

A 2010
4653

31.08.1

УДК 547.946.3 + 547.94:547.496.2

На правах рукописи

Ибатаев Жаркын Абыкенович

Синтез, строение и биологическая активность новых гетероциклических соединений на основе тиомочевины и ее производных

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Республика Казахстан
Караганда, 2010

Работа выполнена в Восточно-Казахстанском государственном университете им. С.Аманжолова

Научные руководители: академик НАН РК, доктор химических наук, профессор Газалиев А.М.

кандидат химических наук
Исабаева М.Б.

Официальные оппоненты: академик НАН РК, доктор химических наук, профессор Токмурзин К.Х.

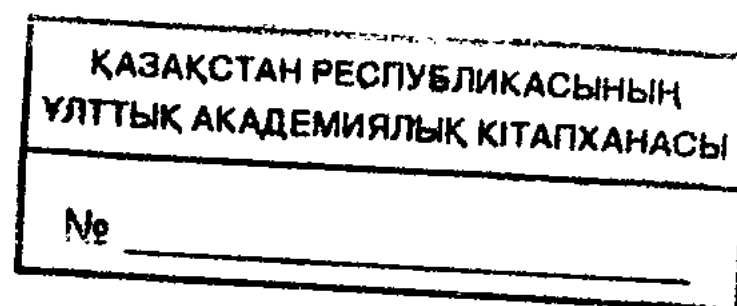
кандидат химических наук
Сычева Е.С.

Ведущая организация Казахский национальный университет им. аль-Фараби

Защита диссертации состоится **29 сентября 2010 года в 11⁰⁰ часов**, на заседании диссертационного совета ОД 14.07.01 при Карагандинском государственном университете имени Е.А.Букетова по адресу: 100028, г. Караганда, ул. Университетская, 28, химический факультет, актовый зал.

С диссертационной работой можно ознакомиться в библиотеке Карагандинского государственного университета имени Е.А.Букетова.

Автореферат разослан «28» августа 2010 г.



Ученый секретарь
диссертационного совета ОД 14.07.01,
доктор химических наук, профессор

Салькеева Л.К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Президент Республики Казахстан Назарбаев Н.А. в Послании народу Казахстана и при выступлении на заседании партии «Нур Отан» определил приоритетные направления развития страны. По одной из приоритетных направлений страна должна иметь развитую химико-фармацевтическую промышленность и производить современные лекарственные средства, по крайней мере, наиболее необходимые. В данный момент потребность Казахстана в лекарственных средствах удовлетворяется в значительной мере поставками из-за рубежа. Вместе с тем полагаться на поставку лекарственных средств из-за рубежа Казахстан не может.

В Послании Н.А. Назарбаев поставил конкретную задачу – 50% необходимых населению лекарств должно производиться в нашей стране. Эта важная задача предполагает организацию производства новых конкурентоспособных на рынке отечественных лекарственных средств, разработка которых ведется на результатах фундаментальных научных исследований в области тонкого органического синтеза с установлением закономерностей взаимосвязи «химическая структура – реакционная способность» и «химическая структура – биологическая активность».

В этом плане теоретический и практический интерес представляют новые гетероциклические соединения, ввиду их высокой реакционной способности и широкого применения в медицинской практике в качестве противовоспалительных, анальгезирующих, противомикробных, антисептических и других средств.

Особо следует отметить, что тиомочевинны вступают во взаимодействие со многими веществами разных классов, образуя самые различные гетероциклические соединения, которые в подавляющем большинстве являются физиологически активными.

В связи с этим, изыскание и создание новых эффективных лекарственных средств, поиск новых реакционноспособных синтонов для целенаправленного синтеза, изучение связи «структура – активность» среди производных тиомочевин и биогенных аминов представляется весьма актуальным, интересным и перспективным.

Степень разработанности проблемы. В развитие химии алкалоидов цитизина, анабазина и эфедриновых алкалоидов огромный вклад внесли выдающиеся отечественные и зарубежные ученые, такие как Орехов А.П., Садыков А.А., Абдувахабов А.А., Асланов Х.А., Генри Т.А., Hall C.R., Neelakantan L., Inch I.D., Williams L.M., Юнусов С.Ю., Далимов Д.Н., Соколов Д.В., Пралиев К.Д., Горяев М.И., Журинов М.Ж., Газалиев А.М., Турдыбеков К.М и др.

Сведения о химической модификации, в том числе о строении, биологической активности тиомочевинных производных имеются в работах таких ученых как Федосеев В.М., Недоля Н.А., Иваненков В.В., Силаев А.Б., Мельников Н.Н., Коваль И.В., Schroeder D. Ch., Мозолис В.В., Йокубайтите С.П., Bustard T.M. и др.

Анализ и изучение литературных данных показывает, что исследования в области гетероциклических соединений, содержащие в своем составе тиомоче-

винные, гуанидинные и алкалоидные фрагменты недостаточны и требуют детального изучения их синтеза, строения, реакционной способности и биологической активности.

Цель работы заключается в поиске и разработке целенаправленного синтеза новых потенциально биологически активных соединений, сочетающих в своей структуре биогенные амины, алкалоиды, физиологически активные S, N-содержащие гетероциклические системы, в изучении строения и реакционной способности полученных веществ, а также в проведении скрининговых исследований биологической активности некоторых синтезированных соединений.

Научная новизна определяется тем, что впервые:

- получены и охарактеризованы новые гуанидинные производные алкалоидов цитизина, анабазина и биогенных аминов;
- изучена конденсация производных тиомочевины с монохлоруксусной кислотой, в присутствии ароматических альдегидов – п-диметиламинобензальдегида, п-диэтиламинобензальдегида и п-нитробензальдегида;
- проведено аминометилирование тиомочевины и ацетилтиомочевины с образованием дизамещенных производных тиомочевин;
- исследовано аминометилирование тиомочевины и ее производных с помощью первичных аминов и соединениями, содержащими первичную аминогруппу (аминоспирты, аминокислоты, гидразины и т.д.);
- синтезированы и охарактеризованы новые производные триазины, содержащие в своем составе фрагменты аминокислот, установлены оптимальные условия получения и очистки целевых продуктов;
- получен тиазолидиндиона-2,4 и изучена возможность его аминометилирования;
- получены соединения, содержащие в своем составе два триазиновых кольца, изучены их свойства;
- проведены первичные скрининговые испытания соединений на различные виды биологической активности.

Практическая значимость работы состоит в разработке оптимальных направлений и путей химической комбинации тиомочевины и ее производных со структурами известных природных биоактивных соединений и их аналогов. В результате проведенных исследований осуществлен синтез и установлено строение 39 новых серо-, азотсодержащих гетероциклических соединений, представляющих интерес как в качестве объектов для изучения теоретических и препаративных вопросов органической химии. Разработаны и изучены оптимальные методы получения биоактивных полифункциональных сероорганических производных алкалоидов, сведения о которых пополнят базу данных БАВ, что существенно позволит облегчить установление взаимосвязи «структура-биоактивность». Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие ростостимулирующей активностью.

Основные положения, выносимые на защиту:

- результаты разработки оптимальных условий синтеза, изучение реакционной способности, установления строения новых азот и серосодержащих производных некоторых алкалоидов, биогенных аминов;

- результаты обоснования механизмов образования новых соединений с использованием квантовохимических расчетов и физико-химических методов исследования (ИК-, ЯМР ^1H -, ЯМР ^{13}C -, масс-спектроскопия);

- результаты исследования первичной биологической активности некоторых синтезированных соединений.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на Международной научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 40-летию образования Таразского государственного педагогического института (Тараз, 2007), Международной научно-практической конференции «Аманжоловские чтения» (Усть-Каменогорск, 2007), Международной научной конференции «VII Сатпаевские чтения» (Павлодар, 2007), VII международной научно-практической конференции «Экология и ресурсо- и энергосберегающие технологии на предприятиях народного хозяйства» (Пенза, 2007), Республиканской научно-практической конференции «Көкше жас ғалымдары-2008» (Кокшетау, 2008) Международной научно-практической конференции «Валихановские чтения-13» (Кокшетау, 2008), Международной научной конференции «Наука и образование – ведущий фактор стратегии «Казахстан-2030» (Караганда, 2008), V всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Уфа, 2008), научно-практической конференции, посвященной 25-летию образования Центрально-Казахстанского Отделения Академии наук РК, Института органического синтеза и углехимии РК и 10-летию Казахстанско-Российского Университета «Современное состояние и перспективы развития науки, образования в Центральном Казахстане», (Караганда, 2008), VI-ом международном Беремжановском съезде по химии и химической технологии (Караганда, 2008).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 21 печатных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ККСОН МОН РК и 1 статья в журнале «Вестник Востока», 14 тезисов, в том числе 9 международных.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения и списка использованных источников и приложения. Объем диссертации 108 страниц, в том числе 9 рисунков и 19 таблиц, список использованной литературы включает 114 наименований. В приложении представлены акты испытания биологической активности и внедрения фрагментов работы в учебный процесс ВУЗа.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

