КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН УЛУТТУК ИЛИМДЕР АКАДЕМИЯСЫ
ХИМИЯ ЖАНА ФИТОТЕХНОЛОГИЯЛАР ИНСТИТУТУ

КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН БИЛИМ БЕРҮҮ ЖАНА ИЛИМ МИНИСТИРЛИГИ

ОШ МАМЛЕКЕТТИК УНИВЕРСИТЕТИ

ДИССЕРТАЦИЯЛЫК КЕҢЕШ *Д 02.17.561*

Кол жазма укугунда

УДК 547.466.11;23;26;
547. 466.2;547.425.5.
(475.2) (043.03)

ДЖУСУПОВА КУЛМАЙРАМ АЛТЫМЫШБАЕВНА

МОНОКАРБОН, КҮКҮРТ КАРМАГАН АМИНОКИСЛОТАЛАРДЫН ЭФИРЛЕРИНИН СИНТЕЗИ ЖАНА КАСИЕТТЕРИ

02. 00. 03 – органикалык химия

химия илимдеринин доктору окумуштуулук даражасын изденип
алуу учун жазылган диссертациянын

АВТОРЕФЕРАТЫ

Бишкек 2018

Диссертациялык иш Талас мамлекеттик университетинде химия кафедрасында аткарылды

Илимий кеңешчи: КР нын УИА сынын химия илимдеринин мүчө - корреспонденти, химия илимдеринин доктору, профессор **Бакасова З.Б.,**

химия илимдеринин доктору, профессор **Джуманазарова А.З.**

Расмий опоненттер: КР нын УИА сынын мүчө - коррепонденти, химия илимдеринин доктору, профессор **Пищугин Федор Васильевич**

химия илимдеринин доктору, профессор **Кудайбергенов Саркыт Елекенович**

химия илимдеринин доктору, ассоцирленген профессор **Байкенова Гульжан Гаусильевна**

Жетектөөчү мекеме: **А. Бектуров атындагы АО химиялык илимдер институту (Алматы ш.)**

Диссертациялык иш «16» мартта 2018 ж саат 10^{00} Кыргыз Республикасынын Улуттук илимдер академиясынын Химия жана фитотехнологиялар институту, Ош мамлекеттик университети Д.02.17.561 диссертациялык кеңештин жыйынында корголот. Дареги: 720071, Бишкек ш., Чуй, пр.267.

Диссертациялык иш менен Кыргыз Республикасынын Улуттук илимдер академиясынын борбордук илимий китепканасынан (Бишкек ш., Чуй ,пр. 265-а) жана диссертациялык сайтта ds0217561.umi.ru таанышууга болот.

Диссертациялык кеңештин
илимий катчысы х.и.к. Камбарова Г.Б.

ИШТИН ЖАЛПЫ МАЗМУНУ

Актуалдуулугу: Аминокислоталар белоктордун курамына кирип, биохимиялык процесстерде маниллүү ролду аткарат. Андан тышкары, аминокислоталар азыркы фармакологияда кеңири таралган, айрым аминокислоталар өз алдынча дарылык препараттар катары колдонулуп келет.

Бирок, көп сандагы амиинокислоталардын туундулары, баштапкы аминокислоталарга салыштырганда, айырмаланган жаңы касиеттерге ээ болушу мүмкүн. Анткени, функционалдуу бай аминокислоталар көбүрөөк спецификалык биологиялык касиеттерге ээ болот.

Ошентип, аминокислоталардын көп учурда спецификалык аракеттенишүүсүнүн жогорулашын аминокислоталарга фармакофордук группаларды кошуу менен түшүндүрсө болот, ал эми аминокислоталардын транспорттук функциясын пайдалануу - кошулманын спецификалык таасиринин күчөшүнө жана заттын уулулугун төмөндөтүүгө алып келет.

Ошого карабастан, аминокислоталардын көптөгөн туундулары жетиштүү изилденилбей келе жатат. Аминокислоталардын татаал эфирлери да ошол жетиштүү изилденилбеген аминокислоталардын туундуларына кирет. Азыркы учурда аларды синтездөө жана аларды колдонуу жөнүндө бир аз гана эмгектер бар.

Айтсак, глутамин кислотасынын диэфирлерин З.Б.Бакасова изилдеген. Глутамин кислотасына салыштырганда анын диэфирлери борбордук нерв системасынын электрикалык сигналына тормоздук таасир беришкендиги аныкталган. Андан тышкары, глутамин кислотанын диэфирлери аз уулу заттарга таандык экени да далилденген.

Мындан тышкары аминокислоталардын төмөнкү (кичи молекулалуу) эфирлерин синтездөө жөнүндө да бир аз эле маалымат бар.

Монокарбон жана күкүрт кармаган аминокислоталарды объект катары тандап, алардын негизинде спирттердин кеңири катарын (C_3-C_9) колдонуп спецификалык касиеттерге ээ болуучу аминокислоталык препараттардын санын көбөйтүү үчүн жаңы эфирлерди синтездөө перспективдүү максат болуп эсептелинет. Андан тышкары аминокислоталардын эфирлерин синтездегендеги түрдүү ыкмалары жетиштүү деңгелде изилденбей, системасы жок түрдө каралган.

Ошондуктан L-аминокислоталардын эфирлеринин синтездөөдөгү эффективдүү ыкмаларын кайрадан иштеп чыгуу, аталган аминокислоталардын жаңы эфирлерин алуу, алардын физико-химиялык касиеттерин жана алардын биологиялык активдүүгүн практикада колдонула турган тармактарын аныктоо актуалдуу милдет болуп эсептелет.

Диссертациянын темасынын негизги илимий-изилдөө иштеринин планы менен байланышы. Жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн планы Талас мамлекеттикуниверситетинин химия кафедасынын окуу программасынын планына: «Аминокислоталардын жана белоктордун химиясы» предмети жана Кыргыз республикасынын Билим берүү жана илим министрлигинин илимий изилдө проектисине: «Аминокислоталарынын эфирлеринин синтези жана алардын биологиялык активдүүлүгү. Изилдөөнүн механизми аларды функциялаштыруу» киргизилген - мамлекеттик катоо номери 001646.

Изилдөөнүнмаксаты:

Биологиялык жактан активдүү, уулуулугу аз аминокислоталарынын эфирлеринин жана анын туздарын синтездеп алуунун жаңы оптималдуу, кенен спектрлүү жолдорун иштеп чыгуу менен , алардын колдонуу обласын аныктоо.

Изилдөөнүн милдеттери:

- Монокарбон жана күкүрт кармаган аминокислоталардын татаал эфирлерин ар түрдүү катализатордун катышуусунда синтездөө;
- Түзүлүшүн жана физикалык, химиялык касиеттерин изилдөө;
- Синтезделген жаңы кошулмалардын биологиялык активдүүлүгүнө изилдөө жүргүзүүнүн максаты алардын практикада колдонулушунун обласын бекитүү;
- Аминокислоталардын түзүлүшү менен синтезделген эфирлердин физико-химиялык касиеттерин жана биологиялык активдүүлүктөрүнүн ортосундагы байланыштарын моделдештирүүдө, препараттардын практикада колдонулуштары боюнча алдын ала маалымат берүү жана алардын медицинада жана ветеринарияда, айыл чарбасында колдонуш мүмкүнчүлүгүн аныктоо.

Илимий жанылыктары. Биринчи жолу 41 монокарбон жана күкүрт кармаган аминокислоталардын жаны эфирлери жана туздары синтезделди. Алардын физико-химиялык жана биологиялык касиеттери изилденди.

Аминокислоталардын эфирлеринин алуунун оптималдуу жолдору иштелип чыкты (катализатор, температура, катышы, эриткичтери, убактысы). Биринчи жолу синтезделген аминокислоталардын эфирлеринин антимикробдук жана нейрофизиологиялык активдүүлүк касиеттери аныкталды. Алынган кошулмалардын уулуулугун аныктоодо уулуугу жок кошулмаларга кирери белгилүү болду.

Изилденүүчү аминокислоталардын эфирлеринин антибактериалдык активдүүлүгүнүн эксперменттик маалыматтары (PASS программасы) эсептөөлөрү менен бекемделди. Синтезделген препараттардын биологиялык активдүүлүгүнүн жаны түрү, алардын практикада колдонулуштарынын мүмкүнчүлүгү боюнча маалымат бере алат.

Аминокислоталардын эфирлеринин химиялык түзүлүшү жана биологиялык активтүүлүгүнүн ортосундагы байланыш бекемделди.

Практикалык мааниси. Алынган жаны кошулмалар монокарбон жана күкүрт кармаган аминокислоталардын эфирлери жана анын туздары медицинада жана ветеринарияда колдонулушу мүмкүн.

Биологиялык активдүүлүгүн изилдөөдө глутамин кислотасы борбордук нерв системасынын нейрондорун дүүлүктүрүүчү, ал эми диизогептилглутамат – борбордук нерв системасынын нейрондорунун дүүлүгүүсүн токтототуучу касиетти көрсөттү. Изопропил -, амилаланат, бутил-, амил-, октилцистеинаттар жана алкил(C_3-C_6) – метионинаттар бактерициддик активдүүлктү көрсөтүп жаныбарларынын ичеги-карындарындагы ооруу жугузуучу микробдорго каршы ооруларды дарылоодо колдонулушу мүмкүн.

Диссертацияны коргоого алып чыгуудагы негизги жоболору:

Этерификация жана переэтерификация реакциянын негизинде аминокислоталар менен бир атомдуу спирттердин жана алардын изомерлеринин ар түрдүү катализатордун катышуусунда жүрүшү.

Татаал эфирлердин жана туздарынын пайда болушунун, аларды алуунун оптималдуу лабораториялык жолдорунун шарттары.

Алынган жаңы аминокислоталардын эфирлеринин физико-химиялык касиеттерин изилдөөнүн азыркы физико-химиялык методдорун колдонуу менен идентификацияланышы (ИК- спектроскопиялык, рентгенофазалык анализ, поляриметрдик, пикнометрдик, хроматографиялык, элементтик анализ).

Аминокислоталардын эфирлерин жана анын туздарын синтездөөдө продуктанын чыгышын жогорулатуу жана реакция мөөнөтүн кысркартуунун оптималдык жолу.

Синтезделген аминокислоталардын эфирлеринин жана алардын туздарынын биологиялык изилдөөсүнүн жыйынтыгы.

Аминокислоталардын эфирлеринин антибактериялык активдүүлүгүн жана уулуулугун PASS программасы менен эсептөө жана эксперимент менен салыштыруу. Биология активдүүлүктүн жаңы түрү – гематотоксикалык жана нейротоксикалык активдүүлүгүнө алдын ала маалымат берилди.

Изденүүчүнүн жеке салымы. Диссертацияда келтирилген теоретикалык негиздер, экспрементти жүргүзүү, алынган заттардын физико-химиялык касиеттерин изилдөөлөр, спектрлерди интерпретациялоо, алынган эксперименттердин жыйынтыктарын талкулоо авторго таандык. Биологиялык активдүүлүктүү изилдөө жана теоретикалык эсептөөлөр тиешелүү авторлор менен аткарылды.

Иштин апробациясы. Изилдөөнүн жыйынтыгы төмөндөгү конференцияларда баяндама жасалды: Талас мамлекеттик университетинде Талас жана Талас областынын 60 жылдыгына арналган (Талас 2005); Талас

университинин уюшулганынын 5- жылдыгына карата (Талас 2006); Талас мамлекеттик университетиндеги өтүлгөн конференцияларда (2008, 2010, 2017) жана Билим берүү жана илим министрлигинин долборлорунда: «L-аланиндин эфирлеринин синтези жана алардын касиеттерин изилдөө» (2004 – 2008жж) жана «L-метиониндин эфирлеринин синтези жана алардын касиеттерин изилдөө» (2008 – 2011жж); Эл аралык конференцияда «Жаңы химиялык технология: өндүрүш жана колдонуу» (Пенза 2011); Эл аралык 2 - чи илимий практикалык конференцияда «Тамак- аш продуктыларын туруктуу өндүрүүдөгү проблемалар»(Худжанд.2013); V эл аралык илимий семинарда: «Адамдын ден-соолугуна айлана чөйрөнүн жана өндүрүш үчүн технологиянын жаңы материалдары» (НМТ-2013)», (Иссык-Көл, 2013), LVIII Эл аралык сырттан өтүлгөн илимий практикалык конференцияларда «Илимдеги инновация» (Новосибрск, 2016), XI Эл аралык сырттан өтүлгөн илимий практикалык конференцияда: «Азыркы илимдин өнүгүшүндөгү териялык жана практикалык проблемалар» (Махачкала, 2016). Эл аралык илимий практикалык конференцияда Аманжоловдук окуу - 2016 «Азыркы казахстан илиминин проблемалары жана келечеги» (Усть-Каменогорск, 2016).

