

АҢДАТПА

6D060600 - Химия мамандығы бойынша философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін диссертациясы

Ташенов Ерболат Ордабекович

Қазақстан өсімдіктерінің қол жетімді монотерпеноидтарының жаңа туындылары және олардың биологиялық белсенділігі

Диссертациялық зерттеудің жалпы сипаттамасы. Диссертациялық жұмыс Қазақстан өсімдіктерінің эфир майларында көп кездесетін табиғи монотерпеноидтарды іздеуге және препараттық бөлуге, сондай-ақ алынған туындыларды биологиялық және каталикалық белсенділікке кейінгі зерттеумен бірге олардың химиялық трансформациясына арналған.

Трансформациялық түрлендірулер үшін екі монотерпеноид сабинол және терпинен-4-ол таңдалды, олар *Juniperus sabina* L. өсімдігінің эфир майынан (ЭМ) препаратты бөлінді, тазартылды және спектральды сипатталды. Сабинол мен терпинен-4-олдың туындылары стереоселективті синтезделді және цитоуытты және антирадикалды белсенділікке сыналды. Бұдан басқа, сабинолдың негізіндегі синтезделген 3-амино-1,2-диолдар, диолдар және триолдар Et_2Zn бензальдегидке қосылуының асимметриялық реакциясындағы хиралдық катализаторлар ретінде зерттелді.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Қазіргі ғылым көбінесе медицинада, фармацевтикада, сондай-ақ косметикалық және парфюмерлік өнеркәсіпте кеңінен қолданылуы мүмкін табиғи қосылыстардан алынған инновациялық терапевтік агенттерге бағытталған. Табиғи биологиялық белсенді қосылыстардың химиялық құрылымын өзгертудің арқасында олардың биологиялық белсенділігі көбеюі, азаюы немесе түрленуі мүмкін. Осы негізгі идеяны негізге ала отырып, әртүрлі құрылымдардың кең аясын алуға болады, бұл тиімдірек терапевтік құралдардың әзірленуіне әкеледі. Бұл тұрғыда дәрілік заттарды олардың қол жетімділігіне, жаңаруына және биологиялық белсенділігінің кең аясына байланысты синтездеу үшін монотерпеноидтарды бастапқы молекулалар ретінде қолдану перспективалық болып табылады. Сондай-ақ монотерпеноидтарды дәрі-дәрмектерді әзірлеу үшін пайдалану алынатын қосылыстың уыттылығын жиі төмендететінін айта кеткен жөн, бұл мыңдаған жыл бойы өмір сүріп келе жатқан табиғи молекулалар мен тірі ағзалардың арасындағы комплементарлықтың бар болуын көрсетуі мүмкін, бұл іс жүзінде сарқылмайтын ресурс деген фактінің түсінуіне қосымша.

Зерттеулер көрсеткендей, табиғи монотерпендер, сондай-ақ олардың синтетикалық туындылары қышымаға қарсы, бактерияға қарсы, антиоксиданттық, ісікке қарсы, аритмияға қарсы, агрегацияға қарсы, жергілікті ауырттырмайтын, ісіп қызаруға қарсы, антигистаминдік және спазмолитикалық белсенділікті қоса алғанда, әртүрлі фармакологиялық

қасиеттерге ие. Монотерпендер сондай-ақ өсуді, жылуды, транспирацияны реттегіштер, ісіктердің баяулатқыштары, тотықтырғыш фосфорилдеудің баяулатқыштары, жәндіктердің репелленттері және диабетке қарсы заттар ретінде әрекет етеді. Бұл қызықты қасиеттер фармацевтикалық ғана емес, азық-түлік және косметикалық өнеркәсіпте де әлеуетті пайдаланылуы мүмкін.

Монотерпендердің табиғи көздерде таза энантиомерлі түрде болуы бұл қосылыстарды асимметриялық катализде қолдану үшін оптикалық белсенді лигандтарды синтездеу үшін ыңғайлы бастамашы етеді. Монотерпендер бірнеше стереорталықтарға ие оптикалық белсенді қосылыстар болып табылады. Осы молекулалардың коммерциялық қол жетімділігінен басқа артықшылығы - қазіргі хиралдық орталықтар пайда болған жаңа молекулаларда сақталады және хиралдылықтың ауысуы әдетте жоғары стереоселективтікпен жүреді. Бұл құндылықтардың барлығы осы қосылыстар класын органикалық синтездің мақсаттары үшін хиралды лигандтарды (катализаторларды) әзірлеуде өте тартымды етеді.

