

МЕНДИБАЕВА АНЕЛЬ ЖАНАТОВНАНЫҢ
8D07103 - «Органикалық заттардың химиялық технологиясы» білім беру
бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін
алу үшін ұсынылған
«АРОМАТТЫ ЖӘНЕ ПИРИДИНКАРБОН ҚЫШҚЫЛДАРЫНЫҢ
ЖАҢА БИОАКТИВТІ ТУЫНДЫЛАРЫН ӘЗІРЛЕУ»
тақырыбындағы диссертациялық жұмысының
АҢДАТПАСЫ

Жұмыстың жалпы сипаттамасы. Диссертациялық зерттеу жұмысы пиридинкарбон және гидроксibenзой қышқылдарының гидразидтері негізінде жаңа көпфункционалды туындыларды алуға бағытталған. Жұмыс барысында синтезделген қосылыстардың химиялық құрылымы заманауи физика-химиялық әдістермен дәлелденіп, химиялық құрылым мен биологиялық белсенділік арасындағы өзара байланысқа талдау жүргізілді. Зерттеудің маңызды бағыттарының бірі ретінде вирусқа қарсы айқын белсенділігі бар 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының суда еритін түрін алуға арналған зертханалық-технологиялық регламентті әзірлеу мәселелері қарастырылды.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Дүниежүзінде жаңа вирустық және жұқпалы аурулардың таралу қауіпі артып, пандемиялардың пайда болу ықтималдығы жоғарылауда. Сонымен қатар, патогенді микроорганизмдердің қолданыстағы дәрілік заттарға төзімділігінің артуы денсаулық сақтау саласындағы өзекті мәселелердің біріне айналып отыр. Осыған байланысты биологиялық белсенділікке ие жаңа тиімді қосылыстарды іздеу қазіргі фармацевтикалық химияның басым бағыттарының бірі болып саналады. Құрамында гидразидті фрагменті бар қосылыстардың кең спектрлі фармакологиялық белсенділіктері көптеген зерттеулерде дәлелденген. Осыған орай никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксibenзой қышқылдары гидразидтерінің жаңа туындыларын синтездеу және оларды биологиялық белсенді заттардың бастапқы негізі ретінде пайдалану ғылыми әрі практикалық тұрғыдан өте маңызды болып табылады.

Жұмыстың мақсаты - пиридинкарбон және гидроксibenзой қышқылдарының жаңа полифункционалды туындыларын синтездеу, олардың құрылымын, түзілу реакцияларының механизмдерін, биологиялық қасиеттерін зерттеу, сондай-ақ айқын биобелсенділігі бар жаңа қосылысты өндірудің технологиясын әзірлеу.

Зерттеу жұмысының міндеттері:

1. Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксibenзой қышқылдарының гидразидтері негізінде жаңа гидразондар мен тиосемикарбазидтерді синтездеу, олардың түзілу заңдылықтары мен реакциялық қабілеттіліктерін зерттеу;

2. Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксibenзой қышқылдарының туындыларының тұйықдекстриндермен суда еритін кешендерін алу. Кешендердің түзілу механизмдерін анықтау;

3. Синтезделген жаңа қосылыстардың құрылымдарын заманауи әдістер: ИҚ-, УК-спектроскопия, бір ^1H , ^{13}C және екі өлшемді COSY (^1H - ^1H), HMQC (^1H - ^{13}C) ЯМР, масс-спектрометрия, рентгенқұрылымдық талдау және жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы әдістерінің көмегімен анықтау;

4. Синтезделген қосылыстарды биологиялық белсенділіктің кең спектріне зерттеу (вирусқа қарсы, микробқа қарсы, цитоуыттылық және гемореологиялық). Биологиялық белсенділігі жоғары жаңа қосылыс субстанциясын алудың зертханалық-технологиялық регламентін әзірлеу.

Зерттеу нысандары: никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдарының гидразидтері, жаңа гидразондар, олардың β - және γ -тұйықдекстриндермен түзілген кешендері.

Зерттеудің әдістері. Зерттеу барысында жаңа қосылыстарды синтездеу және реакция нәтижесінде түзілген өнімдерді бөліп алу дәстүрлі органикалық химия әдістерімен жүргізілді. Жаңа қосылыстардың биологиялық белсенділіктері анықталып, құрылымдарын растау және сипаттау үшін ИҚ-және УК-спектроскопия, бір өлшемді (^1H және ^{13}C) және екі өлшемді ЯМР спектроскопиясы (COSY (^1H - ^1H), HMQC (^1H - ^{13}C)), масс-спектрометрия, рентгенқұрылымдық талдау, сондай-ақ жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы қолданылды.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:

1. Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразидтерін орынбасқан ароматты және ациклді альдегидтермен түрлендіру микробтарға және вирустарға қарсы әсері бар жаңа қосылыстарды синтездеуге мүмкіндік береді.

2. Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразидтерінің туындыларын 2-формилбензой қышқылымен әрекеттестіру кезінде циклизация реакциясы жүзеге асып, жаңа фталимидиндер түзіледі.

