

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН БИЛИМ БЕРҮҮ ЖАНА ИЛИМ
МИНИСТРЛИГИ
Ж. БАЛАСАГЫН АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ УЛУТТУК
УНИВЕРСИТЕТИ**

Д.02.24.692 ведомстволор аралык диссертациялык кеңеш

Кол жазма укугунда УДК: удк: 547.241+547.362+547.824+547.88.4

ИБРАГИМОВА АЙЗААДА АЛМАЗБЕКОВНА

«N – орун алмашкан γ – пиперидондун синтези жана касиеттери»

Адистиги: 02.00.03 - органикалык химия

**Химия илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип
алуу үчүн жазылган диссертациянын
авторефераты**

Бишкек – 2025

Ж. Баласагын атындагы Кыргыз улуттук университетинин органикалык химия жана билим берүү технология кафедрасында аткарылган.

Илимий жетекчи:

Химия илимдеринин доктору,
профессор Сарымзакова Роза
Копбаевна

Расмий оппоненттер:

химия илимдеринин доктору,
профессор

химия илимдеринин кандидаты,
доцент

Жетектөөчү мекеме:

Коргоо 20__ жылдын « » саат КР нын билим берүү жана илим Министрлигинин Ж. Баласагын атындагы Кыргыз улуттук университетине, КР нын билим берүү жана илим Министрлигинин И. Раззаков атындагы Кыргыз мамлекеттик техникалык университетине, КР нын билим берүү жана илим Министрлигинин Ош мамлекеттик университетине караштуу Д.02.24.692 ведомстволор аралык диссертациялык кеңештин жыйынында болот, дареги: 720033, Бишкек ш., Фрунзе көчөсү, 547. Диссертацияны коргоо видеоконференциясына кирүү үчүн шилтеме: <http://vc.vak.kg/b/022-tml-ajx-hs0>

Диссертация менен Ж. Баласагын атындагы Кыргыз улуттук университетинин дареги: 720033, Бишкек ш., Жибек - Жолу проспектиси, 394, И Раззаков атындагы Кыргыз мамлекеттик техникалык университетинин дареги (720044, Бишкек ш., Ч Айтматов проспектиси, 66), Ош мамлекеттик университетинин дареги (723500, Ош ш., Борубаев көчөсү, 2) илимий китепканасынан таанышууга болот, ошондой эле Кыргыз Республикасынын Президентинин алдындагы Улуттук аттестациялык комиссиянын сайтында көрүүгө болот: https://vak.kg/diss_sovety/d-02-24-692/

Автореферат 20 жылдын « »

таркатылды

Диссертациялык кеңештин окумуштуу катчысы,
химия илимдеринин кандидаты, доцент

Д.А. Субанкулова

Иштин жалпы мүнөздөмөсү

Иштин актуалдуулугу. Физиологиялык активдүү заттардын жаңы түрлөрүн изилдөө азыркы органикалык химиянын маанилүү багыттарынын бири болуп саналат. Заттардын активдүүлүгүнүн алардын түзүлүшүнө көз карандылыгын аныктоо, терс таасирлерин азайтуу, терапиялык таасиринин чөйрөсүн кеңейтүү маанилүү. Ошондуктан, белгилүү дары-дармектердин химиялык структурасын модификациялоо жолу менен физиологиялык активдүү заттарды керектүү касиеттерге ээ кылуунун жаңы ыкмаларын иштеп чыгууга чоң маани берилет, алардын арасында гамма-пиперидон туундулары маанилүү орунду ээлейт.

Пиперидин катарындагы гетероциклдүү бирикмелер жана анын туундулары биологиялык активдүүлүктүн кеңири спектрине ээ жана көптөгөн табигый биологиялык активдүү кошулмалардын ажырагыс бөлүгү болуп саналат, бул алардын синтезине, структурасын аныктоого жана алардын биологиялык активдүүлүгүнө мейкиндик түзүлүшүнүн таасирин изилдөөгө кызыгуунун себеби болуп саналат. Бүгүнкү күнгө чейин бул багыттагы он миңдеген бирикмелер синтезделди жана изилденди, алардын үч жүздөн ашыгы медициналык практикада дары катары колдонулат. Ошондой болсо да, пиридин катарындагы кошулмаларды комплекстүү изилдөөгө карабастан, пиперидин кетондорунун кычкылданган туундулары иш жүзүндө аз изилденген. Патенттик изилдөөлөр көрсөткөндөй, алифатикалык, ароматтык жана гетероциклдүү кетон оксимдери антибактериалдык, сезгенүүгө каршы, ооруну басуучу, грибокко каршы, гербициддик жана өсүү активдүүлүгүн көрсөтөт.

Илимий адабияттарда гамма-пиперидондордун гетероциклдүү туундуларынын касиеттерине арналган, пиперидин шакекчесин камтыган дарылык заттардын өкүлдөрү катары жана медициналык практикада, негизинен, ооруну басаңдатуучу заттар катары колдонулган көптөгөн сын-пикирлер бар. Жаңы дары-дармектерди синтездөө өтө актуалдуу маселе бойдон калууда, негизинен жогорку уулуулугунан, бүтүндөй организмдин депрессиясынан жана бул препараттардын наркотикалык таасиринен улам белгилүү болгон анальгетиктердин бири дагы заманбап медициналык талаптарга толук жооп бербейт. Ата мекендик жана чет элдик адабияттарда гамма-пиперидон туундуларынын тандалма таасирлери жөнүндө маалымат аз. Жогорудагы маалыматтардын аздыгы жана жетишсиздиги N- орун алмашкан ү-пиперидондордун касиеттерин изилдөө жана синтездөө боюнча изилдөөлөрдүн актуалдуулугун аныктайт.

Диссертациянын темасынын приоритеттүү илимий багыттар жана илимий долбоорлор менен байланышы. Иш Ж.Баласагын атындагы Кыргыз улуттук университетинин химия жана химиялык технология факультетинин Органикалык химия жана билим берүү технологиясы кафедрасынын илимий изилдөө ишинин тематикалык планына ылайык аткарылды. Кыргыз Республикасынын Билим берүү жана илим министрлигинин грантына (2005 –

2025) ылайык: “ Жаңы биологиялык активдүү органикалык заттардын синтези жана физико-химиялык мүнөздөмөсү ” темасында, КУУнун университет ичиндеги (2024 – 2025) гранты: “Углеводдордун негизинде гамма-пиперидондун туундуларын синтездөө жана касиеттерин изилдөө” темасында аткарылды.

Изилдөөнүн максаты жана маселелердин коюлушу. Иштин негизги максаты Пиперидин шакекчесинде ар кандай функционалдык алмаштыруучуларды камтыган N- орун алмашкан 2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-ондун азоттуу гетероциклдүү бирикмелеринин синтези жана касиеттерин изилдөө. Коюлган максатка жетишүү үчүн төмөндөгүдөй маселелер чечилди:

1. Пиперидин шакекчесинде ар кандай функционалдык алмаштыруучуларды камтыган N-орун алмашкан 2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-ондун жаңы азоттуу гетероциклдүү бирикмелеринин синтези; N-орун алмашкан 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он дун химиялык өзгөрүшүн изилдөө;
2. N-орун алмашкан γ – пиперидондордун гликозилденген туундуларынын синтези;
3. Стереизомерлерди бөлүү ыкмаларын иштеп чыгуу;
4. Пайда болгон бирикмелердин молекулаларынын конфигурациясын аныктоо;
5. N- орун алмашкан 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун туундуларынын потенциалдуу биологиялык активдүүлүгүн изилдөө.

Илимий жаңылык. Бул иште биринчи жолу пиперидин шакекчесинде ар кандай функционалдык алмаштыруучуларды камтыган N- орун алмашкан 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун жаңы гетероциклдүү бирикмелерин синтездөө боюнча изилдөөлөр жүргүзүлгөн; 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун карбонил тобуна нуклеофильдик кошулушу менен оксимдер, гидразондор, фенилгидразондор жана семикарбазондор пайда болуу реакциялары изилденген. Изомердик 2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-олдордун жана фенил-этинилпиперидин-4-олдордун этилил тобунун гидрогендөө реакциясы изилденген; Алынган спирттердин молекулаларынын структуралары белгиленген. Биринчи жолу потенциалдуу биологиялык активдүүлүккө ээ кээ бир гликозилденген N-алмаштырылган γ -пиперидондордун синтези жүргүзүлдү.

Алынган натыйжалардын практикалык мааниси. 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-онду синтездөө ыкмасы илимий жактан негизделген жана Кыргыз Республикасынын патенти менен корголгон. Пиперидин шакекчесинде ар кандай функционалдык алмаштыруучуларды камтыган 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он жана 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидол-4-тү синтездөө жана бөлүп алуу методдору иштелип

чыккан. Баштапкы кетондун гликозилденген туундулары биологиялык активдүүлүктү көрсөтө алат.

Коргоо үчүн берилген диссертациянын негизги жоболору:

- Пиперидин шакекчесинде ар кандай функционалдык алмаштыруучуларды камтыган N-орун алмашкан 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун жаңы азоттуу гетероциклдүү бирикмелеринин синтези; N-орун алмашкан 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун химиялык өзгөрүшүн изилдөө.
- Изомердик 2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-олдордун, фенилэтинилпиперидин-4-олдордун этилил тобунун гидрогендөө реакциясын изилдөө; стереоизомердик спирттердин молекулаларынын түзүлүшүн жана конфигурациясын, алардын физикалык жана химиялык мүнөздөмөлөрүн аныктоо;
- Моносахариддердин (глюкоза, галактоза, ксилоза, рибоза, арабиноза) жана олигосахариддердин (мальтоза жана лактоза) негизиндеги кээ бир гетероциклдүү N-орун алмашкан γ -пиперидондорунун гликозилдөө реакциясын изилдөө.
- Гетероциклдүү N-орун алмашкан γ -пиперидондордун жана гликозилденген аналогдорунун салыштырма мүнөздөмөлөрү алардын потенциалдуу биологиялык активдүүлүгү.

Өтүнмө ээсинин жеке салымы. Автор математикалык, химиялык жана физико-химиялык ыкмаларды колдонуу менен алгачкы эксперименталдык маалыматтардын бардык массивдерин өз алдынча алган жана иштеткен. N-орун алмашкан 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун негизинде синтездин жана химиялык айлануулардын натыйжаларына комплекстүү талдоо жүргүзүлдү. Стереоизомердик 2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-олдордун жана -фенилэтинилпиперидин-4-олдордун молекулаларынын структурасы жана конфигурациясы аныкталган. Потенциалдуу биологиялык активдүүлүккө ээ болгон N-орун алмашкан γ -пиперидондордун кээ бир гликозилденген туундуларын синтездөө мүмкүнчүлүгү көрсөтүлдү.

