цахиур фольфрамын хүчил үлдэнэ. Тунадас ба цахиур вольфрамын хүчлийн жингийн ялгавраар цэвэр алкалоидын хэмжээг тодорхойлно. Хатааж нунтагласан дээж 10 ± 0 -г жигнэн авч 500 мл-ийн шувтан колбонд хийж дээр нь 100 мл эфир, 50 мл дихлорэтан, 10 мл 15%-ийн аммиакийн уусмал нэмж сайтар хутгаад нэг хоног байлгана. Шингэнийг Бюхнерийн юүлүүрээр шүүж, шүүрийг эфирээр угаагаад шүүгдэсийг хуваагч юүлүүрт хийж 25 мл 1%-ийн давсны хүчлийн уусмал нэмж сэгсэрнэ. Үүний дүнд алкалоид давсны хүчлийн давсүүсгэж хүчлийн уусмалд ирнэ. Ургамал дахь нийлбэр алкалоидын хэмжээг дараах томъёогоор тооцож хувиар илэрхийлнэ [44].

$$x = \frac{a_1 - a_2}{i} \cdot 100$$

x – ургамалд агуулагдах алкалоидын хэмжээ, %

a_1 - шатаахын өмнөх дээжтэй тигелийн жин, г

a₂ - шатаасны дараах дээжтэй тигелийн жин, г

i - ургамлын дээжний жин, г

2.2.2. Нийлбэр флавоноид тодорхойлсон арга зүй

Ургамалд агуулагдаж буй флавоноидыг ихэвчлэх дараах аргыг ашигладаг. Ургамлын спиртэн ханднаас 2 мл авч дээр нь 5-7 дусал концентрацтай HCl, 10-15 мл металл Zn нэмэхэд хэдэн минутын дараа улаан, улбар шар, ягаан өнгө үүснэ. Энэ нь уг ургамалд флавоноид агуулагдаж буйг гэрчилнэ [45]. 1 г орчим нунтагласан ургамлын газрын дээд хэсгийг 25 мл-ийн багтаамжтай, зүлгэмэл амсартай нэрлэгийн колбонд хийж, 25 мл 75%-ийн этилийн спирт нэмж, эргэх хөргөгчтэй холбон усан халаагуурт 10 минут орчим хандлана. Хандыг гаргаж хөргөөд шүүлтүүрийн цаасаар шүүнэ. Энэ ханднаас шилэн гуурсаар силуфол F₂₅₄ ялтас дээр дусааж этилацетат–шоргоолжны хүчил–цууны хүчил–ус 100:11:11:26 ба хлороформ–метанол 9:1 уусгагчийн тогтолцоонд НҮХ явуулахад флавоноид нь үзэгдэх гэрэлд шар, хэт ягаан туяаны гэрэлд нил ягаан толбо байдлаар илэрнэ. Энэхүү хроматограммыг дараах оношлуур урвалжаар үйлчилж флавоноидыг илрүүлнэ [46]. Хэрэв тухайн ургамлын дээжинд флавоноид агуулагдаж байгаа бол: 5%-ийн хүхрийн хүчлээр үйлчлэхэд бор шаргал, 1% дифенилборилоксиэтиламин (NP), 5% полиэтиленгликолийн (PEG) уусмалаар дараалан үйлчлэхэд шар, улбар шар өнгөтэй толбо тус тус илэрнэ.

Нийлбэр флавоноидын хэмжээг тодорхойлсон арга зүй: 1 г ургамлын түүхий эдийг 0,0001 нарийвчлалтай жинлэн, 100 мл-ийн нэрлэгийн колбонд авч, дээр нь 50 мл 70%-ийн этианол хийжбуцах хөргөгчтэй холбож усан халаагуурт 1 цаг хандлан хөргөнө. Хандыг 100 мл-ийн хэмжээст колбонд шүүх ба ургамал дээр дахин 30 мл 70% этанол хийж 30 минут хандалж хөргөн шүүгээд эхний хандтай нийлүүлж хэмжээс хүртэл 70%-ийн этанол нэмнэ (A уусмал).

A уусмалаас 50 мл-ийг авч 100 мл-ийн зүлгэмэл амсартай нэрлэгийн колбонд авч дээр нь 10 мл 5% давсны хүчил нэмэн буцах хөргөгчтэй холбож буцалж буй усан халаагуурт 2 цагийн турш гидролиз явуулж тасалгааны хэмд хөргөнө. Энэ хандаа хуваагч юүлүүрт хийж этилацетатаар бүрэн хандалж (чанарын урвалаар шалгана), вакуум ууршуулагчаар нэрж хуурайшуулна. Хуурайшуулсан хандыг 70% этанолд уусгаж, 100 мл-ийн хэмжээст колбонд шүүлтүүрийн цаасаар шүүх ба хэмжээс хүртэл 70%-ийн этанол нэмнэ (B уусмал).

B уусмалаас 0,2 мл-ийг 25 мл-ийн колбонд хийж, 70% этанолоор сулруулах

ба түүний гэрэл шингээлтийг 256 нм долгионы уртад хэмжинэ. Харьцуулах уусмал болгож 70% этанолаг авна [47].

$$x = \frac{D \cdot 100 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{623 \cdot a \cdot 50 \cdot 0.2 \cdot (100 - w)}$$

x – флавоноидын агууламж кверцетинд шилжүүлснээр, %

a – шинжилгээнд авсан түүхий эдийн жин, г

D – шинжилж буй уусмалын гэрлийн нягт

w – ургамлын дээжийн чийг, %

623– 256 нм долгионы урт дахь кверцетин хувийн гэрэл шингээлт

2.2.3. Нийлбэр кумарин тодорхойлсон арга зүй

Ургамлын нунтагласан дээжнээс 25 г (0,01 г нарийвчлалтай) жигнэн авч Сокслетын аппаратанд хийж 250 мл хлороформоор өнгөгүй болтол (1 хоног) хандлана. Хуурай колбонд юүлж уусгагчийг зайлуулна. Үлдэгдлийг 20 мл 10% NaOH-ийн уусмалаар шингэлээд усан баннд 5 мин халаагаад хуваагч юүлүүрт хийж 25 мл хлороформоор 4 удаа салгалт хийнэ. Шүлтлэг уусмалыг 20% H₂SO₄–ээр рН 2-3 ьүл хүчиллэг болгон дахин 25 иё хлороформоор өнгөгүй болтол 3-6 удаа ялгаж авна. Хлороформын уусмалыг усгүй Na₂SO₄ бүхий шүүлтүүрийн цаасаар шүүнэ. Хлороформыг вакуум ьууршуулагчаар нэрээд жинг нь тогтмолжуулсан аяганд хийж усан халаагуур дээр хуурай болтол ууршуулж, хатаах шүүгээнд 70⁰С-д тогтмол жинтэй болтол хатаана. Аягатай хуурай үлдэгдлийг эксикаторт хийж 30 минут хөргөөд жигнэнэ. [48]. Нийлбэр кумариныг дараах томъёогоор бодож хувиар илэрхийлнэ.

$$x = \frac{A - B}{a} \cdot 100$$

A – кумаринтай аяганы жин (г)

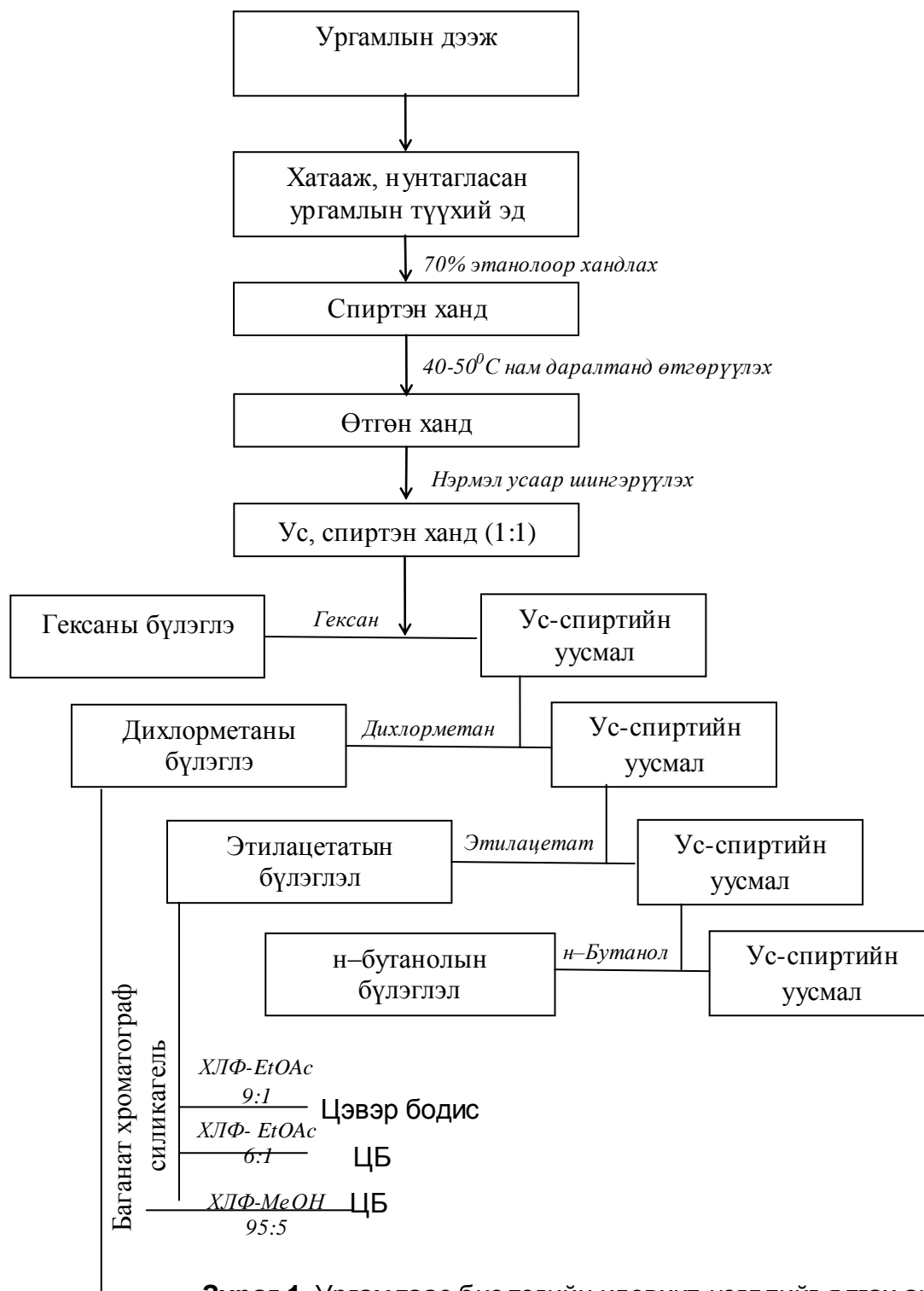
B – хоосон аяганы жин (г)

a – анх авсан ургамлын жин (г)

2.3. Ургамлаас биологийн идэвхт бодис ялгасан арга зүй

Хатааж нунтагласан ургамлын 4,5 кг дээжийг 70% -ийн этилийн спирт (1:5)–ээр мацерацийн аргаар 7 хоногийн турш хандлалтыг явуулсан. Энэ мэтчилэн хандлалтыг 3 удаа явуулж, шүүгээд, вакуум орчинд, 40-50⁰С нам даралтанд

уусгагчийг ууршуулан өтгөрүүлэв. Гарган авсан 520 г өтгөн хандыг түүнтэй адил хэмжээний нэрмэл усаар (1:1) шингэлэн тасалгааны хэмд тавихад хлорофилл, уураг, полисахарид зэрэг өндөр молекулт нэгдлүүд нь тунадасжин буусан ба тунадасыг шүүж зайлуулав. Шүүгдсийг өтгөрүүлж, гексанаар цэвэрлэж, цэвэрлэсэн усан хандаа уусгагчийн туйлшралыг ихэсгэх дарааллаар дихлорметан, этилацетат, н-бутаноолоор хандлан холбогдох бүлэглэлүүдийг гарган авсан (Зураг 1).



Зураг 1. Ургамлаас биологийн идэвхит нэгдлийг ялгах арга

Харьцангуй туйлшрал багатай уусгагч дихлорметанд харьцангуй туйлшрал багатай агликоны төрлийн бодисууд хандлагдан ирэх магадлалтай юм [49]. Гарган авсан бүлэглэл бүрийг Силуфол F₂₅₄ ялтсан дээр хлороформ–метанол 9:1, 8:2, 7:3, хлороформ–метанол–ус 61:37:2 уусгагчийн системүүдэд НҮХ–ийн аргаар шалгаж, аммиакийн ууранд тавих болон этанол дахь 5% AlCl₃–ийн уусмал, 1% дифенилборилэтиламин (NP), 5% полиэтиленгликол (PEG), Драгендорфийн урвалжуудаар тус тус үйлчилж үзэгдэх гэрэлд ба ХЯТ-ны гэрлийн 254 ба 365нм долгионы уртад үзүүлэх өнгөний өөрчлөлтөөр биологийн идэвхит бодисын агууламж, тоо хэмжээний талаар баримжаа авсан.

2.4. Биологийн идэвхийн судалгааны арга зүй

Бактерийн эсрэг идэвхийг цаасан дискийн аргаар судлахад мах пептоны агар (МПА) тэжээлийн орчин дээр *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, төмсний декстрозын агар (PDA) тэжээлийн орчин дээр *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus niger* –ийг тарьсан.

МПА (мах пептоны агар). 3 г махны өтгөн ханд (beef extract), 10 г пептон, 5 г натрийн хлорид, 15 г агарыг 1000 мл нэрмэл усанд хийж бага зэрэг халаан, хутгаж жигд уусгана. Уусмалын рН-ийг 7.2-7.6 болгоно. Бэлэн болсон тэжээлийн орчинг шувтан колбонд хийж таглан, 121⁰С-д 30 минут ариутгана .

PDA (төмсний декстрозын агар). Жижиг хэрчсэн 200 г төмсийг 1000 мл нэрмэл усанд хийж 30 минут буцалгана. Төмсний халуун шүүсийг 4 давхар марлиар шүүж, дээр нь 20 г глюкоз, 15-20 г агар нэмэн жигд уустал хутгана. Бэлэн болсон тэжээлийн орчинг 121⁰С-д 30 мин ариутгана [50].

Урьдчилсан өсгөвөр бэлтгэх. Урьдчилсан өсгөвөр гэдэг нь туршилтанд хэрэглэхэд бэлэн болсон шингэн тэжээлийн орчинд ургуулсан бактерийн омгийг хэлнэ. Бэлтгэхдээ налуу тэжээлийн орчинд ургуулсан тест бичил биетнээс гогцоо зүүгээр авч шингэн тэжээлийн орчин бүхий хуруу шилэнд шилжүүлэн тарина. Үүнийг 24 цагийн турш 37⁰С-д өсгөвөрлөнө.

Ургамлын ханд бэлтгэх. Хатааж, нунтагласан ургамлын газрын дээд хэсэг ба үндэсний 1 г дээжийг тус бүр 10 мл уусгагчид хийж, харанхуй, сэрүүн газар сэгсэрч тавина. Уусгагчаар нэрмэл ус, метилийн спирт, этилийн спирт, хлороформ, этилацетатыг авна. 3 хоногийн дараа ханднуудыг шүүлтүүрийн цаасаар шүүж судалгааны 0,1 г/мл ханд бэлтгэв. Стандарт уусмал болгон антибиотик

ампициллиныг 0,1 мг/мл бэлтгэн хэрэглэсэн.

