

Отзыв официального рецензента

на диссертационную работу Ергалиевой Эльмиры Мурзабаевны на тему «Синтез и некоторые превращения новых соединений на основе N-, O-содержащих гетероциклов», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «6D072100 - Химическая технология органических веществ»

№п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) <u>Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</u></p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	<p>Работа выполнена в рамках проекта AP08856440 «Изучение региоселективности реакции арилсульфохлорирования β-аминопропиоамидоксима, in vitro противодиабетический и противотуберкулезный скрининг продуктов» (2020–2022 гг), финансируемого КН МОН РК</p>
2.	Важность для науки	<p>Работа <u>вносит</u>/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта</p>	<p>Важность исследования достаточно полно раскрыта в диссертационной работе, т.к. проведенное исследование вносит определенный вклад в существующие знания по синтезу и установлению строения новых производных тетрагидропиран-4-она и β-аминопропиоамидоксима, и имеет несомненное значение в направленном поиске новых биологически активных соединений, что подтверждается наличием публикаций в рецензируемых журналах.</p>
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <p>1) <u>Высокий</u>;</p> <p>2) Средний;</p> <p>3) Низкий;</p> <p>4) Самостоятельности нет</p>	<p>Исходя из анализа диссертационной работы, можно прийти к заключению, что соискателем:</p> <p>1) проведен аналитический обзор известных методов синтеза и биологической активности ряда N-, O-гетероциклических соединений.</p> <p>2) выполнена экспериментальная часть работы;</p> <p>3) проведены интерпретация и анализ данных по синтезу, установлению строения и свойствам новых гетероциклических соединений.</p>

			<p>4) предложена технологическая схема и составлен материальный баланс получения наиболее активных соединений – потенциальных лекарственных средств.</p>
<p>4. Принцип внутреннего единства</p>	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) Обоснована; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.</p> <p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) Отражает; 2) Частично отражает; 3) Не отражает</p> <p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p> <p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p> <p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) критический анализ есть; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	<p>Актуальность диссертационной работы раскрыта в литературном обзоре, где приведено описание биологической активности производных тетрагидропирона, пиразолина, β-аминопропиоаминоксима, опираясь на который можно сделать выводы о целесообразности их дальнейших структурных модификаций с целью получения новых соединений с заданной биологической активностью.</p> <p>Содержание диссертации полностью отражает тему и задачи диссертации.</p> <p>Цель диссертационной работы находится в строгом соответствии с темой диссертации, а задачи определяют пути достижения этой цели.</p> <p>Данная диссертационная работа построена на логической взаимосвязи всех ее разделов и положений, т.к. актуальность, постановка работы и пути ее решения продиктованы современным состоянием проблемы, изложенном в литературном обзоре. Данные по компьютерному прогнозированию биологической активности новых соединений являются основой поиска новых фармакологически активных соединений и могут составить предмет дальнейших исследований.</p> <p>Предложенные автором новые решения аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями. Так, в разделе 2.1 и в статьях, опубликованных в Chemical Bulletin of Kazakh National University (2018) и International Journal of Biology and Chemistry (2020), проведено сопоставление разработанного автором синтеза 3,5-диметиленокситетрагидро-4Н-пиран-4-она с методом Холмса и Моргана.</p>	<p>4) предложена технологическая схема и составлен материальный баланс получения наиболее активных соединений – потенциальных лекарственных средств.</p>

			<p>В разделах 2.5 и 2.6, а также в патенте на полезную модель № 2926 и статье, опубликованной в <i>Molecules</i> (2022) и тезисах доклада в материалах XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (2022), проведен сопоставительный анализ биологической активности новых гетероциклических соединений с применяемыми препаратами сравнения.</p>
5.	<p>Принцип научной новизны</p>	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p> <p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p> <p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Научные результаты и положения являются новыми, о чем свидетельствует проведенный автором анализ литературных данных, который является доказательством новизны работы и раскрывает ее преимущества (см. раздел 4.5 настоящего отзыва).</p> <p>Выводы диссертации являются новыми, т.к. базируются на теоретическом и экспериментальном материале, впервые полученном соискателем.</p> <p>Технические, технологические, экономические решения являются новыми и обоснованными, поскольку соискателем предложен простой и удобный способ получения 3,5-диметиленокситетрагидро-4Н-пиран-4-она, синтезированы новые производные N-,O-гетероциклических соединений, проведена оптимизация условий их синтеза. Установлено строение новых соединений и проведен прогноз предполагаемой биологической активности. Проведен фармакологический скрининг в учреждении биомедицинского направления по общепринятым методикам. Впервые установлено, что соединениям присуще антидиабетическое действие.</p>
6.	<p>Обоснованность основных выводов</p>	<p>Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>Образование и строение новых соединений надежно доказано с помощью современных физико-химических методов исследований. Испытание биологической активности проведено в ведущих учреждениях биомедицинского профиля по утвержденным методикам.</p>
7.	<p>Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отделе:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p>	<p>Положение 1 7.1 Доказано. Автором разработан способ получения 3,5-диметиленокситетрагидро-4Н-пиран-4-она путем</p>

