

«Қазақ ұлттық қыздар педагогикалық университеті» КЕАҚ

8D05301- «Химия» Білім беру бағдарламасы

ӘОЖ:547.825+547.1+543.42

Қолжазба құқығында

КОШЕТОВА ЖАНАРГУЛЬ АБДРАХМАНОВНА

«Құрамында фторы бар дивинилкетондардың синтезі, түрленуі және қасиеттері»

Философия докторы (PhD)

дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Отандық ғылыми кеңесшілер

х.ғ.д., профессор Ю Валентина
Константиновна

х.ғ.к., қауым.проф. м. а. Жуманова Нургул
Арипжановна

Шетелдік ғылыми кеңесші

Түркия мемлекеті, Нийде Омер
Халисдемир университеті,
х.ғ.д., профессор Ersen Turaç

Тапсыру күні: 24 сәуір 2026 жыл

Жалпы сөз саны (пайдаланылған әдебиеттер тізімін
қоспағанда): 31296

Алматы, 2026

Мазмұны

Нормативтік сілтемелер	4
Анықтамалар	6
Белгілеулер және қысқартулар	8
Кестелер тізімі	9
Суреттер тізімі	11
I тарау. Кіріспе	15
II тарау. Әдебиеттің талдау (әдебиеттерді шолу)	24
2.1 Куркумин және оның туындыларын синтездеу	24
2.2 Дивинилкетондарды синтездеу	28
2.3 Пиразолин туындыларын синтездеу	31
2.4 Куркумин және оның туындыларының биологиялық қасиеттері	34
III тарау. Зерттеу және зерттеу әдістері	48
IV тарау. Эксперименттік бөлім	63
4.1 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>p</i> -фторбензилиден)пиперидон-4; 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>p</i> -трифторметилбензилиден)пиперидон-4 -тердің синтезі	63
4.2 1-(2-этоксипропил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>p</i> -фторбензилиден)пиперидин-4-он; 1-(2-этоксипропил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>p</i> -фторбензилиден)пиперидин-4-ондардың синтезі	69
4.3 Пиразолиндердің синтезі	75
4.4 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>p</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 β -циклодекстринмен синтезі	92
4.5 1-(2-этоксипропил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>p</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 β -циклодекстринмен синтезі	94
4.6 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>p</i> -трифторметилбензилиден)пиперидон-4 β -циклодекстринмен синтезі	95
4.7 1-(2-этоксипропил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>p</i> -трифторметилбензилиден)пиперидон-4 β -циклодекстринмен синтезі	96
4.8 Пиразолиндердің β -циклодекстринмен синтезі	97
V тарау. Нәтижелер және талқылау	100
5.1 Диенондардың синтезі, құрылысы және химиялық түрленулері	100
5.1.1 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>p</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 және 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>p</i> -трифторметилбензилиден)пиперидон-4 синтезі	101
5.1.2. 1-(2-этоксипропил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>p</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 және 1-	110

(2-этоксиптил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -трифторметилбензилиден)пиперидон-4-тің синтезі	
5.2 5-бензил-7-(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторбензилиден)-2,3-бис(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторфенил)-3,3а,4,5,6,7 гексагидро-2H-пиразоло [4,3-с]пиридин қосылыстарының синтезі	120
5.2.1 1-(N-бензил)-3,5-ди(фторбензилиден)пиперидон-4-тің фтор-фенилгидразин гидрохлоридпен синтезі	121
5.2.2 5-(2-этоксиптил)-7-(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторбензилиден)-2,3-бис(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> - фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин (4.22-4.31) синтезі	127
5.2.3 5-(2-этоксиптил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро2H-пиразоло[4,3-с]пиридин синтезі (2.32)	132
5.3 Диенондардың β-циклодекстринмен комплекстерін алу	135
5.3.1 1-(N-бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторбензилиден)пиперидон-4,1-(2-этоксиптил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторбензилиден)пиперидон-4-тің (4.33-4.38) β-циклодекстринмен комплекстерінің синтезі	136
5.3.2 1-(N-бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -трифторметилбензилиден)пиперидон-4,1-(2-этоксиптил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -трифторбензилиден)пиперидон-4 -тің β-CD мен комплекстеріннің синтезі	141
5.3.3 Пиразолин пиперидондардың β-CD мен комплекстерінің синтезі	144
5.4 Құрамында фторы бар дивинилкетондарының жаңа туындыларының биологиялық белсенділігі	146
5.4.1 Өсімдіктің ретарданттық қасиетіне белсенділігі	146
5.4.2 Өсімдіктің өсімін ынталандыру белсенділігі	149
5.4.3 Пиразолиннің жаңа туындыларының биологиялық белсенділігі	152
5.4.4 Гемопоззді ынталандырушы белсенділігі	158
Қорытынды	162
Зерттеу нәтижелерінің үлесі	164
Пайдаланылған әдебиеттер тізімі	169

Нормативтік сілтемелер

Бұл диссертацияда келесі нормативтік құжаттарға сәйкес сілтемелер қолданылды:

Мемлекеттік Стандарт 7.1-2003 - Библиографиялық жазба. Библиографиялық сипаттама. Құрастырудың жалпы талаптары мен ережелері. <https://nauka.kz/upload/files/02. GOST 7.1-2003.pdf>

МЕМСТ 7.32-2001 (2017 жылғы өзгерістерімен/ГОСТ 7.32-2017) «Ақпараттық, кітапханалық және баспа істері бойынша стандарттар жүйесі. Ғылыми-зерттеу жұмыстары туралы есеп. Құрылымы мен безендіру ережелері» <https://elibrary.kaznu.kz/wp-content/uploads/2020/05/basylymdar kr st1182-2003.pdf>

Қазақстан Республикасының Сәйкестік Стандарты 7.1-84 Әдеби көздерге сілтемелер. <https://nauka.kz/upload/files/02. GOST 7.1-2003.pdf>

МЕМСТ 7.32-2001 (2017 ж өзгерісімен) Ақпараттық, кітапханалық және баспа істері бойынша стандарттар жүйесі. Ғылыми-зерттеу жұмыстары туралы есеп. Безендірудің құрылымы мен ережелері. <https://nauka.kz/upload/files/Gost 7-32 2017.pdf>

МЕМСТ 23932-90 Е. Зертханалық шыны ыдыс және жабдық. <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/P090002157>

МЕМСТ 12.1.008-76 Еңбек қауіпсіздігі стандарттарының жүйесі. Биологиялық қауіпсіздік. Жалпы талаптар. Техникалық шарттар. <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/G24G0000490>

МЕМСТ 8.563-2009 -Өлшемдердің бірлігін қамтамасыз ететін мемлекеттік жүйе. Өлшеу әдістемелері (әдістері).

МЕМСТ 13646-68 – Дәл өлшеуге арналған шыны сынап термометрлер. <https://meganorm.ru/Index2/1/4294837/ 4294837638.htm>

МЕМСТ 6709-72 - Дистилденген су. <https://new-shop.ksm.kz/catalog/ GOSTR 58144-2018/>

МЕМСТ 12026-76 - Зертханалық сүзгі қағазы. <https://prg.kz/document/?doc id=31569078>

МЕМСТ 4328-77- Натрий гидроксиді <https://biohimsnab.kz/catalog/ khimicheskie reaktivy/2805/>

МЕМСТ 17299-78 – Этил спирті <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4294835/4294835385.pdf>

МЕМСТ 9805-84 – Изопропанол https://prg.kz/document/?doc_id=34631639

Анықтамалар

Кляйзен-Шмидт реакциясы	(Claisen-Schmidt reaction) - күшті катализатор қатысында альдегидтің немесе кетонның (көбінесе ароматы) басқа карбонилді қосылыспен (альдегидпен немесе кетонмен) конденсациялану реакциясы. Бұл реакция нәтижесінде α , β -қанықпаған карбонилді қосылыстар түзіледі (яғни, карбонилді топтың жанында қос байланысысы бар қосылыстар)
Кижнер - Вольф реакциясы	(Кижнер - Вольф бойынша тотықсыздану) - гидразин мен күшті сілті (көп жағдайда калий гидроксиді қолданылады) көмегімен толық тотықсыздану жүретін химиялық реакция
Модификация	(лат. <i>modification</i> - өзгеріс, лат. <i>modus</i> – өлшем, түр, бейне және <i>facio</i> - жасаймын), түрөзгеріс, жаңа қасиеттерінің пайда болуы
Молекула конформациясы	(лат. <i>conformatio</i> - форма, құрылым, орналасу) - бір немесе бірнеше бірлік сигма-байланыстары айналасында айналумен анықталатын белгілі бір конфигурациялы молекулада атомдардың кеңістіктік орналасуы
Нәзік органикалық синтез	күрделі құрылымды органикалық заттардың аз тонналық өндірісі
Стереохимия	(грек. <i>stereós</i> (στερεός) - қатты, кеңістіктік, көлемді, <i>chēmeía</i> (χημεία) - химия, құрылымдық химия - молекулалардың кеңістіктік құрылысы мен оның химиялық қасиеттеріне (статикалық стереохимия) және бағыты мен реакция жылдамдығына (динамикалық стереохимия) әсері туралы химия бөлімі. Кеңістіктік құрылыстың ерекшеліктері стереоизомерлердің пайда болуымен анықталады, осы ерекшеліктер жылдамдық пен химиялық айналулар бағыты, қосылыстардың физикалық қасиеттеріне, олардың физиологиялық әсерлерінің әрекетіне және т.б. әсер етеді.
SOD	көбінесе қабынуға қарсы процестерде және қартаюға қарсы күресте рөл атқаратын ағза жасушаларын улы оттегі радикалдарынан қорғайтын негізгі антиоксиданттық

CAT

фермент болып табылатын супероксид дисмутаза-ны білдіреді

обструктивті өкпе ауруы бар науқастарда қолданатын каталаза

Белгілеулер және қысқартулар

ЖҚХ	Жұқақабатты хроматография
ИҚ	Инфрақызыл спектроскопия
ЯМР	Ядро магниттік резонанс
Т. бал.	балқу температурасы
Т.қайн.	қайнау температурасы
к	Квартет
м.ү.	Миллиондық үлес
м	мультиплет
с	синглет
т	триплет
д	дуплет
кв	квадруплет
δ	химиялық ығысу
см⁻¹	кері сантиметр
М	моль
мл	миллилитр
мин	Минут
R_f	Қосылыстардың таралу аймағы
ν	Жиілік, см ⁻¹
CD	Циклодекстрин

Кестелер тізімі

Кесте 4.1 - Синтезделген 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторбензилиден) пиперидон-4 және 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -трифторметилбензилиден) пиперидон-4 4.1–4.6 қосылыстарының физика-химиялық сипаттамалары мен ИҚ спектрінің көрсеткіштері	102
Кесте 4.2 - Синтезделген 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторбензилиден) пиперидон-4 және 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -трифторметилбензилиден) пиперидон-4 қосылыстарының (4.1-4.6) ЯМР ¹ H спектрлерінің көрсеткіштері	108
Кесте 4.3 - Синтезделген 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторбензилиден) пиперидон-4 және 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -трифторметилбензилиден)пиперидон-4 қосылыстарының (4.1-4.6) ЯМР ¹³ C спектрлерінің көрсеткіштері	109
Кесте 4.4 - Синтезделген 4.7–4.12 қосылыстарының физика-химиялық сипаттамалары мен ИҚ спектрінің көрсеткіштері	111
Кесте 4.5 - Синтезделген 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 және 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -трифторметилбензилиден)пиперидон-4 қосылыстарының (4.7-4.12) ЯМР ¹ H спектрлерінің көрсеткіштері	117
Кесте 4.6 - Синтезделген 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 және 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -трифторметилбензилиден)пиперидон-4 қосылыстарының (4.7-4.12) ЯМР ¹³ C спектрлерінің көрсеткіштері	118
Кесте 4.7 - 5-бензил-7-(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторбензилиден)-2,3-бис(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин (4.13-4.21) қосылыстарының физика-химиялық, микроанализдік және ИҚ спектрлерінің көрсеткіштері	122
Кесте 4.8 - Синтезделген (4.16-4.21) қосылыстарының ЯМР ¹³ C спектрі көрсеткіштері	126
Кесте 4.9 - 1-(2-этоксиэтил)-7-(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторбензилиден)-2,3-бис(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пириндердің шығымдары мен физика-химиялық сипаттамалары	127
Кесте 4.10 - Синтезделген кейбір (4.29-4.31) қосылыстарының ЯМР ¹³ C спектрлерінің мәліметтері	131

Кесте 4.11 - 5-(2-этоксиэтил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)- 2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро2 <i>H</i> -пиразоло[4,3-с]пиридиннің (4.32) физика-химиялық сипаттамалары	132
Кесте 4.12- 5-(2-этоксиэтил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)-2- фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро2 <i>H</i> -пиразоло[4,3-с]пиридин қосылыстары- ның (4.32) ¹ H және ¹³ C ЯМР спектрлеріндегі ығысуларының мәндері	135
Кесте 4.13 Синтезделген қосылыстардың (4.33-4.38) физика-химиялық және ИҚ спектрінің мәліметтері	137
Кесте 4.14- Синтезделген кешендердің (4.39-4.42) физика-химиялық сипаттамалары	142
Кесте 4.15 - Пиразолиндер кешендерінің (2.43–2.45) физика-химиялық мәліметтері	145
Кесте 4.16 - Бақылау және САВ-41 әсерінде үш түрлі бидай сортының биометриялық көрсеткіштері n=15	148
Кесте 4.17- Үш түрлі бидай сортының бақылаудағы және САВ-52 әсері	152
Кесте 4.18 - Қанның гемограмма көрсеткіштері БИВ -190	156
Кесте 4.19 - Қан гемограммасының көрсеткіштері БИВ-207	159

Суреттер тізімі

Сурет 4.1- 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 және 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -трифторметилбензилиден)пиперидон-4-тердің түзілу реакциясы	101
Сурет 4.2 - 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.1)	103
Сурет 4.3 - 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>m</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.2)	103
Сурет 4.4 - 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>n</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.3)	104
Сурет 4.5 - 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -фторбензилиден)пиперидон-4-тің қосылысының ЯМР ¹ H спектрі (4.1)	105
Сурет 4.6 - 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>o</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ЯМР ¹³ C спектрі (4.1)	105
Сурет 4.7 - 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>n</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының COSY корреляциясы (4.3)	106
Сурет 4.8 – 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>n</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының HMQC корреляциясы (4.3)	106
Сурет 4.9 - 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>n</i> -трифторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының COSY корреляциясы (4.6)	107
Сурет 4.10 - 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>n</i> -трифторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының HMQC корреляциясы (4.6)	107
Сурет 4.11- 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 және 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -трифторметилбензилиден)пиперидон-4-тердің жүру реакциясы	110
Сурет 4.12 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>n</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.7)	112
Сурет 4.13 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>n</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.8)	112
Сурет 4.14 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>n</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.9)	113
Сурет 4.15 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>n</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.10)	113
Сурет 4.16 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>n</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.12)	114

Сурет 4.17 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>n</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ЯМР ^1H спектрі (4.9)	115
Сурет 4.18 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>n</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ЯМР ^{13}C спектрі (4.9)	115
Сурет 2.19 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>o</i> -трифтор бензилиден)пиперидон-4 қосылысының ЯМР ^1H спектрі (4.10)	116
Сурет 4.20 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>o</i> -трифторметилбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ЯМР ^{13}C спектрі (4.10)	116
Сурет 4.21 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>o</i> -фторбензилиден)пиперидин-4-он қосылысының COSY ^1H - ^1H спектріндегі спин-спиндік корреляциясы (4.7)	119
Сурет 4.22 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>o</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының HMQC спектрінің корреляциясы (4.7)	119
Сурет 4.23 - 5-бензил-7-(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторбензилиден)-2,3-бис(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторфенил)-3,3а,4,5,6,7 гексагидро-2H-пиразоло [4,3-с]пиридин қосылыс - тарының жүру реакциясы	121
Сурет 4.24 - 5-бензил-7-(<i>n</i> -фторбензилиден)-2,3-бис(<i>m</i> -фторфенил)-3,3а, 4,5,6,7-гексагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин қосылысының ИҚ спектрі (4.20)	123
Сурет 4.25 - 5-бензил-7- (<i>n</i> -фторбензилиден)-2,3-бис(<i>m</i> - фторфенил)-3,3а,4,5,6,7- гексагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин қосылысының ЯМР ^1H спектрі (4.18)	125
Сурет 4.26 - 5-бензил-7-(<i>n</i> -фторбензилиден)-2,3-бис(<i>m</i> -фторфенил)-3,3 а,4,5,6,7- гексагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин қосылысының ЯМР ^{13}C спектрі (4.18)	125
Сурет 4.27- 5-(2-этоксиэтил)-7-(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторбензилиден)-2,3-бис(<i>o</i> -; <i>m</i> -; <i>n</i> -фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридиннің (4.22 -4.31) жүру реакциясы	126
Сурет 4.28- 5-(2-этоксиэтил)-2-(<i>m</i> -фторфенил)-7-(<i>o</i> -(трифторметил) бензилиден)-3-(<i>o</i> -(трифторметил)фенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H- пиразоло[4,3-с]пиридиннің ИҚ спектрі (4.31)	129
Сурет 4.29 - 5-(2-этоксиэтил)-2-(<i>m</i> -фторфенил)-7-(<i>o</i> -(трифторметил) бензилиден)-3-(<i>o</i> -(трифторметил)фенил)-3,3а,4,5,6,7-гекса- гидро-2H-пи- разоло[4,3-с]пиридиннің ^1H ЯМР спектрі (4.31)	129

Сурет 4.30 - 5-(2-этоксиэтил)- 2-(<i>м</i> -фторфенил)-7-(<i>о</i> -(трифторметил) бензилиден)-3-(<i>о</i> -(трифторметил)фенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2 <i>Н</i> -пиразоло[4,3-с]пиридиннің ¹³ С ЯМР спектрі (4.31)	130
Сурет 4.31 - 5-(2-этоксиэтил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро2 <i>Н</i> -пиразоло[4,3-с]пиридиннің жүру реакциясы	132
Сурет 4.32 - 5-(2-этоксиэтил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро2 <i>Н</i> -пиразоло[4,3-с]пиридин ИҚ спектрі (4.32)	133
Сурет 4.33 - 5-(2-этоксиэтил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро2 <i>Н</i> -пиразоло[4,3-с]пиридиннің ¹³ С ЯМР - спектрі (4.32)	133
Сурет 4.34 - 5-(2-этоксиэтил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро2 <i>Н</i> -пиразоло[4,3-с]пиридиннің ¹ Н ЯМР - спектрі (4.32)	134
Сурет 4.35 - 1-(<i>Н</i> -бензил)-3,5-ди(<i>о</i> -; <i>м</i> -; <i>п</i> -фторбензилиден)пиперидон-4; 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>о</i> -; <i>м</i> -; <i>п</i> -фторбензилиден)пиперидон-4-тің (4.33-4.38) β- циклодекстринмен комплекстерінің жүру реакциялары	136
Сурет 4.36 - 1-(<i>Н</i> -бензил)-3,5-ди(<i>о</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.33)	138
Сурет 4.37 - 1-(<i>Н</i> -бензил)-3,5-ди(<i>м</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.34)	138
Сурет 4.38 - 1-(<i>Н</i> -бензил)-3,5-ди(<i>п</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.35)	139
Сурет 4.39 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>о</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.36)	139
Сурет 4.40 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>м</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.37)	140
Сурет 4.41 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>п</i> -фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.38)	140
Сурет 4.42- 1-(<i>Н</i> -бензил)-3,5-ди(<i>о</i> -; <i>м</i> -; <i>п</i> -трифторметилбензилиден)-пиперидон-4; 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>о</i> -; <i>м</i> -; <i>п</i> -трифторбензилиден)пиперидон-4 -тің β-CD мен комплекстерінің жүру реакциясы	141
Сурет 4.43- 1-(<i>Н</i> -бензил)-3,5-ди(<i>о</i> -трифторметилбензилиден) пиперидон-4-	142

тің β -CD комплексінің ИҚ спектрі (4.39)	
Сурет 4.44- 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>m</i> -трифторметилбензилиден)пиперидон-4-тің β -CD комплексінің ИҚ спектрі (4.40)	143
Сурет 4.45- 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>n</i> -трифторметилбензилиден) пиперидон-4-тің β -CD комплексінің (4.41) ИҚ спектрі	143
Сурет 4.46- 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(<i>o</i> -фторбензилиден)пиперидон-4-тің β -CD комплексінің ИҚ спектрі (4.42)	144
Сурет 4.47 - Пиразолин пиперидондардың (4.43-4.45) β -CD мен комплекстерінің түзілу реакциясы	145
Сурет 4.48 1-(<i>N</i> -бензил)-3,5-ди(<i>p</i> -фторбензилиден)пиперидон-4-тің β -циклодекстринмен кешені (CAB-41).	147
Сурет 2.49 Бидайдың бақылау және CAB-41 өскіндері	148
Сурет 4.50- Үш түрлі бидай сорттарының тұқымдарын CAB-52 ертіндісінде өндіру	150
Сурет 4.51 – Үш түрлі бидай сортының сабағының биіктігі мен тамырының ұзындығы.	151
Сурет 4.52- 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди-(2-фторбензилиден)-пиперидон-4 формуласы	152
Сурет 2.53 5-Бензил-7-(<i>o</i> -фторбензилиден)-2,3-бис(<i>o</i> -фторфенил)-3,3а,4,5,6,7гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридиннің β -циклодекстринмен кешені (БИВ-190) лейкопозді ынталандырушы белсенділікке анықтау сызбанұсқасы	154
Сурет 2.54 - 5-Бензил-7-(<i>o</i> -фторбензилиден)-2,3-бис(<i>o</i> -фторфенил)-3,3а,4,5,6,7гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридиннің β -циклодекстринмен кешенінің формуласы	156
Сурет 2.55- 1-(2-Этоксиэтил)-3,5-ди(<i>o</i> -трифторметилбензилиден)пиперидон-4-тің β -циклодекстрин мен кешені (БИВ-207) формуласы	159

I Тарау

Кіріспе

Қазіргі уақытта полифункционалды органикалық қосылыстарды синтездеудің жаңа, қарапайым және тиімді әдістерін іздеу органикалық химияның ең өзекті міндеттерінің бірі болып табылады. Синтетикалық органикалық химияның қарқынды дамуы адамзаттың өмір сүруіне қажет жаңа қосылыстарға деген үлкен сұраныспен байланысты. Дәрілік заттар химиясының дамуы екі негізгі бағытта жүзеге асады:

1) табиғи шығу тегі бар биологиялық белсенді заттарды зерттеу және оларды түрлендіру;

2) биологиялық белсенді қосылыстарды синтетикалық жолмен алу. Көптеген табиғи дәрілік заттардың белсенді компоненттерінің құрылымын зерттеу олардың синтетикалық жолмен жасалуына жол ашты. Бұл білім, сондай-ақ, молекуланың фармакологиялық белсенділігіне жауапты «негізгі» фрагмент туралы түсінік қалыптастырды - яғни, бұл фрагмент молекуланың әсерін арттыруы не азайтуы мүмкін және оның уыттылық (токсикалық) деңгейіне де әсер етеді. Қазіргі заманғы әдістердің, реагенттердің және жоғары өнімді құрал-жабдықтардың қолданылуы алынатын заттардың көлемі мен алуан түрлілігіне елеулі ықпал етеді.

Жаңа әрі жоғары тиімді дәрілік препараттарды іздестіру мен зерттеу еліміз үшін айрықша маңызды болып табылады. Өсімдіктен алынатын дәрілік заттарға балама бола алатын жаңа синтетикалық қосалқы заттарды іздеу - нәзік органикалық синтездің маңызды әрі өзекті бағыттарының бірі болып қала беруде.

Химиялық процестердің тиімділігіне, олар тек реакция өнімдерінің жалпы шығымымен ғана шектелмей, бастапқы реагенттердің қолжетімділігіне, процестердің селективтілігіне, тәжірибені орындаудың қарапайымдылығына, уақыт пен энергия шығындарын үнемдеуге және т.б. факторларға тікелей байланысты.

Органикалық химияның маңызды бағыттарының бірі -құрамында фтор атомы бар қосылыстарды алу және олардың қасиеттерін зерттеу болып табылады. Себебі, фтордың жоғары электртерістілігі мен шағын атомдық радиусы молекуланың электрондық тығыздығына, полярлығына және тұрақтылығына елеулі әсер етеді. Сондықтан фторқұрамды органикалық заттар ерекше физика-химиялық қасиеттерге ие және олар медицинада, фармацевтикада, ауыл

шаруашылығында, сондай-ақ жаңа материалдар мен полимерлер синтезінде кеңінен қолданылады.

Осыған орай жоғары биологиялық белсенділікке ие жаңа заттарды мақсатты түрде синтездеу жұмыстың өзектілігін арттырады.

Қазіргі органикалық химия органикалық қосылыстардың реактивтілік заңдылықтарын анықтауға және құрылымдық жағынан күрделі және функционалды қаныққан молекулаларды құрудың таңдамалы әдістерін жасауға бағытталған. Бұл бағыттың негізгі міндеттерінің бірі құрылымның, электронды және стерикалық факторлардың химиялық түрленулердің бағыты мен механизміне әсерін зерттеу болып табылады.

Қазіргі кезде бүкіл әлемде дәрілік заттарды әзірлеу саласында азотты гетероциклдерге, әсіресе пиперидин туындыларына, айрықша назар аударылуда.

Жаңа пиперидин негізіндегі қосылыстар синтезделіп, олардың реакцияға түсу қабілеті мен стереохимиялық қасиеттері жан-жақты зерттелуде.

Көпфункционалды жүйелер химиясы саласындағы іргелі зерттеулер қолданбалы бағыттарды, оның ішінде медициналық және агрохимиялық химияны одан әрі дамыту үшін ғылыми базаны қалыптастырады, бұл Қазақстан Республикасының ғылыми-технологиялық дамуының стратегиялық басымдықтарына сәйкес келеді.

Қазіргі органикалық және медициналық химияда гетероциклді қосылыстар ерекше маңызға ие, себебі олардың құрылымдық әртүрлілігі мен химиялық реактивтілігі жаңа биологиялық белсенді заттарды алуға мүмкіндік береді. Осындай маңызды құрылымдардың бірі - пиперидин. Пиперидин туындылары көптеген дәрілік заттардың құрамына кіріп, кең спектрлі фармакологиялық белсенді қосылыстарды құрастыруда кеңінен қолданылатынын және олардың құрылымы әртүрлі биологиялық әсерлермен байланысты екенін көрсетеді (Youssef, 2021)

Соңғы жылдары ғылыми зерттеулерде 3,5-диарилиден пиперидин-4-он туындыларына ерекше көңіл бөлінуде. Бұл қосылыстар α,β -қанықпаған карбонил жүйесі бар конъюгацияланған диенондар қатарына жатады және Куркумин аналогтары ретінде қарастырылады. Мұндай құрылым олардың жоғары реакциялық қабілетін және әртүрлі химиялық түрленулерге түсу мүмкіндігін анықтайды (Girgis и др., 2022)

Аталған қосылыстардың құрамында болатын конъюгацияланған жүйе электрон тығыздығының молекула бойымен таралуына әсер етіп, олардың

нуклеофильді және электрофильді реакцияларға түсу қабілетін арттырады. Сонымен қатар, ароматты сақиналардағы орынбасарлардың табиғаты (электрондонорлық немесе электронакцепторлық) реакциялардың бағыты мен жылдамдығын өзгерте алады (El-Subbagh и др., 2000, Neganova и др., 2022)

Қазіргі таңда 3,5-диарилиден пиперидин-4-он туындылары тек теориялық тұрғыдан ғана емес, сонымен қатар практикалық маңызға да ие. 3,5-диарилиден пиперидин-4-он туындылары дәрілік заттардың прототиптері және биологиялық белсенді ісікке қарсы, антиоксиданттық және микробқа қарсы белсенділік көрсететін перспективалы қосылыстар ретінде қарастырылуда (Dineshkumar & Parthiban, 2022). Осыған байланысты бұл қосылыстарды синтездеу, олардың реактивтілігін зерттеу және құрылым–белсенділік байланысын анықтау өзекті ғылыми бағыттардың бірі болып табылады (Girgis и др., 2022).

Сонымен қатар, бұл қосылыстардың құрылымын мақсатты түрде өзгерту арқылы жаңа әсер ету механизмі бар молекулаларды синтездеу мүмкіндігі жоғары. Олардың конъюгацияланған диенон жүйесі химиялық реакциялар механизмдерін зерттеуде тиімді үлгі ретінде қызмет етеді және жаңа биологиялық белсенді заттарды жасау үшін маңызды негіз болып табылады (Kálai и др., 2011)

Бұл қосылыстар Куркумин аналогтары ретінде ерекше қызығушылық тудырады, себебі олар бастапқы қосылыстың кейбір кемшіліктерін (төмен тұрақтылық, биожетімділік) жоюға мүмкіндік береді (Girgis и др., 2022).

Мұндай түрлендірулер циклдің пайда болуының механикалық аспектілерін, алмастырғыштардың электронды әсерлерінің реакциялардың жылдамдығы мен бағытына әсерін, сондай-ақ іргелі Органикалық химия үшін өзіндік құндылығы бар конденсацияланған гетероциклді құрылымдардың қалыптасу ерекшеліктерін зерттеуге мүмкіндік береді.

Куркумин тәрізді фторлы жүйелердің синтезі мен химиялық модификациясы саласындағы іргелі зерттеулер әлеуетті дәрілік субстанцияларды, сондай-ақ өсімдіктердің өсуін реттегіштерді қоса алғанда, биологиялық объектілерге реттеуші әсері бар қосылыстарды кейіннен мақсатты іздеу үшін ғылыми негізді қалыптастырады, бұл ауыл шаруашылығының тұрақты дамуы және импорттық препараттарға тәуелділікті азайту үшін ерекше маңызға ие.

Жұмыстың зерттелу дәрежесі. Дүниежүзілік дәрілік заттарды әзірлеуде құрамында азот бар гетероциклді қосылыстарға ерекше көңіл бөлінеді, олардың ішінде пиперидин туындылары жетекші орын алады. Бұл олардың жоғары

химиялық және құрылымдық өзгергіштігіне, сондай ақ биологиялық белсенділіктің кең спектріне байланысты.

Қазіргі уақытта пиперидиннің жаңа туындылары белсенді түрде синтезделіп, олардың реактивтілігі, стереохимиялық және физика-химиялық қасиеттері бойынша кешенді зерттеулер жүргізілуде. Өсімдік тектес дәрі-дәрмектерге балама бола алатын жаңа синтетикалық қосылыстарды іздеу нәзік органикалық синтез бен медициналық химияның өзекті бағыттарының бірі болып қала береді. Бұл тұрғыда молекулалардың электронды және реакциялық сипаттамаларын мақсатты түрде өзгертуге мүмкіндік беретін фторлы алмастырғыштарды енгізу арқылы өзгертілген куркумин тәрізді диенон жүйелері үлкен қызығушылық тудырады.

АҚ «Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты», Синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында Кляйзен—Шмидт реакциясы бойынша альдол-кродондық конденсация әдісімен бірқатар фтор және трифторметилмен алмастырылған дивинилкетондар 1-(2-этоксиптил)- және 1-(N-бензил) пиперидин-4-ондар *o*-; *m*-; *n*-фторбензальдегидтермен және *o*-; *m*-; *n*-трифторметилбензальдегидтермен әрекеттескен. Нәтижесінде 1-(N-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *n*-фторбензилиден)пиперидин —4-он, сондай-ақ сәйкес 1-(2-этоксиптил) алмастырылған аналогтар алынған.

Синтезделген дивинилкетондардың одан әрі құрылымдық күрделенуі фторфенил-және фенилгидразин гидрохлоридтерін қолдана отырып, Кижнер-Вольф бойынша гетероциклизация реакциясы арқылы жүзеге асырылады, нәтижесінде бірқатар пирозолин (пиразолопиперидин) туындылары алынады.

Жүргізілген зерттеулер синтезделген қосылыстардың химиялық құрылымы, реактивтілігі, спектрлік сипаттамалары мен биологиялық белсенділігі арасындағы байланыстың бар екендігін растайтын жаңа ғылыми мәліметтер алуға мүмкіндік берді. Орындалған жұмыстың нәтижесінде бұрын сипатталмаған биологиялық қасиеттері бар жаңа гетероорганикалық қосылыстар анықталды.

Жұмыстың мақсаты: Пиперидин-4-ондар негізіндегі фтор-және трифторметилмен алмастырылған дивинилкетондарды синтездеу тәсілдерін әзірлеу, олардың химиялық өзгерістерін және биологиялық активтілікке ие қасиеттерін зерттеу.

Жұмыс міндеттері: Жұмыстың мақсатына сәйкес келесі міндеттер қойылды:

1. Кляйзен - Шмидт реакциясы бойынша альдол-кротондық конденсацияны пайдалана отырып, 1-(*N*-бензил)-және 1-(2 - этоксиэтил)пиперидин-4-он негізінде 3,5-диарилиден пиперидин-4-он фтор-және трифторметилмен алмастырылған дивинилкетондарды синтездеуді жүзеге асыру.

2. Пиразолопиперидин туындыларының түзілуіне әкелетін ароматты гидразиндермен гетероциклдену реакциялары арқылы синтезделген қосылыстардың құрылымдық күрделенуін жүргізу.

3. ^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопиясы, ИҚ спектроскопиясы, элементтік талдау және жұқа қабатты хроматография әдістерін қолдану арқылы алынған қосылыстардың құрамын, құрылымын, даралық дәрежесін және негізгі физика – химиялық сипаттамаларын белгілеу.

4. Скриннингтік зерттеулер шеңберінде синтезделген қосылыстардың биологиялық белсенділігін бағалау және құрамында фторы бар орынбасарлар табиғатының, құрылымдық өзгерістер сипаты мен физика – химиялық параметрлерінің биологиялық белсенділік деңгейі мен бағытына әсерін талдау.

Зерттеу нысандары: Зерттеу объектілері құрамында α , β -қанықпаған кетон құрылымдық фрагменті бар куркумин тәрізді фармакафоры бар 1-(*N*-бензил)-және 1-(2 - этоксиэтил)пиперидин-4-он негізіндегі 3,5-диарилиден пиперидин-4-ондардың фтор-және трифторметилмен алмастырылған туындылары, ал сондай-ақ олардың ароматты гидразиндері бар гетероциклизация өнімдері-фторфенил және трифторметилфенил алмастырғыштары бар пиразолопиперидин жүйелері, құрамында фторы бар алмастырғыштарды таңдау олардың куркумин тәрізді жүйелердің метаболикалық тұрақтылығын арттыруға потенциалды қабілетімен анықталады.

Зерттеудің қосымша нысаны β -циклодекстрині бар фторланған пиразолопиперидин туындысының супрамолекулалық кешені болды.

Зерттеу әдістері: Синтезделген қосылыстардың құрамы мен құрылымы физика-химиялық әдістердің көмегімен анықталды. Инфрақызыл спектроскопия (ИҚ) спектрлері «Nicolet 5700» спектрометрінде KBr таблеткаларда, ядролық магниттік резонанс спектроскопиясы (^1H және ^{13}C ЯМР) спектрлері сутегі ядроларында 399,78 және 100,53 МГц жұмыс жиілігі бар JNM-ECA Jeol 400 спектрометрінде CDCl_3 -те ерітіндісінде жазылды. R_f реакцияның жүру бағыты мен қосылыстардың жекелігі жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісі «Silufol UV-254» пластинкасында жүргізілді. Элюент: бензол:диоксан (7:1),

гексан:диэтилэфир (1:2). Бағаналы хроматографияға алюминий оксиді пайдаланылды.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы:

1. Алғаш рет 3,5-диарилиден фрагменттері бар фтор және трифторметилмен алмастырылған 4-оксопиперидиндердің мақсатты синтезі жүзеге асырылды. Алынған қосылыстар диенон түріндегі куркуминнің синтетикалық аналогтары болып табылады, онда пиперидин фрагменті мен фторлы алмастырғыштарды енгізу құрылымдық қаттылық пен биологиялық тұрақтылықты арттырады.

2. Пиперидин диенондарының ароматты гидразиндермен гетероциклдену арқылы бұрын сипатталмаған пиразолопиперидин жүйелерінің түзілуі арқылы құрылымдық күрделену мүмкіндігі анықталды.

3. Ерігіштігі мен еру жылдамдығы жоғарылаған β -циклодекстрині бар пиразолопиперидиннің фторланған туындысының супрамолекулалық кешені алғаш рет синтезделіп, сипатталды.

4. Бірқатар синтезделген қосылыстардың биологиялық белсенділігі анықталды, ол өсімдіктердің өсуін реттейтін, ретарданттық әсерін және миелостимулирлеуші белсенділікке ие прооцестерін көрсетті.

Нақтылық және негізділігі. Нәтижелер қазіргі заманғы физика-химиялық әдістер кешенімен, тәжірибелердің қайталану мүмкіндігімен, өсімдіктер биологиясы және биотехнологиясы институтының және әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің биология және биотехнология факультетінің бейінді ғылыми бөлімшелерінде жүргізілген биологиялық сынақтардың нәтижелерімен расталды.

Қорғауға ұсынылатын негізгі жағдайлар

1. 1-(N-бензил)-және 1-(2 - этоксиэтил)пиперидин-4-он негізіндегі 3,5-диарилиден пиперидин-4-он фтор және трифторметилмен алмастырылған дивинилкетондардың синтездеу әдістемесі әзірленді, ол Кляйзен-Шмидт реакциясы бойынша альдол-кродондық конденсация реакциясымен жүзеге асырылады және жоғары репродуктивтілік және құрылымдық өзгергіштік дәрежесі мақсатты қосылыстардың алынуын қамтамасыз етеді.

2. Құрамында куркумин тәрізді α , β -қанықпаған карбонил фрагменті бар пиперидин диенондарының бұрын сипатталмаған пиразолопиперидин жүйелерінің пайда болуына әкелетін ароматты гидразиндермен гетероциклизация

реакциялары арқылы бағытталған құрылымдық күрделену принципті мүмкіндігі анықталды.

3. Құрамында фторы бар орынбасарлардың (фтор-және трифторметилді топтар) табиғатының дивинилкетондардың реактивтілігіне, гетероциклді түрленулердің бағытына және конденсацияланған гетероциклді құрылымдардың түзілу ерекшеліктері көрсетілген.

4. Талдаудың заманауи физика-химиялық талдау әдістерінің кешенін (^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопиясы, ИҚ спектроскопиясы, элементтік талдау) пайдалана отырып, синтезделген фторы бар дивинилкетондардың және олардың гетероциклизациялау өнімдерінің құрамы, құрылымы және құрылымдық ерекшеліктері анықталды.

5. Құрамында фторы бар жаңа гетероорганикалық қосылыстардың биологиялық белсенділігі анықталды, бұл синтезделген құрылымдарды медициналық және агрохимиялық химия саласындағы одан әрі іргелі және қолданбалы зерттеулер, соның ішінде әлеуетті дәрілік препараттар мен өсімдіктердің өсуін реттегіштерді іздеу үшін перспективалы молекулалық объектілер ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Автордың жеке үлесі.. Ұсыныған жұмыс диссертация авторының Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институтының, Синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында жүргізген зерттеулерінің нәтижелерін қорытындылау борлып табылады. Жарияланған жұмыстарда автор әдістемелік тәсілдерді әзірлеуде, эксперименттер жүргізуге, алынған нәтижелерді талдауға, түсіндіруге және жалпылауға тікелей қатысуда шешуші рөл атқарады.

Жұмыстың талқылануы.

Диссертациялық жұмыстың материалдары студенттер мен жас ғалымдардың халықаралық қатысуымен профессор Л. П. Кулев атындағы «XXI ғасырдағы Химия және химиялық технология» XX Бүкілресейлік халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында баяндалды және талқыланды (Томск, 2019), жалпы және қолданбалы химия бойынша XXI Менделеев съезі (Санкт-Петербург, 2019), сондай-ақ Химия және химиялық технология бойынша X Бірімжанов съезі (Алматы, 2019).

Автор Гевхер Несибе атындағы 4-ші Халықаралық конгреске (Анкара, Түркия, 2019) және «Функционалдық материалдардың химиялық технологиясы» атты 6-шы халықаралық ресей-қазақстан ғылыми-практикалық конференциясына қатысты (Алматы, 2020).

Зерттеу нәтижелері Қазақстан Республикасы Ұлттық ғылым академиясының академигі Пірәлиев Қалдыбай Жайлауұлының 80 жылдығына арналған «Нәзік органикалық синтез-2021» атты ғылыми конференцияда ауызша баяндама және постерлік баяндама түрінде ұсынылып, талқыланды.(Алматы,2021ж.).

Практикалық құндылығы құрамында фторы бар дивинилкетондардың ерекше физика-химиялық қасиеттерімен анықталады. Аталған қосылыстар жоғары реакциялық қабілеттілігі мен термиялық тұрақтылығының арқасында органикалық синтезде маңызды аралық өнімдер ретінде қолданылуы мүмкін. Сонымен қатар, оларды жаңа функционалды полимерлер мен материалдарды алуда тиімді мономерлер ретінде пайдалану мүмкіндігі бар. Фтор атомдарының болуы қосылыстардың гидрофобтық және химиялық төзімділік қасиеттерін арттырып, оларды фармацевтика және агрохимия салаларында перспективалы заттар ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Куркуминнің құрылымдық аналогтары болып табылатын синтезделген қосылыстар құрылымдық тұрақтылықтың жоғарылауымен және алмастырғыштардың кең өзгергіштігімен сипатталады, соның ішінде фтор және трифторметил топтары. Анықталған биологиялық белсенділікпен ұштастыра отырып, бұл Қазақстан Республикасының медицинасы мен агроөнеркәсіптік кешені үшін практикалық қызығушылық тудыратын биологиялық процестердің отандық реттеушілерін әзірлеу үшін негіз ретінде олардың әлеуетін растайды.

Орындалған жұмыс аясында синтезделген қосылыстар Өсімдіктер биологиясы және биотехнологиясы институты мен әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің биология және биотехнология факультеті базасында биологиялық сынақтардан өтті. Зерттеу нәтижесінде өсімдік өсуін реттегіштердің қасиеттерін көрсететін қосылыстар, соның ішінде бидай өсуін стимуляторлар мен ретарданттар, сондай-ақ гемопоздді ынталандыратын, эритропоздді, тромбоцитопоздді және лейкопоздді белсенділігі бар заттар анықталды.

Алынған эксперименттік деректер бұдан әрі отандық дәрілік препараттар мен өсімдіктердің өсуін реттегіштерді әзірлеу үшін ғылыми базаны қалыптастыру кезінде, сондай-ақ жаңа қосылыстардың қасиеттерін болжау және Қазақстан Республикасының импорттық биологиялық белсенді заттар мен дәрілік заттарға тәуелділігін төмендетуге бағытталған тереңдетілген іргелі және қолданбалы зерттеулер үшін перспективалық құрылымдарды іріктеу кезінде пайдаланылуы мүмкін.

Жарияланымдар. Диссертацияның негізгі мазмұны бойынша 14 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде Scopus деректер қорына кіретін импакт факторлы ғылыми журналдарда – 2, Web of Science базасына кіретін халықаралық ғылыми журналдарда 1, ҚР ҒЖБМ Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған басылымдарда – 1, халықаралық, ғылыми-практикалық конференциялардың материалдар жинақтарында – 6, ҚР авторлық құқықтары бойынша өнертабыстар мен пайдалы модельдер патенттері – 3, Web of Science дерекқорына енгізілген халықаралық патент – 1 алынды.

Зерттеу тақырыбының жалпы ұлттық ғылыми бағдарламалармен байланысы. Диссертациялық жұмыс «Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ ғылыми-зерттеу жұмыстары бағдарламасына сәйкес келесі тақырыптар бойынша орындалған: «Элементті органикалық жүйелер қатарынан өсімдіктер үшін превентивті заттар мен/немесе адаптогендердің бағытталған дизайны» (AP05131025, 2018-2020), «Полифункционалды азагетероциклдерді - пиперидин мен пиперазин туындыларын ауылшаруашылығына және/немесе медицинаға арналған жаңа биобелсенді молекулалық жүйелерге бағытты модификациялау» (AP08856051, 2020-2022). Табиғи алкалоидтарды және олардың синтетикалық аналогтарын берілген бір әрекет түрінің нысандарына таргетті түрлендіру (AP23484420 2024-2026)

Диссертацияның құрылымы мен көлемі. Диссертациялық жұмыс стандартты бөлімдерден: нормативтік сілтемелер, белгілеулер мен қысқартулар, кіріспе, әдебиеттік шолу, тәжірибелік бөлім, зерттеу нәтижелері және оларды талқылау және пайдаланылған әдебиеттер тізімінен құралған.

II тарау

Әдеби шолу

2.1 Куркумин және оның туындыларын синтездеу

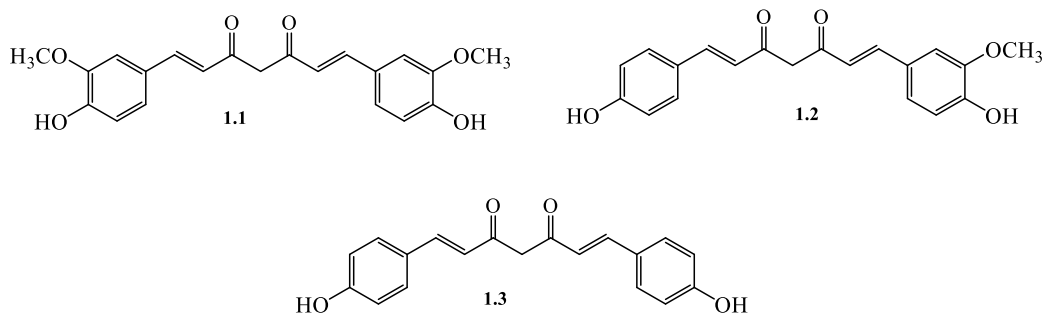
Қазіргі заманғы органикалық және фармацевтикалық химия ғылымының қарқынды дамуы табиғи қосылыстарды зерттеуге, соның ішінде өсімдік тектес биологиялық белсенді заттарға деген қызығушылықтың артуымен тығыз байланысты. Осындай маңызды табиғи қосылыстардың бірі - куркумин. Куркумин куркуманың негізгі бояғыш компоненті болып табылатын ашық сары түсті полифенолды қосылыс және ол ғасырлар бойы дәстүрлі медицинада қолданылып келеді. (Giordano & Tommonaro, 2019a)

Куркуминді әсіресе Үндістан мен Қытайдың дәстүрлі медицинасында дәмдеуіш ретінде де, дәстүрлі емдеу құралы ретінде де кеңінен қолданылып келеді (Giordano & Tommonaro, 2019b. Алғаш рет ол "қызғылт-сары түсті зат" ретінде анықталған (Aggarwal и др., 2006). Куркумин куркуминоидтарға жоғары мөлшерде болуына байланысты, ол ғылыми зерттеулер мен дәрілік препараттар әзірлеу барысында өсімдіктерде өте аз мөлшерде кездесетін басқа табиғи биологиялық белсенді қосылыстарға қарағанда анағұрлым тиімді әрі қолжетімді болып саналады (Habibi и др., 2022). Куркумин әлем бойынша антисептикалық құрал ретінде пайдаланылып қана қоймай, көптеген азия елдерінде тағам дайындауда, бұдан бөлек, куркумин бояғыш ретінде өңдеу өнеркәсібінде, азық-түлік пен сусын өндірісінде, сондай-ақ косметикалық өнімдер жасау саласында да қолданыс табауда (Hewlings & Kalman, 2017).

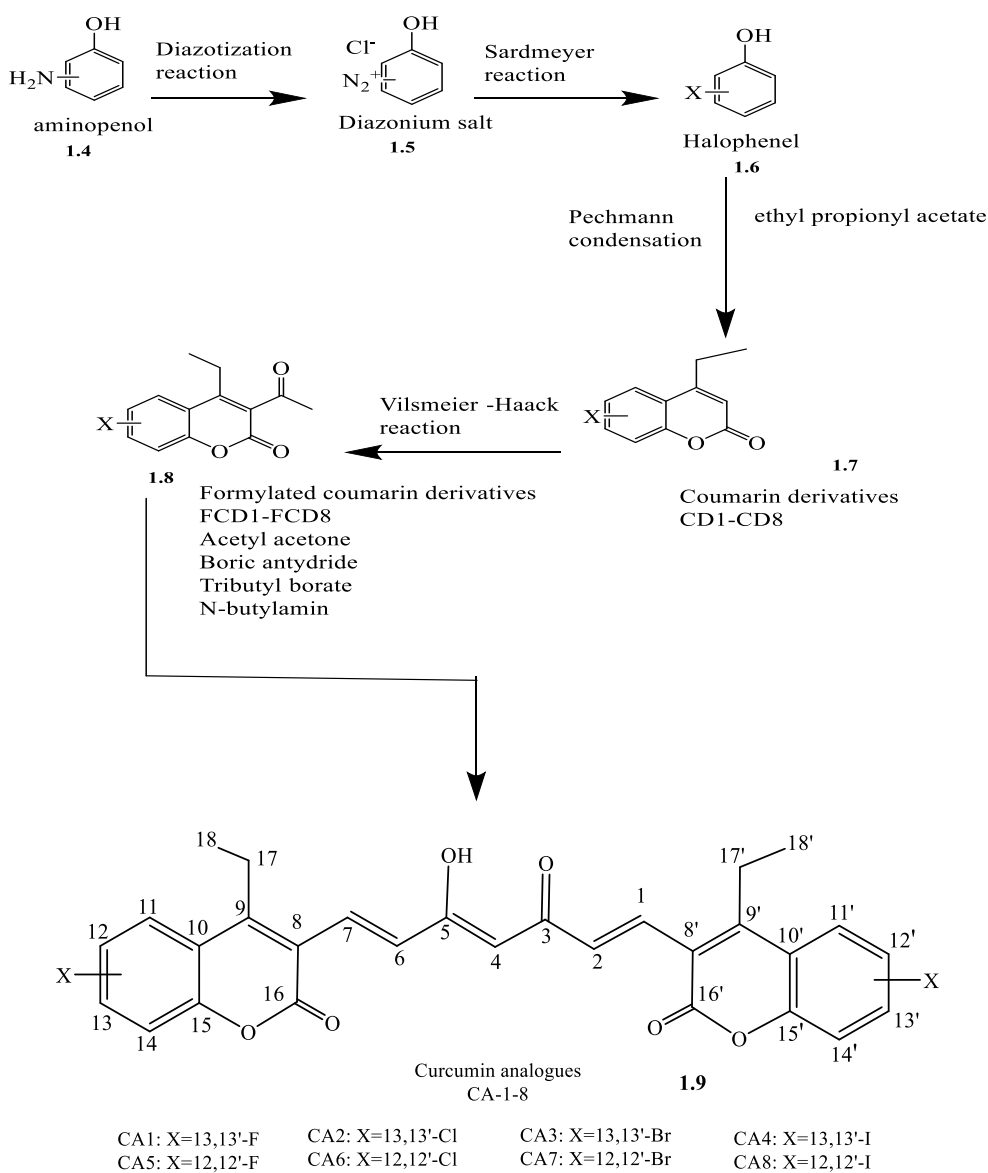
Куркуминнің молекуласы екі ароматты сақинадан және оларды байланыстыратын конъюгацияланған көміртек тізбегінен тұрады. Бұл құрылым куркуминнің ерекше спектрлік қасиеттерін және химиялық реакциялық қабілетін анықтайды. Сонымен қатар, куркумин молекуласындағы гидроксил және метокси топтары оның антиоксиданттық қасиеттерін қамтамасыз етеді. Бұл топтар бос радикалдарды бейтараптандыруға қабілетті, сондықтан куркумин табиғи антиоксидант ретінде кеңінен зерттелуде. (Dewoto, 2007).

Табиғи көздерден куркуминоидтарды бөліп алу олардың өте аз мөлшерде болуына байланысты (құрғақ массаның небәрі 3–5%) төмен өніммен шектеледі. Мұндай тәсіл куркуминнің қасиеттерін тиімді жетілдіруге тосқауыл болады (Subramaniam и др., 2011). Осыған орай, **(1.1-1.3)** куркумин туындыларын

зертханалық жағдайда синтездеу арқылы қажетті көлемде өнім алу және құрылымдық әртүрлі нұсқаларды зерттеу мүмкіндігі туындайды.

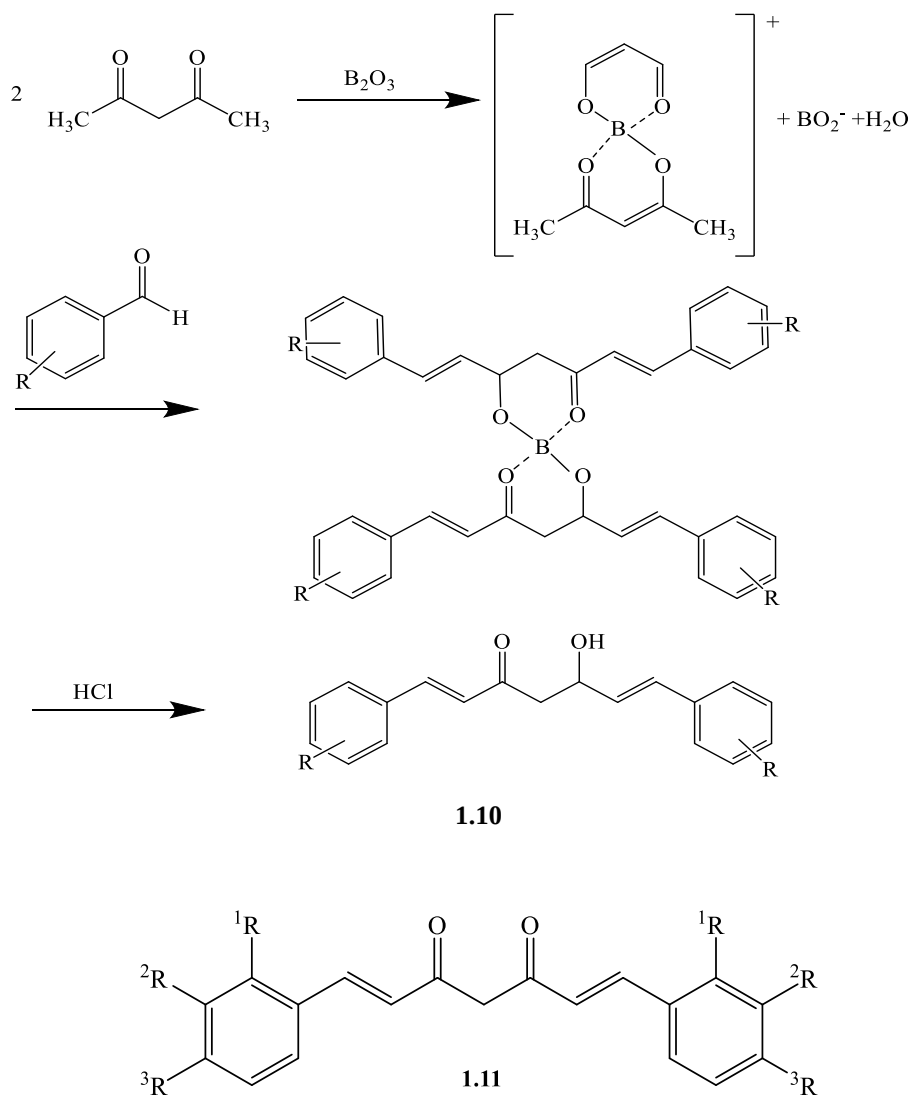


Mahmood Khudhayer Oglah-тың зерттеуінде аталған мәселелерді шешу мақсатында аминофенол негізінде куркуминнің сегіз аналогы синтезделген **(1.4-1.9)** (Khudhayer Oglah & Fakri Mustafa, 2020).



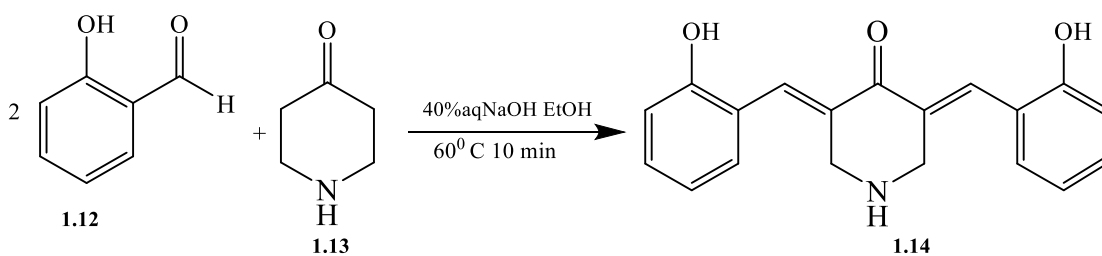
Shin Gh. сипаттаған әдіс бойынша су моншасының температурасын (50 ± 2 °C) өзгерте отырып, 1 мг куркуминді 70 мл суда араластырып, біртекті (гомогенді) ерітінді алғанға дейін шайқайды (Shin и др., 2016).

Куркумин аналогтарын химиялық жолмен синтездеу екі белгілі әдіс арқылы жүзеге асырылады. Бұл әдістердің негізгі принципі бірдей болғанымен, олар реакцияның жүргізу техникасы, уақыты және температурасы жағынан ерекшеленеді. Әдетте бірінші кезең-ацетилацетонның бор оксидімен әрекеттесіп, кешен (комплекс) түзуі. Тиісті бензальдегид пен негіз қосылғаннан кейін, ацетилацетон - бор кешенінің конденсациясы альдегидтің бөлінуімен жүреді. Алынған (**1.10-1.11**) қоспаны сұйылтылған қышқылмен қыздыру нәтижесінде бор кешені ыдырап, қажетті куркумин аналогтары түзіледі.

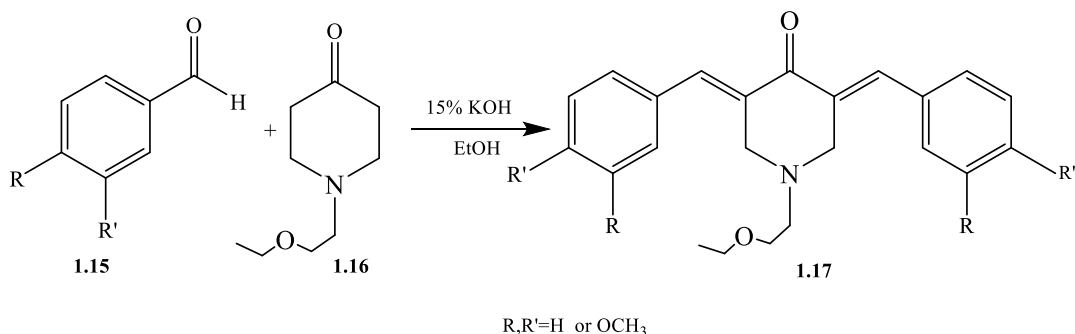


Куркумин аналогтарын синтездеу схемасы

10% NaOH қатысында және микротолқынды сәулелену әсерінде 2-гидроксibenзальдегид пен 1-(*N*-бензил)-4-пиперидонның конденсация реакциясы арқылы Yum Eryanti және оның командасы 72% өнімдікпен сары түсті кристалл түрінде **(1.14)** 3,5-бис(2-гидроксibenзилиден)пиперидин-4-он синтездеді (Ahmed и др., 2017), (Wu и др., 2013), (Eryanti и др., 2018), (Eryanti и др., 2014a), (Handler и др., 2007).



Жаңа потенциалды биологиялық белсенді қосылыстарды іздеуде синтездің қарапайымдылығы мен реагенттердің қолжетімділігі маңызды критерийлер болып саналады. Кляйзен-Шмидт реакциясы аясында әртүрлі пиперидин-4-ондар ароматты альдегидтермен конденсацияланып, α , β -қанықпаған пиперидин-4-ондар синтезделді (1.17) (Praliev и др., 2004), (Praliev и др., 2001), (Zhmanova и др., 2010), (Karthikeyan и др., 2009b), (Keter & Darkwa, 2012), (Goldschmidt и др., 2022). Бұл реакция этанолда сілтілік агент қатысында жүзеге асырылады.



Куркуминді синтездеудің бірнеше тәсілі бар, соның бірі - альдегид пен кетонды қышқылды немесе сілтілі ортада конденсациялау. Бұл әдіс альдолды конденсация деп аталады, нақтырақ айтқанда, Кляйзен-Шмидт конденсациясы ретінде белгілі (Smith, 2013). Альдолды конденсация реакциялары көміртек пен көміртек арасындағы байланыстарды түзу үшін кеңінен қолданылады, өйткені бұл әдіс оңай орындалады, бастапқы заттары қолжетімді және қоршаған ортаға зиян келтірмейді.

Нәтижесінде, осы әдіс арқылы бензол сақинасына түрлі орынбасарлар енгізіп, куркуминнің әртүрлі туындыларын синтездеуге және куркумин

аналогтарының қорын жасауға мүмкіндік береді (Eryanti и др., 2014b), (Zhumanova и др., 2019).

Қорытындылай келе, куркуминнің химиялық құрылымы оның биологиялық белсенділігін анықтайды, бірақ табиғи күйінде оның ерігіштігі төмен және биожетімділігі шектеулі. Сондықтан синтетикалық модификациялау арқылы жаңа туындылар алу маңызды ғылыми мәселе болып табылады

2.2 Дивинилкетондарды синтездеу

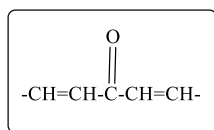
Дивинилкетондар органикалық химияда ерекше реакциялық қабілетімен сипатталатын маңызды конъюгацияланған қосылыстар. Бұл қосылыстардың молекулалық құрылымында екі винил тобының ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) болуы олардың ерекше химиялық және физикалық қасиеттерін анықтайды (March & Smith 2007). Бұл қосылыстардың циклдену реакцияларына бейімділігі, қазіргі зерттеулерде кеңінен қарастырылуда. Әсіресе дивинилкетондар сияқты туындылар α,β -қанықпаған карбонилді қосылыстар қатарына кіріп, жоғары реакциялық қабілетімен және синтетикалық маңыздылығымен ерекшеленеді.

Дивинил қосылыстары - бұл жүйе электрондардың делокализациясын қамтамасыз етеді және қосылыстың тұрақтылығына, сондай-ақ реакциялық қабілетіне әсер етеді (Carey & Sundberg, 2007).

Дивинил туындылары әртүрлі реакцияларға қабілетті. Ең маңыздысы - қосылу реакциялары, циклдену процестері, полимерлену және тотығу-тотықсыздану реакциялары. Дивинилкетондар биологиялық белсенді қосылыстарды алуда маңызды аралық өнім болып табылады (Clayden et al., 2012).

Дивинил қосылыстарында екі еселі байланыстардың болуы оларды радикалдық, иондық немесе координациялық механизмдер арқылы полимерленуге мүмкіндік береді (O'dian, 2004). Мысалы, дивинил негізіндегі полимерлер жоғары беріктікке, химиялық тұрақтылыққа және термиялық төзімділікке ие болуы мүмкін.

Пентадиен-1,4-он-3 құрылымдық фрагментін қамтитын α,α' -диенондар (дивинилкетондар) кеңінен зерттелуде.

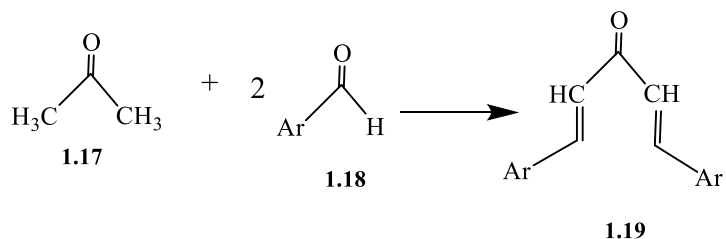


Дивинилкетондарды синтездеу кезінде әртүрлі циклдік кетондар, соның ішінде пиперидин-4-он мен ароматты альдегидтердің өзара әрекеттесуі қарастырылған. Альдол-кэротонды конденсациясы, карбон қышқылдарының ангидридтері мен галогенангидридтерімен олефиндерді ацилдендіру (Фридель-Крафтс реакциясы),

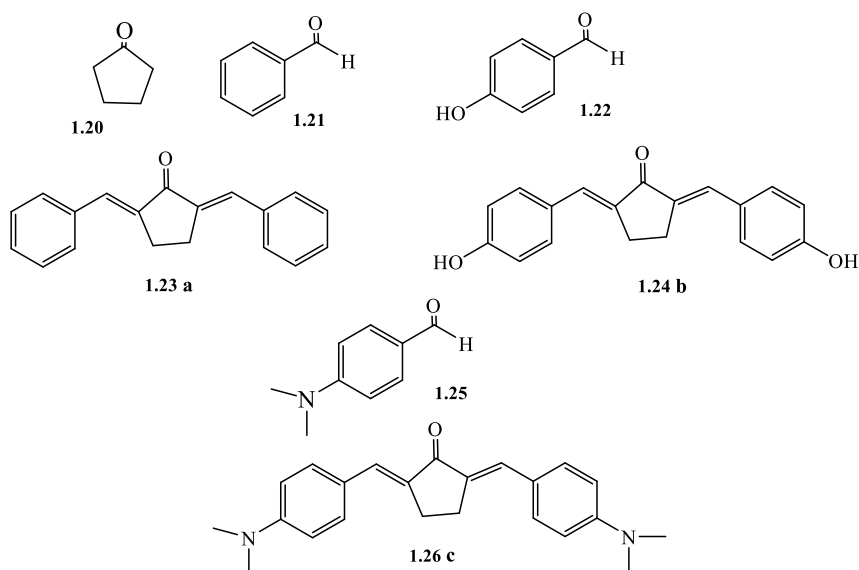
сондай-ақ И.Н. Назаровтың винилацетилен карбинолдары негізіндегі әдістер дәстүрлі болып есептеледі. α , α' -қосарланған диенондардың негізгі тобы - бұл ацетон немесе басқа кетондардың ароматты альдегидтермен конденсациялануынан түзілген, көбінесе бірдей немесе аралас арил радикалдары бар симметриялық диенонды құрайтын өнімдер.

Сонымен қатар, винилдеу реакциялары және металл-катализдік әдістер дивинил құрылымды қосылыстарды селективті түрде алуға мүмкіндік береді (Negishi, 2002). Бұл заманауи тәсілдер жоғары дәлдікпен күрделі молекулаларды синтездеуге жол ашады.

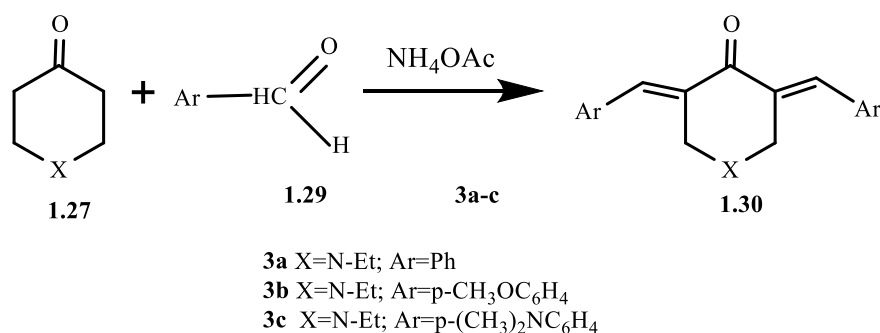
Диенонды синтездеудің ең кең таралған әдісі - кетондар мен альдегидтердің альдол-кродон конденсациясы, ол сілтілік немесе қышқылдық ортада әртүрлі агенттердің қатысуымен жүреді. Ацетон мен 2 молекула ароматты альдегидтің конденсациясы нәтижесінде симметриялық диенон - диарилиденацетон түзіледі (1.19) (X. Liu и др., 2013)



Альдол-кродон конденсациясы бойынша ең кеңінен зерттелген реакция - алифаттық тізбектегі α,β -қанықпаған кетон болып табылатын мезитил оксиді негізінде жүзеге асырылатын синтездер (Singaram и др., 2016).



Циклдік кетондар мен ароматты альдегидтердің сілтілі ортада жүретін альдол-кродон типті конденсация реакциялары бұрыннан белгілі. Маних реакциясының карбоксил компоненті ретінде циклдік кетондарды пайдалана отырып, 3,5-диалкилмен алмастырылған пиперидондардың мөлшерін көбейту әрекетін Вацадзе С.З. және оның әріптестері циклогексанонды, әртүрлі ароматты альдегидтер мен аммоний ацетатын бірге қолданғанда бициклді құрылымдағы қосылыстар түзілетінін анықтаған. Алайда дәл осы альдегидтерді циклопентанон немесе циклогептанонмен әрекеттестірген жағдайда, тек **(1.30) 3a-c** типті дивинилкетондар алынған (Вацадзе и др., 2000).



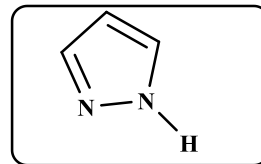
Үндістандық зерттеушілер фторланған және фторланбаған диарилиден-4-пиперидондардың құрылымын рентгенкристаллографиялық әдіс арқылы зерттеген. Ерекше атап өтерлігі, пара-фтор орынбасары бар диарилиден туындыларында фтор атомы басқа ұқсас қосылыстарға қарағанда C–H...F түріндегі өзара әрекеттесуге қатысады, бұл өз кезегінде молекула фрагментінің бірөлшемді түрде түзілуіне алып келеді. Кембридж құрылымдық дерекқорына сүйене отырып жүргізілген талдау C–H...F байланыстарының органикалық кристалдарда жиі кездесетінін анықтаған. Бұл зерттеу фтор атомының әлсіз болса да, молекулааралық әрекеттесулерге елеулі ықпал ете алатын қабілетін дәлелдейді (Rathore и др., 2011).