Ханд шингээсэн диск бэлтгэх. Шүүлтүүрийн цаасаар 6 мм диаметртай диск бэлтгэн 121⁰С-д 30 минут ариутгана. Судалгааны ханд ба хяналтын уусмал болох ампициллины уусмал тус бүрээс автомат дусаагуураар 20 µl хэмжээтэй авч ариун цаасан дискийг норгоно. Ханд болон ампициллины уусмал шингээсэн цаасан дискийг ариун орчин (30⁰С) –д тавьж уусгагчийг ууршуулан хатаана.

Бактерийн эсрэг идэвх тодорхойлсон арга зүй. Ариун Петрийн аяганд ариутгасан тэжээлийн орчинг савлан хөргөсний дараа зохих бактерийг тарьж 37⁰С-д 30 минут тавина. Ургамлын ханд шингээсэн ариун цаасан дискийг тест бактери тарьсан тэжээлийн орчин дээр тавьж 37⁰С-д 24 цаг (дрожжи, хөгц мөөгийг 25–30⁰С-д 48–72 цаг) өсгөвөрлөсөн.

Бактерийн эсрэг идэвхийг бактерийн өсөлтийг дарангуйлан үүсгэсэн хүрээгээр тодорхойлно.

- (хүрээ үүсгээгүй буюу идэвхгүй)
- + (6-10 мм хэмжээтэй хүрээ үүсгэвэл)
- ++ (11-20 мм хэмжээтэй хүрээ үүсгэвэл)
- +++ (21-30 мм хэмжээтэй хүрээ үүсгэвэл) (Glauco et al., 2003)

Бодисуудын цитохоруу чанарын идэвхийг судлахын тулд доорхи хавдрын эсийн шугамуудыг ашиглана. Үүнд: меланомын эсийн шугам - MEL-8, даавраас хамааралгүй хөхний хавдрын эсийн шугам - MCF-7 ба MCF-7/Dox , даавраас хамааралтай хөхний хавдрын эсийн шугам - MDA-MB-231, BT-474, глиомын шугам - U-87, уушигны хорт хавдрын эсийн шугам - A549. Эдгээр эсүүд бүгд American Type Culture Collection-нд бүртгэлтэй. Бэлдмэлүүдээр боловсрогдсон эсүүдийн амьдрах чадварыг стандарт МТТ-тестээр үнэлнэ. Бодис бүрийн үйлчлэлийг гурван удаагийн давтамжтай үзнэ. Бодисын хавдрын эсийн үржлийг зогсоох идэвхийг GI₅₀ үзүүлэлтээр дүгнэнэ.

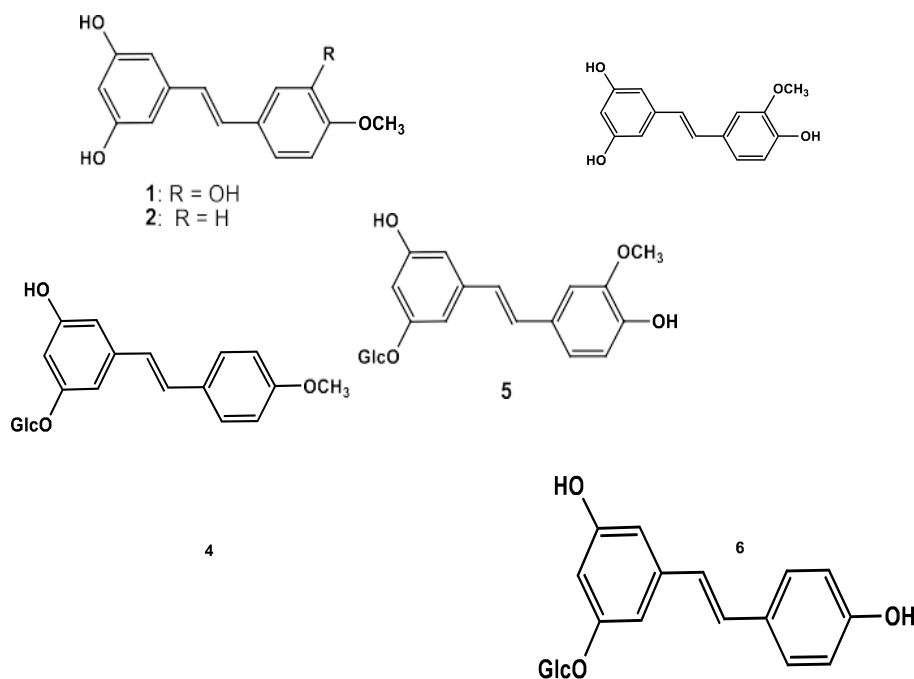
ГУРАВДУГААР БҮЛЭГ. ҮР ДҮН БА ХЭЛЭЛЦҮҮЛЭГ

3.1. Тарны овгийн Долгионт гишүүний фитохимийн судалгааны дүн

Гишүүн нь Монгол оронд маш өргөн тархсан ургамал бөгөөд аюрведийн анагаах ухаанд маш өргөн хэрэглэгддэг. Гишүүний үндэсний хандыг цээс хөөлгөх, шарх эдгээх, чихрийн шижин өвчнийг эдгээх, үжил дарах, хавдрыг дарангуйлах, ходоодны шарх эдгээх зэргээр ардын эмнэлэгт хэрэглэдэг. Гишүүний хандлагдах гол бодисуудад тосны хүчлүүд, флавоноидууд антрахинонууд, антронууд, стероид сапонинууд, моносахаридууд ба конденсацлагдсан танинуудыг агуудаг. Энэ ургамал дараах макро- ба микроэлементүүдийг буурах дараалалтайгаар $K > Ca > Fe > Mn > Na > Zn > Co > Li > Cu$ агуулдаг. Гишүүний зүйл ургамлууд Зүүн өмнөд Ази, хойд Хятад, Монгол ба Алтайд өргөн төхсөн байдаг. Гишүүнийг тарималжуулан ашигладаг.

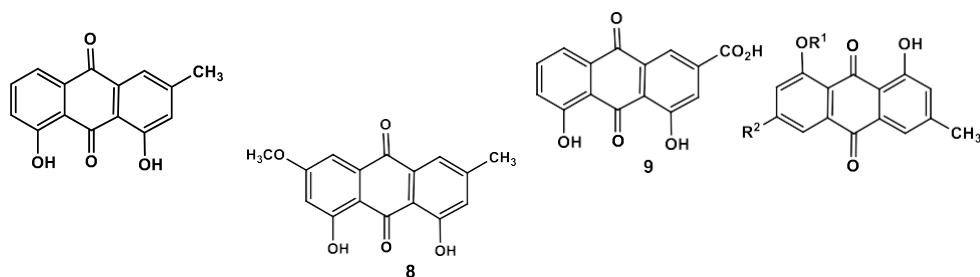
Бид Монгол оронд (Улаанбаатар хот орчмоос түүсэн) ургасан Долгионт гишүүн (*Rheum undulatum*) ургамлын хандлагдах бодисуудын найрлагыг судлав. Тус ургамлын үндэснээс бид стильбений нэгдлүүд ба антрахинонуудыг судлахын сацуу зарим нэгдлийн биологийн идэвхийн судалгааг явуулав. Ургамлын хандандах функциональ бүлгүүдийг Драгендорфа, Либерман-Бурхард, Молиш, Шинод, Ворнтигерийн зэрэг урвалжийг ашиглан тест хийхэд терпеноид, тосны хүчил, флавоноид, антрахинон, полифенол, гликозид, сахар ба сапонин байгаа нь нотлогдов. Фитохимийн судалгааг явуулахын тулд органик₃ уусгагчдын туйлшралыг ихэсгэх дарааллаар ашиглав. Петролейний эфир, трет-бутилметилийн эфир, этилацетат ба метаноолоор дарааллуулан хандлахад хандлагдах бодисуудын гарц тус бүр 1.2, 5.5, 2.6, 6.8% байв. Метанолын хандыг өтгөрүүлэн баганат хроматографиар бодис ялгалт явуулж нэмэлтээр гликозид агуулсан стильбенүүд ба антрахинонуудыг цэврээр ялгав. Тэдгээрийн гарц 1.8 % байв. Элюацийг явуулахын тулд этилацетат-ус гэсэн системийг ашиглав. Хандлагдах бодисуудын (бага молекулт метаболитуудын) нийт хэмжээ 17.9% байв. Цаашлаад ургамлын түүхий эдийг бутаноолоор хандлав. Хандны гарц 22% байсан ба уг ханданд конденсацлагдсан танинууд, антрахинон ба антронууд агуулагдаж байв. Петролейний эфир, трет-бутилметилийн эфир ба этилацетатын хандуудыг (ургамлын нийт түүхий эдийн 17.9 %) силикагель бүхий баганат хроматографиар оруулж цэвэр бодис ялгав. Трет-бутилметилийн эфирийн фракцаас транс-стильбенүүд ба стильбений гликозидуудыг ялгав: рапонтигенин 1 (гарц 0.9%

фракцийн массаас), дезоксирапонтигенин **2** (гарц 4.5% от фракцийн массаас), изорапонтигенин **3** (гарц 3.2% фракцийн массаас), дезоксирапонтицин **4** (гарц 6.8% фракцийн массаас), изорапортин **5** (гарц 5.2% фракцийн массаас), пицеид **6** (гарц 3.7 % фракцийн массаас) (Зураг 2). Дезоксирапонтицин **4** -ийн бүтцийг рентген-бүтцийн судалгаагаар баталгаажуулав.

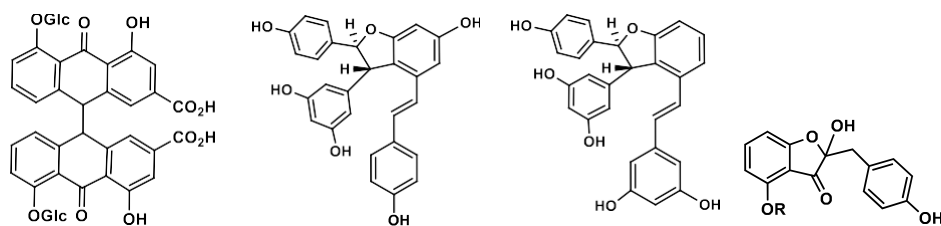


Зураг 2. Ургамлаас ялгасан стильбенүүдийн бүтэц

Этилацетатын фракцийг силикагель бүхий баганат хроматографиар (CHCl₃-MeOH системээр эюацилсан) оруулж 9 фракц ялгаж тэдгээрээс дараах антрахинонуудыг - хризофанол **7** (гарц 4.2% фракцийн массаас), фисцион **8** (гарц 5.0%), реин **9** (гарц 2.4%), антрахиноны гликозидуудыг - фиосционин **10** (гарц 3.0%), хризофаенин **11** (гарц 2.5%), антрахинон синозид А **12** (гарц 1.6%), түүнчлэн фенолт нэгдлүүд: мезопсин **13** (гарц 1.1%), карпусин **14** (гарц 0.9%), ε-винифенир **15** (гарц 0.6%) и δ-виниферин **16** гарц 0.8%) ялгав. (Зураг 3).



10: R¹ = Glc, R²=H;
11: R¹ = Glc, R²=H



12

15

16

13 R = H;
14 R = CH₃

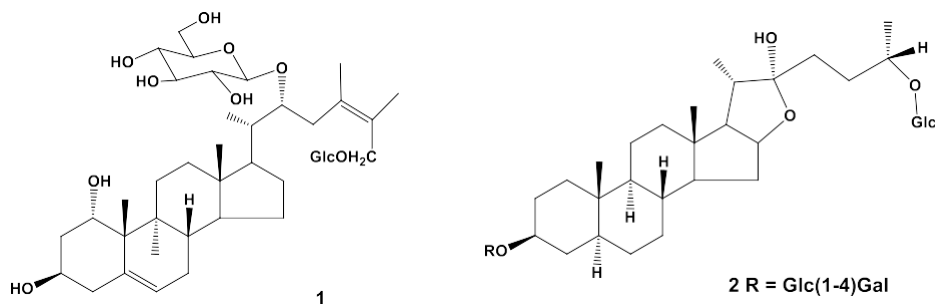
Зураг 3. Этилацетатын ханднаас ялгасан бодисууд

Стильбент нэгдлүүдийн хавдрын эсийн эсрэг цитохоруу чанарыг судлав (МТТ тест). 2,3,4,5 нэгдлүүдийн хавдрын эсрэг идэвх апаптозын (хөхний булчирхайн хавдрын эс MCF-7, G150 <10 μM) индукцтэй холбоотой болох нь тогтоогдов. Судалгаагаар дезоксирапонтицин 4 хөхний булчирхайн хавдрыг эмчлэх потенциалтай болох нь батлагдсан. Стильбений уламжлал ε-виниферин ба δ-виниферин ротеинтирозинфосфотаз 1B (PTP1B) -ийн эсрэг удаашруулагч нөлөөлөл үзүүлж байв (IC₅₀=4.13, 2.38 μM). Антрахинон хризофанол 7 и фисцион 8-ыг цаашид химийн хувиралтад ашиглах боломжтой.

3.2. Чэсэнцэрийн (*Solanaceae*) овгийн Хар лантанз *Hyoscyamus niger* L. ургамлын фитохимийн судалгааны дүн

Судалгаанд 2019 онд Улаанбаатар хот орчим Гачуурт тосгоноос түүсэн дээжийг ашиглав. Хар лантанзны газрын дээд хасгээс тосыг нь ялгахын тулд дээжийг дарааллуулан петролейний эфир, диэтилийн эфир, трет-бутилметилийн эфир, этилацетат болон этанолаар хандлав. Петролейний эфирээр хандлахад дээжин дахь тосны ихэнх нь ялгарсан (Гарц 7.2%). Эфирийн ханднаас гарсан тос 3.5%-ийн гарцтай байв. Уг тосыг GC-MS багажид оруулж тосны хүчлийн найрлагыг нь тогтоов. Судалгаагаар 8 нэгдлийг таньж тодорхойлов. Үүнд: линолений хүчил (49.45 %), альфа-линолений хүчил (11.39%), олеиний хүчил (10.67%), гамма-линолений хүчил (7.87%), миристиний хүчил (5.98%), пальмитиний хүчил (5.08%), бегений хүчил (4.35%), стеариний хүчил (2.79%). *Hyoscyamus niger* L. -ийн эфирийн, трет-бутилметилийн, этилацетатын хандуудад (нийлбэр гарц 6.6%) алкалоидууд илэрсэн.. Этанолын ханднаас хоёр стероид гликозид (гиосциамозид G [(22R,24Z)-1a,3b,7b,22,26-пентакисгидроксиэргост-22-О-β-D- глюкопиранозил-5,24-диен-26-О-

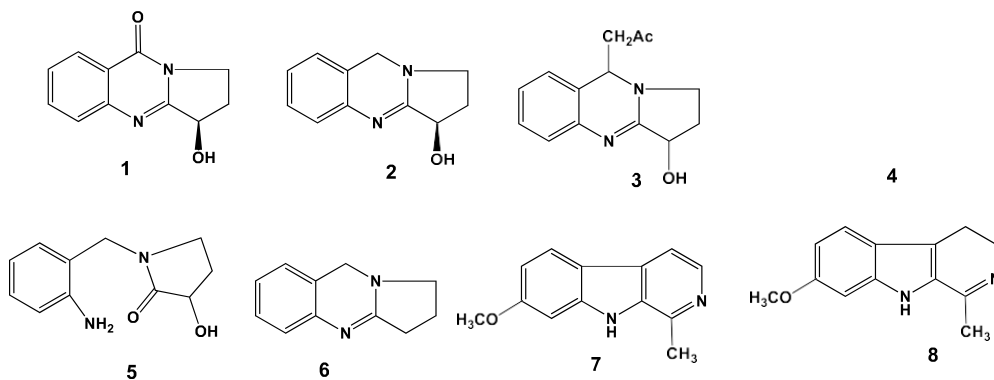
β -D-глюкопиранозид] 1 ба гиосциамизид (E) [3-O- β -D- глюकोпиранозил-(1 \rightarrow 4)-O- β -D- галактопиранозид-(25R)-26-O- β -D-глюкопиранозил-5 α - фурустан-3 β ,22 α ,26-триол] 2 (Зураг 4).



