**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**
**ИНСТИТУТ ХИМИИ И ФИТОТЕХНОЛОГИЙ**

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ**
**КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**
**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ Д 02.17.561**

**На правах рукописи**

**УДК 547. 466.11; 23; 26; 547. 466.2;**
**425.5 (575.2) (043.3)**

**ДЖУСУПОВА КУЛМАЙРАМ АЛТЫМЫШБАЕВНА**

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ЭФИРОВ МОНОКАРБОНОВЫХ, СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ

**02. 00. 03 - органическая химия**

**Автореферат**
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Бишкек 2018

Работа выполнена на кафедре “Химии” Таласского государственного университета

Научные консультанты: доктор химических наук, профессор,
член-корреспондент НАН КР **Бакасова З.Б.,**
доктор химических наук, профессор
**Джуманазарова А.З.**

Официальные оппоненты: Член-корреспондент НАН КР,
доктор химических наук, профессор
**Пищугин Федор Васильевич;**

доктор химических наук, профессор
**Кудайбергенов Саркыт Елекенович;**

доктор химических наук, ассоциир. профессор
**Байкенова Гульжан Гаусильевна**

Ведущая организация: АО ” Институт химических наук им. А. Бектурова”,
г. Алматы

Защита состоится «16» марта 2018 г в $10^{00}$ часов на заседании диссертационного совета Д 02.17.561 при Институте химии и фитотехнологий НАН КР и Ошском государственном университете МОН КР по адресу: 720071, г. Бишкек, пр. Чуй, 267.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке Национальной академии наук Кыргызской Республики (г. Бишкек, пр. Чуй, 265-а) и на сайте диссертационного совета ds0217561.umi.ru.

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.х.н., с.н.с. Камбарова Г. Б

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы**. Аминокислоты являются соединениями, входящими в состав белков и играющими важнейшую роль в биохимических процессах. Кроме этого, аминокислоты широко используются в современной фармакологии, а большинство аминокислот нашли самостоятельное применение в качестве лекарственных препаратов.

Однако, следует сказать, что многочисленные производные на основе аминокислот могут обладать новыми свойствами, чем исходные аминокислоты. Так, функционально обогащенные аминокислоты обладают большей специфической биологической активностью.

Объясняется это тем, что присоединение фармакофорных групп к аминокислотам в ряде случаев позволяет повысить специфическое взаимодействие, а использование аминокислот в качестве транспортной функции способствует усилению избирательности действия и снижению токсичности соединения.

Тем не менее, различные производные аминокислот остаются недостаточно изученными. К числу недостаточно изученных производных аминокислот относятся и их сложные эфиры. В настоящее время имеется небольшое количество работ по их синтезу и применению.

Так, диэфиры глутаминовой кислоты исследовались З.Б.Бакасовой. Было найдено, что диэфиры глутаминовой кислоты обладают тормозящим действием на электрический сигнал центральной нервной системы в отличие от глутаминовой кислотой. Кроме этого было показано, что эти диэфиры относятся к малотоксичным соединениям.

Также известны немногочисленные работы по синтезу низших эфиров аминокислот.

Выбор нами монокарбоновых и серосодержащих аминокислот в качестве объекта исследования и синтез на их основе эфиров с широким набором спиртов ($C_3$-$C_9$) представляется перспективной задачей для расширения ряда аминокислотных препаратов, которые могут обладать специфическими свойствами. Кроме этого, различные подходы синтеза эфиров аминокислот изучены не системно и в недостаточной степени.

Поэтому разработка эффективных методов синтеза эфиров L-аминокислот, получение новых эфиров выбранных аминокислот, изучение их физико-химических свойств и биологической активности для определения областей их практического использования является актуальной задачей.

### Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ

Проведенные исследования представляют собой часть плановых исследований кафедры химии Таласского государственного университета, включены в учебные программы по предмету: «Химия, аминокислоты и белки», а также научно-исследовательского проекта Министерства образования

и науки КР: «Синтез эфиров аминокислот и их биологическая активность», частью темы: «Разработка способов получения новых биологически активных препаратов. Исследования механизма их функционирования»: (государственный номер регистрации 001646).

**Целью исследования** является разработка новых оптимальных способов синтеза сложных эфиров аминокислот и их солей, обладающих малой токсичностью, широким спектром биологической активности и определение областей их применения.

**Задачи исследования:**

- синтез сложных эфиров монокарбоновых и серосодержащих аминокислот в присутствии различных катализаторов;
- идентификация синтезированных эфиров, установление их структуры и изучение физико-химических свойств;
- проведение биологических испытаний новых синтезированных соединений с целью установления областей практического их применения;
- моделирование связи между строением синтезированных новых эфиров с их физико-химическими и биологическими свойствами для прогнозирования областей практического использования препаратов и возможного применения.

**Научная новизна.** Впервые синтезирован 41 новый эфир монокарбоновых, серосодержащих аминокислот и их солей. Изучены физико-химические и биологические свойства этих соединений.

Разработан оптимальный способ получения эфиров аминокислот (определены: катализатор, соотношение реагентов, растворители, температура, время протекания реакции). Впервые обнаружено, что синтезированные эфиры ряда аминокислот обладают антибактериальной и нейрофизиологической активностью. Испытания на острую токсичность показали, что изученные соединения относятся к малотоксичным соединениям.

Расчетами (программой PASS) подтверждены экспериментальные данные антибактериальной активности эфиров изученных аминокислот. Сделан прогноз возможных новых видов биологической активности синтезированных препаратов и возможность их использования на практике.

Установлена взаимосвязь между химическим строением и биологической активностью эфиров аминокислот.

**Практическая ценность.** Полученные новые эфиры монокарбоновых и серосодержащих аминокислот и их соли могут использоваться в медицине, ветеринарии. Испытания на биологическую активность показали, что глутаминовая кислота оказывает возбуждающее действие, а диизогептилглутамат – тормозящее действие на активность нейронов центральной нервной системы. Изопропил-, амилаланинаты, бутил-, амил-, октилцистеинаты, алкилы- ($C_3$-$C_6$) - метионинаты обладают бактерицидными свойствами и могут использоваться для борьбы с кишечными инфекциями.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

Реакции этерификации и переэтерификации аминокислот с одноатомными спиртами и их изомерами в присутствии различных катализаторов.

Установленные оптимальные условия образования, выделения сложных эфиров и их солей, наиболее приемлемые лабораторные методы их получения.

Идентификация и изучение физико-химических свойств новых эфиров аминокислот, проведенные современными методами исследований (ИК-спектроскопия, рентгенофазовый анализ, поляриметрия, пикнометрия, хроматография, элементный анализ).

Разработанный оптимальный способ получения эфиров и их солей, позволяющий значительно сократить время синтеза и повысить выход целевого продукта.

Результаты проведенных биологических исследований синтезированных эфиров аминокислот и их солей.

Данные рассчетов по программе PASS антибактериальной активности и токсичности эфиров аминокислот; результаты сравнения их с экспериментальными данными. Спрогнозированные новые возможные виды их биологической активности - гематоксичность и нейротоксичность.

**Личный вклад соискателя.** Теоретическое обоснование, экспериментальные работы, изучение физико-химических свойств полученных соединений, интерпретация спектров, обсуждение полученных результатов выполнены автором. Изучение биологической активности, теоретические расчеты, приведенные в диссертации, выполнены совместно с соавторами.

**Апробация работы.** Результаты работы доложены на конференциях Таласского государственного университета, посвященных 60-летию образования Таласа и Таласской области (г. Талас, 2005 г); 5-летию образования Таласского государственного университета (2006 г) и на конференциях Таласского государственного университета (2008 г, 2010 г, 2017 г); в проектах: «Синтез эфиров L-аланина и изучение их свойств» (2004–2008 гг.), «Синтез эфиров L-метионина и изучение их свойств» (2008 – 2011 гг.) Министерства образования и молодежной политики; на Международных конференциях «Новые химические технологии: производство и применение» (Пенза, 2011 г); на 2-ой Международной научно-практической конференции «Проблемы устойчивого развития производства пищевых продуктов в Центральной Азии» (Худжанд, 2013 г); на V Международном научном семинаре «Новые материалы и технологии для промышленности, охраны окружающей среды и здоровья человека (НМТ-2013)», (Иссык-Куль, 2013 г.); на LVIII Международной заочной научно-практической конференции «Инновации в науке» (Новосибирск, 2016 г.); на XI Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические проблемы развития современной науки» (Махачкала, 2016 г.), на Международной научно-практической конференции Аманжоловские чтения-2016, “Проблемы современной казахстанской науки” (Усть-Каменогорск, 2016 г).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 41 печатная работа, в том числе: 1 монография, получено 3 патента КР, 1 положительное решение Кыргызской Республики и 8 статей (Россия).

**Структура и объем диссертации**. Диссертация изложена на 202 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения полученных экспериментальных данных, результатов моделирования взаимосвязи между структурой эфиров аминокислот с их физико-химическими и биологическими свойствами, прогнозирования широкого спектра биологической активности полученных соединений, выводов, списка литературы, включающего 235 источников, 41 таблицу, 18 рисунков и 4 приложения.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Глава 1.** Дается краткий анализ имеющегося материала по аминокислотам и методов синтеза эфиров аминокислот. Также приведены сведения о физико-химических свойствах эфиров монокарбоновых и серосодержащих аминокислот и возможностей их применения в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве и др. областях.

**Глава 2.** Приведены данные о составе и свойствах используемых спиртов, аминокислот, способах синтеза эфиров и солей аминокислот, сведения об их физико-химических свойствах, структуры, установленные современными физико-химическими методами.

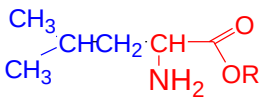
**Глава 3.** Обсуждение полученных результатов синтеза эфиров аминокислот в присутствии различных катализаторов и выбор наиболее приемлемого лабораторного способа получения. Приведены данные о строении синтезированных эфиров и их свойств, изученных современными методами.

**Глава 4.** Данная глава посвящена изучению взаимосвязи между структурой эфиров аминокислот и их физико-химическими, а также биологическими свойствами с целью прогнозирования возможностей их применения в медицине и ветеринарии.

### Экспериментальная часть

Проведены синтезы эфиров аминокислот в присутствии различных катализаторов. Синтезированные новые препараты были высушены и проведен элементный анализ. Были определены физико-химические характеристики: удельная масса, температура плавления, угол удельного вращения, показатель преломления, растворимость в воде и органических растворителях.

На рис.1 представлена нумерация синтезированных эфиров аминокислот с одноатомными спиртами и их изомерами ($C_3$-$C_9$) в присутствии различных катализаторов, которая сохранена в следующих разделах.

