Ж. Баласагын атындагы Кыргыз улуттук университети

И. Раззаков атындагы мамлекеттик техникалык университети

Ош мамлекеттик университети

Диссертациялык кеңеш Д 02.24.692

Кол жазма укугунда

УДК [547.241+547.362+547.824+547.88.4]

Ибрагимова Айзаада Алмазбековна

N – орун алмашкан γ – пиперидондун синтези жана касиеттери

02.00.03 - органикалык химия

Химия илимдеринин кандидаты окумуштуулук илимий даражасын
алуу үчүн жазылган диссертациянын
автореферати

Бишкек – 2025

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

Илимий жетекчи: **Сарымзакова Роза Копбаевна**
Ж. Баласагын атындагы Кыргыз улуттук университетинин органикалык химия жана билим берүү технологиясы кафедрасынын башчысы, профессор, химия илимдеринин доктору, Бишкек ш.

Расмий оппоненттер: **Докичев Владимир Анатольевич**
Уфа химия институтунун биоорганикалык химия жана катализ лабораториясынын башчысы, химия илимдеринин доктору, профессор, Беларусь Республикасынын илимдер академиясынын академиги, , Уфа ш.

Касымова Эльвира Джапашевна
Б.Ельцин атындагы Кыргыз-Орус Славян университетинин медицина факультетинин химия жана биохимия кафедрасынын доценти, химия илимдеринин кандидаты, Бишкек ш.

Жетектөөчү мекеме: Кыргыз Республикасынын Улуттук илимдер академиясынын Химия жана фитотехнологиялар институтунун органикалык химия лабораториясы, дареги: 720071, Кыргыз Республикасы, Бишкек ш., көч. Чүй 267

Диссертацияны коргоо 2025-жылдын 14 - ноябрында саат 16.00 КРнын Билим берүү жана илим министрлигинин Ж. Баласагын атындагы Кыргыз улуттук университетине, КРнын Билим берүү жана илим министрлигинин И. Раззаков атындагы Кыргыз мамлекеттик техникалык университетине, КРнын 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 сайтынан https://vak.kg/diss_sovety/d-02-24-692/ таанышууга болот.

Автореферат 2025-жылдын 14-октябрында 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 γ-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 γ-пиперидондордун гетероциклдүү туундуларынын касиеттерине арналган, пиперидин шакекчесин камтыган дарылык заттардын өкүлдөрү катары жана медициналык практикада, негизинен, ооруну басаңдатуучу заттар катары колдонуда 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 γ-пиперидон туундуларынын тандалма таасирлери жөнүндө маалымат аз. Жогорудагы маалыматтардын аздыгы жана жетишсиздиги N- орун алмашкан γ-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 (2017 – 2025) ылайык: “ Биологиялык активдүү заттарды синтездөө жана физико-химиялык мүнөздөмөсүн, «структура менен активдүүлүгүнүн» байланышын аныктоо” темасында, КУУнун университет ичиндеги (2024 – 2025) гранты: “Углеводдордун негизинде γ-пиперидондун туундуларын синтездөө жана касиеттерин изилдөө" темасында аткарылды.

Изилдөөнүн максаты жана маселелердин коюлушу. Иштин негизги максаты N – орун алмашкан γ – пиперидондордун негизинде модификацияланган гетероциклдүү бирикмелеринин синтези жана касиеттерин окуп үйрөнүү жана изилдөө ыкмаларын иштеп чыгуу. Коюлган максатка жетишүү үчүн төмөндөгүдөй маселелер чечилди:

1. Пиперидин шакекчесиндеги азот атомунда орун алмашуучу топту камтыган γ-пиперидондун N-орун алмашкан туундуларынын: метил, этил, бензил, 3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил, 2'-метил-3'-оксобутил; ал эми гетероциклдик шакекчеде: изопропил, амил, фенил, п – N,N-диметиламинофенил радикалы бар бирикмелердин синтези жана касиеттери;
2. γ – пиперидон туундуларынын карбонилдик тобун нуклеофильдик борбору аркылуу модификациялоо жолу менен оксимдер, гидразондор, фенилгидразондор, семикарбазондор, тиосемикарбазондор, 2,4-динитрофенилгидразондор жана стереоизмердик пиперидол спирттерин алуу жана анын касиеттери;
3. Нитрозокарбамиддерди аминдештирүү реакциясынын негизинде γ – пиперидондордун гликозилденген туундуларынын синтези;
4. Алынган N – орун алмашкан γ – пиперидон 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, тиосемикарбазондор, 2,4-динитрофенилгидразондор пайда болуу реакциялары изилденген. N – орун алмашкан γ – пиперидондордун негизиндеги стереоизомердик спирттеринин реакциясы изилденген; Алынган спирттердин молекулаларынын структуралары аныкталган. Биринчи жолу потенциалдуу биологиялык активдүүлүккө ээ кээ бир гликозилденген N- орун алмашкан γ-пиперидондордун синтези жүргүзүлдү.

Алынган натыйжалардын практикалык мааниси. N – орун алмашкан γ – пиперидондорду синтездөө ыкмасы илимий жактан негизделген жана Кыргыз Республикасынын патенти менен корголгон. Пиперидин шакекчесинде ар кандай орун алмашуучу тобу бар γ – пиперидондорду синтездөө жана бөлүп алуу методдору иштелип чыккан. N – орун алмашкан γ – пиперидондордун негизинде стереоизомердүү спирттер синтезделип алынып, алардын структуралык түзүлүшү жана физика – химиялык касиеттери аныкталды. Баштапкы кетондун гликозилденген туундулары биологиялык активдүүлүктү көрсөтө алат.

Диссертациянын коргоого коюлуучу негизги жоболору:

• Жаңы гетероциклдүү бирикме - N-орун алмашкан γ – пиперидонду синтездөө шартын жана бөлүп алуу ыкмаларын; синтезделип алынган кетондордун карбонильдик тобуна жүргүзүлгөн химиялык реакцияларды окуп үйрөнүү.

• N-орун алмашкан γ – пиперидондун негизинде алынган стереоизомердүү спирттерди изилдөө, түзүлүшүн аныктоо жана физика – химиялык мүнөздөмөсү.

• Кээ бир гетероциклдүү N-орун алмашкан γ-пиперидондун моносахариддердин (глюкоза, галактоза, ксилоза, рибоза, арабиноза) жана дисахариддердин (мальтоза жана лактозанын) негизиндеги гликозилдөө реакциясын изилдөө.

• Потенциалдуу биологиялык активдүүлүкө ээ болгон N-орун алмашкан γ-пиперидондордун жана анын гликозилденген аналогдорунун салыштырма мүнөздөмөлөрү.

Өтүнмө ээсинин жеке салымы. Автор химиялык жана физика-химиялык ыкмаларды колдонуу менен алгачкы эксперименталдык маалыматтардын бардыгын өз алдынча иштеп, ала алган. N-орун алмашкан γ-пиперидондордун негизиндеги синтездин жана химиялык айлануулардын натыйжаларына комплекстүү талдоо жүргүзүлдү. Стереоизомердик спирт 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин–4–олдун, 2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-олдордун жана 2,6-дифенил-3-изопропил-4-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 (2017-2024); 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). 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 аймактардагы 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 12 макала эл аралык жана улуттук конференциялардын жыйнагында, Scopus жана РИНЦ системалары боюнча индекстелген рецензияланган журналдарда жарыяланган. Жаңы N-орун алмашкан γ-пиперидондорду алуу ыкмасы илимий жактан негизделген жана Кыргыз Республикасынын 2018-жылдын 31-майындагы №2066 Патентин алган.

