

Өзбекистан Республикасы жоқары хәм орта арнаўлы
билимлендириў министрлиги
Бердақ атындағы Қарақалпақ Мәмлекетлик Университети
МАГИСТРАТУРА БӨЛИМИ
«ОРГАНИКАЛЫҚ ХӘМ ОРГАНИКАЛЫҚ ЕМЕС ХИМИЯ»
КАФЕДРАСЫ

Қолжазба ҳуқықында
УДК 542.91:547.94:551.94

УББИНИЯЗОВА ЛАУРА ҚАЛБАЕВНА

ОКСИДИМАЙ КИСЛОТАСЫНЫҢ БИС-АМИНОЭТИЛЛИ
ТУҰЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗИ ХӘМ ОЛАРДЫҢ ҚӘСИЙЕТЛЕРИН
ҮЙРЕНИЎ

5A140501 – Химия (биоорганикалық химия)

Магистр академиялық дәрежесин алыў ушын

ДИССЕРТАЦИЯ ЖУМЫСЫ

МАК да жақлаўға рухсат
Магистратура бөлими баслығы:

доц. А.Гулимов

Кафедра баслығы:

доц. К.К.Утениязов

Илимий басшы:

х.и.к., доц. М.Қ.Алланиязова

НӨКИС-2017 ж

ЎЗБЕКИСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ЖОҚАРЫ ҲӘМ ОРТА АРНАЎЛЫ
БИЛИМЛЕНДИРИЎ МИНИСТРЛИГИ
БЕРДАҚ АТЫНДАҒЫ ҚАРАҚАЛПАҚ МӘМЛЕКЕТЛИК УНИВЕРСИТЕТИ

**Магистратура
бөлими**

Магистрант:
Үббиниязова Лаура Қалбаевна

Кафедра:
Органикалық хәм
органикалық емес
химия

Илимий басшы:
химия илимлери кандидаты, доцент
Алланиязова Мапруза Кдырбаевна

Оқыў жылы:

2015-2016/2016-2017

Қәнигелиги:

5A140501 – Химия (*илим бағдарлары бойынша*)

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯ АННОТАЦИЯСЫ

Изертлеўдиң тийкарланыўы хәм актуаллығы: Хәзирги заман биоорганикалық химия, тәбийғый хәм физиологиялық актив затлар химиясы пәниниң актуаль мәселелериниң бири синтезленген бирикпелердиң химиялық структурасы менен физиологиялық тәсир механизми арасындағы өз-ара байланысты үйрениўден ибарат.

Изертлеў объекти хәм предмети: Аминоспиртлер. Оксидимай кислотасы хәм оның диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, Н-β-оксиэтилморфолин хәм Н-β-оксиэтилпиперидинли эфирлери менен олардың сәйкес келиўши диодметилатлары, структурасы хәм физика-химиялық қәсийетлерин үйрениўден ибарат.

Изертлеў темасы бойынша әдебиятлар түсindirмеси (анализи);

Тәбийғый органикалық бирикпелердиң хәр қыйлы модификациясы халық хожалығында кеңнен қолланылмақта. Олардан аўыл хожалығы егинлериниң зыянкеслерин биологиялық жол менен жоқ етиўде феромонлар, биологиялық стимуляторлар және медицина тараўында жоқары эффективли дәри – дармақлар сыпатында хәр қыйлы кеселликлерди емлеўде

қолланылады. Соның ишінде екі тийкарлы карбон кислотасының бис-эфирлери медицина әмелиятында түрли хирургиялық операцияларды кеңнен қолланылуы оның нерв импульстарын өткеріушеңлик хәм тосыу (блокада) уқышлылығына тийкарланған.

Бис – аминоэфирлер тәсириндеги нерв импульслерин тосыу интенсивлиги менен дауамлылығы бирикпениң химиялық тәбиятына хәм олардың организмдеги ферментлер системасы, әсиресе, эритроциттиң курамына киретуғын гидролаза ферменти ўәкили ацетилхолинэстераза (АХЭ. К.Ф.3 1.1.7.) хәм кан зардабында болатуғын бутирилхолинэстераза ферментлериниң тәсиринде байланыслы (Бу ХЭ. К.Ф.3.1.1.8).

Бис – аминоэфирлердиң структурасы хәм олардың холинэстераза ферменти менен тәсир механизми арасындағы өз-ара байланысты үйрениу хәзирги заман биоорганикалық химия пәниниң илимпазларының актуаль машқалаларынан есапланады.

Усы машқалалардан келип шыққан ҳалда, оксидимай кислотасының айырым ацикли хәм гетероцикли аминспиртлер менен курамалы бис – аминоэтилли эфирлери хәм олардың сәйкес келиуши диинодметилат дузларының синтези және қәсийетлерин үйрениуге қаратылған магистрлик диссертация жұмысы теориялық хәм әмелий жақтан әҳмийетке ийе.

Жұмыстың мақсети хәм ўазыйпалары; оксидимай кислотасы хәм оның курамалы бис – эфирлери менен сәйкес келиуши диинодметилат дузларын синтезлеу хәм қәсийетлерин үйрениуден ибарат.

Изертлеудиң тийкаргы мәселелери хәм болжаулары;

- Екі тийкарлы карбон кислоталары классификациясы, номенклатурасы хәм олардың қасийетлери, айырым бис–аммонийли бирикпелердиң синтези ҳаққындағы әдебий мағлыўматларды системаластырып, шолуў жасау.
- Оксидимай кислотасы хәм оның диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, этилморфолин хәм этилпиперидин

аминоспиртлери менен курамалы бис-аминоэтил эфирлери және дийодметилатларының синтези.

- Алынған бирикпелердің физика-химиялық қасиетлерін үйреніу.
- Алынған бирикпелердің структуралық формулаларын тастыйықлау.
- Синтезленген бирикпелердің антиолинэстеразалық қасиетлери үйреніу.

Илимий жаңалығы; Изертлеу нәтижесінде *оксидимай кислотасы* хәм оның диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, этилморфолин хәм этилпиперидинли эфирлери (4) менен олардың сәйкес келиуши дийодметилатлары (4) синтезленди. Жәми 8 бирикпе.

Изертлеуде қолланылған методика; Магистрлик диссертация жумысында химиялық синтез усылларын, физика-химиялық, химиялық изертлеу усыллары (ИК, ПМР-спектроскопия, рефракция, айдау, органикалық ериткишлерди тазалау, хроматографиялық усыллардан - жуқа катламлы хроматография, қағаз хроматографиясы, колонкалы хроматография) қолланылды.

Изертлеу нәтижелериниң теориялық хәм әмелий әхмийети; Оксидимай кислотасы хәм оның диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, этилморфолин хәм этилпиперидинли эфирлери менен дийодметилатларының структура-функционаллық өзгерислери үйренилди.

Синтезленген бирикпелер арасында оксидимай кислотасының диметиламиноэтилли тууындысы ацетилхолинэстераза ферментиниң бирқанша актив, қайтымлы ингибиторы екенлиги анықланды.

Бутирилхолинэстеразаға салыстырғанда бул “структура-активлик” хәдийсеси оксидикарбон кислотасына бириккен аминофрагметтиң характерине байланыслы екенлиги, яғнай ациклик структураға ийе (диметиламиноэтанол хәм диэтиламиноэтаноллы) тууындылары бутирилхолинэстераза ферменти тәсирінде ацетилхолин – тәбийғый субстрат сыяқлы гидролизге ушырайды. Бис-аминоэфир молекуласындағы

аминофрагмент массасының артыуы оның гидролиз тезлигинің пәсейіуіне алып келеді.

Диссертация көлеми җәм структурасы:

Жумыстың улыўма көлеми 84 бет. Онда: кирисиў, әдебий шолыў, алынған нәтийжелер жуўмағы, тәжирийбе бөлими, жуўмақ җәм пайдаланылған әдебиятлар дизиминен ибарат. Пайдаланылған әдебиятлар саны 36.

Илимий басшы:

Алланиязова М.Қ.

Магистрант:

Уббиниязова Л.К.

THE ANNOTATION OF THE DISSERTATION FOR THE MASTER DEGREE

Master's course

Department of General and Organic and anorganical chemistry

Academic year:

2015-2016 and 2016-2017

Master student:

Ubbiniyazova Laura Qalbaevna

Scientific leader: *candidate of the chemical sciences, assistant professor*

Allaniyazova Mapruza Qdirbaevna

Speciality:

5A140501 – Chemistry (*Bioorganical chemistry*)

Theme: Syntheses and study characteristic bis-aminoethyls derived of the oxydioyls acids

Urgency and motivation study: Study to dependencies between chemical structure of the synthesized join and her(its) physiological function is one of the actual problems modern of the bioorganical to chemistries, chemistries natural and physiological active material.

Object and subject study: The aminoalcohols, oxidioil acid and their bis-ether`s with dimetilaminoetanol`s, diethylaminoetanol`s, ethylpiperidin`s and ethilmorfolin`s. The Corresponding to salts of diiodmetilates. The Study physico-chemical characteristic and structures.

Literary review on subject: With this aim synthesis natural organic combination is modification is widely being used in the national economy. They have been used to lose biological stimulator agriculture plants wreckers with the biological way as a feromon in medicine it is used as a medical supply to vaccinate against diseases. In surgery as the discarbonate acid ether`s is widely used and it is based to stop nerve impus through for a short time. This combination is influence is carried out with the system of ferments in living organism. Important ferment for this existence is cholinestrase and it is important check the nerve impulse.

Given work of magister to theses is dedicated to on syntheses and study characteristic some bis-aminoethyl ethers of the oxidioil`s acid`s and their diyodmetylates containing acyclic and heterocyclic amino alcohols have big theoretical and practical importance.

Purpose and problems of the work: The Syntheses and study characteristic complex *bis-ethers of the oxidioil acid`s* and their salts diiodmetilates.

Primary tasks and forecasts study:

- Literary review on system of the categorizations, nomenclature, characteristic and syntheses some of the bis-ammonium (join) compounds.
- The Syntheses oxidioil acids and their complex bis-aminoethyl`s of the ethers with dimetilaminoetanol`s, dietilaminoetanol`s, etilpiperidin`s, morfolin`s, as well as diyodmetilates.
- Studied physics-chemical characteristic of the got join.
- Confirm chemical structures of the got join
- It Is studied anticholinesterases activity got material

Scientific novelty: As a result study was a synthesized dimetyl aminoethyl`s, diethylaminoethyl`s, ethylpiperidin`s, ethylmorfolin`s ether`s of the oxidioyl`s asids (4) and their approaching of diyodmetylates (4). The Whole 8 joins.

Theoretical and practical importance result studies: Explored structured-functional change the synthesized of compounds.

The more active material was determined amongst synthesized join is an dimetyl aminoethyl`s derived of the oxidioyl`s acids to atsetylxolinesterase.

At increasing of the mass of the amino fragment of the molecule bis-aminoetheres brings about reduction of the velocities of hydrolysis given ferment.

Dissertation volume and structure: The General volume of the work forms 84 pages, Also it consists of introduction, main part, conclusion and recommended literature. Recommended literatures number 36.

Scientific leader:
Master student:

Allaniyazova M.K.
Ubbiniyazova L.K.

Мазмуны

Кирисиў	9
I.БАП. Әдебий шолыў.	13
I.1. Еки тийкарлы карбон кислоталары ҳаққында улыўма түсиник	13
I.2. Еки тийкарлы карбон кислоталары туўындыларының синтези, структурасы ҳәм қәсийетлери.	41
I.3. Еки тийкарлы карбон кислоталарының бис-аминоэфирлериниң физиологиялық тәсир механизми.....	48
II-БАП. Алынған нәтийжелерди талықлаў.	62
II.1. Реакцияға кирисиўши затлар синтези	62
II.2. Реакция өнимлери синтези	63
II.3.Оксидимай кислотасының бис-аминоэтилли эфирлериниң диiodметилат дузларының антихолинэстеразалық активлиги. . . .	66
III-БАП. Тәжирийбе бөлими.	68
III.1. Изертлеў объекти ҳәм усыллары	68
III.2. Алифатик ҳәм гетероциклик аминоспиртлер синтези.....	76
III.3. Оксидимай кислотасы синтези.....	77
III.4.Оксидимай кислотасының бис-аминоэтилли эфирлери синтези. .	77
III.5.Оксидимай кислотасының бис-аминоэтилли эфирлериниң диiodметилат дузларының синтези	78
III.6.Оксидимай кислотасының бис-аминоэтилли эфирлериниң диiodметилат дузларының холинэстеразалық активлигин анықлаў.	78
Жуўмақ.	80
Пайдаланылған әдебиятлар дизими	81

Кирисиў

Теманың тийкарланыўы ҳәм актуаллыгы: Бүгинги күнде елимизде тәлим-тәрбия системасын раўажландырыў мәмлекетлик сиясат дәрежесине көтерилди, оқыў-методикалық, илимий-изертлеў жумысын жетилистириўдиң турақлы системасы жаратылды ҳәм интеллектуаллық потенциалды жүзеге шығарыў бағдарында үлкен жумыслар әмелге асырылмақта. Өзбекистан Республикасының Конституциясы, «Кадрлар таярлаўдың миллий бағдарламасы ҳаққында»ғы, «Билимлендириў ҳаққында»ғы, «Жасларға тийисли мәмлекет сиясатының тийкарлары ҳаққында»ғы, сондай-ақ Өзбекистан Республикасы Министрлер кабинетиниң 2015 жыл март айындағы 36-санлы қарары менен «Магистрлар ҳаққындағы реже» де белгиленгениндей, жоқары оқыў орынларында материаллық-техникалық базаны жақсылаў ҳәм жоқары дәрежели қәнийгелерди таярлаў бойынша шара ҳәм илажлар көрсетилген еди. Соған қарамастан, кейинги ўақытлардағы алып барылған талқылаўлар бул тараўдағы жумысларды елде жетилистириў зәрүр екенлигин көрсетпекте.

Билимлендириў сапасын арттырыў ҳәм мазмунын жаңалаў, питкериўши жаслардың қәнигеликлерин пухта ийелеўи бойынша бир қатар илажларды әмелге асырыў зәрүрлиги пайда болмақта.

Мәмлекетимизде алып барылып атырған реформалардың нәтийжелерин және де арттырыў, ҳәр тәрәплеме жедел раўажланыўы ушын шараятлар жаратыў, елимизди модернизациялаў, билимлендириў тараўында сапалы билим бериўдиң нәтийжелигин асырыў бойынша тийкарғы программаларды әмелге асырыў мақсетинде 2017-жыл 7-февральда **Хәрекетлер стратегиясы ҳаққында** Президент Пәрманы қабыл етилди. Қарарда нәзерде тутылған илажлардың әмелге асырылыўы нәтийжесинде оқытыўдың сапасы менен нәтийжелигин буннан былай да көтериў, қабылетли жасларды ҳәр тәрәплеме қоллап-қуўатлаў, питкериўшилердиң таңлаған қәнигеликлерин пухта ийелеўи ушын зәрүр болған шараятларды

жаратыуға имканият береді.

Хәзирги заман биоорганикалық химия, тәбийғый хәм физиологиялық актив затлар химиясы пәниниң актуаль мәселелериниң бири синтезленген бирикпелердиң химиялық структурасы менен биологиялық активлиги арасындағы өз-ара байланысты үйрениуден ибарат.

Изертлеу объекти хәм предмети: Аминоспиртлер. Оксидимай кислотасы, диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, этилморфолин, этилпиперидин, оксидимай кислотасының бис-аминоэтилли эфирлери менен олардың сәйкес келиуши дииодметилатлары, структурасы хәм физика-химиялық қәсийетлерин үйрениуден ибарат.

Изертлеу темасы бойынша әдебиятлар түсіндирмеси (анализи);

Тәбийғый органикалық бирикпелердиң хәр қыйлы модификациясы халық хожалығында кеңнен қолланылмақта. Олардан аўыл хожалығы егинлериниң зыянкеслерин биологиялық жол менен жоқ етиуде феромонлар, биологиялық стимуляторлар және медицина тараўында жоқары эффективли дәри – дармақлар сыпатында хәр қыйлы кеселликлерди емлеуде қолланылады. Соның ишинде еки тийкарлы карбон кислотасының бис-эфирлери медицина әмелиятында түрли хирургиялық операцияларды кеңнен қолланылуы оның нерв импульсларын өткеріушеңлик хәм тосыу (*блокада*) уқышлылығына тийкарланған.

Бис–аминоэфирлер тәсириндеги нерв импульслерин тосыу интенсивлиги менен даўамлылығы бирикпениң химиялық тәбиятына хәм олардың организмдеги ферментлер системасы, әсиресе, эритроциттиң курамына киретуғын гидролаза ферменти ўәкили ацетилхолинэстераза (АХЭ. К.Ф.3 1.1.7.) хәм қан зардабында болатуғын бутирилхолинэстераза ферментлериниң тәсиринде байланыслы (Бу ХЭ. К.Ф.3.1.1.8).

Бис–аминоэфирлердиң структурасы хәм олардың холинэстераза ферменти менен тәсир механизми арасындағы өз-ара байланысты үйрениу хәзирги заман биоорганикалық химия пәниниң илимпазларының актуаль машқалаларынан есапланады.

Усы машқалалардан келип шыққан ҳалда, оксидимай кислотасының айырым ацикли хәм гетероцикли аминспиртлер менен қурамалы бис – аминоэтилли эфирлери хәм олардың сәйкес келиўши диодметилат дузларының синтези және қәсийетлерин үйрениўге қаратылған магистрлик диссертация жұмысы теориялық хәм әмелий жақтан әҳмийетке ийе.

Жұмыстың мақсети хәм ўазыйпалары; оксидимай кислотасы хәм оның қурамалы бис – эфирлери менен сәйкес келиўши диодметилат дузларын синтезлеў хәм қәсийетлерин үйрениўден ибарат.

Изертлеўдиң тийкаргы мәселелери хәм болжаўлары;

- Еки тийкарлы карбон кислоталары классификациясы, номенклатурасы хәм олардың қәсийетлери, айырым бис–аммонийли бирикпелердиң синтези ҳаққындағы әдебий мағлыўматларды системаластырып, шолыў жасаў.
- Оксидимай кислотасы хәм оның диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, этилморфолин хәм этилпиперидин аминспиртлери менен қурамалы бис-аминоэтил эфирлери және диодметилатларының синтези.
- Алынған бирикпелердиң физика-химиялық қәсийетлерин үйрениў.
- Алынған бирикпелердиң структуралық формулаларын тастыйықлаў.

Илимий жаңалығы; Изертлеў нәтийжесинде оксидимай кислотасы хәм оның диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, этилморфолин хәм этилпиперидинли эфирлери (4) менен олардың сәйкес келиўши диодметилатлары (4) синтезленди. Жәми 8 бирикпе.

Изертлеўде қолланылған методика; Магистрлик диссертация жұмысында химиялық синтез усылларын, физика-химиялық, химиялық изертлеў усыллары (ИК, ПМР-спектроскопия, рефракция, айдаў, органикалық ериткишлерди тазалаў, хроматографиялық усыллардан - жуқа қатламлы хроматография, қағаз хроматографиясы, колонкалы хроматография) қолланылды.

Изертлеу нәтижелериниң теориялық хәм әмелий әхмийети;
Оксидимай кислотасы хәм оның диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, этилморфолин хәм этилпиперидинли эфирлери менен дийодметилатларының структура-функционаллық өзгерислери үйренилди.

Синтезленген бирикпелер арасында оксидимай кислотасының диметиламиноэтилли туўындысы ацетилхолинэстераза ферментиниң бирқанша актив, қайтымлы ингибиторы екенлиги анықланды.

Бутирилхолинэстеразаға салыстырғанда бул “структура-активлик” хәдийсеси оксидикарбон кислотасына бириккен аминофрагметтиң характерине байланыслы екенлиги, яғный ациклик структураға ийе (диметиламиноэтанол хәм диэтиламиноэтаноллы) туўындылары бутирилхолинэстераза ферменти тәсиринде ацетилхолин – тәбийғый субстрат сыяқлы гидролизге ушырайды. Бис-аминоэфир молекуласындағы аминофрагмент массасының артыўы оның гидролиз тезлигиниң пәсейиўине алып келеди.

Диссертация көлеми хәм структурасы:

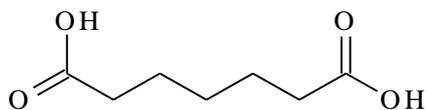
Жумыстың улыўма көлеми 84бет. Онда: кирисиў, әдебий шолыў, алынған нәтижелер жуўмағы, тәжирийбе бөлими, жуўмақ хәм пайдаланылған әдебиятлар дизиминен ибарат. Пайдаланылған әдебиятлар саны 36.

I – БАП. Әдеби шолыу

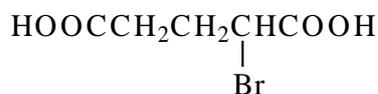
I.1. Еки тийкарлы карбон кислоталары ҳаққында улыўма түсиник

Молекуласы еки карбоксил (-COOH) группа тутқан HOOC-R-COOH улыўма формуласына ийе органикалық карбон кислоталарын – еки тийкарлы карбон кислоталары деп атаймыз. Еки тийкарлы карбон кислоталары қаптал радикаллары тәбиятына қарап, оларды тойынған, тойынбаған хәм ароматикалық дикарбон кислоталары деп бөлинеди.

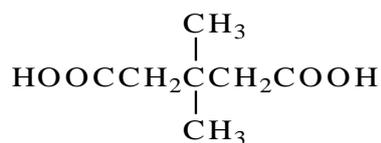
Бул бирикпелер ушын қолайлы болғанлықтан көбинесе тривиал атамалар қолланылады. Систематикалық номенклатураға муўапық бул кислоталарды атаў ушын сәйкес алкен атына “ди” ямаса “дикарбон” жалғаўын қосады. Төмендеги бир қанша тойынған хәм тойынбаған дикарбон кислоталардың тривиал хәм систематикалық атамаларын кеттиремиз: Алифатик дикарбон кислоталары тривиаль (тарийхый) номенклатураға қосымша систематикалық УҮРАС номенклатураси бойыншада аталады. Бунда сәйкес келиўши алкан (алкан молекуласындағы еки водород атомының орнында –COOH алмасқан ҳалатта ушырасады) атамасына «*дикислота*» сози қосып айтылады. Углеводород шынжырдағы атомларды санлар менен белгилегенде карбон кислоталарындағыдай –COOH группа ең киши санларда белгиленеди. Мысалы:



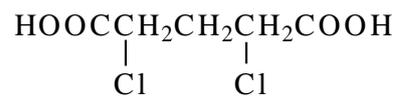
Гептан -1,7-дикислота
(пентан -1,5-дикарбон
кислотасы)



α -бромглутар кислота
(2-бромпентан дикислота)



β,β-диметилглутар кислота
(3,3-диметилпентан дикислота)



α,α-дихлорглутар кислота
(2,4-дихлорпентан дикислота)

1-кесте

**Айырым алифатик (тойынған) дикарбон кислоталарының
номенклатурасы хәм структуралық формулалары**

Номенклатурасы			Структуралық формуласы
	Тривиаль	Систематикалық	
1	Оксалат кислота	Этандикарбон кислота	HOOC-COOH
2	Малон кислота	Пропандикарбон кислота	HOOCCH ₂ COOH
3	Янтарь кислота	Бутандикарбон кислота	HOOC(CH ₂) ₂ COOH
4	Глутар кислота	Пентандикарбон кислота	HOOC(CH ₂) ₃ COOH
5	Адипин кислота	Гександикарбон кислота	HOOC(CH ₂) ₄ COOH
6	Пимелин кислота	Гептандикарбон кислота	HOOC(CH ₂) ₅ COOH
7	Суберин кислота	Октандикарбон кислота	HOOC(CH ₂) ₆ COOH
8	Азелаин кислота	Нонандикарбон кислота	HOOC(CH ₂) ₇ COOH

9	Себацин кислота	Декандикарбон кислота	HOOC(CH ₂) ₈ COOH
10	-	Ундекандикарбон кислота	HOOC(CH ₂) ₉ COOH
11	-	Додекандикарбон кислота	HOOC(CH ₂) ₁₀ COOH
12	Брассил кислота	Тридекандикарбон кислота	HOOC(CH ₂) ₁₁ COOH
13	Тапсие кислотасы	Гексадекандикарбо н кислота	HOOC(CH ₂) ₁₄ COOH
14	Япон кислотасы	Генэйкозандикарбо н кислота	HOOC(CH ₂) ₁₉ COOH

Тойынбаған дикарбон кислоталарын систематикалық номенклатурасы тойынған дикарбон кислоталарындай, сәйкес келіуіші этилен қатары углеводород атына «*дикислота*» (дикарбон) қосымшасы менен оныңунинг қос байланыстағы конформациялық халатын («*цис*», «*транс*») қосып айтылады. Тойынбаған дикарбон кислоталарында көбинесе тривиаль номенклатурасы қолланылады.