Зураг 4. *Hyoscyamus niger* L.(Solanaceae) ургамлаас ялгасан стероид гликозидууд

3.3. Хотирын (*Zygophyllaceae*) овгийн Эгэл үмхий өвсний (*Peganum harmala*) фитохимийн судалгааны дүн

Бид Өмнөговь аймгийн Ханбогд сумын нутгаас түүсэн Эгэл үмхий өвс (*Peganum harmala*)- 2019 оны 8-р сард цэцэглэлтийн үед нь түүж судалгаанд ашиглав.

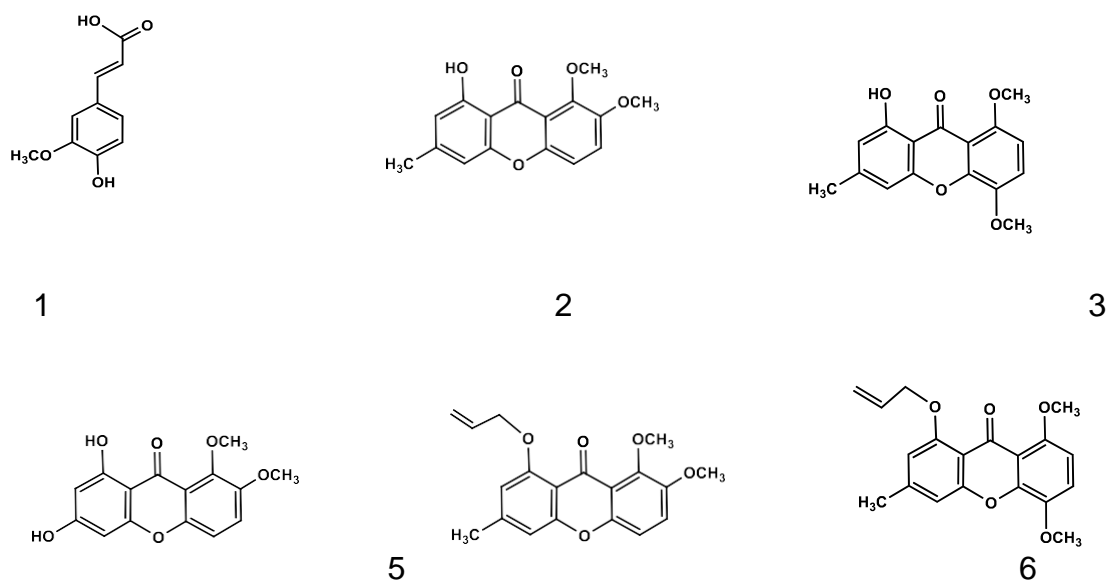


Зураг 5. *Peganum harmala* L.-аас ялгасан алкалоидууд

Ургамлын газрын дээд хэсгийг холороформоор хандалж түүнээс нийлбэр алкалоидыг ялган авав (Гарц – ургамлын хуурай жингийн 1.3 %). Нийлбэр алкалоидоос хөнгөн цагааны исэл бүхий баганат хроматографийн аргаар дараах хиназолины алкалоидууд: (-)-вазицинон (1), (-)-пеганин (2), пеганидин (3), пеганол (4) вазикол (5), дезоксипеганин (6) болон индолын алкалоидууд гармин (7) ба гармалин (8) -ийг ялгав (Зураг 5).

3.4. Дэгдний (*Gentianaceae*) овгийн Дугуй дэгдгэнэ (*Lomatogonium rotatum* (L.) Fries) фитохимийн судалгаа

Хэвлэлийн тоймоос харахад Дэгдний овгууд нь ксантоны байгалийн эх үүсвэр болдог. Бид судалгаандаа 2019 онд Төв аймгийн Сэргэлэн сумын нутгаас түүсэн Дэгдний (*Gentianaceae*) овгийн Дугуй дэгдгэнэ (*Lomatogonium rotatum* (L.) Fries) ургамлын газрын дээд хэсгийг ашиглав. Ургамлын дээжийг этилийн спиртээр хандалж органик уусгагчдаар туйлшралыг нь ихэсгэх дарааллаар фракцлав. Дараа нь ханднуудыг өтгөрүүлж баганат хратографийн аргаар цэвэр бодис ялгах ажилбарыг явуулав. Тус ургамлаас дараах нэгдлүүдийг ялгаж бүтэц, байгууламжийг нь тогтоов. Үүнд: ферулийн хүчил **1**, 1-гидрокси-3,7,8-триметоксиксантон (декуссатин) **2**, 1-гидрокси-3,5,8-триметоксиксантон **3** ба 6,8-дигидрокси-1,2-диметоксиксантон **4** (Зураг 8). Метаболитууд 1-3 болон бусад ксантонуудыг цэврээр ялгахад хүнд байсан тул трет-бутилметилийн хандыг (феулийн хүчлийн ялгасны дараа) бромт аллилтай урвалд оруулж декуссатина **5** ба 1-гидрокси-3,5,8-триметоксиксантон **6**-ын аллилын эфируудийг ялгав (Зураг 6).

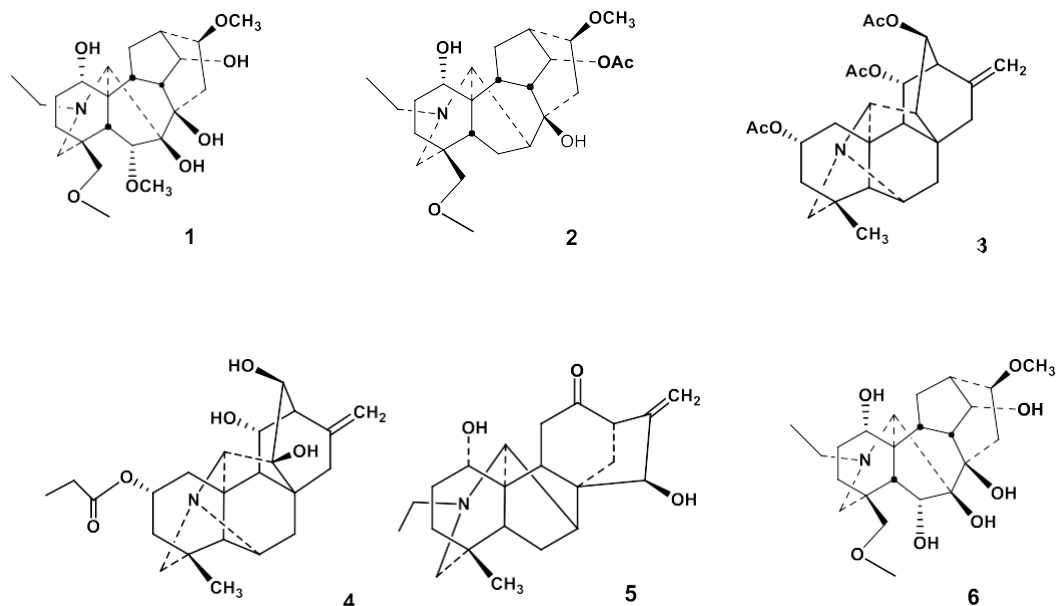


Зураг 6. *Lomatogonium rotatum* (L.) Fries ургамын трет-бутилметилийн фракцаас ялгасан бодисууд

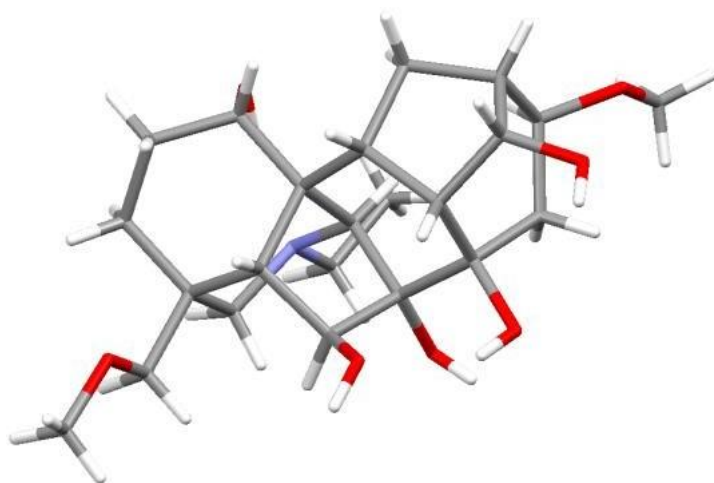
3.5. Дитерпений алкалоидуудыг ялган химийн хувиралтад оруулсан дүн

Бид Шар хорс (*Aconitum barbatum*) ургамлын химийн найрлагыг судлав. Энэ ургамлаас аконитаны бүлгийн дитерпений алкалоид (делькозин **1** ба кондельфин **2**),

гетизаны бүлгийн (акоридин 3 ба 2,11,13-триацетилхетизин 4), напеллины бүлгийн (зонгорин 5), мөн аконитаны бүлгийн алкалоид дельфинифолин 6 –г ялгаж бүтэц байгууламжийг нь тогтоов. (Зураг 7). Дельфинифолины бүтцийг Рентген бүтцийн аргаар тогтоов (Зураг 8).



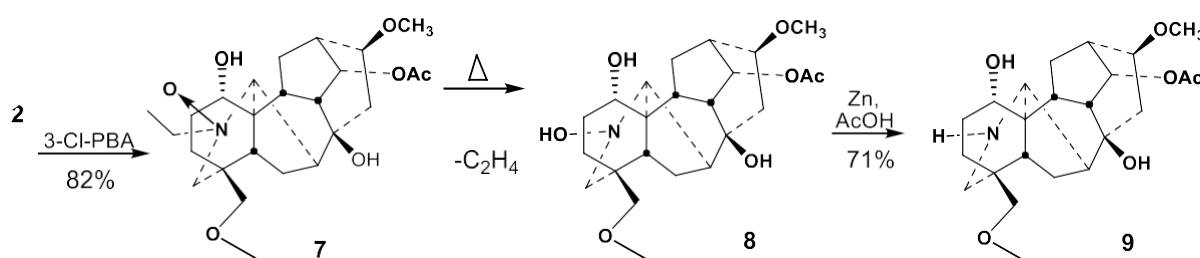
Зураг 7. *Aconitum barbatum*-аас ялгасан алкалоидууд



Зураг 8. Алкалоид дельфинифолины 6 –ийн молекулын бүтэц

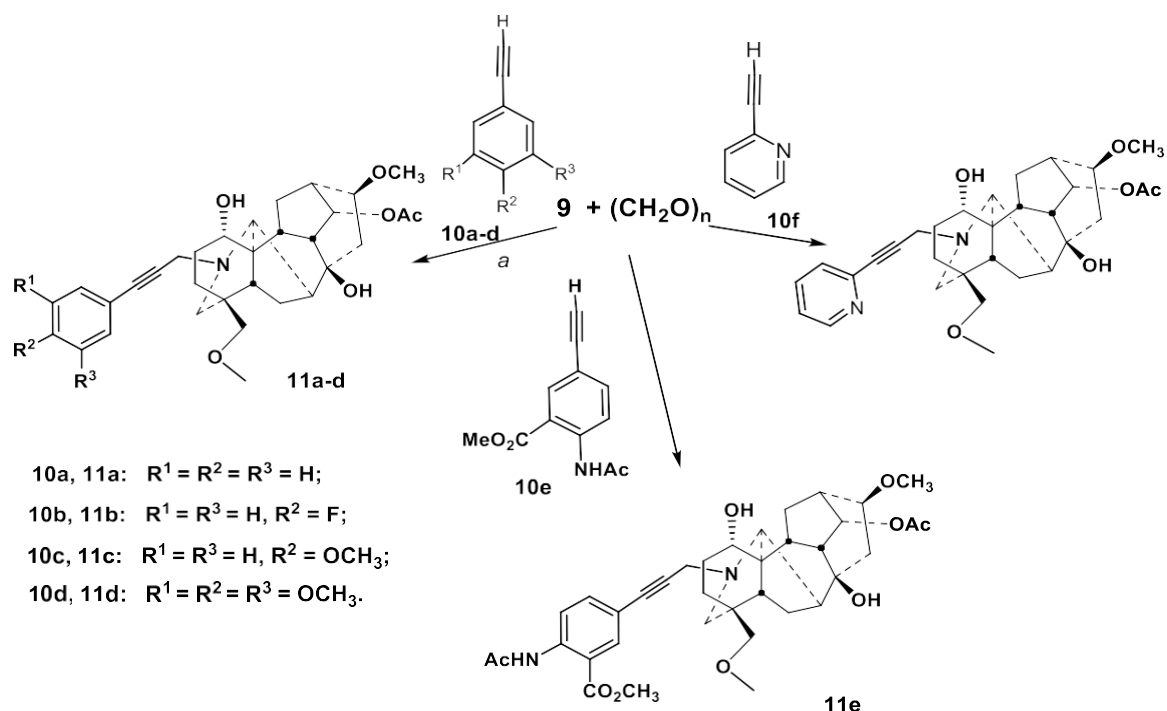
Бид Монгол оронд ургасан Шар хорс ургамлаас ялгасан кондельфин 2 ба зонгорин 6 гэсэн 2 дитерпений алкалоидын уламжлалуудыг нийлэгжүүлж тэдгээрийн биологийн идэвхийн судалгааг явуулах зорилт тавив. Үүний тулд кондельфин 2 –ын азотын атомтой холбогдсон гетероцагираг фрагментийг өөрчлөх зорилт тавив.

Бидний судалгаагаар дельфинифолина **5**-ыг пербензойны хүчлээр исэлдүүлэхэд N-оксид **7** (гарц 82%) нийлэгжив. (Бүдүүвч 1). Вакуум орчинд нэгдэл **7** Коупийн задралд оров. Урвалын явцад этилений молекул тасарч гидроксилламин – N-деэтил- N-гидроксикондельфин **8** нийлэгжив (гарц 75%). Гидроксилламиныг цууны хүчил дахь цайраар ангижруулахад N-деэтилкондельфин **9** нийлэгжив (гарц 71%) (Бүдүүвч 1).



Бүдүүвч 1. N-деэтилкондельфин **9** –ийн нийлэгжүүлэлт

Дитерпений алкалоидын азоттой пропаргилын халагч бүлгийг нэгдүүлэх боломжтой эсэхийг бид судлав. Халагдсан пропаргиламинуудыг анагаахын ба эм зүйн химийд өргөнөөр ашигладаг [3]. Азотын атомаар пропаргиламинтай нэгдсэн фрагментийг агуулсан нэгдлийг нийлэгжүүлэхийн тулд бид гурван бүрэлдэхүүний (терминал ацетилен, карбонил агуулсан нэгдэл ба хоёрдогч амин) зэс (I)-ийн нэгдлүүдээр хурдасгагддаг урвалыг ашиглав. Бид хоёрдогч амин **9** – ийн формальдегид ба терминал ацетиленууд (фенилацетилен **10a**, 4-фторфенилацетилен **10b**, 4-метоксифенилацетилен **10c**, 3,4,5-метоксифенилацетилен **10d**, 5-(этинил)антранилийн хүчлийн метилийн эфир **10e**, 2-этинилпиридин **10f**). Баганат хроматографийг явуулсны дараа N-арилпропинил халагдсан N-деэтилкондельфины уламжлалууд **11a-f**-ыг ялган авав (гарц 56-78%) (Бүдүүвч 2).



