

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор
государственного
учреждения науки
института химии им. А. Е. Фаворского
СО РАН

Федерального
бюджетного
Иркутского
института химии им. А. Е. Фаворского
СО РАН

Д.Х.Н. Иванов А. В.

«11 мая 2023 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации о научно-практической ценности диссертации
Файзилова Икрома Усмановича "СИНТЕЗ, СТЕРЕОХИМИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ ГИДРОКСИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
АЦЕТИЛЕНОВОГО И ЕНИНОВОГО РЯДА", представляемой на соискание учёной
степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 –Органическая химия**

Актуальность избранной темы. Диссертационная работа Файзилова И.У. посвящена синтезу и изучению структурных и биологических свойств ацетиленовых ди- и триолов и их простых моноэфиров, в том числе функционализированных винильной, альдегидной и сульфидной группами. Ацетиленовые спирты и многие их производные используются в органическом синтезе и в химической промышленности как ингибиторы коррозии, болеутоляющие и седативные средства в медицине, биологически активные вещества в сельском хозяйстве и в других областях. Ацетиленовые соединения проявляют более выраженную физиологическую активность, меньшую токсичность и легче усваиваются организмом, чем их олефиновые или насыщенные аналоги. Между биологической активностью вещества и его структурой имеется, как известно, функциональная связь. Степень комплементарности взаимодействующих молекул, определяемая прежде всего спецификой пространственной организации молекул, играет исключительно важную роль во многих химических процессах, в частности биохимических. В свете вышесказанного, диссертационная работа Файзилова И. У., целью которой являлись разработка новых способов синтеза ранее неизвестных ениновых

триолов, серосодержащих ацетиленовых гликолов и триолов их гетерофункциональных производных, изучение химических свойств, стереохимии и конформационной особенности синтезированных соединений, а также выявления их фармакологической активности для создания на их основе новых лекарственных средств, является *актуальной, научно и практически значимой*.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Представлен наиболее вероятный механизм взаимодействия эпихлоргидрина (2-хлорметилоксира) с ацетиленидом лития, результатом которого является образование Z- и E-изомеров ениновых спиртов.

При изучении стереохимии синтезированных енинового спирта и его производных показана возможность образования внутримолекулярной водородной связи между π -электронным облаком ацетиленовой связи и протоном OH группы в Z-изомере.

Осуществлен синтез первично-дитретичных ениновых триолов и их эфиров с сопряжёнными и изолированными кратными связями, а также ди- и тритретичных алкилтиоацетиленовых триолов. Подобраны условия разделения полученных соединений на индивидуальные Z,E-изомеры.

Получены предельные аналоги ениновых триолов и их простых моноэфиров каталитическим гидрированием на платиновом и палладиевом катализаторах. Установлено, что Z,E-ениновые изомеры при этом имеют различную реакционную способность. Показано, что гидрирование соединений на платиновом и палладиевом катализаторах протекает с небольшим преобладанием по скорости на платиновом катализаторе.

Найдено, что конформационное различие Z,E-изомеров ениновых гидроксипроизводных связано с различием внутримолекулярных взаимодействий с участием π -электронов ацетиленовой связи.

Синтезированы Z,E-изомеры ениновых дигидроксиальдегидов и их простых моноэфиров окислением соответствующих Z,E-изомеров ениновых триолов и эфиров и выявлено, что в E-изомере дигидроксиалкинальдегидов компланарность сопряженной системы нарушена.

Значимость для науки и производства (практики) полученных автором диссертации результатов. Синтезированные соединения (более 100) могут быть использованы в тонком органическом синтезе для получения биологически активных соединений и их природных синтетических аналогов.

Результаты фармакологических испытаний показали, что синтезированные ениновые триолы обладают желчегонной активностью, превосходящей на 60-90%

активность известного лекарственного препарата – дегидрохолевая кислота. Продемонстрировано, что Е-изомеры ениновых триолов оказались активнее соответствующих Z-изомеров по желчегонному эффекту, а так же по широте фармакологического действия. В этом ряду, Z,E-6,7-диметил-2-нонен-4-ин-1,6,7-триол и Z,E-6,7-диметил-2-ундекен-4-ин-1,6,7-триол прошли полные доклинические испытания и могут быть рекомендованы в качестве новых перспективных лекарственных средств.

Найдено, что ениновые дигидроксиальдегиды и их простые моноэфиры обладают высокой антимикробной активностью, причем Е-изомеры проявляют большую активность в 2-3 раза, чем соответствующие Z-изомеры.

Показано седативное действие ениновых триолов с изолированными кратными связями и их моноэфиров. Для простых моноэфиров ениновых триолов с изолированными связями седативная активность проявляется в большей мере по сравнению с ениновыми триолами.

Производные алкилтиоацетиленовых гликолов и триолов проявляют антибактериальные свойства и представляют интерес для дальнейших фармакологических исследований.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации. Результаты работы могут быть использованы в организациях стран СНГ, работающих в области органического синтеза и выполняющих биоскрининг веществ, фармакологический скрининг, токсико-фармакологическую оценку биологически активных веществ.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений обеспечивается использованием научных методов исследования, соответствующих целям и задачам работы, и значительным объемом полученного материала. Выводы диссертационной работы Файзилова И.У. полностью соответствуют достигнутым результатам. Экспериментальная часть содержит свыше 40 подробных методик, касающихся синтеза полученных в работе соединений; их строение доказано методами ПМР- и ИК-спектроскопии, данными элементного анализа, квантовохимических расчётов, встречным синтезом и воспроизводимостью экспериментальных данных.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом. Диссертационная работа изложена на 280 страницах машинописного текста, содержит 38 рисунков, 36 таблиц и состоит из введения, 6 глав, посвящённых обзору литературных данных и обсуждению результатов, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы и приложения. Список цитируемой литературы содержит 312 наименования.

