

Кыргызский национальный университет им. Ж. Баласагына
Кыргызский государственный технический университет им. И. Раззакова
Ошский государственный университет

Диссертационный совет Д 02.24.692

На правах рукописи
УДК [547.241+547.362+547.824+547.88.4]

Ибрагимова Айзаада Алмазбековна

Синтез и свойства N –замещенных γ - пиперидонов

02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Бишкек – 2025

Работа выполнена на кафедре органической химии и образовательных технологий Кыргызского национального университета им. Ж. Баласагына.

- Научный руководитель:** **Сарымзакова Роза Копбаевна**
доктор химических наук, профессор,
заведующая кафедрой органической химии и
образовательных технологий Кыргызского
национального университета имени
Ж. Баласагына, г. Бишкек
- Официальные оппоненты:** **Докичев Владимир Анатольевич**
доктор химических наук, профессор,
академик АН РБ, заведующий лабораторией
биоорганической химии и катализа
Уфимского института химии, г. Уфа
Касимова Эльвира Джапашевна
кандидат химических наук, доцент кафедры
химии и биохимии медицинского факультета
Кыргызско-Российского Славянского
университета им. Б. Ельцина, г. Бишкек
- Ведущая организация:** лаборатория органической химии Института
химии и фитотехнологий НАН КР, адрес:
720071, Кыргызская Республика, г. Бишкек,
ул. Чуй 267

Защита диссертации состоится 14 ноября 2025 г. в 16.00 часов на заседании диссертационного совета Д 02.24.69 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) химических наук при Кыргызском национальном университете имени Ж.Баласагына, Кыргызском государственном техническом университете имени И. Раззакова, Ошском государственном университете по адресу: 720033, г. Бишкек, ул. Фрунзе, 547. Ссылка для доступа к видеоконференции защиты диссертации: <http://vc.vak.kg/b/022-tml-ajx-hs0>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызского национального университета им. Ж. Баласагына (720033, г. Бишкек, ул. Жибек Жолу, 394), Кыргызского государственного технического университета им. И. Раззакова (720044, г. Бишкек, ул. проспект Ч. Айтматова, 66) Ошского государственного университета, (723500, г. Ош, ул. Борубаева, 2) и на сайте Национальной аттестационной комиссии при Президенте Кыргызской Республики: https://vak.kg/diss_sovety/d-02-24-692/

Автореферат разослан 14 октября 2025 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.х.н., доцент



Субанкулова Д.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Поиск новых типов физиологически активных веществ является одним из важных направлений современной органической химии. Важно выявить зависимость активности веществ от их структуры, снизить негативные побочные эффекты, расширить область терапевтического действия. Поэтому большое значение придается разработке новых подходов к созданию физиологически активных веществ с заданными свойствами путем модификации химической структуры известных лекарственных средств, среди которых важное место занимают производные гамма-пиперидонов.

Гетероциклические соединения пиперидинового ряда и его производные обладают широким спектром биологической активности и являются составной частью многих природных физиологически активных соединений, что является причиной интереса к их синтезу, установлению структуры и исследованию влияния пространственного строения на их биологическую активность. К настоящему времени синтезированы и изучены десятки тысяч соединений этого ряда, более трехсот из них применяют в медицинской практике в качестве лекарственных средств. И всё же, несмотря на всестороннее исследование соединений пиперидинового ряда, оксимированные производные пиперидиновых кетонов практически малоизучены. Патентные исследования показали, что оксимы алифатических, ароматических и гетероциклических кетонов проявляют антибактериальную, противовоспалительную, анальгетическую, противогрибковую, гербицидную и ростовую активность.

В научной литературе имеется большое число обзоров, посвященных свойствам гетероциклических производных γ -пиперидонов, как представителей лекарственных веществ, имеющих в своем составе пиперидиновый цикл и применяемых в медицинской практике, в основном как анальгезирующие вещества. Синтез новых лекарственных средств продолжает оставаться очень актуальной задачей, вследствие того, что ни один из известных анальгетиков полностью не отвечает современным требованиям медицины, в основном из – за высокой токсичности, угнетения организма в целом и из-за наркотического действия этих препаратов. Незначительны сведения об эффектах избирательности действия производных γ -пиперидонов, как в отечественной, так и зарубежной литературе. Ограниченность и недостаточность указанной выше информации, обуславливает актуальность исследований синтеза и изучения свойств N-замещенных γ -пиперидонов.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, научными проектами. Работа выполнена согласно тематическому плану НИР кафедры органической химии и образовательных

технологий факультета химии и химической технологии Кыргызского национального университета имени Ж. Баласагына (2017–2025гг), гранта Министерства образования и науки Кыргызской Республики на тему: «Синтез и физико-химическая характеристика новых биологически активных веществ» (2017-2020гг), внутривузовского гранта КНУ о научно–исследовательской работе по теме: «Синтез и свойства производных гамма-пиперидонов на основе углеводов» (2024-2025гг).

Цель исследования. Разработка способов получения и изучение свойств модифицированных гетероциклических соединений на основе N–замещенных γ -пиперидонов.

Задачи исследования:

1. Синтез и свойства N–замещенных производных γ -пиперидонов, содержащих в пиперидиновом цикле заместители по атому азота: метил, этил, бензил, 3'-м-нитрофенил-3'-оксипропил, 2'-метил-3'-оксобутил, а в гетероцикле: изопропиловый, амиловый, фениловые и п–N,N-диметиламинофениловые радикалы.

2. Синтез и свойства производных γ -пиперидонов путем модификации по нуклеофильному центру карбонильной группы с образованием оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбазонов, тиосемикарбазонов, 2,4-динитрофенилгидразонов и стереоизомерных пиперидиловых спиртов.

3. Синтез и свойства углеводных производных гетероциклических кетонов на основе реакции переамидирования нитрозокарбамидов.

4. Исследование потенциальной биологической активности полученных N –замещенных γ -пиперидонов.

Научная новизна. В работе впервые проведены исследования по синтезу новых гетероциклических соединений N–замещенных 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она, содержащих в пиперидиновом цикле различные функциональные заместители; были изучены реакции γ -пиперидонов по карбонильной группе с образованием оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбазонов, тиосемикарбазонов и 2,4-динитрофенилгидразонов. Изучены реакции синтеза стереоизомерных спиртов на основе N-замещенных γ -пиперидонов; установлены структуры молекул полученных спиртов. Впервые осуществлен синтез некоторых гликозилированных N-замещенных γ -пиперидонов, обладающих потенциальной биологической активностью.

Практическая значимость полученных результатов. Научно обоснован и защищен патентом Кыргызской Республики способ синтеза N-замещенных γ -пиперидонов. Разработаны методы синтеза и выделения γ -пиперидонов, содержащих в пиперидиновом цикле различные заместители. Осуществлен синтез стереоизомерных спиртов на основе N-замещенных γ -пиперидонов, установлена структура и их физико-химические характеристики.