Изилдөөнүн жыйынтыктарынын илимий басмадан чагылдырылышы. Диссертациянын темасынын негизинде 41 макала, алардын ичинен 1 монография, КР 3 патенти, 1 КР патентинин жактырылган чечими, 8 макала (Россияда) жарык көргөн.

Диссертациянын түзүлүшү жана көлөмү. Диссертация 202 басылып чыккан барактан, ал киришүү - адабияттык илимий маалыматтардан, эксперменттик бөлүктөн, аминокислоталардын эфирлеринин структурасы менен физико-химиялык жана биологиялык касиеттеринен алынган маалыматтардан жана алардын өз ара байланыштарынын жыйынтыктарын талкулоо, жыйынтыгынан, адабияттардын 235 тизмесинен, 41 таблицадан, 18 сүрөттөн жана 4 кошулмалардан турат.

ИШТИН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

Бап 1. Аминокислоталар жана аминокислоталардын эфирлерин синтездөөнүн методикасынын методикасынынын кыскача анализдери берилген. Андан башка монокарбон, күкүрт кармаган аминокислоталардын жана алардын эфирлеринин, туздарынын физико-химиялык касиеттери жана аминокислоталардын эфирлеринин жана алардын туздарынын медицинада, ветеринарияда, айыл чарбасында жана башка тармактарда колдонулуштары берилген.

Бап 2. Колдонулган аминокислоталардын жана спирттердин составы, касиеттери, аминокислоталардын эфирлеринин жана анын туздарынын синтези, алардын түзүлүшүн азыркы физико-химиялык, методдор менен бекемделген маалыматтар берилген.

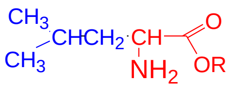
Бап 3. Аминокислоталардын эфирлерин ар кандай катализаторлордун катышуусунда синтездөөнүн жана алардын ичинен эн ыңгайлуу лабораториялык жол менен тандап алууну талкуулоонун жыйынтыгы берилген. Синтезделген эфирлердин түзүлүшү жана касиеттерин изилдөөлөрүнүн жыйынтыктарын азыркы методдор менен бекемделген маалыматтар келтирилген.

Бап 4. Аминокислоталардын эфирлеринин структурасы жана алардын физика-химиялык, биологиялык касиеттеринин ортосундагы байланыштарын изилдөө максатында алардын медицинада, ветеинаринарияда колдонулуштарын алдын ала айтуусуна багытталган.

Эксперименттик бөлүк

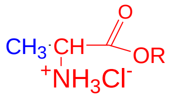
Аминокислоталардын эфирлерин ар кандай катализатордун катышуусунда синтездөө жүргүзүлдү. Синтезделген жаңы препараттардыкургатып жана элементтик анализ мененсоставы аныкталды. Алардын салыштырмалуу массасы, эрүү температурасы, айлануу бурчу, сынуу көрсөткүчү, сууда жана органикалык эриткичтерде эригичтиги аныкталды.

Сүрөт 1 синтезделген аминокислоталардын эфирлеринин бир атомдуу спирттердин жана алардын изомерлеринин (C_3-C_9) негизинде ар түрдүү катализаторлордун катышуусунда алынган кошулмалардын номерлериин тизмеси кийинки бөлүктө да сакталат.



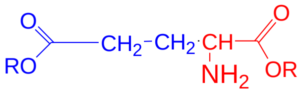
Лейцинаты:

1 - R = C_3H_7; **2** - iso-C_3H_7; **3** - C_4H_9;
4 - iso-C_4H_9; **5** - C_5H_{11}; **6** - iso-C_5H_{11};
7 - C_6H_{13}; **8** - C_7H_{15}; **9** - C_8H_{17}; 10 - C_9H_{19}



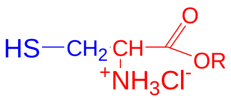
Аланинаты:

11 - R = C_3H_7; **12** - iso-C_3H_7; **13** - C_4H_9;
14 - iso-C_4H_9; **15** - C_5H_{11}; **16** - iso-C_5H_{11};
17 - C_6H_{13}; **18** - C_7H_{15}; **19** - C_8H_{17}; **20** - C_9H_{19}



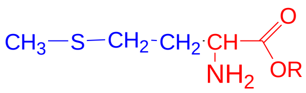
Глутаминат:

21 - iso-C_7H_{15},



Цистеинаты:

22 - R = C_3H_7; **23** - iso-C_3H_7; **24** - C_4H_9;
25 - iso-C_4H_9; **26** - C_5H_{11}; **27** - iso-C_5H_{11};
28 - C_6H_{13}; **29** - C_7H_{15}; **30** - C_8H_{17}; 31 - C_9H_{19}



Метионинаты:

32 - R = C_3H_7; **33** - iso-C_3H_7; **34** - C_4H_9;
35 - iso-C_4H_9; **36** - C_5H_{11}; **37** - iso-C_5H_{11};
38 - C_6H_{13}; **39** - C_7H_{15}; **40** - C_8H_{17}; **41** - C_9H_{19}

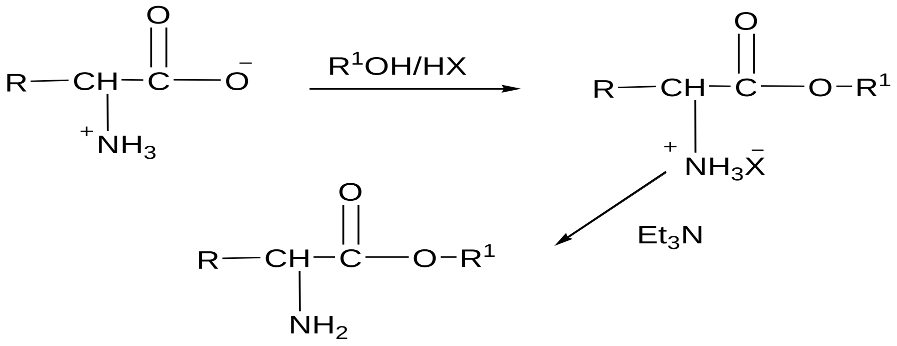
Сүрөт 1. Аминокислоталардын синтезделген эфирлери.

Аминокислоталардын эфирлерин хлордуу жана бромдуу суутектин катышуусунда синтездөө

Бизге белгилуу классикалык метод менен аминокислоталардын эфирлеринин алууда аминокислоталар менен спирттерди газ абалындагы

хлордуу суутектин катышуусунда этерификация реакциясынын негизинде жүргүзүлдү.

Аминокислоталар менен спирттердин хлордуу жана бромдуу суутектин катышуусунун этерификация реакциясынын механизмин төмөнкүдөй көрсөтсө болот:



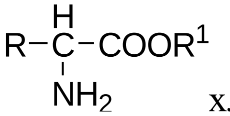
R = CH_3, $(CH_3)_2CH$; $HOOC(CH_2)_2$; $HSCH_2$; $CH_3S(CH_2)_2$

$R^1 = C_3H_7 \cdot C_9H_{19}$ X = Cl, Br

Схема 1

Схема 1 – Аминокислоталардын эфирлерин хлордуу жана бромдуу суутектин катышуусунда синтездөө.

Монокарбон, кукурт кармаган аминокислоталар менен бир атомдуу спирттердин ($C_3H_7 – C_9H_{19}$) жана алардын изомерлеринин хлордуу суутектин катышуусунда синтез жүргүзүлүп жаңы кошулмалар алынды (схема 1, табл. 1, 2). Табл.1 де L- лейцин жана L- аланининдин хлордуу суутектин катышуусунда спирттер менен этерификациянын продукталарынын чыгышы жана реакция убактысы келтирилген.

Таблица 1 – L- лейцин жана L- аланиндин  хлордуу суутектин катышуусундагы эфирлеринин чыгуусу жана реакциянын жүрүү убактысы

№	R	R^1	Убакты-сы, саат	Чыгышы, %	Брутто-формула
1	$(CH_3)_2CHCH_2$	C_3H_7	2,50	84	$C_8H_{17}NO_2$
3	$(CH_3)_2CHCH_2$	C_4H_9	3,00	83	$C_9H_{19}NO_2$
5	$(CH_3)_2CHCH_2$	C_5H_{11}	3,20	80	$C_{10}H_{21}NO_2$
7	$(CH_3)_2CHCH_2$	C_6H_{13}	3,40	78	$C_{11}H_{23}NO_2$
8	$(CH_3)_2CHCH_2$	C_7H_{15}	4,00	77	$C_{12}H_{25}NO_2$
9	$(CH_3)_2CHCH_2$	C_8H_{17}	4,30	76	$C_{13}H_{27}NO_2$
11	CH_3	C_3H_7	2,0	86	$C_6H_{14}NO_2$

13	CH_3	C_4H_9	2,30	84	$C_7H_{16}NO_2$
15	CH_3	C_5H_{11}	2,50	82	$C_7H_{16}NO_2$
17	CH_3	C_6H_{13}	3,30	81	$C_9H_{20}NO_2$
18	CH_3	C_7H_{15}	3,10	79	$C_{10}H_{22}NO_2$
19	CH_3	C_8H_{17}	4,10	78	$C_{11}H_{24}NO_2$
20	CH_3	C_9H_{19}	4,20	77	$C_{12}H_{26}NO_2$

Мисалы аланиндин пропил эфиринин синтезин жүргүзүү үчүн кислота менен спирт 1:3 катышта болуп 2 саатка созулуп, продуктынын чыгышы - 86 %, амил эфириники – 2,5 саатка, чыгышы – 82% , ал эми нонилдики- 4,2 саатка созулуп чыгышы 77% болду. Жогорудагы жол менен лейцин, цистеин, метиониндин эфирлери алынды (табл1).

Жогорудагы синтездөө методтунун жыйынтыгы менен L-цистеин жана L-метиониндин жаны кошулмалары алынды (табл.2.).

$$RS\text{-}(CH_2)n\text{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}\text{——}COOR^1$$

Таблица.2 – L- цистеин жана L-метиониндин хлордуу суутектин катышуусундагы эфирлеринин чыгуусу жана реакциянын жүрүү убактысы

№	R^1	R	n	Убак-тысы, саат	Чыгышы, %	Брутто - формула
22	CH_3	C_3H_7	2	2,50	80	$C_8H_{17}NO_2S$
24	CH_3	C_4H_9	2	3,10	78	$C_9H_{19}NO_2S$
26	CH_3	C_5H_{11}	2	3,00	78	$C_{10}H_{21}NO_2S$
28	CH_3	C_6H_{13}	2	3,30	76	$C_{11}H_{23}NO_2S$
29	CH_3	C_7H_{15}	2	3,50	75	$C_{12}H_{25}NO_2S$
30	CH_3	C_8H_{17}	2	4,60	74	$C_{13}H_{27}NO_2S$
31	CH_3	C_9H_{19}	2	4,75	73	$C_{14}H_{29}NO_2S$
32	H	C_3H_7	1	2,30	82	$C_6H_{13}NO_2S$
34	H	C_4H_9	1	2,50	81	$C_7H_{15}NO_2S$
36	H	C_5H_{11}	1	3,10	77	$C_8H_{17}NO_2S$
38	H	C_6H_{13}	1	3,20	76	$C_9H_{19}NO_2S$
39	H	C_7H_{15}	1	3,40	75	$C_{10}H_{21}NO_2S$
40	H	C_8H_{17}	1	4,00	74	$C_{11}H_{23}NO_2S$
41	H	C_9H_{19}	1	4,50	75	$C_{12}H_{25}NO_2S$

Аминокислоталардын эфирлеринин синтездөөдө продуктынын чыгышын жогорулатуу максатында ыңгайлуу жол менен биринчи жолу бромдуу суутек катализатор катарында колдонулду. Мында гидробромидди

байланыштырууда күчтүү негиздин ордуна бикарбонат натрий колдонулду (схема 1, табл.3 ,4).

