* ***ИЗУЧЕНИЕ РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТИ РЕАКЦИИ АРИЛСУЛЬФОХЛОРИРОВАНИЯ БЕТА-АМИНОПРОПИОАМИДОКСИМОВ; IN VITRO ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЙ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ СКРИНИНГ ПРОДУКТОВ* (ИРН AP 08856440)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Каюкова Л.А., руководитель проекта, г.н.с., д.х.н., проф. | Пралиев К.Д., консультант, академик НАН РК, д.х.н., проф. | Байтурсынова Г.П., м.н.с., PhD | Ергалиева Э.М., инженер, докторант PhD |
| Курмангалиева А.Б., инженер, магистр | Сейтбеков К. С., руководитель отдела закупок | C:\Users\Экономист\Pictures\каюкова.jpg  Копеева Г. С., экономист | Акатан К., с н.с. нац. лаборатории коллективного пользования ВКГУ им. Аманжолова, PhD |
| ВенераБисмилда В.Л., врач-бактериолог высшей категории национальной референс-лаборатории РГП ННЦФ РК, к.б.н. | Ауезов А. Ш., врач бактериолог первой категории Национальной референс лаборатории РГП ННЦФ РК | D:\Zarina\НЦБ\Шульгау личное\ФОТОГРАФИИ\Фото Шульгау.jpegШульгау З.Т., зав.лаб. токсикологии и фармакологии РГП «Национальный центр биотехнологии», к.м.н. | Сергазы Ш., с.н.с. лаборатории токсикологии и фармакологии РГП «Национальный центр биотехнологии», PhD |

***Научный руководитель:***главный научный сотрудник, доктор химических наук, профессор Каюкова Людмила Александровна

***Cрок выполнения:***01.10.2020‒31.12.2022 (27 месяцев).

***Идея проекта:***Решение вопросов региоселективности арилсульфохлорирования амидоксимов позволит расширить синтетическое использование этой реакции.

***Актуальность:*** Проект направлен на восполнение недостатка практических результатов и уточнение расходящихся данных по арилсульфохлорированию амидоксимов, что ограничивает синтетическое использование этой реакции и на получение сведений о предполагаемых ценных биологических свойствах продуктов.

***Цель проекта:***При арилсульфохлорировании β-аминопропиоамидоксимов изучить вероятность конкурентного образования арилсульфонатов 2-аминоспиропиразолиламмония, О-сульфоариламидоксимов, цианамидов и мочевин, провести *in vitro* противодиабетический и противотуберкулезный скрининг продуктов.

***Ожидаемые и достигнутые результаты***: *Ожидается*, что использование β-аминопропиоамидоксимов с различными гетероциклами в β-положении, DIPEA как основания, N-замещенных β-аминопропиоамидоксимов, арилсульфохлоридов с электронноакцепторными заместителями, повышенной температуры, позволит наблюдать спектр продуктов арилсульфохлорирования: арилсульфонаты спиропиразолиновых соединений, О-сульфоариламидоксимы и продукты по Тиману (мочевины и цианамиды).

*Достигнутые результаты:* Направление арилсульфохлорирования зависит от строения исходного амидоксима: при арилсульфохлорировании β-аминопропиоамидоксимов с шестичленным гетероциклами в β-положении основными продуктами реакции были арилсульфонаты спиропиразолиновых соединений, в случае β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима единственными продуктами реакции были продукты О-арилсульфохлорирования. Рассчитаны термодинамические параметры продуктов арилсульфохлорирования. Обнаружено, что при нагревании реакционной смеси при арилсульфохлорировании образован хлорид спиропиразолиламмониевого соединения. Проводятся реакции получения N-замещенных β-аминопропиоамидоксимов и реакции их арилсульфохлорирования. Выполняется *in vitro* противотуберкулезный и противодиабетический скрининг продуктов арилсульфохлорирования β- аминопропиоамидоксимов.