Изилдөөнүн жыйынтыктарын апробациялоо. Диссертациянын материалдары эл аралык жана республикалык конференцияларда баяндалган: Жаш окумуштуулардын илимий-практикалык конференциясы: Ж.Баласагын атындагы КУУ, химия жана химиялык технология факультети (2014-2024); мыкты илимий-техникалык иштеп чыгуу катары жаш окумуштуулардын, аспиранттардын, магистранттардын жана студенттердин “Илимий жана инновациялык технологиялар: идеялар, изилдөөлөр жана иштеп чыгуулар” аттуу 60 жана 61-эл аралык илимий-техникалык конференцияларында (И. Раззаков атындагы КМТУ 2018, 2019); Эл аралык илимий-практикалык конференцияга катышуу (макала)

(Кытай, Пекин, 2018). 2010-жылдан 2021-жылга чейин. «Жаңы биологиялык активдүү заттардын синтези жана физика-химиялык мүнөздөмөлөрү» деген темада Кыргыз Республикасынын Билим берүү жана илим министрлиги тарабынан жарыяланган илимий изилдөө иштеринин конкурсунан катышуу; 2019; 2024-ж. КУУнун илимий-изилдөө иштеринин университет ичиндеги гранты: “Углеводдордун негизиндеги гамма-пиперидон туундуларынын синтези жана касиеттери”; Ж.Баласагын атындагы КУУ Эл аралык илимий-практикалык конференция: «Тоолуу аймактарды туруктуу өнүктүрүү жана жашыл экономика», Химия жана химиялык технология факультети (2023-ж.); Жер күнүнө арналган “Тоолуу аймактарды илимий изилдөөнүн актуалдуу аспектилери” деген темада эл аралык илимий-практикалык конференция. Ж.Баласагын атындагы КУУ (Бишкек, 2024); Химия жана биология боюнча 10-поляк-казак конференциясы (10-ПКМ) (Польша, Познань, 2024-ж.)

Диссертациянын толук чагылдырылышы басылмаларда. Изилдөөлөрдүн жыйынтыгы боюнча 13 макала эл аралык жана улуттук конференциялардын жыйнагында, Scopus жана РИНЦ системалары боюнча индекстелген рецензияланган журналдарда жарыяланган. Жаңы N-орун алмашкан гамма-пиперидондорду алуу ыкмасы илимий жактан негизделген жана Кыргыз Республикасынын 2018-жылдын 31-майындагы №2066 Патенти алынган.

Диссертациянын структурасы жана көлөмү. Диссертация кириш сөздөн турат; I бөлүмдө берилген адабияттарды карап чыгуу; II бөлүмдө баяндалган жүргүзүлгөн эксперименттердин ыкмаларын баяндоо; III бөлүмдө арналган эксперименталдык маалыматтарды талкуулоо; корутундулар жана адабияттардын тизмеси. Иш компьютердик тексттин 159 бетинде берилген, 11 сүрөт, 15 таблица, адабияттар тизмеси 110 аталышты камтыйт.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

Киришүүдө диссертациянын актуалдуулугу негизделип, изилдөөнүн максаты жана милдеттери формулировкаланат; коргоого берилген негизги жоболор; Изилдөөнүн натыйжаларынын илимий жаңылыгы жана практикалык мааниси көрсөтүлөт.

Адабияттык бөлүгүндө пиперидон туундуларын алуу ыкмаларына арналган. Бардык пиперидин туундуларынын ичинен γ -пиперидондор андан ары синтездөө үчүн эң баалуу болуп саналат. Алар карбонилге жакын көмүртек атомдору менен байланышкан активдүү суутектерди кошууга, калыбына келтирүүгө жана конденсациялоого жөндөмдүү. Пиперидондор микробго каршы, антиоксидант, шишикке каршы, цитотоксикалык, ооруну басаңдатуучу, ракка каршы, ВИЧке каршы түрдүү биологиялык касиеттерге ээ экендиги белгиленет. Табиятта кездешүүчү алкалоиддердин жана

стероиддердин туураган пиперидон скелети бар кошулмалардын синтези алардын биологиялык активдүүлүгүн изилдөө жана табигый кошулмалар менен салыштыруу үчүн каралып чыккан. Бул бөлүмдө пиперидондорду синтездөө жана аларды пайдалуу туундуларга айландыруу үчүн кабыл алынган методдор, катализаторлор жана реакция шарттары жөнүндө заманбап маалыматты камтыйт.

Эксперименталдык бөлүгүндө методологиясы жана изилдөө ыкмалары каралган.

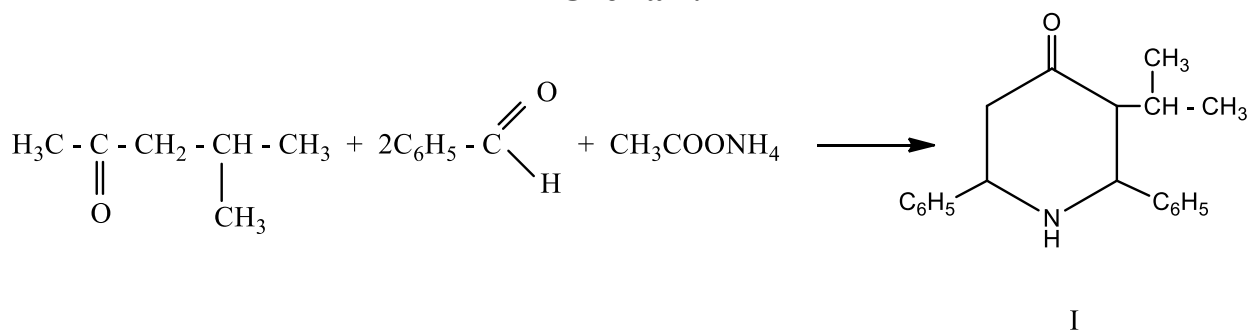
Изилдөө объектиси. N- орун алмашкан 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун пиперидин шакекчесинде ар кандай функционалдык алмаштыруучулары бар жана алардын гликозилденген туундуларын камтыйт.

Изилдөө предмети. Моносахариддердин (глюкоза, галактоза, ксилоза, рибоза жана арабиноза) жана олигосахариддердин (мальтоза жана лактоза) негизинде алынган пиперидин сериясындагы синтезделген гамма-пиперидондордун жана гетероциклдүү бирикмелердин салыштырма физикалык жана химиялык мүнөздөмөлөрү. N-орун алмашкан γ -пиперидондорду жана алардын потенциалдуу биологиялык активдүүлүгү менен гликозилденген аналогдорун синтездөөнүн ыкмалары жана шарттары келтирилген. Бул иштин изилдөө предмети болуп саналган маселелерди чечүү үчүн зарыл болгон физикалык, физико-химиялык методдорду колдонуу методдору берилген маалыматты камтыйт.

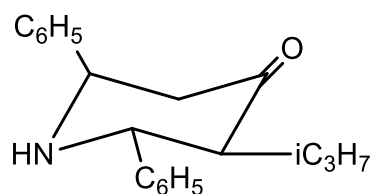
Өзүбүздүн изилдөөбүздүн жыйынтыгы бөлүмүндө

3.1. 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун жана анын туундуларынын синтези жана касиеттери. Пиперидин бирикмелеринин физиологиялык активдүүлүгү пиперидин шакекчесинин айрым алмаштыруучуларынын болушуна көз каранды. 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он (I) баштапкы кошулма катары тандалган. Синтездөө үчүн бензальдегид жана аммоний ацетаты менен аракеттенүүчү 4-метилпентанон-2 колдонулган (Схема 1).

Схема 1.



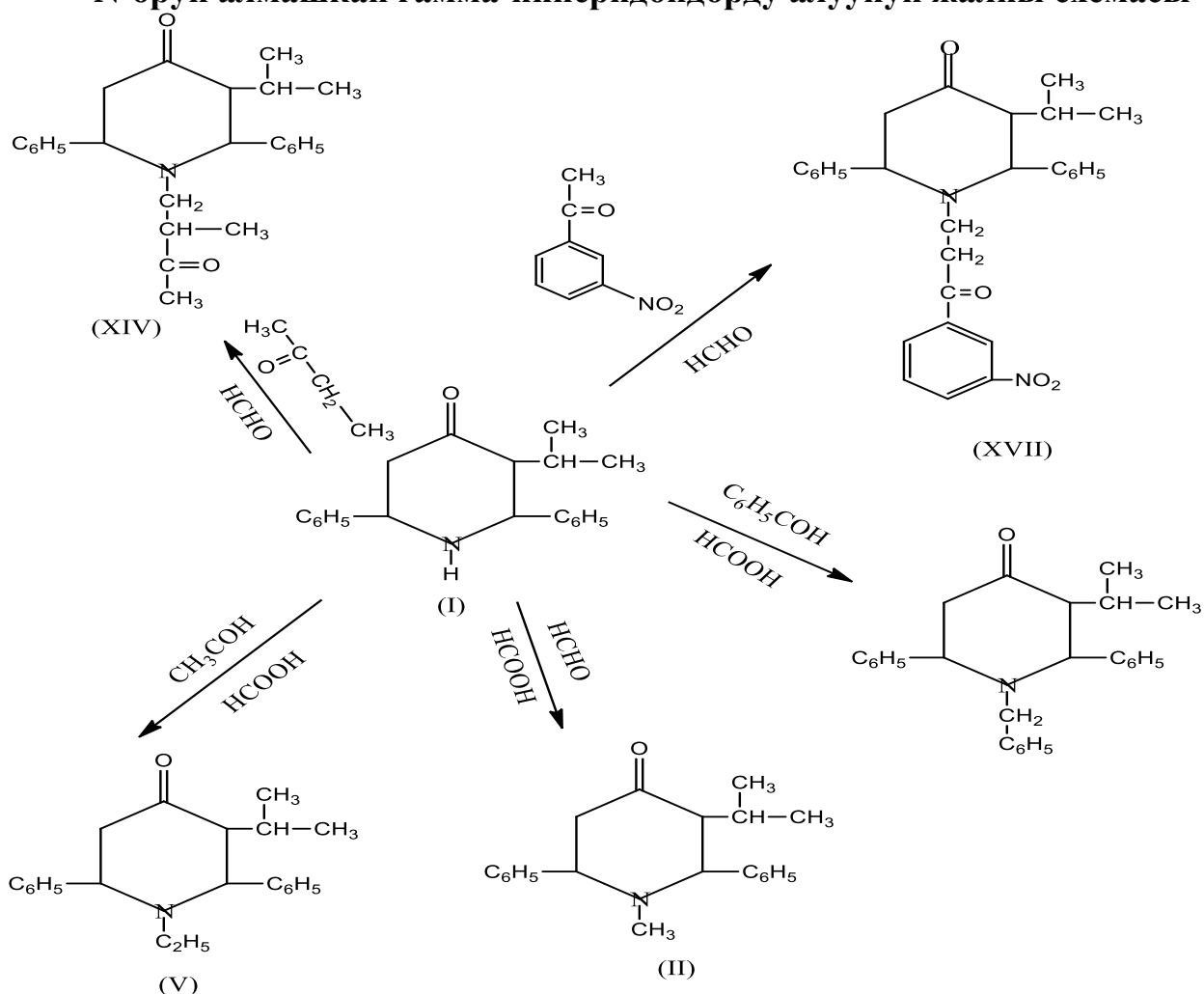
Пиперидондун (I) мейкиндик түзүлүшүн деталдуу изилдөө анын туруктуу “кресло” формасында болушун аныктады, мында фенил жана изопропил топтору термодинамикалык жактан экваториялдуу түзүлүштү ээлейт.



