Кырг
2022-58

КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН
УЛУТТУК ИЛИМДЕР АКАДЕМИЯСЫ
ХИМИЯ ЖАНА ФИТОТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТУ

КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН
БИЛИМ ЖАНА ИЛИМ МИНИСТИРЛИГИ
ОШ МАМЛЕКЕТТИК УНИВЕРСИТЕТИ

Д.02.21.629 диссертациялык кеңеши

Кол жазма укугунда

УДК 545.496.3: 66.091(572.2)

ЭРНАЗАРОВА БАКТЫГҮЛ КОЧКОРБАЕВНА

ГЛИКОЗИД(ТИО)АМИДДИК БАЙЛАНЫШЫ БАР МОЧЕВИНАНЫН УГЛЕВОД ТУУНДУЛАРЫН СИНТЕЗДӨӨ ЖАНА АЛАРДЫН СТРУКТУРАЛЫК БАЙЛАНЫШТАРЫН, КАСИЕТТЕРИН КОМПЬЮТЕРДИК МОДЕЛДӨӨ (ФИЗИКАЛЫК-ХИМИЯЛЫК ЖАНА БИОЛОГИЯЛЫК)

02.00.03-органикалык химия

Химия илимдеринин доктору
илимий даражасын алуу үчүн жазылган
АВТОРЕФЕРАТ

Бишкек-2022

Илимий иш Б. Осмонов атындагы Жалал-Абад мамлекеттик университетинин табият таануу факультетинин химия кафедрасында жана КРнын УИАнын Химия жана фитотехнология институтунун органика лабораториясында жүргүзүлгөн.

Илимий консультант: **Джуманазарова Асылкан Зулпукаровна**
химия илиминин доктору, профессор,
КРнын Улуттук илимдер академиясынын Химия жана фитотехнология институнун химия жана өсүмдүк заттарынын технологиясы лабораториясынын башчысы

Официалдуу оппоненттер: **Байкенова Гульжан Гаусильевна**
химия илимдеринин доктору, профессор,
Казпотребсоюз Караганды экономикалык университетинин Экология жана Уюмдаштырууну баалоо кафедрасынын башчысы

Мурзагулова Кунназ Баймухановна
химия илимдеринин доктору, профессор,
Аль-Фараби атындагы Казак улуттук университетинин органикалык заттардын, табигый бирикмелердин, полимерлердин химиясы жана технологиясы кафедрасынын профессору

Бандаев Сирочиддин Гадоевич
химия илимдеринин доктору, профессор,
С. Айни атындагы Тажик мамлекеттик педагогикалык университетинин органикалык жана биологиялык химия кафедрасынын профессору

Жетектөөчү уюм: Мирзо Улугбек атындагы Өзбекстан Улуттук университети, органикалык химия кафедрасы (100174, Өзбекстан Республикасы, Ташкент ш., Университет көч., 4).

Диссертацияны коргоо 2022-жылдын 7-октябрында саат 13.00дө Кыргыз Республикасынын Улуттук илимдер академиясынын Химия жана фитотехнология институтунда, Д.02.12.004 ведомстволор аралык диссертациялык кеңештин отурумунда өткөрүлөт. Дареги: 720071, Бишкек ш., Чүй проспектиси, 267. Диссертацияны коргоо видеоконференциясы үчүн жеткиликтүү шилтеме https://vak.kg/d_02_21_629/65395/

Диссертация менен КРнын УИАнын борбордук илимий китепканасынан (720071, Бишкек ш., Чүй пр., 265-а), КРнын УИАнын Химия жана фитотехнология институтунун китепканасынан (720071, Бишкек ш., Чүй пр., 267) жана КРнын Улуттук Аттестациялык комиссиясынын http://vak.kg сайтынан таанышууга болот.

Автореферат 2022-жылдын 6-сентябрында таркатылды.

Диссертациялык кеңештин окумуштуу секретары,
химия илимдеринин кандидаты,
улук илимий кызматкер Э. А. Шабданова

ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

Теманын актуалдуулугу. Мочевина жана анын туундулары айкын биологиялык активдүүлүгү бар бирикмелер экендиги жана дары катары узак убакыттан бери колдонулуп келе жаткандыгы белгилүү. Тиомочевина жана анын туундулары азыркы кезде органикалык синтезде да маанилүү роль ойнойт. Алар фунгициддик, бактерициддик, инсектициддик жана шишикке каршы өңдүү кеңири биологиялык активдүүлүккө ээ [Davarski K., 1989].

Медициналык химияда мочевинанын түзүлүшүн модификациялоодо ар кандай биологиялык активдүү молекулаларды түзүү үчүн молекулярдык алкак катары колдонулган оксо- жана тио- камтыган гликозилмочевинанын туундулары кызыгууну жаратары талашсыз.

Молекулага углеводдун фрагментин киргизүү кошулмалардын эригичтигинин жогорулашына, уулуулугунун төмөндөшүнө алып келет; алар дары-дармек каражаттарынын транспорттук формасы катары кызмат кыла алат жана углеводдун табиятына жараша тирүү организм менен өз ара аракеттенгенде тандалма касетке ээ [Афанасьев В. А., Джаманбаев Ж. А., Заиков Г. Э., 1982].

Гликозилмочевиналардын оксо- камтыган туундуларынын кеңири спектри белгилүү, алар жаныбарларга жасалган эксперименттерде шишик оорусуна, микробго каршы, антигельминттик активдүүлүктү көрсөткөн. Моносахариддердин тиомочевина туундулары аз эмес кызыгууну туудурат, анткени гликозилмочевина молекуласына күкүрт атомун киргизүү, оксо-туундуларынан айырмаланып, биологиялык активдүүлүктүн кескин өзгөрүшүнө алып келиши мүмкүн. Мындан тышкары, күкүрт атомунун молекулага киргизилиши тиомочевина туундуларынын нуклеофилдик касиеттеринин жогорулашына алып келет жана циклде гетероатомдордун ар кандай саны бар гетероароматтык системаларды камтыган бирикмелерди синтездөө үчүн өзгөчө мааниге ээ [Yan-Ping, Zhu, 2012].

Ошондуктан оксо- жана тио- камтыган мочевинанын туундуларын синтездөөнүн жаңы ыкмаларын иштеп чыгуу органикалык синтезде жогорку актуалдуулукту сактайт жана пайдалуу касиеттери бар аталган класстагы бирикмелердин чөйрөсүн кеңейтүүгө мүмкүндүк берет.

Диссертациянын темасынын ири илимий программалар, илимий мекемелер тарабынан жүргүзүлүп жаткан негизги илимий-изилдөө иштери менен байланышы. Илимий иш КРнын УИАнын Химия жана фитотехнология институнда жана Б.Осмонов атындагы Жалал-Абад мамлекеттик университетинде «КРнын минералдык жана органикалык чийки заттарын комплекстүү кайра иштетүүнүн инновациялык технологияларын иштеп чыгуу жолу менен жаңы материалдарды түзүү», «Табигый бирикмелердин негизинде жаңы биологиялык активдүү заттарды жана дары-

дармек препараттарын алуу усулдарын иштеп чыгуу» (мам.каттам. № 0006132) жана «Жергиликтүү чийки заттарды пайдалануу менен жаңы заттардын синтездөө жана материалдардын касиеттерин изилдөө» (мам.каттам. № 0004008) долбоор алдындагы илимий-изилдөө иштеринин планына ылайык аткарылган.

Иштин максаты: оксо- жана тио- камтыган гликозилмочевинанын туундуларын алуунун натыйжалуу ыкмаларын иштеп чыгуу, медицина үчүн дээрлик маанилүү касиеттери бар жаңы, келечектүү бирикмелерди издөө максатында алардын түзүлүшүн, физикалык-химиялык жана биологиялык касиеттерин изилдөө болуп саналат.

Изилдөөнүн милдеттери:

1. Гетероциклдүү бирикмелерди жана аминокислоталарды гликозилкарбамоилдештирүүнүн негизинде жаңы эффективдүү ыкманы иштеп чыгуу:

а) ксило-, глюко-, галактозилнитрозомочевиналардын никотин кислотасынын, изоникотин кислотасынын гидразиддери, п-аминобензой кислотасынын этил эфири менен өз ара аракеттенүүсүн изилдөө;

б) ксило-, глюко-, галактозилнитрозомочевиналардын аминокислоталар - гистидин гидрохлориди, лизин гидрохлориди менен өз ара аракеттенүүсүн изилдөө.

2. Тиондоштуруу үчүн эффективдүү агент Lawesson реагентин (2,4-бис-(п-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидам) алуу ыкмасын модификациялоо.

3. Мочевина жана гликозилмочевина туундуларын тиондоштуруунун эффективдүү ыкмасын иштеп чыгуу:

а) Lawesson реагентинин жардамы менен тиондоштуруу реакциясынын негизинде жөнөкөй тиомочевиналардын туундуларын синтездөө үчүн жалпы ыкмаларды иштеп чыгуу;

б) Lawesson реагентинин жардамы менен тиондоштуруу реакциясынын негизинде гликозилтиомочевинанын туундуларын синтездөө үчүн жалпы ыкмаларды иштеп чыгуу;

в) Тиокарбамидин жана семикарбазиддин углеводдуу жаңы туундуларынын максаттуу синтезинин методологиясын түзүү.

4. ИК-, C^{13} ЯМР-, ПМР-спектроскопиялары жана элементтик анализ ыкмаларынын жардамы менен жаңы синтезделген бирикмелердин түзүлүштөрүн идентификациялоо.

5. Синтезделген заттардын фармакологиялык эффектилерин in silico ыкмасынын жардамы менен компьютердик божомолдоону жүргүзүү (PASS программасы) менен алардын арасынан спектри жогору болгон заттарды:

а) бактерициддик жана бактериостатикалык касиети байкалган бирикмелерди;

б) шишик оорусуна каршы потенциалдуу касиеттери бар бирикмелерди;

в) уулуулук касиети төмөн болгон бирикмелерди тандоо.

6. Болжолдонгон активдүүлүктү тастыктоо үчүн тандалган заттардын бактерициддик, бактериостатикалык, шишик оорусуна каршы жана уулуулугун аныктоо үчүн in vitro жана in vivo ыкмаларын колдонуу менен тажрыйбалык изилдөө жүргүзүү, аларды практикада колдонууга сунуштоо.

Алынган натыйжалардын илимий жаңылыгы: иште маанилүү илимий жана прикладдык проблема чечилген - гликозилкарбамоилдештирүү жана тиондоштуруу реакциясынын негизинде мочевинанын жана гликозилмочевиналардын оксо- жана тио- камтыган туундуларынын багытталган жаңы типтеринин синтездеринин методологиясы иштелип чыккан. Иштелип чыккан методология мочевина туундуларын синтездөө жана колдонуу мүмкүнчүлүктөрүн кеңейтет жана потенциалдуу биологиялык активдүү кошулмалардын, материалдардын ж.б. кеңири спектрин эффективдүү синтездөө үчүн негиз түзөт.

1. Заттардын эригичтигин жогорулатуу жана уулуулугун азайтуу максатында биринчи жолу гликозилнитрозомочевиналардын (изо)никотин кислотасынын гидразиди, гистидин гидрохлориди, лизин гидрохлориди жана п-аминобензой кислотасынын этил эфири сыяктуу нуклеофилдик реагенттер менен реакциясы гетероцикл жана аминокислоталардын түзүмүндө гликозиламиддик байланышты түзүү үчүн системалуу түрдө изилденген.

2. Мочевина жана гликозилмочевинанын туундулары тиондоштуруу үчүн оңой жеткиликтүү, модификацияланган эффективдүү Lawesson реагентин (2,4-бис-(п-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидем) алуу ыкмасы сунушталат.

3. Биринчи жолу Lawesson реагентинин жардамы менен тиондоштуруунун жалпы ыкмасы иштелип чыкты:

а) мочевинанын жөнөкөй туундулары; триэтиламинге караганда пиридинди промотор катары колдонгондо акыркы продуктулардын чыгышы бир топ жогору экени көрсөтүлдү;

б) гликозилметилтиомочевинаны алуу, мурда белгилүү болгон Фишер ыкмасына караганда бир катар артыкчылыктарга ээ;

в) семикарбазиддер, натыйжада мурда белгисиз жаңы бирикмелер алынган - N-(β-D-гликопиранозил)-тиосемикарбазиддер, N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазид жана анын изомери N-(β-D -галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазид.

4. Биринчи жолу PASS компьютердик программасын колдонуу менен гликозид(тио)мочевиналардын углеводдук туундуларынын биологиялык активдүүлүгүнүн спектрин шишик оорусуна, бактерияга каршы активдүүлүгү жана уулуу таасирлери болжолдонгон жана талдоо жүргүзүлдү, натыйжада in

vitro жана in vivo ыкмалары менен эксперименталдык тестирлөөдө шишик оорусуна каршы, бактерициддик, бактериостатикалык активдүүлүктөрдүн бар экендиги жана уулуу эффектилери аз экендиги тастыкталды.

5. in vitro жана in vivo ыкмалары менен тастыкталган айкын бактерициддик, бактериостатикалык касиеттерге жана аз уулуулукка ээ болгон N-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазид жаңы бирикмеси менен алынган жана аны практикалык колдонууга сунуш кылса болот.

6. Иштелип чыккан ыкмалардын илимий жаңылыгы жана практикалык мааниси (гетероциклдик бирикмелерди жана аминокислоталарды гликозилкарбамоилдештирүү жана гликозилмочевинанын туундуларын тиондоштуруу) Кыргыз Республикасынын Патенттери менен тастыкталды.

Алынган натыйжалардын практикалык мааниси. Гликозилкарбамоилдештирүү жана тиондоштуруу реакциясынын негизинде гликозил(тио)амиддик байланыштары бар гетероциклдүү кошулмалардын, аминокислоталардын жана семикарбазиддердин туундуларын алуу үчүн биринчи жолу иштелип чыккан жаңы ыкмалар, органикалык химияда ыкманын жөнөкөйлүгү менен заманбап технологияда маанилүү инструмент болуп саналат жана потенциалдуу биологиялык активдүү касиеттерге ээ болгон бирикмелерди синтездөөгө мүмкүнчүлүк ачуу менен медицинада кызыгууну жаратат.

Углеводдук шакекче түзүмүн бузбастан, гликозиддик борбордо тиоамид байланыштарын түзүү боюнча сунушталган эксперименталдык ыкмалар физиологиялык активдүү заттарды синтездөөдө практикада колдонулушу мүмкүн жана алуу ыкмалары патенттер менен ырасталган:

- № 1251 «Гликозилметилтиомочевин алуу ыкмасы», 2010-ж.;
- № 1785 «Бактерияга каршы активдүүлүккө ээ болгон Галактопиранозил-тиосемикарбазид», 2015-ж.;
- № 2042 «1-[N-(β-D-ксилопиранозил)-тиокарбамоил]-3,5-диметилпиразол-ду алуу ыкмасы», 2017-ж.;

№ 2147 «Антиангиогендик касиетке ээ N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазид жана N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазид», 2019-ж.

Жогоруда айтылган гетероциклдик кошулмаларды гликозилкарбамоилдештирүү ыкмалары «Фармация» жана «Химия» адистиги боюнча студенттер үчүн окуу процессине киргизилди.

Методология жана ыкмалар. Диссертациялык изилдөөлөрдү жүргүзүүдө алынган кошулмаларды изоляциялоо жана тазалоо үчүн классикалык изоляциянын, кайра кристаллдаштыруунун, чыпкалоонун, тундуруунун, жука катмарлуу жана кагаз хроматографиясынын ыкмалары колдонулган.

Синтезделген кошулмалардын курамы жана түзүлүшү боюнча толук маалымат алуу үчүн биз анализдин физикалык-химиялык ыкмаларын колдондук, мисалы, ИК-, C^{13}ЯМР-, H^{1}ЯМР спектроскопиясы, Boetuis микрожылытуу үстөлчөсү, сахариметр СУ-2, ичке катмардуу хроматография Silufol UV-254 пластинкаларында, FN-5 жана FN-2 кагаздарын колдонуу менен кагаз хроматографиясы. Бул методдор синтезделген органикалык бирикмелердин түзүлүшүн аныктоо үчүн бири-бирин толуктап турат.

Жаңы кошулмалардын фармакологиялык скрининги in silico, in vitro жана in vivo ыкмаларын колдонуу менен жүргүзүлгөн.

Коргоого сунушталган диссертациянын негизги жоболору.

1. Гликозилкарбамоилдештирүү ыкмасынын натыйжасында гликозилнитрозомочевиналар гетероциклдүү бирикмелер жана аминокислоталар менен болгон реакциясынын негизинде биринчи жолу мочевинанын жаңы углеводдук туундулары синтезделди:

а) ксило-, галакто-, глюконикотиноилсемикарбазиддер, ксило-, галакто-, глюкоизоникотиноилсемикарбазиддер;

б) ксило-, галакто-, глюкопиранозилкарбамоил-аминобензой кислотасынын этил эфирлери;

в) галактопиранозилкарбамоил гистидин жана глюкопиранозилкарбамоил лизин.

2. Мочевинанын тио- кармалган туундуларын синтездөөгө мүмкүн болгон оңой жеткиликтүү жана натыйжалуу, модификацияланган эффективдүү Lawesson реагентин (2,4-бис-(п-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидем) алуу ыкмасы сунушталат.