Гликозилированные производные синтезированных кетонов могут проявлять биологическую активность.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- Условия направленного синтеза и выделение новых гетероциклических соединений: производные N-замещенных γ -пиперидонов.
- Исследование образования стереоизомерных спиртов на основе N-замещенных γ -пиперидонов, установление их строения и физико-химическая характеристика.
- Химическая модификация структуры некоторых N-замещенных γ -пиперидонов за счет реакции карбамоилирования на основе моносахаридов (глюкозы, галактозы, ксилозы, рибозы, арабинозы) и дисахаридов (мальтозы и лактозы).
- Сопоставительная характеристика N-замещенных γ -пиперидонов и их гликозилированных аналогов, обладающих потенциальной биологической активностью.

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно получен и обработан физико-химическими методами весь массив первичных экспериментальных данных. Проведен комплексный анализ результатов синтеза и химических превращений на основе N-замещенных γ -пиперидонов. Установлены структура и конфигурации молекул стереоизомерных 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-олов, 2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинил-пиперидин-4-олов, 2,6-дифенил-3-изопропил-4-фенил-этинилпиперидин – 4 –олов. Предложены варианты синтеза некоторых гликозилированных производных N-замещенных γ -пиперидонов, обладающих потенциальной биологической активностью.

Апробация результатов исследования. Материалы диссертационной работы докладывались на международных и республиканских конференциях: Научно-практическая конференция молодых ученых КНУ им. Ж. Баласагына факультет Химии и ХТ (2017-2024гг.); На 60-й и 61-й Международных научно-технических конференциях молодых ученых, аспирантов, магистрантов и студентов «Научно-инновационные технологии: идеи, исследования и разработки» (КГТУ им. И. Раззакова 2018г, 2019г.); Международной научно - практической конференции (Китай г.Пекин , 2018г). КНУ им. Ж. Баласагына Международной научно-практической конференции на тему: «Устойчивое развитие горных регионов и зеленая экономика», факультет Химии и ХТ (2023 г.); Международной научно-практической конференции на тему «Актуальные аспекты научных исследований горных территорий» посвященной дню Земли. КНУ им. Ж. Баласагына (г. Бишкек, 2024 г.); 10-ой Польско-Казахской конференции (10th PKM) по химии и биологии (Польша, г. Познань, 2024 г).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По результатам исследований опубликовано 12 статей в материалах Международных и Республиканских конференций, рецензируемых журналах, индексируемых системами «Scopus», «РИНЦ». Получен патент Кыргызской Республики № 2066 от 31 мая 2018 года «N–замещенные гамма–пиперидоны».

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения; обзора литературы, изложенного в главе I; описания методик проведенных экспериментов, изложенных во II главе; обсуждение экспериментальных данных, которому посвящена глава III; выводов и списка цитированной литературы, приложения. Работа изложена на 136 страницах компьютерного текста, содержит 10 рисунков (диаграммы), 28 таблиц список использованных источников включает 110 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Введение. Обоснована актуальность диссертации, сформулирована цель и задачи исследования; основные положения, выносимые на защиту; показана научная новизна и практическая значимость результатов исследования.

Глава 1. Обзор литературы.

Обзор посвящен методам получения производных пиперидонов. Из всех пиперидиновых производных наибольшую ценность для дальнейших синтезов представляют γ -пиперидоны. Они способны к присоединению, восстановлению и конденсации с участием активных водородов, связанных с атомами углерода, соседним к карбонилу. Отмечается, что пиперидоны проявляют разнообразные биологически активные свойства, такие как противомикробные, антиоксидантные, противоопухолевые, цитотоксические, анальгетики, противораковые, анти-ВИЧ. Были рассмотрены синтезы соединений, несущие структурный фрагмент пиперидона, которые имитируют встречающиеся в природе алкалоиды и стероиды, для изучения их биологической активности и для сравнения с встречающимися в природе соединениями. В этом обзоре представлена актуальная информация о методах, катализаторах, условиях реакции, которые принимаются для синтеза пиперидонов и их превращении в полезные производные.

Глава 2. Методология и методы исследования.

Объект исследования. Производные γ -пиперидона, содержащие в пиперидиновом цикле различные заместители и их гликозилированные производные.

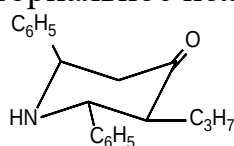
Предмет исследования. Сопоставительная физико-химическая характеристика синтезированных гамма–пиперидонов и гетероциклических соединений пиперидинового ряда, полученных на основе моносахаридов (глюкозы, галактозы, ксилозы, рибозы и арабинозы) и дисахаридов (мальтозы и лактозы). Приведены методы и условия синтеза N–замещенных γ -

пиперидонов и их гликозилированных аналогов, обладающих потенциальной биологической активностью. Представлены методики применения используемых физических, физико–химических методов, необходимых для решения задач, являющихся предметом исследования настоящей работы.

Глава 3. Результаты собственных исследований.

3.1 Синтез и свойства 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Для исследований в области синтеза производных γ -пиперидонов нами были получены N- и C-замещенные 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она, формулы которых представлены на схеме 1.

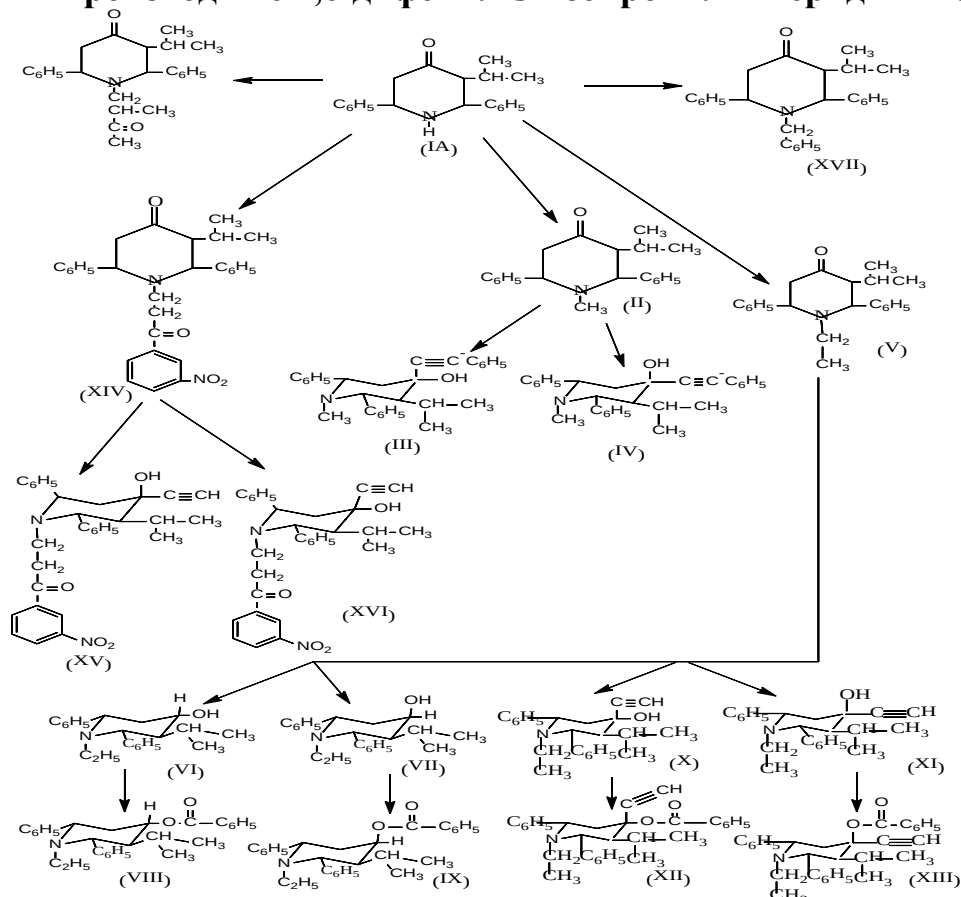
В работе детальным исследованием пространственного строения ниже приведенного кетона было установлено существование его в устойчивой форме «кресла», в которой обе фенильные и пропильная группы занимают термодинамически выгодное экваториальное положение. По аналогии это



