

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание академической степени доктора философии (PhD)
по специальности «6D072100 - Химическая технология органических
веществ»

ДАУЛЕТБАКОВ АНУАР АМЕТОВИЧ

Синтез, изучение экотоксичности и рост-стимулирующей способности ионных производных фармакологически активных веществ

Актуальность темы исследования. Принимая во внимание постоянный рост производства химической продукции, актуальной проблемой является разработка новых и экологически безопасных процессов, которые можно отнести к «зеленой химии». Получение новых веществ на базе известных фармпрепаратов (active pharmaceutical ingredients, API) является важной задачей тонкого органического синтеза. Среди таких производных особое внимание привлекают ионные соединения и ионные жидкости, поскольку зачастую они обладают большей биодоступностью и проявляют более продолжительное действие. Примером может служить новая форма известного фармпрепарата лидокаина, разработанная в группе профессора Роджерса из университета Алабамы, докузат лидокаина который легче усваивается и обладает пролонгированным действием.

В данной работе рассмотрены различные методы синтеза, физико-химические свойства, биологическая активность широкого спектра действия, а также практическое применение ионных соединений на основе тримекаина и дифенгидрамина.

Цель исследования. Синтез известных и новых производных ионных соединений на основе тримекаин и дифенгидрамин основания с использованием классических и альтернативных методов, изучение их строения, экотоксичности и рост-стимулирующей активности.

Задачи исследования:

1. Синтез ионных соединений на основе тримекаин и дифенгидрамин основания в классических условиях;
2. Синтез ионных соединений на основе тримекаин и дифенгидрамин основания с использованием микроволновой и ультразвуковой активации;
3. Изучение экотоксичности ионных производных фармакологически активных веществ на основе тримекаина и дифенгидрамина;
4. Изучение рост-стимулирующей активности ионных производных тримекаина и дифенгидрамина.

Практическая значимость работы состоит в развитии и расширении научных представлений о различных функциональных производных тримекаина и дифенгидрамина, методах их синтеза, строения и свойствах,

которые могут использоваться при целенаправленном синтезе новых соединений этого класса. В рамках данной работы обнаружены вещества, обладающие ростстимулирующей активностью.

Объекты исследования: тримекаин, дифенгидрамин, бактерии *A.fischeri* и семена сорго.

Предмет исследования: Синтез ионных соединений на основе тримекаина и дифенгидрамина, изучение их экотоксичности и ростстимулирующей активности на семена сорго.

Научная новизна:

1. Впервые синтезированы новые ионные соединения на основе тримекаина и дифенгидрамина в классических условиях и с использованием микроволновой и ультразвуковой активации.

2. Для ранее известных производных тримекаина и дифенгидрамина, подобраны условия, обеспечивающие более высокие выходы продуктов.

3. Оптимизированы условия синтеза и выделения этих веществ с использованием микроволновой и ультразвуковой активации и в классических условиях, предложена технологическая схема получения тримекаин-метилйодида.

4. Впервые исследована рост-стимулирующая активность ионных производных тримекаина и дифенгидрамина в отношении семян сорго.

5. Изучена экотоксичность и острая токичность ионных производных тримекаина и дифенгидрамина.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. С использованием микроволновой и ультразвуковой активации синтезированы новые ионные соединения на основе тримекаина и дифенгидрамина с галоген производными (CH_2ICN , $\text{C}_3\text{H}_5\text{I}$, $\text{C}_3\text{H}_3\text{Br}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{IO}$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{IO}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_2\text{H}_4\text{I}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_3\text{H}_6\text{I}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{I}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{I}(\text{iso})$, $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{I}$). Во всех синтезах ультразвуковой и микроволновой методы показали более высокую эффективность по сравнению с классическим методом.

2. Разработана технологическая схема получения йодида 2,4,6-триметиланилида N-метил-N,N-диэтиламиноуксусной кислоты как потенциального биологически активного препарата широкого спектра действия.

3. Ионные производные тримекаина и дифенгидрамина лучше влияли на рост-стимулирующую активность семян сорго по сравнению с контролем (водой) и гидрохлоридом тримекаина и дифенгидрамина.