3. Lawesson реагентинин жардамы менен мочевина туундуларын жана гликозилмочевиналарды тиондоштуруу реакциясы:

б) жөнөкөй мочевинаны тиондоштуруунун иштелип чыккан жалпы ыкмасы;

в) гликозилмочевинанын (ксило-, галакто-, глюко-) туундуларын тиондоштуруунун жалпы ыкмасы иштелип чыккан;

г) жаңы углеводдун тиокарбамид, тиосемикарбазид туундуларынын максаттуу синтезинин методологиясы.

4. ИК-, C^{13} ЯМР-, ПМР-спектроскопиялары жана элементтик анализдин жардамы менен синтезделген бирикмелердин түзүлүштөрү идентификацияланганды тууралуу жыйынтыктар.

5. Углеводдун (тио)карбамид туундуларынын биологиялык активдүүлүгүнүн биринчи болжолдонгон спектринин маалыматтарын талдоо (PASS программасы), анын ичинде:

а) шишик оорусуна каршы бирикмелер;

б) бактерициддик жана бактериостатикалык касиеттерге ээ бирикмелер;

в) уулуулугу азыраак касетке ээ болгон бирикмелер.

6. in vitro жана in vivo ыкмалары менен тажрыйбалык тестирлөөнүн натыйжаларында изилденген бирикмелердин шишик оорусуна каршы бактерициддик, бактериостатикалык касиеттерге ээ экендиги жана уулуулугу төмөн экендиги аныкталгандыгы тууралуу.

Автордун салымы. Диссертациялык иштин негизи 2003-2021-жылдар аралыгында автор тарабынан түздөн-түз аткарылган илимий изилдөөлөрдүн натыйжалары. Бул түздөн-түз синтез ыкмасы, алардын аппаратуралык дизайны жана эксперименттерди жүргүзүү иштелип чыккан. Алынган жыйынтыктарды чечмелөө жана талкуулоо өз алдынча жүргүзүлгөн.

Диссертациянын жыйынтыктарын апробациялоо. Иштин жыйынтыктары КРнын УИАнын түзүлгөндүгүнүн 55 жылдыгына арналган «Илимге кадам» илимий-практикалык конференциясында (Бишкек ш., 2009), «Илимий-инновациялык ишмердүүлүктү өнүктүрүүнүн перспективалары» эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Бишкек ш., 2010), «Жаш окумуштуулар-дүйнөлүк илимдин жана маданияттын бириктирүүчү күчү» эл аралык илимий конференциясында (Ашхабад ш., 2013), Кыргыз Республикасынын УИАнын жаш окумуштууларынын «Улуу илимге кадам» илимий-практикалык конференциясында (Бишкек ш., 2013), А. Ю. Барышников атындагы XV Бүткүл Россиялык илимий-практикалык конференция «Жаңы ата мекендик шишик оорусуна каршы дарылар жана медициналык технологиялар: көйгөйлөр, жетишкендиктер, перспективалар» (Москва, 2018), Россиялык улуттук конгресс «Адам жана дары» (Москва ш., 2017, 2018), Тажик улуттук университетинин илимий-практикалык конференцияларынын (Душанбе ш., 2019), Korea International Women's Invention Exposition. Hosted by Korean Intellectual Property Office (KIPO), organized by Korean Women Inventors Association (KWIA) and supported by International Federation of Inventor's Associations (IFIA) (Korea, 2015), эл аралык студенттик конгресс, «HEALTH SCIENCES», КазУУ, (Алматы, 2018), 1-st International Congress of The Turkic World on Health and Natural Sciences Kyrgyzstan-Turkey (Osh, 2019), И. К. Ахунбаева атындагы КММАнын 80 жылдыгына арналган эл аралык илимий-практикалык конференция «Илим күндөрү-2019» (Бишкек, 2019) жана башка республикалык жана эл аралык конференцияларда доклад жасалды.

Диссертациянын жыйынтыктарын басылмаларда чагылдыруунун толуктугу. Диссертациялык иштин материалдары 36 басма чыгармасында жарыяланган: алардын ичинен 4 патент, 1 монография, 3 макала Web of Science жана Mendeley базасында жарыяланган.

Диссертациянын структурасы жана көлөмү. Диссертациялык иш кириш сөздөн, адабияттан жана тажрыйбалык бөлүктөн, алынган натыйжаларды талкуулоодон, корутундулардан, библиографиядан жана

тиркемелерден турат. Диссертация компьютердик 230 беттен турат, 51 таблицадан, 25 сүрөттөн, 47 схемадан жана библиографиялык тизмеси 171 аталыштан турат.

ИШТИН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

Кириш сөздө изилдөөнүн объектилери тандоо жана алардын актуалдуулугу, иштин максаты жана милдеттери, илимий жаңылыгы, алынган жыйынтыктардын практикалык мааниси жана коргоого алынганжоболору аныкталып берилген.

1-бөлүк. Адабияттарды карап чыгуу 2 бөлүмдү камтыйт.

Биринчи бөлүмдө N-нитрозо туундуларынын синтези жана биологиялык касиеттери боюнча адабиятта бар маалыматтар жалпыланган жана талданган. N-нитрозо бирикмелеринин туундуларынын реакцияга жөндөмдүүлүгүн жана алардын фармакологиялык касиеттерин комплекстүү изилдөө актуалдуу экени белгиленген.

Экинчи бөлүм күкүрт камтыган заттардын синтездөө үчүн маанилүү роль ойногон органикалык бирикмелерди тиондоштуруунун бир нече ыкмалары боюнча адабият маалыматтарына арналган. Биз Lawesson реагентинин жардамы менен тиондоштуруунун эффективдүү ыкмасына басым жасадык. Адабият маалыматтарын талдоонун негизинде мочевина туундуларын, семикарбазиддерди жана алардын углеводдуу туундуларын Lawesson реагенти менен тиондоштуруу ушул убакытка чейин аз изилденген объект болуп саналат деген тыянакка келдик. Күкүрт камтыган кошулмаларды синтездөө зарылчылыгы, биологиялык активдүү заттар катары андан ары пайдалануу максатында көрсөтүлгөн.

2-бөлүк. Материал жана изилдөө ыкмалары. Бул главада изилдөөнүн объектиси жана предмети көрсөтүлөт.

Изилдөө объектилери - гетероциклдүү бирикмелерди, аминокислоталардын туундуларын гликозилкарбамоилдештирүү, мочевина туундуларын жана алардын углевод туундуларын Lawesson реагентинин жардамы менен тиондоштуруу ыкмасы менен керектүү касиеттери бар заттарды синтездөө.

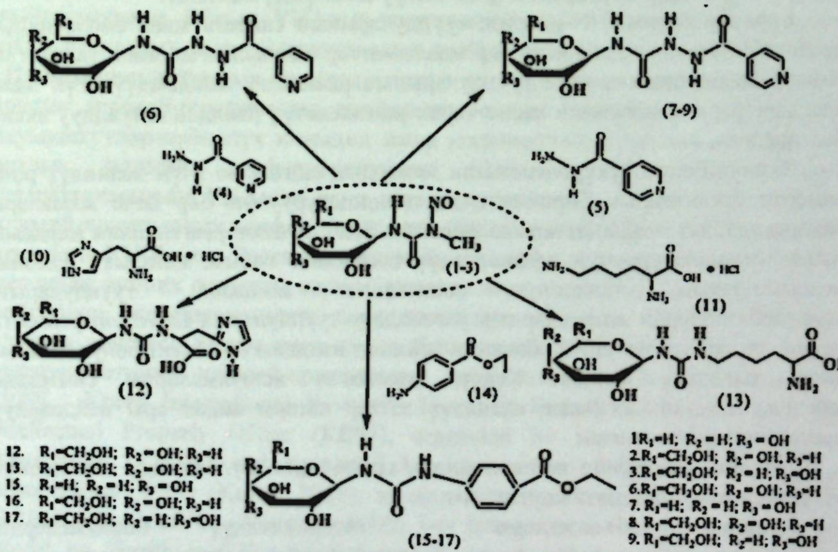
Изилдөөлөрдү жүргүзүүдө бөлүп алуу жана тазалоо үчүн классикалык ыкмалар, б.а., кайра кристаллдаштыруунун, чыпкалоонун, чөктүрүү, жука катмарлуу жана кагаз хроматографиясы (Silufol UV-254 пластинкасы, FN-5 жана FN-2 кагаздары) колдонулган. Синтезделип алынган кошулмалардын курамы жана структурасы жөнүндө толук маалымат алуу үчүн анализдин физикалык ыкмаларын, мисалы, УК спектроскопиясын, C^{13}ЯМР спектроскопиясын, H^{1}ЯМР спектроскопиясын, элементтик анализди, Boetuis

микро ысытуу үстөлчөсүн жана СУ-2 сахариметрин колдондук. Жаңы кошулмалардын фармакологиялык скрининги in silico, in vitro жана in vivo ыкмаларын колдонуу менен жүргүзүлдү.

3-бөлүк. Өздүк эксперименталдык изилдөөлөрдүн натыйжалары

4-бөлүк. Изилдөөнүн натыйжаларын талкуулоо

4.1.Гликозилкарбамоилдештирүү жана тиоидоштуруу реакциясы. Коюлган маселени чечүү үчүн биринчи жолу гликозилкарбамоилдештирүү реакциясынын негизинде синтездөөнүн эффективдүү ыкмасы иштелип чыгып, натыйжада гликозиламиддик байланышы менен гетероциклдик бирикмелердин жана аминокислоталардын жаңы туундуры алынды (4.1-схема).



4.1-схема - Гетероциклдик бирикмелердин жана аминокислоталардын гликозилкарбамоилдештирүү реакциясы.

Тажрыйбалык изилдөөлөрдүн натыйжалары көрсөткөндөй, аминдин кошулушу синхрондук механизм боюнча бир эле убакта эски байланыштын үзүлүшү жана жаңы C-N байланышынын пайда болушу менен ишке ашат. Нуклеофилдик алмаштыруу реакциясы катализаторлорду кошууну талап кылбайт. Бул нитрозо- тобунун молекулада болушу өзүнөн өзү күчтүү активдештирүүчү эффектиге ээ экендигин көрсөтүп турат, ал негизинен C-N байланышынын үзүлүшү менен мүнөздөлөт. Реакция продуктуларынын структурасы жана углевод шакекчесинде конфигурациянын сакталышы

аминдер менен өз ара аракеттенүү C-N(NO) байланышы менен нитрозомочевина фрагментинин карбонил тобунда болорун көрсөтөт. Реакциянын жүрүшүндө гликозиддик борбор реакцияга катышпай тургандыгы аныкталып жана гидроксил топторду коргоо функциясы четке кагылды.

4.1.1. Изониазид менен ниазиддин углеводдук туундуларын синтездөө. Учурда кургак учукка каршы жаңы дарылар алынганы менен кургак учук менен ооругандарды дарылоо маселеси чечилбей келет. Кургак учукту дарылоо антибиотиктердин үч же төрт түрүн камтыйт. Бул дарылар изониазид (INH), пиразинамид (PZA), этамбутол (EMB) жана рифампицин (RIP) болуп саналат. Кургак учукка каршы дары-дармектер тандоочулук аракетине ээ эмес болгондуктан организмдин ар кандай органдарына жана системаларына терс таасирин тийгизиши мүмкүн. Мындан тышкары, дарыны узак мөөнөттө колдонуу же туура эмес колдонуудан бактериялар антибиотиктерге туруктуу болуп калат. Туруктуу бактерияларды дарылоо кыйыныраак жана жогорку дозаларды же башка дарыларды талап кылат. Ошондуктан кургак учукка каршы альтернативалуу дарыларды алуу органикалык синтездин маанилүү милдети болуп саналат.

Изониазиддин химиялык модификациясы жаңы биологиялык активдүү кошулмалардын пайда болушуна алып келиши мүмкүн. Ушуга байланыштуу биздин алдыбызда гликозиламиддик байланыштары бар изониазидди жана ниазидди алуунун эффективдүү ыкмасын иштеп чыгуу милдети турду. Баштапкы зат катары гликозилнитрозометилмочевина бирикмеси колдонулду.

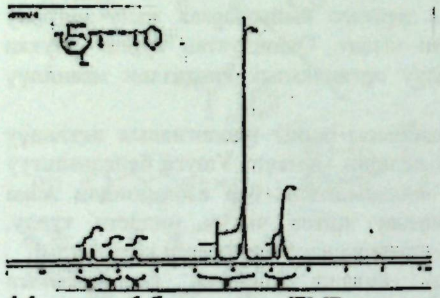
Гликозилнитрозометилмочевинанын ниазид (никотин кислотасынын гидразиди) жана изониазид (изоникотин кислотасынын гидразиди) менен өз ара аракеттенүү реакциясы изилденди. Моносахариддер катары биз ксилоза, глюкоза жана галактозаны тандадык.

Гликозилнитрозометилмочевина (1-3) менен никотин кислотасынын гидразидин (4) жана анын изомери изоникотин кислотасынын гидразидин (5) спирттик чөйрөдө, реагенттердин эквимолярдуу санын 20 мүнөттүк убакытта конденсациялык реакцияга оңой кирип, натыйжада тиешелүү жаңы бирикмелер - N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазид (6) жана анын изомери N-(β-D-гликопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазид (7-9) пайда болду (1-схема). Жаңы бирикмелер (6-9) ачык сары түстөгү кристаллдык заттар, сууда жакшы эрийт, метанолдо, этанолдо, хлороформдо, ацетонитрилде, бензолдо, диметилсульфоксидде (ДМСО) эрибейт. Продукциянын чыгышы болжол менен 70% түзөт. Реакциянын жүрүшүн 1:1 хлороформ-метанол системасында «Silufol» пластинкаларында жука катмарлуу хроматография аркылуу көзөмөлдөндү. Алынган бирикмелердин физикалык-химиялык мүнөздөмөлөрү 4.1-таблицада келтирилген.

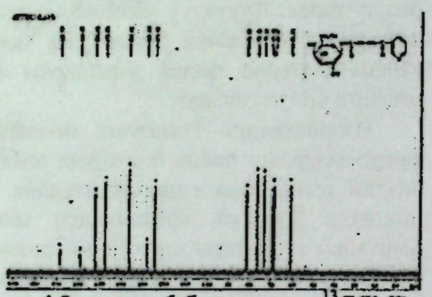
Алынган продукциянын структурасы ИК-, H^1ЯМР-, C^{13}ЯМР- спектрдик маалыматтары менен далилденген (4.2, 4.3-таблицалар).

N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазиддин (6) ИК-спектринде (2-таблица), углевод шакекчесинин β-абалы 906 $см^{-1}$ аймагында байкалат. Углевод шакекчесинин ОН тобунун кең тилкеси 2914-3460 $см^{-1}$ чөлкөмүндө, ал эми С=О тобундагы (амид I) валенттик термелүүсү 1642 $см^{-1}$ аймагында байкалат. 1580 $см^{-1}$ жутуу тилкеси N-H (амид II) байланышынын деформациялык термелүүсүнө тиешелүү (амид II). Изониазид байланыштарынын валенттик термелүүсү 626, 675,705, 745 $см^{-1}$, ал эми >C=C< байланышы 1548-1601 $см^{-1}$ аймактарында байкалат.

ПМР- спектринде (4.1-сүрөт, 4.2-таблица), (6) бирикме, δ 4,7–4,84 м.ү. жана δ 3,5-4,0 сигналдар тобу углевод шакекчесинин протондоруна таандык. N-H тобунун протондук сигналы δ 5,4 м.ү аймагында байкалат. δ7.53-8.89 м.ү сигналдык топ ароматтык протондорго таандык.



4.1-сүрөт - 6-бирикменин ПМР-спектри.



4.2-сүрөт - 6-бирикменин ^{13}СЯМР спектри.

Бирикменин (6) ^{13}С ЯМР спектринде (4.2-сүрөт, 4.3-таблица) углевод шакекчесинин аномердик көмүртек атомдору C_1 (81,34 м.ү); C_2 (69,43 м.ү); C_3 (73,39 м.ү); C_4 (68,67 м.ү.); C_5 (76,43 м.ү.); C_6 (60,97 м.ү.) аймактарында кездешет. δ 60,97 м.ү. жана δ 68,67 м.ү. аймактагы сигналдар талкууланып жаткан бирикменин пираноза түрүндө экендигин далилдейт. Никотин кислотасынын көмүртек атомдорунун химиялык жылыштары C_2 (152,1м.ү.); C_3 (127,9 м.ү.); C_4 (136,4 м.ү.); C_5 (124,28 м.ү.); C_6 (147,5 м.ү.) талаасында кездешет. С=О көмүртек атомдорунун сигналдары 168,24 м.ү.жана 159,15 м.ү. аймагына тиешелүү.

Бул ыкманын артыкчылыгы анын жөнөкөйлүгүндө, реакция 20 минута бою орточо температурада, жакшы чыгыш менен максаттуу бирикмени алуу менен аныкталат (Патент № 2147 N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазид жана N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазид» алуу ыкмасы, 2019 ж.).

