

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ
ВАЗИРЛИГИ

ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

Қўлёзма ҳуқуқида

541.47

ПЎЛАТОВА НИЛУФАР УБАЙДУЛЛАЕВНА

ПИПЕРИДИН АСОСИДА БИОЛОГИК ФАОЛ МОДДАЛАР
СИНТЕЗ ҚИЛИШ

ДИССЕРТАЦИЯ

магистр академик даражаси учун

Мутахасислик: 5А320402 - Органик моддалар кимёвий технологияси (нозик
органик моддалар кимёвий технологияси)

Илмий раҳбар

к.ф.д., проф. Максумова О.С.

Тошкент - 2017

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

Факултет: Ёқилғи ва органик бирикмалар кимёвий технологияси

Кафедра: Органик кимё ва оғир органик синтез технологияси

Ўқув йили: 2015-2017

Магистрант: Пўлатова Нулуфар Убайдуллаевна

Илмий раҳбар: к.ф.д., проф. Максумова О.С.

Мутахассислик: 5А320402-Органик моддалар кимёвий технологияси(нозик органик моддалар кимёвий технологияси)

Пиперидин асосида биологик-фаол моддалар синтез қилиш мавзусидаги магистрлик диссертацияси аннотацияси

Мавзунинг долзарблиги ва зарурати: Пиперидин қатори гетероциклик бирикмалар турли хосслари билан тадқиқотчилар эътиборини жалб қилмоқда. Пиперидин ҳосилалари медицинада кенг қўлланилади. Ҳозирги вақтда келиб ўн минглаб ушбу қатор бирикмалари синтез қилинган ва ўрганилган бўлиб, улардан уч юздан ортиғи таъбиотда доривор воситалар сифатида қўлланилмоқда. Кейинги йилларда пиперидин қатори бирикмалари вирусли инфекцияларни, саратон, диабеткасалликларини даволашда яхши натижалар бермоқда. Илмий адабиётлар таҳлил қилинганда, пиперидин қатори бирикмаларини ҳар томонлама ўрганилганига қарамасдан, таркибида хлор, кислород ва қўшбоғ тутган ҳосилаларни олиш бўйича бажарилган ишлар етарли эмаслиги кўринадди. Ваҳоланки, молекуласида турли хил функционал гуруҳлар тутган биологик фаол пиперидин ҳосилаларини синтез қилиш йўллари аниқлаш долзарб вазифалардан бири ҳисобланади. **Тадқиқотнинг мақсади** янги полифункционал азот сақловчи бирикмалар – пиперидин ҳосилаларини синтез қилиш усуллари ўрганиш, олинган маҳсулотларнинг структураси ва физик-кимёвий хоссаларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

1-хлоро-3-пиперидин-пропан-2-ол синтез қилиш жараёнлари шарт-шароитини ўрганиш, ҳамда унинг структура ва хоссаларини аниқлаш;

1-хлоро-3-пиперидин-пропан-2-ол билан акрил кислотани ўзаро бириктириш реакциясини ўрганиш;

1-хлоро-3-пиперидин-пропан-2-ол билан акрил кислотасини ўзаро бириктириш реакциясини математик моделлаштириш.

Тадқиқот объекти сифатида пиперидин, эпихлоргидрин, акрил кислота қўлланилди.

Тадқиқотнинг предмети пиперидин, эпихлоргидрин ва уларни акрил кислота билан ҳосилалари асосида биологик-фаол бирикмалар синтези.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

- биринчи марта пиперидин ва эпихлоргидрин асосида хлоргидрин синтез қилинган ва у билан акрил кислотаси асосида пиперидиннинг янги ҳосиласини олиш усуллари ишлаб чиқилган;

- реакцияни бориш шароитлари: модда моль нисбатлари, катализатор концентрациясини маҳсулот унумига таъсири таққосланган; олинган бирикмаларнинг тузилиши физик-кимёвий усуллар билан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Пиперидин халқали гетерофункционал биологик фаол моддалар яратиш йўналишидаги мавжуд услубий усуллар такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти пиперидин асосида олинган биологик фаол моддаларни қишлоқ хўжалигида ўсимликларни ўстирувчи препаратлар сифатида тавсия қилинишидан иборат.

HIGHER AND SECONDARY SPECIAL EDUCATION OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN TASHKENT INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY

Faculty: the organic compounds in the fuel and chemical technology organic chemistry and organic synthesis technology department:

2016-2017 academic year,

undergraduates: Pulatova Nulufar Ubaydullaevich

Supervisor: k.f.d., prof. Maksumova O.S.

Specialization: 5A320402-sensitive organic substances (organic substances)

Piperidine, the synthesis of biologically active substances on the basis of a master's thesis on the theme annotation

The urgency of the issue and the need to: piperidine heterocyclic compounds, along with a variety of features to attract the attention of researchers. Piperidine derivatives widely used in medicine. At present, tens of thousands of this series of compounds synthesized and studied for more than three hundred of them are used as medicinal remedies. In recent years, along with the piperidine compounds in the treatment of viral infections, cancer, diabetes, diseases of the best results. Analysis of scientific literature, a piperidine, including all aspects of the combinations studied, the content of chlorine, oxygen and 'qo'shbog' lack of work performed on those units. Vaxolangki, holds the molecule in different functional groups to identify ways to the synthesis of biologically active piperidine derivatives is one of the most urgent priorities. The aim of the study is a new multipurpose nitrogen protecting methods of synthesis of compounds - piperidine derivatives, to identify the structure and physico-chemical properties of the products.

The aim of the study is a new multipurpose nitrogen protecting methods of synthesis of compounds - piperidine derivatives, to identify the structure and physico-chemical properties of the products.

Research objectives: 1-chlorine-3-piperidin-propane-2-synthesis process conditions, as well as its structure and properties;

1-chlorine-3-piperidin-propane-2-acrylic acid in combination with the reaction;

1-chlorine-3-piperidin-propane-2-reaction of acrylic acid in combination with mathematical modeling.

Piperidine, epixlorgidrin, acrylic acid is used as an object of research.

Piperidine, epixlorgidrin the subject of the study and on the basis of acrylic acid derivatives, the synthesis of biologically active compounds.

The scientific novelty of the research is as follows:

- for the first time on the basis of the piperidine and epixlorgidrin xlorgidrin synthesized and developed methods piperidino on the basis of a new acrylic acid derivatives;
- article reaction conditions: cost ratio, compared to the effect of the concentration of catalyst product performance;
- the structure of compounds approved by the physico-chemical methods.

The scientific and practical significance of the research. Piperidine ring heterofunktsional biologically active substances are available in the field of teaching methods improved. Based on the results of research and practical importance of the piperidine biologically active substances in plant growth in agriculture as drugs to be recommended.

Мундарижа

	бет
КИРИШ.....	5
1БОБ. ПИПЕРИДИН ҲОСИЛАЛАРИ СИНТЕЗИ, ХОССАЛАРИ ВА ҚЎЛЛАНИЛИШ СОХАЛАРИНИНГЗАМОНАВИЙ ҲОЛАТИНИ ЎРГАНИШ.....	10
1.1. Пиперидин ҳосилалари синтези.....	10
1.2. Пиперидин ҳосилаларининг биологик-фаоллик хоссалари ва қўлланилиш сохалари.....	28
2 БОБ. ДАСТЛАБКИ ВА ОЛИНГАН МОДДАЛАРНИНГ МОДДАЛАРНИНГ ФИЗИК-КИМЁВИЙ ХОССАЛАРИ ВА ТАДҚИҚ УСУЛЛАРИ.....	34
2.1 Дастлабки реагентларнинг характеристикаси ва тозалаш усуллари.....	34
2.2 Синтез қилинган моддаларнинг олиниш услублари.....	37
2.3 Қўлланилган физик-кимёвий усуллар ва услублар.....	38
3БОБ ПИПЕРИДИН АСОСИДАГИ СИНТЕЗ ЖАРАЁНЛАРИНИ ТАДҚИҚ ҚИЛИШ.....	42
3.1 Пиперидин ва эпихлоргидрин асосида 1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-ол олиш реакциялари.....	42
3.2 1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-ол билан акрил кислотасини ўзаро бирикиш реакциясини ўрганиш.....	48
3.3 1-хлоро-3-пиридиин-пропан-2-ол акрил кислотаси билан ўзаро реакциясини математик моделлаштириш.....	56
3.4 1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-олни олиниш технологияси.....	59
3.4.1 Акрил кислотасининг1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирини олиниш технологик схемаси.....	60
3.5. Акрил кислотасининг1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирини қишлоқ хўжалигида ўсимликларни ўстирувчи регулятор сифатида қўлланилиши.....	62
ХУЛОСА.....	66
ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.....	67
ИЛОВА.....	77

“2017-2021 йилларда Ўзбекистон республикасини ривожлантиришнинг бешта устивор йўналишлари бўйича ҳаракатлар стратегиясида макроиқтисодий барқарорликни мустаҳкамлаш, иқтисодиётнинг етакчи тармоқларини модернизация ва деверсификация қилиш, таркибий ислоҳатларни чуқурлаштириш орқали унинг рақобатбардошлигини оширишга алоҳида аҳамият берилган”.

Мирзиёев Ш.М.

КИРИШ

Диссертация мавзусининг долзарблиги. Ҳозирги кунга келиб кимёгарлар томонидан 88 миллиондан ортиқ органик бирикмалар синтез қилинган ва ҳар куни 15000 га яқин янги кимёвий бирикмалар рўйхатга олинади. Бу миқдор табиат яратган моддалардан анча кўп ва бундай структуравий чегарасизлик олимларни лол қолдирмоқда. Амалда олимлар бутун кимёвий дунёни ихтиро қилдилар.

Органик синтез айти бир давлат учун эмас, балки ер юзидаги барча мамлакатлар учун умумий бўлган муаммоларни қамраб олади ва уларни бирлаштиради.

Алкалоидлар ва уларнинг винил ҳосилалари турли соҳаларда кенг миқёсда қўлланилади. Бундай бирикмалар қишлоқ хўжалигида биологик фаол модда сифатида, медицинада оғриқни қолдирувчи ва тинчлантирувчи препаратлар сифатида, кимё саноати - органик синтезда бошланғич моддалар, кимёвий ва биокимёвий коррозияга қарши ингибиторлар, радиотехникада юқори сифатли эритувчилар ва ярим ўтказгичлар, шунингдек, пластмассалар, толалар ва ҳароратга чидамли моддалар сифатида қўлланилиши мумкин.

Ҳозирги вақтда винил гуруҳи тутган органик бирикмаларнинг халқ хўжалигида, мономерлар олишда асосий маҳсулотлар ишлаб чиқариш муҳим аҳамият касб этади. Шу жумладан, аминлар асосида олинadиган винил

бирикмалар асосан, махсус сорбентлар ҳисобланган полимерлар олишда, инсектицидлар, пигментлар, доривор моддалар ва биологик фаол бирикмалар олиш мумкин. Маълумки, фаол водород атоми тутган органик бирикмаларни ацетилен иштирокида виниллаш жараёни бир мунча қулай ва умумий ҳисобланади. Бундай органик бирикмалар қаторига спиртлар, феноллар, аминлар, карбон кислоталар ва бошқаларни кириши мумкин.

Асосан, тегишли азот тутган органик бирикмаларга юқори босим остида ацетилен таъсир эттириб, юқори унум билан маҳсулот олинган. Лекин, бундай шароитда виниллаш реакциясини амалга оширишнинг бир қанча ноқулай томонлари мавжуд, масалан юқори босимда ишлайдиган аппаратларни қимматлиги, техника ҳавсизлиги, юқори босимда ацетиленнинг портлаш ва ёнувчан бўлишлиги билан изоҳланади.

Кейинги йилларда органик синтезда, асосан фаол водород тутган турли бирикмаларни аввал галогенлаб, кейин унга қўшбоғ киритиш реакциялари юқори асосли системада амалга оширилиши ўрганилмоқда. Бунда асосан, катализатор ва эритувчининг таъсирлашиши натижасида ҳосил бўлган системанинг фаол анион, ҳамда металл катионини комплекс ва делокалланган заряд ҳосил бўлиши муҳим вазифани бажаради.

Замонавий органик синтезда пиперидинни галогенли бирикмаларини акрил кислотаси иштирокида виниллаш жараёнига катализатор, эритувчилар табиати таъсирини ўрганиш муҳим аҳамиятга эгадир. Лекин иккиламчи аминларнинг галогенли ҳосилалари ва улар асосида винил бирикмалари синтез қилиш кам ўрганилган, ушбу жараёнларда юқори асосли системаларни қўллаш органик бирикмалари кимёсининг долзарб муаммоларидан биридир.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.

Пиперидин ҳосилалари синтези ва хоссаларини ўрганиш бўйича М.В.Ломоносов номидаги МДУ, Россия халқлар дўстлиги университети, РФА қошидаги органик кимё институти, «Олефин» ИТИ (Баку), «Латвбиофарм» ишлаб чиқариш бирлашмаси, А.Б.Бектуров номидаги АО

«ИХН (академик К.Д.Пралиев, к.ф.д. К.Б.Ержанов, Н.Б.Курманалиев), СНГ давлатлари ва республикадаги етакчи олий ўқув юртлари олимлари Байбулатова Н.З., Белецкая И.П., Тицкий Г.Д., Искакова Т.К., Кустова Т.П., Петрушкина Е.А., Шишкин В.Н., Джалилов А.Т., Максумова О.С. ва бошқалар илмий ишлар олиб бормоқдалар ва сохани ривожлантирмоқдалар.

Ушбу йўналишни ривожлантиришда газни ва нефтни қайта ишлаш, кимё ва кимё-фармацевтика саноати ривожланган хорижий (АҚШ, Япония, Германия, Ҳиндистон, Хитой) давлатларда Дитер Э., Кристоф Т., Грег Хейли, Дуайт Бейли, Джэми М. Фролих, Максим Г., Buffat П., Bhasker Н., Prashanthi Y., Филипп М. Вайнтрауб, Джеффри С. ва бошқа олимлар ўзларини катта хиссаларини қўшишмоқда. Шундай экан, ушбу органик бирикмалар синфи турли тузилишга эга бўлган янги биологик фаол моддалар олиш бўйича самарали манба бўлиб қолмоқда. Шу сабабли иккиламчи аминлар асосида хлоргидринлар ва улар билан акрил, метакрил кислоталарини тўйинмаган карбонилли бирикмаларини олиш усулларини ўрганиш назарий ва амалий аҳамиятга эга.

Тадқиқотнинг мақсади янги полифункционал азот сақловчи бирикмалар – пиперидин ҳосилаларини синтез қилиш усулларини ўрганиш, олинган маҳсулотларнинг структураси ва физик-кимёвий хоссаларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

1-хлоро-3-пиридин-пропан-2-ол синтез қилиш жараёнлари шарт-шароитини ўрганиш, ҳамда унинг структура ва хоссаларини аниқлаш;

1-хлоро-3-пиридин-пропан-2-ол билан акрил кислотани ўзаро бирикиш реакциясини ўрганиш;

Акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирини ҳосил бўлиш реакциясини математик моделлаштириш.

Акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирини қишлоқ хўжалигида ўсимликларни ўстирувчи регулятор сифатида қўллаш

Тадқиқот объекти сифатида пиперидин, эпихлоргидрин, акрил кислота қўлланилди.

Тадқиқотнинг предмети пиперидин, эпихлоргидрин ва уларни акрил кислота билан ҳосилалари асосида биологик-фаол бирикмалар синтез қилиш.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда ИҚ-, газ-суюқлик хроматографияси, математик моделлаштириш усуллари қўлланилган.

Ҳимоя қилинадиган асосий натижалар:

- пиперидинни эпихлоргидрин билан реакциясини ўрганиш;
- пиперидиннинг галогенли бирикмаларини акрил кислотаси билан реакциясини концентрланган сульфат кислота катализатори иштирокидаги ўрганиш натижалари;
- реакция натижаларини таққослаш, реакциянинг оптимал шароитларини тақлиф этиш, реакциянинг боришига ва маҳсулот унумига реагентлар моль нисбатлари таъсирини аниқлаш, олинган биологик фаол бирикмаларнинг тузилишини ўрганиш натижалари.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

биринчи марта пиперидин ва эпихлоргидрин асосида хлоргидрин синтез қилинган ва у билан акрил кислотаси асосида пиперидиннинг янги ҳосиласини олиш усуллари ишлаб чиқилган;

реакцияни бориш шароитлари ва модда моль нисбатларини, концентрланган сульфат кислота катализатори улушини турли ҳолатда олинган натижалари бир-бири билан таққосланган;

олинган бирикмаларнинг тузилиши физик-кимёвий усуллар билан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти пиперидин халқали гетерофункционал биологик фаол моддалар яратиш йўналишидаги мавжуд услубий усулларни такомиллаштиришда фойдаланиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти пиперидин асосида олинган биологик фаол моддаларни қишлоқ хўжалигида ўсимликларни ўстирувчи препаратлар сифатида тавсия қилинишидан иборат.

Натижаларнинг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 3 та иш чоп этилган, шулардан 1 таси Республика олий ўқув юртлараро илмий ишлар тўплами ва 2 таси «Умидли кимёгарлар», 2015 ва 2016 .

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 90 бетни ташкил этган.

1БОБ. ПИПЕРИДИН ҲОСИЛАЛАРИ СИНТЕЗИ, ХОССАЛАРИ ВА ҚЎЛЛАНИЛИШ СОХАЛАРИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ҲОЛАТИНИ ЎРГАНИШ

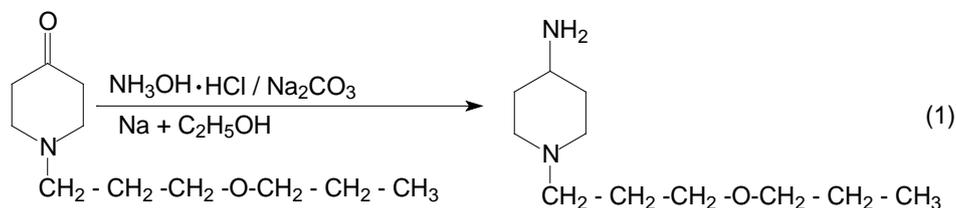
1.1 Пиперидин ҳосилалари синтези

Янги янада самарали бўлган биологик фаол препаратлар олиш учун субстратлар сифатида қўлланиладиган гетероциклик бирикмалар арсеналини кенгайтириш органик синтезнинг асосий вазифаларидан бири ҳисобланади. Бундай ҳосилалар қаторига муҳим табиий моддалар таркибига кирувчи пиперидин тузилишли бирикмалар киради. Пиперидин ҳосилаларининг синтетик доривор воситалар сифатида қўлланилиши аниқланган, уларни орасида бактериостатик препаратлар сульфapiразин ва сульфoметapiразинларни мисол қилиб келтириш мумкин. Тиббий амалиётларда пиперидин ҳосилаларининг янада кенгроқ миқёсда қўлланилиши аниқланган. Юқорида келтирилган маълумотлар билан боғлиқ равишда таркибида ўринбосарлар сифатида фрагментлар сақлаган янги пиперидин ҳосилалари қаторининг мақсадга мувофиқ йўналтирилган синтези ва фармакологик хоссаларини ўрганиш сезиларли назарий ва амалий қизиқиш намоён қилади. Шу сабабли, ушбу шарҳда асосан, охириги 15-20 йил давомидаги пиперидин ҳосилаларини синтези, хоссалари ва қўлланиш сохалари бўйича чоп этилган мақола ва тадқиқот ишларини тахлили келтирилган.

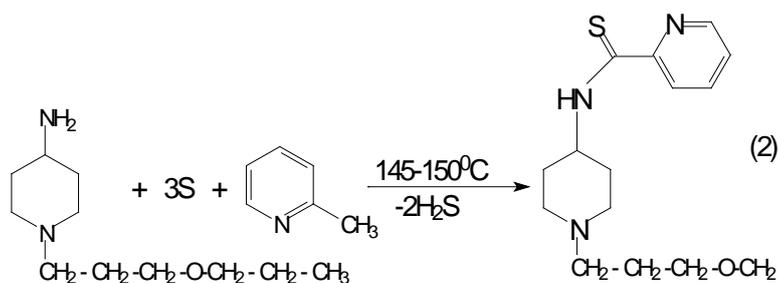
Тадқиқитчилар томонидан 1-(3-изопропоксипропил)-4-(2-тиопикo-линамино) – пиперидин синтези усуллари ўрганилган[4]. Синтез жараёни оксимнинг (1-(3-изопроксипропилпиперидин-4-он) абсолют этанол муҳитида натрий метали билан қайтарилишига асосланади. Бошланғич оксим жуда осон ва қулай йўл пиперидин ва гидроксилламин тузларидан суяқ фазали синтез қилинган. Синтез қилинган бирикмалар асосида янги доривор

моддаларнинг даволашгача бўлган босқичларида ишлатиладиган қатор пиперидин ҳосилалари ҳосил қилинган.

Қуйида 1-(3-изопропоксипропил)-пиперидин-4-он (1) ва пиперидиннинг тиоҳосилалари олиш асосидаги реакция келтирилган:



Пиперидин 1-(3-изопропоксипропил)-4-(2-тиопиколинамино) синтези қуйидаги схема асосида амалга ошади (2), охирги маҳсулот унуми назарийга нисбатан тахминан 65%ни ташкил қилади:

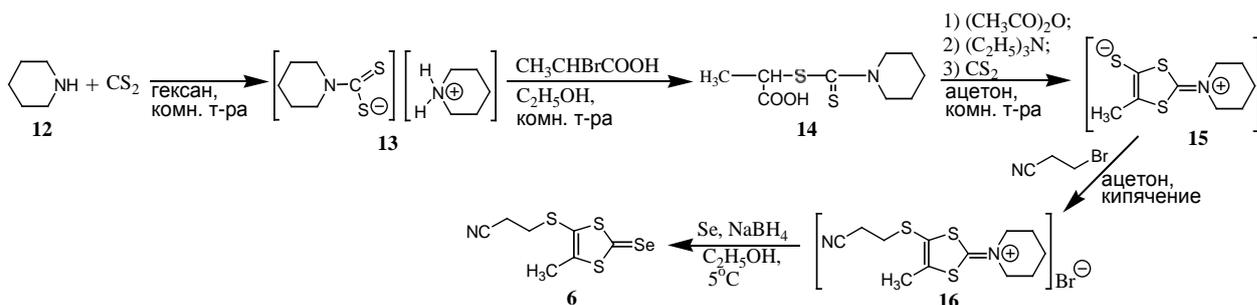


Пиперидин 1-(3-изопропоксипропил)-4-(2-тиопиколинамино) ИҚ-спектрларида C=C боғларнинг 1220 см^{-1} соҳада интенсив ютилиш чизиқлари ва аминогурӯҳларнинг 1570 ва 3470 см^{-1} соҳада деформацион ва валент тебранишларига мос келувчи ютилиш чизиқлари намоён бўлиши аниқланган.

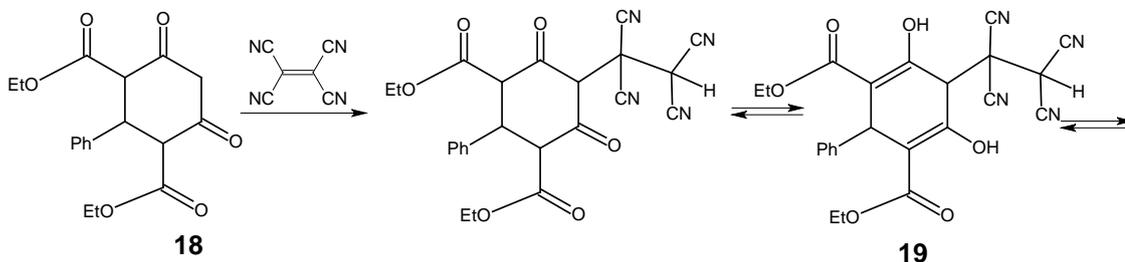
Ўз навбатида пиперидин қатори бирикмаларининг азотдаги ўринбосарлари (изопропоксипропил) бўйича қуйидаги радикаллар билан қатор гуруҳларга ажратиш мумкин: метоксиэтилли, этоксиэтилли, бутоксипропилли, диметоксифенилли. Ўрганилган бирикмаларнинг ҳар бир гуруҳи ичида улар бир-биридан ажратилган.

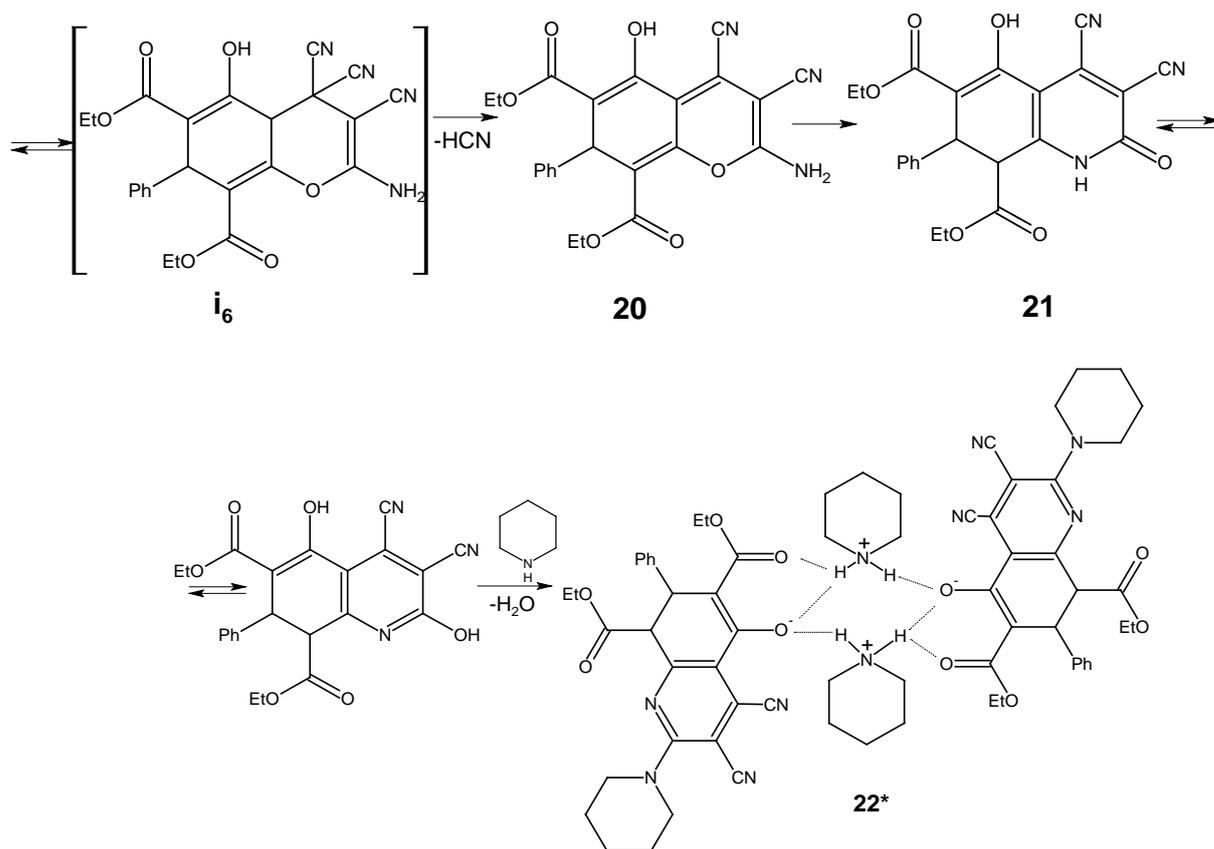
Тадқиқотчилар томонидан пиперидиннинг гександа CS_2 билан реакциясининг биринчи босқичида пиперидин тузи пиперидин дитиокарбамат олинган, у 2-бром пропион кислота билан $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ муҳитида ўзаро таъсирлашиб, соғутилганда 1-(карбоксиэтил)-Н-пиперидиндитио-

карбаматга айланган. Сўнг ацетонда $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ ва CS_2 да ишлов бериш мезион туз 5-метил-2-пиперидино-1,3-дитиолий-4-тиолатни берган (15), унинг 3-бромпропио-нитрил билан қайнатиб ацетонда ўтказилган реакциясида 4-(2ъ-цианоэтилтио)-5-метил-2-пиперидино-1,3-дитиолий бромид (16) ҳосил бўлган. Кейинги босқичда аморф Se ва NaBH_4 дан (16)олинган, NaSeH билан қайтарилишва $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ да совутилганда селенид олинган [5].

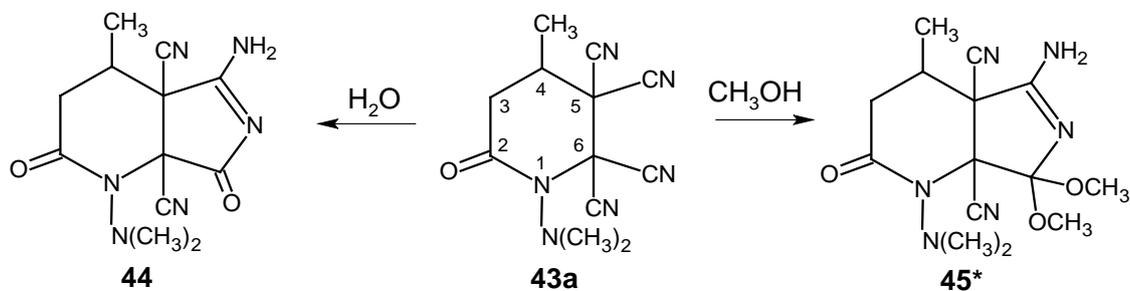


Ушбу ишда функционал гуруҳларнинг ягона тўпламлари бу бирикмаларга ноодатий хусусиятлар бериши, хусусан пиперидин билан пиридин ҳалқасини трансформация қилиш билан пиридинга айлантиришни бошқариш ва бундан ташқари ортиқча пиперидин ҳисобига барқарор яхши кристалланадиган комплекс (22) ҳосил қилиш мумкинлиги кўрсатилган. Реакция жараёни ортиб қолган пиперидин билан этанол муҳитида амалга оширилган. Авторлар фикрича, аввал пиперидиннинг протонланиши ва O1-H, O1'-H', O5-H, O5'-H' водород боғларнинг ҳосил бўлиши содир бўлади. Кейин $\text{C}_2\text{-H}$ ва $\text{C}_2'\text{-H}'$ σ -боғлари ҳосил бўлади[6].





