

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы

МЕНДИБАЕВОЙ АНЕЛЬ ЖАНАТОВНЫ,

представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D07103 – «Химическая технология органических веществ», на тему:

«РАЗРАБОТКА НОВЫХ БИОАКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ И ПИРИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ»

Общая характеристика работы. Диссертационная работа посвящена разработке новых многофункциональных производных на основе гидразидов пиридинкарбонowych и гидроксibenзойных кислот. В ходе работы синтезированы новые соединения, химическое строение которых подтверждено современными физико-химическими методами анализа, а также проведено исследование взаимосвязи между их химической структурой и биологической активностью. Одним из важных направлений исследования стала разработка лабораторно-технологического регламента получения водорастворимой формы 2-((2-изоникотиноилгидразоно) метил)бензойной кислоты, обладающей выраженной противовирусной активностью.

Актуальность темы исследования. Во всем мире возрастает риск распространения новых вирусных и инфекционных заболеваний, а также повышается вероятность возникновения пандемий. Одновременно с этим одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения остается рост устойчивости патогенных микроорганизмов к существующим лекарственным препаратам. В связи с этим поиск новых биологически активных соединений с высокой эффективностью является одним из приоритетных направлений современной фармацевтической химии. Многочисленные исследования подтверждают широкий спектр фармакологической активности соединений, содержащих гидразидный фрагмент. В этой связи синтез новых производных гидразидов никотиновой, изоникотиновой, 2- и 4-гидроксibenзойной кислот и их использование в качестве исходной основы для создания биологически активных веществ представляют значительный научный и практический интерес.

Целью диссертационного исследования является синтез новых полифункциональных производных пиридинкарбонowych и гидроксibenзойных кислот, исследование их структуры, механизмов реакций образования и биологических свойств, а также разработка технологии получения нового соединения с выраженной биологической активностью.

Задачи исследования:

1. Синтез новых гидразидов и тиосемикарбазидов на основе гидразидов никотиновой, изоникотиновой, 2- и 4-гидроксibenзойной кислот, а также изучение закономерностей их образования и реакционной способности;

2. Получение водорастворимых комплексов производных никотиновой, изоникотиновой, 2- и 4-гидроксibenзойной кислот с циклодекстринами и установление механизмов их образования;

3. Установление структуры синтезированных новых соединений методами ИК-, УФ-спектроскопии, одномерной ^1H , ^{13}C и двумерной COSY (^1H - ^1H), HMQC (^1H - ^{13}C) ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, а также рентгеноструктурным анализом и высокоэффективной жидкостной хроматографией.

4. Исследование синтезированных соединений на широкий спектр биологической активности (противовирусной, антимикробной, цитотоксической и гемореологической). Разработка лабораторно-технологического регламента получения субстанции нового соединения с высокой биологической активностью.

Объектами исследования являются гидразиды никотиновой, изоникотиновой, 2- и 4-гидроксibenзойных кислот, новые гидразоны, а также их комплексы с β - и γ -циклодекстринами.

Методы исследования. В ходе исследования синтез новых соединений и выделение продуктов реакций осуществлялись с использованием классических методов органического синтеза. Биологическая активность полученных соединений была изучена, а для подтверждения и установления их химического строения применены современные физико-химические методы исследования, включая ИК- и УФ-спектроскопию, одномерную (^1H и ^{13}C) и двумерную ЯМР-спектроскопию (COSY (^1H - ^1H), HMQC (^1H - ^{13}C)), масс-спектрометрию, рентгеноструктурный анализ, а также высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Взаимодействие гидразидов никотиновой, изоникотиновой, 2- и 4-гидроксibenзойной кислот с замещенными ароматическими и ациклическими альдегидами позволяет синтезировать новые соединения, обладающие антимикробной и противовирусной активностью.

2. При взаимодействии производных гидразидов никотиновой, изоникотиновой, 2- и 4-гидроксibenзойной кислот с 2-формилбензойной кислотой протекает реакция циклизации, приводящая к образованию новых производных фталимидина.

3. Взаимодействие 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиноилгидразонов с ароматическими альдегидами приводит к образованию новых соединений, существующих в виде *Z*- и *E*-конформационных изомеров.