Изилдөөлөр көрсөткөндөй, эфирлердин жогорку чыгуусу аланин менен абсолюттук амил спиртинин 1:3 катышта алынганда андан ары бикарбонат натрийди кошкондо чыгуусу 88-89 %. Процессти жүргүзүүнүн оптималдуу температурасы- 130-139 ^{0}C, синтездөө убактысы – 1,30 саат, чөйрөсү- рН 8 болду.

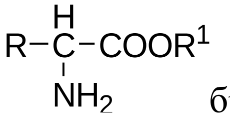


Таблица 3 - L- лейциндин жана L-аланиндин бромдуу суутектин катышуусунда эфирлеринин чыгуусу жана реакциянын жүрүү убактысы

№	R	R^1	Убакты-сы, саат	Чыгышы, %	Брутто-формула
5	$(CH_3)_2CHCH_2$	C_5H_{11}	2,20	88	$C_{10}H_{21}NO_2$
7	$(CH_3)_2CHCH_2$	C_6H_{13}	2,30	87	$C_{11}H_{23}NO_2$
9	$(CH_3)_2CHCH_2$	C_8H_{17}	2,50	83	$C_{13}H_{27}NO_2$
10	$(CH_3)_2CHCH_2$	C_9H_{19}	3,0	80	$C_{14}H_{29}NO_2$
15	CH_3	C_5H_{11}	1,30	88	$C_8H_{18}NO_2$
19	CH_3	C_8H_{17}	2,30	85	$C_{11}H_{24}NO_2$
20	CH_3	C_9H_{19}	2,55	82	$C_{12}H_{26}NO_2$

Эфирлердин чыгуусунун жогорулашы газ абалындагы бромдуу суутекти колдонгондо, биздин көз караш боюнча HBr спирт чөйрөсүндө эрүүсү HCI салыштырганда жогору болгондугу менен түшүндүрүлөт. Ушундай эле окшош жыйынтыкты башка аминокислоталардын эфирлерин алууда да көрсөттү (табл.4)

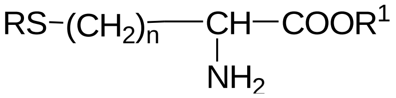


Таблица 4 - L- метионин жана L-цистеиндин бромдуу суутектин катышуусунда эфирлеринин чыгуусу жана реакциянын жүрүү убактысы

№	R	R^1	n	Убакты-сы, саат	Чыгышы, %	Брутто-формула
26	C_5H_{11}	CH_3	2	2,4	87	$C_{10}H_{21}NO_2S$
28	C_6H_{13}	CH_3	2	2,3	86	$C_{11}H_{23}NO_2S$
29	C_7H_{15}	CH_3	2	3,1	83	$C_{12}H_{23}NO_2$ S
30	C_8H_{17}	CH_3	2	3,5	81	$C_{13}H_{27}NO_2S$
31	C_9H_{19}	CH_3	2	3,5	78	$C_{14}H_{29}NO_2S$
36	C_5H_{11}	H	1	2,2	88	$C_8H_{77}NO_2S$

38	C_6H_{13}	H	1	2,4	87	$C_9H_{19}NO_2S$
39	C_7H_{15}	H	1	3,0	3,0	$C_{10}H_{21}NO_2S$
40	C_8H_{17}	H	1	3,3	84	$C_{11}H_{23}NO_2S$
41	C_9H_{19}	H	1	3,0	80	$C_{12}H_{25}NO_2S$

Эксперименттик көрсөткүч газ абалындагы галогенсуутектердин активдүүлүгү алардын концентрацияланган эритмелерине караганда жогору болот. Себеби, этерификация реакциясын негизинде кислотанын эритмесинде, эфирлердин гидролиз жүрүп тең салмактуулук баштапкы заттарды коздой жылат да эфирлердин чыгуу прдуктысы азаят.

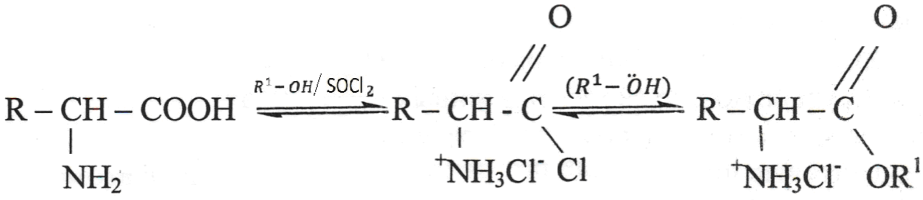
Эфирлердин чыгуусунун жогорулашы газ абалындагы бромдуу суутекти колдонгондо, биздин көз караш боюнча HBr спирт чөйрөсүндө эрүүсү HCI салыштырганда жогору болгондугу менен түшүндүрүлөт

Монокарбон жана күкүрт кармаган аминокислотанын эфирлерин хлордуу тионилдин катышуусунда алуу

Сунушталган кийинки методдо муздатылган (-5°-10°C) спирт жана хлордуу тионилдин аралашмасын тездик менен тынымсыз аралаштыруу менен аминокислотанын кристалдарынын көпчүлүк бөлүгү эригенче жүргүзүлөт.

Андан кийинки ыкманы бөлмө температурасында же ысылытуу жолу менен жүргүзсө болот. Алынган продуктынын чыгышы жана реакциянын жүрүшүнө кеткен убакыт схема 2, таблицада 3 көрсөтүлгөн.

Окшош жыйынтыкты башка кошулмаларды алууда да көрсөттү.



R= CH_3, $(CH_3)_2CHCH_2$; $HSCH_2$; $CH_3S(CH_2)_n$

$R^1 = C_3H_7 – C_5H_{11}$

Схема 2 - Аминокислоталардын эфирлерин хлордуу тионилдин катышуусунда синтездөө

Хлордуу тионилди колдонууда жогорудагы катализаторлорлор менен салыштырганда кошумча алынган продуктылар оной жок кылынат, бирок бул көпөгөн ыңгайсыздыкты алып келет - реакция тез жүргөндүктөн дайыма

муздатурууну талап кылгандыктан технологиялык жактан ыңгайсыздыкты алып келгендиктен керек эместиги аныктады.

Негизинен белгилеш керек, тионилхлорид аминокислота менен спирттердин реакциясында каталитикалык таасирин тийгизип, реакция тең салмакты продуктынын чыгышы жагын көздөй жылат, жыйынтыгында реакциянын жөндөмдүүлүгүн жогорулатат.

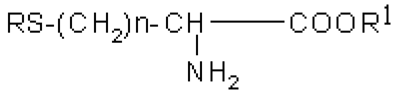


Таблица 5 - L- метионин жана L- цистеиндин хлордуу тионилдин катышуусундагы эфирлеринин чыгышы жана реакциянын жүрүү убактысы

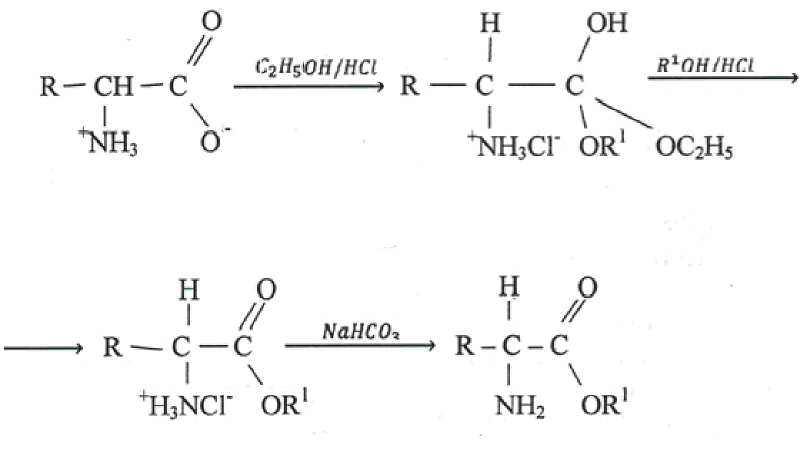
№	R	R^1	n	Реакциянынын температурасы ^0C	Убакты-сы, саат	Чыгышы, %
22	$CH_3S(CH_2)$	C_3H_7	2	25	22,0	72
23	$CH_3S(CH_2)$	C_3H_7 - изо	2	39	3,0	80
26	$CH_3S(CH_2)$	C_5H_{11}	2	25	23,0	70
27	$CH_3S(CH_2)$	C_5H_{11} - изо	2	56	4,0	78
31	$HSCH_2$	C_3H_7	1	25	21,5	73
32	$HSCH_2$	C_3H_7 - изо	1	39	2,5	82
33	$HSCH_2$	C_4H_9	1	25	21,0	72
34	$HSCH_2$	C_4H_9 - изо	1	54	3,0	78
35	$HSCH_2$	C_5H_{11}	1	25	22,0	76
36	$HSCH_2$	C_5H_{11}- изо	1	56	3,5	80

Переэтерификация жолу менен жогорку молекулалуу аминокислоталардын эфирлерин алуу

Жогорку молекуладагы аминокислоталардын эфирлерин синтездөөдөгү кыйынчылыктарды эске алуу менен реакция женилирээк жүрүш үчүн аминокислоталардын төмөнкү молекуладагы гидрохлорид эфирлерине жогорку молекуладагы (C_6H_{13} – C_9H_{19}) спирттерди хлордуу суутектин катышуусунда ысытуу менен переэтерификация жолу иштелип чыкты.

Бул жалпы белгилүү методко (табл.1). салыштырганда алынган продуктынын чыгышын жогорулатууга алып келет.

Переэтерификация реакциясынын жалпы схемасы 3 көрсөтүлгөн.

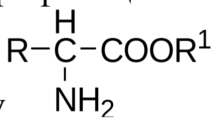


$R = CH_3$, $CH_3)_2CHCH_2$; $HOOC(CH_2)_n$; $HSCH_2$; $CH_3S(CH_2)_n$

$n = 1,2$

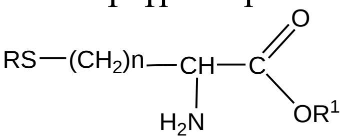
$R^1 = C_6H_{13} – C_9H_{19}$

Схема 3 - Аминокислоталардын эфирлерин переэтерификациялоо жолу менен синтездеп алуу

Таблица 6 - L-лейцин жана L-аланиндин жогорку ($C_6H_{13} – C_9H_{19}$) эфирлерин переэтерификация жолу менен алуусунун убактысы жана продутысынын  чыгуусу

№	R^1	R	Убактысы, саат.	Чыгышы, %	Кошулмалар
7	C_6H_{13}	$(CH_3)_2CHCH_2$	2,36	86	$C_{11}H_{23}NO_2$
8	C_7H_{15}	$(CH_3)_2CHCH_2$	2,44	85	$C_{12}H_{25}NO_2$
9	C_8H_{17}	$(CH_3)_2CHCH_2$	2,50	84	$C_{13}H_{27}NO_2$
10	C_9H_{19}	$(CH_3)_2CHCH_2$	3,20	82	$C_{14}H_{29}NO_2$
17	C_6H_{13}	CH_3	2,20	88	$C_9H_{20}NO_2$
18	C_7H_{15}	CH_3	2,30	87	$C_{10}H_{22}NO_2$
19	C_8H_{17}	CH_3	2,46	86	$C_{11}H_{24}NO_2$
20	C_9H_{19}	CH_3	2,58	83	$C_{12}H_{26}NO_2$

L- аланиндин гептил спирти менен хлордуу суутектин катышуусундагы реакция 3 саат ысытуудан кийин аланиндин гептил эфиринин чыгышы 75% болду. Ал эми L- аланиндин гидрохлоридинин этил эфиринин гептил спирти менен болгон реакциясы 1,5 саатка созулуп продуктынын чыгышы 6-8% жогорулады (схема 3 , табл. 6,7).