4.1.2. N-(β-D-галактопиранозилкарбамоил)-гистидинди жана N-(β-D-глюкопиранозилкарбамоил)-лизинди алуу ыкмасы. Аминокислоталар жана алардын туундулары медициналык практикада узак убакыт бою натыйжалуу колдонулуп келе жатат жана неврологиялык, офтальмологиялык практикада, метаболизмди оңдоо үчүн көптөгөн ооруларды дарылоодо кеңири колдонулат. Аминокислота туундуларынын санын кеңейтүү үчүн биринчи жолу углевод фрагменттери бар жаңы аминокислота туундуларын иштеп чыктык. Биз N-метил-N^1-(β-D-гликопиранозил)-N-нитрозочевиналардын (1-3) гистидин гидрохлоридин (10) жана лизин гидрохлоридин (11) менен спирттүү чөйрөдө өз ара аракеттенүүсүн жүргүздүк, анын натыйжасында (12, 13) кошулмалары пайда болду (1-схема). Амино-кислоталардын амин тобу нуклеофилдин ролун аткарып, гликозилнитрозочевиналар менен Sn2 нуклеофилдик орун алмаштыруу реакциясына кирет. Белгилей кетсек, жакын жердеги карбоксил тобу, ал электрон тартып алуучу касиетке ээ, амин тобунун нуклеофилдик касиеттеринин катаалдыгын бир аз төмөндөтөт. Мындан тышкары, эритмедеги аминокислота цвиттерион түрүндө болот, б.а., молекуланын жалпы заряды нөлгө барабар. Ошондуктан, аминокислоталардын углеводдук туундуларын алууда биз эркин аминокислоталарды колдонгондо реакция жүрбөгөндүктөн, бир топ кыйынчылыктарга туш болдук. Биз алардын гидрохлориддерин, тактап айтканда гистидин гидрохлориди (10) жана лизин гидрохлориди (11) колдонгондо гана максаттуу продуктыларды алдык, реакция бир топ жылмакай өттү.

Алынган кошулмалардын реакциясынын жүрүшү жана индивидуалдуулугу жука катмарлуу хроматография аркылуу этанол-суу (3:1) системасы менен көзөмөлдөндү. (12, 13) бирикмени физикалык-химиялык мүнөздөмөлөрү 1-таблицада келтирилген. Максаттуу бирикмелердин түзүлүшүн ПМР, ЯМР C^{13} жана ИК-спектроскопиялары менен тастыкталган (4.4-таблица). 13-бирикменин ИК-спектринде (4.2-таблица) ОН жана NH топторунун валенттик термелүүсүнө мүнөздүү болгон кең тилке 3413-3050 $см^{-1}$ аймагында кездешет. 2920 $см^{-1}$ аймагындагы жутуу тилкелери валенттик термелүү NH_2 тобуна мүнөздүү. СООН топторунун жутулушу узун толкундуу 1740 $см^{-1}$ аймакта байкалат. 1025, 1050, 1081, 1128 $см^{-1}$ тилкелери углевод шакекчесинин валенттик термелүүсүнө тиешелүү. Ошондой эле 1630 $см^{-1}$ N-H (амид II) жана 1520 $см^{-1}$ чөлкөмүндө С=О (амид I) валенттик термелүүлөрү байкалат. Бирикменин (13) ПМР-спектринде (4.2-таблица) углевод шакекчесинин протондорунун мүнөздүү сигналдары мультиплет түрүндө 3,7-3,9 м.ү. аймагында кездешет. β-глюкопираноза калдыктары менен байланышкан NH протонуна тиешелүү сигнал δ=5,15 м.ү. дублет катары көрүнөт. Аминокислота калдыктарынын протондору 3,2 м.ү., NH_2 тобу 3,0 м.ү чөлкөмүндө триплет жана карбонил тобунун протондук сигналдары 4,7 м.ү. аймагында байкалат.

^{13}СЯМР спектринде (4.2-таблица), 13-бирикменин углевод шакекчесинин көмүртеги 62,2-82,9 м.ү., тактап айтканда, C_1 (82,9 м.ү.); C_2 (70,9 м.ү.); C_3 (74,7 м.ү.); C_4 (70,0 м.ү.); C_5 (77,5 м.ү.); C_6 (62,2 м.ү.) чөлкөмүндө кездешет. 62,3 м.ү. жана 70,5 м.ү. аймактагы сигналдар талкууланып жаткан кошулмалардагы гликозиддик калдык пираноза түрүндө боло тургандыгын далилдейт. Лизиндин көмүртек атомдорунун химиялык жылыштары C_{10} (22,7 м.ү.); C_9 (27,6 м.ү.); C_{12} (40,3 м.ү.); C_{11}(31,1 м.ү.); C_8 (55,8 м.ү.) талаасында жайланышат. C=O көмүртек атомдорунун сигналдары 55,8 жана 156,9 м.ү.аймагында кездешет.

Жаңы кошулмалардын индивидуалдуулугун аныктоодо гидрохлориддердин тиешелүү сигналдары табылган эмес, себеби гидрохлориддер эритмеде калуу ыктымалдыгы бар. Келечекте бул бирикмелер гликозиламиддик байланыштары бар аминокислоталардын туундуларын синтездөө үчүн жаңы мүмкүнчүлүктөрдү ачышы мүмкүн.

4.1.3. Гликозиламиддик байланышы бар анестезиндин (*п*-аминобензой кислотасынын этил эфири) туундуларын синтездөө. Анестезин сүртүлгөн жерин активдүү жансыздандырат, бирок бир катар терс таасирлери бар экендиги белгилүү. Ошондуктан сууда жакшы эрүүчү, уулуулугу аз анестезиндин туундуларын алуу, андан ары изилдөөгө түрткү болду. Физиологиялык активдүү бирикмелерге углеводдук фрагменттерди кошуу ыкмасы уулуулугу аз жана жакшы эрүүчү дарыларды алууга мүмкүн болуучу жолдорунун бири экендиги белгилүү. Ошондуктан биз анестезинди гликозилкарбамоилдештирүү реакциясында жүргүздүк. п-[N-(β-D-гликопиранозилкарбамоил)-аминобензой кислотасынын]-этил эфири (15-17), N-метил-N^{1}-(β-D-гликопиранозил)-N-нитрозомочевина (1-3) менен п-аминобензой кислотасынын этил эфири (14) спирттик чөйрөдө өз ара аракеттенүүсү аркылуу алынган (4.1-схема).

4.1-таблица - 6-9, 12-13, 15-17 бирикмелеринин физикалык-химиялык мүнөздөмөлөрү

4.1- таблицанын уландысы

№	Балкуу темпер. °C	Чыгыш %	$(\alpha)_D^{20}$ град	Rf *,**	Брутто формула	Эсептелди, % (табылды, %)		
						C	H	N
6	212-213	58,38	+21	0,5***	$C_{13}H_{18}O_7N_4$	45,61 (45,15)	5,30 (5,70)	16,36 (16,95)
7	225-226	65,6	+22	0,18*	$C_{12}H_{16}O_6N_4$	46,15 (46,02)	5,15 (5,25)	17,74 (17,92)
8	214-219	54,2	+14	0,25*	$C_{13}H_{18}O_7N_4$	45,61 (45,45)	5,30 (5,70)	16,36 (17,00)
9	212-213	48,6	+16	0,35*	$C_{13}H_{18}O_7N_4$	45,61 (45,15)	5,30 (5,40)	16,36 (16,60)
12	163-165	52%	+14	0,87**	$C_{13}H_{19}O_8N_4$	-	-	-
13	201-203	51%	+18	0,56**	$C_{12}H_{22}O_8N_2$	-	-	-
15	215-217	80	+13	0,16*	$C_{15}H_{20}O_7N_2$	52,94 (53,01)	5,92 (6,03)	8,23 (8,28)
16	224-226	75	+17	0,57*	$C_{16}H_{22}O_8N_2$	51,89 (51,95)	5,99 (6,05)	7,56 (7,62)
17	220-222	60	+19	0,31*	$C_{16}H_{22}O_8N_2$	51,89 (52,02)	5,99 (6,08)	7,56 (7,65)

*Система: хлороформ : метанол (3:1), **Система: этанол-вода (3:1)
***система: этанол : хлороформ : ацетон (2:1:1)

4.2-таблица - 6-9 бирикмелеринин H^{1}ЯМР жана ИК-спектрлери жөнүндө маалыматтары

№	Химиялык жылышуу δ=м.д.					Максималдык жутуу тилкелеринин мүнөздөмөлөрү, ν см$^{-1}$					
	Углевод бөлүгү		Агликон бөлүгү			Углевод фрагментинин термелүүсү, ν см$^{-1}$			Агликондун термелүүсү, ν см$^{-1}$		
	CH	OH	NH (1H)	NH C=O	C-H ором (4H)	-C-N (β-фор)	C-O пиран оз.	NH (OH)	NH Амид II	C=O Амид I	C-H аром
6	4,7 -4,84 уш.с. (8H)	3,5-4,0м (4OH)	5,4с (1H)	8,22д (1H) 8,68д (1H)	8,89с 7,53-7,57 м (2H)	1271 (906)	1070	29143 460	1580	1642	δ(C-H) 626, 675,705
7	3,35-3,96 м (6H)	3,60-3,65м (3OH)	4,84 д (1H)	8,70д (1H) 8,72д (1H)	7,77-7,80м (4H)	1250 (897)	1054	2850 3500	1558	1650	δ(C-H) 650 685,710 ,750
8	4,54-4,71 уш.с. (8H)	3,95-4,19м (4OH)	5,66 д (1H)	8,6с (1H) 5,66 (1H)	8,92с (2H) 7,98с (2H)	1262 (893)	1058	2931 3629	1587	1640	δ(C-H) 628 730,768
9	4,75 - 4,94 уш.с. (8H)	3,65-4,3м (4OH)	5,52с (1H)	8,34д (1H) 8,69д (1H)	7,56-8,79 м (4H)	1278 (915)	1085	3330 1550 3222	1595	1648	δ(C-H) 680, 715,755

4.3-таблица - 6-9 бирикмелеринин C^{13} ЯМР спектри жөнүндө маалыматтары

№	Углевод бөлүгү						Агликон бөлүгү			
	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5 (C_6)	C=O	C_2	C_3	C_4	C_5(C_6)
6	81,34	69,43	73,39	68,67	76,43 (60,97)	168,24 159,15	152,15	127,9	136,4	124,28 (147,5)
7	82,28	69,73	72,32	67,24	77,20 (-)	169,02 159,63	150,36	122,54	140,55	125,24 (145,43)
8	81,5	69,63	73,56	68,85	76,57 (61,13)	168,36 159,13	149,85	124,74	139,98	121,95 (144,86)
9	81,30	69,51	73,44	68,72	76,55 (60,75)	169,01 159,25	152,25	128,15	136,72	124,45 (147,85)

4.4-таблица - 12,13, 15-17 бирикмелеринин H^1ЯМР жана ИК-спектрлери жөнүндө маалыматтары

№	Химиялык жылышуу δ=м.д.				Максималдык жутуу тилкелеринин мүнөздөмөлөрү, ν $см^{-1}$				
	Углевод бөлүгү		Агликон бөлүгү		Углевод фрагментинин термелүүсү, ν $см^{-1}$			Агликондун термелүүсү, ν $см^{-1}$	
	CH	OH	NH	COOH (анестез.)	-C-O-	OH	β-форма	C=O N-H	COOH (C-O-C)
12	3,73-3,9м. (6H)	4,0-4,1 с (4 OH)	5,15д (2H)	4,8м (1H)	1031 1082	3020 3410	919	1530 (1650)	1700
13	3,7-3,9м. (6H)	3,97-4,1 с (4 OH)	5,15д (2H)	4,7 м (1H)	1025 1081	3050 3413	922	1520 (1630)	1740
15	3,2-3,5м. (5H)	4,2-4,4 трипл. (3 OH)	4,84с (1H)	(1,32-1,36; 6,62-7,74)	1010	3100 3500	900	1650 (2950 1600)	(1230)
16	3,2-3,6м (6H)	4,2-4,5 квартет. (4 OH)	4,8с (1H)	(1,29-1,35; 6,58-6,62)	1000 1150	3000 3500	890	1665 (2950 1540)	(1250)
17	3,3-3,7м. (6H)	4,4-4,6 квартет (4 OH)	5,1с (1H)	(1,30-1,36; 6,57-5,77)	1030 1074	2958 3400	905	1640 (2920 1572)	(1210)

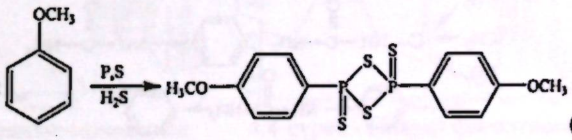
Бирикмелер (15-17) жакшы кристаллдашуучу, ак кебез сымал, жытсыз, даамы бир аз ачуу, көпкө сакталуучу туруктуу заттар. Алардын физикалык-химиялык мүнөздөмөлөрү жана спектралдык анализдин маалыматтары 4.1-4.4-таблицаларда келтирилген.

ИК спектрде, 16-бирикменин гидроксил тобунун мүнөздүү жутуу тилкелери 3000-3500 $см^{-1}$ чөлкөмүндө кездешет. Ошондой эле 1540 $см^{-1}$ чөлкөмүндө N-H (амид II) группасынын деформациялык термелүүсү жана 1665 $см^{-1}$ чөлкөмүндө C=O (амид I) валенттик термелүүсү байкалат. 1000-1150 $см^{-1}$ чөлкөмүндө молекуланын углевод бөлүгүнүн –C-O– спирт топторунун валенттик термелүүлөрү байкалат (4,2-таблица). ПМР спектрде, 16-бирикменин углевод протондору δ 3,2-4,3 м.ү. жана агликон протондору δ 7,68-7,7 м.ү. чөлкөмүндө кездешет. ^{13}C ЯМР спектрде углевод шакекчесинин аномердик көмүртек атомдору 82,93-61,85м.ү. (C_1-C_6) аймагында, анестезиндин көмүртек атомдорунун химиялык жылыштары 114,33-168,87 м.ү. чөлкөмүндө кездешет. C=O группасынын көмүртек атомдорунун (C_8-C_{13}) сигналдары 168,87 м.ү аймагында кездешет.

Ошентип, п-аминобензой кислотасынын этил эфирин гликозилкарбамоилдештирүү реакциясы аркылуу анестезиндин углеводдук туундулары алынды. Келечекте бул кошулмалар жогорку биологиялык активдүүлүккө ээ болгон дары каражаттары болушу мүмкүн.

4.2. Мочевина туундуларын жана гликозилкарбамиддерди тиондоштуруу реакциясы.

4.2.1. Модификацияланган реагент Lawesson (2,4-бис-(п-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид) алуу ыкмасы. Акыркы жылдарда органикалык күкүрт кошулмаларын синтездөө ыкмаларын иштеп чыгууга кызыгуу күчөдү. Бул жагынан органикалык бирикмелерди тиондоштуруу үчүн Lawesson реагентин колдонуу перспективдүү б.э. Амиддердин активдүү тиоамиддерге айланышы жаңы биологиялык активдүү кошулмалардын пайда болушуна алып келет. Бул максатта биз карбонил кошулмаларын тиондоштуруу үчүн Lawesson реагентин колдондук. Lawesson реагентин синтездөөдө адабиятта (Org. Synth. 1984, 62, 158) көрсөтүлгөдөй ыкма менен жасалды, бирок биздин максат үчүн колдонууга кыйын болгон порошок түрүндөгү продуктунун ордуна май сыяктуу зат алынды. Ошондуктан Lawesson реагентин алуунун модификацияланган ыкмасын иштеп чыктык (4.2-схема).



(18)

4.2 - схема.

Мурунку ыкмадан айырмаланып, биз элементардык күкүрттү жана кызыл фосфорду, андан кийин көмүр кычкыл газынын чөйрөсүндө анизолду коштук. Чөккөн кристаллдарды чыпкалап, абс. эфир жана бензол менен жууп, абс. толуол менен кайра кристаллдаштырылды. Ачык сары түстөгү, туруктуу кристаллдар алынды, алардын физикалык-химиялык мүнөздөмөсү Lawesson реагентинин адабият маалыматтары менен дал келет (4.5-таблица).

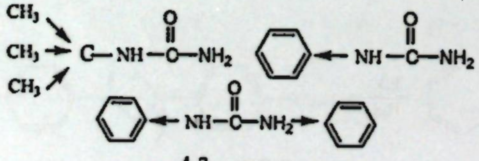
4.5-таблица – Lawesson реагентинин физикалык-химиялык мүнөздөмөсү

№	Формула	Чыгыш, %	Балкуу темп., ^{0}C	Эсептелди, % (табылды, %)		ИК-спектри, (KBr, ν, см$^{-1}$)		
				C	H	P=S P-C	R-O-CH_3	C-H
18	LR	49	228-229	41,95 (41,57)	3,78 (3,49)	689 615	1022 1095 1180	1653-1459

Lawesson реагентинин ИК спектринде P=S байланышынын валенттик термелүүсү 689 см$^{-1}$, ал эми P=C байланышынын 615 см$^{-1}$ аймагында байкалат. 1022, 1095, 1180 см$^{-1}$ жутуу тилкелери R-O-CH_3 топторунун созулган термелүүсүнө тиешелүү, ал эми 1267, 1294, 1308, 1458, 1493 см$^{-1}$ чөлкөмүндөгү термелүү ароматтык шакекчеге мүнөздүү.