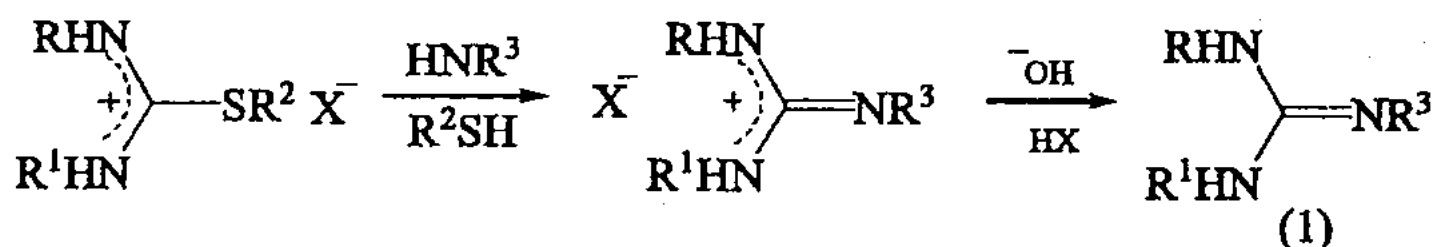
1 Синтез, строение и реакционная активность тиомочевин, гетероциклических соединений на их основе и некоторых алкалоидов

В данном разделе приведен литературный обзор по химии и биологической активности тиомочевинных производных, гетероциклических соединений на основе тиомочевин, алкалоидов, биогенных аминов и др. соединений.

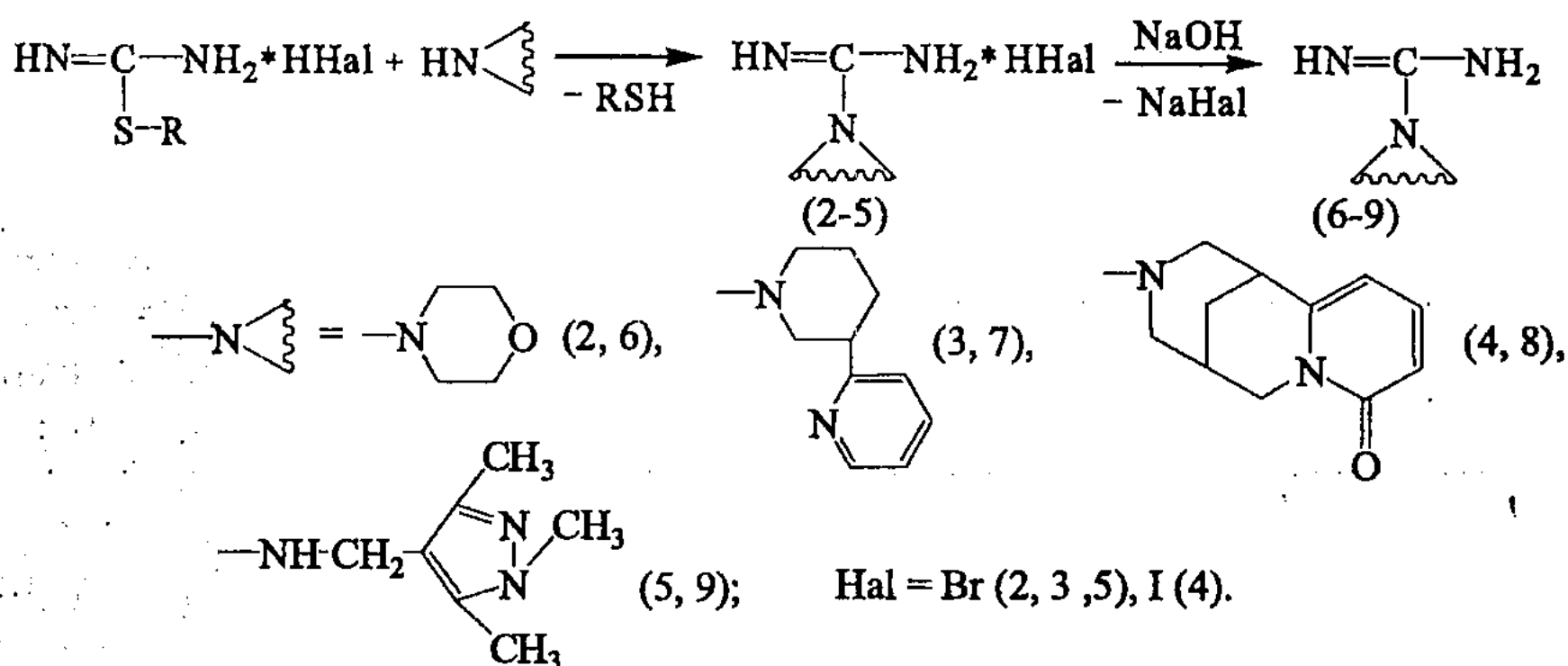
2. Синтез, строение и биологическая активность новых гетероциклических соединений на основе тиомочевин и ее производных

2.1 Аминолиз гидрогалогенидов S-алкилтиомочевин или изотиоурониевых солей

S-алкилизотиоурониевые соли легко омыляются основаниями с образованием соответствующего гуанидинового производного (1) и меркаптана:

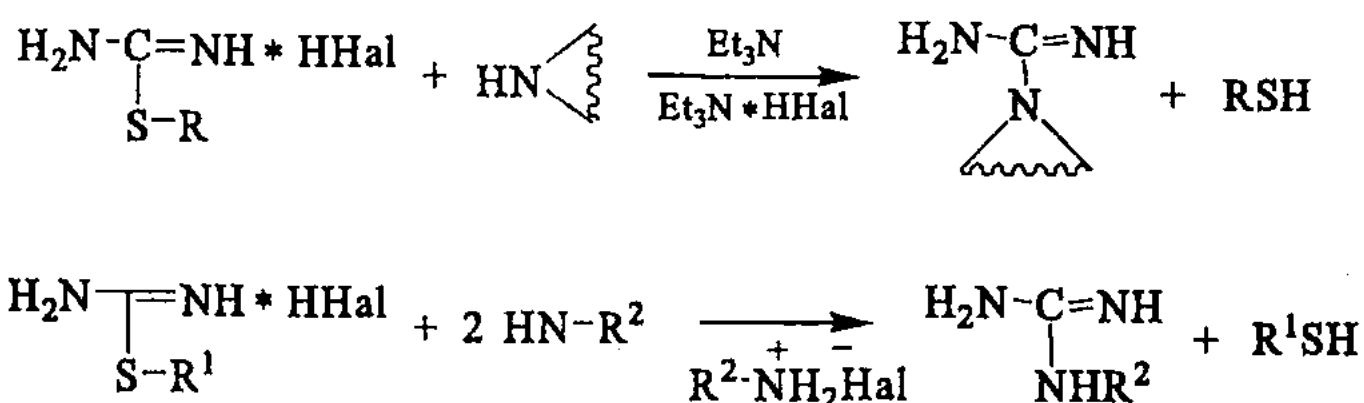


По этой схеме нами проведен аминолиз S-алкилизотиоурониевых солей. Алкильный радикал уходит в составе меркаптана, поэтому выбор S-алкилизотиоурониевой соли определялся кристаллизруемостью, стойкостью и чистотой соли. Для аминолиза использовались в основном пропил- и бутил-бромиды.



Основность амина довольно существенно влияет на протекание процесса, так реакция с морфолином и 1,3,5-триметил-4-аминометиленпиразолом идет энергично с интенсивным выделением меркаптана, а соединения (3, 4) получаются при нагревании реакционной смеси до температуры 65-70°C.

Полученные гидрогалогениды переводили в основание:



Выходы целевых продуктов (2-9) составляют в среднем 55-80%.

В ИК спектрах соединений (2-9) наблюдаются характерные полосы поглощения аминогруппы в области 3330-3270 см⁻¹, а также полосы поглощения C=C связи в области 1685 см⁻¹ (3-5, 7-9).