Қорытындылай келе, дивинил қосылыстары ерекше құрылымы мен жоғары реакциялық қабілеті жаңа қосылыстарды синтездеуге кең мүмкіндік береді. Болашақта дивинил негізіндегі қосылыстарды зерттеу жаңа функционалдық материалдар мен тиімді дәрілік заттарды жасауға негіз бола алады.

2.3 Пиразолин туындыларын синтездеу

Осы жұмыстың мақсаты - пиразолин қосылыстарының химиялық табиғатын, синтез әдістерін және олардың биологиялық белсенділігін жан-жақты зерттеу.

Пиразолиндер - азот атомдарын қамтитын бес мүшелі гетероциклді қосылыстардың маңызды класына жатады. Олар органикалық химияда ғана емес, сонымен қатар фармацевтика, биохимия және материалтану



салаларында кеңінен зерттелетін қосылыстардың бірі болып табылады (Elguero et al., 2002; Fustero et al., 2011).

Пиразолин сақинасы екі азот атомынан және үш көміртек атомынан тұратын циклдік құрылымға ие, бұл оның ерекше химиялық және биологиялық қасиеттерін анықтайды. Соңғы онжылдықтарда пиразолин туындыларына деген қызығушылық айтарлықтай артып, оларды синтездеу мен қолдану бағытында көптеген ғылыми зерттеулер жүргізілуде (Kumar et al., 2013).

Пиразолиндердің химиялық құрылымы олардың реакциялық қабілетінің жоғары болуына себепші. Бұл қосылыстар әдетте 2-пиразолин, 3-пиразолин және 4-пиразолин сияқты изомерлік формаларда кездеседі, олардың ішінде ең тұрақтысы - 2-пиразолиндер. Құрылымындағы қос байланыстар мен азот атомдарының болуы пиразолиндердің әртүрлі химиялық реакцияларға оңай түсуіне мүмкіндік береді. Сонымен қатар, олар нуклеофильдік және электрофильдік реагенттермен әрекеттесіп, күрделі органикалық молекулаларды синтездеуде маңызды аралық өнім ретінде қызмет атқарады. Пиразолин қосылыстарының синтезі органикалық химиядағы маңызды бағыттардың бірі болып табылады. Оларды алудың ең кең таралған әдістерінің бірі - α , β -канықпаған кетондардың (мысалы, халькондардың) гидразин немесе оның туындыларымен циклдену реакциясы. Бұл реакция қарапайымдылығымен, жоғары шығымымен және қолжетімді реагенттерді қолдануымен ерекшеленеді.

Сонымен қатар, соңғы жылдары микротолқынды синтез, ультрадыбыстық әдістер және жасыл химия принциптеріне негізделген экологиялық қауіпсіз тәсілдер кеңінен қолданылуда. Бұл жаңа әдістер реакция уақытын қысқартып, өнім шығымын арттыруға мүмкіндік береді. Пиразолиндердің маңызды ерекшеліктерінің бірі - олардың кең ауқымды биологиялық белсенділігі. Ғылыми зерттеулер көрсеткендей, пиразолин туындылары антибактериалдық, қабынуға қарсы, антиоксиданттық, вирусқа қарсы және ісікке қарсы қасиеттерге ие болуы

мүмкін (Havrylyuk et al., 2010; Rollas & Küçükgüzel, 2007). Бұл қасиеттер олардың молекулалық құрылымындағы азот атомдарының және конъюгацияланған жүйелердің болуымен байланысты. Пиразолиндер көптеген ферменттермен және рецепторлармен әрекеттесіп, әртүрлі биохимиялық процестерге әсер етеді.

Пиразолиндердің тағы бір маңызды қолдану саласы - материалтану. Олардың кейбір туындылары жарық шығаратын қасиеттерге ие және органикалық жарық диодты құрылғыларда (OLED), сенсорларда және фотохимиялық жүйелерде қолданылуы мүмкін. Бұл қасиеттері олардың электрондық құрылымымен және π -конъюгацияланған жүйесінің болуымен түсіндіріледі (Zhao et al., 2009).

Қазіргі органикалық химияда пиразолин «әмбебап құрылыс блоктарының» бірі ретінде қарастырылады. Соңғы жылдардағы зерттеулер бұл қосылыстардың тек құрылымдық тұрғыдан ғана емес, сонымен қатар биологиялық белсенділігі жағынан да аса маңызды екенін көрсетеді. Мысалы, 2020–2024 жылдар аралығындағы зерттеулерді талдаған (I. Filali 2025), пиразолин туындыларының антибактериалдық, ісікке қарсы және қабынуға қарсы қасиеттері бар екенін атап өтеді. Пиразол туындылары қатерлі ісікке қарсы, микробқа қарсы, қабынуға қарсы, антигликемиялық, аллергияға қарсы және вирусқа қарсы сияқты әртүрлі салаларда кеңінен зерттелгенімен, олардың металдық аналогтары туралы мәліметтер әлдеқайда аз. Металдардың лиганда белсенділігін арттыратыны анықталса да, металдық туындылары жөнінде ақпарат шектеулі болып отыр (Karthikeyan и др., 2009), (Osman и др., 2017), (Lagisetty и др., 2009), (Keter & Darkwa, 2012) Химиотерапиядан туындайтын миелосупрессия мен лимфопения - циклофосфамид сияқты алкилдеуші агенттердің ең ауыр жанама әсерлерінің қатарына жатады. Бұл құбылыстар иммундық жүйенің қызметін едәуір әлсіретіп, емдеу кестесінің бұзылуына және науқастың өмір сүру ұзақтығының қысқаруына әкеледі. Қолданыстағы миелостимуляторлар - негізінен метилурацил (MU) сияқты нуклеин қышқылының туындылары мен цитокиндерге негізделген препараттар - пирогенді әсері, ісік өсуін ынталандыруы және аутоиммундық немесе қабыну ауруларын күшейтуі себепті клиникалық қолдануда шектеулерге ие (Goldschmidt и др., 2022), (Sica и др., б. д.), (Miniotti и др., 2024). Осы клиникалық мәселе қауіпсіздік деңгейі жоғары әрі химиялық тұрғыдан қолайлы, қуатты гемопэтикалық белсенділікке ие жаңа буын шағын молекулаларды іздестіруге түрткі болды. Дәрілік заттардың құрылымына фтор атомдарын стратегиялық енгізу – липофильділікті, метаболикалық тұрақтылықты, нысанаға (таргетке)

байланысу қабілетін және мембрана арқылы өтгіштікті реттеу үшін медицина химиясында кеңінен қолданылатын тәсіл болып табылады (A. Abbas и др., 2024), (Novás & Matos, 2025), (Henary и др., 2024). Соңғы он жылдықта органофторлы құрылымдық мотивтер FDA мақұлдаған дәрілердің құрамында барған сайын жиі кездесуде, бұл олардың фармакокинетикалық және фармакодинамикалық қасиеттерді дәл реттеудегі маңызын көрсетеді (Sheikhi и др., 2023), (Inoue и др., 2020). Алайда фтор енгізу процесі аса сақтықпен жүргізілуі тиіс, себебі оның орынсыз енгізілуі метаболикалық тұрақсыздыққа немесе улы жанама өнімдердің түзілуіне әкелуі мүмкін (Kyzer & Martens, 2021). Пиразолопиперидиндер антивирустық, антиаритмиялық және анальгетикалық әсерлерді қоса алғанда, әртүрлі биологиялық белсенділікке ие ерекше гетероциклді құрылым болып табылады (Goel и др., 2018), (Jayan и др., 2023), (Bononi и др., 2024). Соңғы жылдардағы медицина химиясы саласындағы зерттеулер олардың ақуыз-лиганд өзара әрекеттесулерінің модуляторлары ретіндегі әлеуетін айқындап, антивирустық және обырға қарсы бағыттарда құрылым–белсенділік арақатынасының айқын болуына негізделген оңтайландыруды қамтамасыз етті (Genin и др., 2016), (Ritchie & Macdonald, 2009).

Пиразолопиперидинге қарағанда пиразолопиперидин құрылымы ароматты сақиналардың санын және молекуланың жазықтығын азайту мақсатында таңдалды, себебі бұл қасиеттер көбіне нашар еритіндік пен қолайсыз фармакокинетикамен байланысты (Ritchie & Macdonald, 2009). Қаныққан пиперидин сақинасы суда жақсы еритін қасиет береді, негіздік қасиетін реттеуге мүмкіндік туғызады және көптеген клиникалық тұрғыда қолданылатын дәрілердің маңызды құрылымдық элементі ретінде танылған (Goel и др., 2018), (Jayan и др., 2023), (Bononi и др., 2024). Бірқатар зерттеулер биологиялық белсенді пиразолопиперидин туындыларының бар екенін атап көрсетіп, олардың қолданбалы маңызын дәлелдейді (Genin и др., 2016), (Hu и др., 2022), (Mohassel и др., 2024). Бұдан бөлек, соңғы зерттеулер пиразолопиперидин аналогтарының фермент ингибиторлары мен рецептор модуляторлары ретіндегі қосымша белсенділіктерін де көрсетеді. Мысалы, Genin және әріптестері (Genin и др., 2016) церрамид деңгейін төмендетіп, *in vivo* жағдайда метаболикалық көрсеткіштерді жақсартқан серин пальмитоилтрансферазаның күшті ингибиторларын сипаттаған, ал Hu және әріптестері (Hu и др., 2022) пиразолопиперидин туындыларын қоса алғандағы пальмитоилтрансфераза ингибиторларының шағын молекулалық түрлерін қарастырған. Сондай-ақ Shi және әріптестері зерттеген 1,5-

дифенилпиразол сияқты ұқсас пиразолды құрылымдар да айқын биохимиялық және **in vivo** белсенділік көрсетіп, бұл гетероциклді класстың әмбебаптығы мен терапиялық әлеуетін дәлелдейді (Shi и др., 2024). Жалпы алғанда, осы деректер ароматты пиридин сақинасын қаныққан пиперидинге ауыстыру пиразол негізіндегі гетероциклдердің физика-химиялық қасиеттерін жақсартып қана қоймай, олардың биологиялық маңызын сақтап, кей жағдайларда оны кеңейтетінін көрсетеді (Genin и др., 2016), (Hu и др., 2022), (Mohassel и др., 2024).

Тұзды синтездеу әдістемесіндегі соңғы жетістіктер тұз формаларының өндіріс қабілеттілігін, тұрақтылығын және мөлшерлеу өнімділігін айтарлықтай арттыра алатынын көрсетеді (Hossain Mithu и др., 2021). Фармацевтикалық тәсілдерге жан-жақты шолулар да тұз түзілуі нашар еритін дәрі-дәрмекке үміткерлер үшін ерігіштік пен биожетімділікті жақсартудың ең қарапайым және тиімді құралдарының бірі болып қала беретінін атап көрсетеді (Nyamba и др., 2024).

Қорытындылай келе, пиразолиндер жаңа дәрілік заттарды әзірлеуде перспективалы қосылыстар ретінде қарастырылады. Фармацевтикалық химияда пиразолин туындылары ерекше орын алады. Олар орталық жүйке жүйесіне әсер ететін препараттар, қабынуға қарсы дәрілер және ісікке қарсы агенттер ретінде зерттелуде (Bekhit & Abdel-Aziem, 2004).

2.4. Куркумин және оның туындыларының биологиялық қасиеттері

Адамзат баласы пайда болған кезден бастап, табиғи өнімдер түрлі ауруларды емдеуде және денсаулықты жақсартуда маңызды рөл атқарып келеді. «Табиғи өнім» ұғымы - тірі ағзалардан алынатын, бөлініп шығарылатын немесе жинақталатын кез-келген химиялық затты білдіреді.

Куркумин табиғи өнімдердің ішіндегі ең көп зерттелгендерінің бірі, бұл оның дәрілік қасиеттерінің кең ауқымымен түсіндіріледі. Куркуминнің емдік әсері көптеген созылмалы аурулар кезінде, соның ішінде қабыну, артрит, метаболикалық бұзылыстар, бауыр аурулары, семіздік, жүйке жүйесінің дегенеративті аурулары және әсіресе, қатерлі ісіктің бірнеше түрлерінде дәлелденген (Lee и др., 2013).

Жаңа дәрілік заттарды табиғи өнімдерден жасау әлі де қиын және күрделі процесс болып табылады, ол көп күш-жігерді қажет етеді. Әдетте, бұл процесс табиғи өнімді жинап, оны экстракциялап, бөліп, тазалап және сипаттап басталады, ал соңында оның фармакологиялық және токсикологиялық әсерлері анықталады.

(Zhao и др., 2010) және оның әріптестерінің зерттеулері көрсеткендей, куркуминнің монокұрамды аналогтары фармакокинетикалық тұрғыдан жақсырақ қасиеттерге ие.

Куркуминнің қауіпсіз екендігі оның ғасырлар бойы көптеген елдерде адамдардың күнделікті тағамының құрамында қолданылып келгендігімен расталады. Сонымен қатар, бұл зат әртүрлі ауруларды, соның ішінде диабет, Альцгеймер ауруы, қатерлі ісік пен ревматоидты артритті емдеуде де кеңінен пайдаланылған. Ғылыми зерттеулер куркуминді тағамдық қоспа ретінде қабылдаудың денсаулыққа оң әсерлері бар екенін көрсетеді, бұл көбіне оның антиоксиданттық және қабынуға қарсы әсерімен түсіндіріледі (Giordano & Tommonaro, 2019).

Куркумин тек зенге қарсы және бактерияларға қарсы құрал ретінде ғана емес, сонымен қатар вирустардың кең ауқымының көбеюін тежейтін вирусқа қарсы құрал ретінде де әрекет ете алады (Kunnumakara и др., 2017).

Жақында жүргізілген библиографиялық талдау нәтижесінде 1924-2018 жылдар аралығында куркуминге қатысты 12 595 мақала, ал 1983-2018 жылдар аралығында обырды емдеуде куркуминді қолдануға арналған 4738 мақала жарияланғаны белгілі болды. Бұл куркуминге арналған жарияланымдардың шамамен 37%-ы онкологиялық ауруларды басты зерттеу нысаны ретінде қарастыратынын білдіреді. Алайда, басым бөлігі куркуминнің антиоксиданттық және қабынуға қарсы қасиеттерін сипаттайды (Praditya и др., 2019).

Диферулоилметан (куркумин) және оның синтетикалық туындылары антиоксиданттық (Lin и др., 2006) қабынуға қарсы (Dandia и др., 2012), вирусқа қарсы (Rostom и др., 2009) және бактерияға қарсы (Suzuki и др., 2005) қасиеттерге ие, сондықтан оларды әртүрлі қатерлі ісіктерді, қант диабетін, аллергияны, артритті және басқа созылмалы ауруларды емдеуде әлеуетті қолдану мүмкіндігі бар (Suzuki и др., 2005).

Әр түрлі зерттеу топтары жүйелік биожетімділігі жоғары және фармакологиялық белсенділігі жақсартылған жаңа туындылардың зерттеу мақсатында куркуминнің аналогтарын химиялық түрлендіру жұмыстарын жүргізді (Reddy и др., 2009), (B. B. Aggarwal и др., 2003), (Insuasty и др., 2013), (Wu и др., 2013).

Пиразол қосылыстары өздерінің емдік қасиеттерімен бұрыннан белгілі. 3 метилпиразол мен 4-этилпиразолдың емдік потенциалы анықталғаннан кейін, олардың негізінде жаңа туындыларды синтездеу белсенді түрде жүргізіле

бастады. Бұл туындылар қатерлі ісікке, бактерияларға (Zhao и др., 2010), (Aiello и др., 2000), (Genin и др., 2000), (Güniz Küçükgülzel и др., 2000), (El-Gaby и др., 2000), (Farghaly и др., 2001), (Haque и др., 2002), (Koçyiğit & Rollas, 2002), (Bekhit & Abdel-Aziem, 2004), (Tanitame и др., 2004), (Akbas & Berber, 2005), (Bekhit и др., 2005), (Bildirici и др., 2007), (Abunada и др., 2008), паразиттерге (Radi и др., 2010), вирустарға (Rathelot и др., 2002), қарсы, сондай-ақ ауырсынуды басатын, қантты төмендететін (Sweeney и др., 2008) және қабынуға қарсы (Bebernitz и др., 2001), (Bekhit и др., 2003) препараттар ретінде кеңінен зерттеліп жатыр.

Альцгеймер ауруының дамуында рөл атқаратын амилоид β ($A\beta$) секрециясын басатын куркума туындысы болып табылатын пиразолдардың бірнеше нақты үлгілері белгілі (Нарлавар және әріптестері, 2007, 2008), (Bekhit и др., 2009), (Narlawar и др., 2007).

Вирусқа қарсы препараттар ретінде зерттелген N-ацетилпиразол мен пиразолотиазолон (Narlawar и др., 2008), (Shen и др., 2004), сондай-ақ микробқа қарсы әсері бар пиразол-тиокетон және арил немесе циклогексил тобы бар тиюалмастырылған пиразолдар (el-Sabbagh и др., 2009) осы топқа жататын қосылыстардың мысалы бола алады. Бұдан бөлек, триарилпиразолдар (Manikannan и др., 2010) мен пиразолопиримидиндер (Stauffer и др., 2000) эстроген рецепторларының (ER) антагонистері ретінде қарастырылған.

Пиразол және пиразолил туындысы болып табылатын кейбір кешендер қатерлі ісік (Sakai и др., 2000), (al-Allaf & Rashan, 2001), (Pettinari и др., 2006), (Segapelo и др., 2009), микробқа және зеңге қарсы (Mosoarca и др., 2011), (Nomiya и др., 2000), (Fang и др., 2003), (Tharmaraj и др., 2009), (Sharma и др., 2009), (Negm и др., 2010), сондай-ақ вирусқа қарсы (Kulkarni & Revankar, 2011) әсері бар дәрілік заттар ретінде зерттеліп, синтезделген. (Fonteh и др., 2009). Коронавирустық инфекция бүкіл әлем мен әрбір адамның өмір салтына елеулі өзгерістер әкелді. COVID-19-дың басты қаупі - екі жақты өкпе қабынуы мен жедел тыныс алу жеткіліксіздігінің дамуы. Сондай-ақ иммундық бұзылыстарды емдеуге арналған тиімді дәрілік құралдарды іздеу бүгінгі таңда аса маңызды мәселе болып отыр (Diwanay и др., 2004), (Elguero и др., 2002), (Diwanay и др., 2004).

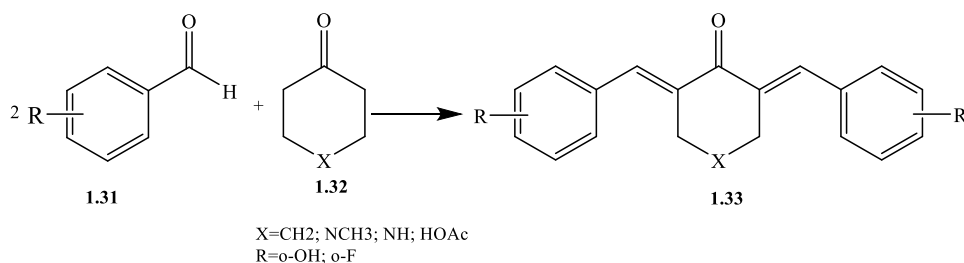
Қатерлі ісікке қарсы және қан тамырларының түзілуін тежеуші қасиеттер.

Куркумин - куркума (*Curcuma longa* L.) өсімдігінің белсенді қосылысы болып табылады және ол қатерлі ісікке қарсы қасиеттерін қоса алғанда, кең

ауқымды пайдалы әсерлерімен ерекшеленеді (Yu и др., б. д.), (Mohamed, 2021), (W. Liu и др., 2016)

1815 жылы Фогель мен Пеллетье куркуминді *C. longa* өсімдігінің тамырынан бөліп алған 1842 жылы кіші Фогель алғаш рет оны тазартуға қол жеткізді. 1910 жылы Мелабедзка және оның әріптестері куркуминнің құрылымын диферулоилметан немесе 1,6-гептадиен-3,5-дион-1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-(1E,6E) ретінде анықтады (Kotha & Luthria, 2019), Ал 1913 жылы Лампе мен Мелобедзка куркуминді синтездеудің әдісін ұсынды (Prasad и др., 2014), 1953 жылы Шринивасан хроматографиялық әдіспен куркуминнің түрлі компоненттерін бөліп, сандық құрамын зерттеді (Priyadarsini, 2014). Куркуминнің вирусқа қарсы әсері бар деген алғашқы ғылыми тұжырым 1990-жылдары ұсынылды. Ол кезде куркумин адамның иммун тапшылығы вирусының (АИТВ) протеазасын зертханалық жағдайда (*in vitro*) орташа тежегіш концентрациясы (IC50) 100 мкм деңгейінде баса алатыны анықталған болатын (Gupta и др., 2012). Осы кезеңнен бастап жүргізілген көптеген зерттеулер куркуминнің әртүрлі вирустарға – РНҚ және ДНҚ геномы бар, қабықшалы және қабықшасыз түрлеріне қарсы белсенділік танытатынын көрсетті (Gupta и др., 2012).

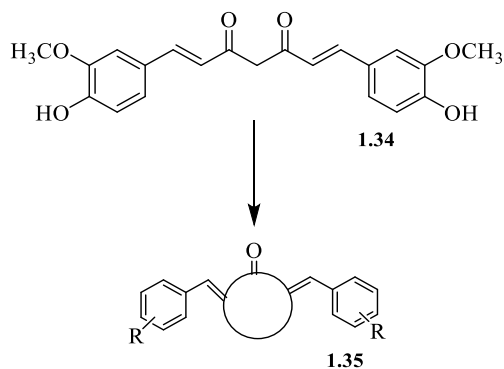
Эмори университеті мен Ұлттық онкологиялық институт (NCI) куркуминнің синтезделген жаңа аналогтарының қатерлі ісікке және ангиогенезге қарсы ықтимал әсерлерін зерттеу мақсатында скрининг жүргізді. Бұл зерттеу барысында аналогтардың басым бөлігі ісікке қарсы орташа белсенділік танытқаны анықталды. Құрамында **(1.33)** ($X = CH_2$, O немесе NCH_3 ; $R = o-OH$) бар қосылыстар *in vitro* жағдайында NCI ісік жасуша желісінде айтарлықтай жоғары цитотоксикалық белсенділік көрсетті.



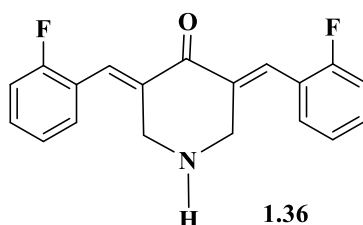
Күшейтілген фармакологиялық әсері мен жоғары жүйелік биожетімділігі бар жаңа қосылыстарды табу мақсатында (Thakur и др., 2014) көптеген зерттеушілер куркумин молекуласын химиялық түрлендіріп, оның түрлі аналогтарын синтездеп, түрлі ауруларды емдеуде тиімдірек дәрілік заттарды анықтауға ұмтылды (Thakur и др., 2014), (Wu и др., 2013).

(Е)-3,5-бис(бензилиден)-4-пиперидон тәрізді қосылыстар айқын цитотоксикалық белсенділік танытып, әсіресе лейкемия және тоқ ішек қатерлі ісігінің жасуша желілеріне әсер еткені анықталған (Siddiqui и др., 2006). Құрылым мен белсенділік арасындағы өзара байланысты зерттеу үшін бензол сақиналарына әртүрлі, электрондық қасиеттері бір-біріне қарама қарсы орынбасарлар енгізілді (Gregory и др., 2013b). Куркуминнің жаңа аналогтарын табу бағытындағы ізденістеріміз аясында біз 3,4-бис(2-гидроксибензилиден)-4-пиперидон қосылысын синтездеп, оның қасиеттерін зерттедік (Gregory и др., 2013b). Бұл зерттеу барысында біз сондай-ақ *N*-бензил-(3Е,5Е)-3,5-бис(2-гидроксибензилиден)-4-пиперидонды алып, оның сипаттамасын жүргіздік.

Бұл қосылыстардың **(1.34-1.35)** құрылымы жағынан Манних типіндегі α , β -қанықпаған кетондар ретінде қарастыруға болады. Олар ісікке қарсы белсенділік көрсетіп, жасушалық тиолдармен әрекеттесуге қабілетті, алайда нуклеин қышқылдарындағы гидроксил және амин топтарымен байланысу қабілеті төмен (Egyanti и др., 2014). Сондай-ақ, 1,5-диарил-3-оксо-1,4-пентадиен құрылымдары да ұқсас реакциялық белсенділік танытады, дегенмен олардың биологиялық белсенділігіне басқа құрылымдық элементтер де әсер етуі мүмкін (Oglah и др., б. д.).

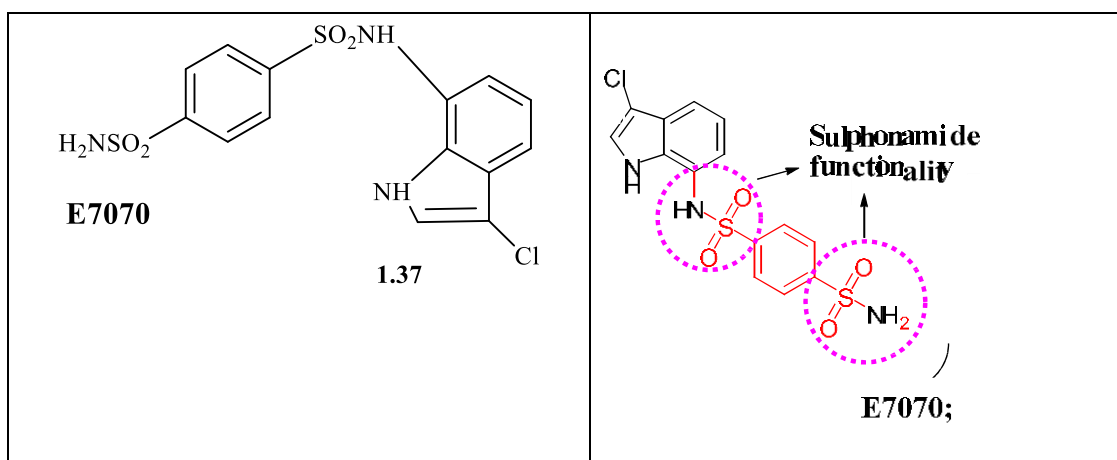


Құрылым мен белсенділік арасындағы байланысты зерттеу нәтижелері бұл қосылыстардың түрлі қатерлі ісік түрлерінің өсуін тежеуде куркуминнен анағұрлым тиімді екенін дәлелдеді. Мәселен, о-фторланған фенил тобы бар және EF24 атауымен белгілі **(1.36)** 3,5-бис[2-(фторбензилиден)]пиперидин-4-он қосылысы сүт безі, тоқ ішек және аналық без ісік жасушаларына қарсы *in vitro* жағдайында жоғары ісікке қарсы белсенділік көрсеткен (Simoni и др., 2010), (Sun и др., 2009).

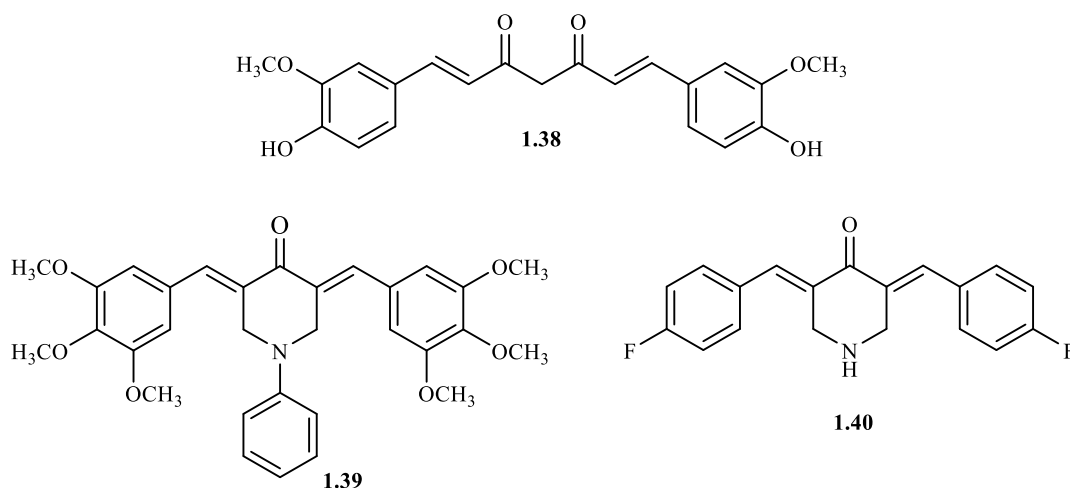


Зерттеу нәтижелері бойынша, пара-фторланған туынды аналық без қатерлі ісігінің жасушаларына қарсы жоғары тиімділік көрсеткен. Сульфаниламид тобы - ароматты, гетероциклді немесе алифатты сақиналармен байланысқан жағдайда - дәрілік заттар жасауда маңызды фармакофор рөлін атқарады (Selvendiran и др., 2007), (Rath и др., 2013). Мысал ретінде, **(1.37)** E7070 қосылысы адамдағы ісік жасушаларының әртүрлі сигналдық жолдарына әсер етіп, олардың бөлінуін тежей отырып, жасуша циклінің дамуын баяулататыны белгілі (Kargbo, 2021).

Пиперидон, сульфаниламид және куркумин құрылымдары негізінде синтезделген молекулалық гибридтер адамның 60 түрлі ісік жасуша желілерінде қатерлі ісікке қарсы белсенділік танытып, олардың тежегіш әсері апоптоз процесі арқылы жүзеге асатыны дәлелденді.

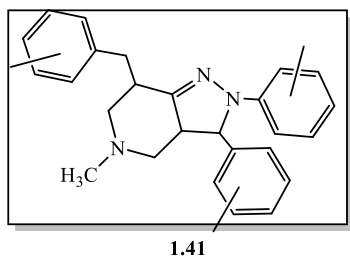


Мэттью Грегори мен оның әріптестері NH және N-метил-3,5-бис(арилиден)-4-пиперидон куркуминнің жиырма бір жаңа аналогын синтездеп, олардың он екісін B16 (тышқан меланомасы) және L1210 (тышқан лимфомасы) жасушаларына қарсы цитоуыттылығы тұрғысынан зерттеді. Қосылыстардың **(1.38-1.40)** B16 жасушаларына қарсы жоғары белсенділік көрсеткені анықталды. Цитоуыттылық деңгейіне гидроксил тобының орналасу орны шешуші әсер ететіні көрсетілді. Аминтоптары бар туындылар, әдетте, галоген немесе оттек атомдары бар аналогтарға қарағанда белсенділігі төмен болады. Осыған байланысты, 4-пиперидон фрагментіндегі азотты орынбасарлар қосылыстардың уыттылық әсерін күшейтетіні белгілі болды (Fukuoka и др., 2001).



Спазмолитикалық белсенділік

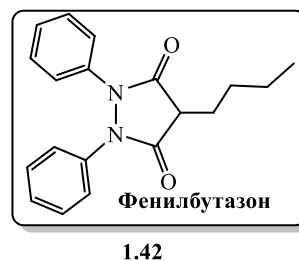
Спазмолитикалық белсенділік - бұл тегіс бұлшықеттердің (ішек, бронх, жатыр, қан тамырлары) патологиялық немесе шамадан тыс жиырылуын бәсеңдететін немесе толық жоятын биологиялық қасиет. Мұндай әсері бар қосылыстар медицинада ауырсынуды азайту, ішек түйілуін (спазм) тоқтату және қан айналымын жақсарту үшін қолданылады.



Тегіс бұлшықеттердің жиырылуы негізінен кальций иондарының жасуша ішіне енуімен және ацетилхолин сияқты медиаторлардың әсерімен реттеледі. Сондықтан көптеген спазмолитиктер кальций каналдарын блоктау немесе холинергиялық рецепторларды тежеу арқылы әсер етеді (Katzung, 2018). Ацетилхолин рецепторларын блоктау арқылы тегіс бұлшықет жиырылуы тежеледі. Мысалы: атропин туындылары (Rang et al., 2016).

Куркумин кальций ағынын азайтып, қабынуды төмендету арқылы жанама спазмолитикалық әсер көрсетеді (Aggarwal et al., 2007).

Зерттеудің алғышарты ретінде пиразолопиперидин туындыларының түрлі биологиялық белсенділікке ие екендігі туралы мәліметтер негіз болды. Әсіресе, біздің назарымыз серотониннің (жиі «бақыт гормоны» деп аталатын) модуляциясын қамтамасыз ететін құрылымдарға ауды (Zhumanova и др., 2019b), (Nicholas I.; Chai, Wenying, Deng., Xiaohu., Dvorak, - Академия Google, б. д.). Сонымен қатар, сол әдеби дереккөздерде Альцгеймер ауруын емдеуде тиімділік танытқан кейбір үлгілердің анықталғаны да көрсетілген.



Триазабициклді жүйелердің синтезіне бағытталған зерттеулердің жалғасы ретінде спазмолитикалық әсер көрсетуі мүмкін қосылыстарға жүргізілген ғылыми-зерттеу жұмыстарының нәтижелері ұсынылған (Gregory и др., 2013a).

Спазмолитикалық белсенділік - фармакологиядағы маңызды бағыттардың бірі. Ол тегіс бұлшықет тонусын реттеу арқылы ауырсынуды азайтуға мүмкіндік береді. Табиғи қосылыстар, әсіресе полифенолдар мен эфир майлары, қазіргі уақытта синтетикалық препараттарға балама ретінде кеңінен зерттелуде.

Қабынуға қарсы белсенділік

Қабыну (inflammation) - ағзаның сыртқы немесе ішкі зақымдаушы факторларға (инфекция, жарақат, токсиндер) қарсы қорғаныс реакциясы болып табылады. Бұл процесс иммундық жүйенің күрделі биохимиялық және жасушалық жауаптарымен сипатталады. Қалыпты жағдайда қабыну ағзаны қорғауға бағытталғанымен, оның созылмалы түрі көптеген аурулардың, соның ішінде артрит, атеросклероз, қант диабеті және қатерлі ісіктің дамуына себеп болуы мүмкін (Medzhitov, 2008; Nathan & Ding, 2010).

Қазіргі фармакологияда қабынуға қарсы препараттар кеңінен қолданылады, бірақ олардың жанама әсерлері (асқазан-ішек жолдарының зақымдануы, бауыр мен бүйрекке токсикалық әсер) жаңа, қауіпсіз баламаларды іздеуді талап етеді (Katzung, 2018). Dandia, A. және оның әріптестерінің пікірінше, фенолдық табиғаты бар екіншілік метаболит - куркумин қабынуға қарсы әсерге ие (Reddy и др., 2009).

3,5 –бис(арилиден)-4-пиперидон құрылымына негізделген куркуминнің 18 жаңа симметриялы монокарбонилді аналогы синтезделіп, олардың ісікке қарсы белсенділігі АҚШ-тың Ұлттық обыр институтында (NCI) бағаланды. Дозаның әсеріне тәуелділік және әсер ету механизмін зерттеу нәтижелері бұл қосылыстардың басым бөлігі апоптозды қоздыратын белсенді агенттер екенін көрсетті.

Өкпе обыры

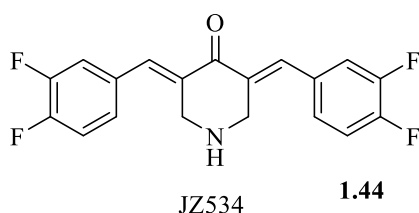
Өкпе обыры (lung cancer) - Іүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметтері бойынша, өкпе обыры жыл сайын миллиондаған адамның өмірін қиып, онкологиялық аурулар арасында жетекші орындардың бірін алады (Bray et al., 2021). Бұл аурудың жоғары өлім көрсеткіші оның кеш анықталуымен, агрессивті өсуімен және метастаз беру қабілетінің жоғары болуымен байланысты (Siegel et al., 2023). Өкпе обырының негізгі себебі ретінде темекі шегу, алайда соңғы зерттеулер оның дамуына қоршаған орта факторлары, генетикалық

мутациялар және кәсіби зиянды әсерлер де маңызды рөл атқаратынын көрсетеді (Herbst et al., 2018).

Өкпе обыры дүниежүзі бойынша қатерлі ісіктердің ең қауіпті түрлерінің қатарына жатады және аурушандық пен өлім көрсеткіштерімен ерекшеленеді (R и др., 2013). Өкпе обыры екі негізгі түрге бөлінеді:

- Ұсақ жасушалы өкпе обыры (SCLC)
- Ұсақ жасушалы емес өкпе обыры (NSCLC)

Бұл ауру жағдайларының шамамен 85%-ын ұсақ жасушалы емес өкпе обыры (NSCLC) құрайды. NSCLC-тің үштен екі бөлігі клиникалық тұрғыдан аурудың кеш кезеңдерінде анықталады, соның салдарынан ісікті емдеу ісік жасушаларының дәрілік препараттарға төзімділігіне байланысты айтарлықтай күрделене түседі (Detillon & Veen, 2018). Осы бағытта куркумин перспективалы қосылыс ретінде қарастырылады. Зерттеулердің басым бөлігі куркуминнің NF-κB сигналдық жолының белсенуін басатынын дәлелдейді. Канцерогендердің әсерінен белсендірілген бұл ядролық фактор апоптозды тежеуге және жасушалардың қатерлі трансформациясына, олардың қарқынды көбеюіне, инвазиясына, метастаздануына, химио- және радиорезистенттіліктің дамуына, сондай-ақ қабыну процестерінің күшеюіне ықпал етеді (Shishodia и др., 2003), (Tsai и др., 2015). Жуырда куркуминнің жаңа туындысы - JZ534 (**1.44**) синтезделіп, оның өкпе обырының жасушалық желілеріне қарсы ісікке қарсы қасиеттері зерттелді. Сонымен қатар, JZ534 бірдей концентрацияда бастапқы куркуминмен салыстырғанда едәуір жоғары ісікке қарсы әсерге ие болды (Wu и др., 2015).

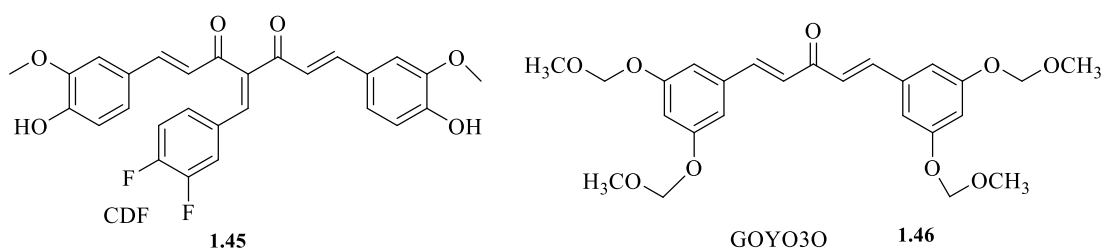


Ұйқыбез обыры

Ұйқыбез обыры (pancreatic cancer) - асқазан-ішек жүйесінің ең агрессивті және бүкіл әлем бойынша қатерлі ісікке байланысты өлім-жітімнің жоғары көрсеткішімен сипатталады (Siegel et al., 2023; Bray et al., 2021). Ұйқыбез обырының қауіптілігі оның жасырын дамуы мен спецификалық симптомдарының ерте кезеңде байқалмауымен байланысты. Көп жағдайда науқастарда ауру III–IV

сатысында ғана анықталады, бұл кезде ісік метастаз беріп үлгереді (Rahib et al., 2014).

Барлық қатерлі ісікке байланысты өлім жағдайларының шамамен 7%-ы ұйқыбез обырына тиесілі. Бұл обыр түрін сәулелік терапия және химиотерапия арқылы емдеу тек шектеулі тиімділікке ие (Tang & Chen, 2014). Сәулелік және химиотерапиялық емнің төмен нәтижелілігіне байланысты, фитохимиялық қосылыстарды қолдану сияқты баламалы стратегиялар зерттеле бастады. Дифторланған куркумин (CDF) деп аталатын куркумин туындысының **1.45** әртүрлі ұйқыбез обыры жасуша желілеріне *in vitro* жүргізілген зерттеулері бұл қосылыстың обыр жасушаларының өсуі мен тіршілік етуін тежеу қабілетін дәлелдеді (Бао и др., 2012). GO-Y030 **1.46** - куркуминнің тағы бір туындысы, ол ұйқыбез обыры жасуша желілерінің өсуін тежеуде куркуминге қарағанда әлдеқайда жоғары белсенділік көрсетеді. Бұл жасуша желілерінің тіршілік ету деңгейін басу қабілеті STAT3 тежелуіне байланысты болуы мүмкін (Hutzen и др., 2009).



Антиоксиданттық белсенділік

Қазіргі биомедицинада антиоксиданттар көптеген аурулардың алдын алу мен емдеуде маңызды рөл атқарады, себебі тотығу стрессі жасушалық зақымданудың негізгі механизмдерінің бірі болып табылады (Halliwell & Gutteridge, 2015). Тотығу стрессі еркін радикалдар мен антиоксиданттық қорғаныс жүйесі арасындағы теңгерім бұзылған кезде пайда болады. Бұл процесс ДНҚ, ақуыздар және липидтердің зақымдануына әкеліп, көптеген патологиялық жағдайлардың дамуына себеп болады (Sies, 2017). Сондықтан антиоксиданттық жүйе ағзаның гомеостазын сақтауда маңызды қорғаныс механизмі болып табылады. Куркумин - ең зерттелген табиғи антиоксиданттардың бірі. Ол: бос радикалдарды бейтараптандырады, липидтердің пероксидтенуін тежейді, глутатион деңгейін арттырады (Priyadarsini, 2014) зерттеулерінде куркуминнің фенолдық құрылымы оның антиоксиданттық белсенділігінің негізі екені көрсетілген. Антиоксиданттар: аурулардың алдын алады, қартаю процесін баяулатады, иммундық жүйені күшейтеді, жасушаларды қорғайды. Алайда Halliwell (2013) артық

антиоксиданттарды қабылдау кей жағдайда прооксиданттық әсер беруі мүмкін екенін атап өткен.

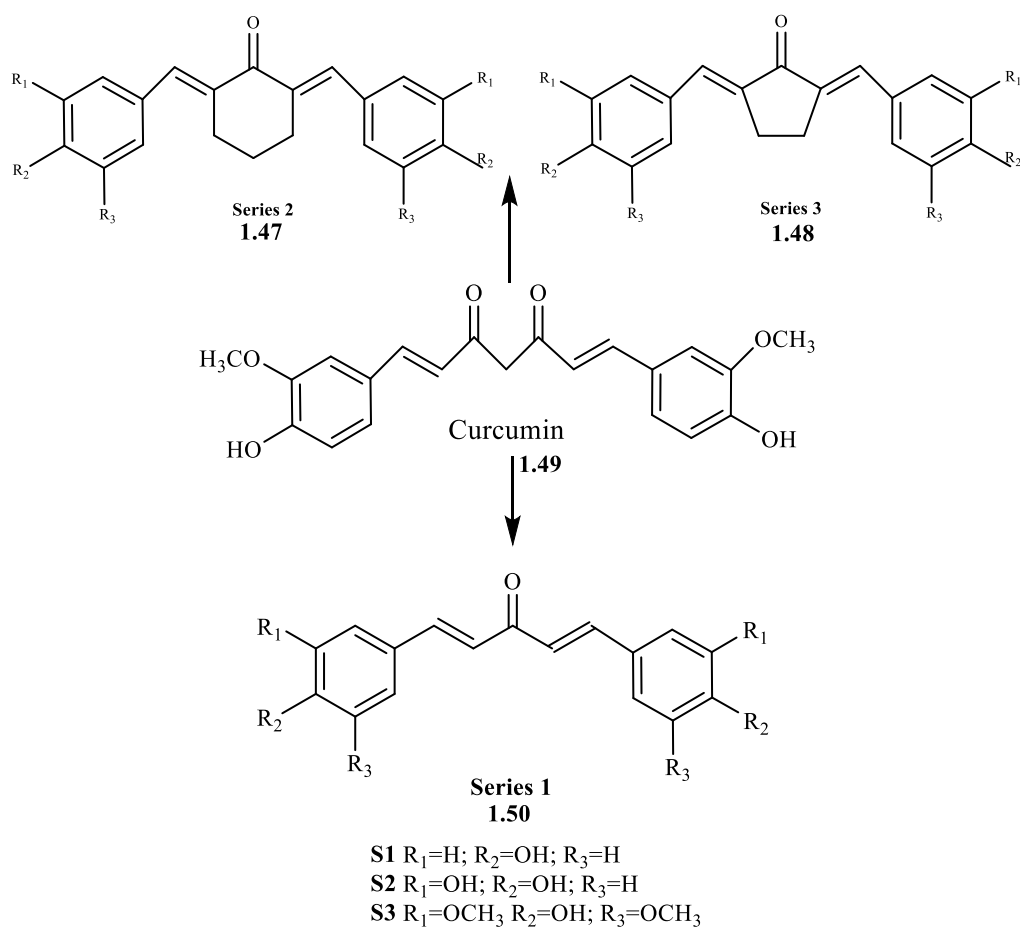
Маңызды жаңалықтардың бірі – куркумин фенолдық топтарынан сутегі атомдарын беру арқылы тізбекті реакцияларды үзетін фенолдық антиоксидант болып табылатыны анықталды. Зерттеу куркумин аналогтарының антиоксиданттық белсенділігін олардың енолдық сутекті беру қабілетіне байланысты болуы мүмкін деп ұсынған (Masuda и др., 2001), (Barclay и др., 2000). Алайда кейбір қарама-қайшы нәтижелер сутегі атомының донорлығы дикетондық бөліктегі белсенді метилен тобы арқылы жүзеге асады деген болжамды алға тартады (Priyadarsini и др., 2003), (Karoor & Priyadarsini, 2001).

Sankar және оның әріптестері еркін және инкапсуляцияланған куркуминнің SOOD, CAT және глутатионредуктаза сияқты антиоксиданттық ферменттердің белсенділігін жанама түрде арттыру қабілетіне ие екенін көрсетті (Sankar и др., 2015). Сонымен қатар, куркумин басқа антиоксиданттармен біріктірілген кезде синергиялық антиоксиданттық белсенділік танытады (Aftab & Vieira, 2010).

Соңғы жиырма жылда куркуминнің антиоксиданттық белсенділігін зерттеу және оның еркін радикалдарды бейтараптандыру механизмін анықтау мақсатында көптеген ғылыми жұмыстар жүргізілді. Негізгі пікірталас куркуминнің антиоксиданттық белсенділігіне гептадиен тізбегіндегі орталық метилендік сутек, енолдық сутек немесе фенолдық сутек жауапты ма деген сұрақ төңірегінде өрбиді (Guo и др., 2011).

Басқа зерттеушілер куркуминнің фенолдық гидроксил тобы оның еркін радикалды бейтараптандыру белсенділігі үшін өте маңызды екенін және фенолдық гидроксил тобының орто позициясына қосылған метокси тобы куркуминнің антирадикалды белсенділігін одан әрі арттыратынын дәлелдеген (Priyadarsini и др., 2003). Соңғы жиырма жылда жаңа, күшті антиоксиданттық белсенділігі бар қосылыстар табу мақсатында көптеген куркумин туындыларын синтезделген. Shang және әріптестері үш сериялы куркумин туындыларын синтездеп **1.47-1.50** олардың антиоксиданттық белсенділігін куркуминмен салыстырған. Олар О-дифеноксил және О-диметокси-феноксил топтарын қамтитын қосылыстардың антиоксиданттық белсенділігінің мұндай топтары жоқ қосылыстарға қарағанда едәуір жоғары екенін анықтаған. Сонымен қатар, олар 7 көміртек қосқышының бейтараптандыру қасиеттері үшін маңызды екенін және оны 5 көміртекке дейін қысқарту бейтараптандыру белсенділігін айтарлықтай төмендететінін көрсетті. Зерттеушілер көміртек атомдарының санын арттырудан

туындайтын липофильділік те антиоксиданттық белсенділіктің маңызды факторы екенін атап өткен (Shang и др., 2010).



Антипаразиттік белсенділік

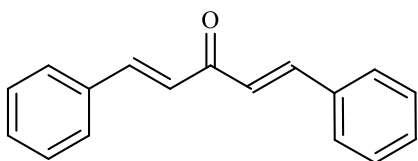
Антипаразиттік белсенділік - паразиттік организмдердің (гельминттер, протозойлар және эктопаразиттер) тіршілік әрекетін тежеуге немесе жоюға бағытталған биологиялық және фармакологиялық қасиет. Паразиттік аурулар әлемдік денсаулық сақтау жүйесінде маңызды мәселе болып табылады (World Health Organization, WHO, 2023), (Keiser & Utzinger, 2010).

Полифенолдар куркумин, кверцетин Newman & Cragg (2020) табиғи өнімдердің жаңа дәрілік заттардың негізгі көзі екенін атап өткен. Куркумин - кең спектрлі биологиялық белсенді қосылыс. Ол кейбір паразиттерге қарсы әсер көрсетуі мүмкін: *Plasmodium falciparum* өсуін тежейді, *Giardia lamblia* метаболизмін бұзады, антиоксиданттық және иммуномодуляторлық әсер көрсетеді Aggarwal et al. (2007) куркуминнің көп мақсатты биологиялық әсері бар екенін көрсеткен.

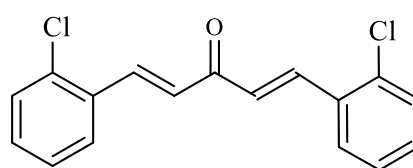
Куркумин көптеген паразиттер түрлерінің, атап айтқанда *Plasmodium falciparum* (Cui и др., 2007), *Leishmania* (Saleheen и др., 2002) және *Giardia Lamblia*

(Pérez-Arriaga и др., 2006) өсуін әртүрлі жолмен тежейтіні анықталған. Сонымен қатар, куркумин артемизининмен біріктірілгенде синергиялық антипаразиттік әсер көрсетіп, *Plasmodium falciparum*-ға қарсы аддитивтік белсенділік танытады. Бұған қоса, ол аса патогенді *Plasmodium berghei* паразитімен жұқтырылған тышқандардың өміршеңдігін арттыра алады (Nandakumar и др., 2006). Көптеген дәрілерге төзімді *Plasmodium* паразиттері, әсіресе хлорохинге төзімді түрлері, безгекпен күресте елеулі қауып төндіріп отыр. Алайда, хлорохинге төзімді *Plasmodium falciparum* және артемизининге төзімді *Plasmodium chabaudi* зертханалық жағдайда да, жануарларға жасалған тәжірибелерде де куркуминге сезімтал болып қала беретіндігі анықталған. Бұл декрекетер безгекті бақылаудың балама тәсілдерін әзірлеуге жол ашуы мүмкін деген үміт туғызады (Martinelli и др., 2008)

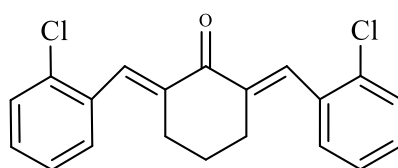
Silva және оның әріптестері куркуминнің монокарбонилді туындыларын синтездеп, олардың *Trichomonas vaginalis*-ке қарсы белсенділігін зерттеді және бұл белсенділікті метронидазолмен салыстырды. Көрсетілген **1.51 3a**, **1.52 3e** және **1.53 5e** туындылары метронидазолмен салыстырғанда трихомониазға қарсы жоғары белсенділік көрсетті (Carapina da Silva и др., 2019).



3a 1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one
1.51



3e 1,5-bis(2-chlorophenyl)penta-1,4-dien-3-one
1.52



5e 2,6-bis((E)-2-chlorobenzylidene)cyclohexan-1-one
1.53

Химиопрофилактика

Химиопрофилактика терминін алғаш рет онкологиялық аурулардың алдын алу контексінде Sporn (1976) енгізген. Ол аурудың клиникалық көрінісі пайда болмай тұрып, биологиялық процестерді химиялық жолмен тежеуді ұсынды.

Химиопрофилактикалық белсенділік - белгілі бір биологиялық белсенді қосылыстардың аурудың пайда болуын немесе оның дамуын тежейтін қасиеті ретінде анықталады (Sporn & Suh, 2002), (Kensler и др., 2007), (Greenwald, 2002).

Куркумин - ең көп зерттелген табиғи химиопрофилактикалық агенттердің бірі. Ол: тотығу стрессін азайтады; ісік жасушаларының пролиферациясын төмендетеді; ангиогенезді тежейді (В. Aggarwal и др., 2006) куркуминнің көп мақсатты молекула ретінде канцерогенездің әртүрлі кезеңдеріне әсер ететінін дәлелдеген.

Ұлттық қатерлі ісік институты куркуминді тоқ ішек обырына қарсы химиопрофилактикалық құрал ретінде І фаза клиникалық сынақтарында зерттеп жатыр (Yuan & Parrill, 2002).

III тарау

Зерттеу және зерттеу әдістері

Зерттеу және зерттеу әдістері органикалық синтез өнімдерін жан-жақты сипаттауда маңызды рөл атқарады. Жоғарыда суреттелген физикалық-химиялық және спектроскопиялық талдау әдістерінің кешенді қолданылуы синтезделген қосылыстардың құрылысын толық растауға, тазалығын бақылауға және олардың биологиялық белсенділігі мен физикалық-химиялық қасиеттерін зерттеуге мүмкіндік берді.

Дивинилкетондардың синтездеудің негізгі әдісі. Кляйзен-Шмидт реакциясы - бұл ароматтық альдегидтер мен кетондардың сілтілі ортада жүретін конденсациялау жолымен дивинилкетондарды қоса алғанда, α,β -қанықпаған карбонильді қосылыстарды синтездеудің негізгі әдісі. Олар органикалық синтезде маңызды аралық өнімдер ретінде қолданылады. Аталған реакция органикалық химия саласында кеңінен зерттелген және әртүрлі гетероциклді қосылыстарды синтездеуде маңызды болып табылады. Оның қарапайым жүргізілуі, қолжетімді реагенттерді қолдануы және жоғары шығымдылығы бұл әдісті зертханалық және өндірістік тәжірибеде тиімді етеді.

Бұл реакция альдегидтер мен кетондардың негіздік ортада әрекеттесуіне негізделеді (Клейден и др., 2001)

3,5-диарилиден пиперидин-4-он туындылары да осы әдіс арқылы синтезделеді. Реакция барысында бастапқы пиперидон молекуласы екі ароматты альдегидпен әрекеттесіп, конъюгацияланған диенон жүйесін түзеді. Бұл жүйе қосылыстың тұрақтылығы мен реактивтілігін анықтайды (Girgis и др., 2022)

Элементтік талдау (C, H, N, F) синтезделген барлық жаңа қосылыстар үшін жүргізіліп, есептелген және табылған мәндер $\pm 0,3\%$ дәлдік шегінде сәйкес келді.

Кляйзен-Шмидт конденсациясының реакция механизмі

Кляйзен-Шмидт конденсациясы - карбонил қосылыстарының (кетондардың) ароматты альдегидтермен негіздік ортада жүретін альдол-кродондық конденсациясы. Бұл реакция 1880-жылдары Ральф Людвиг Кляйзен мен Дж. Г. Шмидт тарапынан зерттелген. Механизм бірнеше кезеңнен тұрады.

Бірінші кезеңде карбанион түзіледі. Бұл кезде NaOH пиперидон-4 молекуласындағы α -көміртекке (C2 және C6 орындары) байланысқан қышқылдық сутекті жұлып алады. Карбонил тобының индуктивтік әсері α -CH байланысын полярландырып, протонның бөлінуін жеңілдетеді. Осылайша, резонанс

тұрақтандырылған карбанион (энолят-ион) түзіледі: $C=O \leftrightarrow C-O^-$. Пиперидон-4 молекуласындағы екі α -жағдайы (C2 және C6) симметриялы болғандықтан, алғашқы альдол реакциясы осы жағдайлардың бірінде жүреді, ал соңғы өнімде 3,5-диарилиден алмастырылуы байқалады.

Екінші кезең — нуклеофильді қосылу. Пиперидон-4 энолят-ионы ароматты альдегид молекуласының карбонил тобына ($C=O$) нуклеофильді шабуыл жасайды. Осы кезеңде алкоксид аралық өнімі (β -гидроксикетон, яғни альдол) түзіледі. Реакция температурасының $0-5^\circ C$ аралығында ұсталуы кері реакцияның алдын алып, альдол өнімінің тұрақтылығын қамтамасыз етеді.

Үшінші кезең - дегидратация. Сілтілік ортада (NaOH) альдол аралық өнімі жылдам дегидратацияға ұшырайды. β -Гидроксикетоннан су молекуласы бөлінеді де, α,β -қаныртылмаған кетон, яғни кротон конденсаты түзіледі. Пиперидон-4 жағдайында бір альдол-кротон конденсациясы C3 (немесе C5) жағдайында бензилиден тобының пайда болуына әкеледі. Содан кейін молярлық артық альдегидтің қатысуымен симметриялы C5 жағдайда да осындай конденсация жүреді, нәтижесінде 3,5-диарилиденпиперидон-4 туындысы алынады.

Реакция жағдайларын оңтайландыру: реагенттер $0-5^\circ C$ температурада сумен салқындату арқылы ерітіндіге тамшылатып қосылды. NaOH мөлшері пиперидон-4-ке қатысты 4–6 есе артық болды. Реакция ортасы этанол–су (4:1 немесе 9:1) қоспасы ретінде таңдалды. Реакция ұзақтығы ЖҚХ-бақылауына сәйкес 3–6 сағатпен шектелді. Реакция барысын жеделдету үшін механикалық немесе магниттік араластырғыш қолданылды. Тазарту үшін тұнба су-этанол қоспасымен шайылды және вакуум астында кептірілді.

Синтезге пайдалынған материалдар:

Sigma-Aldrich 476013, 2-фторбензальдегид, Брутто формуласы C_6H_4CHO , молекулалық массасы 124 г/моль, тығыздығы 1,17 г/мл $25^\circ C$, қайнау температурасы $-60-68^\circ C/20$ мм сын.бағ

Sigma-Aldrich 476013, 3-фторбензальдегид, Брутто формуласы C_6H_4CHO , молекулалық массасы 124 г/моль, тығыздығы 1,17 г/мл $25^\circ C$, қайнау температурасы $-60-68^\circ C/20$ мм сын.бағ.

Sigma-Aldrich 128376, 4-фторбензальдегид, Брутто формуласы C_6H_4CHO , молекулалық массасы 124 г/моль, тығыздығы 1,157г/мл $25^\circ C$, қайнау температурасы $-181^\circ C/758$ мм сын.бағ.

Sigma-Aldrich B29806, 1-(N-бензил)пиперидон-4, Брутто формуласы $C_{12}H_{15}NO$, молекулалық массасы 189 г/моль, тығыздығы 1,021 г/мл 25 °C, қайнау температурасы -181 °C/7 мм сын.бағ.

CAS-3612-18-8 №КБ СВ7140828, 1-(2-этоксиэтил)пиперидон-4, Брутто формуласы $C_7H_{13}NO$, молекулалық массасы 127 г/моль, тығыздығы 0,944 г/мл 25 °C, қайнау температурасы -46-48 °C/1 мм сын.бағ.

Натрий гидроксиді (NaOH) - күшті негіздерге жататын маңызды бейорганикалық қосылыс. Натрий гидроксиді - күшті сілті ретінде химия өнеркәсібі мен зертханалық тәжірибеде маңызды орын алатын, реакциялық қабілеті жоғары қосылыс. Күнделікті тұрмыста бұл зат «каустикалық сода» атауымен белгілі. Натрий гидроксиді жоғары реакциялық қабілетімен ерекшеленеді және көптеген химиялық процестерде маңызды рөл атқарады.

Натрий гидроксиді (NaOH) — Кляйзен-Шмидт реакциясында катализатор және негіз ретінде қолданылды. Сулы ерітіндісінің рН мәні жоғары сілтілік аймақта болады (10% ерітінді үшін $pH \approx 13$). Реакцияда NaOH пиперидон сақинасының α -көміртегін депротондайды, осылайша карбанионды аралық өнім түзіледі, ол ароматты альдегидпен альдол конденсациясына түседі. NaOH концентрациясы мен мөлшерін оңтайландыру үшін пиперидон-4 молярлық санына қатынасы 4:1 немесе 6:1 аралығында сақталды.

Натрий гидроксидінің молекулалық массасы 40 г/моль, тығыздығы 2,13 г/см³, қайнау температурасы -1390 °C-1403 °C, балқу температурасы 318-323 °C.

Этанол (C_2H_5OH) – бір атомды спирттерге жататын қарапайым органикалық қосылыс. Этанол табиғатта ашу (ферментация) процесі арқылы түзіледі және өндірісте синтетикалық жолмен де алынады. Ол жақсы еріткіш әрі биологиялық белсенді зат ретінде белгілі. Этанол бастапқы реагенттерді (пиперидон туындылары, ароматты альдегидтер, NaOH) жақсы ерітеді және реакция температурасын оңай бақылауға мүмкіндік береді. Абсолютті этанол (сусыздандырылған, $\geq 99,5\%$) Кляйзен-Шмидт реакциясында су молекуласының реакцияға теріс ықпалын болдырмау үшін қолданылды.

Этанолдың молекулалық массасы 46 г/моль, тығыздығы 0,789 г/см³, қайнау температурасы -78,3 °C, балқу температурасы 114,1 °C.

Изопропанол (C_3H_8O), немесе изопропил спирті – екіншілік спирттер класына жататын маңызды органикалық қосылыс. Изопропанол жақсы еріткіштік қасиетке ие және суда толық араласады, сондықтан зертханалық жұмыстарда, медицинада және өндірісте маңызды рөл атқарады. Изопропанол кейбір

реакцияларда тазарту мақсатында қолданылды. Изопропанол этанолға қарағанда аздап гидрофобты болғандықтан, кейбір аз полярлы қосылыстарды ерітуде тиімдірек болды. Изопропанолдың молекулалық массасы 60 г/моль, тығыздығы 0,7851 г/см³, қайнау температурасы -82,4 °С, балқу температурасы 89,5 °С.

Бензол С₆Н₆ ароматты көмірсутектер класына жататын маңызды органикалық қосылыс. Бензолдың молекулалық массасы 78,11 г/моль, тығыздығы 0,879 г/см³ (20 °С-та), қайнау температурасы -80,1 °С, балқу температурасы 5,5 °С.

Диоксан С₄Н₈О₂ - құрамында екі оттегі атомы бар алты мүшелі гетероциклді эфирлердің маңызды өкілі, жақсы еріткіштік қасиетімен ерекшеленетін және органикалық синтезде кеңінен қолданылатын қосылыс. Диоксанның молекулалық массасы 88,11 г/моль, тығыздығы 1,03 г/см³ (20 °С-та), қайнау температурасы -101 °С, балқу температурасы 11,8 °С.

Синтезге пайдалынған құрылғылар:

Механикалық араластырғыш- сұйық, жартылай сұйық немесе тұтқыр орталарды біркелкі араластыруға арналған құрылғы. Ол химиялық технология, органикалық химия және фармацевтика, тағам өнеркәсібі сияқты көптеген салаларда кеңінен қолданылады. Араластыру процесі реакциялардың жылдамдығын арттыруға, заттардың толық әрекеттесуіне және жүйенің біртектілігін қамтамасыз етуге мүмкіндік береді.

Механикалық араластырғыштың негізгі бөліктері: 1) электрқозғалтқыш; 2) айналмалы білік; 3) араластырғыш қалақша (пропеллер, турбина, якорь типті); 4) тірек және басқару жүйесі.

Жұмыс істеу принципі қарапайым: электрқозғалтқыш білікті айналдырады, ал оған бекітілген қалақша сұйықтық ішінде қозғалыс тудырып, заттарды араластырады. Нәтижесінде диффузия және конвекция процестері күшейіп, жүйе біртекті күйге келеді.

Механикалық араластырғыш – әртүрлі салаларда кеңінен қолданылатын маңызды технологиялық құрал. Ол заттардың біркелкі араласуын қамтамасыз етіп, химиялық және физикалық процестердің тиімділігін арттырады. Заманауи өндірістерде араластырғыштардың жетілдірілген түрлері қолданылып, процестердің сапасы мен өнімділігі үнемі жақсарып келеді.

Термометр - температураны өлшеуге арналған құрал. Ол физика және химия салаларында, сондай-ақ медицинада, өндірісте және тұрмыста кеңінен қолданылады. Температура - заттың жылулық күйін сипаттайтын негізгі физикалық шама, сондықтан оны дәл өлшеу көптеген процестер үшін өте маңызды.

Термометрдің жұмыс істеуі температура өзгерген кезде заттардың физикалық қасиеттерінің өзгеруіне негізделген.

Ең қарапайым термометр-сұйықтықты термометр. Онда температура артқанда сұйықтық кеңейіп, шкала бойымен жоғары көтеріледі.

Роторлы буландырғыш ерітіндідегі ұшқыш еріткішті (мысалы, спирт, ацетон) төмен температурада буландырып, қалдық затты (экстракт, тұз, т.б.) қалдыру үшін қолданылады.

Құрылғының негізгі бөліктері:

1. Айналмалы колба-ерітінді осы колбаға құйылады.
2. Су моншасы-колбаны біркелкі жылытады.
3. Вакуум жүйесі –қысымды азайтып, булануды тездетеді.
4. Конденсатор (тоңазытқыш)-буланған еріткішті қайта сұйыққа айналдырады.
5. Жинақтаушы колба –конденсацияланған еріткіш жиналады.

Иодты камера (iodine chamber) - зертханаларда, әсіресе хроматографияда (ЖҚХ – жұқа қабатты хроматография) қолданылатын құрал. Ол заттарды көзге көрінбейтін күйден көрінетін ету үшін пайдаланылады.

Иодты камера - ішінде йод буы бар жабық ыдыс (әдетте шыны банка немесе арнайы камера). Йод буы органикалық заттармен әрекеттесіп, оларды қоңыр немесе сарғыш түске бояйды.

Шотта фильтрі (Schott filter) - зертханалық тәжірибелерде ерітінділерді **сүзуге** (фльтрациялауға) арналған тиімді және дәл сүзуге арналған кеуекті шыны фильтр шыны құрылғы немесе сүзгі элементі. Ол көбінесе химия, фармацевтика және биология зертханаларында қолданылады. Ол жоғары сапалы тазарту жұмыстарында маңызды рөл атқарады

Шотта фильтр әдетте, жылуға және химиялық әсерге төзімді шыныдан жасалады. Ішінде кеуекті шыны (пористый шыны) мембранасы болады. Әр түрлі кеуектілік деңгейі (ұсақ, орташа, ірі) бар. Шотта фильтрі механикалық сүзу принципімен жұмыс істейді. Ерітінді фильтрдің бетіне құйылады, сосын вакуум немесе ауырлық күші әсерінен сұйық өтеді. Қатты бөлшектер кеуектішыныда қалып қояды. Таза фильтрат төменгі бөлікке жиналады.

Шотта фильтрі –кәсіби, дәл және ұзақ қолданылатын құрал. ал фильтр қағазы –қарапайым, бір реттік және жеңіл әдіс.

Вакуумды фильтрация - бұл ерітінділерді қысым айырмасы (вакуум) арқылы тез сүзу әдісі. Көбіне тұнбаны тез бөліп алу үшін қолданылады.

Қолданылатын құралдар: Бюхнер воронкасы (пластинасы бар арнайы воронка); Бунзен колбасы (қалың шыны колба); Резенке тығын және шланг; Вакуум насосы

Вакуум әсерінен қысым төмендейді, сол себепті сұйықтық өте тез өтеді, ал қатты зат сүзгіде қалады.

Құралды жинау: Бюхнер воронкасы Бунзен колбасына тығыз қосылады. Барлығы вакуум жүйесіне жалғанады.

Пиразолиндер синтездеудің негізгі әдісі. Кижнер-Вольф реакциясының аралас гетероциклизациясы үшін пайдаланылды. Пиразолиндерді алудың тиімді тәсілдерінің бірі - гидразин қатысында жүретін реакциялар. Гидразин туындылары карбонил тобына нуклеофильді шабуыл жасай отырып, гидразон аралық өнімін түзеді, содан кейін циклизацияланып пиразол немесе пиразолин сақинасын қалыптастырады.

Осы тұрғыда Кижнер -Вольф реакциясы әдісі ерекше қызығушылық тудырады, себебі ол карбонил қосылыстарын тотықсыздандырумен қатар, аралық гидразондар түзілуі арқылы гетероциклді құрылымдардың қалыптасуына мүмкіндік береді.

Кижнер -Вольф реакция органикалық химия саласында кеңінен зерттелген және әртүрлі гетероциклді қосылыстарды, соның ішінде пиразолиндерді синтездеуде маңызды кезеңдердің бірі болып табылады. Оның қарапайым жүргізілуі, қолжетімді реагенттерді қолдануы және жоғары шығымдылығы бұл әдісті зертханалық тәжірибеде тиімді етеді.

Кижнер-Вольф реакциясы арқылы пиразолопиридин туындыларын синтездеу механизмі

Реакция механизмінің бірінші кезеңі - гидразон аралық өнімінің түзілуі. Гидразин туындысы (Ar-NHNH_2) дивинилкетонның карбонил тобына ($\text{C}=\text{O}$) нуклеофильді шабуыл жасайды. Алғашқы аминол аралық өнімі (hemiaminal) тез дегидратацияланып, гидразон ($\text{C}=\text{N-NHAr}$) түзеді. Гидразон түзілуі салыстырмалы жылдам жүреді және реакция қоспасының бояуы өзгеруімен байқалуы мүмкін.

