

АННОТАЦИЯ

6D060600 – Химия мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға арналған диссертация

Аманжан Әсел

Гармин алкалоиды негізінде жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды синтездеу

Жұмыстың жалпы сипаттамасы. Диссертациялық жұмыс гармин алкалоиды негізінде жаңа қосылыстарды синтездеуге, синтездің оңтайлы әдістерін жасауға, гарминнің жаңа туындыларының құрылысын зерттеуге және оның негізінде дәрілік мақсаттағы жаңа биологиялық белсенді қосылыстар алуға арналған.

Жұмыстың өзектілігі. β -Карболин алкалоидтары ісікке қарсы, күйзеліске қарсы, нейротропты, анальгетикалық, бактерияға қарсы, гепатопротекторлық және инсектицидтік белсенділікке ие, бұл оларды бірегей дәрілік препараттарды жасаудың перспективті көзі ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Peganum harmala L. (кәдімгі адыраспан) өсімдігінің жерасты бөлігінде кездесетін гармин β -карболин алкалоиды бағытталған химиялық түрлендіру үшін қол жетімді әрі перспективті бастапқы қосылыс болып табылады.

Зерттеу мақсаты: *Peganum harmala* L. өсімдігінен гармин алкалоидын бөліп алудың ұтымды тәсілін жасау, С-6 және С-8 көміртек атомдары бойынша алкинил, ароматты және гетероциклді орынбасушыларды енгізудің тиімді әдістерін жасау, синтезделген қосылыстар құрылымының олардың биологиялық белсенділігімен өзара байланысын анықтау.

Зерттеу міндеттері:

1. *Peganum harmala* L. өсімдігінен гармин алкалоидын бөліп алудың тиімді тәсілін жасау;
2. 8-ацетилгарминді синтездеу және оның ароматты альдегидтермен конденсациялану жағдайларын және түзілетін халкондардың гидразин гидратымен циклизациясын зерттеу;
3. 8-ацетилгарминнің гидразингидратпен реакциясының стереоселективтілігін зерттеу. (Z)-гидразон 8-ацетилгармин алу және оның арилальдегидтермен конденсациясы жағдайларын зерттеу;
4. 8-ацетилгарминді бромдау; 6-бром-8-ацетилгарминнің арилбор қышқылдарымен Сузуки-Мияура реакциясының жағдайларын зерттеу;
5. Гармин мен 8-ацетилгарминнің йодтау жағдайларын зерттеу;
6. 8-иодгармин мен 6-иод-8-ацетилгарминнің TMS-ацетилмен толуолда кросс-үйлесуі (Соногашира реакциясы);
7. 1,2,3-триазол (CuAAC) түзетін гармин құрылымына енгізілген (алкил)азид пен терминалды алкин арасындағы [3+2] циклдік қосылыс;
8. Синтезделген жаңа қосылыстар үлгілерінің молекулалық докингі және биоскринингі;
9. Гармин негізінде синтезделген қосылыстар қатарындағы «құрылым-белсенділік» байланысын талдау. Дәрілік субстанцияларды жасау үшін алкалоидты қосылыстардың перспективті үлгілерін айқындау.

Зерттеу әдістері: Жұмыс барысында органикалық синтездің заманауи әдістері қолданылды, оның ішінде 1,3-диполярлы циклқосылу және кросс-үйлесім реакциялары. Қосылыстарды бөліп алу және тазарту үшін экстракция, тұндыру, хроматография және кристаллизация әдістері қолданылды. Зерттеуде химиялық заттардың құрылымы мен тазалығын бағалау үшін өзекті физика-химиялық әдістер қолданылды: инфрақызыл (ИК) және ультракүлгін (УК) спектрофотометрия, ядролық магниттік резонанс (ЯМР) спектроскопиясы, масс-спектрометрия (МС), жоғары тиімді сұйықтық хроматография (ЖТСХ), рентгенқұрылымдық талдау (РҚТ), элементтік талдау, оптикалық айналу және балку температурасын анықтау, сондай-ақ реакциялық қабілеттің кванттық-химиялық есептеулері. «Құрылым-белсенділік» байланысын талдау үшін синтезделген гармин туындыларының қатарында молекулалық докингі және синтезделген жаңа қосылыстар үлгілерінің биоскринингі жүргізілді.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:

1. *Peganum harmala* L. өсімдігінің тамырларынан алкалоидтар қосындысын және негізгі компонент — гарминді (ауада құрғатылған шикізаттағы мөлшерінің 97%-на дейінгі шығыммен) экстракциялаудың салыстырмалы жоғары тиімділігін перколяция әдісі қамтамасыз етеді. Экстракциялаудың оңтайлы режимі ретінде шикізатты 2–3 мм дейін ұнтақтау, гидромодулі 1:10 болатын екі мәрте экстракция жүргізу және температураны 65°C шамасында ұстап, үш сағат бойы экстракциялау анықталды.

