

АҢДАТПА

философия докторы (PhD) академиялық дәрежесін алу үшін
"6D072100 - Органикалық заттардың химиялық технологиясы" мамандығы
бойынша жазылған диссертациялық жұмысқа

ДАУЛЕТБАҚОВ АНУАР АМЕТҰЛЫ

Фармакологиялық белсенді заттардың иондық туындыларының синтезі, экоуыттылығы мен өсу-ынталандыру қабілетін зерттеу

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Химиялық өнім өндірісінің тұрақты өсуін назарға ала отырып, "жасыл химияға" жатқызуға болатын жаңа және экологиялық қауіпсіз процестерді әзірлеу өзекті проблема болып табылады. Белгілі фармацевтикалық препараттар (active pharmaceutical ingredients, API) негізінде жаңа заттар алу жұқа органикалық синтездің маңызды міндеті болып табылады. Осындай туындылардың ішінде иондық қосылыстар мен иондық сұйықтықтар ерекше назар аударады, өйткені олар көбінесе биожетімділікке ие және ұзақ әсер етеді. Мысал ретінде Алабама университетінің профессоры Роджерс тобында жасалған әйгілі лидокаин фармацевтикалық препаратының жаңа түрі, докузат лидокаин ол оңай сіңеді және ұзаққа созылатын әсерге ие.

Бұл жұмыста синтездің әртүрлі әдістері, физика-химиялық қасиеттері, кең спектрлі биологиялық белсенділігі, сондай-ақ тримекаин мен дифенгидраминге негізделген иондық қосылыстарды практикалық қолдану қарастырылған.

Зерттеу мақсаты. Классикалық және балама әдістерді қолдана отырып, тримекаин және дифенгидрамин негіздері негізінде белгілі және жаңа иондық қосылыстардың синтезі, олардың құрылымын, экоуыттылығы және өсу белсенділігін зерттеу.

Зерттеу міндеттері:

1. Классикалық жағдайларда тримекаин және дифенгидрамин негізіндегі иондық қосылыстар синтезі;
2. Микротолқынды және ультрадыбыстық активтендіруді қолдана отырып, тримекаин және дифенгидрамин негізіндегі иондық қосылыстар синтезі;
3. Тримекаин және дифенгидрамин негізіндегі фармакологиялық белсенді заттардың иондық туындыларының экоуыттылығын зерттеу;
4. Тримекаин және дифенгидрамин негізіндегі иондық туындыларының өсу-ынталандыру белсенділігін зерттеу.

Жұмыстың практикалық маңыздылығы - тримекаин мен дифенгидраминнің әртүрлі функционалды туындылары, оларды синтездеу әдістері, құрылымы мен қасиеттері туралы ғылыми идеяларды дамыту және кеңейту, оларды осы класстағы жаңа қосылыстарды мақсатты синтездеуде қолдануға болады. Осы жұмыс аясында өсуді ынталандыратын белсенділігі бар заттар табылды.

Зерттеу нысандары: тримекаин, дифенгидрамин, *A.fischeri* бактериялары және құмай тұқымдары.

Зерттеу пәні: тримекаин және дифенгидрамин негізіндегі иондық қосылыстардың синтезі, олардың экоуыттылығын және құмай тұқымына өсу-ынталандыру белсенділігін зерттеу.

Ғылыми жаңалығы:

1. Алғаш рет тримекаин мен дифенгидрамин негізіндегі жаңа иондық қосылыстар классикалық жағдайда және микротолқынды және ультрадыбыстық активтендіруді қолдана отырып синтезделді.

2. Бұрын белгілі болған тримекаин мен дифенгидрамин туындылары үшін өнімнің жоғары шығуын қамтамасыз ететін жағдайлар таңдалды.

3. Микротолқынды және ультрадыбыстық белсендіруді қолдана отырып және классикалық жағдайларда осы заттардың синтезі мен шығарылу шарттары оңтайландырылды, тримекаин-метилйодид алудың технологиялық схемасы ұсынылды.

4. Алғаш рет құмай тұқымына қатысты тримекаин мен дифенгидраминнің иондық туындыларының өсу-ынталандыру белсенділігі зерттелді.

5. Тримекаин мен дифенгидраминнің иондық туындыларының экоуыттылығы мен өткір уыттылығы зерттелді.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:

1. Тримекаин және дифенгидрамин негізіндегі жаңа иондық қосылыстар органикалық галоген қосылыстармен (CH_2ICN , $\text{C}_3\text{H}_5\text{I}$, $\text{C}_3\text{H}_3\text{Br}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{IO}$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{IO}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_2\text{H}_4\text{I}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_3\text{H}_6\text{I}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{I}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{I}(\text{iso})$, $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{I}$) синтезделді. Барлық синтездерде ультрадыбыстық және микротолқынды әдістер классикалық әдіске қарағанда жоғары тиімділікті көрсетті.

2. 2,4,6-триметиланилид N-метил-N,N-диэтиламиноацетат қышқылын кең спектрлі әсер етудің әлеуетті биологиялық белсенді препараты ретінде алудың технологиялық схемасы әзірленді.