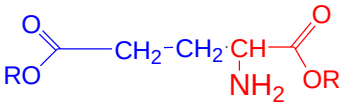


Лейцинаты:

**1** - R = $C_3H_7$; **2** - iso-$C_3H_7$; **3** - $C_4H_9$;
**4** - iso-$C_4H_9$; **5** - $C_5H_{11}$; **6** - iso-$C_5H_{11}$;
**7** - $C_6H_{13}$; **8** - $C_7H_{15}$; **9** - $C_8H_{17}$; 10 - $C_9H_{19}$

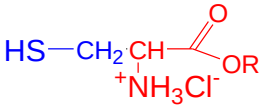
Аланинаты:

**11** - R = $C_3H_7$; **12** - iso-$C_3H_7$; **13** - $C_4H_9$;
**14** - iso-$C_4H_9$; **15** - $C_5H_{11}$; **16** - iso-$C_5H_{11}$;
**17** - $C_6H_{13}$; **18** - $C_7H_{15}$; **19** - $C_8H_{17}$; **20** - $C_9H_{19}$



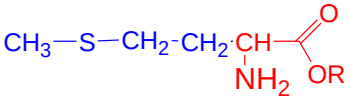
Глутаминат:

**21** - iso-$C_7H_{15}$,



Цистеинаты:

**22** - R = $C_3H_7$; **23** - iso-$C_3H_7$; **24** - $C_4H_9$;
**25** - iso-$C_4H_9$; **26** - $C_5H_{11}$; **27** - iso-$C_5H_{11}$;
**28** - $C_6H_{13}$; **29** - $C_7H_{15}$; **30** - $C_8H_{17}$; 31 - $C_9H_{19}$



Метионинаты:

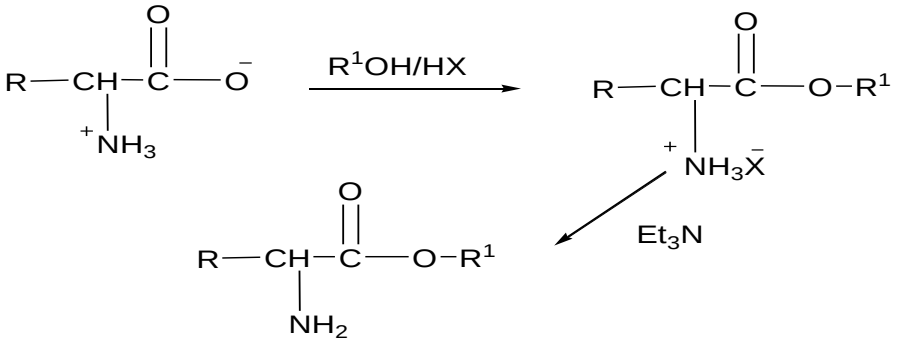
**32** - R = $C_3H_7$; **33** - iso-$C_3H_7$; **34** - $C_4H_9$;
**35** - iso-$C_4H_9$; **36** - $C_5H_{11}$; **37** - iso-$C_5H_{11}$;
**38** - $C_6H_{13}$; **39** - $C_7H_{15}$; **40** - $C_8H_{17}$; **41** - $C_9H_{19}$

Рис. 1. Синтезированные эфиры аминокислот.

## Синтез эфиров монокарбоновых и серосодержащих аминокислот в присутствии хлористого и бромистого водорода

Известный классический метод получения эфиров аминокислот состоит в этерификации аминокислот со спиртами в присутствии газообразного хлористого водорода.

В общем виде схему механизма этерификации аминокислот спиртами в присутствии хлористого водорода можно представить так:




R = $CH_3$, $(CH_3)_2CH$; $HOOC(CH_2)_2$; $HSCH_2$; $CH_3S(CH_2)_2$

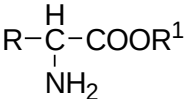
$R^1$ = $C_3H_7$-$C_9H_{19}$ X = Cl, Br

**Схема 1**

Схема 1. Синтез эфиров аминокислот в присутствии хлористого и бромистого водорода.

Нами проведен синтез эфиров монокарбоновых, серосодержащих аминокислот с одноатомными спиртами и их изомерами ($C_3H_7$ – $C_9H_{19}$) в присутствии различных катализаторов, при этом получен ряд новых соединений (табл. 1, 2). В табл. 1 приведены данные о выходе и времени протекания реакции этерификации L- лейцина и L- аланина со спиртами в присутствии хлористого водорода.

Таблица 1 - Выход эфиров и время протекания реакции L- лейцина и L- аланина



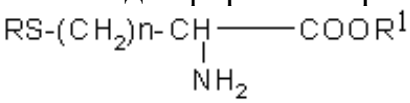
со спиртами в присутствии хлористого водорода

| № | R | $R^1$ | Время, час | Выход, % | Брутто-формула |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | $(CH_3)_2CHCH_2$ | $C_3H_7$ | 2,50 | 84 | $C_8H_{17}NO_2$ |
| 3. | $(CH_3)_2CHCH_2$ | $C_4H_9$ | 3,00 | 83 | $C_9H_{19}NO_2$ |
| 5. | $(CH_3)_2CHCH_2$ | $C_5H_{11}$ | 3,20 | 80 | $C_{10}H_{21}NO_2$ |
| 7. | $(CH_3)_2CHCH_2$ | $C_6H_{13}$ | 3,40 | 78 | $C_{11}H_{23}NO_2$ |
| 8. | $(CH_3)_2CHCH_2$ | $C_7H_{15}$ | 4,00 | 77 | $C_{12}H_{25}NO_2$ |
| 9. | $(CH_3)_2CHCH_2$ | $C_8H_{17}$ | 4,30 | 76 | $C_{13}H_{27}NO_2$ |
| 10. | $(CH_3)_2CHCH_2$ | $C_9H_{19}$ | 4,50 | 75 | $C_{14}H_{29}NO_2$ |
| 11. | $CH_3$ | $C_3H_7$ | 2,0 | 86 | $C_6H_{14}NO_2$ |
| 13. | $CH_3$ | $C_4H_9$ | 2,30 | 84 | $C_7H_{16}NO_2$ |
| 15. | $CH_3$ | $C_5H_{11}$ | 2,50 | 82 | $C_7H_{16}NO_2$ |
| 17. | $CH_3$ | $C_6H_{13}$ | 3,30 | 81 | $C_9H_{20}NO_2$ |
| 18. | $CH_3$ | $C_7H_{15}$ | 3,10 | 79 | $C_{10}H_{22}NO_2$ |
| 19. | $CH_3$ | $C_8H_{17}$ | 4,10 | 78 | $C_{11}H_{24}NO_2$ |
| 20. | $CH_3$ | $C_9H_{19}$ | 4,20 | 77 | $C_{11}H_{26}NO_2$ |

Например, синтез пропилового эфира аланина осуществляется в соотношении кислота и спирт 1:3 в течение 2,0 часов, выход продукта составил 86%, синтез амилового эфира длился 2,5 часов, выход составил 82%, нонилового - в течение 4,2 часов и выход составил 77 % (табл. 1).

В табл. 2 приведены данные о выходе и времени протекания реакции этерификации L-цистеина и L-метионина в присутствии хлористого водорода.

Таблица 2 - Выход эфиров и время протекания реакции L-цистеина и L-метионина



со спиртами в присутствии хлористого водорода

| № | $R^1$ | R | n | Время, час. | Выход, % | Брутто - формула |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 22. | $CH_3$ | $C_3H_7$ | 2 | 2,50 | 80 | $C_8H_{17}NO_2S$ |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 24. | $CH_3$ | $C_4H_9$ | 2 | 3,10 | 78 | $C_9H_{19}NO_2S$ |
| 26. | $CH_3$ | $C_5H_{11}$ | 2 | 3,00 | 78 | $C_{10}H_{21}NO_2S$ |
| 28. | $CH_3$ | $C_6H_{13}$ | 2 | 3,30 | 76 | $C_{11}H_{23}NO_2S$ |
| 29 | $CH_3$ | $C_7H_{15}$ | 2 | 3,50 | 75 | $C_{12}H_{25}NO_2S$ |
| 30. | $CH_3$ | $C_8H_{17}$ | 2 | 4,60 | 74 | $C_{13}H_{27}NO_2S$ |
| 31. | $CH_3$ | $C_9H_{19}$ | 2 | 4,75 | 73 | $C_{14}H_{29}NO_2S$ |
| 32. | H | $C_3H_7$ | 1 | 2,30 | 82 | $C_6H_{13}NO_2S$ |
| 34. | H | $C_4H_9$ | 1 | 2,50 | 81 | $C_7H_{15}NO_2S$ |
| 36. | H | $C_5H_{11}$ | 1 | 3,10 | 77 | $C_8H_{17}NO_2S$ |
| 38. | H | $C_6H_{13}$ | 1 | 3,20 | 76 | $C_9H_{19}NO_2S$ |
| 39. | H | $C_7H_{15}$ | 1 | 3,40 | 75 | $C_{10}H_{21}NO_2S$ |
| 40. | H | $C_8H_{17}$ | 1 | 4,00 | 74 | $C_{11}H_{23}NO_2S$ |
| 41. | H | $C_9H_{19}$ | 1 | 4,50 | 75 | $C_{12}H_{25}NO_2S$ |

С целью изыскания более удобного способа получения и повышения выхода целевых продуктов при синтезе эфиров впервые был использован бромистый водород в качестве катализатора, причем для связывания гидробромидов, вместо рекомендованных сильных оснований, был применен бикарбонат натрия (схема 1). Полученные результаты приведены в табл. 3 и 4.

Таблица 3 - Выход эфиров и время протекания реакции L- лейцина и L-аланина $R-\underset{NH_2}{\overset{H}{C}}-COOR^1$ со спиртами в присутствии бромистого водорода

| № | R | $R^1$ | Время, час. | Выход, % | Брутто-формула |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 | $(CH_3)_2CHCH_2$ | $C_5H_{11}$ | *2,20* | 87 | $C_{10}H_{21}NO_2$ |
| 7 | $(CH_3)_2CHCH_2$ | $C_6H_{13}$ | 2,30 | 86 | $C_{11}H_{23}NO_2$ |
| 9 | $(CH_3)_2CHCH_2$ | $C_8H_{17}$ | 2,50 | 83 | $C_{13}H_{27}NO_2$ |
| 10 | $(CH_3)_2CHCH_2$ | $C_9H_{19}$ | 3,0 | 80 | $C_{14}H_{29}NO_2$ |
| 15 | $CH_3$ | $C_5H_{11}$ | 1,30 | 88 | $C_8H_{18}NO_2$ |
| 19 | $CH_3$ | $C_8H_{17}$ | 2,30 | 85 | $C_{11}H_{24}NO_2$ |
| 20 | $CH_3$ | $C_9H_{19}$ | 2,55 | 82 | $C_{12}H_{26}NO_2$ |

Исследования показали, например, что высокий выход эфира был получен при реакции аланина с абсолютным амиловым спиртом, взятым в соотношении 1:3 с последующим добавлением бикарбоната натрия, при этом выход составил 88%, продолжительность синтеза –1,30 часа при pH 8,5.

Из табл. 2 видно, что амилцистеинатат, полученный по реакции этерификации в присутствии хлористого водорода за 3,10 часов, при 139$^0$C имел выход 77%, в то время как при той же температуре, но при использовании бромистого водорода, время синтеза уменьшилось почти в 2 раза, а выход

целевого продукта повысился до 88% . Аналогичные результаты получены для других эфиров аминокислот при использовании HBr (табл.3,4).