2. Фридель-Крафтс әдісі бойынша гармин С-8 позициясына орынбасарларды іріктеп енгізу 8-ацетилгарминнің жаңа туындысын 61% өнімділікпен синтездеуге мүмкіндік береді. Гарминнің хлороформдағы дихлорметоксиметан және төртхлорлы қалайы қатысында 0°C-та формилденуі нәтижесінде 8-формилгарминді 64% өнімділікпен синтездеуге мүмкіндік береді.

3. 8-ацетилгарминнің ароматты альдегидтермен этанолда бөлме температурасында Кляйзен–Шмидт конденсациясы реакциясында 5 мл 25% сулы натрий гидроксиді ерітіндісін тиімді қолдану нәтижесінде сәйкес халкондар 90-95% шығыммен синтезделеді. β-карболинді халкондарын гидразингидрат пен сірке қышқылының әсерімен өңдеу құрамында 5-арил-1-ацетилпиразолин орынбасушысы бар С-8 позициясы бойынша гармин туындыларын 56-78% шығымдылығымен синтездеуге мүмкіндік береді.

4. Спирттік ортада 60°C температурада 8-ацетилгарминге гидразингидрат әсер еткенде Z-гидразон-8-ацетилгармин түзіледі, ал оның ароматты альдегидтермен конденсациясы нәтижесінде 56-82% шығыммен (Z,Z)-конфигурациясындағы 2,3-диазиндер алынады.

5. 8-ацетил-6-бромгарминнің 90% шығыммен селективті түзілуі 8-ацетилгарминнің екі эквивалентті мольдік қатынастағы N-бромсукцинимидпен хлорметилендегі әрекеттесуінде жүзеге асады.

6. 6-арил-8-ацетилгармин синтезі 6-бром-8-ацетилгарминнің арилбор қышқылдарымен кросс-үйлесу реакциясына негізделген. Бұл процесс Pd(PPh₃)₄ катализаторы, негіз ретінде Na₂CO₃ және қоспа ретінде Bu₄N⁺Br⁻ аммоний тұзы қатысында, судағы толуолда (1:5) қайнату арқылы жүзеге асады.

Диссертациялық жұмыстың негізгі нәтижелері: *Peganum harmala* L. өсімдігінен гармин алкалоидын перколяция әдісімен бөліп алудың тиімді әдісі жасалды; β-карболин алкалоидының 8-формил- және 8-ацетилгармин туындыларын синтездеудің тиімді әдістері ұсынылды; 8-ацетилгарминнің

ароматты альдегидтермен конденсациясы арқылы тиісті халкондар синтезделді, олардың реакциясы сірке қышқылындағы гидразин гидратымен алынған 3-орынбасылған 1-ацетилпиразолиндер; гармин негізінде (Z)-гидразон-8-ацетилгарминді синтездеудің тиімді әдісі ұсынылды және оның альдегидтермен әрекеттесу шарттары зерттелді; палладиймен катализденген кросс-үйлесу реакциясы үшін гарминді селективті галогендеу шарттары ұсынылды; мыс(I) қосылыстарымен катализделген азид-алкинді циклге қосу (CuAAC) арқылы click chemistry шарттары зерттелді.

Жалпы, жүргізілген эксперименттердің нәтижелері бойынша 35 жаңа алкалоидты қосылыстар синтезделді. Синтезделген қосылыстар үлгілерін молекулярлық докинг және биоскрининг нәтижелері бойынша жаңа дәрілік субстанциялардың перспективті көздері анықталды.

Жұмыстың ғылыми жаңашылдығы:

1. Гарминнің С-8 атомына орынбасарларды селективті енгізудің тиімді әдістері әзірленді.

– Гарминнің хлороформдағы дихлорметоксиметан және төртхлорлы қалайы қатысында формилденуі нәтижесінде 8-формилгармин түзілетіні көрсетілді.

– Гарминді төмен температурада төртхлорлы қалайы қатысында хлорметиллендегі ацетилхлоридпен ацетилдеу нәтижесінде 8-ацетилгармин біртекті түзіледі.