Урвалж ба нөхцөл: CuI (10 моль%), диоксан, $75-80^\circ C$, 8-10 цаг

Бүдүүвч 2. Алкалоид N-деэтилкондельфин 2 –ын химийн хувиргалт

3.6. Нийлэгжүүлсэн уламжлалуудын хавдрын эсрэг идэвхийн дүн

C-19 дитерпений алкалоид уламжлалт нэгдлүүд түүний дотор делькозин **1** нь хүний хавдрын эсийн [A549 (уушигны карцином), DU145 (түрүү булчирхайн хавдар), MDA-MB-231, MCF-7 (хөхний хавдар), KB-VIN хавдрын эс] эсрэг өндөр идэвх үзүүлдэг болох нь тогтоогдсон байна. Бид туршилтаар ялган авсан алкалоид делькозин **1**, кондельфин **2**, N-гидрокси-N-деэтилкондельфин **8**, N-деэтилкондельфин **9** ба кондельфин **11a-f**-ын уламжлалуудын хүний хавдрын A549, DU145, MCF-7 эс, глиобластом U-87 MG-ын эсрэг идэвхийг үзэв. Харьцуулах тест болгон хүний эсийн энгийн фибробласт (hTERT lung fibroblasts) –ыг ашиглав (MTT-тест) [52]. Жиших бодисоор доксорубициныг авав. Хавдрын эсийн өсөлтийг 50% хүртэл бууруулдаг бодисын концентрацийг (GI_{50} , μM) тодорхойлсон дүнг Хүснэгт 1-т харуулав. Хүснэгтээс харахад туршилтад орсон нэгдлүүд уушигны фибробластад үзүүлэх хоруу чанар бага (GI_{50} : 34 - 100 μM), харин уушигны хавдрын A 549 эсд өндөр хоруу чанар ($GI_{50} = 6 - 18 \mu M$) үзүүлсэн байна. Зарим уламжлалуудын (**9**, **11b**, **11d**, **11e**) доксорубицины түвшинд байсан ба байгалийн алкалоид **2**-оос хоёр дахин илүү хоруу чанартай байв. MCF-7 хавдрын эсийн эсрэг

хамгийн өндөр цитохоруу идэвхийг ($GI_{50} \square 8 \mu M$) алкалоид делькозин **1** ба нэгдэл **11d** үзүүлэв. Нэгдэл **11d** нь мөн түрүү булчирхайн хавдрын эсрэг хамгийн өндөр идэвхийг ($GI_{50} = 6.67 \mu M$) үзүүлж байв. Дүгнэж хэлэхэд, алкалоид **2**-ын азоттой холбогдсон этилийн халагч бүлгийг арил(гетарил)пропинилийн бүлгээр солиход тухайн нэгдлийн хүний хавдрын эсийн эсрэг хоруу чанар нэмэгддэг болох нь батлагдаж байна.

Хүснэгт 1. 1, 2, 8, 9, 11a-f нэгдлүүдийн цитохоруу чанар

Нэгдэл	$(GI_{50}, \mu M)^{[a]}$				
	MCF-7	DU-145	A549	U-87 MG	hTERT lung fibroblasts
1	8.6±0.92	13.8±1.32	12.9±0.82	33.11±3.45	58.65±11.42
2	26.17±2.16	34.62±2.98	16.98±1.23	61.14±6.45	54.29±3.07
8	24.16±2.44	12.35±1.02	18.45±1.33	43.17±5.46	38.44±6.24
9	13.34±1.08	18.62±0.88	7.28±0.94	>100	>100
11a	13.92±2.16	24.18±0.96	16.56±1.62	28.24±1.84	34.26±4.54
11b	12.38±1.44	18.26±1.68	7.54±0.98	36.18±4.62	41.58±3.28
11c	16.12±1.08	24.68±1.56	10.51±1.44	26.16±2.42	54.68±4.82
11d	8.16±1.06	6.67±1.06	7.16±0.98	18.15±0.72	63.26±6.38
11e	16.42±1.28	28.12±5.42	6.86±1.02	16.08±0.86	34.45±3.16
11f	15.68±2.34	24.48±1.64	9.26±0.58	26.18±1.88	>100
ДОХ	5.26±0.76	4.56 ± 0.85	6.28 ± 0.45	5.42 ± 0.82	3.43±0.65

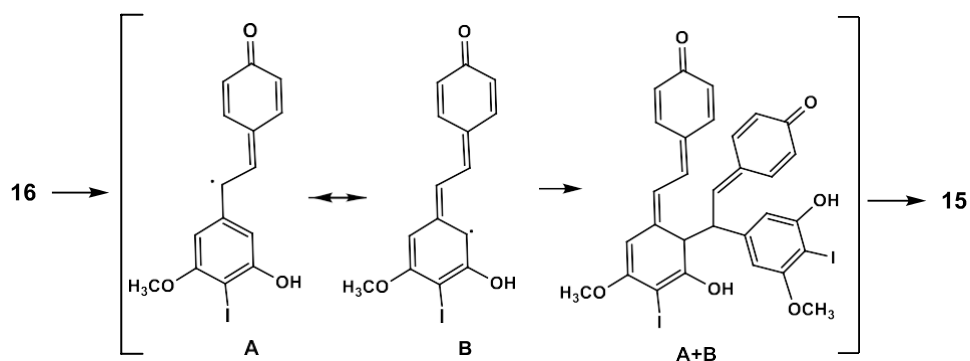
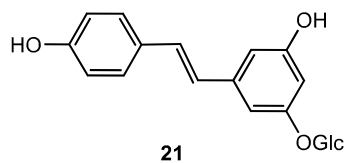
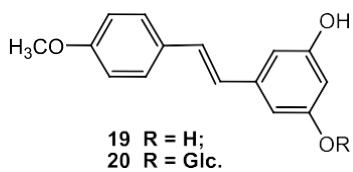
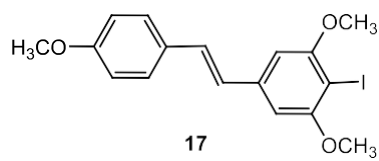
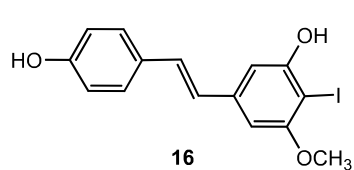
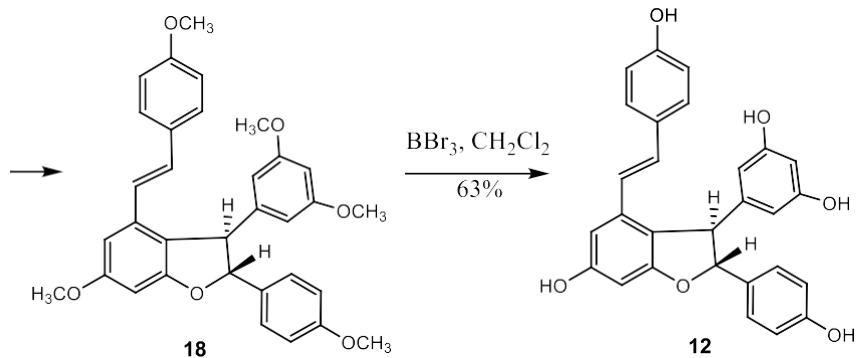
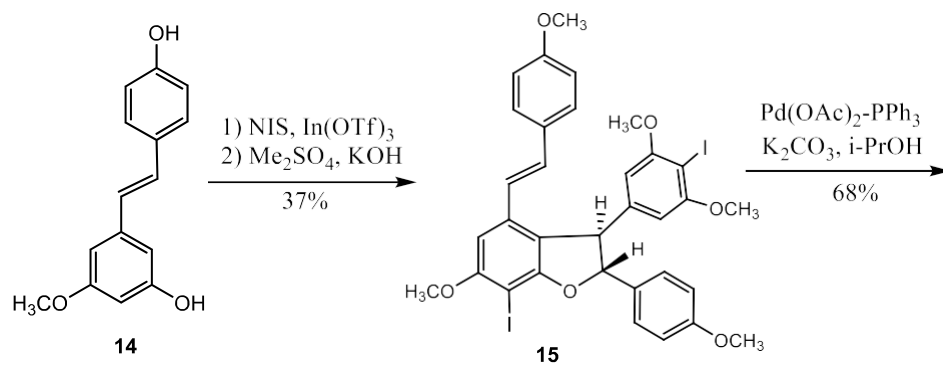
^[a] GI_{50} : хавдрын эсийн өсөлтийг 50% дарангуйдаг бодисын концентрац

3.7. Долгионт гишүүн (*Rheum rhabarbarum*)–ээс ялгасан стильбений химийн хувиргалт. Олигостильбен (\pm)- ϵ -виниферин **12–ыг нийлэгжүүлсэн дүн**

Бид Монгол оронд ургадаг Гишүүнээс зарим стильбений олигомерүүдийг нийлэгжүүлсэн. Сүүлийн үед резвератролын төрлийн стильбенүүдийн биологийн

идэвхийн судалгаагаар тэдгээрийн олигомерүүд анхаарал татаж байна. Тухайлбал энэ эгнээний ϵ -виниферин **12** in vivo орчинд үрэвслийн эсрэг, гипергликемик ба гиперлипидемик идэвх үзүүлдэг болох нь тогтоогдсон байна. ϵ -виниферин **12**-ын биологийн идэвхийн судалгаа болон үйлчлэх механизм судлаачдын анхаарлыг ихээр татаж байна. Бид өмнөх Гишүүн (*Rheum rhabarbarum*) судалгаагаараа стильбений уламжлалууд болох ϵ -виниферин **12** ба δ -виниферин **13** зэрэг бодисууд протеинтирозинфосфотаза 1B (PTP1B) ферментийн идэвхийг дарангуйдаг ($IC_{50}=4.13, 2.38 \mu M$) болох нь тогтоогдсон. Бид 2,3-дигидробензофуран болох (\pm)- ϵ -виниферин **12**-ыг олдоц сайтай стильбен болох пиностильбен **14** -өөс (Сибирь нарснаас *Pinus sibirica* R. Mayr./ гарган авдаг метаболит коры сосны кедровой сибирской *Pinus sibirica* R. Mayr.) (Бүдүүвч 3). Бид бодис **14**-ийг ацетонитрил дахь индийн трифталат $In(OTf)_3$ (10% моль) –ын орчинд N-иодсукцинимид (1.2 экв.)-аар үйлчилж иоджуулав. Үүссэн нэгдлийг диметилсульфат (3 экв.)-аар үйлчилж метилжүүлэв. Үүссэн нэгдлийг баганат хроматографийн аргаар цэвэрлэж 2,3-транс-диарилхалагдсан 2,3-дигидробензофуран **15** -ыг нийлэгжүүлэв. (Гарц 37%). Үүнээс гадна бид 4-иодпиностильбен **16** (гарц 3%) ба 4-иод-3.5,4'-диметилрезвератрол **17**-г нийлэгжүүлэв (гарц 25%). 2,3-дигидробензофуран **15** -г изопропанол дахь палладийн ацетат (10% моль) ба трифенилфосфины (50% моль) орчинд калийн карбонатаар (2.0 экв.) үйлчилж [11] ажлын арга зүйгээр дегалогенжуулан 2,3-транс-диарил-2,3-дигидробензофуран **18**-г нийлэгжүүлэв (гарц 68%). Нэгдэл **18** -г хлорхог метилен дахь борын тиобромидаар үйлчилж (\pm)- ϵ -виниферин **12** -ыг 16% гарцтайгаар нийлэгжүүлсэн ба улмаар анхдагч пиностильбен **14** -г нийлэгжүүлэв. (Бүдүүвч 3). Бүдүүвч - -аас харахад иодожсон 4-иодпиностильбен **16** нь А ба В, С–С-хослол бүхий резонанс хэлбэрүүдийг үүсгэдэг.

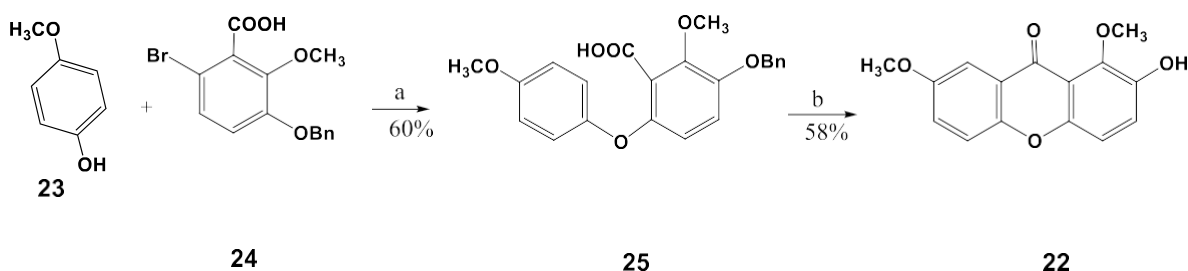
Нийлэгжүүлсэн олигостильбен (\pm)- ϵ -виниферин **1**-ийг биологийн идэвхийг үзэх судалгаанд шилжүүлэв. Судалгаагаар (\pm)- ϵ -виниферин **1** нь альфа (ФНО α) ба интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) –ийн некрозыг өдөөгч генийн нийлэгжилтэд нөлөөлдөг болохыг нь тогтоосон.



Бүдүүвч 3. Стилбен пиностилбен 3-аас ε-виниферина 1 –ийг нийлэгжүүлсэн нь

3.8. Хавдрын эсрэг идэвхтэй ксантоны уламжлалуудын нийлэгжүүлэлт

Бид химийн хувиралт хийхийн тулд метаболит 1,7-диметокси-2-гидроксиксантон **22** -ыг нийлэгжүүлэх судалгааны ажлыг хийж гүйцэтгэв. Ксантонуудын нийлэгжүүлэлтийн талаар тойм өгүүлэл [53] бий. Биологийн өндөр идэвхтэй ксантоныг нийлэгжүүлэхийн тулд өндөр үнэтэй фенолт нэгдлүүдийг хэрэглэх шаардлага тулгардаг. Нэгдэл **22**-ыг нийлэгжүүлэхийн тулд бид дараах урвалуудыг хэрэглэв. Эхлээд гидрохиноны монометилийн эфир **23**-ыг 5-бензилокси-6-метокси-2-бромбензойны хүчил **24**-тэй урвалд оруулсны дараа дифенилийн эфир **25** –ыг молекул доторх Фридель-Крафтсын урвалд оруулав (Бүдүүвч 4). Орто-бромбензойны хүчил **24**-ийг пирокатехинаас гарган авав. Нэгдэл **22**-ын спектрийн үзүүлэлтийг *Securidaca longepedunculata*-аас ялгасан байгалийн гаралтай нэгдлийн спектрийн үзүүлэлттэй жишив. Нэгдэл **25**-ыг молекул доторх цагирагжуулан дебензилжүүлэх урвалд оруулж 2-гидрокси-1,7-диметоксиксантоныг нийлэгжүүлэв.



