

ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН
ИНСТИТУТИ ИЛМИЮ
ТАҲҚИҚОТИИ ДОНИШГОҶИ
МИЛЛИИ ТОҶИКИСТОН



РЕСПУБЛИКА ТАДЖИКИСТАН
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ТАДЖИКСКОГО
НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА

734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ 17

Тел./факс. (992-37) 227-88-95

Тел. (992-37) 223-19-24

e-mail: nii-tnu@mail.ru

734025, г. Душанбе, проспект Рудаки, 17

Тел./факс. (992-37) 227-88-95

Тел. (992-37) 223-19-24

e-mail: nii-tnu@mail.ru

от « 22 » 01 2024 г

№ 11

« УТВЕРЖДАЮ »

Директор научно-исследовательского

Института при ТНУ д.х.н. профессор

Раджабзода С.И.

« 22 » 01 2024 г.

О Т З Ы В

ведущей организации на диссертационную работу Мавлонова Боронкула Гулмуродовича на тему: «Синтез и модификация 1,3-тиазолидинов и 1,3,4-тиадиазинов на основе производных ацетилена», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 -органическая химия.

Диссертационная работа Мавлонова Боронкула Гулмуродовича выполнена в лаборатории органического синтеза Института химии им. В.И. Никитина НАНТ.

Диссертационная работа является научно-квалификационной работой, в которой систематически изучена реакционная способность ацетиленовых спиртов и их производных с азот- и серосодержащими нуклеофильными (аммиак, тиосемикарбазид, тиокарбогидразид, гидразиновая соль дитиокарбаминовой кислоты, нитрильная группа и т.д.) и электрофильными (сероуглерод, ангидриды карбоновых кислот и их хлорэфиры, хлорангидрид сульфокислоты и т.д.) реагентами, которые являются важными базовыми материалами для построения и модификации гетероциклов тиазолидинового и тиадиазинового рядов.

По теме диссертационной работы опубликованы 17 работ: 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 3 из которых входят в базы цитирования Web of Science и Scopus, 4 статьи в журналах, входящих в список РИНЦ, 10 тезисе в доклада обупубликованы в сборниках трудов конференций различного уровня.

Объем и структура работы. Диссертационная работа Мавлонова Б.Г. построена по классической схеме, включает 136 страниц компьютерного набора, состоит из введения и 4 глав, посвящённых обобщению литературы, результатам исследований самого автора и их обсуждению, экспериментальной части и выводов. Иллюстрирована 12 рисунками и 7 таблицами. Использованный список литературы составляет 186 наименований.

Работа охватывает широкий круг вопросов, связанных с методами синтеза, установления структуры и динамических процессов и биологической активностью.

Во введении кратко обозначены: актуальность, цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе представлен анализ и обобщение научных публикаций, касающихся основных подходов к синтезу и практическому применению тиазолидиновых и тиадиазиновых гетероциклов, а также их биологической активности.

Во второй и третьей главе показаны результаты исследований по разработке методов синтеза соединений тиазолидинового и тиадиазинового рядов с использованием ацетиленовых спиртов и их продуктов гидратации, а также галоид и аминопроизводных с электрофильными и бинуклеофильными реагентами.

Приведены данные квантово-химических расчётов по минимуму энергии отдельных соединений. Представлены схемы синтеза 1,3-тиазолидинов, 1,3,4-тиадиазинов, содержащих в положении 2 и 5 amino-, тиольную- и гидразинил группы. Строения полученных соединений подтверждены данными ИК- и ЯМР-спектроскопии и встречным синтезом.

В четвёртой главе представлены основные методики синтеза новых гетероциклических соединений, их спектральные и физико-химические характеристики, а также характеристики оборудования, использованных для синтеза и идентификации полученных соединений.