– 8-ацетилгарминнің гидразинолизі арқылы (Z)-гидразон-8-ацетилгарминнің түзілу шарттары ұсынылды, ал оның ароматты альдегидтермен конденсациясы нәтижесінде (Z,Z)-конфигурациясындағы 8-[1-(арилиденгидразоно)этил] туындылары синтезделді.

– Гарминнің С-8 жағдайында (5-арил-1-ацетил-4,5-дигидропиразол-3-ил) орынбасары бар туындыларын синтездеуге арналған тиімді тәсілдер әзірленді. Бұл тәсіл 8-ацетилгарминнің ароматты альдегидтермен конденсациясы және түзілген β -карболинді халкондардың гидразингидратпен әрекеттесу реттілігін қамтиды.

2. 6-бром-8-ацетилгарминнің түзілуімен жүретін 8-ацетилгарминнің селективті бромдану шарттары ұсынылды. 6-бром-8-ацетилгарминнің арилбор қышқылдарымен кросс-үйлесу реакциясы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ катализаторы, негіз ретінде Na_2CO_3 және аммоний тұзы $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ (1 экв.) қатысында судағы толуолда (1:5) қайнату арқылы жеңіл жүреді. Аммоний тұзының қосылуы кросс-үйлесу реакциясын бастайды.

3. Трифторсірке қышқылы мен хлорметилленнің 1:4 қатынасындағы ортада N-иодсукцинимид арқылы йодтау реакциясына негізделген 6-иод-8-ацетилгармин мен 8-иодгарминді препаративті синтездеу әдістері ұсынылды. Толуолда 6-иод-8-ацетилгарминнің (триметилсилил)ацетилленмен Соногашира реакциясы және кейінгі десилилирлеу арқылы 6-этинил-8-ацетилгарминді синтездеу әдісі әзірленді. Өртүрлі табиғаттағы азидтермен CuAAC реакциясы негізінде 6-этинил-8-ацетилгарминнің қатысуымен β -карболин қаңқасының С-6 жағдайына 1,2,3-триазол гетероциклді орынбасарды селективті енгізу жүзеге асырылды.

Жаңа синтезделген қосылыстардың молекулалық құрылымы ИҚ-, УК-, ^1H -, ^{13}C - (HSQC, HMBC, COSY, NOESY) ЯМР- және масс-спектроскопия, элементтік және рентгенқұрылымдық талдау әдістері арқылы анықталды.

Жүргізілген биоскрининг нәтижелері бойынша гарминнің С-6 және С-8 жағдайларында орынбасарлары бар жаңа туындылары 100 мкг/мл дозасында теңіз

шаяндарының (*Artemia salina* Leach) дернәсілдеріне қатысты уыттылығы жағынан 4-7 есе төмен екені анықталды.

– «Көтерілген айқыш лабиринт» және «Ашық алаң» тестілері бойынша нейротроптық белсенділікке жүргізілген зерттеулер нәтижесінде 8-ацетилгармин, гарминнің азометиндері, β -карболин-халкон гибриді және 8-ацетилгарминнің 6-(1-арилтриазол-4-ил) туындылары 10 мг/кг дозасында анксиолитикалық әсер көрсететіні анықталды.

– Антидепрессанттық әсерге жүргізілген зерттеулер нәтижесінде «Порсолт» тестінде гармин айқын антидепрессанттық белсенділік көрсетті және 10 мг/кг дозада енгізілген «Амитриптилин» препаратына қарағанда жоғары белсенділік танытты. 4-фторгидразонгармин мен 8-ацетилгарминнің 6-арилді туындыларының әсері референттік препарат — «Амитриптилинмен» салыстырмалы деңгейде болды.

– Синтезделген гармин туындыларына жүргізілген зерттеулер нәтижесінде «Сірке қышқылды тырысулар» тестінде (Z)-гидразон-8-ацетилгармин және 8-ацетилгарминнің 6-(1-арилтриазол-4-ил) туындылары үшін анальгетикалық белсенділік анықталды, ол «Диклофенак натрий» препаратының әсеріне ұқсас болды.

Жалпы фармакологиялық қасиеттері бойынша ең перспективті қосылыстар ретінде 8-ацетилгармин, Z-гидразон-8-ацетилгармин, β -карболин-халкон гибриді және 8-ацетилгарминнің 6-(1-арилтриазол-4-ил) туындылары танылып, олар көпбағытты әсері бар жаңа дәрілік заттардың прототиптері ретінде қарастырылуы мүмкін.