γ -пиперидон туундуларынын синтези жаатындагы изилдөөлөр үчүн биз ар кандай N-орун алмашкан алкил радикалдарын колдондук: N-метил, N-этил, N-бензил, N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопентил), N-(2'-метил-3'-оксобутил), стереоизомердүү фенилэтинилпиперидолы ал эми гетероциклде: изопропил жана амил радикалдары (Схема 2).

Схема 2.

N-орун алмашкан гамма-пиперидондорду алуунун жалпы схемасы



Кошулмалардын физико-химиялык мүнөздөмөлөрү (I, II, V, XIV, XVII) 3.1 – таблицанда келтирилген.

Таблица 3.1 – N-орун алмашкан – 2,6 – дифенил – 3 – изопропилпиперидин – 4 – ондун физико-химиялык мүнөздөмөлөрү.

№	Бирикменин аталышы	Брутто формуласы	Mr г/моль	T _{б.э} °C	Rf	Эсептелгени (табылганы), %, N
1	2,6-дифенил-3-изопропилпипе-ридин-4-он	C ₂₀ H ₂₃ NO	293	119 – 121	0,83	4,78 (4,14)
2	N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпипе-ридин-4-он	C ₂₁ H ₂₅ NO	307	108 – 109	0,91	4,56 (4,46)
3	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпипе-ридин-4-он	C ₂₂ H ₂₉ NO	323	168-169	0,54	4,33 (4,26)
4	N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпипе-ридин-4-он	C ₂₇ H ₂₉ NO	383	134-135	0,62	3,65 (3,32)
5	N-(3'-м-нитро-фенил-3'-оксопентил)-2,6-дифенил-3-изопропилпипе-ридин-4-он	C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₄	470	210	**0,92	4,78 (4,14)
6	2,6 – ди – (п – N,N диметиламино-фенил) – 3 – изопропилпипе-ридин – 4 – он	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O	379	29-30	*0,60	11,08 (10,80)
7	N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-зопропилпиперидин-4-он	C ₂₅ H ₃₁ NO ₂	377	193-194	*0,68	3,71 (3,35)

Алынган продукциянын натыйжалары ар бир жаңы кошулма үчүн балкып эрүү температурасы жана Rf мааниси ар кандай экендигин көрсөтүп турат.

Синтезделген кошулмалар үчүн ИК – спектрлери жазылган. ИК-спектрлердин анализи боюнча 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун N-туундуларынын структурасын түзүүгө мүмкүндүк берет.

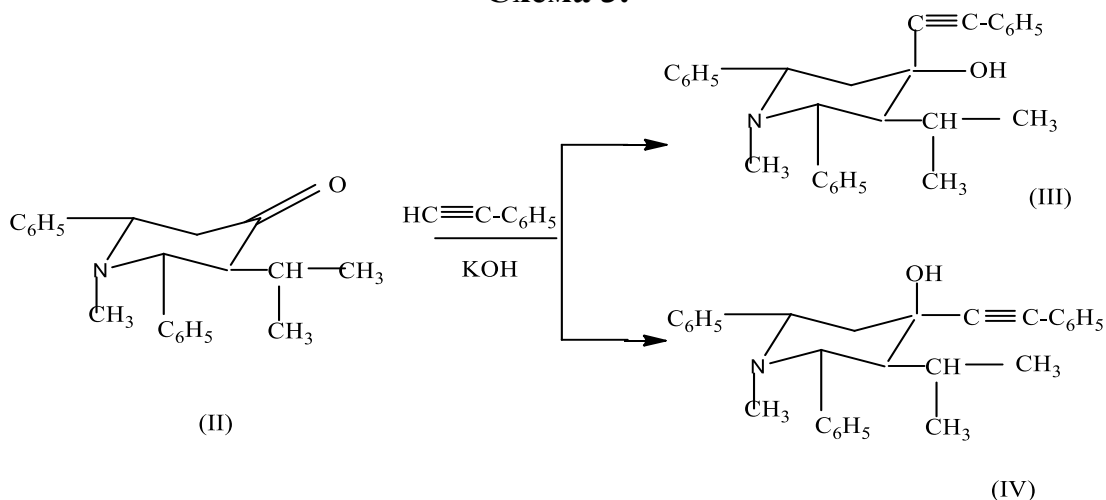
3.1.1 Стереоизомердик фенилэтинилпиперидолдордун синтези

Андан ары, жаңы, потенциалдуу физиологиялык активдүү заттарды синтездөө максатында, Е.Фаворский реакциясынын шартында (II) фенилацетилен менен конденсациялоо реакциясынын натыйжасында стереоизомердик фенилэтинилпиперидолдор синтезделди.

N-метил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-фенилэтинилпиперидин-4-ондун (III, IV) стереоизомерлеринин чыгышы 52% менен алынды (3-схема). Ар бир изомер (III) жана (IV) алюминий оксидинде жука катмарлуу хроматография методу боюнча бензол:диоксан (60:1) системасында жүргүзүлүп Rf маанилери 0,75 жана 0,82 деп аныкталды. Бартон эрежеси боюнча экватордук гидроксил тобу бар изомерлер аксиалдык эпимерлерине караганда күчтүүрөөк адсорбцияланат. Демек, (III) изомерге пиперидин шакекчесинин C₄ көмүртек атомундагы гидроксил тобунун экватордук багыты, ал эми изомерге (IV) аксиалдык багыт берилиши керек.

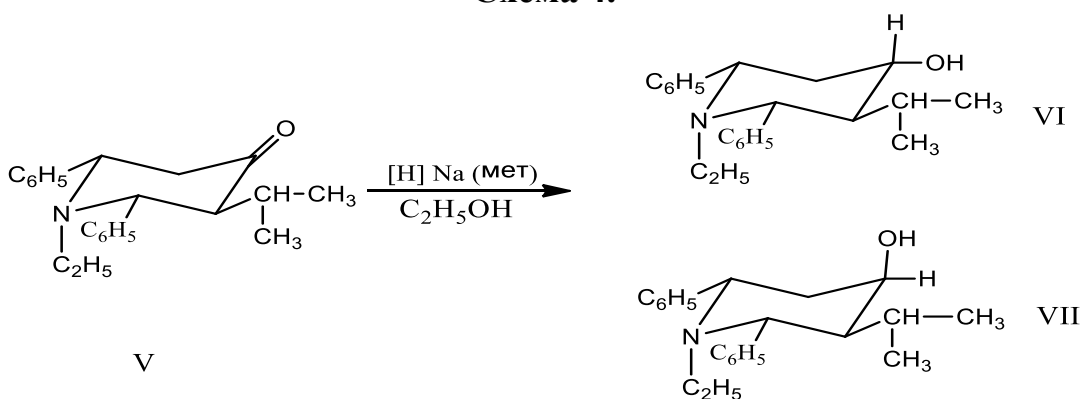
Изомерлердин (III) жана (IV) гидроксил топторунун ориентациясы жөнүндө ушундай эле тыянакка ИК жутуу спектрлериндеги мүнөздүү созулган термелүүлөрдүн анализинин натыйжалары да алып келет. Изомер (III) үчүн C–O байланышынын созулган термелүүсү 1079 см^{-1} , изомер (IV) үчүн 1053 см^{-1} аймагында.

Схема 3.



Адабият маалыматтарына ылайык, экватордук багытталган гидроксилдүү стереоизомерлер үчүн C–O байланышынын созулган термелүүсү аксиалдыкка караганда жогору жыштык аймагында болот. Адабий маалыматтар боюнча, экватордук ориентацияланган гидроксилдүү спирттер үчүн O–H байланышынын созулган термелүүлөрдүн жыштыктары аксиалдык спирттерге караганда төмөнкү жыштыктык аймакта жатат. Демек, 3412 см^{-1} чөлкөмүндө интенсивдүү жутуу жыштыгы (O–H) болгон фенилацетилен спирти (III) экватордук гидроксилге ээ болушу керек. Эпимердик спирт (IV) 3422 см^{-1} жыштыгы менен O–H валенттүү байланыштын жутуу тилкесине ээ, ошондуктан пиперидин шакекчесинин C₄ атомунда аксиалдык багытталган гидроксилге ээ.

Схема 4.



Карбонил тобунун калыбына келиши бир нече этапта жүрөт. Биринчи этапта электрондун өтүшү ион-радикалга алып келет. Анда радикал анион экинчи электронду байланыштырып, дионду пайда кылат. Андан кийин дион, кыскартылган түрү, эки протонду оңой байланыштырып, аларды эриткичтен (биздин учурда этил спирти) алат.

Реакция продуктарынын курамын изилдөө натыйжасында гидроксил тобунун жайгашкан жери менен стереоизомердик спирттердин (а) жана (е) аралашмасы болгонун көрсөтүү, алар «фракциялык кристаллдашуу» ыкмасы менен жекече бөлүнүп алынган.