	<p>1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым? 1) да; 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет</p>	<p>взаимодействия ацетона с формальдегидом в присутствии карбоната калия. Из базового тетрагидро-4Н-пиран-4-она по двум цепочкам получены трипропионат оксима и основания Шиффа, приведено детальное доказательство образования всех синтезированных соединений.</p> <p>7.2 Не является тривиальным, т.к. автором предложен способ, позволяющий получать целевой продукт с более высоким выходом.</p> <p>7.3 Является новым, т.к. способ и целевые продукты являются новыми.</p> <p>7.4 Уровень для применения широкий, т.к. позволяет использовать его в поиске новых биологически производных.</p> <p>7.5 Доказано. Сведения опубликованы в Chemical Bulletin of Kazakh National University and International Journal of Biology and Chemistry, Пат. РК 6887 (2022), Химический журнал Казахстана (2021), Дарын (2022).</p> <p>Положение 2.</p> <p>7.1 Доказано. Арилсульфохлорированием 2-амино-1,5-диазапиро[4.5]-дец-1-ен-5-аммония получены соответствующие арилсульфонаты. В зависимости от природы заместителя и условий реакции реакция может протекать избирательно.</p> <p>7.2 Не является тривиальным, варьируя условия и исходные продукты, можно направлять реакцию в сторону желаемого продукта.</p> <p>7.3 Является новым, т.к. комплексом физико-химических методов соединения доказана новизна синтезированных соединений.</p> <p>7.4 Уровень для применения широкий, т.к. позволяет использовать его в разработке аналогичных окса-, азагетероциклов и установлении их строения.</p> <p>7.5 Доказано. Сведения опубликованы в Molecules (Q2 2022), две статьи в Acta Crystallographica Section C, Section E; Structural Chemistry (Q3 2022), Journal of Structural Chemistry (Q4 2022) Chemistry of heterocyclic compounds (2010).</p> <p>Положение 3.</p>
--	--	--

	<p>7.1 Доказано. Новые соединения проявили себя как ингибиторы α-глюкозидазы, превышая по активности акарбозу, используемую в качестве препарата сравнения.</p> <p>7.2 Не является тривиальным, варьируя условия и исходные продукты, можно направлять реакцию в сторону желаемого продукта.</p> <p>7.3 Является новым, т.к. комплексом физико-химических методов соединения доказана новизна синтезированных соединений.</p> <p>7.4 Уровень для применения широкий, т.к. позволяет использовать его в разработке аналогичных окса-, азатетрациклов и установлении их строения.</p> <p>7.5 Доказано. Сведения опубликованы в Molecules (Q2 2022), Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry (2022), Chemistry of heterocyclic compounds (2010), Пат. РК 6926 (2022), Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry.</p> <p>Положение 4.</p> <p>7.1 Доказано. С помощью компьютерных программ PASS и Molinspiration Cheminformatics произведен прогноз биодоступности и предполагаемого спектра биологической активности новых соединений, который подтвердил перспективность структурной модификации тетрагидропиран-4-онового и β-аминопропиоамидоксимного фрагментов для дальнейшего поиска биологически активных соединений.</p> <p>7.2 Не является тривиальным, т.к. данное исследование закладывает основу создания новых биологически активных соединений с заранее заданным действием.</p> <p>7.3 Является новым, т.к. биологическая активность этих соединений ранее не изучалась, и впервые установлено, что они обладают антидиабетическим действием.</p> <p>7.4 Уровень для применения широкий, т.к. позволяет использовать его в разработке аналогичных окса-, азатетрациклов и установлении их строения.</p> <p>7.5 Доказано. Сведения опубликованы в Molecules (Q2 2022), Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry (2022), Chemistry of heterocyclic compounds (2010), Пат. РК 6926 (2022)</p>