4. Модификация азиды никотиновой кислоты методом трансформации Курциуса позволяет синтезировать новые соединения, относящиеся к классу уретанов и мочевины.

5. Гидразоны никотиновой, изоникотиновой, 2- и 4-гидроксibenзойной кислот способны образовывать комплексы включения с β - и γ -циклодекстринами, что обеспечивает получение водорастворимых инклюзивных структур.

6. 2-((2-Изоникотиноилгидразоно)метил)бензойная кислота, обладающая высокой противовирусной активностью, может служить научной и практической основой для разработки технологического регламента производства фармакологически активной субстанции.

Научная новизна работы:

1. В ходе исследования разработаны эффективные методы синтеза новых гидразонов никотиновой, изоникотиновой, 2- и 4-гидроксибензойной кислот, а также определены оптимальные условия их получения. Синтезированные соединения оценены в качестве перспективных субстратов для разработки веществ с антимикробной и противовирусной активностью.

2. В результате взаимодействия 2-формилбензойной кислоты с гидразидами никотиновой, изоникотиновой, 2- и 4-гидроксибензойной кислот синтезированы новые биологически активные гидразоны и их гетероциклические производные - фталимидины с высокими выходами.

3. Впервые установлено, что при синтезе гидразонов на основе 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразида реакции протекают с образованием смеси Z- и E-изомеров в соотношении 3:2.

4. Впервые путем взаимодействия хлорангидрида никотиновой кислоты с молекулами различных природных алкалоидов синтезированы новые амиды. Кроме того, на основе реакций превращения азиды никотиновой кислоты со спиртами и молекулой алкалоида цитизина разработаны методы получения новых уретанов и мочевины.

5. Синтезированы водорастворимые инклюзивные комплексы производных никотиновой, изоникотиновой, 2- и 4-гидроксибензойной кислот с β - и γ -циклодекстринами. Разработан лабораторный регламент получения водорастворимой субстанции 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензойной кислоты, обладающей выраженной противовирусной активностью.

6. Проведен биологический скрининг синтезированных соединений с оценкой их противовирусной, антимикробной активности, а также цитотоксичности и гемореологических свойств. По результатам биологических исследований выявлены новые соединения, обладающие выраженной антимикробной (5 соединений), противовирусной (5 соединений) и гемореологической (1 соединение) активностью.

Практическая значимость работы. В ходе диссертационного исследования разработаны методы синтеза 66 ранее не описанных соединений. Для полученных веществ проведен скрининг биологической активности, в результате которого выявлены перспективные соединения, обладающие выраженными антимикробными, противовирусными и гемореологическими свойствами. На основании результатов исследования разработан лабораторно-технологический регламент получения водорастворимой субстанции 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензойной кислоты (условное наименование - «Гинказон»), обладающей выраженной противовирусной активностью.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в поиске и анализе отечественных и зарубежных научных источников по теме исследования. Самостоятельно выполнил экспериментальные исследования по разработке методов синтеза новых производных гидразидов никотиновой, изоникотиновой, 2- и 4-гидроксibenзойной кислот, осуществил обработку и интерпретацию полученных экспериментальных данных, а также подготовку результатов исследования к публикации в научных изданиях.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано в соавторстве 22 работы, в том числе 2 статьи в международном журнале *Molecules* (Q2, 81%), 1 статья в журнале *Russian Journal of General Chemistry* (Q4, 28%), 1 статья в журнале *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* (Q4, 17%), 1 статья в журнале *Eurasian chemico-technological journal* (Q4, 20%), 1 статья в журнале *Eurasian Journal of Chemistry*, в журналах входящих в перечень рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан: 1 статья в журнале *Известия НАН РК (Academic Scientific Journal of Chemistry)*, 3 статьи в журнале *Вестник КазУТБ*, 1 монография, а также материалы и тезисы 9 докладов на международных научных конференциях. Получены 2 патента РК на полезную модель №8205 «2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензойная кислота, обладающая выраженной противовирусной активностью» и №12361 «2-(4-Гидроксibenзоил)-N-(нафтаден)гидразино-1-карботиоамид, обладающий выраженной противовирусной активностью».

Описание вклада докторанта в подготовку каждой публикации.

