Дүйсенәлі Айдана Мақсұтқызының
«8D07105 — Органикалыц заттардыц химиялық технологиясы» бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу үшін «β-Аминопропиоамидоксимдер негізінде биологиялық белсенді қосылыстарды синтездеу технологиясы» диссертациясына

АҢДАТПА

Зерттеу жұмысының жалпы сипаттамасы. Диссертация дәрілік химия және органикалық синтез саласындағы өзекті ғылыми және практикалық мәселені шешуге арналған: β-аминопропиоамидоксимдер негізінде жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды алудың технологиялық әдістерін әзірлеу. Бұл тақырыптың өзектілігі патогендердің қолданыстағы антибиотиктерге төзімділігінің артуымен және жаңа тиімді химиотерапиялық агенттер жасау қажеттілігінің артуына байланысты жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды синтездеуге негізделген.

Зерттеу жұмысында ғылыми міндеттерді шешуге бағытталған заманауи зерттеу және талдау әдістерінің кешені қолданылды: ИҚ спектроскопиясы, УК спектроскопиясы, 1Н және 13С ЯМР спектроскопиясы, элементтік талдау, рентгендік құрлымдық талдау, жоғары эффективті сұйық хроматография (HPLC-dad), *in vitro* сезімтал және төзімді патогендерге зерттеулері.

Зерттеу жұмысының өзектілігі. Қазіргі таңда патогенді микроорганизмдердің қолданыстағы антибиотиктерге төзімділігінің үдемелі артуымен байланысты, бұл жағдай инфекциялық ауруларды емдеудің тиімділігін төмендетіп, денсаулық сақтау жүйесінде өзекті мәселе ретінде қалыптасып отыр. Осының шешімі ретінде, амидоксимдер әмбебап қосылыс ретінде әртүрлі гетероциклдік жүйелерді синтездеу үшін кең мүмкіндіктер ашады. Зерттеліп отырған β-аминопропиоамидоксимдер тобы көп функционалдылығымен ерекше қызығушылық тудырады, өйткені олардың негізінде сызықтық туындыларды О-ароил-β-аминопропиоамидоксимдер және 5-арил-1,2,4-оксадиазолдар, сондай-ақ бірегей спироциклдік құрылымдарды 2-Амин-1,5-диазаспиро[4.5]дек-1-ен-5-аммоний хлоридтері мен гексафторофосфаттарын және О-алкилсульфонил-β-аминопропиоамидоксим өнімдерін алуға мүмкіндік береді.

Жұмыстың мақсаты: β-аминопропиоамидоксимдердің жаңа туындыларын мақсатты түрде синтездеу, олардың құрылымын заманауи физико-химиялық талдау әдістерін қолдана отырып анықтау және олардың *in vitro* биологиялық белсенділігін бағалау.

Қойылған мақсатқа жету үшін келесі міндеттер шешілді:

1. β-аминопропионитрилдермен реакцияға гидроксиламин негізі ерітіндісін бөлек алу арқылы фармакологиялық тұрғыдан қолайлы О-толуоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим және 5-арил-3-β-(пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолдар тұздарының синтезін жетілдіру.

2. β-аминопропиоамидоксимдерді тозилдеу, молекулаішілік N–N(+)-гетероциклдену нәтижесінде түзілген 2-аминоспиропиразолил аммоний сульфонаттарын бөліп алу, ион алмасу реакциясы арқылы жаңа хлоридтер мен гексафторфосфаттарды синтездеу, олардың құрылымын УК-, ИҚ-, ^{1}Н және ^{13}С

ЯМР- спектроскопиялары және рентгендік құрлымдық талдау (РҚТ) арқылы анықтау және HPLC-dad хроматографиясында тазалығын тексеру.

3. Сыртқы үшінші деңгейлі негіздің рөлін түсіндіре отырып, β-(морфолин-1-ил)- және β-(4-Ph-пипперазин-1-ил)пропиоамидоксимдердің алкилсульфохлорлануын зерттеу.

4. Алынған жаңа қосылыстардың сезімтал және төзімді бактериялық және саңырауқұлақ штамдарына (*Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Basillus subtilis*) панельдеріндегі белсенділігін зерттеу.

5. Жаңа болашағы зор қосылыстарды алудың өндірістік технологиялық сызбанұсқасын ұсыну және материалдық балансын есептеу.

Зерттеу нысаны: арил- және алкилсульфохлорлау және молекулаішілік N–N(+)-гетероциклдену нәтижесінде түзілген 2-аминоспиропиразолил аммоний сульфонаттары, хлоридтері мен гексафторфосфат тұздары, О-алкилсульфонил-β-(морфолин-1ил)пропиоамидоксим және О-алкилсульфонил-β-(4-Ph-пипперазин-1-ил)пропиоамидоксим және О-толуоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим, 5-арил-3-β-(пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолдарды.