Таблица 7 - Күкүрт кармаган L-аминокислоталардын эфирлеринин (C_6H_{13} – C_9H_{19})  переэтерификация реакциясындагы убактысы жана чыгуу продуктысы

№	R^1	R	n	Реакциянын температурасы, ^0C	Убактысы, саат	Чыгышы, %	Кошулмалар
28	C_6H_{13}	CH_3	2	155	2,30	86	$C_{11}H_{23}NO_2S$
29	C_7H_{15}	CH_3	2	176	2,6	84	$C_{12}H_{25}NO_2S$
30	C_8H_{17}	CH_3	2	195	2,7	81	$C_{13}H_{27}NO_2S$
31	C_9H_{19}	CH_3	2	215	2,5	78	$C_{14}H_{29}NO_2S$
38	C_6H_{13}	H	1	155	2,0	87	$C_9H_{19}NO_2S$
39	C_7H_{15}	H	1	176	2,5	85	$C_{10}H_{21}NO_2S$
40	C_8H_{17}	H	1	195	2,8	83	$C_{11}H_{23}NO_2S$
41	C_9H_{19}	H	1	215	3,0	80	$C_{12}H_{25}NO_2S$

Переэтерификация реакциясынын механизми жогорку молекуладагы спирттер (C_6H_{13} – C_9H_{19}) карбоксил группасына кошулуп ортолук аралыкты пайда кылып женил кетүүчү группаны кошуунун негизинде (C_2H_{5-}) хлордуу суутектин катышуусунда пайда болот.

Жогорудагы көрсөтүлгөн реакцияны изилдөөдөн төмөнкү молекуладагы хлоргидрат аминокислотанын эфирлерин жогорку молекуладагы спирттер (C_6H_{13} – C_9H_{19}) менен переэтерификацииялоо менен синтездөөнүн убактысы кыскарып, продуктынын чыгышы жогорулайт деген жыйынтык чыгарууга болот.

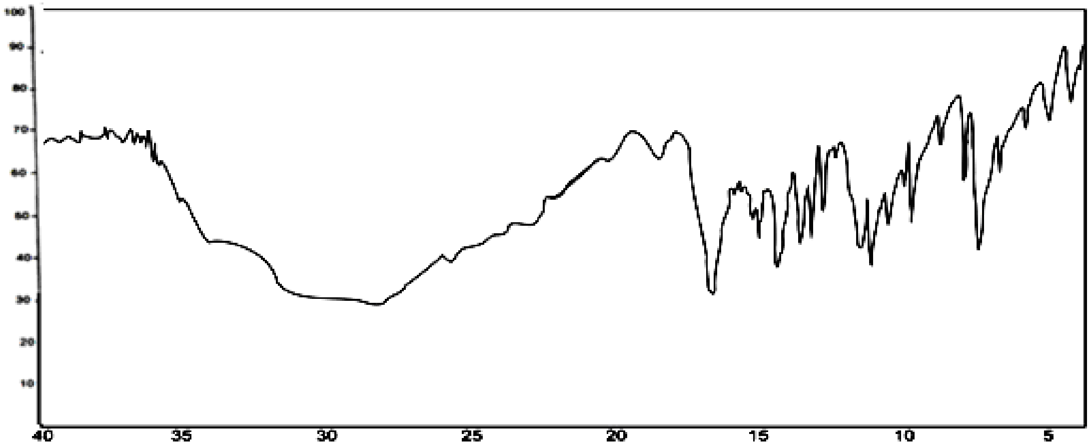
Аминокислотанын ордуна алардын төмөнкү молекуладагы хлоргидрат эфирлерин жогорку молекуладагы спирттер менен алмаштырууда, спирттер аз керектелип синтездөөнүн убактысы кыскарып, продуктынын чыгышы жогорулады (70-85%).

Аминокислоталардын эфирлеринин ИК – спектрдеги жутулуусу

Аминокислоталарынын эфирлеринин (пропилден – нонилге чейин) ИК спектринин жутулуусу түзүлүшүнө көз каранды, бирок алынган аминокислоталардын ИК спектринин жутулуусу кескин айырмаланат. Алынган аминокислоталарынын туундуларында татаал эфирлердин катышуусуна туура келе турган валенттик жана деформациялык байланыштардын жутулуусу CH- байланыштардын метил- жана метилен группаларынын 2970 -2988 $см^{-1}$ жана 1445-1300 $см^{-1}$ андан башка C-O- күчөтүлгөн жутулуусу эки областа биринчиси C-O- кабонил группасына 1200

– 1275 (күчөтүлгөн) жана экинчиси- 1000 - 1040 $см^{-1}$ (начар) C-O спирттик радикалга тиешелүү. Алифатикалык радикалда CH_2- группасынын санынын өсүшү менен 1040 $см^{-1}$ жутулуусу 3-8 $см^{-1}$ жогорку жыштыкты көздөй жылат. Спиртик радикалдын нормалдуу түзүлүшүнүн жутулуусунун жыштыгынын көрсөткүчү бутактанган түзүлүштөгү спиртердин жутулуусунун жыштыгынын көрсөткүчү бир аз гана айрымаланат.

ИК- спектрде лейцин жана аланиндин татаал эфирлеринин түзүлүшүн изилдөөдө 1735-1750 $см^{-1}$ валенттик жутулуу C=O группасына мүнөздүү, гидрохлориддерде - NH_3^+ жутулуусу 2900-3100 $см^{-1}$ (кенен тилке) жана CO- эки областа биринчиси CO- кабонил группасына 1000 - 1050 $см^{-1}$(начар) жана экинчиси 1200 - 1275 $см^{1}$ спиртик радикалдагы (күчөтүлгөн)жутулууларды көрсөтөт. NH_2 группасынын эркин түрдө валенттик жыштыгынын жутулуусу эркин түрдө 3400 $см^{-1}$көрсөтөт.


10^2 $см^{-1}$

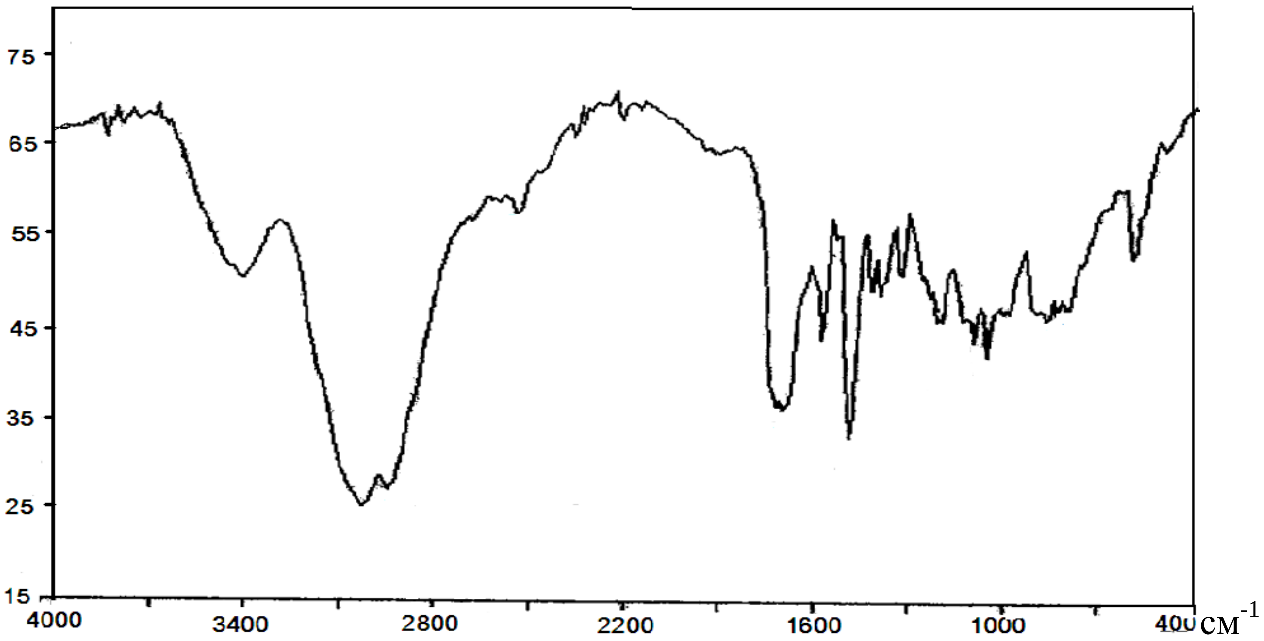
Сурөт 2. - Изопропиллейцининаттын ИК- спектри.

ИК- спектрдеги цистеиндеги HS – тиогруппасынын жутулуу областы 2590-2680 $см^{-1}$(начар) көрсөттү. Изилденүүчү цистеин эфирлериндеги 1735-1740 $см^{-1}$ областындагы валенттик жутулуу **C=O** группасына, ал эми гидрохлориддеринде 3030 $см^{-1}$ кенен тилкенин жутулуусу NH_3^+ гидрохлоридтерге мүнөздүү болуп, алгачкы алынган кислотадан айрымаланат.

Изилденуучу метиониндин эфирлеринин жутулуу областы бири-бирине окшош мүнөздө болуп алынган кислоталардан кескин айрымаланат..

Изилденуучу метиониндин эфирлеринин 1735–1750 $см^{–1}$ аралыктарындагы νC=O группасынын күчөтүлгөн жутулуусу татаал эфирлерге мүнөздүү.

Бардык алынган цистеин жана метиониндин эфирлеринин 1735–1750 $см^{–1}$ (күчөтүлгөн) областында жутулуу νC = O группасына мүнөздүү, 2900–3030 $см^{-1}$ (кенен) - NH_3^+ группасына, 3400 $см^{-1}$ жутулуу NH_2 группасына мүнөздүү. ИК- спектрдеги цистеин жана метиондеги эфирлериндеги - S – тио группасынын жутулуу областы 2590-2680 $см^{-1}$ өзгөрбөгөнүн көрсөттү



Сүрөт 3.- Октилцистеинаттын ИК- спектри .

Аминокислоталардын эфирлеринин биологиялык касиеттери

Изилденүүчү препараттардын бактерициддик активдүүлүгүн пробиркаларда эттин сорпосуна микроорганизмдердин тазасын өстүрөбүз.

Физиологиялык эритмелерде препарат менен суунун катышы төмөндөгүдөй даярдалды: 1: 10 – 1: 640 (табл. 8,9,10).

Изопропилаланинат препарат менен суунун катышы 1/80 болгондо жогорудагы бардык изилденүүчү микроорганизмдерден стфилококк жана грибоктун түрү Candida бактерицидтик, ал эми 1/10-1/40- бактериостатикалык таасирин тийгизип өсүүсүн токтотот (Candida башкасы).

Препараттын антимикробдук активдүүлүгү E. Coli1 1/10-1/40 жана микроорганизмдер себепкер болгон ооруунун түрү Candida 1/10-1/40 эритмелерде бактериостатикалык таасирин тийгизет (стафилококк жана кандидадан башкасы).

Препараттын антимикробдук активдүүлүгү таасири өзөчө E. Coli 0111 жана Shigella Sonnei карата ачык байкалат. Препарат амилаланинат 1/10 - 1/160 эритмелеринде сальмонелл, шигелл ичеги-карын таякчаларынын, ал эми кандид- 1/10 - 1/20 кийин өсүүлөрүн токтотот. Ал эми стафилококктор антимикробдук активдүүлүгүн көрсөтпөйт. Амилаланинат бактерициддик жана бактериостатикалык касиетин синегнойлук таякчага карата активдүүлүгү өтө суюлтулган эритмелерде да жогору экендиги байкалды. (табл. 8).

