

«8D07105 Органикалық заттардың химиялық технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесіне іздену үшін ұсынылған Дүйсенәлі Айдана Мақсұтқызының «β – Аминопропиоамидоксимдер негізіндегі биологиялық белсенді қосылыстарды синтездеу технологиясы» тақырыбындағы диссертациялық жұмысына ресми

РЕЦЕНЗЕНТТІҢ ЖАЗБАША ПІКІРІ

р/н №	Өлшемшарттар	Өлшемшарттарға сәйкестігі (жауап нұсқаларының бірін сызу)	Ресми рецензенттің ұстанымына негіздеме (ескертуді курсивпен көрсету)
1.	Диссертация тақырыбының (бекіту күніне) ғылымның даму бағыттарына және/немесе мемлекеттік бағдарламаларға сәйкес болуы	1.1 Ғылымды дамытудың басым бағыттарына және/немесе мемлекеттік бағдарламаларға сәйкестігі: 1) <u>диссертация мемлекет бюджетінен қаржыландырылатын жобаның немесе нысаналы бағдарламаның аясында орындалған (жобаның немесе бағдарламаның атауы мен нөмірін көрсету);</u> 2) диссертация басқа мемлекеттік бағдарлама аясында орындалған (бағдарламаның атауын көрсету); 3) диссертация Қазақстан Республикасының Үкіметі жанындағы Жоғары ғылыми-техникалық комиссия бекіткен ғылым дамуының басым бағытына сәйкес (бағытын көрсету) келеді.	Диссертация ҚР Білім және ғылым министрлігі Ғылым комитетінің гранттық жобсы ИРН AR14870011 «Классикалық және «жасыл» химия әдістерін қолдана отырып, бета-аминопропиоамидоксимдерді алкил және арилсульфохлорлау; өнімдерді биологиялық скринингтен өткізу» (2022-2024) ғылыми бағдарлама шеңберінде жасалған.
2.	Ғылым үшін маңыздылығы	Жұмыс ғылымға <u>елеулі үлесін қосады</u> /қоспайды, ал оның маңыздылығы <u>ашылған</u> /ашылмаған.	Диссертациялық жұмыс ғылымға елеулі үлесін қосады, бұл жұмыста, органикалық химиядағы жаңа құрылымдарды кеңейтеді және аз зерттелген амидоксимдер класын тереңірек ашады. Жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды алғаш рет синтездеп, олардың тиімді және оңтайландырылған синтез технологиясын әзірлеу, сондай-ақ құрылым

			мен биологиялық белсенділік арасындағы өзара байланыс заңдылықтарын анықтау болып табылады.
3.	Өзі жазу принципі	Өзі жазу деңгейі:	Автордың өзі жазу деңгейі зерттеу саласы және химия және фармацевтика іргелес бағыттар бойынша ғылыми әдебиеттерді талдауда, эксперименттік жұмыстарды тікелей орындауда, сондай-ақ алынған нәтижелерді интерпретациялау мен қорытындылауда көрініс тапқан. Ұсынылған эксперименттік деректер негізінде диссертация авторы хроматография әдістерімен жұмыс істеу дағдыларын, сондай-ақ қосылыстардың антибактериялық және зеңге қарсы белсенділігін зерттеу қабілетін көрсеткен. Ұсынылған жұмыс PhD диссертацияларына қойылатын біліктілік талаптарына толық сәйкес келеді.
		1) <u>жоғары</u> ;	
		2) орташа;	
		3) төмен;	
		4) өзі жазбаған.	
4.	Ішкі бірлік принципі	4.1 Диссертация өзектілігінің негіздемесі:	Осы диссертация үшін таңдалған зерттеу бағытының негіздемесі әдебиеттерге шолуда келтірілген. А.М. Дүйсенәлі β – Аминопропиоамидоксимдер негізіндегі арил- және алкилсульфохлорлау синтездерін жүргізіп, талдады. Сондай-ақ, алынған жаңа қосылыстардың биологиялық белсенділігін анықтап, технологиялық схемасын ұсынды. Сондықтан диссертацияның өзектілігі негізделген және жүргізілген зерттеулер ғылым үшін маңызды.
		1) <u>негізделген</u> ;	
		2) ішінара негізделген;	
		3) негізделмеген.	
		4.2 Диссертация мазмұны диссертация тақырыбын айқындайды:	Диссертацияның мазмұны диссертацияның тақырыбын көрсетеді.
		1) <u>айқындайды</u> ;	
		2) ішінара айқындайды;	
		3) айқындамайды.	
		4.3. Мақсаты мен міндеттері диссертация тақырыбына сәйкес келеді:	Жұмыстың мақсаты мен міндеттері диссертация тақырыбына сәйкес келеді, себебі зерттеу β-аминопропиоамидоксимдердің жаңа туындыларын
		1) <u>сәйкес келеді</u> ;	

