

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертацию
ФАЙЗИЛОВА Икрома Усмановича
на тему: **СИНТЕЗ, СТЕРЕОХИМИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**
ГИДРОКСИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ АЦЕТИЛЕ-
НОВОГО И ЕНИНОВОГО РЯДА
по специальности 1.4.3 – органическая химия
на соискание ученой степени доктора химических наук.

Диссертационная работа Файзилова И.У., посвященная изучению разнообразия синтетических возможностей гидрокси- и гетерофункциональных соединений ацетиленового и енинового ряда, а также их стереохимии и биологическим свойствам обладает всеми признаками комплексного исследования, имеющего как фундаментальный, так и непосредственно практический интерес.

Целью работы стала разработка новых способов синтеза ениновых триолов, серосодержащих ацетиленовых гликолов и триолов, их гетерофункциональных производных, изучение реакционной способности, стереохимии и конформационных особенностей впервые синтезированных диссидентом соединений, а также изучение их фармакологической активности.

Рассмотрим *актуальность избранной темы*. Полученные и исследованные в диссертации гидрокси- и гетерофункциональные соединения ацетиленового и енинового ряда представляют как непосредственно синтетический и теоретический интерес, так и практический, включая потенциальную биологическую активность рассматриваемых соединений.

Действительно, базовой концепцией современной органической химии является структурная теория, дополненная стереохимией. На основе этой фундаментальной теории устанавливаются структуры соединений, в т.ч. - природных, и, что наверно даже более важно, осуществляется синтез новых перспективных органических соединений.

Структурная теория в органической химии ставит две фундаментальные задачи: первая заключается в проведении структурных трансформаций с веществом, а

вторая – в соотнесении структуры и свойств вещества, причем не только физико-химических, но и биологических.

Основной тенденцией в органической химии, проявляемой в настоящее время, является смещение фокуса исследований в пользу именно второй задачи. Действительно, современные методы синтетической органической химии позволяют исследователю получать соединения практически любого уровня сложности. В этой связи возникает резонный вопрос: с какой целью химикам тратить колоссальные ресурсы? Ответ на этот вопрос можно найти в рецензируемой диссертации. Необходимо отметить, что представление работы диссертант и начал именно в таком русле: рассмотрение механизма перегруппировки 2-хлорметилоксирана при взаимодействии с ацетиленидами щелочных металлов. Это во многом благоприятствовало последующему решению и синтетических задач.

Структура диссертации выстроена по классическому варианту, она состоит из введения, литературного обзора, 4 глав, в которых описываются и обсуждаются результаты собственных исследований диссертанта. В достаточно полном литературном обзоре, охватывающем временной диапазон от конца 60-х годов прошлого века до настоящего времени, обсуждаются результаты исследований в области синтеза и стереохимии гидроксипроизводных ацетиленового и енинового рядов. На основании детального анализа литературных данных, диссертант делает вывод о том, что реакционная способность, также как и биологическая активность некоторых представителей соединений ацетиленового ряда в ряде случаев определяется внутримолекулярными взаимодействиями с участием донорно-акцепторных групп, а также конформационными изменениями. По мнению оппонента, во многом это послужило методологической основой для выполнения всего комплекса диссертационного исследования.

Пятая глава включает обобщенные результаты по фармакологической активности полученных в работе соединений. В экспериментальной части (Глава 6) описаны использованные диссертантом методы физико-химического анализа, условия синтеза соединений. В завершении приведены выводы, приложение с актом биоло-

гических испытаний и список цитированной литературы, состоящий из 312 наименований.

Далее рассмотрим основные результаты и положения, выносимые автором на защиту.

Как уже отмечалось выше, своеобразным локомотивом исследования стало изучение механизма раскрытия оксиранового цикла пропинилоксирана и образования смеси *Z*- и *E*-изомеров ениновых спиртов. Для решения этой задачи автором выполнен анализ конформационных равновесий с участием ениновых производных, с применением метода спектроскопии ЯМР ^1H и квантовохимических расчетов. На основании полученных данных сделан вывод о том, что инициатором внутримолекулярной перегруппировки может служить процесс образования водородной связи, приводящий к большей термодинамической стабильности *Z* – изомера енинового спирта по сравнению с *E*-изомером. Стабилизация *Z* – изомера путем образования внутримолекулярной Н-связи подтверждена анализом констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) в спектрах ЯМР ^1H .

В этой же главе автор описывает разработку простого и удобного способа получения первично-дигидретичных ениновых триолов и их производных на основе реакции Фаворского в среде жидкого аммиака при температуре $-30 \div -35^\circ\text{C}$ в присутствии порошкообразного едкого кали. Разделение продукта на индивидуальные *Z*- и *E*-изомеры удалось осуществить хроматографически на колонке с силикагелем.

Расщепление продукта при нагревании в присутствии небольшого количества поташа в неглубоком вакууме привело к его распаду на исходные продукты – ениновый спирт и гидроксикетоны, что послужило оригинальным подтверждением строения ацетиленовых и диацетиленовых спиртов.

Практическое значение имеют результаты изучения биологической эффективности, показавшие желчегонную активность синтезированных соединений превосходящую активность дигидрохолевой кислоты. При этом можно полагать и большую биодоступность синтезированных соединений с учетом их лучшей растворимости в воде. Необходимо отметить, что биологическая эффективность *E* – изомера

превышает аналогичную для *Z* – изомера. По мнению оппонента этот результат напрямую коррелирует с выше описанными данными о большей термодинамической стабильности *E* – изомера *за счет образования водородных связей*.

