

**BIOPHARMACEUTICAL POTENTIAL OF AMINOPHOSPHONATES
BASED ON MORPHOLINOETHYLAMINE**

A.Yu. Ten^{1,2*}, *A.A. Dauletbakov*², *M.A. Gubenko*³, *Ye.O. Belyankova*², *S. Bayazit*²,
*S.Ye. Assylbekova*², *D.S. Zolotareva*², *V.K. Yu*^{1,2}

¹*A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences JSC, Almaty, Kazakhstan*

²*Kazakh-British Technical University, Almaty, Kazakhstan*

³*Akhmet Baitursynuly Kostanay Regional University, Kostanay, Kazakhstan*

**E-mail: ten-assel@mail.ru*

Abstract. Morpholine derivatives play an important role in modern pharmaceuticals due to their wide spectrum of biological activity. In this regard, the aim of this study is to investigate the properties of new synthesized aminophosphonates based on morpholinoethylamine, including the study of their biological activity. Aminophosphonates were synthesized by the Kabachnik-Fields reaction, purified and characterized using IR and NMR spectroscopy. Biological activity was studied in vitro and in vivo: myelostimulating effect on laboratory rats and the effect on plant growth during the treatment of wheat seeds were assessed. In addition, the possibility of obtaining ionic liquids based on these compounds was assessed using quantum chemical calculations. One of the compounds increased platelet indices, which may indicate its potential as a stimulator of thrombocytopoiesis. Two of the three compounds activated plant growth, exceeding the control samples. Quantum chemical calculations confirmed the possibility of obtaining ionic liquids, opening up prospects for further study. The obtained compounds can find application in medicine (in particular, in stimulating thrombocytopoiesis) and agriculture (as plant growth stimulants).

Key words: morpholinoethylamine, aminophosphonates, ionic liquids, myelostimulating activity, plant growth stimulating action.

Ten Assel Yurevna

*Candidate of Chemical Sciences, Associate professor;
E-mail: ten-assel@mail.ru*

Dauletbakov Anuar Ametovich

*Phd, senior researcher;
E-mail: dayletbakovanuar@gmail.com*

Gubenko Maxim Andreevich

*Master of Chemistry, Senior Lecture;
E-mail: gubenko_kspi@mail.ru*

Belyankova Yelizaveta Olegovna

*Phd student, Senior Lecturer;
E-mail: belyankovae@gmail.com*

Bayazit Sarah

PhD student, researcher; E-mail: bayazitsarah@gmail.com

Citation: Ten A.Yu., Dauletbakov A.A., Gubenko M.A., Belyankova Ye.O., Bayazit S., Assylbekova S.Ye., Zolotareva D.S., Yu V.K. Biopharmaceutical potential of aminophosphonates based on morpholinoethylamine. *Chem. J. Kaz.*, **2025**, 1(89), 48-58. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2025-1.2710-1185.05>

<i>Assylbekova Saniya Yerzhanovna</i>	<i>PhD student, researcher; E-mail: erzhanovnasss@gmail.com</i>
<i>Zolotareva Darya Sergeevna</i>	<i>Master of Chemistry, researcher; E-mail: zolotareva.2909@mail.ru</i>
<i>Yu Valentina Konstantinovna</i>	<i>Doctor of Chemical Sciences, Full Professor; E-mail: yu_vk@mail.ru</i>

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ АМИНОФОСФОНАТОВ НА ОСНОВЕ МОРФОЛИНОЭТИЛАМИНА

А.Ю. Тен^{1,2}, А.А. Даулетбаков², М.А. Губенко³, Е.О. Белянкова², С. Баязит²,
С.Е. Асылбекова², Д.С. Золотарева², В.К. Ю^{1,2}*

¹АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Алматы, Казахстан

²Казахстанско-Британский технический университет, Алматы, Казахстан

³Костанайский региональный университет имени Ахмет Байтұрсынұлы, Костанай, Казахстан

*E-mail: ten-assel@mail.ru

Резюме. Производные морфолина играют важную роль в современной фармацевтике благодаря их широкому спектру биологической активности. В связи с этим целью данного исследования является изучение свойств синтезированных новых аминокислот на основе морфолиноэтиламина, в том числе изучение их биологической активности. Аминокислоты синтезированы по реакции Кабачника-Филдса, очищены и охарактеризованы с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии. Биологическую активность изучали *in vitro* и *in vivo*: оценивали миелостимулирующее действие на лабораторных крысах и влияние на рост растений при обработке семян пшеницы. Дополнительно была проведена оценка возможности получения ионных жидкостей на основе данных соединений с использованием квантово-химических расчетов. Одно из соединений увеличивало тромбоцитарные показатели, что может свидетельствовать о его потенциале как стимулятора тромбоцитопоэза. Два из трех соединений активировали рост растений, превышая контрольные образцы. Квантово-химические расчеты подтвердили возможность получения ионных жидкостей, открывая перспективы для дальнейшего изучения. Полученные соединения могут найти применение в медицине (в частности, в стимуляции тромбоцитопоэза) и сельском хозяйстве (как стимуляторы роста растений).