В спектре ПМР соединений (2-9) наблюдаются характерные сигналы протонов аминогрупп, и соответствующие сигналы остатка аминов взятого для аминолита. Так, например, в спектре соединения (4) (рисунок 1) сигналы протонов аминогрупп H_{10} и H_{11} проявляются в виде синглетов в слабом поле в области 8,21 и 9,07 м.д.. Протоны алкалоидного каркаса проявляются в характерных для них областях. Так три группы сигналов ароматических протонов пиридинового кольца обнаружены в области слабых полей. Сигналы при 7,23 м.д соответствуют H_4 -протону, расщепленный дублет при 6,18 м. м.д относится к H_3 -протону с константой спин-спинового взаимодействия, а расщепленный дублет при 5,95 м.д – H_5 -протону. Следующая группа линий, представляющая сложный мультиплет в области 3,98-4,19 м.д соответствует аксиальному и экваториальному H_9 -протонам. Группа линий в области 3,32-3,74 м.д и с центром при 3,53 м.д представляют собой сигналы протонов H_6 и H_8 . Мультиплеты протонов H_{10} и H_{11} расположены в области 2,31 м.д и 2,62 м.д соответственно. Метиленовые протоны H_7 проявляются в виде сложного мультиплета в области с центром 1,95 м.д.

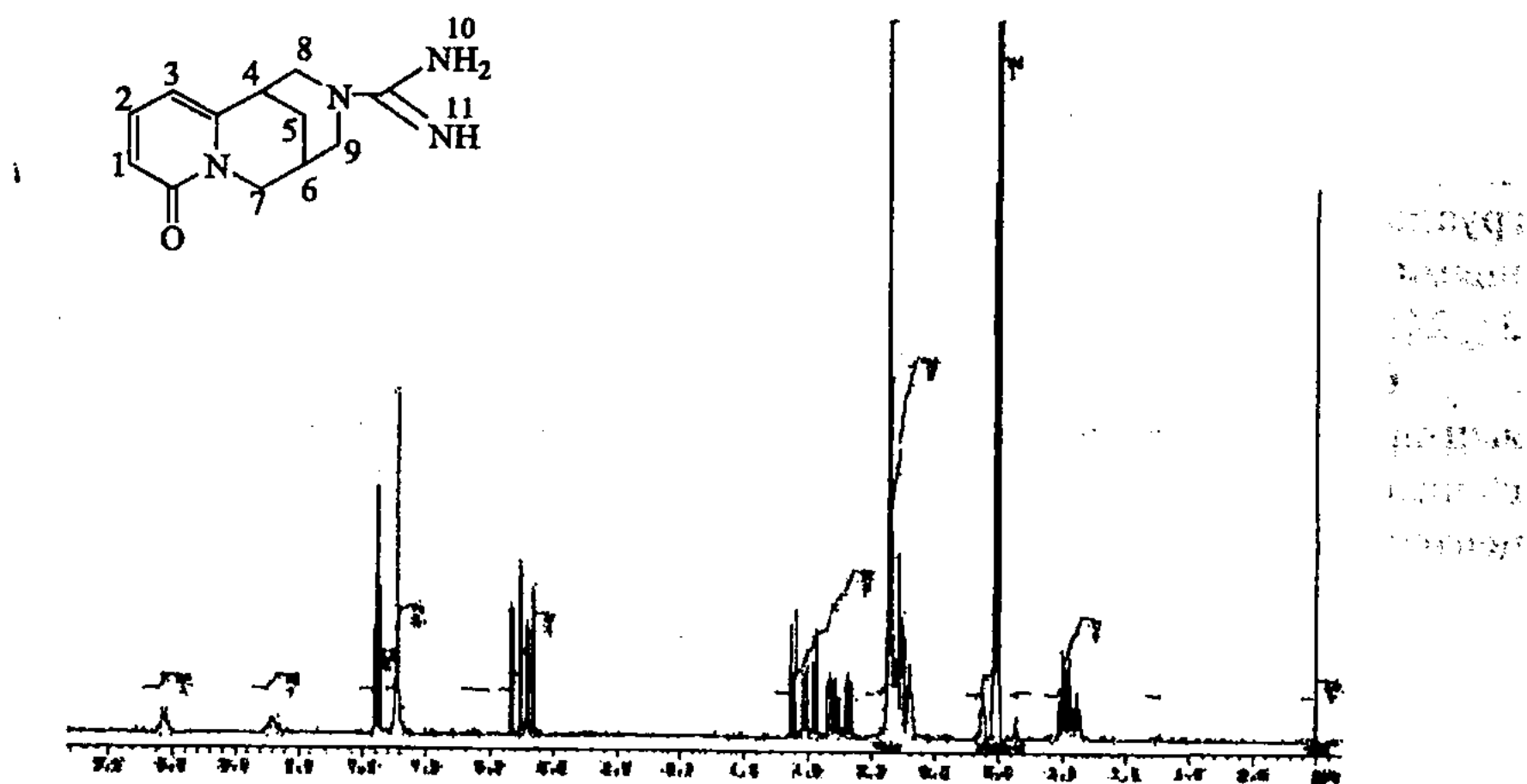
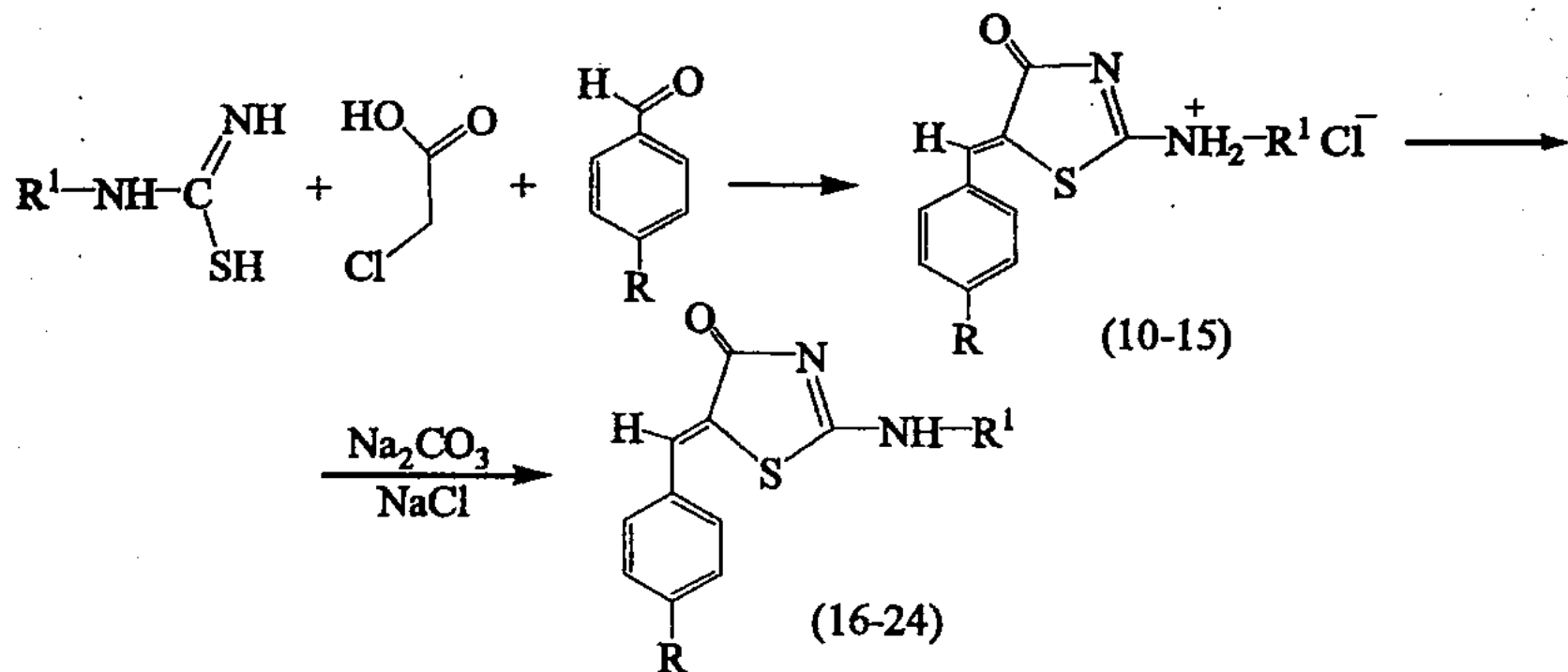


Рисунок 1 – Спектр ПМР гидройодида цитизиногуанидина (4)

2.2 Синтез арилиденпроизводных псевдотиогидантоина на основе тиомочевин

Взаимодействие тиомочевин с монохлоруксусной кислотой можно получить гидрохлорид псевдотиогидантоина, который использовался для получения на его основе новых соединений, так как вследствие структурных особенностей метиленовые протоны цикла обладают достаточной подвижностью.

Для подтверждения данного утверждения нами осуществлены реакции конденсации производных тиомочевин с монохлоруксусной кислотой в ледяной уксусной кислоте в аналогичных условиях, но в присутствии ароматических альдегидов в условиях *in situ* без выделения промежуточных продуктов:



$R = -N(CH_3)_2$ (10, 13, 16, 19, 22), $-N(C_2H_5)_2$ (11, 14, 17, 20, 23), $-NO_2$ (12, 15, 18, 21, 24)

$R^1 = -H$ (10, 11, 12, 16, 17, 18), $-CH_2C_6H_5$ (13, 14, 15, 19, 20, 21), $-COCH_3$ (22, 23, 24)

Синтезированные соединения (10-24) представляют собой кристаллические и порошкообразные вещества, растворимые при нагревании в полярных растворителях (в воде и спирте).