Ацетилен является базовым реагентом для получения на его основе различных классов органических соединений. Химические превращения с участием молекулы ацетилена, в частности реакции присоединения к тройной связи являются фундаментально атом-экономными, которые

протекают в мягких условиях с выделением тепла, т.е. энергосберегающими. Присоединение ацетилена к карбонильным соединениям по реакции Фаворского является широко известным методом получения ацетиленовых спиртов. В процессе исследований по получению функционально замещенных производных ацетилена, путём введения в молекулу последнего боковых фармакофорных и реакционноспособных групп определились основные направления, связанные с реакцией Фаворского. Наличие ряда недостатков, ограничивающих ее широкое применение вызывает необходимость проведения исследований по развитию инновационных подходов с использованием коммерчески доступных реагентов, направленных на повышение выхода конечных продуктов и безопасности условий проведения реакции. В связи с этим для повышения выхода ацетиленового спирта необходимо использовать перспективные методы, которые являются взрывобезопасными в лабораторных и промышленных условиях.

Известно, что функционализированные производные ацетиленового спирта обладают широким спектром реакционной способности, благодаря реакционным центрам, локализованным в атомах углерода и функциональных группах, причем эти группы могут сыграть роль уходящей группы, открывая путь к циклообразующим фрагментам.

В этом плане является актуальным трансформация функционализированных ацетиленовых спиртов в N- и S-содержащие гетероциклы, за счёт пары электронов нуклеофильного реагента и кратных связей ацетиленовых производных.

Привлекательность этих соединений связана с характерной для них антикоагулянтной активностью по отношению к крови человека. Учитывая тот факт, что образование тромбов в крови при заболевании «Ковид-19» является причиной летального исхода данной болезни, в связи с этим синтез и исследование структурных аналогов тиадиазинов является актуальной задачей. Частичное решение, которой представлено в данной диссертационной работе.

Поиск и разработка эффективных методов синтеза природных аналогов гетероциклических соединений, на основе ацетиленовых спиртов и их продуктов гидратации, а также структурная модификация и применение полученных субстратов, является не маловажной актуальной задачей органического синтеза.

На основе ацетиленовых спиртов и их продуктов гидратации, аминов получен ряд азот и серосодержащих гетероциклов, однако в литературе мало известные производные ацетиленовых спиртов: α -гидроксикетоны и их

галоидзамещенные, аминонитрилы, а также продукты их циклизации остаются малоизученными, что создает необходимость расширить синтетические возможности соединений ацетиленового ряда в поиске синтеза труднодоступных гетероциклов.

Синтетический потенциал химии N- и S-содержащих гетероциклических соединений в условиях таутомерных равновесий определяется сочетанием в них N-H, S-H конкурирующих нуклеофильных центров и C=S, C=N связей, наряду с C-OH, C-Hal электрофильными центрами. Такая комбинация делает возможным протекание реакции через внутримолекулярные взаимодействия с последующей циклизацией, путём непосредственного взаимодействия между электрофилами и нуклеофилами.

Развитие концепции такого направления делает возможным решения ряда важных современных вопросов и проблем фундаментального характера, в том числе позволяет определить альтернативные варианты циклизации полифункциональных соединений в пользу пяти- или шестичленных гетероциклов в условиях конкурирующих реакций.

Диссертационная работа выполнена в ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана» в рамках НИР: по теме «Синтез соединений со смешанными функциями на основе ацетилена, изучение их внутримолекулярного взаимодействия, комплексообразующих свойств и фармакологии с целью получения практически полезных веществ для нужд медицины и сельского хозяйства» Гос. Рег. №81022963.

Целью работы являлось систематическое изучение потенциала ацетиленовых спиртов и их производных, как мультиреакционноспособных и атом-экономных объектов исследования в синтезе замещенных 1,3-тиазолидиновых и 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов в реакциях с электрофилами и S, N нуклеофилами, выявление факторов влияющих на протекание реакции, а также получение дополнительных данных о механизме исследуемых реакций. Выяснение возможностей синтетического использования этих реакций для получения сложных гетероциклических молекул тиазолидинового и тиадиазинового ряда, подход к которым иными путями представляется весьма проблематичным.