Бошқа тадқиқотчилар томонидан пиперидон асосида олинган бирикмаларнинг биологик фаоллик кўрсаткичлари ўрганилган, кейинги текширувларда улардан истиқболли фойдаланиш мумкинлиги исботланган [7]. Энг юқори фаолликни тетрациано алмашинган (42, 43) бирикмалар намоён қилган. Уларҳосилаларининг биологик фаолликларини ўрганиш учун улардан бицикллар (44,45) синтез қилинган. Бицикл (44) сув ва катализатор иштирокида сирка кислотада пиперидонни (43) қиздириб ҳосил қилинган. Пиперидонни (43) метанол билан реакцияси хона температурасида 1-3 минут давом этади ва (45) бирикмага айланади.



Суспензияга пиперидон қўшилганидан сўнг метанолда асоснинг (пиперидин, диэтиламин ва бошқалар) каталитик қисмда эриши кузатилади,

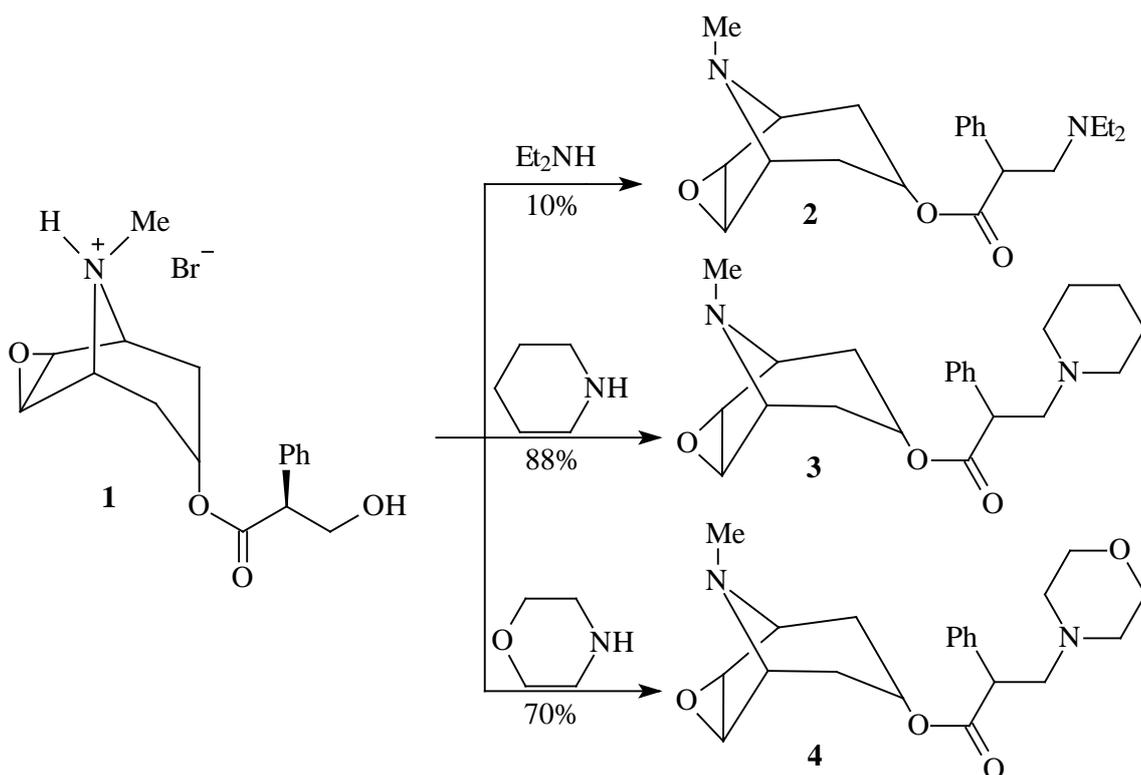
кейин 1-3 минутдан сўнг жуда майин кристалл чўкинди бирикмалар ажралган(45). Бундай бошқа кристаллик тузилишли чўкмалар ҳосил бўлиши билан реакциянинг амалга ошиши пиперидон ва унинг аналогларининг сифат тахлилларида хизмат қилиши мумкин. Рентген структура тадқиқ натижалари бўйича пиперидон 43а да нуклеофил боғланишларга кўпроқ моил гуруҳлар пиперидон ҳалқада 6- ҳолатда жойлашган цианогруҳлар ҳисобланади. Реакцияда (44) ва (45) бирикмалар 90-95% унум билан ҳосил бўлади.

Бицикл (45) учун $E=68,45$ ккал/моль га тенг. Метанолнинг цианогруҳ бўйича 5 ҳолатга боғланиши гипотетик изомерияга олиб келган бўларди, у учун эса $E=71,61$ ккал/моль бўлиши ҳисобланган. (44) бирикмалари ва реакциянинг реал маҳсулотлар учун эса гипотетик энергия мос равишда 67,28 ва 62,22 ккал/моль.

Таркибида пиперидин фрагменти сақлаган табиий алкалоидларга модификациялаш кенг қўлланилиш спектрига эга бўлган янги физиологик фаол моддалар синтез қилиш учун истиқболли йўналишлардан ҳисобланади. Бундай алкалоидлардан бири бу скополамин - 3-гидрокси-2-фенилпропион кислотанинг скопин эфири ҳисобланади, у ўз тузилишида 8-азабицикло октан фрагменти, учта реакцион қобилиятга эга марказ тутди ва у асосида турли хил ҳосилалар шу жумладан оптик фаол моддалар олиш учун қулай синтон ҳисобланади.

Тадқиқот ишларида гидробромидскополамин (1) ва иккиламчи аминлар- диэтиламин, пиперидин, морфолин ва Л-пролинлардан фойдаланиб, олимлар томонидан таркибида скопин фрагментини сақлаган ва физиологик фаол бирикмалар сифатида катта қизиқиш уйғотадиган β -аминокислот ҳосилалари синтезининг янги методлари ишлаб чиқилган [8]. Шунингдек, гидробромидаскополаминнинг 1 диэтиламин билан (реагентларнинг тахминий нисбати 1 : 3) 120 °С да 3-(Н,Н-диэтиламино)-2-фенилпропион кислотанинг скопион эфирига (2) айлантирилади, маҳсулот чиқиш унуми ~10%ни ташкил қилади. Гидробромиднинг кополамин 1 билан, пиперидин билан ва морфолин билан ўзаро таъсирлашиши анча самаралироқ кечади ва

3-(Н-пиперидинил)- (3) ва 3-(Н-морфолино)-2-фенилпропион кислотанинг (4) скопин эфирларини беради, реакция маҳсулотлари мос равишда 88 ва 70 % ни ташкил этади. Барча ҳолатларда скополамин кислотали фрагментининг маркази рацемизацияси кузатилади, бунда келтирилган шароитда скополамин молекуласи эпоксид ҳалқасининг келтирилган аминлар таъсирида йўқолиши содир бўлмайди.

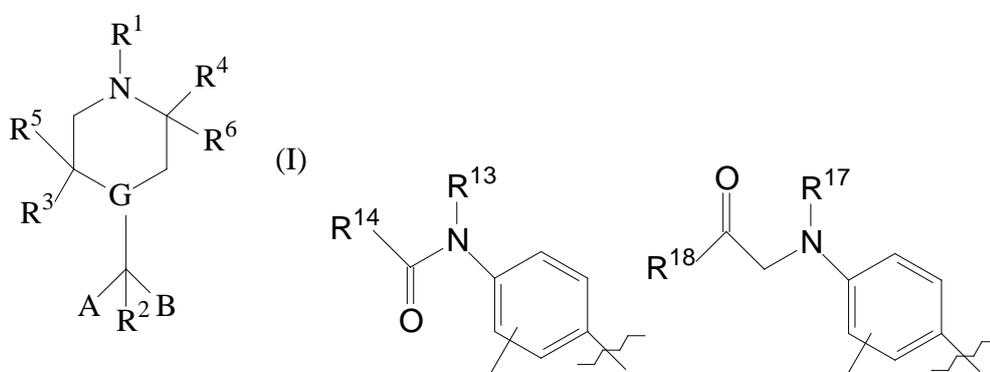


Алифатик кетонлар, пиперидин-4 ва ацетондикарбонат кислоталарнинг бирламчи аминлар билан юмшоқ шароитларда кечадиган таъсирлашуви ва Манних реакцияси шароитидаги таъсирлашишлари пиперидин-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанларнинг бициклик ҳосилалари синтез қилишнинг қулай усуллари билан бири ҳисобланади. Бундай ҳолатда, 1,4-тиапиранларнинг алдегид ва аминлар билан реакцияси натижасида 3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан ҳосилалари олиниши мумкин. Тадқиқотчилар томонидан биологик фаол бирикмалар ва комплекс ҳосил қилувчилар сифатида катта қизиқиш уйғотувчи 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаннинг 9-тиа ҳосилаларини Манних реакцияси асосида олиш жараёни муваффақиятсиз

амалга ошди [9].

Ушбу тадқиқот иши 2,2,6,6-тетрамегилпиперидина (ТМП) қатори бирикмалари 1-галоген ҳосилаларининг хоссалари ва қўлланилишини ўрганиш бўйича олиб борилди [10]. 2,2,6,6-ТМП ни электрокимёвий хлорлаш усули билан биринчи бўлиб аминдан эркин радикал 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (ТМПО) олинди. Бу жараён механизми таклиф этилган. Электрокимёвий оксидланиш жараёнида оксоаммоний туз ҳолига айланганидан 2,2,6,6-ТМП ни катализатор узаткич сифатида қўллаш биринчи бўлиб таклиф этилди. Бу туз бирламчи спиртларни алдегидларгача, иккиламчиларни эса кетонларгача оксидлайди. 2,2,6,6-ТМП қатори 1-галоген ҳосилаларининг оғир феноллар оксидловчилари, ҳамда феноллар ва ароматик аминларнинг галогенланлаш учун қўлланилиши имкониятлари кўрсатилган.

Олимлар томонидан пиперазин ёки пиперидин ҳосилаларининг олиниш йўллари ишлаб чиқилди [11], уларни умумий формулада қуйидагича тасвирлаш мумкин:



Бунда, G ни углерод ёки азот атоми ташкил этади.; А эса -COON, CONH₂, -COOCH₃, -CN, NH₂ ёки -COCH₃ гуруҳлари билан алмашинган фенил, нафтил, бензофуранил ва хинолиндан танланади; формуладаги R¹ эса C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкен, ёки -CO (C₁-C₆ алкил) водородидан; R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁷ ва R¹⁸ лардан ҳар бири бир-бирига боғлиқ бўлмаган ҳолда аҳамиятга эга, масалан R¹ учун юқорида келтирилиб ўтилди. Улар ўзининг алмашинган ёки алмашинмаган ароматик, алмашинган ёки алмашинмаган C₅-C₁₀ гидроароматик чўкмаларини намоён этади.

Тадқиқотчилар томонидан ўз структураси таркибида пиперидин фрагменти сақлаган иккита янги бирикмалар гуруҳи - оксазаборининопиперидинлар ва бис[бензо]пиперидиноазакраунофанлар синтез қилинган [12].

Тузилиш таркибида пиперидин фрагменти сақлаган гетероциклик бирикмаларнинг кўплаб сонлари маълум, айниқса гидроксил ёки мураккаб эфирли гуруҳланишлари турли хил кўринишдаги биологик фаолликларни намоён этади [13,14]. Бундай тузилишга мос келувчи бир қатор моддалар клиник амалиётларда қўлланилиб келинмоқда [15], бундай турдаги бирикмаларда «кимёвий турлилиқ» бўйича ўрганиш йилдан- йилга кенгайиб бормоқда [16].

Ушбу ишда 4-арил-3-(арилгидроксиметил)-у-пиперидоллар, диокса(оксааза)-боринино пиперидинлар ва бис[бензо]пиперидиноазакраунофанлар тузилиши ва хоссаларини синтез қилиш бўйича илмий изланишлар олиб борилган [17].

Яна бошқа ишда 1-(2-этоксизтил)-3-метил-4-кетоксимпиперидиннинг ва унинг мураккаб эфирларининг синтезлари амалга оширилган. Хлорид кислотали гидросиламин ва 1-(2-этоксизтил)-3-метил-4-оксопиперидинни таъсир эттирилиб ишқор иштирокида 2-пропанол мухитида оқ кристал кўринишидаги оксимлар олинган [18]. Тадқиқотчилар ацетил хлорид ва сирка ангидриднинг охириги ацилланган аралашмаси, пропионил ва пропион ангидридининг хлорли аралашмаси билан хлорли бензоил иштирокида мос келувчи мураккаб эфир гидрохлориди синтез қилганлар [19].

Бундай изланишлар кимё фанлари институти кимёвий доривор моддалар лабораториясида кўп йиллар давомида олиб борилмоқда, бу ерда пиперидин ҳосилалари ичида анестезияловчи восита сифатида улкан қизиқиш кўрсатувчи қатор бирикмалар намоён бўлган [20-22].

Янги доривор воситаларни қидиришнинг асосий йўлларида бири, бу тиббиётда қўлланиладиган бошқа аналоглар орасидан машҳур бўлган моддаларасосида олинадиган бирикмаларни фармакологик хоссаларини

ўрганишдан иборат. Бундай бирикмалар қаторида юқори фармакологик фаолликка эга бўлган пиперидин ҳосилалари эътироф этилган [23,24].

Ушбу ишда 2,2,6,6-тетраметилпиперидин 1-галоген ҳосилаларининг мос келувчи юқори фенолларининг оксидланиш реакциялари натижасида хинонлар олиш усуллари келтириб ўтилган. Олинган бирикмаларнинг ингибитор хусусиятлари ўрганилган [25].

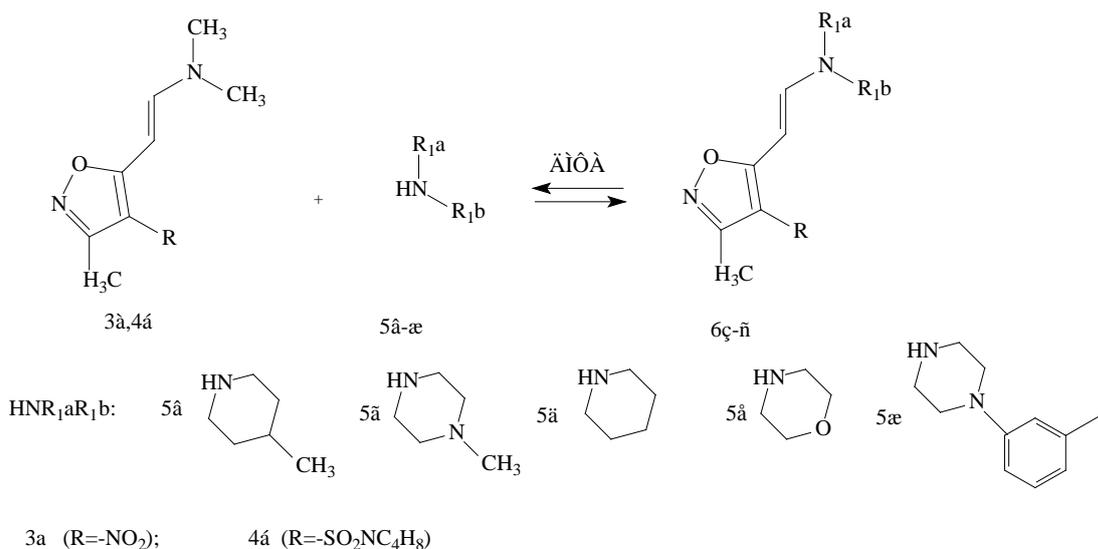
Палладий катализатори орқали ичкимолекуляр Хек реакцияси асосида турли хил дифторпиридоиндоллар синтез қилинган, бунда, орто-броманилин ва дифторпиперидинонлар юқори унум билан региоселектив циклик гетероцикллар олиш учун пиридинда ишлов берилади [26].

n-Арилметил алмашинган пиперидиниланилин синтез қилинган ва уларнинг –ВИЧ-1 га қарчи фаоллик кўрсаткичини баҳолаш ишлари олиб борилган. Барча синтез қилинган бирикмалар ВИЧ-1 га қарши $EC_{50}=0.022-2.1$ мкМ кўрсаткич билан юқори фаолликни намоён этиши маълум бўлган [27].

Ушбу тадқиқот ишида таркибида кристал 4-[2-(2,4,6-трифторфеноксиметил)фенил]пиперидин гидрохлорид сақлаган ва серотонин ва норэпинефриннинг қайтар таъсири ингибитори фаоллигига эга бўлган фармацевтик композицияга, юқорида келтирилган кристалл тузнинг олиниш йўлига, ва бундан ташқари кристалл тузнинг касалликларни даволаш учун қўлланилиши кўрсатилган [28].

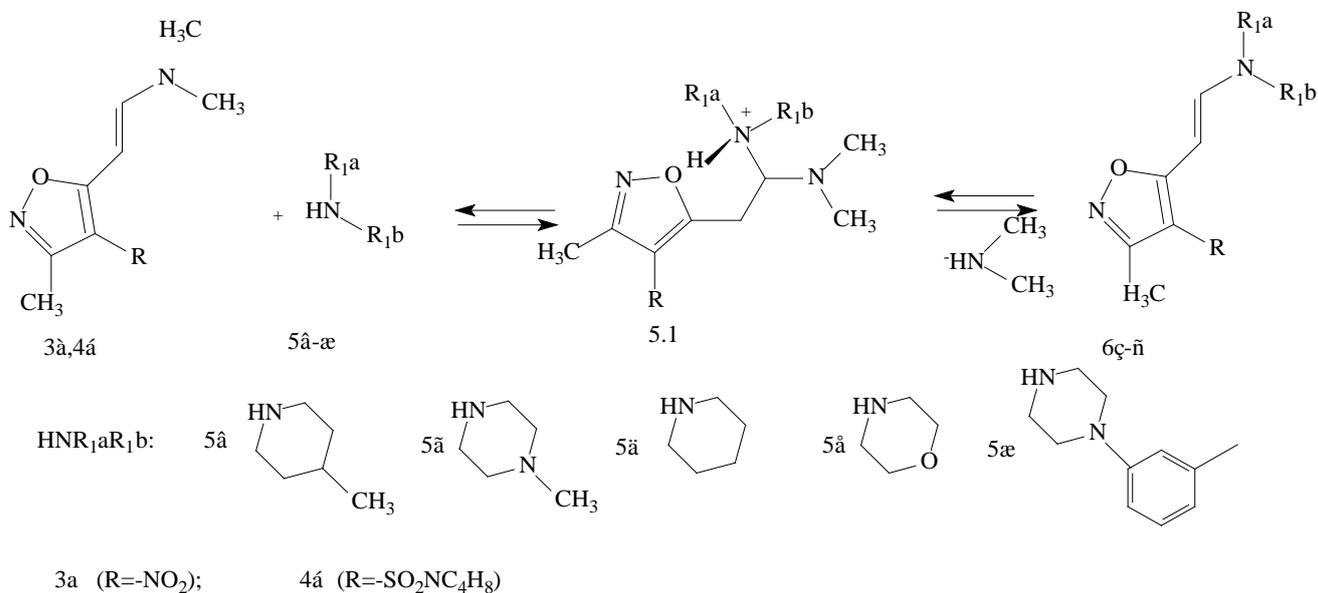
Олимлар томонидан қайта аминланиш реакцияси асосида янги изоксалола ҳосилалари синтез қилинган ва унинг механизми ўрганилган [29,30]. Улар томонидан 3а ва 4 б бирикмаларни диметилформамаидда 5вж фаол аминлари билан узоқ вақт қайнатилиб 6з-с

бирикмалари синтез қилинган, бунда маҳсулот унуми 40-80% ташкил этади:



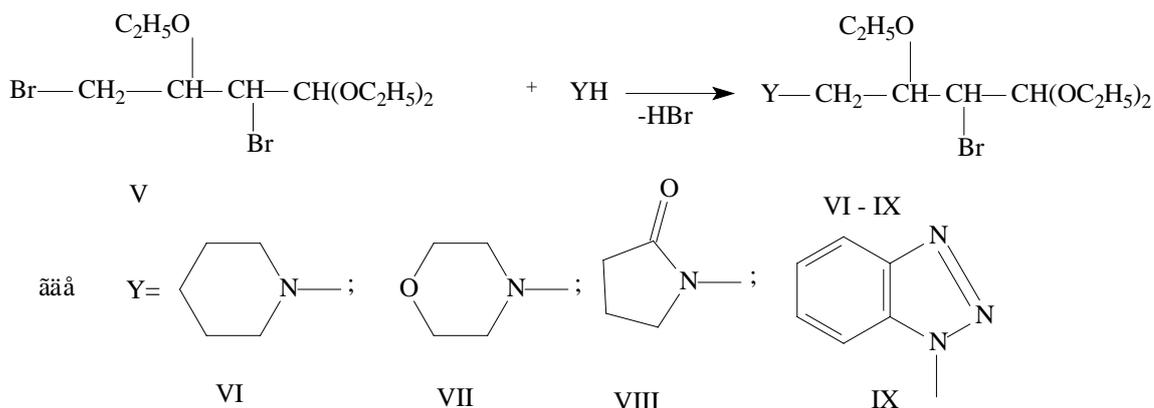
Синтез қилинган моддаларнинг тузилиши ЯМР спектроскопия ¹H усули ёрдамида ўрганилган.

Олимлар томонидан бошланғич реагентлар сифатида 3-метил-4-сульфамойл(ёки-4-нитро)-5-аминовинил алмашинган изоксазоллар ва аминлар қўлланилганидаги қайта аминланиш реакцияси механизми ўрганилган[31-33]:



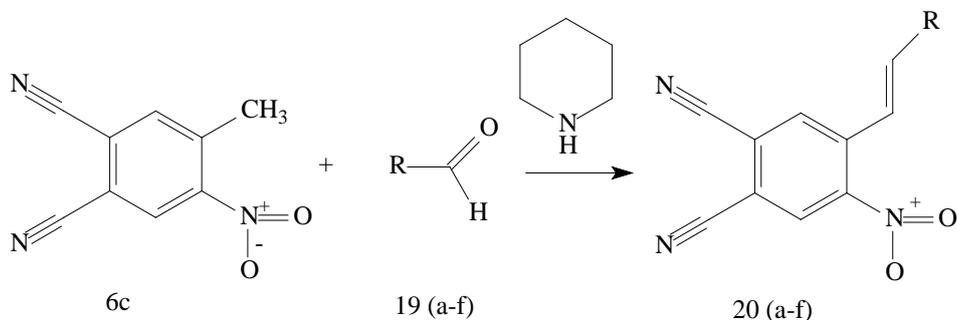
Тадқиқотчилар томонидан 2,4-дибром-1,1,3-триэтоксипутана (В) нинг пиперидин, морфолин, пирролидон-2, бензотриазол билан реакциялари

асосида галоген атоми алмашиши реакциялари асосида гетероциклик бирикмалар ҳосилалари синтез қилинган [34-36]:



Олинган маҳсулотлар юпка қатламли хроматография, ИҚ-спектроскопия ва элемент тадқиқи усуллари ёрдамида ўрганилган [37-41].

Ушбу ишда МНФН 6с нинг ароматик ва гетероциклик алдегидлар 19(а-ф) билан ўзаро таъсирлашиши асосида 20(а-ф) бирикмалар синтези усули ишлаб чиқилган ва у қуйидаги схема бўйича амалга ошади [42]:



a R=Ph, b R=n-C₆H₄OMe, c R=n-C₆H₄Cl, d R=2-thienyl, e R=n-C₆H₄N(CH₃)₂, f R=9-anthranyl

Схема 6

Протонсизлантирувчи агент сифатида пиперидин қўлланилганида ва 70 - 80 °С температурада реакция 2-2,5 соат давомида олиб борилганида фталонитрил 20(а-ф) маҳсулотининг максимал унумига (45- 88 %) эришилди. Акцептор ўринбосарларнинг реагентда МНФН 6 с нинг 19(а-ф) алдегидлари билан конденсация реакцияси боришида дезактиватор таъсири аниқланди.[47]Шунингдек, п-хлорбензальдегид қўлланилган ҳолатда

маҳсулот чиқиш унуми 45 % гача пасаяди, м-нитробензальдегид билан эса реакция умуман содир бўлмайди. Олинган 20 (а-ф) маҳсулотларнинг тузилиши ИҚ -, ЯМР 1Н спектроскопия ва масс спектроскопия методлари натижалари ёрдамида ўрганилди. Бу бирикмалар учун винил фрагментининг водород атоми сигнали характерли ҳисобланади ва винил константаси 16 Гц ни ташкил этади, бу эса олинган маҳсулотларнинг Е-конфигурацияга мос келишини билдиради[43].

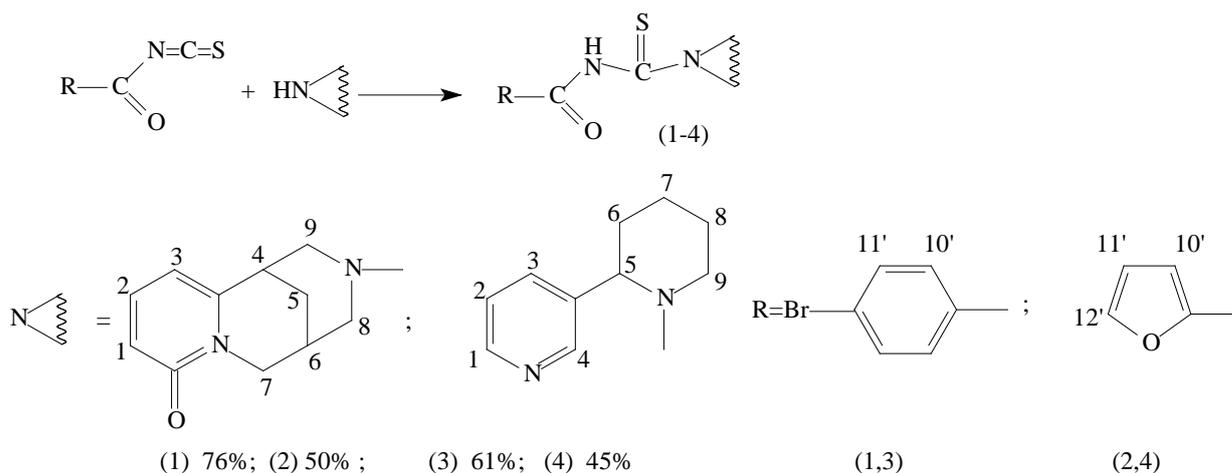
Мис (II) бромиднинг азот сақловчи органик асослар 4-азафлуорен , пиперидин, хиноксалин, имидазол ва ангуляр антрахинон ҳосилалари билан комплекс бирикмалари синтези методикаси ишлаб чиқилди ва модификацияланди[44]. Ишлаб чиқилган усул бўйича катионлар кўринишидаги органик молекула ёки нейтрал молекула ва иккита кислотузлар сақловчи 18 комплекс бирикмалар кристалл ҳолатда ажратиб олинди ва идентификацияланди. $[CuL_2Br_2]$, (L=4-азафлуорен-9-он), $(HL)_2[CuBr_4]$, (L = 4-азафлуорен-9-он, 2-мегилимидазол), $HL[CuBr_2]$, $HLBr \cdot 3H_2O$, $H_2LBr_2 \cdot 3H_2O$ (L = 4-(пиперидил-1)-2-фенилпиридо[2,3-а]антрацен-7,12-дион) таркибли 6 бирикма монокристаллар кўринишида ажратиб олинди ва рентгеноструктур анализ ёрдамида характерланди. Кўрсатилдики, протонланган ва координирланган органик молекула гетероциклик азот атоми бўйича ётади. Протонланган органик молекула тетрабромocupрат анионларда ташқи сферали катионлар ролини ўйнайди. Анион бромocupрат комплекслар ҳосил бўлиши жараёнида Си (II) до Си (I) катионлар қайтарилиши содир бўлади.

Ишда, юқорида келтириб ўтилган пиперидин-4 йодметилатларини оптик тоза аминлар билан қайта аминлаб олинадиган, қатор оптик актив 2-, 3- ва 2,5- алмашинган пиперидин-4-онлар стереизомерлар синтезининг ассиметрик йўллари муҳокама қилинган [45]. Бу қайта аминлаш жараёни мос келувчи пиперидин-4лар диастереомерларни кейинги хроматографик ажратиш билан ўтказилди ва уларнинг стереоқимёси аниқланди. Пиперидин-4 ларнинг хирал иминлари ассиметрик дерацемизациясини Михаэл бўйича

алкиллаш жараёни натижасида пиперидин қатори энантиомерно тоза аминларининг олиниши таклиф этилган. Ҳамда пиперидин қатори эпоксидларини аминирлаш билан хирал нерацемик транс-3,4-аминогидроксиланган пиперидинлар нинг регио- ва стереоспецифик синтези бўйича маълумотлар тақдим этилган[46].

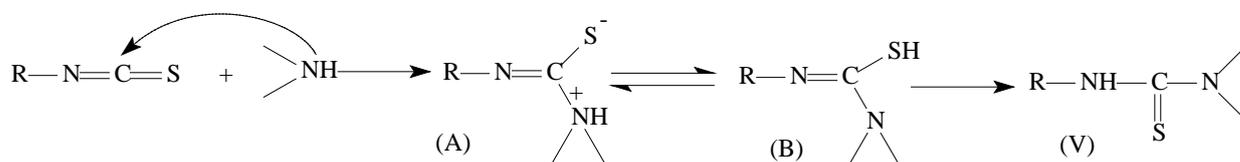
Кетма-кет содир бўлувчи депротонлаш, алкиллаш ва қайтарилиш реакциялари ёрдамида 4-аминопиперидинлар 3-алмашинган цис- ва транс изомерларининг ҳақиқий жараён сингари ассиметрик олиниш йўллари ишлаб чиқилган, ЯМР ^1H ва рентген структуравий тадқиқ маълумотлари бўйича уларнинг тузилиши ва абсолют конфигурациялари аниқланган. Кўзланган цис- ва транс- аминлар >98% унум билан олинган.