Таблица 4 - Выход эфиров и время протекания реакции L- метионина и L-цистеина $RS-(CH_2)_n-CH(NH_2)-COOR^1$ со спиртами в присутствии бромистого водорода

| № | R | $R^1$ | n | Время, ч | Выход, % | Брутто-формула |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 26. | $C_5H_{11}$ | $CH_3$ | 2 | *2,4* | *87* | $C_{10}H_{21}NO_2S$ |
| 28. | $C_6H_{13}$ | $CH_3$ | 2 | 2,3 | 86 | $C_{11}H_{23}NO_2S$ |
| 29. | $C_7H_{15}$ | $CH_3$ | 2 | 3,1 | 83 | $C_{12}H_{23}NO_2$ S |
| 30. | $C_8H_{17}$ | $CH_3$ | 2 | 3,5 | 81 | $C_{13}H_{27}NO_2S$ |
| 31. | $C_9H_{19}$ | $CH_3$ | 2 | 3,5 | 78 | $C_{14}H_{29}NO_2S$ |
| 36. | $C_5H_{11}$ | H | 1 | 2,2 | 88 | $C_8H_{77}NO_2S$ |
| 38. | $C_6H_{13}$ | H | 1 | 2,4 | 87 | $C_9H_{19}NO_2S$ |
| 39. | $C_7H_{15}$ | H | 1 | 3,0 | 3,0 | $C_{10}H_{21}NO_2S$ |
| 40. | $C_8H_{17}$ | H | 1 | 3,3 | 84 | $C_{11}H_{23}NO_2S$ |
| 41. | $C_9H_{19}$ | H | 1 | 3,0 | 80 | $C_{12}H_{25}NO_2S$ |

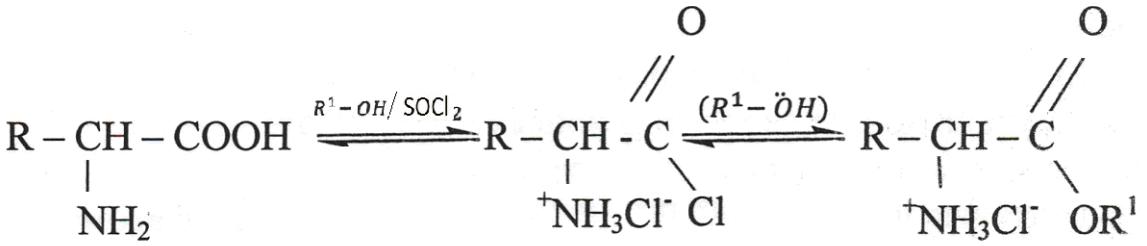
Экспериментальные данные показали, что газообразные галогеноводороды являются более активными по сравнению с их концентрированными растворами. Это объясняется тем, что вода в растворах этих кислот сдвигает равновесие обратной реакции этерификации в сторону исходных компонентов за счет усиления гидролиза эфиров, при этом выходы конечных продуктов сильно снижаются.

Увеличение выхода эфиров при использовании газообразного бромистого водорода, на наш взгляд, можно объяснитъ большей растворимостью HBr в водной спиртовой среде, по сравнению с HCl.

Реакция этерификации аминокислот с разветвленными третичными спиртами в вышеописанных условиях очень затруднительна. Только при длительном насыщении реакционной смеси и пропускании галогеноводорода наблюдается взаимодействие аминокислот со спиртами с образованием соответствующего эфира. Однако, даже в этих случаях, выход эфиров ниже, чем при использовании спиртов с нормальным строением.

## Синтез эфиров в присутствии хлористого тионила

С целью устранения этого недостатка при синтезе эфиров с разветвленными спиртами, мы использовали хлористый тионил в качестве реактива. Предлагаемый способ синтеза эфиров аминокислот в присутствии хлористого тионила протекает по схеме, указанной ниже:




R= $CH_3$, $(CH_3)_2CHCH_2$; $HSCH_2$; $CH_3S(CH_2)_2$
$R^1 = C_3H_7 – C_5H_{11}$

Схема 2. Синтез эфиров в присутствии хлористого тионила.

Синтез заключается в том, что к охлажденному до минус 5°-10°С раствору смеси абсолютного спирта и хлористого тионила добавляют аминокислоту, смесь интенсивно перемешивают в течение нескольких минут до растворения большей части осадка. Дальнейшие операции проводят при комнатной температуре или же при нагревании. Полученные выходы, время протекания реакции и температура протекания реакции для полученных продуктов серосодержащих аминокислот приведены в табл. 5.

Таблица 5 - Выход эфиров и время протекания реакции L- метионина и L-цистеина $RS-(CH_2)n-CH(NH_2)-COOR^1$ со спиртами в присутствии хлористого тионила

| № | R | $R^1$ | n | Температура реакции, $^0C$ | Время, ч | Выход, % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 22. | $CH_3S(CH_2)$ | $C_3H_7$ | 2 | 25 | 22,0 | 72 |
| 23. | $CH_3S(CH_2)$ | $C_3H_7$ - изо | 2 | 39 | 3,0 | 80 |
| 26. | $CH_3S(CH_2)$ | $C_5H_{11}$ | 2 | 25 | 23,0 | 70 |
| 27. | $CH_3S(CH_2)$ | $C_5H_{11}$ - изо | 2 | 56 | 4,0 | 78 |
| 31. | $HSCH_2$ | $C_3H_7$ | 1 | 25 | 21,5 | 73 |
| 32. | $HSCH_2$ | $C_3H_7$ - изо | 1 | 39 | 2,5 | 82 |
| 33. | $HSCH_2$ | $C_4H_9$ | 1 | 25 | 21,0 | 72 |
| 34. | $HSCH_2$ | $C_4H_9$ - изо | 1 | 54 | 3,0 | 78 |
| 35. | $HSCH_2$ | $C_5H_{11}$ | 1 | 25 | 22,0 | 76 |
| 36. | $HSCH_2$ | $C_5H_{11}$- изо | 1 | 56 | 3,5 | 80 |

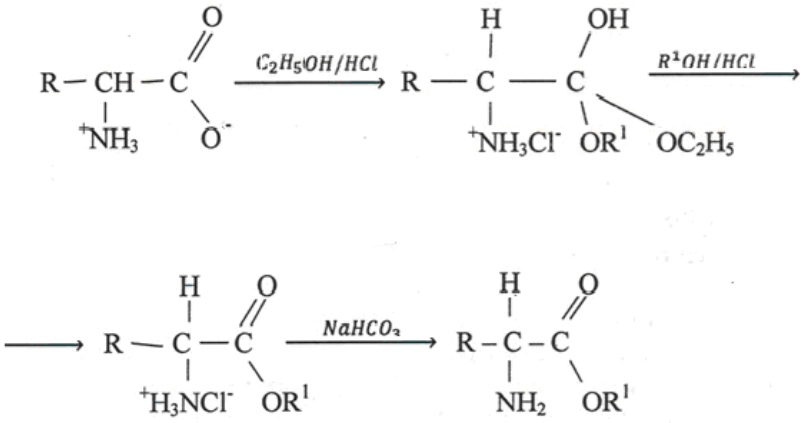
Как можно видеть из табл. 5, выход эфиров разветвленных спиртов составляет 78-80%, и при нагревании время протекания реакции значительно сокращается.

Применение хлористого тионила по сравнению с вышеуказанными катализаторами выгодно тем, что легко удаляются побочные продукты, но не

технологичны, метод не выгоден, поскольку реакция идет бурно и требуется постоянное охлаждение реакционной смеси.

## Переэтерификация эфиров аминокислот с высшими спиртами

Учитывая трудности синтеза высших эфиров аминокислот, был разработан способ их получения в присутствии хлористого водорода в более мягких условиях, путем переэтерификации низших эфиров с высшими спиртами при кипячении. Это приводит к увеличению выхода конечных продуктов соответствующего эфира по сравнению с общеизвестным способом. Общая схема протекания реакции переэтерификации приведена на схеме 3.




$R = CH_3$, $CH_3)_2CHCH_2$; $HOOC(CH_2)_n$; $HSCH_2$; $CH_3S(CH_2)_n$
$n = 1,2$
$R^1 = C_6H_{13} – C_9H_{19}$

Схема 3. Переэтерификация эфиров аминокислот с высшими спиртами.

Схема реакции переэтерификации включает присоединение высшего спирта ($C_6$-$C_9$) по карбонильной группе сложного эфира путем образования промежуточного соединения и элеминирования наиболее легко уходящей группы (в нашем эксперименте $C_2H_5O$). Переэтерификация катализируется хлористым водородом (схема 3).

Вышеуказанным способом синтезированы высшие эфиры монокарбоновых и серосодержащих аминокислот, результаты приведены в табл. 6,7.

Таблица 6 - Время взаимодействия и выход высших ($C_6$-$C_9$) эфиров L-лейцина и L-аланина $R-\underset{NH_2}{\overset{H}{C}}-COOR^1$ при переэтерификации

| № | $R^1$ | R | Время, час | Выход, % | Соединение |
|---|---|---|---|---|---|
| 7. | $C_6H_{13}$ | $(CH_3)_2CHCH_2$ | 2,36 | 86 | $C_{11}H_{23}NO_2$ |
| 8. | $C_7H_{15}$ | $(CH_3)_2CHCH_2$ | 2,44 | 85 | $C_{12}H_{25}NO_2$ |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 9. | $C_8H_{17}$ | $(CH_3)_2CHCH_2$ | 2,50 | 84 | $C_{13}H_{27}NO_2$ |
| 10. | $C_9H_{19}$ | $(CH_3)_2CHCH_2$ | 3,20 | 82 | $C_{14}H_{29}NO_2$ |
| 17. | $C_6H_{13}$ | $CH_3$ | 1,50 | 88 | $C_9H_{20}NO_2$ |
| 18. | $C_7H_{15}$ | $CH_3$ | 2,20 | 87 | $C_{10}H_{22}NO_2$ |
| 19. | $C_8H_{17}$ | $CH_3$ | 2,36 | 86 | $C_{11}H_{24}NO_2$ |
| 20. | $C_9H_{19}$ | $CH_3$ | 2,48 | 83 | $C_{12}H_{26}NO_2$ |

При взаимодействии L- аланина с гептиловым спиртом в присутствии хлористого водорода, при кипячении в течение 3 часов выход гептилового эфира L- аланина составляет 75% (табл.1). При переэтерификации гидрохлорида этилового эфира L - аланина с гептиловым спиртом в течение 1,5 ч выход конечного продукта выше на 6-8% (табл. 6).