1. Nurkenov O.A., Mendibayeva A.Zh., Fazylov S.D., Kabieva S.K., Syzdykov A.K., Vasilchenko A.S., Kulakov I.I., Alkhimova L.E., Kulakov I.V., Seilkhanov T.M., Iashnikov A.V. Synthesis, structure and biological activity of 2-methyl-5-nitro-6-phenylnicotinohydrazide-based hydrazones // *Molecules*. - 2025. - №30. - P. 169-183. <https://doi.org/10.3390/molecules30010169> (Q2, 81%). Во время прохождения научной стажировки в Тюменском государственном университете Российской Федерации докторант синтезировал новые гидразоны на основе 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразида и установил их структуру с использованием методов ЯМР- и масс-спектрометрии. Докторант самостоятельно выполнил анализ полученных результатов, подготовил и оформил рукопись научной статьи, а также обеспечил её публикацию в журнале «*Molecules*».

2. Nurkenov O.A., Muldakhmetov Z.M., Fazylov S.D., Mendibayeva A.Zh., Pustolaikina I.A., Sarsenbekova A.Zh., Seilkhanov O.T., Syzdykov A.K., Kabiyeveva S.K., Nurmaganbetov Zh.S. Water-soluble inclusion complexation of naphthyl-containing thiosemicarbazides and thioureas with β -Cyclodextrin // *Molecules*. - 2026. - №31. - P. 1290-1312. <https://doi.org/10.3390/molecules31081290> (Q2, 81%). Докторант синтезировал нафтилсодержащие тиосемикарбазиды и исследовал методы получения их комплексов с циклодекстринами. В процессе установления структуры полученных комплексов принимал участие в анализе результатов СЭМ и ЯМР-спектроскопии. Докторант выполнил полный цикл

исследований, включая подготовку текста научной статьи и оформление материалов к публикации.

3. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Kulakov I.V., Seilkhanov T.M., **Mendibayeva A.Zh.**, Kabieva S.K. Reaction of *o*-formylbenzoic acid with hydrazides of (Iso)nicotinic and hydroxybenzoic acids // Russian Journal of General Chemistry. - 2023. - Vol. 93, №9. - P. 2202-2209. <https://doi.org/10.1134/S1070363223090025> (Q4, 28%). Докторант осуществил конденсацию *o*-формилбензойной кислоты с гидразидами изоникотиновой и гидроксibenзойной кислот, а также исследовал возможность внутримолекулярной гетероциклизации полученных новых соединений.

4. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Satbayeva E.M., Seilkhanov T.M., **Mendibayeva A.Zh.**, Kabieva S.K., Tursymbek Sh.N. Synthesis and study anti-inflammatory activity of nicotinic acid hydrazones // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. - 2024. - Vol. 50, №5. - P. 2066-2075. <https://doi.org/10.1134/S1068162024050376> (Q4, 17%). Докторант синтезировал новые гидразоны никотиновой кислоты и участвовал в исследовании их биологической активности. Полученные экспериментальные данные были проанализированы и интерпретированы докторантом, а также выполнена подготовка и оформление научной статьи к публикации.

5. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Nurmaganbetov Zh.S., Seilkhanov T.M., **Mendibayeva A.Zh.**, Kabieva S.K., Satbaeva E.M. Synthesis and anti-inflammatory activity of new nicotinoyl amides // Eurasian Chemico-Technological Journal. - 2024. - №3. - P. 169 - 174. <https://doi.org/10.18321/ectj1640> (Q4, 20%). Докторант синтезировал новые амиды никотиновой кислоты и участвовал в исследовании их биологической активности. Полученные экспериментальные данные были проанализированы и интерпретированы докторантом, а также выполнена подготовка и оформление научной статьи к публикации.

6. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Seilkhanov T.M., Abulyaissova L.K., Turdybekov K.M., Zhivotova T.S., Kabieva S.K., **Mendibayeva A.Zh.** Interaction of isonicotinic acid hydrazide with carboxylic acid anhydrides // Eurasian Journal of Chemistry. - 2023. - №2. - P. 29-35. <https://doi.org/10.31489/2959-0663/2-23-1> Докторант синтезировал новые гидразоны гидрида изоникотиновой кислоты и исследовал оптимальные пути их получения. Синтезированные соединения были изучены методами ИК-спектроскопии, ЯМР ¹H и ¹³C, а также с использованием двумерных корреляционных методов COSY и HMQC для установления их 3D молекулярной конфигурации. Докторант также самостоятельно подготовил текст научной статьи.

7. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Нурмаганбетов Ж.С., Сейлханов Т.М., **Мендибаева А.Ж.** Синтез и строение новых тиомочевинных производных никотиновой кислоты с фрагментами природных алкалоидов // Известия НАН РК. Серия химии и технологий. - 2024. - №1(458). - С. 106-115. <https://doi.org/10.32014/2024.2518-1491.211>. Докторант в ходе работы синтезировал новые алкалоидсодержащие тиомочевины и с целью установления структуры полученных новых соединений зарегистрировал и проанализировал их ИК- и УФ-спектры.

8. Нуркенов О.А., **Мендибаева А.Ж.**, Сейлханов Т.М., Нурмаганбетов Ж.С., Кабиева С.К., Сыздыков А.К., Фазылов С.Д. Синтез и модификация азида никотиновой кислоты // ҚазТБУ хабаршысы. - 2024. - №3 (24). - С. 201-214. <https://doi.org/10.58805/kazutb.v.3.24-499>. Докторант синтезировал азид никотиновой кислоты и участвовал в разработке методов его дальнейшей модификации. Структуры полученных новых уретанов были проанализированы докторантом методами ЯМР ^1H и ^{13}C .

9. Фазылов С.Д., Сатпаева Ж.Б., Нуркенов О.А., Бакирова Р.Е., Свидерский А.К., **Мендибаева А.Ж.** Получение водорастворимых комплексов включений гидразидов *o*- и *n*-гидроксibenзойных кислот и их гидразоновых производных // ҚазТБУ хабаршысы. - 2024. - №3 (24). - С. 250-260. <https://doi.org/10.58805/kazutb.v.3.24-501>. Докторант моделировал гидразон-циклодекстриновые комплексы с использованием квантово-химических 3D-методов, определяя их геометрическую совместимость и выполняя предварительные прогнозные расчёты. Также синтезировал комплексы циклодекстринов с *o*- и *n*-гидроксibenзойными кислотами.

10. **Мендибаева А.Ж.**, Фазылов С.Д., Кабиева С.К., Жаслан Р.К., Жаутикова С.Б., А.П. Богоявленский, Нуркенов О.А. Разработка технологии получения водорастворимой формы 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензойной кислоты в β -олигосахаридной капсуле // ҚазТБУ хабаршысы. - 2026. - №1 (30). - С. 309-318. <https://doi.org/10.58805/kazutb.v.1.30-1455>. Докторант синтезировал 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензойную кислоту и получил её водорастворимый комплекс с циклодекстрином. Также разработал лабораторный регламент получения 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензойной кислоты.

11. Патент РК на полезную модель №8205 «2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензойная кислота, обладающая выраженной антивирусной активностью» / Мулдахметов З.М., Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Нурмаганбетов Ж.С., **Мендибаева А.Ж.**, Сыздыков А.Қ. от 13.03.2023 г.

12. Патент РК на полезную модель №12361 «2-(4-Гидроксibenзоил)-N-(нафтаден)гидразино-1-карботиоамид, обладающий выраженной антивирусной активностью» / Мулдахметов З.М., Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Сейлханов Т.М., Нурмаганбетов Ж.С., Богоявленский А.П., **Мендибаева А.Ж.**, Сыздыков А.Қ. от 05.06.2026 г.

13. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Сейлханов Т.М., **Мендибаева А.Ж.**, Сыздыков А.К. Полифункциональные производные ароматических и пиридинкарбоновых кислот. - Караганда: Гласир, 2024. - 188 с. ISBN 978-601-7655-83-9.

14. Тезисы в конференциях: Докторантом был выполнен синтез новых производных гидразидов никотиновой, изоникотиновой, 2- и 4-гидроксibenзойной кислот и их супрамолекулярные комплексы. Проведена интерпретация полученных данных, а также выполнена подготовка, оформление и представление 9 тезисов.

Структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, основной части - экспериментальных исследований и обсуждения

результатов, заключения, списка использованных источников и приложений. Объем диссертации составляет 166 страницы печатного текста, содержит 16 таблиц и 26 рисунков. Количество использованных источников - 140. В приложениях приведены акты биологических испытаний новых соединений.