Тиоамидларнинг биологик фаоллигини ўрганиш ва уларнинг синтези бўйича бизнинг тадқиқотларимизнинг давомида мос келувчи хлорангидридлардан (п-бромбензоилхлорид ва 2-фуранкарбон кислота хлорангидриди) изотиоцианатлар *in situ* синтези амалга оширилди, бу синтез уларни калий роданит билан ацетон муҳитида қиздириб, кейин уларни алколоид цитизин ва анабазинлар билан ўзаро таъсир эттириб олиб борилган ва у қуйидаги механизм бўйича содир бўлади:



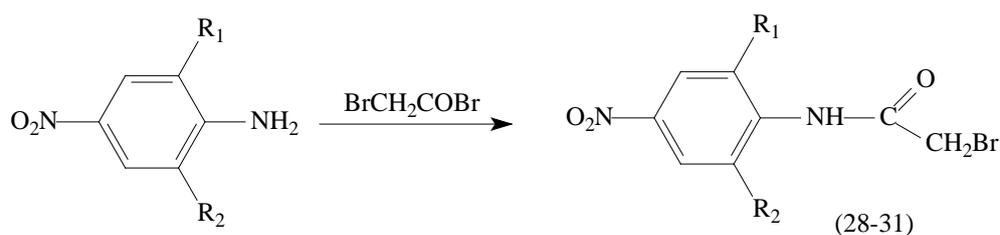
Аминларнинг изотиоцианатга боғланиши қуйидаги механизм бўйича кечади: амин тақсимланмаган жуфт электронлари билан изоцианатдаги электронодефицит марказ $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ -гурухи углерод атомига ҳужум қилади, ва

биполяр интермедиат (А) ҳосил қилади. Протоннинг азот атомидан олтингугуртга ўтказилиши изотиомочевина (Б) ҳосил бўлишига олиб келади, ва у янада барқарор ҳолатга яъни тиомочевинага(В) изомерланади [47].

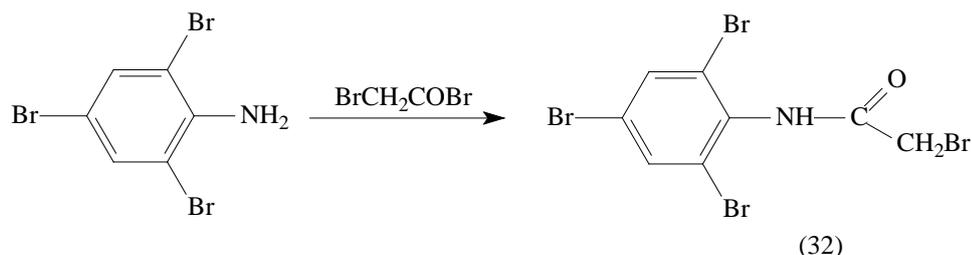


Синтез қилинган карботиоамидларни юқори унум билан чиқиши алкалоидларнинг тузилиши бўйича алоҳидалиги билан тушунтирилади: пиперидин ҳалқада α -ҳолатга электрон бириктирилган пиридин ҳалқанинг кўшничилиги, С-С-боғ атрофида айланиши, кўринишидан реакция марказнинг бевосита реакциясига ўз таъсирини ўтказди. Карботиоамидларнинг бевосита тузилишини аниқлаш мақсадида N-(анабазино-1-карбонотиоил) фуран-2-карбоксамид (4) кристалл молекулалари олинди ва уларда рентгеноструктуравий тадқиқотлар ўтказилган [48].

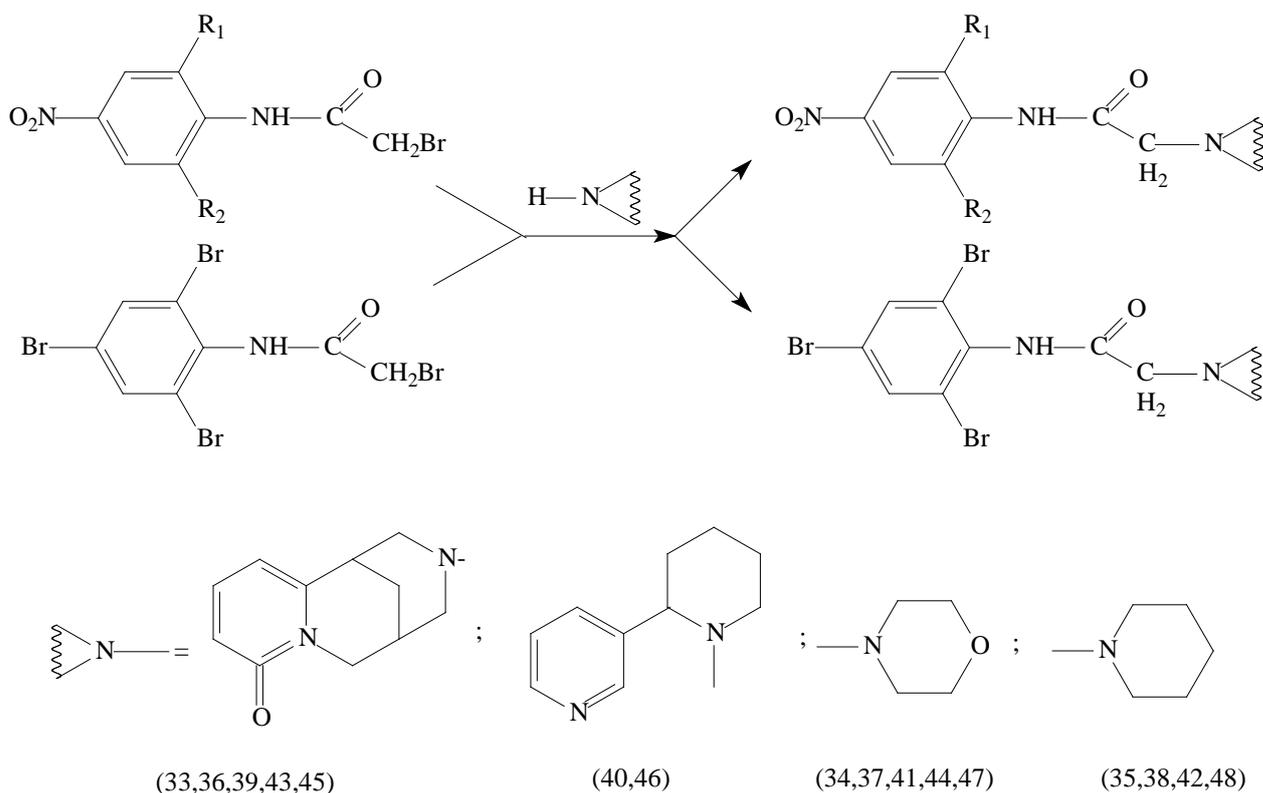
Галоген табиатининг синтез қилинган 2-бром-4-нитроанилин, 2,6-дихлор-4-нитроанилин, 2,6-дибром-4-нитроанилин, 2,6-дийод-4-нитроанилин ва 2,4,6-триброманилин биологик фаоллигига таъсирини ўрганиш мақсадида бромсирка кислота бромангидрида ацилрланди.



$R_1 = \text{Br}, R_2 = \text{H}$ (28); $R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{Cl}$ (29); $R_1 = R_2 = \text{Br}$ (30); $R_1 = R_2 = \text{I}$ (31)

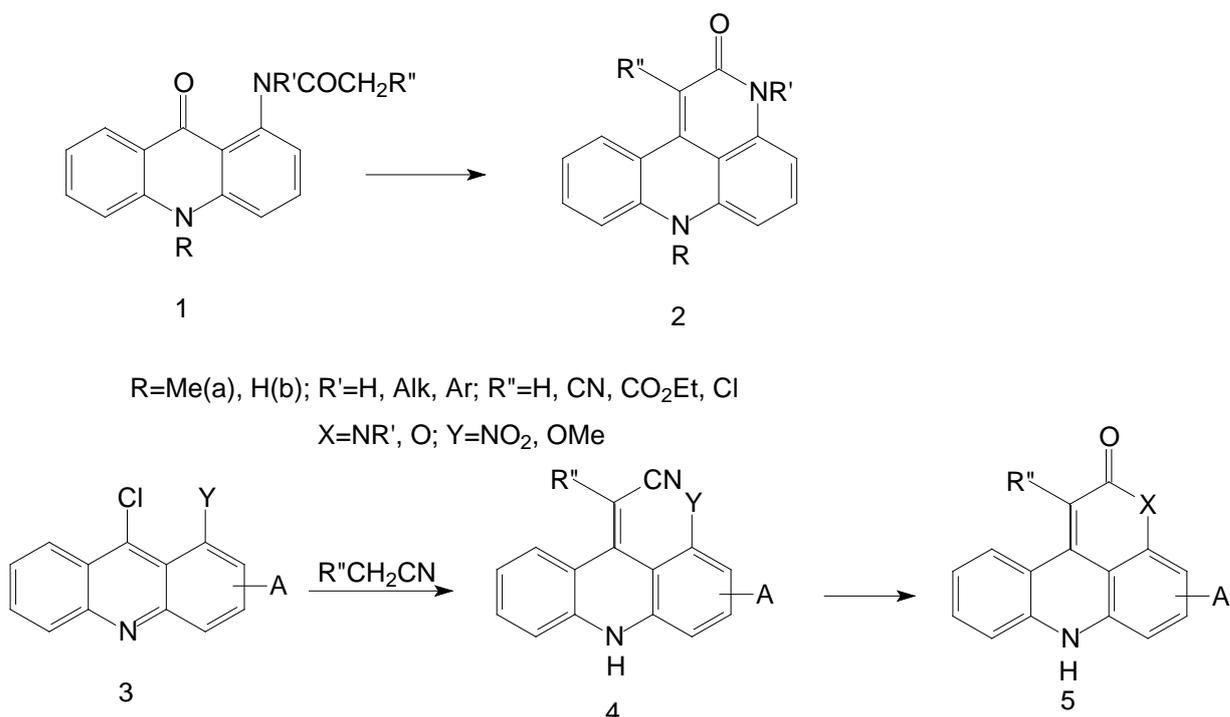


Олинган N-(2-бром-4-нитрофенил)-2-бромацетамид (28), N-(2,6-дигалоид-4-нитрофенил)-2-бромацетамидлар (29-31) ва N-(2,4,6-трибром)-2-бромацетамид (32) цитизин, анабазин, морфолин ва пиперидинни абсолют бензол ёки толуолда алкиллаш учун ишлатилди, бунда мос келувчи N-аминосирка кислотанинг (33-48) дигалогеннитро- ва тригалогеннитро-кўринишлари 70 дан 92% гача унум билан олинган.



Юқори биологик фаолликка эга бўлган алкалоидларнинг катта гуруҳи пиридо[2,3,4-кл] акридинқаторида туради. Одатда пиридоакридин акридин ядросини тузилиши билан олинади, масалан хинолин ҳосилаларидан. Биз таркибида акридин скелети мавжуд бўлган бирикмалардан ички молекуляр ҳалқаланиш йўли билан синтез қилишни ишлаб чиқдик. Пери-аннелирланган гетероцикл тузилиши δ-амино гуруҳ билан боғланган реакцион марказнинг 9 ҳолатдаги углерод атомига нуклеофиль хужуми ёки 9-ҳолатга боғланган 1-ҳолатдаги функционал гуруҳнинг электрофил хужуми ҳисобига содир бўлади.

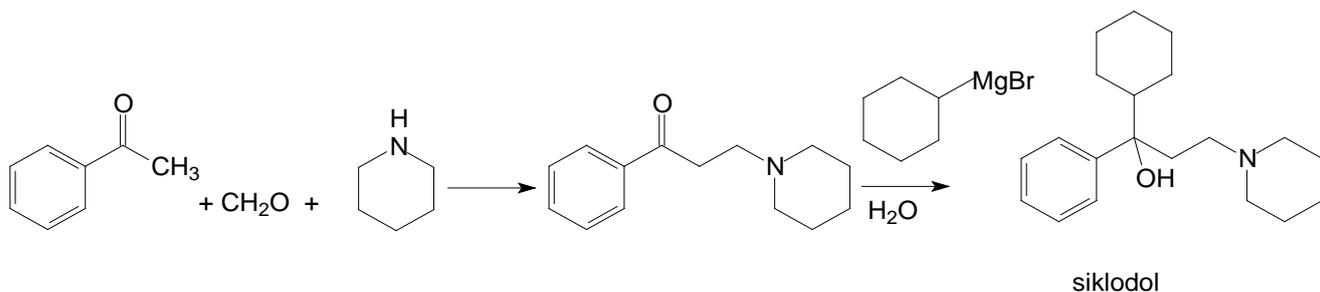
Биринчи ҳолатда ҳалқаланиш бирламчи ёки иккилачи азот атомида алмашинган ёки алмашинмаган ацетиль гуруҳи сақлаган 1-ацетиламино-9-акридон ҳосил бўлишига олиб келади. 1-ацетиламино-10-метилакридонлар 1a поляр апротон эритувчиларда ишқор таъсирида мос келувчи 7Н-пиридо[2,3,4-кл] акридин-2(3Н)-онларга айланади. 1-ацетил(алкил)аминоакридонлар ИН гуруҳ билан бирга п-толуолсулфо кислота ва калий ацетат иштирокида сирка ангидридида қиздирилиши билан пиридонакридинга ўтади 2б [49].



Иккинчи ҳолатда пиридиноакридинлар 5 ($X=NR'$) ҳосил қилиш учун зарур бўлган қайта гуруҳланиш 1-нитро-9-хлорақридина 3 ($Y=NO_2$)ни СН-кислота билан реакцияси ва 4 бирикмада нитрогуруҳнинг қайтарилиши билан ҳосил қилинади. 1-ҳолатдаги гидроксил гуруҳининг гененирланиши пирон гетероциклининг тебранишига олиб келади. Шунингдек 1-метокси-9-хлорақридинлар 3 ($Y=OMe$) хлорининг ортикча СН-кислотага алмашинишида 7Н-пирано[2,3,4-кл]акридин-2(3Н)-он (5, $X=O$) ҳосилаларига айланади, бу янги гетероциклик система ҳисобланади. пиронакридинларнинг бир қанча хоссалари ўрганилган. Методнинг препаратив потенциалини

оширадиган хлоракридин 3 дан келиб чиққан ҳолда 5 бирикма акридин ядросига ўринбосарларнинг(A) кириши имкониятлари кўриб чиқилган.[50]

Тригексифенидил(циклодол)-1-циклогексил-1-фенил-3-пиперидино ропан-1-ол ацетофенон асосида олинади. Пиперидинни кўллаб уни аминометиллаш йўли билан Манних қоидасига мос келувчи циклогексил магний бромид боғланади ва у гидролизланади [51].

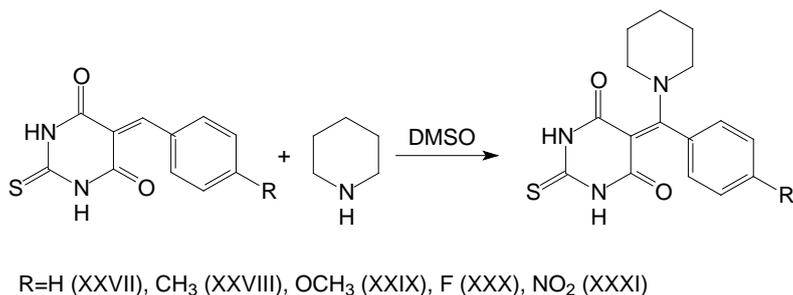


Циклодол – марказий ва периферик антихолинергик таъсирга эга бўлган антипаркинсоник восита, ҳамда тўғри релаксацияловчи таъсирга эга. Паркинсонизмда монотерапия кўринишида қандай қўлланилса комбинация ҳолатида ҳам шундай қўлланилади [52].

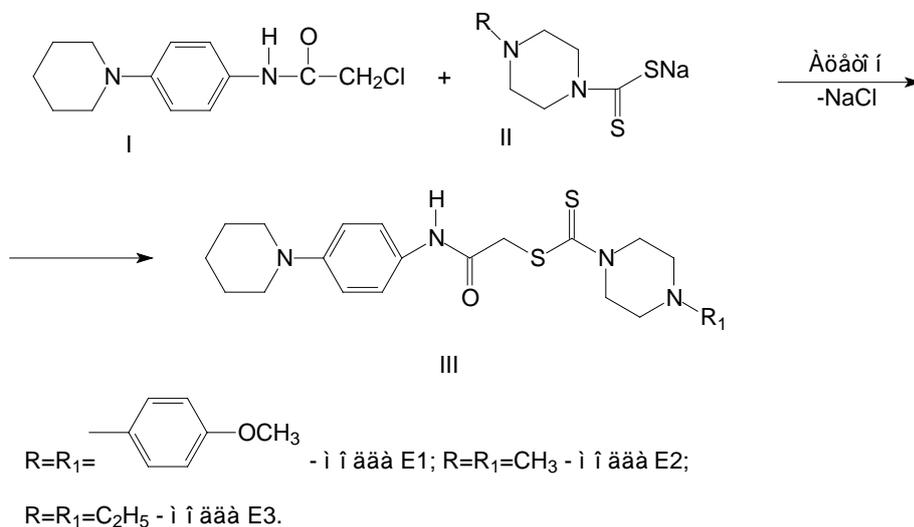
ЦиклодолМФ бўйича ИҚ-спектр ютилишлари бўйича идентификацияланган, у стандарт намуна спектрига мос келиши кузатилган. Циклодолнинг этанолдаги эритмаси УБ спектри 257нм да максимум ютилишга эга. Препарат текширилганда хлоридион борлиги ҳам аниқланган. Циклодол эритмасидан натрий гидроксид таъсир эттирилиб асос ажратилади, бунда унинг эфирлари ҳосил бўлади ва улар ҳайдалади. Кейин циклодол асоснинг эриш температураси аниқланади(114—116°C). Циклодол пикрата (сарик чўкма) кўринишида чўктирилади. Циклодол сувли эритмадан хлорид кислота ёрдамида чўктирилиши мумкин. Қайта кристалланган чўкманинг эриш температураси 173—176 °С. Циклодолнинг миқдорий аниқланиши органик асос гидрохлоридларининг умумий аниқлаш принциpidан фойдаланиб сувсиз титрлаш методи ёрдамида амалга оширилади[53].

Ушбу ишда бензол ҳалқасидаги пара- ҳолатда жойлашган ўринбосарлар таъсирини ўрганиш мақсадида, кўш боғнинг реакцион қобилиятига

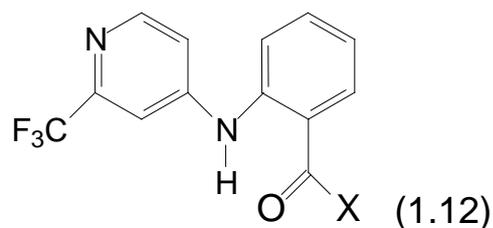
иккиламчи аминларнинг боғланиш реакциялари пиперидин мисолида кўриб чиқилган [54]. Реакция қуйидаги кўринишда содир бўлади:



Олимлар томонидан пиперидин билан янги дитиокарбаматлар синтези учта босқичда амалга оширилган: 4-пиперидин анилиннинг хлорацетилхлорид билан ацетиллаш, 4-метокси 4-бензилпиперазин ди-тиокарбамат олиш, 4-метилпиперазин-1-дитиокарба-мат ва 4-этилпиперазин-1-дитиокарба-мат тузлар, 4-пиперидин анилиннинг пиперазин-1-дитиокарбамат натрий тузи олиниши билан ацетиллаш реакцияси [55]. Нуклеофил алмашиш реакцияси бўйича 2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил 4-пиперазин-1-карбодитиоат ҳосилалари олиш реакцияси:

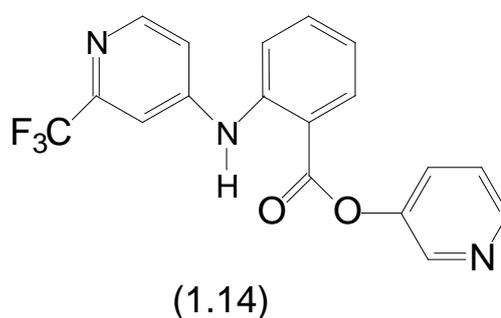
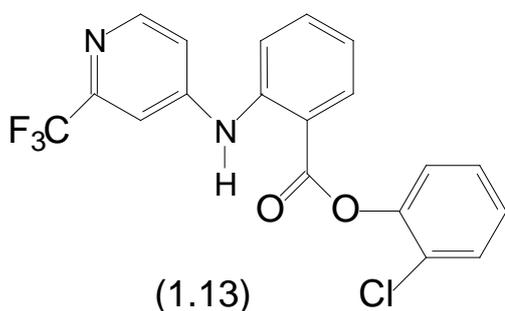


Антранил кислотасининг *N*-(2-(трифторметил) пиперидин-4-ил) кўп функционал ҳосиласи цитотоксик хоссаси тўғрисида қўлланилади.

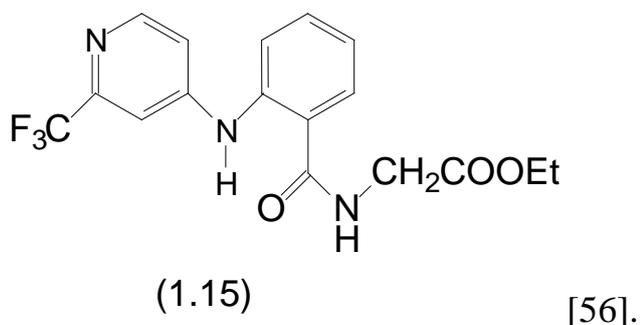


X = OH, O-Алкил, O-Арил, NHR

Ушбу қатордаги мураккаб эфирлар (1.13) ва (1.14) GI₅₀ наномоляр концентрацияли ингибир фаолликка эга бўлган ўсмаларнинг ҳар хил турларига қарши курашишда асосий воситалардан бири сифатида қўлланилади:



Амидларнинг айрим вакилларида бири *N*-антранилоилглицинат (1.15) ингибирлаш фаолияти туфайли сўлиган ўсма ҳужайраларини ингибирлашда фойдаланилади:



1.2. Пиперидин ҳосилаларини хоссалари ва қўлланилиш сохалари

Анестетик фармакалогик фаолликка эга бўлган органик моддаларнинг кўплаб синфлари орасида юқори ўринни азотли гетероцикллар эгаллайди, шу жумладан пиперидин ҳосилалари ҳам [57]. Улар қатор табиий бирикмаларнинг тузилиш асосини ташкил этади: алкалоидлар,

азастереоидлар, нейротоксинлар ва бошқалар. Биологик фаол бирикмалар синтезида қўллаш мақсадида пиперидинларни ўрганиш муҳим бир муаммо ҳисобланади, у катор стереокимё ва конформацион анализ фундаменталь саволлари билан бирга янги доривор воситаларни ҳосил қилиш бўйича қўшимча вазифаларни ҳам ҳал қилишни таълаб қилади [58,59].

Пиперидин каторининг муҳим анальгетиклар гуруҳи 1940-йилларда олинган, ва у меперидин (петидин, лидол) ҳосил қилишдан кейин бошланган. Бу оғриксизлантирувчи доривор модда, бундан ташқари спазмолитик таъсирга ҳам эга, ва унинг тузилиши бўйича яқин турувчи аналоглари анилеридин, морферидин, карбетидин, фуретидин билан бирга кенг қўламда қўлланиладиган препарат бўлиб қолаверади.

Барча пиперидин анальгетиклари мия рецепторларига таъсир ўтказиши ва касаллик кечинмаларига бардошлиликни оширади. Уларнинг кучли анальгетиклик хусусиятига эга аналогларини синтез қилиш бўйича тадқиқотлар, уларда пиперидин ҳалқада турли хил ўринбосарлар жойлашган пиперидин структуралари олинишига олиб келди. Синтез қилинган пиперидинларнинг катта серияларида анальгетик фаоллик аниқланди, бу жараён Беккет-Кейзи қоидасига асосан олиб борилди. Унга биноан улар ўзининг содда тузилишига қарамай фармакологик блоклар ҳосил қилишда аниқ бир босқичларда фойдали ҳисобланади [59]. Бу қоидага мос равишда потенциал анальгетикларни «конструктор»лашда улар керак, чунки унинг тузилиши ўзида: 1) тўртламчи углерод атоми; 2) бу атомда ароматик ҳалқани; 3) sp^3 -конфигурациядаги иккита углерод атомига эквивалент бўлган учламчи азот атоми сақлайди [60]:

Шунингдек пиперидин ҳалқасини 6-та ҳолатидан 7-талиikka кенгайтирилишида ёки бу ҳалқани пирролидон ҳалқасигача ўзгартирилишида уларнинг анальгетик фаоллиги пасаймайди. Бу қоида нафақат С-4 гетероциклларида алкоксикарбонил ўринбосарлар бўлган ҳолатда ишлайди, балки уни гидроксил, ацилоксил, амид, алкил каби гуруҳларга алмаштирилганида ҳам риоя қилади (бу қоидага мос келмайдиган

кўп сонли намуналар борлигига қарамай). Шунингдек, продин, пролидин ва промедол самарали аналгетиклар ҳисобланади.

Ўз навбатида пиперидин қатори бирикмаларининг азотдаги ўринбосарлари (изопророксипропил) бўйича қуйидаги радикаллар билан қатор гуруҳларга ажратиш мумкин: метоксиэтилли, этоксиэтилли, бутоксипропилли, диметоксифенилли. Ўрганилган бирикмаларнинг ҳар бир гуруҳи ичида улар бир-биридан ажратилган.

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида аниқландики, синтез қилинган -(3-изопророксипропил)-4-(2-тиопиколинамино) пиперидин ҳосиллари инфилтрацион ва ўтказувчан анестезияда анестезияловчи фаолликнинг турли даражада намоён қилади ва улар дикаинга нисбатан камроқ даражада зарарли ҳисобланади [61].

1-(2-этоксиэтил)-3-метил-4-оксопиперидин асосида оксим ва унинг мураккаб эфирлари (ацетат, пропионат, бензоат) синтез қилинган. 1-(2-этоксиэтил)-3-метил-4-кетоксимпиперидиннинг гидрохлоридпропион эфири аналгетик, спазмолитик ва аллергияга қарши активлик намоён қилади.

А.Б. Бектуров номидаги кимё фанлари Институти кимёвий доривор моддалар лабораториясида қатор йиллар давомида 4-пиперидонлар ўринбосарлари асосида янги зарарсиз ва юқори самарали доривор воситалар қидириш ва яратиш бўйича мақсадли йўналтирилган илмий изланишлар ўтказилмоқда. Синтез қилинган моддалар орасида қўлланилиш тури бўйича аналогик бўлган олдин қўлланилган доривор воситаларга нисбатан қатор афзалликларга эга бўлган юқори аналгетик, анестезияловчи ва бошқа фаолликларга эга препаратлар борлиги аниқланган [62,63].

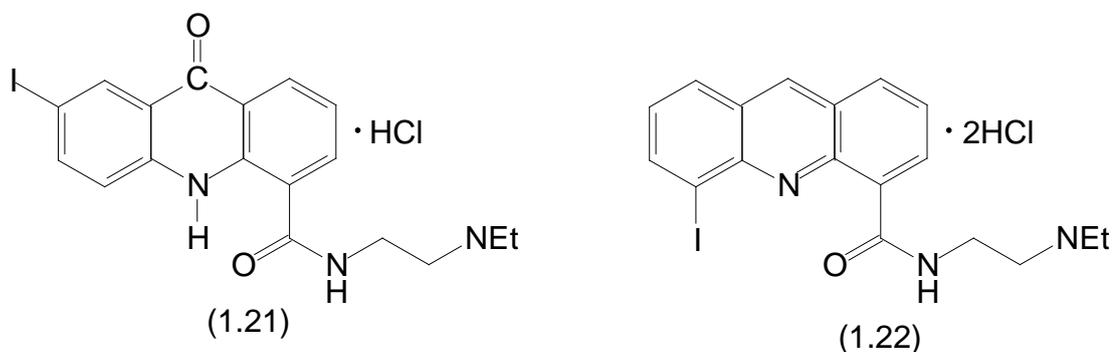
Ушбу ишда к-алкоксиал-килпиперидин-4-онга бошланғич тадқиқот объектлари сифатида қўлланилган, чунки уларнинг таркибига фармакофор гуруҳланиш- пиперидин цикли ва реакцион хусусияга эга бўлган карбонил гуруҳи қиради, бунда пиперидин халқасидаги азотдаги ўринбосарлар характери муҳим аҳамиятга эга. Шунинг таъкидлаб ўтиш керакки, кучли аналгетик просидол таркибида пиперидин цикли азотида этоксиэтил гуруҳи

сақлайди. Энг кўп характерли кетон ҳосилалари азометинлар, шу жумладан оксимлар ҳисобланади, бу ҳосилалар орасидан юқори биологик фаолликка эга бўлган моддалар аниқланган [64]. Масалан, бензой эфиргидрохлориди 1,2,5-триметилпиперидин-4-ке-токсимморфин билан маълум нисбатда унга мос активлик намоён қилади. Таркибида азот сақловчи гетероциклик бирикмалар тирик табиатда кенг тарқалган ва биологик жараёнларда ҳал қилувчи муҳим рол ўйнайди. Масалан, пиперидинлар, 3-аза-, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанлар тропан, дитерпен ва хинолизидин қатори алкалоидларнинг тузилиш фрагментлари, гексагидропиримидин эса макроциклик алкалоидлар вербаментрин ва вербаментин алкалоидларнинг тузилишлари ҳисобланади. Бу гетероциклик бирикмалар синфининг табиий ва синтетик вакиллари юқори кенг қўлланилиш спектрида юқори физиологик фаоллик намоён этади ва тиббий амалиётларда спазмолитик, анестезияловчи, антиаритметик, шишишга қарши воситалар сифатида ҳамда бошқа тиббий препаратлар сифатида қўлланилади. Бундан ташқари азот сақловчи гетероциклик бирикмалар комплекс ҳосил қилувчи бирикмалар сифатида ва конформацион анализларни ўрганиш учун модел сифатида катта қизиқиш уйғотади [65].

