

«6D060600 – Химия» мамандығы бойынша философия докторы (PhD)
Дәрежесін алу үшін дайындалған диссертациясының
АННОТАЦИЯСЫ

**О- және *n*-гидроксibenзой қышқыл гидразидтері негізінде жаңа
биологиялық белсенді заттардың бағытталған синтезі**

Диссертациялық жұмыс *o*- және *n*-гидроксibenзой қышқыл гидразидтері негізінде жаңа биологиялық белсенді заттарды синтездеуге және іздеуге арналған; гидразид туындыларының гетероциклдену реакциясы механизмдерінің заңдылықтарын белгілеу; «химиялық құрылым-биоактивтілік» байланысын анықтау үшін синтезделген қосылыстардың биоактивтілігін зерттеу. Синтезделген жаңа қосылыстардың құрылымы заманауи физико-химиялық әдістермен - ИҚ-, ЯМР ¹H- және ¹³C-спектроскопиямен, сонымен қатар COSY (¹H-¹H) және HMQC (¹H-¹³C) ЯМР екіөлшемді спектроскопиясының және заттардың кристалдық тор параметрлерін анықтай отырып, элементті және рентгенқұрылымды зерттеу мәліметтерімен зерттелген.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Қазіргі уақытта республикамыздың фармацевтика өнеркәсібі бактерияға қарсы және вирусқа қарсы қасиеттері бар биологиялық белсенді заттарды кең ауқымын табу және құру проблемасымен бетпе-бет келіп отыр. Бұл жағдайда шешуші рөл, медицинада мүмкін болатын практикалық қолданудың әр түрлі бағыттарының талаптарына сәйкес келетін белгілі бір қасиеттер жиынтығы бар функционалдандырылған органикалық заттар мен материалдарға келеді.

Медицинада гидразидтердің бактерияға қарсы дәрі ретінде кең танымал болғанына қарамастан, олардың жаңа биоактивті туындыларын іздеу жалғасуда. Бүгінгі күні *o*- және *n*-гидроксibenзой қышқыл гидразидтерінің көптеген туындылары патенттелген, дегенмен құрылымдық ерекшеліктері мен олардың антибактериалды және вирусқа қарсы қасиеттерінің спектрі оларды жаңа фармакологиялық белсенді қосылыстардың кластарын алу үшін құрылыс материалы ретінде пайдалануға мүмкіндік береді.

Бұл іздеу қажет, өйткені емдеу тиімділігін төмендететін негізгі себептердің бірі патогеннің алғашқы дәрілік төзімділігі және ұзақ мерзімді емдеу кезінде туындаған токсико-аллергиялық реакциялар және химиотерапия режимінің сақталуын шектеу болып табылады. Бактериялар мен вирустардың дәрілерге төзімділігі барлық қолданыстағы вирусқа қарсы және бактерияға қарсы препараттарға дамиды және бұл түрлердің табиғи бейімделуі қалыпты құбылыс болып келеді. Мұндай зерттеулер ДДСҰ-ның әр түрлі инфекцияларды бақылау бағдарламасының ажырамас бөлігі болып табылады. Бұл маңызды әлеуметтік мәселе тиімділігі және уыттылығы төмен жаңа дәрілердің арсеналын үнемі іздеуді және кеңейтуді қажет етеді.

Бұл мәселенің маңыздылығына байланысты синтез әдістерін дамытуға және жаңа физиологиялық белсенді дәрілік субстраттарды іздеуге ғылыми-эксперименттік талаптар да артып келеді.

Осыған байланысты, гидразин және гидроксibenзой қышқылдарының туындылары негізінде алынған және көптеген синтетикалық фармацевтикалық заттардың құрылымдық буыны болып табылатын жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды синтездеу әдістерін зерттеу маңызды практикалық және ғылыми қызығушылық тудырады.

Жоғарыда айтылғандардың барлығы *o*- және *n*-гидроксibenзой қышқыл гидразидтерінің биобелсенді туындыларын синтездеу, олардың құрылымын белгілеу, құрылымдық ерекшеліктері мен реакциялық қабілеттіліктерін зерттеу және биологиялық белсенділікті бағалау стратегияларын жасаудың өзектілігін анықтайды. Қазіргі уақытта гидразидтерді модификациялаудың кең мүмкіндіктері және сәйкесінше осы қызықты қосылыстар класына жаңа туындыларды қосу перспективасы әлі де бар.

