

ОТЗЫВ

на диссертационную работу *Ергалиевой Эльмиры Мурзабаевны*
**«Синтез и некоторые превращения новых соединений на основе N-, O-
содержащих гетероциклов»**

на соискание ученой степени доктора философских наук по специальности
«6D072100-Химическая технология органических веществ»

Разработка биологически активных веществ на основе производных 3,5-замещенный тетрагидропиран-4-она и β -аминопропиоамидоксимов является научным направлением диссертации Ергалиевой Э.М., PhD докторанта Казахского национального университета имени аль-Фараби.

Диссертационная работа, включающая результаты синтеза производных на основе 3,5-замещенного тетрагидропиран-4-она и продуктов арилсульфохлорирования ряда β -аминопропиоамидоксимов, является продолжением указанных направлений по поиску биологически активных N-, O-содержащих гетероциклов, которая проводится в КазНУ им аль-Фараби и в ИХН им. А.Б. Бектурова.

Ход работы был основан на проведении систематического исследования по изучению условий разработки технологии и оптимизация методов получения 3,5-бис(гидроксиметил)тетрагидро-4Н-пиран-4-она и его производных, а также разработке технологии получения *n*-толуолсульфохлорирование и *n*-, *o*-нитробензолсульфохлорирование ряда β -аминопропиоамидоксимов в различных условиях и установлении их строения набором физико-химических и спектральных данных, квантово-химических расчетах, так и в области биологического скрининга.

Основания Шиффа представляют собой универсальные лиганды, которые синтезируются в результате конденсации первичных аминов с карбонильными группами. Большинство из них проявляют биологическую активность, такую как антибактериальная, противогрибковая, а также противоопухолевая активность. Оксимы, полученные на основе гетероциклических соединений, к которым относится 3,5-замещенный тетрагидропиран-4-он, обладают биологической активностью, в частности, антибактериальной и противогрибковой.

Ранее в исследованиях группы сотрудников ИХН им А.Б. Бектурова проводилось ацилирование β -аминопропиоамидоксимов хлорангидридами замещенных бензойных кислот, в качестве продуктов реакции ацилирования были идентифицированы только O-ацил- β -аминопропиоамидоксими. Среди продуктов, полученных в результате превращений β -аминопропиоамидоксимов, были выделены соединения, обладающие комплексной противотуберкулезной и противодиабетической активностью.

В ее диссертационной работе стояли задачи:

1. Провести систематическое исследования по изучению условий разработки технологии и оптимизация методов получения 3,5-бис(гидроксиметил)тетрагидро-4Н-пиран-4-она и его производных – оксима, эфира и оснований Шиффа; выполнить исследования структуры продуктов физико-химическими и квантово-химическими методами;

2. Разработка технологии получения *m*-толуолсульфохлорирование и *n*-, *o*- нитробензолсульфохлорирование ряда β -аминопропиоамидоксимов в различных условиях; выполнить исследования структуры продуктов арилсульфохлорирования β -аминопропиоамидоксимов физико-химическими и квантово-химическими методами;

3. Выполнить испытания на противодиабетическую активность продуктов арилсульфохлорирования β -аминопропиоамидоксимов по степени ингибирования α -амилазной и α -глюкозидазной активности;

4. Выполнить исследование бактерицидной активности продуктов арилсульфохлорирования β -аминопропиоамидоксимов на чувствительных штаммах *M. tuberculosis* и на устойчивых штаммах *M. Tuberculosis*;

5. Выполнить компьютерное прогнозирование спектра биологической активности новых соединений – производных 3,5-замещенного тетрагидро-4Н-пиран-4-она и продуктов арилсульфохлорирования β -аминопропиоамидоксимов неионного строения;

6. Представить технологические схемы получения новых перспективных соединений и рассчитать материальный баланс производства.

Результаты работы позволяют сделать заключение, что поставленные задачи полностью выполнены:

1. Выполнен синтез и оптимизация получения 3,5-диметиленокситетрагидропиран-4-она конденсацией ацетона с формальдегидом в щелочной среде в соотношении 1:4 при температуре 30–35 °С с выходом 67%. Изучено взаимодействие 3,5-диметиленокситетрагидропиран-4-она с гидрохлоридом гидроксиламина, которое проводили в присутствии NaOH и AcONa при различных температурах. Оптимальный выход (65%) оксима 3,5-бис(гидроксиметил)тетрагидро-4Н-пиран-4-она был получен в присутствии AcONa с нагреванием до 70°C. Эфир оксима 3,5-бис(гидроксиметил)тетрагидро-4Н-пиран-4-она получали реакцией оксима с пропионилхлоридом в гексане в присутствии пиридина при 20–23°C с выходом 67%. Проведено взаимодействие 3,5-бис(гидроксиметил)тетрагидро-4Н-пиран-4-она с рядом аминов – бутиламином, 2-аминоэтан-1-олом, анилином, *o*-толуидином, бензиламином – с образованием оснований Шиффа с выходами 54-68 %.