Диссертациянын структурасы жана көлөмү. Диссертация кириш сөздөн турат; I бөлүмдө берилген адабияттарды карап чыгуу; II бөлүмдө жүргүзүлгөн эксперименттердин ыкмаларын баяндоо; III бөлүмдө эксперименталдык маалыматтарды талкуулоо; корутундулар жана адабияттардын тизмеси жана тиркеме. Иш компьютердик тексттин 136 бетинде берилген, 10 сүрөт, 28 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 тууратан 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.

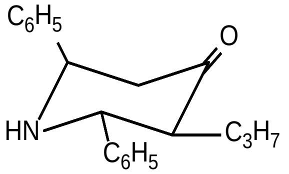
Глава 2. Методология жана изилдөө ыкмалары.

Изилдөө объектиси. Пиперидин шакекчесинде ар кандай орун алмашуучу топту камтыган γ – пиперидон туундулары жана алардын гликозилденген туундулары.

Изилдөө предмети. Пиперидин катарындагы гетероциклдүү бирикме, γ-пиперидондордун, моносахариддердин (глюкоза, галактоза, ксилоза, рибоза жана арабиноза) жана дисахариддердин (мальтоза жана лактоза) негизинде синтезделип алынган туундусунун салыштырмалуу физика – химиялык мүнөздөмөлөрү. Потенциалдуу биологиялык активдүүлүккө ээ болгон N-орун алмашкан γ-пиперидондордун жана алардын гликозилденген аналогдорунун синтездеп алуу ыкмалары жана шарттары келтирилген. Бул иштин изилдөө предмети болуп саналган маселелерди чечүү үчүн зарыл болгон физикалык, физика – химиялык ыкмаларды колдонуу көрсөтүлгөн.

Глава 3. Өзүбүздүн изилдөөбүздүн жыйынтыгы бөлүмүндө

3.1 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун синтези жана касиеттери. γ – пиперидон туундуларынын синтези жаатындагы изилдөөлөр үчүн 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун N- жана C- орун алмашкан формулалары 1-схемада келтирилген бирикмелери алынган. Иште төмөндө келтирилген кетондун мейкиндик түзүлүшүн деталдуу изилдөө анын туруктуу



"кресло"формада болушун аныктаган, мында фенил жана пропил топтору экөө тең термодинамикалык жактан ыңгайлуу экватордук абалды ээлейт. Бул далилдөө аналогия боюнча, биз синтездеген кетон үчүн да туура болот.

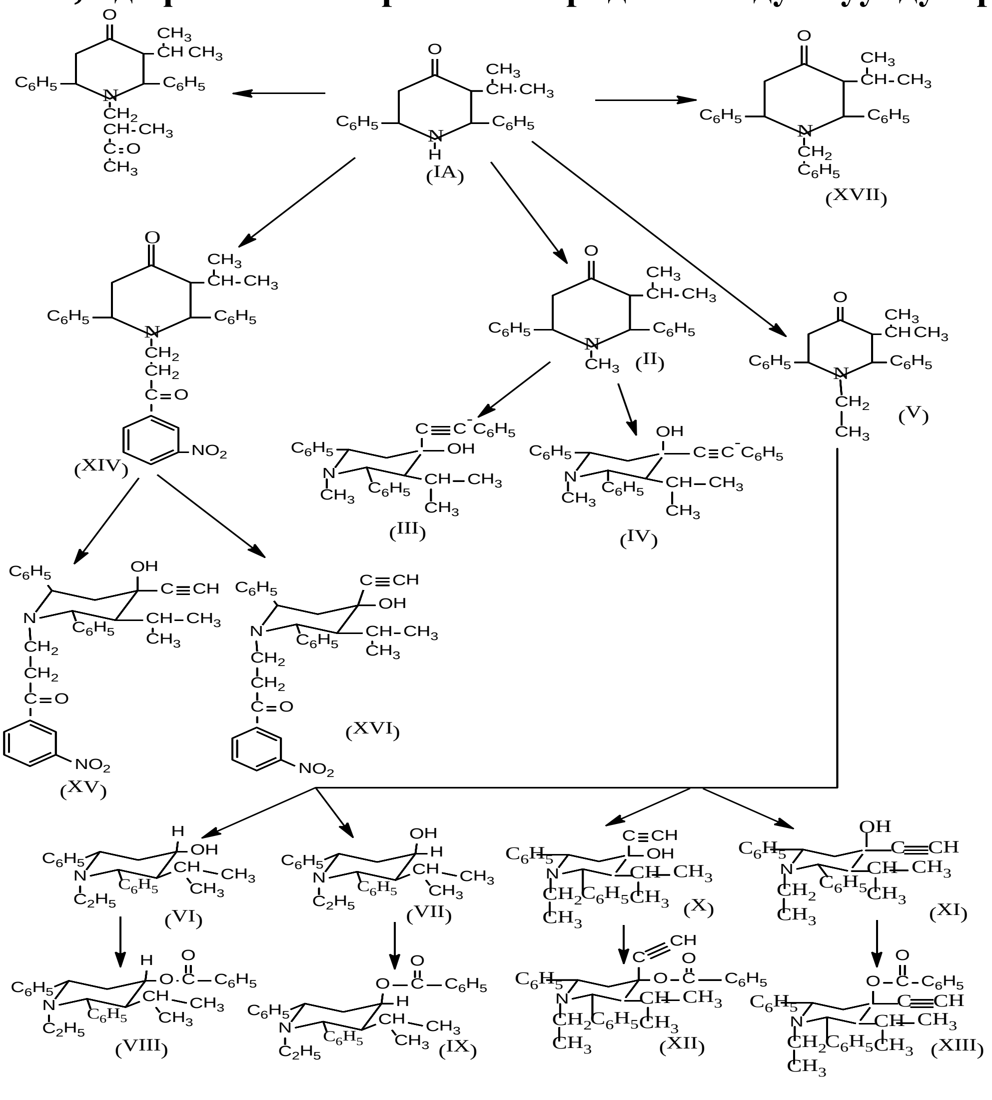
Андан ары жумушта Маннихтин реакциясы боюнча N-орун алмашкан 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он алынган жана изилденген. Алардын негизинде калыбына келтирүү ыкмасы менен жана Фаворскийдин реакциясы менен стереоизомердик спирттер алынып, изилденген.

Кошулмалардын физико-химиялык мүнөздөмөлөрү (IA, II, V, XIV, XVII, XVIII) 3.1 – таблицада келтирилген. Анын структурасы ИК – спектроскопия ыкмасы жана ЖКХ ыкмаларынын айкалышы менен далилденген. Алынган продукциянын натыйжалары ар бир жаңы кошулма үчүн балкып эрүү температурасы жана Rf мааниси ар кандай экендигин көрсөтүп турат.

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-изопропилпиперидин-4-он	$C_{20}H_{23}ON$	293	119–121	0,83	4,78 (4,14)
2	N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	$C_{21}H_{25}ON$	307	108–109	0,91	4,56 (4,46)
3	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	$C_{22}H_{29}ON$	323	168-169	0,54	4,33 (4,26)
4	N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	$C_{27}H_{29}ON$	383	134-135	0,62	3,65 (3,32)
5	N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	$C_{29}H_{30}O_4N_2$	470	210	**0,92	4,78 (4,14)
6	N-(2′-метил-3′-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	$C_{25}H_{31}O_2N$	377	193-194	*0,68	3,71 (3,35)
Система: бензол – диоксан (40:1); *гексан – диоксан (20:1); **толуол – ацетон (3:1)						

Схема 1
2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун туундулары



Синтезделген кошулмалар үчүн ИК – спектрлери жазылган. ИК-спектрлердин анализи боюнча 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун N-туундуларынын структурасын түзүүгө мүмкүндүк берет. Негизги функционалдык топтордун созулган жана ийилген термелүүлөрдүн мүнөздүү жутуу тилкелери 3.2-таблицада келтирилген.