2-кесте

**Айырым тойынбаған дикарбон кислоталарының номенклатурасы
хәм структуралық формулалары**

Номенклатурасы		Структуралық формуласы
Тривиаль	Систематикалық	
1	Малеин кислота	<i>цис</i> -Этен дикислота
		$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HOOC} \quad \quad \text{COOH} \end{array} $

2	Фумар кислота	<i>транс</i> -этилен дикислота	
---	---------------	-----------------------------------	--

Ароматикалық дикарбон кислоталарын аталыуында болса, сәйкес келиуіши бензол қаторы углеводородлар атына қосып карбоксиль группаның жайласуы санлар менен көрсетиледи.

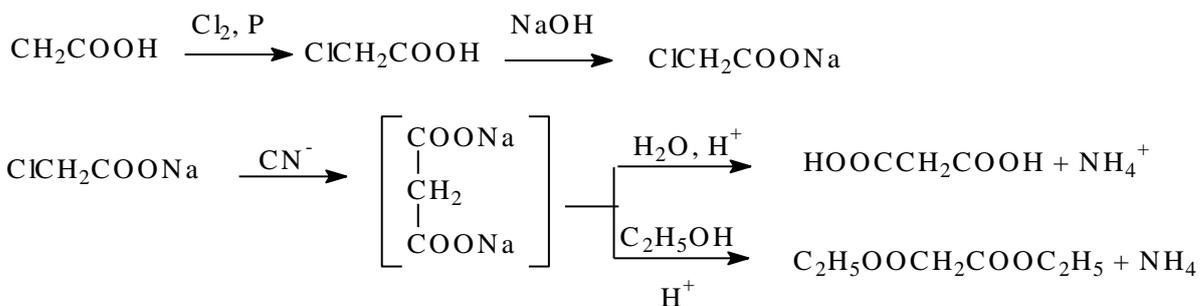
3-кесте

**Айырым ароматикалық дикарбон кислоталарының номенклатурасы
хәм структуралық формулалары**

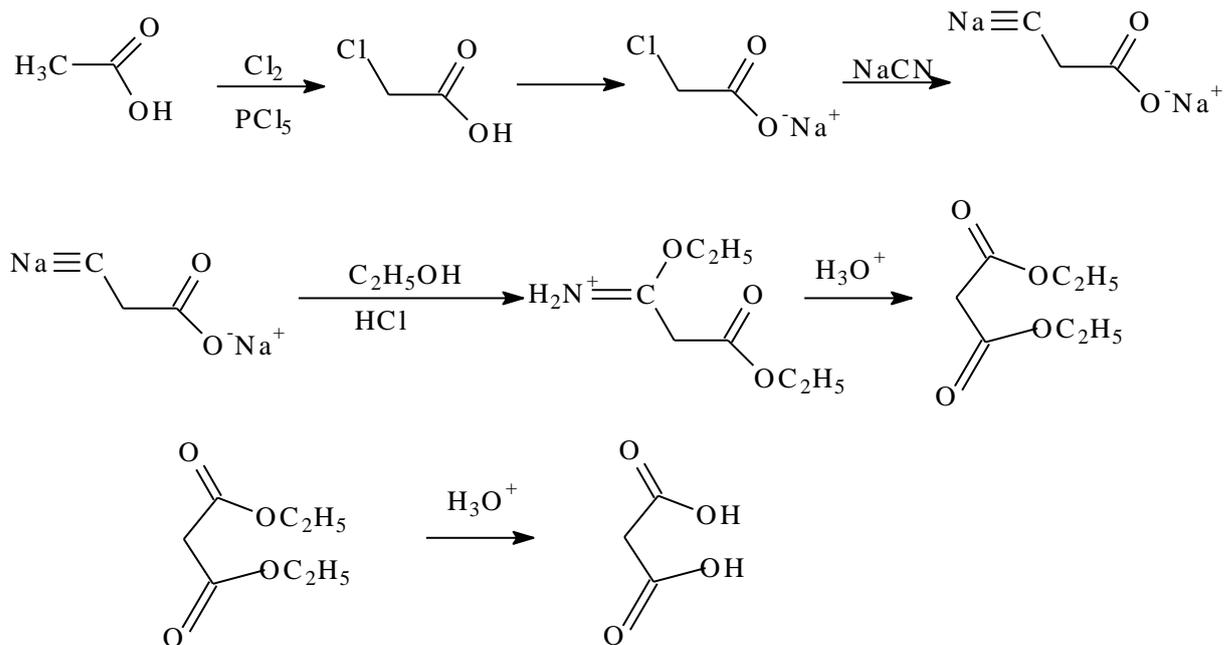
Номенклатурасы		Структуралық формуласы
Тривиаль	Систематикалық	
Фтал кислота	Бензол-1,2-дикарбон кислота	
<i>Изо</i> -Фтал кислота	Бензол-1,3-дикарбон кислота	
Тере-Фтал кислота	Бензол-1,4-дикарбон кислота	

I.1.2. Дикарбон кислоталарының алынуы ұсыллары.

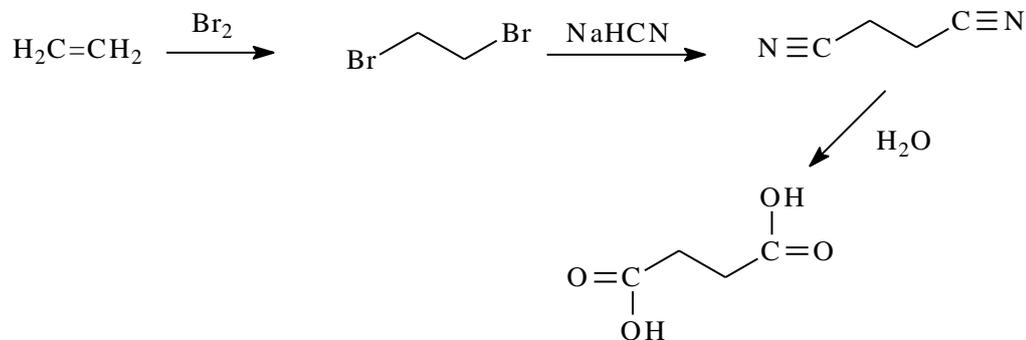
1. Еки тийкарлы кислоталардың алынуы ұсыллары бир тийкарлы кислоталардың алынуы ұсылларына жүдә ұқсас болады. Еки бирлемши спиртлерди окислеп, динитриллерди гидролизлеп, оксикислоталарды окислеп еки тийкарлы кислоталарды алыу мүмкин:

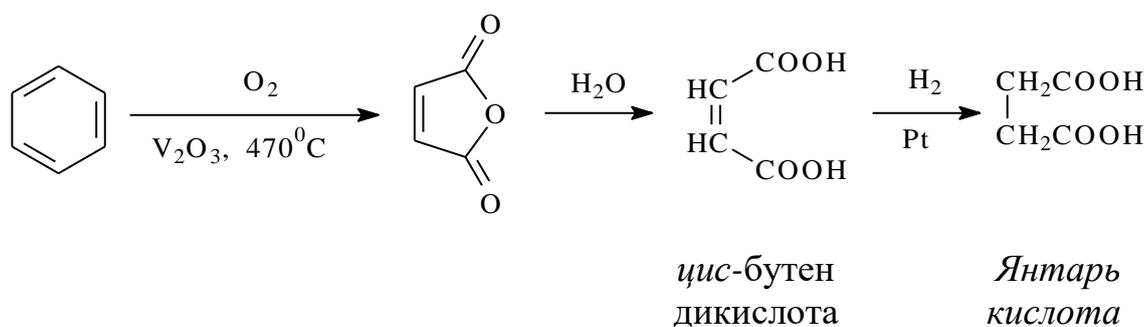


Реакцияның ионлық теңлемесі төмендегіше:

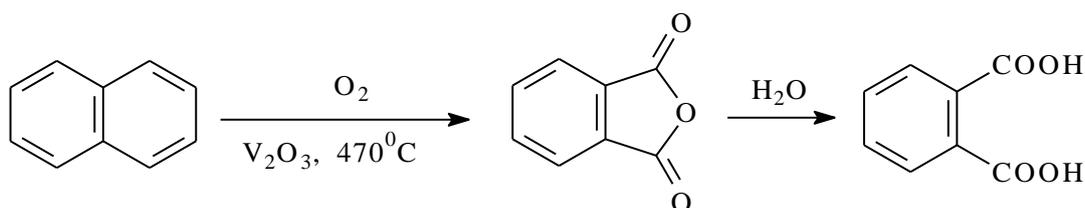


с) Янтарь кислотасын хәм малон кислотасын алыўдың аналогиялық усылынан пайдаланылады. Реакцияға кирисиўши дәслепки зат сыпатында 1,2-дибромэтаннан пайдаланыў мүмкин. Нитрил группаның гидролизи силтили ямаса кислоталы орталықта алып барылады.

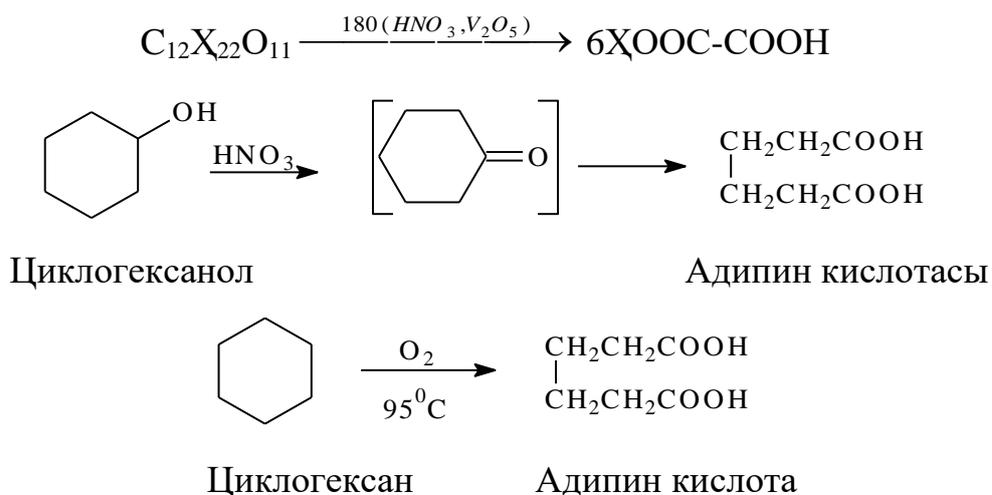




д) орто-ксилол ямаса нафталинди бирқанша қатты шәриятта оксидлеп, фтал кислоталары алынады.



3. Лабораторияда оксалат кислота сахарозадан алынады:



I.1.3. Дикарбон кислоталарының физикалық қасиеттері

Дикарбон кислоталарының физикалық қасиеттері монокарбон кислоталарына ұқсас, агрегат қалаты бойынша қатты заттар есапланады. Олардың төменгі ұәкілліері сууда ерийді хәм органикалық еритиушілерде азырақ ерийді. Сууда ериушеңлік шегарасы адипин хәм пимелин кислоталарына шекем (C₆-C₇) анық сезиледи хәм оннан жоқары ұәкілліерінде ериушеңлік бирқанша пәсейеди. Бул қасиет табиғый болып, молекулада полиметилен шынжырдың узайыуы карбоксил группалардың

поляраныў процессине тәсир көрсетеди. Бирқанша жоқары юқори температурады ерийди.

Дикарбон кислоталарының қәсийетлеринде усы хәдийсе анық сезиледи яғный жуп углерод атомына ийе ўәкиллердин суўықланыў температурасы тақ углерод санына ийе молекулаларына карағанда бирқанша жоқары, дикарбон кислота молекуласында полиметилен шынжырдың узайыўы температураның пәсейиўине алып келеди.

Еки тийкарлы карбон кислоталары бир тийкарлы карбон кислоталарға салыстырғанда кислоталық қәсийети бирқанша жоқары. Монокарбон кислоталары сыяқлы дикарбон кислоталары молекула аралық водород байланысларын пайда етеди.

4-кесте

Айырым дикарбон кислоталарының физика-химиялық қәсийетлери¹

Дикислота номи	Формула	Т _{эрпш} , °С (сувсиз)	100г сууда эрувчан-лиги, 20°С	Диссоциация константасы, (25°С)	
				K1	K2
Оксалат	HOOC-COON	189,5	8,6	$3,8 \cdot 10^{-3}$	-
Малон	HOOC(CH ₂)COON	130,3	73,5	$1,58 \cdot 10^{-3}$	$4,37 \cdot 10^{-6}$
Янтарь	HOOC(CH ₂) ₂ COON	185	5,8	$6,65 \cdot 10^{-5}$	$2,6 \cdot 10^{-6}$
Глутар	HOOC(CH ₂) ₃ COON	97,5	63,9	$4,75 \cdot 10^{-5}$	$2,9 \cdot 10^{-6}$
Адипин	HOOC(CH ₂) ₄ COON	153,0	1,5	$3,71 \cdot 10^{-5}$	$2,4 \cdot 10^{-6}$
Пимелин	HOOC(CH ₂) ₅ COON	105,7	5,0	$3,49 \cdot 10^{-5}$	$2,6 \cdot 10^{-6}$
Суберин (пробка)	HOOC(CH ₂) ₆ COON	140	0,16	$2,99 \cdot 10^{-5}$	-
Азелаин	HOOC(CH ₂) ₇ COON	106,5	0,24	$2,53 \cdot 10^{-5}$	$2,7 \cdot 10^{-6}$
Себацин	HOOC(CH ₂) ₈ COON	134,5	0,10	$2,38 \cdot 10^{-5}$	$2,6 \cdot 10^{-6}$
α,ω-Нонан-дикарбон	HOOC(CH ₂) ₉ COON	111	-	-	-

¹ Фрейдлин Г.Н. Алифатические дикарбоновые кислоты. М.1079. глава 1.

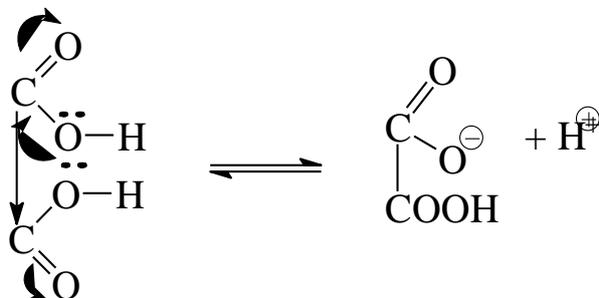
α,ω -Декандикарбон	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	128	-	-	-
Брассил	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{11}\text{COOH}$	113	-	-	-
α,ω -Додекамтилендикарбон	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	125,8	-	-	-
α,ω -Тридекандикарбон	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{13}\text{COOH}$	114,6	-	-	-
α,ω -Тетрадекандикарбон	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	125,2	-	-	-
α,ω -Пентадекандикарбон	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{15}\text{COOH}$	118	-	-	-
α,ω -Гексадекандикарбон	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	125	-	-	-
α,ω -Гептадекандикарбон	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{17}\text{COOH}$	119,2	-	-	-
α,ω -Октадекандикарбон	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	124,2	-	-	-
α,ω -Нонадекандикарбон	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{19}\text{COOH}$	113	-	-	-
α,ω -Эйкозандикарбон	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$	127,1	-	-	-
α,ω -Октакозандикарбон	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{28}\text{COOH}$	123	-	-	-

І.3. Дикарбон кислоталарының химиялық қасиеттері

Екі тийкарлы карбон кислоталарының физика-химиялық қасиеттері дикарбон кислотасыны шынжырындағы карбоксил группаларды ажыратып тұрған атомлар муғдарына байланысly.

Дикарбон кислоталарының ионлануы дәрежеси еки басқышта барады, бунда моно- хэм дианион пайда болады, соған сәйкес еки түрли

дузларды пайда етеди. Дикарбон кислоталарының дәслепки ағзаларының кислоталығы монокарбон кислоталарынан жоқары болады, бунда биринши ионланыў константасы екіншисинен кескин парқланады. Бул көбинесе оксалат ҳәм малон кислоталары мысалында анық сезиледи.



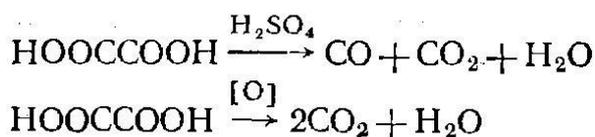
Оксалат кислотасы

5-кесте

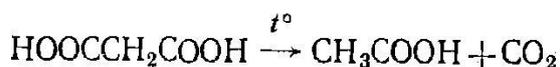
**Тойынбаған еки тийкарлы карбон кислоталарының
ионланыў константалары**

қ/с	Кислота аты	$pK_{a, 1}$	$pK_{a, 2}$	$pK_{a, 2} - pK_{a, 1}$
1	Оксалат	1,27	4,27	3,0
2	Малон	2,86	5,70	2,84
3	Янтарь	4,21	5,64	1,43
4	Глутар	4,34	5,27	0,93
5	Адипин	4,41	5,28	0,87

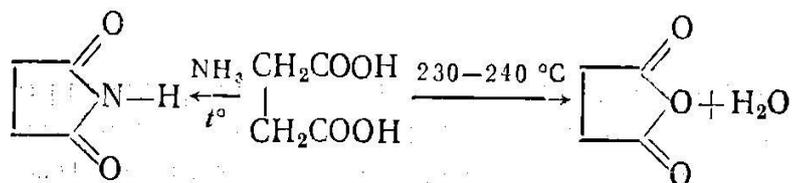
Оксалат кислота сульфат кислотасы менен реакцияласқанда өзине тән оксидланиўге ушырайды:



Малон кислотасы 133-135°C та аңсат тарқалып кетеди:



Янтарь кислотасы аңсат цикли формаға өтиўи мүмкин:



Дикарбон кислотасының молекуласы құрамындағы кислоталы қасиетті беретұғын еки карбоксиль группаның (-COOH) бар болыуы хэм екінши -COOH группаның электроакцептор тәсири себепли. еки тийкарлы карбон кислоталарындағы функциональ -COOH группалар аралығы қанша жақын бұлса, сонша кислоталығы күшли болады, мәселен: оксалат кислотасы сирка кислотасына салыстырғанда 200 есе күшлирек.



Айырым еки тийкарлы кислоталардың кислоталығы

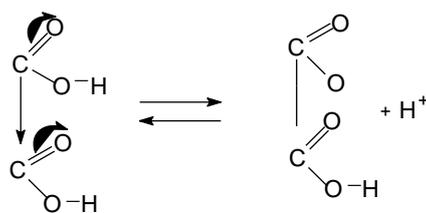
Еки тийкарлы карбон кислоталарының кислоталығы оның молекуляр массасы артыуы хэм карбоксил группалар арасындағы аралықтың артып барыуы олардың кислоталық қасиетлериниң пәсейиуине алып келеди.

6-кесте

Айырым еки тийкарлы карбон кислоталарының кислоталығы

к/с	Тривиаль атамасы	Формула	Дузлары аты	Ацил қалдығы аты
1.	Оксалат	HOOC-COOH	Оксалат	Оксалил
2.	Малон	HOOC-CH ₂ -COOH	Малонат	Малонил
3.	Янтарь	HOOC-(CH ₂) ₂ -COOH	Сукцинат	Сукцинил
4.	Глулар	HOOC-(CH ₂) ₃ -COOH	Глуларат	Глуларил

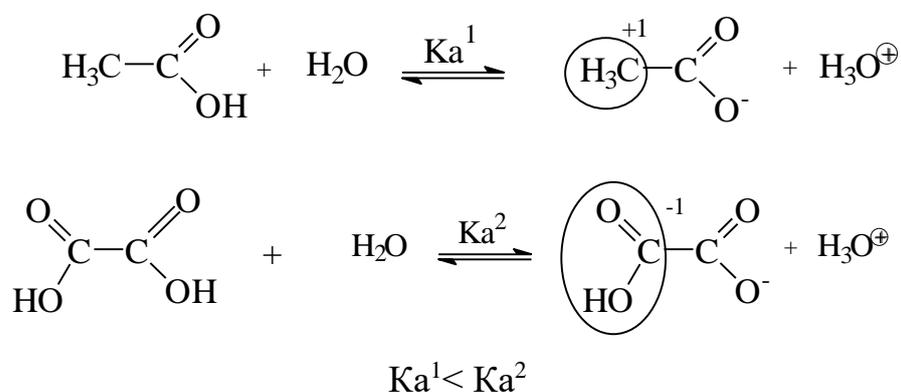
Еки тийкарлы кислоталар химиялық жақтан бир тийкарлы кислоталарға карағанда күшлирек болады. Себеби еки карбоксил группаның өз-ара тәсири салдарынан диссоциацияланыудың жеңиллиги болады:



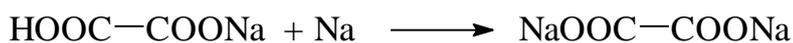
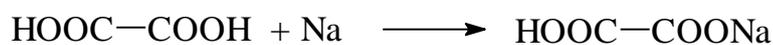
Дикарбон кислоталары еки басқышта диссоциацияға ушырайды.



Дикарбон кислоталарының диссоциацияланыуы 1-басқышта бир тийкарлы кислоталарына салыстырғанда бирқанша күшлирек кислота анионы пайда болады.



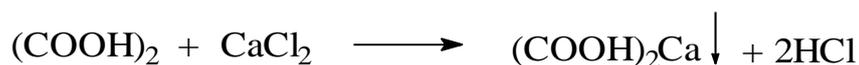
Дикарбон кислоталарының химиялық қәсийетлери бойынша монокарбон кислоталарындай реакцияа кириседи, лекин оларға салыстырғанда парқы соннан ибарат, реакция даўамында бир ямаса еки карбоксыль группасында толық ямаса толық емес өнимлер пайда болыуы мүмкин.



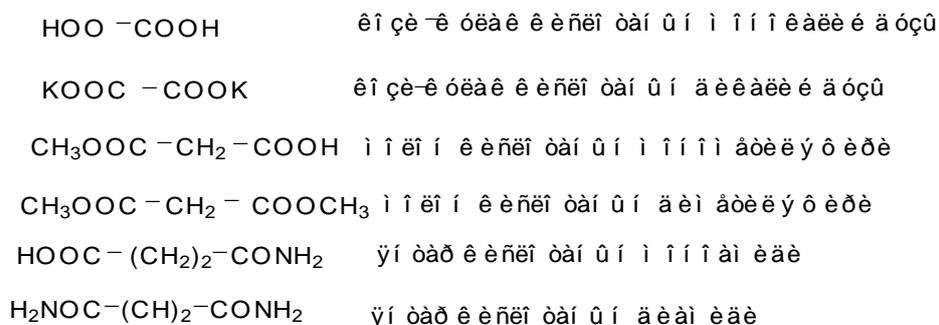
натрий гидроксалаты

натрий оксалаты

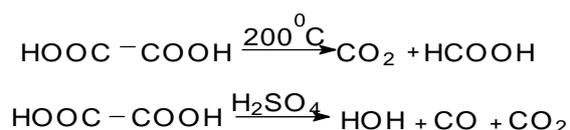
Оксалат кислотасының кальций дузының ериушеңлиги жүдә төмен, сонлықтанда оксалат дузлары организмде көбинесе бүйрек пенен сидик жолларында тас пайда етеди.