Мәселенің өңделу дәрежесі. Гидразид туындылары әртүрлі органикалық химия мектептерінде зерттеледі және көптеген зерттеушілердің назарын вирусқа қарсы, бактерияға қарсы және туберкулезге қарсы жаңа препараттарды іздеуге көңілін аударуда. Гидразид және оның туындылары химиясының жетістіктері бірқатар монографияларда және рецензиялық мақалаларда жинақталған (А.П. Греков (1966), В.Е. Колла (1976), И.С. Бердинский (1976), Ю.П. Китаев (1977)), В.О. Козмина (1993), И.И.Семина (2002), А.К. Брель, С.В. Лисина (2007). Қазақстанда гидразидтер туындыларының синтезі мен қасиеттерін зерттеу саласындағы зерттеулер ҚР БҒМ-ң А.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдарының институтында (Қ.Д. Пралиев, Қ.Б. Ержановпен), Қазақстан Республикасының Органикалық синтез және көмір химиясы институтында (С.Д. Фазылов, О.А. Нұркеновпен) жүргізіледі. Гидразин класы - құрылымы әртүрлі және биоактивтілігі кең, ерекше фармакологиялық белсенді қосылыстар құрудың сарқылмас көзі. Фармацевтикалық химияның тағы да бір маңызды мәселелерінің бірі - суда еритін дәрі-дәрмектерді алу және табиғи крахмалдың олигомерлерімен организмнің асқазан-ішек жолында препараттың ұзаруын қамтамасыз ету. Бұл бағытта жоғары молекулалық кешендерді дайындау әдістерін жасау жоғарыда аталған мәселелерді шешуге ықпал етеді. Бұл бағыттағы зерттеулер Е.А. Букетов атындағы Қарағанды университетінде органикалық химия және полимерлер кафедрасында зертханасында ҚР ҰҒА корреспондент мүшесі Буркеев М.Ж. пен ҚР Ұлттық Ғылым академиясының академигі С.Д. Фазыловтың жетекшілігімен пайда болды. Суда еритін биоактивті заттардың жаңа нанокұрылымды супрамолекулалық кешендерін құру, олардың физико-химиялық қасиеттері мен «құрылым-биоактивтілік» байланысын зерттеу қазіргі кезде фармацевтикалық химияның жаңа ғылыми бағыты болып табылады.

Мемлекеттік ғылыми бағдарламалардың жұмыс жоспарымен байланысы. Бұл жұмыс 2015-2017 жылдар аралығында грант жобалары шеңберінде жүргізілетін зерттеулердің бір бөлігі болып табылады: «Медициналық әлеуетті биологиялық белсенді заттарды олардың негізінде іздеу мақсатында жаңа полифункционалды пиридин қосылыстарын синтездеудің ғылыми негіздері мен тиімді әдістерін әзірлеу» (Мемлекеттік тіркеу нөмірі AP05131054).

Диссертациялық зерттеудің мақсаты - *o*- және *n*-гидроксибензой қышқыл гидразидтерінің жаңа функционалды алмастырылған туындыларын синтездеудің оңтайлы жағдайларын жасау, олардың түзілу реакцияларының механизмдерін зерттеу, сонымен қатар олардың құрылымын жан-жақты зерттеу және синтезделген қосылыстарды бактерияға қарсы, антиоксидантты, микробқа қарсы және т.б. белсенділіктің түрлеріне арналған биологиялық сынақтар жүргізу.

Осы мақсат шеңберінде келесі міндеттер шешілді:

1. *O*- және *n*-гидроксибензой қышқыл гидразидтері негізінде жаңа гидразондарды, тиосемикарбазидтерді, S,N-гетероциклдарды және суда еритін циклодекстринді комплекстерді синтездеудің және алудың әдістерін іздеу мен оңтайлы жағдайларын әзірлеу, олардың түзілу реакция механизмдерін зерттеу, олардың құрылымын белгілеу.

2. Синтезделген қосылыстардың құрылымын ИҚ-, ^1H - және ^{13}C -ЯМР спектроскопия, элементтік анализ және рентгендік құрылымдық талдау, сонымен қатар COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) екіөлшемді ЯМР спектроскопия мәліметтері бойынша зерттеу. Циклодекстринді комплексті қосылыстарды ТГ/ДСК әдісі арқылы сипаттау.