2. Проведены квантово-химические расчеты стабильных конформаций молекул полученного 3,5-бис(гидроксиметил)тетрагидро-4Н-пиран-4-она и его оксима, выполненные с использованием метода *ab initio* ТФП на уровне V3LYP и базисных наборов 6-31G (d) и 6-311+G(3df,2p). Рассчитанные полные энергии и дипольные моменты позволяют найти геометрию наиболее стабильных конформеров

3. Тозилирование β -аминопропиоамидоксимов выполнено в хлороформе с использованием диизопропилэтиламина в качестве основания при комнатной температуре в течение 15–20 ч. и получены с выходами 45–65% и идентифицированы с помощью физико-химических, ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C характеристик и РСА, тозилрование β -аминопропиоамидоксимов (β -аминогруппа: пиперидин-1-ил, морфолин-1-ил, тиоморфолин-1-ил, 4-фенилпиперазин-1-ил) протекает с образованием спироциклических соединений –

арилсульфонатов 2-амино-1,5-дiazаспиро[4.5]-дец-1-ен-5-аммония; тозилрование β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима дает продукт по атому кислорода амидоксимной группы.

4. Установлено, что нитробензолсульфохлорирование β -аминопропиоамидоксимов приводит к образованию *орто*- или *пара*-нитробензолсульфонатов спиропиразолиния. Исключением является *орто*-нитробензолсульфохлорирование β -(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксима, которое региоселективно при комнатной температуре с образованием двух солей спиропиразолиния (*орто*-нитробензолсульфоната и хлорида) и региоспецифично при температуре кипения растворителя, когда образуется только хлорид. *Пара*-нитробензолсульфохлорирование β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима из-за пониженной нуклеофильности атома азота ароматического β -амина является региоспецифическим при обеих температурах и дает продукт *О-пара*-нитробензолсульфохлорирования. Состав полученных соединений установлен элементным анализом.

5. Функциональный состав и структурные элементы идентифицированы с помощью ИК-спектроскопии. Для доказательства строения синтезированного соединения были сняты спектры ЯМР ^1H и ^{13}C . Теоретическое изучение процессов арилсульфохлорирования β -аминопропиоамидоксимов проводилось на основе оценки термодинамических параметров соответствующих реакций, анализа ВЗМО–НСМО молекулярных структур продуктов реакций методами квантовой химии.

6. Антидиабетический скрининг новых соединений выявил многообещающие образцы (тозилат 2-амино-1,5-дiazаспиро[4,5]дец-1-ен-5-аммония, 3-(1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N'-(тозилокси)пропанамидамид, 4-нитробензолсульфонат 2-амино-8-тио-1,5-дiazаспиро[4,5]дец-1-ен-5-аммония и 3-(1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N'-(((4-нитрофенил)сульфонил)окси)пропанамидамид) с активностью ингибирования α -глюкозидазы *in vitro* выше, чем у эталонного препарата акарбозы.

Противотуберкулезный скрининг показал, что исследованные образцы – продукты арилсульфохлорирования β -аминопропиоамидоксимов – не обладают бактерицидной активностью к чувствительным и лекарственно устойчивым штаммам *M. Tuberculosis*.

7. 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 и Molinspiration Cheminformatics. Выявлены соединения, потенциально проявляющие свойства ингибитора сахар-фосфатазы с вероятностью от 77,2 до 87,8 %. Ингибиторы сахар-фосфатазы применяются для лечения сахарного диабета 2-го типа. Установлена активность в отношении ингибирования алкенилглицерофосфохолин гидролазы, подобные средства применяются в лечении болезни Альцгеймера и других деменций. Также выявлены соединения, которые с высокой долей вероятности обладают широким спектром биологической активности, в том числе по лечению фобических расстройств и противоишемической активности.

8. Представлены технологические схемы получения новых перспективных соединений и рассчитаны материальные балансы производства.

Полученные докторантом новые теоретические и экспериментальные результаты в области разработки технологии и оптимизация методов получения и исследование биологической активности кислород- и азотсодержащих гетероциклических соединений, использование которых позволяют решить важную проблему технологии получения кислород-, азотсодержащих гетероциклов, обладающих потенциальной значимостью в качестве соединений-лидеров для поиска биологически активных соединений.

На основании вышесказанного рекомендую работу Ергалиевой Эльмиры Мурзабаевны к защите и считаю, что она заслуживает присуждения ей ученой степени доктора PhD по специальности 6D072100– «Химическая технология органических веществ».

Научный руководитель:

к.х.н., доцент кафедры химии и
технологии органических веществ,
природных соединений и полимеров,
факультета химии и химической технологии
КазНУ им. аль-Фараби

 К.Б. Бажыкова

РАСТАВЫЙ
өл-Фараби атындағы ҚазНУ Ғылыми кадрлар
даярлау және аттестаттау басқармасының б
ЗАВЕРЯЮ
Начальник управления подготовки и аттес
научных кадров КазНУ им. аль-Фараби
P.E. Кудайбергенов
_____ 20__ ж./г.