Ключевые слова: морфолиноэтиламин, аминокислоты, ионные жидкости, миелостимулирующая активность, стимулирующее рост растений действие.

<i>Тен Асель Юрьевна</i>	<i>Кандидат химических наук, ассоциированный профессор</i>
<i>Даулетбаков Ануар Аметович</i>	<i>Phd, старший научный сотрудник</i>
<i>Губенко Максим Андреевич</i>	<i>Магистр химии, старший преподаватель</i>
<i>Белянкова Елизавета Олеговна</i>	<i>Phd-студент, сеньор-лектор</i>
<i>Баязит Сара</i>	<i>Phd-студент, научный сотрудник</i>
<i>Асылбекова Сания Ержановна</i>	<i>Phd-студент, научный сотрудник</i>
<i>Золотарева Дарья Сергеевна</i>	<i>Магистр химии, научный сотрудник</i>
<i>Ю Валентина Константиновна</i>	<i>Доктор химических наук, профессор</i>

1. Введение

Производные морфолина входят в топ-25 наиболее часто встречающихся N-гетероциклов в препаратах, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, занимая около 48% мирового рынка. Они обладают широким спектром биологической активности: например в психофармакологии активно используются различные производные морфолина - антидепрессанты и психостимуляторы **I-V** (Рисунок 1) [1]. Морфолины эффективны как антибиотики для лечения тяжёлых инфекций (**VI**), местные анестетики и противозудные средства (**VII**), миорелаксанты (**VIII**), а также фунгициды, применяемые в медицине (**IX**) и сельском хозяйстве (**X, XI**), особенно для защиты зерновых культур, таких как пшеница [2-4].

В связи с вышесказанным поиск новых биологически активных веществ в ряду производных морфолина несомненно актуален и перспективен.

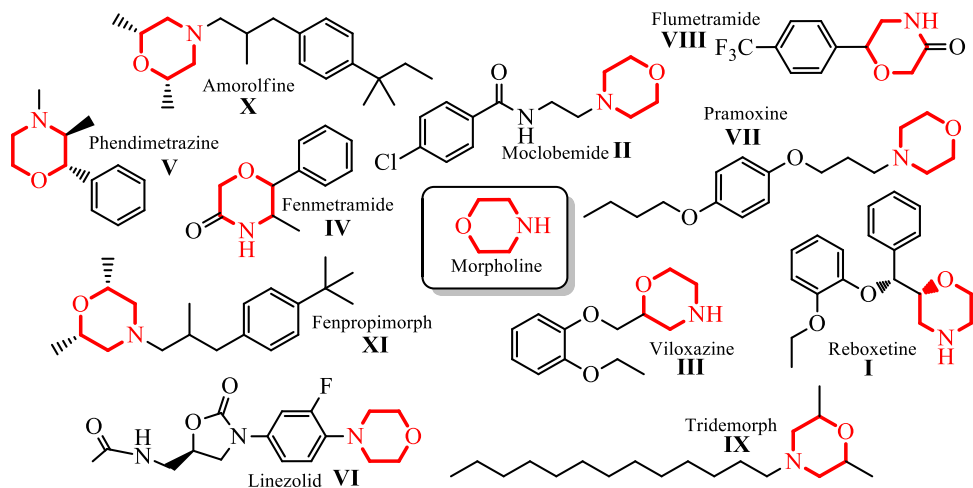


Рисунок 1 – Морфолинсодержащие лекарственные препараты.

1. Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре «Nicolet 5 700 FT-IR» в пленке. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C снимали на спектрометре Jeol JNM-ECA 400 в CDCl_3 .