Таблица 8 - Изопропилаланинат жана амилаланинаттын минималдуу бактерицидтик концентрациясы

Штаммы микроорганизмов	Кошулмалар	
	Изопропилаланинат(12)	Амилаланинат(15)
Salmonella typhi abdom	1/20	1/80
Salmonella typhi murium	1/20	1/80
E Coli 0111	1/80	1/160
E Coli 0124	1/40	1/80
Shigella Sonnei	1/40	1/80
Shigella Flexneri	1/40	1/80
Staphy lococcus	_	_
Pseudomonas aeroginesa	1/20	1/80
Candidaa albicans	1/20	1/20

Изопропилметионинат 1/10-1/160 эритмесинде Флекснер, протеи вульгарис, клебсиелла жана цитробактериядан башкасы, бардык изилденүүчү микроорганизмдерде физиологиялык активдүү препарат болуп саналат (табл. 9).

Препараттын бактерицидик активдүүлүгүн изилдөөдөгү таасирин 1 : 10 - 1: 80 чейинки эритмелерде жүргүзүлдү. Препарат 1 / 40 чейинки эритмесинде S.t.abdom, S.t.murium, дизентерия Shigella Sonnei, Shigella Newcastla, коли-инфекциилар: E.Coli 0111, E.Coli 0124, Staphylococcus бактерияларынын өсүшүнүн зонасын көрсөтөт. Изилдөөнүн жыйынтыгы көрсөткөндөй препарат изопропилметионинат 1:10 – сальмонелл, шигелл, коли-инфекции, протея и стафилококктун, ал эми 1:20 – шигелл Ньюкастла жана стафилококктордун кийинки эритмелеринде өсүштөрүн токтотот.

Алынган маалыматтын негизинде препарат изопропилметионинаттын бактерициддик касиетин изилдөөдө 1/10 - 1/40 эритмесинде 1/10 бактерицидтик жана 1/20 бактеристатикалык активдүүлүгүн көрсөтөт. Препараттагы мындай таасирди сальмонелл, шигелл, коли-инфекциясы, протеи (Proteus Vulgaristен башкасы) ачык көрсөттү.

Изопропилметионинат физиологиялык активдүү препарат болуп саналат.

Таблица 9 - L-метиониндин эфирлеринин минималдуу бактерицидтик концентрациясы

Микроорганизм-дердин штамм-дары	Кошулмалар			
	Изопропилме-тионинат(23)	Бутилме-тионинат (24)	Амилме-тионинат (26)	Гексилметио-нинат(28)

Salmonella typhi abdom	1/40	1/40	1/80	1/160
Salmonella typhi murium	1/40	1/40	1/80	1/320
Shigella Sonnei	1/20	1/40	1/40	1/160
Shigella Newcastla	1/40	1/80	1/160	1/160
E. Coli 0111	1/20	1/40	1/80	1/80
E. Coli 0124	1/40	1/80	1/160	1/160
Proteus mirabilis	1/40	1/20	1/80	1/80
Proteus vulgaris	_	_	_	1/40
Staphy lococcus	1/40	1/80	1/80	1/160
Candida albicans	1/20	1/40	1/80	1/160

Препарат бутилметионинат сальмонелл, шигелл, ичеги таякчасы, стафилококктор и грибоктордун түрү Candidaнын жана дагы E. Coli, Proteus mirabilis 1/10 - 1/80 кийинки эритмелеринде өсүштөрүн токтотору аныкталды. Ал эми препарат Proteus Vulgaris карата антимикробдук таасирин көрсөтпөйт.

Амилметионинат 1/10 1/20, 1/80, 1/160 эритмесинде бактерицидтик касиетин жана 1/10 до 1/80 эритмесинде бактериостатикалык таасирин көрсөттү.

Ушундай эле препараттын бактерициддик таасирин айрыкча сальмонелл, шигелл, коли-инфекциясы, протеи (Pr.vulgaris башкасы) стафилококк, кандидага карата ачык байкалды.

Гексилметионинат 1/10- 1/320 эритмесинде сальмонелл, шигелл, ичеги таякчасында, стафилококк, Proteus mirabrabis жана грибоктун түрү Candidaнын 1/10- 1/320 кийинки эритмелеринде өсүштөрүн токтотот.

Препаратта мындай таасирди айрыкча сальмонелл, шигелл, коли-инфекциясы, протеи (Pr.vulgaristен башкасы) стафилококк, кандидага карата өзгөчө байкалды.

Бутилцистеинат препаратынын 1/10 - 1/40 суюлтулган нэритмелеринде изилдөө жүргүзүлдү. (табл.10).

Таблица 10 - L- цистеиндин эфирлеринин бактерицидтик минималдуу концентрациясы

Изилденүүчү микроорганизмдин культурасы	Кошулмалар		
	Бутил-цистеинат(34)	Амилцис-теинат(36)	Октилцис-теинат(40)
Salmonella typhi abdom	1/40	1/40	1/80
Salmonella typhi murium	1/40	1/80	1/80
Paratyphi B	не дейст.	1/80	1/80
Shigella Sonnei	1/20	1/80	1/80
Shigella Newcastla	1/40	1/80	1/80
Shigella Flexneri	1/40	1/40	
Proteus mirabilis	_	_	_
Proteus vulgaris	_	_	_
Staphylococcus spp	1/40	_	_
Klebsiella pneumonie	1/20	_	_
E Coli 0111	_	1/80	1/160
E Coli 0124	_	1/80	1/80
Pseudomonos aeroginoza	_	1/80	1/80
Citrobacter	_	1/80	-
Candida albicans	_		1/40

Алынган маалыматтардын негизинде бутилцистеинат1/10 - 1/80 чейинки эритмелеринде бактерицидтик. антимикробдук активдүүлүгүн көрсөтү(Proteus, E Coli, Pseudomonos aeroginoza, Citrobact, Candida albicans башкасы).

Амилцистеинаттын антимикробдук активдүүлүгүн изилдөөнүн негизинде препарат сальмонелл, шигелл, протеи жана стафилококко карата 1/10 - 1/80 чейинки эритмелеринде паратифоз, дизентериялык таякчалар жана цитробактериялардын өсүшүн, токтоторун көрсөттү деген жыйынтыка келдик (табл.10).

Октилцистеинаттын антимикробдук активдүүлүгүн изилдөөдө 1/10 - 1/160 суудагы эритмесинде бардык изилденүүчүнүн микроорганизмдеринин штаммдары: дизентерия Флекснера, протея вульгарис, клебсиелла жана цитробактерден башкасы, жогоруда аталган изилденүүчү штаммдардын микроорганизмдерине бактерициддик активдүүлүгүн көрсөтөт (табл.10).

Ошентип аминокислоталарынын эфирлеринин ичинен L- метиониндин эфирлеринен амилметионинат жана гексилметионинаттын антимикробдук активдүүлүгү жогору экендиги изилдөөлөрдөн байкалды.

Углеводородтук радикалдын спирттерде өсүшү менен антимикробдук активтүүлүгүнүн да өсөрүн изилдөөлөр көрсөттү.

Диизогептилглутамат препаратынынын уулуулугуна изилдөө жүргүзүүдө ден соолугу таза лабораториялык породасыз жаныбарлар (чычкандар, келемиштер,): ак келемишке пероралдык жол менен – $ЛД_{50}$ = 761 мг/кг; ак чычканга ички органдар аркылуу) $ЛД_{50}$ = 125мг/кг; ак келемишке вена кан тамырлары аркылуу - $ЛД_{50}$ = 136,4 мг/кг берилди.

Диизогептилглутамат уулуулугун изилдөөнүн жыйынтыгы көрсөткөндөй препарат биологиялык жактан активдүү уулуулугу жок гипотензивдик касиетке жана психотроптук активтүүлүктү көрсөткөн препараттарга кирип организмге – пероралдык, ички органдар жана вена кан тамырлар аркылуу берилет.

Бирдей эле убакта бутилцистеинаттын жана гексилметионинаттын уулуулугун изилдөөдө ак чычканга тажрыйба жүргүзүлдү. Алынган жыйынтык көрсөткөндөй гексилметионинаттын минималдык токсикалык дозасы 592 мг/кг салмактагы жаныбарга барабар. Орточо өлүмдүн дозасы - 790 мг/кг (630,5÷950,8 мг/кг), ал эми максималдык уулуулуктун дозасы 980 мг/кг салмактагы жаныбарга барабар. Минималдык уулуулуктун дозасы бутилцистеинаттыкы - 805,7 мг/кг, орточо өлүмдүн дозасы - 1047(810,5-1192,1 мг/кг), ал эми максималдык токсикалык доза-1210,4 мг/кг.

Алынган жыйынтык көрсөткөндөй жаңыдан алынган аминокислоталардын эфирлери уулуулугу аз кошулмаларга кирип антимикробдук жана нейрофизиологиялык активдүүлүктү көрсөттү, ошондуктан андан ары препараттардын дарылык катарында медицинада жана ветеринарияда колдонулуштарына изилдөө жүргүзүү болуп саналат.

Аминокислоталардын жана алардын эфирлеринин структурасы менен физикалык-химиялык касиеттери жана биологиялык активдүүлүгүнүн байланышын моделдештирүүнү изилдөөнүн жыйынтыктары

Кошулмалардын структурасы – активдүүлүк менен физикалык-химиялык касиеттерге жана биологиялык активдүүлүктөрүнө байланыштуулугу теориялык жактан изилдөөнүн туура келишин көрсөтөт.

Азыркы химиядагы негизги көйгөй молекулалардын химиялык жана физикалык-химиялык касиеттеринин маалыматын алууда, алардын түзүлүшүнө гана таянуу керек. Азыркы мезгилде мындай максатта түзүлүш - активдүүлүктүн байланыштарын моделдештирүүнүн ар түрдүү методдорунун ичинен топологиялык индекс методу негизги орунду ээлейт.

Топологиялык индекс (структура-дескрипторлор) атомдордун байланышы жөнүндөгү, структуралык группалар, алардын жайгашынын таасир этүүлөрү, андан башка көлөмү, формасы жөнүндөгү маалыматтарды берет. Көрсөтүгөн индекстердин жардамы аркылуу молекулалардын электрондук жана мейкиндиктик түзүлүшүнүн өзгөчөлүгүн баалоого болот.

Бардык аталган молекулардын мүнөздөмөлөрү физикалык-химиялык жана биологиялык касиеттери менен байланышкан.

Монокарбон жана кукурт кармаган аминокислоталардын эфирлеринин алардын физикалык-химиялык касиеттеринин өз ара дескриптордогу байланыштардын (корреляциялык) анализи

Биз синтездеген монокарбон жана күкүрт кармаган аминокислоталардын эфирлеринин физикалык-химиялык касиеттерин кенен изилдөө үчүн дескриптордун жардамы менен алардын физикалык-химиялык касиеттерин жаздыруу теоретикалык моделдештирүү үчүн чоң мааниге ээ. Кощумалардын физикалык-химиялык касиеттери менен дескриптордун ортосундагы байланышты бекемдөө жана бул касиеттерди жаздыруу менен алдын ала белгиленген касиеттери боюнча кошулмаларды алууга болот.

Төмөндөгү топологиялык индексти – молекулярдык топологиялык индекс (MTI), овалдуулук (Ovality), липофилдүүлүк (Log P), молярдуу рефракция (жарык нурларынын сынышы) (MR), Винердин индекси (көрсөткүчү) (WInd) карадык. Лейцин жана аланиндин туундуларынын мааниси (3 сүрөт), цистеин жана метиониндин эфирлериники (4 сүрөт), көрсөткүчтөрүнүн эсептөөлөрүн мааниси жана эксперименттин маанилери (реакциянын жүрүшүнө кеткен убакыт, продуктанын чыгышы, %) диссертациялык иште келтирилген. Бул жерде биз кош корреляциянын дискрипторлордогу изилдөөлөрү жана эксперименттик маанилерин талблицаларда келтирдик, лейцин менен аланиндин эфирлериники 11-таблицада, цистеин жана метиониндики - 12 таблицада берилген.

