Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті ЂОЖ [547.7:633.81](574) Қолжазба құқығында

**АЙБУЛЬДИНОВ ЕЛАМАН КАНАТОВИЧ**

**Қазақстанныһ кейбір љсімдіктерініһ эфир майларын зерттеу жђне ұқсас фрагменттері бар жаһа гетероциклді қосылыстарды синтездеу**

6В060600-Химия

Философия докторы (PhD) ғылыми дђрежесін алу њшін дайындалған диссертация

Ғылыми жетекші:

х.ғ. д., профессор С.Б.Рахмадиева

Ғылыми кеһесші:Леувен Католитикалық университетінің профессоры, PhD докторы Wim Dehaen

Астана, 2013

**Мазмұны**

**Анықтамалар мен нормативті сілтемелер 4**

**Белгілеулер мен қысқартылулар 5**

**Кіріспе 6**

1. **Ђдеби шолу**
	1. ***Polypodiaceae жђне Brassicaceae љсімдіктердіһ химиялық құрамына жђне биологиялық белсенділіктеріне шолу 11***
		1. *Lepidium тұқымдас љсімдіктерініһ химиялық құрамыныһ зерттелуі 11*
		2. *Asplenium тұқымдас љсімдіктерініһ химиялық құрамыныһ зерттелуі жђне қолданысы жайлы шолу 17*
		3. *Dryopteris тұқымдас љсімдіктерініһ химиялық құрамыныһ зерттелуі жђне қолданысы æàéëû шолу 23*
		4. *Polypodium тұқымдас љсімдіктерініһ химиялық құрамыныһ зерттелуі жђне қолданысы æàéëû шолу 25*
		5. *Woodsia тұқымдас љсімдіктерініһ химиялық құрамыныһ зерттелуі жђне қолданысы æàéëû шолу 28*
		6. *Barbarea тұқымдас љсімдіктерініһ химиялық құрамыныһ зерттелуі жђне қолданысы æàéëû шолу 29*
		7. *Curcuma Longa љсімдігі құрамыныһ пайдалы компоненттері мен*

оныһ эпилепсияға қарсы ђсері 31

* 1. **Синтезделген азотты жђне књкіртті гетероциклді қосылыстар мен олардыһ аналогтары жђне фармакологиялық белсенділіктері жайлы шолу**
		1. Фармакологиялық белсенділік............................................................34
		2. Малярияға қарсы қолданылатын гетероциклді қосылыстар............34
		3. Микробтарға қарсы қолданыстағы гетероциклдер............................35
		4. Ісіктерге қарсы ђсер ететін гетероциклдер.........................................35
		5. Туберкулез дертін емдеуде қолданылатын гетероциклдер..............36
		6. Адамныһ иммунотапшылығы вирусына қарсы белсенділігі бар гетероциклді қосылыстар.....................................................................37
		7. Басқа да биологиялық белсенділіктерге ие гетероциклдер..............38
		8. Жаһа дђрі-дђрмекті шығарудыһ шұғыл қажеттілігі..........................40
		9. Құрылыс-белсенділік............................................................................40
		10. Бегоо^тиофенніһ биологиялық белсенділіктері жайлы шолу..........41
		11. Бензотиофенніһ бензол сақинасымен құрылысты конденсациясы 44
		12. 5-аминобензотиофенніһ мақсатты синтезі..........................................47
		13. 5-аминобензотиофен синтезі жђне қолданысы жайлы шолу...........47
			1. **Қазақстанныһ кейбір љсімдіктерініһ эфир майларын зерттеу жђне ұқсас фрагменттері бар жаһа гетероциклді қосылыстарды синтездеу (нђтижелерді талқылау)**

**2.1 Љсімдіктердіһ эфир майларыныһ құрамын саралау....................... 50**

2.1.1 Зерттеу объектілері

1. Эфир майын алу технологиясы.......................................................... 51
2. *L.ruderale L. љсімдігініһ ýôèð ìàéû құрамы............................................51*
3. Қырыққұлақтылар эфир майларыныһ құрамы......................................53
4. *C.longa құрамындағы ар-турмеронды синтездеудіһ ұтымды жолдары .................................................................................................61*

**2.2 Жаһа гетероциклдерді алу жолдары мен құрылыстарын анықтау**

1. Бензотиофен реакцияларыныһ жњру жағдайын анықтау...................62
2. Алынған жаһа гетероциклдердіһ құрылыстарын анықтау.............. 66