Общая методика получения аминоксифонатов 1-3. В колбу, снабженную мешалкой, насадкой Дина-Старка с обратным холодильником, помещают 0.0154 моль 2-морфолиноэтиламина в 150 мл абс. бензола. Затем последовательно добавляют 0.0154 моль фторбензальдегида и 0.0231 моль диметилфосфита. Реакционную смесь нагревают при температуре кипения бензола в течение 36-48 часов. По окончании реакции, растворитель отгоняют, продукт выделяют методом колоночной хроматографии на Al_2O_3 элюированием смесью хлороформ:ацетон (15:1), собирая вторую фракцию и

получают аминоксффонаты **1-3** в виде желтого масла с 58-65% (Индивидуальные характеристики представлены в таблице 1).

*Общая методика получения комплексов включения соединений **1-3** с β -циклодекстрином.* Смешивают растворы 0.01 моль соединения **1-3** в 30 мл этилового спирта и 0.01 моль β -циклодекстрина в 90 мл дистиллированной воды. Выпаривают этанол и воду при 50-55⁰С в сушильном шкафу. Получают комплексы включения в виде белого порошка с T_{пл.} выше 250⁰С.

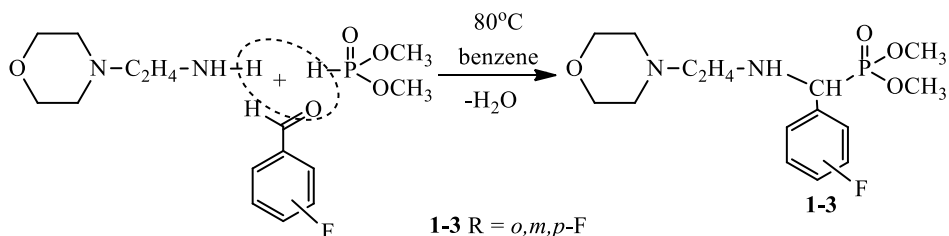
Энергию прорастания, лабораторную всхожесть и интенсивность прорастания семян пшеницы (сорт Стекловидная 24) определяют согласно ГОСТ 12038-84 Семена сельскохозяйственных культур. Методы определения всхожести и ГОСТ Р 52325-2005 "Семена сельскохозяйственных растений. Сортовые и посевные качества".

Исследования на миелостимулирующую (эритропозз-, лейкопозз- и тромбоцитопоззстимулирующую) активность исследуют белых лабораторных крысах-самках, 12-16- недельного возраста, массой тела 210-280 г. Анализ крови осуществляют на гематологическом анализаторе «Abacus junior vet» (пр-во Diatron, Дания). Контроль лейкограммы крови проводят микроскопированием мазка, окрашенного по Романовскому-Гимза на микроскопе SA3300С под иммерсией по 500 клеток на каждом мазке. Миелосупрессию вызывают введением цитостатика циклофосаида в дозе 30 мг/кг веса животного. Далее на 6, 8, 10 сутки наблюдения один раз в сутки внутримышечно вводят: с 1 группы по 3 группу исследуемые соединения под шифром БИВ в дозе 5 мг/кг в объеме 0.5 мл, 4 группе животных вводят препарат сравнения метилурацил в дозе 0.4 мг/кг в объеме 0.5 мл, 5 группе - плацебо (физ. раствор) в объеме 0.5 мл, и 6 группа является интактной.

3. Результаты и их обсуждение

Оказалось, что ранее синтезированные нами пиперазин-содержащие аминоксффонаты проявили биологическую активность [5]. Замена пиперазинового фрагмента аминоксффоната на морфолиновый цикл позволит получить новые, возможно более активные соединения.

Аминоксффонаты на основе морфолиноэтиламина получали по трехкомпонентной «one-pot» реакции Кабачника-Филдса. В ходе этой реакции, проводимой при кипячении в бензоле с использованием насадки Дина-Старка для удаления воды из реакционной смеси, были получены аминоксффонаты **1-3**. Продолжительность реакции составила от 36 до 48 часов. По завершении реакции целевой продукт выделяют с помощью колоночной хроматографии на Al₂O₃, элюируя смесью хлороформ:ацетон (15:1). Полученные представляют собой желтое масло.