Азагетероциклларнинг қўлланилиши кўп қиррали эканлиги, бундай синф бирикмалари синтезининг технологик ва селектив усулларининг янги методологик принципларини ва асосини ҳосил қилиш йўналишидаги тадқиқотларини стимуляциялайди. Ушбу режа асосида, айниқса истиқболли реакция сифатида таркибида актив метин ва 1,3 ҳолатларида метил ен гуруҳи сақлаган бирикмалар иштирокида борадиган конденсация реакцияси, ҳамда, таркибида пиперидин ёки 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан фрагменти сақлаган алкалоидларнинг кимёвий ўзгаришлари ҳам катта қизиқиш уйғотади [66].

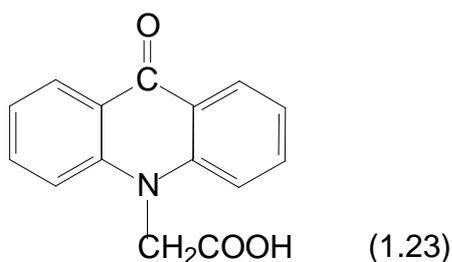
Пиперидин ядроси кўплаб табиий бирикмалар, синтетик биологик фаол моддалар, саноат доривор препаратлари, ўсимликлар ўсишини регуляторлари ва уларнинг ҳимояловчи кимёвий муҳитларининг асосий структура элементи

ҳисобланади [67]. Пиперидин кимёсининг ва айниқса био таъсирга эга бўлган алмашинган пиперидин асосли конформацион тадқиқларнинг ривожланиши, пиперидин ҳосилалари асосида янги гетероциклик системалар яратиш усулларини ишлаб чиқиш билан бир қаторда янада самаралироқ янги доривор препаратлар ҳосил қилиш ва шу каби гетероциклик бирикмалар кимёси 4-пиперидон ва 4-пиперидол билан боғлиқ. Ўсмаларни даволашда фаолликка эга 4-карбоксамид-7-йодо-акридон (1.21) ва 5-йодо-акридин (1.22) меланомни даволашда тавсия этилган, *N*-(2-диэтиламиноэтил)-4-йодбензамидомнинг ўзига хос хусусияти туфайли меланомни даволашда клиник текширувлардан жуда яхши самарали ўтди ва меланомни даволашда асосий воситалардан бири сифатида тавсия этилган [68].



Тиббиётда акридоннинг ҳосилаларидан бири бўлган акридонсирка кислотаси ҳаёт учун жуда муҳим бўлган дори воситалари ишлаб чиқаришда асосий восита ҳисобланади. Бу бирикма фармацевтика саноатида жуда қимматли ҳам ашё ҳисобланади. Акридоннинг бу ҳосиласи аллергияга қарши курашувчи восита сифатида, енгил захарланишга қарши интерфероннинг эндоген индуктори сифатида жуда фаол, организмдаги мутаген ва ҳомилани захарланишга қарши курашувчи восита сифатида қўлланилади. Акридоннинг ҳосилалари аллергик касалликларни даволашда асосий воситалардан бири сифатида тиббиётда кенг қўлланилади.

Ҳозирги кунда акридонсирка кислотасининг тузлари клиник амалиётда (1.23): натрийли тузи – неовир препарати, ундан ташқари *N*-метилглюкамин тузи – «Циклоферон» препаратлари кенг қўлланилмоқда.



Акридон аралашмалар қатори Альцгеймер касаллигини даволашда митохондри нафас регулятори сифатида ўзининг жуда яхши самара беришини, инсоннинг ёши ҳисобга олинган ҳолда касалликни даволашда ҳам қўллаш тавсия қилинган[69].

Тадқиқотчилар томонидан пиперидин асосида юқори биологик хусусиятни намоён қилувчи янги гетероҳалқали бирикмалар синтез қилинган [70]. Ушбу бирикмаларни антимикроблик хусусиятлари текширилганда, уларни кенг диапазонли микроорганизмларни аниқлаши мумкинлиги исботланган.

Ушбу ишда пиперидин асосида олинган бир қатор моддаларни антихинолин эстераза фаоллиги синаб кўрилган [71,72]. Синтез қилинган моддаларнинг антихинолинэстераза фаоллиги Эллман усули ёрдамида текширилган. Моддаларнинг айримлари яхши фермент, ингибиторлик фаолликка эга эканлиги аниқланган.

Тадқиқотчилар янги пиперидин қатори ҳосилаларини синтез қилишнинг препаратив усуллари тавсия этганлар [73]. Синтез қилинган моддаларни скрининг тадқиқотлар натижасида антиаритмик фаолликка эга бўлган моддалар борлиги аниқланган. Бир қатор бирикмаларни фунгицидлик, ўсимликларни ўстирувчи хусусиятлари ўрганилган. Янги синтез қилинган 2,5-диметилпиперидин-4-оннинг оксимин ҳосилаларини биологик фаоллик ва амалий фойдали хоссаларга эга эканлиги тадқиқ қилинган. Шунингдек, пиперидинли кетонларнинг оксим қаторида рангли ва ноёб металллар таркибидан палладийни ажратувчи самарали экстракцион реагентлиги кўсатилган.

Шундай қилиб, адабиётлар шарҳидан, пиперидин асосида фойдали хусусиятларга эга бўлган полифункционал физиологик фаол моддалар олиш

органик синтезда истиқболли йўналишлардан бири эканлигини ва синтез қилинган органик маҳсулотларнинг кўп қисми тиббиётда доривор воситалар сифатида биологик фаоллик хусусиятларини намоён қилишини кузатиш мумкин. Шу сабабли молекуласида морфолин фрагменти сақлаган янги моддалар олишнинг қулай ва самарали усулларини ўрганиш, танланган мавзунинг долзарблигини кўрсатади.

2 БОБ ДАСТЛАБКИ ВА ОЛИНГАН МОДДАЛАРНИНГ ФИЗИК-КИМЁВИЙ ХОССАЛАРИ, ТАДҚИҚ УСУЛЛАРИ

2.1 Дастлабки реагентларнинг характеристикаси ва тозалаш усуллари

Пиперидин асосида борадиган реакцияларни ўрганиш учун эпихлоргидрин, акрил кислота, дистилланган сув, бензол, этил спирти, хлороформ, ацетон ишлатилди. Қуйида қўлланилган бошланғич моддаларнинг баъзи-бир физик-кимёвий доимийликлари келтирилган.

Пиперидин(гексагидропиридин, пентаметиленимин) - $C_5H_{11}N$, ўткир ҳидли суюқлик, моляр массаси 85,15 г/моль, зичлиги 0,862 г/см³, динамик ковушқоқлиги 1,573 Па·с.; суюқланиш ҳарорати -7 -9 °С, қайнаш ҳарорати 106,17°С. Кислота диссоциация константаси 11,24, сув билан аралашади.

Эпихлоргидрин(1-хлор-2,3-эпоксипропан, 2-хлорметилоксиран)- C_3H_5ClO , молекуляр массаси 92,53; ўткир ҳидли рангсиз суюқлик; Т.суюқ. - 57,0 °С; Т.қайн.= 117,9°С, $d_4^{20}=1,18$; $n_D^{20}=1,4381$.

Акрил кислота (пропен кислота, этиленкарбон кислота) - $CH_2=CHCOOH$, молекуляр массаси 72,06; ўткир ҳидли рангсиз суюқлик; Т.суюқ. 12-13,5°С, Т.қайн. 140,9-141,6°С, 65°С/30 мм рт. ст.; $d_4^{20}1,0511$, $n_D^{20}1,4224$. сувда, спиртда хлороформ ва бензолда яхши эрийд.

Этанол (этил спирти, метилкарбинол) — $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ бир атомли алифатик спирт, рангсиз енгил харакланувчи, ўзига хос ҳидли суюқлик. $T_{\text{суюқ.}} = -114,15 \text{ }^\circ\text{C}$, $T_{\text{қайн.}} = 78,39 \text{ }^\circ\text{C}$, зичлиги $0,7893 \text{ г/см}^3$. Калций оксиди ёрдамида сувсизлантирилди ва ҳайдаш йўли билан $78 \text{ }^\circ\text{C}$ хароратдаги фракцияси йиғиб олинди. Зангори аланга бериб ёнади. Сувдан енгил, органик эритувчиларда яхши эрийди.

Бензол - C_6H_6 , рангсиз суюқлик, ишлатилиш олдидан ҳайдаб олинади. Бензол характерли хидга эга рангсиз, тиниқ суюқлик. Солиштирама оғирлиги $0,879$ га тенг. Қайнаш харорати $80,1 \text{ }^\circ\text{C}$. Сувда ёмон эрийди; спирт, эфир, хлороформ каби органик эритувчилар билан аралашади. Бензол хлорбензол, фенол, нитробензол, анилин каби органик моддалар, қимматли бўёқ ва дори моддалар синтезида ишлатиладиган хом ашё. Бензол яна сазарин олишда ҳам кенг қулланилади. Бензол асосан нефтдан олинади ва кимё саноатида эритувчи ҳамда бензинга қургошинсиз антидентонатор сифатида кушиш учун куп миқдорда ишлатилади.

Ацетон (диметилкетон) ёғоч тош кумирдан куруқ ҳайдаб олинади. Кимёвий тоза ацетон рангсиз, тиниқ суюқлик. Ўзига хос характерга эга. $56,3 \text{ }^\circ\text{C}$ да қайнайди, сувдан енгил. Сув ва барча органик эритувчилар; эфир, хлороформда хар қандай нисбатда аралашади. Сувдаги эритмаси ош тузи, калций хлорид, калий карбонат каби тузлар билан туйинтирилса икки қатлам булиб ажралади. Ҳар хил аралашмалар таркибидан сув буги билан яхши ҳайдалади.

Ацетон универсал органик эритувчи сифатида хар хил бўёқларни, нитрацеллюлозани эритишда, тутунсиз порох, сунъий ипак олиш каби кимёсаноатини турли сохаларда ва кимёвий тозалаш корхоналарида ишлатилади. Доришунослик саноатида хлороформ; сулфонол, йодоформ каби препаратларни синтезлашда ҳам хом ашё сифатида қулланилади. Ацетон сунъий каучук олишда ҳам зарур материалдир.

Хлороформ рангсиз, тиниқ харакатчан суюқлик очик хавода портлайди. Ўзига хос характерли хидли, мазаси чучмал- ёқимсиз суюқлик. Хлороформ

62°C да қайнайди. Солиштирма оғирлиги 15°C да 1,498 га тенг. Сувдан оғир ва унда ёмон эрийди, эфир ва бошқа органик эритувчилар билан ҳар қандай нисбатда аралашади. Хлороформ халқ хўжалигида ҳар хил бўёқларни эритишда, кийимларга тушган доғларни кийвий тозалаш лабораториясида, ўсимликлардан тиббиёт учун зарур дори моддаларни экстракциялашда ишлатилади. Авваллари жаррохлик операцияларида наркоз сифатида қўлланилган. Ҳозирги кунда халқ табобатида шамоллаганда бошқа дори воситалар билан терини ишқалаш учун ишлатилади.

Пропил спирт (1-пропанол) - $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, молекуляр массаси 60,09, спирт ҳидини эслатувчи рангсиз суюқлик. Суюқланиш харорати -127 °C, қайнаш харорати 97,4 °C, $d_4^{20}=0,8035$, $n_D^{20}=1,3850$, сув билан яхши аралашади, этанол, диэтил эфир, ацетон, бензолда яхши эрийди.

Концентрланган сульфат кислота икки асосли кислота бўлиб, ҳидсиз, рангсиз, мойсимон, аччик мис таъмга эга суюқлик. 296,2°C да қайнайди, 10,4°C да қаттик кристалл моддага айланади.

Хлорид кислота бир асосли кучли кислота ; водород хлоридининг сувдаги эритмаси. Рангсиз тиниқ суюқлик, водород хлорид ҳиди келади. Хлорид кислотасининг максимал концентрацияси 36% дан ошмайди. Унинг зичлиги 0,7893 кг/м³, у ҳавода тутайди.

Эритувчиларни тозалаш

Эритувчиларни тозалаш адабиётдаги маълум усуллар ёрдамида амалга оширилди [71].

Бензолни тозалаш. Бензолда ортикча микдорда (0,02 %) тиофен ва бошқа аралашмалар булади. Бензолдаги тиофенни (қайнаш температураси 84°C) хайдаш йули билан йукотиб булмайди. Тиофендан тозалаш учун 1 л бензол 100-1580 мл сульфат кислота билан реакция бермагунча чайқатилади. Кислотали кисми ажратилгандан сунг бензол аввал сув билан сунгра 10% ли

сода эритмаси ва яна сув билан ювиб калций хлорид билан куригилади. Тоза бензол 80°C да хайдаб олинади.

Ацетонни тозалаш. Техник ацетон таркибида метанол ва сув булади. Уни тозалаш учун 100 мл колбага 70 мл тозаланадиган ацетон солиб 56-57°C да хайдалади. Ацетон 56,2°C да хайдалади.

Пипиридинни хайдаш. Туби юмалок колбага 100 мл тозаланган пипиридинни солиб, колбанинг ён найчасига пастки кия қилиб совутгич уланди, 106°C да бошка аралашмалардан тозалаш мақсадида хайдаб олинди.

2.1-жадвал

Синтез қилинган моддаларнинг баъзи бир физик-кимёвий доимийликлари

№	Синтез қилинган моддани	Буррутофор муласи	Қайнаш ҳарорати, °C	d_4^{20}	n_D^{20}
1	1-хлоро-3-пипиридин-пропан-2-ол	$C_8H_{16}NOCl$	103-105	1,35	1,372
2	Акрил кислотасининг-1-хлорометил-2-пипиридин-этил эфири	$C_{11}H_{18}NO_2Cl$	120-125	1,203	1,366

2.2 Синтез қилинган моддаларнинг олиниш услублари

1-хлор-3-пипиридин-пропан-2-ол синтези

Пипиридинни ЭХГ билан ўртасидаги реакцияда концентланган H_2O иштирокида олиб борилди. Дастлаб барча бошланғич моддаларни ҳароратини -3°C га келтириб оламиз. Бу тажрибада термометр ва механик аралаштиргич билан таъмирланган тўрт оғизли туби юмалок 250 мл ҳажмли колбага 20 мл H_2O ва 15,62мл (1 мол) эпихлоргидрин (ЭХГ) мензуркада ўлчаб

солинади ва реакция аралашмаси аралаштирилади. Реагентлар яхшилаб аралашгач, томчилатиб 19,82 мл (1,27 моль) пипиридин солинади.

Реакцион аралашма термостат ёрдамида $-3-5^{\circ}\text{C}$ ҳароратда совутилади. Доимий аралаштириб турган ҳолатда ушлаб турилади. 10 соатдан кейин реакция тўхтатилади. Бошланғич реакция учун олинган реагентлар ва реакция маҳсулотларининг қайнаш ҳароратларида фарқ юқори бўлганлиги учун реакция натижасида ҳосил бўлган маҳсулотларни сув насосида хайдаш орқали ажратиб олинди. Хайдаш жараёнида биринчи қайнаш ҳарорати энг паст бўлган ($90-100^{\circ}\text{C}$) сув хайдалди. Янги маҳсулотнинг қайнаш ҳарорати юқори бўлганлиги учун ($103-105^{\circ}\text{C}$) 1-хлоро-3-пипиридин-пропан-2-ол энг охирида ажратилди. Маҳсулотимизнинг қайнаш ҳарорати юқори бўлганлиги сабабли аралашмани сув насоси ёрдамида ажратиб олинди. Реакция давомида сувнинг нисбатини ва бошланғич моддаларнинг нисбатини ўзгартириш билан ҳам реакция олиб борилди. Тажрибалар реакцион аралашмани қайнатиш билан бир хил вақт оралагида олиб борилди. Реакция натижасида ҳосил бўлган модда 1-хлоро-3-пипиридин-пропан-2-ол 68% унум билан ҳосил бўлди. $d_4^{20}=1,35\text{g}/\text{cm}^3$, $n_D^{20}=1,372$.

1-хлоро-3-пипиридин-пропан-2-ол билан акрил кислотани ўзаро реакциясини ўрганиш

Қайтарма совитгич, термометр, механик аралаштиргич ва ажратиш воронкаси билан таъмирланган тўрт оғизли туби юмалоқ 250 мл ҳажмли колбага акрил кислотаси юбориш учун шиша най ўрнатилади. Колбага дастлаб 13,15 мл (0,1 моль) 1-хлоро-3-пипиридин-пропан-2-олни ва H_2SO_4 (аралашма массасига нисбатан 5%, 10%, 15%) солинади кейин аралашма доимий аралаштириб турилган ҳолатда томчилатиб 6,8 мл (0,1 мол) акрил кислотаси қуйилади, реакция ҳароратини 60°C ҳароратда 3 соат давомида ушлаб турилади. Бошланғич реакция учун олинган реагентлар ва реакция маҳсулотларининг қайнаш ҳароратларида фарқ юқори бўлганлиги учун реакция натижасида ҳосил бўлган маҳсулотларни сув насосида хайдаш

орқали ажратиб олинди. Хайдаш жараёнида янги маҳсулотимиз қайнаш ҳарорати 124-125 °С ҳароратда акрил кислотасининг-1хлорометил-2-пиридин-етил эфири ажратилди. Маҳсулотимизнинг қайнаш ҳарорати юқори бўлганлиги сабабли аралашмани сув насоси ёрдамида ажратиб олинди. Реакция натижасида маҳсулотунуми 77,6% ниташкил қилди. $d_4^{20}=1,203 \text{ g/sm}^3$, $n_D^{20}=1,366$.

2.3 Қўлланилган физик-кимёвий усуллар ва услублар

Кристаллантириш. Қаттиқ органик моддаларни кристаллантириш йўли билан тозаланади. Кристаллантириш - бирор қаттиқ моддани маълум бир эритувчида қайноқ ҳолда эритиб, совитилганда асосий модданинг аралашмаларидан тозаланиб яна қаттиқ ҳолга ўтишидир.

Ҳар хил моддаларнинг кристалланиш тезлиги турлича бўлади; баъзан модда тўла кристалланиши учун узоқ вақт талаб қилинади. Кристаллга туширилган моддани яна тозалаш мақсадида у қайта кристаллантирилади. Бунинг учун модданинг бирор эритувчидаги тўйинган қайноқ эритмаси аста-секин совитилади. Аралашмалар моддага нисбатан совитилган эритувчиларда ҳам яхшироқ эригани учун асосий модда тозаланиб кристаллга тушади. Агар аралашмалар олинган эритувчида тозаланаётган моддага нисбатан камроқ эриса, тўйинган эритма совитилганда, улар модда билан чўкмага тушади. Бундай ҳолларда модда бошқа эритувчида бир неча марта қайтадан кристаллантирилади.

Оддий шароитда ҳайдаш. Оддий шароитда ҳайдаш ён томонида юмалоқ тубли колбада олиб борилади. Термометр колбага пробка ёрдамида, ундаги симобнинг юзаси колбадан чиқарилган найча оғзидан бир оз пастрок қилиб ўрнатилади. Бунда термометрнинг симобли қисми ҳайдалаётган модда буғларининг ўртасида бўлиши лозим. Колбадаги суюқлик бир меъёردа қайнаши учун унга майда ғовак қайнатгич материаллар солинади. Колбага штатив ўрнатилиб, пробка ёрдамида совитгич уланади. Ҳайдалаётган

мадданинг қайнаш температурасига қараб катта ёки кичик совитгич уланади. Совитгичда конденсатланган суюқлик йиғгичга алонж орқали туширилади.

Ҳайдалаётган суюқликнинг қайнаш температурасига қараб сув хаммомида, электр плиткаларда қиздирилади.

Суюқликларнинг зичлигини аниқлаш. Суюқликларнинг нисбий зичлигини аниқлаш мақсадида ареометрлар ишлатилади. Суюқликларнинг нисбий зичлиги қанчалик кам бўлса, ареометр шунчалик чуқурга ботади. Шунинг учун ареометр шкаласининг юқори қисми энг кам нисбий зичликни кўрсатади [71].

Моддаларнинг нур синдириш кўрсаткичи лаборатория рефрактометри ИРФ-20 асбобида аниқланди.

Этерификация реакциялари. Этерификация реакциялари мураккаб эфирлар синтез қилишдаги муҳим реакциялардан биридир.

Адабиётлардан бизга маълумки, карбон кислоталарининг этерефикатция реакцияси 100 йилдан ортиқ вақт давомида ўрганиб келинмоқда. Бу реакцияларнинг ўрганилиши Бертелло, Освальд, Меньшуктин, Гудьберг каби олимларнинг номлари билан боғлиқ. Этерефикатция ва переэтерефикатция реакциялари органик ишлаб чиқаришда кенг ўрин тутди. Ушбу реакция асосида кўплаб саноат учун фойдали бўлган бирикмалар пластификаторлар, хушбўй моддалар ва полимер бирикмалар ишлаб чиқаришда кенг қўлланилади [72].

Этерефикатция реакцияларини тезлаштириш учун катализатор сифатида арзон ва фаоллиги юқори бўлган кучли протон кислоталар ишлатилади. Лекин, шу билан бирга уларнинг маълум камчиликлари бор, бу катализаторларнинг фаоллиги кучли бўлганлиги сабабли селективлиги паст бўлиб, кўплаб қушимча реакцияларнинг кетишига ҳам сабаб бўлади, бундан ташари реакция охирида катализаторни нейтраллаш учун қўшимча реактивлардан фойдаланилади. Ушбу қулайсизликлар янги самарали катализатордан фойдаланишга сабаб бўлади.

Этерефикация реакциялари эфирлар олишнинг самарали усуллардан бири бўлса ҳам бу жараён маълум даражада қайтардир. Шу сабабли биз ўз ишимизни пиперидинни галогенли бирикмаси ва акрил кислотасининг катализатор сифатида концентланган H_2SO_4 иштирокида этерефикация реакциялари билан олиш шароитларини ўргандик.

Эфир олишда кўплаб нуклеофил алмашилиш реакцияларида апротон ёки бензол эритувчи сифатида фойдаланилади. Лекин биз тажрибалар давомида эритувчилардан фойдаланмасликка қарор қилдик.

Инфрақизил (ИҚ) спектроскопия. Синтез қилинган суюқ ёки мойсимон моддаларнинг ИҚ- спектри Перкин-Элмер фирмасининг SYSTEM-200 ИҚ-Фурье спектрофотометрида калий бромид таблеткаларида олинди.

Оптик спектроскопиянинг турлари ичида инфрақизил спектроскопия ишлатилиш кўламида ўзига хос ўрин эгаллаб, моддаларнинг тузилишини ўрганишда энг керакли маълумотлар берадиган физикавий усуллардан ҳисобланади. Бошқа мавжуд бўлган оптик усуллардан фарқли равишда, моддаларни ҳар қандай агрегат ҳолатда, яъни газ, суюқ ва қаттиқ ҳолатларда ҳам спектрларини олиш мумкин [73].

Газ хроматографияси. Органик бирикмаларни ажратиш ва тозалашда хроматография усуллари етакчи ўрин тутди. Хроматографик усул ҳаракатчан ва ҳаракатсиз фазалар орасида моддаларнинг турлича тақсимланишига асосланади. Моддаларни ажратиш қандай фазада олиб борилишига кўра: газ, газ-суюқлик ва суюқлик хроматографияларига бўлинади. Хроматография жараёни колонкаларда, юпқа қатламларда ва қоғозда амалга оширилади [74].

Газ хроматографиясини олиб бориш шароитлари. Олинган бирикмаларни идентификация қилиш учун газ хроматографияси усулидан фойдаланилди. Бунинг учун Perkin Elmer фирмасининг Clarus 400 русумли газ хроматография асбобидан фойдаланилди. Хроматографияда оловли ионлаштриш детектори (ПЖД-пламенно-ионизационный детектор) дан фойдаланилди. Водород газини оқими тезлиги H_2 -45мл/мин, сиқилган ҳаво оқим тезлиги 450мл/мин, инжектор ҳаво оқими бўлиниш тезлиги Split 60 мл/

мин, колонка капиллярли - Elit-Wax, узунлиги 60м, ички диаметри 0,32мм. Эритувчи сифатида гександан фойдаланилди. Инжектор харорати 200°C, колонка харорати 80°C, детектор харорати 250 °C ва тадқиқ вақти 20 мин.

3 БОБ ПИПЕРИДИН АСОСИДАГИ СИНТЕЗ ЖАРАЁНЛАРИНИ ТАДҚИҚ ҚИЛИШ

3.1. Пиперидин ва эпихлоргидрин асосида 1-хлоро-3-пипиридин-пропан- 2-ол нинг олиш реакциялари

Гетероҳалқали бирикмаларни галоген гуруҳи тутган ҳосилаларини синтез қилишнинг турли хил усуллари мавжуд бўлиб, булардан бири галогенлаш реакциялари ҳисобланади.

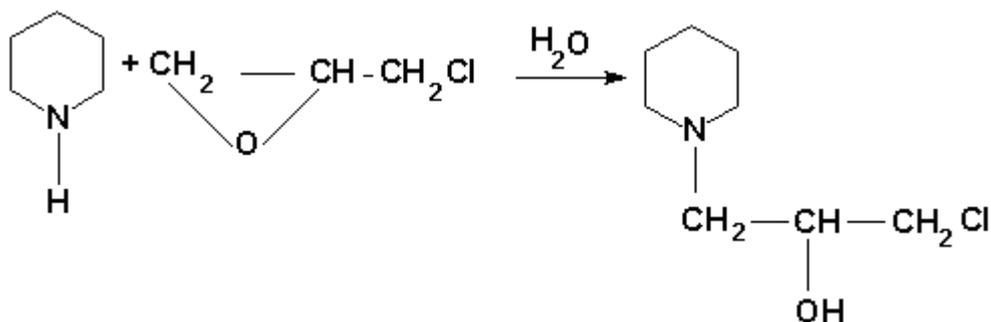
Пиперидин – бу кўпчилик мураккаб бирикмаларни ядроси ҳисобланади. У иккиламчи аминларга хос бўлган хоссаларни намоён қилади, азот атоми бўйича осон алкилланади. Пиперидин ядросига турли хил бошқа кимёвий бирикмаларни фрагментларини жойлаштириш билан янги структура ва хоссага эга бўлган бирикмаларни синтез қилиш мумкин.

Пиперидин бир қатор доривор препаратларни структуравий асосини ташкил қилади. Ушбу препаратларнинг фармакологик фаоллиги кимёвий структураси билан узвий боғланган. Аналгетик хусусиятларни пиперидиннинг мураккаб эфирлари намоён қилади [79].

Адабиётларда пиперидинни оддий бициклик хосилалари синтези батафсил ўрганилган, бироқ халқа таркибида углерод ва азот атомлари билан бир қаторда кислород ва галоген сақлаган гетероциклик бирикмалар ҳақидаги маълумотлар деярли учрамайди. Шу сабабли, таркибида азот-, кислород ва хлор атоми сақлаган полифункционал янги пиперидин хосилалари олишнинг янги селектив усуллари ўрганиш органик синтезнинг долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади.

Ушбу бўлим молекуласида реакция қобилиятли функционал гуруҳлари, яъни гидроксил, галоген атоми бўлган пиперидин хосилаларини синтезига бағишланади. Олинган бирикма молекуласидаги гидроксил гуруҳи ҳисобига акрил ёки метакрил кислоталари билан дегидратациялаш реакцияси ҳисобига кимёвий боғланиш имкониятига эга.

Дастлабки тажрибалар хлоргидрин синтези бўйича олиб борилди. Бунда пиперидинни эпихлоргидрин (ЭХГ) билан сувли муҳитда нисбатан паст ҳароратда ўзаро бирикиш реакцияси қуйидаги схема бўйича амалга оширилди:



Реакцияга турли омиллар таъсири ўрганилди, жумладан эритувчининг миқдори, реагентларнинг моль нисбати, жараён давомийлиги ва ҳ.к.

Эритувчи сифатида дистилланган сувдан фойдаланилди. Реакциянинг боришига эритувчи миқдорининг таъсири ўрганилди. Пиперидин билан ЭХГ ни H₂O иштирокидаги ўзаро реакцияси натижалари 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

III билан ЭХГ ўзаро бирикиш реакциясига эритувчи миқдорининг таъсири

Эксперимент рақами	ПП:ЭХГ моль нисбати	Эритувчи дист. Н ₂ О, мл	Реакция ҳарорати, °С	Маҳсулот унуми, %
1	1:1	5	-1	42
2	1:2	20	-3	54
3	1,27:1	40	-4	68
4	2:1	40	-5	69

Юқорида келтирилган жадвал натижаларидан кўриниб турибдики, пиперидинни галогенли бирикмасини олиш реакциясида, сувли шароитда ПП:ЭХГ нинг 1:1 моль нисбатларда 1-хлоро-3-пиперидин-пропон-2-ол ҳосил бўлиши энг кам, яъни 42 %, реагентлар моль нисбатлари ўзгартирилганда реакция маҳсулоти унуми 54 % ҳосил бўлиши кузатилди. Пиперидин хлоргидрин бирикма ҳосил бўлиш жараёнига эритувчи табиатини ўрганиш мақсадида реакцияни сувли муҳитда $-1-5^{\circ}\text{C}$ интервали оралигида амалга оширилди. Бунда 1-хлоро-3-пиперидин-пропон-2-ол ҳосил бўлиш унуми 68 % ни ташкил қилди. Агар моль нисбатларини 2:1 нисбатда эритувчини миқдорини 40мл га оширганимизда унум энг кўп 69% ни ташкил этади. Агарда реакция давомийлигини 12 соатга оширсак ҳосил бўлган модданинг унуми 86% гача ошади. Демак, пиперидинни галоген бирикмага айлантириш реакцияси сувни ҳисобига юқори асосли система фаоллиги ошади ва хлоргидрин ҳосил бўлиши жараёни яхши кетиши кузатилди. Бунинг сабабини, юқорида келтирилган сувли муҳитда юқори асосли система ҳосил бўлиши билан тушунтириш мумкин.

Пиперидинга эпихлоргидрин таъсир эттириш жараёнига ҳарорат ва реакция давомийлиги таъсири ўрганилди (2-жадвал).