Синтездин жүрүшү жана алынган кошулмалардын тазалыгы (VI-VII) бензол:диоксан (40:1) системасында жука катмарлуу хроматография (алюминий оксидинин бекитилбеген катмарында) жана ИК – спектроскопиясы аркылуу көзөмөлдөндү.

Кийинчерээк, (VI-VII) кошулмалардын гетероциклинин C₄ атомундагы алмаштыруучулардын мейкиндик багытын тастыктоо үчүн бензоилхлорид менен ацилдөө реакциясы жүргүзүлгөн.

3.1.2 N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидиндин синтези

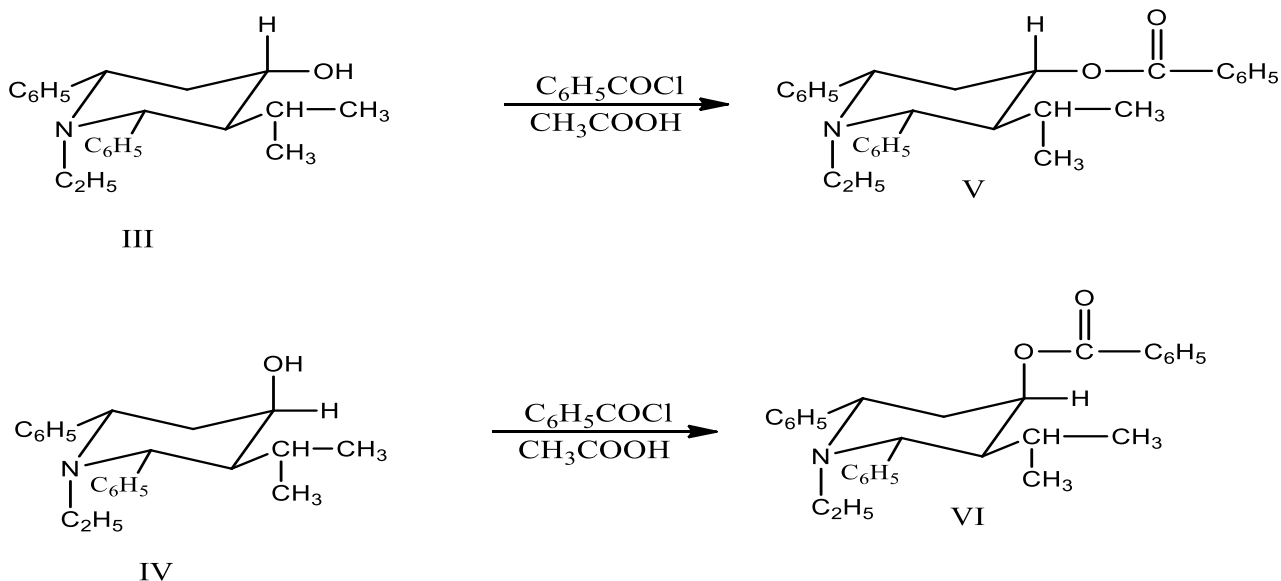
N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидиндин синтези тоңгон уксус кислотасынын катышуусунда жаңы буулантып айдалган бензоилди колдонуу менен ишке ашырылган (Схема 5). Спирттин гидроксил тобунда реакциянын жүрүшү үчүн тоңгон уксус кислотасы керектелет. Реакция 100°C температурада жүргүзүлгөн.

Адабияттардан белгилүү болгондой, экватордук спирттердин эфирлеринин ИК-спектрлеринде 1200-1260 см⁻¹ аймагында синглеттик тилке, ал эми аксиалдык спирттердин эфирлери үчүн ошол эле аймакта мультилеттик тилке байкалат.

Ошентип, изомер (V) үчүн ИК спектринде төмөнкү жутулуу аймагы байкалат: (C–O–C) 1243, 1250 см⁻¹.

Ал эми изомер (VI) үчүн ИК-спектрде төмөнкү жутулуу аймагы байкалат: (C–O–C) 1200 см⁻¹.

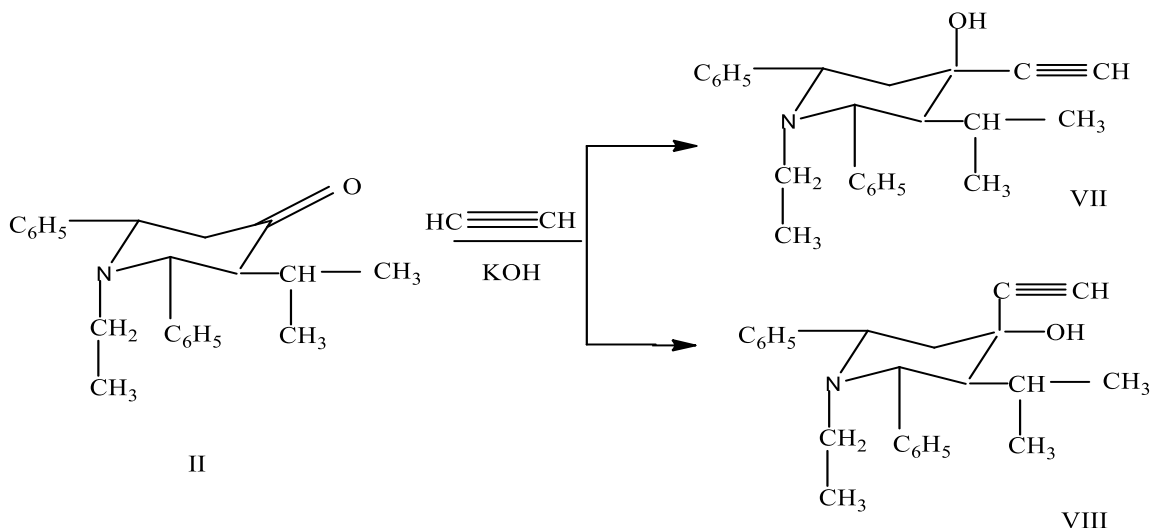
Схема 5.



Алынган N-этил - 2,6-дифенил - 3 - изопропилпиперидин - 4 - он (II) карбонил тобундагы ацетилен углеводороддорунун нуклеофильдик кошулуу багытын изилдөө үчүн алынган. Фаворский реакциясынын шартында

пиперидонду (II) ацетилен менен конденсациялоо реакциясында 7,8 г N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-түн изомерлеринин (VII,VIII) аралашмасы синтезделген (Схема 6). Пиперидин шакекчесинин C₄ көмүртек атомундагы гидроксил тобунун жайгашкан жери боюнча айырмаланат.

Схема 6.



Абсолюттук этанолдон бөлүү жолу менен кристаллдаштыруудан N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол (VII) балкып эрүү температурасы -121-122 °С, Rf = 0,39 жана N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол (VIII) балкып эрүү температурасы -124-125 °С, Rf = 0,57 изомерлери бөлүнүп алынат. Стереоизомердик ацетилен спирттеринин индивидуалдуулугу бензол:диоксан системасында (60:1) алюминий оксидинин жука катмарылуу хроматография ыкмасы аркылуу көзөмөлдөнгөн.

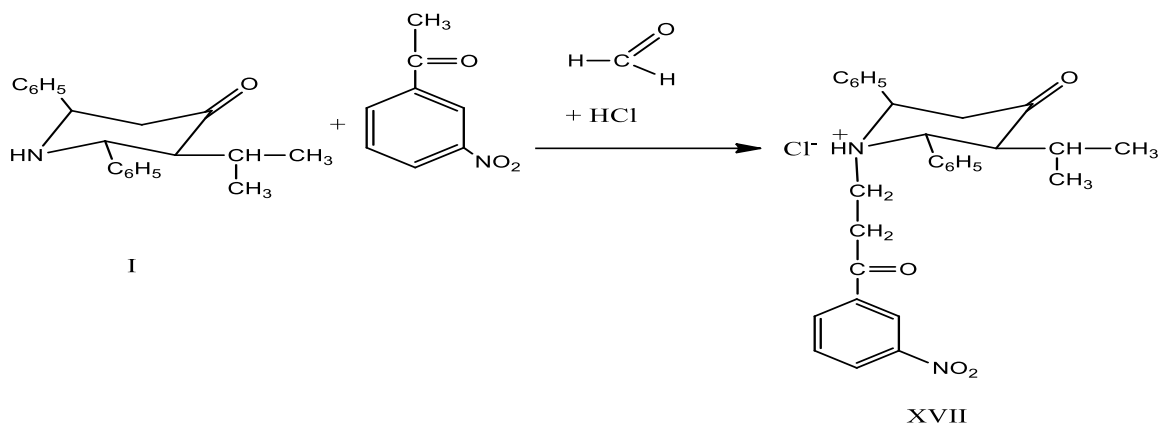
Адабият маалыматтары боюнча, аксиалдык (октук) багытталган гидроксилдүү спирттер экватордук гидроксилдүү спирттерге караганда Rf тин жогорураак маанисине ээ болот. Анын негизинде гидроксил тобунун экватордук жайгашуусун (VII) ацетилен пиперидолуна ыйгарабыз, анын Rf мааниси аз. Rf мааниси чоң стереоизомерге (VIII) гидроксилдин аксиалдык (октук) багытын ыйгарабыз. Ошентип, ацетилен пиперидолдорунун изомерлери C₄ атому боюнча эпимерлер болуп саналат.

3.1.3 N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун жана анын туундусунун синтези.

Баштапкы зат катары (I) 2,6-Дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он пайдаланылды, кетон м-нитроацетофенон жана параформальдегид менен реакцияга кирет жана катализатор катары туз кислотасы колдонулган. Реакция Манних реакциясы боюнча абсолюттук изопропанол чөйрөсүндө жүргүзүлдү (7-схема).

Синтездин жүрүшү силуфол плиталарында эриткич катары толуол-ацетон (3:1) системасында жука катмарлуу хроматографияны колдонуу менен көзөмөлдөндү.

Схема 7.



Алынган зат (XVII) үчүн ПМР спектри жазылган. 7,901 м.б. аймагында химиялык жылышы ароматтык шакекчедеги «орто» абалында «Н» жана нитро тобу, ал эми 7,882 м.б. аймагында химиялык жылышы ароматтык шакекчедеги «пара» абалындагы «Н» жана нитро тобу менен байланышкан.

Таблица 3.2 – N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун ПМР спектрлериндеги химиялык жылыш маанилери.