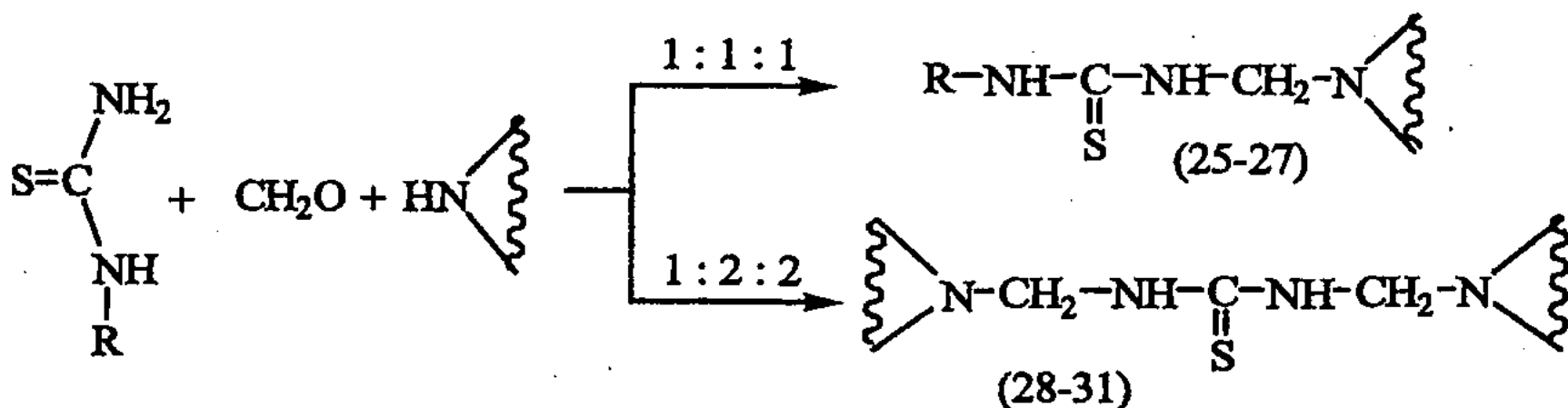
В ИК спектрах соединений (10-24) отсутствуют колебания SH-группы и появляются полосы поглощения для C=O группы в области $1750-1690\text{ см}^{-1}$, NH группы - $3280-3250\text{ см}^{-1}$, поглощение при $1590-1490\text{ см}^{-1}$ обусловлено колебаниями ароматического кольца. Валентные колебания NO_2 группы (12, 15, 18, 21, 24) проявляются в области $1375-1365\text{ см}^{-1}$.

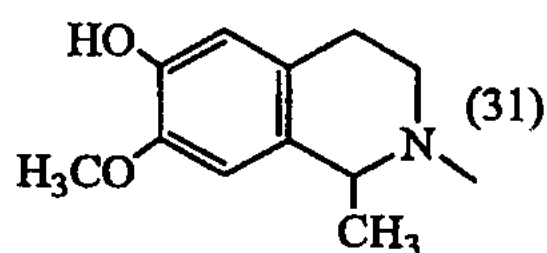
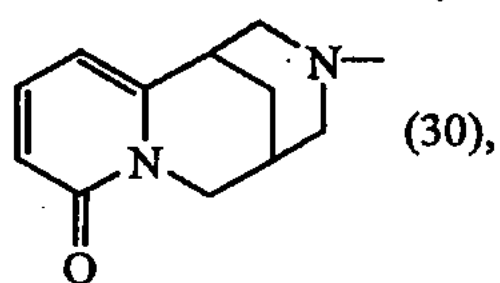
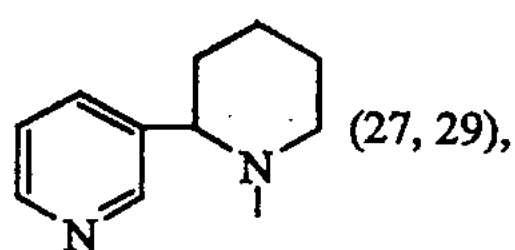
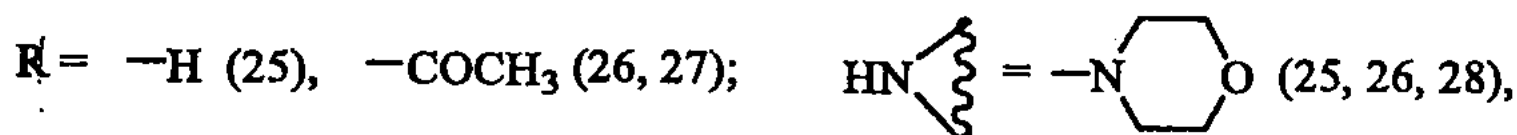
В ПМР-спектре соединений с аминобензальдегидным остатком метиновый протон резонирует в области 7,71 м.д. (с), а ароматические протоны расщепляются в виде нескольких дублетов в диапазоне 6,81-7,37 м.д. Электронакцептерная нитрогруппа в бензальдегиде способствует смещению ароматических протонов в более слабую область 7,5-8,15 м.д.

2.3 Аминометилирование тиомочевины и ее производных

2.3.1 Аминометилирование тиомочевины и ацетилтиомочевины вторичными аминами

Аминометилированием тиомочевины и ее N-ацилпроизводного по Манни-ху были синтезированы моно- и ди- замещенные тиомочевины:





Реакция аминометилирования при использовании в роли аминного компонента морфолина протекает в «мягких» условиях: без применения катализирующих количеств кислоты и при комнатной температуре. В случае остальных аминов в качестве катализатора было применено небольшое количество соляной кислоты, и смесь нагревали до температуры кипения течение 2-3 часов. В этих случаях вместо водного раствора формальдегида – формалина было применен его низкомолекулярный полимер – параформ.

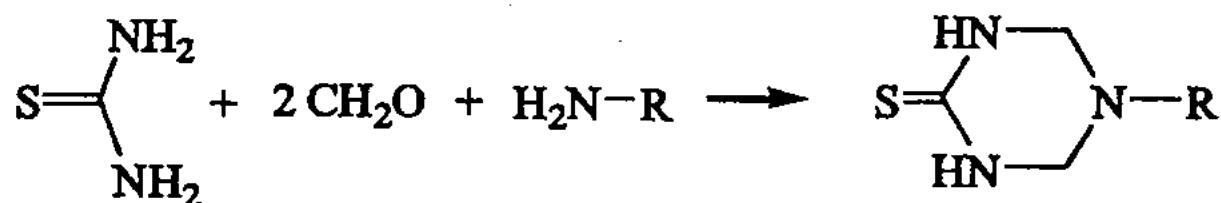
Нами было изучено влияние растворителя на выход продуктов реакции и установлено, что при использовании в качестве растворителя спирта выход продуктов выше, чем в случае использования воды. Но из-за малой растворимости тиомочевины и ацетилтиомочевины в спирте, а также высокой летучести формальдегида при повышении температуры, хорошие выходы продуктов наблюдается при применении водно-спиртовой смеси при соотношении 1:1.

Синтезированные соединения (25-31) представляют собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в органических растворителях. Состав, строение и индивидуальность синтезированных соединений (25-31) доказаны данными элементного анализа, ИК-спектроскопии, спектроскопии ПМР и тонкослойной хроматографии.

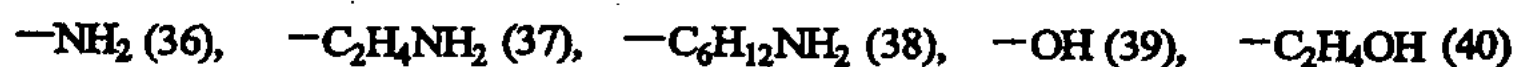
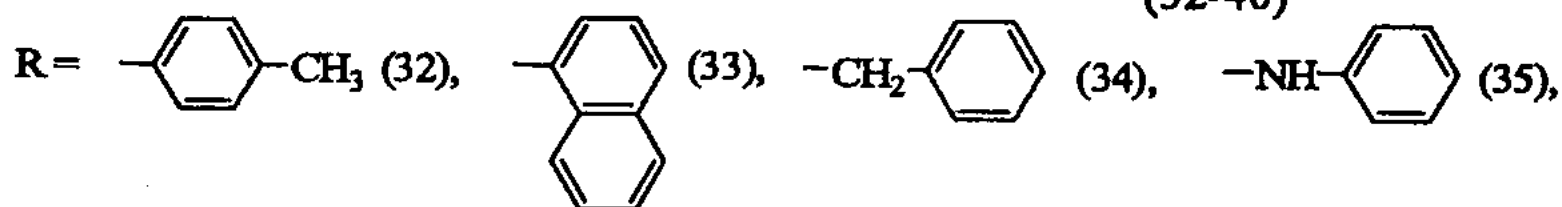
2.3.2 Аминометилирование тиомочевины первичными аминами

Для препаративных целей реакция Манниха ограничивается применением вторичных аминов, так как с первичными аминами основным становится процесс диалкилирования. Однако реакция диалкилирования может успешно использоваться в некоторых реакциях циклообразования.