Выходы и физико-химические характеристики аминофосфонатов на основе морфолиноэтиламина **1-3** представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Выходы и физико-химические характеристики соединений **1-3**

№	Выход, %	Время реакции, ч	nd ²⁰	*R _f	ИК-спектр, см ⁻¹					
					P=O	P-O-CH ₃	Ph	C-F	C-O-C	N-H
1	65	41	1.512	0.32	1242	1141	1603, 1457, 762	1117	1054	3414
2	61	36	1.471	0.33	1224	1142	1589, 1451, 789	1117	1054	3411
3	58	48	1.513	0.37	1228	1144	1585, 1455, 762	1117	1051	3443

* - Элюент: хлороформ:ацетон= 15:1

В ИК спектрах соединений **1-3** наблюдаются полосы поглощения N-H группы при 3443-3411 см⁻¹, а также полосы поглощения C-O-C группы морфолинового цикла при 1054-1050 см⁻¹. Полосы поглощения связей диметоксифосфорильного фрагмента P=O и P-O-CH₃ наблюдаются при 1242-1228 см⁻¹ и 1144-1141 см⁻¹, соответственно. Фенильные заместители дают сигнал в области 1603-1585 см⁻¹, 1458-1451 см⁻¹, а также при 789-760 см⁻¹.

В спектре ЯМР ¹H соединений **1-3** морфолиновые протоны метиленовых групп CH₂(N), а также аминный протон проявились пятипротонным мультиплетом при 2.26-2.34 м.д. (**1**), 2.27-2.33 м.д. (**2**) и пятипротонным синглетом при 2.24 м.д. (**3**). Десятипротонный мультиплет при 3.17-3.77 м.д. (**1**), 3.18-3.64 м.д. (**2**) и 3.12-3.65 м.д. (**3**) отнесен к сигналам протонов морфолинового цикла CH₂(O) и метоксипротонов OCH₃. Метиленовые протоны C₂H₄ регистрировались двумя двухпротонными мультиплетами при 2.41-2.50 и 2.55-2.90 м.д. (**1**), 2.40-2.50 и 2.68-2.97 м.д. (**2**), 2.37-2.46 и 2.70-2.78 м.д. (**3**). Метинный протон CH(P) проявился однопротонным мультиплетом при 4.21-4.67 м.д. (**1**), 3.95-4.29 м.д. (**2**), 3.78-4.21 м.д. (**3**). Ароматические протоны фторфенильного фрагмента соединений **1-3** проявились однопротонными и двухпротонными мультиплетами в области при 6.96-8.06 м.д., 6.80-7.33 м.д. и 6.91-7.58 м.д., соответственно.

В спектре ЯМР ¹³C соединений **1-3** сигналы углеродных атомов морфолинового фрагмента проявились при 53.88, 53.74 и 53.70 м.д.

(CH₂(N)), а также при 66.79, 66.97 и 66.94 м.д. (CH₂(O)), соответственно. Атомы углерода метоксигрупп проявились при 52.68 и 52.80 м.д. (**1**), 53.19 и 54.44 м.д. (**2**), а также при 53.19 и 54.42 м.д. (**3**). Метинный углерод резонировал при 57.79 (**1**), 57.76 (**2**), 57.73 м.д. (**3**), а алифатические метиленовые углеродные атомы в области 44.11-44.28 м.д. и 50.12-51.44 м.д., соответственно. Углеродные атомы фторфенильного фрагмента без F-заместителя производных **1-3** резонировали в области 114.99-131.70 м.д., для углерода группы C-F наблюдается расщепление сигнала со значениями 159.58 и 162.24 м.д. (**1**), 161.73 и 164.17 м.д. (**2**), 161.27 и 163.69 м.д. (**3**).

Так как полученные соединения нерастворимы в воде, для проведения фармакологического скрининга были получены их водорастворимые формы в виде комплексов с β-циклодекстрином (**1β-ЦД**, **2β-ЦД**, **3β-ЦД**).

Комплексы соединений (**1β-ЦД** и **2β-ЦД**) исследованы на миелостимулирующую активность (стимулирующий эффект, оказывающий влияние на пролиферативную активность эритро-, тромбоцито- и лейкопоэза) под шифрами БИВ-284 и БИВ-283, соответственно (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели гемограммы крови

Показатели крови	БИВ-283	БИВ-284	Контрольная группа	Группа плацебо	Интактная группа
PLT. ·10 ⁹ /L	954±19.85	463±16.54	521±135.33	422±41.33	690±166.33
PCT. %	0.8±0.01	0.35±0.01	0.2815±0.07	0.23±0.02	0.372±0.08
MPV. фл	8.4±0.01	7.5±0.01	6.1±0.47	5.5±0.13	7.4±0.30
PDW. %	13.15±0.01	13.7±0.01	12.25±0.57	11.25±0.23	11.4±0.43

Результаты показали, что **1β-ЦД** и **2β-ЦД** не обладают заметной миелостимулирующей активностью. Однако по развернутому анализу крови животных видно, что **2β-ЦД** существенно увеличивает тромбоцитарные показатели: количество тромбоцитов (PCT), средний объем тромбоцитов (MPV), широта распределения тромбоцитов (PDW), в сравнении с интактной группой, группой плацебо и контрольной группой (таблица 2). Исходя из этих данных соединение **2** можно рекомендовать к дальнейшему исследованию как стимулятор тромбопоэза для лечения тромбоцитопении и гемофилии.