**3 Тђжірибелік бљлім**

1. **Қолданылған құрал-жабдықтар.........................................................81**
2. **Эфир майларын зерттеу ђдістері........................................................81**
3. Газды хроматография/масс-спектрометрия зерттеу ђдісі...................81
4. Газды хроматография зерттеу ђдісі.......................................................82
5. Ар-турмерон синтездеу ђдістемесі........................................................82
	1. **Жаһа қосылыстарды алу жолдары мен сипаттамалары.............83**
		1. Бастапқы заттарды синтездеу жолдары жђне олардыһ сипаттамалары........................................................................................83
		2. Азотты жђне књкіртті қосылыстарды синтездеу жолдары мен олардыһ сипаттамалары.......................................................................84

**Ар-турмеронныһ биологиялық белсенділігі...............................................97**

**Қорытынды......................................................................................................100**

**Пайдаланылған ђдебиеттер тізбесі..............................................................101**

**Қосымшалар....................................................................................................120**

**А Қосымшасы..................................................................................................121**

**Ђ Қосымшасы..................................................................................................122**

**Б Қосымшасы..................................................................................................123**

**В Қосымшасы..................................................................................................124**

**Г Қосымшасы..................................................................................................125**

**Ғ Қосымшасы..................................................................................................126**

**Д Қосымшасы..................................................................................................127**

**Кіріспе**

**Жұмыстыһ жалпы сипаттамасы**

Диссертациялық жұмыс Қазақстан аумағында кездесетін қырыққабат- тылар *(Brassicaceae)* мен орамжапырақтылар *(Polypodiaceae)* тектес љсімдіктердіһ эфир майлары құрамын алғаш рет зерттеуге, химиялық құрамын заманауи зерттеу ђдістерімен (ГХ, ГХ/МС) саралауға, коммерциялық қолжетімді *Curcuma longa* љсімдігі эфир майыныһ құрамынан ар-турмерон сесквитерпеноидын максималды мљлшерде бљліп алу жолын қарастыруға, оныһ эпилепсияға қарсы белсенділігін тексеруге, *Barbarea vulgaris* L. эфир майы құрамында кљп мљлшерде кездесетін књкіртті қосылыстардыһ бар болуы оныһ халықтық емдеуде несепайдаушы, ісікке қарсы, тђбет ашушы, цингаға қарсы, ер адам ұрығын кљбейткіш биологиялық ђсер танытаны анық, соған орай табиғи қосылыстардыһ фрагменттеріне ұқсас функционалды топтарды синтездіһ бастапқы қосылысы 5-аминобензотиофен молекуласына енгізуге жђне жаһа гетероциклді қосылыстардыһ құрылысын физика-химиялық зерттеу ђдістерімен (ИК-, 1Н, 13С ЯМР, HR-MS, ГХ, ГХ/МС, EI) сенімді тњрде дђлелдеуге арналған.

**Жұмыстыһ љзектілігі**

Қазақстанныһ ішкі фармацевтикалық нарығын отандық дђрі-дђрмек љнімдерімен қамтамасыз етуге бағытталған Қазақстан Республикасы Њкіметініһ 2010 жылдыһ 14 сђуіріндегі № 302 қаулысына сай экономикалық дамудыһ алғашқы бағыттарыныһ бірі ретінде отандық фармацевтикалық љндірісін құру, жұмыс атқарып жатқан љндірістердіһ бђсекеге қабілеттілігі мен рентабелділігін арттыру жђне 2014 жылға дейін отандық дђрі-дђрмек њлесін 40-50 % дейін арттыру мђселелері қойылған.

Дњниежњзілік денсаулық сақтау ұйымыныһ мђліметі бойынша алдағы он жыл ішінде халықты дђрімен қамтамасыз етуде љсімдіктерден алынған препараттардыһ њлесі 60 пайыздан астам болуы мњмкін. Қазақстан Республикасы территориясында алты мыһнан астам љсімдіктер тњрлері кездеседі, олардыһ кљпшілігінен қажетті дђрілер љндіруге болады. Осы уақытқа дейін олардыһ тек 130 тњрі ғана дђрілер љндіру њшін шикізат ретінде пайдаланылады.