Таблица 3.2. – N- орун алмашкан γ-пиперидондордун ИК – спектрлериндеги мүнөздүү жутуу тилкелери

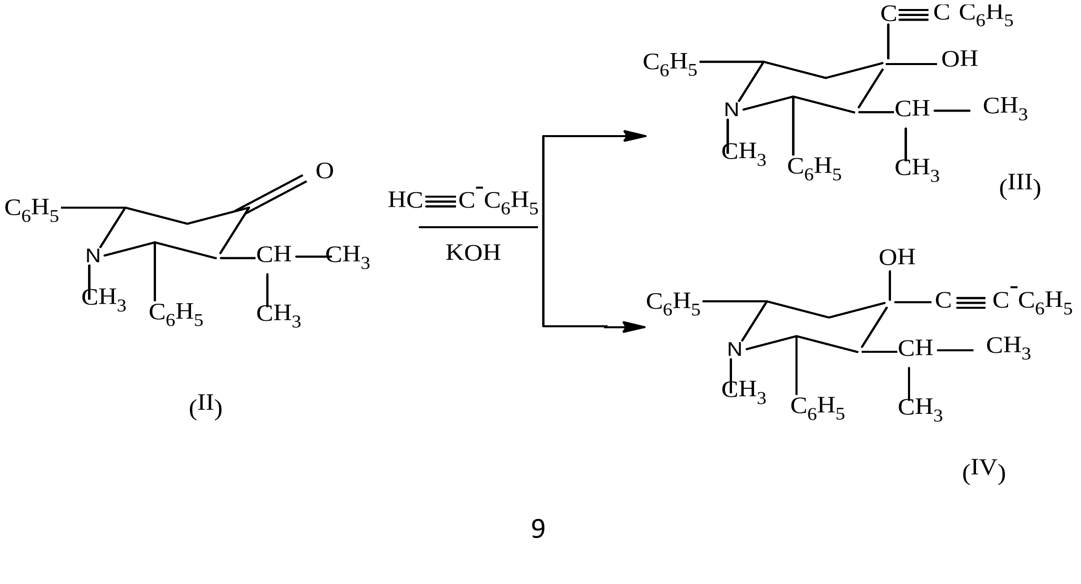
№	Бирикменин аталышы	N – H ν, $см^{-1}$	C – N ν, $см^{-1}$	C=O ν, $см^{-1}$	C-H алиф ν, $см^{-1}$	NO_2 ν, $см^{-1}$
1	2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	3298		1701	2948	-
2	N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он		1273	1711	2933	
3	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он		1257	1720	2936	
4	N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он		1219	1718	2923	
5	N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он		1299	1720	2961	1357
6	N-(2′-метил-3′-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он		1210	1723	2965	

Стереоизомердик фенилэтинилпиперидолдордун синтези

N–метил–2,6–дифенил–3–изопропил–4–фенилэтинилпиперидин–4–олдун синтези. Андан ары, жаңы, потенциалдуу физиологиялык активдүү заттарды синтездөө максатында, Е.Фаворский реакциясынын шартында N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-онду фенилацетилен менен конденсациялоо реакциясынын натыйжасында стереоизомердик фенилэтинилпиперидолдор синтезделди.

N-метил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-фенилэтинилпиперидин-4-олдун (III, IV) стереоизомерлеринин аралашмасынын чыгышы 52% менен алынды (2-схема).

Схема 2



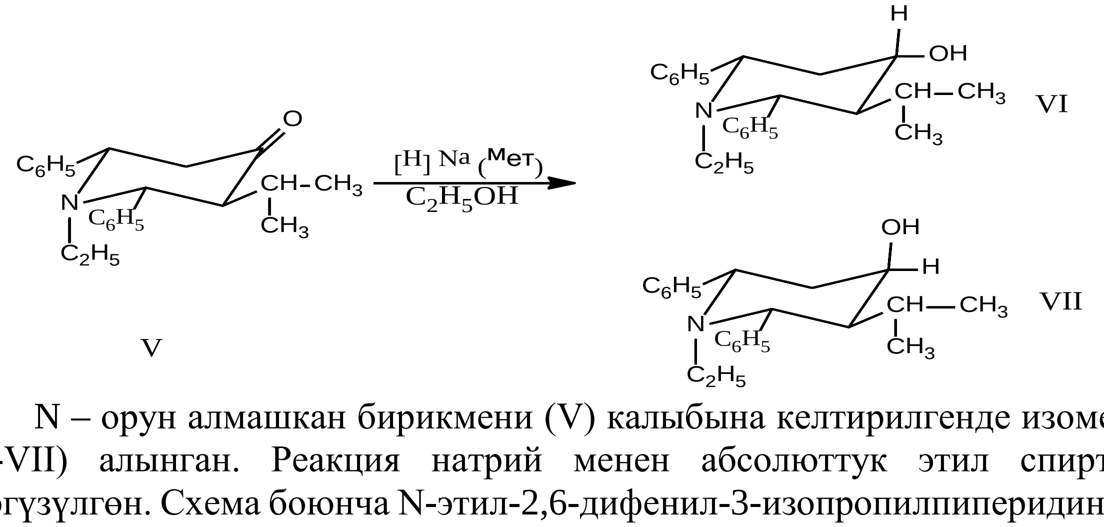
Ар бир изомер (III) жана (IV) жука катмарлуу хроматография ыкмасы боюнча алюминий оксидинде бензол:диоксан (60:1) системасында жүргүзүлүп Rf маанилери 0,75 жана 0,82 деп аныкталды. Бартон эрежеси боюнча экватордук гидроксил тобу бар изомерлер аксиалдык эпимерлерине караганда күчтүүрөөк адсорбцияланат. Демек, (III) изомерге пиперидин шакекчесинин C_4 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 С–О байланышынын созулган термелүү 1079 $см^{-1}$, ал эми изомер (IV) үчүн 1053 $см^{-1}$ аймагында созулган термелүү жыштыгында байкалган.

Адабият маалыматтарына ылайык, экватордук багытталган гидроксилдүү стереоизомерлер үчүн С-О байланышынын созулган термелүүсү аксиалдыкка караганда жогору жыштык аймагында болот. Адабий маалыматтар боюнча, экватордук ориентацияланган гидроксилдүү спирттер үчүн О-Н байланышынын созулган термелүүлөрдүн жыштыктары аксиалдык спирттерге караганда төмөнкү жыштыктык аймакта жатат. Демек, 3412 $см^{-1}$ аймагында интенсивдүү жутуу жыштыгы фенилацетилен спирти (III) экватордук гидроксилге (О-Н) ээ болушу керек. Эпимердик спирт (IV) 3422 $см^{-1}$ жыштыгы менен О-Н валенттүү байланыштын жутулуу тилкесине ээ, ошондуктан пиперидин шакекчесинин C_4 атомунда аксиалдык багытталган гидроксилге ээ.

N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-олдун синтези. N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он патологиялык активдүү касиетке ээ болгондуктан, анын негизинде стереоизомердик спирттер синтезделген (3-схема).