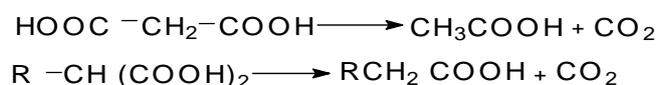
Еки тийкарлы кислоталар толық хәм толық емес туўындыларды, яғный орта хәм киши дузларды, толық хәм толық емес эфирлерди, амидлерди х.т.б. береді, Мысалы:



Еки тийкарлы кислоталардың базы бир қәсийетлери бир тийкарлы кислоталардан гейпара өзгешеликлери менен ажыралады, мысалы, еки карбоксил группаның жайласыуына қарай дикарбон кислоталардың қыздырыуға қатнасы хәр түрлі болады. Карбоксил группалар 1,2 -жағдайда жайласқан щавель (қозы-қулақ) кислотаны қыздырғанда аңсат декарбоксилленеди. Егер қыздырыу H_2SO_4 қатнасында алып барылса, онда декарбоксиллениу толық болады:

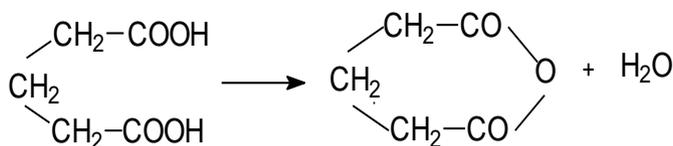
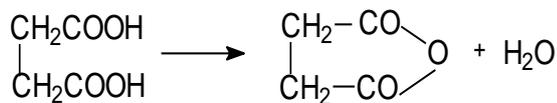


Карбоксил группалар 1,3-жағдайда жайласқан малон кислотаны қыздырғанда сирке кислотасының пайда болыуы менен аңсат декарбоксилленеди. Малон кислоталардың гомологлары, сирке кислотаның гомологларын пайда кетип декарбоксилленеди:

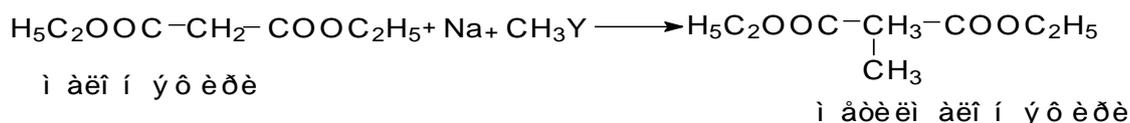


Карбоксил группалар еки хәм үш метилен группаларға қашықласқан янтар және глутар кислоталарды қыздырғанда олар декарбоксилленбейді.

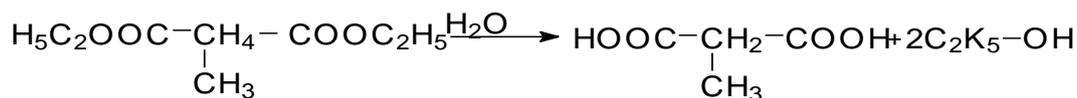
Оның орнына молекуласы қурамынан сууды аңсат ажыратып шығарып бес хәм алты ағзалы туйық шынжырлы ангидридлерди пайда етеди:



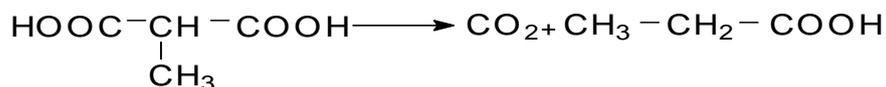
Малон кислотадағы карбоксил группалардың активлеуши тәсири астында метилен группаның водолрод атомлары жүдә актив болады. Силтили орталықта бул водород атомлары алкиллениуҗе жүдә уқышлы болады. Бул қәбилет әсиресе малон кислотаның диэтил эфиринде жақсы көринеди:



Малон эфирлерин гидролизлеп, сәйкес алкилмалон кислоталарын алыуға болады:



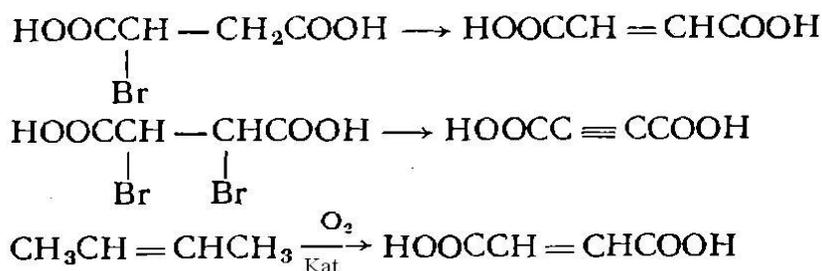
Алкилмалон кислоталарды қыздырғанда аңсат декарбоксилленип, сәйкес алкилкарбонкислоталарын береді:



Малон эфирлериниң усы қәсийетлерине тийкарланып, оны органикалық синтезде карбон кислоталарының көплеген гомологларын синтезлеуде қолланылады.

Тойынбаған дикарбон кислоталар

Алыныуы. Тойынбаған дикарбон кислоталарын алыуда көбинесе тойынған дикарбон кислотаға қос- яки үш байланыс ямаса тойынбаған бирикпеге карбоксил группа киргизиледи:

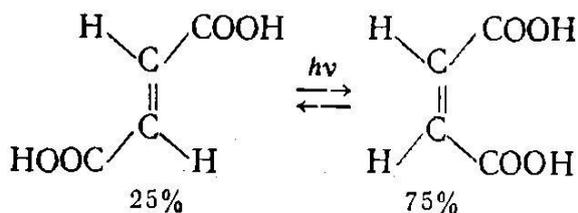


Малеин кислотасы – реңсиз кристалл зат, сууда жақсы ерийді. Тийкарынан малеин ангидридинен алынады.

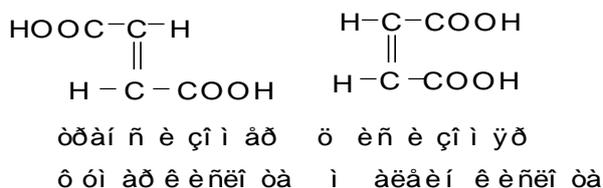
Оны янтарь, алма кислоталарын алыуда пайдаланады. Малеин кислотаның HCl тутқан еритпеси қайнатылғанда фумар кислотасына айланады.

Фумар кислотасы – реңсиз кристалл зат, сууда еримейді, қыздырғанда суйықланбастан айдалады.

Малеин ямаса фумар кислотаның еритпесине УФ-нурлар менен тәсир қылғанда еки кислотаның теңдей араласпасы пайда болады:

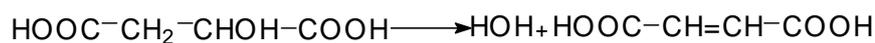


Еки тийкарлы тойынбаған кислоталардың эпиуайы ўекили фумар хэм малеин кислоталары бир-бирине еки кеңслик изомер болып табылады:

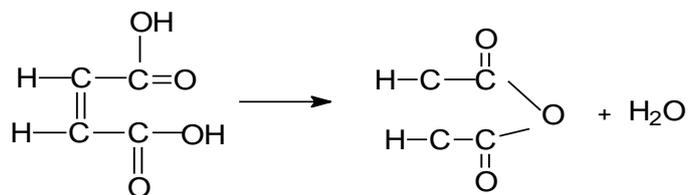


Фумар кислота малеин кислотаға қарағанда тұрақлырақ. Бул еки изомер шәраятқа байланыслы бир-бирине өтип турады. Гидролизлегенде еки кислота да янтар кислотаға айланады. Фумар хэм малеин кислоталарын алыу

ушын алма кислотасын хэр қыйлы температуралық режимде қыздырады:



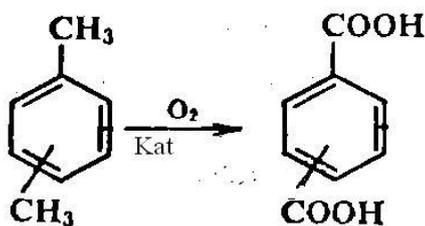
Малеин кислота қыздырғанда дегидратланып, малеин ангидридин пайда етеди:



Фумар кислота бундай ангидридти пайда етпейди.

Арендикарбон кислоталары

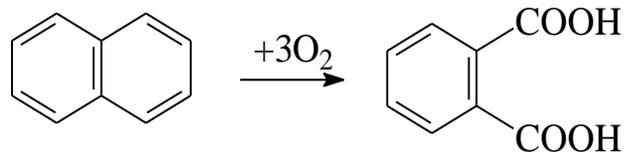
Алыныуы. Ароматикалық дикарбон кислоталарын тийкарынан Асосан диметиларенлерди пуў ямаса суйық фазада каталитик оксидлеу нәтийжесинде алынады:



Әхмийетли ўәкиллери:

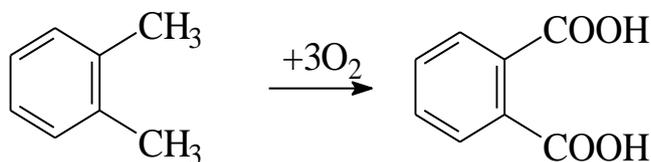
Фтал кислотасы – реңсиз кристалл зат, суйықланыу температурасы 200⁰С қа тең, суўда жаман ерийди.

Санаатта нафталин ямаса ксилолдың изомерларин оксидлеп алынады:

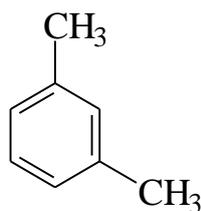


Нафталин

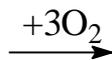
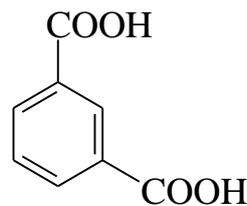
фтал кислотасы



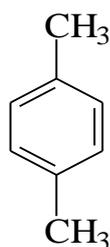
орто-ксилол



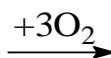
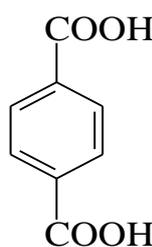
орто-фтал кислотасы



мета-ксилол



мета-фтал кислотасы



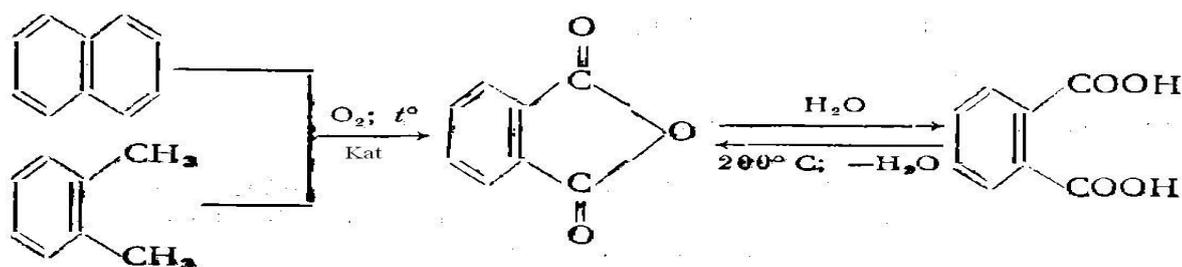
пара-ксилол



пара-фтал кислотасы

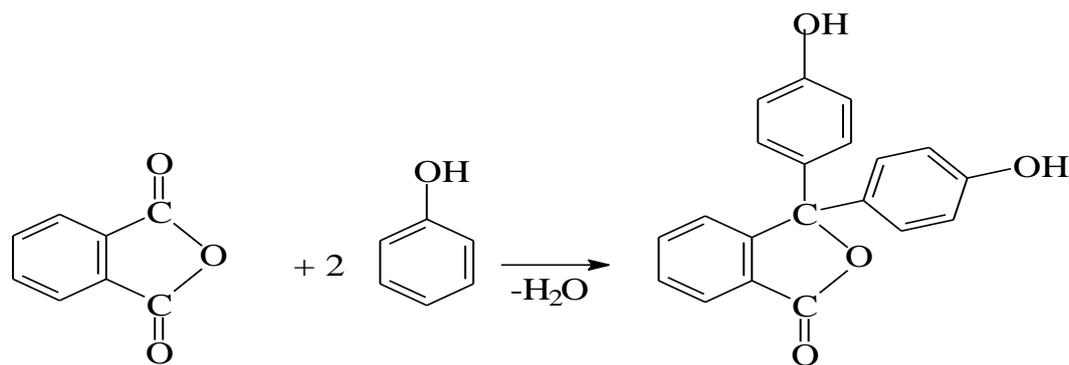
тере-фтал кислотасы

Фтал кислоталары кристалл затлар. Егерде олар суйықланыў температурасынан жоқары температурада қыздырылса, тек о-фтал кислотасынан бир молекула суў ажыралып, фтал ангидридин пайда етеди.



Фтал ангидриди санаатта глифтал смоласын, фенолфталейнди, флуоресцеин, эозин хэм басқа затлар алыўда тийкарғы шийкизат дереги есапланады. Мысалы: фенофталейнди фтал ангидридке фенол тәсир еттирип алынады:

Фенофталейн препараты орталықтың водород көрсеткишин анықлаўда индикатор сыпатында хэм медицина әмелиятында «пурген» аты менен сүрги дәри сыпатында қолланылады.

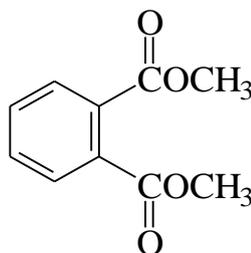


Фтал ангидриди

Фенол

Фенолфталеини

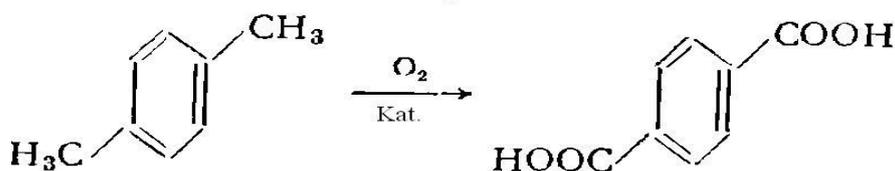
О-фтал кислотаның диметилэфири болса аўыл хожалығында *репеллент* (шыбынлар ҳәм тағы басқа насекомаларды айдаўшы (үркитиўши) препаратлар сыпатында қолланылады.



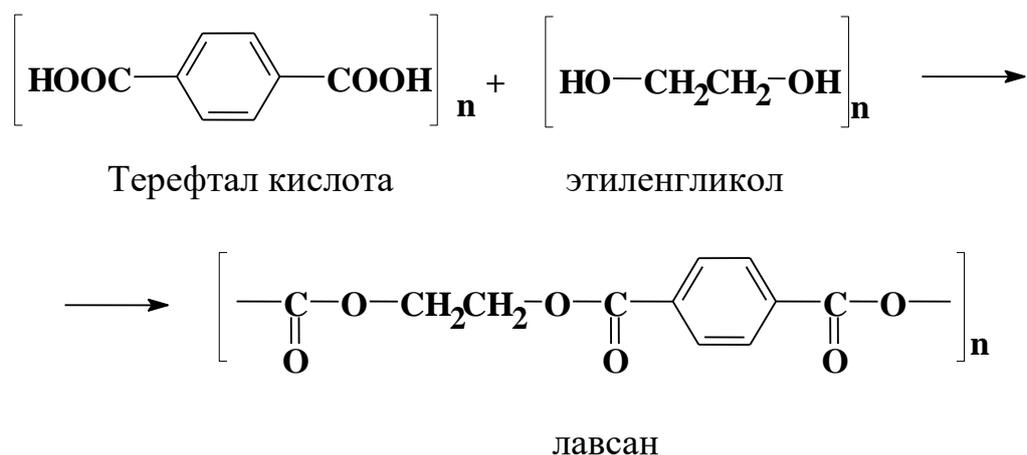
О-фтал кислотасының диметил эфири

Терефтал кислотасы – ренсиз кристалл зат; суў ҳәм органикалық еритиўшилерде аз ерийди.

Санаатда тийкарынан *п*-ксилолды ҳаўа кислороды менен оксидлеп алынады:

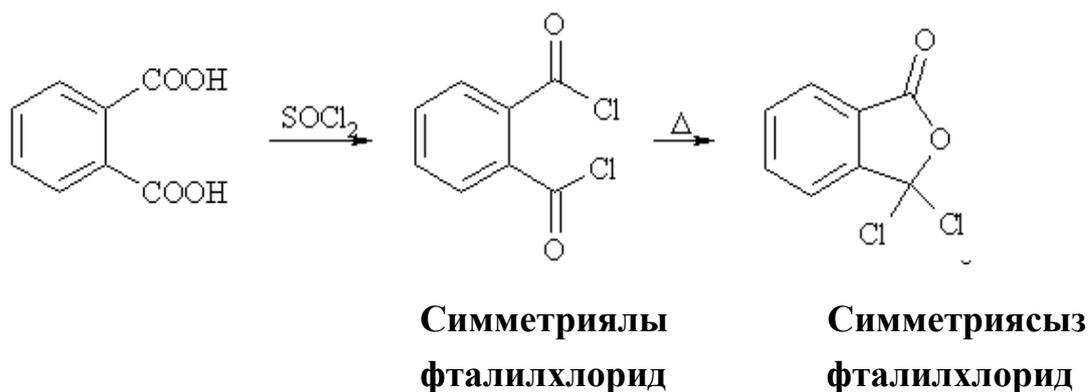


Терефтал кислотасы этиленгликоль менен поликонденсацияланып *полиэтилентерефталъ* смоласын пайда етеди. Смоладан таярланған полиэфир талшықты Россия мәмлекетинде *лавсан*, Америка Қурама Штатларында *дакрон*, Англияда болса *терилен* деп атайды.



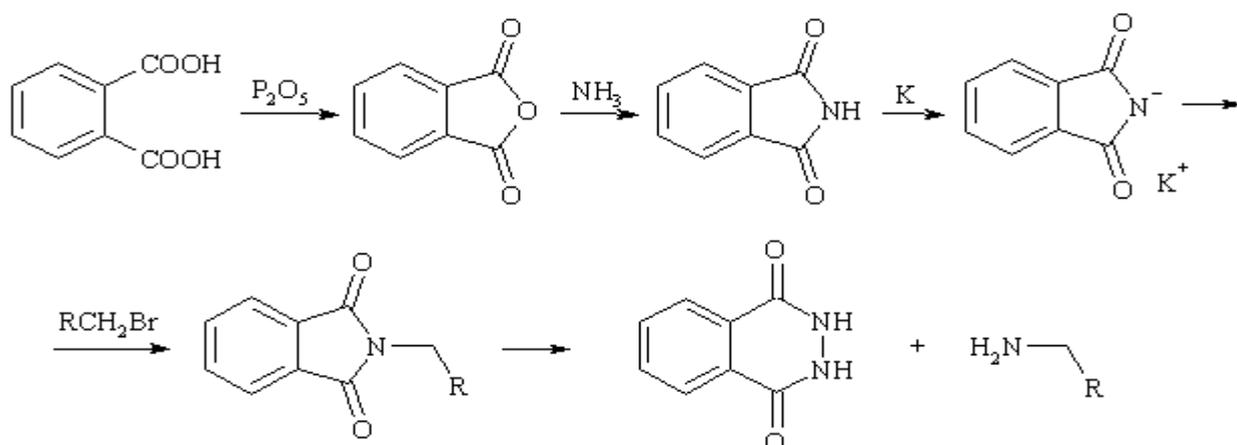
Табийғый талшық пенен лавсан араласпасынан жыйырылмайтуғын материал алынып, оны тоқымашылық санаатында кеңнен қолланылады.

Фтал кислотасы молекуласындағы қоңсы жайласқан карбоксиль группалары басқа дикарбон кислоталарында ушыраспайтуғын фтал кислотасының айырым қасиетлерин пайда етеди. Мысалы, реакция жағдайына байланысly фтал кислотасы бир-биринен структурасы менен парқланатуғын еки хлорангидрид изомерин пайда етиўи мүмкин.



Фтал кислотасының ишки ангидридлери, янтар кислотасындай, аммиак пенен реакциясында цикли амидти (фталимидти) пайда етеди. Бул бирикпени бирлемши алкиламинлерди синтезлеўде қолланылады (Габриэл синтези). Фталимидтиң калийли яки натрийли дузы алкилгалогенид ямаса басқа алкиллеўши реагентлер менен өз-ара тәсирлесип, сәйкес келиўши N-алкилфталимидке айланады. Соңынан бирқанша күшли нуклеофиль – гидразин менен реакцияға кирисип, нәтийжеде қайта ациллений процессии барады хәм бирлемши аминди пайда етеди. Бунда реакция тепе-теңлиги оң

тәрәпке жылжыйды, себеби турақлы ароматикалық гетероцикл - фталазин-1,4-диона (фталогидазида) тип айда етиўи тийкарғы факторларының бири есапланады.



N-алкилфталамидтен алкиламинди алыў ушын оны кислоталы орталықта гидролизлеўгеде болады, бирақ бул усулдың эффективлиги төмен.

Сәйкес келиўши бензои кислотасын лупининге концентрациялы күкирт кислотасы қатнасында тәсир еттирип, этерификация реакциясы жәрдеминде *орто*-N-метиламинобензоиллупинин ($R = o\text{-NHCH}_3$) (I) синтезленген. Ал, *орто*метоксибензоиллупининди болса ($R = o\text{-OCH}_3$), *о*-метоксибензой кислотасының хлорангидридине үшэтиламинди дуз кислотасын акцепторы сыпатында қатнастырып, лупининге тәсир еттириў арқалы алынған.

N – бензоиламидолупинанның (II) синтезинде дәслепки реакцияға кирисиўши затлар сыпатында бромлупинан (III) хәм калий фталамидинен (IV) пайдаланған.

Бул III- хәм IV- затларды Габриэл усулы жәрдеминде аминолупинофталаат (V), соң оны гидролизлеп, аминолупинанды (VI) төмендеги схема бойынша синтезлеген:

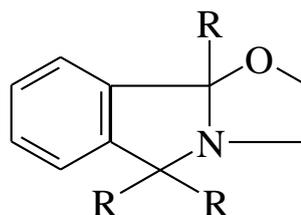
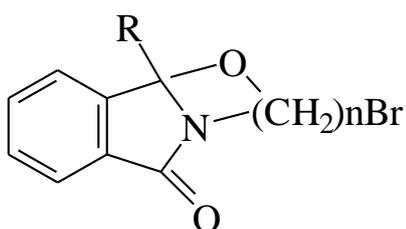
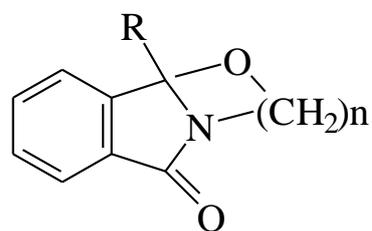
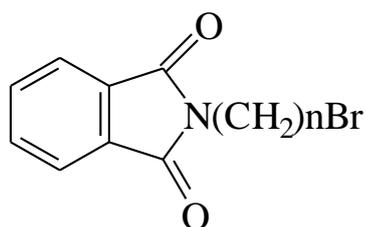
диаминодифенилоксид, -метан, -сульфонларды 125-130⁰С да, *мета*-крезолды тәсир еттириү арқалы алынды. Буннан тысқары изофтал кислотасының хлорангидриди менен бис-гидроксофталимидти фазалар аралық поликонденсациялау арқалы полиэфиримидлерин алыу мүмкин.

