

Ергалиева Эльмира Мурзабаевнаның

6D072100 - «Органикалық заттардың химиялық технологиясы» мамандығы бойынша PhD философия докторы дәрежесін алу үшін «N-, O-гетероциклдер негізіндегі жаңа қосылыстар синтезі және кейбір түрөзгерістері» тақырыбында жазылған диссертациясына

АНДАТПА

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Жұмыс N-, O-ті гетероциклдер негізіндегі жаңа 3,5-диорыналмасқан тетрагидропиранон және β -аминопропиоамидоксимдердің кейбір түрөзгерістерін алу және технологиясын дайындау мен биологиялық белсенді қосылыстарды іздестіруге арналған.

Алуан түрлі гетероциклді қосылыстардың арасында фармакологиялық белсенділігі жоғары заттар көп кездеседі. O-гетероциклді тетрагидропиран-4-ондар және олардың туындылары біршама қарапайым, кеңінен зерттелген және медицинада қолданысқа ие биологиялық белсенді қосылыстарды синтездеудегі бастапқы зат болатын гетероциклді қосылыс кластарына жатады. Тетрагидропиран-4-онды циклдер, оксимдер және олардың негізінде алынған Шифф негіздері биологиялық белсенді табиғи қосылыстар құрамында да кездеседі. Шифф негіздері біріншілік аминдер мен карбонилді қосылыстардың конденсациясы нәтижесінде синтезделетін әмбебап лигандтар болып табылады. Олардың көпшілігі бактерияға, саңырауқұлаққа қарсы, сондай-ақ ісікке қарсы белсенділік көрсетеді. Оның негізінде аталған қосылыстардың, иондық емес құрылымды β -аминопропиоамидоксимдерді арилсульфохлорлау өнімдерінің биологиялық белсенділік аумағын PASS-бағдарламасымен болжау жаңа қосылыстарды зерттеудің болашақтағы бағытын анықтауға мүмкіндік береді. Олардың уыттылығы мен биожетімділігін болжау оларды одан әрі зерттеудің орындылығы туралы қорытынды жасауға және оларды түрлендіру бойынша ұсыныстар жасауға мүмкіндік береді.

2021 жылғы FDA растаған жаңа препараттардың 50% азотты гетероциклді қосылыстардан тұрады. Құрамында алты мүшелі N-гетероциклдер бар амидоксимдерді сульфохлорлағанда амидоксим тобындағы O атомы бойынша тұрақты ацилдеу өнімдері түзілетіні белгілі; сонымен қатар бастапқы амидоксим құрылысы мен реакция жағдайына байланысты біріншілік амидоксим туындыларын сульфохлорлау реакциясы қайта топтасып мочевины мен орыналмасқан цианамидтердің түзілуіне әкеледі. β -Аминопропиоамидоксимдерді арилсульфохлорлау нәтижесінде алынған 1,5-дiazаспиро-1-ен-5-аммоний фрагменттері бар тұздардың түзілуі амидоксимдер химиясы жайлы түсінікті кеңейтеді, алынған өнімдер энантиомерлік басымдылық, региоизомерлік құрылым, реакциялық қабілеттілік және таутомерлік өзгерістерге байланысты жоғары синтетикалық потенциалға ие болады.

β -Аминопропиоамидоксимдердің түрленуі нәтижесінде алынған алдыңғы жұмыстарда туберкулез бен диабет ауыруларына қарсы кешендік қасиет

көрсететін қосылыстар алынған. Пирозолиндік қосылыстардың биологиялық белсенділігі жақсы танымал болғандықтан медициналық химияда пирозолиндік сақина көптеген құрылымдық модификациялаудың негізгі нысаны болып табылады. Жұмыста алынған β -аминопропиоамидоксимдер қатарының арилсульфохлор туындыларына жүргізілген туберкулезге және диабетке қарсы *in vitro* зерттеу нәтижелері биологиялық белсенділікке ие құнды жаңа үлгілерді ұсынады.

Жұмыстың мақсаты: 3,5-диорыналмасқан тетрагидропиранон және β -аминопропиоамидоксимдерді арилсульфохлорлау негізіндегі жаңа N-, O-гетероциклді қосылыстарды алу технологиясын дайындау және β -аминопропиоамидоксимдер қатарының арилсульфохлорлау өнімдерінен *in silico* және *in vitro* биологиялық белсенді қосылыстарды іздестіру.