Таблица 7 – Температура, время и выход высших ($C_6$-$C_9$) эфиров L- метионина и L- цистеина $RS{-}(CH_2)_n{-}\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}{-}COOR^1$ при переэтерификации

| № | $R^1$ | $R$ | n | Температура реакции, $^0C$ | Время, ч | Выход, % | Соединение |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 28. | $C_6H_{13}$ | $CH_3$ | 2 | 155 | 2,30 | 86 | $C_{11}H_{23}NO_2S$ |
| 29. | $C_7H_{15}$ | $CH_3$ | 2 | 176 | 2,6 | 84 | $C_{12}H_{25}NO_2S$ |
| 30. | $C_8H_{17}$ | $CH_3$ | 2 | 195 | 2,7 | 81 | $C_{13}H_{27}NO_2S$ |
| 31. | $C_9H_{19}$ | $CH_3$ | 2 | 215 | 2,5 | 78 | $C_{14}H_{29}NO_2S$ |
| 38. | $C_6H_{13}$ | H | 1 | 155 | 2,0 | 87 | $C_9H_{19}NO_2S$ |
| 39. | $C_7H_{15}$ | H | 1 | 176 | 2,5 | 85 | $C_{10}H_{21}NO_2S$ |
| 40. | $C_8H_{17}$ | H | 1 | 195 | 2,8 | 83 | $C_{11}H_{23}NO_2S$ |
| 41 | $C_9H_{19}$ | H | 1 | 215 | 3,0 | 80 | $C_{12}H_{25}NO_2S$ |

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что переэтерификация низших сложных эфиров с высшими спиртами ($C_6$-$C_9$) в условиях синтеза приводит к сокращению продолжительности синтеза и увеличению выхода целевого продукта.

Для проведения реакции переэтерификации использовали вместо аминокислот, их низшие эфиры хлоргидраты, что позволило значительно сократить время синтеза, температуру проведения процесса, уменьшить расход спирта и увеличить выход целевых соединений до 70-85%.

## ИК - спектры поглощения эфиров аминокислот

Инфракрасные спектры эфиров аминокислот (от пропилового до нонилового) имеют характерные структуры поглощения, сильно отличающиеся от спектров исходных аминокислот. Присутствие сложноэфирных групп в полученных производных аминокислот подтверждается наличием в их спектрах интенсивных полос поглощения,

соответствующих валентным и деформационным колебаниям -С-Н связей в метильных и метиленовых группах в интервалах 2970-2880 см$^{-1}$ и 1445 – 1300 см$^{-1}$, а также двух интенсивных полос поглощения -С-О колебаний в области 1200 и 1000 см$^{-1}$. С увеличением количества $CH_2$- групп в алифатическом радикале частота поглощения полосы 1040 см$^{-1}$ меняется незначительно, имея отклонение в сторону больших волновых чисел на 3-8 см$^{-1}$. Так, для пропилового эфира положение этой полосы имеет значение при 1035 см$^{-1}$, а для нонилового при 1055 см$^{-1}$. Переход от нормального строения спиртового радикала к изо-строению также мало отражается на частоте этой полосы.

При изучении строения полученных эфиров лейцина и аланина в ИК – спектрах наблюдаются наиболее характерные полосы поглощения в области 1735-1750 см$^{-1}$, соответствующие С=О группе, в гидрохлоридах в виде $NH_3^+$ в области 2900 – 3100 см$^{-1}$ и двух полос поглощения в области С- О - и С-О-С 1000-1040 см$^{-1}$ (более слабая) и 1200-1275 см$^{-1}$ (более сильная) (рис. 2). Валентные колебания группы $NH_2$ проявляются в виде полосы поглощения в области 3400 см$^{-1}$.

В спектрах исследуемых эфиров аланина проявляются полосы поглощения в интервале от 1735 до 1750 см$^{-1}$, относящиеся к валентным колебаниям для С = О - групп. В спектрах всех анализируемых соединений – эфиров наблюдаются широкие полосы поглощения аминогруппы в области 3000 –2700 см$^{-1}$ характерные гидрохлориду.

В качестве примера мы привели только наиболее типичные ИК-спектры гидрохлорида эфира изопропиллейцина (рис. 2) и октилцистеината (рис. 3).

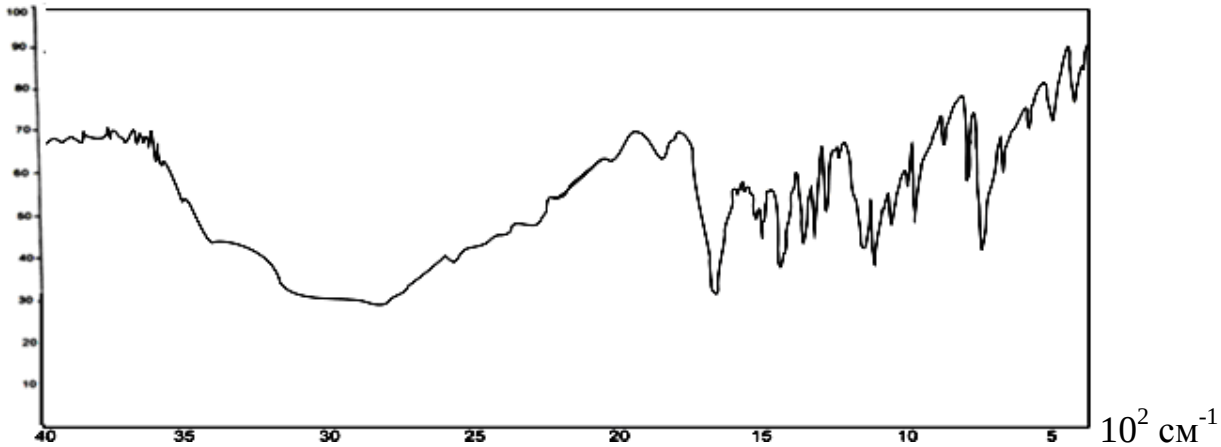



Рис.2. ИК- спектр соединений: гидрохлорид эфира изопропиллейцина.

В ИК-спектре цистеина HS-группа дает полосу поглощения в области 2590-2680 см$^{-1}$, (слабая). В спектрах исследуемых эфиров цистеина полосы поглощения в интервале 1735–1740 см$^{-1}$ характерны для сложноэфирной связи, а широкая полоса поглощения в области 3030 см$^{-1}$ характерна для гидрохлоридов. В ИК-спектре цистеина HS- и метионина $CH_3S$- тиогруппа (-S) дает слабую полосу поглощения в области 2600-2550 см$^{-1}$, которая присутствует и в сложном эфире. Спектры гидрохлоридов эфиров метионина

имеют аналогичный характер полос поглощения, в гидрохлоридах в виде $NH_3^+$ и отличаются от спектра исходной кислоты.

В полученных производных цистеина и метионина широкая полоса в области 2900–3030 $см^{-1}$ присуща для гидрохлоридов, а свободном эфире $NH_2$- проявляется в области 3400 $см^{-1}$.

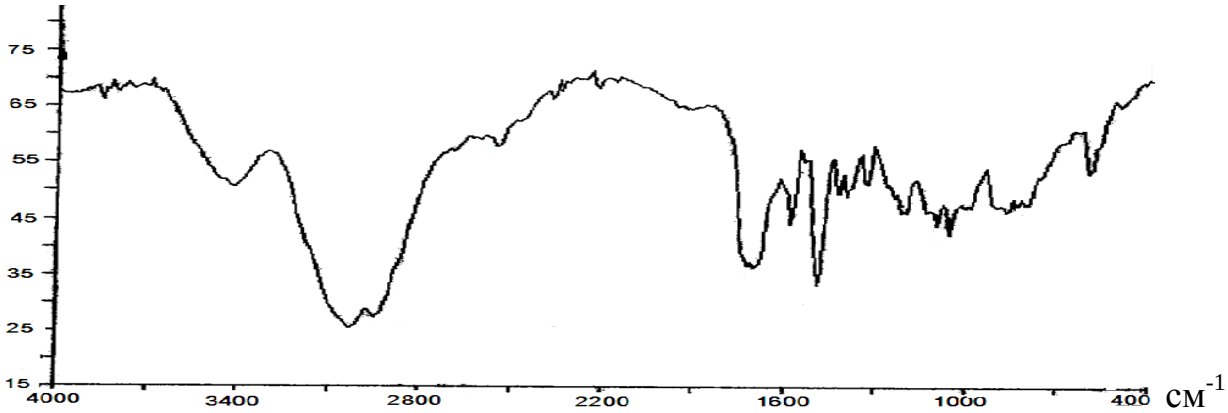



Рис.3. ИК - спектр октилцистеината.

В полученных производных цистеина и метионина сложно - эфирные связи подтверждаются наличием интенсивных полос валентных и деформационных колебаний групп С - О около 1200 – 1050 $см^{-1}$ (рис. 3).

Таким образом, для всех спектров анализируемых соединений проявляются полосы поглощения в интервале 1735-1750 $см^{-1}$ и соответствуют С=О группе; в гидрохлоридах эфирах в виде $NH_3^+$ групп в области 3000 $см^{-1}$ (широкая) и для свободных $NH_2$ - групп - в области 3400 $см^{-1}$. В ИК-спектре цистеина и метионина тиоловая группа (-S-группа) дает полосу поглощения в области 2590-2680 $см^{-1}$ (слабая).

## Биологические свойства эфиров аминокислот

Бактериостатическая активность испытанных препаратов определена на мясопептонном бульоне в пробирках с последующим посевом определенного количества чистых культур микроорганизмов.

Физиологические растворы готовили путем разведения препаратов в воде в следующих соотношениях: 1:10 - 1:640 (табл. 8, 9, 10).

Данные о минимальных концентрациях эфиров аланина (изопропилаланината и амилаланината), проявляющие бактерицидные свойства приведены в табл. 8.

Изопропилаланинат в разведении 1/80 задерживает рост почти всех вышеуказанных испытуемых микроорганизмов, за исключением стафилококков и грибков рода Candida, а бактерицидное действие оказывает в разведении 1/10, 1/20, 1/40 (за исключением стафилококков Staphylococcus).

Антимикробное действие препарата особенно выражено в отношении E. Coli 0111 и Shigella Sonnei.

Препарат амилаланинат задерживает рост сальмонелл, шигелл, кишечных палочек в разведении 1/10-1/160, а кандид - 1/10-1/20. В отношении стафилококков не проявляют активность.

Таблица 8 - Минимальные концентрации изопропилаланината и милаланината, проявляющие бактерицидные свойства

| Штаммы микроорганизмов | Соединение | |
|---|---|---|
| | Изопропилаланинат (12) | Амилаланинат (15) |
| Salmonella typhi abdom | 1/20 | 1/80 |
| Salmonella typhi murium | 1/20 | 1/80 |
| E Coli 0111 | 1/80 | 1/160 |
| E Coli 0124 | 1/40 | 1/80 |
| Shigella Sonnei | 1/40 | 1/80 |
| Shigella Flexneri | 1/40 | 1/80 |
| Staphylococcus | не проявл. | не проявл. |
| Pseudomonas aeroginesa | 1/20 | 1/80 |
| Candidaa albicans | 1/20 | 1/20 |

Амилаланинат обладает определенными бактерицидными и бактериостатическими свойствами в отношении синегнойной палочки при довольно высоких разведениях (табл. 8).

Данные о минимальных концентрациях эфиров цистеина, проявляющие бактерицидные свойства приведены в табл. 9.