Фталимид тууындыларының силтилик гидролизиндеги дуздың, еритиушиниң хәм температураның тәсири үйренилген. Бунда N – оксифталимидтиң силтилик гидролизи кинетикасын спектрофотометрик усылда өлшейди. Процесс тезлигине NaCl тәсир етиуине байланыслы ион жубы пайда болады.

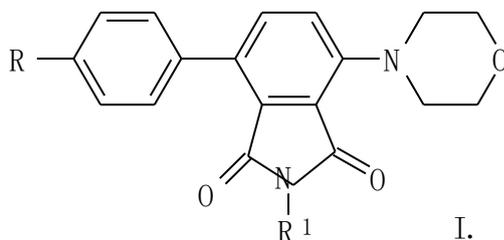
Суудың MeCN, MeOH хәм спирт араласпаларының реакциясын үйрениу арқалы ион жуплары менен специфик сольватацион эффекттиң пайда болууын тастыйықлайды. Температураға байланыслы тезлик константасы псевдобиринши тәртипте гидролизлениудиң активацион параметрлери анықланған. Активацион реакция энтальпиясы 33,47 кдж/моль хәм энтропиясы 182,8 дж/моль ге тең.

N-(ω -бромалкил) фталимид пенен арилмагний бромның өз-ара тәсирлесиу реакциясы үйренилген.

Усы бирикпелерге сәйкес арилмагнийбромид хәм фталимид менен реакцияласып, аналогиялық усылда төмендеги оксазалоизоиндоллар синтезленди:



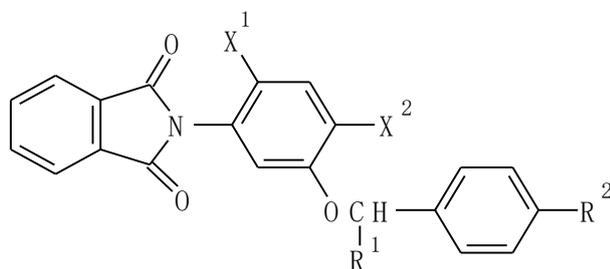
Сондай-ақ фталимид туындылары ишинен бояўшы затлар табылған. Малейн ангидридине сәйкес келиўин $2H_2$; $N=5$ жағдайға арилфуранның циклобиригиўи хәм оны ароматизациалаў нәтийжесинде пайда болған фтал ангидридин екилемши аминлер менен тәсир еттириў нәтийжесинде төмендеги бирикпелер синтезленеген:



Бунда I $R = H, Me, Ph, Me(CH_2)_5, Me(CH_2)_{17}$ (A) ямаса A = $-C_6H_4$: $R' = MeA, HOCH_2$ ямаса Ph.

Бул бирикпелердин спектраль - люминесцентлик қәсийетлери үйренилген.

Фталимид туындылары гербицидлик препаратлардың актив компонентлери сыпатында қолланылады:



Бунда X^1 хәм $X^2 = Hal$; $R^1 = H, Me$; $R^2 = \text{галоген, төменги алкил}$

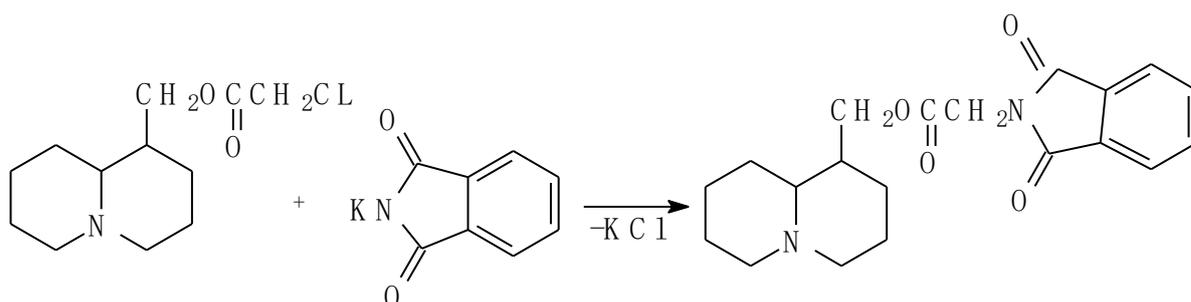
Бул компонентти таярлаў ушын 0,55 г N(4-хлор-3-гидроксифенил) – 3,4,5-6 тетрагидрофталимидти 0,38 г $PhCH_2Br$ хәм 0,27 г K_2CO_3 ти 50 мл MeCN да 16 саат даўамында араластырып турып қайнатылады. Суўытып фильтрленеди хәм вакуумда парландырып, колонкалы хроматография усылында силикагелде тазаланады.

Шығымы – 0,6 г (I). $R^1 = H, X^1 = H, X^2 = Cl,$

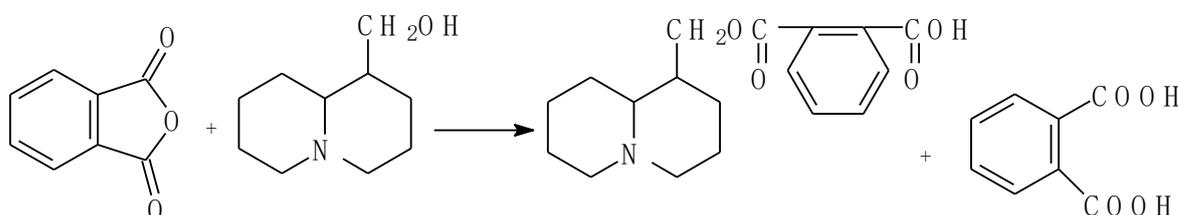
$R^2 = H, n_{D}^{25} = 1,5909$

Фталимидтиң алкалоидлы туўындыларының ишинен бирқанша актив болған холинэстераза ферментлериниң каталитик активлигин тосыўшы ингибиторлар синтезленген. Лупининниң фталимид сиркели қурамалы эфири каталитик активликти конкурент емес типтеги блокада қылыўына қарамастан ацетилхолинэстераза ферментине салыстырғанда жүдә жоқары таңлап тәсир етиў қәсийетине ийе.

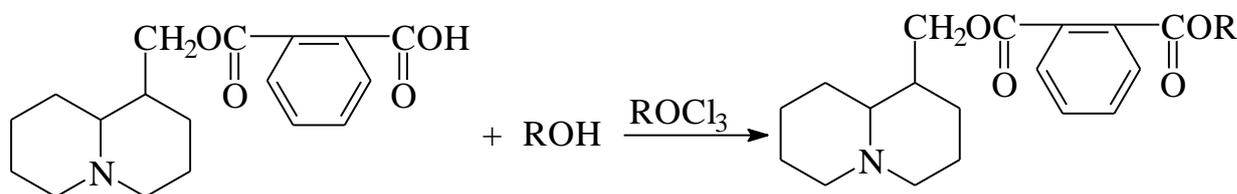
Бул бирикпелерди төмендеги схема бойынша синтезлеген:



Фтал ангидридине лупининди тәсир еттриў арқалы фтал кислотасының лупининли эфири синтезленген:



Фтал кислотасының лупининли эфирлерине этанол, бутанолларды тәсир еттириў арқалы сәйкес келиўши лупинил фтал эфирлер синтезленген:



Bunda: $R = C_2H_5; C_4H_9$.

Бирикпелердиң дүзилислери элемент анализ, ИҚ, ПМР ҳәм масс-спектрлер жәрдеминде тастыйықланған.

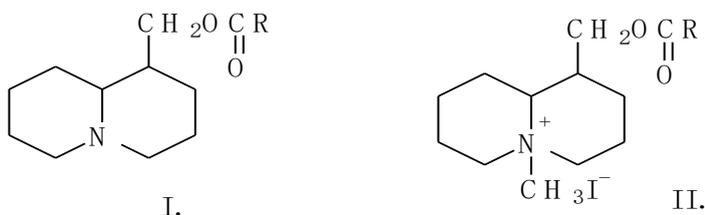
ИҚ- спектрде лупининниң эфирлери функциональ группалардын жутылыў сызықларын көрсетеди. (γ, cm^{-1}) 1735-1760 (-O-C-(O)-); 1140 -1280

(N ≡); 3320-3345 (-OH); 1550–1585 (-C=C-); 1580–1560 пиридин сақыйнасы; 710–740нм де, ароматик моноалмасынған -CH- группаның деформацион тербелесин характерлейди. 1120–1280см⁻¹ де қурамалы эфир группасындағы C–O байланыстың симметрик тербелеслерин береді. Галоид группаның катнасыуы 500-550, 670-700 см⁻¹ де жаңа сызықларды пайда етеді. N–O группаның валент тербелесі 1530см⁻¹ де бірлеші -NH₂ группа 3350-1530см⁻¹ де хәм *транс*-хинолизидин сақыйна 2820-2760см⁻¹ аралығында көринеді.

Лупининнің басқа тууындыларына салыстырғанда жука қатламлы хроматографиядағы жылжыушаңлығыда әдеуір жоқары (7-кесте).

7-кесте

Лупининнің қурамалы эфирлері хәм олардың иодметилатларының физико-химиялық константалары.

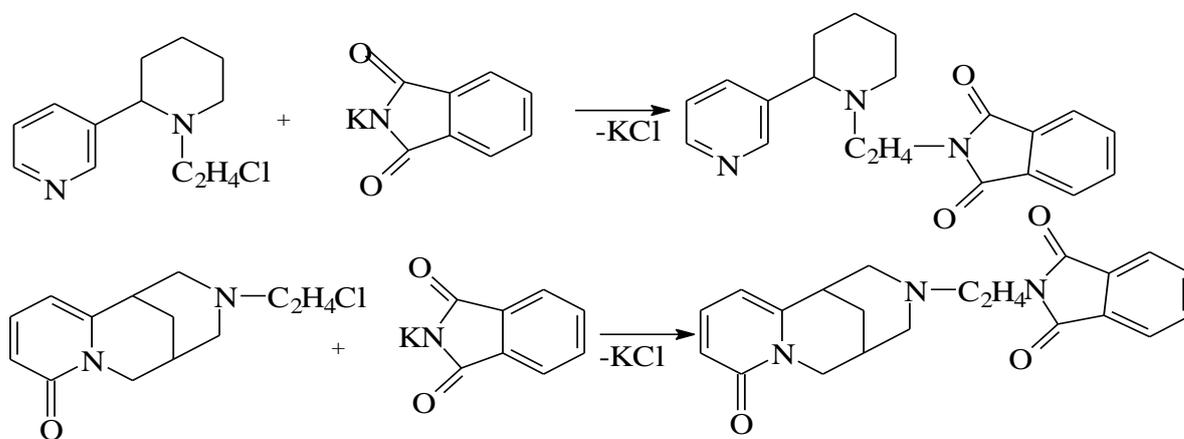


I					II
№	R	T _{балқыу} °C	Rf	ШЫҒЫМЫ %	T _{балқыу} °C
1		196-198	0,64	70	178-180
2		Гигр	0,20	83	-
3		Гигр	0,58	66	Гигр
4		Гигр	0,51	75	гигр

Алынған нәтижелер соны көрсетеді, лупинин туұындыларының ишінде фталимидли және сиркели қурамалы эфирлери хәм оның иодметилатлары қатты затлар хәм бир қанша жоқары өнимге ийе.

Бизге әдебиятлардан белгили фталимидтиң айырым туұындылары; соның ишінде *лупинин*, *эпилупинин* хәм α, β, γ -*пиридинкарбон* кислотасының туұындыларының арасынан жоқары эффективли каталитик активликке ийе болған бирикпелер табылған.

Сонлықтанда биз фталимидтиң алкалоидлар менен болған туұындыларының синтези үйренілген.



бунда: $R^1 = -H; -CH_3$

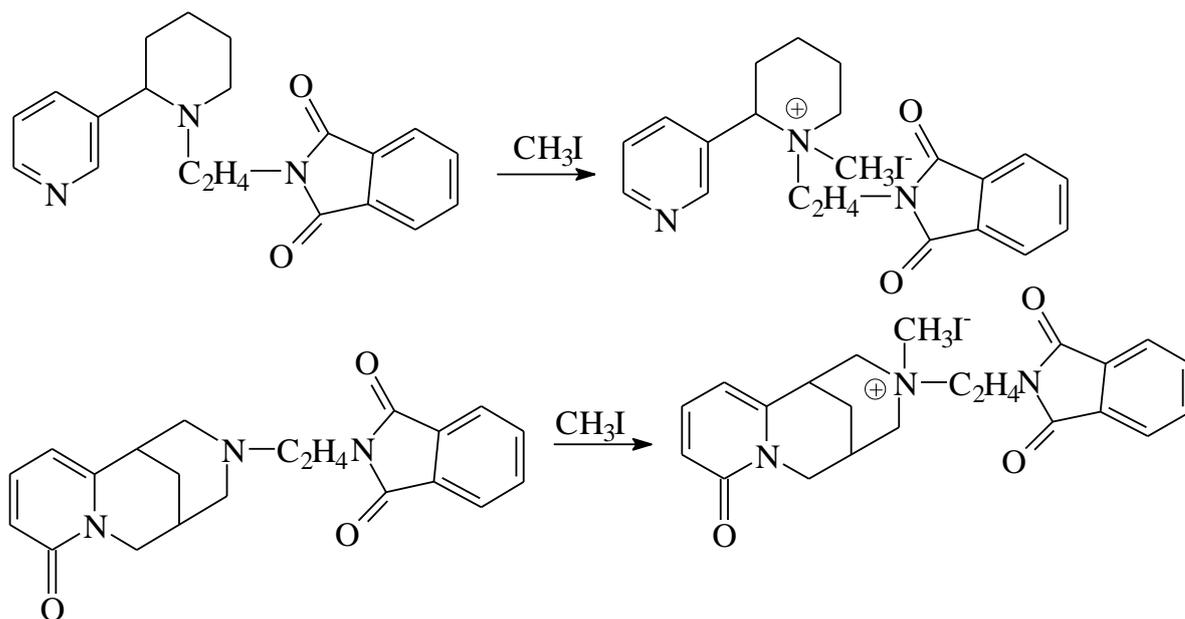
Бул бирикпелерди хлорэтиланабазин хәм хлорэтилцитизинлерди калий фталимида менен бирге инерт органикалык еритиўшилерде қыздырыў арқалы алынады.

Алынған фталимидли тийкарларды иодлы метилдиң ацетондағы еритпеси менен тәсирлестириў арқалы сәйкес келиўши фталимидтиң иодметилатлары / дузларын / синтезленген.

Алынған бирикпелердиң физико-химиялық қәсийетлери 2-кестеде келтирилген.

Синтезленген бирикпелердиң қурылысы ИҚ спектр жәрдеминде тастыйықланған. (ν , см^{-1}); фталимидтиң NC=O группасы $1720\text{-}1730\text{см}^{-1}$ де, $\text{N}\equiv$ группасы $1270\text{-}1080\text{ см}^{-1}$ аралығында, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ группа $1350\text{-}1385\text{см}^{-1}$ де $-\text{C}-\text{C}-$ группа $1550\text{-}1595\text{ см}^{-1}$ де, пиридин сақыйна болса $1580\text{-}1560\text{ см}^{-1}$; $\text{C}-\text{O}-\text{C}$

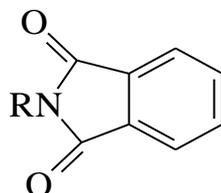
(эпиўайы эфир байланысы) 1140-1280 cm^{-1} аралығында жутылыў областына ийе.



Алынған нәтийжелер соны көрсетеди, молекулалық массаның артып барыўы, фталимидли тийкардың өнимине туўрыдан-туўры, ал олардың иодметилатларына салыстырғанда кері пропорциональ жағдайда өзгереді.

Қаптал шынжырға метил радикалдың кириўи менен олардың балқыў температураларының төменлениўине, соның менен қатар фталимидтиң этиламинли туўындысы, *изо*-пропиламинли туўындысына салыстырғанда жуқа қатламлы хроматографиядағы жылжыўшаңлығы жоқары екенлиги оларда қаптал шынжырдың тармақланыўына байланысly жылжыўшаңлықтың қыйынласыўы менен түсиндириледі.

Фталимидтиң N-β -оксиэтил анабазин хәм N-β -оксиэтил цитизинли туўындылары менен сәйкес келиўши иодметилатларының физико-химиялық сыпатламалары.



№	Углеводород радикалы	Брутто формуласы	Шығым %	T _{балқыў} °C	Rf*
1		C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂	20	127	0,84
2		C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	29	152	0,90
3		C ₂₁ H ₂₄ N ₃ O ₂ I	81	227	-
4		C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃ I	78	222	-

*Жуқа қатламлы хроматография “sulipol” пластинкада анықланған.

1.2. Еки тийкарлы карбон кислоталары туўындыларының синтези, структурасы хәм қәсийетлери.

Соңғы ўақытлары улыўма формуласы $R-OC(O)(CH_2)_nC(O)OR$ болған дикарбон кислотасының бис-эфирлерин синтезлеўдин хәр түрли усыллары ислеп шығылған. Мәселен: *ангидридлердин аралас усылы, карбонамид усылы, перезтирификация усылы, хлорангидрид усылы, суўды азеотроплы айдаў усылы* т.б.

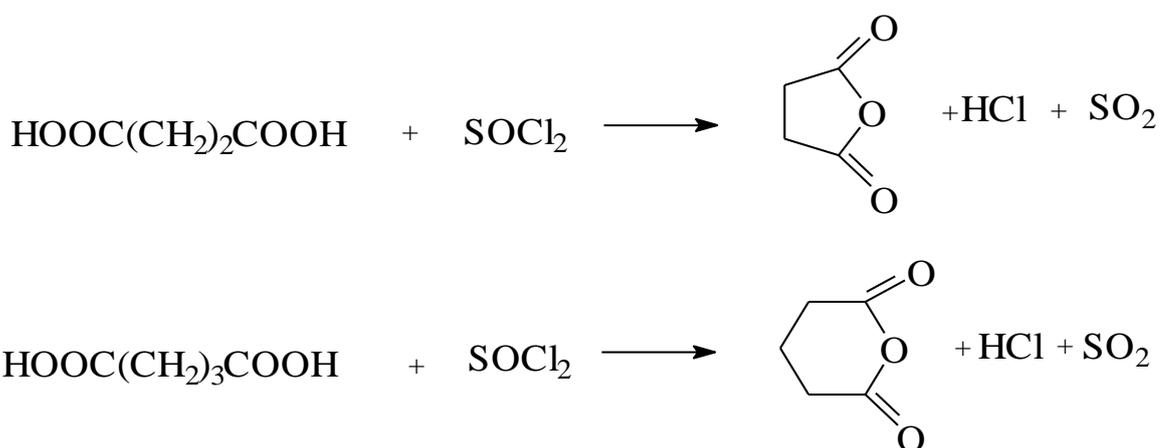
Солардың ишинде аминспиртлердин сәйкес келиўши дикарбон кислоталарының дихлорангидридлери менен реакциясы бир қанша қолайлы.

Дихлорангидридлердин өзи хәр қыйлы хлорлаўшы агентлер: тионилхлорид, бесхлорлы фосфор, үшхлорлы фосфор, фосфор хлорокиси, хлорлыбензоил, фталоилхлорид, бензосульфонилахлорид, бензотрихлоридлерди $ZnCl_2$, $FeCl_3$, $SnCl_4$ катализаторлары қатнасында сәйкес келиўши дикарбон кислоталарына тәсир еттириў арқалы алынады.

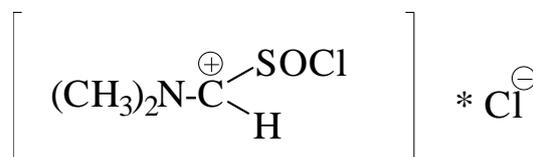
Бул усыллар өзине тән жетискенликлер менен қатар кемшиликлерге ийе.

Көпшилик дикарбон кислоталары тионил хлоридтин артықша муғдары менен $50-70^{\circ}C$ температурада 3-4 саат даўамында катализаторсыз өз-ара тәсирлеседи. Лекин янтар хәм глутар кислоталарына бул жағдай орынлы емес. Янтар кислотасы бул шәриятта дихлорангидридти пайда етпейди, ал глутар кислотасы $SOCl_2$ менен оғада әсте тәсирлеседи. Себеби бул кислоталардың циклик ангидридлерди пайда етиўи менен түсиндириледи.

Ангидридлердин реакцияға кирисиў уқыплылығы төмен, әмелий жақтан $SOCl_2$ менен дерлик тәсирлеспейди, тек, 0,5-2% муғдарда диметил формаид, пиридин хәм Льюис кислоталары қатнасында реакция тезлиги жоқарылайды, дихлорангидридтин өними 90% ке жетеди



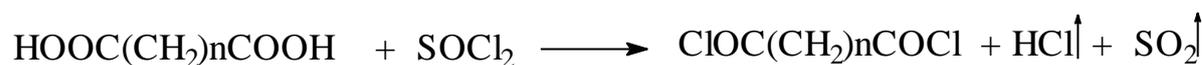
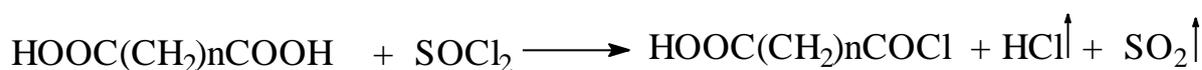
Бунда катализатор Льюис кислотасының төмендегі дүзилистегі актив комплексті пайда етіуі менен түсіндіріледі.



Бұл актив комплекс ангидрид молекуласы менен реакцияласып, сәйкес келіуіші дихлорангидридке, хлорлы водородқа хәм күкирт қос окисине тарқалады.

Буннан тысқары, бесхлорлы фосфорда бір қанша актив хлорлаушы агент есапланады. Реакция тезлигин асыруу үшін ZnCl_2 , пиридин яки диметилформаидтен каталитик муғдары қосылады.

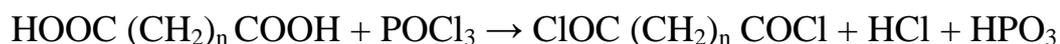
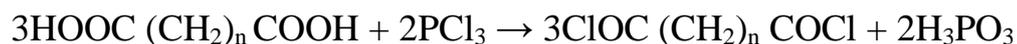
Улыұма алғанда дикарбон кислотасының дихлорангидридлерин алыу процесси бір неше басқышта өтеді:



Бір қанша жоқары өнімлі дихлорангидридлерди алыу үшін бензоил хлорид пенен Льюис кислоталары қатнасында сәйкес келіуіші дикарбон кислоталары реакцияласады. Бунда дихлорангидридтің шығымы – 70% ке

жетеди. Дихлорангидридлерди алыу реакциясы тийкарынан инерт орталықта (гексан, CCl_4 , бензол т.б.) алып барылады.

Жоқарыда келтирилген хлорлаушы агентлер жәрдеминде дихлорангидридлерди алыудың реакция жыйындысы төмендеги схема бойынша өткериледи:



Демек, дикарбон кислоталары хлорлаушы агентлер менен Льюис кислотасы, диметилформаид яки пиридиннің каталитик муғдары қатнасында хәр қыйлы реакцияласады. Солардың ишинде ең жоқары өнімди дихлорангидридлер тионил хлорид жәрдеминде алынады.