Жұмыстың міндеттері:

1. 3,5-диметиленокситетрагидро-4Н-пиран-4-он және оның туындылары- оксим, эфир және Шифф негіздерін алу жағдайдарына зерттеу жүргізу;

2. β -Аминопропиоамидоксимдер қатарының арилсульфохлорлау өнімдерін алу жағдайдарына зерттеу жүргізу;

3. 3,5-диорыналмасқан тетрагидропиранон және оның туындыларына, сондай-ақ β -аминопропиоамидоксимдерді арилсульфохлорлау туындыларына кванттық-химиялық зерттеулер жүргізу;

4. Алынған жаңа қосылыстардың биологиялық белсенділігіне компьютерлік болжам жасау;

5. β -аминопропиоамидоксимдер арилсульфохлорлау өнімдерінің бактерицидтік белсенділігін зерттеу және диабетке қарсы белсенділік сынақ нәтижелерінің сараптамасын жүргізу;

6. Перспективті жаңа қосылыстарды алудың технологиялық сызбасын ұсыну және өндірістің материалдық балансын есептеу.

Зерттеу әдітері: нәзік органикалық синтез, ИК- және ЯМР, спектроскопиясы, элементтік талдау және туберкулезге қарсы дәріге сезімтал (ДС) және (КДТ) *M. tb* штаммдарына және диабетке қарсы α -амилазалы және α -глюкозидазалы белсенділікке микробиологиялық скринг, биоқолжетімділік пен мен биологиялық белсенділікке *in silico* болжам жасау, ТФП әдісімен B3LYP/6-31G++(d,p) деңгейіндегі кванттық-химиялық есептеулер.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:

1. Сілтілік жағдайда ацетонның формальдегидпен әрекеттесуінен 3,5-диметиленокситетрагидро-4Н-пиран-4-он түзілуі анықталды. Калий карбонатын қосу және реакциялық қоспаны 35°C-қа дейін қыздыру өнім шығымының жоғарылауына әкелетіні анықталды. 3,5-диметиленокситетрагидропиран-4-онның пиридин қатысында гидроксилламин гидрохлоридімен әрекеттесуі оксимнің түзілуіне әкеледі, соңғысының пропионилхлоридпен әрекеттесуі оның трипропионатын береді. Оксимнің ең жоғары шығымдылығы 75°C натрий ацетаты қатысында алынды. 3,5-диметиленокситетрагидро-4Н-пиран-4-бірдің бірқатар аминдермен - бутиламинмен, 2-аминоэтан-1-олмен, анилинмен, о-толуидинмен, бензиламинмен әрекеттесуі Шифф негіздерінің түзілуіне әкеледі.

2. 2-Амино-1,5-дiazаспиро[4.5]-дек-1-ен-5-аммоний арилсульфонаттарының түзілуі бірқатар β-аминопропиоамидоксимдердің арилсульфохлауы (құрамында N-гетероциклімен β-жағдайында) анықталды; β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксим жағдайында өнім амидоксим тобының оттегі атомы бойынша алынды; β-(тиоморфолин-1-ил) пропиоамидоксимді о-нитробензолсульфохлау бөлме температурасы кезінде региоселективті түрде спиропиразолинийдің екі тұзының түзілуімен (орто-нитробензолсульфонат және хлорид) және еріткіштің қайнау температурасында региоспецификалық түрде жүргендіктен тек хлорид түзіледі.

3. (2-Амино-1,5-дiazоспиро[4,5]дек-1-ен-5-аммоний тозилаты, 3-(1Н-бензо[д]имидазол-1-ил)-N'-(тосилокси)пропанимидамид, 2-амино-8-тио-1,5-дiazоспиро[4,5]дек-1-эн-5-аммоний 4-нитробензолсульфонат және 3-(1Н-бензо[d]имидазол-1-ил) -N'-(((4-нитрофенил)сульфонил)окси)пропан-имидамид) жаңа қосылыстары *in vitro* α-глюкозидазаны тежеу белсенділігі акарбоза эталондық препаратына қарағанда жоғары екендігін көрсетеді.