Дђрілік љсімдіктерді зерттеу жұмыстарымен кљп уақыттан бері кљптеген ғалымдар айналысады, солардыһ ішінде қазақстандық ғалымдар да бар - Чумбалов Т.К., Горяев М.И., Адекенов С.М., Рахмадиева С.Б., Бурашева Г.Ш., Поляков В.В., Атажанова Г.А., Жусупова Г.Е., Музычкина Р.А., Абилов Ж.А. Љсімдіктер құрамында биологиялық белсенді заттар болып табылатын алкалоидтар, гликозидтер, сапониндер, иілгіш заттар, эфир майы жэне т.б. бар. Қазіргі танда кљптеген ауруларды емдеуде кеһінен қолданып келе жатқан препараттар негізінде азотты не болмаса књкіртті гетероциклді қосылыстар жатыр. Олардыһ эффективті ђсері молекуласында табиғи қосылыстар фрагменттерініһ болуы немесе биологиялық белсенділікті књшейту њшін синтездеу жолдарымен оларды тњрлендіру.

Сондықтан, алғаш зерттеліп отырған эфир майлары мен оныһ құрамындағы књкіртті қосылыстар фрагменттерін гетероциклді қосылыстарға енгізу арқылы жаһа бензотиофендер қатарын алу жђне Ар-турмерон сияқты қосылыстыһ биологиялық белсенділігін толығымен зерттеу осы жұмыстыһ љзектілігі болып табылады.

**Жұмыстыһ дайындалу дђрежесі**

Ђлемдік ғылыми аренада гетероциклдерді ђртњрлі табиғи немесе жасанды кљздерінен алып, синтездеу мақсатында кљптеген ђдістер қолданыста болғанымен, қазақстандық жђне Бельгия елініһ ғалымдарыныһ мектептері (Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті химия кафедрасы мен Леувен қаласыныһ Католитикалық университетініһ органикалық химия жђне дизайн кафедрасымен жђне т.б.) жаһа гетероциклді қосылыстарды қарапайым, шығымдылығы жоғары таһдалған ђдістер арқылы синтезделді. Бензотиофенді құрылысты жаһа заттардыһ туындыларын синтездеу бойынша ұсынған кеһ мђліметтеріне қарамастан, олардыһ тњрленген аналогтары химияныһ ђрі қарай дамуына жаһа эффективті дђрілік препараттар, емдік жолмен организмге оһ ђсер ететін жђне басқа да практикалық пайдалы заттар мен материалдарды жасауға мњмкіндік береді жђне алғышарты болып табылады.

**Жұмыстыһ мақсаты мен міндеттері**

Қазақстан Республикасы аумағында кездесетін љсімдіктердіһ эфир майлары компоненттік құрамын зерттеу жђне биологиялық белсенді заттарға фрагменттері ұқсас гетероциклді қосылыстарды синтездеу диссертациялық жұмыстыһ мақсаты болып табылады.

Зерттеу объектілері ретінде *Brassicaceae* тұқымдасыныһ љкілдері - *Barbarea vulgaris L., Lepidium ruderale* L. жђне *Polypodiaceae* тұқымдасы љкілдері - *Asplenium septentrionale L., Polypodium vulgare L., Woodsia ilvensis, Dryopteris filix-mas* љсімдіктерініһ эфир майлары, коммерциялық қолжетімді *Curcuma longa* љсімдігініһ эфир майы жђне синтездіһ негізі болған этил 5- аминобензо^тиофен-2-карбоксилат заты алынды.

Зерттеу мақсатына сђйкес келесі негізгі **міндеттер** қойылған:

1. *A.septentrionale L., P.vulgare L., W.ilvensis, D.filix-mas, B. vulgaris L., L.ruderale L., C.longa љсімдіктердіһ ýôèð майларын бљліп алып, компоненттік құрамын анықтау жђне табиғаты ұқсас заттар мљлшерін анықтау;*
2. Этил 5-аминобензо[b]тиофен-2-карбоксилат заты негізінде азот- жђне књкіртқұрамдас қосылыстарды табиғи қосылыстар фрагменттерін пайдалана отыра синтездеу жђне соһғы љнімніһ максималды шығымдылығын алу њшін оптималды ђдісін анықтау;
3. Заманауи жђне классикалық физика-химиялық зерттеулер ђдістерін қолдана отыра, жаһа синтетикалық қосылыстардыһ құрылысын анықтау.
4. Коммерциялық қолжетімді куркума майы құрамындағы сесквитерпеноидтарды тотықтыру арқылы ар-турмеронныһ максималды шығымдылықпен эпилепсияға қарсы ђсерін анықтау мақсатында бљліп алу.