утверждение будет справедливо и для синтезированного нами кетона.

Далее в работе были получены и исследованы N-замещенные 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он по реакции Манниха. На их основе методом восстановления и по реакции Фаворского получены и исследованы стереоизомерные спирты.

Схема 1 Производные 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она



Были определены физико–химические характеристики синтезированных соединений (IA, II, V, XIV, XVII, XVIII). Структура которых была доказана совокупностью методов ИК –спектроскопии, метода ТСХ

Результаты полученных продуктов показывает, что каждое новое соединение имеет различную температуру плавления и значение Rf.

Таблица 3.1. – Физико-химические характеристики N –замещенных– 2,6–дифенил–3–изопропилпиперидин–4–она

№	Название соединений	Брутто формула	Мг г/моль	Тпл °С	Rf	Вычислено (найдено), %, 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-она	C ₂₁ H ₂₅ ON	307	108 –109	0,91	4,56 (4,46)
3	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₂ H ₂₉ ON	323	168-169	0,54	4,33 (4,26)
4	N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	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-она	C ₂₉ H ₃₀ O ₄ N ₂	470	210	**0,92	4,78 (4,14)
6	N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₅ H ₃₁ O ₂ N	377	193-194	*0,68	3,71 (3,35)
Система: бензол–диоксан (40:1); *гексан–диоксан (20:1); **толуол–ацетон (3:1)						

Для синтезированных соединений были сняты ИК-спектры. Анализ ИК-спектров позволил установить строение N-производных 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Характерные полосы поглощения валентных и деформационных колебаний основных функциональных групп приведены в таблице 3.2.

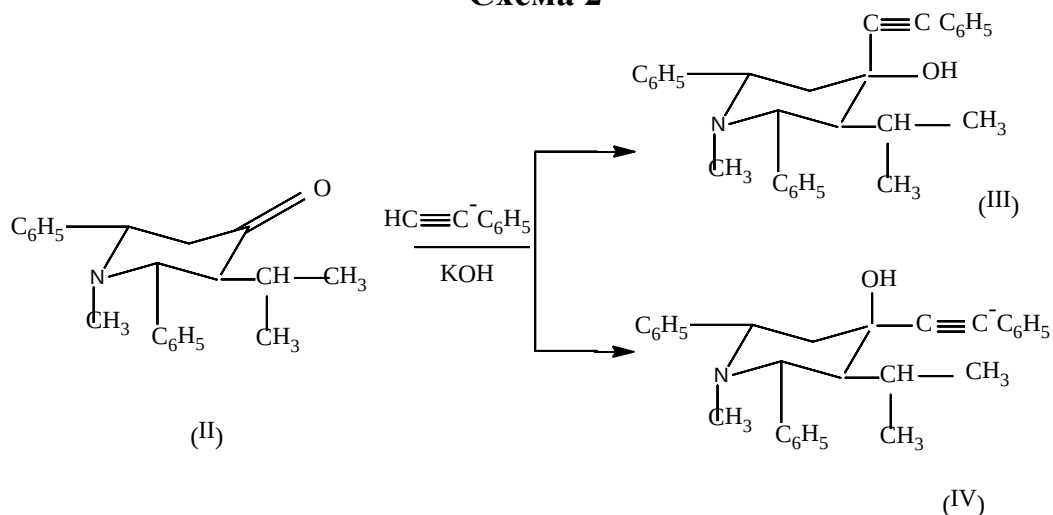
Таблица 3.2. –Характерные полосы поглощения в ИК-спектрах N-замещенных γ-пиперидонов

№	Название соединений	N – H v, см ⁻¹	C – N v, см ⁻¹	C=O v, см ⁻¹	C-H алиф v, см ⁻¹	NO ₂ v, см ⁻¹
1	2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	3298		1701	2948	-
2	N-метил-2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-он		1273	1711	2933	
3	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-он		1257	1720	2936	
4	N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-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	

Синтез стереоизомерных фенилэтинилпиперидолов. Синтез N-метил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-фенилэтинилпиперидин-4-олов. Далее с целью синтеза новых потенциально физиологически активных веществ синтезированы конденсацией N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с фенилацетиленом в условиях реакции Фаворского стереоизомерные фенилэтинилпиперидолы (Схема 2).

Получена смесь стереоизомеров N-метил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-фенилэтинилпиперидин-4-олов (III, IV) с выходом 52%.

Схема 2

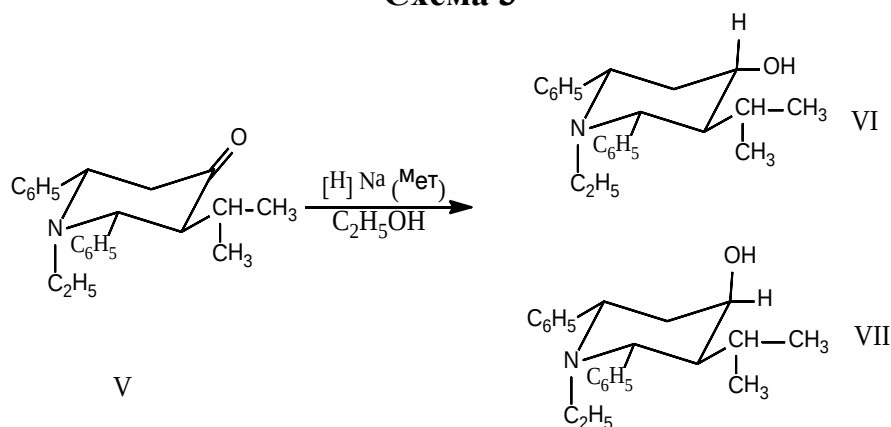


На окиси алюминия индивидуальных изомеров (III) и (IV) были определены значения R_f в системе бензол-диоксан в соотношении (60:1), соответственно равные 0,75 и 0,82. Согласно правилу Бартона изомеры с экваториальной гидроксильной группой адсорбируются сильнее, чем аксиальные. Следовательно, изомеру (III) $R_f=0,75$ следует приписать экваториальную ориентацию гидроксильной группы при C_4 атоме углерода пиперидинового цикла, а изомеру (IV) $R_f=0,82$ аксиальную. К такому же выводу об ориентации гидроксильных групп у изомеров (III) и (IV) пришли, анализируя параметры полос валентных колебаний в ИК – спектрах поглощения. Для изомера (III) валентные колебания $C-O$ связи находятся в области 1079 см^{-1} , а для изомера (IV) в области 1053 см^{-1} . Согласно литературным данным валентные колебания связи $C-O$ для стереоизомеров с экваториально ориентированным гидроксидом лежат в более высокочастотной области, чем для аксиального.