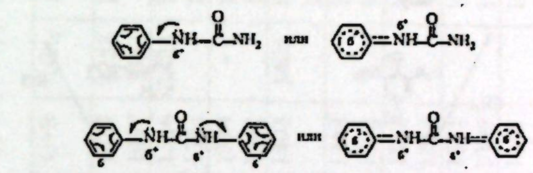
4.2.2. Мочевинанын туундуларынын тиондоштуруу үчүн Lawesson реагентин колдонуу мүмкүнчүлүгү жөнүндө. 4.2.3. Пикрат S-бензил-N-изотиомочевинанын туундуларын синтездөө. Тиомочевина туундуларын синтездөө жана тиондоштуруу реакциясынын жүрүшүнө орун алмашуучу атомдордун таасирин изилдөө кызыгууну жаратты. Эксперименттин жыйынтыгында триэтиламин, тетрагидрофуран, пиридин сыяктуу негизги реагенттерди реакциялык аралашмага киргизгенде эң жакшы чыгыш алынары жана пиридин эриткич да боло тургандыгы аныкталган.

Синтез үчүн баштапкы зат катары N-фенилмочевина, N-трет-бутилмочевина жана дифенимочевина алынды. Белгилүү болгондой, фенил тобу этилен тобунун -J индуктивдүү эффектиси менен салыштырмалуу -J индуктивдүү эффектиге ээ, ал эми трет-бутил тобу +J индуктивдүү эффектиге ээ (4.3-схемада алмаштыруучулардын +J индуктивдүү эффектиси гана көрсөтүлгөн).



4.3 - схема.

Экинчи жагынан, мисалы, бензол шакекчесинин азот сыяктуу эркин электрон жуптары бир катар атомдор, M мезомердик эффектиге ээ. 4.4-схемада алмаштыруучулардын гана мезомердик эффектиси көрсөтүлгөн.



4.4 - схема.

Мочевина (19), фенилмочевина (20), дифенилмочевина (21), t-бутилмочевинанын (22) пиридиндеги, тетрагидрофурандагы, триэтиламиндеги көмүр кычкыл газынын катышуусунда Lawesson реактиви менен өз ара аракеттениши тиешелүү тиомочевинанын (23), фенилтиомочевинанын (24), дифенилтиомочевинанын (25) жана t-бутилтиомочевинанын (26) пайда болушуна алып келет. Тетрагидрофуранда реакция 2 саатка созулат, продуктунун чыгышы болжол менен 50%, пиридинде - 65%, триэтиламинде - 45%. S-бензил-N-изотиомочевинанын пикратынын туундуларын алуу реакциясын изилдедик. Тетрагидрофуранда карбамиддердин өз ара аракеттенүүсүндө жана абс. триэтиламинди Lawesson реактиви менен көмүр кычкыл газынын катышуусунда реакциялык аралашманы эки саат кайнатуу менен бензилхлорид жана пикрин кислотасын аз-аздан кошуу менен S-бензил-N-изотиомочевина пикраты (28) пайда болду (4.5-таблица, 4.7-схема).

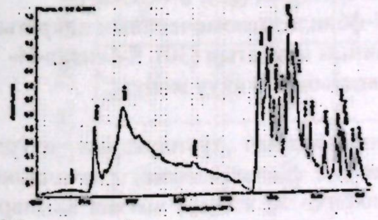
Lawesson реагентинин жардамы менен тиомочевина жана анын туундуларынын синтези:

а) триэтиламиндин катышуусунда тетрагидрофуранда;

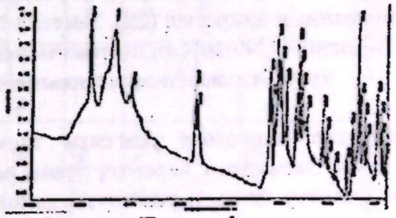
б) триэтиламиндин катышуусунда толуолдо;

в) пиридинде, ал эми пиридин катышкандагы реакциянын продуктусунун чыгуу пайызы тетрагидрофуран жана толуолго караганда жогору болгондугу далилденди.

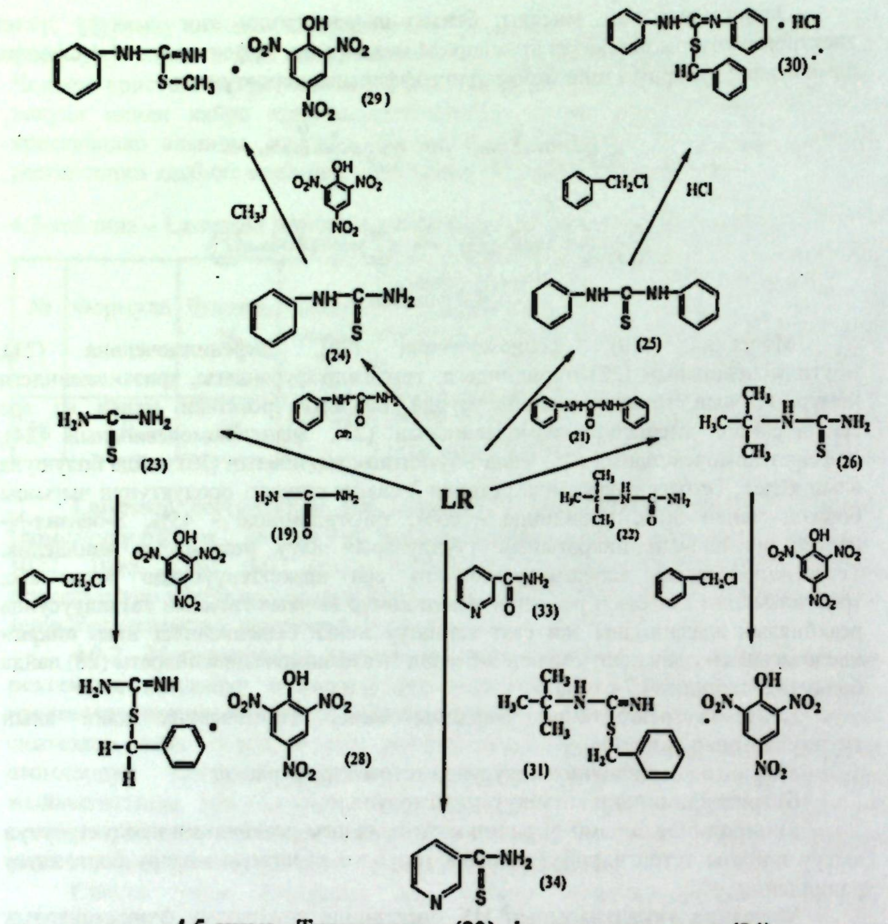
Мочевина туундуларынын ИК спектринде конкреттүү функционалдык топторунун тиешелүү жутулушу кыйла интенсивдүү байкалат (4.3, 4 4-сүрөт).



4.3-сүрөт - Фенилтиомочеванын ИК-спектри.



4.4-сүрөт - Пикрат фенилтиомочевинанын ИК-спектри.



4.5-схема - Тиомочевины (23), фенилтиомочевины (24), дифенилтиомочевины (25), t-бутилтиомочевины (26), S-бензил-N-изотиомочевинын пикратын (28), S-метил-N-фенилизотиомочевинын пикратын (29), S-бензил-N,N'-дифенилизотио-мочевинын пикратын (30), S-бензил-N-третбутилизотиомочевинын пикратын (31) алуу жолу.

Ошентип, Lawesson реагенти тиомочевинанын туундуларын алууда жакшы ыкма экендигин көрсөттү жана реакция аралашмасына триэтиламин, пиридин сыяктуу негизги реагенттерди кошкондо эң жакшы чыгыш алынары аныкталды.

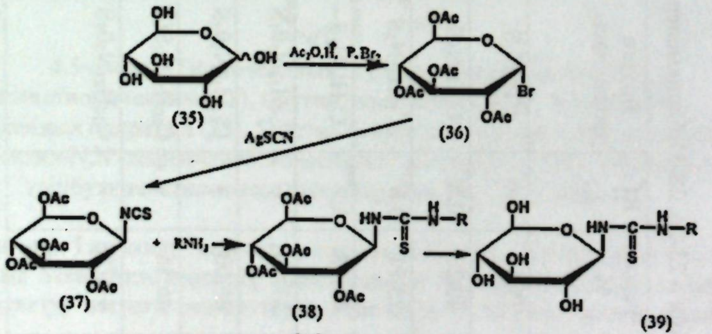
4.5 -таблица - 23-26, 28-31 бирикмелеринин физикалык -химиялык мүноздомолору

№	Тэрүү ^0C	Чыгыш %	Rf*, **, ***	Брутто формуласы	Эсептелди % (табылды %)				Мүноздүү термелүүлөр, $см^{-1}$					
					C	H	N	S	Arom C-H	C-N	C=S	$-NH_2$	N-H	$C(CH_3)_3$
23	182	75,69	0,6*	CH_4N_2S	15,77 (15,01)	5,29 (5,86)	36,80 (36,14)	42,11 (41,86)	-	1090	1431 1467	3258 3363	1588	-
24	152-153	49,23	0,8**	$C_7H_8N_2S$	55,23 (55,98)	5,29 (5,77)	18,40 (18,03)	21,06 (21,75)	696,749 809	1230 1274	1316 1344	3423	1610 1589	-
25	157-158	25,71	0,8***	$C_{13}H_{12}N_2S$	68,39 (68,81)	5,29 (5,90)	12,27 (11,98)	14,04 (14,78)	635,696 758	1239	1314 1342	-	1590 1599	-
26	217-218	43,18	0,9***	$C_5H_{12}N_2S$	45,42 (45,99)	9,14 (9,76)	21,18 (20,88)	24,24 (24,95)	-	1255	1403	3405	1596 1639	1378 1395
28	188-189	27,60	-	$C_{14}H_{13}N_5O_7S$	42,53 (42,07)	3,31 (3,01)	17,71 (17,14)	8,10 (8,81)	647, 744 783	1274	1314 1363		1605 3460	3275 (OH) 1647 (NO_2)
29	175-176	45,00	-	$C_{14}H_{13}N_5O_7S$	42,53 (42,98)	3,31 (3,66)	17,71 (17,00)	8,10 (8,95)	696, 744 786	1236	1332 1362		1652 3398	3097 (OH) 1566 (NO_2)
30	151-153	46,36	-	$C_{20}H_{19}N_2SCl$	67,68 (67,01)	5,39 (5,93)	7,89 (7,08)	9,03 (9,78)	658,740 828	1255	1341 1395		1646 3180	-
31	105-107	41,75	-	$C_{18}H_{21}N_5O_7S$	47,88 (47,10)	4,68 (4,02)	15,51 (15,97)	7,10 (7,84)	523,702, 731,782, 830	1265	1343 1431		1608	3103 (OH) 1633 (NO_2) 1265, 1312 $(CH_3)_3$-C-)

*Система: толуол: тетрагидрофуран (1:9); **система: толуол: тетрагидрофуран (1:1); ***система: толуол: тетрагидрофуран (5:1)

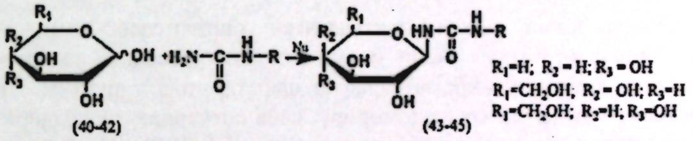
4.2.4. Lawesson реагентинин жардамы менен никотинамидди тиондоштуруу. Мурда никотинамидди тиондоштуруу үчүн Lawesson реагентинин фтор камтыган аналогу (Org. Lett. -2006. -V.8. -P.1093.) колдонулган. Ыкманын кемчилиги кошумча продуктулардын пайда болушу жана максаттуу продуктуну бөлүп алуу жана тазалоо кыйынчылыкты туудурган. Биз никотинамидди Lawesson реагенти (18) менен тиондоштуруу аркылуу максаттуу продуктуну дароо алууга мүмкүнчүлүк болду. Никотинамидди тиондоштуруу реакциясы ТГФда, кургак көмүр кычкыл газында, эки саат кайнатуу аркылуу жүргүзүлгөн. Натыйжада, максаттуу продукт тионикотинамид (34) 80% чыгышы менен алынган. Т эрүү-185-190°С. Реакциянын жүрүшү жука катмар хроматографиясы аркылуу көзөмөлдөндү: бензол : тетрагидрофуран (1:9) системасында. Тионикотинамиддин ИК спектринде төмөнкүдөй мүнөздүү жутуу тилкелери бар: интенсивдүү жутуу тилкелери 1681, 1635, 1589 $см^{-1}$ деформацияланган термелүү NH_2 тобуна тиешелүү. 1458, 1402, 1313 $см^{-1}$ аймагында C=S топтун валенттик термелүүсү байкалат. 734-630 $см^{-1}$ аймактагы тилкелер С-Н топтун деформациялык термелүүсү бар экендигин көрсөтөт. ПМР спектринде гетероциклдик шакекченин протондору 8,80; 7,61; 8,40; 9,20 м.ү. (4Н) сигналдарын камтыйт. C=S тобу менен байланышкан NH_2 тобунун протондору дублет түрүндө 7,4 м.ү. аймагында байкалат. Никотинамидди тиондоштурууда мурда колдонулган Lawesson реактивинин фторкармалган аналогунан айырмаланып, Lawesson реактиви (2,4-бис-(п-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид) (18) менен тионикотинамидди алуу ыкмасы жөнөкөй жана ыңгайлуу, кошумча продуктылар пайда болбойт.

4.2.5. Гликозилметилтиомочевинаны алуунун жаңы ыкмасы. Ушул убакка чейин гликозилмочевинанын туундуларын синтездөөнүн бирден-бир белгилүү жолу 1914-жылы Э.Фишер тарабынан иштелип чыккан изоцианаттык ыкма болгон (4.6-схема).



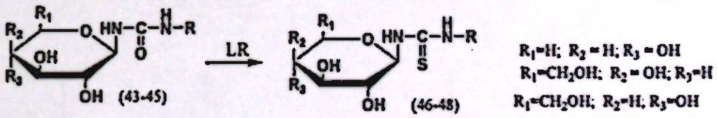
4.6 – схема.

Бул ыкма биздин көз карашыбызда, бир катар олуттуу кемчиликтерге ээ, атап айтканда, көп баскычтуу, кымбат баалуу реагенттерди (күмүш туздары), агрессивдүү заттарды, кымбат катализаторлорду (платина диоксиди), уулуу реагенттерди (натрий азиди, бром) колдонуу, изотиоцианат туундуларынын тартыштыгы болуп эсептелет. Реакция узак убакытта, жогорку басымда жүрөт Аталган кемчиликтерди азайтуу үчүн гликозилмочевинаны тиондоштуруу реакциясына Lawesson реагентин колдонуу бизге кызыгууну жаратты, себеби гликозилтиомочевина биологиялык заттарды синтездөөдө баштапкы зат катары колдонулат. Баштапкы зат катары гликозилметилмочевиналарды (43-45) колдондук, аларды алуу ыкмасы Кыргызстандын окумуштуулары (Афанасьев В.А., Жаманбаев Ж.А., 1971) тарабынан нуклеофилдик катализдин шарттарында иштелип чыккан (4.7-схема).



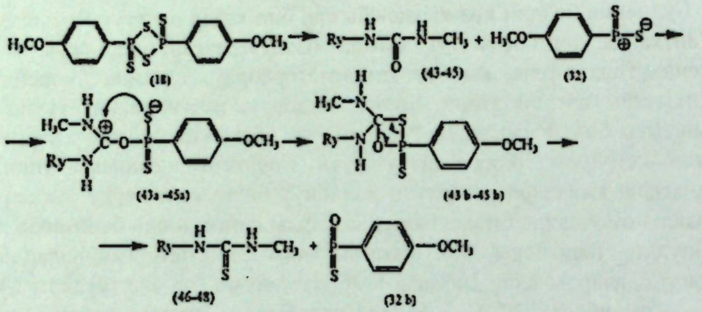
4.7 – схема.

Lawesson реагентинин жардамы менен тиомочевинанын углеводдуу туундуларын даярдоо практикада изилденбеген объект болгондугуна байланыштуу каралган маселе абдан актуалдуу болуп саналат. Сунуш кылынган ыкмада схема жөнөкөйлөштүрүлүп, процесстер тездетилип, жогорку басым жана кымбат баалуу реагенттерди колдонуу технологиялык процесстен алынып салынды. Гликозилметилмочевина (43-45) Lawesson реактиви (18) менен 1:1 катышында, пиридинде, көмүр кычкыл газ чөйрөсүндө максаттуу продукта- гликозилметилтиомочевина (46-48) алынды (4.8-схема).



4.8 – схема.

Реакция абдан тез жүрөт, ошондуктан тиешелүү продуктулардын аралык продуктусун таба алган жокпуз. Сыягы, реакция Lawesson реагентинин (18) резонанстык түзүлүшкө ээ дитиометафосфонатка (32) ыдыратылышы менен жүрөт. Дитиометафосфонаттын гликозилметилмочевиналар (43-45) менен өз ара аракеттешүүсү аралык циклдик тиокеталдардын (43а-45а) пайда болушуна алып келет, андан кийин ажыроо менен акыркы продуктулар (46-48) пайда болот.