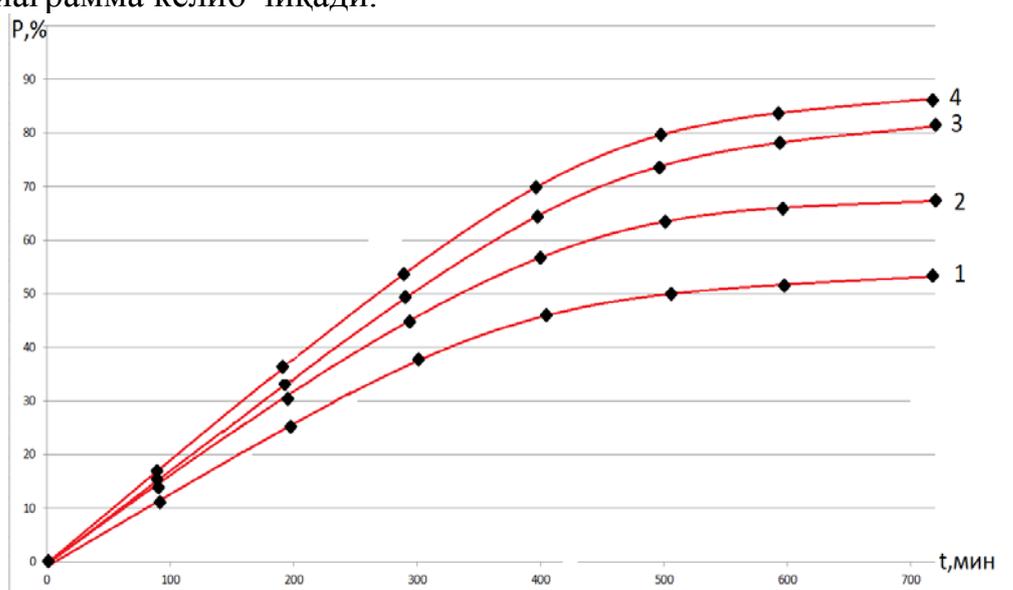
2-жадвал

Пиперидинга эпихлоргидрин ўзаро бирикиш реакциясига ҳарорат ва реакция давомийлиги таъсири

№	Реакция ҳарорати, °C	Реакция вақти, соат	Маҳсулот унуми, %	Реакция вақти, соат	Маҳсулот унуми, %
1	-1	6	42	12	53
2	-3	6	54	12	67
3	-4	6	68	12	81
4	-5	6	69	12	86

2-жадвалдаги натижаларга асосланиб реакция давомийлиги ошириб борилганда маҳсулот ҳосил бўлиш унуми кўпайиши кузатилди. Бунда 1-хлоро-3-пиридин-пропон-2-олни ҳосил бўлишини оптимал шароитида, яъни реакция ҳарорати $-4-5^{\circ}\text{C}$ ва 12 соат вақт давомида маҳсулот унуми юқоринатижа, яъни 81% ва 86% билан ҳосил бўлиши аниқланди.

Реакция давомийлигини 12 соатдан оширилганда хлоргидрин ҳосил бўлиш унумини камайиши кузатилди. Бунга асосий сабаб, вақт ўтиши билан ҳосил бўлган бирикма 1-хлоро-3-пиридин-пропон-2-олни сув таъсирида гидролизга учраши натижасида диоллар ҳосил бўлиши билан изоҳлаш мумкин. Реакция натижаларини умумлаштирак қуйидаги 1-расмдаги диаграмма келиб чиқади.

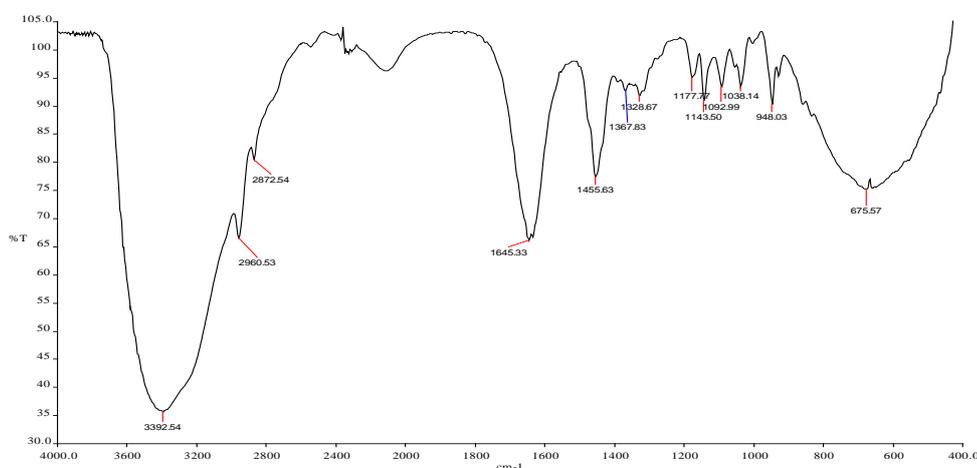


1-расм. ПП билан ЭХГ узаро бирикиш реакциясига ҳароратнинг таъсири; $^{\circ}\text{C}$: 1-(-1); 2-(-3); 3-(-4); 4-(-5)

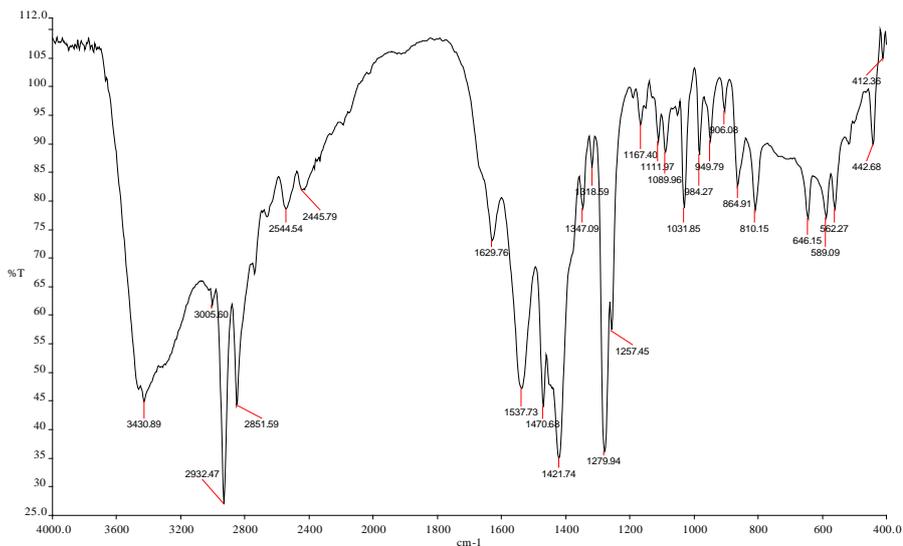
Шундай қилиб, пипиридин ва эпихлоргидринни сув иштирокида реакциясини турли хил шароитда ўрганиш натижасида жараённинг муқобил шароити аниқланди. Бунда энг яхши натижа реакция ҳарорати -5°C ва реакция давомийлиги 12 соат бўлганда 1-хлоро-3-пипиридин-пропон-2-ол ҳосил бўлиш унуми 86,0 % ни ташкил этди. 1-хлоро-3-пипиридин-пропон-2-ол таркиби ва тузилиши ИҚ- натижалари асосида тасдиқланди.

Синтез қилинган моддаларнинг ИҚ-спектри Перкин-Элмер фирмасининг суюқ ёки мойсимон бирикмаларининг ИҚ-спектрлари калий бромид таблеткаларида олинди.

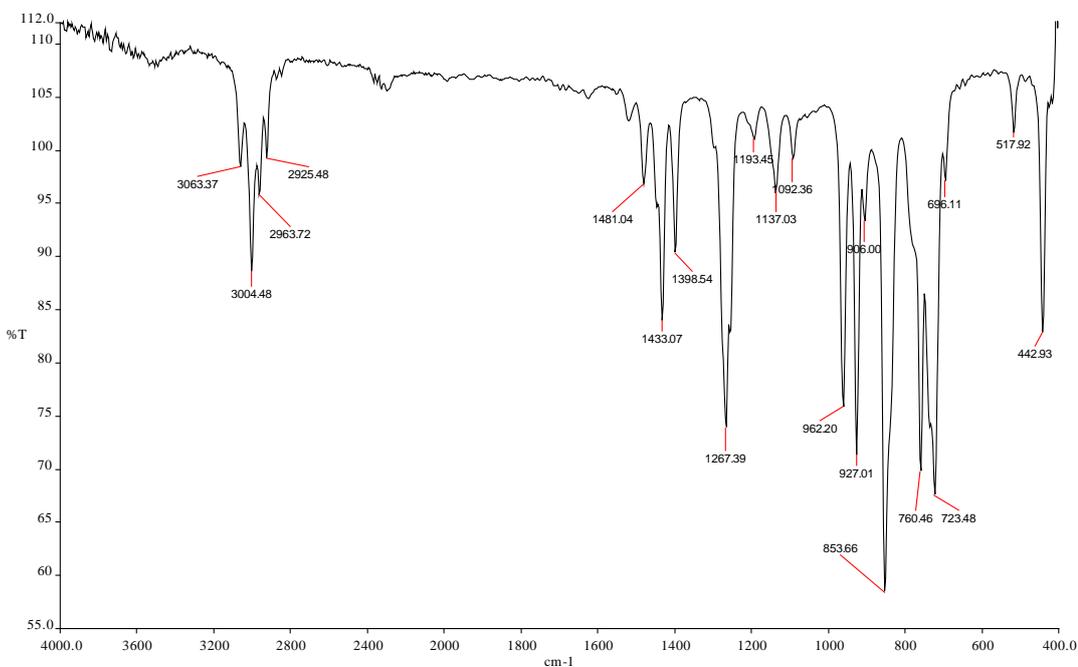
ИҚ- спектрида 707.30 cm^{-1} соҳада ароматик халқадаги C-H - гуруҳининг валент тебранишларига тегишли бўлган кучли тебраниш частоталари кузатилади. Функционал гуруҳлар тебраниш соҳаси бўлган $1690\text{-}1686.85\text{ cm}^{-1}$ соҳада мураккаб эфир богининг C=O гуруҳига тегишли кучли тебраниш частоталари кузатилади. Қуйида ИҚ-спектри келтирилган. 1-хлоро-3-пипиридин-пропон-2-ол ИҚ-спектри натижаларини қуйидаги ютилиш чизиқларида намаён бўлади: $1520\text{-}1610\text{ cm}^{-1}$ да C=C винил гуруҳига тегишли бўлган боғнинг валент тебранишлари, $1050\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$ да C-O-C гуруҳининг валент тебранишлари, $2950\text{-}2960\text{ cm}^{-1}$ метилен гуруҳининг систематик ва ассиметрик тебранишлари кузатилади.



2-расм. 1-хлоро-3-пипиридин-пропон-2-ол ИҚ-спектри.

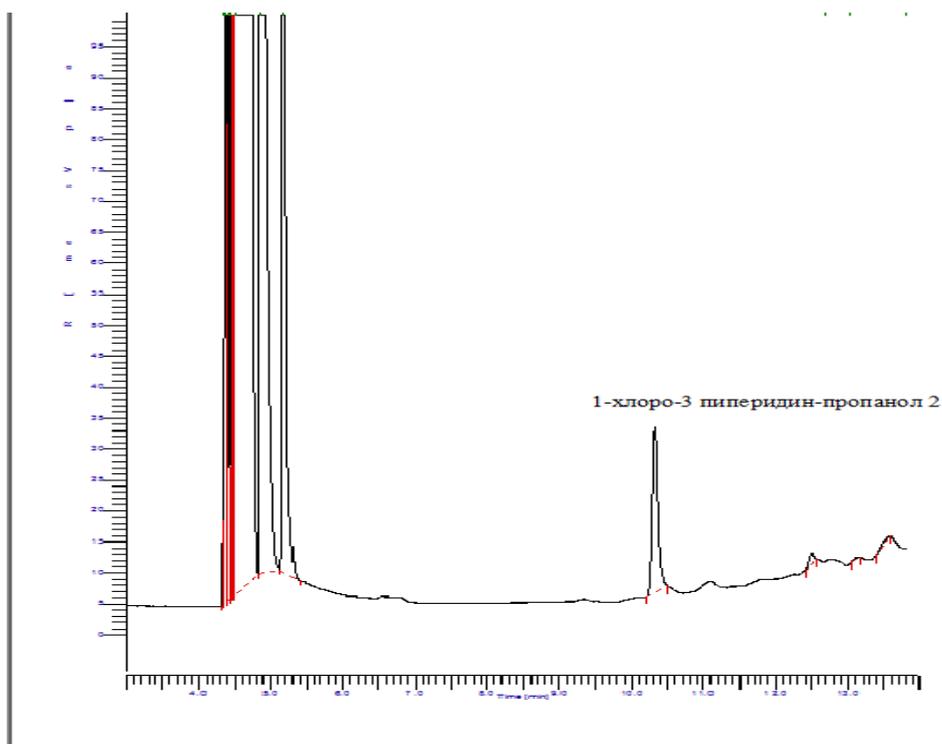


3-расм. Пиперидин ИҚ-спектри.



4-расм. Эпихлоргидрин ИҚ-спектри

Тозалаб олинган бирикмани газ-хроматография (ГХ) усули асосида текширилди. 3-расмда 1-хлоро-3-пиперидин-пропон-2-ол ни ГХ усулида текширилгандаги олинган натижаси келтирилган.



5-расм. 1-хлоро-3-пиперидин-пропан-2-олни хроматограммаси.

Хроматограмма натижаларидан келиб чиқиб шуни айтиш мумкинки, олинган бирикма тоза модда экан. Синтез қилиб олинган бирикма аралашмалардан холи ҳолда ажралиб чиқди.

3.2. 1-хлоро-3-пиперидин-пропан-2-олни акрил кислотаси билан ўзаро реакциясини ўрганиш

1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-ол молекуласида гидроксил гуруҳи мавжудлиги ва у нисбатан кучсиз нуклеофиллик хусусиятини намоён қилиши сабабли, ОН-гуруҳи бирикиш реакцияларида иштирок этишини тахмин қилинган ҳолда ушбу бўлимда юқорида синтез қилинган 1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-ол билан акрил кислота асосида тўйинмаган мономер – мураккаб эфир синтез қилиш жараёни ўрганилди.

Акрил кислота ва хлоргидрин асосида олинадиган мураккаб эфир молекуласида турли хил функционал гуруҳлар, ҳамда қўш боғ мавжудлиги учун полимерланиш реакциясига киришиб муҳим маҳсулотлар олиш имконияти мавжуд.

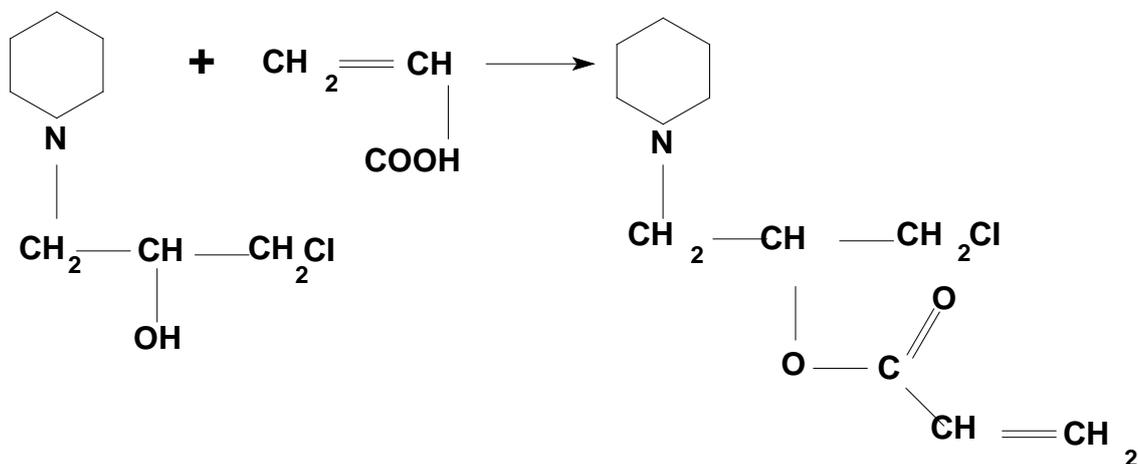
Мураккаб эфирлар синтез қилишдаги энг самарали усуллардан бири этерефикация реакциялари ҳисобланади. Шу сабабли ушбу ишда этерификация реакцияси қўлланилди.

Эфир олишда кўплаб нуклеофил алмашиниш реакцияларида эритувчилардан фойдаланилади. Лекин биз тажрибалар давомида эритувчилардан фойдаланмасликка қарор қилдик.

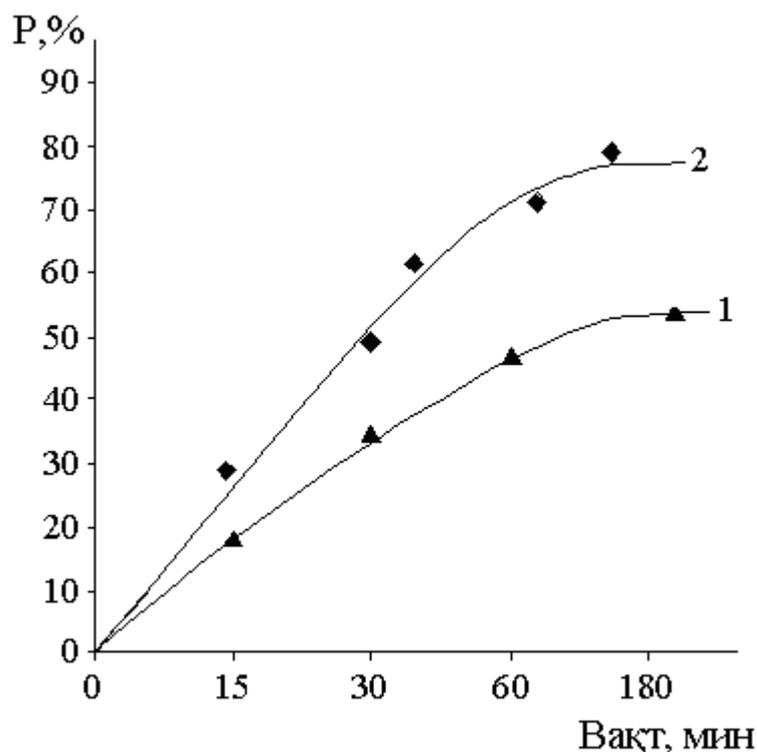
Кислоталар билан спиртларни этерефикация реакциясини катализаторларсиз ҳам олиб бориш мумкин, лекин бундай ҳолатда реакция секин содир бўлади ва уни тезлаштириш учун юқори температура талаб этилади. Шу сабабли этерификация реакциясини тезлаштириш учун катализаторлар қўлланилади.

Биз ҳам реакцияни гомоген муҳитда олиб бориш учун катализатор сифатида кучли протон кислоталар: хлорид кислота, сульфат кислотадан фойдаландик. Этерификация жараёнига турли омиллар: катализатор табиати ва концентрацияси, ҳарорат, реакция давомийлиги таъсири ўрганилди.

Реакция жараёни қуйидаги схема бўйича боради:



Этерификация реакциясига катализатор табиатининг таъсири ўрганилди (6-расм).



6-расм. Акрил кислота билан 1-хлор-3-пиридин-пропан-2-олнинг этерификация реакциясига катализатор табиатининг таъсири: 1- HCl ; 2- H_2SO_4 . $T = 60^\circ\text{C}$.

6-расмдан кўришиб турибдики, 1-хлор-3-пиридин-пропан-2-ол билан акрил кислотанинг этерификация реакцияси маҳсулотининг унуми, сульфат кислота катализаторлигида энг юқори натижага эришилар экан.

Акрил кислотасининг-1-хлорметил-2-пиридин-1-этил эфирини синтез қилиш реакциясига ҳарорат ва катализатор концентрациясининг таъсири ўрганилди. Реакция жараёнида катализаторни турли концентратцияда таъсир эттириб кўрилди. Катализатор миқдорининг реакция жараёнига таъсири 3,4,5-жадвалларда келтирилган.

3-жадвал

Реакция жараёнига катализатор миқдорининг 5% бўлгандаги таъсири

№	Реакция ҳарорати, $^\circ\text{C}$	Катализатор H_2SO_4 концентрацияси, %	Маҳсулот унуми, %
1	50	5	48
2	60	5	53

3	65	5	65
4	70	5	68,2

4-жадвал

Реакция жараёнига катализатор миқдорининг 10% бўлгандаги таъсири

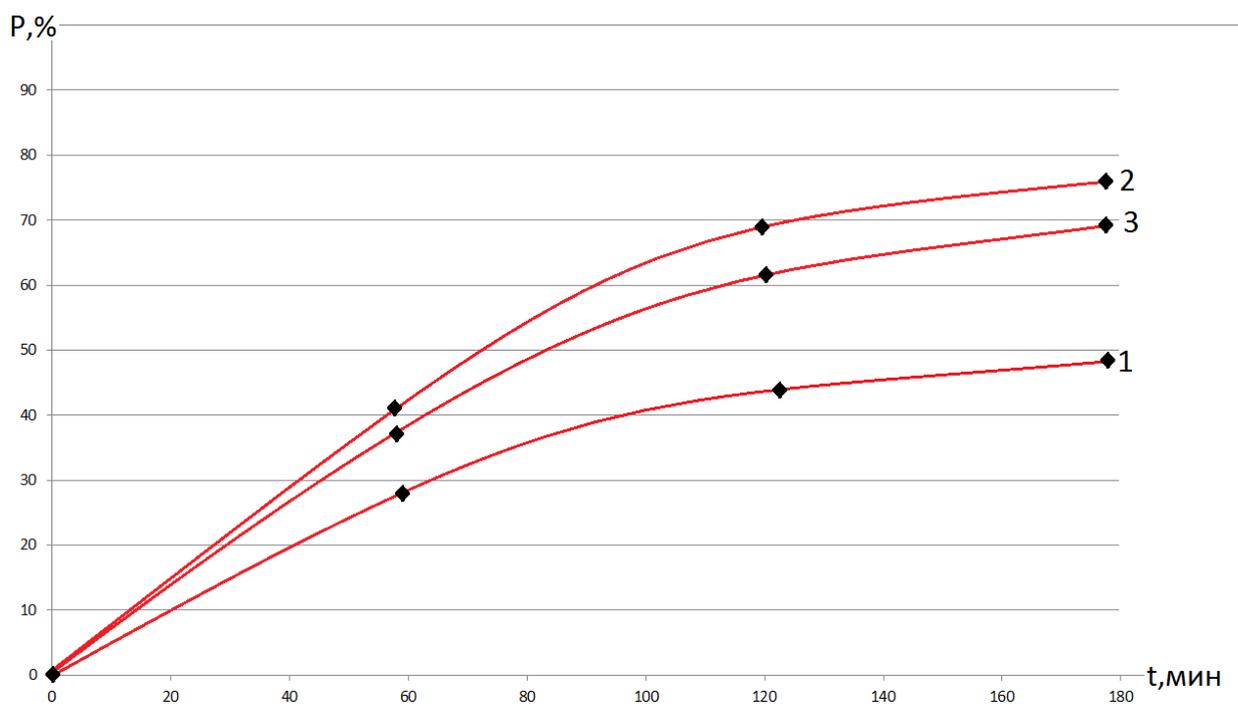
№	Реакция ҳарорати, °С	Катализатор H ₂ SO ₄ концентрацияси, %	Маҳсулот унуми, %
1	50	10	75
2	60	10	77,6
3	65	10	81
4	70	10	83

5-жадвал

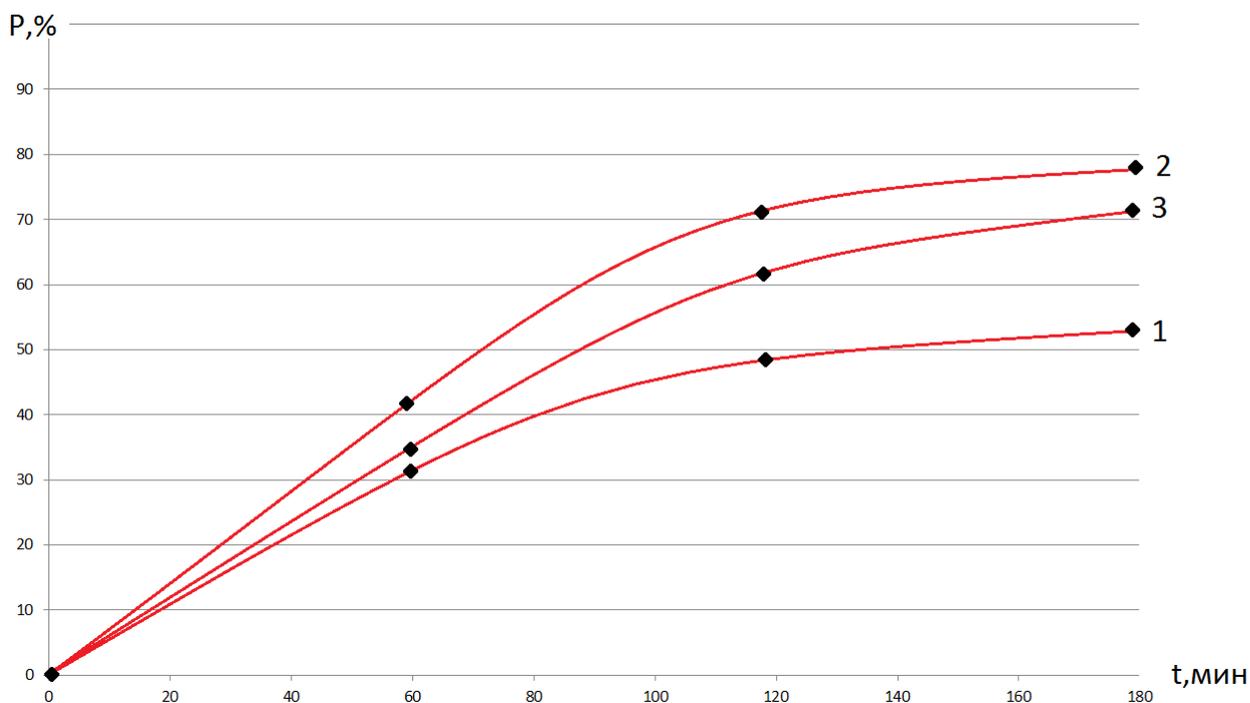
Реакция жараёнига катализатор миқдорининг 15% бўлгандаги таъсири

№	Реакция ҳарорати, °С	Катализатор H ₂ SO ₄ миқдори, %	Маҳсулот унуми, %
1	50	15	69
2	60	15	71,5
3	65	15	73
4	70	15	80

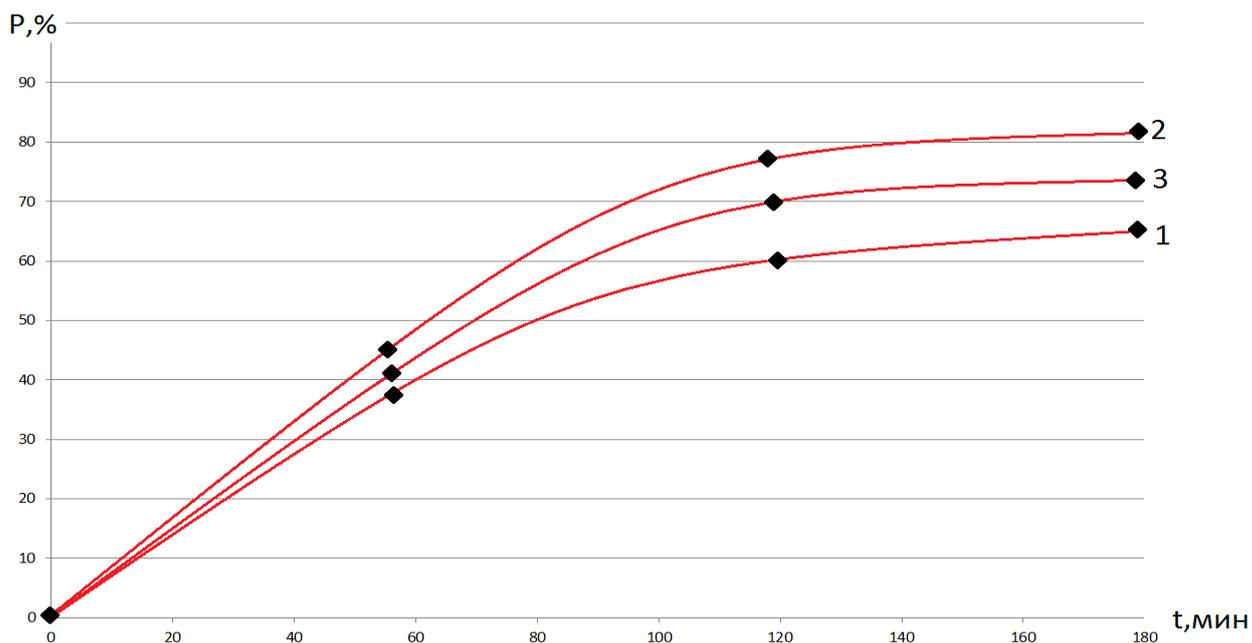
Акрил кислотасининг-1-хлорметил-2-пиридин-1-этил эфирини ҳосил бўлиш унумига катализатор концентрациясининг таъсири ўрганилди (7,8,9,10-расм).