Мәселенің зерттеп дайындалу дәрежесі Табиғи монотерпендерге қызығушылық төмендемейді және жыл сайын халықаралық ғылыми басылымдарда жарияланатын көптеген зерттеу жұмыстары бұл фактінің дәлелі болып табылады. Монотерпендердің фармакологиялық қасиеттері бойынша ғылыми жұмыстардың талдауы осы кластың химиялық түрі өзгерген қосылыстарының көпшілігі көптеген жағдайларда туберкулезге қарсы, қабынуға қарсы, микробқа қарсы, вирусқа қарсы және ісікке қарсы әсерлер көрсететінін көрсетті. Табиғи монотерпендердің химиялық трансформациясын және биологиялық белсенділігін зерттеу бойынша ауқымды зерттеулер Н.Ф. Салахутдиновтың (Ресей), Zsolt S (Венгрия), Dimitrov V (Болгария), Hu y., Wang Sh (Қытай), Rivas F (АҚШ) және т.б. басшылықтарындағы зерттеу топтарымен жүргізіледі.

Егер монотерпендердің асимметриялық катализдегі қолданылуы туралы айтатын болсақ, онда соңғы жылдары табиғатта кездесетін (+)-лимонен, (+)- (-)- α -пинен, (-)- β -пинен, (1R)-(-)-миртенол, (+)-пулегон, (+)-камфора, (-)-фенхон, (-)-ментон, (+)-3-карен және (-)-перилальдегид секілді монотерпендердің түрленуімен синтезделген энантиотаза 3-амино-1,2-диолдар мен 1,3-аминспирттерді алу үшін бірнеше синтетикалық стратегиялар жасалды. Бұл пайдалы синтондар хиралды лигандтар ретінде тиімді қолданылды және олардың каталитикалық белсенділігі мұқият сыналды және түсіндірілді.

Біз сабинол және терпинен-4-ол монотерпеноидтары бойынша әдеби деректерге жан-жақты талдау жасадық. Осы деректерге сәйкес сабинол өзінің антигельмитке қарсы белсенділігімен және етеккірге себепші болатын құрал ретінде жақсы танымал, ал терпинен-4-ол адамның өкпе қатерлі ісігінің жасушаларына ісікке қарсы әсер етеді, сондай-ақ НСТ116 және RKO колоректальды қатерлі ісіктің жасушалық желілеріндегі апоптозды ықпалдандырады. Алайда, бұл қосылыстардың биологиялық тұрғыдан қарқынды зерттелгеніне қарамастан, олар іс жүзінде түрінің химиялық

өзгеруі тұрғысынан зерттелмеген. Сондай-ақ сабинанды бициклді жүйенің негізіндегі хиралды катализаторлардың синтезі туралы ақпарат жоқ.

Жұмыстың мемлекеттік ғылыми бағдарламалар жоспарымен байланысы. Диссертациялық жұмыс Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің химия кафедрасы жанындағы қолданбалы химия Институтында, Сегед университетінің фармацевтикалық химия Институтында (Сегед қ., Венгрия) және Леувен Католиктік университетінің (Леувен қ., Бельгия) химия кафедрасында өткізілетін бірлескен ғылыми-зерттеу жұмыстары аясында орындалған.

Зерттеудің мақсаты мен міндеттері. Зерттеу жұмысының негізгі мақсаты Қазақстан өсімдіктерінің эфир майларында көп кездесетін табиғи монотерпеноидтардың жаңа туындыларын синтетикалық жолмен алу және оларды биологиялық және каталитикалық белсенді заттар ретінде іс жүзінде қолдану болып табылады.

Қойылған мақсатқа жету үшін келесі міндеттер қойылды және шешілді:

- сабинил ацетаты мен терпинен-4-олдың сандық құрамын анықтау үшін *Juniperus sabina* L. өсімдігінің эфир майының (ЭМ) құрамын газды хроматография әдісімен зерттеу;

- терпинен-4-ол мен және сабинолды сабинил ацетаты түрінде ЭМ-нан препараттық әдістермен бөліп алу және тазарту;

- 3-амино-1,2-диолдардың трансформациялық түрленуін сабинолдың негізінде стереоселективті синтездеу және зерттеу;

- диолдар мен триолдардың трансформациялық түрленуін сабинолдың негізінде стереоселективті синтездеу және зерттеу;

