АННОТАЦИЯ

На диссертационную работу Кошетовой Жанаргуль Абдрахмановны

«Синтез, превращения и свойства фторсодержащих дивинилкетонов»

представленную на соискание степени доктора философии (PhD)

по образовательной программе «8D05301 - Химия»

Тема исследования: «Синтез, превращения и свойства фторсодержащих дивинилкетонов».

Цель исследования: разработка методов синтеза фтор- и трифторметилзамещенных дивинилкетонов на основе пиперидин-4-онов, изучение их химических превращений и биологически активных свойств.

Задачи исследования:

- Синтезировать фторсодержащие дивинилкетоны методом альдольно-кротоновой конденсации (реакция Клайзена–Шмидта) 1-(2-этоксиэтил)- и 1-(N-бензил)пиперидин-4-онов с *о-, м-* и *п*-фторбензальдегидами, а именно: 1-(N-бензил)-3,5-ди(*о-, м-, п*-фторбензилиден)пиперидон-4 и 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*о-, м-, п*-фторбензилиден)пиперидон-4.
- Осуществить введение фторалкильного заместителя в ароматическое кольцо посредством альдольно-кротоновой конденсации указанных пиперидин-4-онов с *о-, м-* и *п*-трифторметилбензальдегидами с получением соответствующих трифторметилзамещённых производных.
- Усложнить структуру синтезированных соединений путём гетероциклизации с фторфенил- и фенилгидразинами (реакция Кижнера–Вольфа) с образованием производных пиперидин-пиразолинов.
- Установить состав и строение синтезированных соединений с использованием комплекса физико-химических методов анализа.
- Изучить биологическую активность полученных соединений и провести анализ результатов для выявления наиболее активных структур.

Методы исследования: Состав и структура полученных соединений определялись физико-химическими методами. Инфракрасные спектры (ИК) регистрировались на таблетках KBr на спектрометре Nicolet 5700, спектры ядерного магнитного резонанса (^{1}H и ^{13}C ЯМР) на ядрах водорода в растворе $CDCl_3$ и DMSO-d_6 на спектрометре JNM-ECA Jeol - 400 с рабочими частотами 399,78 и 100,53 МГц. Индивидуальность соединений и направление реакции определялось тонкослойной хроматографией (ТСХ) на пластине Silufol UV-254. Элюент: бензол:диоксан (7:1), гексан:диэтиловый эфир (1:2). Для очистки применяли колоночную хроматографию на оксиде алюминия.

Основные положения, предложенные для защиты (доказанные научные гипотезы и другие выводы, составляющие новые знания):

1. Синтезированы новые 4-оксопиперидины содержащие 3,5-дифторзамещенные арилиденовые заместители: 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*о-; м-; п*-фторбензилиден)-, 1-(2-этоксиэтил)-3,5-ди(*о-; м-; п*-трифторметилбензилиден)-, 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*о-; м-; п*-фторбензилиден)- и 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*о-; м-; п* -трифторметилбензилиден)пиперидоны-4.

2. С хорошими выходами реакцией ароматических гидразинов с пиперидиновыми диенонами получены соответствующие производные пиразолина: 5-бензил-7-(*о-; м-; п*-фторбензилиден)-2,3-бис(*о-; м-; п*-фторфенил)-3,3a,4,5,6,7-гексагидро-2H-пиразоло[4,3-c]пиридин; 5-бензил-7-(*о-; м-;п*-трифторметилбензилиден)-2,3-бис(*о-; м-;п*-фторфенил)-3,3a,4,5,6,7-гексагидро-2H-пиразоло[4,3-c]пиридин, 5-(2-этоксиэтил)-7-(*о-; м-; п*-фтор-

бензилиден)-2,3-бис(*о-; м-; п*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с] пиридин и 5-(2-этоксиэтил)-7-(*о-;м-;п*-трифторметилбензилиден)-2,3-бис(*о-; м-; п*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридина.

3. Синтезирован и охарактеризован новый комплекс нового фторированного производного пиразолопиперидина (5-бензил-7-(2-фторбензилиден)-2,3-бис(2-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*Н*-пиразоло[4,3-с]пиридина гидрохлорида, PP•HCl) с β-циклодекстрином (PPβCD) в качестве потенциального терапевтического средства для лечения миелосупрессии и лимфопении, вызванных химиотерапией. Инкапсуляция PP в β-циклодекстрин увеличила его растворимость в воде примерно в 3,4 раза и улучшила скорость растворения в 2,8 раза по сравнению со свободным соединением.