3. 2-Метил-5-нитро-6-фенилникотиноилгидразондарды хош иісті альдегидтермен түрлендіру *Z*- және *E*-конфигурациялары түрлерінде болатын жаңа қосылыстардың түзілуіне әкеледі.

4. Никотин қышқылы азидін Курциус трансформациясы әдісімен модификациялау жаңа уретандар мен мочеина қатарына жататын қосылыстарды синтездеуге мүмкіндік береді.

5. Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразондары β - және γ -тұйықдекстриндермен кешен түзуге қабілетті, соның нәтижесінде суда еритін инклюзиялық құрылымдар алынады.

6. Вирусқа қарсы әсерінің жоғары көрсеткішімен ерекшеленетін 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылы - фармакологиялық белсенді субстанцияны өндірудің технологиялық регламентін әзірлеуге ғылыми және тәжірибелік негіз бола алады.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы:

1. Зерттеу барысында никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдарының жаңа гидразондарын алудың тиімді синтездік тәсілдері мен оңтайлы реакция шарттары айқындалды. Синтезделген қосылыстар

микробтарға және вирустарға қарсы белсенді заттарды әзірлеуде қолдануға болатын субстраттар ретінде бағаланды.

2. 2-формилбензой қышқылының никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразидтерімен өзара әрекеттесуі арқылы жаңа биологиялық белсенді гидразондар және олардың гетероциклді туындылары - жоғары өнімділігі бар фталиимидиндер синтезделді.

3. Жұмыста алғаш рет 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид негізіндегі гидразондарды синтездеу кезінде реакциялар 3:2 қатынасы бар *Z*- және *E*- изомерлер қоспасын түзу арқылы жүретіні анықталды.

4. Алғаш рет никотин қышқылы хлорангидридін әртүрлі табиғи алкалоидтар молекулаларымен әрекеттестіру арқылы жаңа амидтер синтезделді, сондай-ақ никотин қышқылы азидін спирттермен және цитизин алкалоиды молекуласымен түрлендіру реакциялары негізінде жаңа уретандар мен мочевиаларды алу әдістемелері жасалды.

5. Никотин, изоникотин, 2 - және 4-гидроксибензой қышқылдары туындыларының β - және γ -тұйықдекстриндермен суда еритін инклюзиялық кешендері синтезделді. Вирусқа қарсы айқын белсенділігі бар 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының суда еритін субстанциясын алудың зертханалық регламенті жасалды.

6. Синтезделген жаңа қосылыстардың вирусқа қарсы, микробтарға қарсы белсенділіктеріне, цитоуыттылық және гемореологиялық қасиеттеріне биологиялық скрининг жүргізілді. Биоталдау нәтижелері бойынша микробтарға (5 зат), вирустарға қарсы (5 зат) және гемореологиялық (1 зат) белсенділіктерге айқын көрсеткіштері бар жаңа қосылыстар анықталды.

Жұмыстың тәжірибелік маңыздылығы: диссертациялық зерттеу барысында бұрын сипатталмаған 66 жаңа қосылысты синтездеу әдістері әзірленді. Алынған заттардың биологиялық белсенділіктеріне скринингтік зерттеулер жүргізіліп, айқын микробқа қарсы, вирусқа қарсы және гемореологиялық қасиеттерге ие перспективалы қосылыстар анықталды. Зерттеу нәтижелері негізінде вирусқа қарсы айқын белсенділігі бар 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының суда еритін субстанциясын (шартты атауы - «Гинказон») өндіруге арналған зертханалық-технологиялық регламенті әзірленді.

Автордың жеке үлесі. Жүргізілген ғылыми зерттеу жұмыстары барысында ізденуші отандық және шетелдік ғылыми дереккөздерді іздеуге және нәтижелерді талдауға тікелей қатысты. Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразидтерінің жаңа туындыларын алу әдістемелерін орындау, алынған ғылыми деректерді өңдеу, сондай-ақ жаңа зерттеу нәтижелерін ғылыми жарияланымдарға дайындау жұмыстарын орындады.

Жарияланымдар. Диссертациялық жұмыс тақырыбы бойынша 22 жұмыс, оның ішінде 2 мақала халықаралық Molecules журналында (Q2, 81%), 1 мақала Russian Journal of General Chemistry журналында (Q4, 28%), 1 мақала Russian Journal of bioorganic Chemistry журналында (Q4, 17%), 1 мақала Eurasian chemico-technological journal журналында (Q4, процентиль 20%), 1

мақала Eurasian Journal of Chemistry журналында, ҚР ҒЖБМ Ғылым және жоғары білім саласында сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдар тізбесіне кіретін: ҚР ҰҒА хабаршысы журналында (Academic Scientific Journal of Chemistry) 1 мақала, ҚазТБУ хабаршысы журналында 3 мақала, 1 монография, сондай-ақ халықаралық ғылыми конференциялардағы 9 баяндаманың материалдары мен тезистері жарыланған, №8205 «Айқын антивирустық белсенділікке ие «2-((2-изоникотиноилгидразон)метил)бензой қышқылы» және №12361 «Айқын антивирустық белсенділікке ие 2-(4-гидроксибензоил)-N-(нафтален)гидразино-1-карботиоамид» пайдалы моделдеріне ҚР 2 патенті алынды.