Схема 3



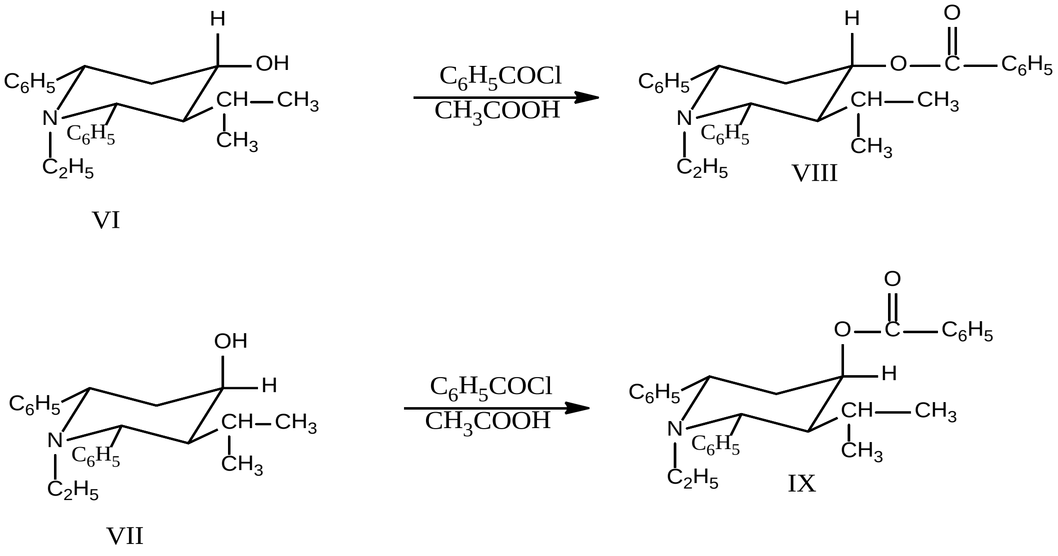
N – орун алмашкан бирикмени (V) калыбына келтирилгенде изомерлер (VI-VII) алынган. Реакция натрий менен абсолюттук этил спиртинде жүргүзүлгөн. Схема боюнча N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он (V) этил спиртинин чөйрөсүндө металлдык натрий менен өз ара аракеттенүүсү учурунда суутек менен реакцияга кирет. Реакциянын натыйжасында стереоизомердик спирттердин аралашмасы пайда болот. Абсолюттук спирттен фракциялык кристаллдаштырууну колдонуу менен спирттердин

аралашмасы жеке изомерлерге (октук жана экватордук) бөлүнгөн. Алынган спирттердин (VI-VII) индивидуалдуулугу бензол-диоксан системасында (40:1) жука катмарлуу хроматография ыкмасы менен (алюминий оксидинин бекитилбеген катмарында) жана ИК спектроскопия аркылуу көзөмөлдөнгөн.

Жогоруда айтылгандай, октук гидроксил тобу бар спирттер экватордук гидроксил тобу бар спирттерге караганда начарыраак адсорбцияланат, ошондуктан Rf=0,69 болгон спиртке түзүлүшүндө гидроксил тобунун октук жайгашуусун, ал эми Rf=0,54 болгон спиртке экватордук гидроксил тобунун түзүлүшү ыйгарылган. ИК-спектрлерде экватордук жайгашкан гидроксил менен изомердеги С-О байланышынын созулган термелүүсү октукка салыштырмалуу жогору жыштыкка (1020-1050 $см^{-1}$) ээ. Ал эми экватордук жайгашкан гидроксил менен изомерлерде О-Н байланышынын созулган термелүүсү октук жайгашкан гидроксил тобуна салыштырмалуу (950-1000 $см^{-1}$) азыраак жыштыкка ээ.

N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидиндин синтези. Кийинчерээк, гетероциклдин C_4 атомундагы орун басарларынын мейкиндик багытын тастыктоо үчүн алынган спирттин изомерлерин (VI-VII) хлоридуу бензоил менен ацилдөө реакциясы жүргүзүлгөн. N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидиндердин синтези тоңгон уксус кислотасынын катышуусунда жаңыдан буулантып айдалган хлордуу бензоилди колдонуу менен ишке ашырылган (4-схема).

Схема 4



Спирттин гидроксил тобунда реакциянын жүрүшү үчүн тоңгон уксус кислотасы керектелет. Реакция 100°С температурада жүргүзүлгөн. Синтездин жүрүшү жана алынган кошулмалардын тазалыгы (VIII-IX) бензол-диоксан системасында (40:1) жука катмарлуу хроматография ыкмасы менен (алюминий оксидинин бекитилбеген катмарында) жана ИК-спектроскопия менен көзөмөлдөнгөн.

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.

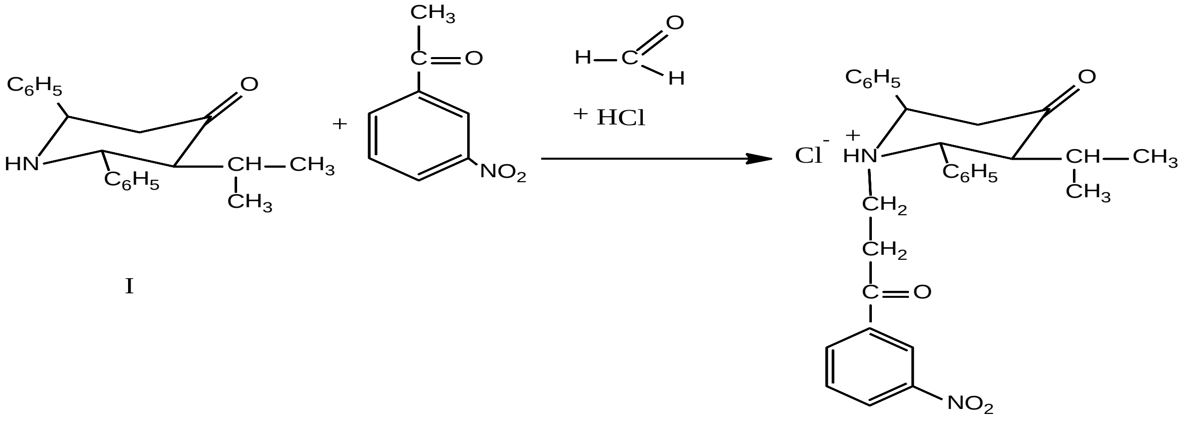
Ошентип, изомер (VIII) үчүн ИК спектринде төмөнкү жутулуу аймагы байкалат: (С–О–С) 1243, 1250 см$^{-1}$.

Ал эми изомер (VI) үчүн ИК-спектрде төмөнкү жутулуу аймагы байкалат: (С–О–С) 1200 см$^{-1}$.

N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпипери-дин-4-он жана анын туундусунун синтези. Баштапкы зат катары 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он пайдаланылды, кетон м-нитроацетофенон жана параформальдегид менен реакцияга кирип, катализатор катары туз кислотасы колдонулган. Реакция Манних реакциясы боюнча абсолюттук изопропанол чөйрөсүндө ишке ашырылды (5-схема).

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

Схема 5



I

XII

Алынган зат (XII) үчүн ПМР спектри жазылган (Таблица – 3.3.). 7,901 м.б. аймагында химиялык жылышы ароматтык шакекчедеги «орто» абалында «Н» жана нитро тобу, ал эми 7,417 м.б. аймагында химиялык жылышы ароматтык шакекчедеги «пара» абалындагы «Н» жана нитро тобу менен байланышкан.