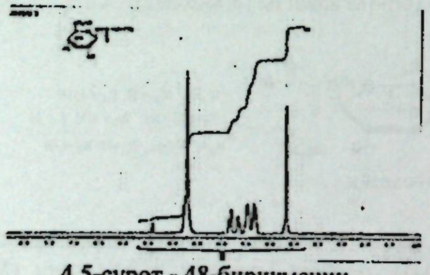


Ry = ксилоза, галактоза и глюкоза

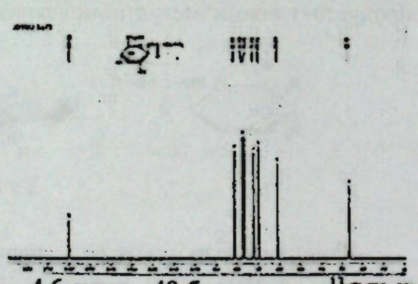
4.9-схема - Гликозилметилмочевинаны тиондоштуруу механизм реакциясы.

Жаңы ыкма менен синтезделген бирикмелер химиялык туруктуу кристаллдык ак заттар. Алар бөлмө температурасында ажыроосуз сакталат жана ичке катмардуу хроматография шарттарында туруктуу. Продукциянын физикалык-химиялык мүнөздөмөлөрү жана спектрдик анализдери 6-таблицада келтирилген. Синтезделген бирикмелердин ^{13}C ЯМР, ^{1}H ЯМР спектрлеринде алынган заттардын курамына кирген бардык тиешелүү ядролордун сигналдары байкалат (4.7-таблица).

ПМР спектрде (48) 3,6 м.ү-3,8 м.ү. мультиплет түрүндө углевод шакекченин 5-экворгиалдык жана 5-аксиалдык суутегине таандык. С-2 экваторлук суутек атому 3,8 м.ү. чөлкөмүндө дублет түрүндө байкалат. CH_3 метил тобундагы протондорго кеңейген синглет түрүндө 2,7м.ү. аймакта байкалат. Аймактагы жутуу тилкелери 4,6 м.ү.-4,85 м.ү. углевод шакекчелеринин протондоруна таандык (4.7-таблица, 4.5-сүрөт).



4.5-сүрөт - 48-бирикменин ПМР-спектри.



4.6-сүрөт - 48-бирикменин ^{13}СЯМР спектри.

^{13}C ЯМР спектринде N-метил-N^{1}-(β-D-глюкопиранозил)-тиомочевинанын аномердик көмүртек атомдору δ 60,69-81,09 м.ү. аймагында кездешет, бул заттын β-конфигурациясы экендигин күбөлөндүрөт. δ 60,69 м.ү. жана δ 69,42

м.ү сигналдары талкууланып жаткан кошулмалардагы глюкозиддик калдык пираноза түрүндө экенин көрсөтөт. Аймактагы сигналдар δ 26,28 м.ү. метил тобуна кирет, C=S сигналдары δ 160,13 м.ү. талаада байкалат (4.6-сүрөт).

ИК-спектрде, атап айтканда, N-метил-N^{1}-(β-D-глюкопиранозил)-тиомочевинада (48) ОН жана NH топторунун валенттик термелүүлөрүнө мүнөздүү болгон кең тилке 3000-3550 см$^{-1}$ чөлкөмүндө байкалат. 1024, 1108 см$^{-1}$ аймагындагы жутуу тилкелери углевод шакекчесинин валенттик термелүүсүнө тиешелүү. 1256-1441 см$^{-1}$ аймактагы термелүүлөр (C=S) топтун валенттик термелүүсүнө таандык. (CH_3) тобундагы термелүүлөр 2836 см$^{-1}$ чөлкөмүндө байкалат. Ошентип, гликозилтиомочевинаны синтездөөнүн оңой жана жөнөкөй жолу иштелип чыкты. Ыкманын артыкчылыгы процессти жөнөкөйлөштүрүү, тездетүү жана технологиялык процесстен жогорку басымдын, кымбат платина диоксидин, уулуу натрий азиди жана бромду алып салуу болуп саналат (*Патент №1251 «Гликозилметилтиомочевинаны алуу ыкмасы», 2010-ж), (Корея Эл аралык Аялдардын ойлоп табууларынын конкурсу. Бронзо медалы, Корея, Сеул, 2015*).

Биз биринчи жолу S-бензил-N-метил-N^{1}-(β-D-гликопиранозил)-изотиомочевина (50-52) пикраттарын Lawesson реагентинин жардамы менен алуу ыкмасын иштеп чыктык. N-метил-N^{1}-(β-D-гликопиранозил)-мочевина (43-45) менен Lawesson реактивинин көмүр кычкыл газында, абсолюттук пиридинде 30 мүнөт убакытта өз ара аракеттенүүсүнөн тиешелүү продуктулардын пайда болушуна алып келет. Алынган продуктуга этил спирти, бензилхлорид кошулуп, 15 мүнөт кайнатылат. Андан кийин кайнап жаткан эритмеге 1% пикрин кислотасынын эритмеси кошулат. Натыйжада, S-бензил-N-метил-N^{1}-(β-D-гликопираносил)-изотиомочевинанын (50-52) тиешелүү пикраттары пайда болот (10-схема). Реакциянын жыйынтыгында күкүрт атому нуклеофилдик борбор болгондугуна байланыштуу C=S тобу реакцияга активдүү катышып, C-S-байланышы бар продуктуларга айлана тургандыгы далилденди. 50-52 бирикмелер кристаллдашкан, өңү саргыч, жыты жок, сууда жакшы эрүүчү, көпкө сакталганга туруктуу заттар пайда болот (4.6-таблица).

52 кошулмасынын ИК-спектринде 1079, 1159, 1279, 1338 см$^{-1}$ жутуу тилкелери углевод шакекчесинин термелүүсүн билдирет. 1424 см$^{-1}$ чөлкөмүндө N-H (амид II) тобунун деформациялык термелүүсү байкалат, ал эми N-CH_3 байланышынын жутуу тилкелери 1637 см$^{-1}$ аймагында байкалат. 52 кошулмасынын ПМР спектринде 3,84 м.ү. 3,37 м.ү. 4,73 м.ү. углевод шакекчесинин протондоруна тиешелүү. Гликозиддик борбор менен байланышкан NH тобунун протону 8,8 м.ү чөлкөмүндө дублет түрүндө кездешет. Фенил шакекчеси менен байланышкан топтордун -CH_2 жана -CH_3 протондоруна таандык кеңейген синглет 3,9 м.ү. байкалат. Фенил шакекчесинин протондору 7,0-8,1 м.ү. аймагында байкалат, сигнал 8,97-8,7 м.ү. тринитрофенил протондоруна таандык.

4.6-таблица - N-метил-N[1]-(β-D-гликопиранозил)-тиомочевинанын жана S-бензил-N-метил-N[1]-(β-D-гликопиранозил)-изотиомочевинанын пикратынын физикалык-химиялык мүнөздөмөсү жана спектрлер жөнүндө маалыматтар

Бири км. №	Бал куу темп. ^0C	Чы гыш %	Rf*	Брутто формула	Эсептелди % (табылды %)				Углевод фрагментинин термелүүсү, ν, см$^{-1}$			Агликондун термелүүсү, ν, см$^{-1}$		
					C	H	N	S	-C-O-	OH	β-форма	N-H (OH)	C=S	CH_3
46	122-125	53	0,2	$C_7H_{14}O_4N_2S$	38,00 (40,10)	5,92 (5,77)	12,66 (13,20)	14,49 (13,51)	1029 1145	2958 3046	955	1658 1602 2958	1257 1403 1439	2838
47	165-167	58,4	0,6	$C_8H_{16}O_5N_2S$	38,09 (38,24)	6,39 (6,50)	11,10 (11,25)	12,71 (12,87)	1030 1074 1144	3288 3046	949	1572 1602 2958	1257 1453	2837
48	168-170	48,8	0,8	$C_8H_{16}O_5N_2S$	38,08 (38,25)	6,39 (6,50)	11,10 (11,29)	12,71 (12,85)	1024 1108	3403	926	2939 1536 1649	1256 1461 1441	2836
50	137-138	54,6	-	$C_{20}H_{23}O_{11}N_5S$	44,36 (44,55)	4,28 (3,91)	12,93 (13,35)	5,92 (6,31)	1109	3500	903	3000	1340 1425	2930
51	156-158	46,0	-	$C_{21}H_{25}O_{12}N_5S$	44,13 (43,12)	4,41 (4,95)	12,25 (13,54)	5,61 (6,07)	1158	3462	921	3068	1365 1337 1425	2925
52	149-150	65,8	-	$C_{21}H_{25}O_{12}N_5S$	44,13 (44,39)	4,41 (3,95)	12,25 (12,86)	5,61 (6,45)	1159	3067	929	2854 3067	1338 1424	2925

* Система: ацетонитрил : этанол (3:2)

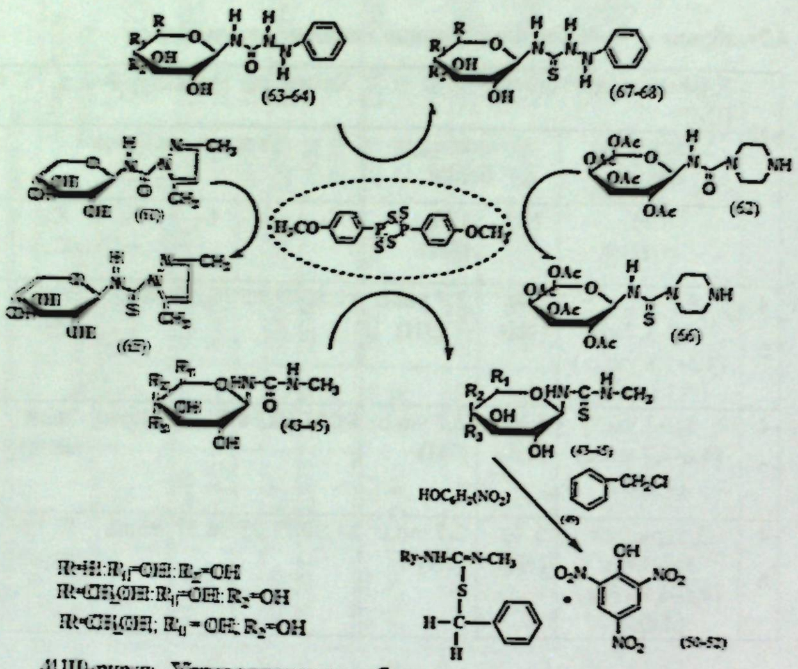
4.7-таблица - 46-48 бирикмелеринин химиялык жылышуусу

№	Химиялык жылышуу δ=м.д. ПМР			Химиялык жылышуу δ=м.д. ^{13}C ЯМР					
	Углеводдук бөлүк	Агликондук бөлүк		Углеводдук бөлүк					Аглик. бөлүк
	CH (OH)	NH	CH_3 (3H)	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5 (C_6)	C=S (CH_3)
46	4,7 уш.с., 3,2-3,7м. (4,5-4,8 уш.с.) (3 OH)	5,4c (1H)	2,7 уш.с. (3H)	81,80	71,82	76,63	69,13	66,30 (-)	160,04 (26,22)
47	3,2-3,9м. (4,6-4,7 уш.с) (4 OH)	5,4c (1H)	2,7 уш.с (3H)	81,51	69,54	73,43	68,69	76,08 (60,99)	160,23 (26,22)
48	3,5триплет 3,6-3,8м. (4,6-4,8 уш.с) (4 OH)	5,4c (1H)	2,7 уш.с (3H)	81,09	71,95	76,57	69,42	77,00 (60,69)	160,13 (26,28)

Синтезделген бирикмелердин спектралдык мүнөздөмөлөрүнүн жыйындысы (46-52) бардык алынган заттардын жеке бирикмелер экендигинде шек жок экендигин тастыктайт.

4.8. 1- [N- (-D-ксилопиранозил)- карбамоил]- 3,5 - диметилпиразолду, 2, 3, 4, 6-тетра-О-ацетил-(β-D-галактопиранозил)-карбамоилдиэтилендиаминди жана N-(β-D-гликопиранозил)-фенилмочевинаны тиондоштуруу. Мурда синтезделген 1-[N-(β-D-ксилопиранозил)-карбамоил]-3,5-диметилпиразол (61), 2, 3, 4, 6- тетра – О - ацетил - (β – D - галактопиранозил) - карбамоилдиэтилен-диамин (62) жана N-(β-D-гликопиранозил)-фенилмочевина (63-64) бирикмелерин тиондоштуруу шарттарын тандоо боюнча чалгындоо изилдөөлөрү жүргүзүлгөн.

Lawesson реагентинин жардамы менен углевод карбамиддеринин молекулаларындагы кычкылтек атомунун ордуна күкүрт атомун алмаштырууга жетиштик. (61-64) бирикмелерин эки саат бою тетрагидрофуранда жана триэтиламинде, көмүр кычкыл газында, Lawesson реагентинин катышуусунда тиешелүү продуктулардын (65-68) пайда болушуна алып келери аныкталган (Патент № 2042 «1-[N-(β-D-ксилопиранозил)-тиокарбамоил]-3,5-диметилпиразол-ду алуу ыкмасы» 2017-ж.), (4.10-схема).



4.11-схема – Углеводдордун карбамиддерин тиондоштуруу.

Реакциялардын жүрүшү жана алынган бирикмелердин индивидуалдуулугу жука катмарлуу жана кагаз хроматографиянын жардамы менен толуол-ТГФ (2:1) жана хлороформ-этанол (3:1) системаларында көзөмөлдөндү. Алынган кошулмалар ак, жытсыз, жакшы кристаллдашат жана узак мөөнөттө сактоодо туруктуу болот.

65-бирикменин ИК-спектринде гидроксил тобуна мүнөздүү болгон кең жутуу тилкеси 3453 см$^{-1}$ жана 3269 см$^{-1}$ аймагында пайда болот. C=S тобунун мүнөздүү жутуу тилкелеринин термелүүсү 1216 см$^{-1}$ аймагында кездешет. 1626 см$^{-1}$ тилкеси пиразолдук шакекченин циклдик түзүлүшүн көрсөтүп турган HC=CH байланышынын термелүүсүнө тиешелүү.

ПМР спектрде 65-бирикменин углевод чынжырынын көмүртек атомдорунун протондорунун сигналдары δ 3,9-3,41 м.ү. (5H) аймакта табылган. C_1 D-ксилопираноза калдыгы менен байланышкан NH тобунун протонуна тиешелүү сигнал δ 7,2 м.ү. пайда болот. OH топторунун протондору δ 4,5-4,8 м.ү. (3H) байкалат. Пиразолдук шакекченин метил протондорунун сигналдары синглет түрүндө δ 2,8 м.ү. (6H) аймагында, CH-пиразол протондору δ 5,9 м.ү. (1H) сигналы байкалат.

ИК-спектрде 66-бирикменин N-H тобунун (амид II) деформациялык термелүүсү 1421 см$^{-1}$ чөлкөмүндө кездешет. C=S байланыштын мүнөздүү жутуу тилкелеринин термелүүсү 1228 см$^{-1}$ аймагында пайда болот. ПМР спектринде (66) диэтилендиамин протондору квартет түрүндө 3,55 м.ү чөлкөмүндө байкалат. Спектрде углевод шакекчесинин протондорунун мүнөздүү сигналдары 3,9-4,35 м.ү аймагында пайда болот. N-H тобунун протон сигналы 4,8 м.ү аймагында дублет катары байкалат.

67-68 бирикмелеринде C=S байланыштын жутуу тилкелери 1233 см$^{-1}$, 1228 см$^{-1}$ аймагында кездешет. N-H тобундагы деформациялык термелүүлөрү (амид II) 1748 см$^{-1}$, 1750 см$^{-1}$ аймагында кездешет. ПМР спектринде (67-68) углевод шакекчесинин суутек атомуна тиешелүү 3,41-4,78 м.ү., 3,5 м.ү. сигналдары бар. Гликозиддик борбор менен байланышкан NH тобунун протонуна таандык сигнал 7,18 м.ү. жана 7,2 м.ү. дублет түрүндө, ал эми ароматтык шакекчегин протондору 6,6-7,1 м.ү аймагында байкалат.

4.2.6. S-бензил-N-метил-N1-(β-D-гликопиранозил)-тиомочевина пикраттарынын синтездөө. Биз биринчи жолу Lawesson реагентинин жардамы менен S-бензил-N-метил-N^1-(β-D-гликопиранозил)-тиомочевинанын пикраттарын алуу ыкмасын иштеп чыктык (4.10-схема). Реакциянын натыйжасында күкүрт атому нуклеофилдик борбор болгондуктан, C=S тобу реакцияга активдүү катышып, C-S менен байланышкан продуктыларга айланаары далилденген. Бул тиомочевина менен бензилхлориддин өз ара аракеттенүүсүнүн реакциясы менен тастыкталат. Бензоилхлориддин молекуласында хлор атому эң күчтүү терс индуктивдүү таасирге ээ. Ушуга байланыштуу хлор атому жарым-жартылай терс зарядга ээ, ал эми көмүртек жарым-жартылай оң зарядга ээ болот, натыйжада индуктивдүү эффект хлор атомунун көмүртек атомунан бөлүнүп чыгышына шарт түзөт. Ушуга байланыштуу бензилхлориддин кыймылдуу хлор атому нуклеофилдик алмаштыруу реакцияларына оңой кирет, бул бир катар органикалык бирикмелерди алууга мүмкүндүк берет. Тиокарбамиддерди алкилдөө реакциясынын натыйжасында S-бензил-N-метил-N1-(β-D-гликопиранозил)-тиомочевинанын пикраттары пайда болот.