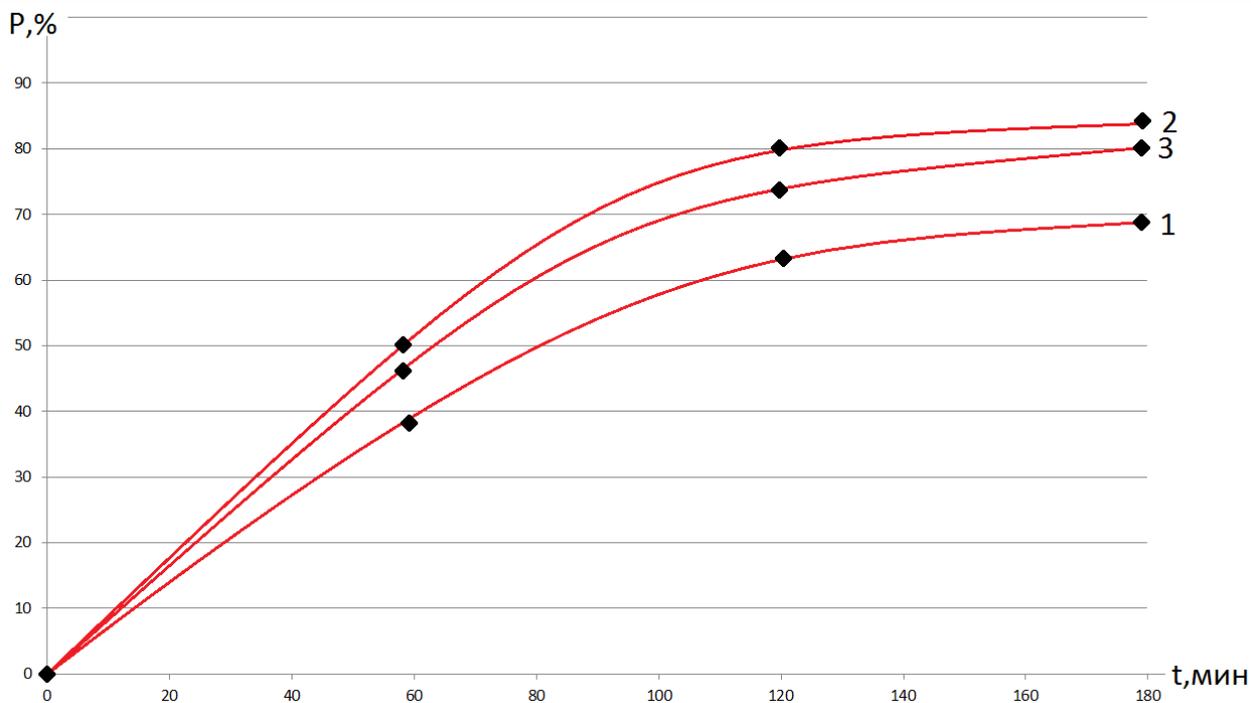
7-расм. Акрил кислотасининг-1-хлорметил-2-пиридин-1-этил эфирини
 ҳосил бўлиш унумига катализатор концентрациясининг таъсири, %:
 1-5; 2-10; 3-15, T=50 °C



8-расм. Акрил кислотасининг-1-хлорметил-2-пиридин-1-этил эфирини хосил булиш унумига катализатор концентрациясининг таъсири, %: 1-5; 2-10; 3-15, T=60 °C



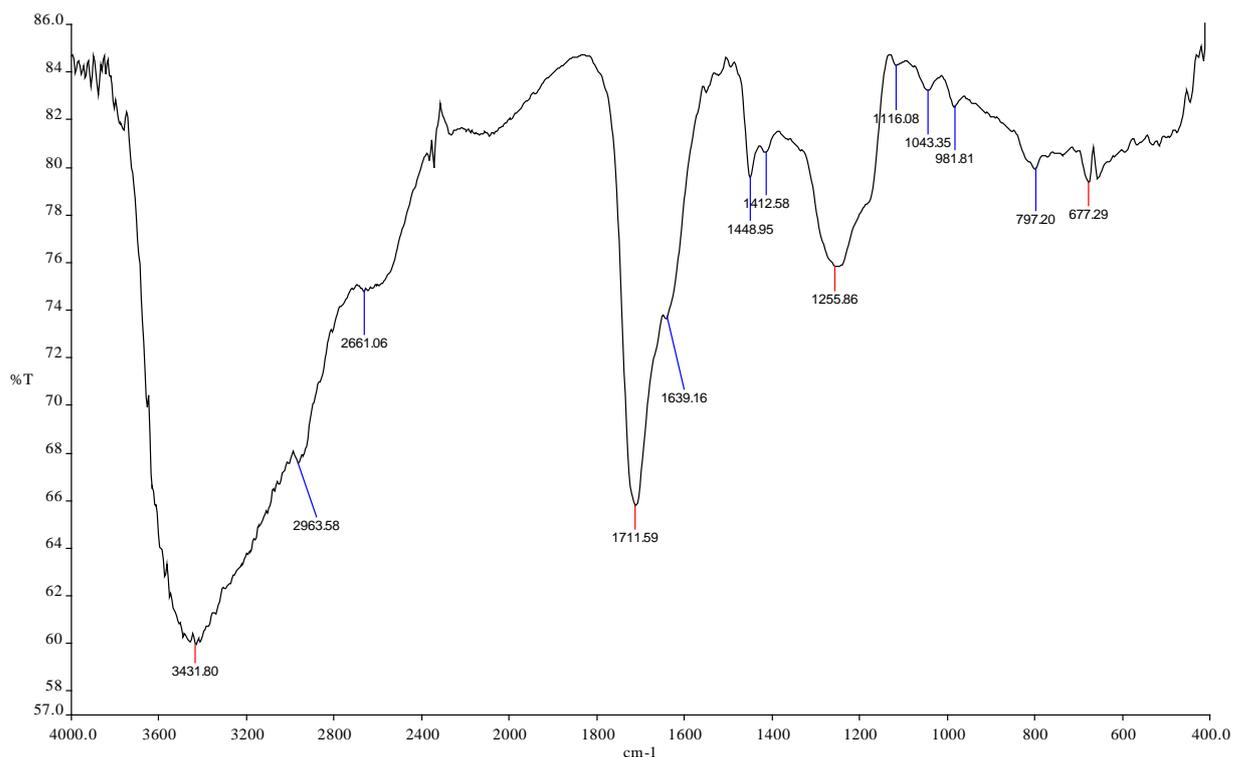
9-расм. Акрил кислотасининг-1-хлорметил-2-пиридин-1-этил эфирини хосил булиш унумига катализатор концентрациясининг таъсири, %: 1-5; 2-10; 3-15, T=65 °C



10-расм. Акрил кислотасининг-1-хлорметил-2-пипиридин-1-этил эфирини ҳосил булиш унумига катализатор концентрациясининг таъсири, %: 1-5; 2-10; 3-15, $T=70^{\circ}\text{C}$

1-хлоро-3-пипиридин-пропон-2-олга H_2SO_4 катализатори иштирокида акрил кислотаси таъсир эттириш реакциясини турли шароитларда ўрганиш натижасида жараённинг муқобил шароитлари аниқланди. Синтез қилиб олинган акрил кислотасининг-1-хлорметил-2-пипиридин-1-этил эфири ИҚ- натижалари асосида тасдиқланди.

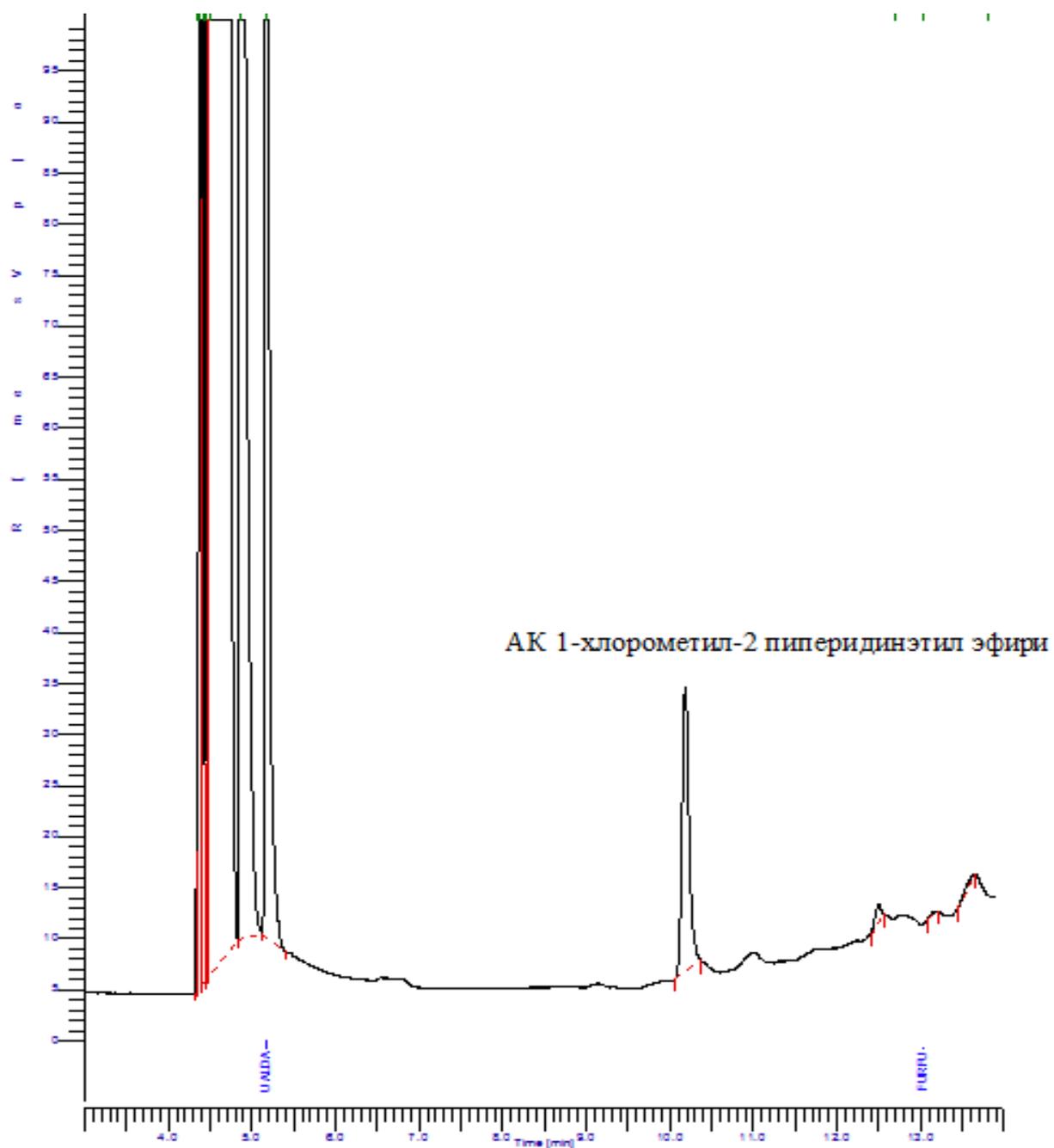
Акрил кислотасининг-1-хлорметил-2-пипиридин-1-этил эфири ИҚ- спектрида қуйидаги ютилиш чизиқлари намоён бўлди: функционал гуруҳлар тебраниш соҳаси бўлган 1711cm^{-1} соҳада мураккаб эфир боғининг $\text{C}=\text{O}$ гуруҳига тегишли кучли тебраниш частоталари кузатилди, 1639cm^{-1} да $\text{C}=\text{C}$ винил гуруҳига тегишли бўлган боғнинг валент тебранишлари, $1043\text{-}1116\text{cm}^{-1}$ да $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ гуруҳининг валент тебранишлари, 2963cm^{-1} метилен гуруҳининг систематик ва ассиметрик тебранишлари кузатилади. Спектрнинг 2661cm^{-1} ораликдаги соҳасида метил ($-\text{CH}_3$), метилен ($-\text{CH}_2$) гуруҳларининг валент тебранишлари туфайли юзага келган ютилиш частоталари, 3431cm^{-1} соҳада эса $\text{C}-\text{N}$ гуруҳига тегишли валент тебранишларини жойлашганлигини кузатиш мумкин.



11-расм. Акрил кислотанинг 1-хлорметил-3-пиперидин этил эфирининг ИҚ-спектри.

Тозалаб олинган бирикмани газ-хроматография (ГХ) усули асосида текширилди. 12-расмда акрил кислотанинг 1-хлорометил-3-пиперидин этил эфирини ГХ усулида текширилгандаги олинган натижаси келтирилган.

Хроматограммадан натижаларидан келиб чиқиб шуни айтиш мумкинки олинган бирикма тоза модда эканлиги аниқланди. Синтез қилиб олинган бирикмамиз аралашмалардан холи ҳолда ажралиб чиқди.

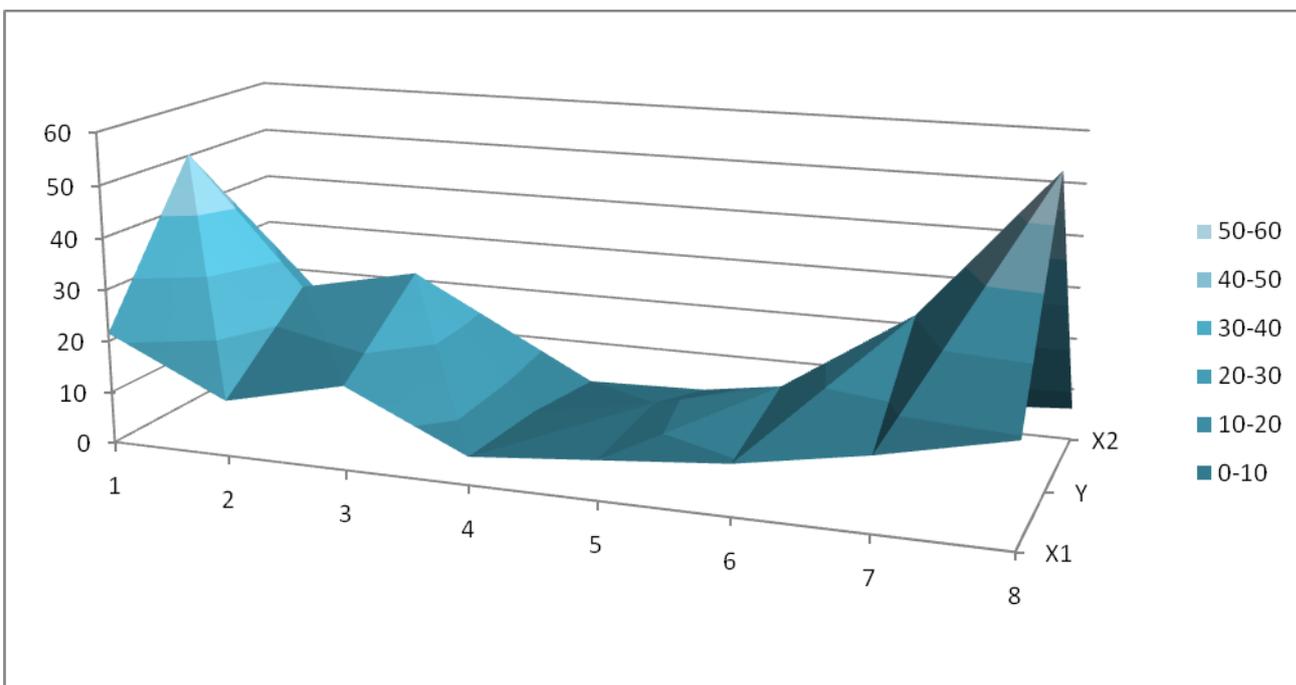


12-рaсм. Акрил кислотанинг 1-хлорометил-3-пиперидин этил эфирининг хроматограммaси.

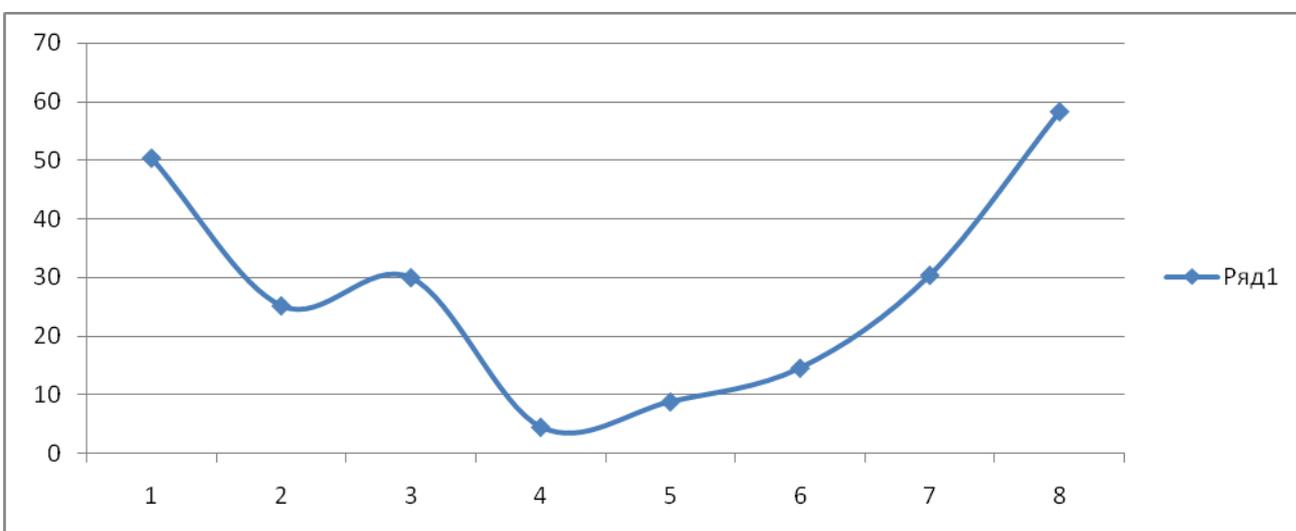
3.3. 1-хлоро-3-пиридин-пропан-2-ол акрил кислотаси билан ўзаро реакциясини математик моделлаштириш

Тажриба натижаларини таҳлил қилишда, синтез қилинган маҳсулот унумига ёки реакция тезлигига турли хил омилларнинг биргаликдаги таъсирини аниқлашда реагентларнинг кванто-кимёвий курсаткичларидан ташқари жараённинг математик моделлаштириш ҳам муҳим ўрин тутди.

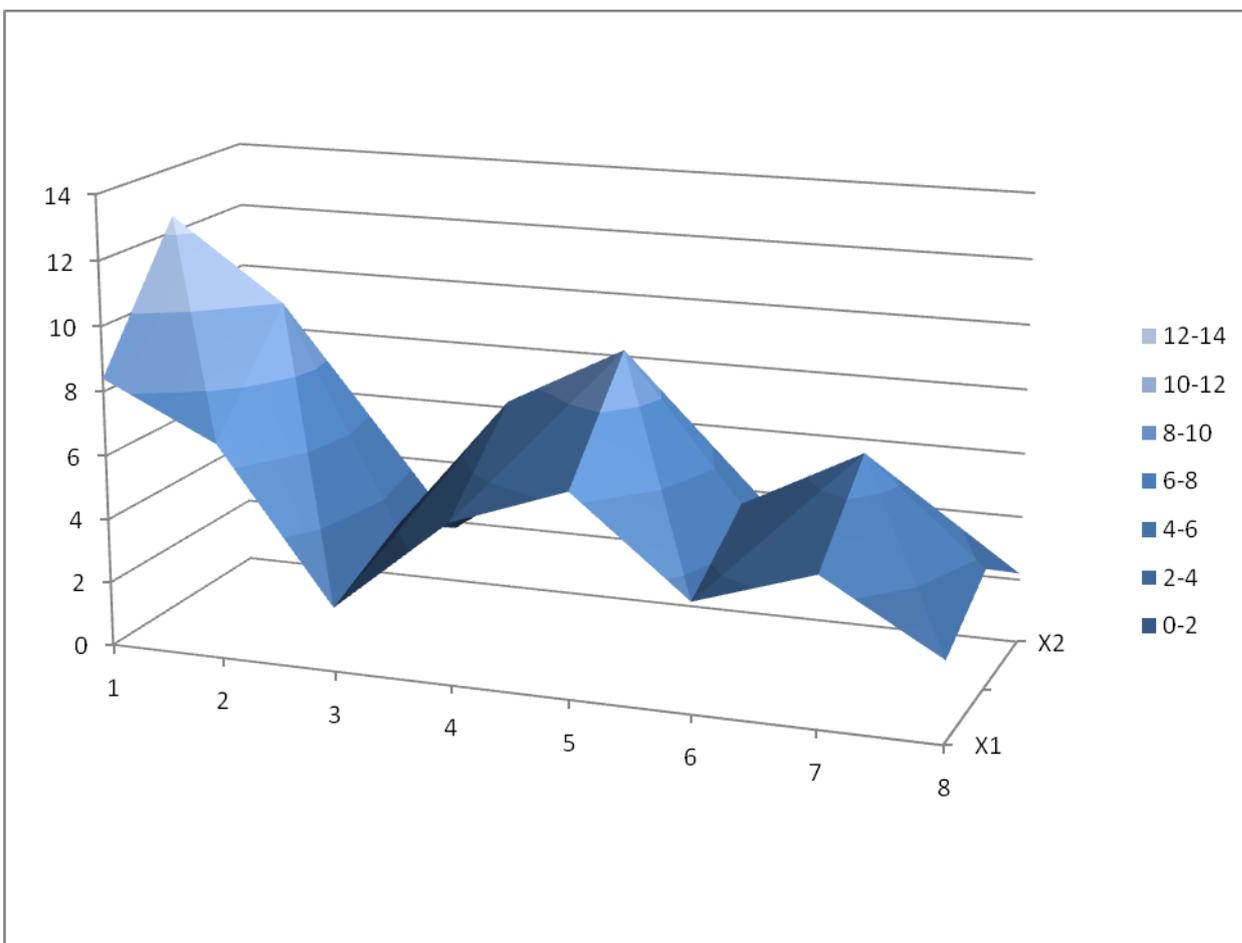
1-хлоро-3-пиридин-пропан-2ол ни H_2SO_4 катализатор иштирокида акрил кислотаси билан ўзаро реакциясини жараёни мурраккаб реакция ҳисобланади, бунда катализатор табиати ва миқдори, ҳарорат, эритувчи табиати, системанинг асослилик хусусияти, реакциянинг бориш тезлиги, эрувчанлиги ва бошқа омиллар реакция тезлиги ва маҳсулот унумига бир пайтда турлича таъсир қилади. Ушбу ҳолатларни оптималлаштириш мақсадида 1-хлоро-3-пиридин-пропан-2ол ни H_2SO_4 катализатор иштирокида акрил кислотаси билан ўзаро реакциясини лаборатория шароитида олинган тажриба натижалари СТАТ дастури ёрдамида математик моделлаштириш. Бунда мақсадли функция сифатида акрил кислотасининг-1-хлорометил-2-пиридин-этил эфири ҳосил бўлиш унуми ва реакция тезлиги олинади. Ишчи функцияси сифатида эса ҳарорат ва реакция давомийлиги танланди. Қуйидаги 13-16 расмларда акрил кислотасининг 1-хлорометил-2-пиридин-этил эфири унумига ҳарорат ва реакция давомийлиги синергетик таъсирини уч ўлчамли фазовий иконограммаси келтирилган. Бунда таъсир қилувчи омилларнинг ўрганилган интервалида ҳоҳлаган нуқтада маҳсулот унумини аниқлаш мумкин бўлади. Бу эса ўлчамлар сонини камайитиришга ва мақсад функциясига нисбатан оптимал шароитини топишга имкон беради.



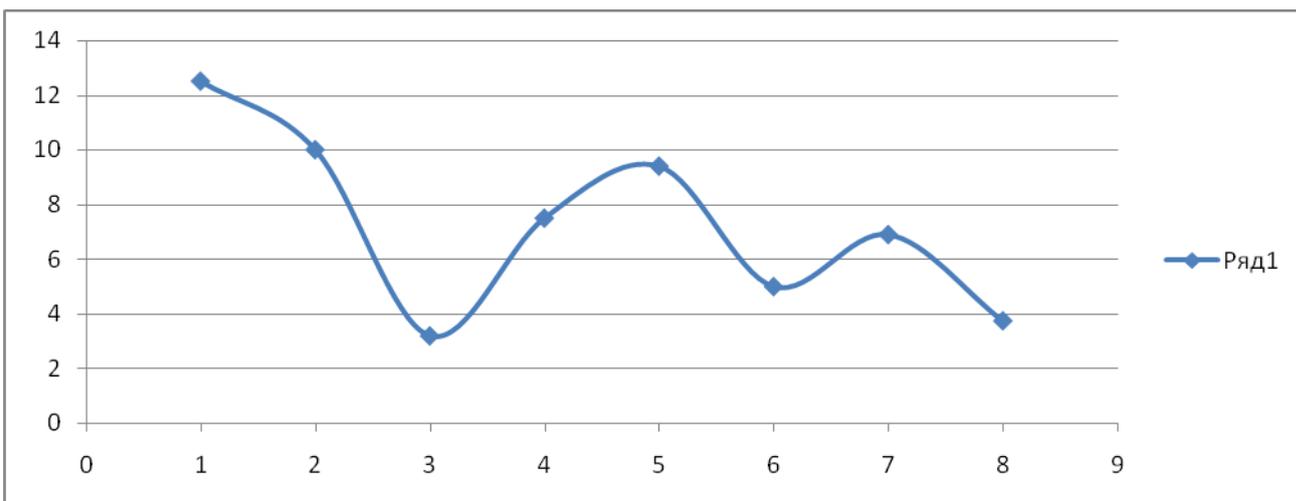
13-расм. 1-хлоро-3-пиридин-пропан-2-ол ни H_2SO_4 катализатор иштирокида акрил кислотаси билан ўзаро реакциясини ҳарорат ва реакция давомийлиги синергетик таъсирини уч ўлчамли фазовий иконограммаси



14-расм. 1-хлоро-3-пиридин-пропан-2-ол ни H_2SO_4 катализатор иштирокида акрил кислотаси билан ўзаро реакциясини ҳарорат ва реакция давомийлиги синергетик таъсирининг графиги.



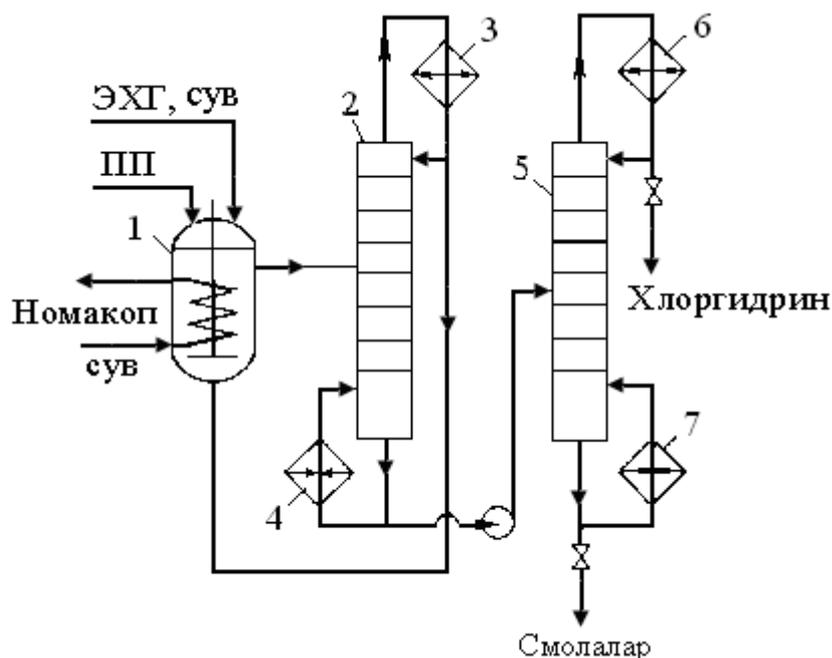
15-расм. Акрил кислотасининг 1-хлорометил-2-пиридиин-этил эфири унумига ҳарорат ва реакция давомийлиги синергетик таъсирини уч ўлчамли фазовий иконограммаси



16-расм. Акрил кислотасининг 1-хлорометил-2-пиридиин-этил эфири унумига ҳарорат ва реакция давомийлиги синергетик таъсирини графиги

3.4 1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-олни олиниш технологияси

3.1 параграфда пиперидин билан эпихлоргидринни ўзаро бириктиш реакциясини паст хароратда ўрганиш бўйича олинган натижалар изох қилинган эди. Ушбу бўлимда олинган натижалар асосида 1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-олни узлуксиз равишда олишнинг технологик схемаси чизилди (17-рқасм).



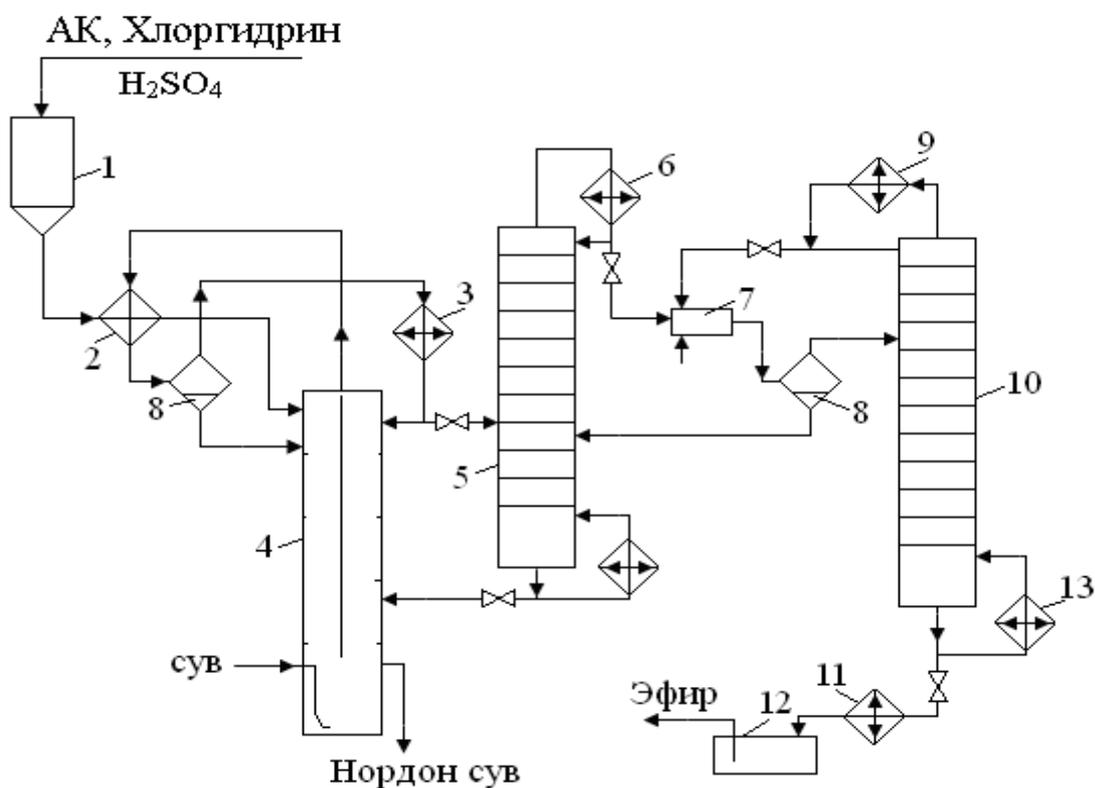
17-расм. 1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-ол олишнинг принципиал технологик схемаси: 1–аралаштиргичли реактор; 2 – хайдаш кубии; 3– конденсатор- дефлегматорлар; 4,7-иссиқлик алмаштиргич, 5– ректификация колонналари.