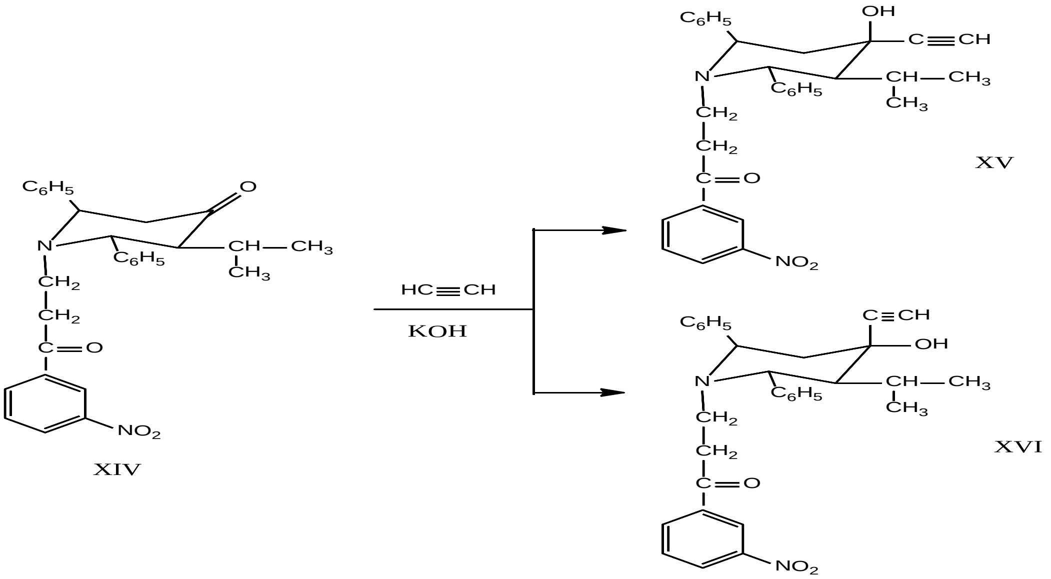
Таблица 3.3. – N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун ПМР спектрлериндеги химиялык жылыш маанилери

Бирикменин аталышы	δ, м.б.				
	C_6H_5-	-NO_2	-CH_3Alk	C=O	CH Alk
N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	7,901-7,417	4,990-4,846	3,726-3,570	2,688-2,282	1,645-1,015

N-(3'–м–нитрофенил–3'–оксопропил)–2,6-дифенил–3–изопропилпипери-дин–4–ондун (XII) ИК жутулуу спектрлери төмөнкү тилкелерди камтыйт: 1720 см$^{-1}$ жана 1719 см$^{-1}$ аймагында (С=О) топторунун термелүү жыштыгын, 1299 см$^{-1}$ аймагында (C-N) тобунун байланышынын термелүү жыштыгын жана 1357 см$^{-1}$ аймагында (NO_2) тобундагы термелүүнүн жыштыгын көрсөтөт. (I) кошулмасынын негизинде N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он (XII) синтезделди. Эриткичти тандоонун натыйжасында продуктунун чыгышы (XII) 60% га чейин жогорулаган.

(XII) кошулмасынын негизинде N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол (XIII) жана (XIV) стереоизомердүү спиртинин бирикмелери синтезделди. Реакция порошок түрүндөгү калий гидроксидинин катышуусунда, абсолюттук диэтил эфиринин чөйрөсүндө, А.Е. Фаворскийдин ыкмасы боюнча жүргүзүлдү.

Схема 6



Ар башка 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 $(NH_4)OH$ 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 280^0C болгон кристалл алабыз. ИК спектринин анализи көрсөткөндөй, Тб.э = 280^0C болгон стереоизомер спектрде 3438 $см^{-1}$ О-Н гидроксил тобуна мүнөздүү, 3244 $см^{-1}$ аймакта ≡СН тобуна мүнөздүү, 2099,4 $см^{-1}$ аймагында С≡С тобуна мүнөздүү, 1351 $см^{-1}$ аймагында жутулуу тилкелери NO_2 тобуна мүнөздүү, 1202,3 см-1 аймагында С-О үчүн мүнөздүү жутулуу тилкелери байкалат.

Дагы бир суткадан кийин боз чаңгылт суюктук аралашмасынан, балкып эрүү температурасы $Т_{б.э}=265^0С$ ээ болгон, чөкмөнү чыпкалап, кургатып алабыз. $Т_{б.э}=265^0С$ болгон стереоизомер үчүн ИК жутулуу спектринде 2107 $см^{-1}$ аймагында С≡С үчтүк байланыштын термелүүсүнүн тилкеси, 3218 $см^{-1}$ аймагында ≡СН 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 $Т_{б.э.}=280^0С$ болгон кошулма үчүн ОН тобунун аксиалдык (октук) багыты, ал эми стереоизомери $Т_{б.э.}=265^0С$ үчүн гидроксил тобунун экватордук багыты белгиленген. $Т_{б.э.}=280^0С$ болгон стереоизомерде Rf=0,36, ал эми $Т_{б.э}=265^0С$ болгон стереоизомерде Rf=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;

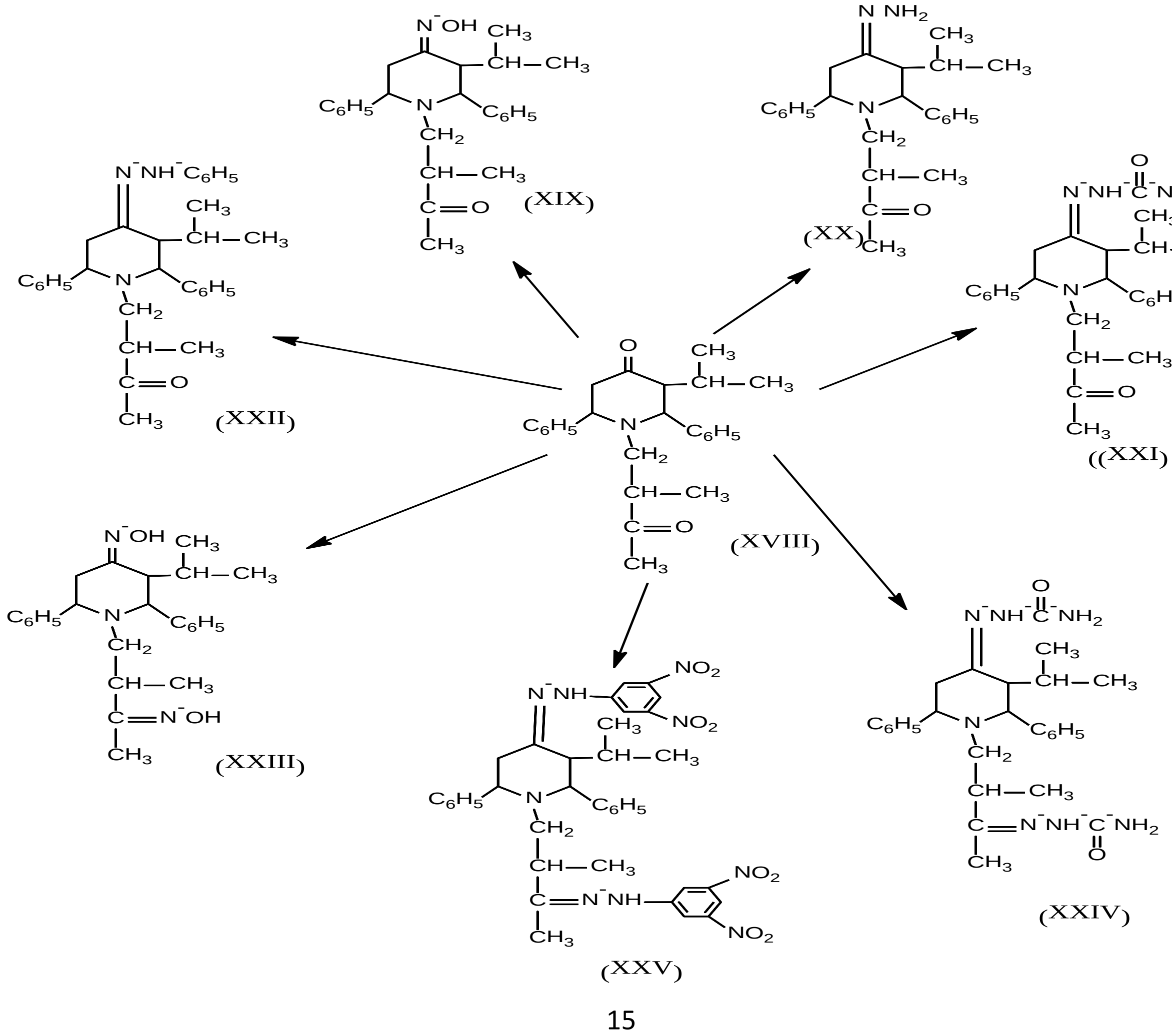
Байланышты УК жарыгынын нурлануусунда аныктайт, түстүү жерлер пластинанын эки тарабында белгиленет жана чектик зоналар бири-бири менен бириктирилет. Сорбенти бар зат пластинкадан чыгарылат, зат сорбенттен диэтил эфири менен жуулат, андан кийин эриткич буулaндырылып айдалат.
Rf=0,36 жана Rf=0,31 болгон жеке изомерлер бөлүнүп алынган. Кетон (XIV) жана анын негизинде алынган эки стереоизомердик спирттин физика-