Кижнер-Вольф реакциясы - органикалық химияның гетероциклизация саласындағы маңызды синтетикалық трансформациялардың бірі. Реакция дивинилкетон туындыларының (3,5-диарилиденпиперидон-4) ариларилгидразиндермен немесе гидразин гидрохлоридтерімен жоғары

температурада (60–80 °C) бутанолда немесе диоксанда жүреді. Нәтижесінде конденсирленген пиразолопиридин жүйесі-3,3a,4,5,6,7-гексагидро-2H-празоло[4,3-с] пиридин туындылары алынады.

Екінші кезең - пиразол сақинасының жабылуы. Гидразон аралық өнімінің NHA_g тобы іргелес орналасқан α,β-қаныртылмаған жүйемен (C3=C3a немесе C7=C7a бензилиден тобы) Michael-типтес нуклеофильді қосылу реакциясына түседі. Содан кейін циклогидратация жүреді: N-H байланысы бұзылып, N-C байланысы түзіледі және су молекуласы бөлінеді. Осылайша беске мүшелі пиразол немесе пиразолин сақинасы жабылады. Реакция жағдайларына (температура, еріткіш, реагент концентрациясы) байланысты пиразолин немесе толық ароматтандырылған пиразол сақинасы алынуы мүмкін.

Үшінші кезең - конденсирленген жүйенің түзілуі. Пиразолин аралық өнімі одан әрі тотықсыздандырылмай немесе тотыға отырып пиразолопиридин жүйесін қалыптастырады. Алынған өнімдерде пиразол сақинасы пиперидин сақинасымен [4,3-с] типте конденсирленеді. Бұл конденсирленген гетероциклді жүйе биологиялық белсенділікті күшейтетін аса маңызды фармакофорлық фактор болып саналады. Синтезделген пиразолопиридин туындыларының ИҚ спектрлерінде C=N тобының сіңіру жолағы 1609–1667 см⁻¹ аймағында, ал ¹H ЯМР спектрлерінде пиразол сақинасының H4 протоны 4,67–4,74 м.ү. аймағында байқалды, бұл гетероциклизацияның сәтті жүргенін дәлелдейді.

Фенилгидразин гидрохлорид - Кижнер-Вольф реакциясының аралас гетероциклизациясы үшін пайдаланылды. Гидразин туындылары карбонил тобына нуклеофильді шабуыл жасай отырып, гидразон аралық өнімін түзеді, содан кейін циклизацияланып пиразол немесе пиразолин сақинасын қалыптастырады.

2-Фторбензальдегид, 3-фторбензальдегид, 4-фторбензальдегид - монофторлы ароматты альдегидтер. Орто-изомерде фтор атомының альдегид тобымен орто-қалыпта орналасуы молекула ішіндегі стерикалық кедергіні арттырады, бұл реакцияның кинетикасы мен өнім шығымына ықпал етеді. Мета-изомерде фтор атомы альдегид тобымен тікелей электрондық байланысқа түспейді. Пара-изомерде фтордың мезомерлік эффекті альдегид тобының электрофилдігін арттырады.

Синтезге пайдалынған материалдар:

Sigma-Aldrich CAS №2924-15-4 - 2-фторфенилгидразин гидрохлорид. Брутто формуласы $\text{FC}_6\text{H}_4\text{NHNH}_2\cdot\text{HCl}$, молекулалық массасы 162,59 г/моль, балқу температурасы $-200-205\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Sigma-Aldrich CAS №2924-15-4 - 2-фторфенилгидразин гидрохлорид. Брутто формуласы $\text{FC}_6\text{H}_4\text{NHNH}_2\cdot\text{HCl}$, молекулалық массасы 162,59 г/моль, балқу температурасы $-200-205\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Sigma-Aldrich CAS №823-85-8 - 4-фторфенилгидразин гидрохлорид. Брутто формуласы $\text{FC}_6\text{H}_4\text{NHNH}_2\cdot\text{HCl}$, молекулалық массасы 162,59 г/моль, балқу температурасы $-300\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Sigma-Aldrich CAS №59-88-1 - фенилгидразин гидрохлорид. Брутто формуласы $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2\cdot\text{HCl}$, молекулалық массасы 144,6 г/моль, балқу температурасы $-250-254\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Диэтил эфи́рі ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$) – қарапайым эфирлер класына жататын, кеңінен қолданылатын органикалық еріткіш. Ол органикалық химия саласында маңызды орын алады және молекуласында оттегі атомы арқылы байланысқан екі этил тобы бар ($\text{C}_2\text{H}_5\text{—O—C}_2\text{H}_5$). Диэтил эфи́рі жоғары ұшқыштығымен және жақсы еріткіштік қасиетімен ерекшеленеді, сондықтан зертханалық тәжірибелерде және өндірісте жиі қолданылады.

Диэтил эфи́рі ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$)- пиразолопиридин туындыларын синтездеуде және тазартуда еріткіш ретінде қолданылды. Бұл полярлығы төмен еріткіштер кристалдандыру және хроматографиялық бөлу барысында элюент қоспасы ретінде пайдаланылды. Диэтил эфи́рінің молекулалық массасы 74,12 г/моль, тығыздығы $0,71\text{ г/см}^3$ (20°C -та), қайнау температурасы $-34,6\text{ }^{\circ}\text{C}$, балқу температурасы $116,3^{\circ}\text{C}$.

Гексан (C_6H_{14}) - қаныққан көмірсутектердің, яғни алкандар класына жататын органикалық қосылыс. Органикалық химия саласында кеңінен қолданылатын маңызды еріткіштердің бірі саналады. Ол хроматографияда қозғалмалы фаза (элюент) ретінде де жиі пайдаланылады.

Гексанның молекулалық массасы 86,18 г/моль, тығыздығы $0,66\text{ г/см}^3$ (20°C -та), қайнау температурасы $-68,7\text{ }^{\circ}\text{C}$, балқу температурасы 95°C .

Синтезделген қосылыстарды сәйкестендіру үшін қолданылған спектроскопиялық талдау әдістері

Инфрақызыл спектроскопия (ИҚ) - синтезделген қосылыстардың функционалдық топтарын анықтауда негізгі аналитикалық әдіс. Заттардың

молекулалық құрылымын зерттеуде кеңінен қолданылады, себебі әрбір зат инфрақызыл сәулені өзінше жұтады және шығарады. Сондықтан инфрақызыл спектроскопия химия мен физика салаларында маңызды зерттеу әдісі болып табылады

Бұл әдіс молекуладағы химиялық байланыстардың тербеліс жиіліктерін зерттеуге негізделген. Өртүрлі функционалдық топтар белгілі бір жиіліктерде жұтылу жолақтарын береді, бұл олардың болуын дәл анықтауға мүмкіндік береді (Skoog и др., 2018). Мысалы, карбонил тобы $1650\text{--}1750\text{ см}^{-1}$ аралығында айқын сигнал береді.

ИҚ спектрлері «Nicolet 5700», Bruker ALPHA-P спектрометрлерінде KBr таблеткаларында жазылды, толқын саны $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ аралығында. Дивинилкетон туындылары (4.1–4.12) үшін тән жолақтар: C=O созылу тербелісі $1601\text{--}1683\text{ см}^{-1}$; C=C созылу тербелісі $1315\text{--}1582\text{ см}^{-1}$; C-N созылу тербелісі $1006\text{--}1105\text{ см}^{-1}$; C-F созылу тербелісі $1070\text{--}1229\text{ см}^{-1}$; CF₃ созылу тербелісі $1060\text{--}1170\text{ см}^{-1}$ аймағында байқалды. Пиразоллопиридин туындылары (4.13–4.32) үшін: C=N созылу тербелісі $1483\text{--}1510\text{ см}^{-1}$ аймағында; C=C ароматты тербелісі $1383\text{--}1659\text{ см}^{-1}$; C-F аймағы $1025\text{--}1229\text{ см}^{-1}$. β -циклодекстрин кешендері үшін β -циклодекстриннің кең OH сіңіру жолағы $3200\text{--}3500\text{ см}^{-1}$ аймағында байқалды.

Ядролық магниттік резонанс спектроскопиясы (^1H ЯМР және ^{13}C ЯМР)

- молекула құрылымын дәл анықтаудың ең сенімді әдісі болып табылады. Бұл әдіс молекуладағы атомдардың магниттік қасиеттеріне негізделген және қосылыстың құрылымын анықтауда аса жоғары дәлдік береді. ЯМР ^1H және ^{13}C спектрлері арқылы атомдардың химиялық ортасы, байланысу реті және кеңістіктік конфигурациясы туралы ақпарат алуға болады (Claridge, 2016). Сонымен қатар, көпөлшемді ЯМР әдістері күрделі органикалық молекулалардың құрылымын толық сипаттауға мүмкіндік береді.

Екі өлшемді ЯМР спектроскопиясы (2D NMR): ^1H - ^1H COSY (Correlation Spectroscopy) - вициналды (^3J) және геминальды (^2J) протон-протон байланыстарын анықтауда; ^1H - ^{13}C HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence) - тікелей ^1H - ^{13}C байланыстары арқылы протондар мен көміртек атомдарының сигналдарын корреляциялауда пайдаланылды. Бұл 2D спектрлер молекулалардың толық стереохимиялық конфигурациясын, аксиальді-экваториальді протон сигналдарын және пиразол сақинасының конформациясын анықтауда маңызды рөл атқарды.

ЯМР ^1H және ^{13}C спектрлері сутегі ядроларында ^1H үшін 399,78 МГц және ^{13}C үшін 00,53 МГц жұмыс жиілігінде жүргізілді. JNM-ECA Jeol 400 (Жапония) спектрометрінде CDCl_3 -те немесе $\text{DMSO}-d_6$ ерітіндісінде жазылды. Сигналдардың мультиплеттілігін сипаттау үшін келесі белгілер қолданылды: с (синглет), д (дублет), т (триплет), дд (екі еселенген дублет), ддд (үш еселенген дублет), т (жалған триплет), к (квартет), п (пентет), гепт (гептет).

Дивинилкетон туындылары (4.1–4.12) үшін тән ^1H ЯМР сигналдары: бензилиден $=\text{CH}-$ протондары 7,4–8,0 м.ү. аймағында (s, 2H); $\text{N}-\text{CH}_2$ протондары (N-бензил жағдайы үшін) 3,5–3,9 м.ү. аймағында; пиперидин сақинасының $\text{H}^{2\text{ax}}/\text{H}^{2\text{eq}}$ және $\text{H}^{6\text{ax}}/\text{H}^{6\text{eq}}$ протондары 3,3–3,9 м.ү. аймағында (аксиальді-экваториальді конфигурация). Пиразолопиридин туындылары (4.13–4.32) үшін: пиразол сақинасының H^4 протоны 4,67–4,74 м.ү. аймағында (dd, 1H); $=\text{CH}-$ бензилиден протоны 7,0–7,5 м.ү. аймағында.

Ультракүлгін спектрінде Silufol UV-254-мен анықтау. Silufol UV-254 - жарықта көрінетін силикагельмен қапталған ЖҚХ пластинасы, қоспаларды тез анықтауға арналған. Ультракүлгін жарықта (254 нм) жұмыс істейтінін көрсетеді. Ультракүлгін жарықта (254 нм) кей заттар жарықты «жұтып», қара дақ болып көрінеді. Пластинканың өзі фон ретінде жарқырап тұрады.

Хроматографиялық әдіс - қоспаның ішіндегі заттарды бір-бірінен бөлу және анықтау әдісі. Күрделі қоспаларды олардың құрамдас бөліктеріне ажыратуға арналған заманауи және жоғары тиімді физика-химиялық әдістердің бірі болып табылады. Бұл әдіс стационарлы және қозғалмалы фазалар арасындағы заттардың әртүрлі таралу қабілетіне негізделеді.

Хроматографиялық процестің негізінде компоненттердің стационарлы фаза мен қозғалмалы фаза арасында әртүрлі дәрежеде таралуы жатыр. Бұл айырмашылық олардың химиялық табиғатына, молекулалық массасына, полярлығына және басқа да қасиеттеріне байланысты болады. Нәтижесінде қоспа компоненттері әртүрлі жылдамдықпен қозғалып, бір-бірінен бөлінеді.

Дивинилкетондар және олардың туындыларының синтезінің реакциясының барысын, тазалықты бақылау үшін жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) Silufol пластинкаларында бензол:диоксан (7:1) элюент жүйесінде жүргізілді. R_f мәндері 0,30–0,70 аралығында болды, бұл синтезделген өнімдердің таза алынғанын көрсетеді.

β -циклодекстринмен инклюзиялық кешен түзу әдісі. Синтезделген қосылыстардың ерігіштік пен биожетімділікті одан әрі арттыру мақсатында β -

циклодекстринмен гидрофобты молекулалардың ерігіштігін, тұрақтылығын және биожетімділігін арттырудың тиімді және жақсы зерттелген әдісі болып табылады (Nicolaiescu и др., 2025a), (Spiridon & Anghel, 2025), (Sarabia-Vallejo и др., 2023), (Musuc, 2024), (Neaz и др., 2024).

β -Циклодекстрин (β -CD) - жеті глюкоза қалдығынан тұратын циклді полигосахарид. Молекулалық массасы 1134,98 г/моль. β -CD молекуласының ішкі қуысы - гидрофобты, ал сыртқы беті - гидрофильді. Ішкі қуыстың диаметрі 6,0–6,5 Å (ангстрем), тереңдігі 7,8 Å (ангстрем). Осы ерекшелік β -CD-ні «хозяин–қонақ» химиясының классикалық «хозяині» ретінде қолдануға мүмкіндік береді: гидрофобты органикалық молекулалар β -CD қуысына кіріп, инклюзиялық кешен түзеді.

β -CD кешендерінің синтезделген дивинилкетон және пиразолопиридин туындылармен қалыптасуын ИҚ спектроскопия арқылы растауға болады: кешен түзілгенде «қонақ» молекуласының C=O сіңіру жолағы (1601–1683 см⁻¹) жиілігі ығысады, β -CD-нің OH тобының жиілігі де өзгереді. Кешендер алынуының басты мақсаты - гидрофобты синтезделген қосылыстардың сулы ортадағы ерігіштігін арттыру (10–100 есеге дейін), бұл *in vitro* және *in vivo* биологиялық зерттеулер үшін аса маңызды.

β -CD инклюзиялық кешендерін дайындаудың «суспензия» (suspension) әдісі пайдаланылды: β -CD суда суспендирленді, «қонақ» молекуласы этанолда ерітілді, содан кейін екі ерітінді белгілі молярлық қатынаста (1:1) қосылып, 40–50 °C температурада үздіксіз араластырылды. Кешен 12–24 сағаттан кейін ерітіндіден тұнып шықты немесе лиофилизация арқылы бөлінді.

Инклюзиялық кешен түзілудің термодинамикалық қозғаушы күштері: (1) ван-дер-Ваальс күштері - «қонақ» молекуласы мен β -CD қуысының ішкі бетінің атомдары арасында; (2) гидрофобты эффект - судан гидрофобты «қонақ» молекуласының β -CD гидрофобты қуысына өтуі жүйенің свободная энергиясын төмендетеді; (3) сутектік байланыстар - β -CD гидроксил топтары «қонақ» молекуласының полярлы топтарымен сутектік байланыс түзе алады.

Тазарту және бөлу әдістері Синтез нәтижесінде алынған өнімдер қоспа түрінде болуы мүмкін, сондықтан оларды тазарту мақсатында пайдаланған әдістер: 1) қайта кристалдандыру; 2) сүзу; 3) экстракция; 4) хроматографиялық бөлу.

Қайта кристалдандыру әдісі органикалық және бейорганикалық қосылыстарды тазартуда кеңінен қолданылатын тиімді физика-химиялық

тәсілдердің бірі болып табылады. Бұл әдіс заттың еріткіште әртүрлі температурада әрқалай еру қабілетіне негізделеді және жоғары тазалықтағы кристалдар алуға мүмкіндік береді (McMurty, 2016).

Қайта кристалдандыру процесі затты ыстық еріткіште ерітіп, кейін ерітіндіні баяу салқындату арқылы таза кристалдарды бөліп алуға негізделеді (Bruice, 2007) Бұл әдістің тиімділігі көп жағдайда еріткіштің дұрыс таңдалуына байланысты, өйткені еріткіш затты жоғары температурада жақсы ерітіп, төмен температурада нашар ерітуі тиіс (Clayden и др., 2012).

Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және изопропанолмен қайта кристалдандырылды. Изопропанол -

Сүзу (фильтрация) – қатты және сұйық (немесе газ) фазалардан тұратын гетерогенді жүйелерді бөлуге арналған маңызды физика-химиялық процесс болып табылады. Бұл әдіс әртүрлі салаларда, соның ішінде химия, фармацевтика, тағам өнеркәсібі және қоршаған ортаны қорғауда кеңінен қолданылады. Сүзу процесі кеуекті тосқауыл (сүзгі) арқылы сұйықтық немесе газды өткізу және қатты бөлшектерді ұстап қалу принципіне негізделеді (Atkins и др., 2014). Пайдаланған Сүзгі қағазы (MEMST 12026-76) ФС- өте төмен күлділікпен сипатталады. (0,06%), диаметрі 90мм

Экстракция әдісі - заттарды олардың қоспаларынан белгілі бір еріткіштің көмегімен бөліп алу процесі. Бұл әдіс аналитикалық химия және органикалық химия салаларында кеңінен қолданылады. Экстракцияның негізінде заттардың әртүрлі еріткіштердегі ерігіштігінің айырмашылығы жатады. Яғни, белгілі бір компонент бір еріткіште жақсы ерісе, ал екіншісінде нашар еритін болса, оны бөліп алуға мүмкіндік туады.

Элюент – хроматография әдісінде қолданылатын жылжымалы фаза, ол қоспа құрамындағы заттарды бағана немесе пластинка арқылы жылжытып, оларды бөлуге мүмкіндік береді. Элюенттің табиғаты мен құрамы бөліну тиімділігіне тікелей әсер етеді, сондықтан оны дұрыс таңдау аналитикалық және препаративтік жұмыстарда аса маңызды.

Элюент ретінде әртүрлі органикалық еріткіштер немесе олардың қоспалары қолданылады, мысалы, полярлы және полярсыз еріткіштердің белгілі бір қатынастағы жүйелері. Бұл аналитикалық химия саласында заттарды сапалық және сандық анықтауда кеңінен пайдаланылады.

Сондықтан элюент – хроматографиялық талдаудың негізгі құрамдас бөлігі болып табылып, күрделі қоспаларды тиімді бөлу мен зерттеуде маңызды рөл атқарады.

Аллюминий оксиді- молекулалық массасы -102 г/моль , балқу температурасы 2050-2071 °С см³, қайнау температурасы 2970-3000 °С, тығыздығы - 3,9-4,1г/см³

Биологиялық белсенділікті зерттеу әдістері

Зерттеу және зерттеу әдістері органикалық синтез өнімдерін жан-жақты сипаттауда маңызды рөл атқарады. Заманауи физика-химиялық әдістерді кешенді қолдану синтезделген қосылыстардың құрылымы, қасиеттері және биологиялық белсенділігі туралы толық ақпарат алуға мүмкіндік береді. Әрбір әдіс жеке ақпарат бергенімен, олардың біріктірілген қолданылуы ғылыми нәтижелердің дәлдігін және сенімділігін арттырады. Бұл тәсіл жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды іздеу және оларды практикалық қолдану бағыттарын дамытуда маңызды орын алады (Skoog и др., 2018).

Синтезделген қосылыстардың биологиялық әсерін бағалау олардың практикалық маңызын анықтауда маңызды кезең болып табылады. Мұндай зерттеулер әдетте өсімдік және жануар модельдері негізінде жүргізіледі. Әсіресе, ауылшаруашылық және медициналық бағыттағы қосылыстар үшін өсуді реттеуші және физиологиялық белсенділік көрсеткіштері кеңінен зерттеледі (Novikova и др., 2013)

Өсімдіктерге әсерін бағалау үшін жиі әртүрлі дақылдардың тұқымдары қолданылады. Соның ішінде бидай (Бидай) тұқымдары биотест ретінде жоғары сезімталдығымен және тәжірибеде кең қолданылуымен ерекшеленеді. Зерттеулерде синтезделген қосылыстардың өсуді ынталандырушы немесе тежеуші (ретарданттық) әсері тұқымдардың өну энергиясы, тамыр мен өскін ұзындығы, биомасса көрсеткіштері арқылы бағаланады (Kalinin et al., 2020).

Өсуді ынталандырушы белсенділік тұқымдардың өну жылдамдығының артуымен және өскіндердің қарқынды дамуы арқылы сипатталады. Мұндай әсер фитогормондарға ұқсас әрекет механизмімен байланысты болуы мүмкін.

Ал ретарданттық қасиет, керісінше, өсімдіктің өсуін баяулатып, оның морфологиялық құрылымын өзгертуге әкеледі. Бұл қасиет ауылшаруашылығында өсімдіктердің бойының шамадан тыс ұзаруын тежеу үшін маңызды (Rademacher, 2015).

Зерттеулер жаздық бидай *Triticum aestivum* модельдік үлгілерінде Қазақстан-10, Солтүстік және Мирас сорттарында жүргізілді. Солтүстік және Мирас құрғақшылыққа төзімді сорттар болып табылады, ал Қазақстан-10 стандарт ретінде зерттелді. Бидайдың егуден бұрынғы өңдеуі тұқымдарды 2 тәулік бойы өну үшін Петри ыдыстарында жүргізілді. Содан кейін өскіндер гидропоникада 10 күндік өскіндерге дейін өну үшін плотиктерге ауыстырылды.

Сонымен қатар, синтезделген қосылыстардың биологиялық белсенділігі жануар модельдерінде де зерттеледі. Зертханалық тышқандар биомедициналық зерттеулерде кеңінен қолданылатын үлгі болып табылады. Бұл үлгі арқылы қосылыстардың иммундық жүйеге әсері, соның ішінде лейкопозді ынталандырушы белсенділігі бағаланады (Percie du Sert и др., 2020)

Мұндай зерттеулерде статистикалық талдау әдістері қолданылады және нәтижелердің сенімділігі тәжірибенің қайталануы арқылы тексеріледі. Сонымен қатар, дозалық тәуелділік те ескеріледі, себебі биологиялық әсер қосылыстың концентрациясына байланысты өзгеруі мүмкін.

Лейкопозді ынталандырушы белсенділік бойынша зерттеулер сау жыныстық жетілген жануарларда – 12-16 апталық, дене массасы 210-280 г болатын ақ зертханалық тышқандардың аналықтарында жүргізілді. Топтардағы бастапқы дене массасының ауытқуы $\pm 10\%$ -дан аспады. Жануарлар бір уақытта бір питомниктен – әл-Фараби атындағы ҚазҰУ биология және биотехнология факультетінің биологиялық клиникасынан алынды. Экспериментке дейін және эксперимент кезеңінде бақылау және тәжірибелік жануарлар бірдей стандартты жағдайда, клеткада 6 дана болып ұсталды. Барлық эксперимент түрлері хроно биологиялық жұмыс принциптерін сақтай отырып және «Биологиялық белсенді заттардың клиникалыққа дейін (клиникалық емес) зерттеулерін жүргізу ережелері» [Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2009 жылғы 19 қарашадағы № 745 бұйрығы «Биологиялық белсенді заттардың доклиникалық (неклиникалық) зерттеулерін жүргізу ережелерін бекіту туралы»] талаптарына сәйкес жүргізілді.

Қан алу әлсіз эфирлік наркозбен уланған тышқандардың орбитальды тамырынан жүргізілді. Қан анализі зертханалық жануарларға арналған гематологиялық анализаторда «Abacus junior vet» (өндіруші Diatron, Дания) жасалды. Қан лейкограммасын бақылау Романовский-Гимза бойынша боялған майзканы микроскоппен SA3300C микроскопында иммерсиямен (7x100 үлкейту) 500 жасушаға дейін қарап жүргізілді. Миелосупрессияны цитостатик

циклофосфамид натрийін (Эндоксан Baxter (Бакстер Онкология ГмбХ) Кантштрассе, 2, Д-33790, Халле/Вестфаллен, Германия, Рег.уд. П№ 014446/02-2002, серия 8G166D) жануардың салмағына 30 мг/кг дозада физиологиялық ерітіндіде 0,5 мл көлемінде тәулігіне бір рет үш рет енгізу арқылы шақырды. Кейін 6, 8, 10-шы бақылау күндері тәулігіне бір рет бұлшықет ішіне енгізілді: 1-топқа зерттелетін қосылыс БИВ-190 шифрымен 5 мг/кг дозада (еріткіш – физиологиялық ерітінді) 0,5 мл көлемінде, 2-топ жануарларға салыстыру препараты метилурацил 0,4 мг/кг дозада 0,5 мл көлемінде, 3-топқа плацебо (физиологиялық ерітінді) 0,5 мл көлемінде, 4-топ жануарлар интактты болды (кестеде келтірілген). Деректердің статистикалық өңделуі Стьюденттің сенімділік интервалы көрсетіліп жүргізілді.

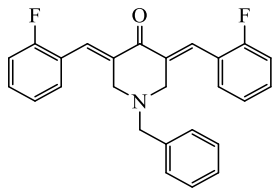
Интактты жануарлар тобының лейко-, тромбоцито- және эритроцитарлық көрсеткіштері шартты түрде сау жануарлардың көрсеткіштері шегінде болды.

IV . Эксперименттік бөлім

4.1 1-(N-бензил)-3,5-ди(*o*-, *m*-, *p*-фторбензилиден)пиперидон-4, 1-(N-бензил)-3,5-ди(*o*-, *m*-, *p*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 -тердің синтезі

1-(N-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4-онның (4.1) синтезі

Кляйзен-Шмидт реакциясы арқылы негіздік ортада 1-(N-бензил)пиперидон-4 және *o*-фторбензальдегид қоспасынан 1-(N-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4-он алынған.



Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 40 мл суда ерітілген 4,2 г NaOH және 40 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңадан дайындалған 4 г (0,021 моль) 1-(N-бензил)пиперидон-4 және 5,3 г (0,042 моль) *o*-фторбензальдегид қоспасының жарты бөлігін қосып араластырады. 15 минуттан соң қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылады. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында (20–25 °C) жүргізіп, қоспаны үздіксіз 4 сағат араластырады.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланады. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып алып, және изопропанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 8,4 г (95% теориялық шығыммен) сарғыш кристалды 1-(N-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4 (4.1)мақсатты өнім алынады. $T_{\text{балқу}} = 150 - 151\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0.92$ (Al_2O_3 ; элюент: бензол : диоксан = 7: 1)

Элементтік талдау ($\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}$), Есептелгені, %: C 77.80; H 5.23; F 9.46 ; N 3.49; Табылғаны, %: C 77.82; H 5.26; F 9.48; N 3.51.

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1483 (C=C); 1097 (C-N); 1674 (C=O) 1199 (C-F).

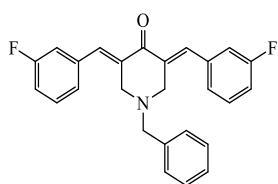
^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.ү.): 3.64 ($\text{H}^{2\text{ax},6\text{ax}}$), 3.76 ($\text{H}^{2\text{eq},6\text{eq}}$) 7.06-7.12 ($\text{H}^{18,26,20,28}$) (4H); 7.08-7.11 ($\text{H}^{16,24}$) (2H); 7.15-7.25 (H^{10-12}) (3H); 7.06-7.12 ($\text{H}^{17,25}$) (2H). 7.91 ($\text{H}^{14\text{a},22\text{a}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.ү.): 54.09 ($\text{C}^{2,6}$); 137.25 ($\text{C}^{3,5}$); 187.12 (C^4); 60.63 (C^7); 115.84 - 116.06 ($\text{C}^{17,25}$); 123.13 - 123.27 ($\text{C}^{15,23}$); 124.00 ($\text{C}^{19,27}$); 127.42 (C^{11}), 128.36 ($\text{C}^{10,12}$), 129.07 ($\text{C}^{9,13}$), 130.00 ($\text{C}^{20,28}$), 130.67 ($\text{C}^{14,22}$); 130.98 ($\text{C}^{18,26}$); 134.85 (C^8); 159.73 - 162.23 ($\text{C}^{16,24}$); 187.12 (C^4) м.ү. ^1H - ^1H COSY $\text{H}^{2\text{ax},6\text{ax}}-\text{H}^{2\text{eq},6\text{eq}}$ (3.63, 3.76; 3.76,

3.63), $H^{2eq,6eq}-H^{14,22}$ (3.74, 7.91; 7.91, 3.74), $H^{19,27}-H^{20,28}$ (7.08, 7.32; 7.32, 7.08) $H^{19,27}-H^{18,26}$ (7.08, 7.70; 7.30, 7.08) м.ү. $^1H-^{13}C$ НМҚС $H^{2,6}-C^{2,6}$ (3.75, 54.40), H^7-C^7 (3.63, 60.77), $H^{17,25}-C^{17,25}$ (7.07, 115.93), $H^{11}-C^{11}$ (7.17, 126.84), $H^{19,27}-C^{19,27}$ (7.09, 124.07), $H^{10,12}-C^{10,12}$ (7.17, 128.26), $H^{20,28}-C^{20,28}$ (7.16, 129.76), $H^{18,26}-C^{18,26}$ (7.31, 130.84), $H^{14,22}-C^{14,22}$ (7.90, 130.30) м.ү.

1-(N-бензил)-3,5-ди(м-фторбензилиден)пиперидон-4-онның (4.2) синтезі

Кляйзен-Шмидт реакциясы арқылы негіздік ортада 1-(N-бензил)пиперидон-4 және м-фторбензальдегид қоспасынан **1-(N-бензил)-3,5-**



ди(м-фторбензилиден)пиперидон-4-он алынған

Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 20 мл суда ерітілген 2,6 г NaOH және 20 мл этанолды құйдық. Оның үстіне жаңадан дайындалған (2,5 г (0,013 моль) 1-(N-бензил)пиперидон-4 және 3,38 г (0,026 моль) м-фторбензальдегид қоспасының жарты бөлігін қосып араластырдық, 15 минуттан соң қоспаның қалған жартысын тамшылатып қостық. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында (20–25 °C) жүргізіп, қоспаны үздіксіз 4 сағат араластырдық.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырды. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және изопропанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 5,3г (86,7 % теориялық шығыммен), балқу темп. 145–146 °C, R_f - 0,75 (Al_2O_3 ; элюент: бензол : диоксан = 7:1) сарғыш кристалды 1-(N-бензил)-3,5-ди(м-фторбензилиден) пиперидон-4 (**4.2**) қосылысын алдық.

Элементтік талдау ($C_{26}H_{21}F_2NO$), Есептелгені, %: C 77.80; H 5.20; F 9.46; N 3.49; Табылғаны, %: C 77.82; H 5.25; F 9.49; N 3.52;

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1582(C=C); 1073(C-N); 1670(C=O); 1147(C-F);

^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 3.71 ($H^{2ax,6ax}$); 3.82 ($H^{2eq,6eq}$); 7.00-7.05 ($H^{18,26,20,28}$) (4H); 7.09-7.11 ($H^{16,24}$) (2H); 7.17-7.24 ($H^{10,12}$) (3H); 7.32-7.36 ($H^{17,25}$) (2H); 7.73 ($H^{14a,22a}$);

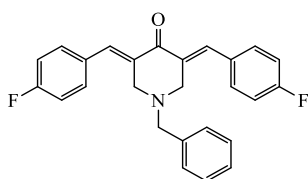
^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 54.33 ($C^{2,6}$); 137.10 ($C^{3,5}$); 187.50 (C^4); 61.53 (C^7); 115.94 - 116.15 ($C^{18,26}$); 116.70 - 116.91 ($C^{20,28}$); 126.28 - 126.30 ($C^{16,24}$); 127.60 (C^{11}); 128.51 ($C^{10,12}$); 129.04 ($C^{9,13}$); 130.13 - 130.22 ($C^{17,25}$); 134.24 ($C^{15,23}$), 135.40 - 135.42 ($C^{14,22}$); 137.22 (C^8); 161.45 - 163.90 ($C^{19,27}$); 187.50 (C^4); ^1H - ^1H COSY $H^{2ax,6ax}$ -

$H^{2eq,6eq}$ (3.70, 3.81; 3.81, 3.70), $H^{2eq,6eq} - H^{14,22}$ (3.81, 7.73; 7.73, 3.81), $H^{18,26}-H^{17,25}$ (7.03, 7.31; 7.31, 7.03), $H^{16,24}-H^{17,25}$ (7.09, 7.29; 7.29, 7.09) м.ү.

$^1H-^{13}C$ НМҚС: $H^{2,6}-C^{2,6}$ (3.80, 54.27); H^7-C^7 (3.61, 61.58), $H^{18,26}-C^{18,26}$ (7.03, 115.69), $H^{20,28}-C^{20,28}$ (7.00, 116.86); $H^{10,12}-C^{10,12}$ (7.23, 129.00); $H^{14,22}-C^{14,22}$ (7.71, 135.58); $H^{17,25}-C^{17,25}$ (7.32, 130.17), $H^{11}-C^{11}$ (7.22, 127.25) м.ү.

1-(N-бензил)-3,5-ди(п-фторбензилиден)пиперидин-4-онның (4.3) синтезі

Кляйзен-Шмидт реакциясы арқылы негіздік ортада 1-(N-бензил)пиперидон-4 және п-фторбензальдегид қоспасынан **1-(N-бензил)-3,5-ди(п-фторбензилиден)пиперидон-4-он** алынған



Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 40 мл суда ерітілген 4,2 г NaOH және 40 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңадан дайындалған (4 г (0,021 моль) 1-(N-бензил)пиперидон-4 және 5,3 г (0,042 моль) п-фторбензальдегид қоспасының жарты бөлігін қосып араластырылады. 15 минуттан соң қоспаның қалған жартысын ташшылатып қостық. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында (20–25 °C) жүргізіп, қоспаны үздіксіз 4 сағат араластырдық. Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырды. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және изопропанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 8,4 г (74,4 % теориялық шығыммен), балқу темп. 149-150 °C, R_f - 0,87 (Al_2O_3 ; элюент: бензол : диоксан = 7:1), сары кристалды 1-(N-бензил)-3,5-ди(п-фторбензилиден)пиперидин-4-он (**4.3**) қосылысын алдық.

Элементтік талдау ($C_{26}H_{21}F_2NO$), %: Есептелгені, %: C 77.79; H 5.27; F 9.46; N 3.49; Табылғаны, %: C 77.82; H 5.25; F 9.47; N 3.50;

ИҚ (KBr, ν , cm^{-1}): 1450 (C=C); 1006 (C-N); 1670 (C=O); 1190 (C-F);

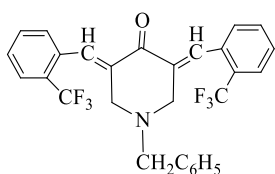
^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 3.69 ($H^{2ax,6ax}$), 3.81 ($H^{2eq,6eq}$) 7.03-7.07 ($H^{18,26,20,28}$) (4H); 7.29-7.32 ($H^{16,24}$) (2H); 7.23 ($H^{10,12}$) (2H); 7.03-7.07 ($H^{17,25}$) (2H); 7.75 ($H^{14a,22a}$) м.ү.;

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 54.34 ($C^{2,6}$), 131.39 ($C^{3,5}$); 187.60 (C^4); 61.52 (C^7), 115.45 - 115.92 ($C^{17,19,25,27}$); 127.57 (C^{11}); 128.49 ($C^{10,12}$); 129.06 ($C^{9,13}$); 132.42 ($C^{16,20,24,28}$); 132.96 ($C^{15,23}$); 135.59 ($C^{14,22}$); 137.23 (C^8); 161.71 - 164.21 ($C^{18,26}$);

187.60 (C⁴) м.ү. ; ¹H - ¹H COSY H^{2ax,6ax} - H^{2eq,6eq} (3.64, 3.81; 3.81, 3.64), H^{2eq,6eq} - H^{14,22} (3.79, 7.76; 7.76, 3.79), H^{17,19,25,27}-H^{17,19,25,27} (7.04, 7.29; 7.29, 7.04) м.ү. ; ¹H-¹³C HMQC H^{2eq,6eq}-C^{2,6} (3.79, 54.49), H⁷-C⁷ (3.68, 61.62), H^{17,19,25,27}-C^{17,19,25,27} (7.04, 116.02), H¹¹- C¹¹ (7.22, 126.96), H^{16,20,24,28} - C^{16,20,24,28} (7.30, 132.32), H^{14,22} - C^{14,22} (7.74, 135.47) м.ү.

1-(N-бензил)-3,5-ди(о-трифторметилбензилиден)пиперидон-4-онның (4.4) синтезі

Кляйзен-Шмидт реакциясы арқылы негіздік ортада 1-(N-бензил)пиперидон-4 және о-трифторметилбензальдегид қоспасынан **1-(N-бензил)-3,5-ди(о-трифторметилбензилиден)пиперидон-4-он** алынған.



Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 40 мл суда ерітілген 4 г NaOH және 40 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңа дайындалған: 4,0 г (0,021 моль) 1-(N-бензил)пиперидин-4-он және 7,4 г (0,042 моль) о-трифторметилбензальдегид қоспасының жарты бөлігін қосып араластырылады. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылады.

Реакциялық қоспаны бөлме температурасында (20–25 °C) жүргізіп, қоспаны үздіксіз 4 сағат араластырылады. Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырады. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және изопропанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 8,45 г (89,1% теориялық шығыммен) балқу темп. 113-114 °C, R_f - 0,85 (Al₂O₃, элюент: бензол:диоксан = 7:1); 1-(N бензил)-3,5-ди(о-трифторметилбензилиден)пиперидин-4-он **(4.4)** қосылысы алынған.

Элементтік талдау (C₂₈H₂₁F₆NO), %: Есептелгені, %: C 67.06; H 4.19; F 22.73; N 2.79; Табылғаны, %: C 67.10; H 4.20; F 22.76; N 2.82;

ИҚ (KBr, ν, cm⁻¹): 1315 (C=C); 1037 (C-N); 1610 (C=O); 1118 (C-F₃).

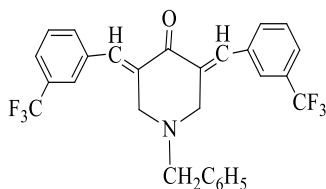
¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.ү.): 3.34 (H^{2ax,6ax}); 3.68 (H^{2eq,6eq}); 7.56 (H^{18,26,20,28}) (4H), 7.42 (H^{16,24}) (2H); 7.51 (H^{10,12}) (3H); 7.78 (H^{17,25}) (2H); 7.44 (H^{14a,22a}) м.ү.

¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.ү.): 54.12 (C^{2,6}); 136.70 (C^{3,5}); 187.20 (C⁴); 61.30 (C⁷); 122.48 - 124.20 (C^{29,31}); 125.56 (C^{17,19,25,27}); 127.48 (C¹¹); 128.52 (C^{10,12}), 129.01

(C^{9,13}), 130.31 (C^{16,20,24,28}), 135.06 - 135.20 (C^{14,22}); 138.46 (C^{15,23}) м.ү. ¹H-¹H COSY H^{2ax,6ax}-H^{2eq,6eq} (3.69, 3.80 - 3.80, 3.69), H^{2eq,6eq} - H^{14,22} (3.80, 7.79 и 7.79, 3.80), H^{16,0,24,28}-H^{19,27,25,27} (7.04, 7.29 - 7.29, 7.04) м.ү. ¹H-¹³C HMQC H^{2eq,6eq}-C^{2,6} (3.84, 54.41), H⁷-C⁷ (3.68, 61.52), H^{17,19,25,27}-C^{17,19,25,27} (7.60, 125.60), H^{10,12}-C^{10,12} (7.21, 129.16), H^{16,20,24,28}-C^{16,20,24,28} (7.39, 130.39), H^{14,22}-C^{14,22} (7.77, 135.17) м.ү.

1-(N-бензил)-3,5-ди(м-трифторметилбензилиден)пиперидон-4-онның (4.5) синтезі

Кляйзен-Шмидт реакциясы арқылы негіздік ортада 1-(N-бензил)пиперидон-4 және м-трифторметилбензальдегид қоспасынан **1-(N-бензил)-3,5-ди(м-трифторметилбензилиден)пиперидон-4-он** алынған.



Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған үш мойынды колбаға 40 мл суда ерітілген 4 г NaOH және 40 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңадан дайындалған 2 г (0,010 моль) 1-(N-бензил)пиперидон-4 және 3,5 г (0,020 моль) м-трифторметилбензальдегид қоспасының жарты бөлігін қосып араластырылады. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылады.

Реакциялық қоспаны бөлме температурасында (20–25 °C) жүргізіп, қоспаны үздіксіз 4 сағат араластырылады. Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырылды. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және изопропанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 6,66 г (70,9 % теориялық шығыммен) балқу темп. 117-118 °C, R_f - 0,77 (Al₂O₃, элюент - бензол:диоксан = 7:1), сарғыш кристалды 1-(N-бензил)-3,5-ди(м-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 (**4.5**) қосылысы алынған.

Элементтік талдау (C₂₈H₂₁F₆NO), Есептелгені, %: C 67.06; H 4.22; F 22.73; N 2.79; Табылғаны, %: C 67.05; H 4.18; F 22.74; N 2.83;

ІҚ (KBr, ν, cm⁻¹): 1326 (C=C); 1011 (C-N); 1615 (C=O); 1117 (C-F₃).

¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.ү.): 3.34 (H^{2ax,6ax}); 3.68 (H^{2eq,6eq}); 7.51 (H^{18,26,20,28}) (4H); 7.43 (H^{16,24}) (2H); 7.51 (H^{10,12}) (3H); 7.43 (H^{17,25}) (2H); 7.46 (H^{14a,22a}) м.ү.

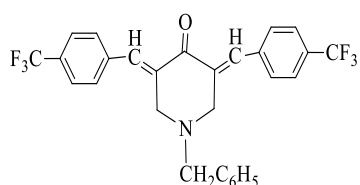
^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.у.): 54.22 ($\text{C}^{2,6}$); 136.75 ($\text{C}^{3,5}$); 187.27 (C^4); 61.51 (C^7); 122.50 - 125.25 ($\text{C}^{29,31}$); 125.48 ($\text{C}^{17,19,25,27}$); 127.55 (C^{11}); 128.51 ($\text{C}^{10,12}$), 129.10 ($\text{C}^{9,13}$), 130.32 ($\text{C}^{16,20,24,28}$), 135.02 - 135.16 ($\text{C}^{14,22}$); 138.43 ($\text{C}^{15,23}$) м.у.

^1H - ^1H COSY $\text{H}^{2\text{ax},6\text{ax}}$ - $\text{H}^{2\text{eq},6\text{eq}}$ (3.69, 3.80 - 3.80, 3.69), $\text{H}^{2\text{eq},6\text{eq}}$ - $\text{H}^{14,22}$ (3.80, 7.79 - 7.79, 3.80), $\text{H}^{16,0,24,28}$ - $\text{H}^{19,27,25,27}$ (7.04, 7.29 - 7.29, 7.04) м.у. ^1H - ^{13}C HMQC $\text{H}^{2\text{eq},6\text{eq}}$ - $\text{C}^{2,6}$ (3.81, 54.40), H^7 - C^7 (3.67, 61.51), $\text{H}^{17,19,25,27}$ - $\text{C}^{17,19,25,27}$ (7.61, 125.59), $\text{H}^{10,12}$ - $\text{C}^{10,12}$ (7.21, 129.16), $\text{H}^{16,20,24,28}$ - $\text{C}^{16,20,24,28}$ (7.38, 130.38), $\text{H}^{14,22}$ - $\text{C}^{14,22}$ (7.76, 135.16) м.у.

1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4-тің

(4.6) синтезі

Кляйзен-Шмидт реакциясы арқылы негіздік ортада 1-(*N*-бензил)пиперидон-4 және *n*-трифторметилбензальдегид қоспасынан 1-(*N*-



бензил)-3,5-ди(*n*-трифторметилбензилиден) пиперидон-4-он алынған.

Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған үш мойынды колбаға, 40 мл суда ерітілген 4 г NaOH және 40 мл этанол құйдық. Оның үстіне жаңа дайындалған 4 г (0,021 моль) 1-(*N*-бензил)пиперидон-4 және 7,4 г (0,042 моль) *n*-трифторметилбензальдегид қоспасының жарты бөлігін қосып араластырылады. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылады.

Реакциялық қоспаны бөлме температурасында (20–25 °C) жүргізіп, қоспаны үздіксіз 4 сағат араластырдық. Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырды. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және изопропанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 9,03 г (85,1 % теориялық шығыммен) балқу температурасы 139-140 °C, R_f - 0,95 (Al_2O_3 , элюент - бензол:диоксан = 7:1) сарғыш кристалды 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-трифторметил бензилиден)пиперидон-4 (4.6) қосылысы алынды.

Элементтік талдау ($\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}$), %: Есептелгені, %: C 67.06; H 4.22; F 22.73; N 2.79; Табылғаны, %: C 67.04; H 4.20; F 22.75; N 2.81;

ИҚ (KBr, ν , cm^{-1}): 1328 (C=C); 1011 (C-N); 1612 (C=O); 1070 (C-F).

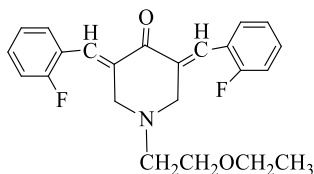
^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.у.): 3.69 ($\text{H}^{2\text{ax},6\text{ax}}$); 3.82 ($\text{H}^{2\text{eq},6\text{eq}}$); 7.40 ($\text{H}^{18,26,20,28}$) (4H); 7.41 ($\text{H}^{16,24}$) (2H); 7.19-7.25 ($\text{H}^{10,12}$) (3H); 7.61 (H^{17-25}) (2H); 7.79 ($\text{H}^{14a,22a}$) м.у.

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.у.): 54.18 ($\text{C}^{2,6}$); 136.94 ($\text{C}^{3,5}$); 187.40 (C^4); 61.47 (C^7); 122.59 - 125.30 ($\text{C}^{29,31}$); 125.58 ($\text{C}^{17,19,25,27}$); 127.68 (C^{11}); 128.53 ($\text{C}^{10,12}$), 129.04 ($\text{C}^{9,13}$), 130.36 ($\text{C}^{16,20,24,28}$), 135.02 - 135.17 ($\text{C}^{14,22}$); 138.57 ($\text{C}^{15,23}$) м.у. ^1H - ^1H COSY $\text{H}^{2\text{ax},6\text{ax}}$ - $\text{H}^{2\text{eq},6\text{eq}}$ (3.69, 3.80 - 3.80, 3.69), $\text{H}^{2\text{eq},6\text{eq}}$ - $\text{H}^{14,22}$ (3.80, 7.79 - 7.79, 3.80), $\text{H}^{16,0,24,28}$ - $\text{H}^{19,27,25,27}$ (7.04, 7.29 - 7.29, 7.04) м.у. ^1H - ^{13}C HMQC $\text{H}^{2\text{eq},6\text{eq}}$ - $\text{C}^{2,6}$ (3.84, 54.41), H^7 - C^7 (3.68, 61.52), $\text{H}^{17,19,25,27}$ - $\text{C}^{17,19,25,27}$ (7.60, 125.60), $\text{H}^{10,12}$ - $\text{C}^{10,12}$ (7.21, 129.16), $\text{H}^{16,20,24,28}$ - $\text{C}^{16,20,24,28}$ (7.39, 130.39), $\text{H}^{14,22}$ - $\text{C}^{14,22}$ (7.77, 135.17) м.у.

4.2 1-(2-этоксипиперидин-3,5-ди(о-, м-, п-фторбензилиден)пиперидин-4-он; 1-(2-этоксипиперидин-3,5-ди(о-, м-, п-фторбензилиден)пиперидин-4-ондардың синтезі

1-(2-этоксипиперидин-3,5-ди(о-фторбензилиден)пиперидин-4-он (4.7) синтезі

Кляйзен-Шмидт реакциясы арқылы негіздік ортада 1-(2-этоксипиперидин-4-он және о-фторбензальдегид қоспасынан 1-(2-этоксипиперидин-3,5-ди(о-фторбензилиден)пиперидин-4-он алынған.



Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 50 мл суда ерітілген 5,8 г NaOH және 50 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңадан дайындалған 5 г (0,029 моль) 1-(2-этоксипиперидин-4-он және 7,19 г (0,058 бензальдегид қоспасының жарты бөлігін қосып араластырылды. 15 минуттан соң қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылды. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында (20–25 °C) жүргізіп, қоспаны үздіксіз 4 сағат араластырдық. Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырды. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және изопропанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 5,57 г (60,7 % теориялық шығыммен), балқу температурасы 144-146 °C, R_f - 0,85 (Al_2O_3 ; элюент: бензол : диоксан = 7:1), сарғыш кристалды 1-(2-этоксипиперидин-3,5-ди(о-фторбензилиден)пиперидин-4-он (4.7) қосылысы алынды.

Элементтік талдау ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_2$), Есептелгені, %: C 71.98; H 5.99; F 9.91; N 3.65, Табылғаны, %: C 71.95; H 5.94; F 9.93; N 3.68;

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1405 (C=C); 1093 (C-N); 1601 (C=O); 1218 (C-F).

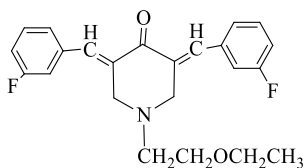
^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.у.): 1.05 (H^{11}); 2.75 (H^7), 3.33 (H^{10}); 3.49 (H^8); 3.91($\text{H}^{2\text{ax},6\text{ax}}$, $\text{H}^{2\text{eq},6\text{eq}}$); 7.70 ($\text{H}^{12\text{a},20\text{a}}$); 7.04-7.06 ($\text{H}^{16,24,18,22}$) (4H); 7.16-7.20 ($\text{H}^{14,16}$) (2H) м.у.

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.у.): 15.02 (C^{11}), 56.58 (C^7), 66.41 (C^{10}); 69.20 (C^8) 55.17-55.44 ($\text{C}^{2,6}$), 131.46 - 131.47 ($\text{C}^{3,5}$); 187.12 (C^4), 115.63 - 115.97 ($\text{C}^{15,17,23,25}$), 132.49 - 132.96 ($\text{C}^{14,18,22,26}$), 135.54 - 135.57 ($\text{C}^{12,20}$), 161.73 164.23 ($\text{C}^{16,24}$) м.у. ^1H - ^1H COSY H^{11} - H^{10} (1.02, 3.33 - 3.33, 1.02), H^7 - H^8 (2.73, 3.48 - 3.48, 2.73), $\text{H}^{2,6}$ - $\text{H}^{12\text{a},20\text{a}}$ (3.86, 7.74 - 7.74, 3.86), $\text{H}^{15,17,23,25}$ - $\text{H}^{15,17,23,25}$ (7.06, 7.36 и 7.36, 7.06) м.у. ^1H - ^{13}C HMQC H^{11} - C^{11} (1.03, 15.05), $\text{H}^{2,6}$ - $\text{C}^{2,6}$ (3.87, 55.51), H^7 - C^7 (2.73, 56.70), H^8 - C^8 (3.47, 69.39), $\text{H}^{15,17,23,25}$ - $\text{C}^{15,17,23,25}$ (7.06, 116.40), $\text{H}^{14,18,22,26}$ - $\text{C}^{14,16,22,26}$ (7.34, 133.06), $\text{H}^{12\text{a},20\text{a}}$ - $\text{C}^{12,20}$ (7.73, 135.83) м.у.

1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(м-фторбензилиден)пиперидин-4-он (4.8)

синтезі

Кляйзен-Шмидт реакциясы арқылы негіздік ортада 1-(2-этоксиэтил)пиперидон-4 және м-фторбензальдегид қоспасынан 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(м-фторбензилиден)пиперидин-4-он алынған.



Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 50 мл суда ерітілген 5,8 г NaOH және 50 мл этанол құйдық. Оның үстіне жаңадан дайындалған 5 г (0,029 моль) 1-(2-этоксиэтил)пиперидон-4 және 7,19 г (0,058 моль) бензальдегид қоспасының жарты бөлінін қосып араластырдық. 15 минуттан соң қоспаның қалған жартысын тамшылатып қостық. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында (20–25 °C) жүргізіп, қоспаны үздіксіз 4 сағат араластырылады. Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырылады. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және изопропанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 7,68 г (68,4 % теориялық шығыммен), балқу температурасы 69,9-71,6 °C, R_f - 0,64 (Al_2O_3 ; элюент: бензол : диоксан = 7 : 1), сары кристалды 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(м-фторбензилиден)пиперидон-4 (**4.8**) қоспасы алынады.

Элементтік талдау ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_2$), Есептелгені, %: C 71.98; H 5.99; F 9.91; N 3.65, Табылғаны, %: C 71.97; H 5.94; F 9.94; N 3.67;

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1492 (C=C); 1105 (C-N); 1616 (C=O); 1156 (C-F).

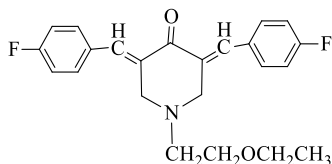
^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.у.): 1.03 (H^{11}), 2.74 (H^7), 3.32 (H^{10}), 3.49 (H^8) 3.90 ($\text{H}^{2\text{ax},6\text{ax}}$, $\text{H}^{2\text{eq},6\text{eq}}$); 7.72 ($\text{H}^{12\text{a},20\text{a}}$); 7.02-7.07 ($\text{H}^{16,24,18,22}$) (4H); 7.14-7.16 ($\text{H}^{14,16}$), (2H) м.у.

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.у.): 15.08 (C^{11}), 56.64 (C^7), 66.54 (C^8); 69.22 (C^{10}); 55.13 ($\text{C}^{2,6}$), 137.29 - 137.37 ($\text{C}^{3,5}$); 186.03 (C^4); 115.99 - 116.13 ($\text{C}^{16,24}$); 116.71 - 117.04 ($\text{C}^{18,22}$), 126.37-126.47 ($\text{C}^{14,26}$), 130.18 ($\text{C}^{15,25}$), 134.24 ($\text{C}^{12,20}$), 135.35 ($\text{C}^{13,21}$), 161.46 - 163.91 ($\text{C}^{17,23}$) м.у. ^1H - ^1H COSY H^{11} - H^{10} (1.02, 3.35 - 3.35, 1.02), H^7 - H^8 (2.74, 3.49 - 3.49, 2.74), $\text{H}^{2,6}$ - $\text{H}^{12\text{a},20\text{a}}$ (3.88, 7.69 - 7.69, 3.88), $\text{H}^{16,24}$ - $\text{H}^{15,25}$ (7.02, 7.33 - 7.33, 7.02) және $\text{H}^{14,26}$ - $\text{H}^{15,25}$ (7.13, 7.36 - 7.36, 7.13) м.у. ^1H - ^{13}C HMQC: H^{11} - C^{11} (1.04, 15.30), $\text{H}^{2,6}$ - $\text{C}^{2,6}$ (3.87, 55.11), H^7 - C^7 (2.73, 56.62), H^8 - C^8 (3.48, 69.14), $\text{H}^{16,24}$ - $\text{C}^{16,24}$ (7.02, 116.71), $\text{H}^{18,22}$ - $\text{C}^{18,22}$ (7.02, 117.02), $\text{H}^{14,26}$ - $\text{C}^{14,26}$ (7.13, 126.73), $\text{H}^{15,25}$ - $\text{C}^{15,25}$ (7.33, 130.48) және $\text{H}^{12\text{a},20\text{a}}$ - $\text{C}^{12,20}$ (7.68, 135.64) м.у.

1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(п-фторбензилиден)пиперидин-4-он (4.9)

синтезі

Кляйзен-Шмидт реакциясы арқылы негіздік ортада 1-(2-этоксиэтил)пиперидон-4 және п-фторбензальдегид қоспасынан **1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(п-фторбензилиден)пиперидин-4-он** алынған.



Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 55 мл суда ерітілген 5,8 г NaOH және 55 мл этанол құйдық. Оның үстіне жаңадан дайындалған 5 г (0,029 моль) 1-(2-этоксиэтил)пиперидон-4 және 7,19 г (0,058 моль) 3,5-ди(п-фтор)бензальдегид қоспасының жарты бөлігін қосып араластырдық. 15 минуттан соң қоспаның қалған жартысын тамшылатып қостық. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында (20–25 °C) жүргізіп, қоспаны үздіксіз 4 сағат араластырдық. Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырды. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және изопропанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 8 г (71,36 % теориялық шығыммен), балқу температурасы 135-138 °C, R_f - 0,91 (Al_2O_3 ; элюент: бензол : диоксан = 7 : 1) сары кристалды 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(п-фторбензилиден)пиперидон-4 (**4.9**) қосылысын алдық.

Элементтік талдау ($C_{23}H_{23}F_2NO_2$), Есептелгені, %: C 71.98; H 5.99; F 9.91; N 3.65; Табылғаны, %: C 71.97; H 5.95; F 9.94; N 3.67;

ИҚ (KBr, ν , cm^{-1}): 1444 (C=C); 1100 (C-N); 1613 (C=O); 1158 (C-F).

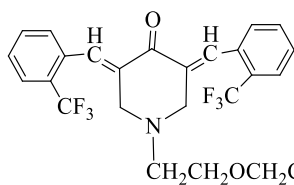
^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 1.04 (H^{11}); 2.75 (H^7), 3.34 (H^{10}); 3.50 (H^8); 3.88 ($H^{2ax,6ax}$, $H^{2eq,6eq}$); 7.74 ($H^{12a,20a}$) 7.06-7.10 ($H^{16,24,18,22}$) (4H); 7.34 ($H^{14,16}$) (2H) м.ү.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 15.14 (C^{11}), 56.62 (C^7), 66.51 (C^{10}) - 69.26 (C^8) 55.17 - 55.45 ($C^{2,6}$), 131.46 - 131.49 ($C^{3,5}$) - 187.12 (C^4), 115.63 - 115.97 ($C^{15,17,23,25}$), 132.49 - 132.96 ($C^{14,18,22,26}$), 135.54 - 135.57 ($C^{12,20}$), 161.73- 164.23 ($C^{16,24}$) м.ү. ^1H - ^1H COSY H^{11} - H^{10} (1.02, 3.33 - 3.33, 1.02), H^7 - H^8 (2.73, 3.48 - 3.48, 2.73), $H^{2,6}$ - $H^{12a,20a}$ (3.86, 7.74 - 7.74, 3.86), $H^{15,17,23,25}$ - $H^{15,17,23,25}$ (7.06, 7.36 - 7.36, 7.06) м.ү. ^1H - ^{13}C HMQC H^{11} - C^{11} (1.03, 15.05), $H^{2,6}$ - $C^{2,6}$ (3.87, 55.51), H^7 - C^7 (2.73, 56.70), H^8 - C^8 (3.47, 69.39), $H^{15,17,23,25}$ - $C^{15,17,23,25}$ (7.06, 116.40), $H^{14,18,22,26}$ - $C^{14,16,22,26}$ (7.34, 133.06), $H^{12a,20a}$ - $C^{12,20}$ (7.73, 135.83) м.ү.

1-(2-этоксиптил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-трифторметилбензилиден)пипери- дон -4-тің (4.10-4.11) синтезі

1-(2-этоксиптил)-3,5-ди(*o*-трифторметилбензилиден)пиперидин-4- он (4.10) синтезі

Кляйзен-Шмидт реакциясы арқылы негіздік ортада 1-(2-этоксиптил)пиперидон-4 және *o*-трифторметилбензальдегид қоспасынан **1-(2-этоксиптил)-3,5-ди(*o*-трифторметилбензилиден)-**



пиперидин-4-он алынған.

Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 55 мл суда ерітілген 5,8 г NaOH және 55 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңа дайындалған 5 г (0,029 моль) 1-(2-этоксиптил)пиперидон-4 және 10,09 г (0,058 моль) *o*-трифторметилбензальдегид қоспасының жарты бөлігін қосып араластырылады. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылады.

Реакциялық қоспаны бөлме температурасында (20–25 °C) жүргізіп, қоспаны үздіксіз 4 сағат араластырылады. Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырылады. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және изопропанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 13.76 г (97,3 %

теориялық шығыммен), балқу температурасы 136-140 °C, R_f - 0,66 (Al_2O_3 , элюент - бензол:диоксан=7 : 1); 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*o*-трифторметилбензилиден) пиперидон-4 (**4.10**) қосылысы алынады.

Элементтік талдау ($C_{28}H_{21}F_6NO$), %: Есептелгені, %: C 62.05; H 4.75; F 23.58; N 2.90; Табылғаны, %: C 62.03; H 4.73; F 23.60; N 2.92;

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1452 (C=C); 1060 (C-N); 1605 (C=O); 1155 (C-F).

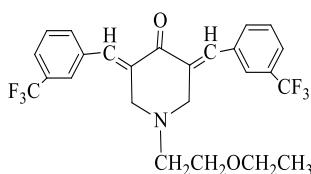
^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 1.10 (H^{11}); 2.93 (H^7), 3.22 (H^{10}); 3.36 (H^8); 3.16-3.49 ($H^{2ax,6ax}$; $H^{2eq,6eq}$); 7.44 ($H^{12a,20a}$) 7.42-7.78 ($H^{16,24,18,22}$) (4H); 7.56 ($H^{14,16}$) (2H) м.ү.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 54.86 ($C^{2,6}$), 139.02($C^{3,5}$); 185.39 (C^4); 55.89 (C^7), 65.61 (C^8), 124.78 ($C^{27,29}$), 14.62 (C^{11}), 66.6 (C^{10}), 125.09 ($C^{14,22}$) м.ү. 133.54 ($C^{13,21}$), 125.9 ($C^{15,23}$) м.ү. ^1H - ^{13}C COSY $H^{2ax,6ax}$ - $H^{2eq,6eq}$ (3.69, 3.80 - 3.80, 3.69), $H^{2eq,6eq}$ - $H^{14,22}$ (3.80, 7.79 - 7.79, 3.80), $H^{16,0,24,28}$ - $H^{19,27,25,27}$ (7.04, 7.29 - 7.29, 7.04) м.ү. ^1H - ^{13}C HMQC $H^{2eq,6eq}$ - $C^{2,6}$ (3.84, 54.41), H^7 - C^7 (3.68, 61.52), $H^{17,19,25,27}$ - $C^{17,19,25,27}$ (7.60, 125.60), $H^{10,12}$ - $C^{10,12}$ (7.21, 129.16), $H^{16,20,24,28}$ - $C^{16,20,24,28}$ (7.39, 130.39), $H^{14,22}$ - $C^{14,22}$ (7.77, 135.17) м.ү.

1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*м*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 (4.11) синтезі

Кляйзен-Шмидт реакциясы арқылы негіздік ортада 1-(2-этоксиэтил)пиперидон-4 және *м*-трифторметилбензальдегид қоспасынан 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*м*-трифторметилбензилиден) пиперидин-4-он алынған.

1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*м*-трифторметилбензилиден) пиперидин-4-он алынған.



Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 55 мл суда ерітілген 5,8 г NaOH және 55 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңа дайындалған 5 г (0,029 моль) 1-(2-этоксиэтил)пиперидон-4-он және 10,09 г (0,058 моль) *м*-трифторметилбензальдегид қоспасының жарты бөлігін қосып араластырдық. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылады.

Реакциялық қоспаны бөлме температурасында (20–25 °C) жүргізіп, қоспаны үздіксіз 4 сағат араластырдық. Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырылады. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және изопропанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 12,2 г (86,3 %

теориялық шығыммен), балқу температурасы 136-140 °C, R_f - 0,75 (Al_2O_3 , элюент - бензол:диоксан = 7 : 1), сары кристалды 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(м-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 (**4.11**) қосылысы алынды.

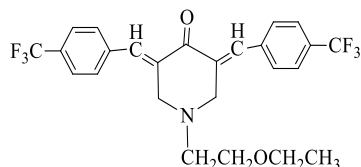
Элементтік талдау ($C_{25}H_{23}F_6NO_2$), %: Есептелгені, %: C 62.05; H 4.75; F 23.58; N 2.90; Табылғаны, %: C 62.03; H 4.73; F 23.61; N 2.93;

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1463 (C=C); 1087 (C-N); 1613 (C=O); 1169 (C-F).

^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 1.10 (H^{11}); 2.93 (H^7), 3.22 (H^{10}); 3.36 (H^8); 3.16-3.49 ($H^{2ax,6ax}$, $H^{2eq,6eq}$); 7.46 ($H^{12a,20a}$) 7.43 ($H^{16,24,18,22}$) (4H); 7.51 ($H^{14,16}$) (2H) м.ү. ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 54.76 ($C^{2,6}$), 139.02 ($C^{3,5}$); 185.39 (C^4); 55.52 (C^7), 124.78 ($C^{27,29}$), 14.58 (C^{11}), 65.65 (C^8), 66.1 (C^{10}), 125.09 ($C^{14,22}$) м.ү. 134.10 ($C^{13,21}$), 125.12 ($C^{15,23}$) м.ү. ^1H - ^1H COSY $H^{2ax,6ax}$ - $H^{2eq,6eq}$ (3.69, 3.80 - 3.80, 3.69), $H^{2eq,6eq}$ - $H^{14,22}$ (3.80, 7.79 - 7.79, 3.80), $H^{16,0,24,28}$ - $H^{19,27,25,27}$ (7.04, 7.29 - 7.29, 7.04) м.ү. ^1H - ^{13}C HMQC $H^{2eq,6eq}$ - $C^{2,6}$ (3.84, 54.41), H^7 - C^7 (3.68, 61.52), $H^{17,19,25,27}$ - $C^{17,19,25,27}$ (7.60, 125.60), $H^{10,12}$ - $C^{10,12}$ (7.21, 129.16), $H^{16,20,24,28}$ - $C^{16,20,24,28}$ (7.39, 130.39), $H^{14,22}$ - $C^{14,22}$ (7.77, 135.17) м.ү.

1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(п-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 (4.12) синтезі

Кляйзен-Шмидт реакциясы арқылы негіздік ортада 1-(2-этоксиэтил)пиперидон-4 және м-трифторметилбензальдегид қоспасынан 1-(2-



этоксиэтил)-3,5-ди(п-трифторметилбензилиден) пиперидин-4-он алынған.

Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 55 мл суда ерітілген 5,8 г NaOH және 55 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңа дайындалған 5 г (0,029 моль) 1-(2-этоксиэтил)пиперидон-4 және 10,09 г (0,058 моль) -трифторметилбензальдегид қоспасының жарты бөлігін құйып араластырылады. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылады.

Реакциялық қоспаны бөлме температурасында (20–25 °C) жүргізіп, қоспаны үздіксіз 4 сағат араластырылады. Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырылады. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және изопропанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 13,1 г (92,7%

теориялық шығыммен), балқу температурасы 137-139 °C, R_f - 0,92 (Al_2O_3 , элюент - бензол:диоксан = 7:1), сары кристалды 1-(2-этоксипиперидин-4-ил)-3,5-ди(*o*-фторбензилден)пиперидин-4-он (4.12) қосылысы алынады.

Элементтік талдау ($C_{25}H_{23}F_6NO_2$), %: Есептелгені, %: C 62.11; H 4.80; F 23.58; N 2.90; Табылғаны, %: C 62.10; H 4.79; F 23.59; N 2.91;

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1616 (C=O); 1325 (C=C); 1067 (C-N); 1165 (C-F). ^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 1.10 (H¹¹); 2.93 (H⁷), 3.22 (H¹⁰); 3.36 (H⁸); 3.16-3.49 (H^{2ax,6ax}; H^{2eq,6eq}); 7.40 (H^{12a,20a}) 7.72 (H^{16,24,18,22}) (4H); 7.68 (H^{14,16}) (2H) м.ү.

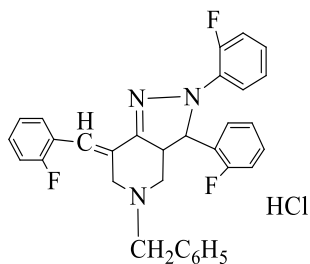
^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 54.81 (C^{2,6}), 139.7 (C^{3,5}); 185.41 (C⁴); 62.42 (C⁷), 123.55 - 125.26 (C^{29,31}), 125.59 (C^{17,19,25,27}), 127.69 (C¹¹), 128.54 (C^{10,12}), 129.05 (C^{9,13}), 130.37 (C^{16,20,24,28}), 134.03 -136.18 (C^{14,22}), 137.58 (C^{15,23}) м.ү. ^1H - ^1H COSY H^{2ax,6ax}-H^{2eq,6eq} (3.69, 3.80 - 3.80, 3.69), H^{2eq,6eq}-H^{14,22} (3.80, 7.79 - 7.79, 3.80), H^{16,0,24,28}-H^{19,27,25,27} (7.04, 7.29 - 7.29, 7.04) м.ү. ^1H - ^{13}C HMQC H^{2eq,6eq}-C^{2,6} (3.84, 54.41), H⁷-C⁷ (3.68, 61.52), H^{17,19,25,27}-C^{17,19,25,27} (7.60, 125.60), H^{10,12}-C^{10,12} (7.21, 129.16), H^{16,20,24,28}-C^{16,20,24,28} (7.39, 130.39), H^{14,22}-C^{14,22} (7.77, 135.17) м.ү.

4.3 Пиразолиндердің синтезі

5-бензил-7-(*o*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридиннің синтезі (4.13)

Синтезделген 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылы-

сының реакцияға түсу қабілетін анықтау үшін Кижнер-Вольф реакциясы арқылы оны (*o*-фтор) орынбасқан фторфенилгидразин гидрохлоридімен әрекеттесу реакциялары зерттелді.



Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері

тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 17,5 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңадан дайындалған 1,25 г (0,003 моль) 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 0,5 г (0,003 моль) *o*-фторфенилгидразин гидрохлорид ($C_6H_7FN_2 \cdot HCl$) қоспасының жарты ерітіндісін құйылады. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосалады.