Аминометилированием тиомочевины формальдегидом и соответствующими первичными аминами нами получены новые производные триазина – замещенные гексагидро-1,3,5-триазин-4-тионы:



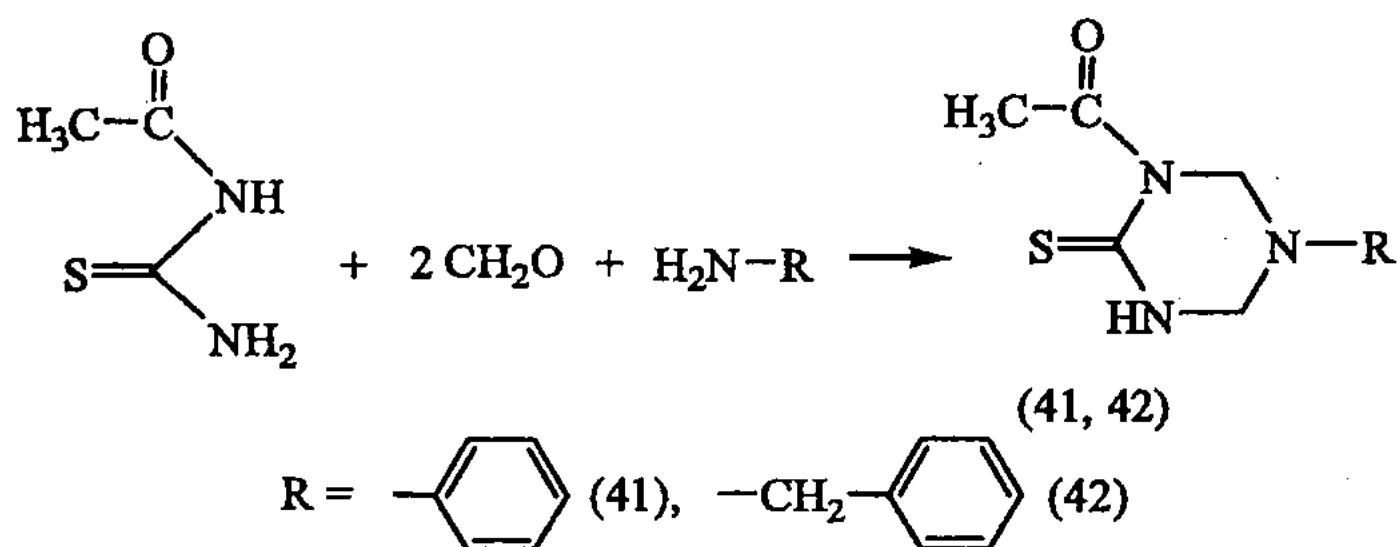
(32-40)



В ИК спектре синтезированных соединений (32-40) проявляются полосы в области группы NH- при $3210-3090\text{ см}^{-1}$, группы $-C=S$ при $1230-1200\text{ см}^{-1}$. Полосы поглощения в области $1600-1490\text{ см}^{-1}$ в спектрах соединений (32-35) обусловлено колебаниями ароматического кольца. В спектрах соединений (39, 40) также имеются широкие интенсивные полосы в области $3220-3200\text{ см}^{-1}$, обусловленные валентными колебаниями групп OH.

2.3.3 Аминометилирование ацетилтиомочевины первичными аминами

Продолжая исследования по синтезу и изучению реакционной способности замещенных тиомочевин в реакции Манниха представлялось интересным осуществление синтеза новых триазиновых производных на основе ацетилтиомочевины:



Выходы конечных продуктов (41, 42) составили соответственно 38 и 55%.

Строение синтезированных соединений (41, 42) были подтверждены с помощью ИК и ПМР-спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа.

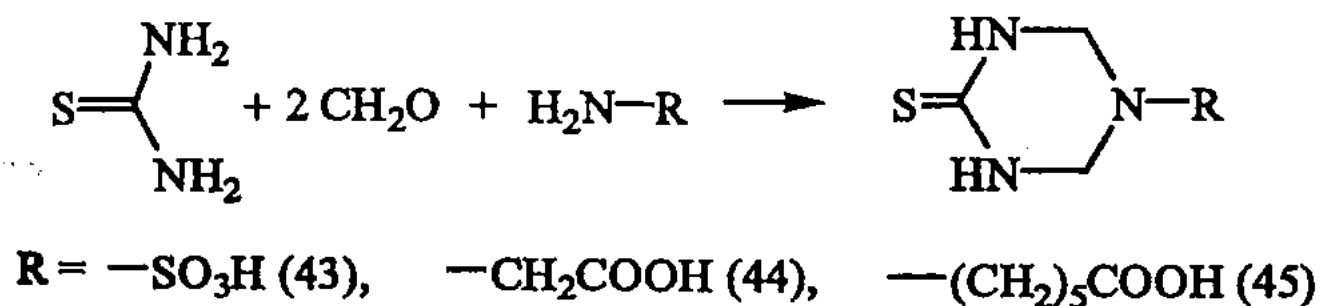
В ИК спектрах соединений (41, 42) имеются характерные полосы поглощения для групп $-N-H$, $-C=S$ и $C=O$ соответственно в областях $3220-3100$, $1230-1220$ и $1690-1650\text{ см}^{-1}$. В спектрах соединений (41, 42) кроме указанных имеются также полосы в области $1600-1490\text{ см}^{-1}$ которые свидетельствуют в пользу наличия бензольного кольца.

2.3.4 Сульфаминовая кислота и аминокислоты в синтезе триазина

Среди синтетических производных аминокислот обнаружены вещества, обладающие противовоспалительным, жаропонижающим, противовирусным и другими видами активности.

В связи с этим особый интерес представляют биологические свойства оснований Манниха при замене аминного фрагмента на аминокислотный.

Для аминометилирования тиомочевины нами были использованы аминокислоты такие как глицин и ϵ -капроновая кислота, а также сульфаминовая кислота.

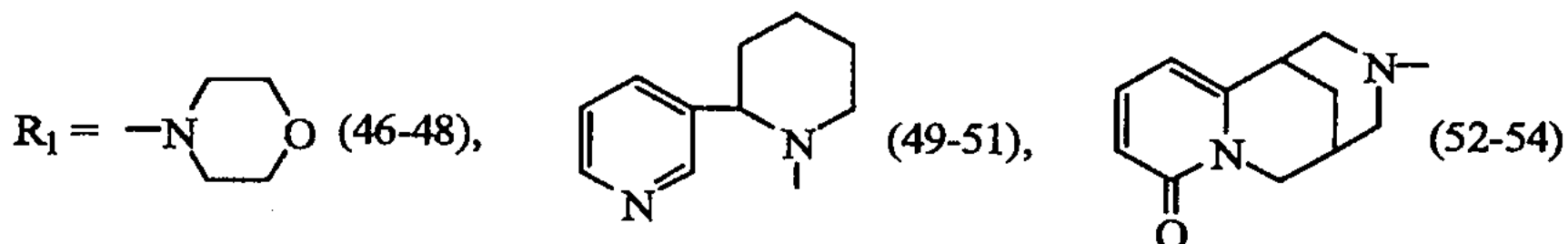
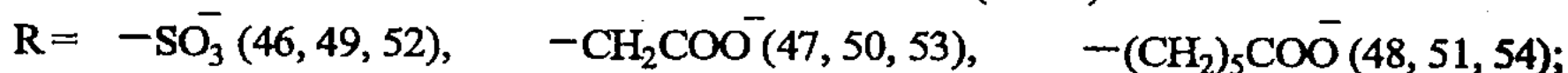
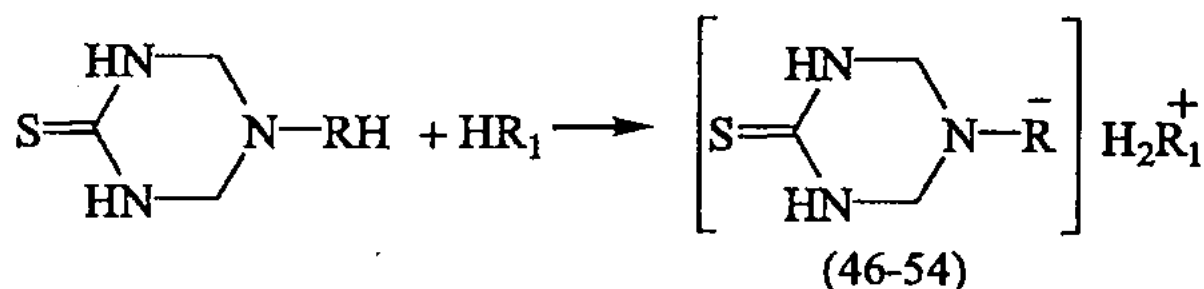


В реакции Манниха основность амина и среда играют немаловажную роль, и во многих случаях добавление небольшого количества кислоты катализирует процесс. В нашем случае присутствующие в составе сульфаминовой и аминокислот сульфо- и карбоксильные группы как раз таки играют роль катализатора. Это хорошо объясняет быстрое течение реакции, по сравнению с другими реакциями Манниха, где использовались простые амины или аминокислоты.

