АННОТАЦИЯ

диссертации докторанта PhD Дүйсенәлі Айдана Мақсұтқызы по образовательной программе «8D07105 — Химическая технология органических веществ» на тему «Технология синтеза биологически активных соединений на основе β-аминопропиоамидоксимов»

Общая характеристика работы. Диссертация направлена на решение актуальной научно-практической проблемы в области медицинской химии и органического синтеза: разработка технологических методов получения новых биологически активных соединений на основе β-аминопропиоамидоксимов. Актуальность данной темы обусловлена растущей устойчивостью патогенов к существующим антибиотикам и необходимостью создания новых эффективных химиотерапевтических средств, основанных на синтезе новых биологически активных соединений.

В исследовательской работе использовался комплекс современных методов исследования и анализа, направленных на решение научных задач: ИК-спектроскопия, УФ-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия 1H и 13C, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ, ВЭЖХ-ДД-хроматография, исследования in vitro чувствительных и устойчивых патогенов.

Актуальность исследования. В настоящее время одной из наиболее острых проблем современной медицины является прогрессирующее увеличение устойчивости патогенных микроорганизмов к существующим антибиотикам. Это приводит к снижению эффективности лечения инфекционных заболеваний и формирует серьёзный вызов для системы здравоохранения. Одним из возможных путей решения данной проблемы является поиск и разработка новых классов биологически активных соединений. Амидоксимы, являясь универсальными строительными блоками, открывают широкие возможности для синтеза различных гетероциклических систем. Исследуемый класс β-аминопропиоамидоксимов представляет особый интерес благодаря своей многофункциональности, поскольку на их основе возможно получение как линейных производных (О-ароил-β-аминопропиоамидоксимов и 5-арил-1,2,4-оксадиазолов), так и уникальных спироциклических структур — продуктов арил- и алкилсульфохлорирования.

Цель работы. Целенаправленный синтез новых производных β-аминопропиоамидоксимов, установление их строения с использованием современных физико-химических методов анализа и оценка их биологической активности *in vitro*.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

– Улучшение синтеза фармакологически приемлемых солей О-толуоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима и 5-арил-3-β-(пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-

оксадиазолов путем раздельного получения раствора гидроксиламинового основания для реакции с β-аминопропионитрилами.

– Тозилирование β-аминопропиоамидоксимов, выделение 2-аминоспиропиразолиламмониевых сульфонатов, образующихся в результате внутримолекулярной N–N(+)-гетероциклизации, синтез новых хлоридов и гексафторфосфатов методом ионообменной реакции, определение их структуры с помощью ИК-, ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа (РД).

— Изучение алкилсульфохлорирования β-аминопропиоамидоксимов, в частности β-(морфолин-1-ил)- и β-(4-Ф-пиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов, с уточнением роли внешнего третичного основания.

— Изучение антимикробной и противогрибковой активности синтезированных групп соединений на панели чувствительных и резистентных штаммов бактерий и грибов (*Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Basillus subtilis*), определение их минимальных ингибирующих концентраций и сравнение их эффективности с референтными препаратами. Определение антимикробной и противогрибковой активности полученных производных О-алкилсульфонил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима и О-алкилсульфонил-β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима.

– Технологическое описание производства и расчет материального баланса для получения новых перспективных соединений.

Объект исследования. Объектами исследования являются 2-аминоспиропиразолильные аммонийные сульфонаты, хлориды и гексафторфосфаты, полученные в результате арил- и алкилсульфохлорирования и внутримолекулярной N–N(+)-гетероциклизации; О-алкилсульфонил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимы; О-алкилсульфонил-β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксимы; О-толуоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимы; 5-арил-3-β-(пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолы.

Методы исследования. В работе использованы методы тонкого органического синтеза, определения температуры плавления, элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа, контроля чистоты методом ВЭЖХ-DAD, а также методы определения *in vitro* биологической активности.

Научная новизна и оригинальность диссертационной работы заключаются в следующем:

– Усовершенствован синтез фармакологически приемлемых солей О-толуоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима и 5-арил-3-β-(пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолов путем отдельного получения раствора гидроксиламинового основания для реакции с β-аминопропионитрилами.

– Тозилирование β-аминопропиоамидоксимов, выделение 2-аминоспиропиразолиламмониевых сульфонатов в результате

внутримолекулярной N–N(+)-гетероциклизации, а также новые хлориды и гексафторфосфаты получены с помощью реакции ионного обмена.

– Алкилсульфохлораты новых β-аминопропиоамидоксимов были получены из β-аминопропиоамидоксимов с использованием β-(морфолин-1-ил)- и β-(4-Ф-пиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов, что позволило выяснить роль внешнего третичного основания.

– Была изучена антимикробная и противогрибковая активность синтезированных новых соединений на панели чувствительных и резистентных штаммов бактерий и грибов (*Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Basillus subtilis*), определены их минимальные ингибирующие концентрации и проведено сравнение их эффективности с референтными препаратами.