Зерттеу нәтижелерінің маңыздылығы әртүрлі құрылымдық құрылымы бар 8-орынбасқан туындылардың пайда болуына әкелетін гармин алкалоидының синтетикалық трансформацияларының заңдылықтары мен ерекшеліктерін анықтау болып табылады. Жұмыста гарминнің С-6 және С-8 позицияларындағы химиялық түрлендіру үшін жаңа тәсілдер ұсынылған. Палладий қосылыстары негізінде кросс-үйлесуді қолдана отырып, жұмыста алынған эксперименттік деректер полифункционалды қосылыстарда реакция жүруінің ерекшеліктері туралы мәліметтерді толықтырады. Жүргізілген түрлендірулер ароматты сақина бойынша гармин молекуласын түрлендірудің жаңа мүмкіндіктерін ашады және қол жетімді гармин β -карболин алкалоидының химиялық қасиеттері туралы теориялық түсініктерді кеңейтеді.

Гармин туындыларының цитоуыттылығын, анальгетикалық, нейротропты және күйзеліске қарсы белсенділігін алғашқы тестілеу нәтижелері бойынша одан әрі зерттеу үшін перспективті анальгетикалық агенттер мен антидепрессанттар анықталды.

Жұмыстың мемлекеттік ғылыми бағдарламалар жоспарымен байланысы. Диссертациялық жұмыс «Фитохимия» ҒӨО» АҚ-да №АР05135304 2018-2020 жылдарға арналған «Алкалоидты өсімдіктерді биологиялық белсенді заттардың перспективті көздері ретінде химиялық зерттеу» және №АР08052389 2020-2022 жылдарға арналған «Жаңа нейротропты препаратты әзірлеу: фармакологиялық және клиникалық зерттеулер» тақырыптары бойынша орындалды.

Автордың диссертациялық жұмысқа жеке үлесі ғылыми-техникалық және патенттік дереккөздерді талдаудан тұрады. Автор химиялық эксперименттерді жоспарлау мен жүргізуді, реакциялық қоспаларды хроматографиялық бөлу

жұмыстарын, жаңа жеке қосылыстарды бөліп алуды, сондай-ақ спектрлік деректерді пайдалана отырып заттардың құрылымын идентификациялауды дербес орындады, сондай-ақ алынған нәтижелерді ғылыми кеңесшілермен талқылады. Диссертациялық жұмыстың нәтижелері негізінде ізденуші ғылыми мақалалар мен баяндама тезистерін дайындады.

Докторанттың әрбір жарияланымды дайындауға қосқан үлесі әдеби және патенттік ізденіс жүргізу, ғылыми журналды таңдау, мақаланы дайындау және сипаттау, алынған нәтижелерді түсіндіру, журналдардың редакциясымен және рецензенттермен келесі ғылыми мақалалар бойынша хат алмасу болып табылады:

1. «Synthetic modifications of carboline alkaloid harmine: Synthesis of 8-substituted derivatives» <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02429-1> - C-8 көміртегі атомы бойынша гармин синтезі, физика-химиялық тұрақтылар деректері бойынша жаңа синтезделген қосылыстар молекулаларының құрылымын құру.

2. «Structure and stereochemistry of a hydrazone derivative of harmine» <https://doi.org/10.1134/S0022476621030161> – Z-гидразон-8-ацетилгарминнің синтезі, молекуланың құрылымын РҚА әдісімен анықтау үшін этанолмен кристалдандыру.

3. «Analgesic and antidepressant activity of 8-substituted harmine derivatives» <https://doi.org/10.1007/s10593-022-03092-9> - Гарминнің жаңа туындыларын синтездеу, молекулалардың құрылымын физика-химиялық әдістермен құру: ИҚ-, УК-, ^1H және ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементтік талдау, оптикалық айналу мен балқу температурасын анықтау.

4. «Synthesis of 6-aryl-substituted derivatives of 8-acetylharmine and evaluation of their cytotoxicity and antidepressant activity» <https://doi.org/10.1007/s10600-024-04530-0> - 8-Ацетилгарминнің 6-арилорынбасқан туындыларын Сузуки-Мияура кросс-үйлесу реакциясы арқылы 8-ацетилгармин моногалоген туындысын фенилбор қышқылының туындыларымен синтездеу. Гарминнің жаңа синтезделген туындыларын молекулалық құрылымын құру үшін ЯМР спектроскопиясының ^1H және ^{13}C сигналдарын талдау.