		2) ішінара сәйкес келеді;	мақсатты түрде синтездеу, олардың құрылымын заманауи физико-химиялық талдау әдістерін қолдана отырып анықтау болып табылады.
		3) сәйкес келмейді.	
		4.4. Диссертацияның барлық бөлімдері мен ережелері логикалық байланысқан:	Диссертацияның барлық бөлімдері мен ұсыныстары логикалық тұрғыдан өзара байланысты, ал қорытындылар зерттеудің негізгі тұжырымдарын толық көрсетеді. Диссертацияның нәтижелері оның мақсаты мен міндеттеріне сәйкес келеді және зерттеу кезеңдерінен логикалық түрде негізделген.
		1) <u>толық байланысқан;</u>	
		2) ішінара байланысқан;	
		3) байланыс жоқ.	
		4.5 Автор ұсынған жаңа шешімдер (қағидаттар, әдістер) дәлелденіп, бұрыннан белгілі шешімдермен салыстырылып бағаланған:	Автор ұсынған шешімдер негізделген және жұмыстың әр кезеңінде заманауи физика-химиялық, спектрлік және биологиялық талдау әдістерін қолдана отырып жүргізілген тиісті зерттеулермен расталады. Жұмыстың әр кезеңінде автор нәтижелерді талдайды және негізделген, эксперименталды түрде расталған қорытындылар жасайды.
		1) <u>сыни талдау бар;</u>	
		2) талдау ішінара жүргізілген;	
		3) талдау өз пікіріне емес, басқа авторлардың сілтемелеріне негізделген;	
		4) талдау жоқ.	
5.	Ғылыми жаңашылдық принципі	5.1 Ғылыми нәтижелер мен ережелер жаңа ма?	Диссертацияның ғылыми нәтижелері жаңа болып табылады, себебі зерттеу аясында: - алғаш рет β-аминопропионитрилдермен реакцияға гидроксилламин 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 жетілдірілген. β-аминопропиоамидоксимдерді тозилдеу, молекулаішілік N–N(+)-гетероциклдену нәтижесінде 2-аминоспиропиразолил аммоний сульфонаттарын бөліп алу, ион алмасу реакциясы арқылы жаңа хлоридтер мен гексафторфосфаттар алынған. Сыртқы үшінші деңгейлі негіздің рөлін түсіндіре
		1) <u>толығымен жаңа;</u>	
		2) ішінара жаңа (25-75% жаңа);	
		3) жаңа емес (жаңасы 25%-дан кем).	