Синтезированные соединения (43-45) представляют собой бесцветные кристаллы.

Продукты хорошо кристаллизуются из воды в виде натриевых и калиевых солей, и имеют четкие воспроизводимые температуры плавления.

В связи с этим нам удалось получить различные соли этих соединений с биогенными аминами:



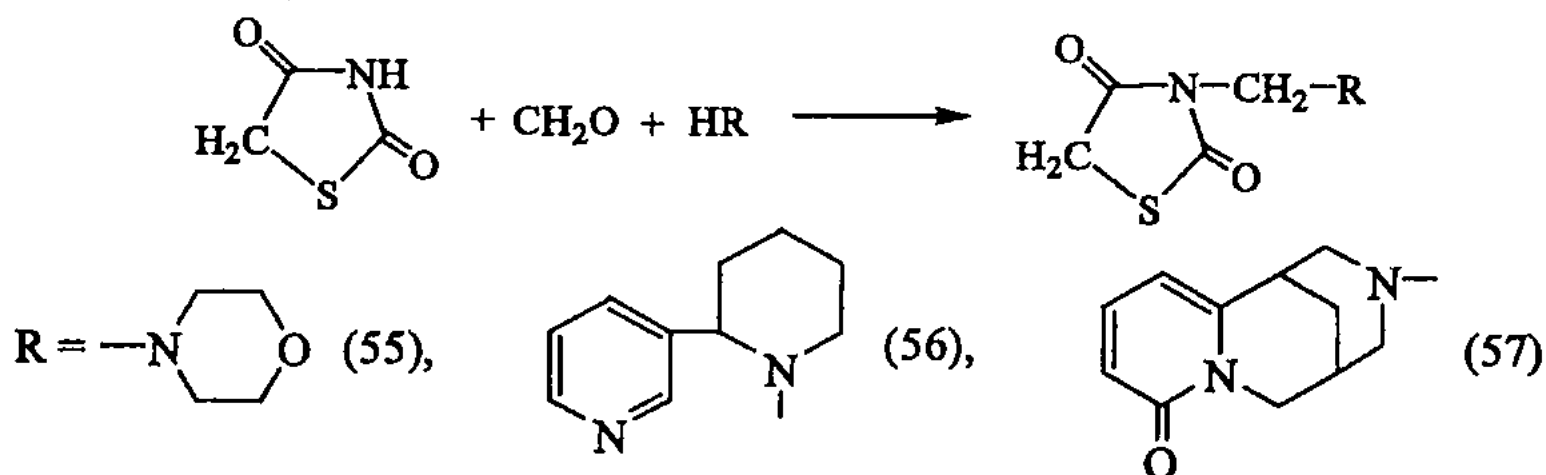
Синтезированные соединения (46-54) представляют собой гигроскопичные бесцветные кристаллы, распыляющиеся при стоянии на воздухе.

Состав и строение соединений (46-54) подтвержден данными элементного анализа, ИК- и ПМР-спектроскопии.

2.3.5 Тиазолидиндион-2,4 в реакции Манниха

Объединение разных биологически активных соединений или их фрагментов в одной молекуле является часто применяемым, и наиболее оправданным методом поиска и синтеза новых лекарственных средств.

В связи с этим нами были проведены синтезы по следующему направлению:



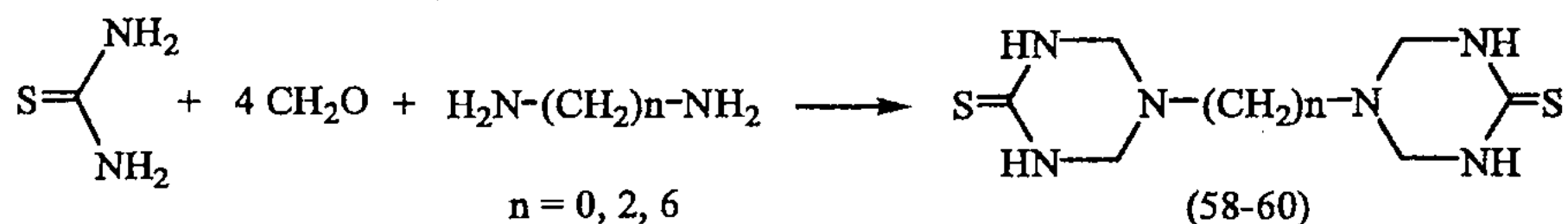
Реакцию проводили в спиртовой среде, при температуре 55-60°C. Синтезированные вещества (55-57) представляют собой кристаллические вещества, растворимые в полярных органических растворителях.

Индивидуальность и строение соединений (55-57) доказаны методом тонкослойной хроматографии, данными элементного анализа ИК-, ПМР-спектроскопии.

В ИК спектрах соединений (55-57) имеются интенсивные полосы поглощения валентных колебаний неидентичных карбонильных групп (C=O) в областях 1740-1720 и 1680-1670 см⁻¹. В спектре соединения (57), помимо указанных полос, наблюдается также полоса поглощения в области 1645 см⁻¹, соответствующий группе C=O находящегося в составе цитизинового фрагмента.

2.3.6 Синтез некоторых соединений, содержащих два триазиновых цикла

С целью поиска новых биологически активных производных триазина, а также установления связи «структура – биоактивность» в этом ряду соединений представлялось интерес синтезировать новые вещества, содержащие в своем составе два триазиновых кольца:



В ИК спектрах соединений (58-60) можно выделить характеристические полосы валентных колебаний связи NH (3220-3100 см⁻¹) триазинового цикла и связи C=S (1570-1520 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H синтезированных соединений (58-60) присутствуют характерный синглетный сигнал протонов NH триазинового цикла в области 8.42-7.91 м.д. с интенсивностью 4H и синглетный сигнал метиленовых протонов триазинового кольца в области 4.80-3.90 м.д. с интенсивностью 8H с небольшим расщеплением в 1,5 Гц на протоны NH групп.

2.4 Квантово-химические расчеты анализа механизма образования 1,3,5-триазин-5-тионов

В целях установления наиболее вероятного направления течения реакции образования 1,3,5-триазин-тионов, а также подбора оптимальных условий её проведения, были применены методы компьютерного моделирования, которые позволили рассчитать теплоты образования вероятных интермедиатов, а их геометрия была оптимизирована. Расчеты проводились с применением пакета NuregChem 8.02, полуэмпирическим методом PM3. Результаты, полученные в ходе расчетов хорошо согласуются с данными экспериментов.

2.5 Компьютерный биопрогноз некоторых синтезированных соединений

Проблема взаимосвязи химической природы органических веществ и их биологической активности относится к ряду важнейших, и связана она с созданием новых высокоэффективных лекарственных средств.

С целью предполагаемого установления биологической активности синтезированных производных, нами был проведен биопрогноз с использованием одной из наиболее эффективных на сегодняшний день компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), использующей при расчетах единое описание химической структуры и универсального математического алгоритма установления зависимостей «структура-активность».

2.6. О биологической активности синтезированных соединений

С целью определения возможной биологической активности синтезированных производных, были проведены испытания соединения гидробромид N-(1,3,5-триметил-1*H*-пиразол-4-илметил)-гуанидина на ростостимулирующую активность. Испытания проводили в ТОО «Казахский НИИ плодоводства и виноградарства», в лаборатории агроэкологии и массовых анализов.

Для испытания было взято водорастворимое соединение (ГИБ -16) гидробромид N-(1,3,5-триметил-1*H*-пиразол-4-илметил)-гуанидина. Испытание проводили на отростках фасоли обыкновенной, проверяемые концентрации регулятора ризогенеза – 10, 50 и 100 мг/л. При этом наибольший двукратный эффект на корнеобразование по сравнению с акпинолом, испытываемое соединение показало при концентрации 10 мг/л. При концентрациях 50 и 100 мг/л соединение (ГИБ-16) показало соответственно наименьший эффект, чем при концентрации 10 мг/л.