S-бензил-N-метил-N^1-(β-D-глюкопиранозил)-тиомочевина пикратынын ИК-спектринде 3067 жана 3500 см$^{-1}$ чөлкөмүндө O-H жана N-H созулган термелүүлөрдүн эң мүнөздүү жутуу тилкелери байкалат. Карбонгидрат шакекчесинин созулган термелүүсү 1079, 1159, 1279, 1338 см$^{-1}$ чөлкөмүндө байкалат жана 1640 см$^{-1}$ аймагындагы жутулуу тилкеси N-H тобунун ийилүүчү титирөөсүнө тиешелүү. 2925 см$^{-1}$ чөлкөмүндөгү жутуу тилкелери CH_3 тобунун созулган термелүүсү тиешелүү.

ПМР спектринде, атап айтканда, S-бензил-N-метил-N^1-(β-D-ксилопиранозил) - тиомочевина пикратында, спектрдин ылдыйкы бөлүгү

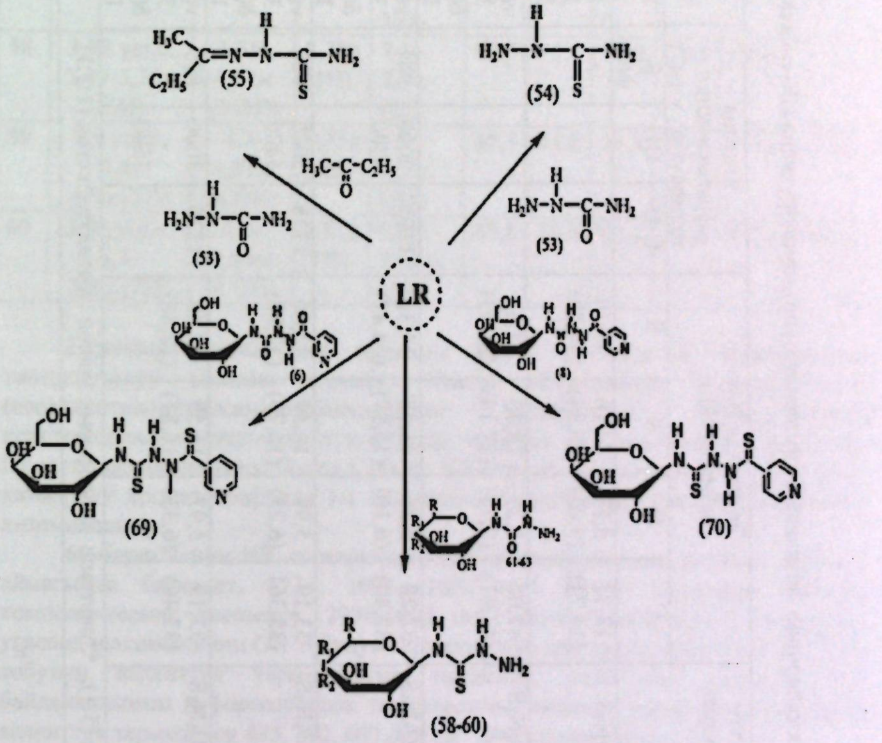
3,84 м.ү., 3,37 м.ү. триплет катары көрүнгөн сигналдарды камтыйт, бул углевод шакекчесинин бешинчи акциалдык жана бешинчи экватордук суутек атомуна таандык. С-2 экватордук суутек атому 4,73 м.ү., химиялык жылыш менен синглет катары көрүнөт. Гликозид менен байланышкан NH тобунун протону дублет түрүндө 8,8 м.ү. аймакта байкалат. Фенил шакекчеси менен байланышкан $-CH_2$ жана $-CH_3$ топторунун протондоруна таандык кеңейген синглет түрүндө 3,9 м.ү. аймакта жутулуу тилкелери бар. Фенил шакекчесинин протондору 7,0-8,1 м.ү. аймакта байкалат жана сигнал. 8,97-8,7 м.ү. тринитрофенил протондоруна таандык. Спектрде жутуу тилкелеринин интенсивдүүлүгү жана химиялык жылыштары моносахариддердин (глюко-, галакто-, ксило-) калдыктарынын табиятына жараша өзгөрөт. Ошентип, жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн натыйжасында углевод тиокарбамиддеринин пикраттары алынды

4.2.7. Тиосемикарбазиддин углеводуу туундуларын синтездөө. Семикарбазиддердин туундулары биолодгиялык активдүү заттар катары изилдөөчүлөрдүн көңүлүн барган сайын көбүрөөк буруп жатат. Ошондуктан Lawesson реагентинин жардамы менен тиосемикарбазидди (54) алуу үчүн реакцияларды жүргүзүү шарттарын тандоо боюнча изилдөө иштерин жүргүздүк (4.11-схема). Тиосемикарбазиддин углеводдук туундуларын алуу үчүн мурда синтезделген акыркы амин топтору активдүү формада жана жогорку нуклеофилдик реактивдүүлүккө ээ болгон N-гликозилденген семикарбазиддер колдонулган.

Реакциянын жүрүшү жана алынган заттардын индивидуалдуулугу жука катмарлуу жана кагаз хроматографиясында, хлороформ-этанол-метил этил кетон (1:2:1) системасында көзөмөлдөндү. Алынган бирикмелердин структурасы физикалык-химиялык жана спектралдык анализдердин маалыматтары менен ырасталды (4.8, 4.9-таблицалар).

59 бирикменин ИК спектринде идентификациялоо үчүн эң маалыматтуу аймак 1332, 1439 $см^{-1}$ C=S тобунун валенттик термелүүсүнө байланыштуу. 1530 $см^{-1}$ чөлкөмүндөгү жутуу тилкелери N-H тобунун ийилүүчү термелүүсүн, ал эми 1138 $см^{-1}$ жана 999 $см^{-1}$ чөлкөмүндө углевод компоненттеринин болушун көрсөтөт. ПМР спектрде 58-бирикменин углеводго таандык протондору δ 4,81-3,35 м.ү. аймакта табылган. C_1 менен байланышкан D-ксилопираноза калдыгынын NH- тобунун протонуна тиешелүү сигнал δ 8,78 м.ү. дублет түрүндө көрүнөт. $-NH-NH_2$ протондоруна тиешелүү сигнал δ 7,1 м.ү. жана 7,7 м.ү. аймагында кездешет. ^{13}C ЯМР спектрде (58) углевод шакекчесинин аномердик көмүртек атомдору C_1 (90,5 м.ү.), C2 (73,9 м.ү.), C3 (77,0 м.ү.), C4 (70,1 м.ү.) аймагында кездешет. C_5 (67,8 м.ү.) гликозиддик байланыштын β-конфигурациясын көрсөтөт. C=S сигналдары δ 183,6 м.ү. талаасында байкалат.

N-метил-N[1]-(β-D-гликопираносил)-семикарбазиддерди (61-63) көмүр кычкыл газынын катышуусунда, пиридинде, Lawesson реагенти менен 20 мүнөттө өз ара аракеттенүүсүнүн натыйжасында тиешелүү N-метил-N[1]-(β-D-гликопиранозил)-тиосемикарбазиддер (133-135) пайда болот (4.11-схема).



4.11-схема-Семикарбазиддердин туундуларын тиондоштуруу.

Ошентип, N-метил-N[1]-(β-D-гликопиранозил)-семикарбазиддердин Lawesson реагенти менен өз ара аракеттенүүсүнөн тиешелүү N-метил-N[1]-(β-D-гликопиранозил)-тиосемикарбазиддер алынат. Аталган бирикменин артыкчылыгы курамында активдүү амин тобу бар болгондуктан, реакцияга кирүү жөндөмдүүлүгү жогору жана келечекте күкүрт камтыган пайдалуу касиеттери бар биологиялык активдүү углевод туундуларын синтездөөгө мүмкүндүк берет (*Патент № 1785 «Бактерияга каршы активдүүлүккө ээ болгон Галактопиранозилтиосемикарбазид», 2015-ж).*

4.8 -таблица - 54,55,58,59,60 бирикмелеринин физикалык-химиялык мүнөздөмөлөрү жана ИК-спектрдик маалыматтар

№	Балкып эрүү темп., ^0C	Чыгышы %	Rf	Брутто формуласы	Эсептелди % (табылды %)				Углевод фрагментинин термелүүсү, ν, $см^{-1}$			Агликондордун термелүүсү, ν, $см^{-1}$		
					C	H	N	S	-C-O-	OH	β-фор.	N-H	C=S	NH_2
54	180-183	43,7	0,5*	CH_5N_3S	13,17 (14,71)	5,53 (5,02)	46,10 (46,94)	35,18 (34,73)	-		-	1583 1662 3195	1349 1375 1440	3462
55	104-105	33,5	-	$C_5H_{12}N_3S$	41,06 (42,01)	8,27 (7,77)	28,73 (27,14)	21,92 (21,03)	-		-	ν(NH) 3063 δ(NH) 1587	1388 1482	3432
58	217-219	35,6	0,8**	$C_6H_{13}O_4N_3S$	32,28 (32,40)	5,86 (6,10)	18,82 (18,97)	14,36 (14,47)	1108	3000 3500	901	ν(NH) 3251 δ(NH) 1505	1377 1461	3377
59	210-211	46,0	0,5**	$C_7H_{15}O_5N_3S$	33,19 (33,36)	5,97 (6,28)	16,59 (16,75)	12,66 (12,98)	1138	3000 3400	908	ν(NH) 3251 δ(NH) 1530	1332 1439	3369
60	225-226	45,6	0,3	$C_7H_{15}O_5N_3S$	33,19 (33,46)	5,97 (6,33)	16,59 (16,81)	12,66 (12,88)	1120	3000 - 3500	895	ν(NH) 3250 δ(NH) 1520	1350	3380

*Система: толуол: тетрагидрофуран (5:1); **система: хлороформ : этанол : метилэтилкетон (1:2:1)

4.9 -таблица- 58, 59, 60 бирикмелеринин ПМР жана ^{13}C ЯМР спектрлери

№	Химилык жылышуу δ=м.д. (ПМР)				Химиялык жылышуу δ=м.д. (^{13}C ЯМР)						
	Углевод		Агликон		Углевод						Аглик.
	CH	OH	NH	-NH-NH_2	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	C=S
58	3,83 уш.с. 3,49-3,76м (6H)	3,35-4,81м (3 OH)	8,78д (1H)	7,1; 7,7 с (3H)	90,5	73,9	77,0	70,1	67,8	-	183,6
59	3,9 уш.с. 3,4-3,6м.(7H)	4,7-4,81м (4 OH)	8,75д (1H)	6,9; 7,5 с. (3H)	88,3	74,2	74,8	71,2	79,1	62,0	180,5
60	3,82 уш.с. 3,3-3,7м.(7H)	4,6-4,85м (4 OH)	8,81д (1H)	6,95; 7,56 с. (3H)	87,5	74,5	73,4	72,8	75,5	63,9	178,2

Lawesson реагентинин жардамы менен 6 жана 8 бирикмелерин тиондоштуруу ыкмасы иштелип чыкты (4.11-схема). Жыйынтыгында (изо)никотиноилтиосемикарбазиддердин углеводдуу туундуларынын кристаллдарын алууга мүмкүндүк берди. Реакция абс. пиридинде жүргүзүлөт. Продукциянын чыгышы болжол менен 50% түзөт. Реакциянын жүрүшүн жука катмарлуу хроматографияда 1:1 катыштагы C_2H_5OH-H_2O системасы аркылуу көзөмөлдөндү.

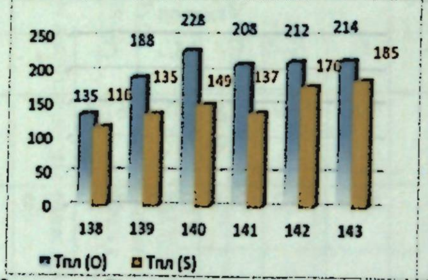
69-бирикменин ИК спектринде углевод шакекчесинин β-абалы 906 $см^{-1}$ аймагында байкалат. 1134, 1091, 1051 $см^{-1}$ жутуу тилкелери углевод компонентерине тиешелүү. 2938-3000 $см^{-1}$ аймагындагы жутуу тилкелери углевод шакекчесинин OH тобунун термелүүсүнө мүнөздүү. 1354-1474 $см^{-1}$ C=S тобунун валенттик термелүүсүнө тиешелүү. 1633 $см^{-1}$ сигналы NH байланышынын деформациялык титироосуно тиешелүү (амид II). Ниазиддин валенттик термелүүсү 433, 502, 603,678 $см^{-1}$ аймагында кездешет.

ПМР спектринде 69 ниазиддик протондор 8.10-8.91 м.ү. (4H) аймагында байкалат. Спектрде углевод шакекчесинин протондорунун мүнөздүү сигналдары 3,8-4,5 м.ү тиешелүү. N-H тобундагы протондордун сигналдары 8,5 м.ү 5,7 м.ү. аймактарында кездешет.

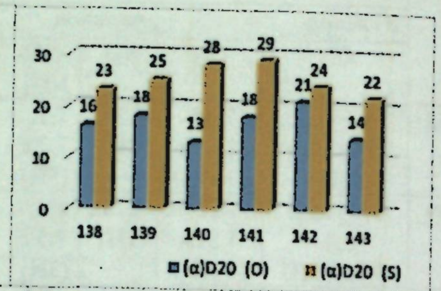
Синтезделген бирикмелердин спектралдык мүнөздөмөлөрү синтезделген бирикмелердин индивидуалдуулугунун далили болуп саналат.

4.2.8. Кант карбамиддеринин оксо- жана тио- туундуларынын ортосундагы физикалык-химиялык мүнөздөмөлөрүнүн корреляциясы. Структура-касиеттик байланышты моделдөө үчүн кант карбамиддеринин оксо- жана тио-туундуларынын физикалык-химиялык мүнөздөмөлөрүнүн ортосундагы өз ара байланыштарды карап чыктык. 4.5, 4.6, 4.7-сүрөттөрдө

карбамиддердин углевод туундуларында кычкылтектин атому күкүрт атомуна алмаштырылганда балкуу температурасынын, оптикалык тыгыздыктын, жылуулуктун пайда болуусунун жана диполь моменттеринин кескин өзгөрүштөрү көрсөтүлгөн.



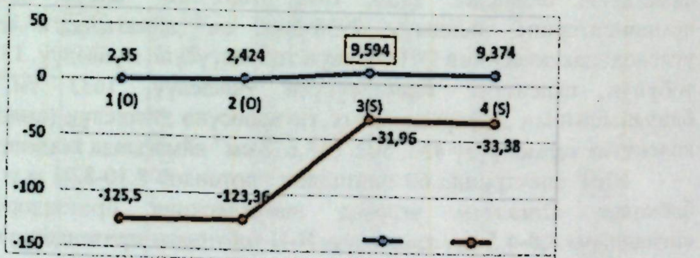
4.5-сүрөт - Кычкылтек атомун күкүрт атомуна алмаштырууда балкуу температураларынын өзгөрүшү.



4.6-сүрөт - Кычкылтек атомун күкүрт атомуна алмаштырууда оптикалык тыгыздыктарынын өзгөрүшү.

4.5-сүрөттө көрсөтүлгөндөй оксо- камтыган карбамид канттарынын балкуу температурасы тио- камтыган кошулмаларга караганда байкаларлык жогору экенин көрүүгө болот. Оксо- тобунун тио- топторуна өтүшү молекулалар аралык Ван-дер-Ваальс күчтөрүн алсыратышы менен түшүндүрүлөт.

Кычкылтек атому күкүрт атому менен алмаштырылганда гликозил(тио)карбамиддердин молекуласында оптикалык активдүүлүгү өзгөрүп, тио- камтыган бирикмелердин айлануу бурчу алардын оксо-аналогдоруна караганда бир топ жогору экендиги байкалды (4.6-сүрөт).



4.7-сүрөт - 6,8 бирикмелеринин жана алардын тио- камтыган аналогдорунун 3(S), 4(S) пайда болуу жылуулугу менен диполь моментинин ортосундагы корреляциясы.

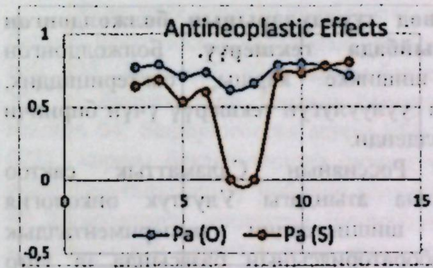
Молекулада кычкылтек атомун күкүрт атомуна алмаштырганда N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-(изо)никотиноилсемикарбазид жана анын тио- аналогунун диполдук моменти жана пайда болуу жылуулугу байкаларлык жогорулайт.