Пиперидин ва эпихлоргидрин 1,0:1,0 мол нисбатда уларни массасига нисбатан 40% миқдорда дистилланган сув узлуксиз равишда 1–аралаштиргичли реакторга юборилади. Реакцияни паст хароратда олиб борилиши сабабли, аралаштиргичга совутиш трубалари ва аралаштирувчи мослама уланади, реакция $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ хароратда 12 соат давомида олиб борилади. Ҳосил бўлаган реакция аралашмаси реакторнинг ён томондан 2–хайдаш кубига келиб тушади, у ерда 1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-олни сув билан азеотроп аралашмаси ва реакцияга киришмаган эпихлоргидрин ҳайдалади ва кубдан чиқарилади.

2-куб суюқлиги 5-ректификация колоннада ректификацияланади ва юқоридаги тоза маҳсулот 1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-ол 6-конденсатор-дефлагматорда конденсацияланади ва ажратиб олинади. Колонна кубида ҳосил бўлган смола ва олигомерлар ёқиш учун юборилади.

3.4.1 Акрил кислотасининг 1-хлор,метил-2-пиперидин-этил эфирини олиниш технологик схемаси

Акрил кислотасининг 1-хлор,метил-2-пиперидин-этил эфирини узлуксиз равишда олишнинг технологик схемаси билан танишамиз (18-расм).



18-расм. Узлуксиз усул билан акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирини олиш технологияси: 1-бак; 2-иссиқлик алмаштиргич; 3-конденсатор; 4-эфиризатор; 5,10-ректификация колонналари; 6,9-конденсатор-дефлегматорлар; 7-аралаштиргич; 8-сеператор; 11-совутгич; 12-йиғгич; 13-қайнатгич.

1-бакдан акрил кислота, 1-хлоро-3-пиридин-пропон-2-ол, катализатор сульфат кислотадан иборат реагентлар аралашмаси 2-чи иситгичда иситилгандан сўнг 4-эферизаторнинг юқори қисмига юборилади. Колоннани сув билан иситиш натижасида ҳосил бўлган эфир маҳсулоти 1-хлоро-3-пиридин-пропон-2-ол ва сув буғлари билан биргаликда колоннадан ҳайдалади, тарелкалардан пастга ҳаракат қилаётган суюқлик эса сув билан тўйинади. Реакция массасини эфиризаторда бўлиш вақтини ва хом-ашё реагентлар шундай нисбатда олиш керакки, бунда куб суюқлиги таркибида оз миқдорда реакцияга киришмаган сирка кислота (H_2SO_4 ҳам) бўлиши керак. Бу суюқликни кубдан ташқарига чиқарилади ва нейтраллангандан сўнг канализацияга юборилади. Реакторнинг тепа томонидан чиқаётган компонентлар буғи таркибида хлоргидрин ва эфирдан иборат. Бу газлар совутиш ва конденсацияланиш учун дастлаб 2-иссиқлик-алмаштиргичга келади, у ерда исигандан сўнг 3-конденсаторга юборилади, 2-аппаратдаги конденсат ва 3-аппаратдаги конденсатнинг бир қисмини 4-реакторнинг тепа томонига юборилади. Қолган қисми 5-ректификация колоннасига келади, у ерда азеотроп аралашма сувли спиртдан ажратилади. 5-колонна кубини 13-қайнатгич ёрдамида иситилади, 6-аппаратда эса флегма ҳосил қилинади, унинг бир қисми суғориш учун ишлатилади. 5-колонна суюқлиги хлоргидрин ва сувдан иборат. У колоннадан чиқарилади ва 4-эферизаторнинг пастки тарелкаларига келиб тушади, шу билан колоннанинг пастки қисми керакли миқдордаги хлоргидрин билан таъминланади.

5-колоннадан келадиган буғлар 6-аппаратда конденсацияланади, ҳосил бўлган конденсатнинг бир қисми у ердан суғоришга, қолган қисми эса 7-аралаштиргичга келади ва тенг миқдордаги сув билан аралаштирилади.

Ҳосил бўлган эмульсия 8-сеператорда ажратилади, иккита қатлам ҳосил бўлади, юқори қисми эфир ва унда эриган хлоргидрин, сувдан иборат, пастки қисми эса хлоргидрин ва эфирнинг сувли эритмасидан иборат. Пастки қисмини 5-колоннанинг ўрта томонидаги тарелкаларга юборилади.

8-сеператордаги акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирини сув ва хлоргидриндан тозалаш учун юборилади. Бу жараён 10-ректификация колоннада олиб борилади, бунда эфир, хлоргидрин ва сувдан иборат азеотроп аралашма бир-бирдан ҳайдаш орқали ажратилади. Аралашманинг бир қисми 9-конденсатордан ўтгандан сўнг 10-колоннани суғориш учун юборилади, қолган қисми эса 7-аралаштиргичга қайтарилади. Акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирини 10-колонна кубидан совутиш учун 11-совутгичга юборилади, у ердан эса 12-йиғгичда йиғилади.

3.5. Акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирини қишлоқ хўжалигида ўсимликларни ўстирувчи регулятор сифатида қўлланилиши

Пиперидин қатори ҳосилалари муҳим табиий моддалар таркибига киради. Пиперидин ҳосилаларининг айримлари медицинада оғриқни қолдирувчи ва тинчлантирувчи синтетик доривор воситалар, органик синтезда оралик маҳсулотлар, кимёвий ва биокимёвий коррозияга қарши ингибиторлар, радиотехникада юқори сифатли ярим ўтказгичлар сифатида, шунингдек ҳароратга чидамли моддалар сифатида қўлланилса, яна айримлари қишлоқ хўжалигида биологик фаол модда сифатида ишлатилади. Шу сабабли биз ҳам юқорида синтез қилинган акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирини дуккакли ўсимликларни ўстирувчи восита сифатида қўллаш бўйича тажриба ишлари олиб бордик.

Биз турли тажрибалар натижасида синтез қилиб олган акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирини ловиянинг ўсиши ва ривожланишига таъсир қилишини бир нечта тажрибалар давомида ўргандик.

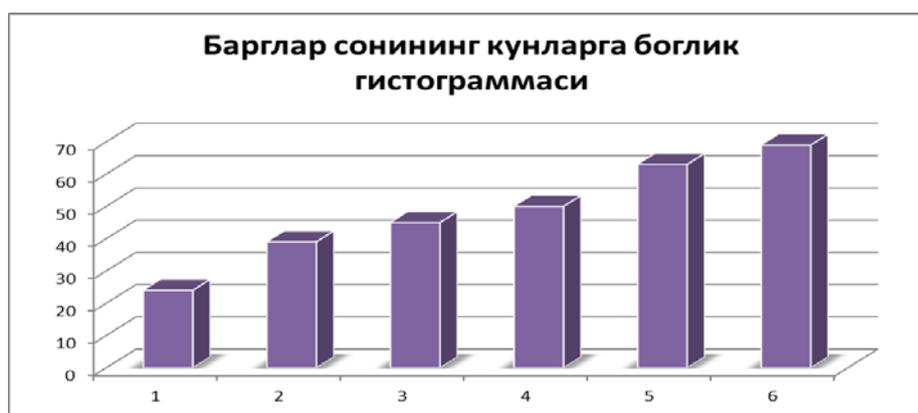
Қуйидаги 6-жадвалда синтез қилиб олган акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирини ловия ўсимлигининг ўсиш ва ривожланишига этган таъсири келтириб ўтилган.

6-жадвал

Синтез қилинган акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирини ловия ўсимлигининг фенологик фазага таъсир қилиш муддати

№	Тажриба вариантлари	Фенологик фаза		
		Буйи	Барги	Кун
1	Контрол	19 см	12 та	15
2	Модданинг 5%ли эритмаси	28 см	19 та	15
3	Модданинг 10%ли эритмаси	35 см	25 та	15
4	10% ли биогумус эритмаси	41 см	29 та	15
5	Модданинг 5% ли эритмаси биогумус билан аралашмаси	48 см	37 та	15
6	Модданинг 10%ли эритмаси биогумус билан аралашмаси	54 см	43 та	15

6-жадвал натижалари шуни кўрсатдики, юқоридаги синтез қилиб олинган акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфири дуккакли ўсимликлар вакили ҳисобланган ловия ўсимлигининг ўсиши ва ривожланишига ижобий таъсир кўрсатар экан. Акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирининг 5% ли ва 10% ли эритмалари контрол сифатида олинган намунага нисбатан баргини кўпайиши ва поясини ўсишига яхши таъсир кўсатишини кўриш мумкин. Қишлоқ хўжалигида минерал ўғитлар мажмуаси сифатида кенг қўлланиладиган биогумус эритмаси билан синтез қилиб олган акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирини аралашмаси эса биогумусни соф ҳолдаги эритмасига нисбатан ижобий натижага эришилди. Энг оптимал шароит эса 10% акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирини эритмасини биогумус билан аралашмаси эканлиги аниқланди. Юқоридаги натижалар асосида қуйидаги барглар сонининг кунларга боғлиқлигини ифодаловчи гистограммаси келиб чиқади (19-расм).



19-расм. Ловия ўсимлиги барглари сонини вақт давомида кўпайишини ифодаловчи гистограмма

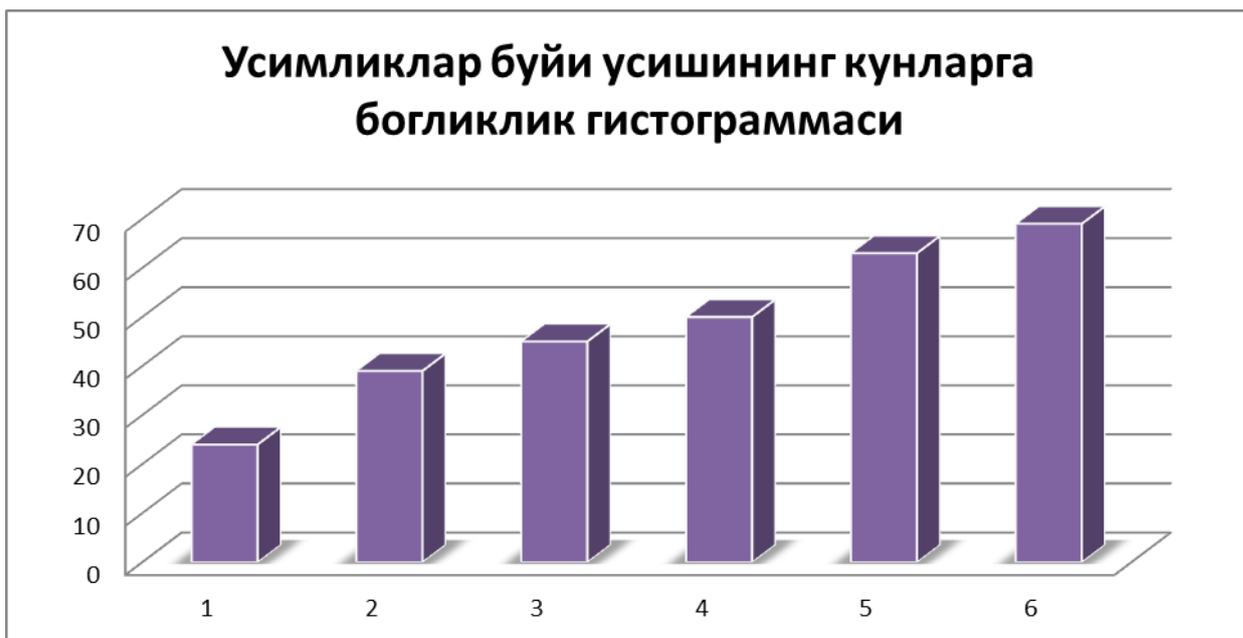
19-расмдаги гистограммадан кўриниб турибдики, ловиянинг барглр сони кунлар сонига пропорционал равишда кўпаяр экан.

Кейинги тажрибада ловия ўсимлиги бўйини 20 кун мобайнида ўсиши устида ишлар олиб борилди (7-жадвал). Бунда олтига синов тажрибалари ўтказилди: контрол, модданинг 5%-ли эритмаси, модданинг 10%-ли эритмаси, биогурус эритмаси, модданинг 5%-ли эритмаси ва биогурус эритмаси аралашмаси, модданинг 10%-ли эритмаси ва биогурус эритмаси аралашмаси билан ловия ўсимлигига ишлов берилди.

7-жадвал

Акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирини ловия ўсимлиги бўйини ўсишига таъсири

№	Тажриба вариантлари Номи	Бўй ўсиш кўрсаткичи Кунлар			
		8	10	15	20
1	Контрол	10	13	19	24
2	Модданинг 5%-ли эритмаси	20	23	28	39
3	Модданинг 10%-ли эритмаси	24	29	35	45
4	Биогурус эритмаси	28	31	41	50
5	Модданинг 5%-ли эритмаси ва биогурус эритмаси аралашмаси	29	35	48	63
6	Модданинг 10%-ли эритмаси ва биогурус эритмаси аралашмаси	30	38	54	69



20-расм

Ловия ўсимлигининг бўй ўсиш кўрсаткичларини кунлар мобайнида ўзгариб
бориш гистограммаси

7-жадвал ва 20-расмдан ловия ўсимлигини 20 кун мобайнида контролга
нисбатан 5-намуна 62%, 6-намуна эса 78%-га ўсганини кўрамиз.

ХУЛОСА

1. Пипиридин билан эпихлоргидринни ўзаро бирикиш реакцияси натижасида 1-хлор-3-пипиридин-пропан-2-ол ҳосил бўлиши паст хароратда ўрганилди. Жараёни боришига харорат, дастлабки моддалар миқдори ва реакция давомийлиги ўрганилди ва оптимал шарт-шароит аниқланди ва 1-хлор-3-пипиридин-пропан-2-олнинг ҳосил бўлиш реакция харорати -5°C , реакция давомийлиги 12 соат эканлиги аниқланди.
2. 1-хлор-3-пипиридин-пропан-2-олни ни H_2SO_4 катализатор иштирокида акрил кислотаси билан ўзаро реакциясини ўрганилди ва муқобил шароити ўрганилди. Акрил кислотасининг 1-хлорометил-2-пипиридин-этил эфирини ҳосил бўлиш реакция харорати 70°C , реакция давомийлиги 3 соат ва катализатор H_2SO_4 миқдори реакция аралашмага нисбатан 10% бўлганда энг яхши натижага эришилиши кузатилди.
3. Синтез қилинган 1-хлор-3-пипиридин-пропан-2-ол ва акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пипиридин-этил эфирини тозаллиги ГХ усули ёрдамида аниқланди, структураси ИҚ-спектроскопик усул ёрдамида ўрганилди.
4. Синтез қилинган акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пипиридин-этил эфири ловия ўсимлигининг ўсиши ва ривожланишини тезлаштирувчи регулятор модда сифатида қўллаб кўрилди. Бунда акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пипиридин-этил эфирининг 10% ли эритмаси билан қишлоқ хўжалигида қўлланиладиган биогумус биргаликда қўлланилганда ловия поясининг ўсиши 78%-га тезлашиши кузатилди. Демак, акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пипиридин-этил эфирини қишлоқ хўжалигида ўсимликларни ўсиши ва ривожланишини тезлаштирувчи модда сифатида қўллаш мумкин экан.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Мирзиёев Ш.М. Асосий мақсадимиз – мамлакатимизни янада тараққий эттириш ва халқимиз фаровонлигини юксалтиришдир //Ўзбекистон адабиёти ва санъати газетаси, 2017. 28 апрел. -№18 (4417). –1,2 б.

2. Афанасьев Е.Н. Синтез карбоксамидных производных 1-[3-(арил-окси(тио))-пиразин-2-ил] пиперидин-4-карбоновых кислот //Известия Тульского государственного университета. Естественные науки, 2008. –Выпуск 2. –С.177-185.

3. Г.Г. Абашев, А.Ю. Бушуева, К.Ю. Лебедев, Е.В. Шкляева. Бис(1,3-дитиол-2-халькогены) и тетратиафульвалены для синтеза мостиковых тетратиафульвален-содержащих структур //ЖорХ, 2007. –Т. 43. –№ 1. –С. 129-141.

4. Шевердов В.П., Ершов О.В., Насакин О.Е., Чернушкин А.Н., Тафеенко В.А., Булкин В.В. Взаимодействие тетрацианоэтилена с 1,2-циклогександионом и бис(циклогексанон-2-ил)метаном //ЖорХ, 2001. –Т.37. –Вып.2. –С.304-305.

5. Шевердов В.П. Синтез и биологическая активность карбо- и гетероциклов на основе тетрацианоэтилена. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук. Пермь, 2009. –С.30.

6. Власова Л.И., Байбулатова Н.З., Лобов А.Н., Докичев В.А., Томилов Ю.В. Синтез производных скопинового эфира 2-фенил-3-аминопропионовой кислоты //Изв. АН, Сер. хим., 2006. –№11. –С.2046-2047.

7. Шакиров Р.Р., Власова Л.И., Ханнанов Б.В., Латыпова Д.Р., Сагитдинова Х.Ф., Байбулатова Н.З. Синтез азотистых гетероциклов //Тез.докл. молодёжной конф. по органической химии “Современные тенденции органической химии”. Санкт-Петербург, 2004. –С.158-159.

8. И.Ю. Жукова, И.Н. Тягливая, В.П. Кашпарова, И.Б. Ильчибаева.

Синтез хинонов на основе пространственно-затрудненных фенолов и исследование их стабилизирующей активности // Естественные науки, 2014. № 1. –С. 80-84.

9. Патент РФ на изобретение № 2194702, 2000. Опубликовано: 20.12.2002. Робертс Эдвард, Плобек Никлас, Валестедт Клаес. Производные пиперазина или пиперидина и фармацевтическая композиция.

10. ЛеТуан Ань. Синтез, строение и свойства 4-арил-3-арилгидроксиметил-γ-пиперидолов,[1,3,2]диокса(оксаза)боринино пиперидинов и бис[бензо]азакраунофанов с γ-пиперидиновым фрагментом. Диссертации кандидат химических наук ЛеТуан Ань Год: 2007. –С.160.

11. В. Г. Граник. Лекарства. Вузовская книга. Москва, 2001.

12. Р. С. Вартанян, Синтез основных лекарственных средств, МИА, Москва, 2005.

13. А.Т.Солдатенков, Н.М.Колядина. И.В.Шендрик. Химические средства защиты, лечения и регулирования роста растений и животных //Основы органической химии, Химия, Москва, 2003.

16.М. Д. Машковский. Лекарственные средства. Том 1, Новая Волна. Москва, 2000.

17.Энциклопедия лекарств. РЛС - 2004 - 2007, Москва, 2004-2007.

18. Г.С.Ахметова Синтез и фармакологическая активность некоторых сложных эфиров кетоксима n-замещенного пиперидин-4-она ао //Известия Томского политехнического университета, 2010. –Т.317. –№ 3. –С.144-146.

19.Машковский М.Д. Лекарственные средства. Издание шестнадцатое. – М.: Изд-ль Умеренков, 2012. – С.557-565.

20. Рабинович С.А. Клинико-фармакологическое обоснование местноанестезирующих средств в стоматологии //Клиническая стоматология. –№1. – С.58-62.

21.Пралиев К.Д. С- и N-замещенные моно- и бициклические пиперидины: синтез, стереохимия, превращения и свойства. Новые

синтетические анальгетики и анестетики //Мат-лы Междунар. конф. «Азотистые гетероциклы и алкалоиды». – М.: – С.130-138.

22. Пралиев К.Д., Пичхадзе Г.М., Кадырова Д.М., Насырова С.Р. и др. Итоги и перспективы фармакологического изучения производных пиперидина в качестве мембраностабилизирующих средств // Вестник. —№1. –С.251-255.

23. Насырова С.Р., Имашова Ш.О. Изыскание новых местно анестезирующих средств среди вновь синтезированных производных пиперидина //Сб. тезисов респуб. науч. конф., посвящ. 50-летию Западно-Казахстанской государственной медицинской академии им. М. Оспанова. – Актобе, 2007. –С.25.

24. Жукова И.Ю., Тягливая И.Н., Кашпарова В.П., Ильчибаева И.Б. Синтез хинонов на основе пространственно-затрудненных фенолов и исследование их стабилизирующей активности //Изв. Вузов. Сев. Кавк регион. Естеств.н., 2014 –№1 –С.80-83.

25. Мадаиах М., Прашантх М.К., Реванасиддаппа Х.Д. Новый синтез 4,4-дифторпиперидо[4,3-б]индолесвиаинтра молесулар. Хескреастион. Тетрахедрон Летт., 2013. –54, №11. –С.1424-1427.

26. Патент № 2503662, 2014. Паттерсон Лори Джин, Рапта Мирослав, Чао Роберт. Кристаллическая форма 4-[2-(2-фторфеноксиметил) фенил]пипе-ридинового соединения.

27. Е.В. Семенычев, М.К. Корсаков, М.В. Дорогов, М.В. Блюмина, О.А. Ясинский. Синтез новых производных изоксазола на основе реакции переаминирования и изучениеее кинетических особенностей //Ярославский педагогический вестник – 2010 – № 4 – Том III (Естественные науки), 2010. –С.121-127.

28. Мороженко Ю.В., Солодухин А.А. Материалы Всероссийской науч.-техн. конф. «Лекарственные средства и пищевые добавки на основе растительного сырья». –Бийск: БТИ АлтГТУ, 2001. –С.100-105.

29. Крюкова Е.В. Разработка синтеза ациклических нуклеозидов – предшественников противогрибковых и противовирусных субстанций //Ползуновский альманах, 2009. –№2.–С.31-34.

30. Семенов Б.Б., Юровская М.А. Препаративная химия граминов. Москва, 2005. –С.60-61.

31. Хомишин Д.В., Петрушкина Е.А., Калинин В.Н. «Цеолиты как компоненты композитных каталитических систем в Рд-катализируемой теломеризации изопрена с аминами. Международный форум по нанотехнологиям, 2008. Сборник тезисов докладов участников Международного конкурса научных работ молодых ученых в области нанотехнологий. –С.290-291.

32. Е.А. Петрушкина, Д.В. Хомишин, Н.Е. Мысова, А.В. Орлинков, В.Н. Калинин, А.Б. Пономарев, И.А. Годовиков, Я.В. Зубавичус, А.А. Велигжанин. Синтез 2–бутилдека-4,9-диеновой и 2-бутил-4,9-диметилдека-4,9-диеновой кислот – структурных аналогов цигерола //Вестник Московского Университета. Химия 2007.–Том 48, № 5. –С.337-341.

33. Khomishin D. V., Petrushkina E. A., Mysova N. E., Orlinkov A. V., Zubavichus Ya. V., Veligzhanin A. A. Regioselectivity control in the palladium-catalyzed telomerization of isoprene with piperidine by zeolites // Book of Abstracts of The 16th European Symposium on Organic Chemistry. Prague. Czech Republic. 12-16th July 2009. –P. 1.246

34. Khomishin D. V., Brylev V. A., Mysova N. E., Petrushkina E. A. Synthesis of terpenylmalonates by allylic alkylation, catalyzed by phosphine free Pd catalyst //43rd IUPAC World Chemistry Congress. San Juan. Puerto Rico. 27 July – 7 August. 2011. 1297.

35. Говди А.И. Синтез первых представителей амидов бетулоновой кислоты с тройными связями, их модификация и изучение биологической активности. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. Новосибирск, 2012. –С.7-8.

36. Vasilevsky S.F., Govdi A.I., Tolstikov G.A. Click Chemistry is Convenient Tool for Preparing of Biological Active New Bioconjugates- Betulonic acid – Heterocycles //BITs 2nd Annual International Conference of medicem (ICM-2011). –Beijing China, 2011. –P.147.

37. Vasilevsky S.F., Govdi A.I., Tolstikova T.G., Tolstikov G.A. Synthesis and Pharmacological Properties of New Family of the Betulonic acid - Acetylene Bioconjugates. // II International Symposium on Drug Discovery. – Araraquara, San Paulo, 2011. – P.45.

38. Латыпова Д.Р., Гарафутдинов А.Р., Байбулатова Н.З., Нигматуллина Р.Г., Кантор Е.А. Синтез 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов, содержащих аминокислотный фрагмент. //Тезисы докладов ВИ Всероссийского научного семинара и молодёжной научной школы «Химия и медицина». - Уфа. - 2007. – С.182-183.23

39. Латыпова Д.Р., Власова Л.И., Байбулатова Н.З., Лобов А.Н., Спирихин Л.В., Докичев В.А. Синтез неприродных аминокислот, содержащих 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановый фрагмент //Химия гетероцикл. Соединений, 2008. –№8. –С.1236-1245.

40. Шакиров Р.Р., Власова Л.И., Ханнанов Б.В., Латыпова Д.Р., Сагитдинова Х.Ф., Байбулатова Н.З. Синтез азотистых гетероциклов //Тезисы докладов Молодёжной конференции по органической химии “Современные тенденции органической химии”. Санкт-Петербург, 2004. –С.158-159.

41. Латыпова Д. Р., Синтез азотистых гетероциклов, содержащих аминокислотный фрагмент. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. Уфа, 2009. –С.18.

42. Шарунов В.С. Синтезы 4-алкилфталонитрилов и производных на их основе. Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата химических наук. Ярославль, 2011. – С.11-12.

43. Тран Тхан Тун. Синтез и физико-химические исследования комплексных соединений бромида меди (II) с азотсодержащими гетероциклическими основаниями. Диссертация, 2007. –167 с.

44. Гришина Г.В., Веселов И.С., Даванков В.А., Ильин М.М., Зефирова Н.С. Получение энантиомерно чистого (–)-(3*R*,4*S*)-1-бензил-3,4-эпоксипиперидина и обогащенного (–)- (3*R*)-1-бензил-3-гидрокси-1,2,3,6-тетрагидропиперидина кинетическим расщеплением (±)-1- бензил-3,4-эпоксипиперидина под действием хиральных амидов лития //ЖОрХ, 2008, 44. –С. 287-291.

45. Grishina G.V., I.S. Veselov, Y.V. Nelyubina, A.N. Surovaya, N. S. Zefirov. Optical pure trans-1-benzyl-4-aminopiperidin-3-ols. Synthesis and absolute configuration. *Arkivoc*, 2011. –С.107-117.

46. Кулаков И.В., Жамбеков З.М., Фазылов С.Д., Мулдахметов З.М. Синтез галоген замещенных производных нитроанилидов на основе морфолина и алкалоида цитизина //Известия НАН РК. Сер.хим., 2007. – №6. –С.52-55.

47. Фазылов С.Д., Нуркенов О.А., Жамбеков З.М., Мулдахметов М.З. Синтез и восстановление п-нитрозоанабазина //Химический журнал Казахстана, 2008. –№1. – С.141-143.

48. Балицкий С.Н., Кулаков И.В., Фазылов С.Д., Жамбеков З.М. Новые галоген замещенные производные нитроанилидов на основе морфолина и алкалоида цитизина //Вестник Череповецкого Гос.университета, 2008. –№3. – С.115-117.

49. Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Жаксибаева Ж.М., Берганаева Г.Е., Абдильданова А.А., Тогызбаева Н.А. Молекулярный дизайн бициклических пиперидинов. Всероссийская научная конференция "Современные проблемы органической химии", посвящённая 100-летию со дня рождения академика Н. Н. Ворожцова, 2007. Новосибирск, 2007 г. –С.33.

50. А.И.Сливкин, В.П.Садчикова. Функциональный анализ органических лекарственных веществ. – Воронеж: ВГУ, 2007. –426 с.

51. Рахимов А.И., С.А. Авдаев, И.Ю.Каменова. Реакция дифторкарбена с тиопиримидинами //Новые направления в химии гетероциклических соединений. Тез.докл.междунар.науч.-техн.конф., 2009.

Кисловодск, 2009. –С.418.

52. Сулейманов Т.А., Юсуф Озкай, Ч.Я.Шукюров. Синтез и биологическая активность производных 4-бензилпиперазин-1-дитиокарбаматов //Азербайджанский фармац. и фармакотерапевтический журн, 2014. –№ 2. –С.10-14.

53.Сулейманов Т.А., Юсуф Озкай, Ч.Я.Шукюров. Синтез и биологическаяактивность производных 1-дитиокарбамата с морфолин анилином //Азербайджанский фармац. и фармакотерапевтический журн., 2015. –№ 1. –С.1116.

54. Maria T. Cocco, Cenzo Congiu, Valentina Lilliu, Valentina Onnis. Synthesis of new N-(2 - (trifluoromethyl) pyridin-4-yl) anthranilic acid derivatives and their evaluation as anticancer agents //Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004. –Vol.14, Issue 23. – P.5787-5791.

55. О.Содиков, А.Каримжонов, Н.Исҳоқов. Органик кимёдан практикум, 1973. –29-34 б.

56. Das Biswanath, Venkataiah Bollu. Selective transesterification of aliphatic acids in the presence of aromatic acids using silica gel supported NaHSO₄ catalyst //Synthesis, 2000. –№12. –С.1671-1672.

57.Саинова Г.А., Толиспаев Е.Б., Жарменова М.Б. Поиск новых фармакологически активных веществ в ряду производных пиперидина //Фармацевтические науки, 2013. ПИ № ФС 77–51217.

58.Пралиев К.Д., Поплавская И.А. Направленный синтез новых фармакологически активных веществ в ряду производных 4-этинил-4-гидроксипиперидина //Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов. Матер. Междунар. конф. –М., 2001. –С. 484-489.

59. Пралиев К.Д. Лаборатория химии лекарственных веществ. Основные итоги фундаментальных и прикладных исследований (1991-2001) //Химия природных и синтетических биологически активных соединений: Труды Института химических наук. –Алматы, 2001. –Т.76. –С.4-15.