4. 3,5-Диметиленокситетрагидро-4Н-пиран-4-он және бірқатар иондық емес құрылысты β-аминопропиоамидоксимдердің арилсульфохлау өнімдері негізіндегі жаңа қосылыстардың *in silico* потенциалды биологиялық белсенділік бағасы биологиялық белсенді қосылыстарды іздеуде жетекші-қосылыстар қатарының әлеуеттілігінде маңыздылығын көрсетеді

Ғылыми жағалығы және зерттеудің негізгі нәтижелері

Алғаш рет 3,5-диметиленокситетрагидро-4Н-пиранонды синтездеу жағдайына жүйелік зерттеулер жүргізілді және оның негізінде жаңа қосылыстар – оксим, эфир, Шифф негізі синтезделді.

Алғаш рет β-аминопропиоамидоксимдер қатарын арилсульфохлау реакциясы жүргізіліп 2-амино-1,5-дiazаспиро[4.5]-дец-1-ен-5-аммоний арилсульфанаттары мен амидоксим тобының О атомы бойынша орынбасу өнімдері алынды.

β-Аминопропиоамидоксимдерді арилсульфохлау процесін сәйкес реакциялардың термодинамикалық параметрлерін бағалау негізінде реакция өнімдерінің молекулалық құрылымдарын кванттық химия әдісімен ВЗМО–НСМО талдауға теориялық зерттеу жүргізілді.

Алғаш рет β-аминопропиоамидоксимдер қатарын арилсульфохлау өнімдеріне диабетке қарсы скрининг жүргізіліп, α-глюкозидазаны *in vitro* ингибирлеу белсенділігі эталондық препарат акарбозадан жоғары нәтиже күтетін үлгілер ретінде анықталды.

Алғаш рет орыналмасқан 3,5-тетрагидропиран-4-он негізіндегі жаңа заттар мен иондық емес құрылымды β-аминопропиоамидоксимдер туындылары үшін PASS online, Molinspiration Cheminformatics және ProTox-II бағдарламалары көмегімен биожетімділігі мен биологиялық белсенділік аумағына компьютерлік болжам жасалды. Болжам нәтижелері бойынша жаңа қосылыстардың уыттылығы жоқ және биоқолжетімділік критерийлеріне сәйкес келеді.

Жұмыстың теориялық құндылығы.

Жұмыс нәзік органикалық синтездің химиясы мен әдістері және құрамында N-, O-ті гетероциклдерді алу технологиясы туралы ғылыми түсініктерді

тереңдетеді, атап айтқанда, алғаш рет ацетон мен формальдегидтің әлсіз сілтілік ортадағы циклоконденсациясынан 3,5-диметиленокситетрагидропиран-4-он түзілетіні анықталды, алғаш рет β -аминопропиоамидоксимдерді арилсульфохлорлау жағдайында спиропиразолиламмоний тұздарының түзілетіндігі анықталды, олардың түзілу реакцияларының термодинамикалық параметрлері кванттық-химиялық әдістермен есептелінді.

Жұмыстың практикалық құндылығы.

Жүргізілген зерттеулерде 3,5-диметиленокситетрагидро-4Н-пиран-4-он және оның туындылары – оксим, эфир, Шифф негіздерін алу технологиясы мен синтездеу шарттары әзірленді. β -аминопропиоамидоксимдердің реакциялық қабілеттілігі зерттелінді; жаңа қосылыстарды синтездеу әдістері жасалынды; физика-химиялық және спектрлік әдістер кешенін қолдана отырып, олардың құрылымы анықталды; олардың туберкулезге және диабетке қарсы құнды биологиялық қасиеттері анықталды.

Ғылымның даму бағыттарына немесе мемлекеттік бағдарламаларға сәйкестігі

Диссертациялық жұмыс Қазақстан Республикасының Үкіметі жанындағы Жоғары ғылыми-техникалық комиссия бекіткен ғылымды дамыту басымдықтарына сәйкес орындалды: 5. Жаратылыстану ғылымдары саласындағы ғылыми зерттеулер.

Жұмыс AP08856440 " β -аминопропиоамидоксимдерді арилсульфохлорлау реакциясының региоселективтілігін зерттеу; *in vitro* диабетке және туберкулезге қарсы өнімдер скринингі" жобасы бойынша ҚР БҒМ ҒК гранттық қаржыландыру бағдарламасы шеңберінде орындалды (2020-2022 жж.).

