

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
д.х.н., проф. Злотского Семена Соломоновича
на диссертационную работу Файзилова Икрома Усмановича
«СИНТЕЗ, СТЕРЕОХИМИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ ГИДРОКСИ-И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ АЦЕТИЛЕНОВОГО И ЕНИНОВОГО РЯДА»,
представленную на соискание ученой степени доктора химических
наук, по специальности 1.4.3 - Органическая химия

Успехи в области органической химии связаны в значительной степени с широким использованием современных физико-химических методов, позволяющих получать уникальную информацию о строении синтезированных соединений и характере внутримолекулярных взаимодействий. В этом плане, диссертационная работа Файзилова И.У. в полной мере актуальна и характеризуется последовательным анализом разнообразных аспектов стереохимии синтезированных гидрокси- и гетеро- функциональных соединений ацетиленового и енинового ряда, в комплексе с проявляемой ими биологической активности.

Целью диссертационной работы является разработка новых способов синтеза ениновых триолов и их простых эфиров, серосодержащих ацетиленовых гликолей и триолов, их гетероатомных производных. Одновременно исследуется характер внутримолекулярных взаимодействий, включая участие ацетиленовой связи в стабилизации отдельных конформационных форм и стереохимии в целом. Целью работы также является определение биологической активности синтезированных соединений, и поиск возможных корреляций в ряду «Структура- активность».

В задачи работы входит создание регио- и стереоселективных методов трансформации ениновых триолов и их производных в полифункциональные моно- и полинепредельные линейные и циклические гетероатомные соединения.

Актуальность избранной темы. Актуальность диссертационной работы связана с постановкой и решением ряда принципиальных вопросов синтеза,

стереохимии и фармакологической активности в ряду соединений включающих электронно-избыточные структурные фрагменты. Данные соединения являются модельными для решения на их основе принципиальных вопросов, касающихся конфигурационной и конформационной стабильности молекул. Актуальным на современном этапе развития направленного стереоспецифичного органического синтеза является не только разработка оптимальных путей, а также поиск корреляционных соотношений в ряду «Структура-активность». Этому научному направлению в диссертации уделено особое внимание. В частности, на основе ениновых соединений образующих Z, Е-изомеры, удается оценить влияние структурных факторов на различную фармакологическую активность.

Данная диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ лаборатории органического синтеза ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина НАН Таджикистана» по теме: «Синтез соединений со смешанными функциями на основе ацетилена, изучения характера внутримолекулярного взаимодействия, комплексообразующих свойств и фармакологии с целью получения практических полезных веществ для нужд медицины и сельского хозяйства», гос. рег. № 81022963 и кафедры биоорганической и физколлоидной химии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино» по теме: «Синтез и исследование свойств алифатических и гетероциклических азот- и серосодержащих соединений и их функциональных производных», гос. рег. № 019100003611.

Диссертационная работа включает введение, литературный обзор и 4 главы обсуждения собственных результатов.

На основе обобщения литературных данных показано, что в ряде случаев реакционная способность и биологическая активность определяется внутримолекулярными взаимодействиями с участием донорно-акцепторных групп влияющих на конформационное состояние молекул. Методика проведения экспериментов, анализ спектральных параметров и данные квантово-химических расчетов представлены в соответствующих главах

обсуждения результатов.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, в полной мере обоснованы и достоверны. Они базируются на комплексном квалифицированном использовании современных физико-химических методов анализа (ЯМР, ИК-спектроскопия и др.) и квантово-химических расчетах. В ряде случаев структура синтезированных соединений независимо подтверждена встречным синтезом, все эксперименты характеризуются высокой воспроизводимостью.

Научная новизна. В диссертационной работе впервые представлен механизм реакции, приводящей к раскрытию эпоксидного цикла эпихлоргидрина при взаимодействии с ацетиленидом лития и образованию Z- и E-изомеров ениновых спиртов. Показана возможность образования внутримолекулярной водородной связи между π -электронным облаком ацетиленовой связи и протоном OH группы в Z-изомере енинового спирта и его производных. Разработаны способы синтеза первично-дигидретичных ениновых триолов, их простых моноэфиров и проведено разделение их на индивидуальные Z, E-изомеры. Путем катализитического гидрирования на платиновом и палладиевом катализаторах, получены предельные аналоги ениновых триолов и их простых моноэфиров. Окислением Z,E-изомеров ениновых триолов и их простых моноэфиров получены соответствующие Z,E-изомеры ениновых диоксиальдегидов и их простых моноэфиров и выявлено, что в E-изомере дигидроксиальдегидов копланарность сопряженной системы нарушена.

В результате проведенных исследований синтезировано и охарактеризовано более 100 не описанных ранее в литературе соединений.

