

Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті

ӘОЖ [547.7:633.81](574)

Қолжазба құқығында

АЙБУЛЬДИНОВ ЕЛАМАН КАНАТОВИЧ

**Қазақстанның кейбір өсімдіктерінің эфир майларын зерттеу және ұқсас
фрагменттері бар жаңа гетероциклді қосылыстарды синтездеу**

6D060600-Химия

Философия докторы (PhD)
ғылыми дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми жетекші:
х.ғ.д., профессор С.Б.Рахмадиева
Ғылыми кеңесші:
Леувен Католикалық университетінің
профессоры, PhD докторы Wim Dehaen

Астана, 2013

Мазмұны

Анықтамалар мен нормативті сілтемелер.....	4
Белгілеулер мен қысқартылулар.....	5
Кіріспе.....	6
1 Әдеби шолу	
1.1 <i>Polypodiaceae</i> және <i>Brassicaceae</i> өсімдіктердің химиялық құрамына және биологиялық белсенділіктеріне шолу.....	11
1.1.1 <i>Lepidium</i> тұқымдас өсімдіктерінің химиялық құрамының зерттелуі.....	11
1.1.2 <i>Asplenium</i> тұқымдас өсімдіктерінің химиялық құрамының зерттелуі және қолданысы жайлы шолу.....	17
1.1.3 <i>Dryopteris</i> тұқымдас өсімдіктерінің химиялық құрамының зерттелуі және қолданысы жайлы шолу.....	23
1.1.4 <i>Polypodium</i> тұқымдас өсімдіктерінің химиялық құрамының зерттелуі және қолданысы жайлы шолу.....	25
1.1.5 <i>Woodsia</i> тұқымдас өсімдіктерінің химиялық құрамының зерттелуі және қолданысы жайлы шолу.....	28
1.1.6 <i>Barbarea</i> тұқымдас өсімдіктерінің химиялық құрамының зерттелуі және қолданысы жайлы шолу.....	29
1.1.7 <i>Curcuma Longa</i> өсімдігі құрамының пайдалы компоненттері мен оның эпилепсияға қарсы әсері.....	31
1.2 Синтезделген азотты және күкіртті гетероциклді қосылыстар мен олардың аналогтары және фармакологиялық белсенділіктері жайлы шолу	
1.2.1 Фармакологиялық белсенділік.....	34
1.2.2 Малярияға қарсы қолданылатын гетероциклді қосылыстар	34
1.2.3 Микробтарға қарсы қолданыстағы гетероциклдер.....	35
1.2.4 Ісіктерге қарсы әсер ететін гетероциклдер.....	35
1.2.5 Туберкулез дертін емдеуде қолданылатын гетероциклдер.....	36
1.2.6 Адамның иммунотапшылығы вирусына қарсы белсенділігі бар гетероциклді қосылыстар.....	37
1.2.7 Басқа да биологиялық белсенділіктерге ие гетероциклдер.....	38
1.2.8 Жаңа дәрі-дәрмекті шығарудың шұғыл қажеттілігі.....	40
1.2.9 Құрылыс-белсенділік.....	40
1.2.10 Бензо[<i>b</i>]тиофеннің биологиялық белсенділіктері жайлы шолу.....	41
1.2.11 Бензотиофеннің бензол сақинасымен құрылысты конденсациясы.....	44
1.2.12 5-аминобензотиофеннің мақсатты синтезі.....	47
1.2.13 5-аминобензотиофен синтезі және қолданысы жайлы шолу.....	47
2 Қазақстанның кейбір өсімдіктерінің эфир майларын зерттеу және ұқсас фрагменттері бар жаңа гетероциклді қосылыстарды синтездеу (нәтижелерді талқылау)	
2.1 Өсімдіктердің эфир майларының құрамын саралау.....	50
2.1.1 Зерттеу объектілері.....	50