Согласно литературным данным у спиртов с экваториально ориентированным гидроксидом частоты валентных колебаний связи $O-H$ лежат в более низкочастотной области, чем у аксиальных спиртов. В соответствие с этим, фенилацетиленовый спирт (III), имеющий интенсивную частоту поглощения $O-H$ в области 3412 см^{-1} , должен иметь экваториальный гидроксил. Изомерный спирт (IV) имеет полосу поглощения связи $O-H$ с частотой 3422 см^{-1} , следовательно имеет аксиально ориентированный гидроксил у C_4 атома пиперидинового цикла.

Синтез *N*-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-олов. Поскольку *N*-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он обладает паталогически активными свойствами на его основе были синтезированы стереоизомерные спирты (Схема 3)

Схема 3

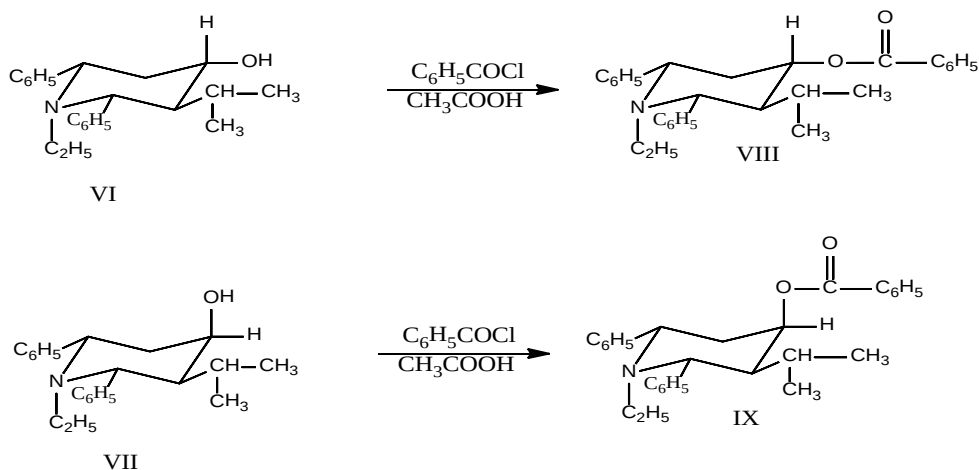


При восстановлении соединения (V) были получены изомеры (VI-VII). Реакция проводилась натрием в абсолютном этиловом спирте. Согласно схеме *N*-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он (V) взаимодействует с водородом, в момент его выделения при взаимодействии этилового спирта с металлическим натрием. В результате реакции образуется смесь стереоизомерных спиртов. Методом дробной кристаллизации из абсолютного спирта смесь спиртов была разделена на индивидуальные изомеры (аксиальный и экваториальный). Как уже было сказано выше, спирты с аксиальной гидроксильной группой адсорбируются слабее, чем спирты с экваториальной гидроксильной группой, поэтому спирту с $R_f=0,69$ приписали структуру с аксиальным расположением гидроксильной группы, а спирту со значением $R_f=0,54$ приписали структуру с экваториальным расположением гидроксильной группы. В ИК-спектрах валентные колебания C-O связи у изомера с экваториально расположенным гидроксилом имеет более высокую частоту ($1020-1050\text{ см}^{-1}$), по сравнению с аксиальным ($950-1000\text{ см}^{-1}$). А валентные колебания O-H связи у изомеров с экваториально расположенным гидроксилом имеет более низкую частоту по сравнению с аксиально расположенной гидроксильной группой.

Индивидуальность полученных спиртов (VI-VII) контролировалась методом тонкослойной хроматографии (на незакрепленном слое окиси алюминия) в системе бензол-диоксан (40:1) и методом ИК-спектроскопии.

Синтез *N*-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидинов. В дальнейшем для подтверждения пространственной ориентации заместителей при C4 полученных спиртов (VI-VII) атома гетероцикла была проведена реакция ацилирования их хлористым бензоилом. Синтез *N*-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидинов проводился с использованием свежеперегнанного хлористого бензоила в присутствии ледяной уксусной кислоты (Схема 4).

Схема 4



Ледяная уксусная кислота необходима для того, чтобы реакция пошла по гидроксильной группе спирта. Реакция проводилась при температуре 100°C.

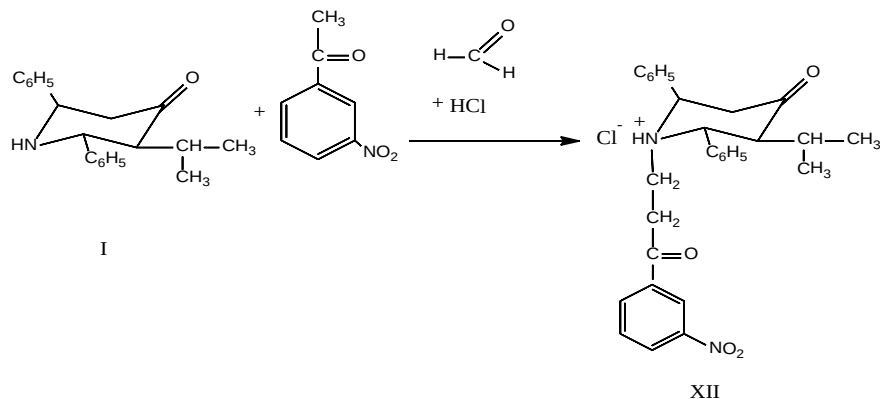
Ход синтеза и чистоту полученных соединений (VIII-IX) контролировали методом тонкослойной хроматографии (на незакрепленном слое окиси алюминия) в системе бензол-диоксан (40:1) и методом ИК-спектроскопии.

Из литературных данных известно, что в ИК-спектрах сложных эфиров экваториальных спиртов наблюдается синглетная полоса в области 1200-1260 см^{-1} , а для сложных эфиров аксиальных спиртов мультиплетная полоса в той же области. И так, у изомера (VIII) в ИК-спектре наблюдаются следующие полосы поглощения: (C–O–C) 1243, 1250 см^{-1} . А у изомера (IX) в ИК-спектре наблюдается полоса поглощения: (C–O–C) 1200 см^{-1} .