химиялык мүнөздөмөсү (XV, XVI); ИК спектрлериндеги мүнөздүү жутуу тилкелери жана болжолдонгон биологиялык активдүүлүк аныкталган.

3.2 γ-пиперидондордун N-туундуларынын оксимдеринин, гидразондорунун, фенилгидразондорунун, семикрбазондорунун, тиосемикарбазондорунун жана 2,4-динитрофенилгидразондорунун синтези жана касиеттери. 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-изопропил-пиперидин-4-онду синтездөө ишке ашырылды (7-схема).

Схема 7
N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6–дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун туундулары

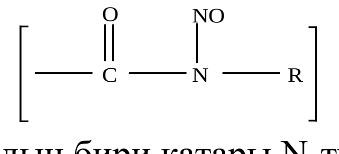


Синтезделген бирикмелердин ИК-спектрлеринин анализи синтездер көрсөтүлгөн багыттар боюнча жүрүп жатканын тастыктайт. Ошентип, бардык синтезделген туундуларда 1730-1720 см$^{-1}$ аймагында карбонил тобунун жутулуу тилкелеринин жоктугу, ошондой эле C=N байланышынын созулган термелүүлөрүн мүнөздөгөн 1690-1650 см$^{-1}$ аймагында жаңы мүнөздүү тилкелердин пайда болушу карбонил тобунда реакциянын жүргөндүгүн көрсөтөт.

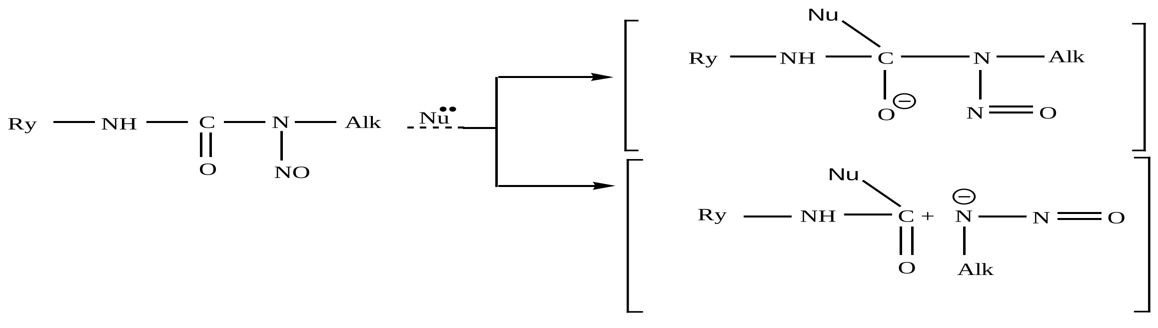
Синтезделген оксимдин, семикарбазондун, фенилгидразондун, диоксимдин, дисемикарбазондун, дигидразондун биологиялык активдүүлүгүн компьютердик болжолдоо алардын экзема, шишикке каршы, вируска каршы, бактерияга каршы активдүүлүгүн көрсөтүп, фосфатаза ингибиторлору да боло ала турганын көрсөттү. Дисемикарбазондун антивирустук, антибактериалдык активдүүлүгүнүн ыктымалдыгы монокетондорго салыштырмалуу бир топ жогору экендигин белгилей кетүү керек. Ошондой эле оксим жана ди-2,4-динитрофенилгидразон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-он экземага каршы касиетинин өтө жогорку ыктымалдуулугун көрсөтөөрүн белгилей кетүү керек.

3.3 Нитрозокарбамиддердин трансамидациялык реакцияларынын негизинде гетероциклдүү кетондордун углеводдук туундуларынын синтези. N-гликозил мочевиналарынын 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 мочевинасынын N-агликонунун бөлүнүшүнө өбөлгө түзөрү көрсөтүлгөн:



эң ыктымалдуу продуктулардын бири катары N-туундусунун пайда болушу



Мында: Ry-моносахарид, Nu-нуклеофил, Alk-винилмочевина калдыгы.

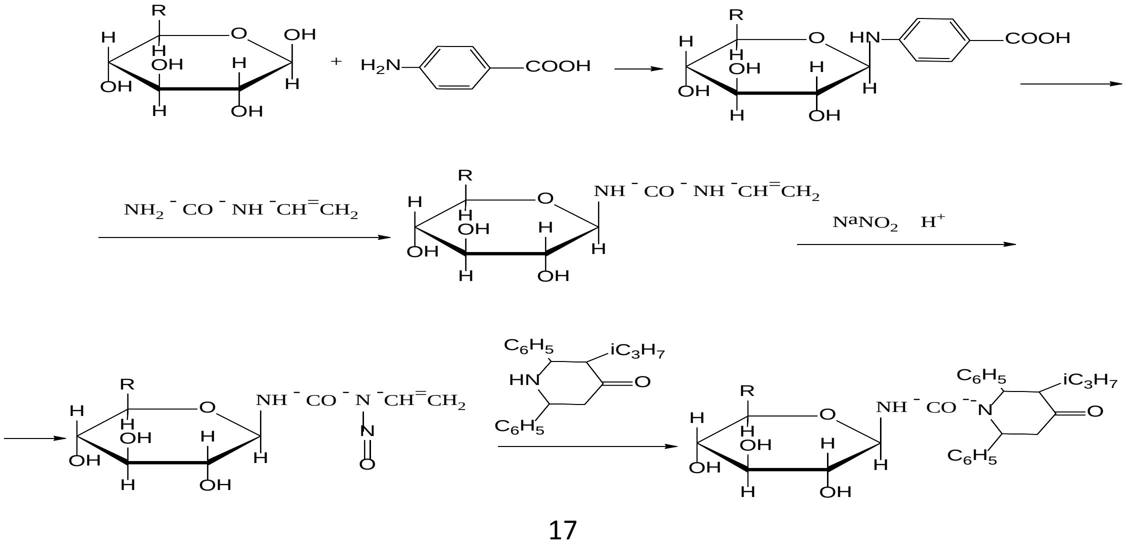
Бул ажыроо карбонил көмүртек атомуна кийинки нуклеофилдик чабуулдун натыйжасында пайда болушу мүмкүн, анткени Нуклеофилдик чабуулдун эң ыктымалдуу жери эң чоң оң зарядга ээ болгон N-агликондун карбонил тобунун көмүртек атому болушу керек. Бул учурда Nu нуклеофилдик агенттин чабуулу учурунда эки реакция болушу мүмкүн: 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.