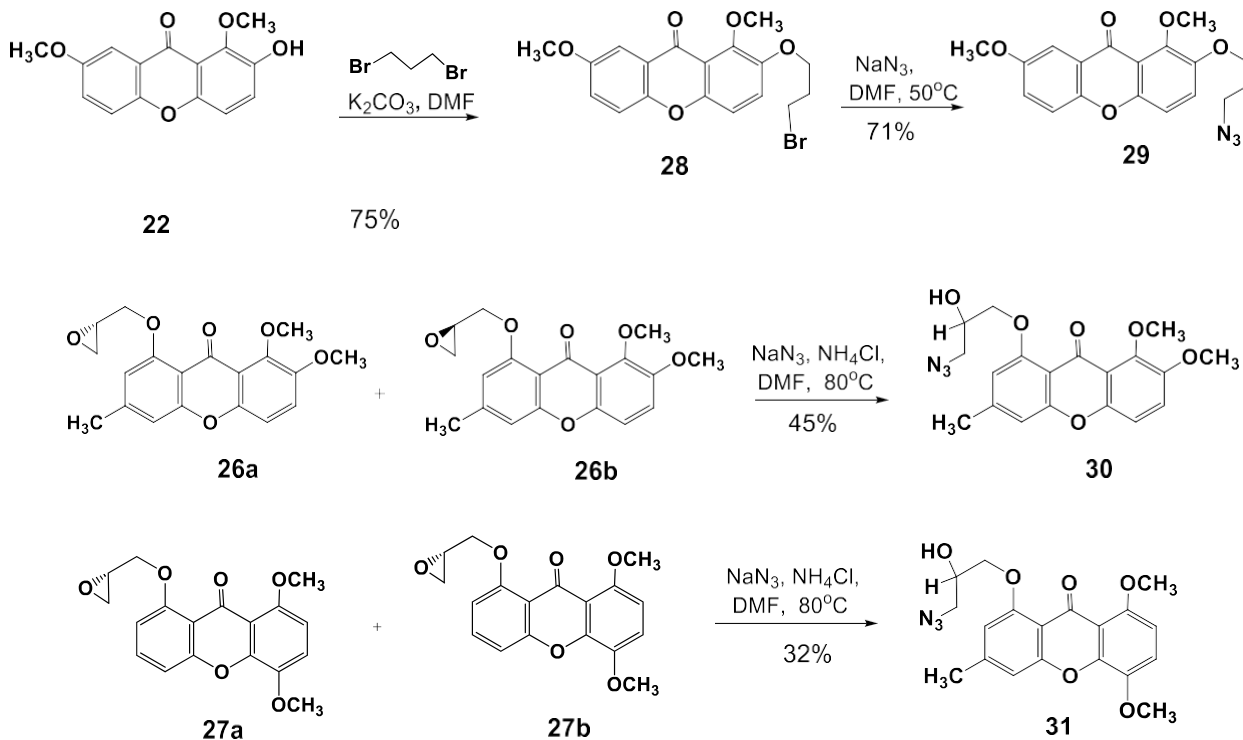
Урвалж ба нөхцөл: а) CuO , K_2CO_3 , Py , буцалгах, 25 цаг; б) $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 40°C , 1цаг.

Бүдүүвч 4. 2-гидрокси-1,7-диметокси-ксантон 22-ийн нийлэгжүүлэлт

3.9. Дугуй дэгдгэнэ (*Lomatogonium rotatum*) ургамлын ксантоны химийн хувиргалт хийсэн дүн

Энэ судалгааг явуулахын тулд энэхүү ургамлын газрын дээд хэсгийг этилацетатаар хандалсны дараа эпихлоргидринээр фракцлав. Уг фракцаа хлорметиленд уусган баганат хроматографид оруулсны дүнд 7,8-диметокси-3-метил-1-(оксиран-2-илметокси)-9Н-ксантен-9-он-ууд (**26a,b**) ба 5,8-диметокси-3-метил-1-(оксиран-2-илметокси)-9Н-ксантен-9-он-ууд (**27a,b**)-ийг (2'S)- ба (2'R)-диастереомерүүдийн хольц байдалтай ялгав (диастереомерүүдийн харьцаа 5:1 (Бүдүүвч 5). Судалгааны дараагийн шатанд бид триазолын халагч бүлэг агуулсан

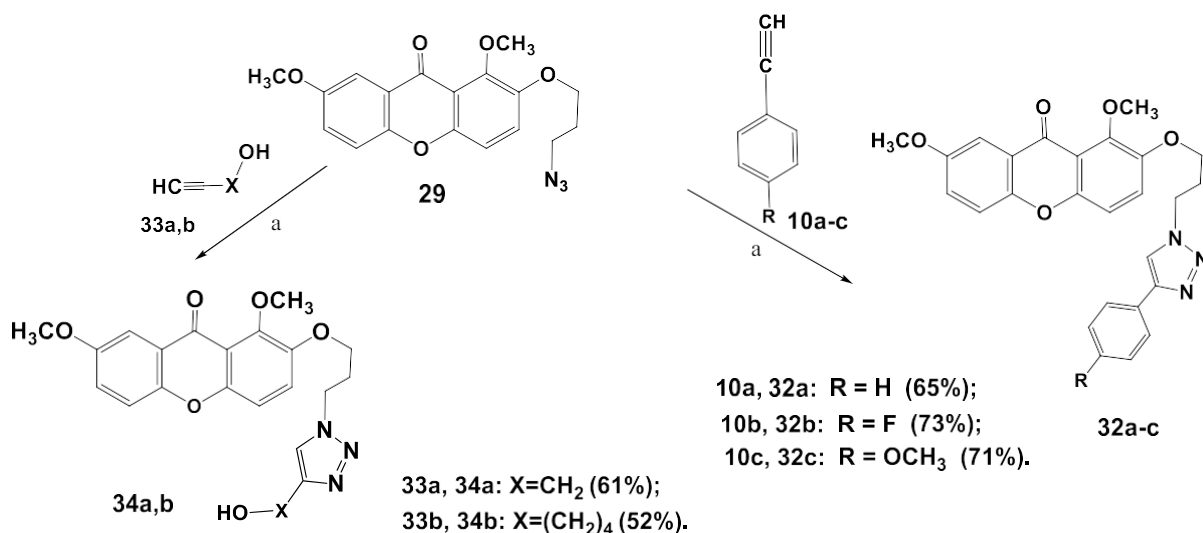
ксантоны гетероцагирагт уламжлалуудыг гарган авах зорилт тавив. Үүний тулд бид ксантон **22**, **26** ба **27** дээр суурилсан азидуудыг нийлэгжүүлэв. Бид ксантон **22**-ыг дибромпропантай урвалд оруулж 2-(3-бромпропокси)-1,7-диметокси-9Н-ксантен-9-он **28**-ыг нийлэгжүүлэв (гарц 75%).



Бүдүүвч 5. Ксантоны азидууд 29-31-ийн нийлэгжүүлэлт

Нийлэгжүүлсэн бодисыг натрийн азидтай урвалд оруулж азид **29**-ийг гарган авав (гарц 71%) (Бүдүүвч 5). **26** ба **27** нэгдлүүдийн эпоксицыг задлахын тулд ДМФА орчинд хлорм аммонийн байлцаатай натрийн азидаар үйлчилж 1-(3-азидо-2-гидроксипропокси)-7,8-диметокси-6-метилксантон **30** болон 1-(3-азидо-2-гидроксипропокси)-5,8-диметокси-6-метилксантон **31** –ийг нийлэгжүүлэв (Бүдүүвч 5).

Нийлэгжүүлсэн азидуудыг терминал ацетиленүүдтэй азид-алкинийн циклонэгдүүлэх урвалд оруулав. Азид **29**-ийг арилацетилен **10a-c** (фенилацетилен **10a**, 4-фторфенилацетилен **10b**, 4-метоксифенилацетилен **10c**) –тай ДМФА –ийн орчинд зэсийн байван $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ба натрийн аскорбат (NaAsc) –ийн байлцаатай 75°C температурт 5-6 цаг халаах орчинд урвалд оруулав. Силикагель бүхий баганат хроматографиар 2-[3-(4-арил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пропокси]-1,7-диметокси-9Н-ксантен-9-он-ууд (**32a-c**)-ийг ялгав (гарц 65-73%) (Бүдүүвч 6).

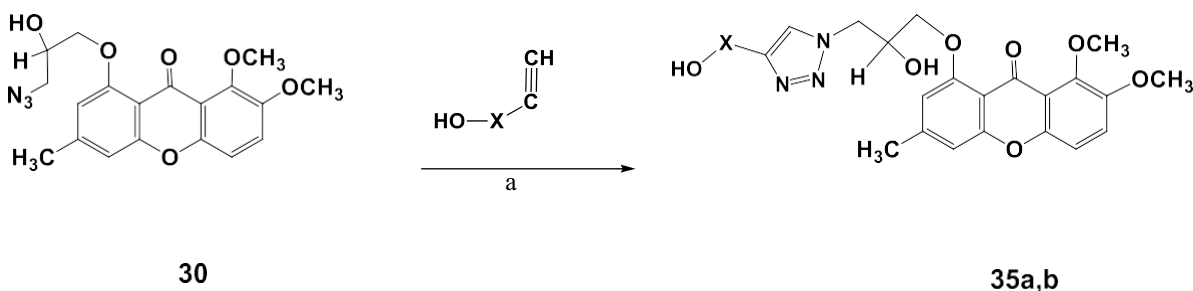


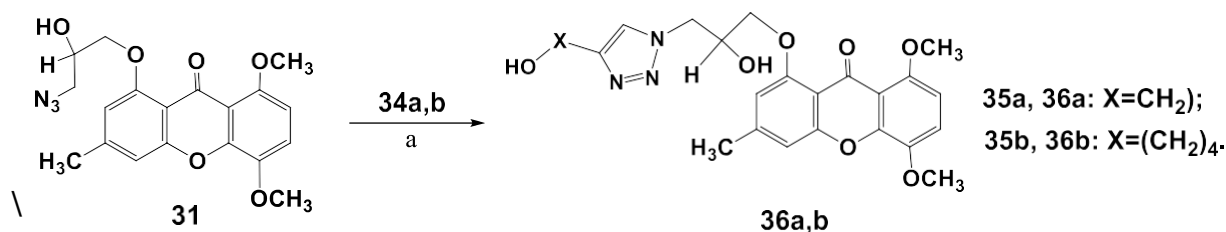
Урвалж ба нөхцөл: а) CuSO₄× 5H₂O, натрийн аскорбат, ДМФА, 75^oС.

Бүдүүвч 6. Триазолилхалагдсан ксантонууд (32a-с,34a,b)-ын нийлэгжүүлэлт

Ксантоны азид **29** терминал ацетиленийн бүлэг агуулсан спирттэй (пропаргилийн спирт **33a** ба гекс-5-ин-1-ол **33b**) урвалд оруулж 2-{3-[4-(гидроксиалкил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]пропокси}-1,7- диметокси- 9Н-ксантен-9-он-ууд (**34a,b**)-ийг нийлэгжүүлэв (гарц 52-61%) (Бүдүүвч 6).

Ксантон **30,31** –ийг ацетилент спирт**33a,b** –тай азид-алкиний циклонэгдүүлэх урвалд оруулж 1-(2-гидрокси-3-(4-(гидроксиалкил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пропокси)-7,8-диметокси-3-метил- 9Н-ксантен-9-он-ууд (**35a,b**) (Гарц 45-52%) ба 1-(2-гидрокси-3-(4-(гидроксиалкил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пропокси)-5,8-диметокси-3-метил-9Н-ксантен-9-он-ууд (**36a,b**) (гарц 41-54%) нийлэгжүүлэв (Бүдүүвч 7).



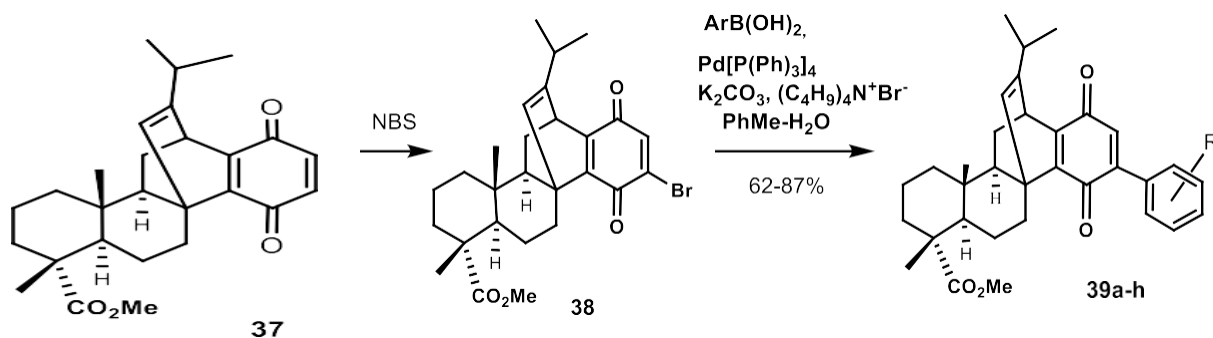


Урвалж ба нөхцөл: а) CuSO₄ × 5H₂O, натрийн аскорбат, ДМФА, 75°С.

Бүдүүвч 7. Триазолилхалагдсан ксантонууд (35a,b,36a,b) –ын нийлэгжүүлэлт

3.10. Хавдрын эсрэг идэвхтэй шинэ хиноны уламжлалуудыг нийлэгжүүлсэн дүн

Хиноны уламжлалуудын химийн хувиралт явуулах судалгааны ажлын хүрээнд хинопимарын хүчил (терпеноид нафтохинон) болон загвар нэгдэл 1-гидроксиантрахиноны химийн хувиралтыг судлав. Бид хинопимарын хүчил **37**-ийн метилийн эфирийн галегенжих урвалыг (Бүдүүвч 7) судлахын сацуу хинопимарын хүчил **38**-ийн метилийн эфирийгарилборын хүчлүүд (ArB(OH)₂, Pd[P(Ph)₃]₄, K₂CO₃, Bu₄NBr)-тэй Сузукийн урвалд оруулж 3-арилхалагдсан хинопимарын хүчил **39a-h**-ийг нийлэгжүүлэв (Гарц 62-87%) (Бүдүүвч 7). Нэгдэл **39** (SNB19, T- 98G и MCF-7) эсний эсрэг хоруу чанарын судалгааг хийв. Глиобластомын эсийн эсрэг хамгийн өндөр цитохоруу идэвхийг (GI₅₀ – 3-7 мкМ) 39d нэгдэл үзүүлж байв.

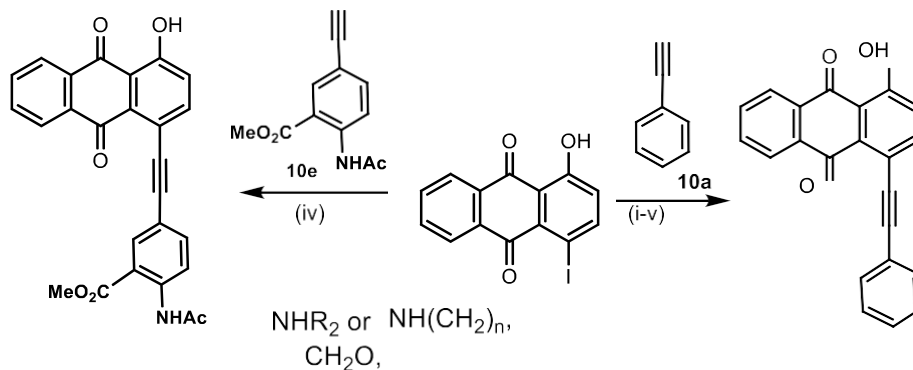


39: R = Ph (a), 4-MeOC₆H₄ (b); 2-MeO-4-MeOC₆H₃ (c); 2-MeO-3-MeO-C₆H₃ (d);
2-MeO-5-MeOC₆H₃ (e); 2-Cl-5-CF₃-C₆H₃ (f); 4-FC₆H₄ (g); 4-CF₃-C₆H₄ (h).

Бүдүүвч 8. 3-арилхалагдсан терпеноид нафтохинонууд 39a-h –ийг нийлэгжүүлсэн нь

Туршилтаар бид загвар нэгдэл 1-гидрокси-4-иод-антрахинон **40** –ийг фенилацетилен **10a** –тай Соногаширын урвалд оруулж 1-гидрокси-4-(фенил

этинил)антрахинон **41**-ийг нийлэгжүүлэв (Бүдүүвч 9). Иодид **40** –ийг 5-(этинил)антранилийн хүчил **10e** –ийн метилийн эфиртэй урвалд оруулж нэдэл **42** –ийг 56% -ийн гарцтайгаар нийлэгжүүлэв.