Также комплексы соединений **1-3** с β-циклодекстрином исследованы в лабораторных условиях на стимулирующую рост растений активность (энергия прорастания, лабораторная всхожесть и интенсивность прорастания семян пшеницы сорта Стекловидная 24).

Таблица 3 – Посевные качества семян пшеницы

Варианты	Энергия прорастания семян, %	Интенсивность заражения	Количество больных семян и проростков, %
Контроль	90	++	40
Эталон	95	++	45
1β-ЦД	100		10
2β-ЦД	90	++	55
3β-ЦД	95	+	25
+++ высоко заражены , ++ средне заражены , + слабо заражены			

Исследования посевных качеств семян (таблица 3) показали, что **1β-ЦД** демонстрирует наилучшие результаты по энергии прорастания. Минимальный уровень заражения микрофлорой (рисунок 2) свидетельствует о наличии противомикробных и/или противогрибковых свойств. **3β-ЦД** имеет лучшие показатели по сравнению с эталоном (КН-2 (гидрохлорид 1-метил-4-(3-нафт-1-ил)пиперидин-4-ол) — регулятор роста растений предпосевной обработки семян сельскохозяйственных культур) и контролем (вода), в отличие от **2β-ЦД**, значения которого сравнимы с контролем.

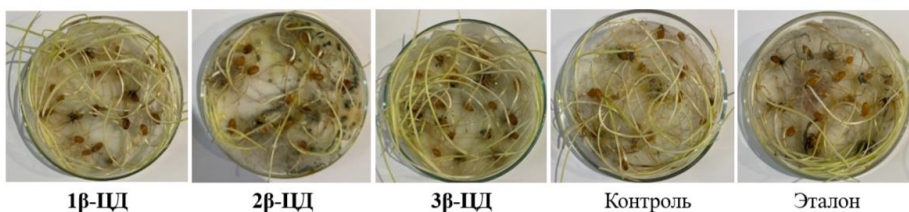


Рисунок 2 – Зараженность семян пшеницы грибной и бактериальной микрофлорой на 14 день проращивания

На 14 день проращивания были сделаны замеры длины стеблей всех пророщенных семян и выведено их среднее значение (Таблица 4).

Таблица 4 – Средняя длина стеблей на 14 день проращивания

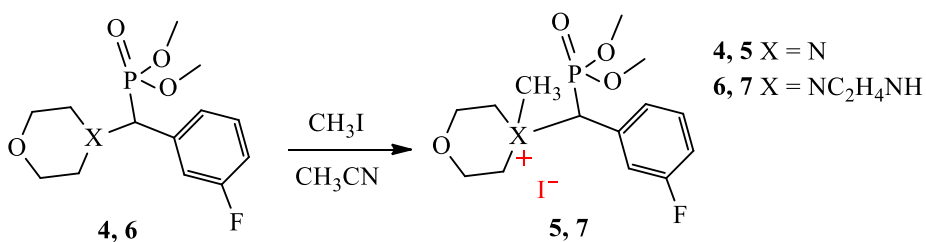
Образцы	Контроль	Эталон	Соединение		
			1β-ЦД	2β-ЦД	3β-ЦД
Средняя длина стебля, см	12.9	11.3	15.3	7.2	13.7

Наибольшее значение средней длины стебля наблюдается у ростков пшеницы, обработанных **1β-ЦД** – 15.3 см, данные **3β-ЦД** также превышают значения эталона и контроля. Длина ростков семян, обработанных **2β-ЦД** значительно ниже эталона и контроля, скорее всего это связано с их высокой зараженностью микрофлорой.

Ионные жидкости (ИЖ) — солеподобные ионные соединения, жидкие при низких температурах ($T_{пл} < 100^{\circ}C$) [6]. Благодаря нелетучести и

негорючести их рассматривали как замену органическим растворителям. Однако уникальные физико-химические и биологические свойства ИЖ делают их перспективными компонентами лекарств. Наши исследования подтверждают актуальность поиска новых БАВ в этом направлении [7].