4. Токсичность соединений тримекаина по отношению к *A. fischeri* сильно зависит от длины и размера алкильной цепи, в случае дифенгидрамина присутствие дополнительной алкильной цепи у амина увеличивает токсичность и каждый из них примерно в пять раз токсичнее, чем дифенгидрамин HCl.

По результатам диссертационного исследования сделаны следующие выводы:

1. Синтезированы новые ионные соединения на основе тримекаина и дифенгидрамина CH_2ICN , $\text{C}_3\text{H}_5\text{I}$, $\text{C}_3\text{H}_3\text{Br}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{IO}$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{IO}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$,

$C_6H_5C_2H_4I$, $C_6H_5C_3H_6I$, C_4H_9I , $C_4H_9I(iso)$, $C_6H_{13}I$. Для CH_3I , C_2H_5I , C_3H_7I , ранее известных производных тримекаина и дифенгидрамина, подобраны условия (ультразвук, микроволновая активация), обеспечивающие более высокие выходы продуктов;

2. Оптимизированы условия синтеза и выделения этих веществ с использованием микроволновой и ультразвуковой активации и в классических условиях (термическая активация). Так, для тримекаина CH_2ICN проведено синтез в классических условиях (90 мин) и использованием микроволновой (3 мин) и ультразвуковой (30 мин) активации, выход продукта при классических условиях 81%, в микроволновой активации 92% и в ультразвуковой активации 73%;

3. Разработана технологическая схема получения иодида 2,4,6-триметиланилида N-метил-N,N-диэтиламиноуксусной кислоты как потенциального биологически активного препарата широкого спектра действия с использованием программы AspenHysys. Рассчитаны материальный баланс и тепловой баланс процесса;

4. Изучена рост-стимулирующая активность ионных производных тримекаина и дифенгидрамина. Показано, что в случае применения тримекаин CH_2ICN у сортов Киз-9 (2015) и АС-76 (2015) всхожесть семян составила 85% и 70%, тогда как в контрольном варианте этот показатель составил всего 55 и 15%, соответственно;

5. Изучена экотоксичность и острая токичность ионных производных тримекаина и дифенгидрамина. Токсичность соединений тримекаина по отношению к *A. fischeri* сильно зависит от длины и размера алкильной цепи, в случае дифенгидрамина присутствие дополнительной алкильной цепи у амина увеличивает токсичность (дифенгидрамина CH_3I ($EC_{50} = 73$ мг/л) и дифенгидрамина C_2H_5I ($EC_{50} = 47$ мг/л)), и каждый из них примерно в пять раз токсичнее, чем дифенгидрамина HCl ($EC_{50} = 342$ мг/л). Ионное соединение дифенгидрамина с ICH_2CN менее токсично, чем дифенгидрамин-гидрохлорид, в то время как ионное соединение дифенгидрамина с $HOCH_2CH_2I$ оказалось токсичнее дифенгидрамин-гидрохлорида. Наиболее токсичным среди производных дифенгидрамина оказалось ионное соединение дифенгидрамина с C_2H_5I . Так, ионное соединение дифенгидрамина с C_2H_5I статистически достоверно более токсично, чем лидокаин и тримекаин в 2,15 и 3,49 раз соответственно. Полученные результаты могут быть применены в КазНУ им. аль-Фараби, КазНМУ им. Асфендиярова, ТОО «Центральная лаборатория биоконтроля, сертификации и предклинических испытаний», "Казахский НИИ защиты и карантина растений".

Личный вклад диссертанта. Результаты, изложенные в диссертации, получены лично автором при непосредственном его участии в экспериментально-исследовательской работе и обсуждениях.

Апробация работы и публикации. Результаты выполненной работы отражены в 9 научных работах, в том числе:

- в 3 статьях, опубликованных в международных научных изданиях,

имеющих импакт-фактор по данным информационной базы Web of Science компании Clarivate Analytics, или входящем в базу данных Scopus компании Elsevier;

- в 3 статьях, опубликованных в журналах без импакт-фактора;
- в 3 тезисах международных, научных симпозиумов и конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, результаты и обсуждения, заключения и список использованных источников. Работа содержит 40 рисунков, 19 таблицы и 209 список использованных источников. Общее количество страниц равно 108.