Реакциялық қоспаны (70 °C) температурасында 4-6 сағат бойы үздіксіз араластырдық.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырды. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және метанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 0,96 г (60,7 % теориялық шығыммен) балқу температурасы 145-146°C. R_f - 0,89 (Al_2O_3 , элюент - гексан:диэтиловый эфир-1:3); сарғыш қызыл кристал 5-бензил-7-(*o*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пирозоло[4,3-с]пиридин (**4.13**) қосылысы алынады.

Элементтік талдау ($C_{32}H_{26}F_3N_3$), Есептелгені, %: С 75.3; Н 5.10; F 11.19; N 8,25; Табылғаны, %:С 75.6; Н 5.15; F 11.21; N 8.27;

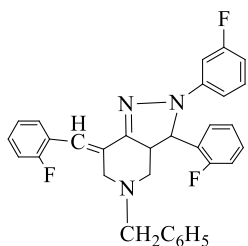
ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1532 (C=C); 1050 (C-N); 1655 (C=N); 1149 (C-F);

^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 2.49-2.53 - 3.15-3.18 (H^{2ax} , H^{2eq}) 3.15-3.18 (H^{9ax}); 3.96-3.99 (H^{9eq}); 3.31-3.35 (H^3), 4.70-4.74 (H^4); 3.61-3.69 (H^{10}); 6.95-7.02 ($H^{32,34,21,19,25,28,13,15,14}$); 7.17-7.34 ($H^{31,35,18,22,12,16,26,27}$), (H^{29});

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 55.75-57.89 ($C^{2,9}$), 47.50 (C^2), 65.50 (C^4); 61.89 (C^{10}) 115.27, 115.48, 115.71, 115.92, 116.66, 116.87, 121.83, 124.07, 124.80, 125.72, 127.45, 127.62, 128.43, 128.70, 128.96, 131.25, 132.16, 135.09, 137.49. ^1H - ^1H COSY H^{2ax} - H^{2eq} (2.50, 3.17 - 3.17, 2.50), H^{2ax} - H^3 (2.50, 3.30 - 3.30, 2.50), H^{2eq} - H^3 (3.17, 3.31 - 3.31, 3.17), H^{9ax} - H^{9eq} (3.15, 3.96 - 3.96, 3.15), H^3 - H^4 (3.33, 4.71 - 4.71, 3.33), $H^{32,34,21,19}$ - $H^{31,35,18,22}$ м.ү. ^1H - ^{13}C HMQC H^{2ax} - C^2 (2.50, 55.12), H^{2eq} - C^2 (3.14, 55.09), H^{9ax} - C^9 (3.15, 54.09), H^3 - C^3 (3.31, 54.21), H^{10} - C^{10} (3.64, 62.26), H^{9eq} - C^9 (3.99, 54.06), H^4 - C^4 (4.67, 73.73; 4.73, 73.59) м.ү.

5-бензил-7-(*o*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пирозоло[4,3-с] пиридиннің синтезі (4.14)

Синтезделген 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының реакцияға түсу қабілетін анықтау үшін Кижнер-Вольф реакциясы арқылы оны (*o*-фтор) орынбасқан фторфенилгидразин гидрохлоридімен әрекеттесу реакциялары зерттелді.



Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 17,5 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңа дайындалған 1,25 г (0,003 моль) 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон -4 және 0,5 г (0,003 моль)

м-фторфенилгидразин гидрохлорид ($C_6H_7FN_2 \cdot HCl$) қоспасының жарты ерітіндісі құйылады. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылады.

Реакциялық қоспаны ($70^\circ C$) температурасында 4-6 сағат бойы үздіксіз араластырылады.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырды. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және метанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 2,75 г (65,3 % теориялық шығыммен) балку температурасы $156-158^\circ C$, R_f - 0,65 (Al_2O_3 (Al_2O_3 , элюент - гексан:диэтиловый эфир - 1:3), 5-бензил-7-(*o*-фторбензилиден)-2,3-бис(*m*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пирозоло[4,3-*c*] пиридин (**4.14**) қосылысы алынады.

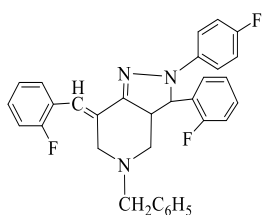
Элементтік талдау ($C_{32}H_{26}F_3N_3$), Есептелгені, %: C 75.3; H 5.10; F 11.19; N 8,25; Табылғаны, %: C 75.8; H 5.11; F 11.21; N 8.27;

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1507 (C=C); 1075 (C-N); 1645 (C=N); 1130 (C-F);

^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 2.47-2.52 - 3.13-3.17 (H^{2ax} , H^{2eq}); 3.14-3.17 (H^{9ax}); 3.95-3.98 (H^{9eq}); 3.30-3.34 (H^3); 4.69-4.73 (H^4); 3.60-3.68 (H^{10}); 6.94-7.01 ($H^{32,34,21,19,25,28,13,15,14}$); 7.16-7.33 ($H^{31,35,18,22,12,16,26,27}$), (H^{29});

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 54.05 ($C^{3,9}$), 55.07 (C^2), 73.30 (C^4); 61.84 (C^{10}) 113.27, 113.48, 115.71, 115.92, 116.66, 116.87, 121.83, 124.07, 124.80, 125.72, 127.45, 127.62, 128.43, 128.70, 128.96, 131.25, 132.16, 135.09, 137.49, 153.18, 154.52, 156.99, 160.85, 161.25, 163.32 м.ү. ^1H - ^1H COSY H^{2ax} - H^{2eq} (2.50, 3.17 - 3.17, 2.50), H^{2ax} - H^3 (2.50, 3.30 - 3.30, 2.50), H^{2eq} - H^3 (3.17, 3.31 - 3.31, 3.17), H^{9ax} - H^{9eq} (3.15, 3.96 - 3.96, 3.15), H^3 - H^4 (3.33, 4.71 - 4.71, 3.33), $H^{32,34,21,19}$ - $H^{31,35,18,22}$ м.ү. ^1H - ^{13}C HMQC H^{2ax} - C^2 (2.50, 55.12), H^{2eq} - C^2 (3.14, 55.09), H^{9ax} - C^9 (3.15, 54.09), H^3 - C^3 (3.31, 54.21), H^{10} - C^{10} (3.64, 62.26), H^{9eq} - C^9 (3.99, 54.06), H^4 - C^4 (4.67, 73.73; 4.73, 73.59) м.ү.

5-бензил-7-(*o*-фторбензилиден)-2,3-бис(*m*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пирозоло[4,3-*c*] пиридиннің синтезі (4.15)



Синтезделген 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының реакцияға түсу қабілетін анықтау үшін Кижнер-Вольф реакциясы арқылы оны (*m*-фтор) орынбасқан фторфенилгидразин гидрохлоридімен әрекеттесу реакциялары зерттелді.

Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 17,5 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңа дайындалған 1,25 г (0,003 моль) 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 0,5 г (0,003 моль) *p*-фторфенилгидразин гидрохлорид ($C_6H_7FN_2 \cdot HCl$) қоспасының жарты ерітіндісі құйылды. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылды.

Реакциялық қоспаны (70 °C) температурасында 4-6 сағат бойы үздіксіз араластырылады.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырылады. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және метанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 8,75 г (78,5 % теориялық шығыммен) балқу температурасы 149-152 °C, R_f -0,72 (Al_2O_3 , элюент - гексан:диэтиловый эфир- 1:3); 5-бензил-7-(*o*-фторбензилиден)-2,3-бис(*m*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пирозоло [4,3-*c*] пиридин (**4.15**) қосылысы алынады.

Элементтік талдау ($C_{32}H_{26}F_3N_3$), Есептелгені, %: C 75. 3; H 5.10; F 11.19; N 8.25; Табылғаны, %: C 75.6; H 5.16; F 11.21; N 8.27;

ІҚ (KBr, ν , cm^{-1}): 1513(C=C); 1068 (C-N); 1650 (C=N); 1145 (C-F);

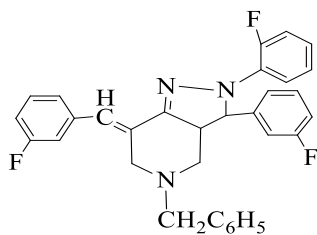
^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 2.45-2.50- 3.11-3.15 (H-2_{ax} - H-2_{eq}); 3.12-3.15 (H-9_{ax}); 3.93-3.96 (H^{9eq}); 3.28-3.32 (H³); 4.67-4.71 (H⁴); 3.58-3.66 (H¹⁰); 6.92-7.00 (H^{32,34,21,19,25,28,13,15,14}); 7.14-7.31 (H^{31,35,18,22,12,16,26,27}), (H²⁹);

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 54.07 (C^{3,9}), 55.09 (C²), 73.32 (C⁴); 61.86 (C¹⁰) 113.29, 113.45, 15.69, 115.90, 116.64, 116.85, 121.81, 124.07, 124.85, 125.73, 126.47, 126.62, 127.43, 127.70, 128.96, 130.25, 131.16, 134.09, 136.49, 153.20, 154.50, 156.97, 160.83, 162.25 - 162.32 м.ү. ^1H - ^1H COSY H^{2ax}-H^{2eq} (2.50, 3.17 - 3.17, 2.50), H^{2ax}-H³ (2.50, 3.30 - 3.30, 2.50), H^{2eq}-H³ (3.17, 3.31 - 3.31, 3.17), H^{9ax}- H^{9eq} (3.15, 3.96 - 3.96, 3.15), H³-H⁴ (3.33, 4.71 - 4.71, 3.33), H^{32,34,21,19}- H^{31,35,18,22} м.ү. ^1H - ^{13}C HMQC H^{2ax}-C² (2.50, 55.12), H^{2eq}-C² (3.14, 55.09), H^{9ax}-C⁹ (3.15, 54.09), H³-C³ (3.31, 54.21), H¹⁰-C¹⁰ (3.64, 62.26), H^{9eq}-C⁹ (3.99, 54.06), H⁴-C⁴ (4.67, 73.73; 4.73, 73.59) м.ү.

5-Бензил-7-(*m*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пирозоло[4,3-*c*]пиридиннің синтезі (4.16)

Синтезделген 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*m*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының реакцияға түсу қабілетін анықтау үшін Кижнер-Вольф реакциясы

арқылы оны (*o*-фтор) орынбасқан фторфенилгидразин гидрохлоридімен әрекеттесу реакциялары зерттелді.



Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоназытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 30 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңа дайындалған 2,5 г (0,006 моль) 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*m*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 1 г (0,006 моль) *o*-фторфенилгидразин гидрохлорид ($C_6H_7FN_2 \cdot HCl$) қоспасының жарты бөлігін құйып араластырылады. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылады.

Реакциялық қоспаны (70 °C) температурасында 4-6 сағат бойы үздіксіз араластырылады.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырды. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және метанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 2,99 г (94,3 % теориялық шығыммен), балку температурасы 148-151 °C, R_f - 0,92 (Al_2O_3 , элюент - гексан:диэтиловый эфир-1:3); 5-бензил-7-(*m*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро 2Н-пирозоло [4,3-с]пиридин (**4.16**) қосылысы алынады.

Элементтік талдау ($C_{32}H_{26}F_3N_3$), Есептелгені, %: C 75.3; H 5.10; F 11.19; N 8.25; Табылғаны, %: C 75.4; H 5.12; F 11.20; N 8.26

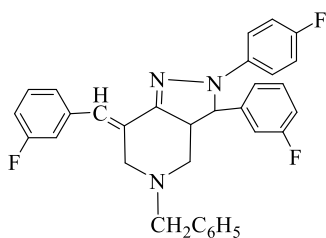
ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1610 (C=C); 1084 (C-N); 1667 (C=N); 1149 (C-F);

^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 2.49-2.53 - 3.15-3.18 (H^{2ax} , H^{2eq}) 3.15-3.18 (H^{9ax}); 3.96-3.99 (H^{9eq}); 3.31-3.35 (H^3), 4.70-4.74 (H^4); 3.61-3.69 (H^{10}); 6.95-7.02 ($H^{32,34,21,19,25,28,13,15,14}$); 7.17-7.34 ($H^{31,35,18,22,12,16,26,27}$), (H^{-29});

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 55.73- 57.88 ($C^{2,9}$), 61.80 (C^3), 65.55 (C^4); 60.24 (C^{10}) 115.27, 115.48, 115.71, 115.92, 116.66, 116.87, 121.83, 124.07, 124.80, 125.72, 127.45, 127.62, 128.43, 128.70, 128.96, 131.25, 132.16, 135.09, 137.49, 153.18, 154.52, 156.99, 160.85, 161.25 - 163.32 м.ү. ^1H - ^1H COSY H^{2ax} - H^{2eq} (2.50, 3.17 - 3.17, 2.50), H^{2ax} - H^3 (2.50, 3.30 - 3.30, 2.50), H^{2eq} - H^3 (3.17, 3.31 - 3.31, 3.17), H^{9ax} - H^{9eq} (3.15, 3.96 - 3.96, 3.15), H^3 - H^4 (3.33, 4.71 , 4.71, 3.33), $H^{32,34,21,19}$ - $H^{31,35,18,22}$ м.ү.

^1H - ^{13}C HMQC H^{2ax} - C^2 (2.50, 55.12), H^{2eq} - C^2 (3.14, 55.09), H^{9ax} - C^9 (3.15, 54.09), H^3 - C^3 (3.31, 54.21), H^{10} - C^{10} (3.64, 62.26), H^{9eq} - C^9 (3.99, 54.06), H^4 - C^4 (4.67, 73.73; 4.73, 73.59) м.ү.

5-Бензил-7-(*м*-фторбензилиден)-2,3-бис(*п*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-



гексагидро-2H-пирозоло[4,3-с]пиридиннің синтезі (4.18)

Синтезделген 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*м*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының реакцияға түсу қабілетін анықтау үшін Кижнер-Вольф реакциясы арқылы оны (*п*-фтор) орынбасқан фторфенилгидразин гидрохлоридімен әрекеттесу реакциялары зерттелді.

Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған үш мойынды колбаға 30 мл этанол құйады. Оның үстіне жаңа дайындалған 2,5 г (0,006 моль) 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*м*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 1 г (0,006 моль) *п*-фторфенилгидразин гидрохлорид ($C_6H_7FN_2 \cdot HCl$) қоспасының жарты бөлігін құйдық. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылады.

Реакциялық қоспаны (70 °C) температурасында 4-6 сағат бойы үздіксіз араластырады.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырды. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және метанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 2,77 г (87,3 % теориялық шығыммен), балку температурасы 173-175 °C, R_f - 0,75 (Al_2O_3 , элюент - гексан:диэтиловый эфир-1:2); қызғылт сары кристалды 5-бензил-7-(*м*-фторбензилиден)-2,3-бис(*п*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пирозоло[4,3-с]пиридин (4.18) қосылысы алынады.

Элементтік талдау ($C_{32}H_{26}F_3N_3$), Есептелгені, %: C 75.3; H 5.10; F 11.19; N 8.25; Табылғаны, %: C 75.4; H 5.14; F 11.20; N 8.26.

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1506 (C=C); 1076 (C-N); 1667 (C=N); 1043 (C-F);

^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 2.49-2.53 - 3.15-3.18 (H^{2ax} , H^{2eq}) 3.15-3.18 (H^{9ax}); 3.96-3.99 (H^{9eq}); 3.31-3.35 (H^3), 4.70-4.74 (H^4); 3.61-3.69 (H^{10}); 6.95-7.02 ($H^{32,34,21,19,25,28,13,15,14}$); 7.17-7.34 ($H^{31,35,18,22,12,16,26,27}$), (H^{29});.

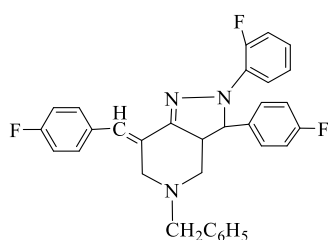
^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 54.09 ($C^{3,9}$), 55.12 (C^2), 73.34 (C^4); 61.89 (C^{10}) 115.27, 115.48, 115.71, 115.92, 116.66, 116.87, 121.83, 124.07, 124.80, 125.72, 127.45, 127.62, 128.43, 128.70, 128.96, 131.25, 132.16, 135.09, 137.49, 153.18, 154.52, 156.99, 160.85, 161.25 - 163.32 м.ү. ^1H - ^1H COSY H^{2ax} - H^{2eq} (2.50, 3.17 - 3.17,

2.50), H^{2ax} - H^3 (2.50, 3.30 - 3.30, 2.50), H^{2eq} - H^3 (3.17, 3.31 - 3.31, 3.17), H^{9ax} - H^{9eq} (3.15, 3.96 - 3.96, 3.15), H^3 - H^4 (3.33, 4.71 - 4.71, 3.33), $H^{32,34,21,19}$ - $H^{31,35,18,22}$ м.ү.

^1H - ^{13}C НМҚС H^{2ax} - C^2 (2.50, 55.12), H^{2eq} - C^2 (3.14, 55.09), H^{9ax} - C^9 (3.15, 54.09), H^3 - C^3 (3.31, 54.21), H^{10} - C^{10} (3.64, 62.26), H^{9eq} - C^9 (3.99, 54.06), H^4 - C^4 (4.67, 73.73; 4.73, 73.59) м.ү.

5-бензил-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пирозоло[4,3-с] пиридиннің синтезі (4.19)

Синтезделген 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылы-



сының реакцияға түсу қабілетін анықтау үшін Кижнер-Вольф реакциясы арқылы оны (*o*-фтор) орынбасқан фторфенилгидразин гидрохлоридімен әрекеттесу реакциялары зерттелді.

Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 17,5 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңа дайындалған 1,25г (0,003 моль) 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 0,5 г (0,003 моль) *o*-фторфенилгидрозин гидрохлорид ($C_6H_7FN_2 \cdot HCl$) ерітіндісін қосады. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып енгізеді.

Реакциялық қоспаны (70 °C) температурасында 4-6 сағат бойы үздіксіз араластырылады.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырылады. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және метанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 9,14 г (91,8 % теориялық шығыммен), балқу температурасы 143-146 °C, R_f -0,75 (Al_2O_3 , элюент - гексан:диэтиловый эфир- 1 : 3); қызғылт сары кристалды 5-бензил-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пирозоло[4,3-с] пиридин (**4.19**) қосылысы алынады.

Элементтік талдау ($C_{32}H_{26}F_3N_3$), Есептелгені, %: C 75.3; H 5.10; F 11.19; N 8.25; Табылғаны, %: C 75.3; H 5.12; F 11.23; N 8.28;

ИҚ (KBr, ν , cm^{-1}): 1504 (C=C); 1029 (C-N); 1642 (C=N); 1229 (C-F);

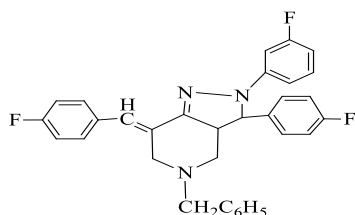
^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.у.): 2.49-2.53 - 3.15-3.18 ($\text{H}^{2\text{ax}}$, $\text{H}^{2\text{eq}}$) 3.15-3.18 ($\text{H}^{9\text{ax}}$); 3.96-3.99 ($\text{H}^{9\text{eq}}$); 3.31-3.35 (H^3), 4.70-4.74 (H^4); 3.61-3.69 (H^{10}); 6.95-7.02 ($\text{H}^{32,34,21,19,25,28,13,15,14}$); 7.17-7.34 ($\text{H}^{31,35,18,22,12,16,26,27}$), (H^{29});

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.у.): 55.12-55.73 ($\text{C}^{2,9}$), 55.12 (C^2), 73.34 (C^4); 61.89 (C^{10}) 115.27, 115.48, 115.71, 115.92, 116.66, 116.87, 121.83, 124.07, 124.80, 125.72, 127.45, 127.62, 128.43, 128.70, 128.96, 131.25, 132.16, 135.09, 137.49. ^1H - ^1H COSY $\text{H}^{2\text{ax}}$ - $\text{H}^{2\text{eq}}$ (2.50, 3.17 - 3.17, 2.50), $\text{H}^{2\text{ax}}$ - H^3 (2.50, 3.30 - 3.30, 2.50), $\text{H}^{2\text{eq}}$ - H^3 (3.17, 3.31 и 3.31, 3.17), $\text{H}^{9\text{ax}}$ - $\text{H}^{9\text{eq}}$ (3.15, 3.96 - 3.96, 3.15), H^3 - H^4 (3.33, 4.71 - 4.71, 3.33), $\text{H}^{32,34,21,19}$ - $\text{H}^{31,35,18,22}$ м.у.

^1H - ^{13}C HMQC $\text{H}^{2\text{ax}}$ - C^2 (2.50, 55.12), $\text{H}^{2\text{eq}}$ - C^2 (3.14, 55.09), $\text{H}^{9\text{ax}}$ - C^9 (3.15, 54.09), H^3 - C^3 (3.31, 54.21), H^{10} - C^{10} (3.64, 62.26), $\text{H}^{9\text{eq}}$ - C^9 (3.99, 54.06), H^4 - C^4 (4.67, 73.73; 4.73, 73.59) м.у.

5-бензил-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-бис(*m*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пирозоло[4,3-с] пиридиннің синтезі (4.20)

Синтезделген 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылы-



сының реакцияға түсу қабілетін анықтау үшін Кижнер-Вольф реакциясы арқылы оны (*m*-фтор) орынбасқан фторфенилгидразин гидрохлоридімен әрекеттесу реакциялары зерттелді.

Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 17,5 мл этанол құйады. Оның үстіне жаңа дайындалған 1,25 г (0,003 моль) 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 0,5 г (0,003 моль) фторфенилгидрозин гидрохлорид ($\text{C}_6\text{H}_7\text{FN}_2 \cdot \text{HCl}$) қоспасының жарты бөлігін қосып араластырдық. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылады.

Реакциялық қоспаны (70 °C) температурасында 4-6 сағат бойы үздіксіз араластырылады.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырды. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және метанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 0,97 г (61,3 % теориялық шығыммен), балку температурасы 168-169 °C, R_f - 0,65 (Al_2O_3 , элюент - гексан:диэтиловый эфир-

1:2), қызғылт сары кристалды 5-бензил-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-бис(*m*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пирозоло[4,3-с]пиридин (**4.20**) қосылысы алынады.

Элементтік талдау (C₃₂H₂₆F₃N₃), Есептелгені, %: С 75.3; Н 5.10; F 11.19; N 8.25; Табылғаны, %: С 75.8; Н 5.14; F 11.20; N 8.26;

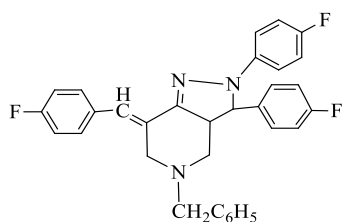
ИК (KBr, ν , cm⁻¹): 1500 (C=C); 1091 (C-N); 1629 (C=N); 1155 (C-F);

¹H ЯМР (CDCl₃, δ , м.ү.): 2.49-2.53 - 3.15-3.18 (H^{2ax}, H^{2eq}) 3.15-3.18 (H^{9ax}); 3.96-3.99 (H^{9eq}); 3.31-3.35 (H³), 4.70-4.74 (H⁴); 3.61-3.69 (H¹⁰); 6.95-7.02 (H^{32,34,21,19,25,28,13,15,14}); 7.17-7.34 (H^{31,35,18,22,12,16,26,27}), (H²⁹);

¹³C ЯМР (CDCl₃, δ , м.ү.): 54.09 (C^{3,9}), 55.12 (C²), 73.34 (C⁴); 61.89 (C¹⁰) 115.27, 115.48, 115.71, 115.92, 116.66, 116.87, 121.83, 124.07, 124.80, 125.72, 127.45, 127.62, 128.43, 128.70, 128.96, 131.25, 132.16, 135.09, 137.49, 153.18, 154.52, 156.99, 160.85, 161.25 - 163.32 м.ү. ¹H-¹H COSY H^{2ax}-H^{2eq} (2.50, 3.17 - 3.17, 2.50), H^{2ax}-H³ (2.50, 3.30 - 3.30, 2.50), H^{2eq}-H³ (3.17, 3.31 - 3.31, 3.17), H^{9ax}-H^{9eq} (3.15, 3.96 - 3.96, 3.15), H³-H⁴ (3.33, 4.71 - 4.71, 3.33), H^{32,34,21,19}-H^{31,35,18,22} м.ү. ¹H-¹³C HMQC H^{2ax}-C² (2.50, 55.12), H^{2eq}-C² (3.14, 55.09), H^{9ax}-C⁹ (3.15, 54.09), H³-C³ (3.31, 54.21), H¹⁰-C¹⁰ (3.64, 62.26), H^{9eq}-C⁹ (3.99, 54.06), H⁴-C⁴ (4.67, 73.73; 4.73, 73.59) м.ү.

5-бензил-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-бис(*n*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пирозоло[4,3-с] пиридиннің синтезі (4.21)

Синтезделген 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылы-



сының реакцияға түсу қабілетін анықтау үшін Кижнер-Вольф реакциясы арқылы оны (*n*-фтор) орынбасқан фторфенилгидразин гидрохлоридімен әрекеттесу реакциялары зерттелді.

Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған үш мойынды колбаға 35мл этанол құйады. Оның үстіне жаңа дайындалған 3 г (0,007 моль) 1-(*N*-бензил)3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 1,2 г (0,007 моль) фторфенилгидразин гидрохлорид (C₆H₇FN₂*HCl) қоспасының жарты бөлігін қосып араластырдық. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қостық.

Реакциялық қоспаны (70 °C) температурасында 4-6 сағат бойы үздіксіз араластырылады.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырды. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және метанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 3,7 г (97,1 % теориялық шығыммен) балку температурасы 178-180 °С, R_f -0,92 (Al_2O_3 , элюент - гексан:диэтиловый эфир- 1 : 2), қызғылт сары кристалды 5-бензил-7-(*o*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пирозоло [4,3-с]пиридин (**4.21**) қосылысы алынады.

Элементтік талдау ($C_{32}H_{26}F_3N_3$), Есептелгені, %: С 75.3; Н 5.10; F 11.19; N 8.25; Табылғаны, %: С 75.9; Н 5.11; F 11.23; N 8.28;

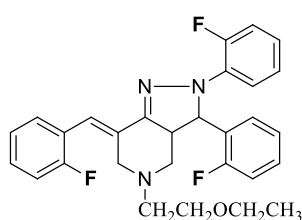
ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1505 (C=C); 1045 (C-N); 1630 (C=N); 1225 (C-F);

^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 2.47-2.53 - 3.13-3.18 (H^{2ax} , H^{2eq}) 3.13-3.16 (H^{9ax}); 3.95-3.98 (H^{9eq}); 3.30-3.34 (H^3), 4.69-4.73 (H^4); 3.60-3.68 (H^{10}); 6.94-7.01 ($H^{32,34,21,19,25,28,13,15,14}$); 7.16-7.33 ($H^{31,35,18,22,12,16,26,27}$), (H^{29});

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 55.09 ($C^{3,9}$), 54.16 (C^3), 72.29 (C^4); 166 (C^7); 144,42 (C^8) 115.27, 115.48, 115.71, 115.92, 116.66, 116.87, 121.83, 124.07, 124.80, 125.72, 127.45, 127.62, 128.43, 128.70, 128.96, 131.25, 132.16, 135.09, 137.49, 153.18, 154.52, 156.99, 160.85, 161.25 - 163.32 м.ү. ^1H - ^1H COSY H^{2ax} - H^{2eq} (2.50, 3.17 - 3.17, 2.50), H^{2ax} - H^3 (2.50, 3.30 - 3.30, 2.50), H^{2eq} - H^3 (3.17, 3.31 - 3.31, 3.17), H^{9ax} - H^{9eq} (3.15, 3.96 - 3.96, 3.15), H^3 - H^4 (3.33, 4.71 - 4.71, 3.33), $H^{32,34,21,19}$ - $H^{31,35,18,22}$ м.ү. ^1H - ^{13}C HMQC H^{2ax} - C^2 (2.50, 55.12), H^{2eq} - C^2 (3.14, 55.09), H^{9ax} - C^9 (3.15, 54.09), H^3 - C^3 (3.31, 54.21), H^{10} - C^{10} (3.64, 62.26), H^{9eq} - C^9 (3.99, 54.06), H^4 - C^4 (4.67, 73.73; 4.73, 73.59) м.ү.

5-(2-этоксиэтил)-7-(*o*-фторбензилиден)-2,3-(*o*-фторфенил)-3,3а, 4,5,6,7- гексагидро-2*H*-пиразоло[4,3-с]пиридиннің синтезі (**4.22**)

Синтезделген



1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының реакцияға түсу қабілетін анықтау үшін Кижнер-Вольф реакциясы арқылы оны (*o*-фтор) орынбасқан фторфенилгидразин гидрохлоридімен әрекеттесу реакциялары зерттелді.

Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 75 мл этанол құйады. Оның үстіне жаңа дайындалған 5 г (0,013 моль) 1(2-этоксиэтил)-

3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 2,1 г (0,013 моль) *o*-фторфенилгидрозин гидрохлорид ($C_6H_7FN_2 \cdot HCl$) қоспасының жарты бөлігін қосып араластырылады. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қостық.

Реакциялық қоспаны (70 °C) температурасында 4-6 сағат бойы үздіксіз араластырылады.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырылады. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және метанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 4,75 г (74,2 % теориялық шығыммен), балқу температурасы 138-141⁰C, R_f - 0,85 (Al_2O_3 , элюент - гексан:диэтиловый эфир-1:3), қызғылт сары кристалды 5-(2-этоксипропил)-7-(*o*-фторбензилиден)-2,3-(*o*-фторфенил)-3,3a,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин (**4.22**) қосылысы алынады.

Элементтік талдау ($C_{32}H_{26}F_3N_3$), Есептелгені, %: C 70.86; H 5.74; F 11.60; N 8.55; Табылғаны, %: C 70.84; H 5.70; F 11.62; N 8.57;

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1487 (C=N); 1383 (C=C); 1036 (C-F); 1111 (C-N).

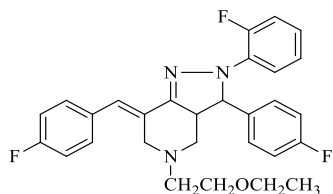
¹H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 2.47-2.53 - 3.13-3.18 (H^{2ax} , H^{2eq}) 3.13-3.16 (H^{9ax}); 3.95-3.98 (H^{9eq}); 3.30-3.34 (H^3), 4.69-4.73 (H^4); 3.60-3.68 (H^{10}); 6.94-7.01 ($H^{32,34,21,19,25,28,13,15,14}$); 7.16-7.33 ($H^{31,35,18,22,12,16,26,27}$), (H^{29});

¹³C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 55.09 ($C^{3,9}$), 54.16 (C^3), 72.29 (C^4); 166 (C^7); 144,42 (C^8) 115.27, 115.48, 115.71, 115.92, 116.66, 116.87, 121.83, 124.07, 124.80, 125.72, 127.45, 127.62, 128.43, 128.70, 128.96, 131.25, 132.16, 135.09, 137.49, 153.18, 154.52, 156.99, 160.85, 161.25 - 163.32 м.ү. ¹H-¹H COSY H^{2ax} - H^{2eq} (2.50, 3.17 - 3.17, 2.50), H^{2ax} - H^3 (2.50, 3.30 - 3.30, 2.50), H^{2eq} - H^3 (3.17, 3.31 - 3.31, 3.17), H^{9ax} - H^{9eq} (3.15, 3.96 - 3.96, 3.15), H^3 - H^4 (3.33, 4.71 - 4.71, 3.33), $H^{32,34,21,19}$ - $H^{31,35,18,22}$ м.ү. ¹H-¹³C HMQC H^{2ax} - C^2 (2.50, 55.12), H^{2eq} - C^2 (3.14, 55.09), H^{9ax} - C^9 (3.15, 54.09), H^3 - C^3 (3.31, 54.21), H^{10} - C^{10} (3.64, 62.26), H^{9eq} - C^9 (3.99, 54.06), H^4 - C^4 (4.67, 73.73; 4.73, 73.59) м.ү.

5-(2-этоксипропил)-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-(*o*-фторфенил)-3,3a,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридиннің синтезі (4.28)

Синтезделген 1-(2-этоксипропил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының реакцияға түсу қабілетін анықтау үшін Кижнер-Вольф реакциясы

арқылы оны (*o*-фтор) орынбасқан фторфенилгидразин гидрохлоридімен әрекеттесу реакциялары зерттелді.



Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 30 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңа дайындалған 2 г (0,005 моль) 1(2-этоксизтил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден) пиперидон-4 және 0,9 г (0,005 моль) *o*-фторфенилгидрозин гидрохлорид ($C_6H_7FN_2 \cdot HCl$) қоспасының жарты бөлігін қосып араластырылады. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылады.

Реакциялық қоспаны (70 °C) температурасында 4-6 сағат бойы үздіксіз араластырылады.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырды. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және метанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 2,09 г (81,6 % теориялық шығыммен), балку температурасы 128-132 °C, R_f - 0,75 (Al_2O_3 , элюент - гексан:диэтиловый эфир- 1:3) қызғылт сары кристалды 5-(2-этоксизтил)-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-(*o*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пиразоло [4,3-с]пиридин (**4.28**) қосылысы алынады.

Элементтік талдау $C_{29}H_{28}F_3N_3O$, Есептелгені, %: C 70.86; H 5.74; F 11.60; N 8.55; Табылғаны, %: C 70.84; H 5.70; F 11.62; N 8.57;

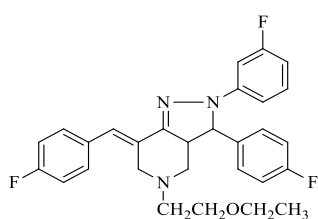
ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1507(C=N); 1659 (C=C); 1044 (C-F); 1228 (C_{ar}).

^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 1.10 м.ү. ^3J 7.0 Гц. (H^{14}); 3.35 м.ү. ^3J 7.0 Гц. (H^{13}); 2.73 - 3.49 м.ү. ^3J 5.2 Гц. (H^{10} - H^{11}); 2.55-2.60 (H^{2ax}); 3.21 (H^{2eq}); 3.27-3.33 м.ү. (H^{9ax} , H^3); 4.15 м.ү. ^3J 14.0 Гц. (H^{9eq}); 4.59 ^3J 12.0 Гц. (H^4); 7.26-7.30 (H^{27} , H^{29} - H^{33}); 6.66-6.89 м.ү. (H^{24}); 7.04-7.11 ($H^{16,20,22,26,30,32}$); 7.17-7.21 (2H, $H^{23,25}$); 7.24-7.30 (3H, $H^{27,29,33}$); 7.36 ($H^{17,19}$) м.ү.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 15.17 (C^{14}); 65.51 (C^{13}); 55.81 (C^{10}); 67.95 (C^{11}); 57.18 (C^2); 53.60 (C^3); 55.70 (C^9); 146.68 (C^8); 150.50 (C^7); 72.11 (C^4) 133.36 (H^{27}); 116.41 - 117.50 ($C^{22,26,30,32}$), 120.60 (C^{24}); 131.58 ($C^{29,33}$); 138.45 (C^{15}); 147,65 (C^{21}); 161.67 - 161.14 (C^{18}); 163.58 (C^{31}) м.ү. ^1H - ^1H COSY H^{14} - H^{13} (1.10, 3.39; 3.39, 1.10), H^{2ax} - H^3 (2.56, 3.27; 3.27, 2.56), H^{10} - H^{11} (2.71, 3.49; 3.49, 2.71), H^{2eq} - H^{9eq} (3.20, 4.14; 4.14, 3.20), H^3 - H^4 (3.28, 4.59; 4.59, 3.28), H^{9ax} - H^{27} (3.21, 7.28; 7.28, 3.21), H^{24} - $H^{23,25}$

(6.84, 7.18; 7.18, 6.84), $H^{22,26}-H^{23,25}$ (7.05, 7.18; 7.18, 7.05), $H^{30,32}-H^{29,33}$ (7.05, 7.24; 7.24, 7.05); $H^{16,20}-H^{17,19}$ (7.06, 7.34; 7.34, 7.06) м.ү. $^1H-^{13}C$ HMQC $H^{14}-C^{14}$ (1.09, 15.16), $H^{2ax}-C^2$ (2.56, 56.19), $H^{10}-C^{10}$ (2.71, 56.90), H^3-C^3 (3.27, 55.25), $H^{2eq}-C^2$ (3.18, 56.19), $H^{13}-C^{13}$ (3.36, 65.76), $H^{11}-C^{11}$ (3.48, 68.98), $H^{9eq}-C^9$ (4.13, 53.50), H^4-C^4 (4.59, 71.02), $H^{22,26,30,32}-C^{22,26,30,32}$ (7.04, 116.95), $H^{24}-C^{24}$ (6.84, 121.04), $H^{23,25}-C^{23,25}$ (7.15, 129.21), $H^{27,29,33}-C^{27,29,33}$ (7.25, 131.94), $H^{27}-C^{27}$ (7.28, 125.53), $H^{17,19}-C^{17,19}$ (7.35, 128.04) м.ү.

5-(2-этоксиэтил)-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-(*m*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридиннің синтезі (4.29)



Синтезделген 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының реакцияға түсу қабілетін анықтау үшін Кижнер-Вольф реакциясы арқылы оны (*m*-фтор) орынбасқан фторфенилгидразин гидрохлоридімен әрекеттесу реакциялары зерттелді.

Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 75 мл этанол құйады. Оның үстіне жаңа дайындалған 2 г (0,005 моль) 1(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден) пиперидон-4 және 0,9 г (0,005 моль) *m*-фторфенилгидразин гидрохлорид ($C_6H_7FN_2 \cdot HCl$) қоспасының жарты бөлігін қосып араластырылады. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылады.

Реакциялық қоспаны (70 °C) температурасында 4-6 сағат бойы үздіксіз араластырылады.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырды. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және метанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 1,55 г (60,5 % теориялық шығыммен), балқу температурасы 120-123 °C, R_f - 0,7 (Al_2O_3 , элюент - гексан:диэтиловый эфир- 1:3), қызғылт сары кристалды 5-(2-этоксиэтил)-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-(*m*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пиразоло [4,3-с]пиридин (**2.29**) қосылысы алынды.

Элементтік талдау $C_{29}H_{28}F_3N_3O$, Есептелгені, %: C 70.86; H 5.74; F 11.60; N 8.55; Табылғаны, %: C 70.87; H 5.71; F 11.63; N 8.56;

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1508(C=N); 1610 (C=C); 1106 (C-F); 1124 (C -N);

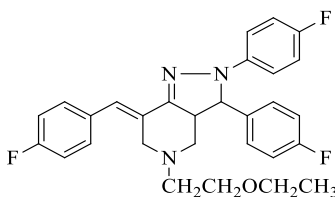
^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.у.): 1.17 м.у. ^3J 7.0 Гц. (H^{14}) ; 3.41 м.у. ^3J 7.0 Гц. (H^{13}); 2.79 - 3.53 м.у. ^3J 5.2 Гц. (H^{10} - H^{11}); 2.59-2.65($\text{H}^{2\text{ax}}$); 3.26 ($\text{H}^{2\text{eq}}$); 3.32-3.38 м.у. ($\text{H}^{9\text{ax}}$, H^3); 4.18 м.у. с ^3J 14.0 Гц ($\text{H}^{9\text{eq}}$); 4.66 ^3J 12.0 Гц. (H^4); 7.30-7.35 (H^{27} , H^{29} - H^{33}); 6.70-6.94 м.у. (H^{24}); 7.09-7.13 ($\text{H}^{16,20,22,26,30,32}$); 7.22-7.26 (2H, $\text{H}^{23,25}$); 7.29-7.34 (3H, $\text{H}^{27,29,33}$) ; 7.39 ($\text{H}^{17,19}$) м.у.

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.у.): 15.21 (C^{14}); 65.56 (C^{13}); 55.85 (C^{10}); 67.98 (C^{11}); 57.22 (C^2); 53.66 (C^3); 55.74 (C^9); 146.71 (C^8) ; 150.54 (C^7); 72.16 (C^4) 133.36 (H^{27}); 116.45-117.54 ($\text{C}^{22,26,30,32}$), 120.64 (C^{24}); 131.62 ($\text{C}^{29,33}$); 138.48 (C^{15}); 147,70 (C^{21}); 161.70 - 161.17 (C^{18}); 163.62 (C^{31}) м.у. ^1H - ^1H COSY H^{14} - H^{13} (1.10, 3.39; 3.39, 1.10), $\text{H}^{2\text{ax}}$ - H^3 (2.56, 3.27; 3.27, 2.56), H^{10} - H^{11} (2.71, 3.49; 3.49, 2.71), $\text{H}^{2\text{eq}}$ - $\text{H}^{9\text{eq}}$ (3.20, 4.14; 4.14, 3.20), H^3 - H^4 (3.28, 4.59; 4.59, 3.28), $\text{H}^{9\text{ax}}$ - H^{27} (3.21, 7.28; 7.28, 3.21), H^{24} - $\text{H}^{23,25}$ (6.84, 7.18; 7.18, 6.84), $\text{H}^{22,26}$ - $\text{H}^{23,25}$ (7.05, 7.18; 7.18, 7.05), $\text{H}^{30,32}$ - $\text{H}^{29,33}$ (7.05, 7.24 - 7.24, 7.05); $\text{H}^{16,20}$ - $\text{H}^{17,19}$ (7.06, 7.34 - 7.34, 7.06) м.у.

^1H - ^{13}C HMQC H^{14} - C^{14} (1.09, 15.16), $\text{H}^{2\text{ax}}$ - C^2 (2.56, 56.19), H^{10} - C^{10} (2.71, 56.90), H^3 - C^3 (3.27, 55.25), $\text{H}^{2\text{eq}}$ - C^2 (3.18, 56.19), H^{13} - C^{13} (3.36, 65.76), H^{11} - C^{11} (3.48, 68.98), $\text{H}^{9\text{eq}}$ - C^9 (4.13, 53.50), H^4 - C^4 (4.59, 71.02), $\text{H}^{22,26,30,32}$ - $\text{C}^{22,26,30,32}$ (7.04, 116.95), H^{24} - C^{24} (6.84, 121.04), $\text{H}^{23,25}$ - $\text{C}^{23,25}$ (7.15, 129.21), $\text{H}^{27,29,33}$ - $\text{C}^{27,29,33}$ (7.25, 131.94), H^{27} - C^{27} (7.28, 125.53), $\text{H}^{17,19}$ - $\text{C}^{17,19}$ (7.35, 128.04) м.у.

5-(2-этоксиэтил)-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-(*n*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридиннің синтезі (4.30)

Синтезделген 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының реакцияға түсу қабілетін анықтау үшін Кижнер-Вольф реакциясы арқылы оны (*n*-фтор) орынбасқан фторфенилгидразин гидрохлоридімен әрекеттесу реакциялары зерттелді.



Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 205 мл үш мойынды колбаға 20 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңа дайындалған 0.86 г (0,002 моль) 1(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден) пиперидон-4 және 0,33 г (0,002 моль) *n*-фторфенилгидрозин гидрохлорид ($\text{C}_6\text{H}_7\text{FN}_2 \cdot \text{HCl}$) қоспасының жарты бөлігін қосып араластырдық. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылады.

Реакциялық қоспаны (70 °C) температурасында 4-6 сағат бойы үздіксіз араластырдық.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырды. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және метанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 0,9 г (81,8 % теориялық шығыммен), балку температурасы 126-129 °C, R_f - 0,7 (Al_2O_3 , элюент - гексан:диэтиловый эфир- 1 : 3), қызғылт сары кристалды 5-(2-этоксиэтил)-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-(*n*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин (**4.30**) қосылысын алынады.

Элементтік талдау $C_{29}H_{28}F_3N_3O$, Есептелгені, %: C 70.86; H 5.74; F 11.60; N 8.55; Табылғаны, %: C 70.88; H 5.72; F 11.61; N 8.58;

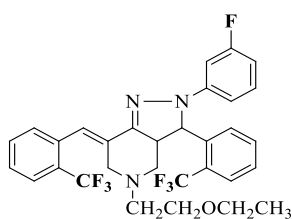
ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1510 (C=N); 1625 (C=C); 1103 (C-F); 1129 (C -N);

^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 1.15 м.ү. ^3J 7.0 Гц. (H^{14}) ; 3.44 м.ү. ^3J 7.0 Гц. (H^{13}); 2.77 - 3.54 м.ү. ^3J 5.2 Гц. (H^{10} - H^{11}); 2.59-2.65(H^{2ax}); 3.26 (H^{2eq}); 3.32-3.38 м.ү. (H^{9ax} , H^3); 4.18 м.ү. ^3J 14.0 Гц. (H^{9eq}); 4.64 ^3J 12.0 Гц. (H^4); 7.29-7.34 (H^{27} , H^{29} - H^{33}); 6.88-6.92 м.ү. (H^{24}); 7.07-7.12 ($H^{16,20,22,26,30,32}$); 7.20-7.24 (2H, $H^{23,25}$); 7.27-7.32 (3H, $H^{27,29,33}$); 7.37 ($H^{17,19}$) м.ү.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 15.22 (C^{14}); 66.56 (C^{13}); 56.85 (C^{10}); 68.98 (C^{11}); 56.22 (C^2); 53.66 (C^3); 54.74 (C^9); 146.70 (C^8) ; 151.54 (C^7) ; 71.16 (C^4) 132.36 (H^{27}); 115.45 - 116.54 ($C^{22,26,30,32}$), 120.62 (C^{24}); 131.60 ($C^{29,33}$); 137.48 (C^{15}); 146,70 (C^{21}); 160.70 - 161.15 (C^{18}); 163.60 (C^{31}) м.ү. ^1H - ^{13}C COSY H^{14} - H^{13} (1.10, 3.39- 3.39, 1.10), H^{2ax} - H^3 (2.56, 3.27- 3.27, 2.56), H^{10} - H^{11} (2.71, 3.49- 3.49, 2.71), H^{2eq} - H^{9eq} (3.20, 4.14 - 4.14, 3.20), H^3 - H^4 (3.28, 4.59 - 4.59, 3.28), H^{9ax} - H^{27} (3.21, 7.28 - 7.28, 3.21), H^{24} - $H^{23,25}$ (6.84, 7.18- 7.18, 6.84), $H^{22,26}$ - $H^{23,25}$ (7.05, 7.18-7.18, 7.05), $H^{30,32}$ - $H^{29,33}$ (7.05, 7.24-7.24, 7.05); $H^{16,20}$ - $H^{17,19}$ (7.06, 7.34-7.34, 7.06) м.ү. ^1H - ^{13}C HMQC H^{14} - C^{14} (1.09, 15.16), H^{2ax} - C^2 (2.56, 56.19), H^{10} - C^{10} (2.71, 56.90), H^3 - C^3 (3.27, 55.25), H^{2eq} - C^2 (3.18, 56.19), H^{13} - C^{13} (3.36, 65.76), H^{11} - C^{11} (3.48, 68.98), H^{9eq} - C^9 (4.13, 53.50), H^4 - C^4 (4.59, 71.02), $H^{22,26,30,32}$ - $C^{22,26,30,32}$ (7.04, 116.95), H^{24} - C^{24} (6.84, 121.04), $H^{23,25}$ - $C^{23,25}$ (7.15, 129.21), $H^{27,29,33}$ - $C^{27,29,33}$ (7.25, 131.94), H^{27} - C^{27} (7.28, 125.53), $H^{17,19}$ - $C^{17,19}$ (7.35, 128.04) м.ү.

5-(2-этоксиэтил)-7-(*o*-трифторметилбензилиден)-2,3-(*m*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7- гексагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридиннің синтезі (4.31)

Синтезделген 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*о*-трифторметилбензилиден) пиперидон-4 қосылысының реакцияға түсу қабілетін анықтау үшін Кижнер-



Вольф реакциясы арқылы оны (*м*-фтор) орынбасқан фторфенилгидразин гидрохлоридімен әрекеттесу реакциялары зерттелді.

Механикалық араластырғыш арқылы қоспа біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоназытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 26,5 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңа дайындалған 2 г (0,004 моль) 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*о*-трифторметилбензилиден) пиперидон-4 және 0,65 г (0,004 моль) *м*-фторфенилгидрозин гидрохлорид ($C_6H_7FN_2 \cdot HCl$) қоспасының жарты бөлігін қосып араластырдық. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылды.

Реакциялық қоспаны (70 °C) температурасында 4-6 сағат бойы үздіксіз араластырылады.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырылады. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және метанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 1,9 г (77,8 % теориялық шығыммен), Балку температурасы 137-139 °C, R_f - 0,28 (Al_2O_3 , элюент – гексан : диэтиловый эфир- 1 : 2), сарғыш кристалды 5-(2-этоксиэтил)-7-(*о*-трифторбензилиден)-2,3-(*м*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*Н*-пиразоло[4,3-с]пиридин (**2.31**) қосылысы алынады.

Элементтік талдау $C_{31}H_{28}F_7N_3O$, Есептелгені, %: C 62.94; H 4.77; F 22.48; N 7.10; Табылғаны, %: C 62.96; H 4.73; F 22.49; N 7.08;

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1492 (C=N); 1651 (C=C); 1061 (C-F); 1165 (C -N).

^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 1.13 м.ү. ^3J 7.0 Гц. (H^{14}) ; 3.42 м.ү. ^3J 7.0 Гц. (H^{13}); 2.75-3.52 м.ү. ^3J 5.2 Гц. (H^{10} - H^{11}); 2.57-2.63 (H^{2ax}); 3.24 (H^{2eq}); 3.30-3.36 м.ү. (H^{9ax} , H^3); 4.16 м.ү. ^3J 14.0 Гц (H^{9eq}); 4.62 ^3J 12.0 Гц. (H^4); 7.27-7.32 (H^{27} , H^{29} - H^{33}); 6.86-6.90 м.ү. (H^{24}); 7.05-7.10 ($H^{16,20,22,26,30,32}$); 7.18-7.22 (2*H*, $H^{23,25}$); 7.25-7.30 (3*H*, $H^{27,29,33}$); 7.35 ($H^{17,19}$) м.ү.

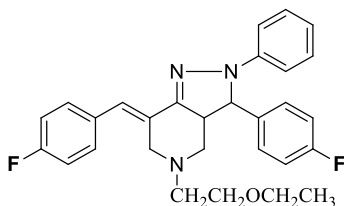
^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 15.22 (C^{14}); 66.56 (C^{13}); 56.85 (C^{10}); 68.98 (C^{11}); 56.22 (C^2); 53.66 (C^3); 54.74 (C^9); 146.70 (C^8); 151.54 (C^7); 71.16 (C^4) 132.36 (H^{27}); 115.45-116.54 ($C^{22,26,30,32}$), 120.62 (C^{24}); 131.60 ($C^{29,33}$); 137.48 (C^{15}); 146,70 (C^{21}); 160.70 - 161.15 (C^{18}); 163.60 (C^{31}) м.ү. ^1H - ^1H COSY H^{14} - H^{13} (1.10, 3.39; 3.39, 1.10),

$H^{2ax}-H^3$ (2.56, 3.27- 3.27, 2.56), $H^{10}-H^{11}$ (2.71, 3.49- 3.49, 2.71), $H^{2eq}-H^{9eq}$ (3.20, 4.14- 4.14, 3.20), H^3-H^4 (3.28, 4.59; 4.59, 3.28), $H^{9ax}-H^{27}$ (3.21, 7.28 - 7.28, 3.21), $H^{24}-H^{23,25}$ (6.84, 7.18- 7.18, 6.84), $H^{22,26}-H^{23,25}$ (7.05, 7.18-7.18, 7.05), $H^{30,32}-H^{29,33}$ (7.05, 7.24- 7.24, 7.05); $H^{16,20}-H^{17,19}$ (7.06, 7.34-7.34, 7.06) м.ү. $^1H-^{13}C$ HMQC $H^{14}-C^{14}$ (1.09, 15.16), $H^{2ax}-C^2$ (2.56, 56.19), $H^{10}-C^{10}$ (2.71, 56.90), H^3-C^3 (3.27, 55.25), $H^{2eq}-C^2$ (3.18, 56.19), $H^{13}-C^{13}$ (3.36, 65.76), $H^{11}-C^{11}$ (3.48, 68.98), $H^{9eq}-C^9$ (4.13, 53.50), H^4-C^4 (4.59, 71.02), $H^{22,26,30,32}-C^{22,26,30,32}$ (7.04, 116.95), $H^{24}-C^{24}$ (6.84, 121.04), $H^{23,25}-C^{23,25}$ (7.15, 129.21), $H^{27,29,33}-C^{27,29,33}$ (7.25, 131.94), $H^{27}-C^{27}$ (7.28, 125.53), $H^{17,19}-C^{17,19}$ (7.35, 128.04) м.ү.

1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидин-4-онның фенил-гидразинмен синтезі (4.32)

Синтезделген

1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4



қосылысының реакцияға түсу қабілетін анықтау үшін Кижнер-Вольф реакциясы арқылы оны фенилгидразин гидрохлоридімен әрекеттесу реакциялары зерттелді.

Механикалық араластырғыш арқылы қоспа

біркелкі болу үшін үздіксіз араластырылып, оған кері тоңазытқыш, термометр, және тамшылатқыш воронкамен жабдықталған 250 мл үш мойынды колбаға 45 мл этанол құйылады. Оның үстіне жаңа дайындалған 3 г (0,007 моль) 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)- пиперидон-4 және 1,02 г (0,007 моль) фенилгидразин гидрохлорид ($C_6H_7N_2 \cdot HCl$) қоспасының жарты бөлігін қосып араластырылады. 15 минуттан кейін қоспаның қалған жартысын тамшылатып қосылады.

Реакциялық қоспаны (70 °C) температурасында 4-6 сағат бойы үздіксіз араластырылады.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен қадағаланып отырды. Реакция жүріп болған соң колбада пайда болған тұнбаны сүзіп, бейтарап болғанға дейін сумен шаймалап, құрғатып және метанолмен қайта кристалдандырып, нәтижесінде 2 г (80,9 % теориялық шығыммен), балку температурасы 119-122 °C, R_f - 0,7 (Al_2O_3 , элюент - гексан : диэтиловый эфир- 1:2) 5-(2-этоксиэтил)-7-(*n*-фторбензилиден)-3-(*n*-фторфенил)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро2*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин (2.32) қосылысы алынады.

Элементтік талдау ($C_{29}H_{29}F_2N_3O$), Есептелгені, %: C 73.55; H 6.17; F 8.02; N 8.87; Табылғаны, %: C 73.57; H 6.15 ; F 8.04; N 8.85;

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1383 (C=C); 1498 (C-N); 1632 (C=N); 1126 (C-F);

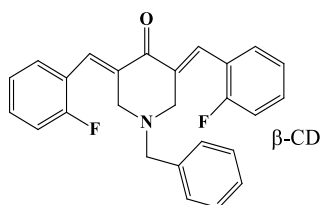
^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 1.11 (H^{14}); 3.40 (H^{13}); 2.73 - 3.50 (H^{10} - H^{11}); 2.55-2.61 (H^{2ax}); 3.22 (H^{2eq}); 3.28-3.34 м.ү. (H^{9ax} - H^3); 4.14 (H^{9eq}); 4.60 (H^4); 7.25-7.30 (H^{27} , H^{29} - H^{33}) 6.84-6.88 (H^{24}); 7.03-7.08 ($H^{16,20,22,26,30,32}$); 7.16-7.20 (2H, $H^{23,25}$), 7.25-7.30 (3H, $H^{27,29,33}$) - 7.35 ($H^{17,19}$) м.ү.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.ү.): 15.20 (C^{14}); 66.54 (C^{13}); 56.83 (C^{10}); 68.96 (C^{11}); 56.20 (C^2); 53.64 (C^3); 54.72 (C^9); 146.68 (C^8); 151.52 (C^7); 71.14 (C^4) 132.34 (H^{27}); 115.43 - 116.52 ($C^{22,26,30,32}$), 120.60 (C^{24}); 131.58 ($C^{29,33}$); 137.46 (C^{15}); 146,68 (C^{21}); 160.88 - 161.13 (C^{18}); 163.58 (C^{31}) м.ү. ^1H - ^1H COSY H^{14} - H^{13} (1.10, 3.39 - 3.39, 1.10), H^{2ax} - H^3 (2.56, 3.27 - 3.27, 2.56), H^{10} - H^{11} (2.71, 3.49 - 3.49, 2.71), H^{2eq} - H^{9eq} (3.20, 4.14 - 4.14, 3.20), H^3 - H^4 (3.28, 4.59 - 4.59, 3.28), H^{9ax} - H^{27} (3.21, 7.28 - 7.28, 3.21), H^{24} - $H^{23,25}$ (6.84, 7.18 - 7.18, 6.84), $H^{22,26}$ - $H^{23,25}$ (7.05, 7.18 - 7.18, 7.05), $H^{30,32}$ - $H^{29,33}$ (7.05, 7.24 - 7.24, 7.05) және $H^{16,20}$ - $H^{17,19}$ (7.06, 7.34 - 7.34, 7.06) м.ү.

^1H - ^{13}C HMQC H^{14} - C^{14} (1.09, 15.16), H^{2ax} - C^2 (2.56, 56.19), H^{10} - C^{10} (2.71, 56.90), H^3 - C^3 (3.27, 55.25), H^{2eq} - C^2 (3.18, 56.19), H^{13} - C^{13} (3.36, 65.76), H^{11} - C^{11} (3.48, 68.98), H^{9eq} - C^9 (4.13, 53.50), H^4 - C^4 (4.59, 71.02), $H^{22,26,30,32}$ - $C^{22,26,30,32}$ (7.04, 116.95), H^{24} - C^{24} (6.84, 121.04), $H^{23,25}$ - $C^{23,25}$ (7.15, 129.21), $H^{27,29,33}$ - $C^{27,29,33}$ (7.25, 131.94), H^{27} - C^{27} (7.28, 125.53), $H^{17,19}$ - $C^{17,19}$ (7.35, 128.04) м.ү.

4.4 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)пиперидон-4 β -циклодекстринмен синтезі

1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4-тің β -циклодекстринмен кешені (4.33)



β -циклодекстринмен (β -CD) инклюзиялық кешен түзу стратегиясы гидрофобты молекулалардың ерігіштігін, тұрақтылығын және биожетімділігін арттырудың тиімді және жақсы зерттелген әдісі болып табылады.

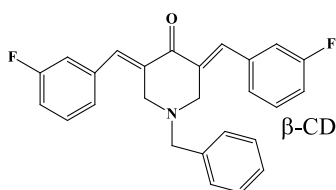
Кешенді қосылыс алу үшін 0,78 г 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4-ті 25 мл этил спиртіңде және 2,21 г β -циклодекстринді 35 мл дистилденген суда ерітеді. Алынған ерітінділерді араластырып, қоспаны кептіргіш шкафка қояды да, этанол мен суды 50–55 °C температурада буландырады. Нәтижесінде 2,66 г (89,2 %

теориялық шығыммен) 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4- тің β-циклодекстринмен қосылыс кешені (4.33) ақ түсті ұнтақ түрінде алынады.

Элементтік талдау (C₆₈H₉₁O₃₆F₂N), Есептелгені, %: C 53.15; H 5.92; F 2.47; N 0.91; Табылғаны, %: C 53.19; H 5.93; F 2.51; N 0.88;

ИК (KBr, ν, cm⁻¹): 1675(C=O); 1484 (C=C); 1157 (C-F);1029 (C-N);

1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*m*-фторбензилиден)пиперидон-4-тің β-циклодекстринмен кешені (4.34)



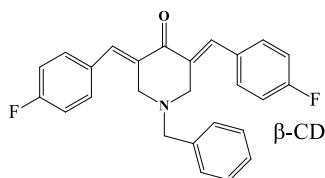
β-циклодекстринмен (β-CD) инклюзиялық кешен түзу стратегиясы гидрофобты молекулалардың ерігіштігін, тұрақтылығын және биожетімділігін арттырудың тиімді және жақсы зерттелген әдісі болып табылады.

Кешенді қосылыс алу үшін 0,78 г 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4-ті 25 мл этил спиртінде және 2,21 г β-циклодекстринді 35 мл дистилденген суда ерітеді. Алынған ерітінділерді араластырып, қоспаны кептіргіш шкафқа қояды да, этанол мен суды 50–55 °C температурада буландырады. Нәтижесінде 2,87 г (96,3 % теориялық шығыммен) 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*m*-фторбензилиден)пиперидон-4-тің β-циклодекстринмен қосылыс кешені (4.34) ақ түсті ұнтақ түрінде алынады.

Элементтік талдау (C₆₈H₉₁O₃₆F₂N), Есептелгені, %: C 53.15; H 5.92; F 2.47; N 0.91; Табылғаны, %: C 53.18; H 5.94; F 2.50; N 0.89;

ИК (KBr, ν, cm⁻¹): 1668(C=O); 1436 (C=C); 1155 (C-F);1029 (C-N);

1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*p*-фторбензилиден)пиперидон-4-тің β-циклодекстринмен кешені (4.35)



β-циклодекстринмен (β-CD) инклюзиялық кешен түзу стратегиясы гидрофобты молекулалардың ерігіштігін, тұрақтылығын және биожетімділігін арттырудың тиімді және жақсы зерттелген әдісі болып табылады.

Кешенді қосылыс алу үшін 0,78 г 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4-ті 25 мл этил спиртінде және 2,21 г β-циклодекстринді 35 мл дистилденген суда ерітеді. Алынған ерітінділерді араластырып, қоспаны кептіргіш шкафқа қояды да, этанол мен суды 50–55 °C температурада буландырады. Нәтижесінде 2,93 г (98,3 %

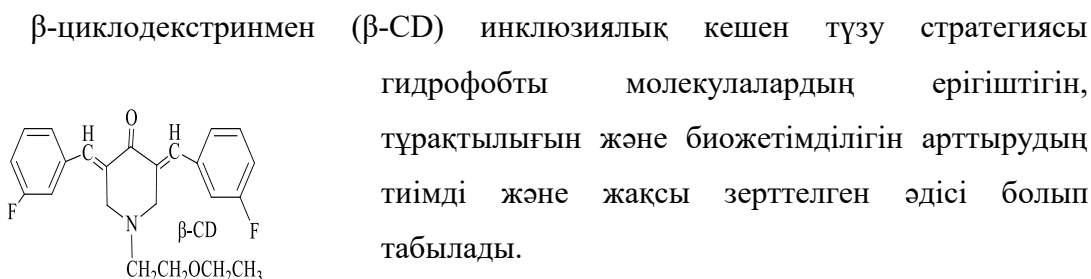
теориялық шығыммен) 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4-тің β-циклодекстринмен қосылыс кешені (**4.35**) ақ түсті ұнтақ түрінде алынады.

Элементтік талдау (C₆₈H₉₁O₃₆NF₂), Есептелгені, %: С 51.40; Н 6.12; F 2.47; N 0.91; Табылғаны, %: С 51.43; Н 6.14; F 2.49; N 0.90;

ИК (KBr, ν, см⁻¹): 1662(C=O); 1412 (C=C); 1157 (C-F);1030 (C-N);

4.5 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*o*;-*m*;-*p*-фторбензилиден) пиперидон-4 β-циклодекстринмен синтезі

1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*m*-фторбензилиден)пиперидон-4-тің β-циклодекстринмен кешені (**4.37**)



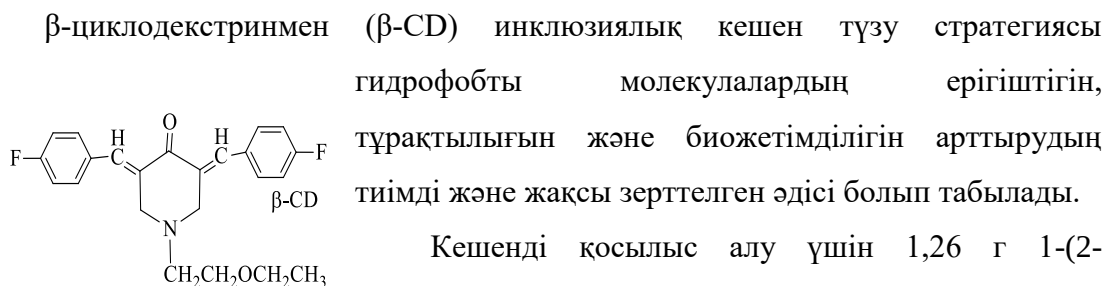
β-циклодекстринмен (β-CD) инклюзиялық кешен түзу стратегиясы гидрофобты молекулалардың ерігіштігін, тұрақтылығын және биожетімділігін арттырудың тиімді және жақсы зерттелген әдісі болып табылады.

Кешенді қосылыс алу үшін 0,25 г 1-(2-этоксиэтил)-3,5ди(*m*-фторбензилиден) пиперидон-4 20 мл этил спиртіңде және 0,74 г β-циклодекстринді 20 мл дистилденген суда ерітеді. Алынған ерітінділерді араластырып, қоспаны кептіргіш шкафқа қояды да, этанол мен суды 50-55 °С температурада буландырады. Нәтижесінде 0,82 г (83,6 % теориялық шығыммен) 1-(2-этоксиэтил)-3,5ди(*m*-фторбензилиден)пиперидон-4-тің β-циклодекстринмен қосылыс кешені (**4.37**) ақшыл сары түсті ұнтақ түрінде алынды.

Элементтік талдау (C₆₅H₉₃O₃₇NF₂), Есептелгені, %: С 51.40; Н 6.12; F 2.50; N 0.92; Табылғаны, %: С 51.38; Н 6.11; F 2.49; N 0.96;

ИК (KBr, ν, см⁻¹): 1612(C=O); 1439 (C=C); 1155 (C-F);1030 (C-N);

1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4-тің β-цикло - декстринмен кешені (**4.38**)



Кешенді қосылыс алу үшін 1,26 г 1-(2-этоксиэтил)-3,5ди(*p*-фторбензилиден)пиперидон-4-ті

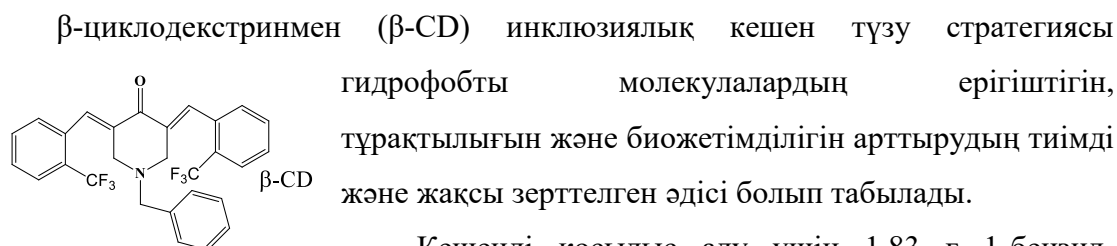
30 мл этил спиртіңде және 3,73 г β -циклодекстринді 30 мл дистилденген суда ерітеді. Алынған ерітінділерді араластырып, қоспаны кептіргіш шкафқа қояды да, этанол мен суды 50–55 °С температурада буландырады. Нәтижесінде 4,46 г (89,5 % теориялық шығыммен) 1-(2-этоксип-3,5-ди(п-фторбензилиден)пиперидон-4-тің β -циклодекстринмен қосылыс кешені (4.38) ақшыл сары түсті ұнтақ түрінде алынды.

Элементтік талдау ($C_{65}H_{93}O_{37}NF_2$), Есептелгені, %: С 51.40; Н 6.12; F 2.50; N 0.92; Табылғаны, %: С 51.37; Н 6.10; F 2.48; N 0.94;

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1671(C=O); 1412 (C=C); 1157 (C-F);1030 (C-N);

4.6 1-(N-бензил)-3,5-ди(о-, м-, п-трифторметилбензилиден)пиперидон-4; β -цикло-декстринмен синтезі

1-(N-бензил)-3,5-ди(о-трифторметилбензилиден)пиперидон-4-тің β -циклодекстринмен кешені (4.39)

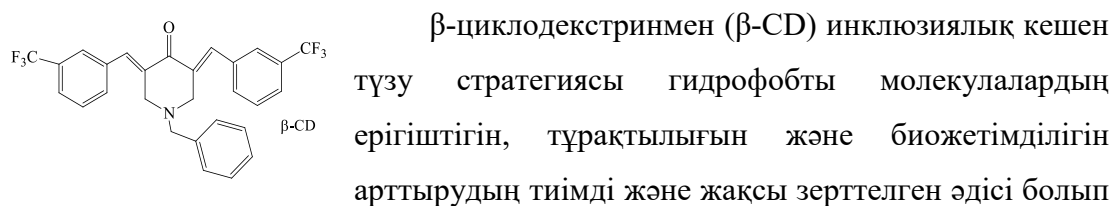


Кешенді қосылыс алу үшін 1,83 г 1-бензил-3,5-ди(о-фторметилбензилиден)пиперидон-4 25 мл этил спиртіңде және 4,16 г β -циклодекстринді 35 мл дистилденген суда ерітеді. Алынған ерітінділерді араластырып, қоспаны кептіргіш шкафқа қояды да, этанол мен суды 50–55 °С температурада буландырады. Нәтижесінде 5,82 г (97,4 % теориялық шығыммен) 1-(N-бензил)-3,5-ди(о-трифторметилбензилиден)пиперидин-4-онның β -циклодекстринмен қосылыс кешені (4.39) ақ түсті ұнтақ түрінде алынды.