**Жұмыстыһ ғылыми жаһалығы** келесілермен анықталады, алғаш рет: 1. Қазақстан аумағында кездесетін *A. septentrionale L., P. vulgare L., W. ilvensis, D. filix-mas, B. vulgaris L., L. ruderale L.* љсімдіктерініһ эфир майларыныһ компоненттік құрамы ГХ жђне ГХ/МС ђдістерімен зерттелді;

* 1. Қолжетімді этил 5-нитробензо[£]тиофен - 2 - карбоксилат жђне оныһ аминотуындысы - этил 5- аминобензо[£]тиофен-2-карбоксилат алынып, ђдебиеттерде кездеспейтін, эфир майлары құрамына енетін табиғи қосылыстардыһ фрагменттері бар **17 жаһа қосылыс** синтезделді;
	2. Жоғары шығымдылыққа ие ђдістермен алынған жаһа бензотиофендер қатары синтездеудіһ ђдістері құрастырылды;

1 13

* 1. Алынған жаһа қосылыстардыһ құрылысы заманауи зерттеу Н жђне С ЯМР, ИҚ, HR-MS спектроскопия ђдістерімен дђлелденді;
	2. Коммерциялық қолжетімді *C.longa* љсімдігініһ эфир майы құрамыныһ сесквитерпеноидтарын тотықтыру арқылы жоғары шығымдылықпен алынған ар-турмеронныһ эпилепсияға қарсы белсендігі анықталды.

**Жұмыстыһ практикалық маһызы**

Халықтық емдеуде кеһінен қолданылатын орамжапырақтылар мен қырыққұлақтылар тектес љсімдіктерініһ эфир майларыныһ компоненттік құрамы анықталды, болашақта осы зерттеулер негізінде практикалық құнды препарат шығару мњмкіндігі туады.

Қолжетімді этил 5-аминобензо[£]тиофен-2-карбоксилаттыһ негізінде ашық тізбекті бутил, фенил, бензил радикалдарымен жђне тұйықталған заттар, сонымен қатар ђртњрлі тұйықталған альдегидтер қалдықтарымен байланысқан бензотиофенніһ жаһа 17 туындысы алынды. Органикалық химияныһ синтездеу ђдістері мен жаһа құрылысты заттар жайлы ақпаратты жоғарғы оқу орындарында органикалық синтез ђдістеріне арналған жђне органикалық химияныһ қазіргі кездегі мђселелері пђндерін оқытуда кеһінен қолдануға болады.

Ар-турмеронды клиникаалды зерттеулер негізінде келешекте эпилепсияны емдеуде қолдануға болатындығын атап кету қажет.

**Қорғауға ұсынылатын негізгі мђлімет:**

1. Қазақстан аумағында љсетін љсімдіктерініһ эфир майларыныһ компоненттік құрамы;
2. табиғи қосылыстар фрагменттері бар этил 5-аминобензо[£]тиофен-2- карбоксилат затын синтездеудіһ жетілдірілген жолдары мен шарттары;
3. куркума эфир майы құрамынан жоғары шығымдылықпен ар- турмеронды бљліп алу жолы мен оныһ эпилепсияға қарсы анықталған биологиялық белсенділігі.

**Автордыһ қосқан жеке њлесі** қойылған мақсат жђне міндеттерді эксперименттік шешу, алынған мђліметтерді љз бетінше љһдеп, мақалаларды баспаға шығару жђне диссертация тњрінде қорытудан кљрінеді.

**Жұмыстыһ нђтижелері**

Жұмыстыһ негізгі нђтижелері 59th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (Импакт фактор - 2,369) халықаралық конгресінде (Анталья, Тњркия, 2011), Студент и научно-технический прогресс. - материалы XLIX международной научной студенческой конференции атты конференцияда (Новосибирск, Ресей, 2011), 13th Tetrahedron Symposium Challenges in bioorganic and organic medicinal chemistry атты симпозиумында (Амстердам, Голландия, 2012), 36th International Symposium on Capillary Chromatography and 9th GCxGC Symposium хлыљаралық симпозиумында (Рива дель Гарда, Италия, 2012) ауызша баяндау жђне постерлі тњрде кљрсетілді.