Практическая значимость работы. Для изомеров ениновых триолов и их простых моноэфиров выявлена желчегонная активность, превышающая в 1,5-2 раза активность известного лекарственного препарата – дегидрохолевой кислоты. В этом ряду Z, E-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6,7-триолы и Z, E-6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-1,6,7-триолы прошли полные доклинические испытания и могут быть рекомендованы в качестве новых, перспективных

лекарственных средств. Производные алкилтиоацетиленовых гликолей и триолов проявляют антибактериальные свойства и представляют интерес для дальнейших фармакологических исследований. Синтезированные вещества могут быть использованы как промежуточные соединения в тонком органическом синтезе для получения биологически активных соединений и их природных синтетических аналогов. Полученные данные по тонкой структурной организации молекул вносят определенный вклад в решение вопроса о теоретической органической химии и могут быть использованы в учебных целях в ВУЗах стран СНГ.

Данные по зависимости свойств от структуры биологически активных соединений пополняют банк данных и могут быть использованы для построения корреляций в ряду «Структура-активность». Подробно и всесторонне исследован механизм перегруппировки 2-хлорметилоксирана (эпихлоргидрина) под действием ацетиленидов щелочных металлов. Успешно синтезирован ряд первичных триолов и их простых моноэфиров. Расчетными и экспериментальными методами определены наиболее вероятные конформации Z- и E-изомеров 2-пентен-4-ин-1-ола и 2-(пропинил-2-)оксирана. Найдено, что активированная двуокись марганца может быть эффективно использована для селективного получения дигидроксиальдегидов. Разработан новый способ получения ениновых триолов и их простых эфиров с изолированными кратными связями. Успешно осуществлено исчерпывающее гетерогенно-катализическое гидрирование кратных углеро-углеродных связей и впервые с количественными выходами получен ряд алкилтриолов. Алкилтиоацетиленовые соединения были использованы в синтезе полифункциональных диолов и триолов, представляющих значительный интерес для медицинской химии. Так же на базе гидроксикетонов синтезирован ряд гетероциклов, в частности аминооксетанимины и этокизамещенные аминонитрилы.

Большое внимание в диссертации уделено оценке фармакологической активности синтезированных соединений. Обнаружена высокая желчегонная активность изомеров ениновых триолов; соединения-лидеры прошли успешное

доклиническое изучение. Найдена зависимость антимикробной активности ениновых дигидроксиальдегидов и их простых эфиров от геометрического строения молекулы.

Диссертант эффективно использовал спектральные данные спектроскопии ЯМР и грамотно интерпретировал полученные данные квантово химических расчетов.

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

По диссертационной работе имеется ряд замечаний, носящих преимущественно технический характер:

1. В литературном обзоре следовало уделить больше внимания методам проведения и результатам квантово-химических расчетов непредельных соединений. В частности, эффектам, влияющим на нарушение компланарности сопряженных систем.

2. Автором не использованы в полном объеме результаты спектроскопии ЯМР ^{13}C . Возможности данного метода позволяет дополнить данные, касающиеся изменения магнитно анизотропных свойств ацетиленовой связи.

3. В выводах следовало отразить результаты изучения кинетики гидрирования полинепредельных соединений.

4. Для более полного отражения результатов диссертации полезно на ее основе опубликовать монографию, содержащую итоги, достижения и выводы проведенных исследований.

Выявленные недостатки и замечания не снижают научной ценности представленной к защите диссертации и носят рекомендательный характер.

В целом, диссертационная работа ФАЙЗИЛОВА Икрома Усмановича является научно-квалификационной работой, в которой представлено решение

ряда ценных в научном плане задач, совокупность которых может быть квалифицирована как значительное достижение в развитии теоретической и экспериментальной органической химии. Обоснована перспективность внедрения полученных данных в практику органического синтеза, 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.

Считаю, что представленная работа полностью отвечает современным требованиям и соискатель Файзилов Икром Усманович заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой «Общая, аналитическая и прикладная химия»

ФГБОУ ВО «Уфимский государственный

нефтяной технический университет», www.rusoil.net

доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия),

профессор,

Злотский Семен Соломонович

Почтовый адрес: 450064, Россия, Республика Башкортостан,

г.Уфа, ул. Космонавтов, д. 1

Тел: +7347 2420854, моб. +7-9191477811

E-mail: nocturne@mail.ru

 Злотский С.С.

12.05.2023

Подпись д.х.н., проф. Злотского С.С. заверяю:

Проректор по научной и инновационной работе

ФГБОУ ВО «УГНТУ», проф

 Ибрагимов Ильдус Гамирович

Тел.: +7347 2420830