3. Тримекаин мен дифенгидраминнің иондық туындылары бақылау (су) және тримекаин мен дифенгидрамин гидрохлоридімен салыстырғанда құмай тұқымдарының өсуін ынталандыру белсенділігі жоғары болды.

4. *A. fischeri* бактериясына қатысты тримекаин қосылыстарының уыттылығы алкил тізбегінің ұзындығы мен мөлшеріне байланысты, дифенгидрамин жағдайында аминде қосымша алкил тізбегінің болуы уыттылықты арттырады және олардың әрқайсысы дифенгидрамин HCl қарағанда шамамен бес есе улы.

Диссертациялық зерттеу нәтижелері бойынша келесі тұжырымдар жасалды:

1. Тримекаин және дифенгидрамин негізіндегі жаңа иондық қосылыстар CH_2ICN , $\text{C}_3\text{H}_5\text{I}$, $\text{C}_3\text{H}_3\text{Br}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{IO}$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{IO}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_2\text{H}_4\text{I}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_3\text{H}_6\text{I}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{I}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{I}(\text{iso})$, $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{I}$ синтезделді. Бұрыннан белгілі иондық қосылыстар үшін CH_3I , $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{I}$, өнімдердің жоғары шығуын қамтамасыз ететін шарттар (ультрадыбыстық, микротолқынды активтендіру) таңдалды;

2. Микротолқынды және ультрадыбыстық активтендіруді қолдана отырып және классикалық жағдайларда (термиялық активтендіру) осы заттардың

синтезі мен шығарылу шарттары оңтайландырылған. Сонымен, CH_2ICN тримекаині үшін синтез классикалық жағдайларда (90 мин) және микротолқынды (3 мин) және ультрадыбыстық (30 мин) активтендіруде жүргізілді. Өнімнің шығымы 81% классикалық жағдайда, микротолқынды активтендіруде 92% және ультрадыбыстық активтендіруде 73% құрады;

3. AspenHysys бағдарламасын пайдалана отырып, кең спектрлі әсер ететін әлеуетті биологиялық белсенді препарат ретінде 2,4,6-триметиланилид-N-метил-N,N-диэтиламиноацетат қышқылын алудың технологиялық схемасы әзірленді. Процестің материалдық балансы мен жылу балансы есептелді;

4. Тримекаин мен дифенгидраминнің иондық туындыларының өсу-ынталандыру белсенділігі зерттелді. Тримекаин CH_2ICN ерітіндісін Киз-9 (2015) және АС-76 (2015) сорттарына қолданған жағдайда тұқымның өнгіштігі 85% және 70% құрады, ал бақылау нұсқасында бұл көрсеткіш сәйкесінше 55 және 15% құрады;

5. Тримекаин мен дифенгидраминнің иондық туындыларының экоуыттылығы мен өткір уыттылығы зерттелді. Дифенгидрамин жағдайында аминде қосымша алкил тізбегінің болуы уыттылықты арттырады (дифенгидрамин CH_3I ($\text{EC}_{50} = 73$ мг / л) және дифенгидрамин $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ ($\text{EC}_{50} = 47$ мг/л)) және олардың әрқайсысы дифенгидрамин HCl ($\text{EC}_{50} = 342$ мг/л) қарағанда шамамен бес есе улы. Дифенгидраминнің ICH_2CN иондық қосылысы дифенгидрамин гидрохлоридіне қарағанда аз уытты, ал дифенгидраминнің $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{I}$ иондық қосылысы дифенгидрамин гидрохлоридіне қарағанда улы болып шықты. Дифенгидрамин туындыларының ішіндегі ең улы болып дифенгидраминнің $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ иондық қосылысы анықталды. Сонымен, дифенгидраминнің $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ иондық қосылысы сәйкесінше 2,15 және 3,49 есе лидокаин мен тримекаинге қарағанда уытты екені анықталды. Алынған нәтижелерді әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, ЖШС "Биобақылау, сертификаттау және клиника алдындағы сынақтар орталық зертханасы", ЖШС "Қазақ өсімдіктерді қорғау және бақылау ҒЗИ" қолдануға болады.

Диссертанттың жеке үлесі. Диссертацияда баяндалған нәтижелерді автордың өзі эксперименттік-зерттеу жұмысына және талқылауларға тікелей қатысуымен алды.

Жұмыстың және жариялымдардың апробациясы. Орындалған жұмыстың нәтижелері 9 ғылыми жұмыста жарық көрген, оның ішінде:

- Clarivate Analytics компаниясының Web of Science ақпараттық базасының деректері бойынша импакт-факторы бар немесе Elsevier компаниясының Scopus дерекқорына кіретін Халықаралық ғылыми басылымдарда 3 мақала жарияланды;

- импакт-факторсыз журналдарда 3 мақала жарияланды;

- халықаралық, ғылыми симпозиумдар мен конференцияларда 3 ғылыми тезистер жарияланды.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі. Диссертация кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, эксперименттік бөлімнен, нәтижелер мен талқылаулардан, қорытындыдан және пайдаланылған дереккөздердің

тізімінен тұрады. Жұмыста 40 сурет, 19 кесте және 209 пайдаланылған дереккөздер тізімі бар. Беттердің жалпы саны - 108.