Докторанттың әр жарияланымды дайындауға қосқан үлесінің сипаттамасы.

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%). Докторант Ресей Федерациясы, Тюмень мемлекеттік университетінде тағылымдама өту барысында, 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразидтің негізінде жаңа гидразондар синтездеп, олардың құрылымдарын ЯМР және масс-спектрдің көмегімен анықтады. Алынған нәтижелерді талдап, мақала ретінде мәтін дайындап, толығымен рәсімдеп, «Molecules» журналында жариялады.

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., Kabiyeva 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 нафтилқұрамдас тиосемикарбазидтерді синтездеді және олардың түйықдекстриндермен кешендерін алу әдістемелерін зерттеді. Алынған кешендердің құрылымын анықтау барысында СЭМ және ЯМР спектроскопиясының нәтижелерін талдауда қатысты. Мақала мәтінін дайындауды қоса алғанда жұмыстың толық циклін орындады.

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 *o*-формилбензой қышқылын изоникотин және гидроксibenзой қышқылдары гидразидтерімен конденсациялау процесстерін жүргізді, алынған жаңа қосылыстардың молекулаішілік гетероциклизацияға түсу мүмкіншіліктерін зерттеді.

4. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Satbayeva E.M., Seilkhanov T.M., **Mendibayeva A.Zh.**, Kabieva S.K., Tursymbek Sh.N. Synthesis and stady 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 никотин қышқылының жаңа гидразондарын синтездеді және олардың биологиялық белсенділіктерін анықтауға қатысты. Алынған деректерді интерпретациялап, мақаланы рәсімдеді.

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 никотин қышқылының жаңа амидтерін синтездеді және олардың биологиялық белсенділіктерін анықтауға қатысты. Алынған деректерді интерпретациялап, мақаланы рәсімдеді.

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 изоникотин қышқылы гидразидінің жаңа гидразондарын алудың оңтайлы жолдарын зерттеді. Синтезделген заттарды ИҚ-, ЯМР ^1H - ^{13}C , COSY, HMQC әдістерін қолдану арқылы олардың молекулаларының 3D конфигурацияларын зерттеді және мақала мәтінін дайындады.

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 жұмыс барысында жаңа алкалоидқұрамды тиомочевиналарды синтездеді, алынған жаңа қосылыстардың құрылымын анықтау мақсатында олардың ИҚ-, УК-спектрлерін түсіріп, талдады.

8. Нуркенов О.А., **Мендибаева А.Ж.**, Сейлханов Т.М., Нурмаганбетов Ж.С., Кабиева С.К., Сыздықов 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 никотин қышқылының азидін синтездеп, оны әрі қарай модификациялау әдістемелеріне қатысты. Алынған жаңа уретандардың құрылымдарын ЯМР ^1H -, ^{13}C әдістерімен талдады.

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 гидразон-тұйықдекстрин кешендерін квантты-химиялық 3D әдістерімен модельдеу арқылы, олардың геометриялық сәйкестіктерін анықтап, алдын-ала болжам жұмыстарын жасады. *O*- және *n*-гидроксibenзой қышқылдарының тұйықдекстриндермен кешендерін синтездеді.

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 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылын синтездеді, оның тұйықдекстринмен суда еритін кешенін алды. 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылын алудың зертханалық регламентін әзірледі.

11. ҚР пайдалы моделіне патент №8205 «Айқын вирусқа қарсы белсенділікке ие 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылы» / Мулдахметов З.М., Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Нурмаганбетов Ж.С., **Мендибаева А.Ж.**, Сыздықов А.Қ. 13.03.2023 ж.

12. ҚР пайдалы моделіне патент №12361 «Айқын антивирустық белсенділікке ие 2-(4-гидроксibenзоил)-N-(нафтален)гидразино-1-карботиоамид» / Мулдахметов З.М., Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Сейлханов Т.М., Нурмаганбетов Ж.С., Богоявленский А.П., **Мендибаева А.Ж.**, Сыздықов А.Қ. 05.06.2026 ж.

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

14. Докторант никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксibenзой қышқылдарының гидразидтерінің жаңа туындыларын және олардың супрамолекулалық кешендерін синтездеді. Алынған деректерге интерпретация жүргізіп, 9 тезисті дайындау, рәсімдеу және ұсыну жұмыстарын орындады.

Диссертацияның құрылымы. Диссертациялық жұмыс кіріспеден, негізгі бөлімнен - эксперименттік зерттеулер мен талқылау нәтижелерінен, қорытындыдан, пайдаланылған дереккөздер тізімінен, қосымшадан тұрады. Диссертация көлемі 166 баспа мәтінінің беттері, 16 кесте және 26 сурет. Пайдаланылған көздер саны - 140. Қосымшаларда жаңа қосылыстардың био-сынақтар актілері келтірілген.