2.1.2	Эфир майын алу технологиясы.....	51
2.1.3	<i>L.ruderdale</i> L. өсімдігінің эфир майы құрамы.....	51
2.1.4	Қырыққұлақтылар эфир майларының құрамы.....	53
2.1.5	<i>C.longa</i> құрамындағы ар-турмеронды синтездеудің ұтымды жолдары.....	61
2.2	Жаңа гетероциклдерді алу жолдары мен құрылыстарын анықтау	
2.2.1	Бензотиофен реакцияларының жүру жағдайын анықтау.....	62
2.2.2	Алынған жаңа гетероциклдердің құрылыстарын анықтау.....	66
3	Тәжірибелік бөлім	
3.1	Қолданылған құрал-жабдықтар.....	81
3.2	Эфир майларын зерттеу әдістері.....	81
3.2.1	Газды хроматография/масс-спектрометрия зерттеу әдісі.....	81
3.2.2	Газды хроматография зерттеу әдісі.....	82
3.2.3	Ар-турмерон синтездеу әдістемесі.....	82
3.3	Жаңа қосылыстарды алу жолдары мен сипаттамалары.....	83
3.3.1	Бастапқы заттарды синтездеу жолдары және олардың сипаттамалары.....	83
3.3.2	Азотты және күкіртті қосылыстарды синтездеу жолдары мен олардың сипаттамалары.....	84
	Ар-турмеронның биологиялық белсенділігі.....	97
	Қорытынды.....	100
	Пайдаланылған әдебиеттер тізбесі.....	101
	Қосымшалар.....	120
	А Қосымшасы.....	121
	Ә Қосымшасы.....	122
	Б Қосымшасы.....	123
	В Қосымшасы.....	124
	Г Қосымшасы.....	125
	Ғ Қосымшасы.....	126
	Д Қосымшасы.....	127

Анықтамалар мен нормативті сілтемелер

МЖСТ 2.105-95 Құжаттарды өңдеудің бірыңғай жүйесі. Мәтінді құжаттарға жалпы талаптар.

МЖСТ 7.1 СИБИД «Құжаттың библиографиялық сипатталуы. Құрастырудың ережесі және жалпы талаптары. Қысқартылған сөздердің жазбасы»

МЖСТ 7.1-84 Қолданылған материалдарға сілтемелер.

МЖСТ 7.12-93 Ақпараттар, кітапхана және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Кітапхана жазбасы.

МЖСТ 7.32-2001 Ақпараттар, кітапхана және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Ғылыми зеттеу жұмысы бойынша есеп. Дайындаудың құрылымы мен ережесі.

МЖСТ 7.54-88 Ғылыми техникалық құжаттарда заттар мен материалдардың қасиеттері туралы сандық мәліметтерді көрсету.

МЖСТ 8.417-81 Өлшем бірлігін қамтамасыз етудің мемлекеттік жүйесі. Физикалық шамалардың бірліктері.

Белгілеулер мен қысқартылулар

ДХМ дихлорметан

ДФФ 2,3-дигидрофуран

ДФФ диметилформаид

ДФСО диметилсульфоксид,

ИҚ инфрақызыл спектр

Гц Герц

Кв. квартет

Д. Дуплет

Т. Триплет

М. Мультиплет

М,у. Миллиондық үлес

С. Синглет

J спин-спинді әрекеттесу константасы

ПТЗ пентилентетразол

АЕП антиэпилепсиялық препарат

ТІВOs тетрагидроимидазобензодиазепинондар

NNRTIs кері транскриптазаның бейнуклеозидтік ингибиторы

Кіріспе

Жұмыстың жалпы сипаттамасы

Диссертациялық жұмыс Қазақстан аумағында кездесетін қырыққабаттылар (*Brassicaceae*) мен орамжапырақтылар (*Polypodiaceae*) тектес өсімдіктердің эфир майлары құрамын алғаш рет зерттеуге, химиялық құрамын заманауи зерттеу әдістерімен (ГХ, ГХ/МС) саралауға, коммерциялық қолжетімді *Curcuma longa* өсімдігі эфир майының құрамынан ар-турмерон сесквитерпеноидын максималды мөлшерде бөліп алу жолын қарастыруға, оның эпилепсияға қарсы белсенділігін тексеруге, *Barbarea vulgaris* L. эфир майы құрамында көп мөлшерде кездесетін күкіртті қосылыстардың бар болуы оның халықтық емдеуде несепайдаушы, ісікке қарсы, тәбет ашушы, цингаға қарсы, ер адам ұрығын көбейткіш биологиялық әсер танытаны анық, соған орай табиғи қосылыстардың фрагменттеріне ұқсас функционалды топтарды синтездің бастапқы қосылысы 5-аминобензотиофен молекуласына енгізуге және жаңа гетероциклді қосылыстардың құрылысын физика-химиялық зерттеу әдістерімен (ИК-, ^1H , ^{13}C ЯМР, HR-MS, ГХ, ГХ/МС, EI) сенімді түрде дәлелдеуге арналған.

Жұмыстың өзектілігі

Қазақстанның ішкі фармацевтикалық нарығын отандық дәрі-дәрмек өнімдерімен қамтамасыз етуге бағытталған Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2010 жылдың 14 сәуіріндегі № 302 қаулысына сай экономикалық дамудың алғашқы бағыттарының бірі ретінде отандық фармацевтикалық өндірісін құру, жұмыс атқарып жатқан өндірістердің бәсекеге қабілеттілігі мен рентабелділігін арттыру және 2014 жылға дейін отандық дәрі-дәрмек үлесін 40-50 % дейін арттыру мәселелері қойылған.