Углевод негизиндеги N -2,6-дифенил-3- изопропилпиперидин-4-ондун синтези. Белгилүү болгондой, углеводду 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 углеводдук туундуларынын максаттуу синтези актуалдуу болуда. Гликозилдештирүү реакциялары моносахариддердин (ксилоза, глюкоза, галактоза, рибоза жана арабиноза) жана дисахариддердин (мальтоза жана лактоза) негизинде жүргүзүлгөн. Акыркы зат бир катар аралык заттарды пайда кылуу менен алынган, анын жалпы реакциясы 8 схемада келтирилген.

Агликондордун алмашуусу кислоталык катализ шартында циклдагы кычкылтектин протондошусу жана пираноза шакекчесинин ачылышы менен жүрөт. Андан кийин чабуулчу амин N-ацеталды пайда кылуу менен кошулат. Баштапкы N-агликон ажыроо учурунда ашыкча протонду кошулуп жаткан агликондон ала алат. Жыйынтыгында N – (β – D – глюкопиранозил) - N' – винилмочевина алынат.

Схема 8



2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ондун N-углевод туундусунун физика-химиялык мүнөздөмөлөрү 3.5-таблицада келтирилген.

Таблица 3.5. –Баштапкы кетондун N – углевод туундуларынын физико-химиялык мүнөздөмөлөрү

№	Бирикменин аталышы	Брутто формула	Эригичт үүлүгү	Mr, г/моль	$T_{бэ}$, ^0C	Rf
1	2,6-дифенил-3-изопропил-пипперидин-4-он	$C_{20}H_{23}ON$	Ацетон	293	119	0,83
2	N –(β,D- ксилопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	$C_{26}H_{32}O_6N_2$	Суу	468	213	0,59
3	N –(α,D-арабинопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-он	$C_{26}H_{32}O_6N_2$	Суу	468	169	0,69*
4	N – (β,L – рибозопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	$C_{26}H_{32}O_6N_2$	Суу	468	198	0,30
5	N –(β,D-глюкопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	$C_{27}H_{34}O_7N_2$	Суу	498	183	0,72
6	N –(β,D –галактопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	$C_{27}H_{34}O_7N_2$	Суу	498	185	0,72
7	N –(β,D- мальтозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	$C_{33}H_{44}O_{12}N_2$	Суу	660	180	0,64
8	N –(β,D-лактозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	$C_{33}H_{44}O_{12}N_2$	Суу	660	176	0,60*
Система: бензол-диоксан (40:1); *бензол-диоксан (60:1)						

3.4 γ – пиперидондордун углевод туундуларынын биологиялык активдүүлүгү

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

Физика-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.

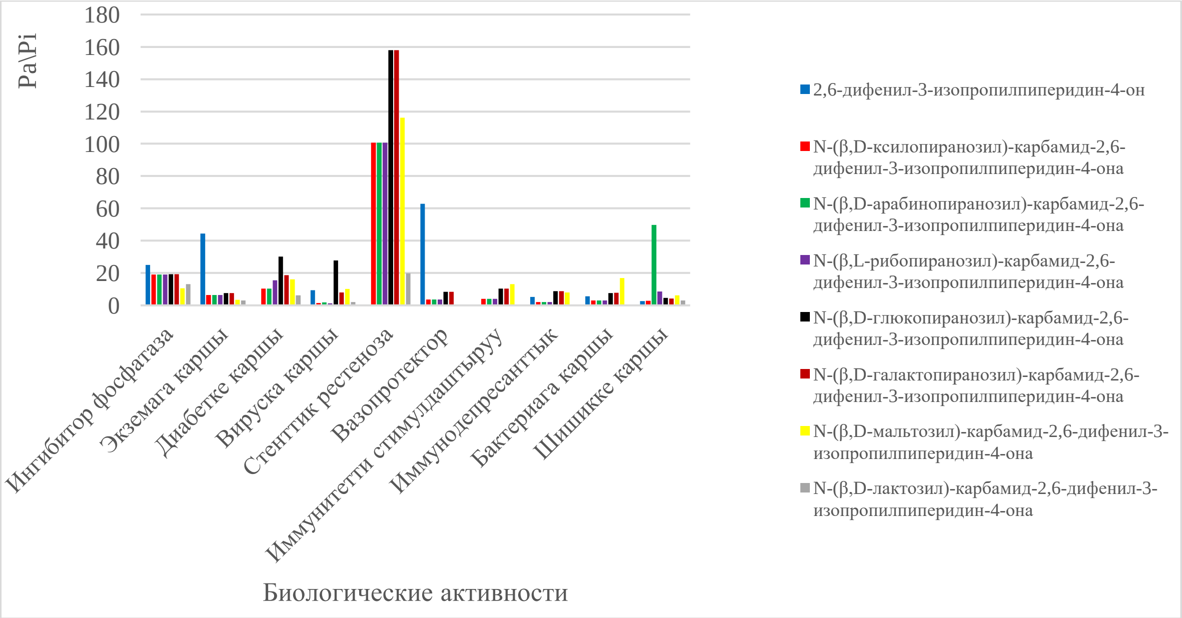
PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances: Complex & Trainiy) программасы кошулмалардын структурасынын негизинде анын N- орун алмашкан гамма-пиперидондордун биологиялык активдүүлүгүнүн ар кандай түрлөрүнүн активдүүлүгүнүн (Ra) жана активдүү эместигинин (Pi) болуу ыктымалдыгын сандык жактан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

Углеводдук компоненти киргизүү менен антивирустук, антимикобактериялык, антигельминттик, кургак учукка каршы сыяктуу жалпы уулуулугунун төмөндөшү менен активдүүлүктүн түрлөрү көбөйүдө. Моносахариддердин кириши менен активдүүлүктүн бул түрлөрү төмөнкү тартипте өсөт: ксилоза>глюкоза>галактоза>рибоза>арабиноза; ал эми дисахариддерди киргизүүдө активдүүлүк башкача.

Түшүнүктүү болушу үчүн компьютердик болжолдун сандык көрсөткүчтөрү 3.1-сүрөттө диаграмма түрүндө берилген.