***При выполнении проекта в 2020‒2021 гг. Получены и опубликованы результаты:***

1. Kayukova L.A., Baitursynova G.P., Yergaliyeva E.M., Zhaksylyk B.A., Yelibayeva N.S., Kurmangaliyeva A.B. Arylsulphonates of spiropyrazolines and O-tosilate-β-(benzimidazol-1-yl)propioamidoxime as the products of β-amino- propioamidoximes tosylation. ‒ Chem. J. Kaz., ‒ 2021, ‒ Т. 2(74). ‒ С. 22‒32. DOI: <https://doi.org/10.51580/2021-1/2710-1185.25>

2. Байтурсынова Г.П., Ергалиева Э.М., Жаксылык Б.А., Каюкова Л.А. Арилсульфохлорирование β-аминопропиоамидоксимов с использованием диизопропиоламина и *пара*-толуолсульфохлорида. // Инновации в науке и медицине. / Сборник научных статей по материалам IV Международной научно-практической конференции (8 декабря 2020 г., г. Уфа) / – Уфа: Изд. НИЦ Вестник науки, 2020. – С. 10-18.

*Краткое содержание*. Тозилирование β-аминопропиоамидоксимов проводили в хлороформе с использованием диизопропилэтиламина в качестве основания. Синтез проводили при комнатной температуре в течение 15–20 ч. Продукты тозилирования β-аминопропиоамидоксимов были получены с выходами 45-65%. Тозилирование β-аминопропиоамидоксимов (β-аминогруппа: пиперидин -1-ил, морфолин-1-ил, тиоморфолин-1-ил, 4-фенилпиперазин-1-ил) протекает с образованием спироциклических соединений - тозилатов 2-амино-1,5-диазаспиро [4.5] - дец-1-ен-5-аммоний; тозилирование β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима дает продукт по атому кислорода амидоксимной группы.

3. Yergaliyeva E.M., Kayukova L.A., Bazhykova K.B., Gubenko M.A., Langer P., Calculated studies of *para*-toluensulphoclorination and *para*-nitrobenzenesulphoclorination products of β-aminopropioamidoximes. ‒ Russ. J. Struct. Chem ‒ 2021. ‒ (Preparing for publication: Received: 04.06.2021; Accepted for publication: 02.08.2021). DOI: 10.26902/JSC\_id85842

4. Байтурсынова Г.П., Ергалиева Э.М., Каюкова Л.А., Вологжанина А.В. Квантово-химическое исследование структуры продуктов *пара*-толуолсульфохлорирования β-аминопропиоамидоксимов. // XXII международная научно-практическая конференция «Химия и химическая технология в XXI веке» 17‒20 мая 2021 г ‒ Томск, 2021. ‒ C. 161-162.

*Краткое содержание*. Образование спиропиразолиновых систем при арилсульфохлорировании β-аминопропиоамидоксимов, как показывают расчеты, выполненные в программе Gaussian-09W методом DFT на уровне B3LYP / 6-31 ++ G (d, p), является термодинамически благоприятным. Изменение свободной энергии ΔG, кДж / моль в ряду тозилатов спиропиразолина с шестичленными гетероциклами: пиперидин-1-ил, морфолин-1-ил, тиоморфолин-1-ил, 4-Ph-пиперазин-1-ил изменяется в следующем порядке: -144,29, -129,96, -122.80, -119,99. Этот расчет показывает невыгодность существования спиропиразолиновой структуры для β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима с Δ*G,* равной 45.87 кДж/моль. Следует указать, что изученное на примере пиперидинового спиропиразолинового тозилата строение стереоизомеров с экваториальным и аксиальным положением азота (N2) пиразолиниевого гетероцикла (схема 2) показывает, что аксиальный стереоизомер (Δ*G* = -144.29 кДж/моль) является более предпочтительным по сравнению с экваториальным стереоизомером (Δ*G* = -124.23 кДж/моль).