5-бөлүк. PASS программасын колдонуу менен (тио) мочевиналардын углевод туундуларынын биологиялык активдүүлүгүнүн спектрин компьютердик божомолдоо

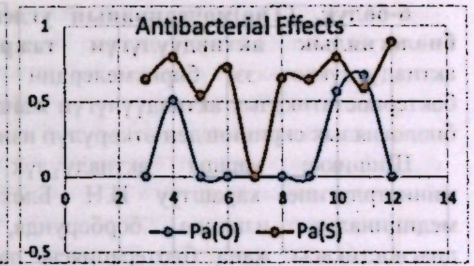
5.1. Углевод фрагменти бар мочевинанын туундуларынын биологиялык активдүүлүгүн компьютердик божомолдоо. Эксперименттик скринингге чейинки этапта (in silico) PASS компьютер системасы колдонулган. (Тио)мочевинанын углевод туундуларынын классындагы 54 виртуалдык кошулмалардын ичинен 40 кошулма *Pa*>0,8 трансфераза ферментинин активдүүлүгүн бөгөттөө жана стимулдоо ыктымалдыгын (Transferase inhibitor, Transferase stimulant) көрсөттү. Мочевинанын туундуларынын галакто- жана глюко-стереохимиялык изомерлери үчүн PASS программасы болжолдонгон биологиялык активдүүлүктүн бирдей диапазонун көрсөтөт, ошондуктан биз алардын бирөөсү үчүн гана болжолдоо натыйжаларын талдадык.

Ыктымалдуулугу Pa>0,5 болгон тестирленген бирикмелер Angiogenesis inhibitor, Antibacterial, Antidiabetic, Antidiabeticsymptomatic, Antihelmintic (Nematodes), Antihemorrhagic, Antimycobacterial, Antineoplastic, Antioxidant, Antituberculosic, Antiviral, Cytostatic, DNA synthesis inhibitor, Immunostimulant, Restenosistreatment сыяктуу фармакологиялык активдүүлүктүн болжолдоо түрлөрүн көрсөттү.

Болжолдонгон оксо- жана тио- камтыган кошулмалардын фармакологиялык касиеттерин салыштыруу үчүн график түзүлдү (4.7, 4.8-сүрөт).



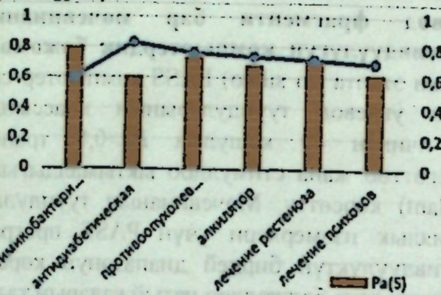
4.7-сүрөт - (тио)мочевинанын углеводдуу туундуларынын антинеопластикалык эффектиси.



4.8-сүрөт - (тио)мочевинанын углеводдуу туундуларынын антибактериалдык эффектиси.

Мочевинанын углеводдор туундуларынын антинеопластикалык касиеттери алардын тио- камтыган бирикмелерине караганда алда канча жогору экенин графиктен көрүүгө болот. Тескерисинче, тиомочевинанын углевод туундуларынын антибактериалдык касиеттери, алардын күкүрт камтыган аналогуна караганда жакшы активдүүлүктү көрсөтө турган ыктымалдуулугу аныкталды. N-метил-N¹-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазиддин жана

анын оксо- тобунун болжолдоо фармакологиялык касиеттеринин спектрине салыштырма талдоо жүргүздүк жана мүмкүн болгон активдүүлүктүн айрым түрлөрүн көрсөттүк (4.9-сүрөт).



4.9-сүрөт - N-метил-N¹-(β-D-галактопиранозил)-семикарбазидди жана N-метил-N¹-(β-D-галактопира-нозил)-тиосемикарбазидди болжолдоо.

Графикте көрсөткөндөй, N-метил-N¹-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазид антимикобактериялык таасиринин пайда болуу ыктымалдуулугу Pa/Pi 0,802/0,004, бул бирикмени in vitro in vivo ыкмалары менен тестирлөө сунушталат.

Компьютердик болжолдоонун жыйынтыгында оксо- тобун тио- тобуна алмаштыруу, бирикмелердин фармакологиялык касиетттерин кескин өзгөртөт деген ыктымалдуулук бар экендиги далилденди.

6-бөлүк. (Тио)мочевинанын углевод туундуларынын болжолдонгон биологиялык активдүүлүгүн тажрыйбада текшерүү. Болжолдонгон активдүүлүккө ээ бирикмелердин шишикке каршы, бактерициддик, бактериостатикалык активдүүлүгүн жана уулуулугун текшерүү үчүн биринчи биологиялык скринингден өткөрүлүп изилденди.

Шишикке каршы активдүүлүк Россиянын Саламаттык сактоо министрлигине караштуу Н.Н. Блохина атындагы Улуттук онкология медициналык изилдөө борборунда, шишиктердин эксперименталдык диагностикасы жана биотерапиясы лабораториясынын базасында in vitro ыкмасында изилденди.

Бактерициддик жана бактериостатикалык активдүүлүк жана бирикмелердин уулуулугу К.И. Скрябина атындагы Кыргыз агрардык университетинин биотехнология жана химия кафедрасында, Кыргыз республикалык диагностика жана экспертиза борборунун бактериология бөлүмүндө in vitro жана in vivo ыкмаларын колдонуу менен изилденген.

6.1. Мочевинанын туундуларынын цитотоксикалык активдүүлүгүн изилдөө. Цитотоксикалык активдүүлүк адамдын шишик клеткаларынын 5 линиясында in vitro ыкмасында изилденген: PC-3 простата аденокарциномасы;

жоон ичеги карцинома HCT-116; Т-клеткалык лимфобластикалык лейкоз Jurkat; сүт безинин аденокарциномасы MCF-7; өпкө карциномасы A549. Алгачкы скринингдин жыйынтыгында изилденген бирикмелердин активдүүлүгү аз экендиги аныкталды. Көпчүлүк изилденген виртуалдык бирикмелердин цитостатикалык активдүүлүгү төмөн жана антиангиогендик касиетке ээ экендигине байланыштуу шишик оорусуна каршы активдүүлүктүн жогорку ыктымалдуулугу аныкталган. Клетка культураларында цитотоксикалык изилдөөнүн терс натыйжалары болгон учурда да, перспективада гликозиддик мочевина туундулары классынан шишик оорусуна каршы потенциалдуу бирикмелерди андан ары изилдөө максатка ылайыктуу болуп эсептелет.

6.2. 8, 15, 59 болжолдонгон заттардын антибактериалдык активдүүлүгүн изилдөө. N-(β-D-галактопиранозил-1)-изоникотиноил-семикарбазиддин (8), п-[N-(β-D-ксилопиранозилкарбомоил)-аминобензой кислотасынын этил эфирин (15), N-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазид (59) бирикмелеринин бактерициддик жана бактериостатикалык активдүүлүгүн текшерүү үчүн in vitro ыкмасы тажрыйбалык изилдөөлөр жүргүзүлдү. Бактерициддик жана бактериостатикалык таасиринин спектрлери алты музейдик штаммдарга карата изилденген: козулардын сальмонелла инфекциясы (Salmonella typhi murium, 04), алтын сыяктуу стафилококк (Staphylococcus aureus 081), ичеги таякчасынын колипатогендүү серотиптери (Salmonella typhi murium, 08), музоолордун салмонолези (Salmonella Dublin, 09), синегнóй таякчасы (Pseudomonas aeruginosa 071), ичеги таякчасы (Esch. coli 026, Esch. coli 055).

Жыш азык чөйрөдө жүргүзүлгөн тажрыйбанын натыйжаларында 8 бирикме бардык бактериялык культураларга (Sal. typhi murium 04, Sal. Dublin 09, Esch. coli 055, Esch. coli 026) каршы бактерициддик активдүүлүк көрсөттү, ал эми 15, 59 бирикмелери бардык бактериялык культураларга (Salmonella typhi murium 04, Staphylococcus aureus 081, Esch. coli 026, Pseudomonas aeruginosa 071) каршы бактерициддик активдүүлүк көрсоткөнүн тастыктадык. Мында жыш азыктандыруучу чөйрөдө жүргүзүлгөн тажрыйбанын натыйжаларында 8, 59 бирикмелери тандалган микробдук культураларга каршы бактерициддик активдүүлүктү көрсөттү жана айкын түр өзгөчөлүгү байкалган жок. Ошол эле учурда 15 бирикме бактерициддик аракетинде ичеги-карын таякча культурасына каршы кандайдыр бир өзгөчөлүгү бар экендиги байкалды. 8,15,59 бирикмелеринин бактериостатикалык активдүүлүгүн изилдөөдө, 8 бирикме тажрыйбанын бул сериясынын натыйжалары бирикменин 1:1280 суюлтууда Esch. coli 055, 1:380 катышта суюлтууда typhi murium 04, ал эми башка культуралар үчүн 1:160 суюлтууда бактериостатикалык таасир этээрин көрсөттү.

15 бирикме 1:380 суюлтуудан Esch. Coli 026, башка культуралар үчүн - 1:160 суюлтуудан бактериостатикалык таасир тийгизгендигин көрсөттү. 59 бирикме 1:380 суюлтууда Esch. coli 055, ал эми башка культуралар үчүн 1:640

суюлтууда бактериостатикалык таасир этти. Стерилдүү дистилденген суу кошулган көзөмөлдөөчү түтүктөрдө микроорганизмдердин өлүшү байкалбайт.

Тажрыйбалардын алынган натыйжаларды талдоонун негизинде жаңы синтезделген заттар - N-(β-D-галактопиранозил-1)-изоникотиноил-семикарбазид (8), этиловый эфир-п-[N-(β-D-ксилопиранозилкарбомоил)]-аминобензойной кислота (15) жана N-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазид (59) белгиленген концентрацияда изилденүүчү микроорганизмдердин бардык штаммдарына айкын бактерициддик жана бактериостатикалык таасирге ээ экендигин көрсөттү.

6.3. N-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазиддин уулуулугун изилдөө. Биз жаңы тиосемикарбазиддик кошулма, N-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазиддин уулуулугунун параметрлерин in vivo ыкмасы менен изилдедик. Тажрыйбалар тирүү салмагы 18-22 г болгон эки жыныстагы 36 клиникалык жактан соо ак чычкандарга жүргүзүлгөн. Тажрыйбанын статистикалык талдоонун цифралык маалыматтары көрсөткөндөй (17-таблица) ак чычкандар үчүн N-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазиддин максималдуу жол берилген дозасы (LD_0) 400 мг/кг, LD_{16} - 754 мг/кг болгон. Орточо өлүмгө алып келүүчү LD_{50} - 1134 (957±1311) мг/кг, LD_{84} - 1534 мг/кг жана абсолюттук өлүмгө алып келүүчү доза (LD_{100}) 2000 мг/кг түздү.

Алынган натыйжалар жаңы синтетикалык бирикме - N-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазид жылуу кандуу жаныбарлар үчүн аз уулуу экенин тастыктайт. Анын ак чычкандар үчүн өлүмгө дуушар кылуучу орточо дозасы LD_{50}=1134 (957±1311) мг/кг. Бул жыйынтык N-(β-D-галактопираносил)-тиосемикарбазид орточо коркунучтун III классындагы заттарга кирет.

N-(β-D-галактопираносил)-тиосемикарбазиддин аз уулуулугу жана жогорку антибактериалдык активдүүлүгү медицинанын жана ветеринариянын муктаждыктары үчүн микробго каршы препараттарды синтездөөдө аны колдонуунун ыкмаларын иштеп чыгуунун зарыл шарты болуп саналат. Тажрыйбадан алынган маалыматтар аталган бирикмени андан ары изилдөөнүн перспективдүү келечегинин далили болуп саналат.

ЖЫЙЫНТЫКТАР

1. Эксперименттик жана теориялык изилдөөлөрдүн натыйжасында гетероциклдүү бирикмелерди жана аминокислоталарды гликозилкарбамоилдештирүүнүн, мочевинанын туундуларын жана алардын углеводдук туундуларын тиондоштуруунун жаңы келечектүү илимий багыты иштелип чыкты. Мочевина жана тиомочевина туундуларын максаттуу синтездөөнүн иштелип чыккан методологиясы органикалык бирикмелердин химиясынын өнүгүшүнө олуттуу салым кошкон биологиялык активдүүлүккө ээ болгон углевод фрагменттери бар гетероатомдорду камтыган бирикмелердин кеңири спектрин алууга мүмкүндүк берери көрсөтүлгөн. Иштин журушунде 35тен ашык (тио)мочевинанын туундулары алынган, анын ичинен 21 бирикме биринчи жолу алынган.

2. Гетероциклдүү бирикмелерди жана аминокислоталарды гликозилкарбамоилдештирүүнүн эффективдүү ыкмасы иштелип чыкты жана гликозилнитрозометилмочевина (изо)никотин кислотасынын гидразиди, анестезин, аминокислоталар аракеттенишкенде нуклеофилдик алмаштыруу реакцияларына (S_N2) катыша тургандыгы аныкталып, натыйжада мурун белгисиз болгон углеводдун карбамиддери жогорку чыгыш менен синтезделди.

3. Lawesson реагентинин модификацияланган ыкмасы сунушталды жана аны биринчи жолу күкүрт кармаган мочевинанын туундуларын (фенил-, дифенил-, t-бутил-), семикарбазиддерди, никотинамидди, гликопиранозилмочевинаны алууну жеңилдетти жана C=S байланышы бензилхлорид, метил иодид жана пикрин кислотасынын катышуусунда нуклеофилдик чабуулга дуушар болуп, туруктуу тиешелүү пикраттар алынды. Реакциянын чыгышы триэтиламинге караганда пиридинде бир топ жогору экени көрсөтүлдү.

4. Биринчи жолу Lawesson реагентинин жардамы менен гликозилметилтиомочевина туундуларын синтездөөнүн бир этаптуу ыкмасы сунушталды, ал мурда белгилүү ыкмага караганда бир катар артыкчылыктарга ээ: төрт стадиядан бир стадияга чейин кыскартылды, технологиялык процесстен жогорку басымды жана кымбат реагенттерди алып салуудан, реакцияны жөнөкөйлөштүрүүдөн жана тездетүүдөн турат. Гликозилметилмочевиналарды тиондоштуруу реакциялары негиздердин катышуусусуз жүрбөй тургандыгы аныкталган.

5. Lawesson реагентинин колдонулушу биринчи жолу мурда белгисиз болгон кант тиокарбамидинин бир катар туундуларын жана тиосемикарбазиддердин углеводдор туундуларын даярдоонун жаңы жана жөнөкөй даярдоо ыкмасын иштеп чыгууга мүмкүндүк берди, алар өздөрүнүн активдүү амин топторунун эсебинен, күкүрт камтыган кант карбамидинин туундуларын синтездөө мүмкүнчүлүк түзөт.

6. Биринчи жолу PASS компьютердик программасынын жардамы менен (тио)карбамиддердин углеводдор туундуларынын биологиялык жана уулуу таасиринин ар кандай түрлөрүн болжолдоо оксо- тобун тио- тобуна алмаштырганда, мочевинанын углеводдуу туундуларынын фармакологиялык касиеттери олуттуу өзгөрүүлөр болорун аныктоого мүмкүндүк берди. N-(β-D-ксилопиранозил-1)-2-(изо)никотиоилсемикарбазидди, п-[N-(β-D-галактопиранозилкарбамоил)-аминобензой кислотасынын]-этил эфири, N-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазид үчүн болжолдонгон фармакологиялык эффектилерин тажрыйбалык тестирлөөнүн натыйжаларында, аталган бирикмелер

айкын бактерициддик жана бактериостатикалык активдүүлүкко ээ жана зыяндуулугу аз экендиги in vitro жана in vivo ыкмалары менен тастыкталды.

7. N-(β-D-гликопиранозилкарбамоил)-п-бромфенилмочевиналар (ксило-, галакто-), п-[N-(β-D-галактопиранозилкарбомоил)-бензой кислотасы-нын]-этил эфири, 1-[(N-β-D-галактопиранозил)карбомоил-3,5-диметилпиразол, N-(β-D-гликопиранозил)-п-хлорфенилмочевиналар клетка культураларында изилдөөнүн натыйжасында, төмөнкү цитотоксиктик касиетке ээ болгон жана бул изилдөө перспективада гликозиддик мочевина туундулары классынан ангиогенез касиетине ээ болгон шишикке каршы потенциалдуу кошулмаларды издөө үчүн негиз болушу күтүлөт.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫЯЛАНГАН ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ

1. **Бакирова, А. А.** Синтез и физико-химические свойства реагента Lawesson (LR) [Текст] / А. А. Бакирова, В. С. Дермугин, Ж. А. Джаманбаев, Б. К. Эрназарова // Вестник КНУ им. Ж. Баласагына. - Бишкек, 2007. - Сер. 5. - В. 1. - Т. 1. - С. 221 - 224.

2. **Бакирова, А. А.** Новый метод синтеза гликозилметилтиомочевин [Текст] / А. А. Бакирова, Б. К. Эрназарова, Ж. А. Джаманбаев и др. // Тезисы докл. II Международной научно-практической конференции «Перспективы развития научно-инновационной деятельности». - Бишкек, 2010. - С. 62.

3. **Эрназарова, Б. К.** Применение LR в качестве реагента для тионирования гликозилметилмочевин [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова, Ж. А. Джаманбаев // Материалы международной заочной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты естественных и математических наук». - Новосибирск (Россия), 2012. -С. 137 - 144.

4. Способ получения гликозилметилтиомочевин [Текст] / Ж. А. Джаманбаев, В. С. Дермугин, А. А. Бакирова, Б. К. Эрназарова и др. // Патент КР. - Бишкек, 2010. - № 1251.

5. **Эрназарова, Б. К.** Синтез N-[(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-тиокарбамоил]-пиперазина с помощью реагента Lawesson (LR) [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. К. Бейшеналиев, А. А. Бакирова и др. // Известия ВУЗов. - Бишкек, 2013. - № 2. - С. 59 - 61.

