

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание степени доктора философии PhD по специальности 6D072100 - «Химическая технология органических веществ»

Ергалиевой Эльмиры Мурзабаевны

на тему: «Синтез и некоторые превращения новых соединений на основе N-, O-содержащих гетероциклов»

Актуальность темы исследования

Настоящая работа посвящена разработке технологии получения и некоторым превращениям новых соединений на основе N-, O-содержащих гетероциклов – 3,5-замещенного тетрагидропиранона и β -аминопропиоамидоксимов – и поиску биологически активных соединений.

Среди многообразия гетероциклов можно выделить ряд соединений, потенциально обладающих фармацевтической активностью. O-содержащие гетероциклы – тетрагидропиран-4-оны и их производные относятся к наиболее простым, широко изучаемым и используемым в медицине классам гетероциклических соединений, являющихся строительными блоками для синтеза соединений, обладающих биологической активностью. Тетрагидропиран-4-оновые циклы, оксимы и основания Шиффа, полученные на их основе, обнаружены в биологически активных природных соединениях. Основания Шиффа представляют собой универсальные лиганды, которые синтезируются в результате конденсации первичных аминов с карбонильными группами. Большинство из них проявляют антибактериальную, противогрибковую, а также противоопухолевую активности. На этом основании PASS-прогнозирование спектра биологической активности указанных соединений, а также продуктов арилсульфохлорирования β -аминопропиоамидоксимов неионного строения, позволит выявить наиболее перспективные направления для испытаний новых соединений. Прогнозирование их токсичности и биодоступности позволит сделать вывод о целесообразности их дальнейших испытаний и рекомендаций по их модификации.

Среди новых препаратов, одобренных FDA в 2021 г., почти 50 % составляют вещества с азотсодержащими гетероциклами. Известно, что при сульфохлорировании амидоксимов с шестичленными N-содержащими гетероциклами образуются стабильные продукты ацилирования по атому кислорода амидоксимной группы; в то же время реакция сульфохлорирования производных первичных амидоксимов может в зависимости от строения исходного амидоксима и условий реакции приводить к продуктам перегруппировки с образованием мочевины и замещенных цианамидов. Образование солей с фрагментом 1,5-диазаспиро-1-ен-5-аммония, полученные при арилсульфохлорировании β -аминопропиоамидоксимов, расширяет представления о химии амидоксимов, а полученные продукты обладают большим синтетическим потенциалом благодаря энантиомерному преимуществу, региоизомерному составу, реакционной способности и таутомерным превращениям. Ранее среди продуктов, полученных в результате превращений β -аминопропиоамидоксимов, были выделены соединения, обладающие

комплексной противотуберкулезной и противодиабетической активностью. Биологическая активность пиразолиновых соединений хорошо известна, в связи с чем в медицинской химии пиразолиновый цикл является предметом многочисленных структурных модификаций. Проведение *in vitro* испытаний противотуберкулезной и противодиабетической активности арилсульфопроизводных β -аминопропиоамидоксимов, полученных в настоящей работе, должно предоставить новые образцы с ценными биологическими свойствами.

Цель работы: разработка технологии получения новых N-, O-содержащих гетероциклов на основе 3,5-замещенного тетрагидропиран-4-она и продуктов арилсульфохлорирования ряда β -аминопропиоамидоксимов и *in silico* и *in vitro* поиск биологически активных соединений.

Задачи:

1. Провести исследования условий получения 3,5-диметиленокситетрагидро-4Н-пиран-4-она и его производных – оксима, эфира и оснований Шиффа;
2. Провести исследования условий получения продуктов арилсульфохлорирования ряда β -аминопропиоамидоксимов;
3. Выполнить квантово-химические исследования 3,5-диметиленокситетрагидро-4Н-пиран-4-она и его производных, а также продуктов арилсульфохлорирования β -аминопропиоамидоксимов;
4. Выполнить компьютерное прогнозирование спектра биологической активности новых соединений;
5. Выполнить анализ результатов испытаний на противодиабетическую активность и исследование бактерицидной активности продуктов арилсульфохлорирования β -аминопропиоамидоксимов;
6. Представить технологические схемы получения новых перспективных соединений и рассчитать материальный баланс производства.