Бизди кызыктырган дескриптор менен эксперименттин чоңдуктарынын өз-ара байланыштары. Анализдин 11- таблицадагы маалыматынын негизинде жыйынтык чыгарууга болот, мында MTI, Log P, MR, Wind индекстери реакциянын жүрүү убактысы менен жакшы байланышат, мүмкүн алар заттардын параметрлери менен байланышын жазып реакциянын жөндөмдүүлүгүнө жооп бере алат. Андан сырткары көрсөткүчтөр өз-ара да жакшы байланышышат.

Монокарбон, күкүрт кармаган аминокислоттардын эфирлеринин физиологиялык активдүүлүгүнүн спектрлеринин алдын ала айтуусу. Бактериоцидтик активдүүлүгү

Синтезделген кошулмалардын – аланиндин (табл. 8), цистеиндин (табл.9), метиониндин (табл.10), эфирлеринин бактерицидтик жана бактериостатикалык активдүүлүгүнүн спектрлеринин алдын ала айтуусу берилген.

Кошулмалардын биологиялык активдүүлүгүн альтернативалуу туура тандоодо компьютердик программа кызмат кылат, алардын ичинен PASS

программасы структурасына карата биологиялык активдүүлүгүнө алдын ала маалымат берүүдөгү сунушталган ишенимдүү бирден-бир программа.

PASS программасы менен кошулмалардын биологиялык активтүүлүгүнүн спектринин комплекстүү фармакологиялык таасирин аныктайт. Жыйынтыгында кошулмалардын биологиялык активдүүлүгүнүн алдын ала маалыматына таянып PASS программасы биологиялык активдүүлүгүнүн спектрине, активдүүлүк түрүндө аныктоочу тизме көрсөтүлөт P_a – «активдүү болот», P_i – «активдүү болбойт» деп аныктайт.

Маалыматтын орточо тууралыгы 90% жогору. Дарылык препараттардын аналогун издегенде алынган кошулманын мааниси $P_a > 0.7$ алыш керек. Бирок сунушталган авторлордун программасына (Поройков В.В., ж.б. ХГС, 2014) караганда көптөгөн кошулмалардын ичинен "активдүүнү" тандап алуу, P_a, алынган кошулманын молекуласынын структурасынын окшоштугунун мүмкүндүгүн чагылдырат. Ошондуктан активдүү, бирок молекуланын түзүлүшүн тандоодо P_a, мааниси окууда түз байланыштын P_a маалыматтын төмөнкү маанисин $P_a < P_i$. бериши мүмкүн. Сан жагынан активдүүлүктүн мүнөздөмөсүнүн аныктамасы жок.

Биз физиологиялык таасирдүүлүктүн түрлөрүн изилдөөдө аланин (табл.11), цистеин (табл.12), метиониндеринин татаал эфирлерин (табл. 13), PASS программасынын жардамы менен алынган аминокислоталардын физиологиялык таасиринин спектри менен салыштырдык.

Аминокислоталардын эфирлеринин физиологиялык активдүүлүгү 11 - таблицадагы маалыматтардын негизинде алынган аминокислоталарга салыштырганда кескин айрымаланышат. Биологиялык эксперменттик изилдөө жүргүзүүдө (табл. 8.) амилаланинат (P_a = 0,313) жана изопропилаланинаттар (P_a = 0,374) антибактериялык активдүүлүгүн көрсөттү, бул маалыматты эксперимент бекемдейт.

Таблица 11 - Аланин, изопропилаланинат жана амилаланинаттардын физиологиялык таасирлерин PASS программасынын жардамы менен эсептөөлөрү

Pa > Pi фармакологиялык таасир этүүнүн мүмкүнчүлүтөрү					
Аланин		Амилаланинат		Изопропилаланинат	
0,907	Antiseborrheic	0,594	Vasodilator	0,560	Atherosclerosis Treatment
0,874	Alopecia treatment	0,488	Antibiotic	0,525	Antibiotic
0,855	Gaucher disease treatment	0,399	Spasmolytic	0,444	Antihyperlipo-proteinemic
0,824	Diamine	0,275	Non-steroidal	0,496	Vasodilator

	oxidase inhibitor		antiinflammato ryagent		
0,798	Sicklecell anemia treatment	0,313	Antibacterial	0,374	Antibacterial
0,788	Antiviral (Arbovirus)	0,272	Antiinflam-matory	0,317	Spasmolytic
0,757	Immunomo-dulator	0,307	Analgesic	0,207	Non-steroidal Antiinflamma-tory agent

Таблицада көрсөтүлгөндөй (табл.11) аминокислоталардын жана алардын эфирлеринин физиологиялык таасирлеринин маанилеринин көрсөткүчтөрү бири - биринен кескин айрымаланышат. Биологиялык изилдөөлөрдүн (табл.12) мурда жүргүзүлгөн жыйынтыгынын эсептөөлөрүн салыштыруу менен бутилцистеининат (P_a = 0,256, амилцистеининат (P_a = 0,285), октилцистеининат (P_a = 0,256) антибактерициддик касиетке ээ болуп, жыйынтыгы эсептөөлөр менен бекемделди.

Таблица 12 - Цистеин, бутилцистеининат, амилцистеининат жана октил-цистеининаттын физиологиялык активдүүлүгүн PASS программасынын жардамы менен эсептөөлөрүнүн жыйынтыгы

Pa > Pi - күтүлүүчү фармакологиялык таасирлери							
Цистеин		R = бутил		R = амил		R = октил	
0,913	Inflamma-tory Bowel disease treatment	0,665	Vasodilat or	0,642	Vasodilat or	0,665	Vaso-dilator
0,895	Antisebor-rheic	0,500	Antibiotic	0,524	Antibiotic	0,500	Anti-biotic
0,890	Antitoxic	0,373	Spasmolyt ic	0,436	Analgesic	0,373	Spasmo-lytic
0,882	Radiopro-tector	0,398	Analgesic	0,355	Spasmolyt ic	0,398	Anal-gesic
0,875	Chemopro -tective	0,293	Diuretic	0,315	Diuretic	0,293	Diuretic
0,841	Alopecia treatment	0,313	Vitamin	0,398	Cardiotoni c	0,313	Vitamin
0,841	Antianemi c	0,359	Cardiotoni c	0,285	Antibac-terial	0,359	Cardio-tonic
0,828	Antidote	0,256	Antibac-terial	0,230	Antihyper tensive	0,256	Antibac-terial

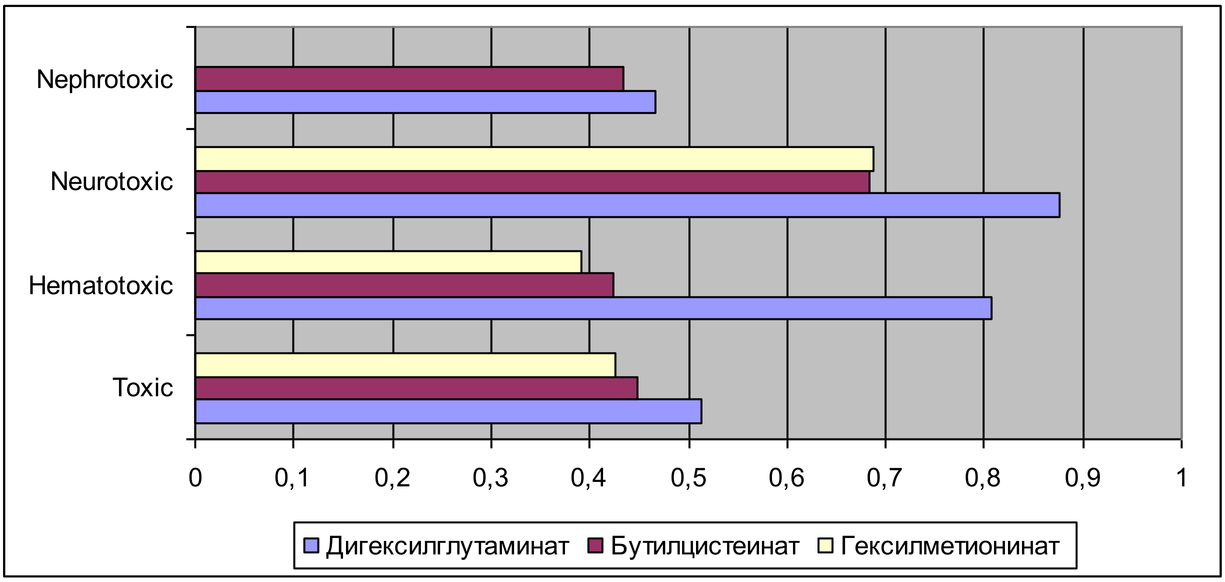
Таблица 13 – Метионин, изопропилметионинат, бутилметионинат, амилметионинат и гексилметионинаттын физиологиялык активдүүлүгүн PASS программасынын жардамы менен эсептөөлөрдүн жыйынтыгы

Метионин		R = изопропил		R = бутил		R = амил, гексил	
Күтүлүүчү фармакологиялык таасирлери Pa > Pi							
0,931	Myocardial ischemia treatment	0,560	Antibiotic	0,577	Antibiotic	0,610	Vas-dilat or
0,855	Antisebor-rheic	0,455	Atherosclero sis treatment	0,585	Vasodilat or	0,555	Anti-biotc
0,794	Antiviral (Arbovirus)	0,501	Vasodilator	0,516	Analgesic	0,487	Ana-gesic
0,792	Gastric secretion stimulant	0,329	Antihyper lipoproteine mic	0,344	Antibac-terial	0,316	Anti-bacte -rial

Изилдөөнүн эксперименттик жыйынтыгында бардык изилденүүчү кошулмалар бутилцистеинат, гексилметионинат уулуулугу жок кошулмаларга кирери аныкталды.

PASS программасынын менен алынган эфирлерди аминокислоталар менен салыштырууда пайда болгон кошумча жаңы таасирди жана уулуулукту PASS программасынын эсептөөлөрүнүн бекемделип, жыйынтыктары 6 сүрөттө берилген.

Изилденген кошулмалар - цистеин, бутилцистеинат и метионин, гексилметионинат уулуу кошулмаларга салыштырганда уулуулугу аз кошулмаларга кирери ($P_a<0,3$) диаграммадан көрүүгө болот. Бул кошулмалар структурасы боюнча нейротоксикалык (P_a~0,7) (Neurotoxic) касиетке ээ болору аныкталды.



Сүрөт 4. Аминокислоталардын эфирлеринин уулуулугу жана башка активдүүлүгү.

Кошулмалардын физиологиялык активдүүлүгүн уулуулугун жана башка кошумча таасирлерин эсептөөлөрдүн негизинде синтез жүргүзүлбөстөн эле изилденүүчү кошулмалардын активдүүлүгүн алдын ала айтууга болот. Бул бизге материалдык, энергетикалык жана убакыттын чыгымын үнөмдөйт.

Мына ошондуктан жогорудагы көрсөтүлгөн эсептөөлөрдүн эксперменттик маалыматтардын жыйынтыктарын салыштыруу менен төмөндөгүдөй жыйынтыкка келдик:

1. Эркин түрүндөгү аминокислоталар менен алардын эфирлеринин физиологиялык таасири өзгөчө кескин айрымаланышат.
2. Эксперменттик изилденген бардык кошулмалардын антибактериалдык активтүүлүгү PASS программасынын эсептөөлөрү менен бекемделди.
3. Изилденүүчү аминокислоталардын эфирлери уулуулугу жок кошулмаларга кирери эксперменттик жана эсептөөлөр менен бекемделди.
4. Антибактериалдык активдүүлүктөн сырткары аминокислоталардын эфирлери башка физиологиялык активдүүлүктү көрсөтөрү аныкталды, алар аныкталган активдүүлүк боюнча кошумча изилдөө жургүзүлүшү мүмкүн.