Изучение реакционной способности ацетиленовых спиртов и их функциональнозамещенных производных с помощью современных физико-химических методов. Разработка энергосберегающих и атом-экономных, а также хемоселективных способов синтеза гетероциклов тиазолидинового и тиадиазинового рядов. Получение новых труднодоступных функциональнозамещенных гетероциклов с фармакофорными группами,

представляющие собой потенциальные объекты для биологического исследования.

Для выполнения поставленной цели решены следующие задачи:

-разработаны оригинальные и рациональные способы и условия синтеза тиазолидиновых и тиadiaзиновых гетероциклов и их производных на основе ацетиленовых спиртов и их модифицированных производных в реакциях с электрофилами и S,N-нуклеофилами. Исследованы их структурные особенности с помощью методов ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК -спектроскопии, при этом установлены направленности внутримолекулярных присоединений, замещений и циклоконденсации.

-на основе ацетиленовых спиртов и их продуктов гидратации произведена активация метильной группы ацетильного фрагмента атомом брома, а также этерификацией, карбамоилированием и ацилированием С(3) гидроксильной группы разработаны эффективные способы функционализации ацетиленовых спиртов. Далее посредством S, N моно- и бинуклеофилами ацетиленовые спирты и их указанные производные трансформированы в труднодоступные тиазолидиновые и тиadiaзиновые гетероциклы.

-установлена направленность внутримолекулярных процессов при наличии нескольких конкурирующих реакционных центров в исследуемых объектах, в пользу образования пяти- или шестичленного гетероцикла.

- выявлено, что гидролиз карбаматов ацетиленовых спиртов в условиях реакции Кучерова не затрагивает ацетиленовую связь, а направлен на карбаминую группу образованием диоксаланов с экзоциклической метиленовой группой.

Научная новизна работы.

В настоящей работе впервые изучена реакция электрофильного и нуклеофильного замещения в ряду ацетиленовых спиртов и их производных в пользу построения тиазолидиновых и тиadiaзиновых гетероциклов, которое позволяют широкому классу их функционализации, что пополняет базу данных исследуемых гетероциклов.

Систематически и детально определены направленность электрофильных реакций ацетиленовых спиртов и их производных с S, N-нуклеофилами, а также механизм внутримолекулярных процессов, установлены особенность и хемоселективность её протекания, при этом определены границы использования этих реакций в органическом синтезе, а именно в синтезе труднодоступных пятичленных тиазолидиновых и шестичленных тиadiaзиновых гетероциклов и их конденсированных аналогов.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в разработке новых условий гетероциклизации ацетиленовых спиртов и их производных, позволяющих синтезировать полифункциональные гетероциклические соединения тиазолидин- и тиадиазинового ряда из субстратов, содержащих различные функциональные заместители. При этом установлена направленность протекания альтернативных вариантов внутримолекулярных циклизаций, позволяющих осуществить направленный синтез в пользу пятичленного тиазолидинового, либо шестичленного тиадиазинового цикла в условиях конкуренции нескольких гетероциклизаций;

Разработан и предложен оригинальный трёхкомпонентный способ функционализации производных ацетиленовых спиртов -важных промежуточных тиазолидинового и тиадиазинового ряда с целью установления их биологической активности.

Полученные результаты данного исследования вносят весомый практический вклад, для теоретической органической химии, которые расширяют наши представления о характере взаимодействия и направленности реакций ацетиленовых соединений с S, N-нуклеофилами.

Основные положения, вносимые на защиту.

1. Гетероциклизация ацетиленовых спиртов и их производных с наличием нескольких реакционных центров в зависимости от реакционной среды в реакциях с S, N-нуклеофилами в образовании функционализированных пятичленных тиазолидиновых и шестичленных тиадиазиновых гетероциклов.