Синтез *N*-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производного. Использовали 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он (IA), который взаимодействует с м-нитроацетофеноном и параформом, в качестве катализатора была взята соляная кислота. Реакция осуществлялась по реакции Манниха в среде абсолютизированного изопропанола (Схема 5).

Контроль за ходом синтеза проводили методом тонкослойной хроматографии в системе растворителей: толуол-ацетон (3:1) на силуфоловых пластинах.

Схема 5



Для вещества (XII) был снят ПМР спектр на котором было показано, что химический сдвиг в области 7,901 мд относится к «Н» в «орто» положении а химический сдвиг в области 7,417 мд относящийся к «Н» в «пара» положении.

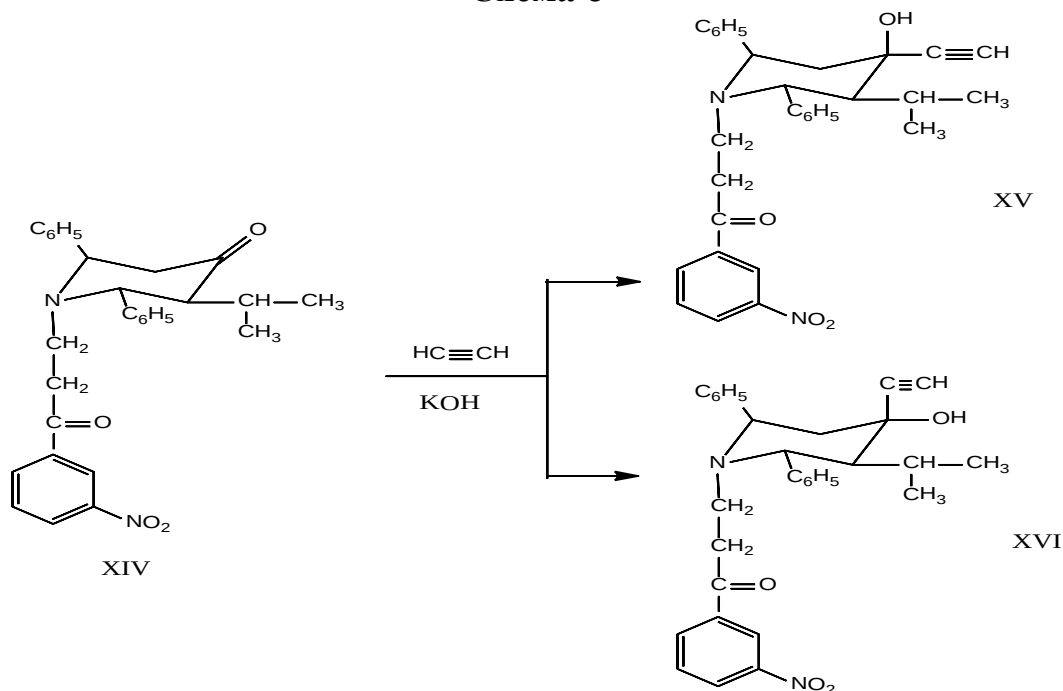
Таблица 3.3. – Величины химических сдвигов в спектрах ПМР N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она

Название соединений	δ, м.д.				
	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- 7,417	4,990- 4,846	3,726- 3,570	2,688- 2,282	1,645- 1,015

На основании соединения (XIV) были синтезированы соединения N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-олы (XV) и (XVI) (Схема 6). Реакция проводилась по методу А.Е. Фаворского в присутствии порошкообразного КОН. В среде абсолютного диэтилового эфира. Индивидуальные стереоизомеры выделялись разными способами:

а) К одной части (10 г) смеси стереоизомеров приливали 25 мл 5 % раствора нитрата серебра в 95% этаноле. Получаемая смесь стереоизомерных комплексных нитратных соединений серебра осаждается в виде белых кристаллов. Смесь стереоизомеров на индивидуальные соединения разделить не удалось.

Схема 6



б) К другой части (2 г) смеси стереоизомеров приливали 20 мл аммиачного раствора гидроокиси серебра, приготовленного из 1 г AgNO₃ и 35 мл NH₄OH. Получили смесь стереоизомерных ацетиленидов серебра в виде черного осадка.

Смесь стереоизомерных ацетиленидов была переведена в гидрохлориды обработкой разбавленной соляной кислотой. После удаления хлорида серебра индивидуальные стереоизомеры выделяются дробной кристаллизацией из абсолютного спирта.

Через сутки из маточного раствора выпал осадок, который был отфильтрован, высушен и имел $T_{пл}=280^{\circ}\text{C}$. Анализ ИК-спектра показал, что этот стереоизомер имеет в спектре полосу поглощения в области 3438 см^{-1} характерную для аксиальной гидроксильной группы О-Н, в области 3244 см^{-1} полосу, характерную для $\equiv\text{CH}$ группы, в области $2099,4\text{ см}^{-1}$ полосу, характеризующую колебания $\text{C}\equiv\text{C}$ группы, в области 1351 см^{-1} полосу поглощения, характерную для NO_2 группы, в области $1202,3\text{ см}^{-1}$ полосу, характерны для экваториальную С-О связи.

Через двое суток из маточного раствора, выпал осадок, который был отфильтрован, высушен и имел $T_{пл}=265^{\circ}\text{C}$. На ИК-спектре поглощения для этого стереоизомера в области 2107 см^{-1} наблюдается полоса характерная для колебаний $\text{C}\equiv\text{C}$ тройной связи, в области 3218 см^{-1} полоса, характеризующая $\equiv\text{CH}$ связь, в области 3418 см^{-1} полоса, характерная для экваториальную О-Н связи и в области 1069 см^{-1} полосу, характерную для аксиальную С-О связи.

Согласно литературным данным, валентные колебания связи С-О для стереоизомеров с экваториально ориентированным гидроксидом лежат в более высокочастотной области, чем для аксиально расположенного гидроксила. А у спиртов с экваториально ориентированным гидроксидом частоты валентных колебаний связи О-Н лежат в более низкочастотной области, чем у аксиальных спиртов. В связи с этим соединению с $T_{пл}=280^{\circ}\text{C}$ приписали аксиальную ориентацию ОН группы, а его стереоизомеру с $T_{пл}=265^{\circ}\text{C}$ экваториальную ориентацию гидроксильной группы. Стереоизомер с $T_{пл}=280^{\circ}\text{C}$ имеет $R_f=0,36$, а стереоизомер с $T_{пл}=265^{\circ}\text{C}$ имеет $R_f=0,31$. Согласно правилу Бартона, стереоизомеру с $R_f=0,36$ приписали аксиальную ориентацию гидроксильной группы, а с $R_f=0,31$ - экваториальную ориентацию гидроксильной группы.

в) Препаративное разделение смеси стереоизомеров в тонком слое сорбентов. Эфирный раствор смеси стереоизомеров наносят в виде сплошной линии на силиколовую пластинку, подвижной фазой служит система растворителей толуол-ацетон (1:1). Соединение обнаруживают при облучении УФ-светом, окрашенные участки отмечают с обеих сторон пластинки и ограничивающие зоны соединяют друг с другом. Сорбент с веществом снимают с пластинки, вещество вымывают с сорбента диэтиловым эфиром, после чего растворитель упаривают. Выделяют индивидуальные изомеры с $R_f=0,36$ и $R_f=0,31$.