Сәйкес келиуши дикарбон кислоталардың глутар ($n = 3$), адипин ($n=4$), азелаин ($n=7$) хәм себацин ($n=8$) кислоталары дихлорангидридлеринің физика – химиялық қәсийетлери төмендеги кестеде келтирилген:

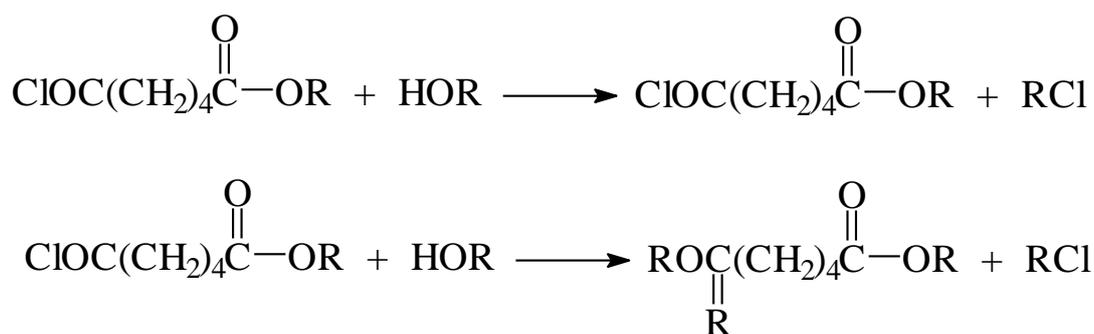
9 – кесте

Дикарбон кислоталары дихлорангидридлеринің физика – химиялық қәсийетлери $ClOC(CH_2)_nCOCl$

n	Дикислота аты	Структуралық формула	Молек. масса	Шығымы %	T қайн °C	n_D^{20}
3	Глутар кислотасы	$ClOC(CH_2)_3COCl$	169	95	100/15	1,4728
4	Адипин кислотасы	$ClOC(CH_2)_4COCl$	183	82	126/12	1,4314
7	Азелаин кислотасы	$ClOC(CH_2)_7COCl$	225	87	153	-
8	Себацин кислотасы	$ClOC(CH_2)_8COCl$	239	80	168	1,4683 ^{18,3}

Дикарбон кислоталарын характерлеуіші қәсіятлериниң бири олардың спиртлер менен қурамалы эфирлерди пайда етиуі уқыплығы болып табылады. Қурамалы эфирлерди еки түрли жол менен алыуі мүмкин:

а) *Дикарбон кислотасының дихлорангидридлерин спиртлер менен тәсир еттириуі* арқалы. Бул усылды қолланғанда моно- хәм ди эфирлер алынады. Рекация төмендеги схема бойынша барады:

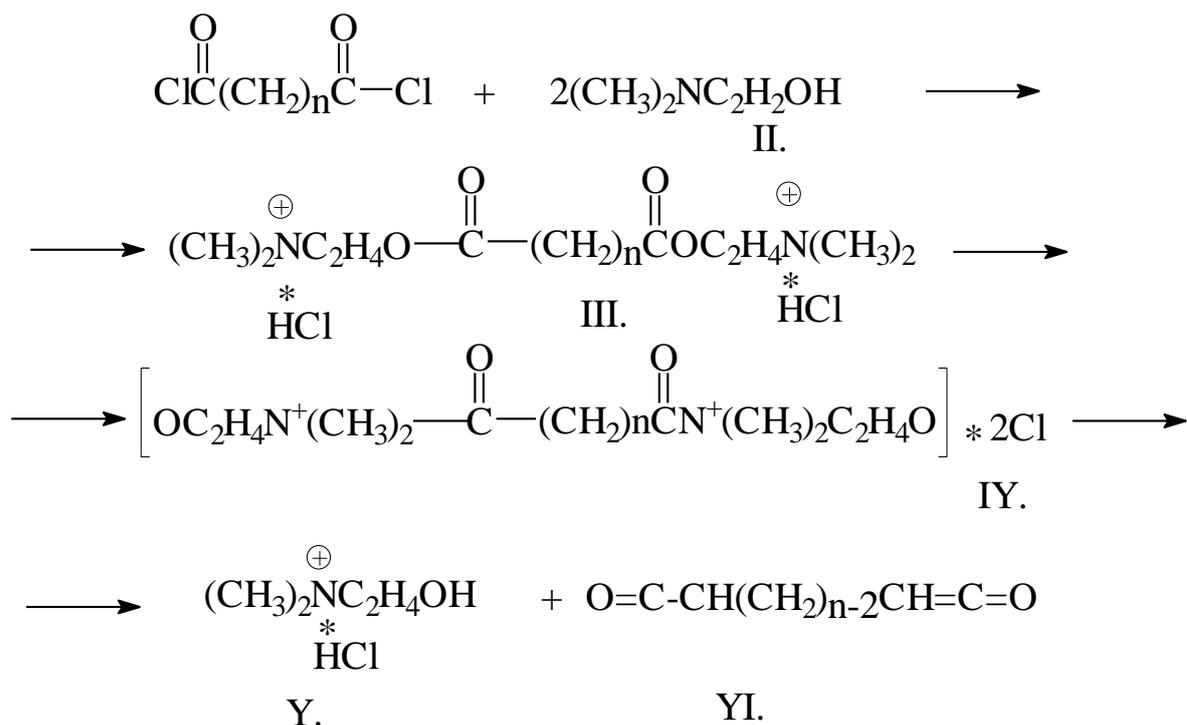


Галоген туўындыларының қурамалы эфирге айланыўында С–Hal байланысы күшли полярланған, сонлықтан күшсиз кислоталы орталықта яки органикалық тийкарлар жәрдеминде алып барылады. Себеби силтили орталықта бирқанша күшли нуклеофил (OH^-) тәсиринде кислота анионына салыстырғанда дәслепки галоген туўынды гидролизге ушырайды.

Дикарбон кислоталар менен аминоспиртлердиң өз-ара тәсирлесиўиндеги нуклеофиль хұжим азот яки кислород атомындағы бөлинбеген электрон жубы есабынан болыўы мүмкин. Бул реакция глутар хәм пробка кислотасының бис-диметиламиноэтил эфири синтези мысалында толық үйренілген.

Дихлорангидрид пенен аминоспиртти абсолют бензолда араластырғанда бис-β-диметиламиноэтил эфириниң гидрохлориди (III) хәм аминоспирттиң ациламмонийли (IV) дузы ақ шөкпеге түседи.

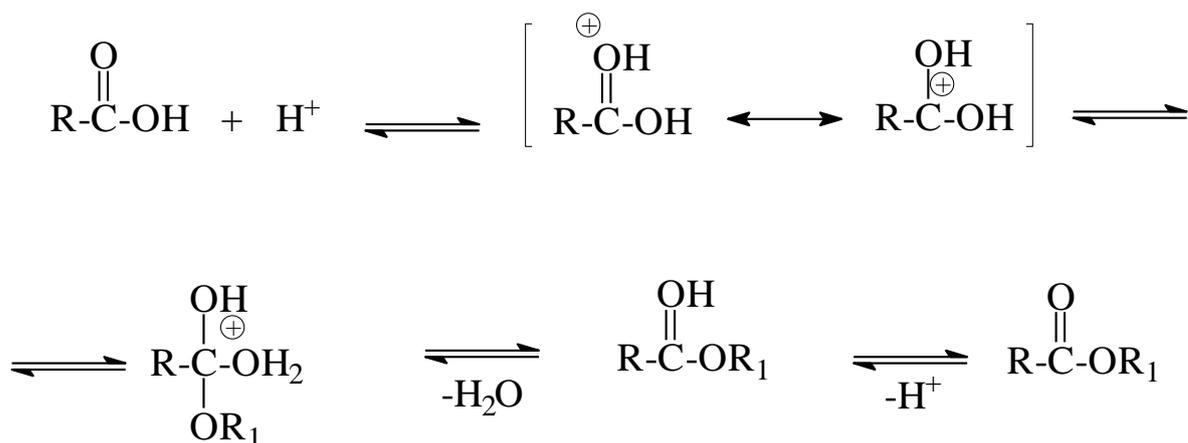
Соның менен қатар аминоспирттиң гидрохлориди (V) хәм дикетен (IV) пайда болады. Дикетен дикарбон кислотасы дихлорангидридинен хлорлы водородтың ажыралып шығыўынан α-водород атомы есабынан пайда болады.



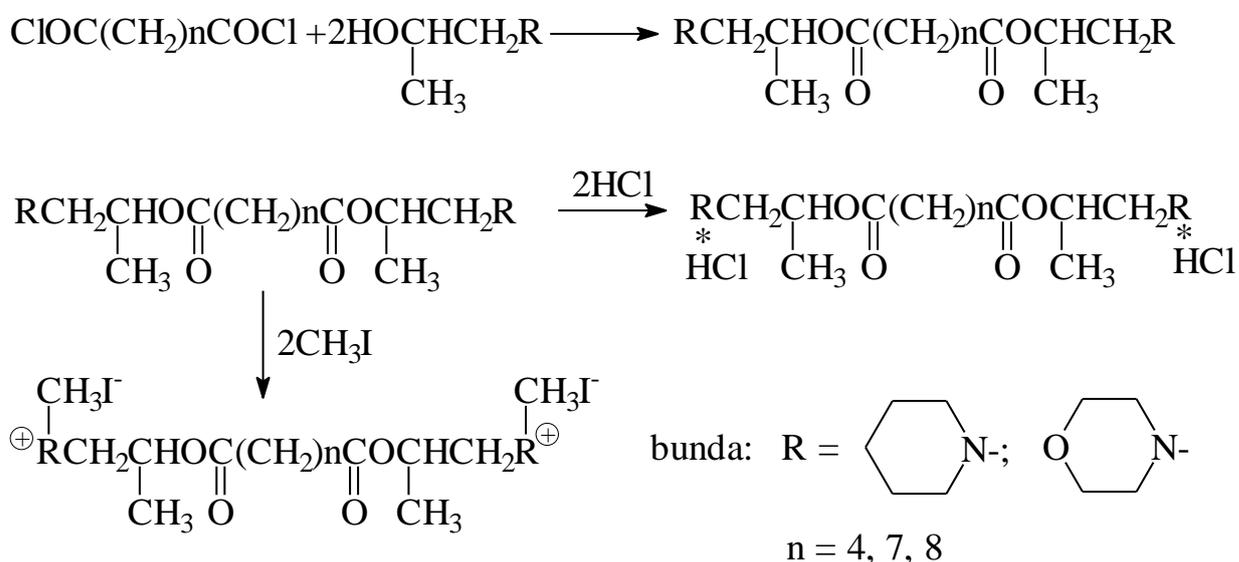
Органик кислоталар дузлары менен галогентуўындыларынан курамалы эфирлерди алыў реакциясы кеңсликте курамаласқан эфирлерди алыўда қолланылады. Бул усылдың препаратлық әҳмийети реагенттиң нуклеофиллик активлигин күшейтириўши диполяр апротон ериткишлерди қолланылғанда жоқарылайды. Поляр емес еритиўшилер менен фазалар аралық тасыўшы катализаторлар ҳәм *кроун-эфирлер*ди қолланғанда курамалы эфирлер өними бир қанша артады.

б) **Күкирт кислотасы катализаторлығында этерификация реакциясы.** Бул реакция механизми бирқанша толық үйренілген. Бул жағдайда реакция ацилкислородлы байланыстың үзилиўи менен барады. Минерат кислотаның протоны кабоксил кислородқа биригип, спирт пенен реакцияласыўшы протонланған комплексти пайда етеди.

Бис-эфирлердиң пайда болыў процесси қайтымлы. Сонлықтан тептеңликти пайда болған бис-эфир тәрәпке жылжытыў ушын реагентлердиң биринен артықша муғдары алынады, (көпшилик жағдайда спиртлер) ямаса суўды азотроплы айдаў нәтийжесинде реакцион колбадан бөлек ажыратылады.



Дикарбон кислотасының бис-аминоэфирлері төмендегі схема бойынша алынған:



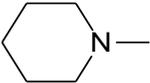
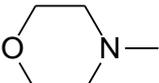
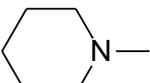
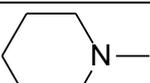
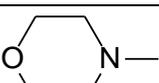
Алынған бирикпелердің физика-химиялық константалары 2-таблицада келтирилген. Синтезленген бирикпелердің структурасы ИҚ-, ПМР спектрлары мағлыұматлары менен дәлилленеди.

ИҚ-спектрда глутар кислотасының N-β-осипропилморфолинли эфирі төмендегіше жутылыұ сызықларына ийе (γ, см⁻¹); С–О–С байланыстың валент тербеліслері үшін 1045, 1130, 1175 жутылыұ характерли. 1725 те С=О группасы үшін интенсив жутылыұ сызықлары байқалады, метил (-CH₃) группасы үшін 2880 валент тербеліси, 2700де –CH₂–N ге; 1120де болса

C–O–C морфолин сақыйнасына тийисли жутылыў сызықлары бегиленди. Усыған сәйкес жутылыў сызықлары бис-N-β-оксипропилпипердинли эфирлерде анықланды.

10-кесте

Алифатик дикарбон кислотасының бис-N-β-оксипропил пиперидинли - хәм бис-N-β-оксипропил морфолинли эфирлеринин физика-химиялық характеристикалары
 $RCH_2CH(CH_3)OC(O)(CH_2)_nC(O)OCH(CH_3)CH_2R$

n	R	Өним %	n _d ²⁰	d ₄ ²⁰	R _f тийк	MR _D	
						Табылды	Есапланды
4		74	1,4778	1,0401	0,82	108,01	110,52
4		56	-	-	0,71	-	-
7		57	1,4752	1,0520	0,71	110,80	110,8
7		61	1,4350	1,0451	0,82	119,87	119,28
8		65	1,4758	1,0735	0,73	110,02	112,50
8		49	1,4732	1,0330	0,89	123,9	124,49

Сәйкес дикарбон кислоталардың бис-туўындыларының ПМР спектрлары келтирилген структураларына толық уқсас. Мысалы: бис-N-β-оксипропил-морфолинли эфир төмендеги сигналларға ийе. 4,98 м.д. дағы мультиплет курамалы эфир группасының еки метилли протонына тийисли. Оның тарқалыўы қоңсы метили хәм метил группаларының спин-спинли өз-ара тәсирлесийине бейимлескен. Сәйкес келиўши метил группасының дублети (J = 7,0 Гц) 1,14 м.д. да жайласқан. 3,51 м.д. дағы интенсив триплет (8H) морфолин сақыйнасының OCH₂ – протонына тийисли. 2,1-2,6 м.д. да барлық

N–CH₂– протонлар тербеледи. Усы областтағы анық триплеттің –OCH₂ – протонға аналогиялық сигналдың жоқ болыуы морфолин хәм оның тууындыларында N–CH₂– протонлардың морфолин сакыйнасында эквивалент емеслиги байқалады. Өз гезегинде теориялық жақтан N–CH₂– протонлар ушын мүмкин болған анық дублеттің болмауы бул протонлардың эквивалент емеслигин дәлиллейди. Эквивалентсизлик себеби, қоңсы ассиметрик орайдың болыуы менен байланыслы болыуы итмал.

Курамалы эфир карбониль группасының метилени протонлар сигналы 2,22 м.д. да жайласқан. Триплетли түрінде қоңсы метилени группаларының спин-спинли өз-ара тәсирлесиуінен 1,95 м.д. да тербеледи.

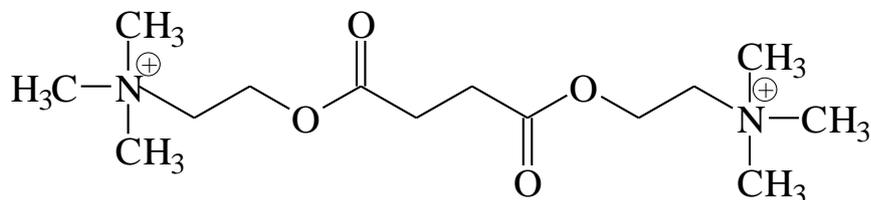
I.3. Еки тийкарлы карбон к кислоталарының бис-аминоэфирлериниң физиологиялық тәсир механизми

Дикарбон кислотасының бис-колинли эфирлерин фармакалогиялық жақтан изертлеу нәтийжесинде оларды клиникалық практикада қолланыуға болатуғын препаратлар екенлиги анықланды. Бул бирикпелерге болған қызығыушылық олардың **курарье** сыяқлы тәсирге ийе болыуы менен қатар организмде қосымша тәсирлерди келтирип шығармауында. Холинотроп затлардың фармакалогиялық тәсири, оның ацетилхолин (АХ) менен конкурент қатнаста болып, клеткаларда колинергик нервлар менен нерв импульсин өткеріуде колипораектив система тәсирин блокада етеди.

Бул бағдарда Н.В.Хромов-Борисов тәрeпинен полиметил-бис-үшметиламмоний қатары бирикпелерин синтезлеп, олардың курарьелик активлиги үйренилди. Бул бирикпелердин ишинде ең активи 10 метилени группасына ийе С-10 болып табылады.

Екинши топар изертлеушілер: А.Л. Мнджоян тәрeпинен ацетилхолинниң бис-аналогларын синтезлеу бойынша жұмыслар алып барылды. Гетероциклик аммоний тутқан ацетилхолин фрагментлерин тутқан миорелаксантлар синтезленди.

Буннан басқада ганглиоблокаторлар хәм курарье сыяқлы активликке ийе бирикпелердеги полиметилен шынжырдың узынлығына байланысly тәсир механизмлери изертленди.

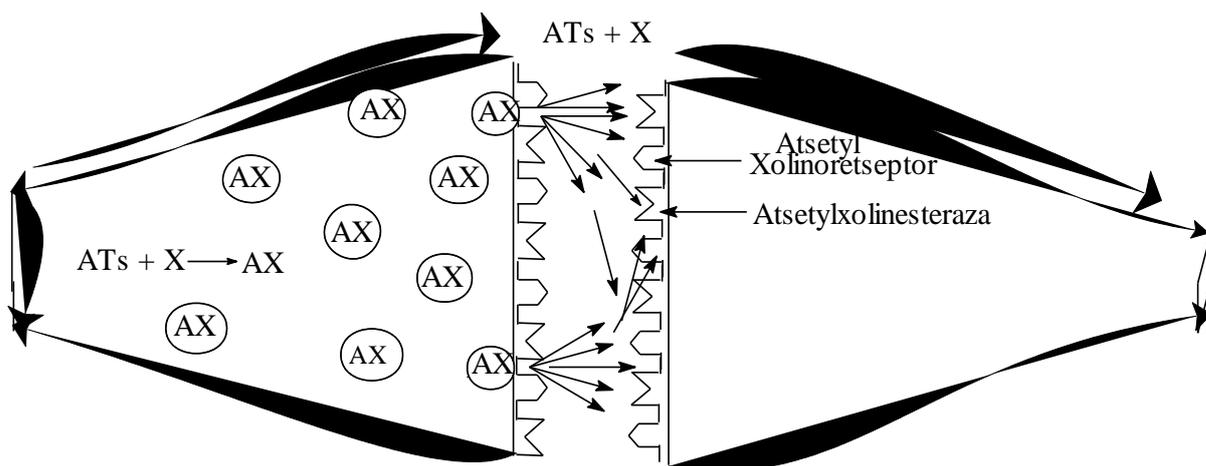


Бизге белгили холинергик система локалланған холинорецептордан, пост- хәм просинапстик мембранадан турады. Синапстик саңлақта ацетилхолинэстераза хәм ацетилхолин молекуласы жайласқан болады.

Холинэстеразалар тәсир ететуғын барлық химиялық бирикпелер катион азот атомына усас улыўма структураға ийе. Сонлықтанда дәслепки ўақытлары синтетикалық реакцияларды алып барғанда ацетилхолиннің структурасын тийкар етип алған. Себеби медиаторлардың биохимиялық өзгешелиги сонда, ол холинорецепторларға таңлап тәсир етеди.

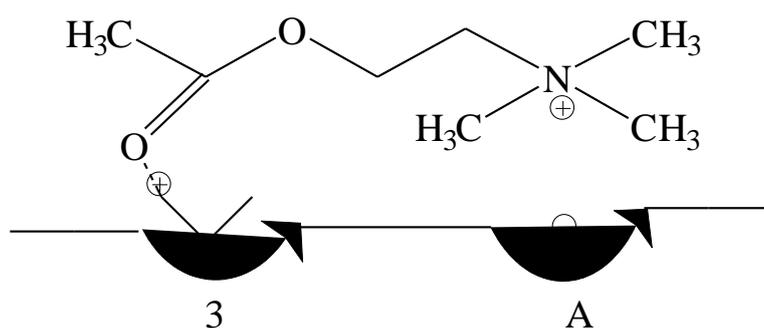
Улыўма қабыл етилген тәртипте нерв импульслерин холинергик система арқалы өткерий механизми төмендеги сүүретте көрсетилген.

Схемада көрсетилгениндей нерв имульслери тәсиринде нерв ақырларынан (аксон) пресинапстик мембрана арқалы синапстик саңлаққа нерв қозыўының медиаторы болған ацетилхолин келип түседи. Олар соңғы клетканың постсинапстик мембранаға жеткен соң ацетилхолин холинорецепторларға тәсир етип «калий – натрий» насосы ислеп баслайды хәм қозыўды инерт ҳалатындағы клеткаға өткереди. Буннан кейин медиатор холинорецептордан кетип ацетилхолинэстераза ферменти тәсиринде гидролизленеди хәм дәслепки ҳалаттағы сирке кислотасы менен холин аминоспиртине айланады.



1-сүүрет. Ацетилхолиннің холинорецепторлар менен өз-ара тәсирлесіуі хәм тарқалыуын көрсетиуіши холинергик синапс схемасы.

Холинорецептор – бул белоклы тәбиятка ийе макромолекула болып, қурамалы дүзиліске ийе. Кеңісликте бир-биринен анық ажыралып турыушы еки үлкен орайдан – анион хәм эстериофиль орайлардан қуралған. Анион орай дикарбон кислоталарының (глутамин, аспарагин) карбоксилатанионы есабынан пайда болады, ал эстериофиль орай болсақурамалы дипол дүзиліске ийе. Бул структуралар бирнеше тәжірийбелерде дәлилленген.

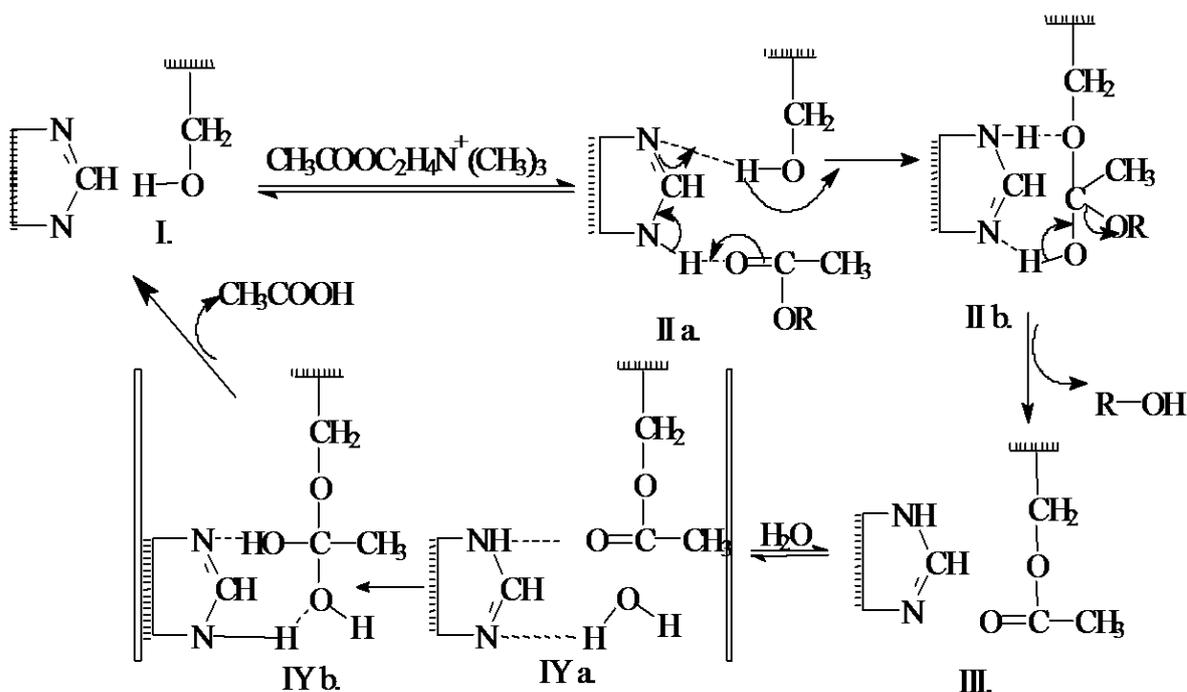


2-сүүрет. Ацетилхолиннің холинорецептор менен тәсирлесіу схемасы.