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметі бойынша алдағы он жыл ішінде халықты дәрімен қамтамасыз етуде өсімдіктерден алынған препараттардың үлесі 60 пайыздан астам болуы мүмкін. Қазақстан Республикасы территориясында алты мыңнан астам өсімдіктер түрлері кездеседі, олардың көпшілігінен қажетті дәрілер өндіруге болады. Осы уақытқа дейін олардың тек 130 түрі ғана дәрілер өндіру үшін шикізат ретінде пайдаланылады.

Дәрілік өсімдіктерді зерттеу жұмыстарымен көп уақыттан бері көптеген ғалымдар айналысады, солардың 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. Өсімдіктер құрамында биологиялық белсенді заттар болып табылатын алкалоидтар, гликозидтер, сапониндер, иілгіш заттар, эфир майы және т.б. бар. Қазіргі таңда көптеген ауруларды емдеуде кеңінен қолданып келе жатқан препараттар негізінде азотты не болмаса күкіртті гетероциклді қосылыстар жатыр. Олардың эффективті әсері молекуласында табиғи қосылыстар фрагменттерінің болуы немесе биологиялық белсенділікті күшейту үшін синтездеу жолдарымен оларды түрлендіру.

Сондықтан, алғаш зерттеліп отырған эфир майлары мен оның құрамындағы күкіртті қосылыстар фрагменттерін гетероциклді қосылыстарға

енгізу арқылы жаңа бензотиофендер қатарын алу және Ар-турмерон сияқты қосылыстың биологиялық белсенділігін толығымен зерттеу осы жұмыстың өзектілігі болып табылады.

Жұмыстың дайындалу дәрежесі

Әлемдік ғылыми аренада гетероциклдерді әртүрлі табиғи немесе жасанды көздерінен алып, синтездеу мақсатында көптеген әдістер қолданыста болғанымен, қазақстандық және Бельгия елінің ғалымдарының мектептері (Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті химия кафедрасы мен Леууен қаласының Католикалаық университетінің органикалық химия және дизайн кафедрасымен және т.б.) жаңа гетероциклді қосылыстарды қарапайым, шығымдылығы жоғары таңдалған әдістер арқылы синтезделді. Бензотиофенді құрылысты жаңа заттардың туындыларын синтездеу бойынша ұсынған кең мәліметтеріне қарамастан, олардың түрленген аналогтары химияның әрі қарай дамуына жаңа эффективті дәрілік препараттар, емдік жолмен организмге оң әсер ететін және басқа да практикалық пайдалы заттар мен материалдарды жасауға мүмкіндік береді және алғышарты болып табылады.

Жұмыстың мақсаты мен міндеттері

Қазақстан Республикасы аумағында кездесетін өсімдіктердің эфир майлары компоненттік құрамын зерттеу және биологиялық белсенді заттарға фрагменттері ұқсас гетероциклді қосылыстарды синтездеу диссертациялық жұмыстың мақсаты болып табылады.

Зерттеу объектілері ретінде *Brassicaceae* тұқымдасының өкілдері - *Barbarea vulgaris* L., *Lepidium ruderale* L. және *Polypodiaceae* тұқымдасы өкілдері - *Asplenium septentrionale* L., *Polypodium vulgare* L., *Woodsia ilvensis*, *Dryopteris filix-mas* өсімдіктерінің эфир майлары, коммерциялық қолжетімді *Curcuma longa* өсімдігінің эфир майы және синтездің негізі болған этил 5-аминобензо[*b*]тиофен-2-карбоксилат заты алынды.

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

1. *A.septentrionale* L., *P.vulgare* L., *W.ilvensis*, *D.filix-mas*, *B.vulgaris* L., *L.ruderale* L., *C.longa* өсімдіктердің эфир майларын бөліп алып, компоненттік құрамын анықтау және табиғаты ұқсас заттар мөлшерін анықтау;
2. Этил 5-аминобензо[*b*]тиофен-2-карбоксилат заты негізінде азот- және күкіртқұрамдас қосылыстарды табиғи қосылыстар фрагменттерін пайдалана отыра синтездеу және соңғы өнімнің максималды шығымдылығын алу үшін оптималды әдісін анықтау;
3. Заманауи және классикалық физика-химиялық зерттеулер әдістерін қолдана отыра, жаңа синтетикалық қосылыстардың құрылысын анықтау.
4. Коммерциялық қолжетімді куркума майы құрамындағы сесквитерпеноидтарды тотықтыру арқылы ар-турмеронның максималды шығымдылықпен эпилепсияға қарсы әсерін анықтау мақсатында бөліп алу.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы 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. өсімдіктерінің эфир майларының компоненттік құрамы ГХ және ГХ/МС әдістерімен зерттелді;