Бирикменин аталышы	δ, м.б.				
	C ₆ H ₅ -	-NO ₂	-CH ₃ Alk	C=O	CH Alk
N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	7,901	4,990	3,726	2,688	1,645
	-	-	-	-	-
	7,417	4,846	3,570	2,282	1,015

N - (3' - м - нитрофенил - 3' - оксопропил) - 2,6-дифенил - 3 - изопропилпиперидин - 4 - ондун (XVII) ИК жутулуу спектрлери төмөнкү тилкелерди камтыйт: 1720 см⁻¹ жана 1719 см⁻¹ аймагында (C=O) топторунун термелүү жыштыгын, 1299 см⁻¹ аймагында (C-N) тобунун байланышынын термелүү жыштыгын жана 1357 см⁻¹ аймагында (NO₂) тобундагы термелүүнүн жыштыгын көрсөтөт. (I) кошулмасынын негизинде N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он (XVII) синтезделди. Эриткичти тандоонун натыйжасында продуктунун чыгышы (XVII) 60% га чейин жогорулаган.

(XVII) кошулмасынын негизинде N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-этинилпиперидин-4-ол (XVIII) жана (XIX) стереоизомердүү спиртинин бирикмелери синтезделди. Реакция порошок түрүндөгү калий гидроксидинин катышуусунда, абсолюттук диэтил эфиридин чөйрөсүндө, А.Е. Фаворскийдин ыкмасы боюнча жүргүзүлдү. Ар бир стереоизомерлер ар кандай жолдор менен бөлүнүп алынган:

а) Стереоизомерлердин (10 г) аралашмасынын бир бөлүгүнө 25 мл 5% күмүш нитратынын 95% этанолдогу эритмеси кошулду. Стереоизомердик комплекстүү күмүш нитраты кошулмаларынын аралашмасы ак кристаллдар түрүндө чөкмөгө түшөт. Стереоизомерлердин аралашмасын изомерлерге бөлүү мүмкүн болгон жок.

б) 2 г стереоизомерлердин аралашмасынын экинчи бөлүгүнө күмүш гидроксидинин 20 мл аммиактагы эритмеси (1 г AgNO_3 жана 35 мл $(\text{NH}_4)\text{OH}$ даярдалган) кошулду. Стереоизомердик күмүш ацетилениддин аралашмасын кара чөкмө түрүндө алабыз.

Стереоизомердик ацетилениддердин аралашмасын суюлтулган туз кислотасы менен иштетүү аркылуу гидрохлориддерге айландырылды. Күмүш хлориди чыпкалангандан кийин айрым стереоизомерлер фракциялык кристаллдашуу жолу менен бөлүнүп алынат.

Боз чаңгылт суюктуктан пайда болгон чөкмөнү 24 сааттан кийин чыпкалап, кургатып балкып эрүү температурасы 280°C болгон кристалл алабыз. ИК спектринин анализи көрсөткөндөй, $T_{б.э} = 280^\circ\text{C}$ болгон стереоизомер спектрде 3438 см^{-1} О-Н гидроксил тобуна мүнөздүү, 3244 см^{-1} аймакта $\equiv\text{C-H}$ тобуна мүнөздүү, $2099,4\text{ см}^{-1}$ аймагында $\text{C}\equiv\text{C}$ тобуна мүнөздүү, 1351 см^{-1} аймагында жутулуу тилкелери NO_2 тобуна мүнөздүү, $1202,3\text{ см}^{-1}$ аймагында С-О үчүн мүнөздүү жутулуу тилкелери байкалат.

Дагы бир суткадан кийин боз чаңгылт суюктук аралашмасынан, балкып эрүү температурасы $T_{б.э} = 265^\circ\text{C}$ ээ болгон, чөкмөнү чыпкалап, кургатып алабыз. $T_{б.э} = 265^\circ\text{C}$ болгон стереоизомер үчүн ИК жутулуу спектринде 2107 см^{-1} аймагында $\text{C}\equiv\text{C}$ үчтүк байланыштын термелүүсүнүн тилкеси, 3218 см^{-1} аймагында $\equiv\text{C-H}$ байланышы үчүн термелүүсүнүн тилкеси, О-Н байланышы үчүн 3418 см^{-1} аймагында термелүүсүнүн тилкеси, 1069 см^{-1} аймагында СО байланышы үчүн термелүүсүнүн тилкеси байкалат.

Адабият маалыматтарына ылайык, экватордук багыттагы гидроксилдүү стереоизомерлер үчүн СО байланышынын созулган термелүүсү аксиалдык (октук) жайгашкан гидроксилге караганда жогору жыштык аймагында болот. Ал эми экватордук ориентацияланган гидроксилдүү спирттерде О-Н байланышынын созулган термелүүлөрдүн жыштыктары аксиалдык (октук) спирттерге караганда төмөнкү жыштыктык аймакта жатат.

Мына ушуга байланыштуу $T_{б.э.} = 280^\circ\text{C}$ болгон кошулма үчүн ОН тобунун аксиалдык (октук) багыты, ал эми стереоизомери $T_{б.э.} = 265^\circ\text{C}$ үчүн гидроксил тобунун экватордук багыты белгиленген. $T_{б.э.} = 280^\circ\text{C}$ болгон стереоизомерде $R_f = 0,36$, ал эми $T_m = 265^\circ\text{C}$ болгон стереоизомерде $R_f = 0,31$ болот. Адабияттардан белгилүү болгон Бартон эрежесиде, ага ылайык

аксиалдык (октук) багытталган гидроксил тобу бар стереоизомерлер аз адсорбцияланат жана Rf мааниси чоңураак болот. Демек, Rf = 0,36 болгон стереоизомерге гидроксил тобунун аксиалдык (октук) багыты, ал эми Rf = 0,31 болсо гидроксил тобунун экватордук ориентациясы ыйгарылган.

в) Сорбенттердин жука катмарындагы стереоизомерлер аралашмасын препаративдүү бөлүү.

Стереоизомерлер аралашмасынын эфирдик эритмесин силфолдук пластинкага үзгүлтүксүз сызык түрүндө жайгаштырат, кыймылдуу фаза катары толуол-ацетон эриткич системасыда (1:1) болот;

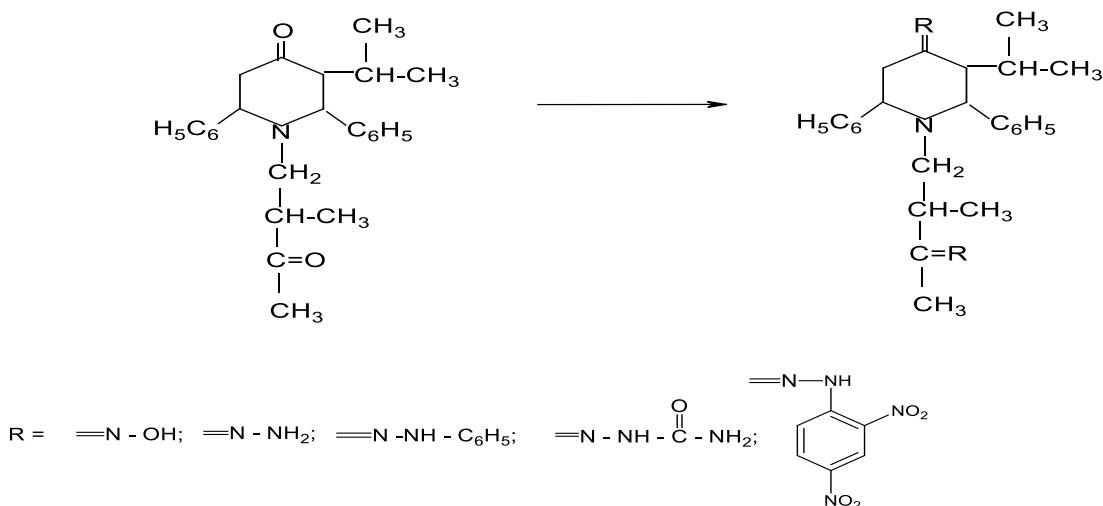
Байланышты УК жарыгынын нурлануусунда аныктайт, түстүү жерлер пластинанын эки тарабында белгиленет жана чектик зоналар бири-бири менен бириктирилет. Сорбенти бар зат пластинкадан чыгарылат, зат сорбенттен диэтил эфири менен жуулат, андан кийин эриткич бууландырылып айдалат. Rf=0,36 жана Rf=0,31 болгон жеке изомерлер бөлүнүп алынган.

3.3. Гамма-пиперидондордун N-туундуларынын реактивдүүлүгү Оксимдердин, гидразондордун, фенилгидразондордун, семикрбазондордун синтези.

Курамында амин топтору бар бирикмелер менен нуклеофилдик кошулуу реакциясынын продуктылары жана анын карбонил тобундагы туундулары дарылык касиетке ээ экени адабий маалыматтардан белгилүү. Аларга борбордук, перифериялык жана нейротроптук таасири бар дарылар кирет; жүрөк-кан тамыр системасына таасир этүүчү дарылар (аритмияга каршы, гипертонияга каршы), спазмолитиктер, диуретиктер, бронхолитиктер, жарага каршы дарылар жана башка бир катар.

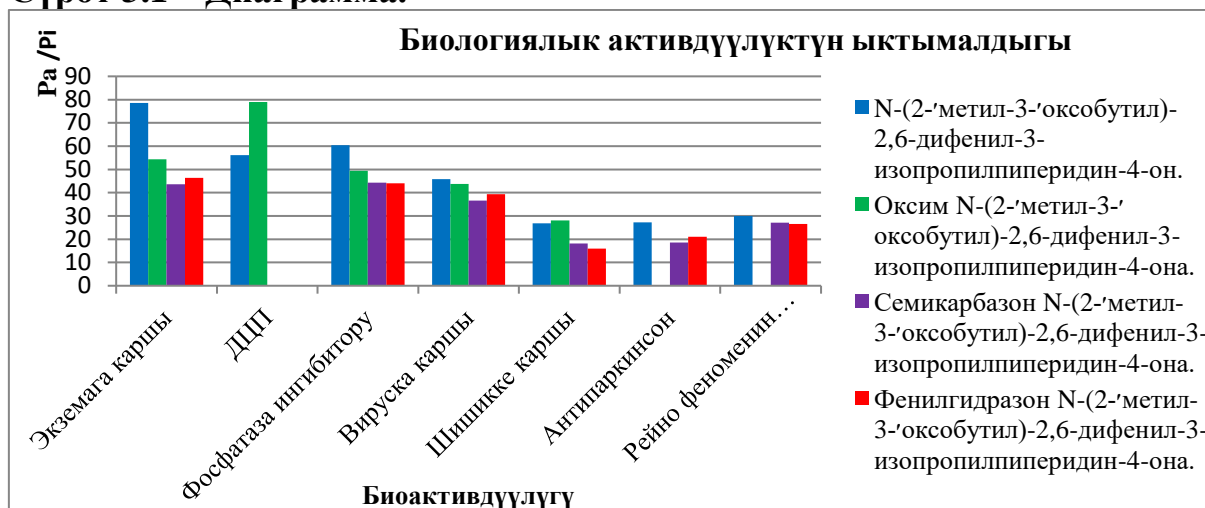
Ушул касиеттерди изилдөө үчүн оксим, фенилгидразон, семикарбазон, гидразон, диоксим, дифенилгидразон, дисемикарбазон, дигидразон жана ди-2,4 – динитрофенилгидразон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-онду синтездөө ишке ашырылды (8-схема).