Эстеразалық катализ процессинің өтиуі бойынша бирқанша изертлеу жұмыслары алып барылды. Солардың ишинде А.П.Бресткин хәм Е.В. Розенгарт тәрепинен усынылған схема тәжірийбеде дәлилленген [].

Ацетилхолинди холинэстеразалық гидролизлеу схемасы төмендеги мәніске ийе. Актив жүзениң пайда болыуы субстрат қатнасында әмелге асырылады. Ацетилхолиннің актив жүзде бағытланған сорбциясы дәслеп гистидиннің имидазол сақыйнасындағы имин азоты менен ацетилхолиннің карбонил кислороды арасында водород байланысы пайда болыуы менен басланады. Нәтийжеде азол азотының тийкарлығы артып, гидроксил менен екінши водород байланысты пайда етеди. Бунда серин кислородының нуклеофиллиги кескин артады. Бул жағдай ацетилхолиннің орайлық углерод атомының нуклеофиллигин жеңиллестирип Михаэлистің фермент субстратлы комплексин пайда етеди. Сонлықтанда 8-ағзалы сақыйнада электрон тығызлықтың қайта бөлистрилиуи болып өтеди, нәтийжеде серин гидроксيلي бойынша ацетилленген фермент пайда болады. Соңынан суу молекуласының тәсиринде сақыйнаның электрон тығызлығы және қайта бөлистрилип, пайда болған комплекс дәслепки фермент пенен кислотаға тарқалады (3-сүүрет).

1965 - жылы А.П.Бресткин хәм Е.В.Розенгартлар холинэстераза (3.1.1.8.) ферментинің катализлениу схемасын ислеп шықты [].



сүүрет. Холинэстеразалық катализ схемасы

Схемада көрсетилгениндей (*холинэстеразаның табиғый субстраты*, $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ формуласына ийе, *организмде мембрана арқалы нерв импульслерин тасыушы медиатор хызметин атқарады*) бағытланған сорбцияланыуы анион орай менен аммоний группаның өз-ара кулонлық тәсирлесіуі нәтижесінде ацетилхолиндеги карбоксиль группадағы кислород пенен гистидиннің имидазол сақыйнасындағы имин азоты арасында водородлық байланысты пайда етеди. Бул имидазолдың азоль азот атомының тийкарлығын асырады, екіншиден гистидиннің серин менен кеңісликтеги жақынласыуына яғный сериннің гидроксиль менен азоль азоты арасындағы водородлық байланысты пайда етеди (IIa). Нуклеофилликтің артыуынан реактив формадағы гидроксил группаның бундай көшіуі ацетилхолиннің орайлық углерод атомының электрофиль хужимин жеңиллестиреди. Булардың бәри фермент-субстрат комплекстің 8 ағзалы сақыйналы структураны (IIb) пайда етиуіне алып келеди. Илимпазлардың болжауынша, бул реактив форма болып, Михаэлис комплексинің сорбцион формасы емес деп көрсетеди.

Соңынан электрон тығызлықтың қайта бөлистирилиуі нәтижесінде сақыйнада сериннің гидроксиль менен ацетилленген фермент (III) пайда болады, соңынан суу қатнасында жаңадан, структурасы бойынша Михаэлистің ES комплексине усас сақыйналы, *ацетилферментгидратлы* комплексти (IV), пайда етеди. Бул жерде электрон тығызлықтың қайта бөлистирилиуінен сирке кислотасы ажыралып, холинэстеразаның актив орайы дәслепки инактив жағдайына (I) өтеди.

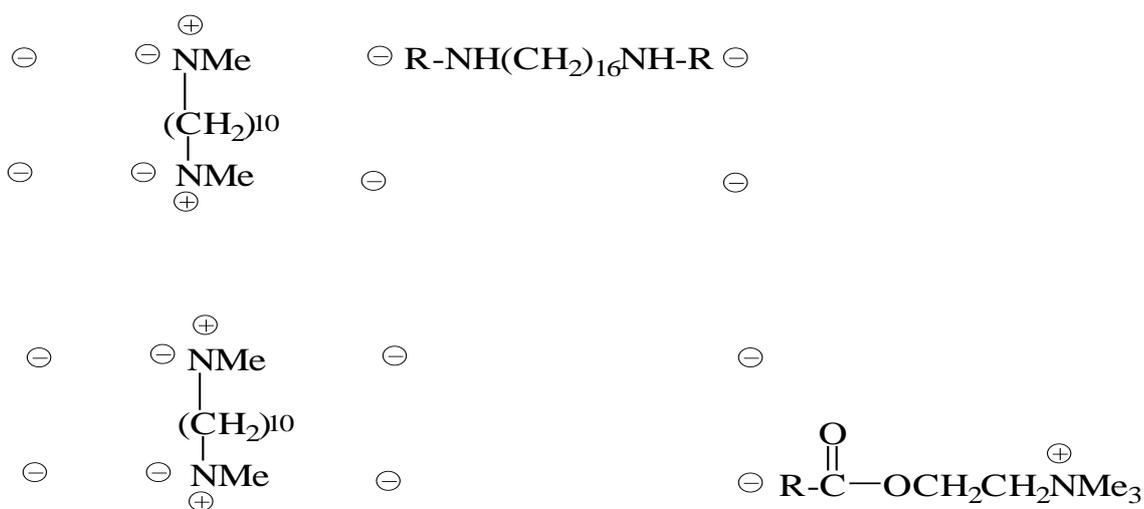
Әдебиятларда «структура-активлик» хаққында келтирилген мағлыұматлардың барлығы холинорецепторлардың өз-ара жайласыуы, холинорецептордың актив жүзинің дүзиліси хаққындағы теорияны раўажландырыуға тийкар салды.

Бул теорияны ең дәслеп Барлоу, М.И.Михельсон, М.Н.Кабачник тәрәпинен іслеп шығылды.

Хәрбир төртлөмши еки азот атомы арасында 10 хәм 16 атом жайласқан шынжырдан туратуғын бирикпелердин жоқары активликке ийе болыуы Барлоу теориясы бойынша: постсинапстик мембранасындағы айырым холинорецепторлардың жайласыуы схемасы туурымүйешлик формасында болып, мүйешлеринде олардың анион пунктлери жайғасады (4 - сүүрет).

Келте тәрәпи 10 атомнан (14Å), ал узын тәрәпи – 16 атомнан туратуғын (20Å) болған айырым холинорецепторлардың жайласыуының басқаша варианты квадрат формада болып, оның мүйешлеринде анион пунктлер жайғасқан, квадраттың тәрәплери 10 атомнан, диагонали болса 16 атомнан турады.

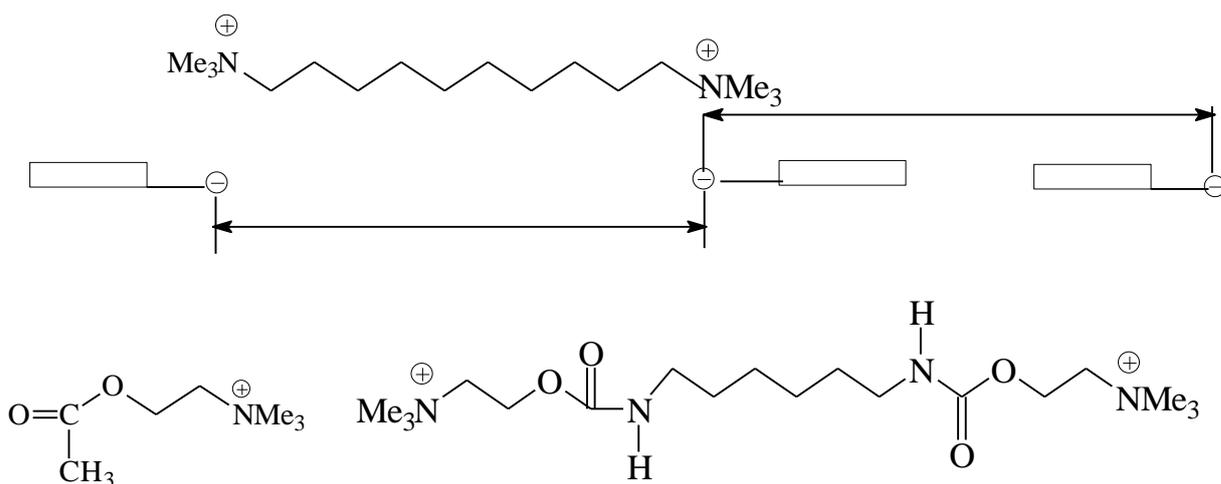
М.Я.Михельсон хызметкерлери менен биргеликте дикарбон кислотасының дихолин эфирлери менен бис-карбомоил холинди изертлеу нәтийжесинде төмендеги жуўмаққа келди. Холинорецептив мембранасында айырым холинорецепторлардың биртегис жайласпағаны, олар олигомер комплекске группаланып айырым рецепторлар ишки тәрәптен белгили тәртипте жайласқан. Олардың жайласыуының еки варианты С-10 хәм С-16 бар. С-10 структура бир-бирине анион участкалары менен қараған еки рецепторлар араласпасынан пайда болады. Хәр анион пункт арасындағы аралық 14Å ға тең.



4-сүүрет. Анион пунктлердин төртмүйешлик, квадрат хәм квадрат диагонали бойынша жайғасыуы

Декаметоний типіндегі молекула С-10 структурасының екі анион пункти менен тәсірлесіуі мүмкін.

С-16 структура болса бір-бирине эстереофиль участкасы менен караған екі қоңсы рецепторлардан пайда болған. Бул жағдайда анион пунктлер арасындағы аралық 20-22Å ға тең болады. Бундай структура менен имбретил типіндегі молекулалар тәсірлесіуі мүмкін (5-сүүрет).



5 - сүүрет. Скелет булшық етлері постсинаптік мембранасында С-10 хәм С - 16 структурасын пайда еткен айырым холинорецепторлардың өз-ара жайласуы схемасы.

Ацетилхолинэстераза бул холинергик системаларда нерв импульсларды тасыушы медиатор болған ацетилхолинди жоқары тезликте гидролизлеуші фермент болып, көпшилик хайуанлардың нерв тканларында, балықлардың электрик органларында, адам қанының эритроцитлерінде ушырасады. Оның молекулалық массасы 220 мың дальтоннан 1 млн 300 мың дальтонға жетеди.

Холинэстеразаның актив орайы анион хәм эстераз пункттен турады. Анион орай хәққындағы тәжірийбе мағлыұматлары жетерли толық емес. Бирақ бул орайдың дүзилісіннің өзгешелиги субстрат-ингибитор анализ усылы менен түсіндириледі.

Анион орайдың бар екенлиги ферментке тетраалкил аммоний дузларын тәсір еттиргенде активликтің тормозланып қалыуы менен түсіндирсе

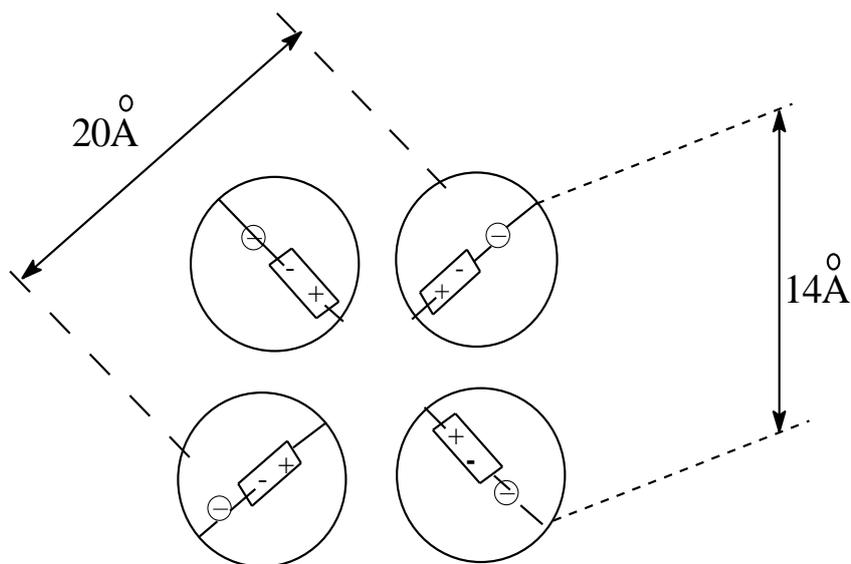
болады. Ацетилхолинэстеразаның еки анион орайдан дүзилгени хәм соның бири аллостерик пункт екенлиги хәққинда болжаўлар бар. Екинши анион пункттиң болса, нейтрал рНта ионланған аспарагин ямаса глутар кислотасының шынжырына киретуғын карбоксилат группасы есабынан пайда болған анион екенлиги дәлилленген.

Ацетилхолинэстеразаның эстераза орайы серин аминокислотасынан турады, оны анықлаў ушын актив орайды нышанланған ^{32}P изотопы менен фосфориллеў арқалы ферментатив гидролиз қылынады. Соңынан пептидлерди анализлегенде радиоактив метка серин группасының гидроксил топары менен бириккен ҳалда ушырасады.

Н.В.Хромов-Борисов хызметкерлери менен биргеликте холинорецепторлардың тетрамер схемада жайласқан сызықлы схемасын усынды (6-сүўрет).

Соңынан М.И.Кабачник тәрeпинен холинорецепторлардың сәйкес жайласқан еки тетрамерден туратуғын октаэдр жайласыў схемасы ислеп шығылды.

Холинорецепторлардың жайласыўы хәм дүзилиси теориясына тийкарланып, кейин-ала бирқатар синтез реакциялары, курарье сыяқлы және ганлиоблокаторлық активлик хәққинда көплеген жұмыслар иленди. Мысалы: бмс-аммонийли бирикпелерден диколин, гексаметоний, имбретил, димеколин, диколин, тиаметин ҳ.т.б. затлар табылып медицинада кеңнен қоллана баслады. Соның менен қатар бул факторлардың кеңисликтеги изомерия азот атомының гидрофоб қоршалыўы т.б. тәсири болатуғыны анықланды.



6-сүүрет. Тетрамер схема.

Лекин бул жумьсларда ең тийкарғысы холинергик системаны кураушы холинэстераза ферментлериниң тэсири есапқа алынбаған.

Ферментлердиң активлиги: *орталықтың рНқа, температураға, субстрат концентрациясына, ферментлерди кураушы белок пенен биргеликте белоклы тэбиятқа ийе емес - кофакторлар* яки коферментлер (Me^+ , *курамалы органикалық бирикпелер*) тэсиринедэ байланыслы. Ең әхмийетлиси актив орайдың дүзилисине байланыслы.

Ферментлерде үш түрли орайлар бар: *Актив, Субстрат* хэм *Аллостерик орайлар*. Булар бир-биреуи менен байланыслы халда хэрекет етеди.

Кофакторлар әдетте термостабиль, лекин көпшилик ферментлер қыздырғанда олардың активлиги жоғалады. Кофакторларды ферментлерден диализлеп, ажыратып алыу мүмкин, лекин айырым кофакторлар фермент белогинен ковалент байланысқан болады. Бундай коферментти - ферменттиң *простетик группасы* деп, ал ферментлердиң кофактор менен болған тэбийғый комплекси *холофермент*, ал кофактор ажыратып алынғаннан соңғы қалған актив емес белокты - *апофермент* деп атайды.

Кофактор қурамындағы металл ионлары төмендегі функцияларды атқарады: Ол *фермент-субстратты* байланыстырыушы “*көпірше*”ге айланып, координацион комплекс пайда етіуі мүмкін. Екіншіден, ол тиккелей каталитик функцияны атқарыуында мүмкін. Мысалы: *каталазадағы* (водород пероксидин каталитик тарқатыушы фермент) темир атомы каталитик орай сыпатында роль атқарады. Сондай-ақ коферментлер электронларды хәм айырым атом яки функциональ группаларды ферментатив реакциялар нәтийжесинде бир түрден екінши бир бирикпелер арасында тасыушы хызметинде атқарады

Әдебий дереклерден белгили, сукцинилхолин ушын қысқа мүддетли курарье сыяқлы активлиги анықланған. Дәслепки ўақытлары сукцинилхолиннің тәсиринің тоқтап қалыуын бақлағанда оның молекуласының турақсызлығы, ферментлер, әсиресе холинэстеразалар тәсиринде гидролизлениўге укыплы екенлигине тийкарланған еди. Өткерилген көп тәжирийбелер, бақлаўлар нәтийжесинде сукцинилхолиннің холинэстераза ферментлери группасы тәсиринде гидролизлениўи анықланды. Бул гидролизде «*in vitro*» жағдайда ацетилхолинэстеразаға салыстырғанда бутирилхолинэстеразаның көбирек қатнасыўы анықланды.

Сукцинилхолин молекуласының гидролиз продуктасы болып, янтарь кислотасы менен холиннің моноэфиринің биринши гезекте пайда болатуғыны, соңынан хроматографиялық усылда янтарь кислотасы идентификацияланады.

Буннан тысқары әдебиятларда адипин, пробка хәм себацин кислоталарының дихолинэфирлеринің ферментатив гидролизлениў жағдайлары келтирилген. Дихолин эфирлеринің ферментатив гидролизлениўинің толық сериясы 1965 жылы Ф.В. Певзнер тәрепинен үйренилген, соңынан бул серия бирикпелерин А.П.Мнджоян лабораториясында синтезленди.

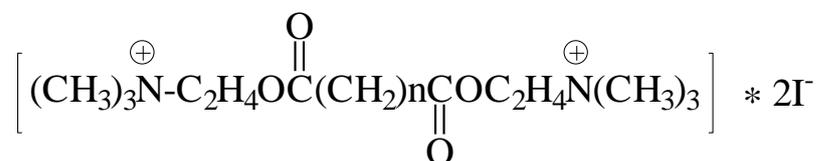
Дихолин эфирлердің холинэстераза тәсириндеги гидролизлениў тезлиги тәжирийбе ушын алынған бисэфирдің 50% муғдарын тарқатыў

ушын кеткен ўақыт секундларда белгиленеди. Барлық жағдайлар ушын заттың дәслепки концентрациясы бирдей хэм $1 \times 10^{-3} \text{ M}$.

Дихолин эфирлер бутирилхолинэстеразаны жоқары тезликте гидролизлейди. Бул молекуланың кислота бөлиминдеги полиметилен группалардың санының артыўы менен гидролизлениў тезлиги кескин артады. Янтар кислотасының бис-эфири ацетилхолинге салыстырғанда 11 есе әсте тарқалады. Глутар кислотасы болса, ацетилхолиннен 1,5 есе әсте гидролизлейди. Адипин кислотасынан баслап ацетилхолинге салыстырғанда тарқалыў тезлиги артады. Себацин кислотасы бисэфирлери янтар кислотасына салыстырғанда 36 есе жоқары, ал ацетилхолинге салыстырғанда 3 есе жоқары тезликте гидролизлейди.

11-кесте

Диацетилхолинлердің ат қаны зардабының жалған холинэстеразы (бутирилхолинэстераза) хэм сыйыр қанының ҳақыйқый холинэстеразасы (ацетилхолинэстераза) менен гидролизлениўи.



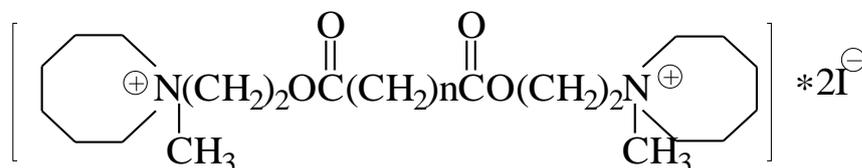
n	Кислота аты	Ярым тарқалыў ўақты T ₅₀		АХЭ
		АХЭ	БуХЭ	БуХЭ
2	Янтарь	720	18000	25
3	Глутар	92	16380	178
4	Адипин	57	16920	297
5	Пимелин	29	13800	475
6	Пробка	24	5400	225
7	Азелаин	22	300	136
8	Себацин	20	2100	105
	Ацетилхолин	63	38	0,6

Кестеде көрсетілгендей келтирилген бис-эфирлердің гомологик қатарында ацетилхолинэстераза менен гидролизи бутирилхолинэстеразаға салыстырғанда бірнеше жүз есе әсте өтеди. Янтар кислотасы бисэфириниң дииодметилаты ацетилхолинэстераза ферменти мененацетилхолинге салыстырғанда 500 есе әсте гидролизленеди, себацин кислотасы болса өзиниң гидролизлениў тезлиги бойынша ацетилхолиннен 58 есе артта қалады.

Кестеде көрсетигениндей бул серия бирикпелеринде полиметилен группаның артыўы бутирилхолинэстераза менен гидролизи күшейиўине алып келеди. Бул жағдайды дикарбон кислоталарының бис-эфирлери дииодметилатларының бутирилхолинэстераза субстратлары екенлигин түсиндириў мүмкин.

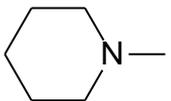
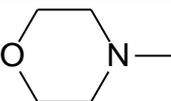
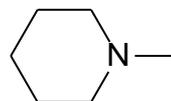
Буннан басқада бисэфир молекуласының азот атомындағы метил радикалын этил-, н-пропил және гетероциклик структураға ийе: пирролидин, пиперидин, морфолин, гексаметиленимин, лупинин, тетрагидрохинолин, тропин т.б. радикаллары менен алмастырап, олардың холинэстераза менен катализлениў реакциясы үйренилди. Янтар ҳәм пробка кислоталарының бис-н-пропиламинэфирлериниң холинэстераза менен тәсирлесиў кинетикалық параметрлерин үйренгенде олар ацетилхолинэстеразаның активлигин жоғалтып, бутирилхолинэстераза менен жақсы гидролизлениўи анықланды.