5. «Synthesis and structure of hydrazone derivatives of harmine» <https://doi.org/10.32014/2020.2518-1491.48> - Гарминнің жаңа туындыларын синтездеу және молекулалық құрылымын құру үшін ЯМР спектроскопиясының ^1H және ^{13}C сигналдарын талдау.

6. «Нейротропная активность растительных алкалоидов» <https://doi.org/10.26577/eb.2021.v88.i3.14> - Нейротропты белсенділікті зерттеу үшін гармин алкалоидын бөліп алу.

7. «Synthesis of new acetylharmine derivatives and their neurotropic activity» <https://doi.org/10.26577/IJBCh20251811> - // Гарминнің жаңа туындыларын синтездеу және молекулалық құрылымын құру үшін ЯМР спектроскопиясының ^1H және ^{13}C сигналдарын талдау, туындылардың нейротропты белсенділігін зерттеу.

Диссертацияның негізгі ережелері, тұжырымдары мен ғылыми нәтижелері халықаралық конференцияларда баяндалды және талқыланды:

1. Моделирование способа выделения гармина из сырья *Peganum harmala* L. – Барнаул, 2021. - *Peganum harmala* L. гармин алкалоидын бөліп алу әдісі оңтайландырылған (РФДИ базасында рефератталған журналдағы мақала).

2. Синтез новых соединений на основе гармина и их цитотоксичность. - Сыктывкар, 2024. – Цитоуыттылықты зерттеу үшін гарминнің жаңа туындылары синтезделді.

3. Синтез ацетиленовых производных гармина и триазолов на их основе. – Новосибирск, 2023. - Иод туындыларының триметилсилилацетиленмен кросс-уйлесу реакциясы жүргізіліп, кейіннен дистилденуі жүргізілді, 8-ацетилгармин 6-этилтуындысының азидтермен (CuAAC-реакция) шарттары зерттелді.

4. Синтез и структура нового 8-арилакрилоилпроизводного гармина. — Қарағанды, 2023. – Гарминнің жаңа 8-арилакрилоилтуындысын синтездеу және молекулалық құрылымын құру үшін ЯМР спектроскопиясының ^1H және ^{13}C сигналдарын талдау.

5. Новые биологически активные производные 8-ацетилгармина. – Шерегеш, Кемеров обл., 2022. – Гарминнің жаңа туындыларының синтезі, нейротропты белсенділікті анықтау.

6. Новые гетероциклические соединения на основе гармина. Строение и биологическая активность. – Пермь, 2022. – Гарминнің жаңа туындыларын синтездеу, микробқа қарсы белсенділікті анықтау.

7. 6,8-Дизамещенные производные гармина, обладающие нейротропной активностью. – Новосибирск, 2022. – Гарминнің 6,8-орынбасқан туындыларының синтезі, жаңа туындылар молекулаларының құрылымын құру.

8. New hydrazone derivatives of harmine. – Shanghai, 2019. – Гарминнің гидразон туындыларының синтезі.

Жұмысты апробациялау. Диссертацияның негізгі ережелері келесі жарияланымдарда көрсетілген: Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдарда 3 мақала; Web of Science және Scopus дерекқорларына кіретін шетелдік ғылыми басылымдарда 4 мақала; РФДИ қорына кіретін журналда 1 мақала; халықаралық конференция материалдарында 7 баяндаманың тезистері.

Диссертацияның негізгі ережелері, тұжырымдары мен ғылыми нәтижелері халықаралық конференцияларда баяндалды және талқыланды: «Өсімдік заттарының химиясы және технологиясы» XIII халықаралық ғылыми конференциясы (Сыктывкар, 2024 ж.), «Органикалық химияның заманауи мәселелері» халықаралық қатысуымен бүкілресейлік ғылыми конференциясы (Новосибирск, 2022 және 2023 жж.), «Теориялық және эксперименттік химия» VII халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы (Қарағанды, 2023 ж.), «Органикалық химияның өзекті мәселелері» бүкілресейлік жастар ғылыми мектебі-конференциясы (Шерегеш, Кемерово облысы, 2022 ж.), «Техникалық химия. Теориядан тәжірибеге дейін» халықаралық қатысуымен VII бүкілресейлік конференциясы (Пермь, 2022 ж.), «Табиғи қосылыстар химиясы, биологиясы және технологиясының өзекті мәселелері» XIII халықаралық конференциясы (Шанхай, Қытай, 2019 ж.).