Схема 8



Компьютердик диагностиканын жыйынтыгы боюнча, биз алган N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-бир экземага каршы, сезгенүүгө каршы касиетке ээ, фосфатаза ингибитору жана шишикке каршы активдүүлүккө ээ, ал диаграммада так көрсөтүлгөн.

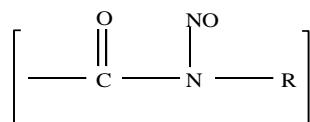
Сүрөт 3.1 – Диаграмма.



3.4. Нитрокарбамиддердин трансамидациялык реакцияларынын негизинде гетероциклдүү туундулардын синтези

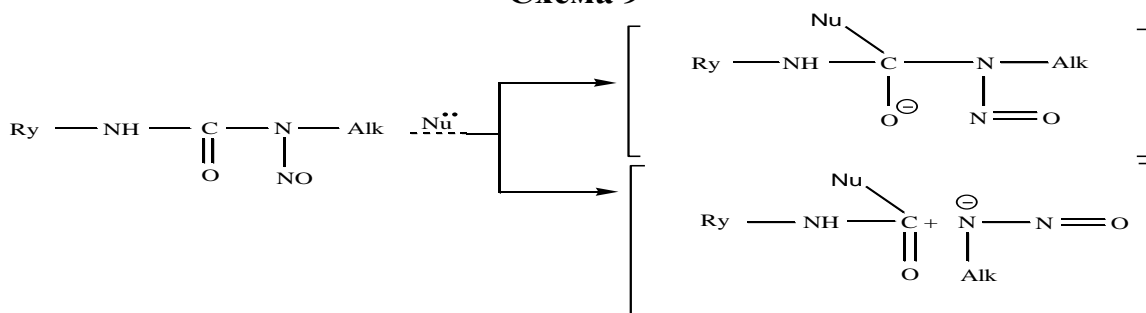
N-гликозил мочевиаларынын корголбогон гидроксил топтору бар N-нитрозотуундулары шишикке каршы перспективдүү дарылар катары гана эмес, ошондой эле жогорку реактивдүүлүккө ээ бирикмелер катары да көңүлдөрдү бурат, алардын негизинде углевод химиясында синтездин жаңы препараттык ыкмаларын иштеп чыгууга болот.

Ошентип, кислота инициациясынын шарттарында карбонил тобунун протонациясында N-агликондун геометриялык параметрлеринин өзгөрүү мүнөзүн изилдөөдө, бир тектүү кислота катализинин шарттарында карбонил кычкылтегинин протондолушу байланышта алкил мочевиасынын N-агликонунун бөлүнүшүнө өбөлгө түзөрү көрсөтүлгөн (Схема 9):



эң ыктымалдуу продуктулардын бири катары N-туундусунун пайда болушу

Схема 9



Мында: R_y-моносахарид, Nu-нуклеофил, Alk-гетероциклдин калдыгы.

Бул ажыроо карбонил көмүртек атомуна кийинки нуклеофилдик чабуулдун натыйжасында пайда болушу мүмкүн, анткени Нуклеофилдик чабуулдун эң ыктымалдуу жери эң чоң оң зарядга ээ болгон N-агликондун карбонил тобунун көмүртек атому болушу керек. Бул учурда Nu нуклеофилдик агенттин чабуулу учурунда эки реакция болушу мүмкүн (9-схема): а) N-нитроза фрагменти менен чектеш C-N байланышын үзүү менен нуклеофилдик алмаштыруу; б) эки негизги аралык заттын жана диазокошумча Nu пайда болушу.

Бул реакция карбамид көпүрөлөрү менен ар кандай N-гликозилденген туундуларды, анын ичинде нуклеофилдик агенттердин гликозиддик борбор менен түз өз ара аракеттенүү методдору менен синтези чабуулчу амин тобунун реактивдүүлүгү төмөн болгондугуна байланыштуу татаал болгон кант туундуларын синтездөө үчүн чоң мүмкүнчүлүктөрдү ачат.

N -2,6-дифенил-3- изопропилпиперидин-4-ондун углеводдорго негизделген синтези

Белгилүү болгондой, карбонгидраттарды киргизүү эригичтигинин жогорулашына, уулуу таасирлердин төмөндөшүнө жана биологиялык активдүүлүктүн спектринин өзгөрүшүнө салым кошо алат. Агликондорду тандоо алардын биологиялык активдүүлүгү менен аныкталат. Пиперидин цикли адамдын организмине спецификалык таасир этүүчү алкалоиддердин түзүлүшүнүн негизин түзөт, ал эми пиперидин туундулары кеңири фармакологиялык активдүүлүккө ээ. Ушуга байланыштуу пиперидиндин гидроксил туундуларынын максаттуу синтези актуалдуу. Гликозилдештирүү реакциялары моносахариддердин (ксилоза, глюкоза, галактоза, рибоза жана арабиноза) жана дисахариддердин (мальтоза жана лактоза) негизинде жүргүзүлгөн. Акыркы кошулмалар жалпы 10 схема боюнча бир катар аралык заттар аркылуу алынган.

Кислота катализинин шартында агликондордун алмашуусунда циклдик кычкылтектин протондолушу жана пираноза шакекчесинин ачылышы болот. Андан кийин чабуулчу амин N-ацеталды пайда кылуу үчүн кошулат. Баштапкы N-агликон ажыроо учурунда келген агликондон ашыкча протонду кармап алат. Натыйжада N – (β – D – ксилопиранозил) - N' – винилмочевина алынат.

2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун N-углевод туундусунун физико-химиялык мүнөздөмөлөрү 3.3-таблицада келтирилген.

Схема 10.

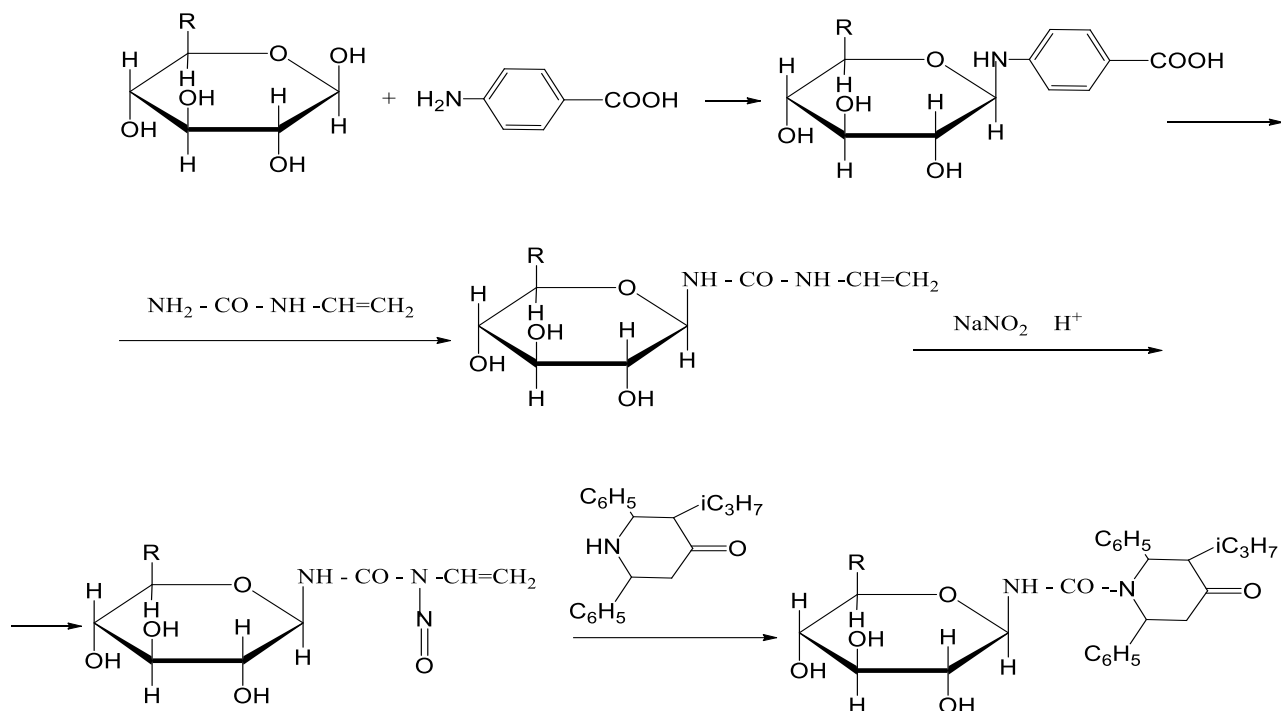


Таблица 3.3 – Баштапкы кетондун N-углевод туундуларынын физикалык-химиялык мүнөздөмөлөрү.

№2	Бирикменин аталышы	Брутто формуласы	Mr, г/моль	T _{6,3} °C	Rf
1	2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-он	C ₂₀ H ₂₃ NO	293	119	0,83
2	N-(β-D-ксилопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₆	468	213	0,59
3	N-(α-D-арабинопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-он	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₆	468	169	0,69*
4	N-(L-рибозопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₆	468	198	0,30
5	N-(β-D-глюкопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₇	498	183	0,72
6	N-(β-D-галактопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₇	498	185	0,72
7	N-(β-D-мальтопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₃₃ H ₄₄ N ₂ O ₁₂	660	180	0,64
8	N-(β-D-лактопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₃₃ H ₄₄ N ₂ O ₁₂	660	176	0,60*

3.5 Углеводдун туундуларынын биологиялык активдүүлүгү

N-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-бир

Акыркы жылдары “биологиялык активдүүлүк – химиялык реакциянын жөндөмдүүлүгү-структура” ортосундагы байланышты аныктоонун математикалык ыкмалары физиологиялык активдүү заттардын касиеттерин болжолдоо үчүн кеңири колдонулууда.