Наиболее распространённые ИЖ получают через N-алкилирование гетероциклических соединений (например, имидазолиевых или пиперидиновых колец) с галогеналканами. Однако кватернизация морфолинпроизводных с галоидными алкилами чувствительна к стерическим препятствиям. Попытки кватернизации аминофосфонатов на основе морфолина (аналогов соединений **1-3**), включая соединение **4**, не увенчались успехом. Поэтому перед получением и выделением четвертичных солей производных морфолиноэтиламина **1-3** целесообразно провести квантово-химические расчеты термодинамических параметров реакции кватернизации морфолина **4** и морфолиноэтиламина **6** с получением продуктов **5** и **7**, как показано на схеме:



Полная оптимизация молекулярной геометрии и расчеты выполнялись в программе Gaussian 09 с применением метода DFT/B3LYP и базиса SDD, который подходит для тяжелых атомов, таких как йод [8]. Изменение свободной энергии системы (ΔG реакции, вычисленное по уравнению Гесса как разница между суммами свободных энергий реагентов и свободных энергий продуктов) позволяет оценить принципиальную возможность протекания химической реакции в заданных условиях. Поскольку среда (ацетонитрил) оказывает важное влияние на протекание химических процессов [9], при расчетах нами учитывалось влияние среды и температуры – стандартные условия синтеза ИЖ на основе гетероциклических БАВ. Результаты расчетов представлены в таблице 5.

В случае продукта **5** – реакция не идет, ΔG реакции > 0 и составляет 32.17 кДж/моль. ΔG реакции образования продукта **7** отрицательна (-33.79 кДж/моль), что свидетельствует о самопроизвольном протекании реакции. Результаты расчетов согласуются с экспериментом и позволяют прогнозировать процессы кватернизации различных аминофосфонатов. Значение ΔG подтверждает термодинамическую стабильность соединения **7**, что является ключевым свойством для создания ИЖ.

Таблица 5 – Результаты расчетов ΔG реакции образования продуктов **5** и **7**

Соединения	Свободная энергия Гиббса, Хартри	ΔG реакции, Хартри	ΔG реакции, кДж/моль
СН ₃ I	-51.2885	-	-
4	-968.4071	-	-
5	-1019.6833	0.01225	32.17
6	-1102.2762	-	-
7	-1153.5777	-0.0129	-33.79

Для оценки реакционной способности соединения **7** проведен анализ ВЗМО и НСМО его катионной части. Энергетический зазор между энергиями НСМО и ВЗМО составляет 5.84 эВ, что указывает на высокую стабильность катиона и его устойчивость к химическим превращениям. Умеренно низкая энергия ВЗМО (-0.28217 Хартри) свидетельствует об ограниченной склонности к окислению, а относительно высокая энергия НСМО (-0.06768 Хартри) указывает на умеренную способность к восстановлению. Эти характеристики подтверждают общую стабильность соединения и его перспективность для использования в ИЖ.

Таким образом, проведенные квантово-химические расчеты соединения **7** подтверждают высокую вероятность успешного получения ИЖ на основе соединений **1-3** как потенциальных БАВ.

4. Заключение

Синтезированы новые *o,m,p*-F-фенильные аминоксифонаты на основе морфолинэтиламина (**1-3**), получены их водорастворимые комплексы с β -циклодекстрином. Исследование биологической активности показало, что два из трех соединений стимулируют рост растений на семенах пшеницы (сорт Стекловидная 24). Хотя соединения не проявили миелостимулирующей активности, комплекс соединения **2** значительно увеличивает тромбоцитарные показатели по сравнению с интактной группой, группой плацебо и контрольной, что может свидетельствовать о его потенциале как стимулятора тромбопоэза. Квантово-химические расчеты теоретически оценили возможность получения ИЖ на основе аминоксифонатов морфолинэтиламина **1-3**, что показало высокую вероятность их успешного получения в качестве перспективных БАВ.

Финансирование: Данное исследование финансируется КН МНиВО РК (№ гранта AP19578051). Работа выполнена в АО «КБТУ» в сотрудничестве с лабораторией химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «ИХН им. А.Б. Бектурова».

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов между авторами, требующего раскрытия в данной статье.