5. Kayukova L.A.,  Vologzhanina A.V.,  Yergaliyeva E.M..  2-Amino-8-thia-1,5-diazaspiro[4.5]dec-1-en-5-ium chloride as a product of the tosylation reaction of beta-(thiomorpholin-1-yl)propioamidoxime upon heating. *Ineos Open*, **2021**, N 6, Reg. number: io010221 (submitted to the editor).

*Краткое содержание*. Обнаружено, что тозилирование β-(тиоморфолин-1-ил) пропиоамидоксима при температуре кипения растворителя дает 2-амино-8-тиа-1,5-диазаспиро[4.5]дек-1-ен-5-иум хлорид вместо тозилата. Этот факт может свидетельствовать о том, что хлорид спирокатиона является термодинамически контролируемым продуктом реакции, а его тозилат - основным кинетическим продуктом.

6. Kayukova L., Vologzhanina A., Praliyev K., Dyusembaeva G., Baitursynova G., Uzakova A., Bismilda V., Chingissova L., Akatan K. Boulton-Katritzky Rearrangement of 5-Substituted Phenyl-3-[2-(morpholin-1-yl) ethyl]-1, 2, 4-oxadiazoles as a Synthetic Path to Spiropyrazoline Benzoates and Chloride with Antitubercular Properties // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – №. 4. – P. 967‒982. DOI:10.3390/molecules26040967

*Краткое содержание*. Производные β-аминопропиоамидоксимов склонны к образованию спиропиразолиновых соединений. Перегруппировка Бултона-Катрицкого - это путь перехода 3-(β-гетероамино)этил-5-арил-1,2,4-оксадиазолов в бензоаты и хлорид 2-амино-8-окса-1,5-диазаспиропиразолинов.

7. Каюкова Л.А., Вологжанина А.В., Пралиев К.Д., Байтурсынова Г.П., Ергалиева Э.М., Курмангалиева А.Б. Зависимость региоселективности *пара*-нитрофенилсульфохлорирования β-аминопропиоамидоксимов от строения субстрата. // Научная конференция «Тонкий органический синтез-2021». ‒ г. Алматы, 3 сентября 2021 г. ‒ С. 46‒48.

*Краткое содержание*. Изменение электронных свойств сульфохлорирующего агента ‒ переход от тозилхлорида к *пара*-нитрофенилсульфохлориду приводит к увеличению времени реакции при комнатной температуре от 15‒20 ч в случае толуолсульфохлорирования [4] до 38‒120 ч в последним случае. Нагревание реакционной смеси при температуре кипения CHCl3 cнижает продолжительность реакции *пара*-нитрофенилсульфохлорирования β-аминопропиоамидоксимов до 19‒36 ч. Продукты реакции в случае β-аминопропиоамидоксимов с шестичленными гетероциклами в β-положении ‒ арилсульфонаты спиропиразолиновых соединений; при *пара*-нитрофенилсульфохлорировании β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима, как основной, образован продукт арилсульфохлорирования по атому кислорода амидоксимной группы.

8. Заявка на патент на полезную модель Регистрационный № 2021/0879.2. Дата подачи 14.09.2021 «Способ получения β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима ‒ промежуточного продукта синтеза субстанции с противотуберкулезной и противодиабетической активностью» / Каюкова Л.А., Мырзабек А.Б., Байтурсынова Г.П., Ергалиева Э. М., Курмангалиева А.Б.

*Краткое содержание*. Способ получения β-(морфолин-1-ил-пропиоамидоксима в две стадии, проводимые в одном реакторе, которые включают взаимодействие морфолина и акрилонитрила в абсолютированном этаноле при комнатной температуре в течение 5 ч без выделения промежуточного продукта ‒ β-(морфолин-1-ил)пропионитрила и синтез β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима при воздействии гидрохлорида гидроксиламина на β-(морфолин-1-ил)пропионитрил в присутствии этилата натрия при комнатной температуре в течение 20 ч, с последующим фильтрованием, высаливанием, сушкой и перекристаллизацией целевого продукта.