Таким образом, испытанный препарат проявил ризогенную активность на отростках фасоли, но она зависела от концентраций регуляторов роста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка полноты решения поставленных задач. Цель диссертационной работы заключалась в разработке синтезов новых производных гетероциклических соединений на основе тиомочевин, изучении их строения, физико-химических свойств, реакционной способности и механизмов образования, а также в исследовании биологической активности синтезированных соединений.

Выявлено вещество, обладающее ярко выраженной ризогенной активностью.

Разработка рекомендаций и исходных данных по конкретному использованию результатов. Разработанные оптимальные условия синтеза новых гетероциклических соединений на основе тиомочевинных производных могут быть использованы для получения подобных соединений. Рассмотренные механизмы реакций и квантово-химические расчеты вносят определенный вклад в теорию органической химии.

Для всех синтезированных соединений с помощью методов компьютерного моделирования по программе PASS проведен биоскрининг, который может существенно облегчить дальнейшие исследования в поиске биологически активных веществ с заданными свойствами и установления взаимосвязи «структура-активность».

Сравнение с лучшими достижениями в этой области. Синтезу, строению и изучению физиологической активности тиомочевинных производных и веществ на их основе посвящено достаточное количество работ, но их S, N-содержащие гетероциклические производные изучены еще недостаточно. В работе впервые разработаны условия синтеза различных S, N-содержащих гетероциклических производных алкалоидов. Сведения о подобных соединениях в литературе малочисленны.

Проведенные первичные биоиспытания на ростстимулирующую активность, а также биопрогноз с помощью программного продукта PASS показали перспективность применения подобного рода соединений в медицине и сельском хозяйстве.

По итогам научно-исследовательской работы по целенаправленному поиску и синтезу новых гетероциклических производных тимочевин можно сделать следующие выводы:

1. Получены и охарактеризованы новые гуанидинные производные алкалоидов цитизина, анабазина и биогенных аминов;

2. Осуществлен синтез и изучены реакции конденсации производных тиомочевины с монохлоруксусной кислотой в присутствии ароматических альдегидов – п-диметиламинобензальдегида, п-диэтиламинобензальдегида и п-нитробензальдегида. Строение и состав полученных соединений доказаны современными физико-химическими методами анализа (ИК-, ПМР – спектроскопия);

3. Проведено аминотетилирование тиомочевины и ацетилтиомочевины с образованием дизамещенных производных тиомочевины;

4. Исследовано аминотетилирование тиомочевины и ее производных с помощью первичных аминов и соединениями, содержащими первичную аминогруппу (аминоспирты, аминокислоты, гидразины и т.д.);

5. Синтезированы и охарактеризованы новые производные триазина, содержащие в своем составе фрагменты аминокислот, установлены оптимальные условия получения и очистки целевых продуктов;

6. Проведенные скрининговые испытания ряда синтезированных соединений на различные виды биологической активности, выполненные с помощью программного продукта PASS, показали, что они с достаточно высокой долей вероятности могут проявить психотропную, противотуберкулезную, антибактериальную, нейро- и радиопротекторную, противоэпилептическую и противосудорожную активности и могут быть предложены в качестве новых и эффективных лекарственных препаратов;

7. В целом по итогам исследований синтезировано 39 новых гетероциклических соединений. Среди синтезированных новых соединений выявлены вещества, обладающие высокой ростстимулирующей активностью.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1 Бессонов Д.В., Газалиев А.М., Бакбардина О.В., Ибатаев Ж.А., Ибраев М.К. Химия и фармакология тиомочевины и ее производных // Региональный вестник Востока, №3. Усть-Каменогорск, 2006. – С. 42-58.

2 Газалиев А.М., Бессонов Д.В., Бакбардина О.В., Ибраев М.К., Ибатаев Ж.А. Тиомочевина туындыларының биологиялық белсенділігін болжау // Труды II Международной научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 40-летию образования Таразского государственного педагогического института. Тараз, 2007 г. Т. 11 – С.123-126.

3 Газалиев А.М., Бакбардина О.В., Ибраев М.К., Ибатаев Ж.А. Прогноз биологической активности тиомочевинных производных // Материалы Международной научно-практической конференции «Аманжоловские чтения», посвященной 55-летию ВКГУ им. С. Аманжолова, 2007. ч. 5. – С. 80-83.

4 Газалиев А.М., Исабаева М.Б., Бакбардина О.В., Ибатаев Ж.А., Ибраев М.К. Стратегия поиска новых биоактивных веществ на основе растительного сырья Казахстана // Материалы Международной Казахстанско-Чешской научной конференции «Современные подходы к защите биологической вариативности в контексте достижения устойчивого развития Республики Казахстан», У-Ка, 2007. – С. 134-136.

5 Газалиев А.М., Бессонов Д.В., Бакбардина О.В., Ибраев М.К., Ибатаев Ж.А. Синтез тиомочевинных производных и прогноз биологической активности // Материалы Международной научной конференции «VII Сатпаевские чтения». Том 18, серия «Молодые ученые», Павлодар, 2007. – С.151-154.

6 Газалиев А.М., Исабаева М.Б., Ибатаев Ж.А., Бакбардина О.В., Ибраев М.К. Синтез новых биоактивных веществ на основе биогенных аминов и тиомочевины // VII международная научно-практическая конференция «Экология и ресурсо- и энергосберегающие технологии на предприятиях народного хозяйства» Пенза, 2007. – С.116-117.

7 Газалиев А.М., Бакбардина О.В., Ибатаев Ж.А., Ибраев М.К. Изучение взаимодействия тиомочевины с некоторыми биогенными аминами // Химический журнал Казахстана: Специальный выпуск №16. Алматы, 2007. – С. 69-70

8 Исабаева М.Б., Ибатаев Ж.А., Ескалиев А.С., Солтангалиева А.А. Кейбір N-моноалмасқан тиомочевина туындыларының синтезі және қасиеттері // Материалы республиканской научно-практической конференции «Көкше жас ғалымдары-2008», г. Кокшетау, 2008. – С. 310-312.

9 Исабаева М.Б., Газалиев А.М., Ибатаев Ж.А., Сатмбекова Д.К. Синтез новых циклических соединений на основе тиокарбамида // Материалы Международной научной-практической конференции «Валихановские чтения-13». Том 7, Кокшетау, 2008. – С.48-50.

10 Исабаева М.Б., Ибатаев Ж.А., Орсаринова А.Н., Байгиреев Н.Б. Тиомочевина негізінде жаңа циклді қосылыстар алу // Труды международной научной конференции «Наука и образование – ведущий фактор стратегии «Казахстан-2030», Караганда, 2008. – С. 451-453

11 Ибатаев Ж.А., Нефедов Е.О., Заруетқызы М. Сатмбекова Д.К. Синтез некоторых новых циклических соединений на основе тиомочевины // «Творчество молодых – инновационному развитию Казахстана» материалы VIII

республиканской научно-технической конференции, посвященной 50-летию ВКГТУ им. Д.Серикбаева, Усть-Каменогорск, 2008. – С. 180-181.

12 Газалиев А.М., Ибраев М.К., Исабаева М.Б., Ибатаев Ж.А., Ескалиев А.С. Синтез новых циклических соединений на основе тиокарбамида // Труды международной научной конференции «Наука и образование – ведущий фактор стратегии «Казахстан-2030», Караганда, 2008. – С. 303-305

13 Исабаева М.Б., Ибатаев Ж.А., Китапбаева Д.Е., Малахова И.В. Синтез новых азот и серосодержащих потенциально биологически активных соединений // Поиск-Изденіс: серия естественных и технических наук, Алматы, 2008. – № 3. – С. 20-25

14 Газалиев А.М., Исабаева М.Б., Ибраев М.К., Ибатаев Ж.А. Синтез и свойства новых потенциально биоактивных веществ на основе тиомочевины и биогенных аминов // Тезисы докладов V всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ», Уфа, 2008. – С. 104

15 Газалиев А.М., Исабаева М.Б., Ибатаев Ж.А. Тиомочевина в реакции Манниха Поиск-Изденіс: серия естественных и технических наук, Алматы, 2008. – № 4. – С. 28-30

16 Газалиев А.М., Исабаева М.Б., Ибраев М.К., Ибатаев Ж.А., Ескалиев А.С. Тиомочевина негізінде жаңа дәрілік заттар іздестіру және синтездеу // Материалы научно-практической конференции, посвященной 25-летию образования Центрально-Казахстанского Отделения Академии наук РК, Института органического синтеза и углехимии РК и 10-летию Казахстанско - Российского Университета, Караганда, Изд-во КРУ, 2008. – С. 18-21.