Аминокислоталарынын эфирлеринин физизиологялык таасирининин спектрлеринин маалыматтары. Нейрофизиологиялык активдүүлүгү

Биз тарабынан (Бакасова З.Б., Джусупова К.А., 1980) L- глутамин кислотасынын диэфирлери борбордук нерв системасынын электрдик активдүүлүгүнүн нейрондоруна таасирин тийгизип – нейрофизиологиялык активдүүлүктү көрсөтө тургандыгы эксперментик изилдөө менен аныкталган.

Изилдөөнүн жыйынтыгы 16 - таблицада берилген.

Экспермент көрсөткөн жыйынтыктын негизинде глутамин кислотасы борбордук нерв системасынын нейрондорунун электрдик активдүүлүгүнүн дүүлүктүрүүчү таасирин тийгизери, адабий маалымааттарга туура келет.

Ал эми синтезделген -дипропил, диамил, дигексил, диоктил, динонил глутамин кислотасынын эфирлери 10^{-6} – 10^{-3}М эритмеде дүүлүгүүнү токтотуучу касиетти көрсөтөт**.**

Таблица 14 - L- глутамин кислотасыын диэфирлеринин нейрофизиологиялык активдүүлүгү

R	Концентрациясы	
	Дүүлүктүрүүчү	Дүүлүгүүнү токтотуучу
$C_5H_9NO_4$	10^{-6}, 10^{-5}	-
C_2H_5	10^{-4}	10^{-5}, 10^{-4}, 10^{-3}

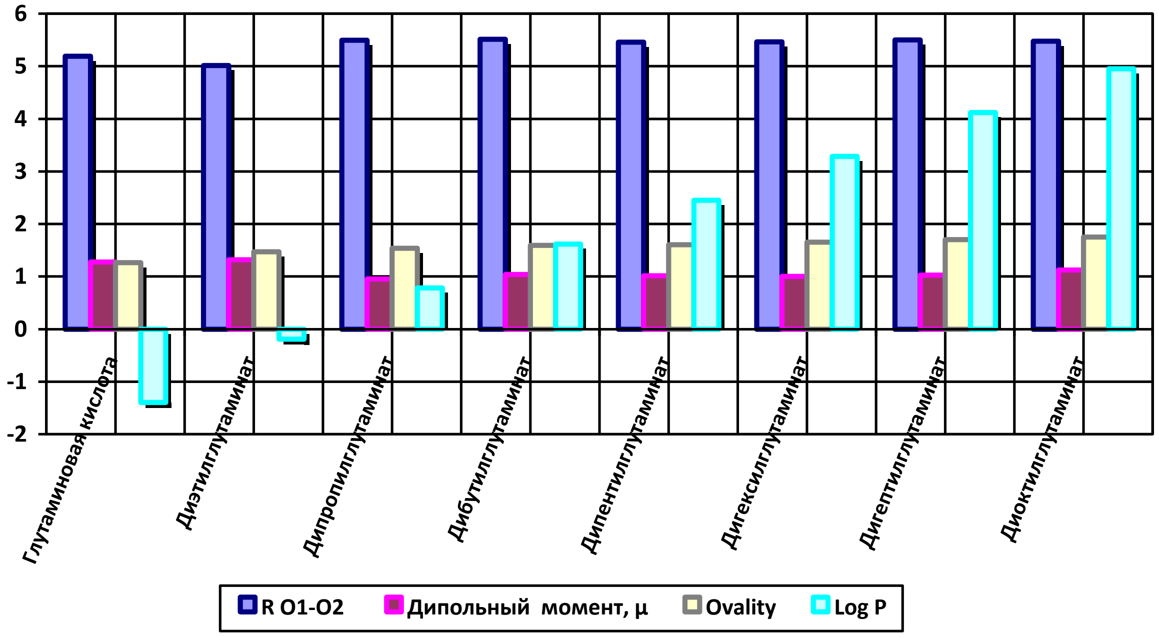
C_3H_7	10^{-5}	10^{-4}, 10^{-3}
C_5H_{11}	10^{-5}	10^{-4}, 10^{-3}
C_6H_{13}	10^{-5}	10^{-4}, 10^{-3}
C_7H_{15}	10^{-4}	10^{-5}, 10^{-4}, 10^{-3}
C_7H_{15} изо	10^{-4}	10^{-6}, 10^{-5}
C_8H_{17}	10^{-4}	10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}, 10^{-3}
C_9H_{19}	-	10^{-6}

Биз квантохимиялык эсептөөлөр менен программа MP3 жардамы менен глутамин кислотасынын жана анын диэфирлеринин толук оптималдуулугунун геометриясына глутамат сайтынын комплементардуулугуна баа берилди.

Биз глутамин кислотасы жана анын диэфирлеринин кислороддун атомдорунун ортосундагы аралыкты ($R_{O\text{-}O}$ (Å), диполдук моментти (μ), глутамат рецептору менен байланыштыруучу жоопкерчилик, стерикалык (Ovality) жана липофилдик-гидрофилдик факторлорду (Log P) байланыштырууда негизги ролду ойношу мүмкүн.

Дескриптордогу алынган анализдин негизинде жана аны нейрофизиологиялык активтүүлүгүнүн көрсөткүчү менен салыштырууда нейрофизиологиялык тормоздоочу таасири кошулманын липофилдүүлүгүнүн маанисин жана эфирдеги спирттик радикалдын өсүштөрүнө байланыштуу болот деп жыйынтык чыгарууга болот.

Глутамин кислотасынын мааниси LogP = -1,3947 (гидрофилдик) – дүүлүктүрүүчү касиетке, ал эми анын эфирлериники – LogP диэтилглутамат -0,1923 диоктилглутамат +4,9529, LogP = 1,3947 заряд терстен (-) оңго (+) өсүшү спирттик чынжырдагы радикалдын өсүшү липофилдик касиетинин өсүшүнө алып келет (сүрөт 6**)**.



Сүрөт 6. Глутамин кислотасы жана анын эфирлеринин молекулаларынын диполдук моменти, овалдуулугу (Ovality) жана липофилдигинин Log P, кислороддун ортосундагы аралыктарынын графиги.

Башка эфирлердин мүнөздөмөсүнүн (кычкылтектин атомдорунун ортосундагы аралык, диполдук момент, стерикалык факторлор) глутамин кислотасы менен салыштырганда Log P мааниси чоң салым кошо алат. Ар бирин изилдөөдө суроону чечүүдө докинга методдун колдонууну ойлонуу керек.

ЖЫЙЫНТЫГЫ

1. Этерификация жана переэтерификация реакциясынын негизинде монокарбон, күкүрт кармаган аминокислоталардын бир атомдуу спирттер жана алардын изомерлеринин HCl, HBr,$SOCl_2$ катышуусунда эфирлери алынды. Бромдуу суутектин катышуусунда лабораторияда эфирлерди алуунун убактысы кыскарып, продуктанын чыгуусу жогорулайт, жыйынтыгында эң ыңгайлуу лабораториялык жол менен алуунун методикасы сунушталды.
2. Алынган аминокислоталардын эфирлеринин жана туздарынын касиеттери химиялык жана физика-химиялык анализдин методунун жардамы менен аныкталды. Алардын физико-химиялык касиеттери аныкталды: элементтик составы, салыштырма массасы, айлануу бурчу, сынуу көрсөткүчү, эрүү температурасы, сууда жана органикалык эриткичтерде эригичтиги аныкталды.

3. Биринчи жолу синтезделген аминокислоталардын эфирлеринин бактктериоциддик активдүүлүгү изилденди. Углеводороддук радикалдын өсүшү менен монокарбон жана күкүрт кармаган эфирлердин антимикробдук активдүүлүгү өсөт.
4. Биринчи жолу биологиялык изилдөөнүн негизинде диизогептилглутаматтын нейрофизиологиялык активдүүлүгүнө изилдөө жүргүзүлдү. Жыйынтыгында диизогептилглутамат борбордук нерв системасынын нейрондорунун электрдик активдүүлүгүн токтотуучу, ал эми глутамин кислотасы дүүлүктүрүүчү касиетке ээ болоору аныкталы.
5. Монокарбон, күкүрт кармаган аминокислоталардын жогорку эфирлеринин (C_5 - C_6) биологиялык активдүүлүгүн изилдөөдө уулуулугу да изилденди. Алынган бирикмелер уулуулугу аз кошулмалардын катарына кирүү менен медицинада, ветеринарияда, колдонууга болот.
6. Синтезделген монокарбон, күкүрт кармаган аминокислоталардын эфирлеринин биологиялык изилдөөлөрүнүн жыйынтыгы эсептөөлөр менен бекемделди. Андан башка изилденген кошулмалар PASS программасынын эсептөөлөрү менен кан тамырлады кеңейтүүчү (Vasodilator) активдүүлүккө кирери байкалды.
7. Эфирлердин нейрофизиологиялык активдүүлүгүнө электрондук топологиялык дискрипторду колдонуу менен теориялык моделдештирүү жүргүзүлдү.
8. Монокарбон күкүрт кармаган жогорку молекуладагы аминокислоталарынын эфирлери (C_5 - C_6) – уулуулугу аз кошулмаларга кирери PASS программасынын эсептөөлөрү менен аныкталды, ошондой эле нейро -, гемато- уулуулук касиеттерге ээ болушу мүмкүн.

Изилдөөнүн негизги жыйынтыктары төмөнкү илимий эмгектерде чагылдырылды:

1. **Джусупова, К.А.** Синтез эфиров L– аланина и изучение их биологических свойств [Текст] / К. А. Джусупова. // Известия АН Республики Казахстан. - Алма-Ата, 2007. – С. 91-93.
2. **Джусупова, К.А.** Изучение реакции эфиров метионина [Текст] / К.А.Джусупова. // Вестник Тадж. техн. ун-та. – 2011. - 3(15). – С.16 -18.
3. **Джусупова,** К.А. Синтез эфиров L-аминокислот и их биологические свойства [Текст] / К.А.Джусупова // Сб. ТалГУ. – Б., 2005. – С. 175-179.
4. **Джусупова, К.А.** Этерификация эфиров лейцина [Текст] / К.А.Джусупова // Сб. Межд. конф. Новые химические технологии: производство и применение. – Пенза, 2011. – С.153.

5. **Джусупова, К.А.** Бутилцистеинат, проявляющий антимикробную активность [Текст] / К.А. Джусупова, З.Б. Бакасова // Патент КР № 980011.1, полож. реш. 1998.
6. **Джусупова, К.А.** Изучение реакции эфиров лейцина [Текст] / К.А.Джусупова //Вест.Жалалабад. 2009. – С. 117-119.
7. **Джусупова, К.А.** ИК - спектры поглощения эфиров серосодержащих аминокислот [Текст] / К.А.Джусупова // Сб. мат. научно - прак. конф. 10-летию ТалГУ. – 2010. – С. 97-100.
8. **Джусупова, К.А.** Методика синтеза эфиров серосодержащих аминокислот [.екст] / К.А. Джусупова, К.К. Эрназаров //Известия НАН Республики Казахстан. №1, 2014. – С.39-42.
9. **Джусупова, К.А.** Переэтерификация эфиров метионина и изучение их биологической активности [Текст] / К.А.Джусупова // Наука и новые технологии. – 2010. - № 4. – С. 106 -107.
10. **Джусупова, К.А.** Синтез эфиров метионина [Текст] / К.А. Джусупова., З.Б. Бакасова // Проблемы и перспективы развития химии и химической технологии в Кыргызстане. - Бишкек: Илим, 2001. - С. 125-129.
11. **Джусупова, К.А.** Сложные эфиры L – лейцина [Текст] / Джусупова К.А., З.Б. Бакасова, // Проблемы и перспективы развития химии и химической технологии в Кыргызстане. – **Бишкек: Илим**, 2002. – С.77-79.
12. **Джусупова, К.А.** Сложные эфиры цистенина [Текст] / К.А.Джусупова //Вестник КГПУ им. Арабаева. - Бишкек, 2004. - С. 317-320.
13. **Джусупова, К.А.** Бактерицидное действие эфиров серосодержащих аминокислот [Текст] / К.А. Джусупова, А.З. Джуманазарова // Вторая межд. научно-практ. конф. «Проблемы устойчивого развития производства пищевых продуктов в Центральной Азии». - Душанбе. – 2013. – С. 129 -133.
14. **Джусупова, К.А.** Бактерицидное действие эфиров моноамино-монокарбоновых кислот [Текст] / К.А. Джусупова, А.З. Джуманазарова // Известия Ош ТУ. – 2013. - №2. - С. 32-36.
15. **Джусупова, К.А**. Взаимодействие лейцина с нониловыми спиртами. [Текст] / К.А. Джусупова, А.З. Джуманазарова // Вестник ЖАГУ – 2013. - №1 (27) 2б. - С. 244 – 246.
16. **Джусупова, К.А**. Изучение свойств эфиров L-цистеина [Текст] / К.А. Джусупова, З.Б. Бакасова // Сб., науч, труд, посв, ИХ и ХТ НАН КР, 1998. – С. 39.
17. **Джусупова, К.А.** Изучение физико-химических свойств эфиров лейцина [Текст] / К.А.Джусупова // Изв. ВУЗов. – 2010. - №3. – С. 82-84.
18. **Джусупова, К.А.** Синтез и изучение свойств эфиров L- цистеина. [Текст] / К.А. Джусупова., З.Б. Бакасова // Вест. КГПУ. - Сер.3, Химия, Биология. – Бишкек. -2000. - С. 77-80.