Таблица 3.6. – PASS программасы боюнча биологиялык активдүүлүктүн ыктымалдуулугу Pa/Pi

№	Бирикменин аталышы	**нгибитор фосфатаза**	**Экземага каршы**	**Диабетке каршы**	**Вируска каршы**	**Стенттик рестеноз**	**Вазопротектор**	**ги стимулдаштыруу**	**мунодепрессанттык**	**Бактерияга каршы**	**Шишикке каршы**
1	2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-он	0,652/ 0,026 **25,08**	0,801/ 0,018 **44,5**	0	0,375/ 0,040 **9,38**	0	0,692/ 0,011 **62,91**	0	0,377/ 0,072 **5,24**	0,313/ 0,055 **5,69**	0,343/ 0,128 **2,68**
2	N-(β,D-ксилопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,630/ 0,033 **19,09**	0,587/ 0,092 **6,38**	0,414/ 0,040 **10,35**	0,180/ 0,119 **1,51**	0,503/ 0,005 **100,6**	0,365/ 0,098 **3,72**	0,308/ 0,076 **4,05**	0,272/ 0,132 **2,06**	0,248/ 0,084 **2,95**	0,347/ 0,126 **2,75**
3	N-(β,D-арабинопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,630/ 0,033 **19,09**	0,587/ 0,092 **6,38**	0,414/ 0,0401 **0,35**	0,248/ 0,131 **1,89**	0,503/ 0,005 **100,6**	0,365/ 0,098 **3,72**	0,308/ 0,076 **4,05**	0,272/ 0,132 **2,06**	0,248/ 0,084 **2,95**	0,399/ 0,008 **49,88**
4	N-(β,L-рибопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,630/ 0,033 **19,09**	0,587/ 0,092 **6,38**	0,342/ 0,022 **15,54**	0,303/ 0,247 **1,23**	0,503/ 0,005 **100,6**	0,365/ 0,098 **3,72**	0,308/ 0,076 **4,05**	0,272/ 0,132 **2,06**	0,248/ 0,084 **2,95**	0,264/ 0,031 **8,51**
5	N-(β,D-глюкопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,637/ 0,031 **19,30**	0,614/ 0,080 **7,68**	0,542/ 0,018 **30,11**	0,530/ 0,019 **27,89**	0,632/ 0,004 **158**	0,456/ 0,054 **8,44**	0,457/ 0,044 **10,39**	0,454/ 0,052 **8,73**	0,343/ 0,045 **7,62**	0,420/ 0,090 **4,66**
6	N-(β,D-галактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,637/ 0,031 **19,30**	0,614/ 0,080 **7,68**	0,355/ 0,019 **18,69**	0,480/ 0,060 **8**	0,632/ 0,004 **158**	0,456/ 0,054 **8,44**	0,457/ 0,044 **10,39**	0454/ 0,052 **8,73**	0,370/ 0,048 **7,71**	0,413/ 0,100 **4,13**
7	N-(β,D-мальтозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,586/ 0,055 **10,65**	0,489/ 0,143 **3,42**	0,465/ 0,029 **16,03**	0,316/ 0,031 **10,19**	0,581/ 0,005 **116,2**	0	0,496/ 0,038 **13,05**	0,442/ 0,055 **8,04**	0,424/ 0,025 **16,96**	0,480/ 0,078 **6,16**
8	N-(β,D-лактозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,603/ 0,046 **13,11**	0,472/ 0,153 **3,09**	0,355/ 0,058 **6,12**	0,199/ 0,096 **2,07**	0,299/ 0,015 **19,93**	0	0	0	0	0,252/ 0,08 **3,04**



Сүрөт 3.1 – PASS программасы боюнча биологиялык активдүүлүк ыктымалдуулугунун диаграммасы

КОРУТУНДУ

1. γ – пиперидондун, алардын N – туундуларынын (метил, этил, бензил, 3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил-, 2′-метил-3′-оксобутил-); жана алардын негизинде стереоизомердүү пиперидол спиттеринин синтези жана бөлүп алуу шарттары иштелип чыккан. Синтезделип алынган заттардын структурасы заманбап физика-химиялык изилдөө методдорунун комплекси менен аныкталат: ИК-спектроскопия, ПМР ыкмасы, элементтик анализ, жука катмарлуу хроматография.

2. Карбонил тобунун нуклеофилдик борборунда N-орун алмашкан γ-пиперидондордун оксимдери, гидразондору, фенилгидразондору, семикарбазондору, тиосемикарбазондору жана 2,4-динитрофенилгидразондорунун пайда болуу реакциялары изилденген. Кыргыз Республикасынын 2018-жылдын 31-майындагы № 2066 "N-орун алмашкан γ-пиперидондор"патенти алынган. Өтүнмө № 201701127.1.

3. Пиперидин катарындагы гетероциклдик кетондордун углеводдук туундулары нитрозомочевиналардын трансамидациялык реакциясынын негизинде синтезделген.

4. Синтезделген кошулмалардын биологиялык активдүүлүгүнүн компьютердик болжолу жүргүзүлдү. Гидролитикалык туруктуу N-гликозиламиддик байланыштардын, ошондой эле азот атомундагы радикалдардын түзүлүшүнүн эсебинен углевод калдыктарынын структурасын өзгөртүүдө биологиялык активдүүлүк таасирлеринин спектринин көбөйүшү көрсөтүлгөн. Бул углеводдук компонентин киргизүү менен эригичтигин жогорулатууга, уулуу таасирин азайтууга жана биологиялык активдүүлүк катарынын спектрин өзгөртүүгө өбөлгө түзүшү мүмкүн экендиги аныкталган.

ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАР

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

Синтезделген продуктыларды саламаттыкты сактоодо жана медицинада колдонуу мүмкүнчүлүгү көрсөтүлгөн. 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-онду микробиологиялык активдүүлүккө тестирлөө протоколу (КР Саламаттык сактоо министрлигинде ДКД жана медициналык жабдуулар менен камсыздоо). Илимий изилдөөлөрдүн методологиясы жана ыкмалары, эксперименталдык маалыматтардын бардык алынган баштапкы материалдары 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-изопропилпиперидин-4-она и его производных [Текст] / А.А. Ибрагимова, Ж.М. Медетбекова, С.А. Адылов, Л.С. Хаперская // Вестник Кыргызский национальный университет им. Ж. Баласагына - . 2009. - С.64-66.
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 Кыргызский национальный университет им. Ж. Баласагына. – 2014. – В. 3. - С. 49-53. 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'-оксопропил)-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. - С.21-25. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29885277
4. Патент №2066 Кыргызская Республика CO7D 295/00 (2018.01). N–Замещенные гамма–пиперидоны [Текст] / Л.С. Хаперская, А.А. Ибрагимова, Р.К. Сарымзакова, Ж.М. Медетбекова; Бишкек. Кыргызский национальный университет имени Ж. Баласагына. - №2066 заявл.17.11.2017, опубл.29.06.2018. Интелектуальная

собственность. Официальный бюллетень № 20170127.1. - с.10. 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. – Изд-во Техник - 2018. - С.219-224. 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. - P. 260-266
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. - С.33-38. 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 соединение на основе гамма–пиперидона. [Текст] /А.А. Ибрагимова, Л.С. Хаперская, Р.К. Сарымзакова, А.Т. Табалдыева // Вестник Кыргызского государственного технического университета им. И. Раззакова. Теоретический и прикладной научно–технический журнал. - 2021. - №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 // РФЖ. Международный журнал фундаментальных и прикладных исследований. – 2021. – 10. Ч.2. - С.125–130. DOI: 10,17513 (mgpfi.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. - 2022. - С.11-17. 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 Кыргызского национального университета им. Ж. Баласагына. – 2023. - С. 45-52. https://elibrary.ru/item.asp?id=54901302
13. **Sarymzakova, R**. Nature and properties of carbohydrate derivatives of piperidin-4-one/ R. Sarymzakova, B. Sarymzakova, L. Khaperskaya, A. Ibragimova, S. Sulyamanova // International Journal of Biological and Chemical Sciences. - DOI:10/4314/ijbcs.v18i2.28. ISSN 1997-342X. – 2024. - 18(2), P. 678-690. 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, тиосемикарбазондор, 2,4-динитрофенилгидразондор 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 пиперидиновым 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-изопропилпиперидин-4-она, содержащих в пиперидиновым 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 пиперидиновым 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, тиосемикарбазонов, 2,6-динитрофенилгидразонов; 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-isopropylpiperidin-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”, SF=300.13MHz 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, tiosemicarbazones, 2,6-dinitro phenylhydrazones 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.