4. Биологические испытания показали, что некоторые из вновь синтезированных соединений обладают свойствами, стимулирующими рост пшеницы, ретардантными свойствами, а также продемонстрировали эритропоэз, тромбоцитопоэз- и лейкопоэз-стимулирующие активности, влияющие на состав крови.

Связь темы диссертации с научно-исследовательской работой и различными государственными программами: Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательской программой Института химических наук им. А.Б. Бектурова по следующим темам: «Целенаправленная разработка профилактических средств и/или адаптогенов для растений из элементарных органических систем» (AP05131025, 2018-2020), «Направленная модификация полифункциональных азагетероциклов - производных пиперидина и пиперазина - в новые биоактивные молекулярные системы для сельского хозяйства и/или медицины» (AP08856051, 2020-2022), «Таргетная модификация природных алкалоидов и их синтетических аналогов в средства заданного типа действия. (AP23484420 2024-2026).

Обоснование новизны и значимости полученных результатов и соответствия направлениям научного развития или государственным программам:

1. Впервые разработан и экспериментально подтвержден метод синтеза 3,5-дифтор- и трифторметилзамещенных диарилиденовых кетонов на основе 1-(2-этоксиэтил)- и 1-(*N*-бензил)пиперидин-4-она;

2. Впервые получена серия производных пиперидин-пиразолов, содержащих куркуминоподобный α,β-ненасыщенный карбонильный фрагмент, путем гетероциклизации с фторфенил- и фенилгидразинами в реакции Кижнера-Вольфа синтезированных пиперидиновых диенонов;

3. С помощью комплекса современных физико-химических методов анализа (спектроскопия ЯМР ^{1}H и ^{13}C, ИК спектроскопия, элементный анализ, ТСХ) определены и изучены состав, структура и структурные особенности синтезированных фторированных дивинилкетонов и продуктов их гетероциклизации.

4. На основании результатов биологического скрининга было доказано, что некоторые из синтезированных фторсодержащих гетероорганических соединений проявляют активность, регулирующую рост растений (CAB-52) и ингибирующую активность (CAB-41), а также выраженную стимулирующую активность в отношении эритропоэза, тромбоцитопоэза и лейкопоэза (BIV-152).

Описание вклада докторанта в подготовку каждого издания (доля автора диссертации указывается в процентах от общего текста):

По результатам диссертационной работы опубликованы 14 научных трудов.

Статьи в международных научных журналах, включенных в базу данных научных материалов Scopus (Eurasian Chem.-Technol. J. Q4 29%, Molecules J. Q1 87%)- 2(два):

1. Novel 7-Aryliden-3,3a,4,5,6,7-(hexahydro-5-(2-ethoxyethyl)-2-phenyl-3-aryl-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine hydrochloride: Synthesis and Structure//Eurasian Chem.-Technol. J. -2022. – Vol.24. -P. 43–50. https://doi.org/10.18321/ectj1147(Кошетова Ж.А. 85%., соавторы В.К. Ю., Т. Искакова., Н.А. Жуманова., К. Бекетов., А.Е. Малмакова А., К.Д. Пралиев., Т.Сейлханов, К Берлин).

2. Design, Characterization, and Hematopoietic Eicacy of a Fluorinated Pyrazolopiperidine Inclusion Complex // Molecules 2025, Volume 30, Issue 20, 4047 (Кошетова Ж.А. 80%, соавторы Даулет Г., Тен А., Қойшайганова Р., Бактыбаева Г., Жаркынбек Т., А. Зазыбин., Т.Сейлханов., Жуманова Н., Ю В).

Статьи в международных научных журналах, включенных в базу данных научных материалов Web of Science- 1 статья и 1 международный патент:

1. Novel 3,5- bis(fluorobenzylidene)piperidin-4-ones as regulators of wheat growth // International Journal of Biology and Chemistry 14 №2 117-122. https://doi.org/10.26577/ijbch.2021.v14.i2.016. (2021) (Кошетова Ж.А. 85%, Пралиев К.Д., Ю В.К., Ли Т.Е., Жуманова Н.А., Ersen Turaç).

2. New 1-(2-ethoxyethyl)-3,5-di[2-(trifluoromethyl)benzylidene]piperidin-4-one in combination with β cyclodextrin having hemopoiesis-stimulating activity. халықаралық патент A61K-031/465. Praliev K.D., Koshetova Z.A., Fisher D.E., Yu V.K., Zhumanova N.A., Baktybaeva L.K., Daulet G.D.