– Был рассчитан материальный баланс производства и производства новых перспективных соединений и предложена технологическая схема.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Сульфонаты 2-аминоспиропиразолиниевых соединений β-аминопропиоамидоксимов при взаимодействии с эфирным раствором HCl в этаноле приводят к образованию 2-аминоспиропиразолиламмоний хлоридов с выходами 55–97%, а в реакции двойного ионного обмена с гексафторфосфатом аммония в этаноле при комнатной температуре — к образованию 2-аминоспиропиразолиламмоний гексафторфосфатов с выходами 55–90%;

2. Алкилсульфохлорирование β-(морфолин-1-ил)- и β-(4-Ф-пиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов при комнатной температуре без внешнего основания приводит к образованию протонированных атомов азота гетероциклов в β-положении и протонированных атомов азота имидомидной группы, а их противоионами являются комплексные соединения хлорид-аниона и алкилсульфонат-аниона в соотношении 1:2 с выходом 52–74%;

3. Новое соединение 2-амино-1,5-диазаспиро[4.5]дец-1-ен-5-иум гексафторфосфат проявляет в 6,67 раза большую биологическую активность в качестве противогрибкового средства *in vitro*, чем эталонный флуконазол, против резистентного штамма *Aspergillus fumigatus*;

Соответствие направлениям научного развития или государственным программам. Данная диссертация выполнена в соответствии с приоритетами научного развития, утвержденными Высшей научно-технической комиссией Правительства Республики Казахстан: 5. Научные исследования в области естественных наук.

Данная работа выполнена при поддержке грантовой программы Научного комитета Министерства образования и науки Республики Казахстан в рамках проекта AP14870011 «Алкил- и арилсульфохлорирование бета-аминопропиоамидоксимов с использованием методов классической и «зеленой» химии; биологический скрининг продуктов» (2022-2024).

Апробация практических результатов работы. Результаты, полученные в диссертации, были представлены и обсуждены на конференциях:

Международная конференция по химии и химическим технологиям имени Беремжанова Казахского национального университета им. Аль-Фараби, Алматы, Казахстан, 4-6 декабря 2024 г.;

7-й Всемирный конгресс по лекарственным и ароматическим растениям для благополучия человека и животных, Университет Миссисипи, Оксфорд, США. 3-5 марта 2024 года;

Санкт-Петербургский государственный университет, 21-я Международная школьная конференция «Магнитный резонанс и его приложения - SPINUS-2024», посвященная 300-летию Санкт-Петербургского государственного университета, Россия, Санкт-Петербург, 1-5 апреля 2024 г.;

Томский политехнический университет, XXV Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулева и Н.М. Кижнера, посвященная 100-летию со дня рождения профессора В.П. Лопатинского, Россия, Томск, 20-24 мая 2024 г.;

Ионический университет, Материалы 20-го юбилейного симпозиума по медицинской химии, Греция, Каролос Папулиас, 3-5 апреля 2025 г.;

Публикации. В результате проведенных исследований по теме диссертационной работы в авторском объединении опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи, 1 патент, 6 тезисов:

- Одна статья в Международном журнале *Molecules* на базе Scopus (Q1, процентиль 83%);
- 2 статьи, включенные в список журналов комитета по обеспечению качества в области науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан;
- 6 тезисов докладов на международных и республиканских конференциях и симпозиумах.
- Один патент на полезную модель «Национальный институт интеллектуальной собственности» Республики Казахстан.

Индивидуальный вклад докторанта в подготовку каждой публикации: в независимом планировании и выполнении экспериментальной части исследования, а также в интерпретации и обработке полученных данных, в то же время автор сотрудничал с научными консультантами для устранения проблем и обсуждения результатов исследования.

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%). Проведение исследований, сбор ресурсов и проведение формального анализа.

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 Проведение исследований, сбор ресурсов, проведение формального анализа, редактирование и составление литературных источников.

3. Каюкова Л. А., Сейдахметова Р. Б., Дуйсенали А. М., Ерланулы А., Сартоева А. Б. поисковые препараты, эффективные в отношении патогенной флоры, в рядахпроизводныххо-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. Проведение исследований, сбор ресурсов, проведение формального анализа, редактирование и составление литературных источников.

4. Патент на полезную модель от 26.05.2025 РК № 2025/0772.2. Применение соединения 2-амино-1,5-диазаспиро[4.5]дец-1-ен-5-иум гексафторфосфата в качестве противогрибкового средства против плесневых грибов *Aspergillus fumigatus* ATCC 625 / Каюкова Л.А., Дуйсинали А.М., Оспанов М.А., Елибаева Н.С. Диссертант внес вклад в подготовку заявки в соответствии с действующими требованиями, внесение исправлений, переводы, а также выступил в качестве корреспондента. диссертант внес свой вклад в подготовку заявки в соответствии с действующими требованиями, внес поправки, переводы, а также стал корреспондентом.

5. В материалах докладов научных конференций и симпозиумов: получение и описание практических данных, получение и обсуждение результатов экспертизы, подготовка материалов и участие докторанта в международных конференциях.

Структура и Объем диссертации. Диссертация состоит из 121 машинописного текста и состоит из введения, 3 разделов, заключения, 26 таблиц, 57 рисунков, 11 рисунков, 171 наименования, списка использованной литературы и приложений объемом 10 страниц.