Физико-химиялык касиеттерди түзмө-түз дескрипторлор деп аталган кошулмалардын структуралык формуласынан баалоого болот. Эсептөөлөрдөн алынган гликозилденген туундулардын структуралык жана физикалык-химиялык параметрлерин салыштыруу белгилүү бир физикалык-химиялык мүнөздөмөнүн көрсөтүлгөн активдүүлүккө кошкон салымын баалоого жана препараттын аракет механизмин жакшыраак түшүнүүгө жардам берет.

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances: Complex & Trainiy) программасы кошулмалардын структурасынын негизинде анын N- орун алмашкан гамма-пиперидондордун биологиялык активдүүлүгүнүн ар кандай түрлөрүнүн активдүүлүгүнүн (Ra) жана активдүү эместигинин (Pi) болуу ыктымалдыгын сандык жактан баалоого мүмкүндүк берет. 5-таблицада потенциалдуу биологиялык активдүү кошулмалар катары саламаттык сактоону кызыктырган синтезделген гликозилкарбамид туундуларынын тизмеси келтирилген.

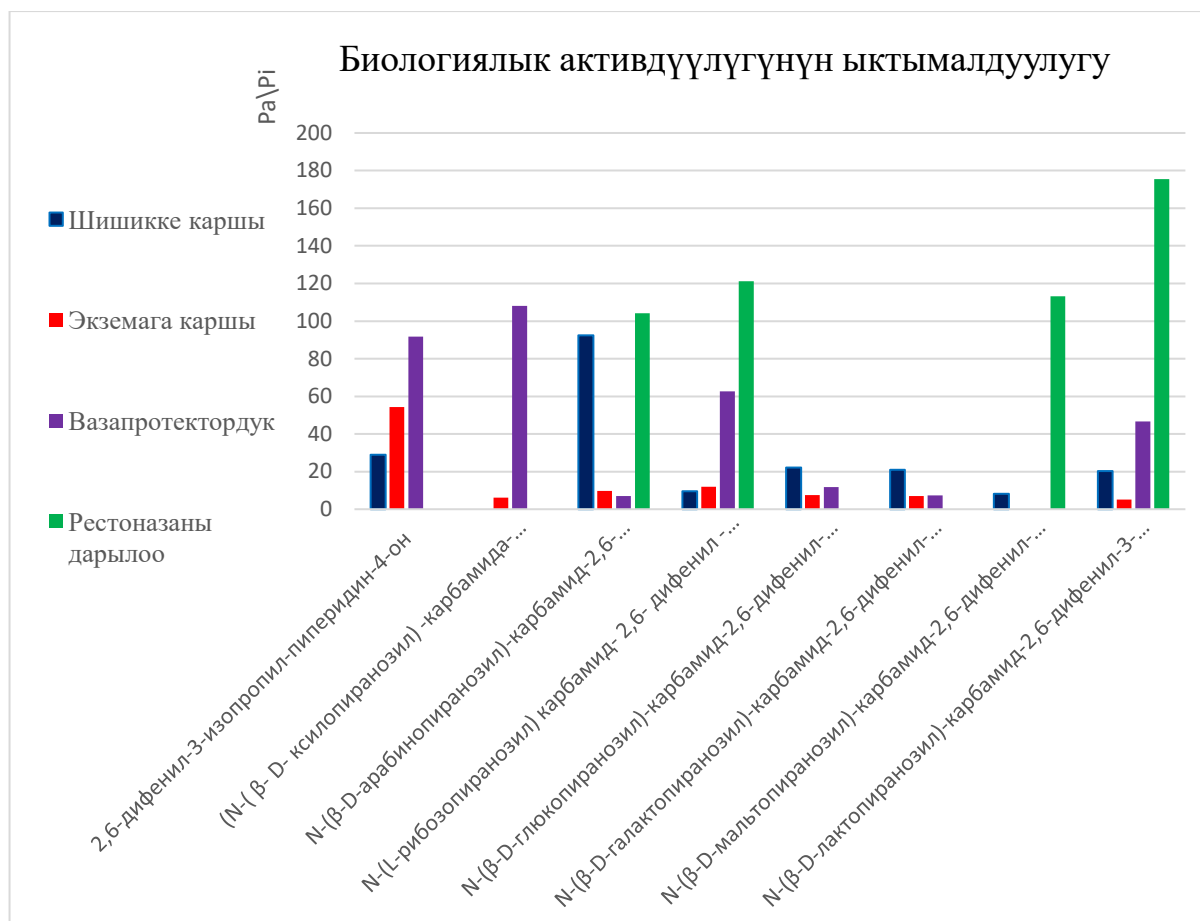
Углеводдук компоненти киргизүү менен антивирустук, антимицобактериялык, антигельминтик, кургак учукка каршы сыяктуу жалпы уулуулугунун төмөндөшү менен активдүүлүктүн түрлөрү көбөйдү. Моносахариддердин кириши менен активдүүлүктүн бул түрлөрү төмөнкү тартипте өсөт: ксилоза>глюкоза>галактоза>рибоза>арабиноза; жана дисахариддерди киргизүүдө активдүүлүк башкача.

Түшүнүктүү болушу үчүн компьютердик болжолдун сандык көрсөткүчтөрү 3.2-сүрөттө диаграмма түрүндө берилген.

Таблица 3.4 – PASS программасы боюнча биологиялык активдүүлүктүн ыктымалдыгы.

№	Бирикменин аталышы	Шишикке каршы	Экземага каршы	Вазапректордук	Рестенозаны дарылоо
1	2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-он	28,9	54,3	91,8	-
2	N-(β-D-ксилопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	-	6,1	108,1	-
3	N-(β-D-арабинопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	92,4	9,77	7	104,2
4	N-(L-рибопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	9,6	11,96	62,64	121,2
5	N-(β-D-глюкопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	22,09	7,55	11,7	-

6	N-(β-D-галактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	20,9	6,97	7,4	
7	N-(β-D-мальтопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	8,2	-	-	113,2
8	N-(β-D-лактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	20,3	5,1	46,6	175,5



КОРУТУНДУ

1. 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он (баштапкы кетон) жана анын негизинде метил, этил, бензил, N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил), N-(2'-метил-3'-оксобутил) синтези жана бөлүп алуу үчүн шарттар иштелип чыккан; амин тобундагы азотко радикалдар киргизилген. Карбонил тобундагы N-орун алмашкан гамма-пиперидондордун оксимдердин, гидразондордун, фенилгидразондордун жана семикарбазондордун пайда болушу менен болгон реакциялары, эгерде азоттун атомунун химиялык активдүүлүгүнө азыраак таасир этип химиялык процесс учурунда радикалдардын өзгөрүшү, изилденген.

2. Синтезделген заттардын түзүлүшү азыркы физикалык изилдөө методдорунун айкалышы менен далилденген: ИК-спектроскопия, ПМР

спектроскопия методу, элементардык анализ методу, жука катмарлуу хроматография методу. Ар кандай эриткичтерден ЖКХ үчүн оптималдуу система тандалып алынган.

3. Кафедрада гидролитикалык туруктуу N-гликозиламиддик байланыштар аркылуу углевод калдыктарынын структурасын жана азот атомундагы радикалдардын структурасын модификациялоо жаатында илимий изилдөөлөрдү жүргүзүүдө. Төмөнкү углевод компоненттери колдонулган: ксилоза, арабиноза, рибоза, глюкоза, галактоза, лактоза жана мальтоза.

4. Биологиялык активдүүлүктү болжолдоо үчүн компьютердик программаны колдонуу менен 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он кошулмасы биологиялык активдүүлүктүн кеңири спектрин көрсөтөт деп болжолдоого болот: дерматологиялык, вазопротектордук, экземага, кургак учукка каршы, шишикке каршы; жана углеводдук компонентти киргизүү активдүүлүктүн төмөнкү түрлөрүн жогорулатат: рестенозду дарылоо, шишикке каршы, вазопротектордук, вируска каршы (герпес), иммуносупрессанттык, грибокко каршы активдүүлүктүн жалпы төмөндөшү менен.

ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАР

Изилдөөнүн натыйжалары N-орун алмашкан γ -пиперидондорду жана алардын биологиялык активдүүлүгү менен гликозилденген аналогдорун синтездөөнүн мүмкүн болгон ыкмаларын жана шарттарын көрсөтөт.

Синтезделген продукцияны саламаттыкты сактоодо жана медицинада колдонуунун мүмкүнчүлүктөрү көрсөтүлдү.

Теориялык материал, эксперименталдык изилдөөнүн методологиясы, алынган бардык баштапкы материалдар Ж.Баласагын атындагы КУУнун Химия жана химиялык технология факультетинин Органикалык химия жана билим берүү технологиялары кафедрасынын бакалавриат жана магистранттарына практикалык сабактарды өткөрүүдө колдонууга сунушталат.