Отметим, что биологическая эффективность соединений определяется целым рядом факторов, среди которых важнейшее значение имеет сродство к фармакофорному рецептору. Последнее, в свою очередь, определяется устойчивостью соответствующего конформера и его способностью образовывать устойчивые связи с «карманом» рецептора, в т.ч. за счет водородных связей. Диссертантом на основании исследований характера проявлений магнитной анизотропии ацетиленовой связи на соседние протоны и анализа КССВ показано, что конформационное различие *Z*, *E* – изомеров может быть вызвано внутримолекулярным взаимодействием группы OH с π – электронами тройной связи.

Диссертант продемонстрировал не только прекрасное владение фундаментальными основами спектроскопии ЯМР, но и блестящие синтетические навыки, позволившие получить более 100 ранее не описанных соединений.

Кратко обсужденные результаты и составляют основную научную и практическую ценность работы. Содержание опубликованных работ и автореферата соответствует содержанию диссертации.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов и рекомендаций, сформулированных в диссертации подтверждаются как совокупностью современных физико-химических методов (ЯМР, ИК, элементный анализ), использованных диссертантом для подтверждения структуры синтезированных соединений, так и теоретическими положениями (результаты квантово-химических исследований), выносимых на защиту. В ряде случаев структуры синтезированных соединений независимо подтверждены встречным синтезом, при этом все эксперименты характеризуются высокой воспроизводимостью. Основные результаты отражены в 36 научных работах, в том числе 12 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в 22 работах, вошедших в материалы Международ-

ных и республиканских конференций, что также может служить подтверждением достоверности и новизны положений, выносимых на защиту.

Существенных замечаний по работе у рецензента нет. Следует отметить некоторые недочеты.

1. Целесообразно было бы дать расшифровку применяемых в работе аббревиатур в начале диссертационной работы: ВВС – расшифровка аббревиатуры появляется только в главе, посвященной обсуждению результатов; ПМР – встречается и другое обозначение (ЯМР ^1H). Имеет смысл унифицировать сокращения.
2. Во многих случаях ссылки на таблицы и рисунки появляются существенно раньше, чем сама таблица или рисунок. Это затрудняет чтение рукописи. Встречаются случаи преждевременного упоминания таблиц (4 перед 3). Стр 82, не ясно где находится цитируемая диссертантом Схема 1.
3. В литературном обзоре диссертант, ссылаясь на первоисточник, упоминает о возможности существования двух *внутримолекулярных* форм (а) и (б), в которых обе ОН-группы могут выступать попеременно в качестве акцептора и донора протонов. С точки зрения оппонента такие формы следует рассматривать как аналог резонансного гибрида, переход атома водорода в которых может происходить в результате эффекта «туннелирования».
4. В ряде случаев встречаются жаргонизмы или просто не удачные выражения, например: «...ВВС следует ожидать изменение кислотности терминального протона» (стр. 80, 2 абзац). В другом случае не очень понятно как «образование ВВС в Z-изомере так же прослеживается по протонам оксиметиленовой группы» (стр. 79). Что означает выражение «конформационная точка зрения» (стр. 81) или «для повышения мобильности молекулами предложено ввести в структуру молекул двойную связь, и тем самым придать молекулам большую конформационную свободу сопряжённой системы за счет изменения ее геометрии» (стр 81), за счет чего предлагаемое изменение позволит повысить *мобильность*? Словосочетание «однокле-

точные организмы» представляется более предпочтительным по отношению к бактериям, чем «подопытные организмы» (стр. 66).

5. В некоторых случаях подписи под рисунками спектров ЯМР малоинформативны: не указаны растворитель и рабочая частота прибора (например, Рис. 10).
6. Определенным украшением работы является обсуждение данных, полученных методом ЯМР совместно с результатами квантово-химического анализа. В этой связи было бы целесообразно указать, какими квантово-химическими методами пользовался диссертант, какая программа, базис в начале обсуждения. Упоминание об этом имеется только на 172 стр., а в экспериментальной части об этом не говориться вообще. Также в экспериментальной части не удалось обнаружить упоминания о приборе, с помощью которого были получены данные по элементному составу синтезированных соединений.
7. Требует уточнения, какие виды работ диссертант понимает под «полными доклиническими испытаниями». По мнению оппонента в работе идет речь о подтверждении *биоэффективности* синтезированных соединений.

В работе встречаются технические опечатки, присущие компьютерному набору. Вместе с тем необходимо отметить, что указанные недостатки и замечания ни в коей мере не снижают научной ценности представленной к защите диссертации и носят, в большинстве случаев, рекомендательный или дискуссионный характер.

Таким образом, диссертационная работа ФАЙЗИЛОВА Икрома Усмановича является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, в которых изложены новые научно обоснованные решения, совокупность которых может быть квалифицирована как новое крупное достижение в развитии современных и перспективных направлений в органической химии помимо синтетических аспектов – установлении механизмов реакции; поиск фармакологически активных соединений, корреляция «структура – биологическая активность». Последующее возможное внедрение

полученных результатов может способствовать внесению определенного вклада в развитие страны, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Официальный оппонент,

Доктор химических наук, доцент, профессор РАН, заведующий отделом медицинской химии и токсикологии, заведующий кафедрой химии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, 8(495)4340465, negrebetsky1@rsmu.ru



/Негребецкий В.В./

Дата «10» мая 2023 г.

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
10