МОРФОЛИНОЭТИЛАМИН НЕГІЗІНДЕГІ АМИНОФОСФОНАТТАРДЫҢ БИОФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ӘЛЕУЕТІ

А.Ю. Тен^{1,2*}, А.А. Даулетбаков², М.А. Губенко³, Е.О. Белянкова², С. Баязит², С.Е. Асылбекова², Д.С. Золотарева², В.К. Ю^{1,2}

¹ «Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ, Алматы, Қазақстан

² Қазақ-Британ техникалық университеті, Алматы, Қазақстан

³ Ахмет Байтұрсынұлы атындағы Қостанай өңірлік университеті, Қостанай, Қазақстан

*E-mail: ten-assel@mail.ru

Түйіндемe. Морфолин туындылары биологиялық белсенділіктің кең спектріне байланысты қазіргі фармацевтикада маңызды рөл атқарады. Осыған байланысты бұл зерттеудің мақсаты морфолиноэтиламин негізінде синтезделген жаңа аминфосфонаттардың қасиеттерін зерттеу, оның ішінде олардың биологиялық белсенділігін зерттеу болып табылады. Аминофосфонаттар Кабачник-Филдс реакциясы арқылы синтезделді, тазартылды және ИҚ және ЯМР спектроскопиясы арқылы сипатталды. Биологиялық белсенділік *in vitro* және *in vivo* зерттелді: зертханалық егеуқұйрықтарға миелоинталандырғыш әсер және бидай тұқымдарын өңдеу кезінде өсімдік өсуіне әсері бағаланды. Сонымен қатар, кванттық химиялық есептеулер арқылы осы қосылыстар негізінде иондық сұйықтықтарды алу мүмкіндігін бағалау жүргізілді. Қосылыстардың бірі тромбоциттердің индекстерін арттырды, бұл оның тромбоцитопоз ынталандырғышы ретіндегі потенциалын көрсетуі мүмкін. Үш қосылыстың екеуі бақылау үлгілерінен асып түсіп, өсімдіктердің өсуін белсендірді. Кванттық химиялық есептеулер иондық сұйықтықтарды алу мүмкіндігін растады, әрі қарай зерттеу мүмкіндіктерін ашады. Алынған қосылыстар медицинада (атап айтқанда, тромбоцитопозді ынталандыруда) және ауыл шаруашылығында (өсімдіктердің өсуін ынталандырушы ретінде) қолданылуы мүмкін.

Түйін сөздер: морфолиноэтиламин, аминофосфонаттар, иондық сұйықтықтар, миелоинталандырғыш белсенділік, өсімдіктердің өсу белсенділігін ынталандыру.

<i>Тен Асель Юрьевна</i>	<i>Химия ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор</i>
<i>Даулетбаков Ануар Аметович</i>	<i>Phd, аға ғылыми қызметкер</i>
<i>Губенко Максим Андреевич</i>	<i>Химия ғылымдарының магистрі, аға оқытушы</i>
<i>Белянкова Елизавета Олеговна</i>	<i>Phd-студент, сеньор-лектор</i>
<i>Баязит Сара</i>	<i>Phd-студент, ғылыми қызметкер</i>
<i>Асылбекова Сания Ержановна</i>	<i>Phd-студент, ғылыми қызметкер</i>
<i>Золотарева Дарья Сергеевна</i>	<i>Химия ғылымдарының магистрі, ғылыми қызметкер</i>
<i>Ю Валентина Константиновна</i>	<i>Химия ғылымдарының докторы, профессор</i>

Список литературы

1. Козловский В.И., Яколевич М.И. Производные морфолина в психофармакологии. *Вестник Гродненского государственного медицинского университета*, **2022**, 20(3), 249–254. DOI:10.25298/2221-8785-2022-20-3-249-254

2. Хамитова А., Берилло Д., Жумашова Г. Обзор номенклатуры лекарственных средств на основе пиперидина и морфолина. *Фармация Казахстана*, **2024**, 6, 289–302. DOI:10.53511/pharmkaz.2024.36.16.038

3. Kumari A., Singh R.K. Morpholine as ubiquitous pharmacophore in medicinal chemistry: Deep insight into the structure-activity relationship (SAR). *Bioorganic Chemistry*, **2020**, 96, 103578. DOI:10.1016/j.bioorg.2020.103578

4. Kourounakis A.P., Xanthopoulos D., Tzara A. Morpholine as a privileged structure: A review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules. *Medicinal Research*, **2019**, *Reviews*, 40(2), 709–752. DOI:10.1002/med.21634

5. Тен А.Ю., Бисенбай Д., Тұрсынова Б.Ғ., Ю В.К. Синтез некоторых аминофосфонатов на основе пиримидинилпиперазина. *Известия НТО “Кахак”*, **2023**, 1(79), 75-82.