Исследования препарата бутилцистеината проводили при разведении растворов от 1/10 до 1/40, а его гидрохлорида от 1/10 до 1/80 (табл. 9). Из полученных результатов видно, что бутилцистеинат при разведении от 1/10 до разведения 1/40 оказывает действие на возбудителей сальмонелл, шигелл, стафилококков, а в разведении 1/40 – только на возбудителей сальмонелл, муриум, шигелл Ньюкастла. Таким образом, установлено, что бутилцистеинат обладает определенным бактерицидным свойством в разведении от 1/10 до 1/40.

Таблица 9 - Минимальные концентрации эфиров L- цистеина, проявляющие бактерицидные свойства

| Испытуемые культуры микроорганизмов | Соединение | | |
|---|---|---|---|
| | Бутил-цистеинат (34) | Амилцис-теинат (36) | Октилцис-теинат (40) |
| Salmonella typhi abdom | 1/40 | 1/40 | 1/80 |
| Salmonella typhi murium | 1/40 | 1/80 | 1/80 |
| Paratyphi B | не дейст. | 1/80 | 1/80 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Shigella Sonnei | 1/20 | 1/80 | 1/80 |
| Shigella Newcastla | 1/40 | 1/80 | 1/80 |
| Shigella Flexneri | 1/40 | 1/40 | не дейст. |
| Proteus mirabilis | _ | _ | _ |
| Proteus vulgaris | не дейст. | не дейст. | не дейст. |
| Staphylococcus spp | 1/40 | не дейст. | не действ. |
| Klebsiella pneumonie | 1/20 | не дейст. | не дейст. |
| E Coli 0111 | не дейст. | 1/80 | 1/160 |
| E Coli 0124 | не дейст. | 1/80 | 1/80 |
| Pseudomonos aeroginoza | не дейст. | 1/80 | 1/80 |
| Citrobacter | не дейст. | 1/80 | не дейст. |
| Candida albicans | не дейст. | не дейст. | 1/40 |

При изучении антимикробной активности амилцистеината установлено, что действие препарата особенно выражено в отношении сальмонелл, шигелл, стафилококков, на которые он воздействует в разведении от 1/10 до 1/80, т.е. наблюдается сдерживание роста паратифозных, синегнойных, дизентерийных палочек и цитробактерий (табл. 9). При исследовании антимикробного действия октилцистеината установлено, что бактерицидное действие препарата проявляется в разведении 1/10-1/160 в отношении всех испытуемых штаммов микроорганизмов, за исключением дизентерии Флекснера, протеи вульгарис, клебсиеллы и цитробактерии (табл. 9).

Данные о минимальных концентрациях эфиров метионина, проявляющие бактерицидные свойства приведены в табл. 10.

Изопропилметионинат является физиологически активным препаратом и его бактерицидные свойства проявляются в разведении 1/10-1/160 в отношении всех испытуемых штаммов микроорганизмов, за исключением дизентерии Флекснера, протеи вульгарис, клебсиеллы и цитробактерии (табл.10).

Изопропилметионинат является физиологически активным препаратом. Бактерицидное действие препарата исследовалось в разведениях 1:10 -1:80. В разведении 1:40 препарат давал зону лизиса на культурах бактерий S.t.abdom, S.t.murium, дизентерии Shigella Sonnei, Shigella Newcastla, коли-инфекции: E.Coli 0111, E.Coli 0124, Staphylococcus.

Таблица 10 - Минимальные концентрации эфиров L-метионина, проявляющие бактерицидные свойства

| Штаммы микроорганизмов | Соединение | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Изопропилме-тионинат (23) | Бутилме-тионинат (24) | Амилме-тионинат (26) | Гексилметио-нинат (28) |
| Salmonella typhi abdom | 1/40 | 1/40 | 1/80 | 1/160 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Salmonella typhi murium | 1/40 | 1/40 | 1/80 | 1/320 |
| Shigella Sonnei | 1/20 | 1/40 | 1/40 | 1/160 |
| Shigella Newcastla | 1/40 | 1/80 | 1/160 | 1/160 |
| E. Coli 0111 | 1/20 | 1/40 | 1/80 | 1/80 |
| E. Coli 0124 | 1/40 | 1/80 | 1/160 | 1/160 |
| Proteus mirabilis | 1/40 | 1/20 | 1/80 | 1/80 |
| Proteus vulgaris | не дейст. | не дейст. | не дейст. | 1/40 |
| Staphy lococcus | 1/40 | 1/80 | 1/80 | 1/160 |
| Candida albicans | 1/20 | 1/40 | 1/80 | 1/160 |

Результаты испытаний показали, что препарат изопропилметионинат в разведении 1:10 задерживает рост сальмонелл, шигелл, коли-инфекции, протея и стафилококков, а в разведении 1:20 – шигелл Ньюкастла и стафилококков.

При изучении бактерицидных свойств препарат изопропилметионинат обладает бактерицидным свойством в разведении 1/10-1/40 и бактеристатическим эффектом в разведении 1/10-1/20 (табл.10). Такое действие препарата проявляется, особенно ярко в отношении сальмонелл, шигелл, коли-инфекций, протеи (за исключением протеи Vulgaris), стафилококов.

Установлено, что препарат бутилметионинат, задерживает рост сальмонелл, шигелл, кишечной палочки, стафилококков и грибов рода Candida в разведении 1/10-1/80, также как и на E. Coli, Proteus mirabilis. На рост Proteus Vulgaris данный препарат не оказывает антимикробного воздействия.

Амилметионинат проявляет бактерицидные свойства в разведении от 1/10, 1/20, 1/80, 1/160 и обладает бактериостатическим эффектом в разведении от 1/10 до 1/80.

Такое действие препарата, особенно выражено в отношении сальмонелл, шигелл, коли-инфекций, протеи (за исключением Pr. vulgaris) стафилококков, кандиды.

Гексилметионинат, задерживает рост сальмонелл, шигелл, кишечной палочки, стафилококков, Proteus mirabrabis и грибов рода Candida в разведении 1/10- 1/320.

Таким образом, из эфиров L- метионина наиболее выраженной антимикробной активностью обладают амилметионинат и гексилметионинат.

Исследования показали, что с увеличением углеводородного радикала спиртовой группы увеличивается антимикробная активность, которую проявляют эфиры метионина.

Кроме этого, были проведены токсикологические исследования диизогептилглутамата, которые проводились на здоровых лабораторных животных (мышах, крысах): на белых беспородных крысах пероральным способом – $ЛД_{50}$ = 761 мг/кг; на белых беспородных мышах путем

внутрибрюшинного введения $ЛД_{50}$ = 125 мг/кг; на белых беспородных крысах при внутривенном введении - $ЛД_{50}$ = 136,4 мг/кг.

Результаты изучения острой токсичности показали, что диизогептилглутамат (21) относится к биологически активным и малотоксичным препаратам и может вводиться в организм перорально, внутрибрюшинно и внутривенно, обладает гипотензивным свойством и психотропной активностью.

Одновременно было проведено изучение острой токсичности бутилцистеината и гексилметионината, где в качестве подопытных животных использовались белые беспородные мыши.

Полученные результаты показали, что минимальная токсическая доза гексилметионината, равна 592 мг/кг массы животных. Среднесмертельная доза составляет 790 мг/кг (630,5÷950,8 мг/кг), а максимальная токсическая доза 980 мг/кг массы животных. Минимальная токсическая доза бутилцистеината составляет 805,7 мг/кг, среднесмертельная доза- 1047 (810,5-1192,1 мг/кг), а максимальная токсическая доза -1210,4 мг/кг.

Из полученных данных следует, что впервые синтезированные эфиры ряда аминокислот являются малотоксичными соединениями и могут быть в дальнейшем испытаны в качестве лекарственных препаратов, так как обладают выраженной антимикробной активностью и найдут применение в медицине и ветеринарии.

**Результаты исследований по моделированию связи структуры аминокислот и их эфиров с физико-химическими свойствами и биологической активностью**

Одной из важных проблем современной химии является получение информации о химических и физико-химических свойствах молекул, опираясь только на ее структуру. В настоящее время для этих целей используются различные методы моделирования связи структура-активность, среди которых метод топологических индексов занимает основное место.

Топологические индексы (структурные дескрипторы) содержат информацию о связности атомов, структурных групп и взаимном их расположении, а также информацию об объеме и форме молекул. С помощью указанных индексов можно оценить особенности электронного и пространственного строения молекул. Все перечисленные характеристики молекул, так или иначе связаны с физико-химическими и биологическими свойствами вещества.

Для синтезированных эфиров аминокислот были рассчитаны индексы реакционной способности, а именно, топологические индексы: молекулярный топологический индекс (MTI), овальность (Ovality), липофильность (Log P), молярная рефракция (MR), индекс Винера (WInd). Был проведен корреляционный анализ указанных индексов с экспериментальными величинами – временем протекания реакции и выходом продукта реакции. В

результате было установлено, что вышеуказанные индексы имеют линейную корреляцию между собой и временем протекания реакции (прямая корреляция) и с выходом продукта реакции (обратная корреляция). При этом индекс Ovality не коррелировал ни с одним из указанных индексов. Из вышесказанного следует, что для построения многопараметрового уравнения, связывающего экспериментальные величины (время реакции, выход продукта) можно использовать один из вышеописанных дескрипторов, за исключением дескриптора Ovality.

**Прогнозирование спектра физиологических эффектов эфиров монокарбоновых, серосодержащих аминокислот: бактерицидная активность**

Синтезированные соединения, в частности эфиры аланина (табл.8), цистеина (табл.9), метионина (табл. 10) были изучены экспериментально на бактерицидную и бактериостатическую активность. Альтернативным подходом для выявления дополнительной биологической активности соединений могут служить компьютерные программы, среди которых имеется программа PASS, зарекомендовавшая себя как одна из надежных программ, прогнозирующих спектр биологической активности соединения, исходя только из его структуры. Программа PASS позволяет определить спектр биологической активности соединений, представляющий собой комплекс фармакологических эффектов. Результаты прогноза биологической активности соединения выдаются программой PASS в виде спектра биологической активности, который включает упорядоченный список названий определенных активностей и вероятностей: $P_a$ − «быть активным», $P_i$ − «быть неактивным». Средняя точность прогноза достигает свыше 90%. При поиске аналогов лекарственных препаратов необходимо отбирать вещества со значениями $P_a > 0,7$.

Однако, по рекомендации авторов программы [Поройков В.В., 2014] следует помнить, что вероятность $P_a$ отражает, прежде всего, сходство структуры молекул данного вещества со структурами молекул наиболее типичных в соответствующем подмножестве "активных" веществ в обучающей выборке. Поэтому никакой прямой корреляции значений $P_a$ с количественными характеристиками активности, как правило, нет. Другой важный аспект интерпретации результатов прогноза связан с новизной анализируемого соединения. Для Pi<Pa<0,5, если прогноз подтвердился, найденное соединение может оказаться родоначальником нового химического класса для рассматриваемого вида биологической активности.

Мы изучили спектр физиологических эффектов сложных эфиров аланина (табл. 11), цистеина (табл. 12), метионина (табл. 13), рассчитанный с помощью программы PASS при сравнении со спектром физиологических эффектов, обнаруживаемых исходными аминокислотами.