17 Исабаева М.Б., Газалиев А.М., Ибраев М.К., Ескалиев А.С., Ибатаев Ж.А. Синтез и свойства новых производных триазина на основе тиомочевины // Труды VI международного Беремжановского съезда по химии и химической технологии, Караганда, 2008. – С. 263-265.

18 Исабаева М.Б., Газалиев А.М., Ибраев М.К., Ибатаев Ж.А., Китапбаева Д.Е., Синтез некоторых N-замещенных тиомочевин на основе 4-амино-1,2,4-триазола // Химический журнал Казахстана, № 3 (22). Алматы, 2008. – С. 247-249.

19 Исабаева М.Б., Газалиев А.М., Ибраев М.К., Ибатаев Ж.А., Китапбаева Д.Е. Синтез некоторых арилиденпроизводных псевдогидантоина на основе тиомочевины // Химический журнал Казахстана, № 4 (23). Алматы, 2008. – С. 174-176.

20 Исабаева М.Б., Газалиев А.М., Ибраев М.К., Ибатаев Ж.А., Синтез новых потенциально биоактивных веществ на основе биогенных аминов и тиомочевины // Вестник КазНУ, Серия химическая, №1(49), 2008. – С. 10-12.

21 Исабаева М.Б., Газалиев А.М., Ибраев М.К., Ибатаев Ж.А. Химия и биологическая активность производных тиомочевины // Вестник КарГУ, Серия химическая, № 1 (53). – 2009. – С. 66-77

Ибатаев Жарқын Әбікеұлы

ТИОМОЧЕВИНА ЖӘНЕ ОНЫҢ ТУЫНДЫЛАРЫ НЕГІЗІНДЕГІ ЖАҢА ГЕТЕРОЦИКЛДІ ҚОСЫЛЫСТАР СИНТЕЗІ, ҚҰРЫЛЫСЫ ЖӘНЕ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ

02.00.03-органикалық химия мамандығы бойынша химия
ғылымдарының кандидаты ғылыми дәрежесін алу үшін
дайындалған диссертацияның авторефераты

ТҮЙІНДЕМЕ

Зерттеу объектілері. Жұмыстың зерттеу объектілері ретінде тиомочевина, ацетилтиомочевина және аминқышқылдары қолданылды. Зерттеу жұмыстары барысында сонымен қатар биологиялық белсенділігі жоғары анабазин, цитизин алкалоидтары және морфолин, диаминдер қолданылды.

Жұмыс мақсаты. Бұл жұмыстың мақсаты жаңа гетероциклді қосылыстарды синтездеу, олардың құрылысын, физика-химиялық қасиеттерін және реакциялық қабілеттерін анықтау, сонымен қатар синтезделген қосылыстардың биологиялық белсенділіктерін зерттеу.

Зерттеу әдістері. Жаңа гетероциклді қосылыстарды синтездеуде органикалық химияның дәстүрлі әдістері қолданылды. Синтезделген заттардың құрамы, құрылысы және ерекшеліктері қазіргі заманғы физикалық-химиялық әдістермен (ИК-, ПМР-спектроскопия, элементтік анализ және жұқа қабатты хроматография). PASS бағдарламасымен дәрі-дәрмектер субстанциялары бойынша үлкен мәліметтер жүйесін пайдаланатын логикалық-комбинаторлы әдістердің қолданылуымен заттардың биологиялық белсенділігін болжау бойынша компьютерлік скрининг жүргізілді.

Зерттеу нәтижелері. Жүргізілген ғылыми зерттеу жұмыстарының нәтижесінде 39 жаңа гетероциклді қосылыс синтезделді.

- алғаш рет цитизин, анабазин алкалоидтарының және биогендік аминдердің жаңа гуанидиндік туындылары алынып, сипатталды.

- тиомочевинаның монохлорсірке қышқылымен ароматты альдегидтер – п-диметиламинбензальдегид, п-диэтиламинбензальдегид және п-нитробензальдегид қатысында конденсация реакциясы зерттеліп, синтез жүргізілді.

- тиомочевина және ацетилтиомочевинаның аминді метилдеу нәтижесінде тиомочевинаның екі орынбасқан туындылары алынды.

- тиомочевина және оның туындыларының біріншілік аминдермен және құрамында біріншілік амин топтары бар (аминді спирттер, аминқышқылдары, диаминдер және т.б.) қосылыстармен аминді метилдеу үрдісі зерттелді.

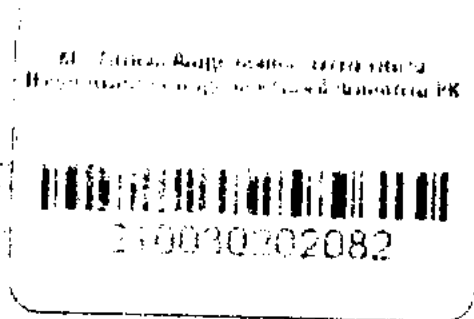
- триазиннің жаңа туындылары синтезделіп, сипатталды. Мақсатты өнімдерді алудың және тазартудың тиімді жағдайлары анықталды.

- синтезделген заттар арасында біріншілік скрининг жүргізіліп, жоғары бой өсімділікті қабілеті бар заттар анықталды.

Алынған нәтижелердің тәжірибелік маңыздылығы. Жұмыстың тәжірибелік маңыздылығына нәзік органикалық синтездің дамуына, алдын-ала

берілген құрылымды қосылыстардың бағытталған синтезін іс-жүзінде жүзеге асырудың оңтайлы әдістерін шығаруға үлес қосу жатады. Алынған мәліметтер ББЗ қорын толықтырып, «құрылым-биобелсенділік» байланысын анықтауды жеңілдетеді.

Қолдану аймақтары. Жаңа биологиялық белсенді заттар медицинада дәрілік заттар және ауыл шаруашылығында өсімдіктерді қорғауда химиялық құрал ретінде пайдаланылуы мүмкін. Зерттелген реакция механизмдерінің заңдылықтары, синтезделген заттардың реакциялық, биологиялық белсенділігі және құрылымы жөніндегі мағлұматтар ұқсас биологиялық белсенді заттар алуда пайдаланылуы мүмкін.



Ibatayev Zharkyn Abykenovich

SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS BASED ON THIOUREA AND ITS DERIVATIVES

The abstract of the thesis presented for Candidate of Chemical Science Degree
02.00.03 - Organic Chemistry

SUMMARY

The object of the study. In the present work as initial objects have been used thiourea, acetyl-thiourea and amino acids. Besides, in the work there were used alkaloids anabazine, cytosine, morpholine, diamines possessing high biological activity.

The purpose of the study. The purpose of the present work is synthesis of new heterocyclic compounds, learning of a structure, physical and chemical properties, reactionary ability, studying the biological activity of the synthesized compounds.

Methods of studies. The classical methods of organic chemistry were used in the process of synthesis of new heterocyclic compounds. The contents, structure and individuality of the synthesized compounds are proved by modern physical and chemical methods of research (ultimate analysis, IR-, NMR-spectroscopy and thin-layer chromatography). Computer screening on prediction of a biological activity of materials with application of the logical-combinatorial methods using the data bank on substances of medical products under program PASS is lead.

General results. As a result of the made research 39 new heterogeneous ring compounds have been obtained.

- for the first time have been obtained and characterized new guanidines derivatives of alkaloids of cytosine, anabazine and biogenic amines;

- the condensation of derivatives of thiourea with monochloroacetic acid, in the presence of aromatic aldehydes – n-dimetilaminobenzaldehyd, n-dietilaminobenzaldehyd and n-nitrobenzaldehyd has been studied;

- the disubstituted derivative thioureas by amino methylation thioureas and acetylthioureas were obtained;

- the process of amino methylation thioureas and its derivatives with of primary amines and the compounds containing a primary amino group (hydroxy amines, amino acids, diamines etc.) is investigated;

- new derivatives of triazine are synthesized and characterized, optimum conditions of obtaining and purification of main products are determined;

- primary screening test of compounds for various kinds of biological potency shows that synthesized compounds possess high growth stimulating activity.

Practical importance of the results. The practical value of the studies is working out the optimal methodology of synthesis of new biologically active compounds which can be interesting for theoretical organic chemistry and for practical using in directed synthesis of compounds with the known structure. Obtained data expand the BAS database that will essentially allow to establish of dependence «structure-bioactivity».

Range of application. New biological active compounds can be applied in medicine and in agriculture as a chemical way of protection plants. The determined regularities of reaction mechanisms, the data about reaction and biological ability of the synthesized substances may be used in constructing new similar biological active substances.

**Подписано в печать 25.08.10 Формат 60x84 1/8
Бумага офсетная. Объем 1 п.л. Тираж 100 экз. Заказ № 1147**

**Издательско-полиграфический центр
Казахстанско-Российского Университета
г. Караганда, ул. Лободы, 40**