6. Ten A., Zazybin A., Zolotareva D., Dauletbakov A., Rafikova K., Yu V., & Giner B.. Ionic liquids in agrochemistry. *Current Organic Chemistry*, **2020**, 24(11), 1181–1195. DOI: 10.2174/1385272824999200608135522

7. Патент РК на полезную модель №9743. 4-(2-(((Диметоксифосфорил)(3-феноксифенил)метил)амино)этил)-4-метилморфолин-4-ий йодид, обладающий антирадикальной активностью Ten A.Ю., Жаркынбек Т.Е., Белянкова Е.О., Даулетбаков А.А., Ю В.К., Сейлханов Т.М., **2024**. <https://gosreestr.kazpatent.kz/Utilitymodel/Details?docNumber=405799> (дата обращения 26 февраля 2025).

8. Robidas R., Legault C.Y. How to obtain accurate results with molecular iodine and density functional theory? *International Journal of Quantum Chemistry*, **2023**, 124(1). DOI:10.1002/qua.27277

9. Sirotkin V.A., Zazybin A.G., Osipova O.L., Solomonov B.N., Faizullin D.A., Fedotov V.D. Solubility and secondary structure of bovine pancreatic α -chymotrypsin in water–acetonitrile mixtures. *Vestn. Mosk. U. Khim.*, **2000**, 41(6), 114–117. <https://www.chem.msu.ru/eng/journals/vmgu/00add/114.pdf>

References

1. Kozlovski V.I., Yakoltsevich M.I. Morpholine derivatives in psychopharmacology. *Journal of the Grodno State Medical University*, **2022**, 20(3), 249–254. (In Russ.). DOI:10.25298/2221-8785-2022-20-3-249-254

2. Khamitova A., Berillo D., Zhumashova G. Review of the nomenclature of drugs based on piperidine and morpholine. *Farmacîa Kazahstana*, **2024**, 6, 289–302. (In Russ.). DOI:10.53511/pharmkaz.2024.36.16.038

3. Kumari A., Singh R.K. Morpholine as ubiquitous pharmacophore in medicinal chemistry: Deep insight into the structure-activity relationship (SAR). *Bioorganic Chemistry*, **2020**, 96, 103578. DOI:10.1016/j.bioorg.2020.103578

4. Kourounakis A.P., Xanthopoulos D., Tzara A. Morpholine as a privileged structure: A review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules. *Medicinal Research*, **2019**, Reviews, 40(2), 709–752. DOI:10.1002/med.21634

5. Ten A.Yu., Bisenbay D., Tursynova B.G., Yu V.K. Synthesis of some aminophosphonates based on pyrimidinylpiperazine. *News of the STS “Kahak”*, **2023**, 1(79), 75–82. (In Russ.).

6. Ten A., Zazybin A., Zolotareva D., Dauletbakov A., Rafikova K., Yu V., & Giner B.. Ionic liquids in agrochemistry. *Current Organic Chemistry*, **2020**, 24(11), 1181–1195. DOI:10.2174/1385272824999200608135522

7. Patent of the RK for a utility model №9743. 4-(2-(((Диметоксифосфорил)(3-феноксифенил)метил)амино)этил)-4-метилморфолин-4-ий йодид, обладающий антирадикальной активностью [4-(2-(((Dimethoxyphosphoryl)(3-phenoxy-phenyl)methyl)amino)ethyl)-4-methylmorpholine-4-ium iodide, which has antiradical activity]. Ten A.Yu., Zharkynbek T.E., Belyankova E.O., Dauletbakov A.A., Yu V.K., Seilkhanov T.M., **2024**. <https://gosreestr.kazpatent.kz/Utilitymodel/Details?docNumber=405799> (accessed on 26 February 2025).

8. Robidas R., Legault C.Y. How to obtain accurate results with molecular iodine and density functional theory? *International Journal of Quantum Chemistry*, **2023**, 124(1). DOI:10.1002/qua.27277

9. Sirotkin V.A., Zazybin A.G., Osipova O.L., Solomonov B.N., Faizullin D.A., Fedotov V.D. Solubility and secondary structure of bovine pancreatic α -chymotrypsin in water–acetonitrile mixtures. *Vestn. Mosk. U. Khim.*, **2000**, 41(6), 114–117. <https://www.chem.msu.ru/eng/journals/vmgu/00add/114.pdf>