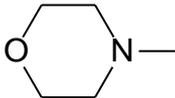
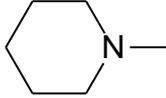
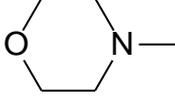
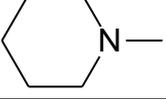
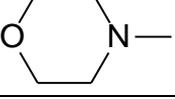
**Дикарбон кислотасының N-циклогексаметилениминоэтил эфири
диодметилатларының ферментатив гидролизи менен
антихолинэстеразальық активлиги.**



n	pI ₅₀ АХЭ ушын	БуХЭ тәсиринде гидролиз параметрлери	
		V, салыст.бирлик	Km*10 ⁻⁷ М
2	6,5	1,63	1,4
3	8,4	16,3	1,52
4	7,0	19,9	1,45
5	6,5	51	0,88
6	6,5	92	1,22
7	6,2	182	1,06
8	6,4	210	0,95

**Дикарбон кислотасының бис-N-β-пиперидинли - хәм бис-N-β-
морфолинли эфирлериниң физика-химиялық характеристикалары**
RCH₂CH(CH₃)OC(O)(CH₂)_nC(O)OCH(CH₃)CH₂R

Т/р	R	n	Өним %	n _d ²⁰	d ₄ ²⁰	R _f тийк	MR _D	
							Табылды	Есапланды
1		3	62	1,4771	1,0438	0,80	103,42	107
2		3	53	1,4768	1,0691	0,75	101,87	101,40
3		4	74	1,4778	1,0401	0,82	108,01	110,52

4		4	56	-	-	0,71	-	-
5		7	57	1,4752	1,0520	0,71	110,80	110,8
6		7	61	1,4350	1,0451	0,82	119,87	119,28
7		8	65	1,4758	1,0735	0,73	110,02	112,50
8		8	49	1,4732	1,0330	0,89	123,9	124,49

II-БАП. АЛЫНҒАН НӘТИЙЖЕЛЕРДИ ТАЛҚЫЛАҰ.

Дикарбон кислотасының бис-холинли эфирлерин фармакалогиялық жақтан изертлеу нәтижесінде оларды клиникалық практикада қолланыуға болатуғын препараттар екенлиги анықланды. Бул бирикпелерге болған қызығышылық олардың **курарье** сыяқлы тәсирге ийе болыуы менен қатар организмде қосымша тәсирлерди келтирип шығармауында. Холинотроп затлардың фармакалогиялық тәсири, оның ацетилхолин (АХ) менен конкурент қатнаста болып, клеткаларда холинергик нервлар менен нерв импульсин өткериуде холипораектив система тәсирин блокада етеди. Көпшилик холинолитиклер холинэстеразаның ингибиторлары есапланады, сонлықтан да холинэстераза ферментине 3,3 – оксидимай кислотасының бис-аминоэфирлери хәм оның дузларының тәсирин үйрениу теориялық хәм практикалық жақтан үлкен әхмийетке ийе. Себеби оксидимай кислотасы структурасы басқа дикарбон кислоталар дүзилисине салыстырғанда бирқанша өзгеше. Оның структурасындағы полилителин группаларын тутастырыушы “*кислород көпиршеси*” оксидимай кислота молекуласының айырықша функционаллық өзгерислерин пайда етеди.

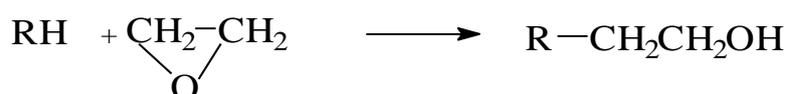
II.1. Реакцияға кирисиуши затлар синтези

II.1.1. Алифатик хәм гетероциклик аминспиртлер синтези

Оксидимай кислотасының бис-аминоэфирлерин алыу ушын аминспиртлерди төмендеги жоллар менен синтезленди.

N-β-оксиэтиламинлер:

а) Этиленокисин сәйкес келиуши алифатик амин менен реакцияласып метанолда сууытылып алынады.



Бунда R = диметиламин, диэтиламин, пиперидин, морфолин.

N-β-оксиэтиламинлер синтезинде этилен оксид пенен алып бару этиленхлоргидринге салыстырғанда өними жоқары хәм реакция тез жүреди.

Алынған аминспиртлер тынық май сыяқлы еритпелер болып табылады.

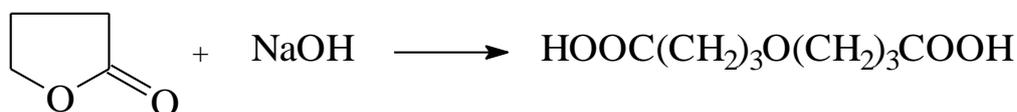
II.2. Оксидимай кислотасы синтези

Жоқарыда келтирилген әдебий мағлыұматлардың анализінде көрсетилгениндей еки тийкарлы карбон кислоталарының бис-аминоэфирлериниң аминогруппасының структурасына байланыслы олардың физиологиялық тәсир механизмлериниң өзгеріу жағдайлары изертленген.

Усыған байланыслы енди дикарбон кислотасы молекуласының структурасындағы өзгешеликлерди яғный полиметилен шынжырды тутастырыушы гидрофоб кислород атомының холинэстеразаларға тәсирин үйрениу мақсетинде оксидимай кислотасының бис-эфирлери синтезленди.

Дәслеп, оксидимай кислотасын әдебиятта белгили болған усыллардан, япон патентиндеги көрсетилген усылды таңладық. Бул усылдың мазмуны γ -бутиролактон сақыйнасын окислеп, (NaOH тәсиринде) сақыйнаны ашыу болып табылады.

Реакция төмендеги схема бойынша алып барылады:



Бутиролактон

Оксидимай кислотасы

γ -бутиролактон алдыннан 140 – 150⁰С қа шекем қыздырылып, оған майдаланған күйдиргиш натрий бөлекшлери салынады. Алынған араласпа 6 саат даұамында қыздырылады. Соң пайда болған дикислота диэтил эфир менен жууылып алынады. Өнимниң шығымы температура хәм қыздыруу даұамлығына байланыслы. Диэтил эфирди төмен басымда айдап алған соң дикислота эсте кристалланып баслайды.

Алынған оксидимай кислотасы – ақ реңли қатты кристалл зат.

II.2. РЕАКЦИЯ ӨНИМЛЕРИ СИНТЕЗИ

Оксидимай кислотасының бис-аминоэфирлери синтези

Оксидимай кислотасының бис-эфирлерин еки усыл жәрдемінде синтезлеу мүмкин:

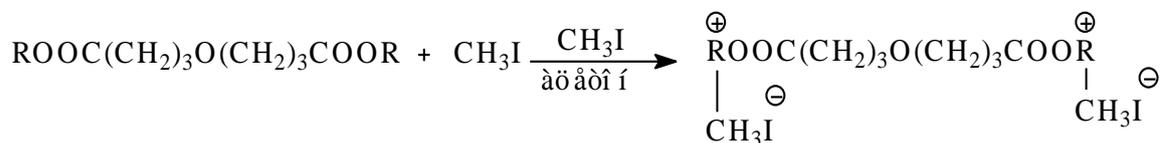
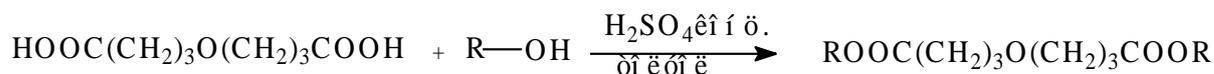
а) Хлорангидридлы усыл.

б) Этерификация усылы.

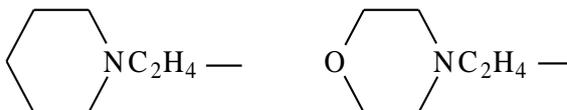
Бизлер этерификация усылын таңладық. Оксидимай кислотасының дихлорангидридин синтезлеуі дикислотаның сақыйналы ангидридти пайда етип қалыуы себепли реакция өними оғада аз болады.

Этрификация усылын коцентрациялы күкирт кислотасы катнасында алып барылды. Себеби реакциядан ажыралған суу молекуласын конц. H_2SO_4 өзине тартып алып, реакция өниминің жоқары болыуын тәмийнлейди. Бул усылдың қолайлығы және сонда реакция тек бир басқышта өтеди. Алынған өнимди Al_2O_3 (II-дәрежели активликке ийе) толтырылған колонкада тазалаймыз, элюент абсолютленген эфир.

Оксидимай кислотасының бис-аминоэфирлерине курғақ ацетонда метилиодид тәсир еттирип сәйкес келиуши дииодметилатлар алынды. Бул бирикпелер төмендеги схема бойынша алынды:



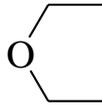
Çаãñü R = $(\tilde{N}H_3)_2NC_2H_4-$; $(C_2H_5)_2NC_2H_4-$;



Алынған бирикпелер физика-химиялық көрсеткишлер менен идентификацияланды. Олардың физика-химиялық қәсийетлери төмендеги кестеде келтирилген.

**Оксидимай кислотасы бис-аминоэфирлери хэм дииодметилат
дузларының физика-химиялық характеристикалары.**



Т/р	R	ШЫҒЫМЫ %	R _f тийк	Дииодметилатлар	
				ШЫҒЫМЫ %	Т балқ. °С
1	(CH ₃) ₂ NC ₂ H ₄ -	82	0,84	58	125-130
2	(C ₂ H ₄) ₂ NC ₂ H ₄ -	63	0,89	75	124-125
3	 NC ₂ H ₄ -	61	0,87	78	126-128
4.	 NC ₂ H ₄ -	78	0,76	91	90-92

Бул бирикпелердің структуралары ИҚ- спектр менен дәлилленди.

ИҚ-спектрде оксидимай кислотасының бис-диэтиламиноэтилли эфири төмендегише характерли жутылыў областларына ийе (γ , см⁻¹) ;

CH₃-CH группасы 2960-2848 де; C(O) – 1735 да ; H₂C-H-CH₂ 1055; C-O-C 1030, 1145; те жутылыў сызықлары бар, басқа бис-аминоэфирлерде де усыған сәйкес жутылыў сызықларына ийе.

Оксидимай кислотасының бис-диэтиламиноэтил эфири дииодметилатының D₂Oда түсирилген ПМР спектрлары төмендеги характерли протонлар сигналына ийе: C-CH₂ 2,02 м.ү.(Т); C(O)-CH 2,64 м.ү. (Т); N(C₂H₅)₂ 3,35 м.ү. (С); O-CH₂ 3,36 м.ү.(Т); N-CH 3,87 м.ү. (Т); CH₂OC- 4,74 м.ү. (М). Басқа бирикпелерде усундай характерли сигналларға ийе.

Алынған нәтийжелерден көринип турғанындай бис-аминоэфирлердің углеводород радикалының курамаласыўы менен олардың хроматографиялық коэффициентине туўры пропорциональ, ал дииодметилатларында болса балқыў температурасының пәсейиўине алып келеди.

Кестеде көрсетілгендей, барлық синтезленген бирикпелер бутирилхолинэстераза тәсирінде ферментатив гидролизге ушырайды.

Синтезленген бирикпелер арасында оксидимай кислотасының диметиламиноэтилли туұындысы ацетилхолинэстераза ферментинің бирқанша актив, қайтымлы ингибиторы екенлиги анықланды.

Бутирилхолинэстеразаға салыстырғанда бул “структура-активлик” хәдийсеси оксидикарбон кислотасына бириккен аминфрагменттің характерине байланысly екенлиги, яғный ациклик структураға ийе (диметиламиноэтанол) туұындылары бутирилхолинэстераза ферменти тәсирінде ацетилхолин – тәбийғый субстрат сыяқлы гидролизге ушырайды. Бис-аминоэфир молекуласындағы аминфрагмент массасының артыұы оның гидролиз тезлигинің пәсейиұине алып келеди.

III – БАП. ТӘЖРИЙБЕ БӨЛИМИ

III.1. Изертлеу объекти хәм усыллыры.

Алынған бирикпелердин индивидуаллығын жуқа қатламлы хроматография усылы жәрдеминде контролладық, тасыўшы Al_2O_3 (II дәрежели активликке ийе) Элюент сыпатында төмендеги еритиўшилер системасынан пайдаландық *бензол-эфир-этанол* (10:5:2). Түрлендиргиш *иод парлары*, колонкалы хоматография ушын 2 - дәрежели активликке ийе Al_2O_3 , элюент сыпатында абсолют эфир қолланылды.

ИҚ-спектрлар Specord JR-71 (ГДР) приборында вазелин майында хәм КВr таблеткаларында түсирилди.

ПМР-спектрлар XJ-200 “Varian” (АҚШ) приборында 200 мгц жумыс жийилигине ийе, CCl_4 , $CDCl_3$, D_2O ериткишлеринде түсирилди.

Жуқа қатламлы хроматография усылы.

Соңғы жылларда органикалық затларды ажыратыў хәм тазалаўдың хроматографиялық анализ усылы әмелде кең қолланылмақта. Бул усыл 1903-жылда рус алымы М.С.Цвет тәрәпинен ашылған болып, ол араласпадағы затлардың адсорбент жүзесине жутылыўы хәм ислетилип атырған еритиўшиде затлардың жылжыўының түрлише болыўына тийкарланған. Хроматографиялық анализ, тийкарынан төмендеги үш түрге: адсорбциялық, ион алмасыныў хәм бөлистириўши хромато-графияларға бөлинеди.

Төменде биз соңғы жылларда курамалы тәбийий бирикпелер араласпасын тазалаў хәм ажыратыўға кең қолланылып киятырған бөлистириўши хроматографияның әхмийетли түри болған жуқа қабатлы хроматографияның (ЖҚХ) ислеў техникасы менен танысып шығамыз. ЖҚХ усылының абзаллығы усылдың ислеў тәртиби жүдә аңсат хәм затларды анализ қылыў ушын 10-15 минут ўақыт сарыпланады.

ЖҚХ ның ислеў техникасы дәслеп түрли өлшемдеги (8x15, 10x20) шийше пластинкаларда жуқа абсорбент қатламын пайда етиўден басланады. Буның ушын шийше пластинка үстинде адсорбенттиң (алюминий оксиди,

кремний (IV) оксиди) биреуін алып, оның үстiнен арнаұлы жуқа қатлам пайда етиұши әсбап жүргизиледи. Соң пластинканың төменги бөлегинен 1-1,5 см қалдырылып сызық сызылады (старт сызығы) хәм оның үстине тексерилетуғын зат еритпесинен жиңишке шийше капилляр арқалы бир неше тамшы тамызылады хәм пластинка еритиұшилер системасы салынған арнаұлы камераға түсириледи. Еритиұши пластинкадағы адсорбенттиң жүзесине батырылып, мәлим бәлентликке (фронт сызығына) көтерилгеннен кейин хроматограмма камерадан алынады хәм қурғатылып, йод кристаллары салынған арнаұлы камераға түсириледи яки басқа рең берiұши затлар еритпеси менен исленеди. Нәтийжеде пластинкада түрли реңдеги дақлар пайда болады. Бул дақлар ушын ислетилген еритиұшилер системасындағы бөлиниұ коэффициенти R_f төмендеги формула бойынша анықланады:

$$R_f = a/b$$

Бунда a - заты тамызылған точка (старт) дан дақ орайына шекемги аралық, b - старт сызығынан еритиұши шегарасына (фронтқа) дейин болған аралық.

Соңғы ўақытлары жуқа алюминий пластинкалар жүзесинде түрли адсорбентлер (алюминий оксиди, силикагель, полиамид, целлюлоза) беккем жабыстырылған жуқа қабатлы пластинкалардан пайдаланылады.

Көпшилик жағдайларда жумыс ислеұ аңсат хәм қолайлы болғанлығы ушын жуқа қабатлы хроматография ушын «Силуфол» атамасы менен өндиристен шығарылатуғын пластинкалар қолланылады. Бул пластинка алюминий фольгасына адсорбент қабаты бекитилген пластинка болып табылады.

ЖҚХ усылы менен затларды тек ғана идентификациялап қоймастан, оларды араласпадан таза халында ажыратып алыұ да мүмкин. Буның ушын колонкалы хроматография усылы қолланылады.

ОРГАНИКАЛЫҚ ЗАТЛАРДЫҢ ФИЗИКАЛЫҚ КОНСТАНТАЛАРЫН АНЫҚЛАҰ

Затлардың тазалығы олардың физикалық константалары менен белгиленеди. Затлардың балқыу хэм қайнау температуралары, салыстырма ауырлығы (тағызлығы), сыныу көрсеткіші сыяқлы өлшем бірліктері затлардың тийкарғы физикалық константалары болып, олар мәлим бир шәриятта хәр қандай таза зат ушын өзгермес бірлікке ийе.

Төменде биз қатты затлардың ең әхмийетли физикалық константаларынан бири болған балқыу температурасы, суйық затлар ушын болса қайнау температурасы хэм сыныу көрсеткішлерин анықлау техникасы менен танысамыз.

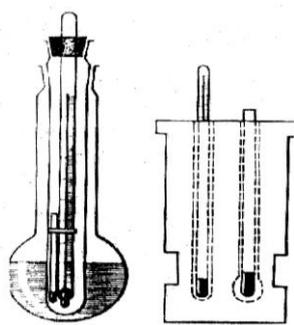
Затлардың балқыу температурасын анықлау

Жумыстың барысы. Қатты затлардың балқыу температурасы оның характерли константаларынан бири болып есапланады. Әдетте таза зат темератураның қысқа интервалында (0,1-1,0⁰C) балқыйды. Заттың қурамындағы қосымша затлар оның балқыу температурасын бираз төменлетеди.

Затлардың балқыу температурасы арнаулы әсбап жәрдемінде, жиңишке шийше капиллярларда анықланады. Бундай капилляр найдың диаметри 0,8-1,5 мм, узынлығы 40-50 мм бир ушы кепсерленген болып, капилляр найдың ашық тәрепи арқалы аз-аздан жақсы қурғатылған хэм фарфор кесешеде унтақ халға келгенше майдаланған тексерилип атырған заттан салынады. Затты капилляр най түбине тығыз қылып жайластырыу ушын зат салынған капиллярдың кепсерленген тәрепин вертикал халатта услап узынлығы 30-40 см келетуғын шийше най ишине таслау менен секиртиледи хэм усы усылда зат 2-3 мм қалыңлықта тығызландырылады. Соң капилляр най резина халқа жәрдемінде термометрге орнатылады, бунда капиллярдаға зат термометрдің сынаплы бөлеги менен тең қатарда

туратуғын болыуы керек. Соң бул капилляр найлы термометр улыуа көлеми 3/4 бөлегине шекем концентрленген сульфат кислота қуйылған арнаулы колбаға, мысалы Теле эспабына жайластырылады. Соң колбаны асбестленген тор үстінде ықтыятлық пенен қыздырылады. Бунда әлбетте қорғаушы көз әйнегин кийип алыуыңыз лазым! Бунда заттың қатты халдан суйық халға өтиу температуралары аралығы анықланады. Анықланған шама заттың *балқыу температурасы* делинеди.

Егерде тексерилип атырған зат таза болса, ол киши температуралар аралығында (0,5-1,5°) балқыйды. Егер зат таза болмаса, оның балқыу температурасы таза затларға салыстырғанда пәсейип кетеди.



14-Сүүрет. Балқыу температурасын анықлайтуғын эспаблар

Суйық затлардың қайнау температурасын анықлау

Қайнау температурасы суйық затлардың тазалығын характерлейтуғын әхмийетли константаларынан бири болып, мәлим бир шәриятта тек ғана сол суйықлық ушын өзгермес шама болып есапланады. Суйықлықлардың қайнау температурасы басымға байланыслы болады, себеби суйықлықтың пуу басымы атмосфера басымына теңлескенде ғана қайнайды. Суйықлықтың муғдары жетерли дәрежеде болса, оның қайнау температурасын анықлауда әпиуайы айдау эсбабынан пайдаланылады.

Жумыстың барысы. Аз муғдардағы суйықлықтың қайнау температурасы Сиволобов усылы бойынша анықланады. Буның ушын аз муғдардағы тексерилетуғын суйықлықтан 1 тамшы алып, оны диаметри 2-3 мл болған түби кепсерленген найға салың. Оның ишине диаметри 0,5 мл

болған жақарғы тәрепи кепсерленген жиңишке капилляр найды түсириң. Соң найды резина жәрдеминде термометрге орнатып, суйықланыў температурасы анықланатуғын әспабқа түсириң хәм әсте қыздырың. Бунда зат көбикшелериниң дәслеп әсте, соң тез ажыралып шығыўын бақлаң хәм сол ўақыттағы термометр шкаласы көрсеткишин анықлаң. Бул көрсеткиш шама менен заттың қайнаў температурасына тең болады. Берилген таза суйық затлардан (бензол, толуол, хлороформ, гексан, этил спирти х.б.) бириниң қайнаў температурасын Сиволобов усылы бойынша анықлаң. Тәжирийбе нәтийжесин әдебиятларда берилген көрсеткиш пенен салыстырың хәм жуўмақ шығарың

Суйықлықлардың сыныў көрсеткишлерин анықлаў

(Рефракция коэффициентин)

Затлардың сыныў көрсеткиши рефрактометр әспабы жәрдеминде анықланады Органикалық химия лабораториясында затлардың сыныў көрсеткишин анықлаў ушын ИРФ-22 рефрактометри кең қолланылады.

Монохроматик нурдың еки орталығын ажыратып турыўшы тегислик жүзесине түсиў мүйешиниң синусының сыныў мүйешине қатнасы

$$\sin\alpha/\sin\beta=n$$

бирдей шәриятта өзгермес шама болып, ол *сыныў көрсеткиши* / n / деп аталады.

Сыныў көрсеткиши суйық затлардың әхмийетли физикалық константаларынан бири болып, ол затларды идентификациялаў хәм тазалығын анықлаўда пайдаланылады.

Сыныў көрсеткиши / n / температура хәм нурдың толқын узынлығына байланысly. Соның ушын сыныў көрсеткиши мәлим температура (әдетте 20° яки 25°C) хәм толқан узынлығында (натрийдиң сары спектр сызығы D, $\lambda=589,3\text{нм}$) анықланады хәм n_D^{20} менен белгиленеди.

Жумыстың барысы. Рефрактометрдиң ярым шар сыяқлы өлшеў қақпағын ашып, оны спирт синдирилген фильтр қағазы менен тазалаң хәм

маховик жәрдеминде төменги ярым шар сыяклы призма тегислигин горизонтал халатқа келтириң. Соң тексерилетуғын суйықлықтан өлшеў призмасына бир тамшы тамызың хәм әсте қақпақты жабың. Көриў трубкасының окулярын гүзетип турған халда маховикти бураў арқалы гүзетиў майданында жақты хәм қараңғы бөлиниў шегарасын пайда етеди. Егер бул шегара еки реңли болса, маховикти бураў арқалы анық сүүретин пайда етиў мүмкин.

Пайда болған қараңғы хәм жақты шегараны кесесине кесилген түри жәрдеминде кесилистирип, шкаладағы көрсеткиш жазып алынады. Бул тексерилип атырған суйықлықтың сыныў көрсеткиши болып табылады. Тажирийбеден соң призмалардың жүзеси дәслеп ацетон яки спирт бенен ығалланады, кейин фильтр қағаз бенен сүртилип тазалап қойылады.

Органикалық ериткишлер хәм оларды тазалаў

Органикалық ериткишлер органикалық химия лабораторияларында кеңнен қолланылады. Олар хәр қыйлы синтезлерди өткерийде, реакция өнимлерин тазалаўда хәм затлардың физикалық қәсийетлерин үйрениўде жүдә зәрүр.

Органикалық ериткишлер индивидуал зат ямаса затлардың араласпасы (бензин, петролей эфири хәм х.т.б.) болыўы мүмкин. Суўсызландырылған ериткишлер абсолют ериткишлер деп аталады, мысалы, абсолют спирт, абсолют эфир х,т,б.

Барлық ериткишлер физикалық константалар (қайнаў температурасы, тығызлығы, сыныў көрсеткиши х.т.б.) менен характерленеди. Қандайда бир жағдайда ериткишлерди қолланыўға баха берийде бул константаларды билиў жүдә зәрүр.