***Команда исполнителей:*** *5 химиков-органиков, специалист в области РСА, спектроскопист ЯМР, 4 биолога, в т.ч. 2 д.х.н., 1 PhD, 1 докторант PhD.*

***Каюкова Людмила Александровна*** – Руководитель проекта, г.н.с. лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «Института химических наук им. А.Б. Бектурова» [АО «ИХН им. А.Б. Бектурова»].

*Профиль в наукометрических базах:* Индексы Хирша: Web of Science h = 5, Scopus h = 4; Scopus Author ID: 57203329101; Web of Science Researcher ID: [AAM-9057-2020](https://publons.com/researcher/AAM-9057-2020/); ORCID: 0000-0002-1900-1228.

## ***Пралиев Калдыбай Джайловович* ‒ з**аведущий лабораторией химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «ИХН им. А.Б. Бектурова» (1994‒2020 гг.).

*Профиль в наукометрических базах:* Индексы Хирша: Web of Scienc» h = 5, Scopu» h = 7; Scopus Author ID: 6603014171; ORCID: 0000-0003-0381-7481.

***Байтурсынова Гульнур Пайзуллаевна*** (молодой ученый) ‒ м.н.с. лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «ИХН им. А.Б. Бектурова» (2010‒2020 гг.).

## *Профиль в наукометрических базах:*Индексы Хирша: «Web of Science» h = 1, «Scopus» h = 1; Scopus Author ID: 56575134800; ORCID: 0000-0002-8883-0695.

***Ергалиева Эльмира Мурзабаевна*** (молодой ученый) ‒ инженер лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «ИХН им. А.Б. Бектурова», докторант PhD КазГУ им. Аль-Фараби.

*Профиль в наукометрических базах:*Web of Science Researcher ID ABB-3917-2020;  ORCID: 0000-0001-9615-2575.

***Курмангалиева Аяжан Болатовна*** (молодой ученый)***–*** инженер лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «ИХН им. А.Б. Бектурова», магистр.

*Профиль в наукометрических базах:* ORCID: 0000-0003-1276-7391.

***Вологжанина Анна Владимировна* ‒** *Настоящее профессиональное положение*: с.н.с. лаборатории рентгеноструктурных исследований «ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН» (2007‒2020 гг.).

*Профиль в наукометрических базах:* Индексы Хирша: «Web of Science» h = 22, «Scopus» h = 22; Scopus Author ID: 8832798500; Web of Science Researcher ID: G-2125-2014; ORCID: 0000-0002-6228-303X.

***Бісмілда Венера Лазарьқызы* ‒** Врач-бактериолог высшей категории национальной референс-лаборатории РГП Национального научного центра фтизиопульмонологии РК (РГП ННЦФ РК), к.б.н.

*Профиль в науко-метрических базах:* Индексы Хирша: «Web of Science» h = 4, «Scopus» h = 5; Web of Science ResearcherID: [AAP-5282-2020](https://publons.com/researcher/AAP-5282-2020/); Scopus Author ID: 8441834800; ORCID: 0000-0003-3130-9812.

***Ауезов Аблай Шарипбекович*** ‒ врач-бактериолог первой категории Национальной референс-лаборатории РГП ННЦФ РК

*Профиль в науко-метрических базах:* ORCID 0000-0001-9983-124X.

***Шульгау Зарина Токтамысовна*** ‒ зав. лаб. токсикологии и фармакологии РГП «Национальный центр биотехнологии», к.м.н.  
Профиль в науко-метрических базах: Индексы Хирша: «Web of Science» h = 7, «Scopus» h = 7; Web of Science Researcher ID: L-1400-2015; Scopus Author ID: 25651954000; ORCID: 0000-0001-8148-0816.