3. *O*- және *n*-гидроксибензой қышқыл гидразидтерінің перспективті фармакологиялық белсенді туындыларын таңдап алу үшін PASS бағдарламасын қолдана отырып компьютерлік биологиялық барлау және оларды кеңейтілген биозерттеулерді жүргізу үшін әзірлеу.

4. «Құрылым-биоактивтілік» байланысының заңдылықтарын анықтау үшін синтезделген қосылыстарға биологиялық сынақтар жүргізу.

Зерттеу нысандары - *o*- және *n*-гидроксибензой қышқылдар гидразидтері, гидразондар, тиосемикарбазидтер, тиосемикарбазидтердің гетероциклизация өнімдері, циклодекстриндер.

Зерттеу пәні - *o*- және *n*-гидроксибензой қышқылдар гидразидтерінің жаңа туындыларын синтездеу және зерттеу әдістерін жасау, суда еритін олигомерлік кешендердің синтезі, сонымен қатар синтезделген қосылыстардың құрылымын анықтау болып табылады.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы мыналармен анықталады:

- алғаш рет *o*- және *n*-гидроксибензой қышқылдар гидразидтерінің сипатталмаған әр түрлі құрылымды гидразон, тиосемикарбазид, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,4-триазол-тионды туындылары синтезделді;

- табиғи циклодекстриндері бар *o*- және *n*-гидроксибензой қышқылдар гидразидтері мен гидразон туындыларының супрамолекулалық

қосынды кешендері синтезделді, олардың сипаттамалары ТГ/ДСК әдісімен анықталды;

- синтезделген қосылыстардың құрылымдары ИҚ-, ^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопиясымен, элементтік анализбен, сондай-ақ екі өлшемді COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) ЯМР спектроскопиясымен сипатталды;

- рентгендік құрылымдық талдаудың эксперименттік мәліметтерімен 3.34 молекуланың квантты-химиялық параметрлері салыстырылып есептелінді;

- синтезделген кристалды қосылыстардың 5-уінің кеңістіктік құрылымдары рентгендік құрылымдық анализмен расталды, жаңа қосылыстардың Cif-файлдары Кембридж кристаллографиялық мәліметтер орталығында сақталынды;

- синтезделген қосылыстарға бактерияға қарсы, антирадикальды және ингибиторлық белсенділікке арналған биологиялық скринингтік зерттеулер жүргізілді, синтезделген қосылыстардың арасында іс жүзінде пайдалы қасиеттері жоғары бірқатар заттар анықталды.

Тәжірибелік маңыздылығы. Диссертациялық зерттеудің нәтижесінде *o*- және *n*-гидроксibenзой қышқылдар гидразидтері негізінде 47 жаңа туынды синтезделді, оның ішінде 32 қосылыс биологиялық белсенділіктің әр түріне арналған скринингтік сынақтардан өтті. Синтезделген туындылардың ішінен антиоксидантты белсенділігі жоғары 4 қосылыс табылды, оның 3-і патенттелді: 2018 жылдың 14 мамырынынан №32855 өнертабысқа 1 патент; 19.02.2020 жылдың № 4696 пайдалы модельге 1 патент. Үш қосылыс антимиқробтық белсенділіктің орташа деңгейіне ие (қосымша А); тағы 3 қосылыс әлсіз антирадикалық әсер көрсетті (Б қосымшасы); 4 қосылыс нейтрофилді эластазаның белсенділігін тежейді (В қосымшасы).

Автордың жеке үлесі әдеби деректерді талдаудан және қорытудан, *o*- және *n*-гидроксibenзой қышқыл гидразидтерінің жаңа туындыларын синтездеу бойынша эксперименттік зерттеулер жүргізуден, алынған нәтижелерді түсіндіру мен қорытындылаудан және биоскринингке заттарды дайындап әзірлеуден тұрады.

Зерттеудің әдістемелік базасы. Диссертациялық жұмыста қазіргі заманғы физика-химиялық әдістер қолданылды, мысалы ИҚ-, ^1H және ^{13}C ЯМР және COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) екі өлшемді ЯМР спектроскопиясының мәліметтері, ДГ/ДСК, элементті және рентгендік құрылымдық талдау, кванттық-химиялық есептеулер, молекулалық қондыру, сонымен қатар ПАСС биологиялық белсенділігін болжау және жаңа синтезделген қосылыстарды тәжірибелік биоскринингтеу әдістері.