Зерттеу әдістері: нәзік органикалық синтез, балқу температурасын анықтау, элементтік талдау, ИҚ және ЯМР спектроскопиясы рентгендік дифракциялық талдау, HPLC-DAD арқылы тазалығын тексеру, *in vitro* биологиялық белсенділікті анықтау.

Зерттеу жұмысының ғылыми жаңалығы

Алғаш рет β-аминопропионитрилдермен реакцияға гидроксиламин негізі ерітіндісін бөлек алу арқылы фармакологиялық тұрғыдан қолайлы О-толуоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим және 5-арил-3-β-(пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолдардың перспективалы фармакологиялық тұрғыдан қолайлы тұздарының синтезі жетілдірілді.

Алғаш рет β-аминопропиоамидоксимдерді тозилдеу, молекулаішілік N–N(+)-гетероциклдену нәтижесінде 2-аминоспиропиразолил аммоний сульфонаттарын бөліп алу, ион алмасу реакциясы арқылы жаңа хлоридтер мен гексафторфосфаттар алынды.

Алғаш рет сыртқы үшінші деңгейлі негіздің рөлін түсіндіре отырып, β-(морфолин-1-ил)- және β-(4-Ph-пипперазин-1-ил)пропиоамидоксимдердің алкилсульфохлорлану жүргізіліп, О-алкилсульфонил-β-(морфолин-1ил)пропиоамидоксим қосылыстары және О-алкилсульфонил-β-(4-Ph-пипперазин-1-ил)пропиоамидоксим қосылыстары алынды.

Алынған жаңа қосылыстардың алғаш рет *in vitro* сезімтал және төзімді штамдарға (*Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Basillus subtilis*) микробқа қарсы және зеңге қарсы белсенділігі зерттелді, олардың минималды тежегіш концентрациялары анықталды тиімділігі эталондық дәрілік заттармен салыстырылды.

Алынған жаңа қосылыстардың алғаш рет өндірісте алудың технологиялық сызбанұсқасы ұсынылды және өндірістің материалдық балансы көрсетілді.

Қорғауға ұсынылатын негізгі қағидалар:

1. β-аминопропиоамидоксимдердің 2-Аминоспиропиразолиний қосылыстарының сульфанаттары этанолдағы HCl эфирлік ерітіндісінің қатысуымен 2-аминоспиропиразолиламмоний хлоридтерінің 55-97% түзілуіне және этанолдағы аммоний гексафторфосфатымен бөлме температурасында қос ионды алмастыру реакциясында 2-аминоспиропиразолиламмоний гексафторфосфаттарының 55-90% түзілуіне әкеледі;

2. β-(морфолин-1-ил)- және β-(4-Ph-пипперазин-1-ил)пропиоамидоксимдердің алкилсульфохлорлануы сыртқы негізсіз бөлме температусрасында β-позициядағы гетероциклдердің протондалған азоттары мен имидамид тобының протондалған азоттары түзіліп, олардың қарсы иондары ретінде хлорид анионы және алкилсульфонат аниондарының комплексті қосылыстары 1:2 қатынасында 52–74% шығыммен түзіледі;

3. Жаңа қосылыс 2-Амин-1,5-диазаспиро[4.5]дек-1-ен-5-иум гексафторофосфат қосылысы *in vitro* зеңге қарсы агент ретінде *Aspergillus fumigatus* төзімді штамға салыстырмалы эталон флуконазолға қарағанда 6,67 есе биологиялық белсенділік көрсетеді;

Ғылыми даму бағыттарына немесе мемлекеттік бағдарламаларға сәйкестігі

Бұл диссертация Қазақстан Республикасы Үкіметінің жанындағы Жоғары ғылыми-техникалық комиссия бекіткен ғылыми даму басымдықтарына сәйкес орындалды: 5. Жаратылыстану ғылымдары саласындағы ғылыми зерттеулер.

Бұл жұмыс Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Ғылым комитетінің AR14870011 «Классикалық және «жасыл» химия әдістерін қолдана отырып, бета-аминопропиоамидоксимдерді алкил және арилсульфохлорлау; өнімдерді биологиялық скринингтен өткізу» (2022-2024) жобасы бойынша гранттық қаржыландыру бағдарламасымен қолдау тапты.

Жұмыстың практикалық нәтижелерін апробациялау

Диссертациялық жұмыста алынған нәтижелер баяндалып, конференцияларда талқыланды:

Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ Беремжанов атындағы химия және химиялық технологиялар бойынша халықаралық конференцияда, Қазақстан, Алматы. 2024 жылғы 4-6 желтоқсан;

Миссисипи университеті Адам мен жануарлардың әл-ауқаты үшін дәрілік және хош иісті өсімдіктер бойынша 7-ші Дүниежүзілік конгрессте, АҚШ, Оксфорд қаласы. 2024 жылы 3-5 наурыз.