			отырып, β -(морфолин-1-ил)- және β -(4-Ph-пиперазин-1-ил)пропиоамидоксимдердің алкилсульфохлорлану жүргізіліп, О-алкилсульфонил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим қосылыстары және О-алкилсульфонил- β -(4-Ph-пиперазин-1-ил)пропиоамидоксим қосылыстары алынған. Жаңа қосылыстардың <i>in vitro</i> сезімтал және төзімді штамдарға микробқа қарсы және зеңге қарсы белсенділігі зерттелген.
		5.2 Диссертацияның қорытындылары жаңа ма?	Диссертацияның қорытындылары жаңа, себебі олар эксперименттік жұмыстың нәтижелеріне негізделіп жазылған.
		1) толығымен жаңа;	
		2) ішінара жаңа (25-75% жаңа);	
		3) жаңа емес (жаңасы 25%-дан кем).	
		5.3 Техникалық, технологиялық, экономикалық немесе басқару шешімдері жаңа және негізделген бе?	Техникалық, технологиялық, экономикалық немесе басқарушылық шешімдер жаңа болып табылады, себебі зерттеу нәтижесінде арил- және алкилсульфохлорлау нәтижесінде алынған биологиялық белсенді заттарды алудың заманауи әдістері қолданылған, мысалы: ИҚ, элементтік талдау, ЯМР ^1H және ^{13}C , HPLC-dad және рентген құрлымды анализі, <i>in vitro</i> .
		1) толығымен жаңа;	
		2) ішінара жаңа (25-75% жаңа);	
		3) жаңа емес (жаңасы 25%-дан кем).	
6.	Негізгі қорытындылардың негізділігі	Барлық негізгі қорытындылар ғылыми тұрғыдан қарағанда ауқымды дәлелдемелерде негізделген /негізделмеген (qualitative research (куолитатив ресеч) және өнер және гуманитарлық ғылымдар бойынша даярлық бағыттары үшін).	Осы диссертацияда жасалған қорытындылардың сенімділігі мен негізділігі кең көлемді эксперименттік деректерге және заманауи экстракциялық, физика-химиялық, спектрлік және биологиялық зерттеу әдістерін пайдалануға негізделген.
7.	Қорғауға шығарылған негізгі ережелер	Әрбір ереже бойынша келесі сұрақтарға жеке жауап беру қажет:	Қорғауға ұсынылатын негізгі қағидалар жаңа болып табылады, ал олардың негізділігі мен дұрыстығы алынған эксперименттік деректермен дәлелденген.
		7.1 Ереже дәлелденді ме?	

		1) <u>дәлелденді</u> ;	1-қағида: 7.1. Жұмыстың эксперименттік бөлімінде дәлелденген 2-аминоспиропиразолиаммоний хлоридтері және гексафторфосфат қосылыстарының синтезделген және физико-химиялық қасиеттері мен құрлысы ИҚ, ЯМР, элементтік талдау және рентгендік дифракциялық талдау, HPLC-DAD хроматографиясы арқылы тазалығын анықтау және <i>in vitro</i> әдісімен биологиялық белсенділігі диффузия агар және сериялық сұйырту әдістермен дәлелденген. 7.2. Тривиалды емес. Ион алмасытыру реакциясы арқылы бұрын 2-аминоспиропиразолиний сульфонаттары қосылыстарының хлоридтері және гексафторфосфатотары бұрын алынбаған. 7.3. 2-аминоспиропиразолиний қосылыстарының хлоридтері мен гексафторфосфаттарының синтезі жаңа әдіс – 2-аминоспиропиразолиний қосылыстарының толуолсульфонаттарының этанолдағы HCl эфирлік ерітіндісімен және этанолдағы аммоний гексафторфосфатымен әрекеттесуі кезіндегі қос ионды алмастыру реакциясын қолдану арқылы ұсынылған. 7.4. Нәтижелерді және алынған қосылыстарды қолдану аумағы кең. Фармацевтика және ауыл шаруашылығы салаларында кеңінен қолдауға болады. 7.5. Тәжірибелер соңында алынған нәтижелер өнделіп, мақалаларда дәлелденген. Scopus дерекқорындағы « <i>International journal of Molecular Sciences</i> » (Q1, 87%) халықаралық журналында жарияланған. 2-қағида: жұмыстың эксперименттік бөлімінде
		2) шамамен дәлелденді;	
		3) шамамен дәлелденбеді;	
		4) дәлелденбеді;	
		5) бұл тұжырымда ереженің дәлелденгенін тексеру мүмкін емес.	
		7.2 Тривиалды ма?	
		1) ия;	
		2) <u>жоқ</u> ;	
		3) бұл тұжырымда ереженің тривиалды екенін тексеру мүмкін емес.	
		7.3 Жаңа ма?	
		1) <u>ия</u> ;	
		2) жоқ;	
		3) бұл тұжырымда ереженің жаңашылдығын тексеру мүмкін емес.	
		7.4 Қолдану деңгейі:	
		1) тар;	
		2) орташа;	
		3) <u>кең</u>	
		4) бұл тұжырымда ереженің қолдану деңгейін тексеру мүмкін емес.	
		7.5 Мақалада дәлелденген бе?	
		1) <u>ия</u> ;	
		2) жоқ	
		3) бұл тұжырымда мақаладағы ереженің дәлелденгенін тексеру мүмкін емес.	