***Сергазы Шынгыз*** ‒ с.н.с. лаборатории токсикологии и фармакологии РГП «Национальный центр биотехнологии», PhD  
Профиль в науко-метрчиеских базах: Индексы Хирша: «Web of Science» h = 3, «Scopus» h = 4; Web of Science ResearcherID: AAR-6438-2020; Scopus Author ID: 57053283300; ORCID: 0000-0002-6030-620X.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Ақатан Қадырмолла*** Ст. науч. сотр. Национальной научной лаборатории коллективного пользования НАО «Восточно-Казахстанского университета им. С. Аманжолова»  *Профиль в науко-метрических базах:* ORCID: 0000-0003-3130-9812.  ***Сейтбеков*** ***Кайрат Серикович ‒*** Зав. отделом закупок АО «ИХН им. А.Б. Бектурова»  ***Копеева Гульмира Сериккалиевна ‒*** ЭкономистАО «ИХН им. А.Б. Бектурова»  ***Публикации:***  1. Kayukova L., Vologzhanina A., Praliyev K., Dyusembaeva G., Baitursynova G., Uzakova A., Bismilda V., Chingissova L., Akatan K. Boulton-Katritzky Rearrangement of 5-Substituted Phenyl-3-[2-(morpholin-1-yl) ethyl]-1, 2, 4-oxadiazoles as a Synthetic Path to Spiropyrazoline Benzoates and Chloride with Antitubercular Properties // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – №. 4. – P. 967‒982. DOI:10.3390/molecules26040967  2. Kayukova L.A., Baitursynova G.P., Yergaliyeva E.M., Zhaksylyk B.A., Yelibayeva N.S., Kurmangaliyeva A.B. Arylsulphonates of spiropyrazolines and O-tosilate-β-(benzimidazol-1-yl)propioamidoxime as the products of β-amino- propioamidoximes tosylation. Chem. J. Kaz., 2021, 2(74), 22‒32. DOI: <https://doi.org/10.51580/2021-1/2710-1185.25>  3. Yergaliyeva E.M., Kayukova L.A., Bazhykova K.B., Gubenko M.A., Langer P., Calculated studies of *para*-toluensulphoclorination and *para*-nitrobenzenesulphoclorination products of β-aminopropioamidoximes. // Russ. J. Struct. Chem. ‒ 2021 (Preparing for publication: Received: 04.06.2021; Accepted for publication: 02.08.2021). DOI: 10.26902/JSC\_id85842  4. Байтурсынова Г.П., Ергалиева Э.М., Каюкова Л.А., Вологжанина А.В. Квантово-химическое исследование структуры продуктов пара-толуолсульфохлорирования β-аминопропиоамидоксимов. // XXII международная научно-практическая конференция «Химия и химическая технология в XXI веке» 17-20 мая 2021 г ‒ Томск, 2021. ‒ C. 161‒162.  5. Каюкова Л.А., Вологжанина А.В., Пралиев К.Д., Байтурсынова Г.П., Ергалиева Э.М., Курмангалиева А.Б. Зависимость региоселективности *пара*-нитрофенилсульфохлорирования β-аминопропиоамидоксимов от строения субстрата. // Научная конференция «Тонкий органический синтез-2021». ‒ г. Алматы, 3 сентября 2021 г. ‒ С. 46‒48.  6. Заявка на патент на полезную модель Регистрационный № 2021/0879.2. Дата подачи 14.09.2021 «Способ получения β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима ‒ промежуточного продукта синтеза субстанции с противотуберкулезной и противодиабетической активностью» / Каюкова Л.А., Мырзабек А.Б., Байтурсынова Г.П., Ергалиева Э. М., Курмангалиева А.Б.  7. Байтурсынова Г.П., Ергалиева Э.М., Жаксылык Б.А., Каюкова Л.А. Арилсульфохлорирование β-аминопропиоамидоксимов с использованием диизопропиоламина и пара-толуолсульфохлорида. // Инновации в науке и медицине. / Сборник научных статей по материалам IV Международной научно-практической конференции (8 декабря 2020 г., г. Уфа) / – Уфа: Изд. НИЦ Вестник науки, 2020. – С. 10‒18. | | |
|  |  |  |