Этанол. Сыйымлылығы 1 л болған колбаға 0,5 л этил спиртинен салынып, үстине 110–125 г күйдирилген кальций оксид қосылады хәм араласпа суў банясында қайтымлы суўытқыш жәрдеминде 6-8 саат даўамында қайнатылады. Соң араласпа хлоркальцийли түтикше менен

жабылған суұйтқыш пенен үскенелген колбада бир күнге қалдырылады. Кейин қайтымлы суұйтқышлы дефлегматор қадимги суұйтқышқа алмастырылып этил спирти айдап алынады, бунда дәслепки 15-20 минут дистиллят төгип тасланады хәм қалғанлары жыйнап алынады.

Алынған спирттен 35-50 мл хлоркальцийли тутикше орналастырылған қайтымлы суұйтқышлы колбаға қуйылып, оған 2,5 г магний порошоги, 0,5 г иод салынады хәм колбадағы араласпа магний этилатқа өткенге шекем хәм еритпениң реңи жоғалғанға шекем қыздырылады. Буннан соң колбаға қалған абсолют спиртни салып, араласпа 30 минут даўамында қайнатылады. Соң колба суұытылып, алонж бенен үскенеленген суұйтқыш жәрдемінде айдап алынады. Алынған этил спиртиниң қайнаў температурасы 78,16⁰С.

Метил спирти этил спиртинен парық қылып, суў менен азеотроп араласпа пайда етпейди хәм сонлықтан оны фракциялық қайта айдаў менен тазалаўға болады. Сондай-ақ оны этил спирти сыяқлы жоқрыдағы көрсетилген усыллардың хәммеси менен де тазалаўға болады. Синтетикалық метанолды оның курамындағы ацетоннан тазалаў ушын оған фурфорол хәм силти қосылады. Қайтымлы суұйтқыш пенен үскенеленген колбаға 0,5 г метанол салынып, оған 0,25 мл таза айдалған фурфорол хәм 60 мл натрий гидроксидиниң 10% ли еритпеси қосылып, араласпа 10-12 саат даўамында қайнатылады. Буннан соң метил спирти дефлегматор менен қайта айдалды, бунда дәслепки 15-20 мл өзінде альдегид қалдықлары бар дистиллят алып тасланады. Метанолдың қайнаў температурасы - 64,7⁰С.

Хлороформ. Хлороформды оның курамында болатуғын 1% этанолдан тазартыў ушын 5-6 бөлек суў менен қайта-қайта шайқатылады. Тазалаўды концентрленген сульфат кислота (хлороформ көлеминен 5% муғдарда) менен кислота реңсиз болғанға шекем жуўылады хәм соң кислотаны суў менен жуўып, ериткишти суў бөлегинен бөлийши воронка арқалы ажыратып алынады. Ериткиш пенен курғатылады хәм фосфор (V) оксиди үстинен қайта айдалады. Хлороформнын қайнаў температурасы - 61,3⁰С.

Бензол. C_6H_6 - бензол сууда ерімейді, эфир хэм спирт пенен қалеген катнаста араласады. $6^{\circ}C$ да бензол қатты жағдайға өтсе, ол араласпалардан ажыратып алынады. Буның ушын бензол $0^{\circ}C$ ға шекем музлатылады, соң ол кристалланғаннан кейин, еритпеден фильтрленип алынады хэм қурғатылады.

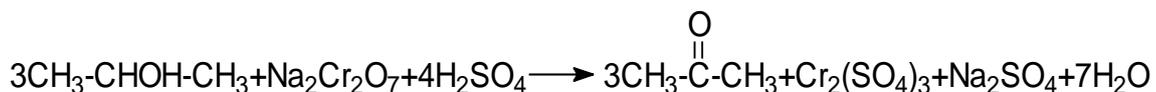
Егер бензолда тиофен болса, ажыратыушы воронкада араласпаға 80 мл сульфат кислота ($d=1,84$) 1 литр бензол салынып, 30 минут дауамында шайқатылады. Соң бензол қабаты ажыратыушы шаршар арқалы бөлип алынады хэм суу менен жууылады. Кейин суусызландырылады хэм дефлегматорлы колбада қайта айдалады. Егер бензолда спирт, эфир, ацетон болса, суу менен жууып тазаланады.

Техникалық бензолды тазалау ушын, ол бир неше мәрте 20-30 минут дауамында концентрленген сульфат кислота менен косып шайқалтылады. Соң ол бөлиуши шаршар жәрдемінде кислоталық қабат ажыратып алынады. Бул кислоталық қабат реңсизленгенге ямаса ақшыл-сары рең бергенге шекем қайталанады. Тазалап алынған бензол бир неше мәрте суу, 10% ли натрий гидроксиди еритпеси, соңынан және суу менен жууылып, еритпе суусыз кальций хлориди менен қурғатылды хэм айдалды, соң айдау усылы менен $80-81^{\circ}C$ да қайнайтуғын фракция жыйналып алынады.

Углерод тетрахлориди. Углерод тетрахлоридин тазалау ушын механикалық араластырғыш хэм сууытқыш пенен үскенеленген колбаға углерод тетрахлоридинен 0,5 л салынады хэм оған 57 г калий гидроксидиниң 100 мл суудағы, 100 мл этанолдағы еритпеси қосылады. Араласпа $50-60^{\circ}C$ температурада 30 минут дауамында ушлап турылады. Соң силтилик қабат ажыратып алынып, төрт хлорлы углерод суу менен жууылады хэм силтиниң суулы спиртли еритпеси тазалау қайталанылады. Кейин ол суу менен жууылып концентрлеген күкирт кислотасы менен кислоталық қабат реңсизленемен дегенше жууылады. Буннан соң ериткиш суу менен жууылып, суусыз кальций хлориди менен қурғатылады. Ериткиштиң қайнау температурасы - $76,8^{\circ}C$.

Ацетон. Сыйымлығы 20 мл болған домалақ түпкі колбаға пипетка жәрдеминде 2 мл изопропил спиртин тамызылады хәм колбаны қайтымлы суўытқышқа тутастырылады. Басқа стаканға 1,5 г натрий бихроматын салып, ол 6 мл суўда еритиледи. Еритпеге 5 мл лик өлшеў цилиндри арқалы 1,8 мл концентрленген сульфат кислотасын әсте-ақырынлық пенен қостылады. Избе-излик пенен хромлы араласпа еритпесин пипетка жәрдеминде суўытқыш арқалы колбадағы изопропил спиртине әстелик пенен қосылады. Биринши тамшыны қосқаннан-ақ күшли реакция жүрип, колба қызады. Соның ушын келеси окислеўши тамшысын қоспастан алдын, колбада жүрип атырған реакцияның пәсейийүн күтип турыў керек.

Хромлы араласпа қосып болынғаннан кейин, колба суў баясында 10 минут даўамында қыздырылады. Кейин қайтымлы суўытқыш қайтымсыз суўытқышқа алмастырылып, ериткиш суў баясында айдап алынады. Бунда 55-58 °С аралығында қайнайтуғын фракцияны жыйнап алынады.



III.2. Алифатик хәм гетероциклик аминспиртлер синтези

III.2.1. Этилпиперидин

42,5г (0,5 моль) пиперидинди 150 мл метанолда еритип, усы еритпени –5°Сқа шекем суўытып турып, оған 30,8г (0,7 моль) этилен окиси жиберилди. Реакцион араласпаны түнге 10-12 саат даўамында түнге қалдырамыз. Ериткишти айдап алған соң этилпиперидин қайта айдап алынды.

Шығымы: 49 г (75%), Т қайнаў = 197-198 °С.

Аналогиялық усылда **этилморфолин** синтезленди.

Шығымы: 70% Т қайнаў 210-212 °С

Диэтиламиноэтанол: Шығымы: 45% Т қайнаў = 162-163°С

Диметиламиноэтанол: Шығымы: 61% Т қайнаў = 132-134°С.

Ш.2.2. Оксидимай кислотасы синтези

Техник γ -бутиралактонды алдыннан фракциялы айдап тазаланды.

43 г (0,5 моль) γ -бутиралактон еритпесине 18,02 г (0,45 моль) натрий гидроксиди қосылып араласпа 6 саат даўамында қайнатылады хәм түнге қалдырылды. Пайда болған шөкпе эфир менен жуўылып, соң 50 мл суўда еритилди. Алынған еритпе дуз кислотасы менен $\text{pH} = 1,0$ ге жеткенге шекем қышқылландырылды. Еритпедегі өнімде эфирге өткерилди (3 x 80). Эфирли жыйындылар бириктирилип, соң оны суўсыз Na_2SO_4 дузы менен құрғатылды. Ериткиш айдап алынған соң оксидимай кислотасы әсте кристалланды.

Шығымы: 71 г (75%), $T_{\text{балк.}} = 69^\circ\text{C}$

Ш.2.3. Оксидимай кислотасының бис-этилпиперидинли эфири

7,6 г (0,04 моль) оксидимай кислотасының толуолдағы еритпесине 10,08 г (0,08 моль) этилпиперидинди қосып, араласпаны 3,5 күн даўамында қайнатылды. Реакцион қолбаға суў ажыратқыш орнатылып, реакциядан ажыралып шыққан суўды ажыратып алынды. Соңынан реакцион араласпадағы толуол төмен басымда айдап алынды. Шөгінди (қойыў май сыяқлы зат) 300 мл хлороформда еритилип, бул еритпе K_2CO_3 тиң 5% ли еритпеси менен 3 мәрте 30 мл ден, соң 5 мәрте 50 мл суў менен жуўылды. Жуўып тазаланған хлороформлы экстрактты суўсыз Na_2SO_4 пенен құрғатып, үстиндегі хлороформ айдалады. Құрғатылған оксидимай кислотасының бис-лупининли эфири II-дәрежелі активлікке ийе Al_2O_3 адсорбент толтырылған колонка арқалы өткерилип тазаланды. Элюент абсолютленген эфир.

Шығымы: 61% (10,0 г), $R_f = 0,93$ (қойыў май сыяқлы масса).

Аналогиялық усылда: оксидимай кислотасының төмендегі бис-аминоэфирлери алынды:

бис-диметиламиноэтилли эфири:

Шығымы: 82% (12,9 г), $R_f = 0,84$ (қойыў май сыяқлы масса).

бис-этилпиперидинли эфири:

Шығымы: 61% (10,0 г), $R_f = 0,87$ (қойыу май сыяқлы масса).

бис-этилморфолинли эфири:

Шығымы: 78% (12,9 г), $R_f = 0,76$ (қойыу май сыяқлы масса).

**Ш.2.4. Оксидимай кислотасының бис-этилморфолинли эфири
дидметилат дузларының синтези**

4,99 г (0,012 моль) оксидимай кислотасының этилморфолинли эфирин 50 мл абсолютленген ацетонда еритип, араласпаны сууытқан халда оған 6,31 г (0,024 моль) иодлы метилдің абсолютленген ацетондағы еритпесин тамшылатып қосамыз. Реакцион араласпаны хана температурасында бир түнге (10-12 саат дауамында) қалдырамыз. Шөкпеге түскен ақ кристалларды филтрлеп, абсолютленген ацетонда жууылды хәм төмен басымда курғатылды.

Шығымы: 91%, (7,6 г), $T_{\text{балкыу}} = 90-92^{\circ}\text{C}$

Аналогиялық усылда оксидимай кислотасы бис-эфирлериниң төмендеги дидметилат дузлары алынды:

Диметиламиноэтаноллы эфириниң дидметилаты:

Шығымы: 58%, (4,2 г), $T_{\text{балкыу}} = 125-127^{\circ}\text{C}$.

Диэтиламиноэтаноллы эфириниң дидметилаты:

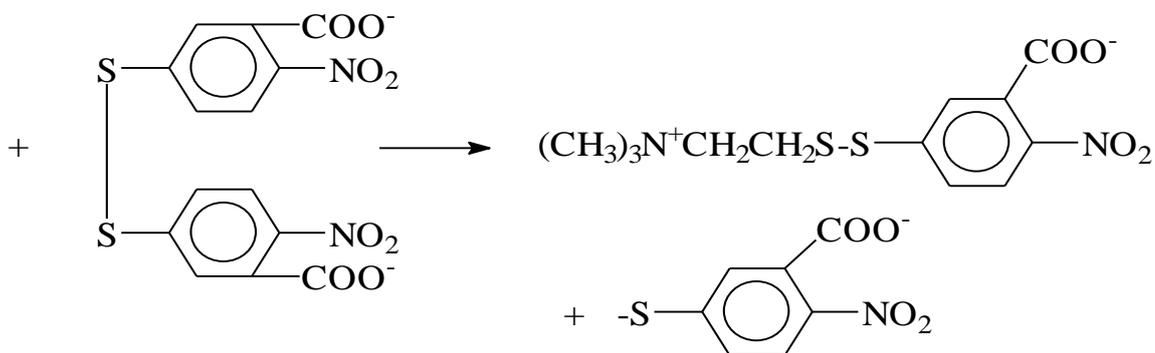
Шығымы: 75%, (6 г), $T_{\text{балкыу}} = 124-125^{\circ}\text{C}$.

Бис-этилпиперидинли эфириниң дидметилаты:

Шығымы: 78%, (6,5 г), $T_{\text{балкыу}} = 126-128^{\circ}\text{C}$.

**Ш.3. Оксидимай кислотасының бис-этилморфолинли эфири
дидметилат дузларының антихолинэстеразалық активлигин анықлау**

Ферментлердің каталитик активлиги колориметрик Элман усылы жәрдемінде анықланды. Бул усыл ацетилхолинниң 5,5 – дитиобис-2-нитробензой кислотасы жәрдемінде ферментатив гидролизлеу арқалы пайда болған тиохолинниң муғдарын өлшеуге тийкарланған болып, бунда пайда болған 5-тио-2-нитробензой кислотасы сары реңли болады.



Антихолинэстеразалық активликти анықлау үшін реакция араласпа таярлап аламыз.

Реакция араласпа: 0,4 мл 0,001 М Эллман реактивинің 0,1 мл (рН=7,0) фосфат буферіндегі ерітпесі, 0,7 мл хәм 0,1 М фосфат буфери (рН = 8,0) суу хәм 0,3 мл ферменттің суулы ерітпесі болып табылады.

Фермент концентрациясын 1 мл реакция араласпа 0,2 бирлік активликке барабар деп есаплап, субстрат концентрациясы тәжірийбе барысында $1,25 \cdot 10^{-4}$ тен $7 \cdot 10^{-7}$ М ге шекем өлшенди.

ЖУЎМАҚ

Жоқарыдағы тәжірийбе нәтийжелерин әдебий мағлыұматларға салыстырып анализлеў арқалы төмендеги жуўмаққа келдик.

Синтезленген бирикпелер арасында оксидимай кислотасының диметиламиноэтилли туўындысы ацетилхолинэстераза ферментиниң бирқанша актив, қайтымлы ингибиторы екенлиги анықланды.

Бутирилхолинэстеразаға салыстырғанда бул “структура-активлик” хәдийсеси оксидикарбон кислотасына бириккен аминофрагметтиң характерине байланыслы екенлиги, яғный ациклик структураға ийе (диметиламиноэтанол хәм диэтиламиноэтаноллы) туўындылары бутирилхолинэстераза ферменти тәсиринде ацетилхолин – тәбийғый субстрат сыяқлы гидролизге ушырайды. Бис-аминоэфир молекуласындағы аминофрагмент массасының артыўы оның гидролиз тезлигиниң пәсейийине алып келеди.

1. Оксидимай кислотасы хәм оның айырым аминспиртлер (диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, этилпиперидин хәм этилморфолин) менен бис-аминоэфирлери хәм олардың дииодметилатлары синтезленди. Жәми 8 бирикпе.
2. Алынған бирикпелердиң физико-химиялық қәсийетлери үйренилди.
3. Синтезленген бирикпелердиң структуралары ИҚ-, ПМР спектрлери жәрдемінде тастыйықланды.
4. Бул бирикпелерден ферментлердиң актив орайын үйрениўде субстрат хәм қайтымлы ингибиторлар сыпатында пайдаланыў мүмкин.
5. Алынған нәтийжелерге тийкарланып илимий мақала таярлаўға усыныс етиледи.

ПАЙДАЛАНЫЛГАН ӘДЕБИЯТЛАР ДИЗИМИ

Норматив хужжетлер:

1. Өзбекистан Республикасы Президенти Ш.М.Мирзиёевтиң «Өзбекистан Республикасын буннан былайда раўажландырыў бойынша Хәрекетлер стратегиясы ҳаққындағы» Пәрманы. 2017 жыл, 7-февраль.
2. Өзбекистан Республикасы Конституциясы, 41 статья. Т. «Ўзбекистон», 2014.
3. Өзбекистан Республикасы Конституциясы, 50 статья. Т. «Ўзбекистон», 2014.
4. «Баркамол авлод йили» давлат дастури.- Т.: Ўзбекистон, 2010 – 80 б.
5. Ўзбекистон Республикасининг «Талим туғрисидаги қонуни»/ Баркамол авлод - Ўзбекистон тараққиётининг пойдевори.-Т.: “Шарқ”, 1998.
6. Ўзбекистон Республикасининг «Кадрлар тайёрлаш миллий дастури» туғрисидаги қонуни/Баркамол авлод - Ўзбекистон тараққиётининг пойдевори.-Т.: “Шарқ”, 1998.
7. Өзбекистан Республикасы Министрлер Кабинетиниң «Магистрлар ҳаққында реже» 2015 жыл, 2 март, 36-санлы қарары.

Тийкарғы әдебиятлар:

8. Фрейдлин Г.Н. Алифатические дикарбоновые кислоты. М.Химия 1978, 263 с.
9. Садыков. А.С. Химия алкалоидов Анабасис апҳйлла. Ташкент. Изд. АНУзССР 1956, 224с.
10. Садыков.А.С, Абдувахабов.А.А, Далимов.Д.Н. и др. Алкалоиды и их производны как инструмент для изучения холинергической системы. Ташкент. ФАН. 1984. 288С.
11. Лупинин. А.А.Абдувахабов, Д.Н.Далимов, К.У.Утениязов, Х.А. Асланов. Нукус - Ташкент 1993. С. 200
12. Синтез физиологически активных соединений Издательство АН Арм.ССР.Ереван. 1980.

13. Успехи в создании новых лекарственных средств // Под редакцией Д.А.Харкевича. М.Медициной 1973, С 138-187.
14. Бовс Д., Бове-Читти.Ф.//Фармакология Т.22.№3, 1959,С.201-211
15. Харкевич Д.А. Фармакология курарьеподобных средств. М.Медицина. 1969.
16. Алланиязова М.К., Тилябаев З., Далимов Д.Н., Абдувахабов А.А., Утениязов К. Структурно-функциональная характеристика бис-аминоэфиров алифатических дикарбоновых кислот. //Сб.Науч.трудов. КГУ, Нукус 1992., вып.2. С 3-32.
17. Успенская И.Н. Мокарев.Г.В. К вопросу о взаимодействии бензотрихлорида с органическими кислотами. // Журнал ВХО им. Д.И. Менделеева. Т.15. №5, 1970.С 582-583.
18. Свойства органических соединений. Под ред.А.А.Потехина – Л.Химия. 1984.
19. Мнджоян О.А., Григорьян.Н.А. Четвертичные аммониевые соли аминокэфиров глутаровой и пробковой кислоты . //Арм.хим.журн. Т.3. №4. 1978. С.250-253.
20. Григорьян Н.А., Шекулев В.А. Изучение реакции взаимодействия хлорангидридов дикарбоновых кислот с аминспиртами. Тезисы. докл.молод.ученых. Конф. по син и природн. физиол.акт.соед. Ереван. 1982. С 59.
21. Лебедев Н.И. Химия и технология органического нефтехимического синтеза. М.Химия. 1971. 840с.
22. М.К.Алланиязова., К.У.Утениязов., З.Тилябаев, Д.Н.Далимов и др. Физиологическая активность бис-эфиров дикарбоновых кислот с различной структурой аммониевое группировки //Сб.Науч.трудов. КГУ, Нукус 1994, т 3. с.10-15.
23. Гмиро В.И. Фармакологические подходы при поиске блокаторов холинергической передачи. В сб. Фармакология клинике. Л. 1988.С 122.

24. Садыков А.С. Химия алкалоидов Анабасис Апхйлла Ташкент: Изд. АН УзССР. 1956, 224с
25. Холинэстеразы. Активный центр и механизм действия. Садыков А.С., Розенгарт Е.В., Абдувахабов.А.А и др. Ташкент: ФАН, 1976, 208 стр.
26. Макп Р., Смит Д. Путеводитель по органическому синтезу // М. Мир. 1985. 174 с.
27. Японский катент №12. 347 (66). С.1.168. 662. 1963. (Чем. Абст. В. 65. П.16. 867е. 1966).
28. Алланиязова М.К., Тилябаев З., Далимов Д.Н., Абдувахабов А.А., Утениязов К. Диэфиры двухосновных кислот на основе (N-β-оксипропил) пиперидин-морфолина и их действие на каталитические свойства холинэстеразы. // ДАН РУ, 1993, Н5, с.33-35.
29. М.К. Алланиязова., З. Тилябаев, Д.Н. Далимов, К.У. Утениязов и др. Бис-эфиры 3,3 – оксидимасляной кислоты на основе алифатических и гетероциклических аминов и их взаимодействие с холинэстеразами // Сб. Науч. трудов. КГУ, Нукус 1994, т 3.
30. Алланиязова М.К., Баймирзаев С.С., Далимов Д.Н., Тилябаев З., Утениязов К., Кушиев Х.Х. Синтез и антихолинэстеразная активность эфиров дикарбоновых и фенилфосфоновых кислот на основе гетероциклических аминспиртов. // Вестник ККО. АН РУ, 1993, Н3, с.29-31.
31. М.К. Алланиязова., Д.Н. Далимов, К.У. Утениязов Синтез и антихолинэстеразная активность бис-аммониевых производных дикарбоновых кислот. // Тез. докл. XX-НТК КГУ посв. 660 летия А.Тимура. Н, 1996, т1, с.28.
32. М.К. Алланиязова, Д.Н. Далимов, Г. Жуманазарова Исследование четвертичных бис-аммониевых солей дикарбоновых кислот // Сб. мат. конф. «Актуальные проблемы развития химической науки, технологии и образования в республике Каракалпакстана», Нукус. 2011, 16-17 март, с 64.

33. М.К. Алланиязова, Д.Н. Далимов, Г.Р. Реймова, Г. Жуманазарова. Оксидикарбон кислотасы бис-аминоэфирлари синтези ва хоссаларини урганиш. // Сб. мат. конф. «Фан ва техника тараккиётида ёшлар». Навои, 2012, апрель.
34. Алланиязова М.К., Уббиниязова Л., Еримбетова Г. Оксидимай кислотасы курамалы эфирлериниң синтези хэм қәсийетлерин үйрениў. «Илим-хэм тәрбияның әҳмийетли мәселелери» атамасындағы республикалық илимий теориялық хэм әмелий конференция материаллары.- Нөкис, 2016, V-бөлим 157-158 бет.
35. М.К. Алланиязова, Л. Уббиниязова, Д.Н. Далимов, А. Курбанбаева, П.Х. Курбанбаева. Спектральное изучение бис-аминоэтиловых эфиров оксидимасляной кислоты. “Илим хэм тәлим-тәрбия жәмийеттиң интеллектуал айнасы” атамасындағы Республикалық илимий-теориялық хэм әмелий конференция (Нөкис, НМПИ, 2016ж., 12- декабрь)
36. Структурно-функциональная активность бис-аминоэтиловых эфиров оксидимасляной кислоты. М.К. Алланиязова, Л. Уббиниязова, Д.Н. Далимов, З. Тилябаев, Г. Еримбетова. “Илим хэм тәлим-тәрбия жәмийеттиң интеллектуал айнасы” атамасындағы Республикалық илимий-теориялық хэм әмелий конференция (Нөкис, НМПИ, 2016ж., 12- декабрь)