Диссертациянын негизги жыйынтыктары төмөнкү эмгектерде жарыяланган:

1. Ибрагимова, А.А. Синтез N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропил пиперидин-4-она и его производных [Текст] / А.А.Ибрагимова, Ж.М.Медетбекова, С.А.Адылов, Л.С.Хаперская // Вестник КНУ им. Ж. Баласагына Есте. и гуман. науки. 2009 г.
2. Ибрагимова, А.А. Синтез некоторых биологически активных веществ с базовым пиперидиновым циклом[Текст]/ А.А.Ибрагимова, Ж.М.Медетбекова, С.А.Адылов, Л.С. Хаперская // Вестник КНУ им. Ж. Баласагына Есте. и гуман. науки. Выпуск 3. 2014 г.
<https://arch.kyrlibnet.kg/uploads/KNUIBRAGIMOVA%20A.A.,ADYLOV%20S.A.,%20MEDETBEKOVA%20ZH.M.,%20HAPERSKAYA%20L.S2014-3.pdf>
- 3.Ибрагимова, А.А. Синтез N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопентил)-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-олов. [Текст]/ А.А.Ибрагимова, Л.С.Хаперская, А.А.Махмадов, Р.К.Сарымзакова // Результаты современных научных исследований и разработок./ г.Пенза. 2017 г. МЦНС«Наука и Просвещение» Сборник статей международной научно-практической конференции. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29885277>
4. Хаперская, Л.С. N –замещенные гамма – пиперидоны/ А.А.Ибрагимова, Р.К. Сарымзакова, Медетбекова Ж.М.//Патент №2066. Заявка №20170127.1 Приоритет изобретения: 17 ноябрь 2017. Зарегистрировано 31 мая 2018.
https://base.patent.kg/iz.php?action=search_list&f000=3349
- 5.Ибрагимова, А.А. Синтез новых азотсодержащих соединений ароматического и гетероциклического ряда. [Текст]/ А.А.Ибрагимова, Л.С.Хаперская, М.К.Мажитова.// Научно инновационные технологии: идеи исследования и разработки. Бишкек. Изд. центр «Техник» 2018 г.
<file:///C:/Users/User/Downloads/%D0%A1%D1%82%D1%83%D0%B4%20%D0%B6%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB%203%D1%87%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%8C.pdf>
6. Ибрагимова, А.А. Synthesis and prediction of biological activity of carbohydrate derivatives of 2,6-diphenyl-3-isopropyl-4-one.[Tekst]/ А.А.Ибрагимова, Р.К.Сарымзакова, Л.С.Хаперская // SCIENTIFEC RESEARCH OF THE SCO COUNTRIES; SYNERGY AND INTEGRATION. International conference. Beijing China 2019.
- 7.Ибрагимова, А.А. Производные гамма-пиперидонов – новые биологические активные соединения[Текст]/А.А.Ибрагимова, Ж.М.Медетбекова, Л.С.Хаперская, Р.К. Сарымзакова Сборник статей международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные научные исследования. Актуальные вопросы, достижения и инновации». г.Пенза 2020. Март.
https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42527386_54317147.pdf#page=33
- 8.Ибрагимова, А.А. Сравнительный анализ биологической активности производных гамма – пиперидонов. [Текст]/ А.А.Ибрагимова, Л.С.Хаперская, Р.К.Сарымзакова, Б.М.Жадилов // Сборник статей XIVII международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные научные исследования. Актуальные вопросы, достижения и инновации». г

Пенза, 2021, С. 39-46. <https://naukaip.ru/wp-content/uploads/2021/07/MK-1151.pdf#page=39>

9.Ибрагимова, А.А. Физиологически активные соединения на основе гамма – пиперидона. [Текст]/ А.А.Ибрагимова, Л.С.Хаперская, Р.К.Сарымзакова, А.Т.Табалдыева // Вестник КГТУ им. И. Раззакова. Бишкек 2021. Теоретический и прикладной научно – технический журнал. №4 (60) –С.222 - 231. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48614089>

10.Сарымзакова, Р.К. Целенаправленный синтез, компьютерный прогноз и результаты биологического скрининга производных гамма – пиперидонов. [Текст]/ Р.К.Сарымзакова, А.А.Ибрагимова, Ж.М.Медетбекова, Л.С.Хаперская, Б.К.Сарымзакова // РФ.Ж. «Международный журнал фундаментальных и прикладных исследований» г. Москва-2021г. -10 (часть 2) -С.125 – 130. DOI:10,17513(mgpf.13304.IF-0,312. <https://s.applied-research.ru/pdf/2021/10/13304.pdf>

11. Хаперская, Л.С. Влияние углеводного компонента синтезированных гетероциклических соединений на их биологическую активность[Текст]/ А.А.Ибрагимова, Б.К.Сарымзакова, Р.К.Сарымзакова // Journal of science. Lyon №35 France. ISSN 3475-3281. <https://www.joslyon.com/ru/journal/>

12.Ибрагимова, А.А. Синтез углеводных производных гетероциклического ряда[Текст]/ А.А.Ибрагимова, Р.К. Сарымзакова, Л.С.Хаперская, Б.К.Сарымзакова // Вестник КНУ им. Ж. Баласагына. Бишкек 2023 г.С. 45-52. <https://elibrary.ru/item.asp?id=54901302>

13. Sarymzakova,R. Nature and properties of carbohydrate derivatives of piperidin-4-one/ Sarymzakova,R., Sarymzakova,B., Khaperskaya,L., Ibragimova, A. Sulyamanova,S.// DOI:10/4314/ijbcs.v18i2.28 (2024) International Journal of Biological and Chemical Sciences, 18(2),pp.678-690.ISSN 1997-342X (Online) <https://elibrary.ru/item.asp?id=73435185>

Ибрагимова Айзаада Алмазбековнанын «N – орун алмашкан γ – пиперидондун синтези жана касиеттери» деген темадагы 02.00.03 -

**органикалык химия адистиги боюнча химия илимдеринин кандидаты
окумуштуулук даражасына сунуш кылынган диссертациясынын
КОРУТУНДУСУ**

Негизги сөздөр: N – орун алмашкан γ – пиперидондор, синтез, касиеттер, стереоизомердик спирттер, моносахариддер, дисахариддер, биологиялык активдүүлүк.

Изилдөө объекттери: N – орун алмашкан 2,6 – дифенил – 3 – изопропилпиперидин – 4 – он, пиперидин циклинде ар кандай функционалдык орун алмашуучу топтору бар жана биологиялык активдүүлүккө ээ болгон алардын гликозилдештирилген туундулары.

Иштин максаты: Пиперидин циклинде ар кандай функционалдык орун алмаштыруучу топтору бар N-орун алмашкан 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун гетероциклдүү бирикмелеринин синтези жана анын касиеттерин изилдөө.

Изилдөө ыкмалары: ИК спектроскопия, жука катмарлуу хроматография, химиялык анализ, протондук магниттик резонанс.

Илимий жабдыктар: ИК – Фурье спектрометр «Nicolet Avatar», ПМР спектрометр «Bruker AM-300, SF=300,13MHz», ЖКХ методу «Silufol UV-254» (сорбент: силикагель) пластиналарында.

Пиперидин шакекчесинде ар кандай функционалдык орун алмаштыруучу тобу бар гетероциклдүү N- орун алмашкан 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун туундуларынын синтези ишке ашырылды. Алынган заттарды синтездөөнүн шарты жана бөлүп алуу ыкмалары аныкталды. 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун туундуларынын карбонил тобуна нуклеофилдик кошулуу реакциялары изилденди, анын натыйжасында оксимдер, гидразондор, фенилгидразондор, семикарбазондор алынды жана стереоизомердик спирттердин синтези жүргүзүлдү. Синтезделген бирикмелердин түзүлүшү жана курамы аныкталды. N- орун алмашкан γ -пиперидондор жана алардын, биологиялык активдүү касиетке ээ болгон гликозиддик туундуларына салыштырмалуу мүнөздөмө жасалды.

Колдонуу чөйрөсү: органикалык химия, медициналык жана фармацевтикалык химия, медицина жана саламаттыкты сактоо тармагы.

РЕЗЮМЕ

диссертации Ибрагимовой Айзаады Алмазбековны на тему: «Синтез и свойства N – замещенных γ – пиперидонов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Ключевые слова: N – замещенные γ – пиперидоны, синтез, свойства, стереоизомерные спирты, моносахара, дисахара, биологическая активность.

Объекты исследования: N–замещенные 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она, содержащие в пиперидиновом цикле различные функциональные заместители и их гликозилированные аналоги, обладающие биологической активностью.

Цель работы: Синтез и изучение свойств гетероциклических соединений N–замещенных 2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-она, содержащих в пиперидиновом цикле различные функциональные заместители.

Методы исследования: ИК спектроскопия, тонкослойная хроматография, химический анализ, протонно-магнитный резонанс.

Научное оборудование: ИК спектрометр марки Фурье спектрометре «Thermo Fisher» в таблетках с калий бромидом, в диапазоне волновых чисел 4000 – 400 см⁻¹, ПМР спектры сняты на приборе «Bruker AM-300, SF=300,13MHz» с рабочей частотой 500 МГц при температуре 2930К, где в качестве внутреннего стандарта использовали ТМС. ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» (сорбент: силикагель) и неподвижный слой окиси алюминия.

Осуществлен синтез гетероциклических N–замещенных 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она, содержащих в пиперидиновом цикле различные функциональные заместители. Определены условия синтеза и выделения полученных продуктов. Изучены реакции нуклеофильного присоединения по карбонильной группе производных 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с образованием: оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбазонов; образование стереоизомерных спиртов. Установлена структура и состав синтезированных соединений. Проведена сопоставительная характеристика N – замещенных γ – пиперидонов и их гликозидных аналогов, обладающих биологической активностью.

Область применения: органическая химия, медицинская и фармацевтическая химия, медицина и здравоохранение.

SUMMARY

of the dissertation of Ibragimova Aizada Almazbekovna on the topic: “Synthesis and properties of N-substituted γ -piperidones” for the degree of candidate of chemical sciences in the specialty 02.00.03 - organic chemistry.

Key words: N-substituted γ -piperidones, synthesis, properties, stereoisomeric alcohols, monosaccharides, disaccharides, biological activity.

Objects of study: N-substituted 2,6-diphenyl-3-isopropylpiperidin-4-ones, which contain various functional substituents in the piperidine ring and their glycosylated analogs, which have biological activity.

Objective of the study: Synthesis and study of the properties of heterocyclic compounds of N-substituted 2,6-diphenyl-3-isopropyl-piperidin-4-one containing various functional substituents in the piperidine ring.

Research methods: IR spectroscopy, thin-layer chromatography, chemical analysis, proton nuclear magnetic resonance.

Research equipment: “Thermo Fisher” IR spectrometer with potassium bromide tablets in the wave number range of 4000 – 400 cm^{-1} , PMR spectra were recorded on a “Bruker AM-300”, $\text{SF}=300.13\text{MHz}$ device with an operating frequency of 500 MHz at a temperature of 2930K, where TMS was used as an internal standard. TLC on Silufol UV-254 plates (sorbent: silica gel) and a fixed layer of aluminum oxide.

A synthesis of heterocyclic N-substituted 2,6-diphenyl-3-isopropylpiperidin-4-ones containing various functional substituents in the piperidine ring was carried out. The conditions for the synthesis and isolation of the obtained products have been determined. The reactions of nucleophilic addition to the carbonyl group of 2,6-diphenyl-3-isopropylpiperidin-4-one derivatives with the formation of oximes, hydrazones, phenylhydrazones, semicarbazones, and the formation of stereoisomeric alcohols have been studied. The structure and composition of the synthesized compounds were studied. A comparative analysis of N-substituted γ -piperidones and their glycoside analogues with biological activity was carried out.

Application area: organic chemistry, medicinal and pharmaceutical chemistry, medicine and healthcare.