- триазолдар мен несепнәрді сабинолдың негізінде синтездеу;

- 2-амино-1,4-диолдарды *p*-ментанды жүйенің негізінде синтездеу;

- синтезделген туындыларға ¹H, ¹³C, 2D ЯМР, Масс, X-ray, элементті талдауды қоса алғанда толық спектрлі сипаттама беру;

- эфир майлары мен сабинол туындыларының биологиялық белсенділігінің цитотоксикалық, антирадикальді және басқа да түрлерін анықтау;

- 3-амино-1,2-диолдардың, диолдар мен триолдардың каталитикалық белсенділігін диэтилмырыштың бензальдегидке қосылуының модельдік реакциясындағы сабинанды жүйеде зерттеу.

Ем арша өсімдігінің эфир майынан бөлінген (+) - сабинол және R-терпинен-4-ол монотерпеноидтары **зерттеудің нысандары** болып табылады.

Зерттеу нысандарын таңдау өсімдік шикізатында осы молекулалардың көп мөлшерінің болуына және олар үшін (әдебиетте) химиялық түрлендірілген туындылар туралы мәліметтердің болмауына негізделген.

Сабинол мен терпинен-4-ол бұрын синтетикалық түрлендірулерге ұшырамаған. Сонымен қатар, бұл монотерпеноидтар казак аршасының эфир майында жоғары концентрацияда кездеседі, бұл сабинол мен терпинен-4-ол көзі ретінде осы өсімдіктің таңдауын анықтады.

(+)- Сабинол монотерпеноидінің Оверманның қайта топтастыру, дигироксилдеу, гидроборлау-тотығу, эпокидтеу, қорғаныс топтарын енгізу-алу, гетероциклді жүйелерді (оксазин, триазол) құру арқылы жүзеге асқан химиялық айналулары және R-терпинен-4-олдың оксиран циклін алынған эпоксидтің кейінгі аминлизімен бірге құру химиялық реакциялары арқылы 2-амино-1,4-диол туындылар қатарын алумен бірге үш сатылы химиялық трансформациясы осы диссертациялық жұмыстың зерттеу пәні болып табылады.

Алынған зерттеу нәтижелерінің ғылыми жаңалығы алғаш рет жасалған әрекеттермен белгіленеді:

– *Juniperus sabina* L. өсімдігінің эфир майынан (+)-сабинол мен R-терпинен-4-олды оңтайлы шығару және тазалау технологиясы әзірленді;

– 19 жаңа энантиомерлі таза қосылыстар бициклді сабинанды қаңқаның (диолдар, триолдар, аминадиолдар, триазолдар, несепнәр және т. б.) негізінде олардың жұқа химиялық құрылымын анықтаумен бірге стереоселективті синтезделді;

– 6 жаңа қосылыс терпинен-4-олдың негізінде олардың молекулалық құрылымының спектралдық сипаттамаларының егжей-тегжейлі талдауымен бірге стереоселективті және жоғары шығулармен бірге синтезделді;

– жаңа синтезделген туындылардың цитоуытты және антирадикалды белсенділікке биоскринингі жүргізілді;

– (+)- сабинолдың негізінде синтезделген 3-амино-1,2-диолдар, 1,3-диол және триолдар бензальдегидті диэтилцинкпен этилдеуде катализаторлар ретінде қолданылды.

Зерттеудің теориялық маңыздылығы - монотерпеноидтарды табиғи көздерден препараттық алу жөніндегі әдістер әзірленді. Бұдан басқа, (+)-сабинол мен R-терпинен-4-олдың синтетикалық өзгерулері бойынша алынған нәтижелер гидроксильді және алкенильді функционалдық топтары бар моно - және бициклді монотерпендердің химиялық қасиеттері бойынша жалпы білімдерді кеңейтті. Жаңа қосылыстардың құрылымы мен олардың сипаттамалары әлемдік деректер банкіне жаңа қосылыстар ретінде енгізілді, атап айтқанда, рентгенқұрылымдық талдау әдісімен сипатталған (+)-сабинолдың негізіндегі диолдың құрылымы Кембридж құрылымдық деректер банкінде тіркелген.

Синтезделген қосылыстарды әлеуетті терапевтік заттар ретінде қолдану мүмкіндігі зерттеудің тәжірибелік маңыздылығы болып табылады. Сондай-ақ, энантиотаза қосылыстарды синтездеу үшін хиралды катализаторлар ретінде бициклдік сабинандық жүйе негізінде синтезделген аминдиолдарды пайдалану болашағы зор болып табылады, бұл олардың биологиялық әсеріне тікелей әсер ететін жоғары таза синтетикалық дәрілік заттарды алу үшін өте өзекті болып табылады.