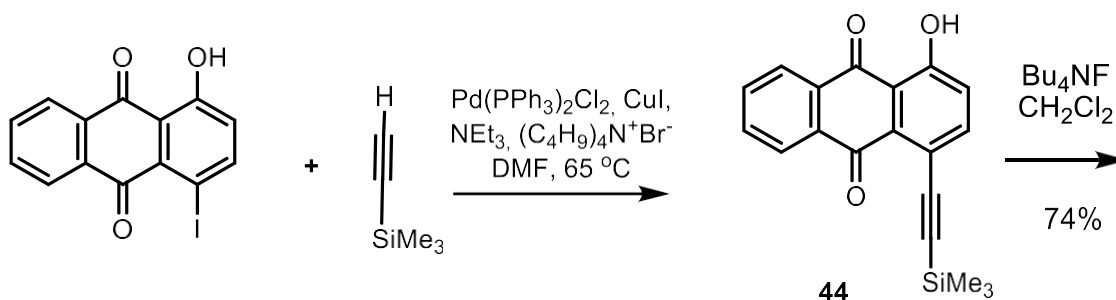


Бүдүүвч 9. 1-гидрокси-4-(фенил этинил)антрахинон **41**-ийг нийлэгжүүлсэн нь

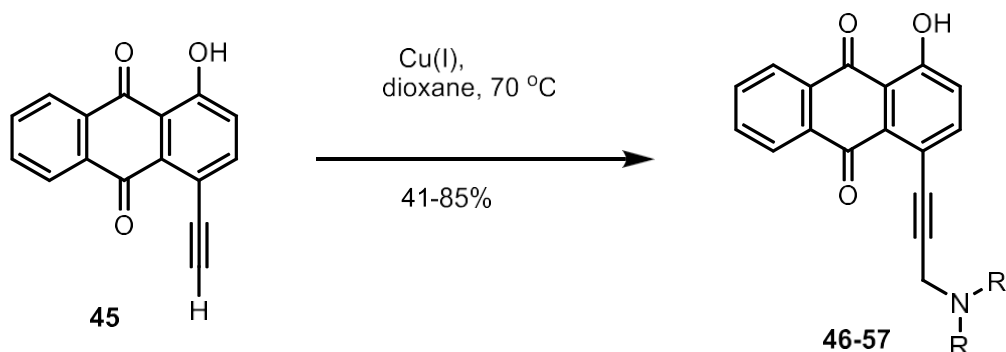
Хүснэгт 2. 1-гидрокси-4-(фенилэтинил)-9,10- антрахинона **41**-ийг нийлэгжүүлсэн нь

Нөхцөл	Гарц, %
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , PPh ₃ , CuI, Et ₃ N (3 экв.), бензол, буцалгах (i)	-
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , PPh ₃ , CuI, Et ₃ N (3 экв.), толуол, буцалгах (ii)	-
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , PPh ₃ , CuI, Et ₃ N (6 экв.), ДМФА, 100-120°C (iii)	-
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , CuI, Et ₃ N (3 экв.), (Bu ₄ NBr) (1 экв.), ДМФА, 65°C, 1 цаг (iv)	78
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , CuI, Et ₃ N (3 экв.), (Bu ₄ NBr) (0.2 экв.), ДМФА, 65°C, 1 цаг (v)	82

Бидний сонгосон урвалын нөхцөлд [Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, Et₃N (3 экв.), (Bu₄N⁺Br⁻) (1 экв.), ДМФА, 65°C) нэгдэл **40** триметилсилилацетилен **43** -тэй урваолд орж 4-триметилсиллил-этинилантрахинон **44** –ийг үүсгэнэ (гарц 83%) (Бүдүүвч 10).



83%

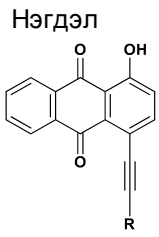


Бүдүүвч 10. 1-гидроксиантрахинон 46-57-ийн 4-аминпропаргилт уламжлалуудыг нийлэгжүүлсэн нь

Нэгдэл **44** –ийг тетрабутиламмонийн фторидаар (2 экв., 30 мин.) үйлчилж 1-гидрокси-4-этинил-9,10-антрахинон **45** –ийг нийлэгжүүлэв. Азотын атом нь пропаргиламинаар халагдсан нэгдлүүдийн нийлэгжүүлэхийн тулд терминал ацетилен, карбонилт нэгдлүүд ба хоёрдогч аминуудын соединениями зэс (I) –ээр хурдасгагддаг гурван бүрэлдэхүүнт урвалыг ашигладаг [54]. Бид 1-гидрокси-4-этинилантрахинон **45** – ийг хоёрдогч амин ба формальдегидтай зэс (I) –ийн байлцаатай урвалд орж 1-(3-аминопропинил)-4- гидроксиантрахинон 46-57 –ийг нийлэгжүүлэв (гарц 41-85%). (Бүдүүвч 10, Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3-т 4-(арилэтинил)-1- гидроксиантрахинон **41, 42** ба азотын атомаараа халагдсан аминопропинил-1- гидроксиантрахинон **46-57**- уудын цитохоруу чанарын үзүүлэлтүүдийг харуулсан байна. Цитохоруу чанарыг хавдрын дөрвөн шугаман эс (MCF-7 (хөхний хавдрын эс), DU-145 (түрүү булчирхайн хавдрын эс), SNB-19 и U-87 MG (глиобластомын эс) болон хүний фибробластын жирийн шугаман эс (хавдрын бус хяналт, ERT lung fibroblasts) дээр үзэв. Жиших нэгдлээр доксорубицин (DOX)-ыг хэрэглэв. Хүснэгт 3 дээрх дүнгээс харахад 4- гидроксиантрахинонуудын C-1 дээрх халагч бүлгүүд нэгдлүүдийн цитохоруу чанарт мэдэгдэхүйц нөлөөлж буй нт батлагдаж байна. 4-(3-арилэтинилийн) халагч бүлэг агуулсан нэгдэл **41,42** туршилтын хавдрын шугаман эсүүдэд хоруу чанар үзүүлээгүй байна. Бүх 1-[3-(N-халагдсан)аминопроп-1-инил]-4-гидроксиантрахинонууд **46-57** харьцангуй өндөр цитохоруу чанар үзүүлсэн байна.

Хүснэгт 3. 41, 42, 46-57 нэгдлүүдийн цитохорруу чанар

Нэгдэл 	(GI ₅₀ , μM) ^[a]				
	MCF-7	DU-145	SNB-19	U-87 MG	hTERT lung fibroblasts
41 R = Ph	>100	>100	78.09 ± 9.14	>100	>100
42: R =	>100	>100	>100	>100	>100
46: R = CH ₂ N(Et) ₂	15.66±2.1 4	6.55±0.77	21.45±1.33	17.74±0.84	18.24±0.8 8
47: R = CH ₂ N(Pr) ₂	5.45±0.87	8.06±0.45	4.23±0.85	9.24±0.64	8.23±0.54
48: R = CH ₂ N(i-Pr) ₂	12.33±2.7 4	6.16±0.67	8.64±1.07	9.66±1.02	15.22±2.3 4
49: R =CH ₂ N(Bu) ₂	8.46±0.92	12.98±1.41	10.29±1.37	22.39±1.17	12.45±1.2 2
50: R =	14.72±2.1 5	13.64±1.09	7.58±0.44	17.06±1.44	54.29±3.0 7
51: R =	6.02±1.11	9.48±1.55	7.08±1.31	8.15±0.72	15.46±2.0 7
52: R =	9.44±1.03	8.33±0.71	5.66±1.08	6.05±0.76	22.68±2.0 8
53: R =	7.07±1.15	10.44±1.03	5.02±0.88	8.29±1.42	21.26±0.8 4
54: R =	13.28±2.0 4	47.19±9.08	7.09±1.13	6.33±0.96	31.56±2.4 8
55: R =	34.62±1.2 8	50.29±2.15	30.15±2.15	43.85±2.45	54.09±7.1 1
56: R =	7.56±1.11	14.16±1.41	6.67±0.62	15.77±1.38	38.22±2.4 1
57: R =	7.48±1.03	7.48±1.44	5.13±0.56	12.63±1.37	6.25±1.02
DOX ^c	5.11±0.54	6.61 ± 0.34	7.62 ± 0.69	6.11 ± 0.15	3.18±0.21

47, 51, 56, 57. **47, 51, 56, 57** нэгдлүүд хөхний хорт хавдрын шугаман эс MCF-7- ийн эсрэг өндөр идэвх үзүүлэв. Энэ идэвх нь доксорубицины идэвхтэй дүйцэхүйц хэмжээнд байсныг онцлох нь зүйтэй. Эдгээр уламжлалууд дотроос нэгдэл **47** (C-13 атом дээрээ дипропиламин-халгчтай) ба нэгдэл **57** (C-13 атом дээрээ цагирагт азоканоны халагч бүлэгтэй) нар жирийн шугаман эсэнд өндөр цитохорруу идэвх

үзүүлж байв. (Диэтиламин)пропинилийн эсхүл (диизопропиламин)пропинилийн халагч бүлэгтэй нэгдэл **46** ба **48** нь түрүү булчирхайн хорт хавдрын шугаман эс DU—ийн эсрэг өндөр идэвх үзүүлсэн ба G₅₀ үзүүлэлт нь доксорубицинтэй ойролцоо байв (Хүснэгт 3). Цагирагт 3-(пиперидин) бүлэг агуулсан нэгдэл **52**, 3-(4-метил)пиперидиний бүлэг агуулсан нэгдэл **53**, пропин-1-илийн хажуугийн хэлхээндээ 3-(2-анабазинил)пиперидиний халагч бүлэг агуулсан нэгдэл **54** нар глиобластын хавдрын SNB-19, U-87MG эсийн эсрэг сонгомол цитохоруу идэвх үзүүлж байв. Доксорубицинтэй харьцуулахад эдгээр уламжлалт нэгдлүүд жирийн шугаман эсд 4-10 дахин бага хоруу чанар үзүүлж байв. Шинээр нийлэгжүүлсэн нэгдэл 3-(пирролидино)пропинил- **50** шугаман хавдрын эсийн эсрэг 3-(пиперидино)пропинил- **52** антрахиноноос бага идэвхтэй байв. N-метилпиперидинопропинил-1- гидроксиантрахинон **54** шугаман хавдрын эсийн эсрэг шугаман хавдрын эсийн эсрэг морфолинопропинил-1-гидроксиантрахинон **55** – оос илүү өндөр идэвхийг үзүүлж байв.

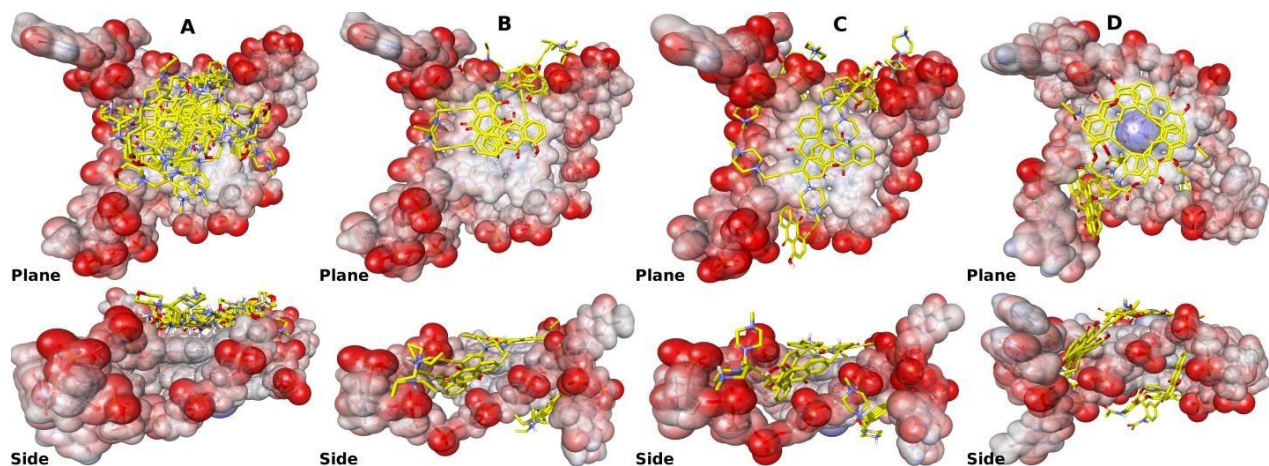
Дээр дурьдсан туршилтын үр дүнг дүгнэхэд 4-(аминпропаргил)-1-гидроксиантрахиноны азотын атомтай холбогдсон халагч бүлэг тухайн нэгдлийн хавдрын эсийн цитохоруу идэвхийг нэмэгдүүлдэг болох нь батлагдаж байна. Бид өмнө нь 1, 1,4, 1,5 болон 1,8,1байрлалдаа (аминоалкиламин)-халагч бүлэнг агуулсан антрахинонуудын хавдрын эсрэг идэвхийг судалсан. Судалгааны дүнгээс харахад 1- (N,N-диметиламино)этиламин халагчтай нэгдэл хамгийн өндөр цитохоруу идэвх үзүүлж байв [18]. Хэлхээний хоёрдахь амины хувиралтад оруулснаар цитохоруу чанарыг өөрчилж болох нь батлагдав. Тухайлбал C-1 байрлалдаа морфолин(пропан-1-иламин) бүлэг агуулсан 9,10- антрахинонууд пиперидино- ба пирролидин(пропан-1- иламин) халагчтай нэгдлүүдээс лейкеми P388 эсийн эсрэг харьцангуй бага идэвх цитохоруу идэвх үзүүлж байв [55]. Эсрэгээрээ пиперидиний фрагменттэй нэгдлүүд пирролидинхалагдсан нэгдлүүдээсээ илүү хавдрын шугаман эсийн эсрэг цитохоруу идэвхтэй байв [56]. Туршилт судалгааны дүнд бид 4-(3-аминопропаргиль) халагч бүлгийг азотын атомаар нь химийн хувиргалтанд оруулж 1-гидроксиантрахиноны хавдрын эсрэг идэвхийг үлэмж нэмэгдүүлж болохыг харуулав.

3.11. Шинэ алкинил-халагдсан антрахинонууд ба ДНХ-ийн G- квадруплексууд хоорондын үйлчлэлийг загваржуулсан дүн

Халагдсан антрахинонууд ДНХ-д үйлчлэгч ферментүүдтэй урвалд орж

генетикийн мэдээллийн репликац ба транскрипцийг нурааж I ба II – бүлгийн топоизомераза ферментийн ингибиторын үүргийг гүйцэтгэдэг. Ийм үүргийг топоизомераза GLN778, GLU522, ARG503 и ASN520-ийн аминхүчлийн үлдэгдлүүдтэй устөрөгчийн холбоос үүсгэх чадвартай 2-(2-гидроксиэтиламин)этиламинсимметр халагчтай митоксантоны молекул гүйцэтгэдэг. Антрахиноууд бол G-4 лигандын нэг ангид хамаарах ба тэд ДНХ-ийн G-квадруплекстэй нэгдэж теломеразын ингибитор - G-4 лигандыг бүтээв [20]. G-квадруплекс (G-4) – бол ДНХ-ийн хоёрдогч бүтцийн чухал гуанинаар баялаг биологийн элемент юм. G-квадруплексүүдийг хавдрын эсрэг эмчилгээнд хэрэглэдэг ба сонгомол лигандын судалгаа их ирээдүйтэй юм [57]. Сүүлийн жилүүдэд шинэ сонгомол антрахинон дээр суурилагдсан G-квадруплекс лигандууд [58] болон гетариланненжсэн антрацен-9,10-дионуудыг бүтээх ажил хийгдсэн байна [59]. Доксорибуцин G-квадруплекстэй үйлчлэлцэж G-тетрад бүтцүүдийг үүсгээ чадвартай [60]. Антрацен-9-пропаргиламины бүтэцтэй нэгдлүүдийг G-4 лиганд гэж тодотгосон байна [61]. G-Квадруплекс бол дөрвөн азотот гуанины сууриас тогтож найман устөрөгчийн холбоогоор холбогдсон бүтэц юм. Гуанины π-Системүүд нэг хавтгайд байрших энэ нь тэдгээрт бага молекулт ароматик системүүдтэй стекинг – харилцан үйлчлэлд орох боломж олгодог. Нафталиндиимидийн G-4 лиганд **MM41** G-квадруплексийг тогворжуулдаг. Бид G- квадруплекс рүү шинэ нэгдлүүд (**42, 46, 56** и **MM41**) - ийг нэвтрүүлж байршуулав. (Зураг 8). Зургаас харахад антрахиноны шинэ уламжлалууд лиганд MM41-тай нэгэн адил G-квадруплексын хавтгай дээр байршсан байна. Аминопропаргилийн халагчтай нэгдлүүд азотын атомтай холбогдсон халагч бүлгийнхээ тусламжтайгаар G-квадруплекстэй холбогдсон ДНХ-ийн гогцоот бүтэцтэй давхар холобоо үүсгэж байв. (Зураг 8, В, С).