**Жарияланымдар**

Ғылыми жұмыстыһ материалдары бойынша ғылыми журналдарда 6 мақала, халықаралық ғылыми конференциялардыһ баяндамалары 4 тезис ретінде жарық кљрді. Жарияланымдардыһ тізімі (журналдыһ импакт факторы):

* 1. Van Snick W., Aibuldinov Y.K., Dehaen W. An efficient synthetic route towards novel thienobenzothiazoles, thienobenzothiazepines and thienobenzothiazines// Tetrahedron. - 2013. - Vol. 69. - P. 4176-4184. (IF - 3,025)
	2. Aibuldinov Y., Ozek G., Rakhmadiyeva S., Basher K.H.C.. Gas- chromatographicand mass spectrometric evaluation of essential oils of four ferns from Kazakhstan// Âåñòíèê. Ñåðèÿ åñòâåñòâåííî- òåõíè÷åñêèõ íàóê. - Àñòàíà: ÅÍÓ, 2012. - ¹6. - Ñ. 265-270.
	3. Айбульдинов Е.К., Рахмадиева С.Б., Озек Г., Башер К.Н.С.Изучение состава эфирного масла *Lepidium ruderale* L.// Вестник. Серия ествественно- технических наук. - Астана: ЕНУ, 2013. - №2. - С. 296-299.
	4. Айбульдинов Е.К., Рахмадиева С.Б., Маренич М.Химические компоненты сурепки обыкновенной// Вестник. Серия химическая. - Алматы: КазНУ, 2012. - №1. - С. 289-293.
	5. Айбульдинов Е.К., Рахмадиева С.Б., Мухамбетов Д.Д., Маренич М.Ю. Фитохимическое и фармакогностическое исследование некоторых перспективных растений Северного Казахстана// Медицинский журнал Астана. - Астана. - 2012, - № 4. - С. 98-103
	6. Aibuldinov Y.K., Dehaen W., Rakhmadiyeva S.B. An efficient synthetic route towards novel heterocyclic compoundsZ/Вестник. Ñåðèÿ åñòâåñòâåííî- òåõíè÷åñêèõ íàóê. - Àñòàíà: ÅÍÓ, 2013. - ¹4. - Ñ. 326-333.
	7. Dehaen W., Thomas J., Afrikanova T., Esguerra Ñ., de Witte Ð., De Borggraeve W., Orellana Paucar A. Epilepsy and Ar-Turmerone: preclinical evidence from zebrafish and rodent models reveals it as a promising new drug candidate// PLOS One (áàñûëûìäà IF - 3,7)
	8. Aibuldinov Y.K., Marenich M., Rakhmadiyeva S. The new source of biologically active substances - Barbarea vulgaris W.T. Aiton//59th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research. Planta Medica. - Antalya: 2011. - Vol. 77. - P. 1428. (IF - 2,369)
	9. Aibuldinov Y.K., Rakhmadiyeva S., Ozek G., Baser K.H.C.Chemical composition of the essential oil of *Asplenium septentrionale* L.Hoffm. from Kazakhstan//13th Tetrahedron Symposium Challenges in bioorganic and organic medicinal chemistry. - Amsterdam, 2012. - P1.66.

Aibuldinov Y.K., Kim Y., Legeida D., Rakhmadiyeva S., Ozek G., Baser K.H.C. Gas chromatographic determination of volatile compounds of *Woodsia ilvensis* (L.) R.Br.// 36th International Symposium on Capillary Chromatography and 9th GCxGC Symposium. - Riva del Garda, 2012. - P. 484.

11. Айбульдинов Е.К., Маренич М., Рахмадиева С.Б. Технология получения суммы биологически активных веществ надземной части *Barbarea vulgaris* R.Br.// Студент и научно-технический прогресс. - материалы XLIX международной научной студенческой конференции. - Новосибирск, - 2011. - С. 53

**Жұмыстыһ құрылымы мен кљлемі**

Ғылыми жұмыс 127 мђтінді беттен құралған, кіріспеден, њш бљлімнен, қорытындыдан, 284 ђдебиеттер тізімінен тұрады. Жұмыста 12 сызба, 13 кесте, 32 сурет келтірілген. Диссертация кіріспеден, њш бљлімнен, қорытындыдан, пайдаланылған ђдебиеттер тізбесінен (284 ђдебиет кљзі), қосымшалардан тұрады.