19. **Джусупова, К.А.** Синтез гидрохлоридов эфиров моноаминомоно-карбоновых кислот [Текст] / К.А.Джусупова // Сб. ТалГУ. - 2010. – С. 67-69.
20. **Джусупова, К.А.** Синтез хлоргидратов эфиров L-аланина [Текст] / К.А. Джусупова // Вест. Ош ГУ, 2007.- С. 100.
21. **Джусупова, К.А.** Синтез хлоргидратов эфиров пропилового и изобутилового эфира L-аланина [Текст] / К.А. Джусупова // Сб. науч. труд. ТалГУ. – Бишкек. -2008. – С. 19-23.
22. **Джусупова, К.А.** Синтез эфиров моноаминомонокарбоновых кислот в присутствии бромистого водорода. [Текст] / К.А. Джусупова // Вест. ОшГУ, 2009. - С. 15-17.
23. **Джусупова, К.А.** Синтез эфиров моноаминомонокарбоновых, моноамино-дикарбоновых, серосодержащих аминокислот и изучение их свойств [Текст]: монография / К.А. Джусупова. – Бишкек, 2010. – 111 С.
24. **Джусупова, К. А.** Синтез эфиров моноаминомонокарбоновых кислот в присутствии хлористого водорода [Текст] / К.А. Джусупова // Вест. ОшГУ, 2009. - С.13-15.
25. **Джусупова, К.А.** Биологическая активность серосодержащих аминокислот [Текст] / К.А. Джусупова // Сб. науч. труд. ТалГУ. - Бишкек, 2003 – С. 48-51.
26. Патент КР. Диизогептилглутамат, проявляющий нейролептическую активность. [Текст] / **К.А. Джусупова,** З.Б. Бакасова, Ч.К. Камчыбекова. - № 238, - Опуб. 30.12.97.
27. Патент КР. Изопрпилметионинат, проявляющий антимикробную активность. [Текст] / К.А. Джусупова, З.Б. Бакасова, Ж.А. Жекшеналиева № 1429, - Опуб. 29.02.2012.
28. Патент КР. Амилцистеинат, проявляющий антимикробную активность [Текст] **/ К.А.Джусупова,** З.Б. Бакасова, Г.А. Джумалиева и др. № 862, - Опуб. 26.02.06.
29. **Эрназаров, К. К.** Исследование корреляционных связей между физико-химическими параметрами сложных эфиров серосодержащих L-аминокислот и топологических индексов [Текст] / К.К. Эрназаров, К.А.Джусупова, А.З. Джуманазарова // Известия НАН Кыргызской Республики. -№3. 2013, - С. 38-43.
30. **Джуманазарова, А.З.** Эфиры моноаминомонокарбоновых и серосодержащих аминокислот: синтез и прогнозирование спектра физиологических эффектов [Текст] / А.З. Джуманазарова, К.А. Джусупова, Б.С. Садыбакасов и др. // в мат. V Межд. сем. по новым материалам и технологиям для промышленности, охраны окружающей среды и здоровья человека (НМТ-2013). – С.189-196.
31. **Джуманазарова, А.З.** Оценка реакционной способности сложных эфиров аминокислот с помощью дескрипторов [Текст] / А.З. Джуманазарова, К.К.

Эрназаров, К.А. Джусупова //Вест.НАН Респ. Казахстан. – № 1, 2014. – С. 47-53.

32. **Джусупова, К.А.** Корреляционные связи между физико-химическими параметрами сложных эфиров лейцина и топологических индексов [Текст] / К.А. Джусупова, А.З. Джуманазарова // Символ науки. Уфа, 2016. - часть 2. -№ 6. - С.15-18.
33. **Джусупова, К.А.** Синтез и изучение реакции эфиров цистеина и их свойств [Текст] / К.А.Джусупова, А.З Джуманазарова // Символ науки. - Уфа, 2016. -Часть 2. - № 6. - С. 12-15.
34. **Джусупова, К.А.** Синтез и механизм реакции этерификации лейцина в прсутствии хлористого и бромистого водорода [Текст] / К.А. Джусупова, А.З. Джуманазарова // Инновации в науке. –Новосибрск. - 2016. -№6 (55). 2 - С.150 -155.
35. **Джусупова, К.А.** Синтез эфиров метионина и цистеина в присутствии хлористого тионила [Текст] / К.А. Джусупова// Приволжский научный вестник. – Ижевск. – 2016. - № 8 (60). – С.32-34.
36. **Джусупова, К.А.** Бактерицидное действие эфиров метионина [Текст] / К.А. Джусупова // Приволжский научный вестник. – Ижевск. – 2016.- № 8 (60). – С.109-111.
37. **Джусупова, К.А.** Бактериоцидное действие эфиров аланина [Текст] / К.А.Джусупова // Сб. Теоретические и практические проблемы развития современной науки. - «НИЦ Апробация» Сб. мат. XI Междун. науч. практ. конф. Махачкала, июль. – 2016. – С.15-17.
38. **Джусупова, К.А.** Синтез и биологическая активность эфиров [Текст] / К.А. Джусупова. // Сб. XI Международная науч. практич. - Махачкала, июль. - 2016. – С. 12-15.
39. **Джусупова, К. А.** Синтез эфиров метионина из галогеноводородных солей аминокислот [Текст] / К.А. Джусупова // Изв.ВУЗов Кыргызстана. – 2016. - № 11. – С.38-39.
40. **Джуманазарова, А.З.** Характеристика нейрофизиологической активности диэфиров L- глутаминовой кислоты с помощью дескрипторов [Текст] / А.З Джуманазарова, К.А. Джусупова, А.К. Матаипова // Мат.Межд.научно-практ.конф. Аманжоловские чтения-2016. Проблемы и перспективы современной казахстанской науки - Усть-Каменогорск, 2016. – дек. – С.181-186.
41. **Джусупова, К. А.** Переэтерификации эфиров монокарбоновых аминокислот и их свойств [Текст] / К.А. Джусупова // Изв.ВУЗов Кыргызстана. – 2017. - №4. – С.13-15.

Джусупова Кулмайрам Алтымышбаевнанын

«Монокарбон, күкүрт кармаган аминокислоталарынын эфирлерин синтездөө жана касиеттери» темадагы 02 00 03 – органикалык химия адистиги боюнча химия илиминин доктору даражасын алуу үчүн диссертациялык ишинин

РЕЗЮМЕси

Негизги сөздөр: аланин, лейцин, цистеин, метионин, катализатор, абсолюттук спирт, переэтерификация, бактерициддик, кагаз хроматографиясы, нейрофизиологиялык.

Изилдөөнүн объектиси: Изилдөөнүн объектиси болуп монокарбон жана күкүрт кармаган эфирлерди алуу жана анын физико-химиялык, биологиялык касиеттерин аныктоо.

Максаты: биологиялык жактан активдүү уулуулугу аз монокарбон жана күкүрт кармаган аминокислоталардын эфирлерин жана анын туздарын алуунун ыңгайлуу жолдорун иштеп чыгуу жана аларды медицинада, мал чарбасында жана башка тармактарда колдонуу.

Изилдөөнүн ыкмалары: химиялык, хроматографиялык, пикнометриялык, ИК-спектроскопиялык, рентгенофазалык, кванто-химиялык.

Аппаратура: «СУ -2» - поляриметр, пикнометр, UR-20 спектрометр, ДРОН-2 дифрактометр, рефрактометр МИН-8, «Boetuis» микро ысытуучу столчо.

Изилдөөнүн жыйынтыктары: Биринчи жолу 41 жакын монокарбон жана күкүрт кармаган аминокислоталардын эфирлери жана алардын туздары алынып, алардын физико-химиялык касиеттери аныкталган. Жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн негизинде эфирлерди синтездөөнүн ыкмалары иштелип чыккан.

Колдонуу областы: медицина, ветеринария, жана башка өндүрүштөр.

Резюме

диссертационной работы **Джусуповой Кулмайрам Алтымышбаевны** на тему: «Синтез и свойства эфиров монокарбоновых, серосодержащих аминокислот», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02. 00. 03 – органическая химия.

Ключевые слова: аланин, лейцин, цистеин, метионин, катализатор, абсолюттук спирт, переэтерификация, бумажная хроматография, антимикробный, нейрофизиологический, бактерицидный.

Объект исследования: Синтез и изучение физико-химических, биологических свойств сложных эфиров монокарбоновых, серосодержаших аминокислот и их солей.

Цель работы: разработка и усовершенствование способов синтеза сложных эфиров монокарбоновых и серосодержаших кислот и их солей, обладающих полезными биологическими свойствами, малой токсичностью, пригодных для использования в медицине, ветеринарии и других областях народного хозяйства.

Методы исследования: химический, хроматографический, пикнометрический, ИК-спектроскопия, рентгенофазовый. квантохимический.

Аппаратура: поляриметр «СУ -2», пикнометр, спектрометр UR- 20, дифрактометр ДРОН-2, рефрактометр МИН-8, микронагревательный столик «Boetuis».

Результаты исследования: Впервые синтезировано 41 новых эфиров серосодержаших, монокарбоновых кислот и их солей и изучены их физико-химические свойства. Разработан новый способ получения эфиров аминокислот. Предложены новые малотоксичные препараты, обладающие биологической активностью для использования в медицине и ветеринарии и др. областях.

Область применения: медицина, ветеринария и другие области народного хозяйства.

Summary

of the dissertation work of **Dzhusupova Kulmayram Altymyshbayevna** on a subject: **"Synthesis and their of air the monokarbonovykh, the, sulfur-containing amino acids "**, the academic degree of the Doctor of Chemistry presented on competition in the specialty 02. 00. 03 – organic chemistry.

Keywords: alanin, leucine, cysteine, methionine, catalyst, absolute alcohol, pereeterifikation, paper chromatography, antimicrobic, neurophysiological, bactericidal.

Object of research: Synthesis and studying of physical and chemical, biological properties of esters monokarbon, sulfur-containing acids and their salts.

Work purpose: development and improvement of ways of synthesis of esters the monokarbon, the sulfur-containing acids and their salts possessing useful biological properties, small toxicity suitable for use in medicine, veterinary science and other areas of a national economy.

Research methods: chemical, hromatografic, piknometric, IK-spectroscopy, X-ray phase, kvantogrmistrycal.

Equipment: polarimeter SU – 2, piknometr, Spectrometers UR-20, diffractometer DRON-2 , MIN-8 refractometer, micro heating table «Boetuis».

Results of the research: More than 41 new air the sulfur-containing is for the first time synthesized, the monokarbon of acids and their salts and their physical and chemical properties are studied. The new way of receiving air of amino acids is developed, the new low-toxic preparations possessing useful biological activity for use in medicine, veterinary science, etc areas are offered.

Scope: medicine, veterinary science and other areas of a national economic.