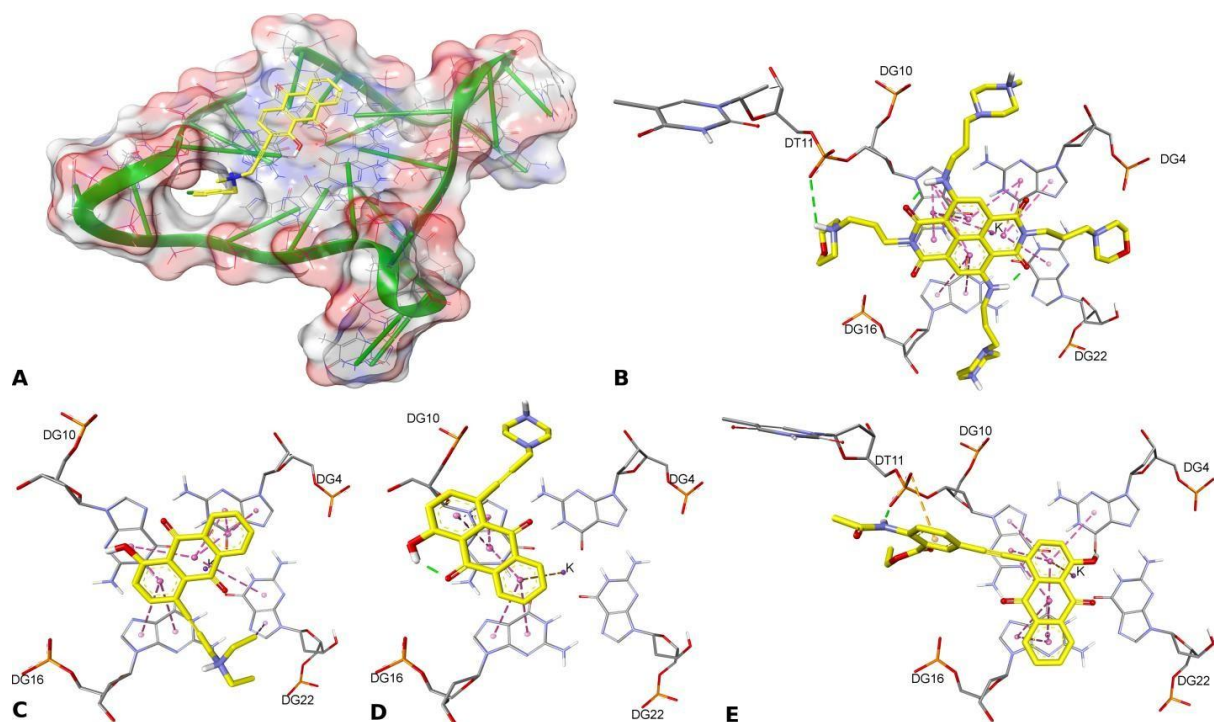
Урсолын хүчил 1 – тэй харьцуулахад холбогч сайт MDM2 - аар шинэ нэгдэл 46 илүү бөх бат холбогдсон байна. **56, 47, 48, 55, 51, 52, 53** нэгдлүүд лигандтай бат холбогдож байв. Антрахиноны квадруплес **46, 56, 42** -ын G-4 холбогч сайт MDM2 – аар ковалент биш холбоогоор холбогдсон байдлыг Зураг 9-т үзүүлэв.



Зураг 9. G-квадруплекс рүү нэгдлүүдийг нэвтрүүлсэн нь а. А – лиганд MM41, В– нэгдэл 46, С – нэгдэл 56, D – нэгдэл 42

Нэгдэл **46**-ийн антрахиноны цөм G-квартетийн дөрвөн гуаниний суурийн π-системтэй харилцан үйлчлэлцдэг (Зураг 9, В). Нэгдэл 26-ийн метилпиперазиний цагираг зарим нэг конформацийн хүндрэл үүсгэх тул энэ молекулын антрахиноны цөм зөвхөн G-квадруплексийн хоёр азотот суурьтай харилцан үйлчлэлцэх бололцоотой байдаг (Зураг 9, В). Нэгдэл 42-ын хувьд ацетилений атом C-12 –тай холбогдсон халагч бүлэг (этиловый эфир 2-ацетиламинобензойны хүчлийн этилийн эфир) G-4 квадруплексийн хажуугийн нуклеотидын фосфатын бүлэгтэй устөрөгчийн холбоо үүссэнээс болон цахилгаан статик үйлчлэлээс шалтгаалан хэмийн төв хазайдаг. Энэ хүчин зүйлээс хамааран антрахиноны гидроксил бүлгийн протон болон пурины суурийн кето-бүлгийн хооронд устөрөгчийн холбоос үүсэх боломжтой болдог (Зураг 9, D). Бүх шинээр нийлэгжүүлсэн нэгдлүүдийн антрахиноны цөм катион K^+ -тай ковалент бус холбоосоор холбогддог (Зураг 9, В-D).

Туршилтын дүнг нэгтгэхэд шинээр нийлэгжүүлсэн 1- гидроксиантрахиноны 4-(аминопропаргил)халагдсан уламжлалууд хавдрын эсрэг идэвх үзүүлж буй механизмын нэг нь ДНХ-ийн G-4 квадруплексүүдтэй сонгомол холоосоор холбогдож теломераза ферментийн идэвхийг бууруулах явдал байж болох юм гэсэн дүгнэлтэд хүрэв.



Зураг 10. Антрахиноны шинэ уламжлалуудын G-квадруплексын холбогч сайт руу докинг хийсэн нь. А – Нэгдэл 46 ба tel-G-4-ийн харилцан үйлчлэлийн молекулын загвар (докинг) ; В – лиганд ММ41 ба G-квадруплексын акотот сууриудын холболт; С – нэгдэл 46 ба G-квадруплексын акотот сууриудын холболт; D – нэгдэл 265 ба G-квадруплексын азотот сууриудын холболт; E – нэгдэл 233 ба G-квадруплексын азотот сууриудын холболт.

Бид туршилтаар 4-арил-халагдсан ба 4-(3-аминопропинил)халагдсан 1-гидроксиантрахинонууд хүний хавдрын эсийн эсрэг сонгомол цитохоруу идэвх үзүүлдэг болохыг батлав. Энэ судалгааны дүн нь цаашид шинэ хавдрын эсрэг агентүүдийг буй болгох суурь судалгааны материал болох юм. Дээр дурьдсан судалгааны ажлыг үргэлжлүүлэхийн тулд бид гидроксихалагдсан антрахинонууд хризофанол **58** ба реин **59-ын** (Зураг 10) химийн хувиралтыг явуулсан.

ДҮГНЭЛТ

1. Тарны овгийн Долгионт гишүүн ургамлын үндэсний фитохимийн судалгаа явуулж уг ургамлаас транс-стильбенүүд ба стильбений гликозидуудыг (рапонтигенин, дезоксирапонтигенин, изорапонтигенин, дезоксирапонтицин, изорапортин, пицеид) ялгав. Дезоксирапонтицинийн бүтцийг рентген-бүтцийн судалгаагаар баталгаажуулав.
2. Дэгдний овгийн Дугуй дэгдгэнэ ургамлын фитохимийн судалгааг явуулж уг ургамлаас стильбент нэгдлүүд (ферулийн хүчил 1, 1-гидрокси-3,7,8-триметоксиксантон (декуссатин), 1- гидрокси-3,5,8-триметоксиксантон, 6,8-дигидрокси-1,2-диметоксиксантон, 1-гидрокси-3,7,8-триметоксиксантон (декуссатин), 1- гидрокси-3,5,8-триметоксиксантон) –ийг ялгаж бүтэц байгууламжийг тогтоов. Судалгаагаар дезоксирапонтицин хөхний булчирхайн хавдрын эсийг үхүүлдэг болох нь батлагдав.
3. Стильбений уламжлал болох ε-виниферин ба δ-виниферин нь ротеинтирозинфосфотаза 1B -ийн эсрэг ингибиторын үүрэг үзүүлдэг болох нь тогтоогдов.
4. Чэсэнцэрийн овгийн Хар лантанз ургамлын фитохимийн судалгааг явуулж уг ургамлаас найман органик хүчил (линолений хүчил, альфа-линолений хүчил, олеиний хүчил, гамма-линолений хүчил, миристиний хүчил, пальмитиний хүчил, бегений хүчил, стеариний хүчил)-ийг болон хоёр стероид гликозидийг ялгаж бүтэц байгууламжийг нь тогтоов.
5. Хотирын овгийн Эгэл үмхий өвсний фитохимийн судалгааг явуулж уг ургамлаас дараах хиназолины алкалоидуудыг (вазицинон, пеганин, пеганидин, пеганол, вазикол, дезоксипеганин) болон индолын алкалоидууд (гармин ба гармалин) -ийг ялгаж бүтэц байгууламжийг нь тогтоов.
6. Дэгдний овгийн Дугуй дэгдгэнэ ургамлын фитохимийн судалгааг явуулж уг ургамлаас дараах ксантонуудыг (ферулийн хүчил, 1-гидрокси-3,7,8-триметоксиксантон (декуссатин), 1- гидрокси-3,5,8-триметоксиксантон 3, 6,8-дигидрокси-1,2-диметоксиксантон) ялгаж бүтэц байгууламжийг нь тогтоов.
7. Холтсон цэцэгтний овгийн Шар хорс (*Aconitum barbatum*) ургамлын алкалоидын найрлагыг судлав. Энэ ургамлаас аконитаны бүлгийн дитерпений

алкалоид (делькозин ба коңдельфин), гетизаны бүлгийн (акоридин ба 2,11,13-триацетилхетизин), напеллины бүлгийн (зонгорин мөн аконитаны бүлгийн алкалоид дельфинифолиныг ялгаж бүтэц байгууламжийг нь тогтоов. Дельфинифолины бүтцийг Рентген бүтцийн аргаар тогтоов.

8. Шар хорс ургамлаас ялгасан коңдельфин ба зонгорин гэсэн 2 дитерпений алкалоидын уламжлалуудыг нийлэгжүүлж тэдгээрийн биологийн идэвхийн судалгааг явуулав.
9. Алкалоид делькозин, коңдельфин, N-гидрокси-N- деэтилкоңдельфин, N-деэтилкоңдельфин ба коңдельфин нь хүний хавдрын A549, DU145, MCF-7 эс блон глиобластом U-87 MG-ийн хавдрын эсийн эсрэг идэвхийн судлав.

АШИГЛАСАН ХЭВЛЭЛ

1. Бабенко.Г.А., Решеткина.А.П. (1971) Применение микроэлементов в медицине. Здоровья. Киев, с.45-48
2. Дагвацэрэн.Б., Наранцэцэг.Г., Хишигжаргал.Л., Зина.С., Оюун.З., Батчимэг.Ө. (2005) Ургамлын эмийн зохистой хэрэглээний гарын авлага. Улаанбаатар, х.26-27, 68-70, 91
3. Батсүрэн.Д. (1982) Химическое изучение кумаринов, лигнанов и флавоноидов *Harpophyllum dauricum* (L) G.Don. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. Ташкент, с.10-23
4. Блажей.А., Шутый.Л. (1977) Фенольные соединения растительного происхождения. Изд.: Мир, с.43-45, 318
5. Батсүрэн.Д., Бямбаа.Ц., Балдан.Т. (1986) Ургамлын алкалоидын химийн судалгаа. Улаанбаатар, х.16-17, 62-72
6. Барабай.В.А. (1976) Биологическое действие растительных фенольных соединений. Киев, с.8, 12-17, 113
7. Кретович.В.Л. (1980) Биохимия растений. Москва, с.291-307
8. Кабиев.О.К., Балмуханов.С.Б. (1975) Природные фенолы-перспективный класс противоопухлевых и радиопотенцирующих соединений. Москва, с.16, 116, 189
9. Литвиненко.В.И. (1986) Некоторые итоги и перспективы исследования природных флавоноидных соединений. Алма-Ата, с.104
10. Безрук.П.И. (1970) Фармакологические данные о некоторых α и γ -пироновых веществах желчегонного и сердечно-сосудистого действия. Автореферат, Дисс.канд.мед наук. Харьков, с.32
11. Муравьева.Д.А. (1978) Фармакогнозия с основами биохимии лекарственных растений. Медицина, М, с.559
12. Беликов.Б.В., Шрайбер.М.С. (1970) Методы анализа флавоноидных соединений. Фармация, 4: 66

13. Дэлэгмаа.М. (2006) Монгол орны зарим эмийн ургамлын биологийн идэвхт нэгдлийн химийн судалгаа. Химийн ухааны докторын зэрэг горилсон бүтээлийн танилцуулга. Улаанбаатар, х.9-32
14. Кузнецова.Г.А. (1967) Природные кумарины и фурукумарины. Ленинград, Наука, с.246
15. Батиров.Э.Х., Юлдашев.М.П., Маликов.В.М. (1990) Фенолгликозиды кумаринового ряда. Хим.при.соед. 5, с.577-591
16. Георгиевский.В.П., Комиссаренко.Н.Ф., Дмитрук.С.Е. (1990) Биологически активные вещества лекарственных растений. Наука, Новосибирск, с.9-10, 191-196, 327-328
17. Нарантуяа.С. (1996) Монгол орны эмийн зарим ургамлын фенилпропаноидын химийн судалгаа. Химийн ухааны дэд докторын зэрэг горилсон нэгэн сэдэвт бүтээл. Улаанбаатар, х.54-62
18. Одонтуяа.Г. (1997) Эвэрт сэртэг ургамлын газрын дээд хэсгийн γ -пироны уламжлалт нэгдлийн химийн судалгаа. Химийн ухааны дэд докторын зэрэг горилсон нэгэн сэдэвт бүтээл. Улаанбаатар, х.4-5, 22-31, 45-48
19. Банзаагаяа.М. (2009) Нөмрөгт банздоо (*Saussurea involucreta* KIR.Sch.Bip) – гийн фармакологи, фитохимийн зарим судалгаа. Анагаах ухааны докторын зэрэг горилсон нэгэн сэдэвт бүтээл. Улаанбаатар, х.77-80
20. Перельсон.М.Е., Шейнкер.Ю.Н., Савина.А.А. (1975) Спектры и строение кумаринов, хромонов и ксантонов. Москва, Медицина, с.92-93, 382
21. Клышев.Л.К., Бандюкова.В.А., Алюкине.Л.С. (1978) Флавоноиды растений. Алма-Ата, Наука, с.22-39
22. Плешков.Б.П. (1985) Практикум по биохимии растений. Москва, с. 139-141, 193-195
23. Монхообор.Д., Батчимэг.Г. (2009) Молекулын бүтэц ба спектроскопи. Улаанбаатар, х.122-157, 169-194
24. Беликов.Б.В., Точкова.Т.В. (1970) Реакций комплексо-образования в анализе флавоноидов. Фенольные соединения и их физико химические свойства. Алма-Ата, с.168-171