2. Қолжетімді этил 5-нитробензо[*b*]тиофен – 2 – карбоксилат және оның аминотуындысы - этил 5- аминобензо[*b*]тиофен-2-карбоксилат алынып, әдебиеттерде кездеспейтін, эфир майлары құрамына енетін табиғи қосылыстардың фрагменттері бар **17 жаңа қосылыс** синтезделді;
3. Жоғары шығымдылыққа ие әдістермен алынған жаңа бензотиофендер қатары синтездеудің әдістері құрастырылды;
4. Алынған жаңа қосылыстардың құрылысы заманауи зерттеу ^1H және ^{13}C ЯМР, ИҚ, HR-MS спектроскопия әдістерімен дәлелденді;
5. Коммерциялық қолжетімді *C.longa* өсімдігінің эфир майы құрамының сесквитерпеноидтарын тотықтыру арқылы жоғары шығымдылықпен алынған ар-турмеронның эпилепсияға қарсы белсендігі анықталды.

Жұмыстың практикалық маңызы

Халықтық емдеуде кеңінен қолданылатын орамжапырақтылар мен қырыққұлақтылар тектес өсімдіктерінің эфир майларының компоненттік құрамы анықталды, болашақта осы зерттеулер негізінде практикалық құнды препарат шығару мүмкіндігі туады.

Қолжетімді этил 5-аминобензо[*b*]тиофен-2-карбоксилаттың негізінде ашық тізбекті бутил, фенил, бензил радикалдарымен және тұйықталған заттар, сонымен қатар әртүрлі тұйықталған альдегидтер қалдықтарымен байланысқан бензотиофеннің жаңа 17 туындысы алынды. Органикалық химияның синтездеу әдістері мен жаңа құрылысты заттар жайлы ақпаратты жоғарғы оқу орындарында органикалық синтез әдістеріне арналған және органикалық химияның қазіргі кездегі мәселелері пәндерін оқытуда кеңінен қолдануға болады.

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

Қорғауға ұсынылатын негізгі мәлімет:

- Қазақстан аумағында өсетін өсімдіктерінің эфир майларының компоненттік құрамы;
- табиғи қосылыстар фрагменттері бар этил 5-аминобензо[*b*]тиофен-2-карбоксилат затын синтездеудің жетілдірілген жолдары мен шарттары;
- куркума эфир майы құрамынан жоғары шығымдылықпен ар-турмеронды бөліп алу жолы мен оның эпилепсияға қарсы анықталған биологиялық белсенділігі.

Автордың қосқан жеке үлесі қойылған мақсат және міндеттерді эксперименттік шешу, алынған мәліметтерді өз бетінше өңдеп, мақалаларды баспаға шығару және диссертация түрінде қорытудан көрінеді.

Жұмыстың нәтижелері

Жұмыстың негізгі нәтижелері 59th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (Импакт фактор – 2,369) халықаралық конгресінде (Анталья, Түркия, 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 хлыәаралық симпозиумында (Рива дель Гарда, Италия, 2012) ауызша баяндау және постерлі түрде көрсетілді.

Жарияланымдар

Ғылыми жұмыстың материалдары бойынша ғылыми журналдарда 6 мақала, халықаралық ғылыми конференциялардың баяндамалары 4 тезис ретінде жарық көрді. Жарияланымдардың тізімі (журналдың 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-chromatographic and mass spectrometric evaluation of essential oils of four ferns from Kazakhstan// Вестник. Серия естественных- технических наук. – Астана: ЕНУ, 2012. – №6. – С. 265-270.
3. Айбульдинов Е.К., Рахмадиева С.Б., Озек Г., Башер К.Н.С. Изучение состава эфирного масла *Lepidium ruderale* L.// Вестник. Серия естественных- 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 compounds// Вестник. Серия естественных- технических наук. – Астана: ЕНУ, 2013. – №4. – С. 326-333.
7. Dehaen W., Thomas J., Afrikanova T., Esguerra C., de Witte P., 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 (басылымда 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. - P.166.
10. 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

Жұмыстың құрылымы мен көлемі

Ғылыми жұмыс 127 мәтінді беттен құралған, кіріспеден, үш бөлімнен, қорытындыдан, 284 әдебиеттер тізімінен тұрады. Жұмыста 12 сызба, 13 кесте, 32 сурет келтірілген. Диссертация кіріспеден, үш бөлімнен, қорытындыдан, пайдаланылған әдебиеттер тізбесінен (284 әдебиет көзі), қосымшалардан тұрады.