			дәлелденген және тривиалды емес. Ғылыми жаңалығы алғаш рет β-(морфолин-1-ил)-β-(4-Ph-пипперазин-1-ил)пропиоамидоксимдердің алкилсульфохлорлануы сыртқы негізсіз бөлме температурасында 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 синтездеп алынған. Алынған қосылыстардың физико-химиялық қасиеттері мен құрлысы ИҚ, ЯМР, элементтік талдау және рентгендік дифракциялық талдау және <i>in vitro</i> әдісімен биологиялық белсенділігі диффузия ағар және сериялық сұйылтау әдістермен дәлелденген. 7.2. Тривиалды емес. 7.3. Алынған комплексті қосылыстардың бірі алдыңғы бөлімде сипатталған хлоридтер екіншісі О-алкилсульфонаттар жаңа қосылыстар болып табылады. 7.4. Нәтижелерді және алынған қосылыстарды қолдану аумағы кең. Фармацевтика және ауыл шаруашылығы салаларында кеңінен қолдауға болады. 7.5. ҚР ҒЖБМ мақұлдаған рецензияланған журналда мақала жарияланған. 3 қағида: 7.1. 2-Амин-1,5-дiazаспиро[4.5]дек-1-ен-5-иум гексафторофосфат қосылысы <i>in vitro</i> зенге қарсы агент ретінде <i>Aspergillus fumigatus</i> төзімді штамға салыстырмалы эталон флуконазолға қарағанда 6,67 есе биологиялық белсенділік көрсеткен.
--	--	--	--

			7.2. Тривиалды емес. 7.3. Жаңа. 7.4. Қолдану аясы фармацевтика саласы. 7.5. Жұмыс нәтижесінде пайдалы модельге патент алынған.
8.	Дәйектілік қағидаты.	8.1 Әдіснаманы таңдау – негізделген немесе әдіснама нақты жазылған:	Таңдалған әдіснама диссертацияда жақсы негізделген және әлемдік практикада кеңінен қолданылады. Оның талдауы автор тарапынан диссертацияның әдебиетке шолу бөлімінде беріліп, сонымен қатар жұмыстың эксперименттік бөлімінде қолданылған.
	Дереккөздер мен ұсынылған ақпараттың дәйектілігі	1) <u>ия</u> ;	
		2) жоқ.	
		8.2 Диссертация жұмысының нәтижелері компьютерлік технологияларды қолдану арқылы ғылыми зерттеулердің қазіргі заманғы әдістері мен деректерді өңдеу және интерпретациялау әдістемелерін пайдалана отырып алынған:	Диссертациялық жұмыстың нәтижелері қазіргі заманғы ғылыми зерттеу әдістерін қолдану арқылы алынған. Диссертацияда тұжырымдалған ғылыми нәтижелердің, қорытындылар мен тұжырымдардың негізділігі мен сенімділігі заманауи физика-химиялық, спектралдық және биологиялық әдістерді қолданумен, сондай-ақ диссертациялық жұмыста қойылған міндеттерді шешуге бағытталған зерттеулермен қамтамасыз етілген.
		1) <u>ия</u> ;	
		2) жоқ.	
		8.3 Теориялық қорытындылар, модельдер, анықталған өзара байланыстар және заңдылықтар эксперименттік зерттеулермен дәлелденген және расталған (педагогикалық ғылымдар бойынша даярлау бағыттары үшін нәтижелер педагогикалық эксперимент негізінде дәлелденеді):	
		1) ия;	
		2) жоқ.	

