ОТЗЫВ

научного руководителя, доктора химических наук, профессора Каюковой Л.А. на диссертационную работу Дүйсенәлі А.М. «Технология синтеза биологически активных соединений на основе β-аминопропиамидоксимов», представленную на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D07105 – «Химическая технология органических веществ»

Диссертационная работа Айданы Мақсұтқызы Дүйсенәлі посвящена решению актуальной научно-практической задачи в области медицинской химии и органического синтеза – разработке технологичных методов получения новых биологически активных соединений на основе β-аминопропиоамидоксимов. Актуальность темы обусловлена растущей устойчивостью патогенов к существующим антибиотикам и необходимостью создания новых эффективных химиотерапевтических агентов.

Актуальность и научная основа. Амидоксимы, являясь универсальными строительными блоками, открывают широкие возможности для синтеза разнообразных гетероциклических систем. Исследуемый класс β-аминопропиоамидоксимов представляет особый интерес благодаря многофункциональности, позволяющей получать как линейные производные (О-ароил-β-аминопропиоамидоксимы и 5-арил-1,2,4-оксадиазолы), так и уникальные спироциклические структуры. Последние, в частности арилсульфонаты 2-аминоспиропиразолиламмония, обладают значительным прикладным потенциалом в силу жесткой спироструктуры и принадлежности к классу «дизайнерских» ионных жидкостей, свойства которых можно целенаправленно варьировать.

Структура и содержание работы. Работа имеет четкую логическую структуру и состоит из трех основных синтетических блоков, подкрепленных комплексным спектральным анализом (ИК, ^{1}Н и ^{13}С ЯМР, РСА), масштабным биологическим скринингом и технологическими расчетами:

1. **Усовершенствованный синтез известных перспективных производных.** Проведена оптимизация получения библиотек О-ароил-β-аминопропиоамидоксимов и их дегидратированных аналогов – 5-арил-3-(β-амино)этил-1,2,4-оксадиазолов, обладающих противотуберкулезной и противодиабетической активностью, для дальнейшего скрининга.
2. **Расширение ряда спироазониевых соединений.** На основе реакции ионного обмена впервые синтезированы новые соли – хлориды и гексафторфосфаты 2-аминоспиропиразолиламмония с высокими выходами (55–97%), что значительно увеличило арсенал доступных соединений этого класса.
3. **Исследование алкилсульфохлорирования β-аминопропиоамидоксимов.** Данный блок представляет собой фундаментальное исследование реакционной способности. Проведено сравнительное изучение с арилсульфохлорированием. Арилсульфогруппа является хорошей уходящей группой и является противоионом 2-

аминоспиропиразолиновому катиону, полученному при внутримолекулярной гетероциклизации промежуточнообразующегося продукта О-арилсульфохлорирования. При алкилсульфохлорировании предположение о строении продуктов алкилсульфохлорирования β-аминопропиоамидоксимов связано с меньшей вероятностью образования алкилсульфонатов спиропиразолиламмония; донорные эффекты алкильных заместителей не способны сформировать алкилсульфонат анион, как хорошо уходящую группу и основными должны быть продукты алкилсульфохлорирования по атому кислорода амидоксимного фрагмента.

Экспериментально доказано и обосновано ключевое влияние внешнего основания на ход реакции и природу конечных продуктов. Установлено, что в присутствии трибутиламина среди продуктов не было обнаружено алкилсульфопроизводных; продуктами реакции были хлориды 2-аминоспиропиразолиламмония и непрореагировавшие исходные амидоксимы. В данном случае разумным явилось предположение о конкурирующей реакции, в которой Bu_3N, вместо нуклеофильных центров амидоксимов связывает алкилсульфонилхлориды с образованием *алкилсульфонилтрибутиламмоний хлоридов*. Кроме того, увод алкилсульфохлоридов из реакции происходит еще по одному пути. Известно, что алкилсульфонилхлориды, содержащие, по-крайней мере, один α-атом водорода в алкилсульфонилхлоридной группе, в присутствии третичных оснований реагируют с образованием высокореакционноспособного сульфенового интермедиата.

В отсутствие внешнего основания, за счет внутренних основных центров субстрата, удалось выделить два типа продуктов: *комплексы с двумя катионными центрами – протонированными атомами азота гетероциклов в β-положении и атомов азота имидамидной группы* с противоионами хлорид-анионом и алкилсульфонат-анионом; вторыми продуктами были хлориды 2-аминоспиропиразолиламмония, выделенные в соотношении 1:2. Строение всех новых соединений было надежно доказано.

Основные научные достижения и новизна:

- Впервые усовершенствована методология синтеза исходных β-аминопропиоамидоксимов – ключевых прекурсоров для биологически активных молекул.
- Впервые синтезирован новые типы солей 2-аминоспиропиразолиламмония – хлориды и гексафторфосфаты.
- Впервые проведено детальное исследование реакции алкилсульфохлорирования β-аминопропиоамидоксимов и установлена определяющая роль внешнего основания в механизме и селективности процесса, что имеет важное теоретическое значение.
- Для всех полученных соединений проведен комплексный структурный анализ.

Практическая значимость и биологическая активность. В рамках работы выполнен обширный *in vitro* скрининг синтезированных соединений на противомикробную и противогрибковую активность против широкой

панели патогенных штаммов, включая резистентные. Наиболее значимым результатом стало выявление соединения-кандидата с исключительно высокой противогрибковой активностью – **гексафторфосфата 2-аминоспиропиразолиламмония, чья активность в 6.7 раз превышает активность стандартного препарата флуконазола.** Это открывает прямые перспективы для разработки нового эффективного противогрибкового средства. Также разработаны технологические схемы и рассчитан материальный баланс для перспективных производных.

Апробация результатов и квалификация соискателя. Результаты работы опубликованы: 1 статья в высокорейтинговом международном журнале - International Journal of Molecular Sciences (Q1, IF 6.208), 2 статьи в Химическом журнале Казахстана, входящем в перечень изданий, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, получен патент на полезную модель в казахстанском патентном бюро и представлены на 6 международных и отечественных конференциях.

Соискатель продемонстрировала высокий уровень как теоретической подготовки, так и экспериментального мастерства, в совершенстве овладев современными методами синтеза, очистки (включая дробную кристаллизацию сложных смесей) и анализа органических соединений. Она проявила себя как самостоятельный, целеустремленный и добросовестный исследователь.

В ходе стажировки в Университете Миссисипи (США) Айдана Дүйсенәлі освоила методы ВЭЖХ и проведения биологического скрининга.

Заключение. Диссертационная работа Дүйсенәлі Айданы Мақсұтқызы представляет собой завершенное научное исследование, выполненное на высоком профессиональном уровне. Работа соответствует всем критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по образовательной программе «Химическая технология органических веществ», обладает несомненной научной новизной, теоретической и практической значимостью. Результаты исследования вносят существенный вклад в развитие химии амидоксимов и медицинской химии.

На основании изложенного рекомендую допустить Дүйсенәлі Айдану Мақсұтқызы к защите.

Научный руководитель,
доктор химических наук,

профессор **/Каюкова Людмила Александровна /**

03.12.2025 г.