Во *Введении* приведены обоснование актуальности проведенного исследования, цель и задачи, положения, составляющие научную новизну и практическую значимость, а также положения, выносимые на защиту. Представлены сведения об апробации диссертации и опубликовании полученных результатов в реферируемых журналах.

В *главе 1* (литературный обзор) приводятся литературные данные по синтезу и превращениям гидроксипроизводных ацетиленового и енинового рядов, данные по изучению внутримолекулярных и конформационных особенностей ацетиленовых соединений, а также некоторые данные о биологической активности непредельных гидроксилсодержащих соединений.

Обсуждение результатов включает 4 раздела. В *главе 2* представлены результаты исследований механизма перегруппировки эпихлоргидрина при взаимодействии с ацетиленидами щелочных металлов, анализ конформационной стабильности в условиях переходного состояния 3-этинил-1,2-эпоксипропана, исследование внутримолекулярных взаимодействий с участием π -электронов ацетиленовой связи, сравнительный анализ конформационной устойчивости ениновых гидрокси производных, синтез Z,E-изомеров первично-дитретичных ениновых триолов и их эфиров с сопряжёнными кратными связями, гидрирование Z,E-изомеров полученных первично-дитретичных ениновых триолов и их простых моноэфиров с сопряжёнными кратными связями.

В *главе 3* приводятся сведения по синтезу и стереохимии ениновых дигидроксиальдегидов и их эфиров с сопряженными и изолированными связями.

Глава 4 описывает взаимодействие кетонов и гидроксикетонов с алкилтиоацетиленовыми спиртами.

В *главе 5* приводятся обобщенные данные по фармакологической активности синтезированных производных ацетиленового и енинового ряда.

В *главе 6* (экспериментальная часть) приведена характеристика исходных материалов, методов исследования, методики проведения синтеза и физико-химические характеристики новых гидрокси- и гетерофункциональных соединений ацетиленового и енинового ряда. Спектральные и аналитические характеристики синтезированных соединений представлены в таблицах по ходу обсуждения результатов.

В конце диссертации автором сформулированы *Выводы*, отражающие основные наиболее значимые результаты диссертации и их научную новизну.

Приложение включают акты биологических испытаний некоторых гидрокси- и гетерофункциональных соединений ацетиленового и енинового ряда.

Диссертационная работа Файзилова И.У. представляет собой завершенное, логически выстроенное научное исследование

Замечания по работе.

1. Простые моноэфиры первично-дитретичных ениновых триолов получены с выходом 39-55% (стр. 92), ениновые дитретичные дигидроксиальдегиды – с выходом 53-75% (стр. 126), простые моноэфиры тритретичных ениновых триолов с изолированными кратными связями – с выходом 35-55% (стр. 155). При этом указывается, что «в процессе реакции осмоления или других побочных процессов не наблюдается». Как тогда вы объясняете невысокие выходы этих соединений?

2. Стр. 166: «При осуществлении формы II возможно взаимодействие атома водорода β -гидроксильной группы с π -электронами тройной связи». Рассматривали ли Вы возможность такого взаимодействия в остальных структурах синтезированных ацетиленовых ди- и триолов?

3. При описании фармакологических исследований алкилтиоацетиленовых гликолов, триолов и их простых моноэфиров просто указывается, что они обладают антибактериальной активностью. Однако никаких экспериментальных данных и значений не приводится.

4. При изучении антибактериальной активности хотелось бы увидеть сравнение с каким-нибудь известным соединением, обладающим антибактериальными свойствами.

5. Вывод 7 является констатацией проведенных исследований, не претендующей на анализ и обобщение.

6. В литературном обзоре в схемах на странице 15 и 19 в структурах продуктов «ошибки», указан «лишний» углерод.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации. Автореферат диссертации соответствует основным положениям диссертации, её содержанию, выдержан по форме и объёму.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати. Основные результаты отражены в 36 научных работах, в том числе 12 статьях рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в 2-х авторских свидетельствах, в 22 работах, вошедших в материалы международных и республиканских конференций. Основные положения и выводы, сформулированные в диссертации, содержатся в вышедших публикациях; на момент выхода из печати все представленные результаты являлись новыми.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней. Работа Файзилова И.У. является самостоятельным законченным исследованием по актуальной теме, результаты которой вносят вклад в химию ацетилена. Рассматриваемые в диссертации задачи охватывают

вопросы, включенные в паспорт специальности. Результаты выполненного эксперимента и их интерпретация автором полностью согласуются с представлениями современной теоретической органической химии. Достоверность выводов по диссертационной работе не вызывает сомнений, так как они основаны на использовании и анализе данных современных физико-химических методов исследования и соответствуют классическим и новейшим представлениям, сложившимся в настоящее время химии ацетилена. Автореферат диссертации отражает содержание диссертации. Опубликованные автором работы в достаточной степени отражают основное содержание диссертационной работы.

Таким образом, диссертация Файзилова И.У. является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении 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.

Отзыв на диссертационную работу Файзилова И.У. «Синтез, стереохимия и биологическая активность гидрокси- и гетерофункциональных соединений ацетиленового и енинового ряда» обсужден на научном семинаре лабораторий галогенорганических соединений и медицинской и фармацевтической химии (Протокол № 8 от 2.05.2023 г.).

Руководитель семинара
Д.х.н., доцент

Д. х. н., в. н. с.
лаборатории фармацевтической и
медицинской химии
ФГБУН Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН

664033, Россия, Иркутская область,
г. Иркутск, ул. Фаворского, 1
Тел. 8(395)2425585
E-mail: shemyakina@irioch.irk.ru

Розенцвейг И.Б.


Шемякина