Элементтік талдау ($C_{70}H_{91}O_{36}NF_6$), Есептелгені, %: С 51.37; Н 5.56; F 6.97; N 0.85, Табылғаны, %: С 51.40; Н 5.53; F 6.99; N 0.83;

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1683(C=O); 1488 (C=C); 1159 (C-F);1081 (C-N);

1-(N-бензил)-3,5-ди(м-трифторметилбензилиден)пиперидон-4-тің β -циклодекстринмен кешені (4.40)



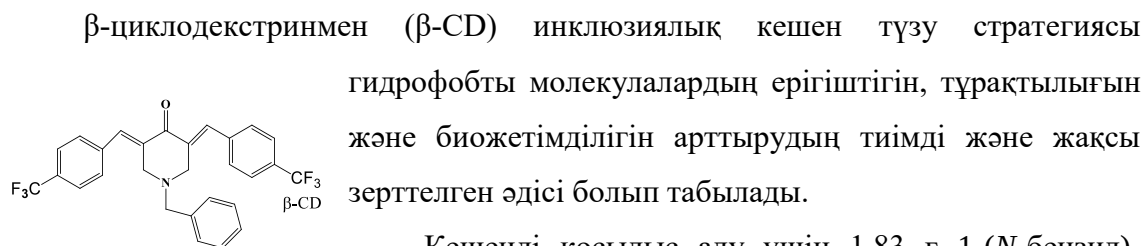
табылады.

Кешенді қосылыс алу үшін 1,83 г 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-фторметилбензилиден)пиперидон-4 25 мл этил спиртіңде және 4,16 г β -циклодекстринді 35 мл дистилденген суда ерітеді. Алынған ерітінділерді араластырып, қоспаны кептіргіш шкафқа қояды да, этанол мен суды 50–55 °С температурада буландырады. Нәтижесінде 5,89 г (98,6 % теориялық шығыммен) 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*m*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4-тің β -циклодекстрин мен қосылыс кешені (**4.40**) ақ түсті ұнтақ түрінде алынды.

Элементтік талдау $C_{70}H_{91}O_{36}NF_6$, Есептелгені, %: С 51.37; Н 5.56; F 6.97; N 0.85, Табылғаны, %: С 51.38; Н 5.54; F 6.98; N 0.84

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1676(C=O); 1484 (C=C); 1157 (C-F);1080 (C-N);

1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4-тің β -циклодекстринмен кешені (4.41)



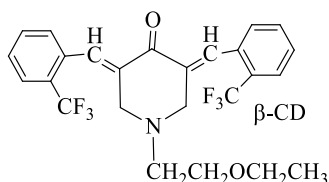
Кешенді қосылыс алу үшін 1,83 г 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 25 мл этил спиртіңде және 4,16 г β -циклодекстринді 35 мл дистилденген суда ерітеді. Алынған ерітінділерді араластырып, қоспаны кептіргіш шкафқа қояды да, этанол мен суды 50-55 °С температурада буландырады. Нәтижесінде 5,66 г (94,8 % теориялық шығыммен) 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-трифторметилбензилиден)пиперидин-4-онның β -циклодекстринмен қосылыс кешені (**4.41**) ақ түсті ұнтақ түрінде алынады.

Элементтік талдау $C_{70}H_{91}O_{36}NF_6$, Есептелгені, %: С 51.37; Н 5.56; F 6.97; N 0.85, Табылғаны, %: С 51.41; Н 5.58; F 6.98; N 0.82

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1672(C=O); 1416 (C=C); 1161 (C-F);1069 (C-N);

4.7 1-(2-этоксиэтил)--3,5-ди(*o*-; *m*-; *n*-трифторметилбензилиден) пиперидон-4-тердің β -циклодекстринмен синтезі

1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*o*-трифторметилбензилиден) пиперидон -4-тің β -циклодекстринмен кешені (4.42)



β -циклодекстринмен (β -CD) инклюзиялық кешен түзу стратегиясы гидрофобты молекулалардың ерігіштігін, тұрақтылығын және биожетімділігін арттырудың тиімді және жақсы зерттелген әдісі болып табылады.

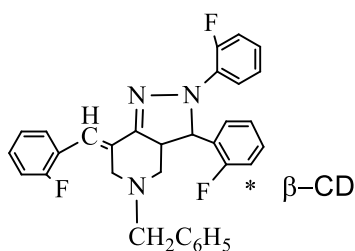
Кешенді қосылыс алу үшін 1,49 г 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*o*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 30 мл этил спиртіңде және 3,50 г β -циклодекстринді 30 мл дистилденген суда ерітеді. Алынған ерітінділерді араластырып, қоспаны кептіргіш шкафқа қояды да, этанол мен суды 50–55 °C температурада буландырады. Нәтижесінде 4,54 г (91,1 % теориялық шығыммен) 1-(2-этоксиэтил)-3,5ди(*o*-трифторметилбензилиден) пиперидон-4-тің β -циклодекстринмен қосылыс кешені (**4.42**) ақ түсті ұнтақ түрінде алынады.

Элементтік талдау $C_{67}H_{93}O_{37}NF_6$, Есептелгені, %: C 49.70; H 5.56; F 7.04; N 0.86, Табылғаны, %: C 49.71; H 5.53; F 7.06; N 0.84.

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1605(C=O); 1487 (C=C); 1155 (C-F);1081 (C-N);

4.8 Пиразолиндердің β -циклодекстринмен кешенін синтездеу

5-бензил-7-(*o*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пирозоло[4,3-с] пиридиннің β -циклодекстринмен кешенін синтездеу (4.43).



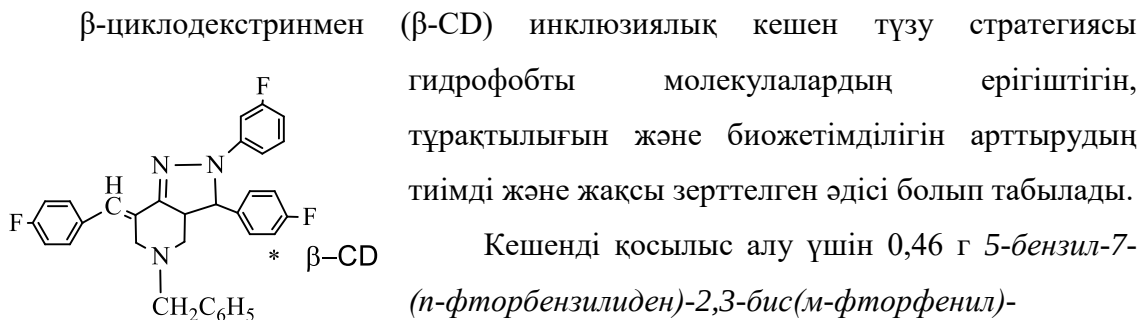
β -циклодекстринмен (β -CD) инклюзиялық кешен түзу стратегиясы гидрофобты молекулалардың ерігіштігін, тұрақтылығын және биожетімділігін арттырудың тиімді және жақсы зерттелген әдісі болып табылады.

Кешенді қосылыс алу үшін 0,30 г 5-бензил-7-(*o*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пирозоло[4,3-с] пиридинді этил спиртіңдегі 20 мл ерітіндісі мен 0,68 г β -циклодекстриннің дистилденген судағы 20 мл ерітіндісін араластырады. Қоспаны кептіргіш шкафқа орналастырып, 50–55 °C температурада этанол мен суды буландырады. Нәтижесінде 0,8 г (теориялықтың 83,3 %-ы) 5-бензил-7-(*o*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пирозоло[4,3-с]пиридиннің β -циклодекстринмен кешенді қосылысы (**4.43**) ашық сары түсті ұнтақ түрінде алынады.

Элементтік талдау $C_{74}H_{96}O_{35}N_3F_3$, Есептелгені, %: С 54.04; Н 5.84; F 3.46; N 2.55; Табылғаны, %: С 54.09; Н 5.80; F 3.47; N 2.52.

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1621(C=O); 1484 (C=C); 1080(C-F);1030 (C-N);

5-бензил-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-бис(*m*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пирозоло[4,3-с] пиридиннің β -циклодекстринмен кешенін синтездеу (4.44).

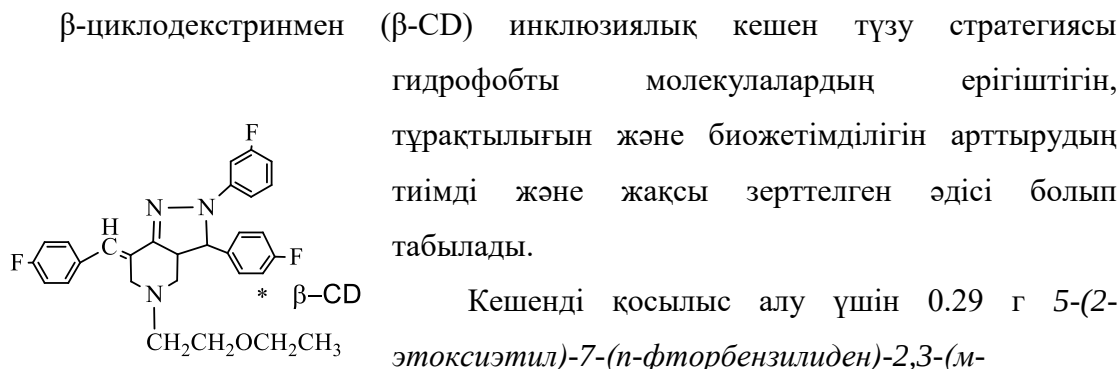


,3а,4,5,6,7- гексагидро-2Н-пирозоло[4,3-с] пиридинді этил спиртіндегі 30 мл ерітіндісі мен 1,03 г β -циклодекстриннің дистилденген судағы 20 мл ерітіндісін араластырады. Қоспаны кептіргіш шкафқа орналастырып, 50–55 °С температурада этанол мен суды буландырады. Нәтижесінде 1,29 г (87,1 % теориялық шығыммен) 5-бензил-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-бис(*m*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пирозоло[4,3-с] пиридиннің β -циклодекстринмен кешенді қосылысы (4.44) ашық сары түсті ұнтақ түрінде алынады.

Элементтік талдау $C_{74}H_{96}O_{35}N_3F_3$, Есептелгені, %: С 54.04; Н 5.84; F 3.46; N 2.55; Табылғаны, %: С 54.06; Н 5.82; F 3.48; N 2.53;

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1611(C=O); 1508 (C=C); 1025 (C-F);1156 (C-N);

5-(2-этоксиэтил)-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-(*m*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пирозоло[4,3-с]пиридиннің β -циклодекстринмен кешенін синтездеу (4.45)



фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридинді этил спиртіңдегі 20 мл ерітіндісі мен 0.69 г β -циклодекстриннің дистилденген судағы 20 мл ерітіндісін араластырады. Қоспаны кептіргіш шкафқа орналастырып, 50-55 °С температурада этанол мен суды буландырады. Нәтижесінде 0.93 г (97.8 % теориялық шығыммен) 5-(2-этоксиэтил)-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-(*m*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридиннің β-циклодекстринмен кешенді қосылысы (4.45) ашық сары түсті ұнтақ түрінде алынады.

Элементтік талдау $C_{71}H_{98}O_{36}N_3F_3$, Есептелгені, %: С 52.04; Н 6.02; F 3.50; N 2.58; Табылғаны, %: С 52.06; Н 6.01; F 3.52; N 2.56;

ИҚ (KBr, ν , cm^{-1}): 1610(C=O); 1487 (C=C); 1087 (C-F);1115 (C-N);

V тарау

Нәтижелер және талқылау

5.1 Диенондардың синтезі, құрылысы және химиялық түрленулері

Синтетикалық органикалық химияның қарқынды дамуы адамзаттың өмір сүруі үшін қажет жаңа заттарға деген сұраныстың артуымен түсіндіріледі. Пиперидин сақинасы көптеген табиғи биологиялық белсенді қосылыстардың құрылымдық фрагменті болып табылады.

Жыл сайынғы емдеу тәжірибесінде микроағзалардың дәрілік препараттарға төзімділігі артып келеді, бұл жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды іздеуді қажет етеді. Қазіргі фармацевтикалық нарық ауруларға қарсы күресуде тиімділігі жоғары әрі жетілдірілген дәрілерді талап етеді. Осыған байланысты бүгінгі күннің өзекті мәселелерінің бірі - ағзаның тек белгілі бір бөлігіне ғана емес, жан-жақты ықпал ететін, кең спектрлі фармакологиялық әсері бар көптеген биологиялық белсенді заттарды әзірлеу болып табылады.

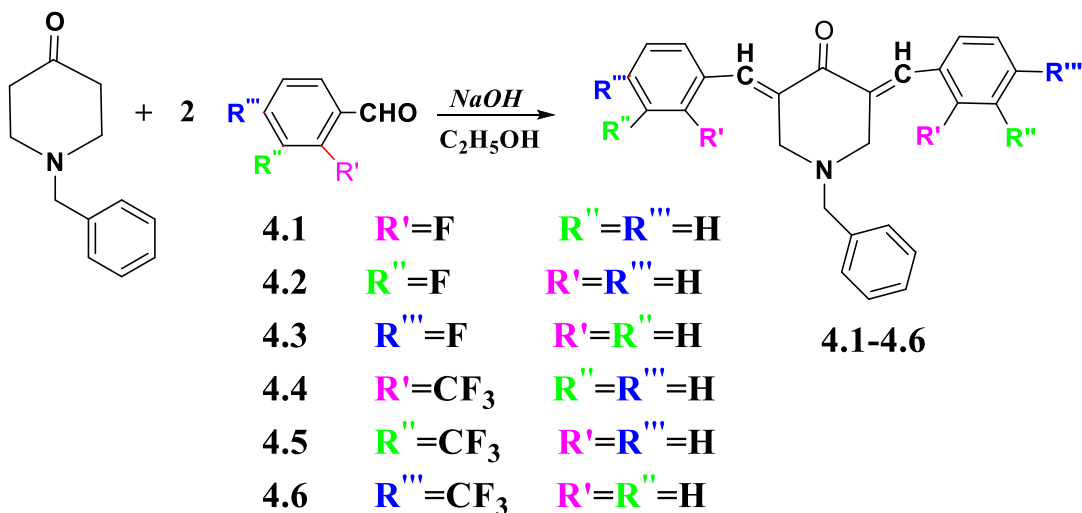
Құрамында азот атомы бар гетероциклдер көптеген табиғи биологиялық белсенді заттардың маңызды бөлігі ретінде ежелден белгілі, сондықтан бұл қосылыстарды синтездеп, олардың құрылымын зерттеуге және кеңістіктік конфигурациясының фармакологиялық әсеріне тигізетін ықпалын талдауға деген қызығушылық жоғары (Zhumanova и др., 2019b).

«Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ-ның Синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында пиперидин туындыларын синтездеу және олардың химиялық түрлендіру саласында ауқымды тәжірибе жинақталған. Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде алынған жаңа ғылыми деректер бұл қосылыстардың нәзік құрылымдық ерекшеліктері, реакциялық қабілеті, спектрлік сипаттамалары мен биологиялық белсенділігі арасындағы өзара байланыстарды анықтауға мүмкіндік берді. Синтезделген заттардың кейбірі қазіргі медицинада қолданылып жүрген дәрілерден айтарлықтай тиімділігімен ерекшеленеді. Осы ғылыми жетістіктер пиперидиндер химиясы бағытындағы зерттеулерді одан әрі дамытудың және олардың негізінде жаңа биологиялық белсенді қосылыстар алудың маңыздылығын көрсетеді.

5.1.1 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 синтезі

Қосылыстардың биологиялық белсенділікті арттыру және фтор атомын енгізудің фармакологиялық әсеріне ықпалын зерттеу мақсатында, карбонил тобының α, α' -позицияларында фторарилиден орынбасарлары бар 1-(*N*-бензил)-пиперидон-4-тің туындылары синтезделді. Альдоль-кродонды конденсация әдісі СН-қышқылдығы бар түрлі қосылыстарды реакцияға қатыстыруға мүмкіндік береді. Бұл синтезде метилендік компонент ретінде өндірісте кеңінен қолданылатын 1-(*N*-бензил)пиперидон-4-ті пайдаланылды, ал карбонилді компонент ретінде *o*-; *m*-; *p*- фтор- және *o*-; *m*-; *p* -трифторметилбензальдегидтер қолданылды. Осы факторларды негізге ала отырып, құрамында фторароматты фрагменті бар синтезделген азотты гетероциклді кетондардың биологиялық белсенділігі жоғарылауы немесе өзгеруі ықтимал деп болжанады.

1-(*N*-бензил)пиперидон-4-тің *o*-; *m*-; *p*-фторбензальдегидтермен (2 моль) әрекеттесуі Кляйзен-Шмидт конденсациясы әдісі бойынша этанол ерітіндісіндегі 15% сілтілік (натрий гидроксиді) ортада бөлме температурасында жүзеге асырылды.



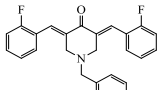
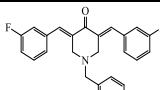
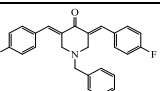
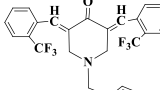
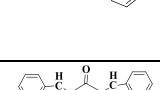
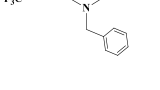
Сурет 4.1- 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 дің түзілу реакциясы

Реакция нәтижесінде кристал түрінде 74,4–95,0% шығыммен 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(фторбензилиден)пиперидон-4 **4.1-4.6** қосылыстары алынды. Синтезделіп алынған диенондар **4.1-4.6** - суда ерігіштігі төмен кристалдық қосылыстар.

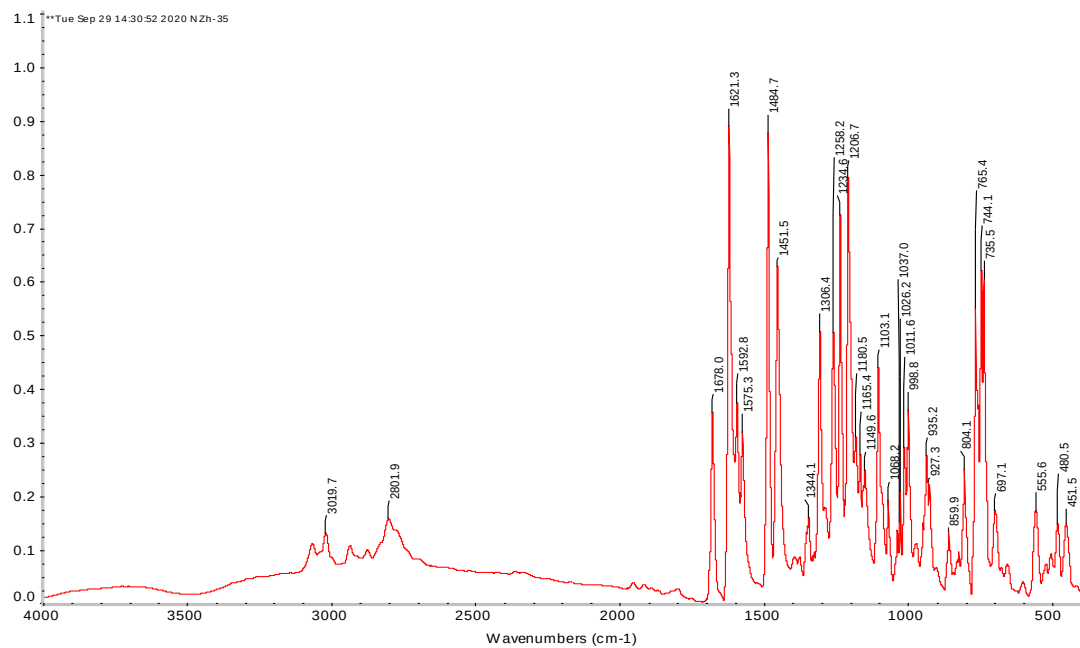
Синтезделген қосылыстардың **4.1-4.6** құрамы элементтік микроанализ, ал құрылыстары ИҚ-, ЯМР ^1H және ^{13}C спектрлердің көмегімен анықталып дәлелденді.

Алынған диенон қосылыстарының **4.1-4.6** элементтік талдау деректері мен ИҚ спектроскопиясының нәтижелері 2.1 кестеде келтірілген.

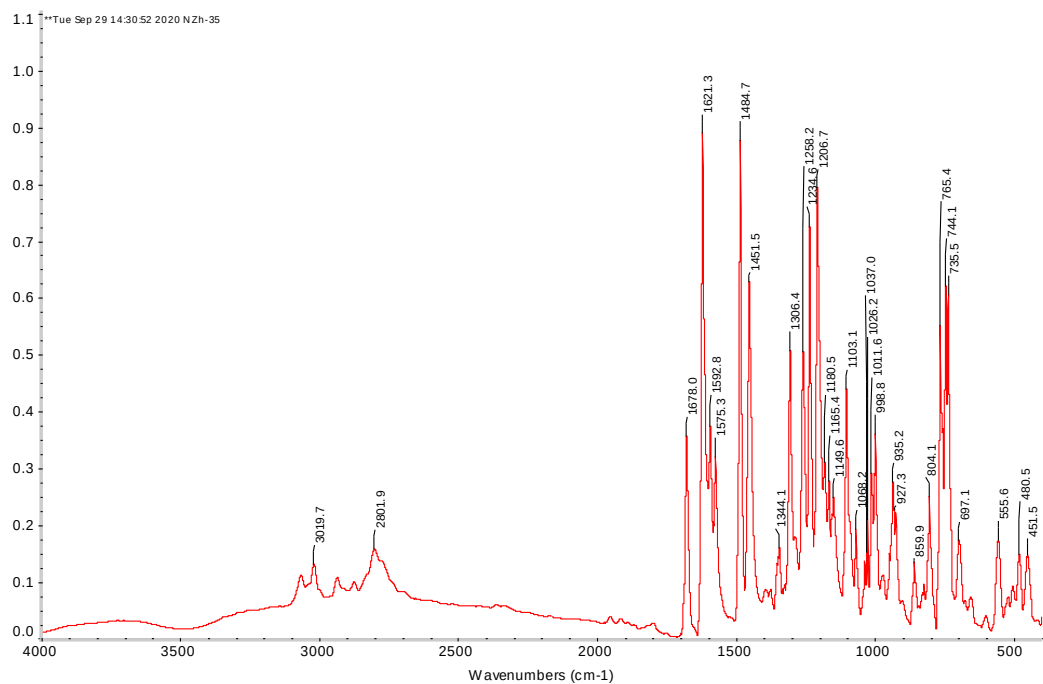
4.1 кесте - Синтезделген 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден) пиперидон-4 және 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 **4.1-4.6** қосылыстарының физика-химиялық сипаттамалары мен ИҚ спектрінің көрсеткіштері

Қос.	Формуласы	Шығ. %	R_f	$T_{балкы}$ °C	Есептелгені, %		ИҚ спектрі, ν , cm^{-1}			
					Табылғаны, %		C=C	C-N	C=O	C-F
					C	H				
4.1		95.0	0.9 2	150- 151	<u>77.80</u> 77.82	<u>5.23</u> 5.26	1483	1097	1674	1199
4.2		86.7	0.7 5	145- 146	<u>77.80</u> 77.82	<u>5.20</u> 5.25	1582	1073	1670	1147
4.3		74.4	0.8 7	149- 150	<u>77.79</u> 77.82	<u>5.27</u> 5.25	1450	1006	1670	1190
4.4		89.1	0.8 5	113- 114	<u>67.06</u> 67.10	<u>4.19</u> 4.20	1314	1037	1610	1118
4.5		70.9	0.7 3	117- 118	<u>67.06</u> 67.07	<u>4.19</u> 4.24	1326	1011	1615	1117
4.6		85.1	0.9 0	139- 140	<u>67.06</u> 67.08	<u>4.19</u> 4.21	1328	1011	1612	1070
*Ескерту: силикагель - Al_2O_3 , элюент - бензол:диоксан (7:1)										

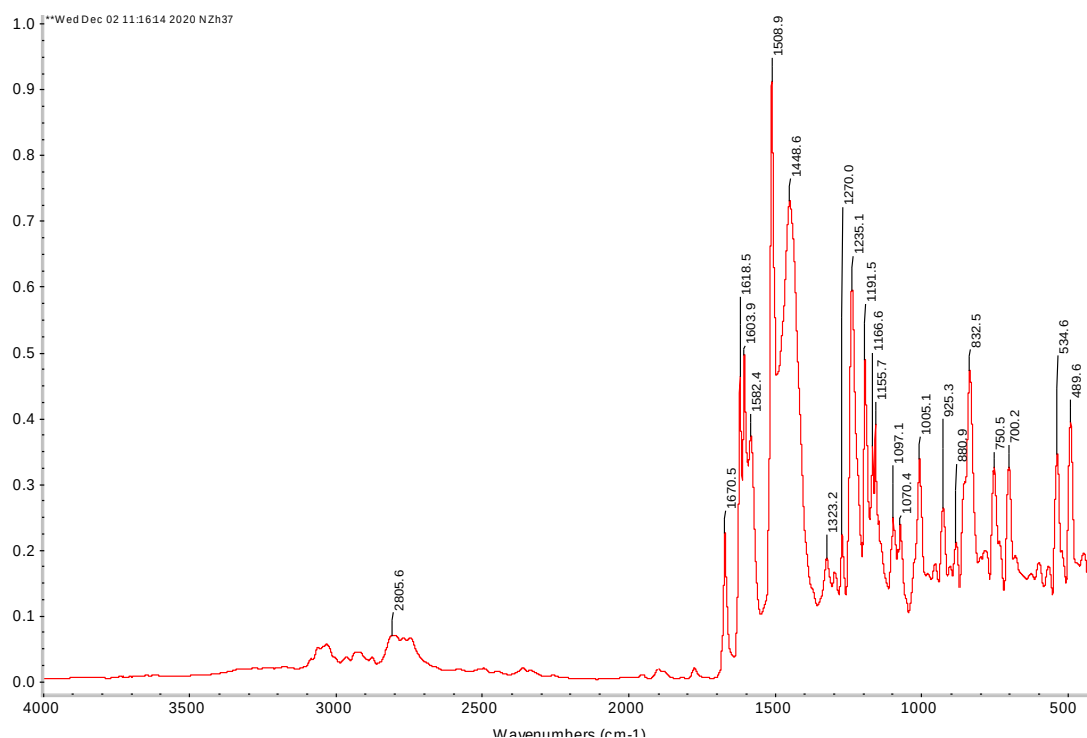
Синтезделіп алынған **4.1-4.6** қосылыстардың ИҚ спектрінде $1610-1674\text{ cm}^{-1}$ диапазонында карбонил тобына тән қарқынды жұтылу жолағы байқалады. Сонымен бірге, $1314-1582\text{ cm}^{-1}$ аймақтарында $\text{C}=\text{C}$ қос байланысының валенттік тербелістерінің жұтылу жолақтары көрініп, ал $1070-1199\text{ cm}^{-1}$ аймақтарындағы $\text{C}-\text{F}$ байланыстары валенттік тербелістерінің де жұтылу жолақтарына сай келетіні байқалды (2.1-2.3) суреттер.



Сурет 4.2 - 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.1)



Сурет 4.3 - 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*m*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.2)

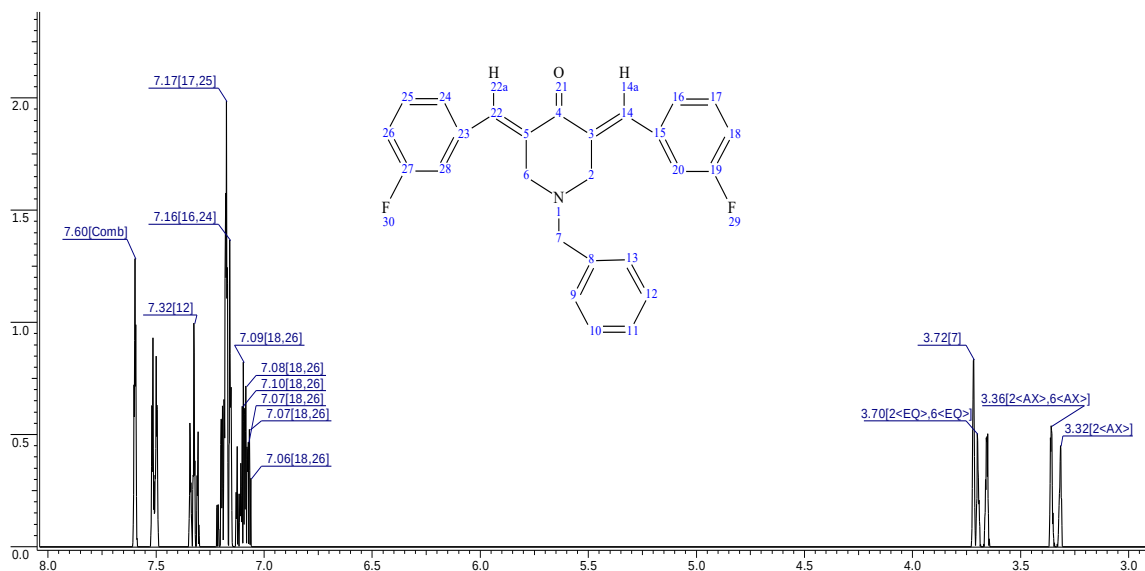


Сурет 4.4 - 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.3)

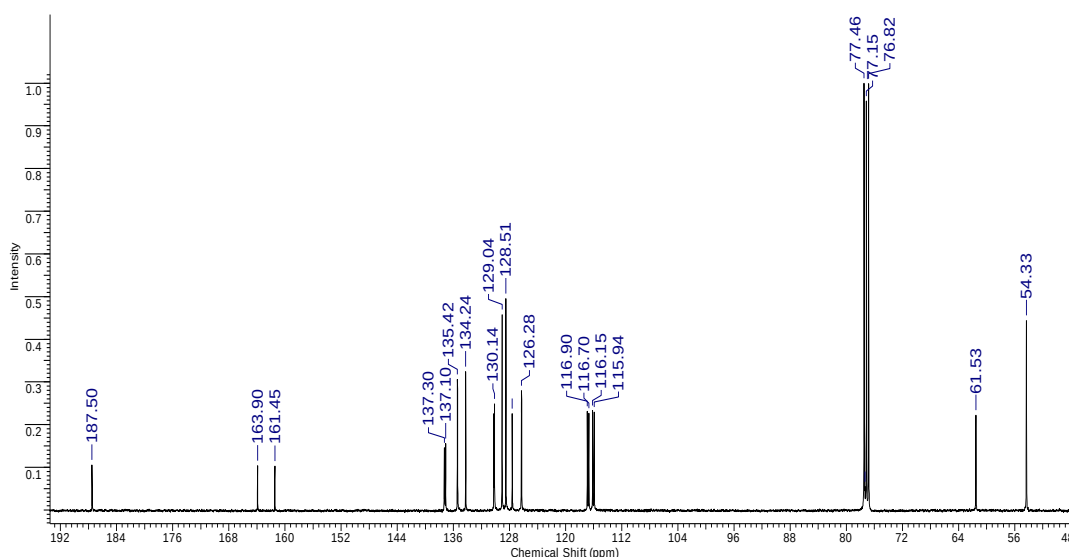
Синтезделіп алынған **4.1-4.6** қосылыстарының ЯМР ^1H спектрінде бензилиден сақинасының протондары $\text{H}^{14,22}$ - 7.44-7.91 м.ү., $\text{H}^{2_{\text{ax}},6_{\text{ax}}}$ - 3.34-3.71 м.ү., $\text{H}^{2_{\text{eq}},6_{\text{eq}}}$ - 3.68-3.82 м.ү., $\text{H}^{18,26,20,28}$ (4H) - 7.00-7.56 м.ү., $\text{H}^{16,24}$ (2H) - 7.06-7.43 м.ү., $\text{H}^{17,25}$ (2H) - 7.43-7.78 м.ү., H^{10-12} (3H) - 7.15-7.51 м.ү. аймақтарында көрінуі мақсатталған өнімнің түзілгенін дәлелдейді.

Сонымен қатар, алынған диенондардың **4.1-4.6** ЯМР ^{13}C спектрінде пиперидон сақинасына жататын көміртек атомдарының сигналдары 54.33-56.21 м.ү. ($\text{C}^{2,6}$), 131.39-140.21 м.ү. ($\text{C}^{3,5}$) және 185.30-187.60 м.ү. (C^4) аралықтарындағы аймақтарында көрінді. Сонымен қатар, бензилиден фрагментінің жұтылу жолақтарымен қоса екі фторбензилиден $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}$ фрагменттерінің жұтылу жолақтары 123.99-134.29 м.ү. аралығында, 115.45-115.94 м.ү. аралығында $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}$, 137.21-138.13 м.ү. аралығында C_6H_5 , 127.23-129.63 м.ү. аралығында C_6H_5 жұтылу жолақтары пайда болғаны анықталды. 59.55-61.53 м.ү. аралығындағы аймақтарда NCH_2 тобының химиялық ығысу мәнінің сақталып, жаңадан 134.30-140.21 м.ү. аймақтарда $\text{C}^{3(5)}=\text{C}$ тобының химиялық ығысуы, реакциямыздың альдегидтік топ арқылы жүргенін дәлелдейді.

ЯМР ^1H және ^{13}C спектрлерінде алынған **4.1-4.6** диенондардың сутегі және көміртегі атомдарының химиялық ығысулары сурет 2.6-2.7 келтірілген.



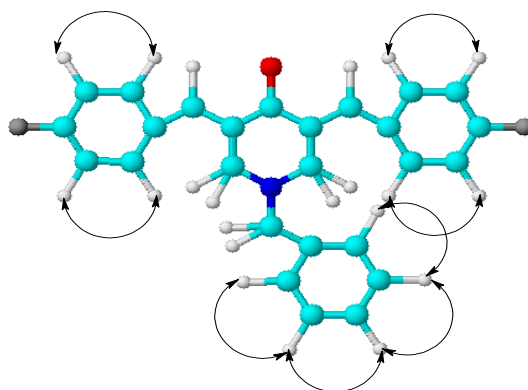
Сурет 4.5 - 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4-тің қосылысының ЯМР ^1H спектрі (4.1)



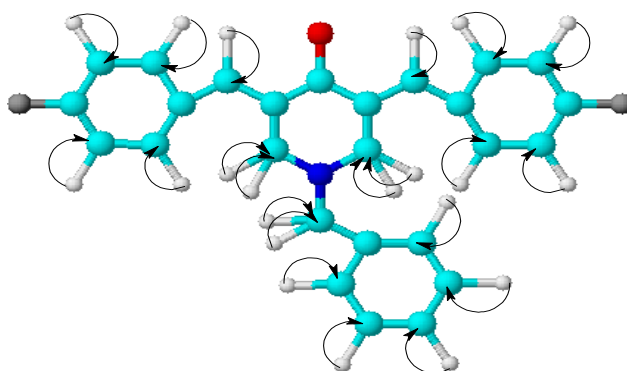
Сурет 4.6 - 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ЯМР ^{13}C спектрі (4.1)

Қосылыстың құрылымы екі өлшемді ЯМР (COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) спектроскопиясы арқылы анықталды, бұл гомо- және гетеронуклеарлы спин-спиндік әрекеттесулерді анықтауға мүмкіндік береді. Қосылыстың ^1H - ^1H COSY спектрлерінде көрші метилен мен метин топтарының немесе метин-метин топтарының $\text{H}^{2\text{ax},6\text{ax}}$ - $\text{H}^{2\text{eq},6\text{eq}}$ (3.64; 3.81 және 3.81; 3.64), $\text{H}^{2\text{eq},6\text{eq}}$ - $\text{H}^{14,22}$ (3.79; 7.76 және 7.76; 3.79), $\text{H}^{17,19,25,27}$ - $\text{H}^{17,19,25,27}$ (7.04; 7.29 және 7.29; 7.04) м.ү. аймақтарда байқалды. Протондардың көміртегі атомдарымен бір байланыс арқылы

гетеронуклеарлық әрекеттесуі қосылыста болатын келесі жұптар үшін ^1H - ^{13}C НМҚС спектроскопиясы арқылы анықталды: $\text{H}^{2\text{eq},6\text{eq}}$ - $\text{C}^{2,6}$ (3.79; 54.49), H^7 - C^7 (3.68; 61.62), $\text{H}^{17,19,25,27}$ - $\text{C}^{17,19,25,27}$ (7.04; 116.02), H^{11} - C^{11} (7.22; 126.96), $\text{H}^{16,20,24,28}$ - $\text{C}^{16,20,24,28}$ (7.30; 132.32), $\text{H}^{14,22}$ - $\text{C}^{14,22}$ (7.74; 135.47) м.ү. 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4 (**4.3**) қосылысының молекулада байқалатын корреляциясы 2.6 және 2.7 суреттерде көрсетілген.



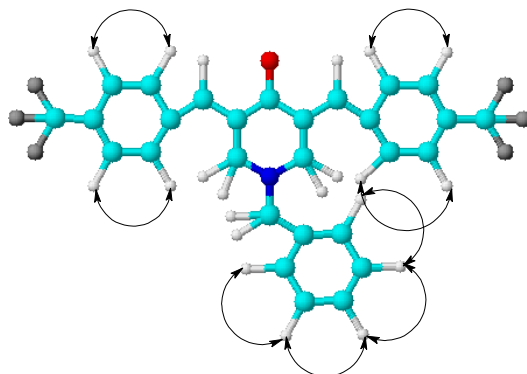
Сурет 4.7 – 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4 (**4.3**) қосылысының COSY корреляциясы



Сурет 4.8 – 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4 (**4.3**) қосылысының НМҚС корреляциясы

Сонымен қатар, 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-трифторбензилиден)пиперидон-4 (**4.6**) қосылысының да ^1H - ^1H COSY спектрлерінде көршілес метилен және метин топтарының немесе екі метин тобының протондары арасындағы екі байланыс арқылы жүзеге асатын спин-спиндік корреляциялар байқалды: $\text{H}^{2\text{ax},6\text{ax}}$ -

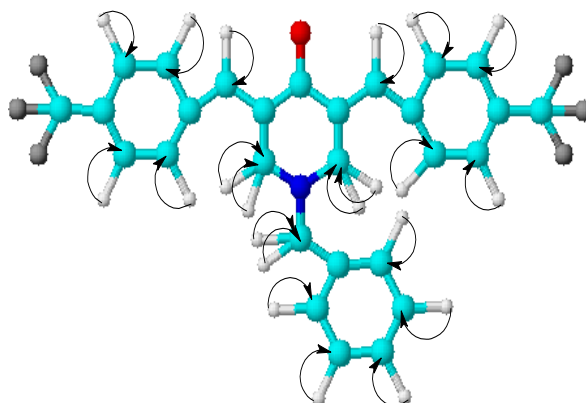
$H^{2eq,6eq}$ (3.69; 3.80 және 3.80; 3.69), $H^{2eq,6eq} - H^{14,22}$ (3.80; 7.79 және 7.79; 3.80), $H^{16,20,24,28} - H^{17,19,25,27}$ (7.04; 7.29 және 7.29; 7.04) м.ү., (2.8 сурет).



Сурет 4.9 - 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-трифторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының COSY корреляциясы (4.6)

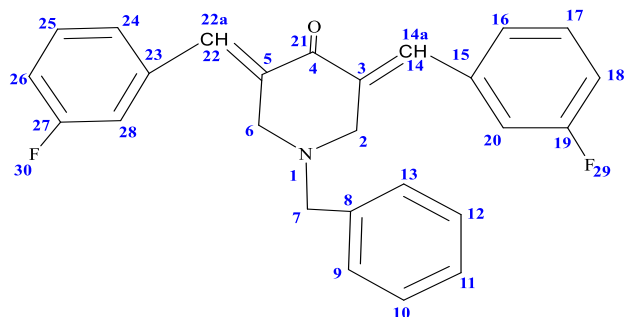
Ал, протондар мен көміртек атомдары арасындағы бір байланыс арқылы жүзеге асатын гетероядролық әрекеттесулер $^1H - ^{13}C$ НМҚС спектроскопиясы арқылы анықталды. Бұл әрекеттесулер келесі жұптар үшін тіркелді: $H^{2eq,6eq} - C^{2,6}$ (3.84; 54.41), $H^7 - C^7$ (3.68; 61.52), $H^{17,19,25,27} - C^{17,19,25,27}$ (7.60; 125.60), $H^{10,12} - C^{10,12}$ (7.21; 129.16), $H^{16,20,24,28} - C^{16,20,24,28}$ (7.39; 130.39), $H^{14,22} - C^{14,22}$ (7.77; 135.17) м.ү.

1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-трифторбензилиден)пиперидон-4 (4.6) қосылысының молекулада байқалатын НМҚС корреляциясы (2.9 суретте) көрсетілген.



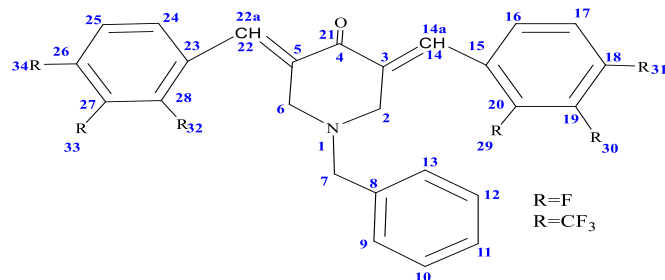
Сурет 4.10 - 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-трифторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының НМҚС корреляциясы (4.6)

Кесте 4.2 - Синтезделген 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 қосылыстарының (4.1-4.6) ЯМР ^1H спектрі көрсеткіштері



Қосылыс реті	ЯМР ^1H спектрі, δ , м.ү.						
	$\text{H}_{2\text{ax},6\text{ax}}$	$\text{H}_{2\text{eq},6\text{eq}}$	$\text{H}_{18,26,20,28}$ (4H)	$\text{H}_{16,24}$ (2H)	H_{10-12} (3H)	$\text{H}_{17,25}$ (2H)	$\text{H}_{14,22}$
4.1	3.64	3.76	7.06-7.12	7.06-7.12	7.15-7.25	7.06-7.12	7.91
4.2	3.71	3.82	7.00-7.05	7.09-7.11	7.17-7.24	7.32-7.36	7.73
4.3	3.69	3.81	7.03-7.07	7.29-7.32	7.23	7.03-7.07	7.75
4.4	3.34	3.68	7.56	7.42	7.51	7.78	7.44
4.5	3.34	3.68	7.51	7.43	7.51	7.43	7.46
4.6	3.69	3.82	7.40	7.40	7.19-7.25	7.61	7.79

Кесте 4.3 - Синтезделген 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 қосылыстарының (4.1-4.6) ЯМР ^{13}C спектрі көрсеткіштері



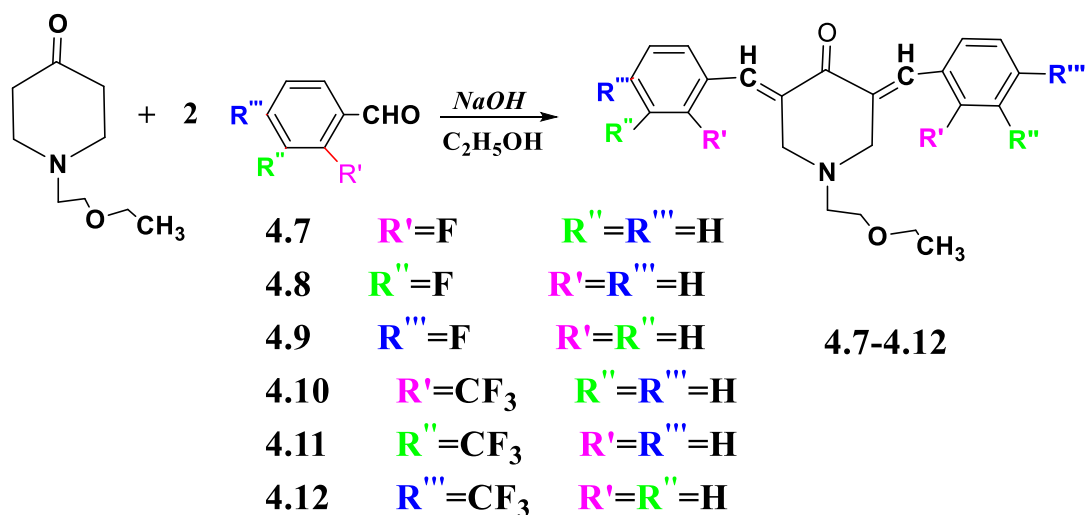
Қосылыс реті	ЯМР ^{13}C спектрі, δ , м.ү.									
	C _{2,6}	C _{3,5}	C ₄	C ₃₍₅₎ =C	C-F	C _q -C ₄ H ₄ CF	C _q -C ₄ H ₄ CF	CH ₂	C _q -C ₅ H ₅	C _q -C ₅ H ₅
4.1	54.34	131.39	187.60	135.59	161.71 164.21	132.96	115.45- 128.49	61.52	137.23	127.57 129.06
4.2	54.33	137.10	187.50	135.40 135.42	161.45 163.90	134.24	115.94- 130.22	61.53	137.22	127.60 129.04
4.3	53.91	140.21	186.06	140.21	161.34 164.23	123.99	115.47- 129.92	61.52	137.21	127.23 128.85
4.4	56.21	137.41	185.33	134.32-134.36	121.4- 124.30	134.29	115.80- 125.6	59.56	138.13	127.59- 129.61
4.5	56.20	137.39	185.30	134.30-134.31	121.6- 124.25	134.28	115.85- 125.7	59.55	138.10	127.55- 129.60
4.6	56.21	137.44	185.39	134.35- 134.38	121.8- 124.38	134.25	115.94- 125.6	59.58	138.12	127.60- 129.63

5.1.2. 1-(2-этоксиптил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *n*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 1-(2-этоксиптил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *n*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4-тің синтезі

Дивинилкетондар химиясын зерттеу нәтижесінде қазіргі таңда нәзік органикалық синтезге арналған ерекше қызығушылық тудыратын қосылыстарды алудың тың әрі бірегей тәсілдері табылды.

Альдолды-кродонды конденсация реакциясы СН-қышқылды қасиетке ие түрлі қосылыстарды реакцияға қосуға жағдай жасайды. Бұл үдерісте метиленді фрагмент ретінде өнеркәсіпте кеңінен қолданылатын 1-(2-этоксиптил)пиперидон-4 пайдаланылды.

α , β -қанықпаған пиперидон-4-ді синтездеу Кляйзен-Шмидт конденсациясы реакциясы жағдайында 1-(2-этоксиптил)пиперидон-4-тің *o*-; *m*-; *n*-фторбензаль-дегидтермен (1:2 моль) әрекеттесуі арқылы жүзеге асырылды.



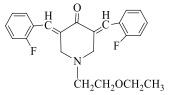
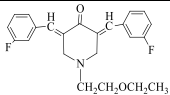
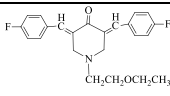
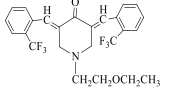
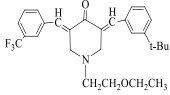
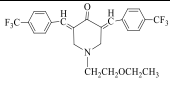
Сурет 4.11- 1-(2-этоксиптил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *n*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 1-(2-этоксиптил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *n*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4-тің жүру реакциясы

Онда реакция бөлме температурасында этанол ерітіндісіндегі 15% сілтілік (натрий гидроксиді) ортада жүргізіліп, нәтижесінде 60.7-97.3% шығыммен суда ерігіштігі нашар кристалды 1-(2-этоксиптил)-3,5-ди(фторбензилиден)-пиперидон-4-тер түзіліп алынды.

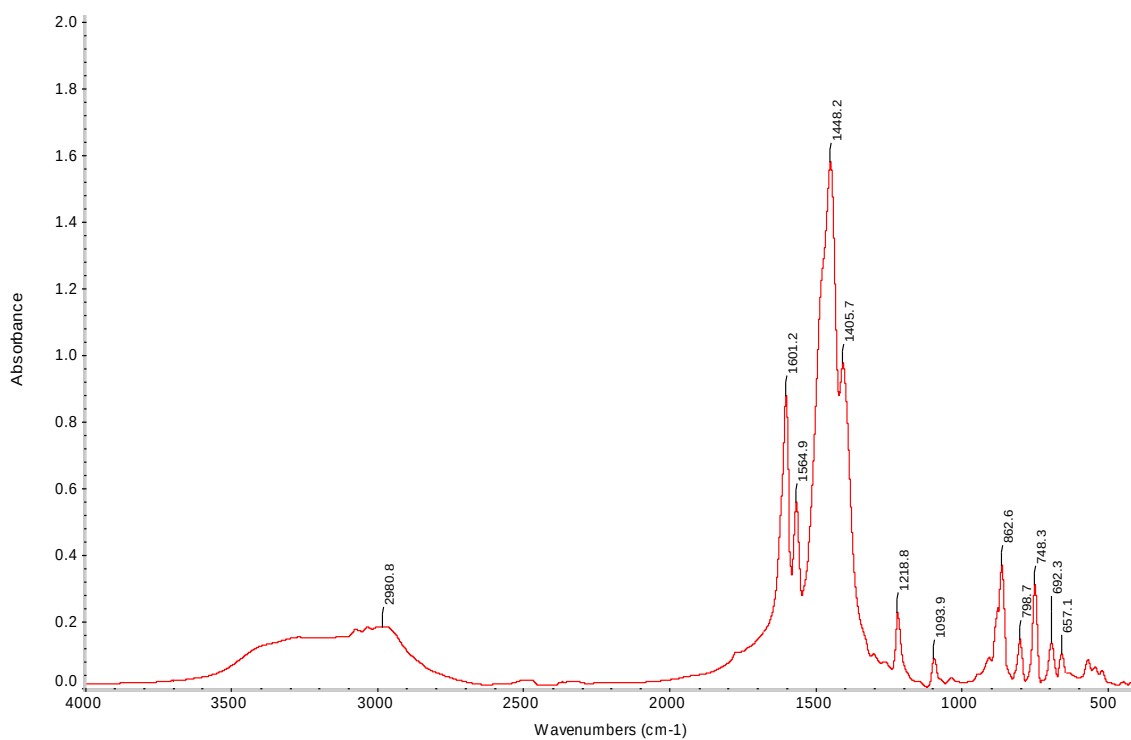
Синтезделген қосылыстардың **4.7-4.12** құрамы элементтік микроанализ, ал құрылыстары ИҚ-, ЯМР ^1H және ^{13}C спектрлердің көмегімен анықталып дәлелденді.

Алынған диенон қосылыстарының **4.7-4.12** элементтік талдау деректері мен ИҚ спектроскопиясының нәтижелері 2.4 кестеде келтірілген.

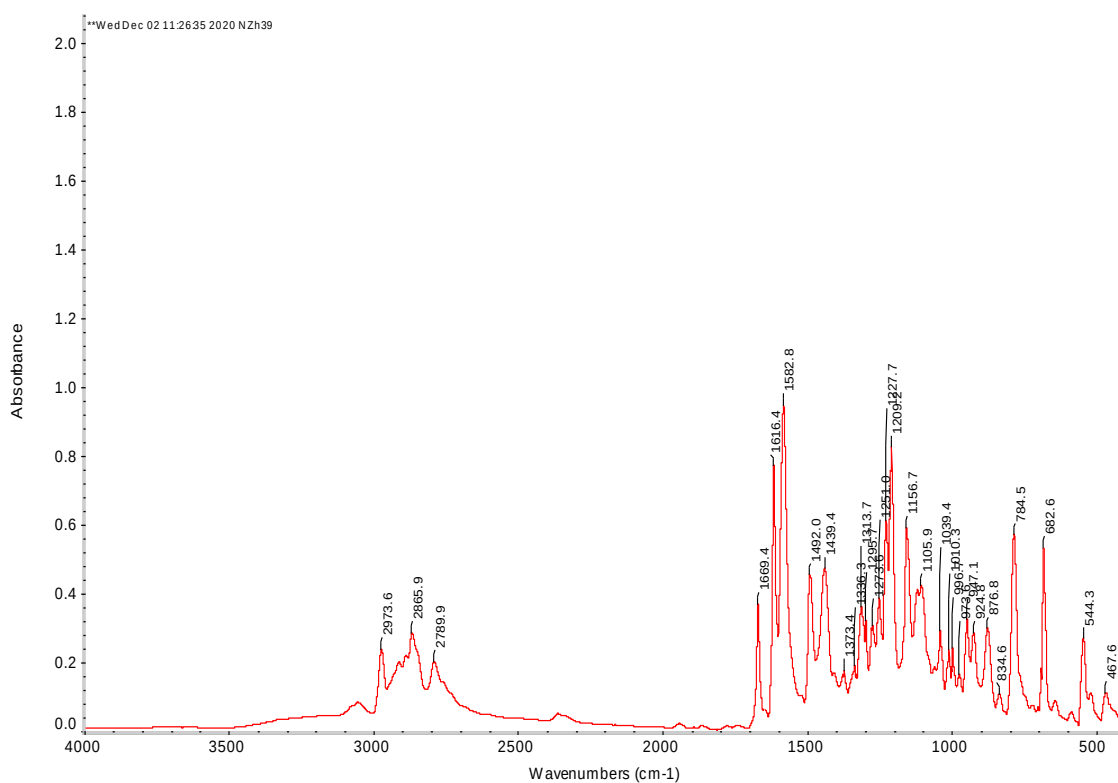
4.4 кесте - Синтезделген **4.7-4.12** қосылыстарының физика-химиялық сипаттамалары мен ИҚ спектрінің көрсеткіштері

Қос.	Формуласы	Шығымы, %	R_f	$T_{\text{балку}}, ^\circ\text{C}$	Есептелгені, %		ИҚ спектр, ν, cm^{-1}			
					Табылғаны, %					
					C	H	C=C	C-N	C=O	C-F
4.7		60.7	0.80	144-146	71.98 71.95	5.99 5.94	1405	1093	1601	1218
4.8		68.4	0.64	69.9-71.6	71.98 71.97	5.99 5.96	1492	1105	1616	1156
4.9		71.3	0.90	135-138	71.98 71.97	5.99 5.95	1444	1100	1613	1158
4.10		97.3	0.65	132-135	62.05 62.03	4.75 4.73	1452	1060	1605	1155
4.11		86.3	0.75	130-133	62.05 62.03	4.75 4.73	1463	1087	1613	1169
4.12		92.7	0.90	137-139	62.05 62.03	4.75 4.73	1325	1067	1616	1165
*Ескерту: силикагель - Al_2O_3, элюент - бензол:диоксан (7:1)										

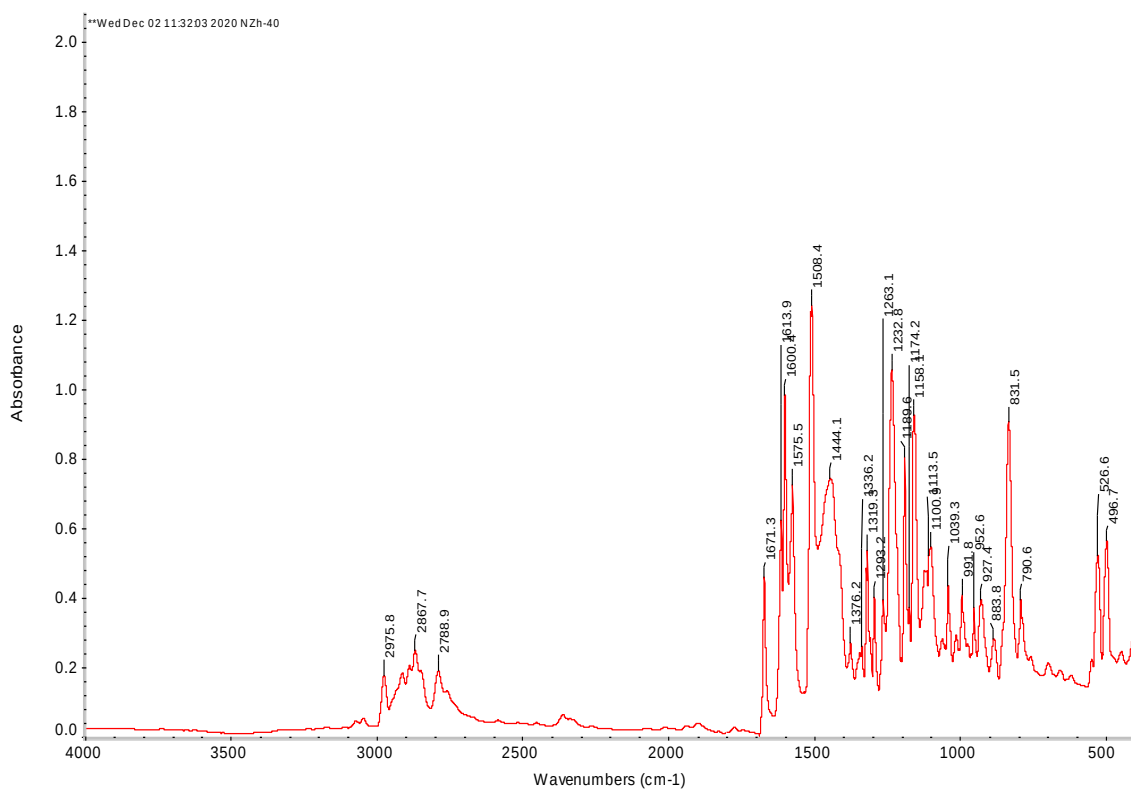
Синтезделген 1-(2-этоксипропил)-3,5-ди(о-, м-, п-фторбензилиден)пиперидон-4 пен 1-(2-этоксипропил)-3,5-ди(о-, м-, п-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 қосылыстарының **4.7-4.12** ИҚ спектрі мәліметтері бойынша $\text{C}=\text{O}$ карбонил тобының валенттік тербеліс жолақтары $1601-1616 \text{ cm}^{-1}$ аймақтарында байқалады. Сонымен бірге, $1325-1492 \text{ cm}^{-1}$ аралығында $\text{C}=\text{C}$ қос байланысының валенттік тербелістері және $1155-1218 \text{ cm}^{-1}$ аралығында $\text{C}-\text{F}$ байланыстарының валенттік тербелістерінің пайда болуы мақсатты өнімнің түзілгенін дәлелдейді.



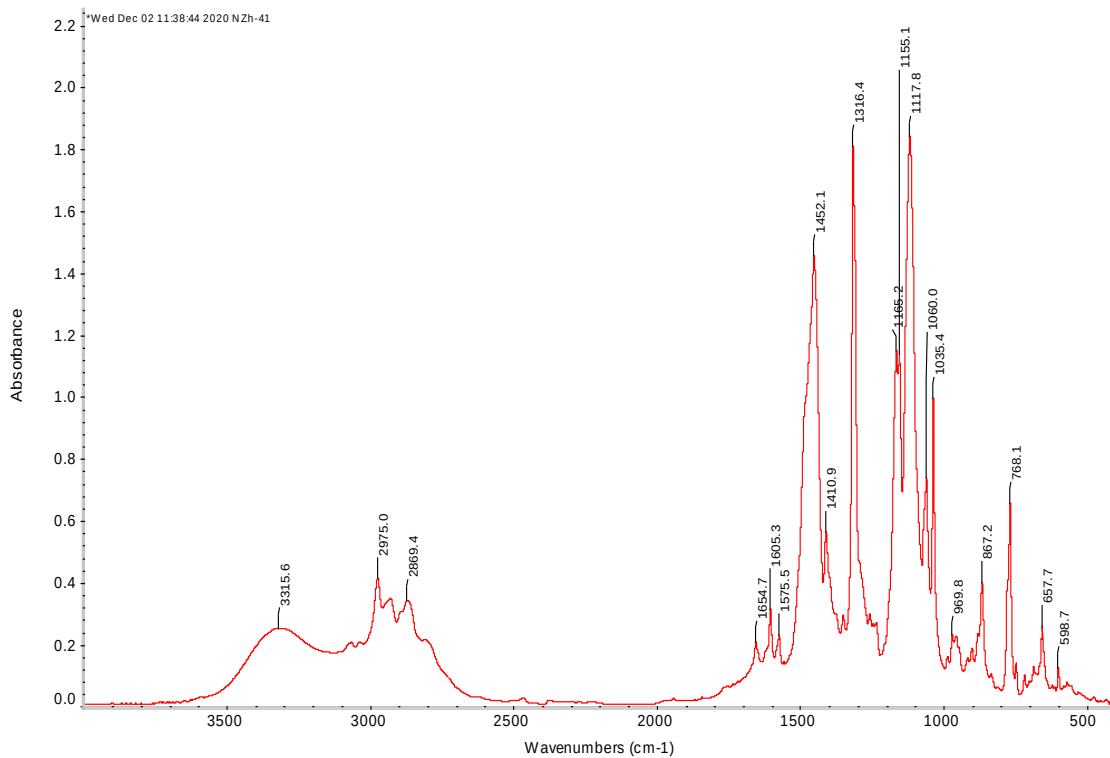
Сурет 4.12 - 1-(2-этоксизтил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.7)



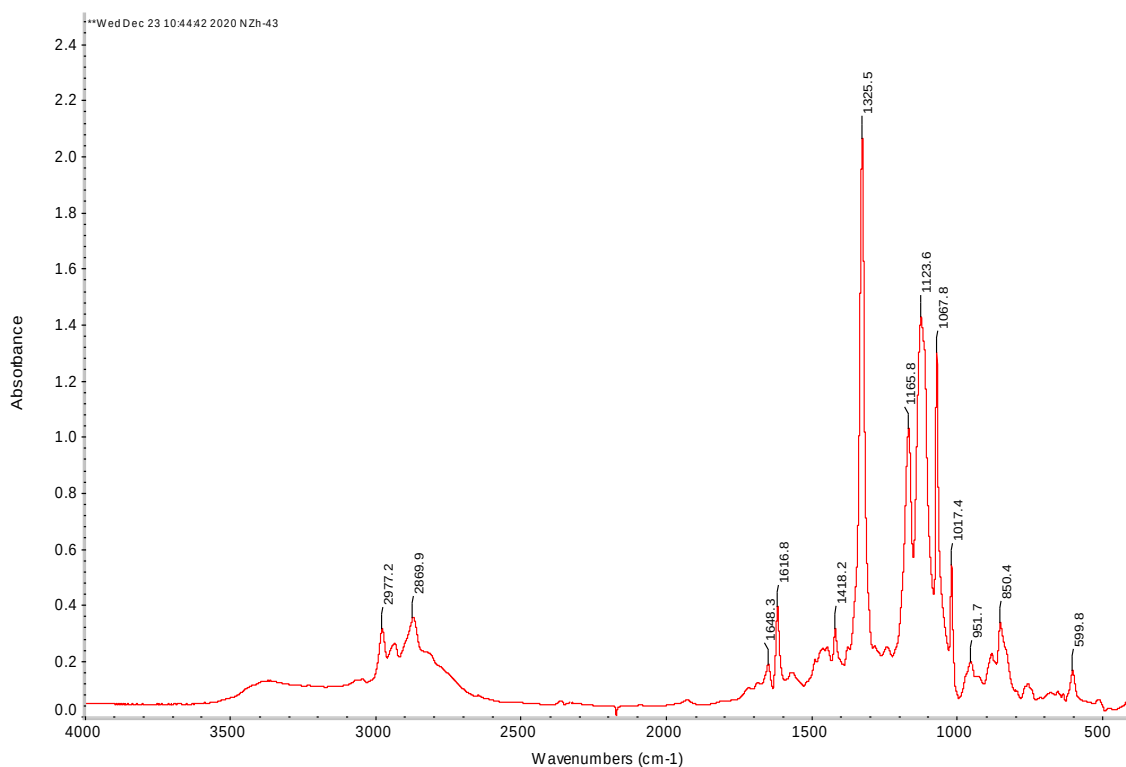
Сурет 4.13 - 1-(2-этоксизтил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.8)



Сурет 4.14 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4
қосылысының ИҚ спектрі (4.9)



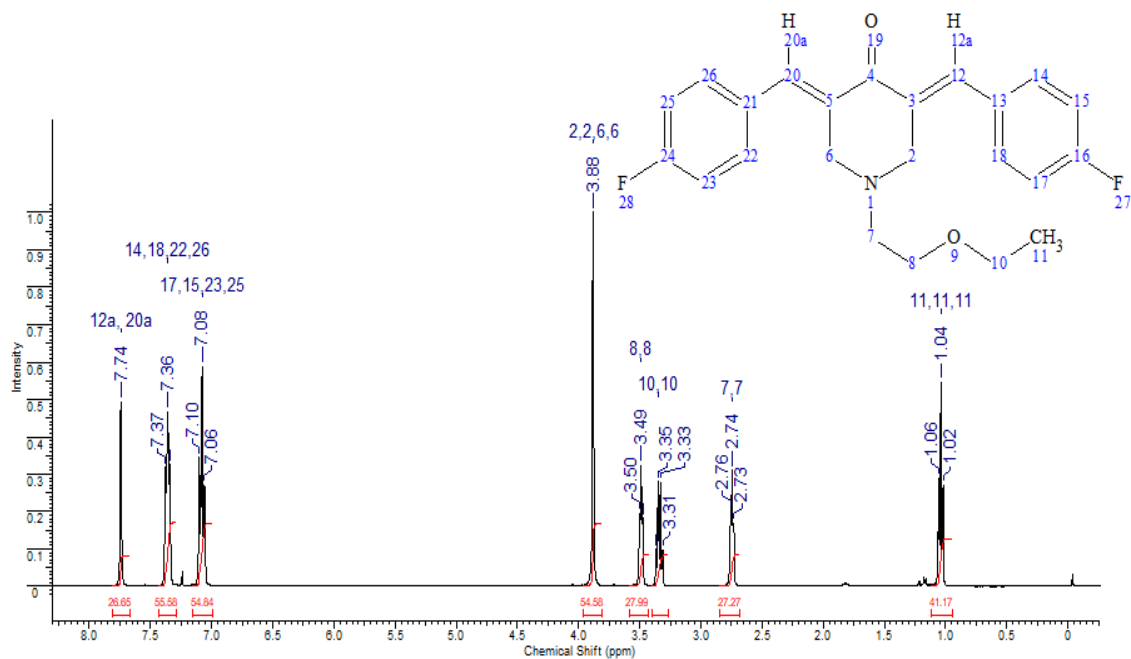
Сурет 4.15 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4
қосылысының ИҚ спектрі (4.10)



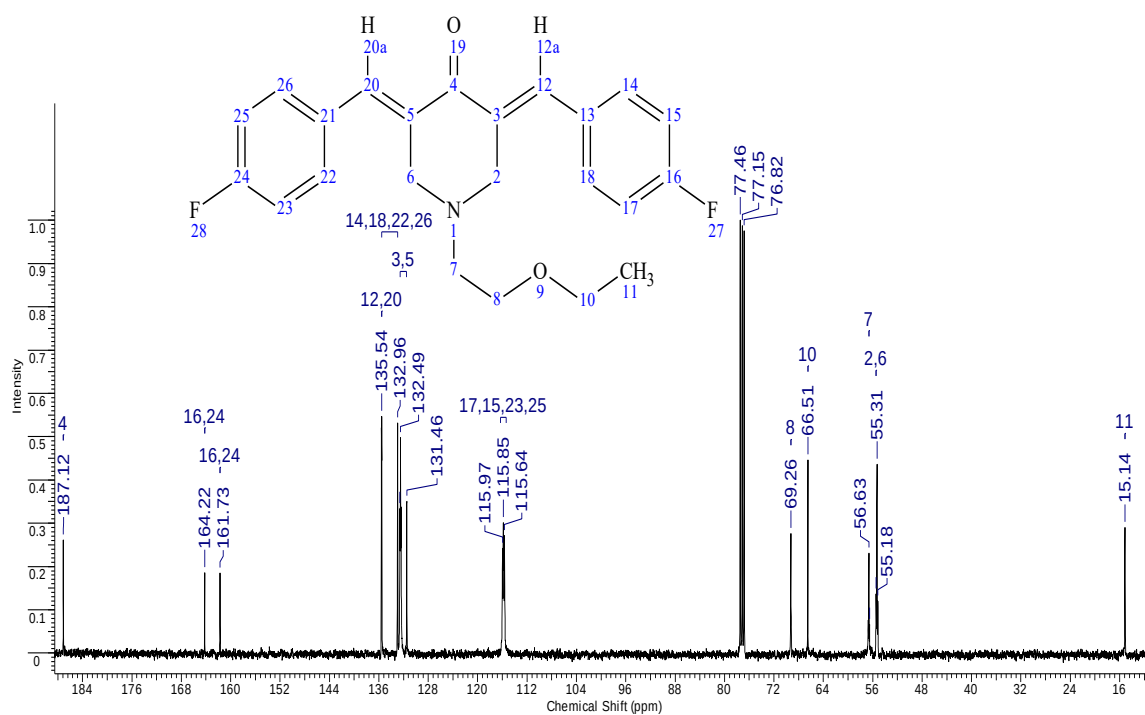
Сурет 4.16 - 1-(2-этоксизтил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.12)

Синтезделіп алынған диенондардың **4.7-4.12** ЯМР ^1H спектрінде 1.03-1.10 м.ү., 2.75-2.93 м.ү., 3.22-3.34 м.ү., 3.36-3.50 м.ү. аймақтарында этоксиэтил протондарының, сонымен қатар, бензилиден сақинасының протондары $\text{H}^{14,26(2\text{H})}$ - 7.14-7.68 м.ү., $\text{H}^{2\text{ax},6\text{ax}}$ $\text{H}^{2\text{eq},6\text{eq}}$ - 3.16-3.49; 3.91 м.ү., $\text{H}^{12\text{a},20\text{a}}$ - 7.40-7.74 м.ү., $\text{H}^{16,24,18,22(4\text{H})}$ - 7.02-7.78 м.ү. шыңдарының пайда болуы реакцияның тура бағытта жүргенін көрсетеді.