		8.4 Маңызды мәлімдемелер нақты және сенімді ғылыми әдебиеттерге сілтемелермен расталған / ішінара <u>расталған</u> / расталмаған.	Маңызды мәлімдемелер нақты және сенімді ғылыми әдебиеттерге сілтемелермен расталған. Дереккөздерге сілтемелер орынды берілген, соңғы жаңа, олардың арасында шетелдік басылымдарға, сонымен бірге өз еңбектеріне сілтемелер келтірілген.
		8.5 Пайдаланылған әдебиеттер тізімі әдеби шолуға <u>жеткілікті</u> /жеткіліксіз.	Пайдаланылған әдебиеттер тізімі 174 әдебиет көзін құрайды және олар диссертация тақырыбын, өзектілігін ашуға жеткілікті.
9	Практикалық құндылық қағидаты	9.1 Диссертацияның теориялық маңызы:	Жүргізілген зерттеу органикалық химия саласында өзекті мәселелермен байланысты. Диссертациялық жұмыс, сөзсіз, теориялық маңызға ие, себебі алғаш рет β -аминопропионитрилдермен гидроксилламин негізі ерітіндісін бөлек алу арқылы β -аминопропиоамидоксимдер синтезі жетілдірілген. β -аминопропиоамидоксимдерді тозилдеу, молекулаішілік N–N(+)-гетероциклдену нәтижесінде 2-аминоспиропиразолил аммоний сульфонаттарын бөліп алу, ион алмасу реакциясы арқылы жаңа хлоридтер мен гексафторфосфаттар алынған. 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-1-ил)пропиоамидоксим қосылыстары және О-алкилсульфонил- β -(4-Ph-пипперазин-1-ил)пропиоамидоксим қосылыстары алынған. Диссертациялық жұмыста алынған деректер басқа да синтез жүргізу үшін салыстырмалы талдау жүргізу кезінде қолданылуы мүмкін.
		1) <u>бар</u> ;	
		2) жоқ.	

		9.2 Диссертацияның практикалық маңызы бар және алынған нәтижелерді практикада қолдану мүмкіндігі жоғары:	Диссертацияның практикалық маңызы бар, себебі β -аминопропиоамидоксимдер синтезі негізінде алынған; алынған қосылыстар <i>in vitro</i> жағдайында микробқа және зеңге қарсы биологиялық белсенділігі анықталған. Алынған қосылыстар афармацевтика саласында қолданыс табуы мүкін, тағыда басқа белсенділіктері анықталса.
		1) ия;	
		2) жоқ.	
		9.3 Практикалық ұсыныстар жаңа ма?	
		1) толығымен жаңа;	
		2) ішінара жаңа (25-75% жаңа);	
10.	Жазу және ресімдеу сапасы	3) жаңа емес (жаңасы 25%-дан кем).	Диссертацияда алынған алынған ұсыныстар жаңа болып табылады. 2-аминоспиропиразолиламмоний хлоридтері және гексафторфосфаттары, О-алкилсульфонаттары бұрын алынбаған.
		Академиялық жазу сапасы:	
		1) жоғары;	
		2) орташа;	
		3) орташадан төмен;	
11.	Диссертацияға ескертулер	4) төмен.	Диссертация сауатты жазылған, академиялық жазу сапасы жоғары, дегенмен қателіктер мен түсініксіз сөздер бар.
		Жұмыста ұсынылған әдеби деректерді талдау және эксперименттік материал зерттеуді мамандық шифрына сәйкестігі және орындалған эксперименттің жоғары деңгейі тұрғысынан оң бағалауға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, бірқатар ескертулер мен сұрақтар бар:	
		1) Диссертацияның 11-бетінің 5-абзацында жарияланымдарға қатысты « <i>Molecules</i> халықаралық журналындағы бір мақала (Q1, 83% процентиля)» деп көрсетілген. Алайда диссертация нәтижелері іс жүзінде <i>International Journal of Molecular Sciences</i> (2023 жылғы Scopus деректеріне сәйкес Organic Chemistry бағыты бойынша журналдың процентиля көрсеткіші 87% құрайды) журналында жарияланған. Осыған байланысты журнал атауын нақтылау қажет деп есептеймін.	
		2) Диссертациялық жұмыста жаңа β -аминопропиоамидоксимдердің <i>in vitro</i> биологиялық белсенділігі зерттелген. Болашақта ең белсенді қосылыстардың әсер ету механизмін жасушалық немесе молекулалық деңгейде зерттеу жоспарлана ма?	
		3) Алкилсульфохлорлау реакциясын зерттеу барысында сыртқы негіздің реакция бағытына әсері көрсетілген. β -(морфолин-1-ил)- және β -(4-Ph-пиперазин-1-ил)-пропиоамидоксимдердің реакциялық қабілеттеріндегі айырмашылықты қалай түсіндіруге болады?	
		4) Диссертацияда ИҚ-, ЯМР-спектроскопия және рентгенқұрылымдық талдау нәтижелері	