По итогам работы были определены физико-химические характеристики кетона (XIV) и двух стереоизомерных спиртов, полученных

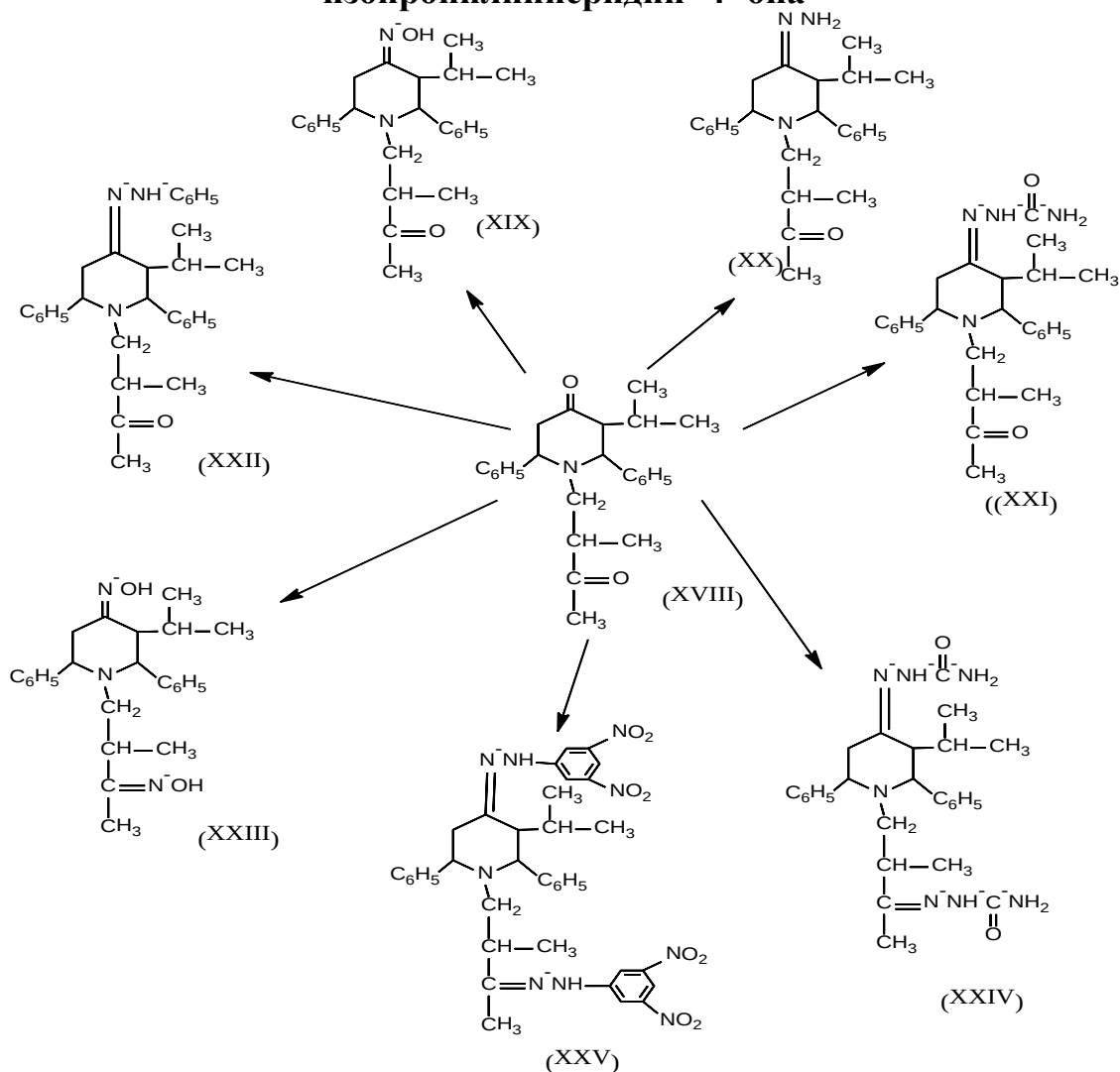
на его основе (XV, XVI); приведены характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах и прогнозируемая биологическая активность.

3.2 Синтезы и свойства оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбазонов, тиосемикарбазонов, 2,4-динитрофенилгидразонов N-производных γ -пиперидонов. Из литературных данных известно, что продукты реакции нуклеофильного присоединения с соединениями содержащими аминогрупп и его производных по карбонильной группе обладают целебными свойствами. В их числе препараты центрального, периферического и нейротропного действия; средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему (противоаритмические, антигипертензивные) спазмолитики, диуретики, бронхолитики, противоязвенные средства и ряд других.

С целью изучения этих свойств, нами был осуществлен синтез оксима, фенилгидразона, семикарбазона, гидразона, диоксима, дифенилгидразона, дисемикарбазона и ди-2,4-динитрофенилгидразон-N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она (Схема 7).

Схема 7

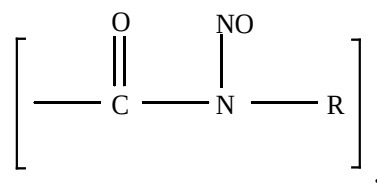
Производные N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она



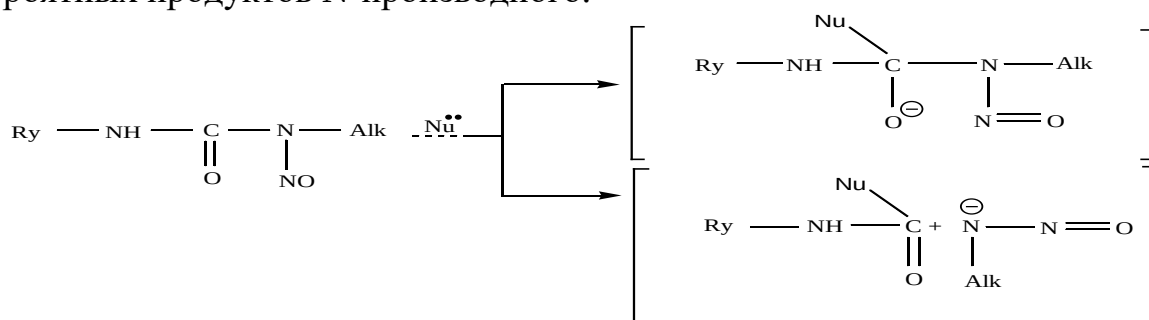
По результатам компьютерной диагностики полученный нами N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он обладает противоземной, противовоспалительной способностью, является ингибитором фосфатазы, обладает противоопухолевой активностью.

3.3 Синтез и свойства углеводных производных гетероциклических кетонов на основе реакции переамидирования нитрозокарбамидов. N-нитрозопроизводные N-гликозилмочевин с незащищенными гидроксильными группами привлекают к себе внимание не только как перспективные противоопухолевые препараты, но и как соединения с высокой реакционной способностью, которые могут быть использованы как препаративные методы синтеза в химии углеводов.