Жұмысты апробациялау. Диссертацияның негізгі нәтижелері келесідей конференцияларда баяндалып талқыланды: «XXI ғасырдағы Химия және химиялық технология», Томск қ., 16-19 мамыр 2022 және 17-20 мамыр 2021 ж., LVI-LVII «Химия, физика, биология, математика: теориялық және қолданбалы зерттеулер», 2022; «Жаһандану жағдайында химия ғылымын, өндіріс пен білім беруді дамытудың тенденциялары, перспективалары және инновациялық тәсілдері», г. Алматы, 2021 ж., «IV International Scientific-Practical Conference «The Europe and the Turkic World: Science, Engineering and Technology» 2019 ж.

Жарияланымдар. Диссертациялық жұмыс тақырыбы бойынша зерттеулердің нәтижесінде бірлесіп 18 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде халықаралық Molecules журналында 1 мақала (Q2, 83%), Acta crystallographica section C, Structural chemistry халықаралық журналында 1 мақала (Q3, 40%), Acta crystallographica section E: Crystallographic Communications журналында 1 мақала (Q3, 36%), халықаралық Journal of Structural Chemistry журналында 1 мақала (Q4, 28%), ҚР 2 пайдалы модельге патент, Қазақстанның химия журналында 4 мақала, ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдар тізбесіне кіретін ҚазҰУ және International Journal of Biology and Chemistry хабаршысы, республикалық және шетелдік журналдардағы 2 мақала, 1 монография, сондай-ақ халықаралық ғылыми конференциялардағы 5 баяндаманың материалдары мен тезистері.

Докторанттың әр мақаланы дайындауға қосқан жеке үлесі

Докторант *Molecules* журналында «Reaction products of β -aminopropioamidoximes nitrobenzenesulphochlorination: linear and rearranged to spiropyrazolinium salts with antidiabetic activity» мақаласын рәсімдеу үшін эксперименттік деректерді алуға, эксперименттік нәтижелерді өңдеуге және түсіндіруге тікелей қатысты (2022, 27-Том, № 7, 2181-2197 б., Q2).

Докторант *Acta Crystallographica* журналында C: Structural Chemistry секциясында «Crystal structure and antidiabetic activity of 2-aminospiropyrazolinium tosylates and the product of O-tosylation of β -(benzimidazol-1-yl)propioamidoxime» мақаласын рәсімдеу үшін эксперименттік деректерді алуға, эксперименттік нәтижелерді өңдеуге және түсіндіруге тікелей қатысты (2022, Vol. 78, P. 542–551, Q3).

Докторант *Acta Crystallographica* журналында Section E: Crystallographic Communications секциясында «Redetermination of the structure of 2-amino-8-thia-1,5-diazaspiro[4.5]dec-1-en-5-ium chloride monohydrate» мақаласын рәсімдеу үшін эксперименттік деректерді алуға, эксперименттік нәтижелерді өңдеуге және түсіндіруге тікелей қатысты (2022, Vol. 78, №. 2, P. 164–168, Q3).

Докторант *Journal of Structural Chemistry* журналында «Computational studies of *para*-toluensulphochlorination and *para*-nitrobenzenesulphochlorination products of β -aminopropioamidoximes» мақаласын рәсімдеу үшін есептік деректерді алуға, нәтижелерді өңдеуге және түсіндіруге тікелей қатысты (2021, Vol. 62, P. 1969–1975, Q4).

Докторант № 6887 « β -(Морфолин-1-ил)пропиоамидоксимді алу тәсілі" пайдалы моделіне патент рәсімдеу үшін эксперименттік деректерді алуға, эксперименттік нәтижелерді өңдеуге және түсіндіруге тікелей қатысты (25.02.2022 жарияланды, Бюл. №8) және "Диабетке қарсы белсенділігі бар қосылыстар ретінде бета-аминопропиоамидоксимдерді арилсульфохлорлау өнімдерін қолдану" № 6926 пайдалы моделіне патент (21.10.2022 жарияланды, Бюл. № 42).

Докторант ҚР БҒМ МБССҚК ұсынған журналдар тізіміне кіретін Қазақстанның химия журналы, ҚазҰУ Хабаршысы және *International Journal of Biology and Chemistry* журналдарында 4 мақаланы, республикалық және шетелдік журналдарда 2 мақаланы, 1 монографияны, сондай-ақ Халықаралық ғылыми конференцияларда 5 баяндамаға материалдар мен тезистерді рәсімдеу үшін эксперименттік деректерді алуға, эксперименттік нәтижелерді өңдеуге және түсіндіруге тікелей қатысты.