		келтірілген. Спироциклді құрылымның түзілуін дәлелдеуде қолданылған әдістердің қайсысы ең ақпаратты болды? 5) Синтезделген қосылыстар арасында айқын зеңге қарсы белсенділік көрсеткен үлгілер анықталған. Әртүрлі орынбасарлардың биологиялық белсенділікке әсерін анықтау мақсатында «құрылым – белсенділік» (SAR-analysis) тәуелділігіне талдау жүргізілді ме? 6) Жұмыста перспективалы қосылыстарды алудың технологиялық сызбанұсқасы ұсынылған. Ұсынылған процесті жартылай өндірістік немесе өндірістік деңгейге масштабтау мүмкіндігі қаншалықты? Қандай сатылар шектеуші фактор болуы мүмкін? 7) Кейбір қосылыстар эталондық препараттармен салыстырғанда жоғары биологиялық белсенділік көрсеткен. Олардың физиологиялық ортадағы тұрақтылығы мен ерігіштігіне бағалау жүргізілді ме?
12.	Докторант мақалаларының зерттеу тақырыбы бойынша ғылыми деңгейі (диссертация мақалалар сериясы нысанында қорғалған жағдайда ресми рецензенттер докторанттың зерттеу тақырыбы бойынша әр мақаласының ғылыми деңгейін зерделейді)	Зерттеу жұмысы бойынша 11 жұмыс жарияланған, Scopus және Web of Science базасына енгізілген сілтемелендіру индексі бар журналдарда (Q1, процентиль 87%), ҚР БҒССҚК ұсынған журналдарда 2 мақала, Отандық және шетелдік халықаралық ғылыми конференцияларда 6 мақала және тезистер жарияланған, Қазақстан Республикасының өнертабысқа патенті, ҚР пайдалы моделіне 2 патент алынған.
13.	Ресми рецензенттің шешімі (осы Үлгі ереженің 28-тармағына сәйкес)	Жоғарыда келтірілгендер ұсынылған жұмыстың ғылыми маңыздылығын және автордың 8D07105 - «Органикалық заттардың химиялық технологиясы» білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесіне сәйкестігін дәлелдейді. Ресми рецензенттің шешімі: 8D07105 – «Органикалық заттардың химиялық технологиясы» білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесі берілсін.

Ресми рецензенттер пікірлерінде келесі шешімдердің бірін көрсетеді:

1) философия докторы (PhD) немесе бейіні бойынша доктор дәрежесін беру;

2) диссертацияны пысықтауға жіберу (диссертация мақалалар сериясы нысанында қорғалған жағдайлардан басқа);

3) философия докторы (PhD) немесе бейіні бойынша доктор ғылыми дәрежесін беруден бас тарту

Ресми рецензенттер пікірлерінің көшірмелері докторантқа диссертация қорғауға дейін кемінде 5 (бес) жұмыс күнінен кешіктірілмей беріледі.

Ресми рецензент:

«Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті» КеАҚ
PhD, химия кафедрасының доцент м.а.
(жұмыс орны, ғылыми дәрежесі)



(қолы)

Ташенов Ерболат Ордабекович
(Аты-жөні)