Так, при изучении характера изменения геометрических параметров N-агликона при протонировании карбонильной группы в условиях кислотного инициирования показано, что протонирование карбонильного кислорода в условиях гомогенного кислотного катализа способствует разрыву алкилмочевинного фрагмента N-агликона по связи:



предшествующего образованию в качестве одного из наиболее вероятных продуктов N-производного.



где: Ry-моносахарид, Nu-нуклеофил, Alk-остаток винилмочевины.

Этот распад может произойти в результате последующей нуклеофильной атаки на карбонильный углеродный атом, т.к. наиболее вероятным местом нуклеофильной атаки должен быть углеродный атом карбонильной группы N-агликона, обладающий наибольшим положительным зарядом. При этом возможны две реакции в момент атаки нуклеофильного агента Nu: а) нуклеофильного замещения с разрывом связи C-N, смежной с N-нитрозным фрагментом; б) образования двух ключевых интермедиатов и диазосоединения Nu.

Описанная реакция открывает большие возможности для синтеза разнообразных N-гликозилированных производных с карбамидными мостиками, в том числе и таких производных сахаров, синтез которых

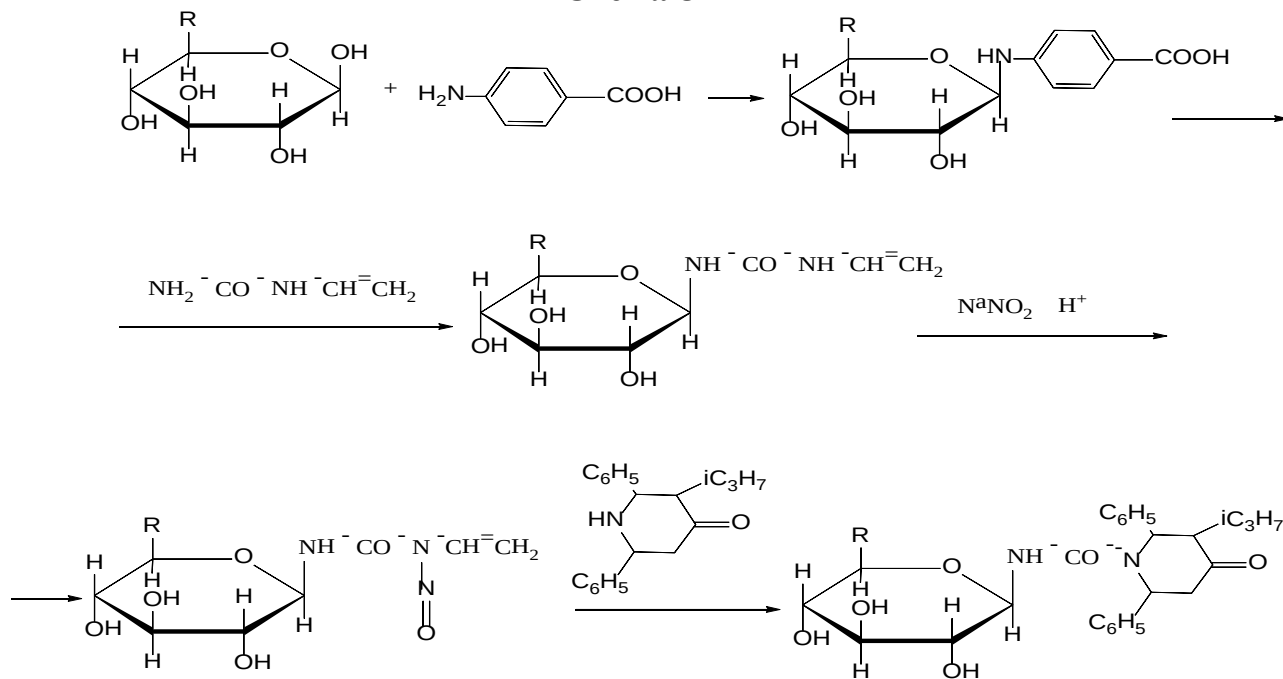
методами прямого взаимодействия, нуклеофильных агентов с гликозидным центром оказывается затруднительным из-за невысокой реакционной способности атакующей аминогруппы.

Синтез на основе углеводов N-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она

Известно, что введение углевода в биологически активный фрагмент гетероцикла может способствовать повышению растворимости, снижению токсического действия и изменению спектра биологической активности. Выбор агликона обусловлен их биологической активностью. Пиперидиновый цикл лежит в основе структуры алкалоидов, которые оказывают специфическое действие на организм человека, а производные пиперидина обладают широким спектром фармакологической активности. В связи с этим целенаправленный синтез углеводных производных пиперидина является актуальным. Реакции гликозилирования осуществляли на основе моносахаридов (ксилозы, глюкозы, галактозы, рибозы и арабинозы) и дисахаридов (мальтозы и лактозы). Конечные вещества были получены через ряд промежуточных продуктов по Схеме 8.

При обмене агликонов в условиях кислотного катализа происходит протонизация циклического кислорода и раскрытие пиранозного кольца. Затем атакующий амин присоединяется с образованием N-ацетала. Исходный N-агликон в момент отщепления захватывает избыточный протон от входящего агликона. В результате получается N-(β-D-ксилопиранозил)-N'-винилмочевина.

Схема 8



Физико-химические характеристики N-углеводных 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4. – Физико–химические характеристики N – углеводовных производных исходного кетона

№	Название соединений	Брутто формула	Раствори- мость	Mr, г/моль	T _{пл} , °C	Rf
1	2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-он	C ₂₀ H ₂₃ ON	Ацетон	293	119	0,83
2	N–(β,D-ксилопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₆ H ₃₂ O ₆ N ₂	Вода	468	213	0,59
3	N–(β,D-арабинопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₆ H ₃₂ O ₆ N ₂	Вода	468	169	0,69*
4	N–(β,L-рибозопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₆ H ₃₂ O ₆ N ₂	Вода	468	198	0,30
5	N–(β,D-глюкопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₇ H ₃₄ O ₇ N ₂	Вода	498	183	0,72
6	N–(β,D –галактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₇ H ₃₄ O ₇ N ₂	Вода	498	185	0,72
7	N–(β,D- мальтозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₃₃ H ₄₄ O ₁₂ N ₂	Вода	660	180	0,64
8	N–(β,D-лактозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₃₃ H ₄₄ O ₁₂ N ₂	Вода	660	176	0,60*
Система: бензол-диоксан (40:1); *бензол-диоксан (60:1)						

3.4 Биологическая активность углеводовных производных γ-пиперидонов. В последние годы при прогнозировании свойств физиологически активных веществ широко применяются математические методы установления связи «биологическая активность-химическая реакционная способность-структура».