8.	Принцип достоверности и достоверность источников и предоставляемой информации	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана 1) да; 2) нет</p> <p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) да; 2) нет</p> <p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента): 1) да; 2) нет</p> <p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p> <p>8.5 Использованные источники литературы достаточно/не достаточно для литературного обзора</p>	<p>Выбор методологии обоснован и методология достаточно подробно представлена в работе. Она включает описание методов синтеза и выделения веществ, установления их строения. Указаны методы биологического скрининга.</p> <p>В исследовании использованы современные физические химические методы исследования: ИК и ЯМР спектроскопия, метод РСА. Данные по предполагаемой биологической активности, биодоступности и токсичности получены с применением современных компьютерных технологий. Фармакологическая активность соединений изучена с применением известных методик.</p> <p>Все сделанные автором теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности сделаны на основании экспериментальных исследований.</p> <p>Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p> <p>Список использованных источников включает 181 ссылку, что является достаточным для литературного обзора.</p>
9	Принцип практической ценности	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет</p> <p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p>	<p>Диссертация имеет высокое теоретическое значение, поскольку O-,N-гетероциклы могут выступать в качестве соединений-лидеров в дальнейшей модификации аналогичных соединений с заранее заданными свойствами. Установленные спектральные характеристики и выявленные закономерности впоследствии могут оказать помощь при установлении строения подобных соединений и в перспективе составить основу Атласа ИК и/или ЯМР ¹H или ¹³C спектров.</p> <p>Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных</p>

	<p>1) <u>да</u>; 2) нет</p>	<p>результатов на практике, поскольку ряд синтезированных соединений проявил противодиабетическую активность.</p>
<p>10. Качество написания и оформления</p>	<p>9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) <u>полностью новые</u>; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p> <p>Качество академического письма: 1) <u>высокое</u>; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.</p>	<p>Предложения для практики являются полностью новыми, т.к. ранее у соединений этого ряда не выявлялась.</p> <p>Качество академического письма достаточно высокое, несмотря на некоторые ошибки редакционного характера, которые ни в коей мере не снижают качества диссертационной работы.</p> <p><i>По работе имеются замечания и пожелания:</i></p> <p>1. В работе приведены результаты оптимизации некоторых процессов. Например, реакция конденсации ацетона с формальдегидом в щелочной среде, где использовались различные щелочные агенты, варьировалось их соотношение и продолжительность процесса. Вопрос: Эти эксперименты проводились одноразово, или в работе (таблица 2.1, рис. 2.1) приведены среднестатистические данные? Каким образом вычислялись выходы продуктов? Если опираться на данные табл. 2.1 и рис. 2.1 во всех случаях не было необходимости проводить реакцию в течение 56 ч при температуре свыше 35 °С, поскольку отклонение выхода продукта в 1-2% можно отнести к ошибке эксперимента.</p> <p>2. Синтез соединения 2.1.2 согласно данным таблицы 2.5 осуществляли при 65 °С в течение 0,3 ч, хотя из графика следует, что реакция не заканчивается за указанное время. Кроме того, на рисунке 2.4 на оси абсцисс ошибочно показан температурный интервал от 1 до 8 °С, тогда как в таблице 2.4 – от 25 до 83 °С.</p> <p>3. Из таблицы 2.3 неясно, какие характеристики приведены в столбцах с обозначением «NaOH» и «AcONa». Можно предположить, что это выходы продукта 2.1.2 при использовании указанных реагентов.</p> <p>4. В работе имеются некоторые неудачные выражения: например, на стр. 88 указано, что бензол отщипывается из реакционной массы, тогда как он</p>

откачивается из ректификационной колонны после отгонки.

Решение официального рецензента

Присудить степень доктора философии (PhD) по специальности 6D072100 – «Химическая технология органических веществ»

Профессор

кафедры «Химические процессы и промышленная экология»

Горно-металлургического института им. О.А. Байконурова

КазНИТУ им. К.И. Сатпаева,

доктор химических наук, профессор

Т.К. Исакова