Таблица 11 - Расчеты физиологических эффектов аланина, изопропилаланината и амилаланината с помощью программы PASS

| Возможные фармакологические эффекты при Pa > Pi | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Аланин | | Амилаланинат | | Изопропилаланинат | |
| 0,907 | Antiseborrheic | 0,594 | Vasodilator | 0,560 | Atherosclerosis Treatment |
| 0,874 | Alopeciatreatment | 0,488 | Antibiotic | 0,525 | Antibiotic |
| 0,855 | Gaucher disease treatment | 0,399 | Spasmolytic | 0,444 | Antihyperlipo proteinemic |
| 0,824 | Diamine oxidase inhibitor | 0,275 | Non-steroidal antiinflammato ryagent | 0,496 | Vasodilator |
| 0,798 | Sicklecellanemia treatment | 0,313 | ***Antibacterial*** | ***0,374*** | ***Antibacterial*** |
| 0,788 | Antiviral (Arbovirus) | 0,272 | Antiinflam-matory | 0,317 | Spasmolytic |

Из данных табл. 11 можно видеть, что спектры физиологических эффектов, проявляемые исходными аминокислотами и их эфирами, существенно отличаются. Сравнение результатов расчета с ранее проведенными биологическими испытаниями (табл. 8), показывает, что в расчетах амилаланинат и изопропилаланинат обнаруживают антибактериальную активность, причем схожесть их структур со структурами молекул наиболее типичных в соответствующем подмножестве "активных" веществ в обучающей выборке составляет, соответственно ($P_a$ = 0,313) и ($P_a$ = 0,374).

Из данных табл. 12 можно видеть, что спектры физиологических эффектов, проявляемые цистеином и его эфирами, также существенно отличаются. Сравнение результатов расчета с ранее проведенными биологическими испытаниями (табл. 9), показывает, что в расчетах бутилцистеининат, амилцистеининат и октилцистеининат также обнаруживают антибактериальную активность, причем схожесть их структур со структурами молекул наиболее типичных в соответствующем подмножестве "активных" веществ в обучающей выборке составляет, соответственно ($P_a$ = 0,256), ($P_a$ = 0,285) и ($P_a$ = 0,256).

Таблица 12 - Расчеты физиологических эффектов цистеина, бутилцис-теинината, амилцистеинината и октилцистеината с помощью программы PASS

| Возможные фармакологические эффекты при Pa > Pi | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Цистеин | | R = бутил | | R = амил | | R = октил | |
| 0,913 | Inflamma- | 0,665 | Vasodilator | 0,642 | Vasodilator | 0,665 | Vaso- |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | tory Bowel disease treatment | | | | | | dilator |
| 0,895 | Antisebor-rheic | 0,500 | Antibiotic | 0,524 | Antibiotic | 0,500 | Anti-biotic |
| 0,890 | Antitoxic | 0,373 | Spasmolytic | 0,436 | Analgesic | 0,373 | Spasmo-lytic |
| 0,882 | Radiopro-tector | 0,398 | Analgesic | 0,355 | Spasmolytic | 0,398 | Anal-gesic |
| 0,875 | Chemopro-tective | 0,293 | Diuretic | 0,315 | Diuretic | 0,293 | Diuretic |
| 0,841 | Alopecia treatment | 0,313 | Vitamin | 0,398 | Cardiotonic | 0,313 | Vitamin |
| 0,841 | Antianemic | 0,359 | Cardiotonic | 0,285 | ***Antibac-terial*** | 0,359 | Cardio-tonic |
| 0,828 | Antidote | 0,256 | ***Antibac-terial*** | 0,230 | Antihypertensive | 0,256 | ***Antibac-terial*** |

Таблица 13 - Расчеты физиологических эффектов метионина, изопропил-метионината, бутилметионината, амилметионината и гексилметионината с помощью программы PASS

| Метионин | | R = изопропил | | R = бутил | | | R = амил, гексил |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Возможные фармакологические эффекты при Pa > Pi | | | | | | | |
| 0,931 | Myocardial ischemia treatment | 0,560 | Antibiotic | 0,577 | Antibiotic | 0,610 | Vasodilator |
| 0,855 | Antisebor-rheic | 0,455 | Atherosclerosis treatment | 0,585 | Vasodilator | 0,555 | Anti-biotc |
| 0,794 | Antiviral (Arbovirus) | 0,501 | Vasodilator | 0,516 | Analgesic | 0,487 | Ana-gesic |
| 0,792 | Gastric secretion stimulant | 0,329 | ***Antibacte-rial*** | 0,344 | ***Antibac-terial*** | 0,316 | ***Anti-bacte-rial*** |

Из данных табл. 13 можно видеть, что спектры физиологических эффектов, проявляемые метионином и его эфирами, также существенно отличаются. Сравнение результатов расчета с ранее проведенными биологическими испытаниями (табл. 9), показывает, что в расчетах изопропил-метионинат, бутилметионинат, амилметионинат и гексилметионинат также обнаруживают

антибактериальную активность, причем схожесть их структур со структурами молекул наиболее типичных в соответствующем подмножестве "активных" веществ в обучающей выборке составляет, соответственно ($P_a$ = 0,329), ($P_a$ = 0,344) и ($P_a$ = 0,316).

Из результатов экспериментов было установлено, что синтезированные нами и испытанные на токсичность бутилцистеинат и гексилметионинат относятся к малотоксичным соединениям.

Нами были проведены расчеты с помощью PASS перечисленных эфиров на наличие других побочных эффектов, в том числе и на токсичность. Результаты представлены на рис. 4.

Из данных рис. 4 можно видеть, что соединения – дигексилглутаминат, бутилцистеинат, гексилметионинат имеют наименьшую схожесть с токсичными соединениями ($P_a$<0,3), что видно из диаграммы и подтверждает вышесказанное. Однако эти соединения близки по структуре к соединениям, проявляющим нейротоксические ($P_a$~0,68-0,88) (Neurotoxic) свойства.

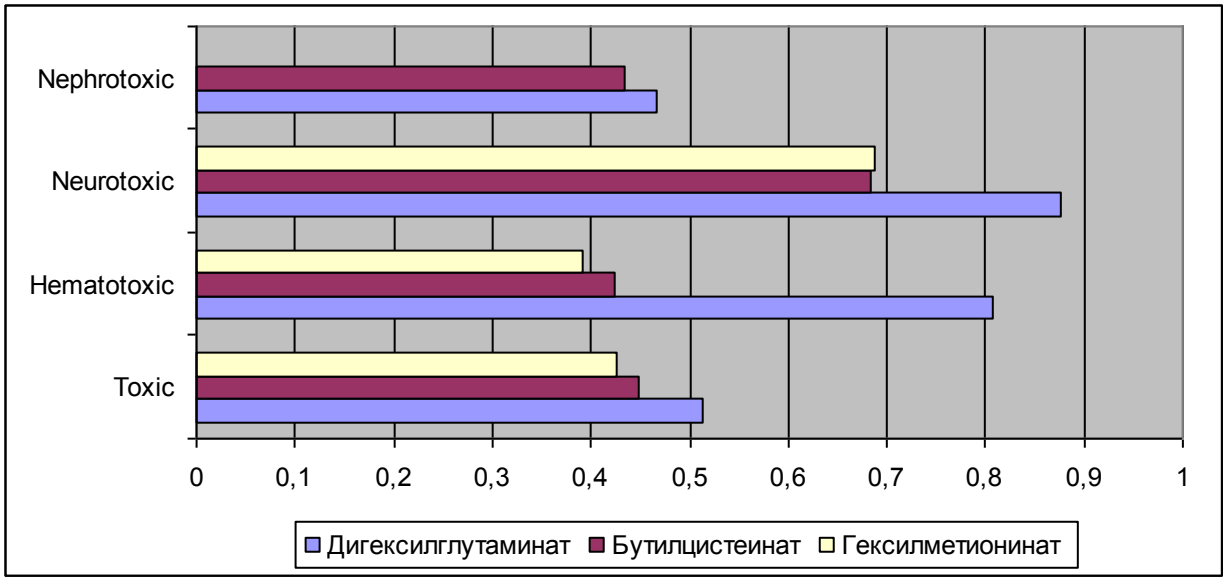



Рис. 4. Токсичность и другие побочные эффекты дигексилглутамината, бутилцистеината, гксилметионината, рассчитанные программой PASS.

Применение расчетов спектра возможных активностей, физиологических эффектов, токсичности и побочных эффектов соединений, позволяет с большой вероятностью предсказать наличие того или иного полезного свойства у изучаемого вещества без его синтеза. Это дает возможность сэкономить большие материальные, энергетические и временные ресурсы.

Таким образом, из вышеприведенных данных результатов расчетов при сравнении их с экспериментальными данными, можно сделать следующие выводы:

1. Спектры физиологических эффектов свободных аминокислот и их эфиров существенно отличаются.

2. Экспериментально обнаруженные антибактериальные свойства всех изученных эфиров аминокислот подтверждаются расчетами, проведенными с помощью программы PASS, однако, сходство их структуры со структурами обучающей выборки низкое, вероятно, изученные эфиры аминокислот могут представить новый класс антибактериальных соединений.
3. Расчетами показано, что изученные эфиры аминокислот по структуре мало схожи с токсичными соединениями обучающей выборки; экспериментально также установлено, что они малотоксичны.
4. Кроме антибактериальных эффектов, обнаружены другие полезные активности у изученных эфиров аминокислот, и они могут быть рекомендованы для проведения испытаний их на обнаруженные активности.

## Прогнозирование спектра физиологических эффектов эфиров аминокислот. Нейрофизиологическая активность

Ранее нами [Бакасова З.Б., Джусупова К., 1980] экспериментально была изучена нейрофизиологическая активность диэфиров L- глутаминовой кислоты на электрическую активность нейронов центральной нервной системы. Результаты испытаний приведены в табл.14.

Таблица 14 - Нейрофизиологическая активность диэфиров L- глутаминовой кислоты на электрическую активность нейронов центральной нервной системы

| R | Концентрация (М) | |
|---|---|---|
| | Возбуждающая | Тормозящая |
| $C_5H_9NO_4$ | $10^{-6}$, $10^{-5}$ | |
| $C_2H_5$ | $10^{-4}$ | $10^{-5}$, $10^{-4}$, $10^{-3}$ |
| $C_3H_7$ | $10^{-5}$ | $10^{-4}$, $10^{-3}$ |
| $C_5H_{11}$ | $10^{-5}$ | $10^{-4}$, $10^{-3}$ |
| $C_6H_{13}$ | $10^{-5}$ | $10^{-4}$, $10^{-3}$ |
| $C_7H_{15}$ | $10^{-4}$ | $10^{-5}$, $10^{-4}$, $10^{-3}$ |
| $C_7H_{15}$ изо | $10^{-4}$ | $10^{-6}$, $10^{-5}$ |
| $C_8H_{17}$ | $10^{-4}$ | $10^{-6}$, $10^{-5}$, $10^{-4}$, $10^{-3}$ |
| $C_9H_{19}$ | - | $10^{-6}$ |

Из результатов эксперимента сделан вывод о том, что глутаминовая кислота оказывает возбуждающее действие на электрическую активность нейронов центральной нервной системы и это хорошо согласуется с данными, имеющимися в литературе. Однако, синтезированные дипропиловый, диамиловый, дигексиловый, диоктиловый эфиры глутаминовой кислоты в концентрациях до $10^{-6}$ – $10^{-3}$ М обладают выраженным тормозящим действием.