Методы исследования: Тонкий органический синтез, ИК-спектроскопия и спектроскопия ЯМР, элементный анализ и микробиологический скрининг на *in vitro* противотуберкулезную активность на лекарственно чувствительных (ЛЧ) и МЛУ штаммах *M. tb* и *in vitro* противодиабетический скрининг на α -амилазную и α -глюкозидазную активность, *in silico* прогнозирование биодоступности и спектра биологической активности, квантово-химические расчеты методом ТФП на уровне B3LYP/6-31G++(d,p).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Установлено образование 3,5-диметиленокситетрагидро-4Н-пиран-4-она взаимодействием ацетона с формальдегидом в щелочных условиях. Найдено, что добавление карбоната калия и нагревание реакционной смеси до 35°C приводит к увеличению выхода продукта. Взаимодействие 3,5-диметиленокситетрагидропиран-4-она с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии пиридина приводит к образованию оксима, реакцией последнего с пропионилхлоридом получен его трипропионат. Лучший выход оксима при был получен в присутствии ацетата натрия при температуре 75 °С. Взаимодействие 3,5-диметиленокситетрагидро-4Н-пиран-4-она с рядом аминов – бутиламино, 2-

аминоэтан-1-олом, анилином, *o*-толуидином, бензиламином – приводит к образованию оснований Шиффа.

2. Установлено образование арилсульфонатов 2-амино-1,5-диазаспиро[4.5]-дец-1-ен-5-аммония в условиях арилсульфохлорирования ряда β -аминопропиоамидоксимов (с N-содержащим гетероциклом в β -положении); в случае β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима получен продукт по атому кислорода амидоксимной группы; *o*-нитробензолсульфохлорирование β -(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксима региоселективно при к.т. с образованием двух солей спиропиразолиния (*орто*-нитробензолсульфоната и хлорида) и региоспецифично при т.кип. растворителя, когда образуется только хлорид.

3. Новые соединения (тозилат 2-амино-1,5-дiazоспиро[4,5]дец-1-ен-5-аммония, 3-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N'-(тозилокси)пропанамид, 4-нитробензолсульфонат 2-амино-8-тио-1,5-дiazоспиро[4,5]дец-1-ен-5-аммония и 3-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N'-(((4-нитрофенил)сульфонил)окси)пропанамид) показывают активность ингибирования α -глюкозидазы *in vitro* выше, чем у эталонного препарата акарбозы.

4. *In silico* оценка потенциальной биологической активности новых соединений на основе 3,5-диметиленокситетрагидро-4H-пиран-4-она и продуктов арилсульфохлорирования ряда β -аминопропиоамидоксимов неионного строения показывает их потенциальную значимость в качестве соединений-лидеров для поиска биологически активных соединений.

Научная новизна и основные результаты исследования

Впервые проведены систематические исследования по изучению условий синтеза 3,5-диметиленокситетрагидро-4H-пиран-4-она и выполнен синтез новых соединений на его основе – оксима, эфира, оснований Шиффа.

Впервые проведено арилсульфохлорирование ряда β -аминопропиоамидоксимов с получением арилсульфонатов 2-амино-1,5-диазаспиро[4.5]-дец-1-ен-5-аммония и продуктов замещения по атому кислорода амидоксимной группы.

Выполнено теоретическое изучение процессов арилсульфохлорирования β -аминопропиоамидоксимов на основе оценки термодинамических параметров реакций, анализа ВЗМО–НСМО молекулярных структур методами квантовой химии.

Впервые проведен противодиабетический скрининг полученных продуктов арилсульфохлорирования ряда β -аминопропиоамидоксимов, который выявил многообещающие образцы с активностью ингибирования α -глюкозидазы *in vitro* выше, чем у эталонного препарата акарбозы.

Впервые выполнено компьютерное прогнозирование биодоступности и спектра биологической активности для новых соединений, производных 3,5-замещенного тетрагидропиран-4-она и производных β -аминопропиоамидоксимов неионного строения с применением PASS online, Molinspiration Cheminformatics и ProTox-II. По результатам прогноза, новые соединения не обладают токсичностью и соответствуют критериям биодоступности.

Теоретическая значимость работы. Работа углубляет научные представления о химии и методах тонкого органического синтеза и технологии получения N-, O-содержащих гетероциклов, в частности, изучены условия образования 3,5-диметиленокситетрагидропиран-4-она в условиях конденсации ацетона с формальдегидом в щелочной среде, впервые установлено образование солей спиропиразолиламмония при условиях арилсульфохлорирования β -аминопропиоамидоксимов, квантово-химическими методами рассчитаны термодинамические параметры реакций их образования.