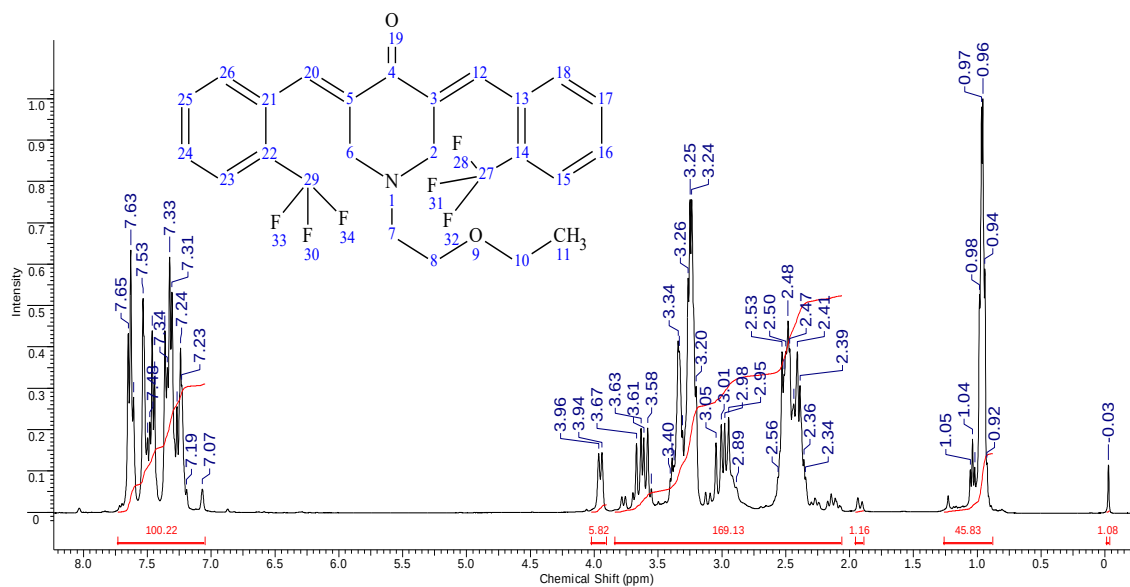
Ал, ЯМР ^{13}C спектрінде пиперидон сақинасына жататын көміртегі атомдарының сигналдары мынадай химиялық ығысу мәндерінде тіркеледі: 54.80-55.44 м.ү. ($\text{C}^{2,6}$), 132.55-141.07 м.ү. ($\text{C}^{3,5}$) және 185.36-187.03 м.ү. (C^4). Азот атомымен байланысқан бензилиден тобының көміртегілері 55.52–66.54 м.ү. (CH_2) аралығында байқалады. Ароматты жүйеге тән сигналдар 115.17-134.05 м.ү. аймақтан 116.35-133.54 м.ү. дейінгі аймақта көрінсе, ал C-F байланыстарына сәйкес келетін сигналдар 161.46-164.22 м.ү. аймақтарда, C-F₃ байланыстарына сәйкес келетін сигналдар 121.70-124.70 м.ү. аймақтарда байқалады. Ең төмен өрісті сигнал 187.03 м.ү. пиперидин сақинасындағы C^4 атомына сәйкес келетіні анықталды. Бұл синтезделген диенондардың **4.7-4.12** ЯМР ^1H және ^{13}C спектрлік көрсеткіш мәндері 2.5-2.6 кестелерде ұсынылған.



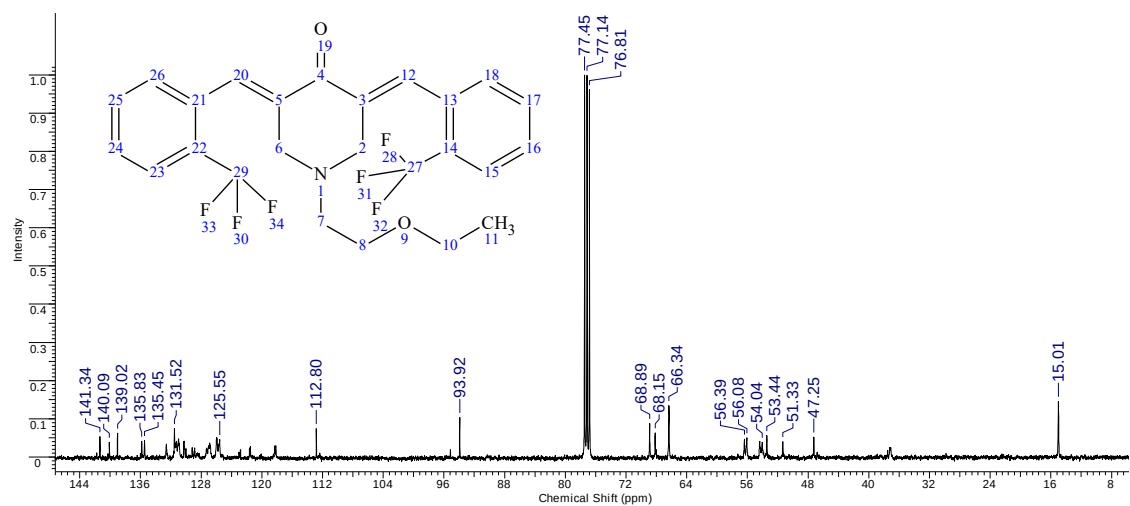
Сурет 4.17 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4
қосылысының ЯМР ¹H спектрі (4.9)



Сурет 4.18 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидон-4
қосылысының ЯМР ¹³C спектрі (4.9)

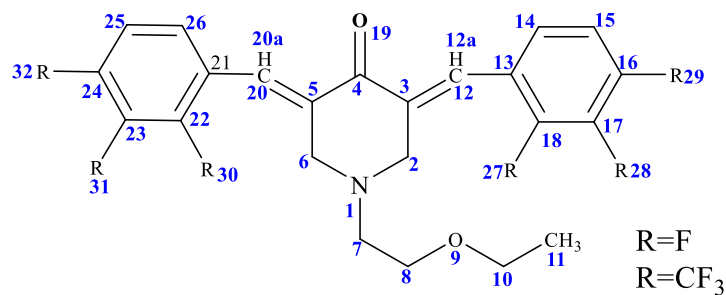


Сурет 4.19 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*o*-трифторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ЯМР ^1H спектрі (4.10)



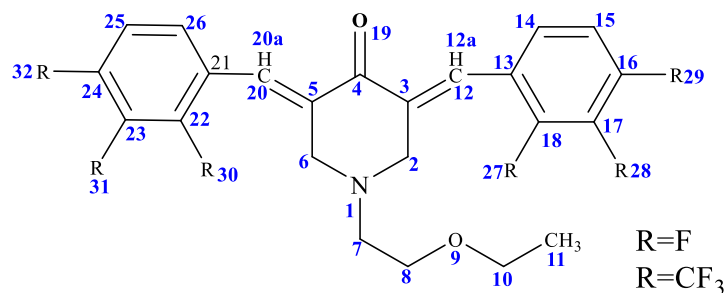
Сурет 4.20 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*o*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ЯМР ^{13}C спектрі (4.10)

Кесте 4.5 - Синтезделген 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*o*-, *m*-, *p*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*o*-, *m*-, *p*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 қосылыстарының (4.7-4.12) ЯМР ^1H спектрі көрсеткіштері



Қосылыс реті	ЯМР ^1H спектрі, δ , м.ү.							
	H^{11}	H^7	H^{10}	H^8	$\text{H}^{2\text{ax},6\text{ax}};$ $\text{H}^{2\text{eq},6\text{eq}}$	$\text{H}^{12\text{a},20\text{a}}$	$\text{H}^{16,24,18,22} (4\text{H}),$	$\text{H}^{14,16} (2\text{H})$
4.7	1.05	2.75	3.33	3.49	3.91	7.70	7.04-7.06	7.16-7.20
4.8	1.03	2.74	3.32	3.49	3.90	7.72	7.02-7.07	7.14-7.16
4.9	1.04	2.75	3.34	3.50	3.88	7.74	7.06-7.10	7.34
4.10	1.10	2.93	3.22	3.36	3.16-3.49	7.44	7.42-7.78	7.56
4.11	1.10	2.93	3.22	3.36	3.16-3.49	7.46	7.43	7.51
4.12	1.10	2.93	3.22	3.36	3.16-3.49	7.40	7.72	7.68

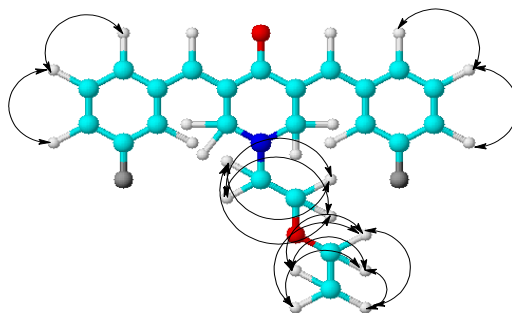
Кесте 4.6 - Синтезделген 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*o*-, *m*-, *p*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*o*-, *m*-, *p*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 қосылыстарының (4.7-4.12) ЯМР ^{13}C спектрі көрсеткіштері



Қосылыс реті	ЯМР ^{13}C спектрі, δ , м.ү.								
	C ^{2,6}	C ^{3,5}	C ⁴	C ^{3(5)=C}	C-F	C _q -C ₄ H ₄ CF	C _q -C ₄ H ₄ CF	CH ₂	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃
4.7	54.86	141.07	185.39	126.27	162.93	132.96	115.17- 134.05	65.61	55.89; 65.61; 66.6; 14.52
4.8	55.13	137.37	187.12	126.47 134.24	161.46 163.91	134.24	115.99- 130.18	66.54	56.64; 66.54; 69.22; 15.08
4.9	55.31	135.54	187.12	132.49 135.54	161.73 164.22	131.46	115.64 - 115.97	66.51	56.63; 69.26; 66.51; 15.14
4.10	54.04	139.02	185.39	131.52 135.83	125.55	131.52	135.45	56.08	56.08; 66.34; 68.15; 15.01
4.11	54.86	138.51	185.36	130.15 134.14	121.75 124.70	134.10	116.30- 133.56	55.52	55.52; 65.63; 66.37; 14.91
4.12	54.81	139.7	185.41	130.17 134.16	121.73 124.74	134.16	116.33- 133.52	55.57	55.52; 65.65; 66.63; 14.84

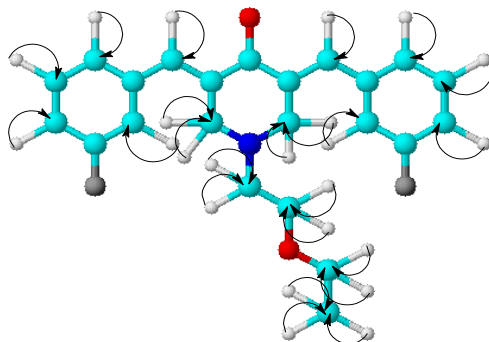
Сонымен қатар, алынған қосылыстардың **4.7-4.12** құрылысы гомо- және гетероядролық табиғаттағы спин-спиндік әрекеттесулерді анықтауға мүмкіндік беретін екі өлшемді ЯМР спектроскопиясының COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) әдістері арқылы да расталды. Молекулада байқалған корреляциялар 2.19 - 2.20 суреттерде көрсетілген.

Қосылыстың COSY ^1H - ^1H спектрінде көршілес метилен және метин, метилен-метилен немесе метин-метин топтарының протондары арасындағы екі байланыс арқылы жүретін спин-спиндік корреляциялар H^{11} - H^{10} (1.02; 3.33 және 3.33; 1.02), H^7 - H^8 (2.73; 3.48 және 3.48; 2.73), $\text{H}^{2,6}$ - $\text{H}^{12\text{a},20\text{a}}$ (3.86; 7.74 және 7.74; 3.86), $\text{H}^{15,17,23,25}$ - $\text{H}^{15,17,23,25}$ (7.06; 7.36 және 7.36; 7.06) м.ү. көрінгені байқалды.



Сурет 4.21 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидин-4-он қосылысының COSY ^1H - ^1H спектріндегі спин-спиндік корреляциясы (**4.7**)

Ал, HMQC ^1H - ^{13}C спектроскопиясы арқылы қосылыстағы келесі протон мен көміртек атомдары жұптарының арасындағы бір байланыс арқылы жүзеге асатын гетероядролық әрекеттесулер анықталды, яғни $^1\text{H}^{11}$ - C^{11} (1.03; 15.05), $\text{H}^{2,6}$ - $\text{C}^{2,6}$ (3.87; 55.51), H^7 - C^7 (2.73; 56.70), H^8 - C^8 (3.47; 69.39), $\text{H}^{15,17,23,25}$ - $\text{C}^{15,17,23,25}$ (7.06; 116.40), $\text{H}^{14,18,22,26}$ - $\text{C}^{14,16,22,26}$ (7.34; 133.06), $\text{H}^{12\text{a},20\text{a}}$ - $\text{C}^{12,20}$ (7.73; 135.83) м.ү.



Сурет 4.22 - 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының HMQC спектрінің корреляциясы (**4.7**)

5.2 5-бензил-7-(*o*-; *m*-; *n*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-; *m*-; *n*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7 гексагидро-2Н-пиразоло [4,3-с]пиридин қосылыстарының синтезі

Гетероциклдік химия - органикалық химияның негізгі салаларының бірі болып табылады, және гетероциклдердің көптеген биологиялық қасиеттерге ие екені жақсы белгілі. Пирозолин туындыларының әртүрлі конденсацияланған түрлері олардың әлеуетті биологиялық белсенділігіне байланысты ғылыми тұрғыда ерекше қызығушылық тудырады. Зерттеулер көрсеткендей, пирозолиндер класына жататын қосылыстар төмен уыттылықпен қатар жоғары фармакологиялық белсенділікке ие және олар антидепрессанттық, қабынуға қарсы әсері бар агенттер ретінде қолданылуы мүмкін. Сонымен бірге, пирозолиндердің шизофрения мен басқа да жүйке жүйесі ауруларын емдеуде қолданылу мүмкіндігі де зерттеліп жатыр.

Әртүрлі реакциялық белсенді орталықтарға ие α,α -1-дивинилкетондар түрлі полициклді қосылыстарды алу үшін тиімді бастапқы реагенттер ретінде кеңінен қолданылады. Осы зерттеуде 3,5-диарилиденмен орынбасқан пиперидон-4 туындыларының гетероциклдік түрлену үдерістері қарастырылды. Мұндай қосылыстар пиперидин сақинасын басқа гетероциклдермен біріктіріп, фармакологиялық белсенділігі жоғары полициклді жүйелерді құруға мүмкіндік береді.

α,α -1-дивинилкетондардың құрамында әртүрлі реакциялық қабілетті орталықтардың болуы оларды түрлі полициклдік құрылымдарды синтездеу үшін бастапқы зат ретінде қолдануға мүмкіндік береді. Зерттеудің таңдалған бағыты ретінде 3,5-диарилиден орынбасқан пиперидон-4 қосылыстарының гетероциклденуін зерттеу алынды. Бұл қосылыстар басқа гетероциклдермен үйлескен «фармакофорлы» пиперидин циклін қамтитын полициклді жүйелерді құруға мүмкіндік береді.

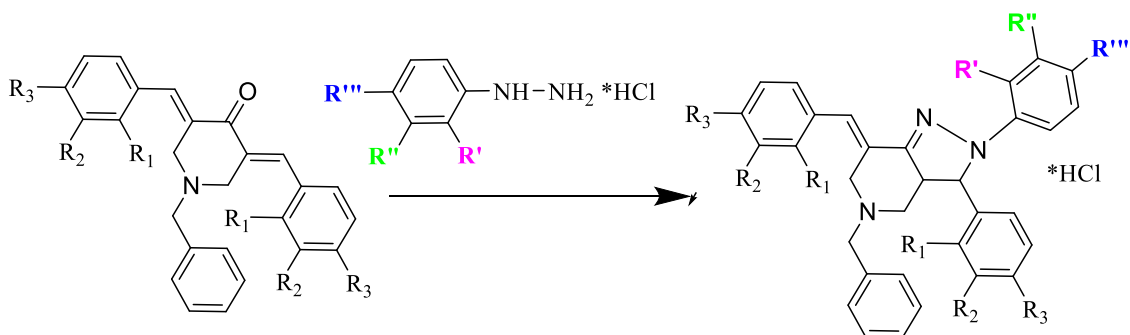
α,β - қанықпаған карбонилді туындыларға негізделген жаңа циклдік жүйелер және кең ауқымды биологиялық әсер көрсететін фармакологиялық заттарды синтездеуде пирозолиндердің маңызы зор.

5.2.1 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(фторбензилиден)пиперидон-4-тің фтор-фенилгидразин гидрохлоридпен синтезі

Диенондардың қолжетімді болуы оларды, әсіресе биологиялық маңызы бар пиразолин сияқты гетероциклдық қосылыстарды алу үшін тиімді субстраттарға айналдырады.

Әр түрлі гидразиндердің реакциялық қабілетін салыстыру және пиразолин сақинасындағы орынбасарлардың фармакологиялық белсенділікке әсерін анықтау мақсатында тиісті пиразолиндер синтезделді.

Синтезделген 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылыстарының **4.1-4.3** реакцияға түсу қабілетін анықтау үшін олардың әртүрлі (*o*-; *m*-; *p*-фтор) орынбасқан фторфенилгидразин гидрохлоридпен әрекет-тесу реакциялары зерттелді. Реакция этанол ортасында 70 °С температурада қоспаны 4-6 сағат бойы үздіксіз араластыру арқылы жүргізілді. Реакция барысы жұқа қабатты хроматографиямен (ЖҚХ) әдісімен бақыланды (адсорбент - Al₂O₃).



4.1-4.13	R ₁ =F;	R ₂ =R ₃ =H;	R'=F	R''=R'''=H;	4.13-4.21
4.1-4.14	R ₁ =F;	R ₂ =R ₃ =H;	R''=F	R'=R'''=H;	
4.1-4.15	R ₁ =F;	R ₂ =R ₃ =H;	R'''=F	R'=R''=H;	
4.2-4.16	R ₂ =F;	R ₁ =R ₃ =H;	R'=F	R''=R'''=H;	
4.2-4.17	R ₂ =F;	R ₁ =R ₃ =H;	R''=F	R'=R'''=H;	
4.2-4.18	R ₂ =F;	R ₁ =R ₃ =H;	R'''=F	R'=R''=H;	
4.3-4.19	R ₃ =F;	R ₁ =R ₂ =H;	R'=F	R''=R'''=H;	
4.3-4.20	R ₃ =F;	R ₁ =R ₂ =H;	R''=F	R'=R'''=H;	
4.3-4.21	R ₃ =F;	R ₁ =R ₂ =H;	R'''=F	R'=R''=H;	

Сурет 4.23 - 5-бензил-7-(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-; *m*-; *p*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7 гексагидро-2Н-пиразоло [4,3-с]пиридин қосылыстарының жүру реакциясы

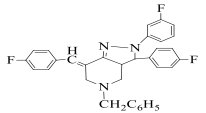
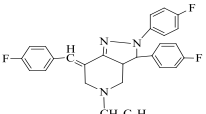
Реакция нәтижесінде 5-бензил-7-(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пирозоло[4,3-с]пиридин **4.13-4.21** қосылыстары

- 65.3-97.1 % шығыммен, $R_f = 0.65-0.92$ (элюент - гексан:диэтиловый эфир- 1:2), балқу температурасы 141-180 °С кристал түрінде алынды. **4.13-4.21** қосылыстардың физика-химиялық микроанализ және ИҚ спектр мәліметтері 2.7 кестеде келтірілген.

Кесте 4.7 - 5-бензил-7-(*o*-;*m*-;*n*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-; *m*-; *n*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин (**4.13-4.21**) қосылыстарының физика-химиялық, микроанализдік және ИҚ спектрі көрсеткіштері

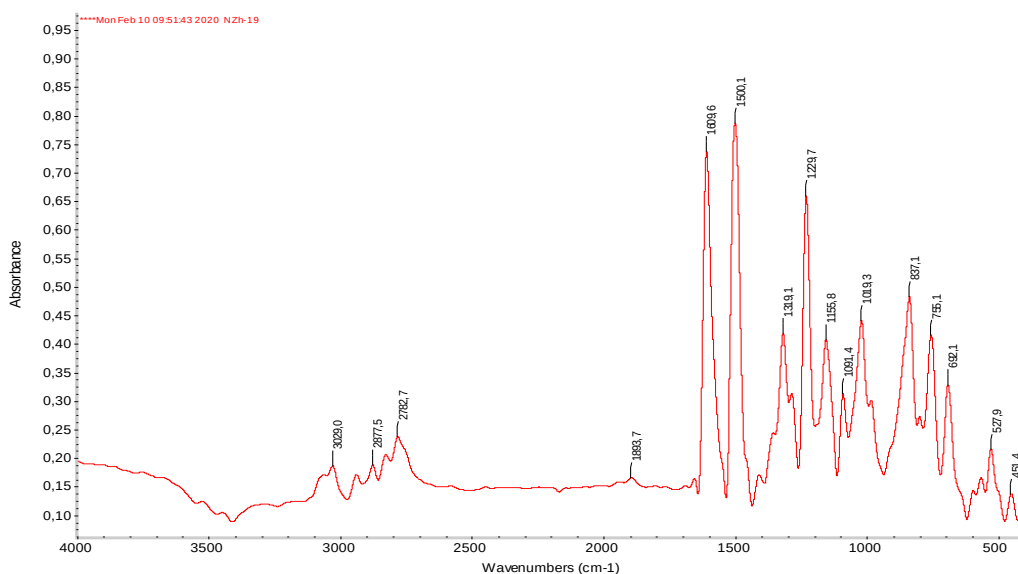
Қос. реті	Формуласы	Шығ ымы, %	R _f	Т.балқу. °C	Есептелгені,		ИҚ спектр, ν, см ⁻¹			
					Табылғаны, %					
					С	Н	C=C	C=N	C-N	C-F
4.13		70	0.70	145- 146	<u>75.3</u> 75.6	<u>5.10</u> 5.15	1532	1655	1050	1149
4.14		65.3	0.65	156- 158	<u>75.3</u> 75.8	<u>5.10</u> 5.11	1507	1645	1075	1130
4.15		78.5	0.72	149- 152	<u>75.3</u> 75.6	<u>5.10</u> 5.16	1513	1650	1068	1145
4.16		94.3	0.90	148- 151	<u>75.3</u> 75.4	<u>5.10</u> 5.12	1610	1667	1084	1149
4.17		72.3	0.65	141- 143	<u>75.3</u> 75.8	<u>5.10</u> 5.11	1607	1650	1095	1120
4.18		87.3	0.76	173- 175	<u>75.3</u> 75.4	<u>5.10</u> 5.14	1506	1667	1076	1043
4.19		91.8	0.75	143- 146	<u>75.3</u> 75.3	<u>5.10</u> 5.12	1504	1642	1029	1229

Кесте 4.7 –жалғасы

4.20		61.3	0.65	168- 169	<u>75.3</u> 75.8	<u>5.10</u> 5.14	1500	1609	1091	1155
4.21		97.1	0.92	178- 180	<u>75.3</u> 75.9	<u>5.10</u> 5.11	1505	1630	1045	1225
Ескерту – Al ₂ O ₃ , элюент: гексан : диэтил эфири = 1:2										

Синтезделген қосылыстардың **4.13-4.21** құрылыстары ИҚ-, ЯМР ¹Н және ¹³С спектрлердің көмегімен анықталып дәлелденді.

Синтезделген қосылыстардың **4.13-4.21** ИҚ спектрінде 1500-1610 см⁻¹ аймағында жаңадан C=N байланысына тән жұтылу жолағы көрінді. Бұл жолақ екі C=C байланыс арқылы конъюгацияланған карбонил тобы байланыстардың валенттік тербелістері 1609-1667 см⁻¹ аралығында байқалады. Көміртек-көміртек байланысының жолағының қарқындылығы конъюгацияланған карбонил тобымен салыстырғанда жоғары көрінді. Бұл конъюгацияланған жүйенің конформациясына гетероцикл құрамындағы азот атомының электрондық әсері ықпал етеді. Зерттелген пирозолиндердің (**4.13–4.21**) ИҚ спектрлерінде қос байланыс пен карбонил тобының жұтылу жолағының қарқындылығы шамамен бірдей болатыны байқалса, ал 1029-1095 см⁻¹ аймағындағы жұтылу жолақтары C-F байланыстарының тербелістеріне сәйкес келеді.



Сурет 4.24 - 5-бензил-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-бис(*m*-фторфенил)-3,4,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин қосылысының ИҚ спектрі (**4.20**)

Алынған **4.13-4.21** қосылыстардың ЯМР ^1H спектрінде пиридин сақинасындағы метиленді протондар $\text{H}^{2\text{ax}}$ және $\text{H}^{2\text{eq}}$ сәйкесінше 2.49-2.53 м.ү. және 3.15-3.18 м.ү. аралығында бір және екі протонды мультиплеттер түрінде байқалады. 3.15-3.18 м.ү. диапазонында орналасқан мультиплетті сигналда пиридин сақинасындағы метиленді $\text{H}^{9\text{ax}}$ протондар резонансты сигналдар берсе, $\text{H}^{9\text{eq}}$ бір протоны мультиплет ретінде 3.96-3.99 м.ү. аралығында резонансты сигналдар береді. Пиридин сақинасындағы H^3 протоны бір протонды мультиплет түрінде 3.31-3.35 м.ү. аралығында, пиразол сақинасындағы H^4 протоны бір протонды мультиплет ретінде 4.70-4.74 м.ү. аралығында, алифатты метиленді $\text{H}^{10,10}$ протондары екі протонды мультиплет ретінде 3.61-3.69 м.ү. аралығында байқалған.

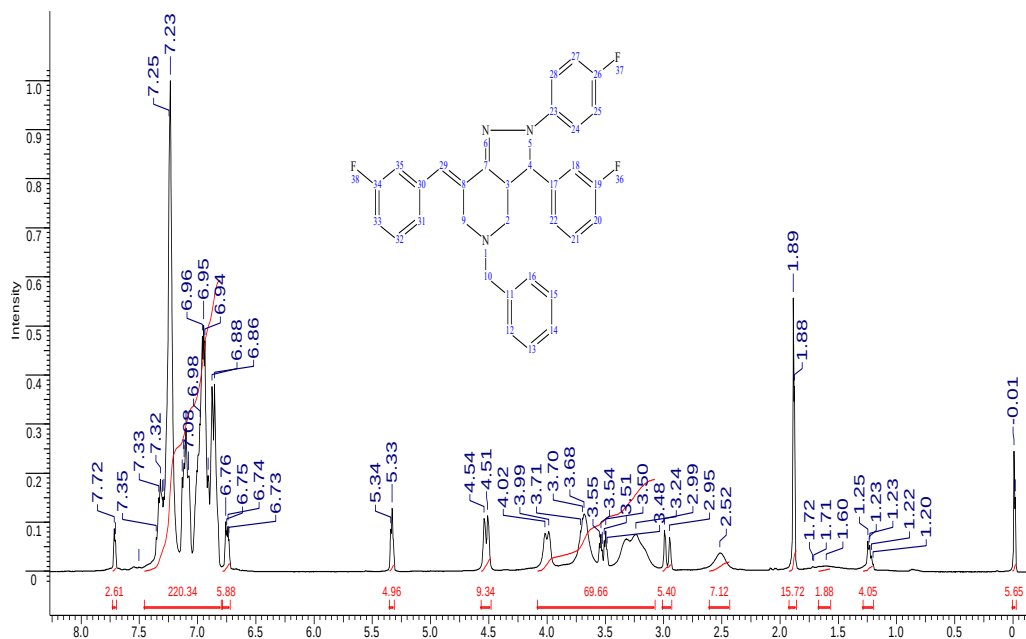
Сонымен қатар, ароматты аймақта 6.95–7.02 м.ү. аралығындағы 9 протонды мультиплетте $\text{H}^{32,34,21,19,25,28,13,15,14}$ протондарының сигналдары байқалды.

Қалған ароматты протондары - $\text{H}^{31,35,18,22,12,16,26,27}$ және қанықпаған фторбензилидендік H^{29} протоны 7.17-7.34 м.ү. аралығындағы мультиплетті сигналдар түрінде резонанс бергені анықталды.

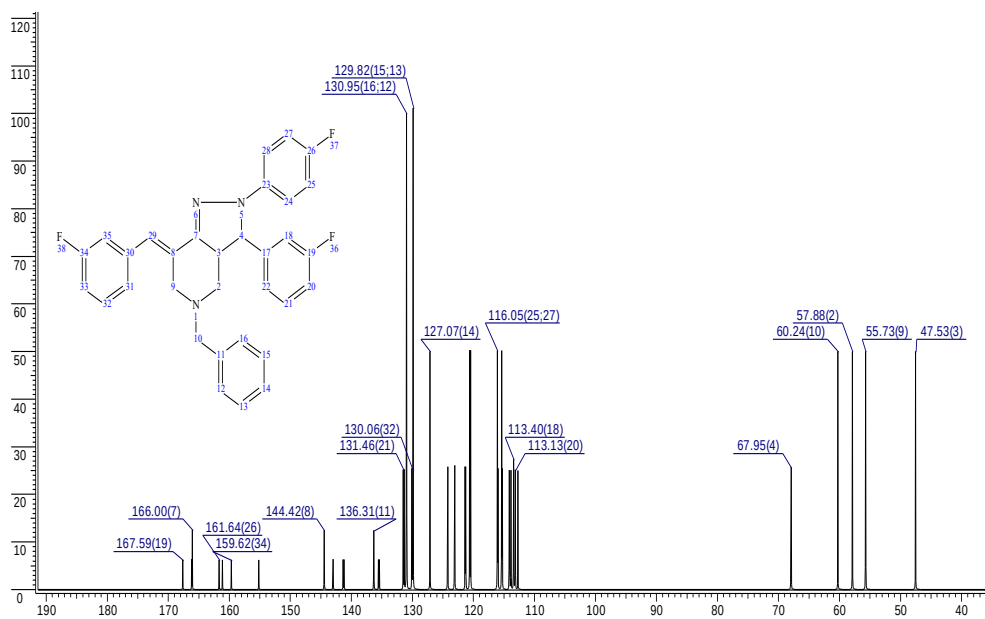
4.13-4.21 қосылыстардың ЯМР ^{13}C спектрінде пиридин сақинасына тән сигналдар келесі ығысуларда байқалды: $\text{C}^{3,9}$ - 54.09 м.ү., C^2 - 55.12 м.ү., C^4 - 73.34 м.ү. Метилен фрагментінің C^{10} көміртек атомдары 61.89 м.ү. мәнінде резонанс берді.

Ал, ароматты сақиналар мен қанықпаған көміртек атомдарының сигналдары 115.27, 115.48, 115.71, 115.92, 116.66, 116.87, 121.83, 124.07, 124.80, 125.72, 127.45, 127.62, 128.43, 128.70, 128.96, 131.25, 132.16, 135.09, 137.49 м.ү. химиялық ығысу мәндерінде байқалды.

Төрттік ароматты және қанықпаған көміртек атомдарының 153.18, 154.52, 156.99, 160.85, 161.25 және 163.32 м.ү. химиялық ығысу мәндерінде резонанс бергені анықталды.

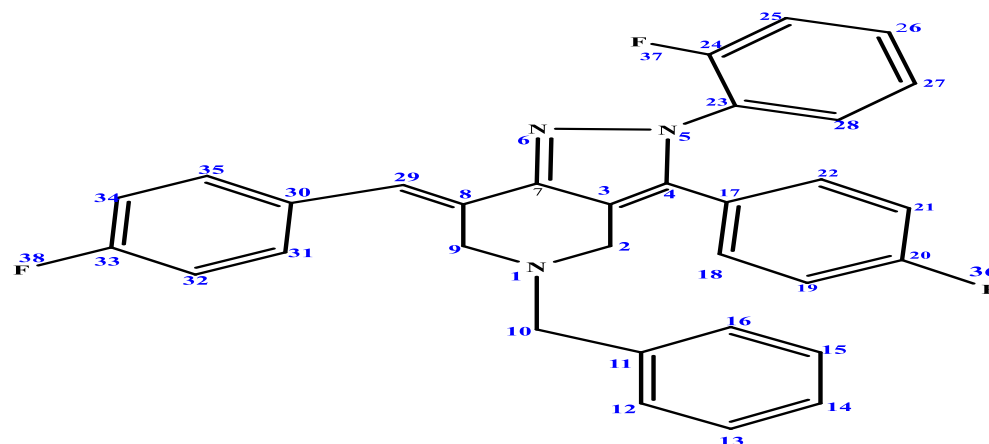


Сурет 4.25 - 5-бензил-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-бис(*м*-фторфенил)-3,4а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин қосылысының ЯМР ^1H спектрі (4.18)



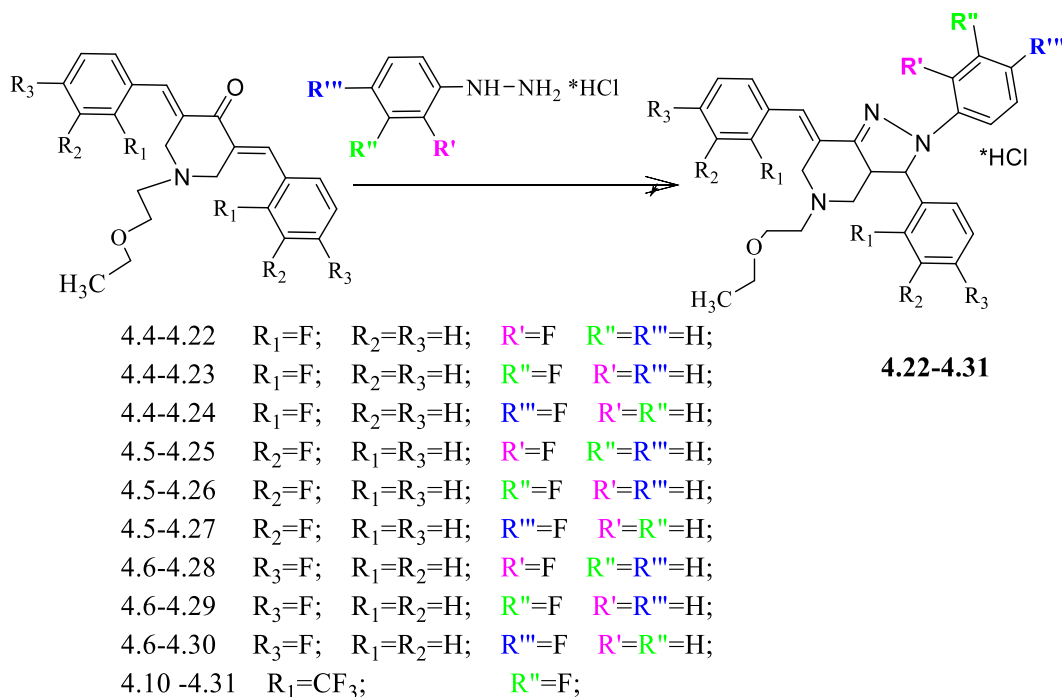
Сурет 4.26 - 5-бензил-7-(*n*-фторбензилиден)-2,3-бис(*м*-фторфенил)-3,4а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин қосылысының ЯМР ^{13}C спектрі (4.18)

Кесте 4.8 - Синтезделген (4.16-4.21) қосылыстарының ЯМР ^{13}C спектрі көрсеткіштері



Қосылыс	Химиялық ығысу (CDCl_3) δ , м.ү.										
	$\text{C}_{2,9}$	C_3	C_4	C_7	C_8	$\text{C}_q\text{-C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_q\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	$\text{C}_q\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	$\text{C}_q\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	CH_2N	$\text{C}=\text{CH}$
4.13	55.75-57.89	47.50	65.50	166	144.42	127.1-136.1	112.7-164.3	113.7-155.2	113-162,8	60.2	121.2
4.14	55.73-57.88	47.56	67.90	166	144.42	127.0-136.3	113.4-164.3	115.7-158.3	113.1-162.8	60.2	121.1
4.15	55.12 -55.73	47.53	73.38	166	144.42	127.1-136.1	116.2-161.3	113.7-155.2	116.9-163.9	60.2	127.1
4.16	55.73-57.88	61.80	65.55	166	144.42	127.1-136.1	112.7-164.3	113.7-155.2	113-162.8	60.2	121.2
4.17	55.20-57.88	54.16	72.29	166	144.42	127-136.3	116.2-161.2	115.7-158.3	116.9-163.9	61.9	127.1
2.18	55.73-57.88	47.53	67.92	166	144.42	127.0-136.3	113.4-164.3	115.7-158.3	113.1-162.8	60.2	121.2
4.19	55.12-55.73	47.53	73.38	166	144.42	127.1-136.1	116.2-161.3	113.7-155.2	116.9-163.9	60.2	127.1
4.20	55.25-57.86	54.18	72.24	166	144.42	127.2-136.3	116.2-161.2	115.6-158.4	116.9-163.9	61.7	127.1
4.21	55.20-57.88	54.16	72.29	166	144.42	127-136.3	116.2-161.2	115.7-158.3	116.9-163.9	61.9	127.1

5.2.2 5-(2-этоксиэтил)-7-(*o*-, *m*-, *p*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-, *m*-, *p*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин (4.22-4.31) синтезі



Сурет 4.27- 5-(2-этоксиэтил)-7-(*o*-, *m*-, *p*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-, *m*-, *p*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин (4.22-4.31) жүру реакциясы

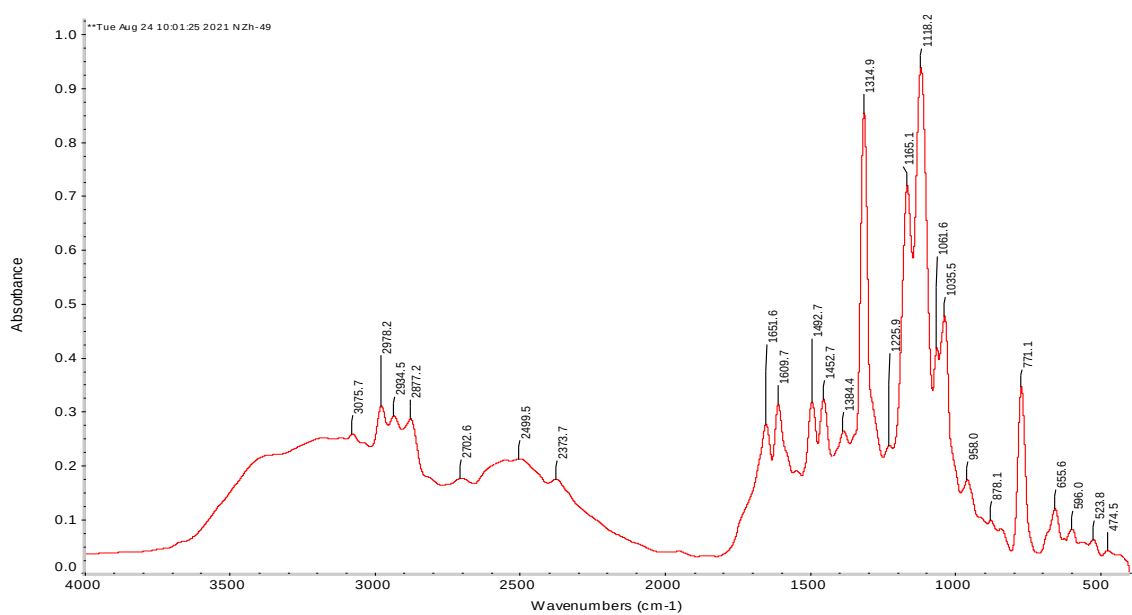
5-(2-этоксиэтил)-7-(*o*-, *m*-, *p*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-, *m*-, *p*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин қосылысын синтездеуге, 1 моль 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*o*-, *m*-, *p*-фторбензилиден)пиперидон-4 мен 1 моль *o*-, *m*-, *p*-фторфенилгидразин гидрохлоридін ($C_6H_7FN_2 \cdot HCl$)-пен этанолдың қатысында 61,79-81,8% шығыммен синтездеп алынды. **4.22-4.31** қосылыстардың физика-химиялық микроанализ және ИҚ спектр мәліметтері Кесте-4.9 келтірілген.

Кесте 4.9- 1-(2-этоксиэтил)-7-(*o*-, *m*-, *p*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-, *m*-, *p*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин (**4.22; 4.28-**

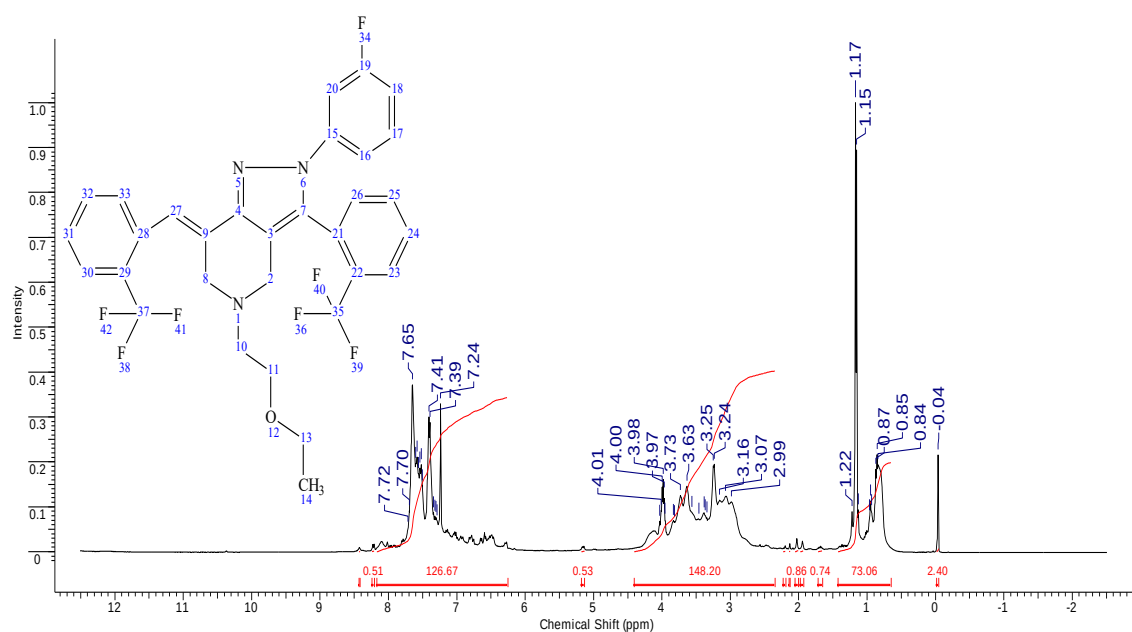
4.29; 4.30-4.31) шығымдары мен физика-химиялық сипаттамалары

Қосылыс	Шығ. %	R _f	T _{балқу.}	Есептелгені, % Табылғаны, %		ИҚ-спектр, ν , см^{-1}			
				C	H	C=N	C=C	C-F	C-N
4.22	74.2	0.85	138-141	70.79	5.69	1487	1583	1036	1111
				70.81	5.65				
4.23	64.5	0.85	136-138	70.79	5.69	1480	1580	1040	1116
				70.80	5.65				
4.24	78.2	0.75	125-127	70.79	5.69	1530	1620	1107	1125
				70.81	5.62				
4.25	67.8	0.75	130-133	62.94	4.77	1490	1653	1065	1160
				62.96	4.73				
4.26	81	0.82	128-130	70.79	5.69	1530	1635	1123	1139
				70.81	5.63				
4.27	72	0.84	137-138	70.79	5.69	1486	1586	1046	1116
				70.82	5.67				
4.28	81.6	0.75	129-132	70.79	5.69	1507	1659	1044	1228
				70.83	5.65				
4.29	61.7	0.85	120-123	70.79	5.69	1508	1610	1106	1124
				70.82	5.66				
4.30	81.8	0.75	126-129	70.79	5.69	1510	1625	1103	1129
				70.80	5.64				
4.31	77.8	0.75	137-139	62.94	4.77	1492	1651	1061	1165
				62.96	4.73				

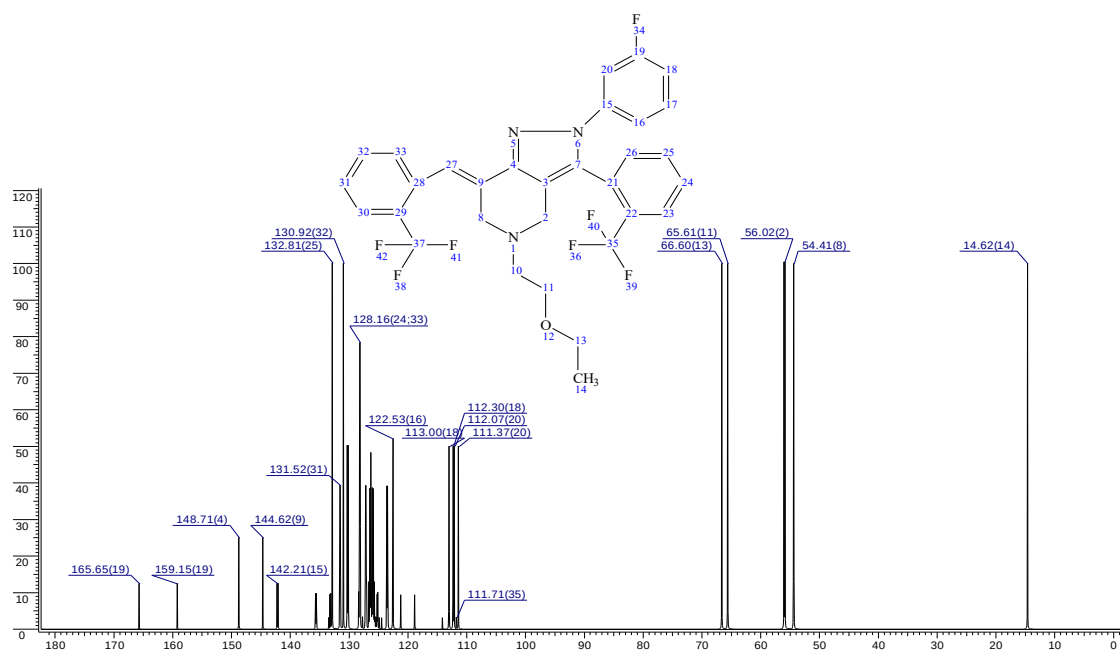
ИҚ спектрі мынадай негізгі жолақтардың болуымен сипатталады: 1487-1530 см^{-1} – C=N байланысына тән қарқынды жұтылу жолағы, C=C байланыстарының валенттік тербелістері 1580-1659 см^{-1} аймағында байқалады. 1036-1123 см^{-1} аймағындағы жұтылу жолақтары C–F байланыстарының тербелістеріне сәйкес келеді.



Сурет 4.28- 5-(2-этоксиэтил)- 2-(*m*- фторфенил)-7-(*o*-
(трифторметил)бензилиден)- 3-(*o*-(трифторметил)фенил)- 3,3а,4,5,6,7-
гексагидро-2*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин ИК спектрі (4.31)

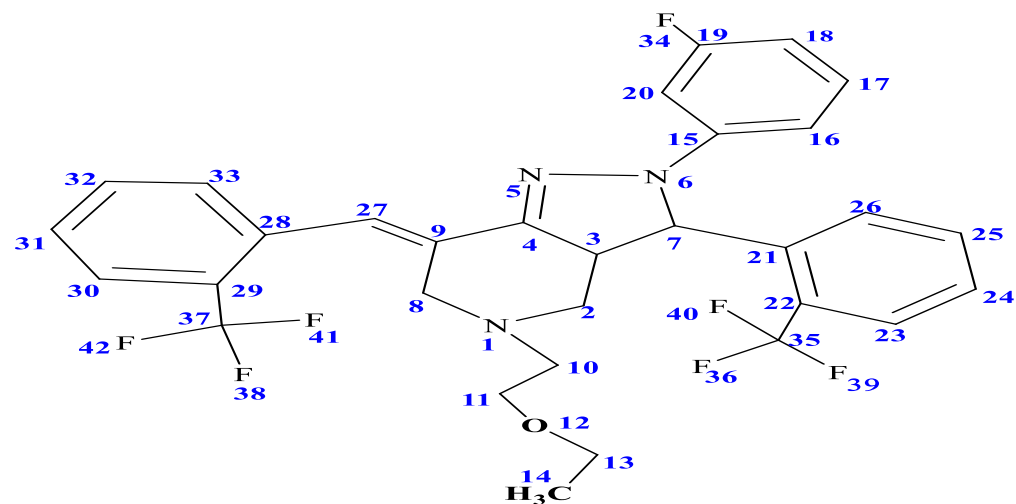


Сурет 4.29 - 5-(2-этоксиэтил)- 2-(*m*- фторфенил)-7-(*o*-
(трифторметил)бензилиден)- 3-(*o*-(трифторметил)фенил)- 3,3а,4,5,6,7-
гексагидро-2*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин ¹H ЯМР спектрі (4.31)



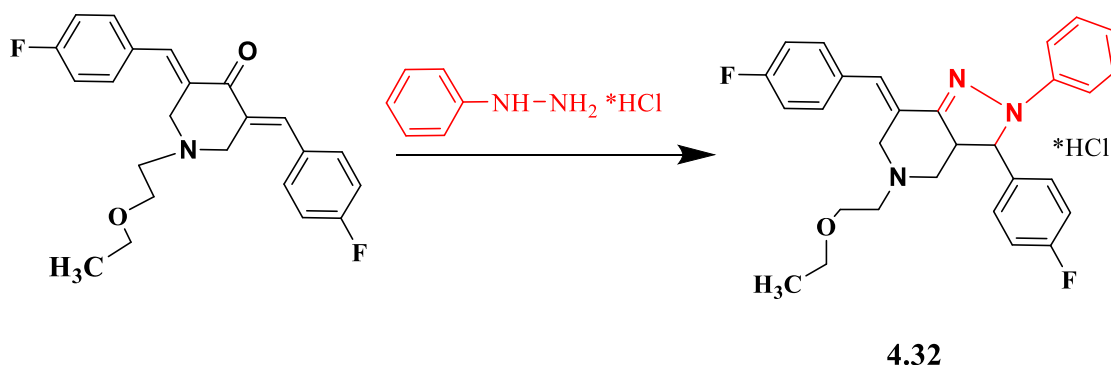
Сурет 4.30 - 5-(2-этоксиптил)- 2-(*m*- фторфенил)-7-(*o*-(трифторметил)бензилиден)- 3-(*o*-(трифторметил)фенил)- 3,3a,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин ^{13}C ЯМР спектрі (4.31)

Кесте 4.10 - Синтезделген кейбір (4.29-4.31) қосылыстарының ЯМР ^{13}C спектрі мәліметтері



Қосылыс реті	$\text{C}^{2,9}$	C^3	C^4	C^7	C^8	$\text{C}_{\text{q}}\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	$\text{C}_{\text{q}}\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	$\text{C}_{\text{q}}\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	CH_2N	$\text{C}=\text{CH}$
4.29	56.53-54.39	45.71	70.28	166	145.5	116.2- 161.26	116.9-163.94	161.89-108.3	55.82	127.11
4.30	56.53-54.39	45.71	70.28	166	145.5	116.2- 161.26	116.9-163.94	158.39-115.7	55.82	127.11
4.31	56.02-54.41	128.16	148.71	135.6	144.62	122.53	132.81	130.92	54.41	127.13

5.2.3 5-(2-этоксиэтил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро2H-пиразоло[4,3-с]пиридин синтезі (2.32)



Сурет 4.31 - 5-(2-этоксиэтил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро2H-пиразоло[4,3-с]пиридиннің жүру реакциясы

5-(2-этоксиэтил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро2H-пиразоло[4,3-с]пиридин синтездеу үшін, 1 моль 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(п-фторбензилиден)пиперидон-4 пен 1 моль фенилгидразин гидрохлоридін ($C_6H_5FN_2 \cdot HCl$) этанолдың қатысында 80,9% шығыммен синтезделініп алынды. Синтездеп алынған қосылыстың (**4.32**) физика-химиялық микроанализ және ИҚ спектр мәліметтері кесте-2.11 келтірілген.

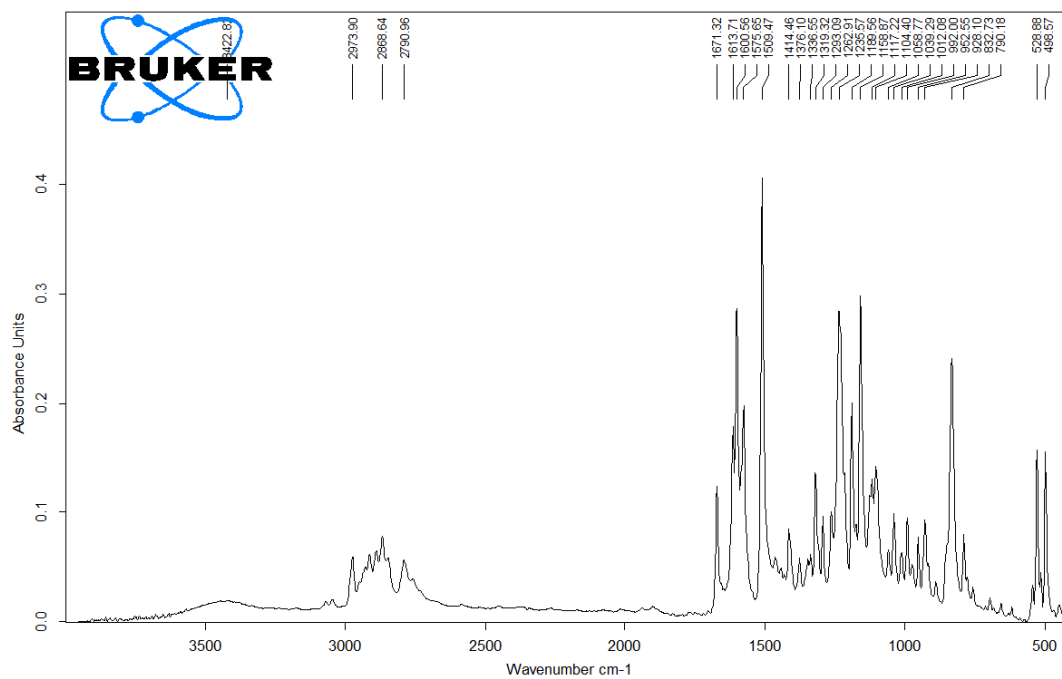
Кесте 4.11 - 5-(2-этоксиэтил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро2H-пиразоло[4,3-с]пиридиннің (**4.32**) физика-

химиялық сипаттамалары

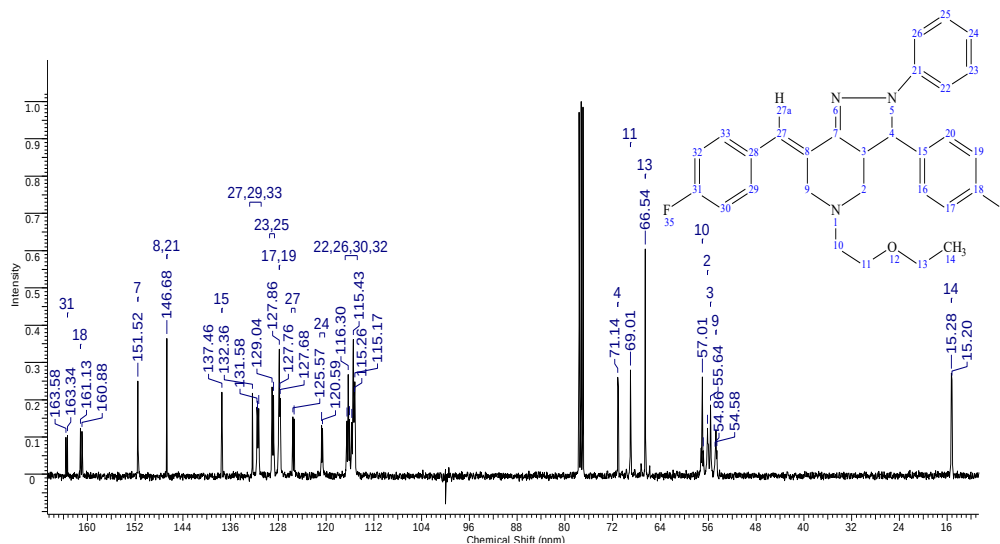
Қос. реті	Формуласы	Шығымы %	R_f	Т.балку °С	Есептелгені, %		ИҚ спектрі, ν , cm^{-1}			
					Табылғаны, %		C=N	C=C	C-F	C-N
4.32		80.9	0.7	119-122	73.55	6.17	1414	1671	1336	1117
					73.57	6.15				

Ескерту – Al_2O_3 , элюент: гексан : диэтил эфирі = 1:2

ИҚ спектрі мынадай негізгі жолақтардың болуымен сипатталады: 1414 cm^{-1} - C=N байланысына C=C байланыстарының валенттік тербелістері 1671 cm^{-1} аймағында байқалады. 1336 cm^{-1} аймағындағы жұтылу жолақтары C-F байланыстарының тербелістеріне сәйкес келеді.



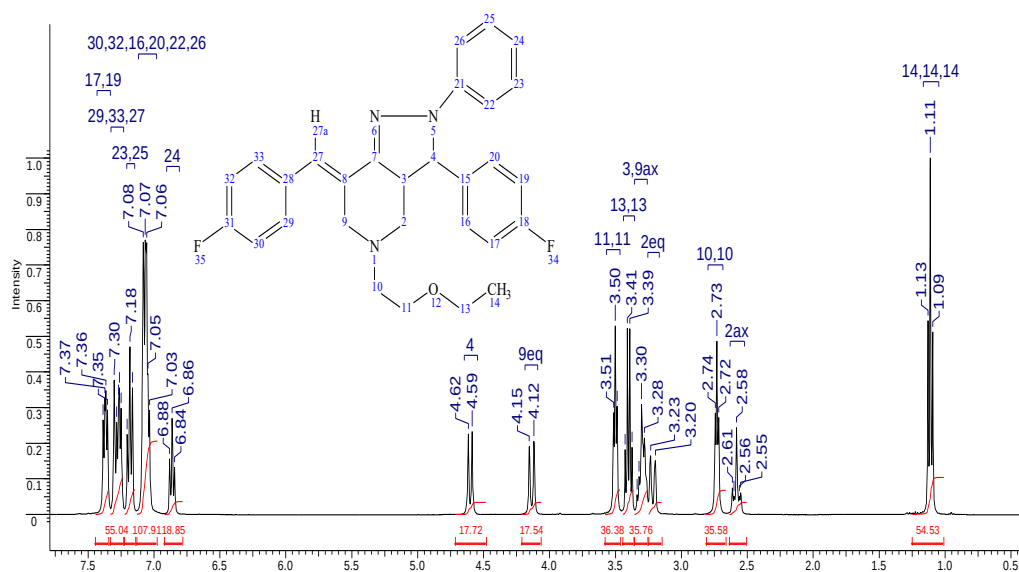
Сурет 4.32 - 5-(2-этоксиэтил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)-2-фенил-3,3a,4,5,6,7-гексагидро2H-пиразоло[4,3-с]пиридин ИҚ спектрі (4.32)



Сурет 4.33 - 5-(2-этоксиэтил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)-2-фенил-3,3a,4,5,6,7-гексагидро2H-пиразоло[4,3-с]пиридин ^{13}C ЯМР - спектрі (4.32)

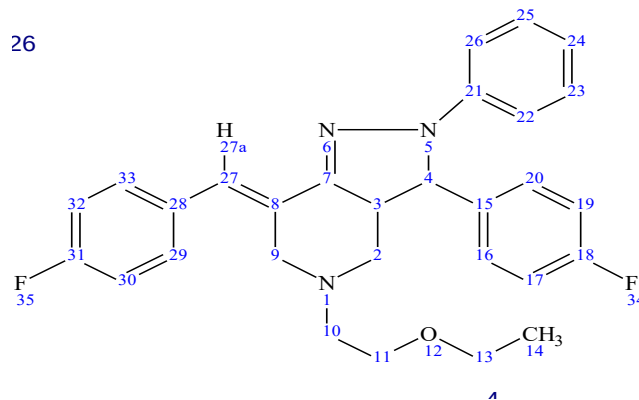
Қосылыстың ^{13}C ЯМР спектрінде этоксиэтил фрагментіне жататын сигналдар келесі химиялық ығысу мәндерінде байқалды: 15.20 м.ү. (C^{14}), 66.54

м.ү. (C¹³), 56.83 м.ү. (C¹⁰) және 68.96 м.ү. (C¹¹). Пиперидин фрагментінің көміртек атомдары мына мәндерде резонанс берді: 56.20 (C²), 53.64 (C³), 54.72 (C⁹), 146.68 (C⁸) және 151.52 (C⁷) м.ү. Бес мүшелі гетероциклдегі C⁴ көміртек атомы 71.14 м.ү. мәнінде тіркелді. Қанықпаған Н²⁷ протонына сәйкес келетін көміртек 132.34 м.ү. мәнінде резонанс берді. Ароматты фрагменттердің көміртек атомдары мына химиялық ығысу мәндерінде байқалды: 115.43 және 116.52 м.ү. (C^{22, 26, 30, 32}), 120.60 м.ү. (C²⁴), 131.58 м.ү. (C^{29,33}), 137.46 м.ү. (C¹⁵), 146.68 м.ү. (C²¹), 160.88 және 161.13 м.ү. (C¹⁸), 163.58 м.ү. (C³¹).



Сурет 4.34 - 5-(2-этоксипропил)-7-(4-фторбензилден)-3-(4-фторфенил)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро2Н-пирозоло[4,3-с]пиридин қосылыстарының ¹Н ЯМР - спектрі (4.32)

Кесте 4.12- 5-(2-этоксипропил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)-2-фенил-3,4,5,6,7-гексагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пирдин қосылыстарының (4.32) ^1H және ^{13}C ЯМР спектрлеріндегі ығысуларының мәндері



Қосылыс реті	ЯМР ^{13}C , спектрі, δ , м.ү.															
	C ¹⁴	C ¹³	C ¹⁰	C ¹¹	C ²	C ³	C ⁹	C ⁸	C ⁷	C ⁴	C ^{22,26,30,32}	C ²⁴	C ^{29,33}	C ¹⁵	C ²¹	C ¹⁸
4.32	15.20	66.54	56.83	68.96	56.20	53.64	54.72	146. 68	151.5 2	71.14	115.4-116.5	120. 6	131.58	137.4 6	146.6 8	160.88 161.13
ЯМР ^1H спектрі, δ , м.ү.,																
Қосылыс с реті	H ¹⁴	H ¹³	H ¹⁰ H ¹¹	H ^{2ax} H ^{2eq}	H ^{9ax}	H ³	H ^{9eq}	H ⁴	H ²⁹ H ³³	H ^{16,20,22,26,30,32}			2H, H ^{23,25}	3H, H ^{27,29,33}	H ^{17,19}	
4.32	1.11	3.40	2.73 3.50	2.55 3.22	3.28	3.34	14.0	4.60	7.25- 7.30	7.03-7.08			7.16- 7.20	7.25-7.30	7.35	

^1H ЯМР спектрінде қосылыстың *N*-этоксиэтил фрагментіндегі метил топтарының H^{14} протондары үш протоннан тұратын триплет ретінде 1.11 м.ү. аймағында тіркелді, $^3\text{J} = 7.0$ Гц. Оларға көршілес орналасқан метиленді H^{13} протондары екі протоннан тұратын квартет ретінде 3.40 м.ү. мәнінде $^3\text{J} = 7.0$ Гц. резонанс берді.

Аталған фрагменттің қалған метиленді протондары - H^{10} және H^{11} екі протоннан тұратын триплеттер түрінде 2.73 м.ү. және 3.50 м.ү. мәндерінде байқалды. Бұл сигналдардың спин–спин байланыс тұрақтысы бірдей - $^3\text{J} = 5.2$ Гц.

Пиперидин сақинасындағы $\text{H}^{2\text{ax}}$ және $\text{H}^{2\text{eq}}$ протондары тиісінше 2.55–2.61 м.ү. аралығында бір протонды мультиплет және 3.22 м.ү. мәнінде $^3\text{J} = 14.4$ Гц болатын дублет түрінде резонанс берді.

Пиперидин сақинасындағы $\text{H}^{9\text{ax}}$ және H^3 протондары екі протоннан тұратын мультиплет ретінде 3.28–3.34 м.ү. аймағында байқалды. $\text{H}^{9\text{eq}}$ протоны 4.14 м.ү. мәнінде $^3\text{J} = 14.0$ Гц болатын бір протонды дублет ретінде тіркелді.

Бес мүшелі гетероциклдегі H^4 протоны 4.60 м.ү. мәнінде $^3\text{J} = 12.0$ Гц болатын бір протонды дублет түрінде резонанс берді.

Қанықпаған H^{27} протоны ароматты аймақта ароматты H^{29} және H^{33} протондарымен бірге үш протоннан тұратын мультиплет ретінде 7.25–7.30 м.ү. аралығында байқалды.

Ароматты H^{24} протоны бір протонды мультиплет түрінде 6.84–6.88 м.ү. аралығында резонанс берді. Алты протоннан тұратын мультиплетте (7.03–7.08 м.ү.) мына ароматты протондар тіркелді: $\text{H}^{16,20,22,26,30,32}$ Қалған ароматты протондар келесі аймақтарда мультиплеттер түрінде байқалды: 7.16–7.20 м.ү. - 2 протон ($\text{H}^{23,25}$), 7.25–7.30 м.ү. - 3 протон ($\text{H}^{27,29,33}$), 7.35 м.ү. - H^{17} және H^{19} .

5.3 Диенондардың β -циклодекстринмен комплекстерін алу

Биологиялық қасиеттерін зерттеу үшін кристалдық өнімдерді алу қажет. Бұл мәселенің шешімін β -циклодекстринмен кешен түзу арқылы табуға болады.

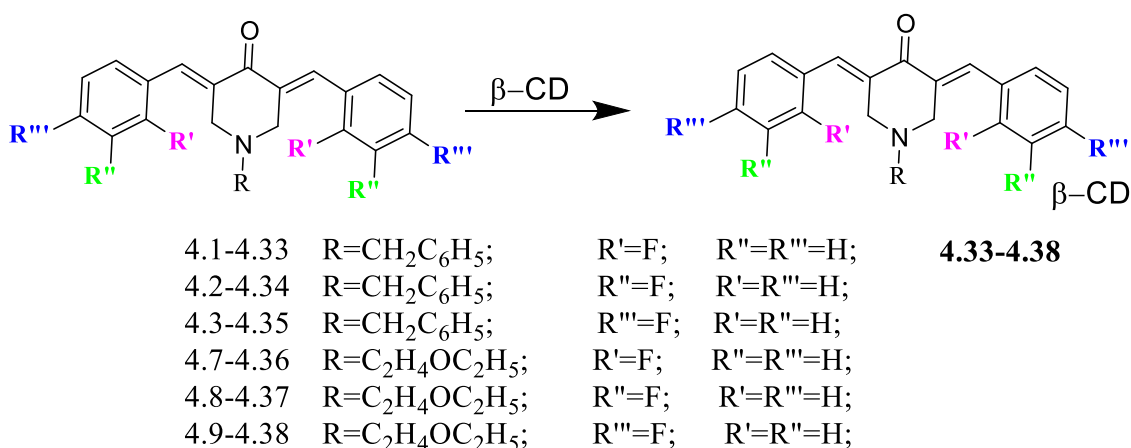
Осы шектеулерді еңсеріп, ерігіштік пен биожетімділікті одан әрі арттыру мақсатында β -циклодекстринмен (β -CD) инклюзиялық кешен түзу қосымша әрі жақсы зерттелген тиімді стратегия болып табылады (Martin и др., 2018).

β -циклодекстринмен (β -CD) инклюзиялық кешен түзу стратегиясы гидрофобты молекулалардың ерігіштігін, тұрақтылығын және биожетімділігін арттырудың тиімді және жақсы зерттелген әдісі болып табылады (Nicolaescu и др., 2025a), (Spiridon & Anghel, 2025), (Sarabia-Vallejo и др., 2023), (Musuc, 2024),

(Neaz и др., 2024). Дәрілік заттарды жеткізу саласында β -CD кешендері фармакокинетикалық сипаттамаларды жақсартуға, инъекциялық дәрілік түрлерде жергілікті тітіркенуді азайтуға (Nicolaescu и др., 2025b), (Aiassa и др., 2023), сондай-ақ лабильді функционалдық топтарды ерте метаболизмнен қорғауға мүмкіндік беріп, осылайша жүйелік жартылай шығарылу кезеңін ұзартады. Сондықтан β -CD арқылы инкапсуляция жасау сенімді дәлелденген дәрілік форма тұзу стратегиясы болып саналады (Musuc, 2024).

Инклюзиялық кешенді алу үшін диенондарды этил спиртінде ерітіп, оны дистильденген суда ерітілген β -циклодекстринмен араластырады. Кейін қоспа кептіргіш шкафқа қойылып, этанол мен су 50–55°C температурада буландырылады. Нәтижесінде ақ немесе ашық сары түсті ұнтақ түріндегі кешен алынады. Алынған кешен - аморфты ұнтақ, ол 240 °C - тан жоғары температурада ыдырай отырып балқиды.