Қорғауға ұсынылатын негізгі бағыттар:

- *o*- және *n*-гидроксibenзой қышқыл гидразидтерінің жаңа гидразонды, тиосемикарбазидті, 1,3,4-тиадиазол және 1,2,4-триазол-5-тионды туындылары алғаш рет синтезделінді;

- *o*- және *n*-гидроксibenзой қышқыл гидразиттерінің тиосемикарбазидтерінің гетероциклдену механизмдері мен реакциялық қабілеттіліктің белгіленген заңдылықтары, сонымен қатар олардың 1,2,4-

триазол-3-тион мен 1,3,4-тиадиазолды циклді туындылардың құрылымдық ерекшеліктері;

- құрамында гликозилы бар тиосемикарбазидті туындыларының бағытталған синтезінің нәтижелері;

- гидразид туындыларының олигомерлік β-циклодекстринді қосу кешендерін синтездеу шарттары;

- бірқатар синтезделген қосылыстардың антирадикальды (антиоксидантты), вирусқа қарсы және т.б. белсенділіктерінің нәтижелері.

Нәтижелер мен тұжырымдардың сенімділігі мен негізділігі қазіргі кездегі физика-химиялық зерттеу әдістерін кешенді қолданумен байланысты, мысалы, элементті талдау, ИҚ-, COSY, HMQC бір өлшемді және екі өлшемді ЯМР¹H спектроскопиясы, синтезделген қосылыстардың құрылымын, даралығын және конформациялық ерекшеліктерін анықтауда қолданылған рентгендік құрылымдық талдау. Биоскрининг кезінде анықталған биоактивті заттардың практикалық пайдалы қасиеттері ғылыми нәтижелердің маңыздылығын растайды.

Жұмыстың апробациясы. Диссертациялық жұмыстың нәтижелері «Төртінші өнеркәсіптік революция жағдайындағы ғылым, білім және өндіріс» халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияларында (Қарағанды, 2018); мамандандырылған полимерлер бойынша VIII Халықаралық симпозиум материалдарында баяндалды (Қарағанды, 2019).

Жарияланымдар. Диссертация тақырыбы бойынша 12 жұмыс жарық көрді, оның ішінде: Республикалық басылымдарда 5 мақала (ҚР ҰҒА Известиясы, ҚарМУ Хабаршысы және ҚР ҰҒА Хабаршысы). Web of Science мәліметтер базасына енгізілген халықаралық ғылыми журналдағы 2 мақала (Russian Journal of General Chemistry, Russian Journal of Bioorganic Chemistry), сонымен қатар халықаралық ғылыми конференциялардағы 2 баяндаманың тезистері. Бір мақала еуропалық журналда - East European Scientific Journal-да жарияланған. Қазақстан Республикасының № 32855 «Айқын антиоксидантты белсенділігі бар N-фенил-2-(2-гидроксибензоил)гидразинкарботиоамид» атты өнертабысына 1 патент және № 4696 «Антиоксиданттық белсенділігі жоғары 2- және 4-гидроксибензойқышқыл гидразидтерінің этилтиосеми-карбазидті туындылары (нұсқалар)» атты пайдалы модельге 1 патент алынды (Г қосымшасы).

Диссертация құрылымы кіріспеден, негізгі бөлігі - эксперименттік мәліметтерден, эксперименттік зерттеулер мен талқылау нәтижелерінен, қорытындыдан, пайдаланылған дерек көздерінің тізімінен, қосымшадан тұрады. Диссертациялық жұмыстың көлемі 108 беттен, 20 кестеден және 41 суреттен тұрады. Пайдаланылған көздер саны - 203. Жаңа қосылыстардың биотестілеу актілері 3 қосымшада келтірілген.

Алғыс

Шын жүректен ризашылығымды білдіремін:

1. Ғылыми көмек пен баға жетпес тәжірибе үшін ғылыми кеңесшілерге: ҚР ҰҒА корреспондент мүшесі, х.ғ.д., профессор М.Ж. Буркеевке, ҚР ҰҒА академигі, х.ғ.д., профессор Фазыловқа С.Д.

2. Құнды кеңес пен көмек үшін Биологиялық белсенді заттарды синтездеу зертханасының меңгерушісі, х.ғ.д., профессор Нуркенов О.А. және қызметкерлерге.

3. Рентген-дифракциялық анализ жүргізуге, бір өлшемді және екі өлшемді ЯМР¹H спектрлерін түсіруге және оларды талдауға көмек көрсеткені үшін профессор Давид Хавличекке алғысым шексіз.