Практическая значимость работы. В проводимых исследованиях разработана технология получения и условия синтеза 3,5-диметиленокситетрагидро-4Н-пиран-4-она и его производных – оксима, эфира, оснований Шиффа. Изучена реакционная способность β -аминопропиоамидоксимов; разработаны методы синтеза новых соединений; установлено их строение с использованием комплекса физико-химических и спектральных методов; определены их ценные биологические свойства – противотуберкулезные и противодиабетические.

Соответствие направлениям развития науки или государственным программам

Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетами развития науки, утвержденными Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан: 5. Научные исследования в области естественных наук.

Работа выполнялась в рамках программы грантового финансирования КН МОН РК по проекту AP08856440 «Изучение региоселективности реакции арилсульфохлорирования β -аминопропиоамидоксимов; *in vitro* противодиабетический и противотуберкулезный скрининг продуктов» (2020–2022 гг).

Апробация работы. Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались на конференциях: «Химия и химическая технология в XXI веке», г. Томск, 16–19 мая 2022 и 17–20 мая 2021 г., LVI-LVII Международная научно-практическая конференция «Химия, физика, биология, математика: теоретические и прикладные исследования», 2022. «Тенденции, перспективы и инновационные подходы развития химической науки, производства и образования в условиях глобализации», г. Алматы, 3 ноября 2021 г, IV International Scientific-Practical Conference «The Europe and the Turkic World: Science, Engineering and Technology» 1–3 мая 2019.

Публикации. В результате исследований по теме диссертационной работы было опубликовано в соавторстве 19 научных работ, в том числе 1 статья в международном журнале *Molecules* (Q2, процентиль 83%), 1 статья в международном журнале *Acta crystallographica Section C, Structural chemistry* (Q3, процентиль 40%), 1 статья в международном журнале *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications* (Q3, процентиль 36%), 1 статья в международном журнале *Journal of Structural Chemistry* (Q4, процентиль 28%), 2 патента на полезные модели РК, 2 статьи в журналах *Химический Журнал Казахстана*, 2 в *Вестнике КазНУ*, 1 в *International Journal of Biology and Chemistry*,

входящих в перечень журналов, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, 2 статьи в республиканских и зарубежных журналах, 1 монография, а также материалы и тезисы 5 докладов на международных научных конференциях.

Личный вклад докторанта в подготовку каждой статьи

Докторант принимал непосредственное участие в получении экспериментальных данных, обработке и интерпретации экспериментальных результатов для оформления статьи «Reaction products of β -aminopropioamidoximes nitrobenzenesulfochlorination: linear and rearranged to spiropyrazolinium salts with antidiabetic activity» в журнале *Molecules* (2022, Vol. 27, №. 7, P. 2181–2197, Q2).

Докторант принимал непосредственное участие в получении экспериментальных данных, обработке и интерпретации экспериментальных результатов для оформления статьи «Crystal structure and antidiabetic activity of 2-aminospiropyrazolinium tosylates and the product of O-tosylation of β -(benzimidazol-1-yl)propioamidoxime» в журнале *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry* (2022, Vol. 78, P. 542–551, Q3).

Докторант принимал непосредственное участие в получении экспериментальных данных, обработке и интерпретации экспериментальных результатов для оформления статьи «Redetermination of the structure of 2-amino-8-thia-1, 5-diazaspiro[4.5]dec-1-en-5-ium chloride monohydrate» в журнале *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications* (2022, Vol. 78, №. 2, P. 164–168, Q3).

Докторант принимал непосредственное участие в получении расчетных данных, обработке и интерпретации результатов для оформления статьи «Computational studies of *para*-toluensulphochlorination and *para*-nitrobenzenesulphochlorination products of β -aminopropioamidoximes» в журнале *Journal of Structural Chemistry* (2021, Vol. 62, P. 1969–1975, Q4).

Докторант принимал непосредственное участие в получении экспериментальных данных, обработке и интерпретации экспериментальных результатов для оформления патента на полезную модель № 6887 «Способ получения β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима» (опубл. 25.02.2022, Бюл. № 8) и патента на полезную модель №6926 «Применение продуктов арилсульфохлорирования бета-аминопропиоамидоксимов в качестве соединений с противодиабетической активностью» (опубл. 21.10.2022, Бюл. № 42).

Докторант принимал непосредственное участие в получении экспериментальных данных, обработке и интерпретации экспериментальных результатов для оформления 4 статей в журналах *Химический Журнал Казахстана*, *Вестник КазНУ* и *International Journal of Biology and Chemistry*, входящих в перечень журналов, рекомендованных КОКСОН МОН РК, 2 статей в республиканских и зарубежных журналах, 1 монографии, а также материалов и тезисов 5 докладов на международных научных конференциях.