Жұмыс авторының жеке үлесі диссертация тақырыбы бойынша әдеби деректерді жинаудан, өңдеуден және талдаудан, эксперименттік бөлімді тікелей жоспарлаудан және жүргізуден тұрады. Ізденуші алынған зерттеу нәтижелерін талдауға, түсіндіруге және ресімдеуге және оларды

талқылауға, сондай-ақ республикалық және халықаралық басылымдарда ғылыми мақалаларды жариялау үшін дайындыққа қатысты.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:

- *Juniperus sabina* L. өсімдігінің жер үсті бөлігінен бөлінген эфир майының компоненттік құрамын зерттеу;
- (+)-сабинол және R-терпинен-4-ол монотерпеноидтарды бөлу және тазалау әдістері;
- (+)- сабинолдың химиялық трансформациясы;
- R-терпинен-4-олдың химиялық трансформациясы;
- синтезделген туындылардың биологиялық белсенділігі (антирадикалды және цитоуыттық) ;
- (+)- сабинолдан стереоселективті синтезделген аминдиолдардың, диолдардың және триолдардың каталитикалық белсенділігі.

Диссертациялық зерттеу нәтижелері бойынша қорытындылар:

1. *Juniperus sabina* L. өсімдігінің эфир майының компоненттік құрамы спектрометрияның хромато-масс әдісімен зерттелді. Жүргізілген эксперименттің нәтижесінде казак аршаның ЭМ құрамында жиынтығында ұшпа құрамның 100% беретін 42 қосылыс бар екені анықталды. *Juniperus sabina* L. ЭМ-дағы сандық құрамы тиісінше 37.92%, 31.47% және 10.87% болатын сабинен, *транс*-сабинил ацетат және терпинен-4-ол препаративті алу үшін қызығушылық тудырады.

2. *Juniperus sabina* L.-дың ЭМ-нан (+)-сабинол мен R-терпинен-4-олды химиялық трансформация кезінде бастапқы қосылыстар ретінде пайдалану үшін жеткілікті мөлшердегі (1 г астам) 95% -тан кем емес тазалығымен алуға мүмкіндік берген, құрамында оттегі бар монотерпендерді препараттық жолмен бөлуге арналған тиімді процедура әзірленді.

3. 2-амино-1,3-диалолдардың қатары бициклді сабинандық жүйенің негізінде стереоселективті синтезделді. Бастапқы аминдиолға (**136**) синтетикалық жол Овернанның қайта топтастыруының негізгі реакциясы, трихлорацетамидті қорғаныс тобын *трет*-бутилкарбонатты топқа ауыстыру, дигидроксилдеу реакциялары және протекторлы топты алып тастау арқылы жатты. Мақсатты молекуланы синтездеудің бүкіл процесі (**136**) өнімдердің шығу көрсеткіштері >77% реакциясымен бірге 7 сатыдан тұрды. Бұдан әрі аминдиол (**136**) N-бензил туындыға (**137**) ауыстырылды, ал содан кейін 90% өніммен спирооксазолидин (**138**) - сақиналы тұйықталудың соңғы өнімі алынды.

4. (+)- Сабинол диолдар мен триолдарды стереоселективті алу үшін бастапқы қосылыс ретінде қолданылды. Диолдың синтезі тиісінше 47% және 70% шығулармен бірге өнімге әкелетін $\text{ВН}_3 \cdot \text{ТГФ}$ немесе $\text{ВН}_3 \cdot \text{Ме}_2\text{S}$ боргидридті кешендерін қолданумен бірге гидроборлау-тотығу реакциясы есебінен жүзеге асырылды. 2 диастреоизомерлі триолдардың синтезі әртүрлі синтетикалық жолдармен жүзеге асырылды: біріншісі - сабинолды OsO_4/N -метилморфолин N-оксиді жүйесімен стереоселективті дигидроксилдеу арқылы, екіншісі-сабинолды м-ХПБҚ-мен эпокидтеу

реакциясы кезінде пайда болған региоизомерлі күрделі эфирлердің сілтілі гидролизімен.