6. **Эрназарова, Б. К.** О возможности применение реагента Lawesson's (LR) для тионирования карбамидов сахаров [Текст] / Б. К. Эрназарова // Достижения вузовской науки. - Новосибирск, 2013.- № 3. - С. 174-177.

7. **Эрназарова, Б. К.** Тионирование углеводных производных пиразола с применением реагента lawesson's [Текст] / Б. К. Эрназарова // Наука и современность, - Новосибирск 2013. - № 21. - С. 176 - 181.

8. Способ получения 1-[N-(β-D-ксилопиранозил)-тиокарбамоил]-3,5-диметилпиразола [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова, А. Т. Бечелова // Патент КР. - Бишкек, 2017. - № 2042.

9. **Эрназарова, Б. К.** Тионирование углеводных производных семикарбазидов [Текст] / Б. К. Эрназарова // Наука и современность. – - Новосибирск, 2013. - № 21. - С. 182 - 186.

10. **Эрназарова, Б. К.** О превращении N-гликозилированных фенилсемикарбазидов на серосодержащее соединение с помощью LR [Текст] / Б. К. Эрназарова // Вестник Жалал-Абадского государственного университета.- Жалал-Абад, 2013. - № 1 (27). - С. 491 - 495.

11. **Эрназарова, Б. К.** N-Нитрозосоединения. Editorial: LAP LAMBERT Academic Publishing. Publicado en: 2013-06-05.

12. **Бакирова, А. А.** Целенаправленный синтез новых биологически активных веществ с применением реагента Lawesson [Текст] / А. А. Бакирова, Б. К. Эрназарова // Тезисы докл. Международной конференции "Молодые ученые - объединяющая сила мировой науки и культуры". Секция II. - Достижения молодых ученых в области точных наук. - Ашхабад (Туркменистан), 2013. - С. 371 - 373. Электрон. опт. диск (DWD-RW), (PDF);

13. **Эрназарова, Б. К.** Целенапрвленный синтез биологически активных соединений на основе N-гликозидов [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. Т. Бечелова, М. Э. Сатканкулова // Международная научно-практическая конференция «Развитие науки в XXI веке. - Харьков, 2015. - Ч. 2. - С. 22 - 26.

14. **Эрназарова, Б. К.** Изучение биологической активности галактопиранозил-тиосемикарбазида [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова, А. Т. Бечелова // Вектор развития современной науки: сборник материалов X Международной научно-практической конференции. - 2016. - С. 1244 - 1251.

15. **Эрназарова, Б. К.** Перспективы синтеза углеводных производных семикарбазидов [Текст] / Б. К. Эрназарова, С. Т. Асанова // В сборнике: Теоретические и практические проблемы развития современной науки. сборник материалов XI международной научно-практической конференции. - 2016. - С. 5 - 8.

16. **Эрназарова, Б. К.** Изучение антибактериальных свойств соединения N-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида [Текст] / Б. К. Эрназарова // Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты: VIII Международная научно-практическая интернет-конференция. – Чита, 2017. - С. 337-345.

17. Галактопиранозилтиосемикарбазид обладающие антибактериальной активности [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова, В. С. Дермугин, Ж. А. Джаманбаев, М. Арзыбаев // Патент КР. - Бишкек, 2015. - № 1785.

18. **Эрназарова, Б. К.** Гликозидные производные мочевин как потенциальные противоопухолевые соединения [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. Е.

Бармашов, Г. Н. Апрышко, В. В. Поройков // Российский биотерапевтический журнал. - Москва, 2018. - Т. 17.- № 5. - С. 87 - 88.
19. Эрназарова, Б. К. Применения реагента Lawesson для тионирования производных мочевин [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова, А. Т. Бечелова // European Scientific Conference. сборник статей X Международной научно-практической конференции. – Пенза, 2018. - Ч. 2. - С. 12 - 15.
20. Эрназарова, Б. К. Новый метод синтеза тионирование никотинамида [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова, А. Т. Бечелова // Вестник Жалал-Абадского государственного университета. - Жалал-Абад, 2018. - № 4 (39). - С. 39 - 44.
21. Эрназарова, Б. К. Синтез производных аминокислот с углеводными фрагментами [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. Т. Бечелова // Известия НАН КР. - Бишкек, 2018. - С. 205 -210.
22. Эрназарова, Б. К. Синтез и изучение физико-химических свойств углеводных производных никотиноила [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова // Известия НАН КР. - Бишкек, 2018. - С. 93 - 99.
23. Способ получение N- (β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазида и N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазида [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова, А. Т. Бечелова // Патент КР. - Бишкек, 2019. - № 2147.
24. Эрназарова, Б. К. Предсказание токсических эффектов углеводных производных пиразола и пиразолона in silico [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. З. Джуманазарова, Г. Н. Апрышко // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. - Бишкек, 2019. - № 2. - С. 47 - 52.
25. Эрназарова, Б. К. Поиск противоопухолевых средств среди новых углеводных производных мочевин [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. З. Джуманазарова, А. Е. Бармашов, Г. Н. Апрышко // Российский биотерапевтический журнал. - Москва, 2019. - Т. 18. - № 3. - С. 31 - 38.
26. Эрназарова, Б. К. Исследование методом in silico и in vitro углеводных производных (тио)мочевин с противоопухолевыми свойствами [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова, А. З. Джуманазарова, Г. Н. Апрышко // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. - Душанбе, 2019. - № 2. - С. 240 - 245.
27. Эрназарова, Б. К. Прогнозирование биологической активности N - (β - d - гликопиранозил) – п - хлорфенилмочевины методом in silico[Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова, А. З. Джуманазарова, Г. Н. Апрышко // Вестник КГМА. - Бишкек, 2019. - Ч. I. - С. 46 - 49.
28. Эрназарова, Б. К. Целенаправленный синтез производных аминокислот с гликозиламидными связями [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. Т. Бечелова // Вестник КГМА. - Бишкек, 2019. - Ч. I. - С. 116 - 117.

29. Ernazarova, B. K. A method for producing glikozilmetiltiomochevin Korea International Women's Invention Exposition [Text] / B. K. Ernazarova // - Korea, 2015. - P. 186.
30. Ernazarova, B. K. Purposeful synthesis of drugs by glycosylation [Text] / B. K. Ernazarova, A. A. Bakirova, R. Kumar // Международный студенческий конгресс «HEALTH SCIENCES» КазНУ. - Алматы, 2018. – С. 10-11.
31. Ernazarova, B. K. Synthesis and Prediction of The Spectrum of Biological Activity of New Chemical Compounds From Class Amino Acid Method in Silico [Text] / B. K. Ernazarova, A. T. Bechelova // Congress Abstract Book 1-st International Congress of The Turkic World on Health and Natural Sciences Kyrgyzstan-Turkey. - Osh/Kyrgyzstan, 21-23 April, 2019. - P. 70.
32. Ernazarova, B. K. Prediction of Biological Activity For N-(β-D-Galaktopiranosil) -2,4-Dichlorophenyl (Tio) Uride by Web Resource Pass [Text] / B. K. Ernazarova, A. Z. Dzhumanazarova, A. Mametova, M. R. Mirzaeva // Online Congress Abstract Book 1-st International Congress of The Turkic World on Health and Natural Sciences Kyrgyzstan-Turkey. - Osh/Kyrgyzstan, 21-23 April 2019. - P. 70.
33. Ernazarova, B. Thionization method of glycosylurea and carbamide sugars [Text] / B. Ernazarova, A. Bakirova, A. Dzhumanazarova, Z. Abdullaeva, S. Berkmamatov, and G. Zhusupbaeva // International Journal of Organic Chemistry/ ISSN-2161-4687. - V. 10. - № 3. - September 2020, - P. 111 - 122. ISSN Online: 2161 - 4695. ISSN Print: 2161 - 4687.
34. Ernazarova, B. Synthesis, assessment of biological activity and toxicity for N-(β-D-glycopyranosyl)-thiosemicarbazides [Text] / B. Ernazarova, A. Bakirova, A. Dzhumanazarova, Z. Abdullaeva, G. Zhusupbaeva, Zarylkan Asylbek Kyzy, M. Arzybaev // International Journal of Organic Chemistry/ ISSN-2161-4687. - V. 10. - № 4. - December 2020, - P.159 - 169. ISSN Online: 2161 - 4695. ISSN Print: 2161 - 4687.
35. Ernazarova, B. In silico and in vitro studies of urea-derived sugars that exhibit potential antitumor properties [Text] / B. Ernazarova, A. Bakirova, A. Dzhumanazarova // "Process Management and Scientific Developments" Birmingham, United Kingdom. - Novotel Birmingham Centre, May 1, 2021. – Part, 2. – P. 240 - 248.
36. Ernazarova, B. Study of Biological Activity and Toxicity of Thiosemicarbazides Carbohydrate Derivatives by in Silico, in Vitro and in Vivo Methods [Text] / B. Ernazarova, A. Bakirova, A. Dzhumanazarova // Journal of Agricultural Chemistry and Environment / ISSN Online: 2325-744 X ISSN Print: 2325-7458, 2022, 11, 15-23.

Эрназарова Бактыгүл Кочкорбаевнанын «Гликозид(тио)амиддик байланышы бар карбамиддердин углеводдук туундуларын синтездөө, алардын түзүлүшүнүн жана касиеттеринин (физикалык-химиялык жана биологиялык) ортосундагы байланышты компьютердик моделдөө» деген темада 02.00.03 - органикалык химия адистиги боюнча химия илимдеринин доктору окумуштуулук даражасына сунуш кылынган диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: нитрозокошулмалар, Lawesson реагенти, түзүлүш, гликозилмочевина, синтез, касиет, ыкмалар, дары, божомолдоо, активдүүлүк, уулуулугу, скрининг, углевод.

Изилдөөнүн объектиси: мочевина жана тиокарбамиддердин туундулары, гликозилмочевиналар, гликозилнитрозочевиналар, гетероциклдүү бирикмелер, аминокислоталар, Lawesson реагенти.

Иштин максаты: мурун белгисиз болгон гликозилмочевинанын жаңы оксо- жана тио- камтыган жаңы туундуларын синтездөөнүн эффективдүү ыкмаларын иштеп чыгуу, алардын түзүлүшүн, физикалык-химиялык жана биологиялык касиеттерин изилдөө, практикада маанилүү касиеттери бар келечектүү бирикмелердин арсеналын толуктоо.

Изилдөө ыкмалары: бөлүп алуу, кайра кристаллдаштыруу, чыпкалоо, тазалоо, элементтик анализ, балкуу температура, хроматография, оптикалык тыгыздык, in silico, in vitro, in vivo ыкмалары.

Илимий жабдуулар: ИКС-29, Фурье-ИК-спектрометр «Nicolet Avatar 370», Bruker AM-300, SF=75,47MHz, Bruker AM-300, SF=300,13MHz, микро жылыткыч үстөлчөсү Boetuis, СУ-2 маркасындагы сахариметре.

Натыйжалар жана жаңылыктар: заттардын эригичтигин жогорулатуу жана уулуулугун азайтуу максатында биринчи жолу гликозилнитрозомочевиналардын (изо)никотин кислотасынын гидразиди, гистидин гидрохлориди, лизин гидрохлориди жана п-аминобензой кислотасынын этил эфири сыяктуу нуклеофилдик реагенттер менен гетероцикл жана аминокислоталардын түзүмүндө гликозиламиддик байланыш түзүлгөн. Мочевина жана гликозилмочевинанын туундулары тиондоштуруу үчүн оңой жеткиликтүү, модификацияланган эффективдүү Lawesson реагентин алуу ыкмасы сунушталат. Биринчи жолу Lawesson реагентинин жардамы менен мочевинанын туундуларын жана семикарбазиддерди тиондоштуруунун жалпы ыкмасы иштелип чыкты. Натыйжада in vitro жана in vivo ыкмалары менен эксперименталдык тестирлөөдө шишик оорусуна каршы бактерициддик, бактериостатикалык активдүүлүктөрдүн бар экендиги жана уулуу эффектилери аз экендиги тастыкталды.

Колдонуу тармагы: органикалык химия, органикалык синтез, фармацевтикалык химия, медицина.

РЕЗЮМЕ

диссертации Эрназаровой Бактыгул Кочкорбаевны на тему: «Синтез углеводных производных мочевин с гликозид (тио)амидными связями и компьютерное моделирование связей их структуры со свойствами (физико-химическими и биологическими)» на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03–органическая химия

Ключевые слова: нитрозосоединения, реагент Lawesson, структура, гликозилмочевины, синтез, свойства, методы, препараты, прогноз, активность, токсичность, скрининг, углеводы.

Объекты исследования: производные мочевин и тиомочевин, гликозилмочевины, гликозилнитрозомочевины, гетероциклические соединения, аминокислоты, реагент Lawesson.

Цель исследования: разработка эффективных методов синтеза и получение новых оксо- и тиосодержащих производных гликозилмочевин, изучение их строения, физико-химических и биологических свойств, для пополнения арсенала перспективных соединений с практически значимыми свойствами.

Методы исследования: методы выделения, перекристаллизации, фильтрования, очистки, элементный анализ, температуры плавления, хроматография, оптические плотности, in silico, in vitro и in vivo.

Научное оборудование: ИКС-29, «Spectrum BX II», Фурье-ИК-спектрометр «Nicolet Avatar 370», Bruker AM-300, SF=75,47MHz, Bruker AM-300, SF=300,13MHz, нагревательный столик Boetuis, сахариметр марки СУ-2.

Полученные результаты и новизна: Впервые систематически изучены реакции гликозилнитрозомочевин с нуклеофильными реагентами такими как гидразид (изо)никотиновой кислоты, гидрохлорид гистидина, гидрохлорид лизина и этилового эфира *п*-аминобензойной кислоты, с целью создания гликозиламидных связей в структуре гетероцикла и аминокислот, для повышения растворимости и снижения токсичности веществ. Предложен модифицированный, легко доступный способ получения реагента Lawesson, эффективного реагента для тионирования производных мочевин и гликозилмочевин. Впервые разработана общая методика и осуществлено тионирование производных мочевин и семикарбазидов с помощью реагента Lawesson. В результате экспериментального тестирования методом in vitro и in vivo подтвердили наличие спрогнозированной противоопухолевой, бактерицидной, бактериостатической активностей.

Область применения: органическая химия, органический синтез, фармацевтическая химия, медицина.

SUMMARY

the dissertation of Ernazarova Baktygul Kochkorbaevna on the topic: "Synthesis of carbohydrate derivatives of ureas with glycoside (thio)amide bonds and computer modeling of the relationships of their structure with properties (physico-chemical and biological)" for the degree of Doctor of Chemical Sciences in the specialty 02.00.03 -organic chemistry

Key words: nitroso compounds, Lawesson reagent, structure, glycosylureas, synthesis, properties, methods, preparations, prognosis, activity, toxicity, screening, carbohydrate.

Objects of study: derivatives of ureas and thioureas, glycosylureas, glycosylnitrosoureas, heterocyclic compounds, amino acids, Lawesson reagent.

Purpose of the work: Development of effective methods for the synthesis and preparation of new oxo- and thio-containing derivatives of glycosylureas, study of their structure, physicochemical and biological properties, to replenish the arsenal of promising compounds with practically significant properties.

Research methods: methods of isolation, recrystallization, filtration, purification, elemental analysis, melting points, chromatography, optical densities, in silico, in vitro and in vivo.

Scientific equipment: Spectrum BX II, Nicolet Avatar 370 Fourier IR spectrometer, Bruker AM-300, SF=75.47MHz, Bruker AM-300, SF=300.13MHz, Boetuis micro heating table, SU-2.

Results and novelty: For the first time, the reactions of glycosylnitrosoureas with nucleophilic reagents such as (iso)nicotinic acid hydrazide, histidine hydrochloride, lysine hydrochloride and p-aminobenzoic acid ethyl ester were systematically studied for the first time in order to create glycosylamide bonds in the structure of the heterocycle and amino acids, to increase solubility and reduce the toxicity of substances. A modified, easily accessible method for obtaining Lawesson's, an effective reagent for thionation of urea and glycosylurea derivatives, is proposed. For the first time, a general procedure was developed and thionization of urea and semicarbazide derivatives was carried out using the Lawesson reagent. A result of experimental testing by the in vitro method and in vivo confirmed the presence of the predicted antitumor, bactericidal, bacteriostatic activity.

Scope of application: organic chemistry, organic synthesis, pharmaceutical chemistry, medicine.

Автор өзүнүн илимий жетекчиси, х.и.д. профессор А.З. Жумазазаровага илимий ишке дайыма көңүл буруп, илимий чыгармачылык чөйрө түзүп, колдоо көрсөткөндүгү үчүн өзгөчө ыраазычылык билдирет. Автор х.и.д., профессор Ж.А. Джаманбаевге, ага илимий кызматкер х.и.к., В.С. Дермугинге баалуу кеңештери жана органикалык синтез методдорун үйрөткөндүгү үчүн жана б.и.д., профессор В.В. Поройковго, б.и.к., жетектөөчү илимий кызматкер Г.Н. Апрышкого синтезделген бирикмелерди алдын ала болжолдоо жаатындагы жемиштүү кызматташтыктары үчүн чын жүрөктөн ыраазычылык билдирет.

«Соф басмасы» ЖЧКсында басылган

720020, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 92.

Тиражы - 50 нуска.