

8D05301-«Химия» білім беру бағдарламасы бойынша философия

докторы

(PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған Кошетова Жанаргуль

Абдрахмановнаның «Құрамында фторы бар дивинилкетондардың синтезі, түрленуі және қасиеттері» тақырыбындағы диссертациялық жұмысына

АНДАТПА

Зерттеу тақырыбы: «Құрамында фторы бар дивинилкетондардың синтезі, түрленуі және қасиеттері»

Зерттеу мақсаты: Пиперидин-4-ондар негізінде фтор- және трифторметил алмастырылған дивинилкетондардың синтездеу әдістерін әзірлеу, олардың химиялық түрленуін және биологиялық белсенді қасиеттерін зерттеу.

Зерттеу міндеттері:

- Кляйзен-Шмидт реакциясы бойынша 1-(2-этоксипил)- және 1-N-бензилпиперидин-4-ондарды *o*-; *m*-; *p*-фторбензальдегидтермен альдольды-кротондық конденсациялау арқылы сәйкес фторқұрамды дивинилкетондарды, атап айтқанда 1-(N-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)пиперидон-4 және 1-(2-этоксипил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)пиперидон-4 қосылыстарын синтездеу

- Фторалкил топшасын енгізу мақсатында 1-(2-этоксипил)- және 1-N-бензилпиперидин-4-ондарды *o*-; *m*-; *p*-трифторметилбензальдегидтермен альдольды-кротондық конденсация реакциясы арқылы 1-(N-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 және 1-(2-этоксипил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 қосылыстарын синтездеу

- Синтезделген қосылыстардың құрылымын Кижнер–Вольф реакциясы бойынша фторфенил- және фенилгидразиндермен гетероциклдеу арқылы сәйкес пиразолиндерге айналдыру жолымен күрделендіру

- Синтезделген қосылыстардың құрамын және құрылысын физика-химиялық талдау әдістері арқылы анықтау.

- Синтезделініп алынған қосылыстардың биологиялық белсенділігін зерттеу. Биологиялық сараптама нәтижелерін талдау, биологиялық белсенді заттарды анықтау

Зерттеу әдістері: Алынған қосылыстардың құрамы мен құрылымы физика-химиялық әдістердің көмегімен анықталды. Инфрақызыл спектроскопия (ИК) спектрлері «Nicolet 5700» спектрометрінде KBr таблеткаларда, ядролық магниттік резонанс спектроскопиясы (^1H және ^{13}C ЯМР) спектрлері сутегі ядроларында 399,78 және 100,53 МГц жұмыс жиілігі бар JNM-ECA Jeol 400 спектрометрінде CDCl_3 -те ерітіндісінде жазылды. R_f реакцияның жүру бағыты мен қосылыстардың жекелігі жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісі «Silufol UV-254» пластинкасында жүргізілді. Элюент: бензол:диоксан (7:1), гексан:диэтилэфир (1:2). Бағаналы хроматографияға алюминий оксиді пайдаланылды.

Қорғауға ұсынылатын негізгі ережелер(дәлелденген ғылыми гипотезалар және жаңа білім болып табылатын басқа тұжырымдар):

1. Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде 3,5-ди фторқұрамды арилиден орынбасарлары бар жаңа 4-оксопиперидиндер синтезделді: 1-(2-этоксипиперидин-4-ил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)-, 1-(2-этоксипиперидин-4-ил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-трифторметилбензилиден)-, 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)- және 1-(*N*-бензил)-3,5-ди(*o*-; *m*-; *p*-трифторметилбензилиден)пиперидон-4 қосылыстары синтезделінді.

2. Ароматты гидразиндермен пиперидинді диенондардың өзара әрекеттесуі нәтижесінде жақсы шығыммен сәйкес пиразолин туындылары алынды: 5-бензил-7-(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-; *m*-; *p*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин; 5-бензил-7-(*o*-; *m*-; *p*-трифторметилбензилиден)-2,3-бис(*o*-; *m*-; *p*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин, 5-(2-этоксипиперидин-4-ил)-7-(*o*-; *m*-; *p*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-; *m*-; *p*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин және 5-(2-этоксипиперидин-4-ил)-7-(*o*-; *m*-; *p*-трифторметилбензилиден)-2,3-бис(*o*-; *m*-; *p*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин.

3. Химиотерапиядан туындайтын миелосупрессия мен лимфопенияны емдеуге потенциалды терапевтік құрал ретінде жаңа фторланған пиразолопиперидин туындысының (5-бензил-7-(2-фторбензилиден)-2,3-бис(2-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пиразоло[4,3-с]пиридины гидрохлориді, $PP \cdot HCl$) β -циклодекстринмен ($PP\beta CD$) жаңа кешені синтезделіп, сипатталды. PP -ның β -циклодекстринде инкапсуляциялануы еркін қосылысқа қарағанда суда ерігіштігін шамамен 3,4 есе арттырып, еріту жылдамдығын 2,8 есе жақсартты.

4. Биологиялық сараптамалар, синтезделініп алынған кейбір жаңа қосылыстардың бидай өсімін ынталандырушы, ретардант қасиеті бар және қанның құрамын эритроцитопозді, тромбоцитопозді және лейкоцитопозді айқын ынталандырушы белсенділік қабілеттілігін көрсетті.