Санкт-Петербург мемлекеттік университеті Санкт-Петербург мемлекеттік университетінің 300 жылдығына арналған 21-ші халықаралық «Магниттік резонанс және оның қолданылуы – SPINUS-2024» мектеп-конференциясында, Ресей, Санкт-Петербург. 2024 жылы 1-5 сәуір;

Томск политехникалық университеті Профессор В.П. Лопатинскийдің туғанына 100 жыл толуына арналған көрнекті химиктер Л.П. Кулев пен Н.М. Кижнер атындағы студенттер мен жас ғалымдардың XXV халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында, Ресей, Томск. 2024 жылы 20-24 мамыр;

Иония университеті Дәрілік химия бойынша 20 жылдық мерейтойлық симпозиумның материалдарында, Греция, Каролос Папулиас. 2025 жылдың 3-5 сәуірінде;

Жарияланымдар. Диссертациялық жұмыс тақырыбы бойынша жүргізілген зерттеулер нәтижесінде авторлық бірлесімде 10 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде 3 мақала, 1 патент, 6 тезис жарияланды:

- Scopus базасында *Molecules* халықаралық журналындағы бір мақала (Q1, 83% процентиль);
- Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитетінің журналдар тізіміне енетін 2 мақала;
- халықаралық және республикалық конференциялар және симпозиумдарда 6 баяндамалар тезисі.
- Қазақстан Республикасының «Ұлттық зияткерлік меншік институты» пайдалы модельге бір патент.

Әр жарияланымды дайындауға қосқан докторанттың жекелей үлесі: зерттеудің эксперименттік бөлігін тәуелсіз жоспарлауда және орындауда, сондай-ақ алынған мәліметтерді түсіндіруде және өңдеуде, сонымен бірге автор мәселелерді жою және зерттеу нәтижелерін талқылау үшін ғылыми кеңесшілермен бірге жұмыс істеді.

1. Kayukova L., Vologzhanina A., Dorovatovskii P., Yergaliyeva E., Uzakova A., Duisenali A. N-N(+) Bond-forming intramolecular cyclization of O-tosyloxyβ-aminopropioamidoximes and ion exchange reaction for the synthesis of 2-aminospiropyrazolilammonium chlorides and hexafluorophosphates // International Journal of Molecular Sciences – 2023. – Vol. 24. - 11315. (Biochemistry&MolecularBiology, IF 6,208,CiteScoreQ1, 85%). Зерттеу жүргізу, ресурстар жинақтау, формалды талдау жасау.

2. Kayukova L.A., Yerlanuly A., Duisenali A.M., Vologzhanina A.V. The base use in the alkylsulfochlorination of β-(4-phenylpiperazin-1-yl)-andβ-(benzimidazol-1-yl)-propioamidoximes in the chloroform and in the water // Chemical Journal of Kazakhstan. – 2024. – 2(86). – P. 36-41. https://doi.org/10.51580/2024-2.2710-1185.19
Зерттеу жүргізу, ресурстар жинақтау, формалды талдау жасау, өңдеу және әдебиеттерді жинақтау.

3. Каюкова Л.А., Сейдахметова Р.Б., Дүйсенәлі А.М., Ерланұлы А., Сартоева А.Б. Поиск препаратов, эффективных в отношении патогенной флоры, в рядахпроизводныхо-пара-толуоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима и 5-арил-3-β-(пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолов // Химический журнал Казахстана. – 2025. - № 1(89). – С.129-139. DOI: https://doi.org/10.51580/2025-1.2710-1185.13 .
Зерттеу жүргізу, ресурстар жинақтау, формалды талдау жасау, өңдеу, әдебиеттерді жинақтау.

4. Пайдалы модельге патент 26.05.2025 РК № 2025/0772.2. Зең саңырауқұлақтарына қарсы 2-амино-1,5-диазаспиро[4.5]дек-1-эн-5-иум гексафторофосфат қосылысын зеңге қарсы агент ретінде қолдану *Aspergillus fumigatus* ATCC 625 / Каюкова Л.А., Дүйсенәлі А.М., Оспанов М.А., Елибаева Н.С.

Диссертант өтінімді қолданыстағы талаптарға сәйкес дайындауға, түзетулерге, аудармаларға өз үлесін қосты, сонымен қатар корреспондент болды.

5. Ғылыми конференциялар және симпозиумдар баяндамалары материалдарында: тәжірибелік мәліметтерді алу және суреттеу, сараптау нәтижелерін алу және талқылау, материалдарды дайындау және докторанттың халықаралық конференцияларға қатысуы.