Подобные свойства характерны также дигептиловому, диэтиловому и динониловому эфирам глутаминовой кислоты.

Для более углубленного понимания этих явлений, мы провели квантовохимические расчеты с помощью программы MP3 с полной оптимизацией геометрии глутаминовой кислоты и ее диэфиров с целью оценки их комплементарности к глутаматному сайту. Для этого, мы рассчитали расстояния между кислородными атомами в глутаминовой кислоте и ее диэфирах ($R_{O\text{-}O}$ (Å)), дипольные моменты (μ), ответственные за связывание с глутаматным рецептором, а также оценили стерические (Ovality) и липофильно-гидрофильные факторы (Log P), которые могут играть существенную роль при данном взаимодействии. Результаты проведенных расчетов указанных характеристик глутаминовой кислоты и ее диэфиров приведены на рис. 6.

Из анализа значений полученных дескрипторов и сравнения их значений с проявляемой нейрофизиологической активностью можно сделать заключение о том, что для проявления тормозящего эффекта нейрофизиологического сигнала существенную роль играет липофильность изученных соединений, абсолютные значения которых возрастают, по мере удлинения длины спиртового остатка в эфире. Так, значение Log P = -1,3947 для глутаминовой кислоты (выраженное гидрофильное свойство), которое является возбуждающим агентом, в то время как значения Log P для ее эфиров возрастают от -0,1923 для диэтилглутамината до +4,9529 для диоктилглутамината, меняя знак минус на плюс, что свидетельствует о возрастании липофильных свойств эфиров по мере удлинения цепи спиртового остатка.

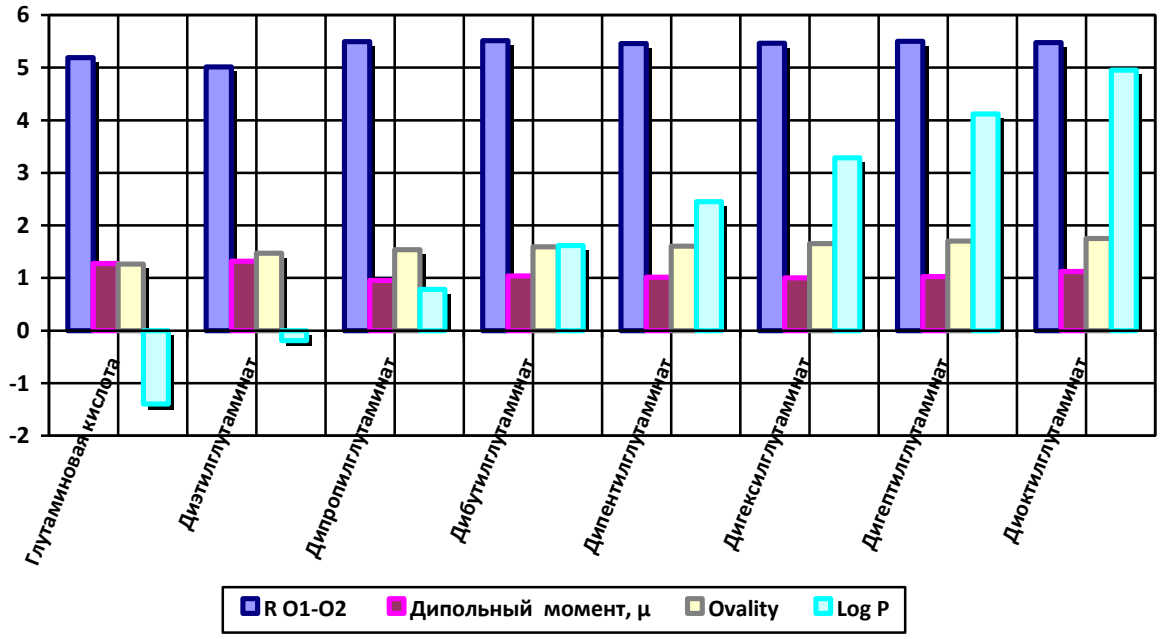


Рис.6. Графическое представление значений расстояний между атомами кислорода, дипольного момента, овальности (Ovality) молекулы и липофильности Log P, рассчитанные для глутаминовой кислоты и ее диэфиров.

Остальные характеристики эфиров (расстояния между кислородными атомами, дипольные моменты, стерические факторы) также имеют отличия по сравнению с глутаминовой кислотой, однако, существенный вклад имеет значения Log P. Думается, что для более детального изучения данного вопроса имеет смысл использовать метод докинга.

## В Ы В О Д Ы

1. На основе реакций этерификации и переэтерификации аминокислот с одноатомными спиртами и их изомерами ($C_3$-$C_9$) в присутствии HCl, HBг, $SOCl_2$ установлены условия образования и выделения сложных эфиров и их солей. Предложен оптимальный лабораторный метод синтеза эфиров аминокислот в присутствии бромистого водорода уменьшением продолжительности синтеза и повышением выхода целевого продукта.
2. Полученные эфиры аминокислот и их соли идентифицированы с применением химических и физико-химических методов анализа. Изучены их физико-химические свойства: элементный состав, удельная масса, угол удельного вращения, показатели преломления, температуры плавления, растворимость в воде и органических растворителях.
3. Впервые проведены биологические исследования синтезированных эфиров аминокислот на бактерицидную активность. Установлено, что с увеличением роста цепи углеводородного радикала в эфирах монокарбоновых и серосодержащих аминокислот антимикробная активность усиливается.
4. Проведенные биологические исследования на нейрофизиологическую активность показали, что диизогептилглутамат оказывает тормозящее, а глутаминовая кислота - возбуждающее действие на электрическую активность нейронов центральной нервной системы.
5. Изучены биологические свойства высших эфиров ($C_5$-$C_7$)– монокарбоновых и серосодержащих аминокислот на острую токсичность. Найдено, что они относятся к малотоксичным соединениям и могут быть использованы в ветеринарии и в медицине.
6. Проведены расчеты спектра биологической активности синтезированных эфиров с помощью программы PASS. Кроме бактерицидной активности, расчетами обнаружена сосудорасширяющая активность (Vasodilator) изученных соединений.
7. Проведено теоретические моделирование нейрофизиологической активности эфиров аминокислоты с использованием электронных и топологических дескрипторов.

8. Расчеты, проведенные с помощью программы PASS, острой токсичности высших эфиров ($C_5$-$C_7$)– монокарбоновых и серосодержащих аминокислот подтвердили данные эксперимента о малой токсичности этих соединений, однако, они могут проявлять нейротоксичные свойства

**Основные результаты работы отражены в следующих публикациях:**


1. **Джусупова, К.А.** Синтез эфиров L– аланина и изучение их биологических свойств [Текст] / К.А. Джусупова. // Известия АН Республики Казахстан. - Алма-Ата, 2007. – С. 91-93.
2. **Джусупова,** К.А. Изучение реакции эфиров метионина [Текст] / К.А. Джусупова. // Вестник Тадж. техн. ун-та. – 2011. - 3(15). – С.16 -18.
3. **Джусупова,** К.А. Синтез эфиров L-аминокислот и их биологические свойства [Текст] / К.А. Джусупова // Сб. ТалГУ. – Бишкек, 2005. – С. 175-179.
4. **Джусупова,** К.А. Этерификация эфиров лейцина [Текст] / К.А. Джусупова // Сб. Межд. конф. Новые химические технологии: производство и применение. – Пенза, 2011. – С.153.
5. **Патент № 980011.1, Кыргызская Республика.** Бутилцистеинат, проявляющий антимикробную активность [Текст] / К.А. Джусупова, З.Б. Бакасова ; Бишкек, 1998.
6. **Джусупова, К.А.** Изучение реакции эфиров лейцина [Текст] / К.А. Джусупова //Вест. Жалалабад. - 2009. – С. 117-119.
7. **Джусупова,** К.А. ИК- спектры поглощения эфиров серосодержащих аминокислот [Текст] / К.А. Джусупова// Сб. мат. Научно - прак. конф. 10-летию ТалГУ. – 2010. – С. 97-100.
8. **Джусупова, К.А.** Методика синтеза эфиров серосодержащих аминокислот [Текст] / К.А. Джусупова, К.К. Эрназаров //Изв. НАН Республики Казахстан. - №1.- 2014. – С. 39-42.
9. **Джусупова, К.А.** Переэтерификация эфиров метионина и изучение их биологической активности [Текст] / К.А. Джусупова // Наука и новые технологии. – 2010. - № 4. – С. 106 -107.
10. **Джусупова, К.А.** Синтез эфиров метионина [Текст] / К.А. Джусупова, З.Б. Бакасова // Проблемы и перспективы развития химии и химической технологии в Кыргызстане. - Бишкек: Илим, 2001. - С. 125-129.
11. **Джусупова, К.А.** Сложные эфиры L – лейцина [Текст] / К.А. Джусупова, З.Б. Бакасова, // Проблемы и перспективы развития химии и химической технологии в Кыргызстане. – Бишкек: Илим, 2002. – С.77-79.
12. **Джусупова, К.А.** Сложные эфиры цистенина [Текст] / К.А. Джусупова //Вестник КГПУ им. Арабаева. - Бишкек, 2004. - С. 317-320.
13. **Джусупова, К.А.** Бактерицидное действие эфиров серосодержащих аминокислот [Текст] / К.А. Джусупова, А.З. Джуманазарова // Вторая межд. научно-практ. конф. «Проблемы устойчивого развития производства пищевых продуктов в Центральной Азии». - Душанбе. – 2013. – С. 129 -133.