5. 50% жоғары өнімдердің шығуымен органокаскадтық процестің көмегімен бициклді монотерпендік жүйе негізінде бастапқы аминнен, енолизацияланатын кетондар мен 4-нитрофенилазидтен тұратын екі 1,5-диалмастырылған 1,2,3-триазол үш компонентті реакциямен іріктелді. Сондай-ақ бастапқы амин мен гексил изоцианаттың өзара әрекеттесуі нәтижесінде 95% өнімі бар сары майлы зат түріндегі уреид алынды.

Әртүрлі функционалдық топтармен сақинаға алмастырылған бастапқы бензил және фенил аминдармен оксиран циклін кейінгі ашумен бірге R-терпинен-4-олдың эпокситтеуінің кейінгі реакцияларының көмегімен *p*-ментанды жүйенің негізінде алты жаңа 2-амино-1,4 диолдар стереоселективті және жоғары шығулармен бірге синтезделді.

7. (+)- Сабинол мен R-терпинен-4-олдың негізінде синтезделген жаңа қосылыстардың химиялық құрылымы дәлелденді және ^1H , ^{13}C ЯМР комбинациясымен және Масс-спектроскопиямен, элементтік талдаумен, ГХ-МС, ЖТСХ талданды. Молекулалардың абсолюттік конфигурациялары және атомдардың орналасуы ЯМР (^1H - ^1H COSY, HSQC, HMBC, NOSY) екі өлшемді спектрлердің көмегімен анықталды. Бұдан басқа, диолдың құрылымы рентгенқұрылымды талдаумен зерттелді.

8. (+)-Сабинолдың жаңа туындылары (131), (132) и (146) антирадикалды және цитоуыттық белсенділікке сыналды және олардың барлығы цитоуыттыққа ие және бос радикалды ұстап алу қасиетіне ие емес екендігі анықталды.

9. (+)-Сабинолдың негізінде синтезделген жаңа хиралды аминдиолдар, диолдар және триолдар диэтилмырыштың бензальдегидке қосылуының модельдік реакциясында асимметриялық катализаторлар ретінде қолданылды. Зерттеудің нәтижесінде аминдиолдар $ee > 44\%$ көрсеткіштерімен диол немесе триол туындыларымен салыстырғанда анағұрлым тиімді катализаторлар болып табылатыны анықталды.

Алынған нәтижелерді апробациялау. Диссертациялық жұмыстың негізгі нәтижелері келесі конференциялар мен симпозиумдарда ауызша және постерлік баяндама түріндегі апробациядан өтті: "Постиндустриалды әлем: жасыл өсім және жасыл экономика" республикалық ғылыми-тәжірибелік конференциясы (Өскемен қ., 24-25 қараша, 2016 ж.), «Өсімдік шикізатын және табиғи шикізатты медицинада қолданудың заманауи аспектілері» V ғылыми-тәжірибелік конференциясы (Мәскеу, Ресей Федерациясы, 15 наурыз, 2017 ж.), "Теориялық және эксперименттік химия" VI Халықаралық ғылыми конференциясы (Қарағанды қ., 15-17 маусым, 2017 ж.) және «16th Belgian Organic Synthesis Symposium» XVI Халықаралық ғылыми симпозиумы (Брюссель қ., 8-13 шілде, 2018 ж.), сондай-ақ Сегед университетінде ғылыми-зерттеу тағылымдамасынан өту кезінде семинарда талқыланды (Сегед қ., Венгрия, 2018 ж.).

Жарияланымдар. Зерттеулердің диссертация тақырыбы бойынша негізгі нәтижелері 9 жарияланған жұмыстарда, оның ішінде Scopus (Q3) және

Web of Science (Q2) ғылыми журналдарының база деректері бойынша нөлдік емес импакт-факторы бар халықаралық басылымдарда 2 мақала, ҚР БҒМ білім және ғылым саласындағы бақылау Комитеті ұсынған тізімдегі журналдарда 3 мақала және халықаралық және республикалық конференциялардың ғылыми еңбектерінің жинақтарында 4 жұмыс ұсынылған.

Диссертацияның құрылымы және көлемі. Диссертациялық жұмыс кіріспеден, әдеби шолудан, тәжірибелік бөліктен, зерттеу нәтижелері мен олардың талқылауынан, қорытындыдан, дәйексөздер алынған дереккөздер тізімінен және қосымшалардан тұрады. Жұмыстың жалпы көлемі машинамен басылған мәтіннің 117 бетін құрайды және 45 суреттен, 21 кестеден және пайдаланылған дереккөздердің 168 атауынан тұрады.