5.3.1 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)пиперидон-4,1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)пиперидон-4-тің (4.33-4.38) β -циклодекстринмен комплекстерінің синтезі

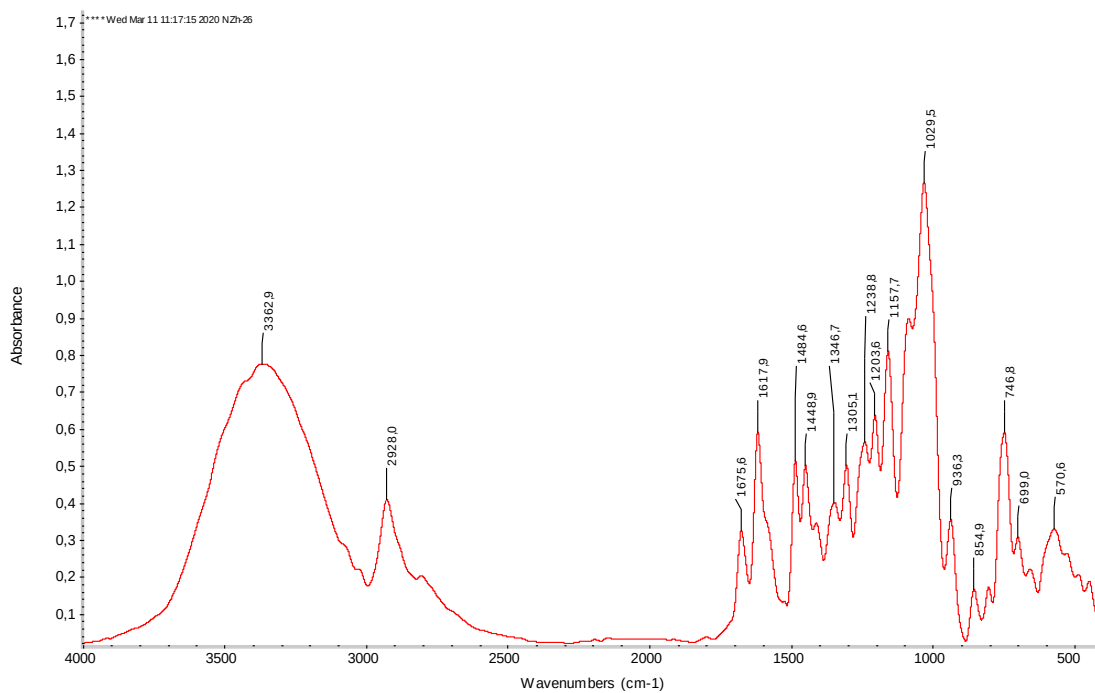


Сурет 4.35 - 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)пиперидон-4,1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)пиперидон-4-тің (4.33-4.38) β -циклодекстринмен комплекстерінің жүру реакциялары

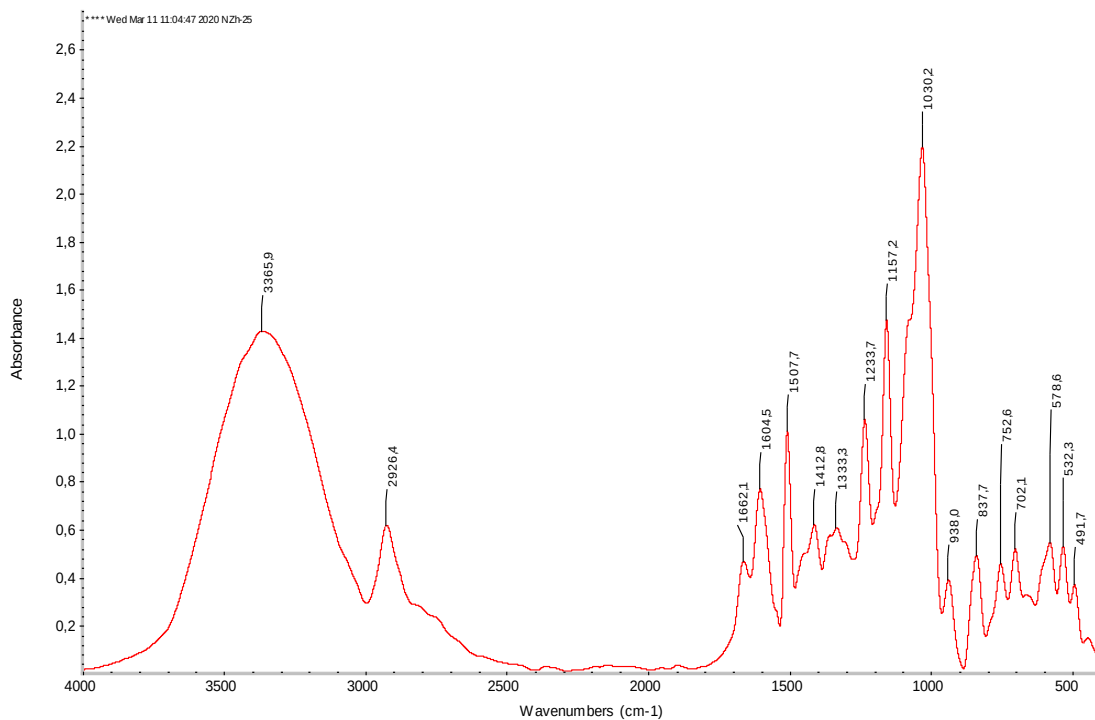
Кесте 4.13 Синтезделген қосылыстардың (4.33-4.38) физика-химиялық және ИҚ спектрінің мәліметтері

Қосылыс	Шығым %	Есептелгені, % Табылғаны, %		ИҚ спектрі, ν , см^{-1}				Брутто-формула
		С	Н	C=C	C-N	C=O	C-F	
4.33	89.2	<u>53.15</u>	<u>5.92</u>	1484	1029	1675	1157	$\text{C}_{68}\text{H}_{91}\text{O}_{36}\text{F}_2\text{N}$
		53.19	5.93					
4.34	96.3	<u>53.15</u>	<u>5.92</u>	1436	1029	1668	1155	$\text{C}_{68}\text{H}_{91}\text{O}_{36}\text{F}_2\text{N}$
		53.18	5.94					
4.35	98.3	<u>53.15</u>	<u>5.92</u>	1412	1030	1662	1157	$\text{C}_{68}\text{H}_{91}\text{O}_{36}\text{F}_2\text{N}$
		53.20	5.92					
4.36	87.5	<u>51.40</u>	<u>6.12</u>	1450	1081	1604	1156	$\text{C}_{65}\text{H}_{93}\text{O}_{37}\text{F}_2\text{N}$
		51.41	6.12					
4.37	83.67	<u>51.40</u>	<u>6.12</u>	1439	1030	1612	1155	$\text{C}_{65}\text{H}_{93}\text{O}_{37}\text{F}_2\text{N}$
		51.38	6.11					
4.38	89.5	<u>51.40</u>	<u>6.12</u>	1412	1030	1671	1157	$\text{C}_{65}\text{H}_{93}\text{O}_{37}\text{F}_2\text{N}$
		51.37	6.10					

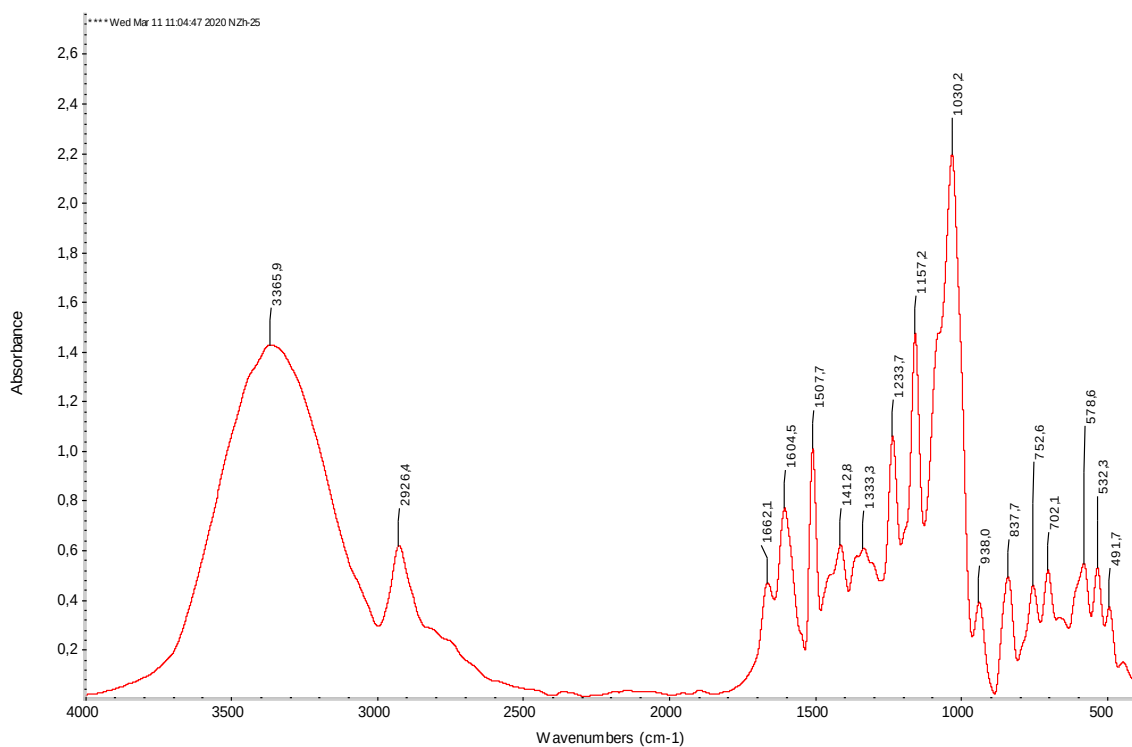
4.33–4.38 қосылыстарының дербестігі мен құрылымы элементтік талдау, жұқа қабатты хроматография және ИҚ спектроскопиясының деректерімен дәлелденді



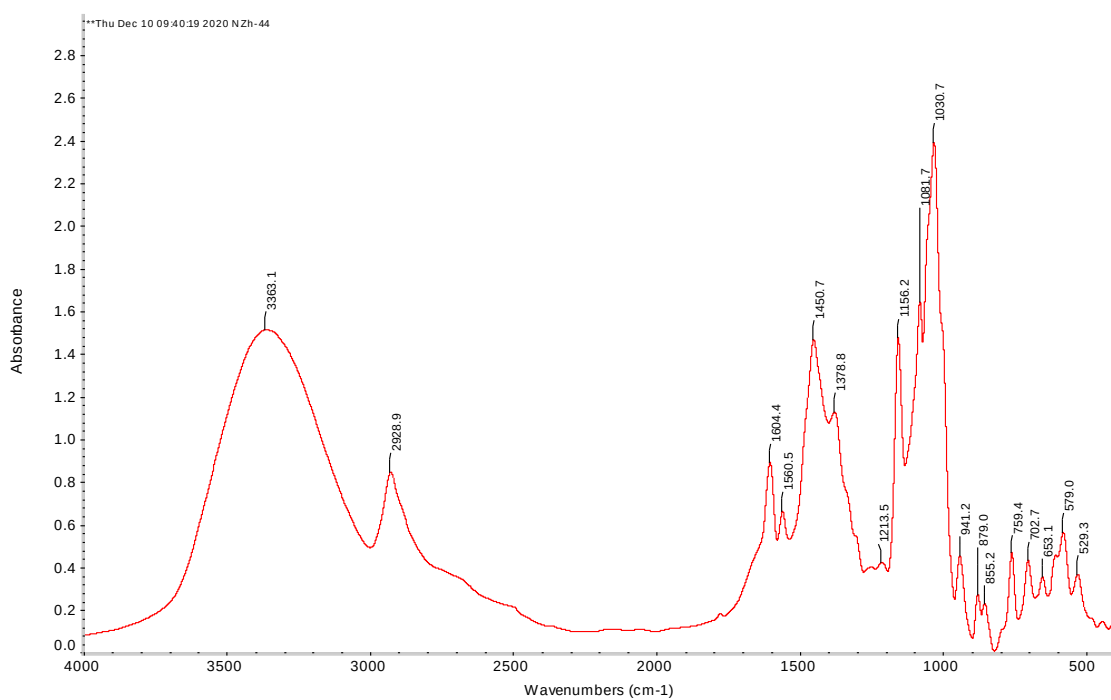
Сурет 4.36 - 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.33)



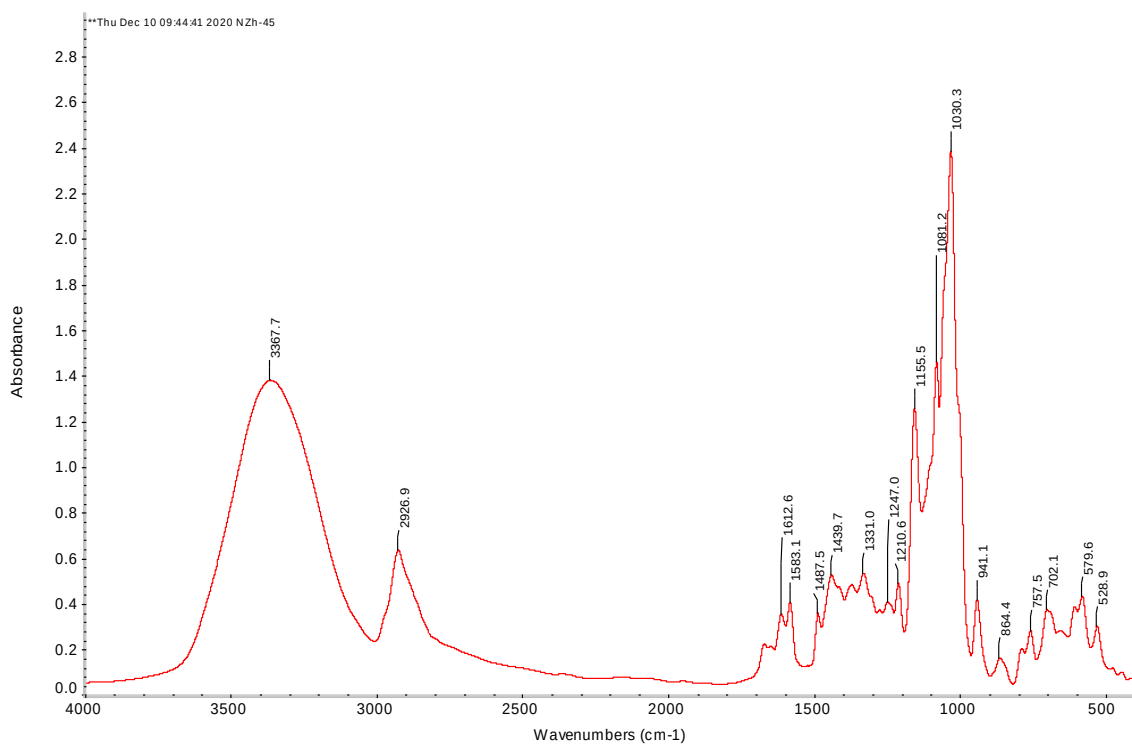
Сурет 4.37 - 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*m*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.34)



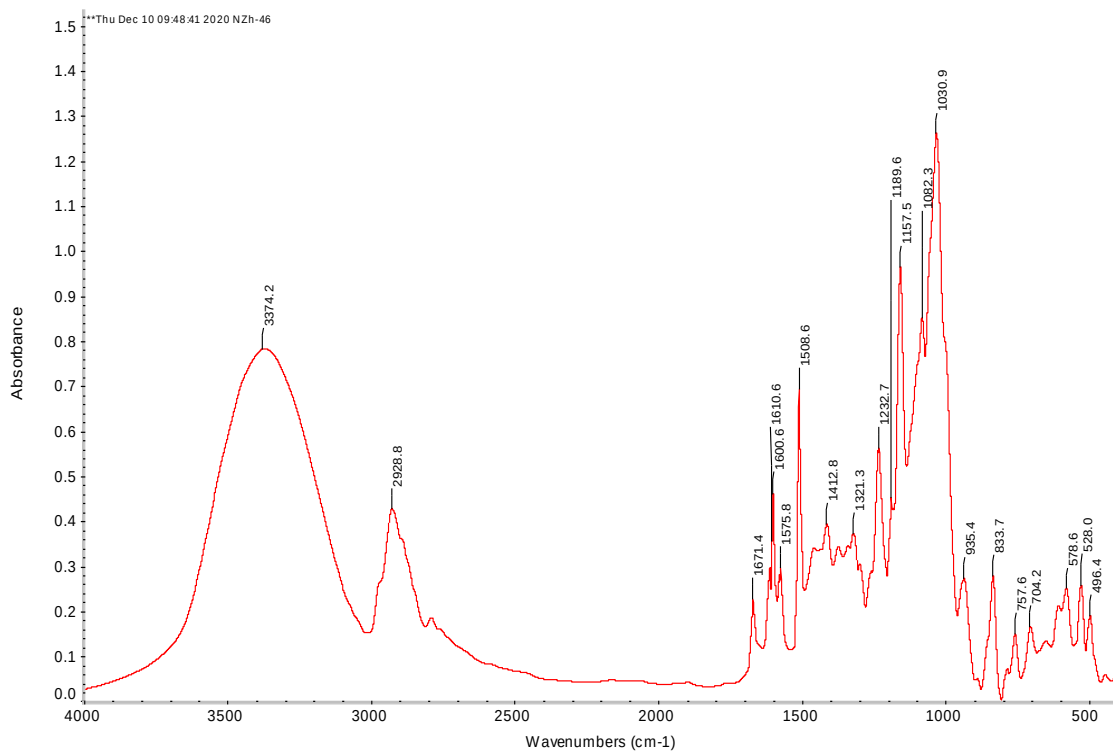
Сурет 4.38 - 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*p*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.35)



Сурет 4.39 - 1-(2-этоксизтил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылысының ИҚ спектрі (4.36)



Сурет 4.40 - 1-(2-этоксизтил)-3,5-ди(*м*-фторбензилиден)пиперидон-4
қосылысының ИҚ спектрі (4.37)

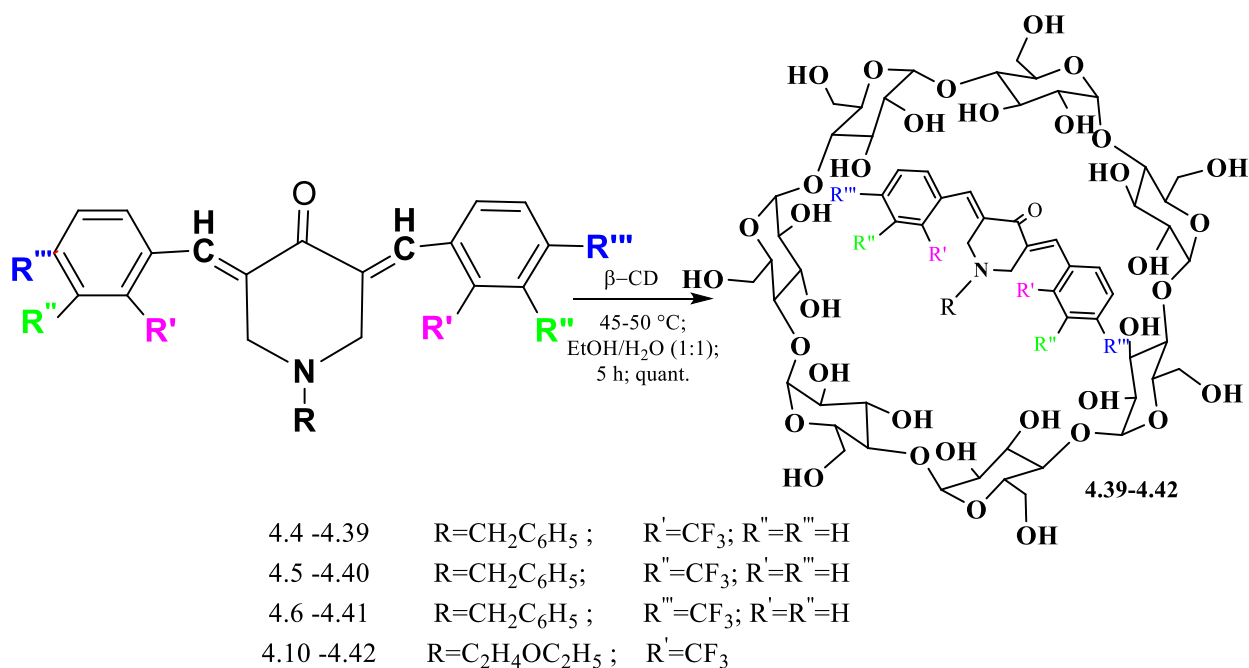


Сурет 4.41 - 1-(2-этоксизтил)-3,5-ди(*н*-фторбензилиден)пиперидон-4
қосылысының ИҚ спектрі (4.38)

ИК спектрлерінде (кесте - 2.13) ароматты сақинаның $1412-1484\text{ см}^{-1}$ $\text{C}=\text{C}$ байланыстарының жұтылуына сәйкес келеді; $1604-1675\text{ см}^{-1}$ - $\text{C}=\text{O}$ тобына; $1029-1081\text{ см}^{-1}$ - $\text{C}-\text{N}$ байланысына, ал $1155-1557\text{ см}^{-1}$ - $\text{C}-\text{F}$ байланысының тербелістеріне сәйкес келеді.

5.3.2 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4, 1-(2-этоксизтил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-трифторбензилиден)пиперидон-4 -тің β -CD мен комплекстерін алу (4.39-4.42)

Инклюзиялық кешенді алу мақсатында диенондар алдымен этил спиртінде ерітіледі, кейін олар дистильденген суда ерітілген β -циклодекстрин ерітіндісімен араластырылады. Алынған қоспа кептіргіш шкафқа орналастырылып, $50-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ температурада этанол мен суды буландыру арқылы өңделеді. Соның нәтижесінде ақ немесе ашық сары түсті ұнтақ тәрізді кешен түзіледі. Алынған өнім аморфты ұнтақ болып табылады және $240\text{ }^{\circ}\text{C}$ -тан жоғары температурада ыдыраумен бірге балқиды.

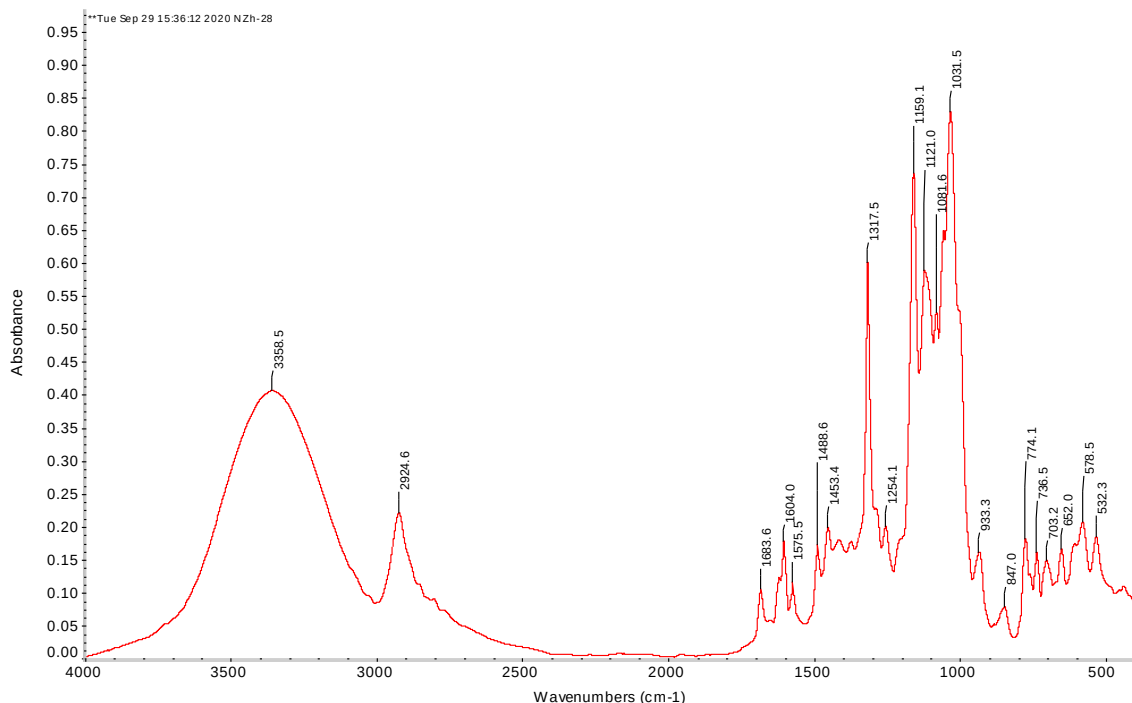


Сурет 4.42- 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-трифторметилбензилиден) пиперидон-4, 1-(2-этоксизтил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-трифторбензилиден)пиперидон-4 -тің β -CD мен комплекстерінің жүру реакциясы

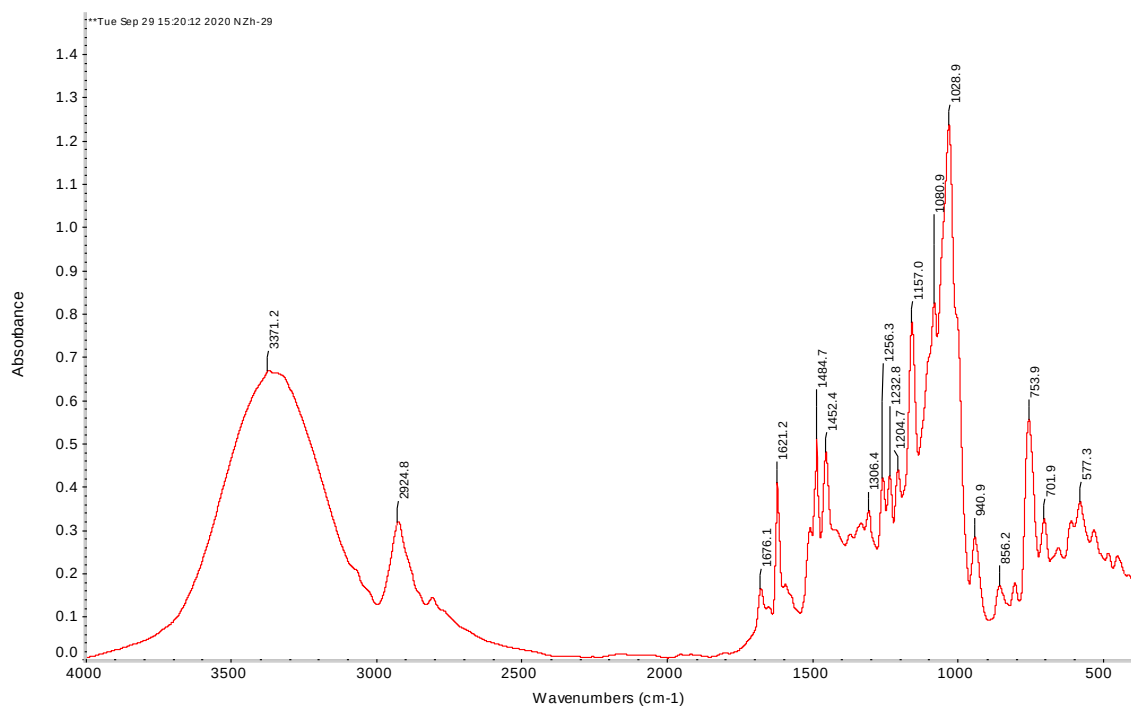
Кесте 4.14- Синтезделген кешендердің (4.39-4.42) физика-химиялық сипаттамалары

Қосылыс	Шығ. %	Есептелгені, % Табылғаны, %		ИҚ спектрі, ν , см^{-1}				Брутто-формула
		C	H	C=C	C-N	C=O	C-F	
4.39	97.4	51.37	5.56	1488	1081	1683	1159	$\text{C}_{70}\text{H}_{91}\text{O}_{36}\text{F}_6\text{N}$
		51.40	5.53					
4.40	98.6	51.37	5.56	1484	1080	1676	1157	$\text{C}_{70}\text{H}_{91}\text{O}_{36}\text{F}_6\text{N}$
		51.38	5.54					
4.41	94.8	51.37	5.56	1416	1069	1672	1161	$\text{C}_{70}\text{H}_{91}\text{O}_{36}\text{F}_6\text{N}$
		51.41	5.58					
4.42	91.16	49.70	5.74	1487	1081	1605	1155	$\text{C}_{67}\text{H}_{93}\text{O}_{37}\text{F}_6\text{N}$
		49.71	5.75					

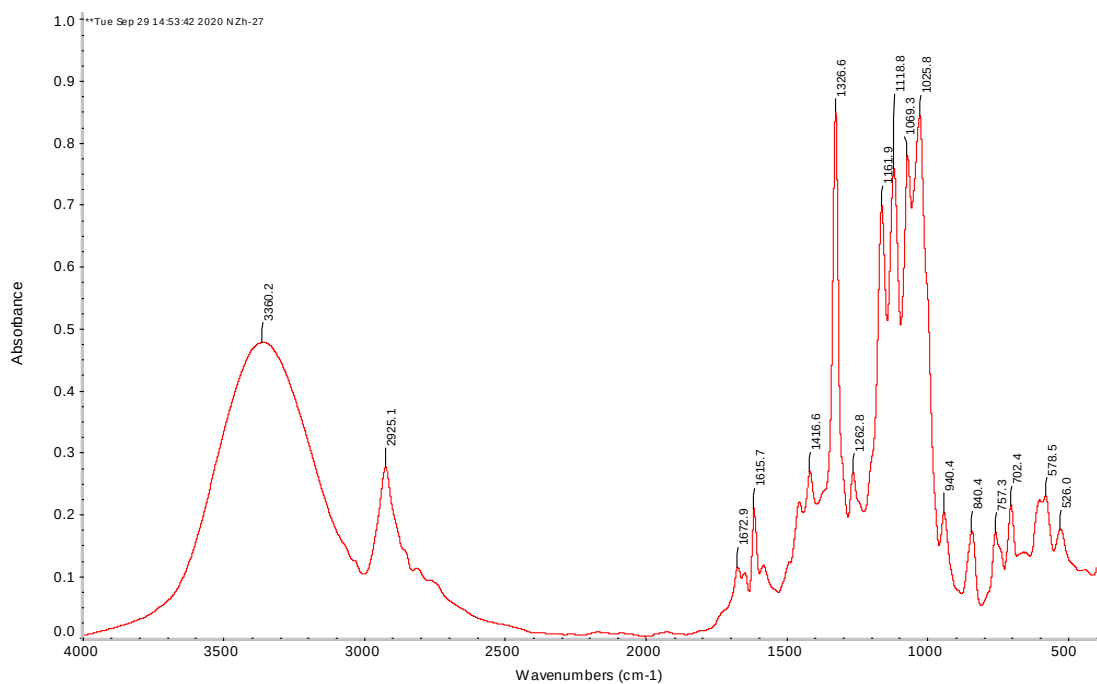
ИҚ спектрлерінде (кесте - 4.14) ароматты сақинаның $1416\text{--}1488\text{ см}^{-1}$ - C=C байланыстарының жұтылуына сәйкес келеді; $1605\text{--}1683\text{ см}^{-1}$ C=O тобына; $1069\text{--}1081\text{ см}^{-1}$ - C-N байланысына, ал $1155\text{--}1161\text{ см}^{-1}$ - C-F байланысының тербелістеріне сәйкес келеді.



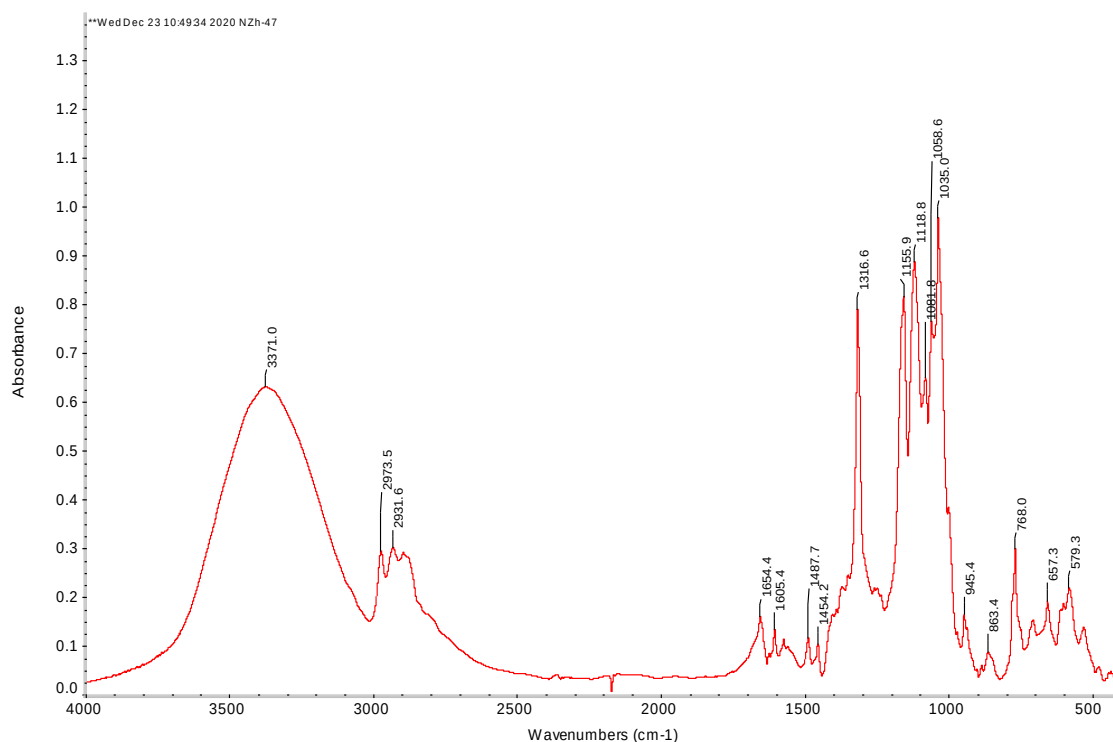
Сурет 4.43- 1-(N-бензил)-3,5-ди(o-трифторметилбензилиден)пиперидон-4-тің β -CD комплексінің ИҚ спектрі (4.39)



Сурет 4.44- 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*m*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4-тің β -CD комплексінің ИҚ спектрі (4.40)



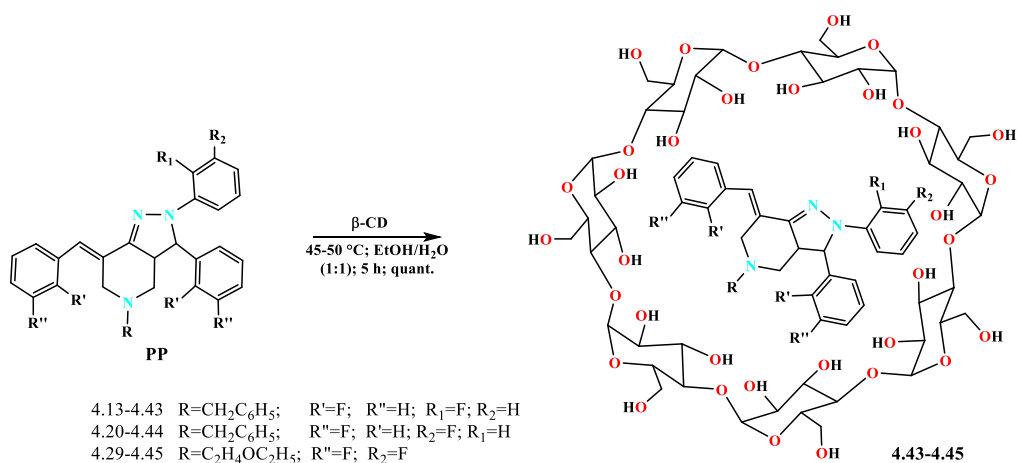
Сурет 4.45- 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4-тің β -CD комплексінің (4.41) ИҚ спектрі



Сурет 4.46- 1-(2-этоксизтил)-3,5-ди(*o*-фторбензилиден)пиперидон-4-тің β -CD комплексінің ИҚ спектрі (4.42)

5.3.3 Пиразолин пиперидондардың (4.43-4.45) β -CD мен комплекстерін алу

Кешенді синтездеу барысында пиразолиндер алдымен этил спиртінде ерітіледі, содан кейін олар дистильденген суда ерітілген β -циклодекстрин ерітіндісімен араластырылып, біртекті қоспа алынады. Кейін дайын қоспа кептіргіш шкафқа орналастырылып, 50–55 °C температурада этанол мен суды буландыру арқылы өңделеді. Буландыру нәтижесінде ақ немесе ашық сары түсті ұнтақ тәрізді кешен түзіледі. Алынған өнім аморфты күйдегі ұнтақ болып табылады және 240 °C-тан жоғары температурада ыдыраумен қатар балқуға ұшырайды.



Сурет 4.47 - Пиразолин пиперидондардың (4.43-4.45) β -CD мен комплекстерінің түзілу реакциясы

Алынған кешенді қосылыстардың (4.43-4.45) физика-химиялық сипаттамалары Кесте 4.15 -де көрсетілді.

Кесте 4.15 - Пиразолиндер кешендерінің (4.43–4.45) физика-химиялық мәліметтері

Қосы- лыс	Шығ. %	Есептелгені, %		ИҚ спектрі, ν , см ⁻¹				Брутто- формула
		Табылғаны, %		C=N	C=C	C-F	C-N	
4.43	83.3	<u>54.0</u>	<u>5.84</u>	1484	1621	1080	1030	C ₇₄ H ₉₆ O ₃₅ F ₃ N ₃
		54.09	5.80					
4.44	87.1	<u>54.0</u>	<u>5.84</u>	1508	1611	1025	1156	C ₇₄ H ₉₆ O ₃₅ F ₃ N ₃
		54.06	5.82					
4.45	97.8	<u>52.4</u>	<u>6.02</u>	1487	1610	1087	1155	C ₇₁ H ₉₈ O ₃₆ F ₃ N ₃
		52.6	6.01					

ИҚ спектрлерінде 1610 - 1621 см⁻¹ аралығындағы жолақтар ароматты сақинаның C=C байланысының жұтылуына сәйкес келеді; 1484 - 1508 см⁻¹ - C=N 1030-1156 см⁻¹ - C-N байланысына, ал 1155 - 1561 см⁻¹ - C-F байланысының тербелістеріне сәйкес келеді.

5.4 Құрамында фторы бар дивинилкетондарының жаңа туындыларының биологиялық белсенділігі

5.4.1 Өсімдіктің ретарданттық қасиетіне белсенділігі

Өсімдіктердің ретарданттық қасиеті (retardant activity) - өсімдік өсуі мен дамуын реттейтін, әсіресе сабақтың ұзаруын тежейтін биологиялық немесе химиялық әсер ретінде сипатталады. Бұл құбылыс агрономия, өсімдік физиологиясы және ауыл шаруашылығы ғылымында маңызды орын алады, себебі өсімдіктің морфогенезін басқару арқылы өнімділікті арттыруға мүмкіндік береді (Rademacher, 2015).

Ретарданттар - өсімдік гормондарының (негізінен гиббереллиндердің) биосинтезін немесе әсерін тежейтін химиялық қосылыстар. Олардың қолданылуы өсімдіктің биіктігін төмендетіп, механикалық беріктігін арттыруға және өнімнің жатып қалуын (lodging) болдырмауға бағытталған (Davies, 2010).

Ретарданттық заттар өсімдікке бірнеше жолмен әсер етеді:

1. Гиббереллин биосинтезін тежеу. Бұл ең негізгі механизм. Ретарданттар GA түзілуіне қатысатын ферменттерді тежейді.
2. Гиббереллин рецепторларын блоктау. Өсу сигналдарының берілуін тоқтатады.
3. Жасуша бөлінуін және созылуын баяулату. Сабақтың ұзарып өсуі тежеледі.

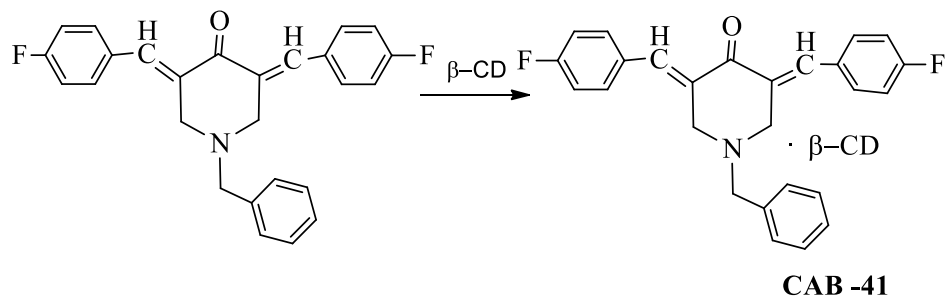
Davies (2010) бұл механизмдер өсімдік морфологиясын басқаруда маңызды екенін көрсеткен.

Ретарданттар ауыл шаруашылығында кең қолданылады: -дәнді дақылдардың жатып қалуын болдырмау; -өнім сапасын арттыру; -тамыр жүйесін күшейту; -стресс төзімділігін жоғарылату (Davies 2010) ретарданттардың өнімділік пен өсімдік тұрақтылығын арттыруда маңызды рөл атқаратынын атап өткен.

Ретарданттар өсімдік физиологиясына келесі әсерлер береді: сабақтың қысқаруы, жапырақтың қою жасылдануы, тамыр жүйесінің күшеюі, су мен қоректік заттарды тиімді пайдалану. Бұл өзгерістер өсімдіктің жалпы морфологиясын жақсартады.

Ретарданттар - бұл өсімдіктердің бойының өсуін (әсіресе сабағының ұзындығын) тежейтін, бірақ сонымен бірге олардың тамыр жүйесінің, жапырақтарының және генеративті мүшелерінің дамуын ынталандыратын заттар. Өсу реттегіштері - ретарданттар - өнімділікті арттыру мақсатында өсімдік сабағының биіктігінен өсуін баяулату үшін қолданылады (База патентов Казахстана №35617).

Зертханалық шифрмен **CAB-41, CAB-52**, 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(п-фторбензилиден)пиперидон-4-тің β -циклодекстринмен және 1-(2-этоксипропил)-3,5-ди(2-фторбензилиден)-пиперидон-4 комплекстерінің 0,001% концентрациясы қалыпты жағдайда дәнді дақылдардың өніп, өсуін жақсарту белсенділігі зерттелінді (Musuc, 2024)



Сурет 4.48 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(п-фторбензилиден)пиперидон-4-тің β -циклодекстринмен кешені (**CAB-41**).

Зерттеулер *Triticum aestivum* бидай сорттары «Қазақстандық-10», «Северянка» және «Мирас» үлгілеріне Өсімдік биологиясы мен биотехнологиясы институтында жүргізілді. «Северянка» және «Мирас» құрғақшылыққа төзімді сорттар, ал «Қазақстандық-10» стандарт ретінде зерттелінді. Бидайды CAB көмегімен алдын-ала өңдеу алдымен 3 күн бойы Петри табақшасында жүргізілді. Содан кейін көшеттер гидропоникалық 10 күндік көшеттерге дейін өну үшін көшеттерге ауыстырылды. Ары қарай бақылауға қарағанда биометриялық көрсеткіштері алынды.

Зерттелген препараттардың ретарданттық қабілеті екі параметр бойынша бағаланды: сабақтың ұзындығы және тамырдың ұзындығы.

Зерттеулер нәтижесінде анықталғандай, (CAB-41) қосылыс фитогормондардың белсенділігін басатын әсерге ие, өсімдік сабағының вегетативтік бөлігінің қысқаруына және тамыр жүйесінің дамуының күшеюіне ықпал етеді.

Сонымен қатар, тамыр жүйесі бақылау үлгісіне қарағанда қысқарады және қалыңдайды.

Жаздық бидайдың *Triticum aestivum* түріне жататын «Қазақстандық-10» сортының тұқымдары үшін: тамырының ұзындығын - 29.4%-ке, «Северянка» сортының тұқымдары үшін: сабағының өсімін - 11.9%-ке, ал тамырының

ұзындығын - 31.1% ке, «Мирас» сортының жаздық бидай тұқымдары үшін: тамырының ұзындығын 36.4%-ке ұлғайтты.



Бақылау



САВ-41

Сурет 4.49 Бидайдың бақылау және САВ-41 өскіндері

«Қазақстандық-10», «Мирас» және «Северянка» сорттарына жататын бидайдың 10 күндік өскіндері: тұқымдар мен өсімдіктерге **САВ-41** өңдеуі жүргізілген нұсқалар және бақылау тобы (су) салыстырмалы түрде көрсетілген (База патентов Казахстана №35617 - Поиск в Google, б. д.)

Кесте 4.16 - Бақылау және **САВ-41** әсерінде үш түрлі бидай сортының биометриялық көрсеткіштері n=15

Қосылыс	Қазақстандық-10		Северянка		Мирас	
	Сабақ ұз.	Тамыр ұз.	Сабақ ұз.	Тамыр ұз.	Сабақ ұз.	Тамыр ұз.
Бақылау	19.71±1.13	9.29±1.35	19.5±1.29	10.27±1.97	17.96±1.0 5	11±2.0 6
САВ-41	18.91±1.14	6.56±1.03	17.38±1.11	7.08±0.96	17.53±0.7 4	7±0.77
		29,4%	11,9%	31,1%		36,4%

Өсімдіктердің ретарданттық қасиеті ауыл шаруашылығында маңызды практикалық мәнге ие. Ол өсімдіктің өсуін реттеу арқылы өнімділікті арттыруға және сыртқы ортаға бейімделуін күшейтуге мүмкіндік береді. Ретарданттар фитогормондық жүйеге әсер ету арқылы өсімдік морфогенезін басқарудың тиімді құралы болып табылады. Болашақта табиғи және экологиялық қауіпсіз ретарданттарды дамыту маңызды ғылыми бағыттардың бірі болып қала береді.

5.4.2 Өсімдіктің өсімін ынталандыру белсенділігі

Өсімдіктің өсімін ынталандыру белсенділігі (plant growth-promoting activity) - өсімдіктің өсуін, дамуын және өнімділігін арттыратын биологиялық немесе химиялық әсерлер жиынтығы. Бұл құбылыс ауыл шаруашылығы мен биотехнология саласында ерекше маңызға ие, себебі ол ауылшаруашылық дақылдарының өнімін арттыруға, стресс факторларға төзімділікті күшейтуге және топырақ құнарлылығын жақсартуға мүмкіндік береді (Taiz & Zeiger, 2015).

Өсімдік өсуін ынталандыратын заттар табиғи (биологиялық) және синтетикалық болуы мүмкін. Олар фитогормондық жүйе арқылы немесе тікелей жасушалық метаболизмге әсер ету арқылы өсімдіктің морфогенезін реттейді (Davies, 2010).

Өсімдік өсуі мен дамуы фитогормондар арқылы бақыланады. Негізгі фитогормондар:

- Ауксиндер (IAA) - жасуша созылуын күшейтеді
 - Цитокининдер - жасуша бөлінуін арттырады
 - Гиббереллиндер (GA) - сабақтың ұзаруын стимулдайды
 - Брассиностероидтар - жалпы өсуді күшейтеді
 - АБК (абсциз қышқылы) - стресс жағдайларын реттейді (Davies 2010)
- фитогормондар өсімдіктің барлық даму кезеңдерінде негізгі реттеуші рөл атқаратынын көрсеткен.

Өнімділікті жоғарылату үшін күрестің маңызды құралы - өсіру аймағының жағдайына, дақыл мен сорттың талаптарына сәйкес қолданылатын дұрыс тыңайтқыш. Егіс алқабында жоғары тұқымдық материалды қолдану, тұқымдарды себу алдында дайындау, егістік өңгіштігін жоғарылату, дәлірек мөлшермен себу еңбек шығындарын төмендетеді.

Өсімдіктер өсімінің стимуляторлары - белгілі бір жағдайларда өсімдіктердің өсу процесін жеделдететін заттар. Стимуляторлар өсімдік организміне сырттан ене отырып, олар метаболизмге тікелей қатысады. Биосинтез өнімдерінің таралуына және жемістің түзілу процесіне елеулі әсер етеді, қоректік заттардың қайта таралуын тудырумен қатар, олардың түсімдерін күшейтеді. Тұқымдарды егуге дайындау кезінде өсім стимуляторын қолдану өну энергиясын және егістік өңгіштігін арттырады, аурулардың тұқыммен таралуын болдырмайды, көшеттерді дамытуға арналған қоректік заттарды жақсартады, қоршаған ортаның қолайсыз факторларына төзімділігін арттырады, ерте пісуге және өнімділіктің

жоғарылауына ықпал етеді. Осылайша, өсім стимуляторын қолданудың экономикалық тиімділігі әдетте өте жоғары (№6025 - Поиск в Google, б. д.).

Зертханалық шифрмен (**СAB-52**), (**СAB-41**), 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди-(2-фторбензилиден)-пиперидон-4 -тің қалыпты жағдайда дәнді дақылдардың өніп, өсуін жақсарту белсенділігі зерттелінді.

Зерттеулер *Triticum aestivum* бидай сорттары «Қазақстандық-10», «Северянка» және «Мирас» үлгілеріне Өсімдік биологиясы мен биотехнологиясы институтында жүргізілді. «Северянка» және «Мирас» құрғақшылыққа төзімді сорттар, ал «Қазақстандық-10» стандарт ретінде зерттелінді. Бидайды СAB көмегімен алдын-ала өңдеу алдымен 3 күн бойы Петри табақшасында жүргізілді. Содан кейін көшеттер гидропоникалық 10 күндік көшеттерге дейін өну үшін көшеттерге ауыстырылды. Ары қарай бақылауға қарағанда биометриялық көрсеткіштері алынды.

Су дәнді дақылдардың өнуіне негіз ретінде пайдаланылды. Зерттеу үлгілері әрбір сортқа 15 реттен енгізілді. Бақылау нұсқасы ретінде 3 күн тұнған ағын су пайдаланылды. Әдістеме бойынша талдау ұзақтығы 10 күнді құрады.

Биологиялық скрининг «Қазақстандық-10», «Северянка» және «Мирас» бидай сорттары тұқымдарына зерттелуші заттарды енгізу нәтижелері бойынша айтарлықтай тұқымның өсуі мен өнуі байқалынды



Бақылау

СAB-52

Сурет 4.50- Үш түрлі бидай сорттарының тұқымдарын СAB-52 ертіндісінде өндіру

«Қазақстандық-10», «Мирас» және «Северянка» бидай сорттарының тұқымдарын **СAB-52** ертіндісімен алдын ала өңдеп өндіру нәтижелері алынды.

Жаздық бидай *Triticum aestivum* жаздық бидайының «Қазақстандық-10» сорты бойынша бақылауда сабағының өсімін 19.58 ± 1.14 см, ал тамырының

ұзындығын 14.46 ± 2.19 см құрады; **САВ-52** әсерінде бұл көрсеткіштер тиісінше 20.47 ± 0.88 см және 9.87 ± 1.68 см болды.

«Северянка» сортында сабағының өсімін бақылауда 18.4 ± 1.17 см, тамырының ұзындығын 9.7 ± 1.46 см болса, **САВ-52** нұсқасында сәйкесінше 19.97 ± 0.9 см және 7.09 ± 0.88 см деңгейінде ұлғайтты.

«Мирас» сортының бақылау үлгілерінде сабағының өсімін 17.6 ± 1.68 см, тамырының ұзындығын 10.93 ± 2.61 см анықталды, ал **САВ-52** қолданылған жағдайда бұл мәндер 18.14 ± 1.19 см және 8.89 ± 2.63 см деңгейінде ұлғайтты.

Өсімдіктің биіктігі мен тамырының ұзындығын 15 өсімдікте өлшенді (2-сурет). Кестелерде **САВ-52** нұсқасы бақылаумен салыстырылып, орташа мәндер мен стандартты ауытқулар келтірілген.



(а) Қазақстандық-10



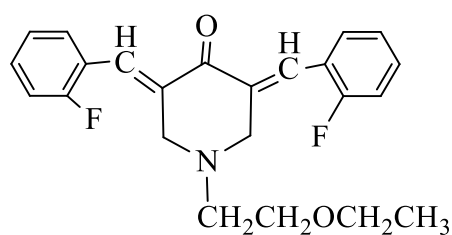
(в) Северянка



(с) Мирас

Сурет 4.51 – Үш түрлі бидай сортының сабағының биіктігі мен тамырының ұзындығы.

Бидай өскіндерінің өсуі мен дамуының ынталануы байқалды. **САВ-52** «Қазақстандық-10» сортында өсімдік биіктігін 4.5%-ке, «Северянка» сортында - 8.5%-ке, ал «Мирас» сортында - 3%-ке арттырды (Кесте 2.17).



CAB-52

Сурет 4.52- 1-(2-этоксиптил)-3,5-ди-(2-фторбензилиден)-пиперидон-4 формуласы

Кесте 4.17- Үш түрлі бидай сортының бақылаудағы және **CAB-52** әсері

Қосылыс	Қазақстандық 10		Северянка		Мирас	
	Сабақ ұз.	Тамыр ұз.	Сабақ ұз.	Тамыр ұз.	Сабақ ұз.	Тамыр ұз.
Бақылау	19.58±1.14	14.46±2.19	18.4±1.17	9.7±1.46	17.6±1.68	10.93±2.61
CAB-52	20.47±0.88 4.5%	9.87±1.6 8	19.97±0.9 8.5%	7.9±0.88	18.14±1.19 3%	8.89±2.63
биометриялық көрсеткіштері, n=15						

Өсімдіктің өсімін ынталандыру белсенділігі - ауыл шаруашылығы мен биотехнологияда аса маңызды бағыт. Ол өсімдіктің физиологиялық процестерін реттеу арқылы өнімділікті арттыруға мүмкіндік береді. Табиғи және синтетикалық стимуляторлар өсімдік гормондық жүйесіне әсер етіп, өсудің тиімділігін күшейтеді. Болашақта экологиялық қауіпсіз биостимуляторларды дамыту ауыл шаруашылығының тұрақты дамуына үлкен үлес қосады.

5.4.3 Пиразолиннің жаңа туындыларының биологиялық белсенділігі

Лейкопоздi ынталандырушы белсенділік

Лейкопоздi ынталандырушы белсенділік - иммунология мен гематологиядағы маңызды бағыттардың бірі. Ол ағзаның қорғаныс жүйесін қалпына келтіру және инфекциялық асқынулардың алдын алу үшін қажет. Қазіргі уақытта синтетикалық препараттармен қатар табиғи қосылыстар да перспективалы иммуномодуляторлар ретінде зерттелуде.

Лейкопозз - қан түзу жүйесінің маңызды процесі болып табылады, ол сүйек кемігінде лейкоциттердің (ақ қан жасушаларының) түзілуін және жетілуін

қамтамасыз етеді. Лейкоциттер ағзаның иммундық қорғаныс жүйесінің негізгі компоненттері болғандықтан, олардың саны мен функционалдық белсенділігі организмнің инфекцияларға, қабынуға және қатерлі процестерге қарсы тұру қабілетін анықтайды (Abbas et al., 2018).

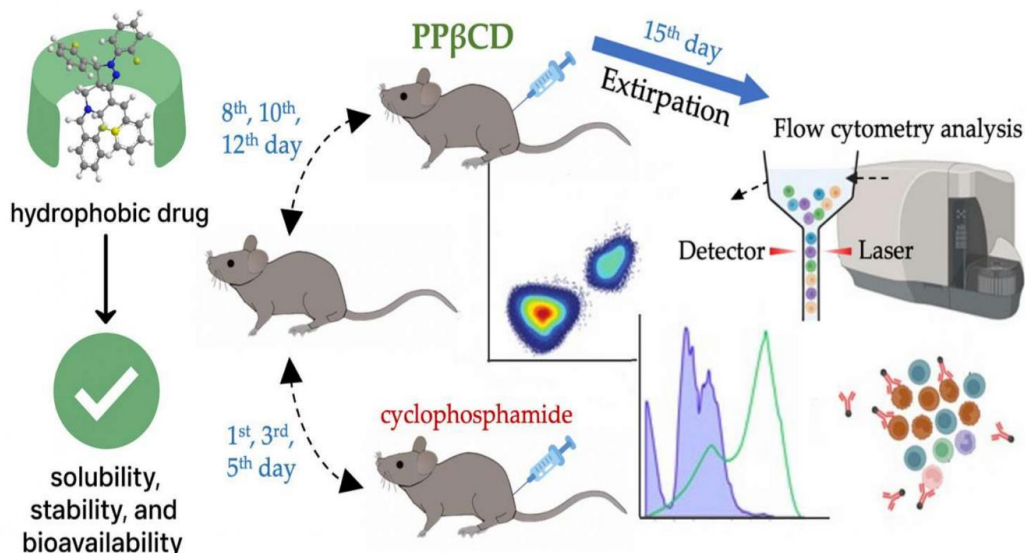
Лейкопоэзді ынталандырушы белсенділік (leukopoiesis-stimulating activity) - сүйек кемігінде лейкоциттердің түзілуін күшейтетін немесе олардың қалпына келуін тездететін биологиялық немесе фармакологиялық әсер. Бұл қасиет әсіресе химиотерапия, радиациялық әсер, инфекциялық аурулар және иммун тапшылығы жағдайларында маңызды рөл атқарады (Dinarelo, 2010).

Лейкопоэз - сүйек майында жүретін лейкоциттердің түзілу, жетілу және қан айналымына өту процестерін қамтитын гемопоэздің негізгі құрамдас бөлігі. Лейкоциттер ағзаның туа біткен және жүре пайда болған иммундық жүйелерінің ажырамас элементтері ретінде фагоциттеу, антигендерді тану, қабыну медиаторларын бөлу және иммундық серпілістерді реттеу сияқты маңызды биологиялық қызметтерді атқарады

Лейкопоэз стимуляторлары - сүйек майында лейкоциттердің, әсіресе нейтрофилдердің түзілуі мен пісіп-жетілуін арттыратын биологиялық белсенді молекулалар немесе дәрілік препараттар. Олар иммундық жүйенің қалпына келуін жылдамдатып, ағзаның инфекцияларға қарсы тұру қабілетін күшейтеді.

Зерттеулер барысында тәжірибелік жануарларға зерттелетін қосылыстар енгізіліп, белгілі бір уақыт аралығында қан құрамындағы лейкоциттер саны анықталады. Егер лейкоциттер саны бақылау тобымен салыстырғанда артса, бұл қосылыстың лейкопоэзді ынталандырушы белсенділігі бар екенін көрсетеді (Abdelrahman et al., 2021).

5-Бензил-7-(о-фторбензилиден)-2,3-бис(о-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридиннің β-циклодекстринмен кешені (**БИВ-190**) лейкопоэзді ынталандырушы белсенділікке зерттелді. Алынған деректер метилурацил көрсеткіштерімен салыстырылды. (Патент на изобретения № 35632 Поиск в Google, б. д.) .



Сурет 4.53 5-Бензил-7-(о-фторбензилиден)-2,3-бис(о-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7гексагидро -2Н-пиразоло[4,3-с]пиридиннің β-циклодекстринмен кешені (**БИВ-190**) лейкопозді ынталандырушы белсенділікке анықтау сызбанұсқасы

Жануарлар Әль-Фараби атындағы ҚазҰУ КеАК Биология және биотехнология факультетінің, Биологиялық клиникасындағы бір питомниктен бір уақытта алынды. Лейкопозді ынталандырушы белсенділікке арналған зерттеулер жыныстық жағынан жетілген, дені сау ақ зертханалық егеуқұйрықтарда (ұрғашы), жасы 12-16 апта, дене салмағы 210–280 г аралығында жүргізілді. Топтардағы бастапқы дене салмағы бойынша айырмашылық $\pm 10\%$ -дан аспады. Интакт топтағы жануарлардың лейкоциттік, тромбоциттік және эритроциттік көрсеткіштері шартты түрде сау жануарларға тән деңгейде болды.

Эритроцитарлық көрсеткіштер. Қандағы жалпы эритроциттер мөлшері $(5,02 \pm 0,23) \cdot 10^{12}/л$ құрап, гемоглобин деңгейі $(127 \pm 6,00)$ г/л болды. Эритроцит массасындағы гемоглобиннің орташа концентрациясы $(406 \pm 4,00)$ г/л құрады. Гематокриттік көрсеткіш $(36,4 \pm 1,30)\%$ және эритроциттердің орташа көлемі $(82,6 \pm 0,27)$ фл деңгейінде болып, екеуі де қалыпты шамада анықталды.

Тромбоцитарлық көрсеткіштер. Жалпы тромбоциттер саны $(690 \pm 166,3) \cdot 10^9/л$ болды, олардың орташа көлемі $(7,4 \pm 0,30)$ фл, ал тромбокрит шамасы $(0,327 \pm 0,08)\%$ болып тіркелді. Барлық көрсеткіштер қалыпты шектерде болды.

Лейкоцитарлық көрсеткіштер. Жалпы лейкоциттер деңгейі $(9,08 \pm 0,32) \cdot 10^9/л$ құрап, қалыптың төменгі шегіне сәйкес келді. Лейкограммада лимфоциттердің үлесі $(63,72 \pm 1,1)\%$, гранулоциттер - $(30,0 \pm 0,8)\%$, моноциттер - $(6,28 \pm 0,1)\%$ болды.

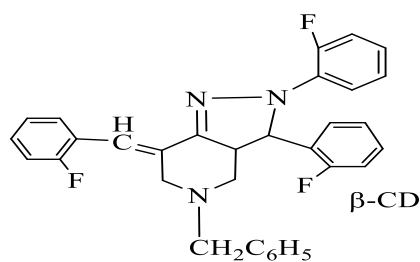
Абсолюттік көрсеткіштері тиісінше: лимфоциттер - $(5,78 \pm 1,03) \cdot 10^9/\text{л}$, гранулоциттер - $(2,72 \pm 0,72) \cdot 10^9/\text{л}$, моноциттер - $(0,48 \pm 0,00) \cdot 10^9/\text{л}$ болып, барлығы да нормаға сай екені анықталды.

Натрий циклофосфамиді енгізілгеннен кейін шеткері қандағы барлық көрсеткіштер 2.0-2.6 есеге төмендегені анықталды. Эритроциттердің мөлшері 1.4 есеге азайып, $(3,59 \pm 0,2) \cdot 10^{12}/\text{л}$ -ге дейін жетті, ал гемоглобин деңгейі 1.32 есеге төмендеп, $(96,0 \pm 2,67)$ г/л болды. Эритроцит массасындағы гемоглобиннің орташа концентрациясы айтарлықтай өзгеріссіз қалып, $(363,6 \pm 5,00)$ г/л деңгейінде тіркелді. Сонымен қатар, гематокрит шамасы мен эритроциттердің орташа көлемі тиісінше $(22,95 \pm 1,03)\%$ және $(41,8 \pm 0,07)$ фл-ға дейін төмендеді. Эритроциттер қанның формалық элементтерінің негізгі бөлігін құрайтындықтан, гематокриттің төмендеуі эритроцит көлемінің плазма көлеміне қатысты азаюын көрсетті.

Тромбоцитарлық жүйеде де өзгерістер байқалды: тромбоциттер саны 1.64 есеге азайып, $(422,0 \pm 41,33) \cdot 10^9/\text{л}$ -ге дейін төмендеді. Сонымен қатар, тромбоциттердің орташа көлемі мен тромбокрит те сәйкесінше 1.34 және 1.6 есеге азайып, $(5,5 \pm 0,13)$ фл және $(0,23 \pm 0,02)\%$ көрсеткіштерінде болды.

Лейкоциттердің абсолюттік және салыстырмалы көрсеткіштерінде елеулі өзгерістер байқалды. Жалпы лейкоциттер саны 1.92 есеге азайып, $(4,72 \pm 0,35) \cdot 10^9/\text{л}$ деңгейінде тіркелді. Қан лейкограммасында солға ығысу байқалып, агранулоциттер, әсіресе лимфоциттер төмендеді, ал гранулоциттердің салыстырмалы үлесі артты. Абсолюттік мәндер салыстырмалы көрсеткіштерге қарағанда көбірек төмендеді: лимфоциттердің абсолюттік мөлшері $(2,69 \pm 0,87) \cdot 10^9/\text{л}$ -ге дейін түсіп, 2.15 есеге азайды, ал гранулоциттердің абсолюттік деңгейі $(1,70 \pm 0,6) \cdot 10^9/\text{л}$ -ге дейін төмендеп, 1.6 есеге кеміді.

Эритро-, тромбо- және лейкопения жағдайында эритропозді, тромбоцитопозді және лейкопозді белсендіру мақсатында тәжірибелік тұрғыда жаңа синтезделген **БИВ-190** шифрлы қосылыс бұлшықетке енгізілді (Патент на изобретения № 35632 Поиск в Google, б. д.).



БИВ -190

Сурет 4.54 - 5-Бензил-7-(о-фторбензилиден)-2,3-бис(о-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридиннің β-циклодекстринмен кешенінің формуласы

Кесте 4.18 - Қанның гемограмма көрсеткіштері **БИВ-190**

Гемограмма көрсеткіштері	БИВ-190	Бақылау	Плацебо	Интактны
WBC, 10 ⁹ /л	8.185 ± 1.56	7.92±0.5	3.75±0.7	10.74±0.04
RBC, 10 ¹² /л	6.045 ± 0.32	6.66±0.5	4.22±0.3	7.09±0.05
HGB, г/л	125.5 ± 3.00	132.0±4.2	78.33±9.33	138.5±1.21
HCT, %	31.9 ± 1.20	28.2±0.,2	22.31±0.67	30.95±0.5
MCV, фл.	52.8 ± 0.87	42.6±2.3	53.0±2.3	43.5±0.6
MCH, пг.	20.8 ± 0.60	19.9±0.9	18.63±3.3	19.45±0.8
MCHC, г/дл	394 ± 5.33	467.5±12.6	349.33±5.3	446.5±23.5
PLT, 10 ⁹ /л	850 ± 22.00	228.5±6.5	267.33±7.33	564,0±6,71
LYM, 10 ⁹ /L	5.41 ± 0.10	4.7±0.5	2.42±0.01	5.72±0.5
MON, 10 ⁹ /L	0.13 ± 0.00	0.48±0.01	0.0±0.0	0.88±0.01
NEU, 10 ⁹ /L	2.63 ± 0.02	2.74±0.01	1.22±0.1	4.13±0.5
Lym, %	66.2 ± 3.2	59.6±0.6	62.76±3.2	52.45±3.5
Mon, %	1.6 ± 0.2	6.25±0.6	3.0±0.0	8.2±0.9
Neu, %	32.2 ± 5.3	34.2±0.2	34.2±2.3	39.35±6.2
RDW-CV	12.85 ± 0.03	17.2±0.9	12.7±1.2	20.95±2.5
RDW-SD	24.75 ± 0.43	12.55±0.9	12.63±1.1	19.8±1.3
PDW	11.6± 0.20	8.0±0.0	5.6±0.0	3.9±0.0
MPV, фл.	5.45 ± 0.03	3.7±0.0	6.6±0.0	0.0±0.0
P-LCR, %	2.9 ± 0.53	3.6±0.0	2.8±0.0	3.9±0.0
PCT, %	0.4605 ± 0.01	5.2±0.0	3.2±0.0	4.2±0.0

Эритроцитарлық көрсеткіштер. Жалпы эритроциттер деңгейі $(6.045 \pm 0.32) \cdot 10^{12}/\text{л}$ қан болып, бақылау тобымен шамалас анықталды және плацебо тобының көрсеткішінен $(3.59 \pm 0.2) \cdot 10^{12}/\text{л}$ қан 1.68 есеге жоғары болды ($p \leq 0.05$). Қан құрамындағы гемоглобин мөлшері (125.5 ± 3.00) г/л деңгейінде болып, бақылау тобына сәйкес келді және плацебо тобындағы мәннен (96.0 ± 2.67) г/л 1.3 есеге артық болды. Эритроцит массасындағы гемоглобиннің орташа концентрациясы, гематокрит деңгейі мен эритроциттердің орташа көлемі **БИВ-190** қосылысы енгізілген топта бақылау тобының көрсеткіштеріне сай болды.

Тромбоцитарлық көрсеткіштер. **БИВ-190** қосылысы енгізілген топта бұл көрсеткіштер бақылау және плацебо топтарының мәндерінен едәуір жоғары деңгейде тіркелді.

Жалпы тромбоциттер көрсеткіші $(850.0 \pm 22.00) \cdot 10^9/\text{л}$ қан бақылау тобының деңгейінен $(521.0 \pm 135.33) \cdot 10^9/\text{л}$ қан 1.63 есеге жоғары болды ($p \leq 0,05$). Эксперименттік топтағы тромбокрит мөлшері (0.46 ± 0.01) % құрап, бақылау тобының көрсеткішінен (0.28 ± 0.07) % 1,64 есеге ($p \leq 0.06$) және плацебо тобының көрсеткішінен (0.23 ± 0.02) % 2.0 есеге ($p \leq 0,05$) жоғары болды.

Лейкоцитарлық көрсеткіштер. **БИВ-190** қосылысы енгізілген топтағы жалпы лейкоциттер деңгейі $(8.19 \pm 1.56) \cdot 10^9/\text{л}$ қан болып, бақылау тобының мәнінен $(6.21 \pm 0.47) \cdot 10^9/\text{л}$ қан 1.32 есеге, ал плацебо тобының көрсеткішінен $(4.72 \pm 0.35) \cdot 10^9/\text{л}$ қан 1.74 есеге жоғары болды ($p \leq 0.05$). Қан лейкограммасында лимфоциттердің қалпына келуі байқалып, абсолютті лимфоциттік көрсеткіш $(5.41 \pm 0.10) \cdot 10^9/\text{л}$ қан бақылау тобының деңгейінен $(3.73 \pm 0.3) \cdot 10^9/\text{л}$ қан 1.45 есеге және плацебо тобының көрсеткішінен $(2.69 \pm 0.87) \cdot 10^9/\text{л}$ қан 2.01 есеге жоғары болды ($p \leq 0.05$).

Препараттың уыттылығы. Зерттелген **БИВ-190** қосылысының жедел уыттылық деңгейі 630 мг/кг-нан жоғары (егеукұйрықтар), бұл оның уытсыз қосылыс екенін көрсетеді. Салыстыру препараты метилурацилдің жедел уыттылық деңгейі 236.08 мг/кг-нан жоғары (егеукұйрықтар) болды.