14. **Джусупова, К.А.** Бактерицидное действие эфиров моноаминомонокарбоновых кислот [Текст] / К.А. Джусупова, А.З. Джуманазарова // Известия Ош ТУ. – 2013. - №2. - С. 32-36.
15. **Джусупова, К.А**. Взаимодействие лейцина с ниловыми спиртами. [Текст] / К.А. Джусупова, А.З. Джуманазарова // Вестник ЖАГУ – 2013. - №1 (27) 2б. - С. 244 – 246.
16. **Джусупова, К.А**. Изучение свойств эфиров L-цистеина [Текст] / К.А. Джусупова, З.Б. Бакасова / Сб. науч. труд., посв. ИХ и ХТ НАН КР. - 1998. – С. 39.
17. **Джусупова, К.А.** Изучение физико-химических свойств эфиров лейцина [Текст] / К.А. Джусупова // Изв. ВУЗов. – 2010. - №3. – С. 82-84.
18. **Джусупова, К.А.** Синтез и изучение свойств эфиров L- цистеина. [Текст] / К.А. Джусупова., З.Б. Бакасова // Вест. КГПУ. - Сер.3, Химия, Биология. – Бишкек. - 2000. - С. 77-80.
19. **Джусупова, К.А.** Синтез гидрохлоридов эфиров моноаминомонокарбоновых кислот [Текст] / К.А. Джусупова // Сб. ТалГУ. - 2010. – С. 67-69.
20. **Джусупова, К.А.** Синтез хлоргидратов эфиров L-аланина [Текст] / К.А. Джусупова //Вест.Ош ГУ. - 2007.- С. 100
21. **Джусупова, К.А.** Синтез хлоргидратов эфиров пропилового и изобутилового эфира L-аланина [Текст] / К.А. Джусупова // Сб. науч. труд. ТалГУ. – Бишкек. -2008. – С. 19-23.
22. **Джусупова, К.А.** Синтез эфиров моноаминомонокарбоновых кислот в присутствии бромистого водорода [Текст] / К.А. Джусупова // Вест. ОшГУ. - 2009. - С. 15-17.
23. **Джусупова, К.А.** Синтез эфиров моноаминомонокарбоновых, моноаминодикарбоновых, серосодержащих аминокислот и изучение их свойств [Текст]: монография / К.А. Джусупова. – Бишкек, 2010. – 111 с.
24. **Джусупова, К.А.** Синтез эфиров моноаминомонокарбоновых кислот в присутствии хлористого водорода [Текст] / К.А. Джусупова // Вест. ОшГУ. – 2009. - С.13-15.
25. **Джусупова, К.А.** Биологическая активность серосодержащих аминокислот [Текст] / К.А. Джусупова // Сб. науч. труд. ТалГУ. - Бишкек, 2003 – С. 48-51.
26. **Патент № 238. Кыргызская Республика.** Диизогептилглутамат, проявляющий нейролептическую активность [Текст] / К.А. Джусупова, З.Б. Бакасова, Ч.К. Камчыбекова; Бишкек, опубл. 30.12.97.
27. **Патент № 1429 Кыргызская Республика.** Изопрпилметионинат, проявляющий антимикробную активность [Текст] / К.А. Джусупова К.А, З.Б. Бакасова, Ж.А. Жекшеналиева; Бишкек, опубл. 29.02.2012.
28. **Патент № 862 Кыргызская Республика.** Амилцистеинат, проявляющий антимикробную активность [Текст] / К.А. Джусупова, З.Б. Бакасова, Г.А. Джумалиева и др.; Бишкек, опубл. 26.02.06.
29. **Эрназаров, К.К.** Исследование корреляционных связей между физико-химическими параметрами сложных эфиров серосодержащих L-

аминокислот и топологических индексов [Текст] / К.К. Эрназаров, К.А. Джусупова, А.З. Джуманазарова // Изв. НАН КР. – 2013. - №3. – С.38-43.
30. **Джуманазарова, А.З.** Эфиры моноаминомонокарбоновых и серосодержащих аминокислот: синтез и прогнозирование спектра физиологических эффектов [Текст] / А.З. Джуманазарова, К.А. Джусупова, Б.С. Садыбакасов и др. // в мат. V Межд. сем. по новым материалам и технологиям для промышленности, охраны окружающей среды и здоровья человека (НМТ-2013).- Иссык-Куль.- 2013. – С.189-196.
31. **Джуманазарова, А.З.** Оценка реакционной способности сложных эфиров аминокислот с помощью дескрипторов [Текст] / А.З. Джуманазарова, К.К. Эрназаров, К.А. Джусупова //Вестник НАН Респ. Казахстан. – 2014. - № 1. – С. 47-53.
32. **Джусупова, К.А.** Корреляционные связи между физико-химическими параметрами сложных эфиров лейцина и топологических индексов [Текст] / К.А. Джусупова, А.З. Джуманазарова // Символ науки. – Уфа. - 2016. – Ч.2. - № 6. – С.15-18.
33. **Джусупова, К.А.** Синтез и изучение реакции эфиров цистеина и их свойств [Текст] / К.А. Джусупова, А.З Джуманазарова // Символ науки. - Уфа, 2016. -Часть 2. - № 6. - С. 12-15.
34. **Джусупова, К. А.** Синтез и механизм реакции этерификации лейцина в присутствии хлористого и бромистого водорода [Текст] / К.А. Джусупова, А.З. Джуманазарова // Инновации в науке. – Новосибирск. - 2016. -№6 (55). – С.150 -155.
35. **Джусупова, К. А.** Синтез эфиров метионина и цистеина в присутствии хлористого тионила [Текст] / К.А. Джусупова// Приволжский научный вестник. – Ижевск. – 2016. - № 8 (60). - С. 32-34.
36. **Джусупова, К.А.** Бактерицидное действие эфиров метионина [Текст] / К.А. Джусупова // Приволжский научный вестник. – Ижевск. – 2016.- № 8 (60). – С.109-111.
37. **Джусупова, К.А.** Бактериоцидное действие эфиров аланина [Текст] / К.А. Джусупова // Сб. Теоретические и практические проблемы развития современной науки. - «НИЦ Апробация». - Сб. мат. XI Междун. науч. практ. конф. - Махачкала. – 2016. – С.15-17.
38. **Джусупова, К.А.** Синтез и биологическая активность эфиров [Текст] / К.А. Джусупова. - Сб. XI Международная науч. практич. конфер. - Махачкала. – 2016. – С. 12-15.
39. **Джусупова, К. А.** Синтез эфиров метионина из галогеноводородных солей аминокислот [Текст] / К.А. Джусупова // Изв. ВУЗов Кыргызстана. - Бишкек. – 2016. - № 11. - С. 38-39.
40. **Джуманазарова, А.З.** Характеристика нейрофизиологической активности диэфиров L- глутаминовой кислоты с помощью дескрипторов [Текст] / А.З Джуманазарова, К.А. Джусупова, А.К. Матаипова // Мат. Межд. научно-практ. конф. Аманжоловские чтения-2016. Проблемы и перспективы

современной казахстанской науки. - Усть-Каменогорск. – 2016. – С. 181-186.
41. **Джусупова, К. А.** Переэтерификации эфиров монокарбоновых аминокислот и их свойств [Текст] / К.А. Джусупова // Изв. ВУЗов Кыргызстана. – Бишкек. – 2017. - №4. – С. 13-15.

**Джусупова Кулмайрам Алтымышбаевнанын**
**«Монокарбон, күкүрт кармаган аминокислоталарынын эфирлерин синтездөө жана алардын касиеттери» темадагы 02.00.03. – органикалык химия адистиги боюнча химия илиминин доктору даражасын алуу үчүн диссертациялык ишинин**

## КОРУТУНДУСУ

**Негизги сөздөр:** аланин, лейцин, цистеин, метионин, катализатор, абсолюттук спирт, переэтерификация, кагаз хроматографиясы, бактерициддик, нейрофизиологиялык активдүүлүк.

**Изилдөөнүн объектиси:** Изилдөөнүн объектиси болуп монокарбон жана күкүрт кармаган аминокислоталардын эфирлерин алуу жана анын физико-химиялык, биологиялык касиеттерин аныктоо.

**Максаты:** биологиялык жактан активдүү уулуулугу аз монокарбон жана күкүрт кармаган аминокислоталардын эфирлерин жана анын туздарын алуунун ынгайлуу жолдорун иштеп чыгуу жана аларды медицинада, мал чарбасында жана башка тармактарда колдонуу.

**Изилдоонун ыкмалары:** физико-химиялык, хроматографиялык, пикнометриялык, ИК-спектроскопиялык, рентгенофазалык, квантово-химиялык.

**Аппаратура:** сахариметр, UR-20 спектрометри, ДРОН-2 дифрактометри, электрондук микроскоп, рефрактометр МИН-8, «Boetuis» микро ысытуучу столчо.

**Изилдөөнүн жыйынтыктары:** Биринчи жолу 41 жайы монокарбон жана кукурт кармаган аминокислоталардын эфирлери жана алардын туздары алынып, алардын физико-химиялык касиеттери аныкталган. Жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн негизинде эфирлерди синтездөөнүн ыкмалары иштелип чыккан.

**Колдонуу областы:** медицина, ветеринария жана башка өндүрүштөр.

## Резюме

**диссертации Джусуповой Кулмайрам Алтымышбаевны на тему: «Синтез и свойства эфиров монокарбоновых, серосодержащих аминокислот» на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02. 00. 03 – органическая химия**

**Ключевые слова:** аланин, лейцин, цистеин, метионин, катализатор, абсолютный спирт, переэтерификация, бумажная хроматография, антимикробная, нейрофизиологическая, бактерицидная активность.

**Объект исследования:** Синтез и изучение физико-химических, биологических свойств сложных эфиров монокарбоновых, серосодержащих аминокислот и их солей.

**Цель работы:** разработка и усовершенствование способов синтеза сложных эфиров монокарбоновых и серосодержащих аминокислот и их солей, обладающих полезными биологическими свойствами, малой токсичностью, пригодных для использования в медицине, ветеринарии и других областях народного хозяйства.

**Методы исследования:** физико-химические, хроматографический, пикнометрический, ИК-спектроскопия, рентгенофазовый, квантово-химический.

**Аппаратура:** поляриметр «СУ-2», пикнометр, спектрометр UR-20, электронный микроскоп, рефрактометр МИН-8, микронагревательный столик «Boetuis».

**Результаты исследования:** Впервые синтезирован 41 новый эфир серосодержащих, монокарбоновых аминокислот и их солей, изучены их физико-химические свойства. Разработан новый способ получения эфиров аминокислот. Предложены новые малотоксичные препараты, обладающие биологической активностью для использования в медицине, ветеринарии и др. областях.

**Область применения:** медицина, ветеринария и другие области народного хозяйства.

**Summary**

**of the dissertation work of Dzhusupova Kulmayram Altymyshbayevna on a subject: "Synthesis of air the monokarbon, sulfur-containing amino acids", the academic degree of the Doctor of Chemistry presented on competition in the specialty 02.00.03 – organic chemistry**

**Keywords:** alanin, leucine, cysteine, methionine, catalyst, absolute alcohol, pereeterifikation, paper chromatography, antimicrobic, neurophysiological, bactericidal.

**Object of research:** Synthesis and studying of physical and chemical, biological properties

**The purpose of the work:** development and improvement of methods for the synthesis of esters of monocarboxylic and sulfur-containing acids and their salts, which have useful biological properties, low toxicity, suitable for use in medicine, veterinary medicine and other areas of the national economy.

**Research methods:** chemical, chromatographic, pycnometric, UR spectroscopy, X-ray phase, quantum chemistry.

**The equipment:** a "SU-2" polarimeter, a pycnometer, a UR-20 spectrometer, an electron microscope, a refractometer MIN-8, a micro-heating table "Boetuis".

**Results of the research**: 41 new esters of sulfur-containing, monocarboxylic acids and their salts were synthesized for the first time and their physico-chemical properties were studied. A new method for producing amino acid esters has been developed. New low-toxic preparations with biological activity for use in medicine, veterinary medicine and other fields are proposed.

**Scope:** medicine, veterinary medicine and other areas of the national economy, medicine, veterinary.