2. Многостадийная функционализация производных ацетиленовых спиртов в среде щелочного раствора с целью получения имино- и аминотиазолидиновых гетероциклов, а также продуктов их конденсации.

Степень достоверности и апробация работы. Полученные результаты удостоверены подтверждениями, воспроизводимостью и достаточной повторностью синтетических методов, а также методами ЯМР ^1H и ИК-спектроскопией и встречными синтезами.

Личный вклад автора. Диссертация представляет собой результаты исследований, выполненных автором, включающих разработки способов синтеза и экспериментов, описанных в диссертации соединений, обработке и анализе экспериментального материала, формулировании выводов работы, подготовке публикаций и апробации материалов работы.

Данные, полученные соискателем, являются новыми и завершёнными, выводы сформулированы аргументированно. Основные положения

диссертационной работы отражены в автореферате, а опубликованные труды, действительно, отражают основное содержание диссертации.

Мавлоновым Г.Б. сделан большой объём работы, результаты имеют как теоретическое, так и практическое значение. Данные, полученные автором, без сомнения, вносят определенный вклад в развитии органическую химию. Автореферат диссертации написан научным языком и хорошо читается. По работе имеются следующие замечания:

1. Следовало провести детальное исследование с применением ИК-спектроскопии для получения информации о химической связи полученных целевых продуктов.

2. Было бы целесообразно запатентовать результаты биологических исследований.

3. К сожалению, схемы и рисунки в автореферате очень мелкие, в некоторых местах, с трудом разбираемые, что затрудняет восприятие представленного материала.

Возникшие замечания не снижают теоретическую и практическую значимость выполненной работы, не затрагивают достоверность заключений и выводов диссертации.

Заключение

Диссертационная работа **Мавлонова Боронкула Гулмуродовича** на тему: «Синтез и модификация 1,3-тиазолидинов и 1,3,4-тиадиазинов на основе производных ацетиленов», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3–органическая химия, выполнена на высоком научном уровне, в рамках поставленных задач является законченной научно-квалификационной работой, а полученные результаты, без сомнения, достоверны. В целом, диссертационная работа Мавлонова Б.Г. является значимым научным достижением, существенным вкладом в органическую химию гетероциклических соединений, надёжной научной основой для разработки новых способов синтеза труднодоступных гетероциклических соединений на основе производных функционализированных производных ацетиленовых спиртов.

По своему содержанию и объёму, актуальности, теоретической и практической значимости работа Мавлонова Боронкула Гулмуродовича отвечает критериям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (ред. от 26.10.2023) предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а соискатель достоин присуждения

ему искомой учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3-органическая химия.

Диссертация, автореферат и отзыв обсуждены на заседании научно-исследовательского Института при ТНУ протокол №2 от 22.01.2024 г.

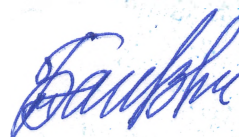
Отзыв составили:

Зам.директор научно-исследовательского
Института при ТНУ
к.х.н.



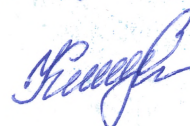
Аловиддинзода Р.А.

Д.б.н. и д.ф.н., академик Академии
образования республики Таджикистан,
профессор



Бобизода Г.М.

Ученый секретарь к.б.н.



Кимсанов А.Б.

Подписи Директора научно-исследовательского Института при ТНУ, д.х.н., профессора Рацабзода С.И. и д.б.н., д.ф.н., академика Академии образования республики Таджикистана Бобизода Г.М. и к.б.н. Кимсанов А.Б.

Заверяю:

Начальник управления по кадрам
и специальных работ научно-исследовательского
Института при ТНУ



Рахматуллоева З.Х.

Адрес: 734025, г.Душанбе, проспект Рудаки, 17
E-mail: nii-tnu@mail.ru Тел. (992-37) 223-19-24