25. Вульфсон.Н.С., Заикин.В.Г., Микая.А.И. (1986) Масс–спектрометрия органических соединений. Москва, с.162
26. Георгиевский.В.П., Казаринов.Н.А., Каррыев.М.О. (1976) Физико-химические методы анализа биологически активных веществ растительного происхождения. Ашхабад, с.210
27. Нарантуяа.С. (2005) Монгол орны зарим зүйл ургамлын биологийн идэвхит бодисын бүтцийн химийн судалгаа. Химийн шинжлэх ухааны докторын зэрэг горилсон нэгэн сэдэвт бүтээл. Улаанбаатар, х.6-17
28. Ганбаатар.Ж. (2003) Алкалоиды некоторых видов растений флоры Монголии, синтез производных элатина. Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. Новосибирск, с.38-53
29. Думаа.М. (2006) Монгол орны Ягаан мүүгээ (*Rhodiola rosea*), Дөрвөлсөн мүүгээ (*Rhodiola quadrifida*), Сибирь заяахай (*Ligularia sibirica*), Элдэв навчит зохимон (*Tephrosia integrifolia*) ургамлуудын фитохимийн судалгаа. Химийн ухааны докторын зэрэг горилсон бүтээлийн хураангуй. Улаанбаатар, х.12-29
30. Биндэръяа.М. (2003) Эмийн хоёр зүйл ургамлаас ялгасан биологийн идэвхт бодисын химийн судалгаа. Химийн ухааны докторын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл. Улаанбаатар, х.100-106
31. Бекетов.Е.В., Абрамов.А.А., Нестерова.О.В., Кондрашев.С.В., (2005) Идентификация и количественная оценка флавоноидов в плодах черемуха обыкновенной. Химия. 46(4): 259-262
32. Батсүрэн.Д. (1992) Химическое изучение физиологически активных соединений некоторых лекарственных растений, произрастающих в Монголии. Автореферат, Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук в форме научного доклада. Ташкент, с.12-29, 33-47
33. Пүрэвсүрэн.С. (2002) Түмэн навчит ортууз (*Oxytropis myriophylla* Pall.) ба хуурмаг навчит ортууз (*Oxytropis pseudoglandulosa*)–ын фитохимийн судалгаа. Эм зүйн ухааны боловсролын докторын зэрэг горилсон бүтээл. Улаанбаатар, х.78-86
34. Ботиров.Э.Х., Дренин.А.А., Макарова.А.В. (2006) Химия растительного сырья. 1: 45–48

35. Даваасамбуу.Г., Баяраа.Б. (1992) Цөмийн соронзон резонансын спектроскопын үндэс. Улаанбаатар, х.3-54
36. Амарсанаа.Б., Мөнхбаатар.А., Думаа.М., Нарантуяа.С. (2003) *Cacalia hastata* L. болон *Ligularia sibirica* (L.) Cass. ургамлуудын элементийн судалгаа. ШУА, ХХТХ, ЭШБ 4 (30): 139-143
37. Дүнгэрдорж.Д. (1996) Создание лекарственных препаратов на основе фитохимического изучения некоторых видов, наиболее распространенных растений, применяемых в народной медицине Монголии. Автореферат, Доктора фармацевтических наук. Харьков, Украина, с.12-19
38. Жавзан.С. (1999) *Hypocistis*, *Thalictrum*–ын төрлийн зарим зүйл ургамлын алкалоидын химийн бүрдэл, бүтцийн судалгаа. Химийн ухааны дэд докторын зэрэг горилсон нэгэн сэдэвт бүтээл. Улаанбаатар, х.45-56, 63-74, 118-119.
39. Даариймаа.Х. (2006) Гашуун банздоо (*Saussurea amara* L.)–ийн фитохимийн судалгаа. Эм зүйн ухааны докторын зэрэг горилж бичсэн нэг сэдэвт бүтээл. Улаанбаатар, х.39, 68-78
40. Итоги исследования алкалоидоносных растений. (1993) Ташкент, Изд.Фан. с.132-135
41. Амгалан.Ж., Батмөнх.О. (1966) Ургамлын биохимийн найрлагыг тодорхойлох аргууд. Улаанбаатар, х.15-16
42. Монгол Улсын стандарт. (2009) MNS 5997:2009. Сөөгөн боролзгоны цэцэг ба навч. Стандарчилал, хэмжил зүйн газар. Улаанбаатар хот
43. Государственная фармакопея СССР. (1968) X издание. Медицина. Москва, с.815, 865
44. Монгол Улсын стандарт. (2002) MNS 5188:2002. Эм, эмийн түүхий эд, эмийн хэлбэр. Микробиологийн шинжилгээнд хэрэглэх тэжээлт орчин, урвалжийг бэлтгэх арга. Стандарчилал хэмжил зүйн үндэсний төв. Улаанбаатар хот
45. Запрометов.М. Н. (1974) Основы биохимии фенольных соединений. Высшая школа. Москва, с.214
46. Лигаа.У., Даваасүрэн.Н., Нинжил.Н. (2006) Монгол орны эмийн ургамлыг өрнө дорнын анагаах ухаанд хэрэглэхүй. Улаанбаатар, х.490-491
47. Колешко.О.И. (1977) Микробиология. Минск, Высшая школа. с.62-65

48. Өлзийхутаг .Н. (1989) Монгол орны ургамлын аймгийн тойм. Улаанбаатар, х.48-73
49. Монгол Улсын Стандартын жагсаалт. (2010) Стандартчилал, хэмжил зүйн газар. Улаанбаатар хот. Х.88-91
50. Өлзийхутаг.Н. (1985) БНМАУ-ын бэлчээр, хадлан дахь тэжээлийн ургамал таних бичиг. Улаанбаатар, х.503
51. K. Wada, E. Ohkoshi, Yu Zhao, M. Goto, S.L. Morris-Natschke, K.-H. Lee. Evaluation of Aconitum diterpenoid alkaloids as antiproliferative agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. – V. 25. P. 1525-1531.
52. Y. Fan, Y. Jiang, J. Liu, Y. Kang, R. Li, J. Wang The anti-tumor activity and mechanism of alkaloids from *Aconitum szechenyianum* Gay // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016. – V. 26. P. 380-387.
53. X. Liang, Y. Gao, S. Luan, Two decades of advances in diterpenoid alkaloids with cytotoxicity activities. *RSC Adv.*, 2018, 8, 23937-23945.
54. Chodoeva, A.; Bosc, J.J.; Guillon, J.; Decendit, A.; Petraud, M.; Absalon, C.; Vitry, C.; Jarry, C.; Robert, J. 8-O-Azeloyle-14-benzoylaconine: A new alkaloid from the roots of *Aconitum karacolicum* Rapcs and its antiproliferative activities. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 6493–6501ю
55. В. Нестерова, Т.Н. Поветьева, Н.И. Суслов, Э.Э. Шульц, Г.Н. Зюзьков, С.Г. Аксиненко, О.Г. Афанасьева, А.В. Крапивин, Т.Г. Харина. Анксиолитическая активность дитерпенового алкалоида зонгорина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* - 2015. - Т. 159. - № 5. - С. 577-579.
56. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Зюзьков Г.Н., Пушкарский С.В., Аксиненко С.Г., Шульц Э.Э., Кравцова С.С., Крапивин А.В. Анальгетическая активность дитерпеновых алкалоидов аконита байкальского. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2014. – Т. 157. – № 4. С. 488-491.
57. M. Ur Rahman, G. Jeyabalan, P. Saraswat, G. Parveen, S. Khan, M. S. Yar Quinazolines and anticancer activity: A current perspectives. *Synth. Commun.* 2017, 47 (5), 379–408.
58. George, R.F.; Samir, N.; Ayoub, I. M.; Shalaby, E. M.; Demitri, N.; Wink, M. Synthesis, antiproliferative activity and 2D-QSAR study of some 8-alkyl-2,4-bisbenzylidene-3-nortropinones *Future Medicinal Chemistry*, 2018, 10(24), 2815-2833

59. Rafi, M.M., Bai, N.S., Chi-Tang, H., Rosen, R.T., White, E., Perez, D., et al.; A sesquiterpene lactone from *Inula britannica* induces anti-tumor effects dependent on Bcl-2 phosphorylation; *Anticancer Research*, 2005, 25, 313-318.
60. Liying Guo, Kai Tan, Hao Wang, X. Zhang. Pterostilbene inhibits hepatocellular carcinoma through p53/SOD2/ROS-mediated mitochondrial apoptosis. *Oncology Rep.* 2016, 36, 3233-3240.
61. Wilson W.R. *et al. Nat. Rev. Cancer*, 2011, 11 (6), 393-410.

ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ:

Зураг 1. Ургамлаас биологийн идэвхит нэгдлийг ялгах арга

Зураг 2. Ургамлаас ялгасан стильбенүүдийн бүтэц

Зураг 3. Этилацетатын ханднаас ялгасан бодисууд

Зураг 4. *Nyoscyamus niger* L.(Solanaceae) ургамлаас ялгасан стероид гликозидууд

Зураг 5. *Peganum harmala* L.-аас ялгасан алкалоидууд

Зураг 6. *Lomatogonium rotatum* (L.) Fries ургамын трет-бутилметилийн фракцаас ялгасан бодисууд

Зураг 7. *Aconitum barbatum* –аас ялгасан алкалоидууд.

Зураг 8. Алкалоид дельфинифолины 6 –ийн молекулын бүтэц.

Зураг 9. G-квадруплекс рүү нэгдлүүдийг нэвтрүүлсэн нь а. А – лиганд MM41, В – нэгдэл 46, С – нэгдэл 56, D – нэгдэл 42.

Зураг 10. Антрахиноны шинэ уламжлалуудын G-квадруплексын холбогч сайт руу докинг хийсэн нь. А – Нэгдэл 46 ба tel-G-4-ийн харилцан үйлчлэлийн молекулын загвар (докинг) ; В – лиганд MM41 ба G-квадруплексын акотот сууриудын холболт; С –нэгдэл 46 ба G-квадруплексын акотот сууриудын холболт; D – нэгдэл 265 ба G-квадруплексын азотот сууриудын холболт; E – нэгдэл 233 ба G-квадруплексын азотот сууриудын холболт.

ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ:

Хүснэгт 1. 1, 2, 8, 9, 11a-f нэгдлүүдийн цитохоруу чанар

Хүснэгт 2. 1-гидрокси-4-(фенилэтинил)-9,10- антрахинона 41-ийг нийлэгжүүлсэн нь

Хүснэгт 3. 41,42,46-57 нэгдлүүдийн цитохоруу чанар

БҮДҮҮВЧИЙН ЖАГСААЛТ:

Бүдүүвч 1. N-деэтилкондельфин 9 –ийн нийлэгжүүлэлт

Бүдүүвч 2. Алкалоид N-деэтилкондельфин 2 –ын химийн хувиргалт

Бүдүүвч 3. Стилбен пиностилбен 3-аас ε-виниферина 1 –ийг нийлэгжүүлсэн нь.

Бүдүүвч 4. 2-гидрокси-1,7-диметокси-ксантон 22-ийн нийлэгжүүлэлт.

Бүдүүвч 5. Ксантоны азидууд 29-31-ийн нийлэгжүүлэлт.

Бүдүүвч 6. Триазолилхалагдсан ксантонууд (32a-c,34a,b)-ын нийлэгжүүлэлт

Бүдүүвч 7. Триазолилхалагдсан ксантонууд (35a,b,36a,b) –ын нийлэгжүүлэлт

Бүдүүвч 8. 3-арил-халагдсан терпеноид нафтохинонууд 39a-h –ийг нийлэгжүүлсэн нь

Бүдүүвч 9. 1-гидрокси-4-(фенил этинил)антрахинон 41-ийг нийлэгжүүлсэн нь

Бүдүүвч 10. 1-гидроксиантрахинон 46-57-ийн 4-аминпропаргилт уламжлалуудыг нийлэгжүүлсэн нь

А ХАВСРАЛТ

Төслийн санхүүжилтээр хэвлэлд нийтлүүлсэн бүтээлийн жагсаалт

Эрдэм шинжилгээний өгүүлэл:

1. N.S Tolstikova, Ja.. Sirazhetdinova, V.A. Savelyev, D.S. Baev, T.S. Golubeva, L.S. Klimenko, T.G. Ganbaatar, E.E. Shults (2021). Synthesis, characterization and anticancer evaluation of nitrogen-substituted 1-(3-aminoprop-1-ynyl)-4-hydroxyanthraquinone derivatives. Medicinal Chemistry Research. 30(8): 1541-1556. doi: [10.1007/s00044-021-02754-1](https://doi.org/10.1007/s00044-021-02754-1) /IF=1.965/
2. Urbaganova B.M., Shcults E.E., Taraskin V.V., Radnayeva L.D., Petrova T.N., Rybalova T.V., Frolov T.S., Pokrovskii A.G., Ganbaatar J. (2020). Chromones and coumarins from *Saposhnikovia divaricata* (Turcz). Schrank growing in Butyatia and Mongolia. Journal of Ethnopharmacology. 261:112517. doi: [10.1016/j.jep.2019.112517](https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112517). / IF=3.69/
3. Ж. Ганбаатар, Н. Пагамдулам, Э.Э. Шульц, Ш. Наранмандах (2020). Зарим зүйл гишүүний (Rheum l.) Полифенолт нэгдлийн судалгаа ба микробын эсрэг идэвх. ХААИС-ийн Малаж ахуйн шинжлэл. 20(12): 82-88.
4. Шульц Э.Э., Ганбаатар Ж., Карцев В.Г. (2019). Кумарины растений рода *Peucedanum*: фитохимическое изучение и фармакологические свойства. В книге "Кумарины: химия и биологическая активность". Москва, 2019, С. 628-675

Эрдэм шинжилгээний хуралд тавьсан илтгэл:

1. J.Ganbaatar, E.Purevdorj, D.Batsuren, E.E.Shults, L.Bayanjargal, T.Solongo (2021). Alkaloids of some Ranunculaceae species grown in Mongolia. Abstract book of the fifth International Conference on Chemical Investigation and Utilization of Natural Resources, ICCIUNR 2021, Ulaanbaatar, Mongolia, P.60.
2. Elvira E. Shults, Tatyana N. Petrova, Jamsranjav Ganbaatar (2021). Composition of extractive compounds of *Rheum rhabarbarum* L., collected in Mongolia. Methods for isolation of stilbene derivatives and anthraquinones and study of pharmacological properties. Abstract book of the fifth International Conference on Chemical Investigation and Utilization of Natural Resources, ICCIUNR 2021, Ulaanbaatar, Mongolia, P.54.

3. Шульц Э.Э., Ганбаатар Ж., Тараскин В.В., Урбагарова Б.М., Раднаева Л.Д. (2021). Функционализированные пиранокумарины: от выделения до доклинических исследований. Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы», Томск, 13-16 сентября 2021. С.161
4. Ж.Ганбаатар (2019). Фенольные соединения Клопогона вонючего, произрастающей в Монголии. Материалын 4-ой международной коференции “Курортная база и лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов”, Кызыл , 2019. С. 51-55.
5. Ж. Ганбаатар, Шульц Э.Э., Ш. Наранмандах (2020). *Ferulopsis hystrix* -ын кумаринууд. “Хими-2020” ЭШБХ-ын илтгэлийн хураангуй, Х. 8.