Осылайша, **БИВ-190** қосылысы эритро-, тромбоцито-, лейкоцитопоздді метилурацилмен салыстырғанда тиімдірек ынталандырып, сонымен қатар уыттылығы төмен болып шықты (Патент на изобретения № 35632 - Поиск в Google, б. д.).

5.4.4 Гемопоздi ынталандырушы белсенділік

Гемопоздi ынталандырушы белсенділік - гематология мен регенеративті медицинадағы маңызды бағыттардың бірі. Ол қан түзу жүйесінің бұзылуын түзетуге және организмнің иммундық және тасымалдау функцияларын қалпына келтіруге мүмкіндік береді. Қазіргі таңда синтетикалық препараттармен қатар табиғи қосылыстар да гемопоздi қолдаудың перспективалы құралдары ретінде зерттелуде.

Гемопозз (қан түзілу) - организмдегі қан жасушаларының үздіксіз жаңарып отыруын қамтамасыз ететін күрделі физиологиялық процесс. Бұл қасиет әсіресе анемия, химиотерапиядан кейінгі миелосупрессия, радиациялық зақымдану және сүйек кемігі дисфункциясы кезінде аса маңызды болып табылады (Socolovsky et al., 2001). Ол негізінен сүйек кемігінде жүріп, эритроциттер, лейкоциттер және тромбоциттердің түзілуін қамтиды. Гемопоздiң қалыпты жүруі ағзаның оттегіні тасымалдау, иммундық қорғаныс және қан ұю жүйелерінің тұрақтылығын қамтамасыз етеді (Kaushansky, 2018).

Бұл процесс ағзаның ішкі ортасының тұрақтылығын сақтауда маңызды рөл атқарады. Гемопоздiң дұрыс ұйымдастырылуы қан құрамындағы жасушалардың қажетті деңгейін ұстап тұруға, организмнің инфекциялық және стресстік факторларға төзімділігін қамтамасыз етуге мүмкіндік береді (Патент на изобретения № 36149 - Поиск в Google, б. д.).

Гемопозз үш негізгі қатардан тұрады:

1. Миелоидты қатар - эритроциттер, тромбоциттер, гранулоциттер және моноциттер түзілетін қатар;
2. Лимфоидты қатар - В-, Т- және NK-лимфоциттерді дамытатын қатар;
3. Эритроидты қатар - эритроциттердің түзілуіне бағытталған қатар.

Куркумин - көпфункционалды биологиялық белсенді қосылыс. Ол: қабынуды төмендетеді, сүйек кемігі микроортасын жақсартады, тотығу стрессін азайтады, гемопозтикалық жасушалардың тіршілігін қолдайды (Aggarwal et al. 2007) куркуминнің иммуномодуляторлық және қан түзу процестеріне жанама әсер ететінін көрсеткен. Гемопозз стимуляторлары келесі жағдайларда қолданылады: химиотерапиядан кейін, радиациялық зақымдану кезінде, созылмалы анемияда, сүйек кемігі трансплантациясынан кейін (Aggarwal et al. 2007) өсу факторларының клиникалық тиімділігі жоғары екенін көрсеткен.

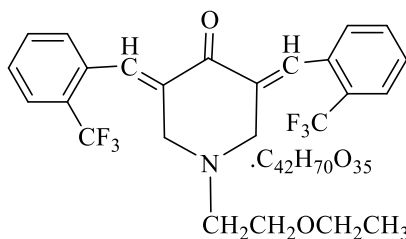
Гемопоздi ынталандыратын триазабициклді құрылымдарды фармацевтикалық скринингтен өткізуге түрткі болған негізгі себеп - олардың

қажетті биологиялық қасиеттерге ие болуы. Зерттеулер 1-(2-этоксизтил)пиперидин туындыларының құрамындағы *N*-алкоксиалкилпиперидин фрагментінің айқын иммуностимуляторлық белсенділік көрсететінін көрсетті (Fonina и др., 2012).

1-(2-Этоксизтил)-3,5-ди[о-(трифторметил)бензилиден]пиперидон-4-тің β-циклодекстрин мен кешені (**БИВ-207**) шифрмен гемопоздді ынталандырушы белсенділікке әль-Фараби атындағы ҚазҰУ КеАҚ Биология және биотехнология факультетінің, Биологиялық клиникасына тексеруге берілді.

Зерттеулер жыныстық жағынан жетілген, дені сау, ақ зертханалық егеуқұйрықтарда (ұрғашы), жасы 12–16 апта, дене салмағы 210–280 г аралығында жүргізілді. Топтардағы бастапқы дене салмағы бойынша айырмашылық ±10%-дан аспады.

Интакт топтағы жануарлардың лейкоциттік, тромбоциттік және эритроциттік көрсеткіштері шартты түрде сау жануарларға тән деңгейде болды.



БИВ-207

Сурет 4.55- 1-(2-Этоксизтил)-3,5-ди(о-трифторметилбензилиден) пиперидон-4-тің β-циклодекстрин мен кешені (**БИВ-207**) формуласы

Кесте 4.19 - Қан гемограммасының көрсеткіштері (**БИВ-207**)

Индекс гемограммы	БИВ-207	Контрольная группа	Группа плацебо	Интактная группа
WBC,10 ⁹ /л	9.63 ± 3.21	6.215 ± 0.47	4.72 ± 0.35	9.08 ± 0.32
LYM,10 ⁹ /л	8.25 ± 1.23	3.73 ± 0.30	2.69 ± 0.87	5.78 ± 1.03
MON,10 ⁹ /л	1.05 ± 0.5	0.45 ± 0.00	0.33 ± 0.00	0.48 ± 0.00
NEU,10 ⁹ /л	0.32 ± 0.0	2.02 ± 0.91	1.70 ± 0.6	2.72 ± 0.72
LYM, %	85.8 ± 9.8	60.0 ± 3.93	57.01 ± 1.65	63.72 ± 1.1
MON, %	10.9 ± 0.9	7.28 ± 0.4	7.03 ± 5.3	6.28 ± 0.1
NEU, %	3.3 ± 0.0	32.68 ± 1.6	36.05 ± 9.3	30 ± 0.8

RBC, $10^{12}/л$	9.1 ± 0.9	6.06 ± 0.06	3.595 ± 0.20	6.02 ± 0.23
HGB, г/л	145.5 ± 6.2	125 ± 4.00	96 ± 2.67	127 ± 6.00
MCHC, г/л	294.5 ± 14.2	428 ± 9.33	363.6 ± 35.00	406 ± 4.00
MCH, пг	16 ± 5.8	23.35 ± 7.70	20.75 ± 8.30	27.3 ± 5.27
MCV, фл	54.45 ± 0.5	54.45 ± 0.43	41.8 ± 0.07	82.6 ± 0.23
RDW-CV, %	14.9 ± 1.1	12.75 ± 0.43	12.25 ± 0.30	12.4 ± 0.17
RDW-SD, фл	30.1 ± 7.2	25.35 ± 10.57	23 ± 0.40	23.6 ± 0.20
HCT, %	49.5 ± 1.5	28.1 ± 0.47	22.95 ± 1.03	36.4 ± 1.30
PLT, $10^9/L$	697.5 ± 52.12	521 ± 35.33	422 ± 41.33	690 ± 66.33
MPV, фл	5.8 ± 0.87	6.1 ± 0.47	5.5 ± 0.13	7.4 ± 0.30
PDW, %	11.7 ± 1.7	12.25 ± 0.57	11.25 ± 0.23	11.4 ± 0.43
PCT, %	0.41 ± 0.0	0.29 ± 0.07	0.24 ± 0.02	0.37 ± 0.08
P-LCR, %	3.55 ± 0.0	4.95 ± 1.63	2.5 ± 0.47	2.1 ± 0.90

Лейкоцитарлық қатар:

WBC - жалпы лейкоцитарлық көрсеткіш (лейкоциттердің жалпы саны);

LYM - абсолютті лимфоциттер көрсеткіші;

MON - абсолютті моноциттер көрсеткіші;

NEU - абсолютті нейтрофилдер көрсеткіші;

Lym - салыстырмалы лимфоциттер көрсеткіші (%);

Mon - салыстырмалы моноциттер көрсеткіші (%);

Neu - салыстырмалы нейтрофилдер көрсеткіші (%);

Эритроцитарлық қатар:

RBC - жалпы эритроцитарлық көрсеткіш (эритроциттердің жалпы саны);

HGB - гемоглобин мөлшері;

HCT - гематокрит (эритроциттердің қан плазмасындағы үлесі);

MCV - эритроциттердің орташа көлемі;

MCH - бір эритроциттегі гемоглобиннің орташа мөлшері;

MCHC - эритроциттердегі гемоглобиннің орташа концентрациясы;

RDW-CV - эритроциттердің көлем бойынша таралу ені (коэффициент вариации);

RDW-SD - эритроциттердің таралу индексі (стандартты ауытқу);

Тромбоцитарлық қатар:

PLT - жалпы тромбоциттер көрсеткіші (тромбоциттердің жалпы саны);

PCT - тромбокрит (қан көлеміндегі тромбоциттердің үлесі);

MPV - тромбоциттердің орташа көлемі;

PDW - тромбоциттердің көлем бойынша таралу ені;

P-LCR - ірі тромбоциттер коэффициенті.

Осылайша, **БИБ-207** эритроцитопоздді, тромбоцитопоздді және лейкопоздді айқын ынталандырушы белсенділік көрсетті (Патент на изобретения № 36149 - Поиск в Google, б. д.).

ҚОРЫТЫНДЫ

Жүргізілген зерттеулердің нәтижелері бойынша келесі тұжырымдар жасалды:

1. Алғаш рет 1-(2-этоксиприл)-және 1-(N-бензил)пиперидин-4-он негізінде 3,5-диарилиден пиперидин-4-он фтор-және трифторметилмен алмастырылған дивинилкетондарын синтездеу әдістемесі әзірленді және эксперименттік негізделді, ол сілтілі ортада бөлме температурасында Кляйзен-Шмидт бойынша альдол-кродондық конденсация реакциясы арқылы жүзеге асырылады. Әдістеме 60,7–97,3% шығымы және жоғары репродуктивтілігі бар мақсатты қосылыстарды алуды қамтамасыз етеді.

2. Алғаш рет құрамында куркумин тәрізді α , β -қанықпаған карбонил фрагменті бар синтезделген пиперидин диенондарының Кижнер-Вольф реакциясы жағдайында фторфенил - және фенилгидразиндермен гетероциклизация арқылы бағытталған құрылымдық күрделенуінің принципті мүмкіндігі көрсетілген. Нәтижесінде 65,5–97,1% шығымы бар бұрын сипатталмаған пиразолопиперидин туындыларының қатары алынды.

3. Фтор - және трифторометилді алмастырғыштардың табиғатының дивинилкетондардың реактивтілігіне, гетероциклді түрлендірулердің бағытына және пиразолопиперидин қаңқасының қалыптасу ерекшеліктеріне әсері анықталды, бұл осы жүйелердің нәзік құрылымдық модификациясының мүмкіндігін растайды.

4. Талдаудың заманауи физика-химиялық әдістерінің кешенін (^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопиясы, ИҚ спектроскопиясы, элементтік талдау) пайдалана отырып, синтезделген фторлы дивинилкетондардың және олардың гетероциклизациялау өнімдерінің құрамы, құрылымы және құрылымдық ерекшеліктері анықталды.

5. Пиразолопиперидиннің фторланған туындысы, 5-бензил-7-(2-фторбензилиден)-2,3-бис(2-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин гидрохлоридінің ($\text{PP}\cdot\text{HCl}$) β -циклодекстринмен ($\text{PP}\beta\text{CD}$) супрамолекулалық кешені жасалды және сипатталды. Ол бос қосылыспен салыстырғанда судағы ерігіштігін 3,4 есеге және еру жылдамдығын 2,8 есеге арттырды.

6. Биологиялық скрининг нәтижелеріне сүйене отырып, синтезделген фтор құрамды гетероорганикалық қосылыстардың кейбірі өсімдік өсуін реттеуші белсенділік көрсететіні (стимулятор - 1-(2-этоксиприл)-3,5-ди(о-фторбензилиден)пиперидин-4-он (CAB-52) және баяулататын - β -циклодекстриннің

1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*n*-фторбензилиден)пиперидин-4-онмен (СAB-41) кешені, бидай өсуі), сондай-ақ эритропоэзге, тромбоцитопоэзге және лейкопоэзге қатысты айқын ынталандырушы белсенділік көрсететіні 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди[2-(трифторметил)бензилиден]пиперидин-4-онның β-циклодекстринмен (БИВ-207) кешені), кешен 5-бензил-7-(*o*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пироро[4,3-с]пиридиннің β-циклодекстринмен (БИВ-190) және 5-(2-этоксиэтил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пиримидо[4,3-с]пиридин гидрохлоридінің β-циклодекстринмен (БИВ-152) кешені, бұл қосылыстарды әрі қарайғы іргелі және қолданбалы зерттеулер үшін перспективалы молекулалық нысандар ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Тапсырмалардың кешенді шешімі - зерттеу нысандарын негізделген таңдаудан және синтетикалық тәсілдерден бастап, мақсатты қосылыстардың құрылымын анықтауға және биологиялық белсенділігін бағалауға дейін - таңдалған стратегия мен тактиканың дұрыстығын сондай-ақ олардың қорғауға ұсынылған ережелерге сәйкестігін растайды.

Алынған нәтижелерге сүйене отырып, өсімдіктердің өсуін реттегіш және миелостимулирлеуші белсенділікке ие қасиеттері бар перспективалы пиперидин-4-он туындылары анықталды, бұл Қазақстан Республикасының өнертабыстарға екі патентін, пайдалы модельге бір патентті және Web of Science дерекқорында тіркелген бір халықаралық патентті алуға негіз болды.

ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІНІҢ ҮЛЕСІ

Диссертациялық жұмыс диссертация авторының Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институтының, Синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында жүргізген зерттеулерінің нәтижелерін қорытындылау болып табылады. Жарияланған жұмыстарда автор әдістемелік тәсілдерді әзірлеуде, эксперименттер жүргізуге, алынған нәтижелерді талдауға, түсіндіруге және жалпылауға тікелей қатысуда шешуші рөл атқарады.

Диссертациялық жұмыс «Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ ғылыми-зерттеу жұмыстары бағдарламасына сәйкес келесі тақырыптар бойынша орындалған: «Элементті органикалық жүйелер қатарынан өсімдіктер үшін превентивті заттар мен/немесе адаптогендердің бағытталған дизайны» (AP05131025, 2018-2020), «Полифункционалды азагетероциклдерді - пиперидин мен пиперазин туындыларын ауылшаруашылығына және/немесе медицинаға арналған жаңа биобелсенді молекулалық жүйелерге бағытты модификациялау» (AP08856051, 2020-2022). Табиғи алкалоидтарды және олардың синтетикалық аналогтарын берілген бір әрекет түрінің нысандарына таргетті түрлендіру (AP23484420 2024-2026)

Бұл ғылыми жұмысты орындау барысында автор тақырыптың өзектілігін негіздеуден бастап, зерттеу нәтижелерін қорытындылауға дейінгі барлық кезеңдерге тікелей қатысты. Жұмыстың негізгі мақсаты – дивинилкетондардың химиялық табиғатын, құрылысы мен қасиеттерін жан-жақты қарастыру болғандықтан, автор ең алдымен осы бағыттағы ғылыми әдебиеттер мен дереккөздерді жүйелі түрде зерттеді.

Зерттеу жұмысының бастапқы кезеңінде автор дивинилкетондардың жалпы сипаттамасын анықтау үшін органикалық химия саласындағы оқулықтарды, ғылыми мақалаларды және заманауи интернет-ресурстарды қарастырды. Өртүрлі дереккөздерден алынған мәліметтер салыстырылып, олардың ішінен ең сенімді және ғылыми негізделген ақпараттар іріктелді. Бұл кезеңде автор ақпаратты талдау, сұрыптау және жүйелеу дағдыларын қолданды.

Жұмыстың теориялық бөлімін дайындау барысында автор дивинилкетондардың молекулалық құрылысына ерекше назар аударды. Қос байланыстар мен карбонил тобының өзара әсерін түсіндіру үшін автор химиялық байланыстардың табиғатын талдап, олардың электрондық құрылымға әсерін

қарастырды. Сонымен қатар, қос байланыстардың конъюгациясы мен оның заттың химиялық белсенділігіне ықпалы зерттелді.

Дивинилкетондардың алыну жолдарын қарастыру барысында автор әртүрлі синтез әдістерін талдап, олардың ерекшеліктері мен тиімділігін салыстырды. Реакция теңдеулері қарастырылып, олардың жүру механизмдері түсіндірілді. Бұл ретте автор реакциялардың кезеңдерін логикалық түрде сипаттап, химиялық процестердің мәнін ашуға тырысты. Сонымен қатар, алыну әдістерінің артықшылықтары мен кемшіліктеріне талдау жасалды.

Химиялық қасиеттерін зерттеу барысында автор дивинилкетондардың әртүрлі реакцияларға түсу қабілетін қарастырды. Атап айтқанда, қосылу реакциялары, тотығу-тотықсыздану процестері және басқа да органикалық реакциялар талданды. Әрбір реакцияның жүру ерекшеліктері мен шарттары сипатталып, олардың практикалық маңызы көрсетілді. Автор бұл бөлімде теориялық білімін қолдана отырып, реакциялардың мәнін түсіндіруге ерекше көңіл бөлді.

Жұмысты орындау барысында автор алынған мәліметтерді тек жинақтап қана қоймай, оларды өзара байланыстырып, жүйелі түрде ұсынды. Әртүрлі ақпарат көздерінен алынған деректер салыстырылып, олардың арасындағы ұқсастықтар мен айырмашылықтар анықталды.

Сонымен қатар, автор жұмыстың құрылымын өз бетінше жоспарлап, оның логикалық бірізділігін сақтады. Әр бөлім өзара байланыста қарастырылып, тақырыптың толық ашылуына жағдай жасалды. Жұмыстың мәтіні ғылыми стильде жазылып, негізгі ұғымдар мен терминдер дұрыс қолданылды.

Практикалық тұрғыдан алғанда, автор химиялық формулалар мен реакция теңдеулерін дұрыс құрастыруға және оларды түсіндіруге ерекше назар аударды.

Жұмыстың соңғы кезеңінде автор барлық жиналған материалдарды қорытындылап, негізгі нәтижелерді жүйеледі. Зерттеу барысында алынған мәліметтер негізінде тұжырымдар жасалып, тақырыптың маңыздылығы көрсетілді. Сонымен қатар, автор өз жұмысының нәтижелерін бағалап, болашақта бұл тақырыпты тереңірек зерттеу мүмкіндіктерін атап өтті.

Жұмыстың негізгі ғылыми жаңалығы ретінде автор дивинилкетондарды химиялық түрлендіру арқылы пиразолин туындыларын алу бағытын жүзеге асырды. Бұл мақсатта тиісті реакция шарттары таңдалып, синтез процестерінің механизмдері талданды. Автор реакция теңдеулерін құрастырып, олардың жүру заңдылықтарын түсіндірді және алынған өнімдердің түзілу ерекшеліктерін қарастырды.

Сонымен қатар, синтездің тиімділігін арттыру жолдары зерттеліп, оңтайлы жағдайлар анықталды.

Алынған пиразолин туындыларының қасиеттерін зерттеу барысында автор олардың құрылымдық ерекшеліктерін талдап, химиялық тұрақтылығы мен реакциялық белсенділігін бағалады.

Зерттеу жұмысының маңызды бөлігі - синтезделген қосылыстардың биологиялық белсенділігін зерттеу болды. Автор синтезделген қосылыстардың биологиялық әсерін талдап, олардың практикалық қолдану мүмкіндіктерін қарастырды. Зерттеу нәтижелері бойынша кейбір қосылыстардың жоғары биологиялық белсенділік көрсететіні анықталып, бұл олардың фармакологиялық тұрғыдан перспективалы екенін көрсетті.

Жұмыс барысында алынған ғылыми нәтижелердің жаңалығы мен практикалық маңыздылығын ескере отырып, автор зерттеу қорытындылары бойынша патенттік ізденіс жүргізді. Нәтижесінде ұсынылған синтез әдістері мен алынған қосылыстарға қатысты патенттер рәсімделді. Бұл автордың ғылыми жұмысының жоғары деңгейде орындалғанын және оның нәтижелерінің қолданбалы маңызға ие екенін дәлелдейді.

Ізденушінің әр басылымды дайындауға қосқан үлесінің сипаттамасы:

Диссертация жұмысының нәтижелері бойынша 14 ғылыми жұмыс баспадан шығарылды. Оның ішінде Scopus ғылыми-материялық мәліметтер базасына енгізілген халықаралық ғылыми журналдарда - 2 (екі) мақала (Eurasian Chem.-Technol. J. Q4 29%, Molecules J. Q1 87%) жарияланды.

1. Novel 7-Aryliden-3,3a,4,5,6,7-(hexahydro-5-(2-ethoxyethyl)-2-phenyl-3-aryl-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine hydrochloride: Synthesis and Structure//Eurasian Chem.-Technol. J. - 2022. – Vol.24. -P. 43-50. <https://doi.org/10.18321/ectj1147> (Кошетова Ж.А. 85%, бірлескен авторлар В.К. Ю., Т. Исакова., Н.А. Жуманова., К. Бекетов., А.Е. Малмакова А., К.Д. Пралиев., Т.Сейлханов, К Берлин).

2. Design, Characterization, and Hematopoietic Eicacy of a Fluorinated Pyrazolopiperidine Inclusion Complex // Molecules 2025, Volume 30, Issue 20, 4047 (Кошетова Ж.А. 80%, бірлескен авторлар ДаулетГ., Тен А., Қойшайганова Р., Бактыбаева Г., Жарқынбек Т., А. Зазыбин., Т.Сейлханов., Жуманова Н., Ю В).

Web of science ғылыми-материялық мәліметтер базасына енгізілген халықаралық ғылыми журналдарда - 1 (бір) мақала және 1 (бір) халықаралық патент:

1. Novel 3,5- bis(fluorobenzylidene)piperidin-4-ones as regulators of wheat growth // International Journal of Biology and Chemistry 14 №2 117-122. <https://doi.org/10.26577/ijbch.2021.v14.i2.016>. (2021) (Кошетова Ж.А. 85%, Пралиев К.Д., Ю В.К., Ли Т.Е., Жуманова Н.А., Ersen Turaç.

2. New 1-(2-ethoxyethyl)-3,5-di[2-(trifluoromethyl)benzylidene]piperidin-4-one in combination with β cyclodextrin having hemopoiesis-stimulating activity. халықаралық патент А61К-031/465. Praliev K.D., Koshetova Z.A., Fisher D.E., Yu V.K., Zhumanova N.A., Baktybaeva L.K., Daulet G.D.

ҚР ҒЖБМ Ғылым және жоғарғы білім саласындағы сапаны қамтамасыз комитеті ұсынған журналдарда 1 (бір) мақала жарияланды.

1. 3,5-Bis (Arylidene)piperidin-4-ones as synthetic curcumin analogues // Химический журнал Казахстана. 2019. №2. С. 49-55 (Кошетова Ж.А. 75%, бірлескен авторлар Жуманова Н.А., Малмакова А.Е., Жумакова С.С., Макашева Д., Пралиев К.Д., Ю В.К.)

Отандық және халықаралық ғылыми практикалық конференция жинақтарында 6 баяндама тезистері жарияланды:

1. Подходы к новым биологически активным синтетическим аналогам куркумина // XX Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени Л. П. Кулёва «Химия и химическая технология в XXI веке». 20-23 мая 2019 г., Томск. (Кошетова Ж.А. 60%, Жумакова С.С., Макашова Д).

2. Триазабициклы как потенциальные спазмолитики // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, 9-13 сентября, 2019. г., Санкт-Петербург. - Объем 3. - С. 316. (Кошетова Ж.А. 70%, Малмакова А.А., Жуманова Н.А., Жумакова С.С., Сейлханов Т.М., Ю В.К., Пралиев К.Д).

3. Triazabicycles as potential // Book of abstracts of XXI Mendeleev Congress on general and applied chemistry 9-13 September. – Saint-Petersburg, 2019. -Volume 5. –P. 299 (Кошетова Ж.А. 70%, Малмакова А.А., Жуманова Н.А., Жумакова С.С., Сейлханов Т.М., Ю В.К., Пралиев К.Д).

4. Новые производные пиразолинопиперидинов как потенциальные модуляторы серотонина и/или противовоспалительные средства // X международный Беремжановский съезд по химии и химической технологии, 24-25 октября, Алматы, -2019. - С. 136-137. (Кошетова Ж.А. 70%, Жуманова Н.А., Малмакова А.Е., Пралиев К.Д., Сейлханов Т.М., Ю В.К).

5. Biopolymer Materials Containing New Synthesized Curcumin-Like 3,5-Bis-Arylidenpiperidones // «Ankarada düzenlenen 4 Uluslararası Gevher Nesibe Sağlık Bilimlerine kongresine katılmıştır» Туркия 2019ж (Zh.A. Koshetova. 80%, N.A.Zhumanova., S.S. Zhumakova., A.E. Malmakova, Zh. Rakhimbekov., Ersen Turaç., V.K. Yu.

6. Synthetic Curcumin-like Remedies //Materials of the 6th International Russian-Kazakh scientific and practical conference «Chemical technology of functional materials». - June 15-16, 2020. «Қазақ университеті» 2020. Алматы, С. 81-85. (Koshetova Zh.A. 75%, Malmakova A.E., Zhumanova N.A., Seilkhanov T.M., Praliev K.D., Yu V.K

ҚР пайдалы үлгіге 1(бір) және өнертабысқа 2(екі) патент алынды:

1. Өсім ынталандырушы белсенділікке ие 1-(2-Этоксизтил)-3,5-ди(2-фторбензилиден) пиперидин-4-он. Пайдалы үлгіге патент. 2021 жылғы 30 сәуірдегі №6025.

2. Миелостимулирлеуші белсенділікке ие 5-(2-этоксизтил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин β- циклодекстрин гидрохлоридінің комплексі. Өнертабысқа патент. 2021 жылғы 05.наурыздағы № 34931.

3. Ретардант қасиеті бар N-бензил 3,5-ди(п-фторбензилиден)пиперидин-4-онның β-циклодекстринмен комплексі Өнертабысқа патент 2022 жылғы 22.сәуірдегі № 35617.

ПАЙДАЛАНЫЛГАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- Вацадзе, С. З., Крайнова, Ю. В., Ковалкина, М. А., & Зык, Н. В. (2000). СИНТЕЗ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ 1,4-ДИАЗАЦИКЛОПЕПТАН-5-ОНОВ. 1. СИНТЕЗ И КОНФОРМАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРИДОНОВ-4. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, (10), 1370–1377. <https://doi.org/10.1007/389>
- Клейден, Гривз, Н., Уоррен, С., & Уотерс, П. (2001). *Органическая химия*. Oxford University Press.
- A. Abbas, A., A. Farghaly, T., & M. Dawood, K. (2024). Recent progress in therapeutic applications of fluorinated five-membered heterocycles and their benzo-fused systems. *RSC Advances*, 14(46), 33864–33905. <https://doi.org/10.1039/D4RA05697C>
- Abunada, N. M., Hassaneen, H. M., Kandile, N. G., & Miqdad, O. A. (2008). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Pyrazole, Fused Pyrazolo[3,4-d]-pyrimidine and Pyrazolo[4,3-e][1,2,4]-triazolo[1,5-c]pyrimidine Derivatives. *Molecules*, 13(7), 1501–1517. <https://doi.org/10.3390/molecules13071501>
- Aftab, N., & Vieira, A. (2010). Antioxidant activities of curcumin and combinations of this curcuminoid with other phytochemicals. *Phytotherapy Research*, 24(4), 500–502. <https://doi.org/10.1002/ptr.2960>
- Aggarwal, B. B., Kumar, A., & Bharti, A. C. (2003). Anticancer potential of curcumin: Preclinical and clinical studies. *Anticancer Research*, 23(1A), 363–398.
- Aggarwal, B., Bhatt, I., H, I., KS, A., G, S., SK, S., C, N., Seeram, N., & S, S. (2006). Curcumin—Biological and medicinal properties. B *Turmeric: The Genus Curcuma*.
- Aiassa, V., Garnero, C., Zoppi, A., & Longhi, M. R. (2023). Cyclodextrins and Their Derivatives as Drug Stability Modifiers. *Pharmaceuticals*, 16(8), 1074. <https://doi.org/10.3390/ph16081074>
- Aiello, E., Aiello, S., Mingoia, F., Bacchi, A., Pelizzi, G., Musiu, C., Setzu, M. G., Pani, A., La Colla, P., & Marongiu, M. E. (2000). Synthesis and antimicrobial activity of new 3-(1-R-3(5)-methyl-4-nitroso-1H-5(3)-pyrazolyl)-5-methylisoxazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8(12), 2719–2728. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(00\)00211-x](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(00)00211-x)

- Akbas, E., & Berber, I. (2005). Antibacterial and antifungal activities of new pyrazolo[3,4-d]pyridazin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(4), 401–405. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.12.001>
- al-Allaf, T. A., & Rashan, L. J. (2001). Cis- and trans-platinum and palladium complexes: A comparative study review as antitumour agents. *Bollettino Chimico Farmaceutico*, 140(3), 205–210.
- Atkins, P., Paula, J. de, & Friedman, R. (2014). *Physical Chemistry: Quanta, Matter, and Change*. OUP Oxford.
- Bao, B., Ali, S., Banerjee, S., Wang, Z., Logna, F., Azmi, A. S., Kong, D., Ahmad, A., Li, Y., Padhye, S., & Sarkar, F. H. (2012). Curcumin Analogue CDF Inhibits Pancreatic Tumor Growth by Switching on Suppressor microRNAs and Attenuating EZH2 Expression. *Cancer Research*, 72(1), 335–345. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-2182>
- Barclay, L. R. C., Vinqvist, M. R., Mukai, K., Goto, H., Hashimoto, Y., Tokunaga, A., & Uno, H. (2000). On the Antioxidant Mechanism of Curcumin: Classical Methods Are Needed To Determine Antioxidant Mechanism and Activity. *Organic Letters*, 2(18), 2841–2843. <https://doi.org/10.1021/ol000173t>
- Bebernitz, G. R., Argentieri, G., Battle, B., Brennan, C., Balkan, B., Burkey, B. F., Eckhardt, M., Gao, J., Kapa, P., Strohschein, R. J., Schuster, H. F., Wilson, M., & Xu, D. D. (2001). The Effect of 1,3-Diaryl-[1H]-pyrazole-4-acetamides on Glucose Utilization in ob/ob Mice. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(16), 2601–2611. <https://doi.org/10.1021/jm010032c>
- Bekhit, A. A., & Abdel-Aziem, T. (2004). Design, synthesis and biological evaluation of some pyrazole derivatives as anti-inflammatory-antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12(8), 1935–1945. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.01.037>
- Bekhit, A. A., Ashour, H. M. A., Bekhit, A. E.-D. A., Abdel-Rahman, H. M., & Bekhit, S. A. (2009). Synthesis of some pyrazolyl benzenesulfonamide derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 24(1), 296–309. <https://doi.org/10.1080/14756360802188404>
- Bekhit, A. A., Ashour, H. M. A., & Guemei, A. A. (2005). Novel pyrazole derivatives as potential promising anti-inflammatory antimicrobial agents. *Archiv Der Pharmazie*, 338(4), 167–174. <https://doi.org/10.1002/ardp.200400940>

- Bekhit, A. A., Fahmy, H. T. Y., Rostom, S. A. F., & Baraka, A. M. (2003). Design and synthesis of some substituted 1H-pyrazolyl-thiazolo[4,5-d]pyrimidines as anti-inflammatory-antimicrobial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38(1), 27–36. [https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(02\)00009-0](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(02)00009-0)
- Bildirici, İ., Şener, A., & Tozlu, İ. (2007). Further derivatives of 4-benzoyl-1,5-diphenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid and their antibacterial activities. *Medicinal Chemistry Research*, 16(7), 418–426. <https://doi.org/10.1007/s00044-007-9082-z>
- Bononi, G., Lonzi, C., Tuccinardi, T., Minutolo, F., & Granchi, C. (2024). The Benzoylpiperidine Fragment as a Privileged Structure in Medicinal Chemistry: A Comprehensive Review. *Molecules*, 29(9), 1930. <https://doi.org/10.3390/molecules29091930>
- Bruice, P. Y. (2007). *Organic chemistry*. Kagaku-Dojin Publishing Co.
- Carapina da Silva, C., Pacheco, B. S., das Neves, R. N., Dié Alves, M. S., Sena-Lopes, Â., Moura, S., Borsuk, S., & de Pereira, C. M. P. (2019). Antiparasitic activity of synthetic curcumin monocarbonyl analogues against *Trichomonas vaginalis*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 367–377. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.058>
- Claridge, T. D. W. (2016). *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*. Elsevier.
- Clayden, J., Greeves, N., & Warren, S. (2012). *Organic Chemistry*. OUP Oxford.
- Cui, L., Miao, J., & Cui, L. (2007). Cytotoxic Effect of Curcumin on Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*: Inhibition of Histone Acetylation and Generation of Reactive Oxygen Species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(2), 488–494. <https://doi.org/10.1128/aac.01238-06>
- Dandia, A., Jain, A. K., & Sharma, S. (2012). An efficient and highly selective approach for the construction of novel dispiro heterocycles in guanidine-based task-specific [TMG][Ac] ionic liquid. *Tetrahedron Letters*, 53(44), 5859–5863. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.08.060>
- Darling, L. F. (2002). David Harvey. 2000. Spaces of Hope. *Canadian Social Studies*, 36(3). <https://doi.org/10.29173/css74>
- Detillon, D. D. E. M. A., & Veen, E. J. (2018). Postoperative Outcome After Pulmonary Surgery for Non-Small Cell Lung Cancer in Elderly Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*, 105(1), 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.07.032>

- El-Gaby, M. S. A., Atalla, A. A., Gaber, A. M., & Abd Al-Wahab, K. A. (2000). Studies on aminopyrazoles: Antibacterial activity of some novel pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines containing sulfonamido moieties. *Il Farmaco*, 55(9), 596–602. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(00\)00079-3](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(00)00079-3)
- el-Sabbagh, O. I., Baraka, M. M., Ibrahim, S. M., Pannecouque, C., Andrei, G., Snoeck, R., Balzarini, J., & Rashad, A. A. (2009). Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(9), 3746–3753. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.03.038>
- El-Subbagh, H. I., Abu-Zaid, S. M., Mahran, M. A., Badria, F. A., & Al-Obaid, A. M. (2000). Synthesis and Biological Evaluation of Certain α,β -Unsaturated Ketones and Their Corresponding Fused Pyridines as Antiviral and Cytotoxic Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(15), 2915–2921. <https://doi.org/10.1021/jm000038m>
- Eryanti, Y., Herlina, T., Zamri, A., Halim, S., Shiono, Y., Syah, Y., Awang, K., & Supratman, U. (2014). 3,5-Bis(2-hydroxybenzylidene)piperidin-4-one. *Molbank*, 2014(2), M825. <https://doi.org/10.3390/M825>
- Fang, J., Jin, Z., Li, Z., & Liu, W. (2003). Synthesis, structure and antibacterial activities of novel ferrocenyl-containing 1-phenyl-3-ferrocenyl-4-triazolyl-5-aryl-dihydropyrazole derivatives. *Journal of organometallic chemistry*, 674(1–2), 1–9.
- Farghaly, A. M., Soliman, F. S., el Semaary, M. M., & Rostom, A. F. (2001). Polysubstituted pyrazoles, Part 4: Synthesis, antimicrobial and antiinflammatory activity of some pyrazoles. *Die Pharmazie*, 56(1), 28–32. <https://doi.org/10.1002/chin.200117119>
- Fonina, L. A., Treshchalina, E. M., Belevskaya, R. G., Az'muko, A. A., Efremov, M. A., Sedakova, L. A., & Kirilina, E. A. (2012). Synthesis and antitumor properties of the myelopeptide MP-1. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 38(4), 354–359. <https://doi.org/10.1134/S1068162012040073>
- Fonteh, P. N., Keter, F. K., Meyer, D., Guzei, I. A., & Darkwa, J. (2009). Tetra-chloro-(bis-(3,5-dimethylpyrazolyl)methane)gold(III) chloride: An HIV-1 reverse transcriptase and protease inhibitor. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103(2), 190–194. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.10.001>
- Fukuoka, K., Usuda, J., Iwamoto, Y., Fukumoto, H., Nakamura, T., Yoneda, T., Narita, N., Saijo, N., & Nishio, K. (2001). Mechanisms of action of the novel sulfonamide anticancer agent E7070 on cell cycle progression in human non-small cell

- lung cancer cells. *Investigational New Drugs*, 19(3), 219–227. <https://doi.org/10.1023/a:1010608317361>
- Genin, M. J., Allwine, D. A., Anderson, D. J., Barbachyn, M. R., Emmert, D. E., Garmon, S. A., Graber, D. R., Grega, K. C., Hester, J. B., Hutchinson, D. K., Morris, J., Reischer, R. J., Ford, C. W., Zurenko, G. E., Hamel, J. C., Schaadt, R. D., Stapert, D., & Yagi, B. H. (2000). Substituent effects on the antibacterial activity of nitrogen-carbon-linked (azolylphenyl)oxazolidinones with expanded activity against the fastidious gram-negative organisms *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(5), 953–970. <https://doi.org/10.1021/jm990373e>
- Genin, M. J., Gonzalez Valcarcel, I. C., Holloway, W. G., Lamar, J., Mosior, M., Hawkins, E., Estridge, T., Weidner, J., Seng, T., Yurek, D., Adams, L. A., Weller, J., Reynolds, V. L., & Brozinick, J. T. (2016). Imidazopyridine and Pyrazolopiperidine Derivatives as Novel Inhibitors of Serine Palmitoyl Transferase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(12), 5904–5910. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01851>
- Giordano, A., & Tommonaro, G. (2019). Curcumin and Cancer. *Nutrients*, 11(10), 2376. <https://doi.org/10.3390/nu11102376>
- Girgis, A. S., D’Arcy, P., Aboshouk, D. R., & Bekheit, M. S. (2022). Synthesis and bio-properties of 4-piperidone containing compounds as curcumin mimics. *RSC Advances*, 12(48), 31102–31123. <https://doi.org/10.1039/D2RA05518J>
- Goel, P., Alam, O., Naim, M. J., Nawaz, F., Iqbal, M., & Alam, M. I. (2018). Recent advancement of piperidine moiety in treatment of cancer- A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 157, 480–502. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.017>
- Goldschmidt, J., Monnette, A., Shi, P., Venkatasetty, D., Lopez-Gonzalez, L., & Huang, H. (2022). Burden of Chemotherapy-Induced Myelosuppression among Patients with ES-SCLC in US Community Oncology Settings. *Future Oncology*, 18(35), 3881–3894. <https://doi.org/10.2217/fon-2022-0754>
- Gregory, M., Dandavati, A., Lee, M., Tzou, S., Savagian, M., Brien, K. A., Satam, V., Patil, P., & Lee, M. (2013a). Synthesis, cytotoxicity, and structure–activity insight of NH- and N-methyl-3,5-bis-(arylidene)-4-piperidones. *Medicinal Chemistry Research*, 22(11), 5588–5597. <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0557-9>
- Gregory, M., Dandavati, A., Lee, M., Tzou, S., Savagian, M., Brien, K., Satam, V., Patil, P., & Lee, M. (2013b). Synthesis, Cytotoxicity, And Structure-activity In-

- sight Of Nh- And N-methyl-3,5-bis-(arylidene)-4-piperidones. *Medicinal Chemistry Research*, 22(11), 5588–5597. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00044-013-0557-9>
- Güniz Küçükgül, S., Rollas, S., Erdeniz, H., Kiraz, M., Cevdet Ekin, A., & Vidin, A. (2000). Synthesis, characterization and pharmacological properties of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35(7–8), 761–771. [https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(00\)90179-x](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(00)90179-x)
- Guo, Y. L., Li, X. Z., & Kuang, C. T. (2011). Antioxidant Pathways and Chemical Mechanism of Curcumin. *Advanced Materials Research*, 236–238, 2311–2314. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.236-238.2311>
- Gupta, S. C., Patchva, S., Koh, W., & Aggarwal, B. B. (2012). Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 39(3), 283–299. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x>
- Haque, T. S., Tadesse, S., Marcinkeviciene, J., Rogers, M. J., Sizemore, C., Kopcho, L. M., Amsler, K., Ecret, L. D., Zhan, D. L., Hobbs, F., Slee, A., Trainor, G. L., Stern, A. M., Copeland, R. A., & Combs, A. P. (2002). Parallel Synthesis of Potent, Pyrazole-Based Inhibitors of Helicobacter pylori Dihydroorotate Dehydrogenase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(21), 4669–4678. <https://doi.org/10.1021/jm020112w>
- Harris, D. C. (2010). *Quantitative chemical analysis*. Macmillan.
- Henary, E., Casa, S., Dost, T. L., Sloop, J. C., & Henary, M. (2024). The Role of Small Molecules Containing Fluorine Atoms in Medicine and Imaging Applications. *Pharmaceuticals*, 17(3), 281. <https://doi.org/10.3390/ph17030281>
- Hossain Mithu, M. S., Economidou, S., Trivedi, V., Bhatt, S., & Douroumis, D. (2021). Advanced Methodologies for Pharmaceutical Salt Synthesis. *Crystal Growth & Design*, 21(2), 1358–1374. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c01427>
- Hu, X., Zhu, X., Yu, W., Zhang, Y., Yang, K., Liu, Z., Qiao, X., & Song, Y. (2022). A mini review of small-molecule inhibitors targeting palmitoyltransferases. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, 5, 100041. <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2022.100041>
- Hutzen, B., Friedman, L., Sobo, M., Lin, L., Cen, L., De Angelis, S., Yamakoshi, H., Shibata, H., Iwabuchi, Y., & Lin, J. (2009). Curcumin analogue GO-Y030 inhibits STAT3 activity and cell growth in breast and pancreatic carcinomas. *Internation-*

- tional Journal of Oncology*, 35(4), 867–872.
https://doi.org/10.3892/ijo_00000401
- Inoue, M., Sumii, Y., & Shibata, N. (2020). Contribution of Organofluorine Compounds to Pharmaceuticals. *ACS Omega*, 5(19), 10633–10640.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00830>
- Insuasty, B., Becerra, D., Quiroga, J., Abonia, R., Nogueras, M., & Cobo, J. (2013). Microwave-assisted synthesis of pyrimido[4,5-b][1,6]naphthyridin-4(3H)-ones with potential antitumor activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 60, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.11.037>
- Jayan, J., Chandran, N., Thekkantavida, A. C., Abdelgawad, M. A., Ghoneim, M. M., Shaker, M. E., Uniyal, P., Benny, F., Zachariah, S. M., Kumar, S., Kim, H., & Mathew, B. (2023). Piperidine: A Versatile Heterocyclic Ring for Developing Monoamine Oxidase Inhibitors. *ACS Omega*, 8(41), 37731–37751.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05883>
- Kálai, T., Kuppusamy, M. L., Balog, M., Selvendiran, K., Rivera, B. K., Kuppusamy, P., & Hideg, K. (2011). Synthesis of N-substituted 3,5-bis(arylidene)-4-piperidones with high antitumor and antioxidant activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(15), 5414–5421. <https://doi.org/10.1021/jm200353f>
- Kapoor, S., & Priyadarsini, K. I. (2001). Protection of radiation-induced protein damage by curcumin. *Biophysical Chemistry*, 92(1), 119–126.
[https://doi.org/10.1016/S0301-4622\(01\)00188-0](https://doi.org/10.1016/S0301-4622(01)00188-0)
- Kargbo, R. B. (2021). Therapeutic Modulation of NLRP3 for Treatment of Cancer, Alzheimer’s Disease, and Trauma. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 12(7), 1075–1076. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.1c00320>
- Karthikeyan, N. S., Sathiyarayanan, K. I., & Aravindan, P. G. (2009). Ammonium Acetate: An Efficient Reagent for the One-pot Synthesis of 5-Aryl-7, 8, 13, 14-tetrahydrodibenzo [a, i] phenanthridines, 2, 4-Diaryl-6, 7-benzo-3-azabicyclo [3.3. 1] nonan-9-ones and α , α' -Bis (substituted benzyldiene) cycloalkanones. *Bull. Korean Chem. Soc*, 30(11), 2555–2558.
- Kensler, T. W., Wakabayashi, N., & Biswal, S. (2007). Cell Survival Responses to Environmental Stresses Via the Keap1-Nrf2-ARE Pathway. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47(1), 89–116.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141046>

- Keter, F. K., & Darkwa, J. (2012). Perspective: The potential of pyrazole-based compounds in medicine. *BioMetals*, 25(1), 9–21. <https://doi.org/10.1007/s10534-011-9496-4>
- Koçyiğit, K. B., & Rollas, S. (2002). Synthesis, characterization and evaluation of antituberculosis activity of some hydrazones. *Farmaco*, 57(7), 595–599. [https://doi.org/10.1016/s0014-827x\(02\)01255-7](https://doi.org/10.1016/s0014-827x(02)01255-7)
- Kotha, R. R., & Luthria, D. L. (2019). Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutritional, and Analytical Aspects. *Molecules*, 24(16), 2930. <https://doi.org/10.3390/molecules24162930>
- Kulkarni, N. V., & Revankar, V. K. (2011). Synthesis, antimicrobial screening, and DNA-binding/cleavage of new pyrazole-based binuclear Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} , and Zn^{II} complexes. *Journal of Coordination Chemistry*, 64(4), 725–741. <https://doi.org/10.1080/00958972.2011.555537>
- Kunnumakkara, A. B., Bordoloi, D., Padmavathi, G., Monisha, J., Roy, N. K., Prasad, S., & Aggarwal, B. B. (2017). Curcumin, the golden nutraceutical: Multitargeting for multiple chronic diseases. *British Journal of Pharmacology*, 174(11), 1325–1348. <https://doi.org/10.1111/bph.13621>
- Kyzer, J. L., & Martens, M. (2021). Metabolism and Toxicity of Fluorine Compounds. *Chemical Research in Toxicology*, 34(3), 678–680. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00439>
- Lagisetty, P., Powell, D. R., & Awasthi, V. (2009). Synthesis and structural determination of 3,5-bis(2-fluorobenzylidene)-4-piperidone analogs of curcumin. *Journal of Molecular Structure*, 936(1–3), 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2009.07.016>
- Lee, W.-H., Loo, C.-Y., Bebawy, M., Luk, F., Mason, R. S., & Rohanizadeh, R. (2013). Curcumin and its derivatives: Their application in neuropharmacology and neuroscience in the 21st century. *Current Neuropharmacology*, 11(4), 338–378. <https://doi.org/10.2174/1570159X11311040002>
- Lin, L., Shi, Q., Su, C.-Y., Shih, C. C.-Y., & Lee, K.-H. (2006). Antitumor agents 247. New 4-ethoxycarbonyl ethyl curcumin analogs as potential antiandrogenic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(8), 2527–2534. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.11.034>
- Liu, W., Zhai, Y., Heng, X., Che, F. Y., Chen, W., Sun, D., & Zhai, G. (2016). Oral bioavailability of curcumin: Problems and advancements. *Journal of Drug Targeting*, 24(8), 694–702. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2016.1157883>

- Liu, X., Xu, X., Pan, L., Zhang, Q., & Liu, Q. (2013). Efficient synthesis of trifluoromethylated cyclopentadienes/fulvenes/norbornenes from divinyl ketones. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 11(39), 6703–6706. <https://doi.org/10.1039/C3OB41400K>
- Manikannan, R., Venkatesan, R., Muthusubramanian, S., Yogeeswari, P., & Sriram, D. (2010). Pyrazole derivatives from azines of substituted phenacyl aryl/cyclohexyl sulfides and their antimycobacterial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(23), 6920–6924. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.09.137>
- Martin, J., Díaz-Montaña, E. J., & Asuero, A. G. (2018). Cyclodextrins: Past and Present. B *Cyclodextrin—A Versatile Ingredient*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.72736>
- Martinelli, A., Rodrigues, L. A., & Cravo, P. (2008). *Plasmodium chabaudi*: Efficacy of artemisinin + curcumin combination treatment on a clone selected for artemisinin resistance in mice. *Experimental Parasitology*, 119(2), 304–307. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2008.02.011>
- Masuda, T., Maekawa, T., Hidaka, K., Bando, H., Takeda, Y., & Yamaguchi, H. (2001). Chemical Studies on Antioxidant Mechanism of Curcumin: Analysis of Oxidative Coupling Products from Curcumin and Linoleate. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(5), 2539–2547. <https://doi.org/10.1021/jf001442x>
- McMurry, J. (2016). *Organic Chemistry 9th Edition*. Cengage Learning.
- Miniotti, M., Botto, R., Soro, G., Olivero, A., & Leombruni, P. (2024). A Critical Overview of the Construct of Supportive Care Need in the Cancer Literature: Definitions, Measures, Interventions and Future Directions for Research. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 21(2), 215. <https://doi.org/10.3390/ijerph21020215>
- Mohassel, P., Abdullah, M., Eichler, F. S., & Dunn, T. M. (2024). Serine Palmitoyltransferase (SPT)-related Neurodegenerative and Neurodevelopmental Disorders. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 11(4), 735–747. <https://doi.org/10.3233/JND-240014>
- Mosoarca, E. M., Pantenburg, I., Tudose, R., Meyer, G., Popa, N. C., Han, A., Alexandrova, R., Kalfin, R., Linert, W., & Costisor, O. (2011). Synthesis, structure and cytotoxic activity of mixed-valent Cu(I)/Cu(II) salt containing a pyrazolone derivative as ligand. *Inorganica Chimica Acta*, 370(1), 460–468. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2011.02.035>

- Musuc, A. M. (2024). Cyclodextrins: Advances in Chemistry, Toxicology, and Multifaceted Applications. *Molecules*, 29(22), 5319. <https://doi.org/10.3390/molecules29225319>
- Nandakumar, D. N., Nagaraj, V. A., Vathsala, P. G., Rangarajan, P., & Padmanaban, G. (2006). Curcumin-Artemisinin Combination Therapy for Malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(5), 1859–1860. <https://doi.org/10.1128/aac.50.5.1859-1860.2006>
- Narlawar, R., Baumann, K., Schubengel, R., & Schmidt, B. (2007). Curcumin derivatives inhibit or modulate beta-amyloid precursor protein metabolism. *Neuro-Degenerative Diseases*, 4(2–3), 88–93. <https://doi.org/10.1159/000101832>
- Narlawar, R., Pickhardt, M., Leuchtenberger, S., Baumann, K., Krause, S., Dyrks, T., Weggen, S., Mandelkow, E., & Schmidt, B. (2008). Curcumin-derived pyrazoles and isoxazoles: Swiss army knives or blunt tools for Alzheimer's disease? *ChemMedChem*, 3(1), 165–172. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200700218>
- Neaz, S., Alam, M. M., & Imran, A. B. (2024). Advancements in cyclodextrin-based controlled drug delivery: Insights into pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles. *Heliyon*, 10(21), e39917. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e39917>
- Neganova, M. E., Aleksandrova, Y. R., Nikolaeva, N. S., & Brel, V. K. (2022). Synthesis and biological testing of 3,5-bis(arylidene)-4-piperidone conjugates with 2,5-dihydro-5H-1,2-oxaphospholenes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 74, 128940. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128940>
- Negm, N. A., Said, M. M., & Morsy, S. M. I. (2010). Pyrazole Derived Cationic Surfactants and their Tin and Copper Complexes: Synthesis, Surface Activity, Antibacterial and Antifungal Efficacy. *Journal of Surfactants and Detergents*, 13(4), 521–528. <https://doi.org/10.1007/s11743-009-1178-7>
- Nicolaescu, O. E., Belu, I., Mocanu, A. G., Manda, V. C., Rău, G., Pîrvu, A. S., Ionescu, C., Ciulu-Costinescu, F., Popescu, M., & Ciocîlteu, M. V. (2025a). Cyclodextrins: Enhancing Drug Delivery, Solubility and Bioavailability for Modern Therapeutics. *Pharmaceutics*, 17(3), 288. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17030288>
- Nicolaescu, O. E., Belu, I., Mocanu, A. G., Manda, V. C., Rău, G., Pîrvu, A. S., Ionescu, C., Ciulu-Costinescu, F., Popescu, M., & Ciocîlteu, M. V. (2025b). Cyclodextrins: Enhancing Drug Delivery, Solubility and Bioavailability for Modern Therapeutics. *Pharmaceutics*, 17(3), 288. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17030288>

- Nomiya, K., Noguchi, R., Ohsawa, K., Tsuda, K., & Oda, M. (2000). Synthesis, crystal structure and antimicrobial activities of two isomeric gold(I) complexes with nitrogen-containing heterocycle and triphenylphosphine ligands, [Au(L)(PPh₃)] (HL=pyrazole and imidazole). *Journal of Inorganic Biochemistry*, 78(4), 363–370. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(00\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(00)00065-9)
- Novás, M., & Matos, M. J. (2025). The Role of Trifluoromethyl and Trifluoromethoxy Groups in Medicinal Chemistry: Implications for Drug Design. *Molecules*, 30(14), 3009. <https://doi.org/10.3390/molecules30143009>
- Novikova, G. V., Nosov, A. V., Stepanchenko, N. S., Fomenkov, A. A., Mamaeva, A. S., & Moshkov, I. E. (2013). Plant cell proliferation and its regulators. *Russian Journal of Plant Physiology*, 60(4), 500–506. <https://doi.org/10.1134/S1021443713040109>
- Nyamba, I., Sombié, C. B., Yabré, M., Zimé-Diawara, H., Yaméogo, J., Ouédraogo, S., Lechanteur, A., Semdé, R., & Evrard, B. (2024). Pharmaceutical approaches for enhancing solubility and oral bioavailability of poorly soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 204, 114513. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2024.114513>
- Oglah, M. K., Mustafa, Y. F., Bashir, M. K., & Jasim, M. H. (б. д.). *Curcumin and Its Derivatives: A Review of Their Biological Activities*.
- Osman, H., Idris, N. H., Kamarulzaman, E. E., Wahab, H. A., & Hassan, Mohd. Z. (2017). 3,5-Bis(arylidene)-4-piperidones as potential dengue protease inhibitors. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 7(4), 479–484. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.04.009>
- Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, M., Browne, W. J., Clark, A., Cuthill, I. C., Dirnagl, U., Emerson, M., Garner, P., Holgate, S. T., Howells, D. W., Karp, N. A., Lazic, S. E., Lidster, K., MacCallum, C. J., Macleod, M., ... Würbel, H. (2020). The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biology*, 18(7), e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>
- Pérez-Arriaga, L., Mendoza-Magaña, M. L., Cortés-Zárate, R., Corona-Rivera, A., Bobadilla-Morales, L., Troyo-Sanromán, R., & Ramírez-Herrera, M. A. (2006). Cytotoxic effect of curcumin on *Giardia lamblia* trophozoites. *Acta Tropica*, 98(2), 152–161. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2006.03.005>

- Pettinari, C., Caruso, F., Zaffaroni, N., Villa, R., Marchetti, F., Pettinari, R., Phillips, C., Tanski, J., & Rossi, M. (2006). Synthesis, spectroscopy (IR, multinuclear NMR, ESI-MS), diffraction, density functional study and in vitro antiproliferative activity of pyrazole-beta-diketone dihalotin(IV) compounds on 5 melanoma cell lines. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 100(1), 58–69. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.10.002>
- Praditya, D., Kirchhoff, L., Brüning, J., Rachmawati, H., Steinmann, J., & Steinmann, E. (2019). Anti-infective Properties of the Golden Spice Curcumin. *Frontiers in Microbiology*, 10, 912. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00912>
- Prasad, S., Gupta, S. C., Tyagi, A. K., & Aggarwal, B. B. (2014). Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back. *Biotechnology Advances*, 32(6), 1053–1064. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.04.004>
- Priyadarsini, K. I. (2014). The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent. *Molecules*, 19(12), 20091–20112. <https://doi.org/10.3390/molecules191220091>
- Priyadarsini, K. I., Maity, D. K., Naik, G. H., Kumar, M. S., Unnikrishnan, M. K., Satav, J. G., & Mohan, H. (2003). Role of phenolic O-H and methylene hydrogen on the free radical reactions and antioxidant activity of curcumin. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(5), 475–484. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(03\)00325-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(03)00325-3)
- R, S., D, N., & A, J. (2013). Cancer statistics, 2013. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 63(1), 11. <https://doi.org/10.3322/caac.21166>
- Rademacher, W. (2015). Plant Growth Regulators: Backgrounds and Uses in Plant Production. *Journal of Plant Growth Regulation*, 34(4), 845–872. <https://doi.org/10.1007/s00344-015-9541-6>
- Radi, S., Salhi, S., & Radi, A. (2010). Synthesis and Preliminary Biological Activity of Some New Pyrazole Derivatives as Acyclonucleoside Analogues. *Letters in Drug Design & Discovery*, 7(1), 27–30. <https://doi.org/10.2174/157018010789869307>
- Rathelot, P., Azas, N., El-Kashef, H., Delmas, F., Di Giorgio, C., Timon-David, P., Maldonado, J., & Vanelle, P. (2002). 1,3-Diphenylpyrazoles: Synthesis and antiparasitic activities of azomethine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37(8), 671–679. [https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(02\)01388-0](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(02)01388-0)
- Rathore, R. S., Karthikeyan, N. S., Alekhya, Y., Sathiyarayanan, K., & Aravindan, P. G. (2011). The role of weak intermolecular C–H...F interactions in supramolecu-

- lar assembly: Structural investigations on 3,5- dibenzylidene-piperidin-4-one and database analysis. *Journal of Chemical Sciences*, 123(4), 403–409. <https://doi.org/10.1007/s12039-011-0091-6>
- Reddy, B. V., Sundari, J. S., Balamurugan, E., & Menon, V. P. (2009). Prevention of nicotine and streptozotocin treatment induced circulatory oxidative stress by bis-1,7-(2-hydroxyphenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione in diabetic rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 331(1–2), 127–133. <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0150-1>
- Ritchie, T. J., & Macdonald, S. J. F. (2009). The impact of aromatic ring count on compound developability—Are too many aromatic rings a liability in drug design? *Drug Discovery Today*, 14(21–22), 1011–1020. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.07.014>
- Robinson, J. W., Frame, E. M. S., Frame, G. M., Eileen, M., & Skelly, F. (2005). *Undergraduate instrumental analysis*. <https://api.taylorfrancis.com/content/books/mono/download?identifierName=doi&identifierValue=10.1201/b15921&type=googlepdf>
- Rostom, S. A. F., Hassan, G. S., & El-Subbagh, H. I. (2009). Synthesis and Biological Evaluation of Some Polymethoxylated Fused Pyridine Ring Systems as Anti-tumor Agents. *Archiv Der Pharmazie*, 342(10), 584–590. <https://doi.org/10.1002/ardp.200900062>
- Sakai, K., Tomita, Y., Ue, T., Goshima, K., Ohminato, M., Tsubomura, T., Matsumoto, K., Ohmura, K., & Kawakami, K. (2000). Syntheses, antitumor activity, and molecular mechanics studies of *cis*-PtCl₂(pzH)₂ (pzH=pyrazole) and related complexes. Crystal structure of a novel Magnus-type double-salt [Pt(pzH)₄][PtCl₄][*cis*-PtCl₂(pzH)₂]₂ involving two perpendicularly aligned 1D chains. *Inorganica Chimica Acta*, 297(1), 64–71. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(99\)00287-X](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(99)00287-X)
- Saleheen, D., Ali, S. A., Ashfaq, K., Siddiqui, A. A., Agha, A., & Yasinzai, M. M. (2002). Latent Activity of Curcumin against Leishmaniasis in Vitro. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25(3), 386–389. <https://doi.org/10.1248/bpb.25.386>
- Sankar, P., Gopal Telang, A., Kalaivanan, R., Karunakaran, V., Manikam, K., & Sarkar, S. N. (2015). Effects of nanoparticle-encapsulated curcumin on arsenic-induced liver toxicity in rats. *Environmental Toxicology*, 30(6), 628–637. <https://doi.org/10.1002/tox.21940>

- Sarabia-Vallejo, Á., Caja, M. D. M., Olives, A. I., Martín, M. A., & Menéndez, J. C. (2023). Cyclodextrin Inclusion Complexes for Improved Drug Bioavailability and Activity: Synthetic and Analytical Aspects. *Pharmaceutics*, 15(9), 2345. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092345>
- Segapelo, T. V., Guzei, I. A., Spencer, L. C., Zyl, W. E. V., & Darkwa, J. (2009). (Pyrazolylmethyl)pyridine platinum(II) and gold(III) complexes: Synthesis, structures and evaluation as anticancer agents. *Inorganica Chimica Acta*, 362(9), 3314–3324. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2009.02.046>
- Shang, Y.-J., Jin, X.-L., Shang, X.-L., Tang, J.-J., Liu, G.-Y., Dai, F., Qian, Y.-P., Fan, G.-J., Liu, Q., & Zhou, B. (2010). Antioxidant capacity of curcumin-directed analogues: Structure–activity relationship and influence of microenvironment. *Food Chemistry*, 119(4), 1435–1442. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.09.024>
- Sharma, K. V., Sharma, V., & Tripathi, U. N. (2009). Synthesis, spectroscopic, antibacterial and antifungal studies of nickel(II)5(2'-hydroxyphenyl)-3-(4-X-phenyl)pyrazolines and their addition complexes with N and P donor ligands. *Journal of Coordination Chemistry*, 62(4), 676–690. <https://doi.org/10.1080/00958970802266920>
- Sheikhi, N., Bahraminejad, M., Saeedi, M., & Mirfazli, S. S. (2023). A review: FDA-approved fluorine-containing small molecules from 2015 to 2022. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 260, 115758. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115758>
- Shen, D.-M., Shu, M., Willoughby, C. A., Shah, S., Lynch, C. L., Hale, J. J., Mills, S. G., Chapman, K. T., Malkowitz, L., Springer, M. S., Gould, S. L., DeMartino, J. A., Siciliano, S. J., Lyons, K., Pivnichny, J. V., Kwei, G. Y., Carella, A., Carver, G., Holmes, K., ... Emini, E. A. (2004). Antagonists of human CCR5 receptor containing 4-(pyrazolyl)piperidine side chains. Part 2: Discovery of potent, selective, and orally bioavailable compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14(4), 941–945. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.12.005>
- Shi, S., Ma, D., Guo, X., Chen, Y., Yu, J., Hu, X., Wang, X., Li, T., Wang, K., Zhi, Y., Yang, G., Lin, L., Hao, Q., Yang, Y., Yang, K., & Wang, J. (2024). Discovery of a Novel ASM Direct Inhibitor with a 1,5-Diphenyl-pyrazole Scaffold and Its Antidepressant Mechanism of Action. *Journal of Medicinal Chemistry*, 67(12), 10350–10373. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c00831>

- Shishodia, S., Potdar, P., Gairola, C. G., & Aggarwal, B. B. (2003). Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates cigarette smoke-induced NF- κ B activation through inhibition of I κ B α kinase in human lung epithelial cells: Correlation with suppression of COX-2, MMP-9 and cyclin D1. *Carcinogenesis*, 24(7), 1269–1279. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgg078>
- Sica, A., Guarneri, V., & Gennari, A. (6. д.). Myelopoiesis, metabolism and therapy: A crucial crossroads in cancer progression. *Cell Stress*, 3(9), 284–294. <https://doi.org/10.15698/cst2019.09.197>
- Siddiqui, A. M., Cui, X., Wu, R., Dong, W., Zhou, M., Hu, M., Simms, H. H., & Wang, P. (2006). The anti-inflammatory effect of curcumin in an experimental model of sepsis is mediated by up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Critical Care Medicine*, 34(7), 1874–1882. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000221921.71300.BF>
- Singaram, K., Marimuthu, D., Baskaran, S., & Ramaswamy, V. (2016). Synthesis and antimicrobial activity of new 3,5-diarylidene-4-piperidone derivatives. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 81(8), 859–870. <https://doi.org/10.2298/JSC151112043S>
- Skoog, D., Holler, F., & Crouch, S. (2018). *Principles of Instrumental Analysis*. Cengage Learning.
- Snyder, L. R., & Kirkland, J. J. (1979). *Introduction to modern liquid chromatography* (Second Edition). John Wiley & Sons, Inc.
- Spiridon, I., & Anghel, N. (2025). Cyclodextrins as Multifunctional Platforms in Drug Delivery and Beyond: Structural Features, Functional Applications, and Future Trends. *Molecules*, 30(14), 3044. <https://doi.org/10.3390/molecules30143044>
- Stauffer, S. R., Coletta, C. J., Tedesco, R., Nishiguchi, G., Carlson, K., Sun, J., Katzenellenbogen, B. S., & Katzenellenbogen, J. A. (2000). Pyrazole ligands: Structure-affinity/activity relationships and estrogen receptor-alpha-selective agonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(26), 4934–4947. <https://doi.org/10.1021/jm000170m>
- Suzuki, M., Nakamura, T., Iyoki, S., Fujiwara, A., Watanabe, Y., Mohri, K., Isobe, K., Ono, K., & Yano, S. (2005). Elucidation of Anti-allergic Activities of Curcumin-Related Compounds with a Special Reference to Their Anti-oxidative Activities. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28(8), 1438–1443. <https://doi.org/10.1248/bpb.28.1438>

- Sweeney, Z. K., Harris, S. F., Arora, N., Javanbakht, H., Li, Y., Fretland, J., Davidson, J. P., Billedeau, J. R., Gleason, S. K., Hirschfeld, D., Kennedy-Smith, J. J., Mirzadegan, T., Roetz, R., Smith, M., Sperry, S., Suh, J. M., Wu, J., Tsing, S., Villaseñor, A. G., ... Klumpp, K. (2008). Design of Annulated Pyrazoles as Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(23), 7449–7458. <https://doi.org/10.1021/jm800527x>
- Tang, S.-C., & Chen, Y.-C. (2014). Novel therapeutic targets for pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(31), 10825–10844. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i31.10825>
- Tanitime, A., Oyamada, Y., Ofuji, K., Fujimoto, M., Suzuki, K., Ueda, T., Terauchi, H., Kawasaki, M., Nagai, K., Wachi, M., & Yamagishi, J. (2004). Synthesis and antibacterial activity of novel and potent DNA gyrase inhibitors with azole ring. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12(21), 5515–5524. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.08.010>
- Thakur, A., Manohar, S., Gerena, C. E. V., Zayas, B., Kumar, V., Malhotra, S. V., & Rawat, D. S. (2014). Novel 3,5-bis(arylidene)-4-piperidone based monocarbonyl analogs of curcumin: Anticancer activity evaluation and mode of action study. *MedChemComm*, 5(5), 576–586. <https://doi.org/10.1039/C3MD00399J>
- Tharmaraj, P., Kodimunthiri, D., Sheela, C. D., & Priya, S. C. S. (2009). Synthesis, spectral studies and antibacterial activity of Cu(II), Co(II) and Ni(II) complexes of 1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one, N2-[(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl]hydrazone. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 74(8–9), 927–938.
- Tsai, J.-R., Liu, P.-L., Chen, Y.-H., Chou, S.-H., Cheng, Y.-J., Hwang, J.-J., & Chong, I.-W. (2015). Curcumin Inhibits Non-Small Cell Lung Cancer Cells Metastasis through the Adiponectin/NF- κ B/MMPs Signaling Pathway. *PLOS ONE*, 10(12), e0144462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144462>
- Vogel, A. I., Mendham, J., Denney, R. C., Barnes, J. D., & Thomas, M. (2009). *Vogel's Quantitative Chemical Analysis*. Pearson.
- Wu, J., Cai, Z., Wei, X., Chen, M., Ying, S., Shi, L., Xu, R.-A., He, F., Liang, G., & Zhang, X. (2015). Anti-Lung Cancer Activity of the Curcumin Analog JZ534 In Vitro. *BioMed Research International*, 2015(1), 504529. <https://doi.org/10.1155/2015/504529>
- Wu, J., Zhang, Y., Cai, Y., Wang, J., Weng, B., Tang, Q., Chen, X., Pan, Z., Liang, G., & Yang, S. (2013). Discovery and evaluation of piperid-4-one-containing mono-

- carbonyl analogs of curcumin as anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(11), 3058–3065.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.03.057>
- Youssef, K. (2021). Piperidine nucleus in the field of drug discovery. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. <https://doi.org/10.1186/S43094-021-00335-Y>
- Yu, V., Ten, A., Baktybayeva, L., Sagatbekova, I., Praliyev, K., Zolotareva, D., Seilkhanov, T., & Zazybin, A. (б. д.). *Synthesis and Biological Evaluation of 1,3,8-Triazaspiro[4.5]decane-2,4-dione Derivatives as Myelostimulators*. <https://doi.org/10.1155/2018/7346835>
- Yuan, H., & Parrill, A. L. (2002). QSAR studies of HIV-1 integrase inhibition. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10(12), 4169–4183.
[https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(02\)00332-2](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(02)00332-2)
- Zhao, C., Cai, Y., He, X., Li, J., Zhang, L., Wu, J., Zhao, Y., Yang, S., Li, X., Li, W., & Liang, G. (2010). Synthesis and anti-inflammatory evaluation of novel monocarbonyl analogues of curcumin in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 5773–5780.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.09.037>
- Zhumanova, N. A., Malmakova, A. Y., Zhumakova, S. S., Koshetova, Z. A., Makasheva, D., Praliyev, K. D., & Yu, V. K. (2019). 3,5-BIS(ARYLIDENE)PIPERIDIN-4-ONES AS SYNTHETIC CURCUMIN ANALOGUES. *Chemical Journal of Kazakhstan*.
<https://chemjournal.kz/index.php/journal/article/view/175>