Диссертация тақырыбының ғылыми-зерттеу жұмыстарымен және әртүрлі Мемлекеттік бағдарламалармен байланысы: Диссертациялық жұмыс «Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ ғылыми-зерттеу жұмыстары бағдарламасына сәйкес келесі тақырыптар бойынша орындалған: «Элементті органикалық жүйелер қатарынан өсімдіктер үшін превентивті заттар мен/немесе адаптогендердің бағытталған дизайны» (AP05131025, 2018-2020), «Полифункционалды азаетероциклдерді - пиперидин мен пиперазин туындыларын ауылшаруашылығына және/немесе медицинаға арналған жаңа биобелсенді молекулалық жүйелерге бағытты модификациялау» (AP08856051, 2020-2022). Табиғи алкалоидтарды және олардың синтетикалық аналогтарын берілген бір әрекет түрінің нысандарына таргетті түрлендіру (AP23484420 2024-2026)

Алынған нәтижелердің жаңалығымен маңыздылығын және ғылыми даму бағыттарына немесе мемлекеттік бағдарламаларға сәйкестігін негіздеу:

1. Алғаш рет 1-(2-этоксипиперидин-4-ил)-және 1-(*N*-бензил)пиперидин-4-он негізінде 3,5-диарилиден пиперидин-4-он фтор-және трифторметилмен алмастырылған

дивинилкетондарын синтездеу әдістемесі әзірленді және эксперименттік дәлелденді;

2. Алғаш рет құрамында куркумин тәрізді α , β -қанықпаған карбонил фрагменті бар синтезделген пиперидин диенондарының Кижнер-Вольф реакциясы жағдайында фторфенил - және фенилгидразиндермен гетероциклизация арқылы пиразолопиперидин туындыларының қатары алынды және дәлелденді;

3. Талдаудың заманауи физика-химиялық әдістерінің кешенін (^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопиясы, ИҚ спектроскопиясы, элементтік талдау) пайдалана отырып, синтезделген фторлы дивинилкетондардың және олардың гетероциклизациялау өнімдерінің құрамы, құрылымы және құрылымдық ерекшеліктері анықталып, зерттелді.

4. Биологиялық скрининг нәтижелеріне сүйене отырып, синтезделген фтор құрамды гетероорганикалық қосылыстардың кейбірі өсімдік өсуін реттеуші белсенділік көрсететіні (САВ-52) және баяулататын (САВ-41) кешені, сондай-ақ эритропоэзге, тромбоцитопоэзге және лейкопоэзге қатысты айқын ынталандырушы белсенділік көрсететіні (БИВ-152) кешені, дәлелденді.

Докторанттың әр басылымды дайындауға қосқан үлесінің сипаттамасы:

Диссертация жұмысының нәтижелері бойынша 14 ғылыми жұмыс баспадан шығарылды. Оның ішінде Scopus ғылыми-материялық мәліметтер базасына енгізілген халықаралық ғылыми журналдарда - 2 (екі) мақала (Eurasian Chem.-Technol. J. Q4 29%, Molecules J. Q1 87%) жарияланды.

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%, бірлескен авторлар 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%, бірлескен авторлар ДаулетГ., Тен А., Қойшайганова Р., Бактыбаева Г., Жарқынбек Т., А. Зазыбин., Т.Сейлханов., Жуманова Н., Ю В).

Web of science ғылыми-материялық мәліметтер базасына енгізілген халықаралық ғылыми журналдарда - 1 (бір) мақала және 1 (бір) халықаралық 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 А61К-031/465. Praliev K.D., Koshetova Z.A., Fisher D.E., Yu V.K., Zhumanova NA., Baktybaeva L.K., Daulet G.D.

ҚР ҒЖБМ Ғылым және жоғарғы білім саласындағы сапаны қамтамасыз комитеті ұсынған журналдарда 1 (бір) мақала жарияланды.

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

Отандық және халықаралық ғылыми практикалық конференция жинақтарында 6 баяндама тезистері жарияланды:

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 прикладной 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 potential // Book of abstracts of XXI Mendeleev Congress on general and applied chemistry 9-13 September. – Saint-Petersburg, 2019. -Volume 5. –Р. 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

ҚР пайдалы үлгіге 1(бір) және өнертабысқа 2(екі) патент алынды:

1. Өсім ынталандырушы белсенділікке ие 1-(2-Этоксиптил)-3,5-ди(2-фторбензилиден) пиперидин-4-он. Пайдалы үлгіге патент. 2021 жылғы 30 сәуірдегі №6025.

2. Миелостимулирлеуші белсенділікке ие 5-(2-этоксиптил)-7-(4-фторбензилиден)-3-(4-фторфенил)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин β- циклодекстрин гидрохлоридінің комплексі. Өнертабысқа патент. 2021 жылғы 05.наурыздағы № 34931.

3. Ретардант қасиеті бар N-бензил 3,5-ди(п-фторбензилиден)пиперидин-4-онның β-циклодекстринмен комплексі Өнертабысқа патент 2022 жылғы 22.сәуірдегі № 35617.

Жұмыстың құрылымы мен көлемі. Диссертациялық жұмыс стандартты бөлімдерден: нормативтік сілтемелер, белгілеулер мен қысқартулар, кіріспе, әдебиеттік шолу, тәжірибелік бөлім, зерттеу нәтижелері және оларды талқылау және пайдаланылған әдебиеттер тізімінен құралған.

Ғылыми кеңесшілер:

Ә.Б. Бектұров атындағы химия
ғылымдары институты, «Синтетикалық
және табиғи дәрілік заттар химиясы»
зертханасының меңгерушісі,
химия ғылымдарының
докторы, профессор



Ю В.К.

Қазақ ұлттық қыздар
педагогикалық университеті
КеАҚ, Химия кафедрасының
қауымдастырылған профессор м.а.,
химия ғылымдарының кандидаты.



Жуманова Н.А.