60. Пралиев К.Д., Ахметова Г.С. Синтез некоторых оксимов пиперидинового ряда //Известия НАН РК. Сер.хим., 2000. –№ 1. –С.96-101.
61. Баймурзина М.А., Поплавская И.А., Пралиев К.Д. Синтез оксимов и их производных на основе простых эфиров 1-(2-эток-сизтил)-4-ацетил-4-гидроксипиперидина // Известия НАН РК. Сер.хим. - 2003. - № 2. - С. 3-10.
62. Байбулатова, Наиля Зинуровна. Новые аспекты в синтезе азотсодержащих гетероциклов ряда пиперидина, гексагидропиримидина, 3-аза- и 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонанов. Автореферат диссертации доктора химических наук. Уфа, 2003. –341 с.
63. А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик, Основы органической химии лекарственных веществ, Химия, Москва (1-е изд.); Мир, Москва, 2003 (2-е изд.); Бином, Москва, 2007 (3-е изд.). –425 с.
64. Латыпова Д.Р., Гарафутдинов А.Р., Байбулатова Н.З., Докичев В.А. Синтез производных аминокислот не природного происхождения, содержащих 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанный фрагмент //Материалы X Молодежной конференции по органической химии. –Уфа, 2007. – С.204.
65. Патент RU № 226503. Москера Пестанья Рамон. С₂ «3-Замещенные 4(фенил-N-алкил)-пиперидины, фармацевтическая композиция на их основе и способы лечения», 2009. Оpub. 27.02.2009.
66. Батырбеков Е.О., Искаков Р.М., Ю В.К., Пралиев К.Д, Жубанов Б.А. Полимерные лекарственные формы местных анестетиков. Алматы, 2008. –С. 9-37.
67. TiwariGaurav. Cyclodextrins in delivery systems: Applications //TiwariGaurav, TiwariRuchi, RaiAwani K // J Pharm Bio Sci., 2010. –V. 2(2). –P. 72-79.
68. Giani Andrea Linde, Antonio Laverde Junior, ElieteVaz de Faria, Nelson Barros Colauto, FlavioFaria de Moraes, Gisella Maria Zanin. The use 2D NMR to study b-cyclodextrincomplexation and debittering of amino acids and peptides. ELSEVIER, Food Research International, 2010. –V.43. –P.187-192.

69. ArianaZoppi, Mario A. Quevedo, Marcela R. Longhi. Specific binding capacity of β -cyclodextrin with cis and transenapril: Physicochemical characterization and structural studies by molecular modeling. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2008. –V.16. –P.8403-8412.

70. M.T. Omyrzakov, D.K.Kiyashev, N.B.Kurmankulov, K.A.Bortnikova, K.B.Erzhanov, M. T. Omirzak. The synthesis and antimicrobial activity of new piperidine compounds // *Life Science Journal*, 2014. –№ 11. –P.210-214.

71. Serkan Levent, Begüm Nurpelin Sağlık, Ulviye Acar Çevik, Yusuf Özkay. Synthesis of Novel Piperidine Compounds As Anticholinesterase Agents // *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, 2016. –Vol. 5. –P.40-42.

72. Nicolas Desbois, Maryline Gardette, Janine Papon, Pierre Labarre, Aurélie Maisoniai, Philippe Auzeloux, Claire Lartigue, Bernadette Bouchon, Eric Debiton, Yves Blache, Olivier Chavignon, Jean Claude Teulade, Jean Maublant, Jean-Claude Madelmont, Nicole Moins, Jean-Michel Chezal. Design, synthesis and preliminary biological evaluation of acridine compounds as potential agents for a combined targeted chemo-radionuclide therapy approach to melanoma // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008. –Volume.16, Issue.16. –P. 7671-7690.

73. Мурзагулова К.Б., Ахмедова Ш.С., Шарифканов А.Ш., Турмуханова М.Ж., Ялоков С.К., Сагимбекова М.Ж., Калиджанова Г.Т., Галенко-Ярошевский П. Новые пути синтеза γ -пиперидинов-ключевых полупродуктов производств обезболивающих препаратов // *Материалы международной конференц «Поиск, разработка и внедрение новых лекарственных средств и организацио; ных форм фармацевтической деятельности»*. –Томск, 2000. –С.51-53.

74. Р.Я.Ясубова, М.С.Юсубов. Практикум по органической химии. Ч.1. Методы очистки и идентификации органических соединений. –Томск.: Изд-во Томского политехнического университета, 2009. –95 с.

75. М.М. Сухорослова, В.Т. Новиков, В.Г. Бондалетов. Лабораторный практикум по химии и технологии органических веществ. – Томск: Изд.ТПУ, 2002 – 132 с.

76. Пенкин Ю.А., Вилков Л.В. Физические методы исследования в химии. М.: Мир, 2006. –683 с.

77. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия : учеб. пособие / Беликов В. Г. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : МЕ Дпресс-информ , 2007 . - 622 с.

78. Т.К.Юнусов, У.Н.Зайнутдинов, Қ.У.Утениязов, Ш.И.Салихов. Кимёда физикавий усуллар, 2007. –36-37б.

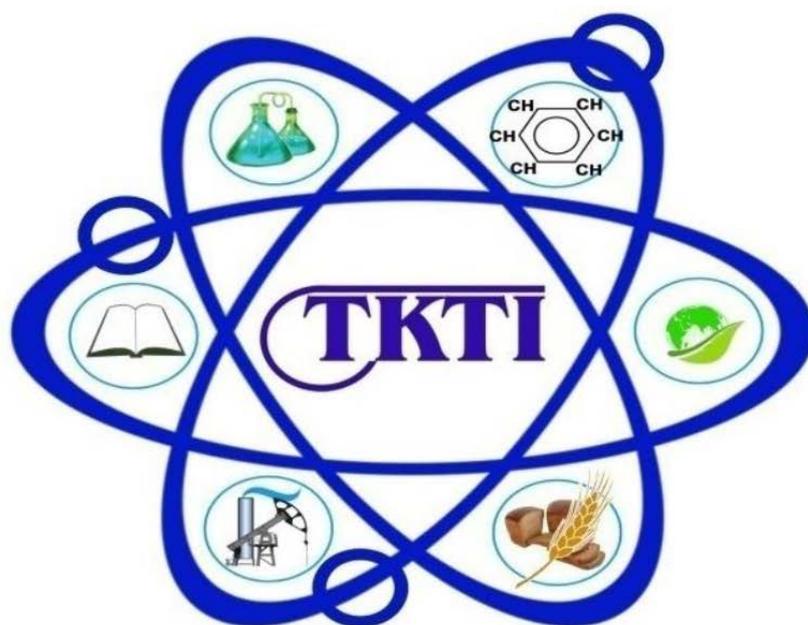
79. Н.М. Шохидоятов, Н.Ў. Хожаниязов, Н.С. Тожимухамедов. Органик кимё. 2014. С.77-78.

ИЛОВА

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

«Умидли кимёгарлар-2017»

**ЁШ ОЛИМЛАР, МАГИСТРАНТЛАР ВА БАКАЛАВРИАТ
ТАЛАБАЛАРИНИ XXV - ИЛМИЙ-ТЕХНИКАВИЙ
АНЖУМАНИНИНГ МАҚОЛАЛАР ТЎПЛАМИ**



**ТРУДЫ
XXVI - НАУЧНО- ТЕХНИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ, МАГИСТРАНТОВ И СТУДЕНТОВ
БАКАЛАВРИАТА**

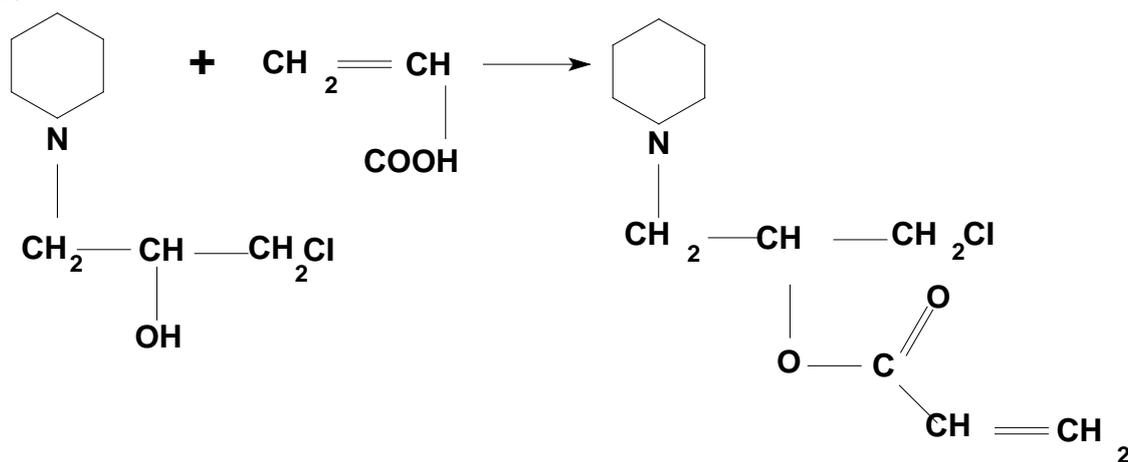
ТОШКЕНТ 2017

АКРИЛ КИСЛОТАНИНГ-1-ХЛОРМЕТИЛ-2-ПИПЕРИДИН-1-ЭТИЛ ЭФИРИ СИНТЕЗИ

Пулатова Н.Х., Максумова О.С., Валиева Г.А.

Таркибида акрил кислота фрагменти сақлаган ароматик ва гетероароматик бирикмалар биологик фаоллик хусусиятларини намоён қилади [1]. Бундай бирикмалар кишлоқ хўжалигида биологик фаол модда сифатида, медицинада оғрикни қолдирувчи ва тинчлантирувчи препаратлар сифатида, органик синтезда оралик моддалар, кимёвий ва биокимёвий коррозияга қарши ингибиторлар, радиотехникада юқори сифатли эритувчилар ва ярим ўтказгичлар, шунингдек, пластмассалар, кимёвий толалар ва ҳароратга чидамли моддалар сифатида қўлланилиши мумкин [2].

Адабиётларда иккиламчи аминларнинг галогенли ҳосилалари ва улардан акрил кислота асосида винил ҳосилалар синтез қилиш кам ўрганилган. Шу сабабли ушбу ишда пиперидин асосида винил мономери олиш жараёни тадқиқ қилинган. Жараён икки босқичда амалга ошади: биринчи босқичда пиперидин билан эпихлоргидрин асосида 1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-ол синтез қилинди; иккинчи босқичда 1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-олга акрил кислотаси таъсир эттириш билан акрил кислотанинг 1-хлорметил-2-пиперидин-1-этил эфири олинди. Реакция схемасини қуйидаги кўринишда ифодалаш мумкин:



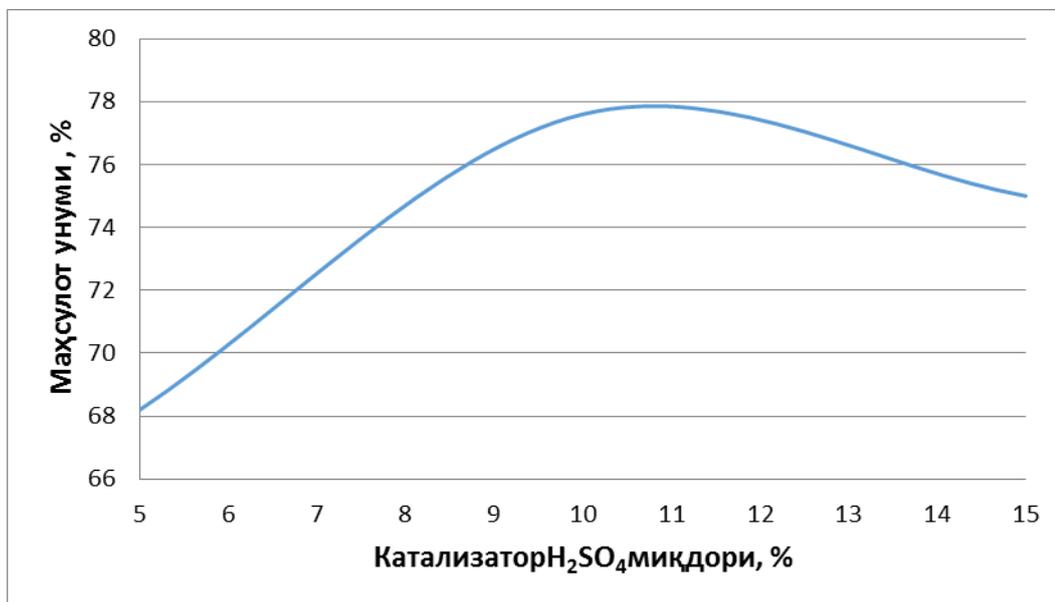
Катализатор сифатида протонли кислоталар, жумладан хлорид ва сульфат кислоталардан фойдаланилди. Эксперимент натижаларига кўра, сульфат кислота иштирокида реакция маҳсулотининг унуми анча юқори бўлганлиги сабабли, тадқиқотларни барчасини ушбу катализатор билан олиб борилди. Реакциянинг боришига эритувчи табиатининг, катализатор концентрацияси ва ҳароратнинг таъсири ўрганилди (расм).

1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-ол билан акрил кислотанинг H_2SO_4 катализатори иштирокида ўзаро таъсир эттириш реакциясига турли хил омиллар таъсирини ўрганиш натижасида жараённинг муқобил шароити аниқланди. Реакция натижасида маҳсулот унуми ~78% ни ташкил қилди. $d_{4}^{20} = \text{g}/\text{cm}^3$, $n_{\text{D}}^{20} = 1,366$.

Синтез қилинган акрил кислотасининг-1-хлорметил-2-пиперидин-1-этил эфири ЮҚХ ва ИҚ-спектрлари натижалари асосида тасдиқланди.

Акрил кислотасининг-1-хлорметил-2-пиперидин-1-этил эфири ИҚ-спектрида қуйидаги ютилиш чизиқлари намоён бўлди: функционал гуруҳлар тебраниш соҳаси бўлган 1711 cm^{-1} соҳада мураккаб эфир боғининг $\text{C}=\text{O}$ гуруҳига тегишли кучли тебраниш частоталари кузатилди, 1639 cm^{-1} да $\text{C}=\text{C}$ винил гуруҳига тегишли бўлган боғнинг валент

тебранишлари, $1043-1116\text{ см}^{-1}$ да С-О-С гуруҳининг валент тебранишлари, 2963 см^{-1} метилен гуруҳининг систематик ва ассиметрик тебранишлари кузатилади. Спектрнинг 2661 см^{-1} ораликдаги соҳасида метил ($-\text{CH}_3$), метилен ($-\text{CH}_2$) гуруҳларининг валент тебранишлари туфайли юзага келган ютилиш частоталари, 3431 см^{-1} соҳада эса С-N гуруҳига тегишли валент тебранишларини жойлашганлигини кузатиш мумкин.



Расм. Акрил кислотанинг 1-хлорметил-2-пиперидин-1-этил эфири унумига катализатор миқдорининг таъсири.

Расмдан кўриниб турибдики, катализатор миқдори 11% бўлганда акрил кислотанинг 1-хлорметил-2-пиперидин-1-этил эфирининг энг юқори унуми ~78% тенг бўлар экан.

Хулоса

- 1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-ол ни H₂SO₄ катализатор иштирокида акрил кислота билан ўзаро реакциясини ўрганилди ва натижада ~78% унум билан акрил кислотанинг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфири ҳосил бўлиши аниқланди.
- 1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-ол ни H₂SO₄ катализатор иштирокида акрил кислотаси билан ўзаро реакциясини муқобил шароитлари аниқланди, реакция ҳарорати 65 °С, реакция давомийлиги 3 соат ва катализатор миқдори реакция аралашмага нисбатан 11% бўлганда энг яхши натижага эришилди.
- Синтез қилинган акрил кислотасининг 1-хлорметил-2-пиперидин-этил эфирини тозаллиги ЮҚХ усул ва структураси ИҚ-спектроскопик усули ёрдамида аниқланди.

Фойдаланилган адабиётлар

- А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. Основы органической химии лекарственных веществ. - М.: Химия, 2001. – 192 с.
- Г.С. Ахметова. Синтез и фармакологическая активность некоторых сложных эфиров кетоксима N-замещенного пиперидин-4-она. Известия Томского политехнического университета, 2010. –Т. 317, № 3. –С.144-146.

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ
ВАЗИРЛИГИ**

ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

**ТЕХНИК ВА ИЖТИМОЙ-ИҚТИСОДИЙ ФАҢЛАР
СОҶАЛАРИНИНГ МУҶИМ МАСАЛАЛАРИ**

Республика Олий ўқув юртлараро илмий ишлар тўплами

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В ОБЛАСТИ ТЕХНИЧЕСКИХ
И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ НАУК**

Республиканский межвузовский сборник научных трудов

ЧАСТЬ I

Тошкент 2017

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ
ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

**ТЕХНИК ВА ИЖТИМОЙ-ИҚТИСОДИЙ ФАНЛАР
СОҲАЛАРИНИНГ МУҲИМ МАСАЛАЛАРИ**

Республика Олий ўқув юртлараро илмий ишлар тўплами

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В ОБЛАСТИ ТЕХНИЧЕСКИХ
И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ НАУК**

Республиканский межвузовский сборник научных трудов

ЧАСТЬ I

Тошкент 2017

УДК 62:66+37(08)

Сборник трудов посвящен актуальным проблемам науки и образования. Материалы отражают результаты исследований студентов и преподавателей Ташкентского химико-технологического института, Национального Университета Узбекистана, Ташкентского государственного технического университета, Ташкентского государственного педагогического университета, а также других вузов Узбекистана. Авторы статей несут ответственность за их содержание.

Ушбу тўплам фан ва таълим долзарб муаммоларига бағишланган. Маърузаларда Тошкент кимё-технология институти, Узбекистон миллий университети, Тошкент давлат техника университети, Тошкент давлат педагогика университети ва бошқа олийгоҳлар талабалари ва ўқитувчиларининг илмий-тадқиқот ишларини натижалари акс эттирилган. Муаллифлар мақолалар мазмунига жавобгардирлар.

Редакционная коллегия :

д.т.н., проф. Туробжонов С.М. (ответственный редактор);
к.т.н., доц. Адиллов Р.И., к.т.н. Кадырова Д.С.

Рецензенты:

д.т.н., проф. Магруппов Ф.А. (ТХТИ)
д.э.н., проф. Хамракулов Г. (ТХТИ)
д.т.н., проф. Додаев К. (ТХТИ)



92.	Пўлатова Н.У., Максумова О.С. 1-хлор-3-пиридин-пропан-2-ол синтези, (ТКТИ)	187
93.	Расулев А.Х., Жабборов А.О. Labview технологиясидан фойдаланиб масофавий эркин фойдаланиш учун тажриба, (ТКТИ)	189
94	Рахимжонов Б.Б., Раупов Р.У., Игамкулова Н.А. Очистка нефтяного масла с помощью адсорбента (ТХТИ)	191
95	Рахимов Х., Бозорова Г.Т., Тураев Т.Б., Менглиев Ш.Ш. Эффективная технология регенерации и очистки рабочего раствора диэтанолamina (ТХТИ)	193
96	Рахимов Х., Бозорова Г., Туробжонов С.М., Менглиев Ш.Ш., Игамкулова Н.А. Газ тозалаш жараёнидаги абсорбцион қурилмани ишчи хоссасини яхшилаш, (ТКТИ)	195
97	Рахматов А.Р., Бахромов Ш.Ш., Исматов Д.Н. Интенсификация процесса окисления нефтяного гудрона с использованием катализаторов (ТХТИ)	197
98	Рахматов И.Х., Турсунова Д.Р., Даминова Ш.Ш., Кадирова З.Ч., Шарипов Х.Т. Твердые экстрагенты на основе полимерной смолы пад600 и диалкилдитиофос-форных кислот (Национальный университет Узбекистана имени М.Улугбека, ТХТИ)	199
99	Рахматов И.Х., Эсбергенова Б.З., Даминова Ш.Ш., Кадирова З.Ч., Шарипов Х.Т. Исследование сорбции ионов Ni^{2+} с импрегнированными полимерными сорбентами, (Национальный университет Узбекистана имени М.Улугбека, ТХТИ)	201
100	Рахронов Т.Т., Сангинов М.Б., Аширкулов Т.А. О некоторых обобщениях решений плохо-обусловленных систем линейных алгебраических уравнений, (Ташкентское высшее военно-техническое училище МВД РУз, ТХТИ)	203
101	Ro'zimov A. Sh. Issiqlik almashiniv itenglamasi uchun kechikuvchi argumentli optimal boshqaruv	205

	masalasi, (ТКТИ)	
102	Саидмухаммедова М., Чориев А. Получение угольно-минеральных сорбентов из твердых отходов пищевой промышленности (ТХТИ)	207
103	Саидходжаева Д.О., Тўхтаев Ш.Қ., Чориев А.Ж. Углеводно-белковая фракция амаранта, состав и свойства (ТХТИ)	209
104	Сайфиев Э.Х., Каримов Р.К., Қодиров Х.Э. Оптимизация технологического процесса производства дахлор (ТХТИ)	211
105	Самадов О., Ахраров У. Совершенствование технологических схем получения фосфолипидов из семян подсолнечника (ТХТИ)	213

1-ХЛОР-3-ПИПИРИДИН-ПРОПАН-2-ОЛ СИНТЕЗИ

Пўлатова Н.У., Максумова О.С.

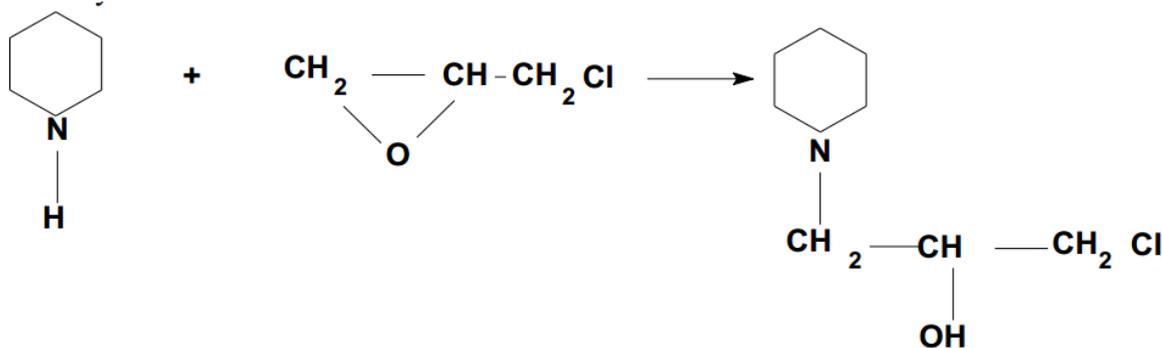
Тошкент кимё-технология институти

Қулай усуллар билан олинадиган гетероциклик бирикмалар сафини кенгайтириш ва уларни янги ва самарадор доривор препаратлар олишда қўллаш органик синтезнинг муҳим вазифаларидан бири ҳисобланади. Бундай ҳосилалар қаторига пиперидин структурасини мисол қилиш мумкин, чунки у бир қатор муҳим табиий моддалар таркибига киради. Пиперидин ҳосилалари кишлоқ хўжалигида биологик фаол модда, медицинада оғриқни қолдирувчи ва тинчлантирувчи синтетик доривор воситалар, органик синтезда оралиқ маҳсулотлар, кимёвий ва биокимёвий коррозияга қарши ингибиторлар, радиотехникада юқори сифатли ярим ўтказгичлар сифатида, шунингдек ҳароратга чидамли моддалар сифатида қўлланилмоқда. Адабиётларни кузатганда, бугунги кунда иккиламчи аминларнинг галогенли бирикмалари ва улар асосида винил ҳосилалари синтез қилиш жараёнлари кам ўрганилганлиги маълум бўлди. Шу сабабли, ушбу иш пиперидин билан эпихлоргидрин асосида 1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-ол синтез қилиш жараёнини ўрганишга бағишланди. Тадқиқотнинг мақсади, 1-хлор-3-пиперидин-пропан-2-ол олишнинг муқобил шароитини аниқлашдан иборат. Жараённинг боришига бошланғич моддалар моль нисбати, эритувчи концентрацияси, ҳарорат, реакция давомийлиги каби омилларнинг таъсири ўрганилди. Эритувчи сифатида дистилланган сувдан фойдаланилди. Реакцияга сувнинг миқдорини таъсири ҳам ўрганилди. Тажрибалар реакция аралашмани кайнатиш билан бир хил вақт оралигида олиб борилди. Пиперидин (ПП) билан эпихлоргидринни (ЭХГ) сув муҳитида реакцияга киришиш натижалари 1 жадвалда келтирилган.

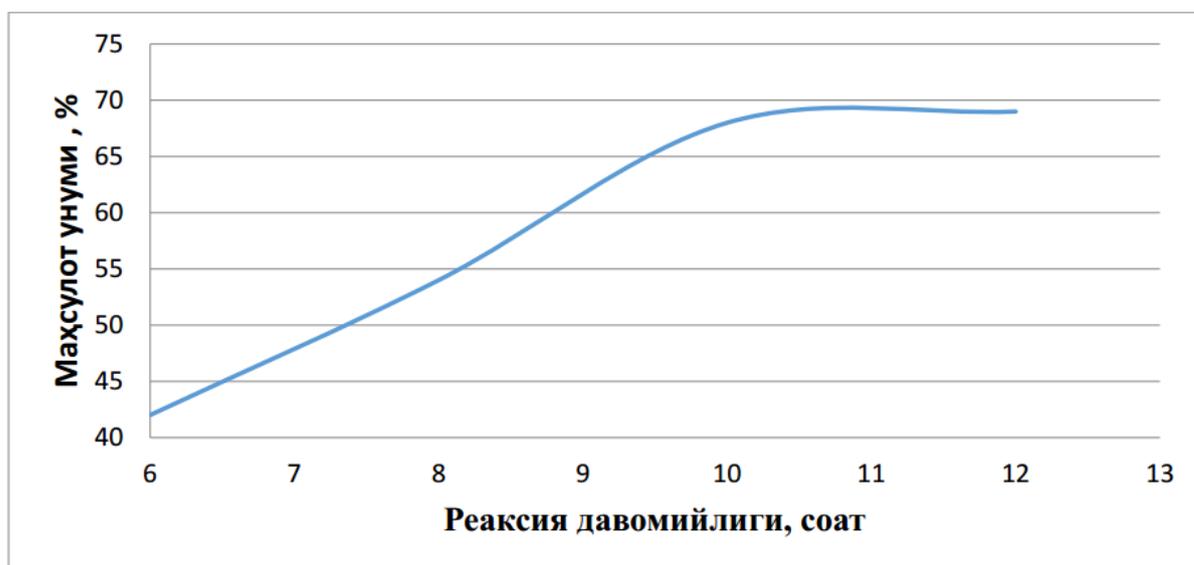
1-хлор-3-пиридин-пропан-2-ол синтез қилиш шариоти

Эксперимент рақами	Моль нисбатлари ПП:ЭХГ	Сув, мл	Реакция ҳарорат, °С	Маҳсулот унуми, %
1	1:1	5	-1,-3	42
2	1:2	20	-1,-3	54
3	1,3:1	40	-4,-5	68
4	2:1	40	-4,-5	69

Юқоридагиларда келтирилган натижалардан кўриниб турибдики, сувли муҳитда пиперидиннинг хлоргидринли бирикмасини олиш реакциясида, ПП:ЭХГ нинг 1:1 моль нисбатларда 1-хлоро-3-пиридин-пропан-2-ол ҳосил бўлиш миқдори эн кам, яъни 42%, моль нисбатлар ўзгартирганда реакция маҳсулотининг унуми 45% ташкил қилиши кузатилди. Хлоргидрин ҳосил бўлиш жараёни сувли муҳитда -4–5 оС ҳароратда амалга оширилди. Бунда 1-хлоро-3-пиридин-пропан-2-ол ҳосил бўлиш унуми 48 % ни ташкил қилди. Агар моль нисбатларини 2:1 нисбатда эритувчини миқдорини 40млга оширилганда маҳсулот унуми 60% ни ташкил этди. Демак, пиридинни галоген бирикмага айлантириш реакцияси сувни ҳисобига юқори асосли система фаоллиги ошади ва галоген бирикмани ҳосил бўлиши жараёни муқобил кетиши кузатилади. Пиперидинни паст ҳароратда эпихлоргидрин билан ўзаро бирикиш реакциясини қуйидаги схема ўйича ифодалаш мумкин:



Кейинги босқичда пипиридин билан эпихлоргидринни ўзаро таъсир реакцияси маҳсулотига ҳарорат ва реакция давомийлигини таъсири ўрганилди(расм).



Расмдаги натижаларга кўра, 1-хлоро-3-пипиридин-пропан-2-ол ни ҳосил бўлиши учун реакция давомийлиги 10 соат, ҳарорат -4-5 оС бўлганда маҳсулот унуми энг юқори натижага эришиши, яъни 68 % бўлиши аниқланди. Реакция вақти 12 соат етганда маҳсулот ҳосил бўлиш унуми унча ўзгармаганлигини кўриш мумкин. Шундай қилиб, пипиридин ва эпихлоргидринни сув муҳитида реакциясини турли хил шароитда ўрганиш натижасида жараённинг муқобил шароити аниқланди. Бунда энг яхши натижа реакция ҳарорати -4-50С ва реакциядавомийлиги 10соат бўлганда 1-хлоро-3-пипиридин-пропан-2-ол

хосил бўлиш унуми 68,0 %-ни ташкил этди. 1-хлоро-3-пиридин-пропан-2-олнинг физик кўрсаткичлари аниқланди: $d_4^{20} = 1,35 \text{g/sm}^3$, $n_D^{20} = 1,372$.

Адабиётлар

1. Ф Афанасьев Е.Н. Синтез карбоксамидных производных 1-[3-(арилокси(тио))-пирозин-2-ил]пиперидин-4-карбоновых кислот// Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. – 2008. – Выпуск 2. –С. 177-185. 2. Пралиев К.Д., Ю В.К., Поплавская И.А. Направленный синтез новых фармакологически активных веществ в ряду производных 4-этинил-4-гидроксипиперидина//Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов: Матер. II-Междунар. конф. - М.:, 2001. –С. 484-489.