Одна статья была опубликована в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в науке и высшем образовании Министерства образования и науки Республики Казахстан.

1. 3,5-Bis (arylidene)piperidin-4-ones as synthetic curcumin analogues // Химический журнал Казахстана. 2019. №2. С. 49-55 (Кошетова Ж.А. 75%, соавторы Жуманова Н.А., Малмакова А.Е., Жумакова С.С., Макашева Д., Пралиев К.Д., Ю В.К).

В сборниках трудов отечественных и международных научно-практических конференций опубликованы 6 тезисов к докладам:

1. Подходы к новым биологически активным синтетическим аналогам куркумина // XX Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени Л. П. Кулёва «Химия и химическая технология в XXI веке». 20-23 мая 2019 г., Томск. (Кошетова Ж.А. 60%, Жумакова С.С., Макашова Д).

2. Триазабициклы как потенциальные спазмолитики // XXI Менделеевский съезд по общей и прикадной химии, 9-13 сентября, 2019. г., Санкт-Петербург. -Объем 3. - С. 316. (Кошетова Ж.А. 70%, Малмакова А.А., Жуманова Н.А., Жумакова С.С., Сейлханов Т.М., Ю В.К., Пралиев К.Д).

3. Triazabicycles as potentlal // Book of abstracts of XXI Mendeleev Congress on general and applied chemistry 9-13 September. – Saint-Petersburg, 2019. -Volume 5. –P. 299 (Кошетова Ж.А. 70%, Малмакова А.А., Жуманова Н.А., Жумакова С.С., Сейлханов Т.М., Ю В.К., Пралиев К.Д).

4. Новые производные пиразолинопиперидинов как потенциальные модуляторы серотонина и/или противовоспалительные средства // X международный Беремжановский съезд по химии и химической технологии, 24-25 октября, Алматы, -2019. - С. 136-137. (Кошетова Ж.А. 70%, Жуманова Н.А., Малмакова А.Е., Пралиев К.Д., Сейлханов Т.М., Ю В.К).

5. Biopolymer Materials Containing New Synthesized Curcumin-Like 3,5-Bis-Arylidenpiperidones // «Ankarada düzenlenen 4 Uluslararası Gevher Nesibe Sağlık Bilimlerine kongresine katılmıştır» Туркия 2019ж (Zh.A. Koshetova. 80%, N.A.Zhumanova., S.S. Zhumakova., A.E.Malmakova, Zh.Rakhimbekov., Ersen Turaç., V.K.Yu).

6. Synthetic Curcumin-like Remedies //Materials of the 6th International Russian-Kazakh scientific and practical conference «Chemical technology of functional materials». - June 15-16, 2020. «Қазақ университеті» 2020. Алматы, С. 81-85. (Koshetova Zh.A. 75%, Malmakova A.E., Zhumanova N.A., Seilkhanov T.M., Praliev K.D., Yu V.K).

В Республике Казахстан получено 1 (один) патент на полезную модель и 2 (два) патента на изобретения:

1. 1-(2-Этоксиэтил)-3,5-ди(2-фторбензилиден)пиперидин-4-он, обладающий ростостимулирующей активностью. Патент на полезную модель. 30 апреля 2021 г. № 6025.

2. Комплекс гидрохлорида 5-(2-этоксиэтил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4 фторфенил)-2-фенил-3,3a,4,5,6,7гексагидро-2H-пиразоло[4,3-c]пиридина с ß-циклодекстрином, обладающий миелостимулирующей активностью. Патент на изобретение 5 марта 2021 г. № 34931.

3. Комплекс *N*-Бензил 3,5-ди(n-фторбензилиден)пиперидин-4-она с β-циклодекстрином, обладающий свойствами ретарданта. Патент на изобретение 22 апреля 2022 г. № 35617.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из стандартных разделов: нормативные ссылки, обозначения и сокращения, введение, обзор литературы, практическая часть, результаты исследования и их обсуждение, а также список литературы.

Научные консультанты:
заведующий лабораторией
«Химия синтетических и
природных лекарственных средств»,
Института химических наук имени
А.Б. Бектурова, доктор химических
наук, профессор. Ю В.К.

кандидат химических наук,
и.о ассоциированного профессора,
кафедры химии НАО Казахский
национальный женский педагогический
университет Жуманова Н.А.