Физико-химические свойства становится возможным оценить непосредственно из структурной формулы соединения с помощью так называемых дескрипторов. Сравнение структурных и физико-химических параметров гликозилированных производных, полученных из расчетов может помочь оценить вклад той или иной физико-химической характеристики в проявляемую активность и глубже понять механизм действия препарата.

Программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances: Complex & Training) позволяет на основании структуры соединения количественно

оценить вероятность наличия у него активности (Pa)/(Pi) различных видов биологической активности N- замещенных гамма пиперидонов. В таблице 3.5 приведен перечень синтезированных производных гликозилкарбамидов, представляющих интерес для здравоохранения как потенциальные биологически активные соединения.

Таблица 3.5. - Вероятность биологической активности по программе PASS

№	Название соединений	Ингибитор фосфатазы	Антигемический	Противодиабетический	Противовирусный	Рестеноз стента	Вазопротектор	Иммуностимулятор	Иммунодепрессантный	Антибактериальный	Противоопухолевый
1	2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-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/ 0,040 10,35	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	0,454/ 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

С введением углеводной компоненты, такие виды активности как антивирусная, антимикобактериальная, антигельминтная, антитубер-кулезная увеличиваются, при общем снижении токсичности.

Данные виды активности с введением моносахаридов повышаются в ряду: ксилоза>глюкоза>галактоза, рибоза, арабиноза; а при введении дисахаридов активность уменьшается.

Для наглядности количественные показатели компьютерного прогноза представлены в виде диаграммы на рисунке 3.1

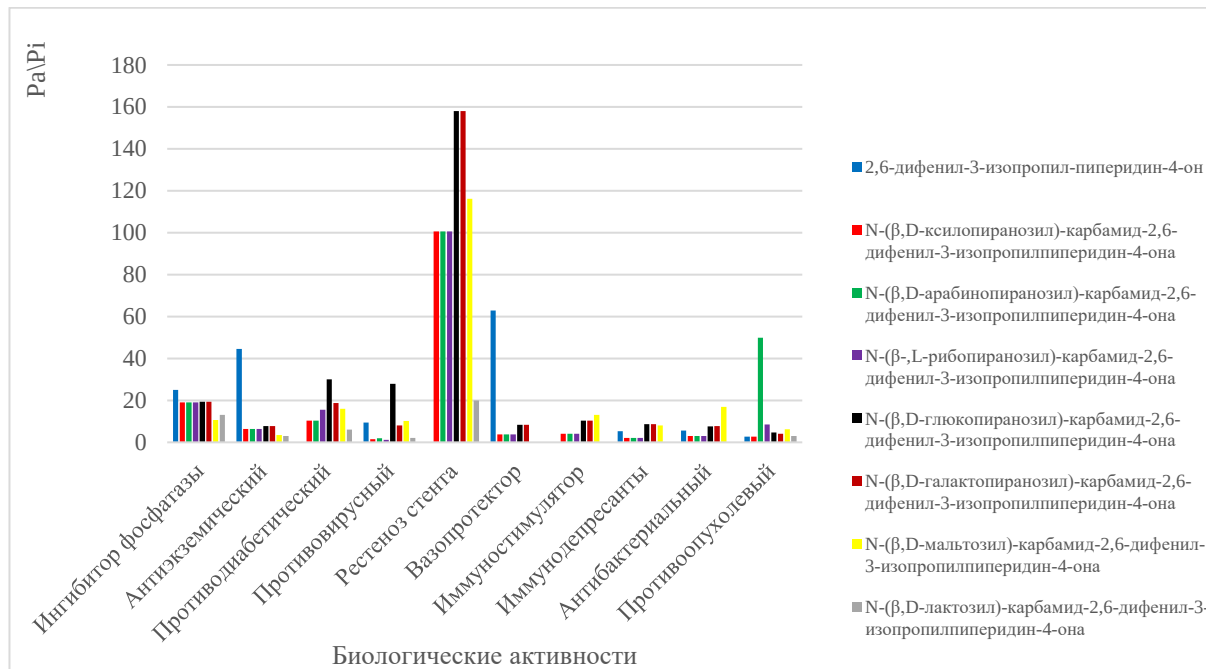


Рисунок 3.1 – Диаграмма вероятной биологической активности по программе PASS

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны условия синтеза и выделения: γ -пиперидонов и их N-производных (метил-, этил-, бензил-, 3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил-, 2'-метил-3'-оксобутил-) и на их основе стереоизомерные пиперидиловые спирты. Структура синтезированных веществ определялась совокупностью современных физико-химических методов исследования: ИК-спектроскопией, метод ПМР, элементным анализом, тонкослойной хроматографией.
2. Установлен состав N-замещенных γ -пиперидонов по нуклеофильному центру карбонильной группы с образованием оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбозонов, тиосемикарбазонов, 2,4-динитрофенилгидразонов. Получен патент Кыргызской Республики № 2066. от 31 мая 2018 г. Заявка №201701127.1. «N-замещенные гамма-пиперидоны».
3. Синтезированы углеводные производные гетероциклических кетонов пиперидинового ряда на основе реакции переамидирования нитрозокарбамидов.
4. Проведен компьютерный прогноз биологической активности синтезированных соединений. Показано увеличение спектра биологического действия при модификации структуры углеводных остатков за счет

гидролитически устойчивых N-гликозиламидных связей, а также за счет структуры радикалов при атоме азота. Установлено, что введение углеводного компонента может способствовать повышению растворимости, снижению токсического действия и изменению спектра биологической активности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты исследования указывают на возможные способы и условия синтеза N-замещенных γ -пиперидонов и их гликозилированных аналогов, обладающих биологической активностью.

Показана возможность применения синтезированных продуктов в здравоохранении и медицине. Протокол испытаний 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она на микробиологическую активность (ДЛО и медицинской техники при МЗ КР).

Методологию и методики научного исследования, весь полученный первичный материал экспериментальных данных рекомендуется к использованию при проведении практических занятий для студентов уровня бакалавра и магистратуры кафедры органической химии и образовательных технологий факультета химии и химической технологии КНУ им. Ж. Баласагына.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

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 СО7D 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. Интеллектуальная 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%20%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/МК-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 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: Пиперидин шакекчесиндеги азот атомунда ар кандай алмаштыруучуларды камтыган N-орун алмашкан 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он жана алардын биологиялык активдүүлүгүнө ээ гликозилденген туундулары.

Иштин максаты: Пиперидин шакекчесиндеги азот атомунда ар кандай 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 калий бромиди таблеткасында «Thermo Fisher» диапозону $4000-400\text{ см}^{-1}$ термелүү жыштыгында, ПМР спектрометр «Bruker AM-300, $SF=300,13\text{MHz}$ » 293^0K температурада 500 МГц иштөө жыштыгы менен, мында ТМС ички стандарт катары колдонулган, ЖКХ методу «Silufol UV-254» (сорбент: силикагель) пластиналарында жана алюминий оксидинин кыймылсыз катмары.

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, 2,6-диниртофенилгидразондор 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 заместители по атому азота 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 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, 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-dinitrophenylhydrazones 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.