

ОТЗЫВ

официального оппонента по диссертационной работе Файзилова Икрома Усмановича на тему: «Синтез, стереохимия и биологическая активность гидрокси- и гетерофункциональных соединений ацетиленового и енинового ряда» на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3.- «Органическая химия»

В органической химии в связи с развитием научного оборудования и техники эксперимента, включая программное обеспечение в области квантовохимических расчетов, отмечено бурное развитие исследований в области стереохимии и конформационной особенности молекул, характера внутримолекулярных взаимодействий с целью получения деталей зависимости в ряду “Структура активность”. В этом аспекте диссертационная работа Файзилова Икрома Усмановича на тему: «Синтез, стереохимия и биологическая активность гидрокси- и гетерофункциональных соединений ацетиленового и енинового ряда» вносит определенной мере вклад в теоретическую органическую химию, т.к. параллельно с синтезом ениновых соединений диссертантом проведен большой объем работ по стереохимии ацетиленовых соединений, выявлению их биологической активности и показана зависимость биологической активности от структурной особенности и характера внутримолекулярных взаимодействий в ряду синтезированных соединений.

Актуальность избранной темы.

Актуальность диссертационной работы связана с тем, что для дальнейшего развития химии ацетилена необходимы данные, касающиеся принципиальных вопросов синтеза, стереохимии и конформационной стабильности соединений, содержащих гетероатомы, ацетиленовые, этиленовые, эпоксидные электронноизбыточные структурные фрагменты, что в свою очередь позволит проводить направленный синтез биологически активных молекул.

В связи с этим основное внимание в диссертационной работе направлено на разработку оптимальных путей синтеза гидрокси-, оксо- и алкилтиопроизводных ацетиленовых и винилацетиленовых (ениновых) соединений в которых возможен различный тип внутримолекулярных взаимодействий по типу водородных связей, включающих классический тип взаимодействий между гидроксильными группами, а также и взаимодействие с участием π -электронов ацетиленовой связи. Особенностью ениновых соединений является также наличие Z, Е-изомеров, что позволяет оценить роль структурного фактора в различие их фармакологической активности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Основные выводы и результаты исследований основаны на экспериментальных данных. Соединения, которые впервые синтезированы автором охарактеризованы комплексом данных по современных физико-химических методов, включающих прежде всего детальные исследования с применением методов ИК- и ЯМР спектроскопии. Фармакологический скрининг показал высокую желчегонную активность ениновых триолов и их простых моноэфиров. В диссертационной работе сделан обоснованный вывод о влиянии внутримолекулярных взаимодействий с участием π -электронов ацетиленовой связи в Z-изомере. Имеются обоснованные данные по фармакологической активности ениновых дигидроксиальдегидов и нарушение копланарной системы в одном из изомеров этих соединений.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В ходе исследований решены вопросы, касающиеся выявление механизма внутримолекулярной перегруппировки, приводящей к образованию смеси Z, Е-изомеров в реакции взаимодействия 2-хлорметилоксирана с ацетиленидами щелочных металлов в среде жидкого аммиака. Отработаны условия синтеза и разделения на индивидуальные Z, Е-изомеров ениновых триолов и их простых моноэфиров с

сопряжёнными кратными связями. Синтезирован так же ряд перспективных в фармакологическом отношении ениновых дигидроксиальдегидов, ениновых триолов и их простых моноэфиров с изолированными кратными связями. Путем каталитического гидрирования Z, Е-изомеров ениновых триолов, их простых моноэфиров получены их предельные аналоги.

В целом проведена большая экспериментальная работа по синтезу и химическим превращениям ацетиленсодержащих соединений, которая наряду с фармакологическим скринингом синтезированных соединений вносят определенный вклад в построение зависимости в ряду «Структура–активность».

Путем каталитического гидрирования на платиновом и палладиевом катализаторах, получены предельные аналоги ениновых триолов и их простых моноэфиров. Установлено, что изомерные триолы с сопряженными ениновыми связями гидрируются за различный временной период.

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

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Показателями научной значимости являются разработки методов синтеза новых классов органических соединений, имеющие в своем составе сопряженные и изолированные ениновые связи. Введение в практику конформационного анализа использование магнитноанизотропных свойств ацетиленовой связи и ее участие в образовании внутримолекулярных водородных связях за счет π -электронов ацетиленовой связи. Представляют интерес для теоретической органической химии данные по зависимости в ряду «Структура-активность».

Определенный вклад в науку связан с выявлением желчегонной активности изомеров ениновых триолов и их простых моноэфиров. Для этих соединений выявлена желчегонная активность, превышающая в 1,5-2 раза активность известного лекарственного препарата – «Дегидрохолевая кислота».

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 зависимости в ряду «Структура-активность».

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Полученные данные имеют немаловажное значение в целенаправленном синтезе новых желчегонных препаратов, а также выяснения механизма физиологического действия их в практике медицины.

Диссертант качественно и успешно решил поставленные задачи. Все выводы, к которым приходит диссертант при обсуждении собственных исследований, убедительны и научно обоснованы.

1. Оценить содержание диссертации, ее завершенность.

Диссертационная работа отличается комплексным подходом, включающим последовательные стадии синтеза идентификации, получения функционально замещенных производных выявлению биологической активности синтезированных соединений. Большой раздел диссертационной работы посвящен исследованиям в области стереохимии и конформационного анализа, что позволяет заявить о завершённости диссертации как по отдельным разделам , так и в целом.

В связи с тем что тонкая структурная организация молекул через внутримолекулярные взаимодействия может оказывать влияние на направление реакции и биологическую активность соединений, автором методами ИК-, ПМР-спектроскопии и квантовохимических расчётов исследован характер внутримолекулярных водородных связей в ениновых триолах и показано, что конформация их определяется геометрией этиленовой связи и стабилизацией внутримолекулярных водородных связей.

зей типа OH···OH в Е-изомерах и типа OH···OH и OH···π-электроны тройной связи в Z-изомерах.

Путем окисления ениновых триолов получены геометрические изомеры дитретичных ениновых дигидроксиальдегидов и их простых моноэфиров. Установлено что наиболее удачным для данного случая окисляющим реагентом является активированная двуокись марганца (MnO_2) в инертной среде. По данным ИК-, ПМР-спектров и квантовохимических расчётов синтезированных соединений установлена структурная организация изомерных ениновых дигидроксиальдегидов и их производных. Показано, что компланарность системы Е-изомера енинового дигидроксиальдегида нарушена и для них реализуются гош-конформация.

Полученные ениновые дигидроксиальдегиды и их простые моноэфиры проявляют высокую antimикробную активность. Бактерицидная активность Е-изомеров в 2-3 раза превышает этот показатель соответствующий Z-изомерам.

Для выяснения степени влияния сопряжения кратных связей на конформационную стабильность и биологические свойства автором разработан способ синтеза ениновых триолов с изолированными кратными связями и их простых моноэфиров. Показано что ениновые триолы с изолированными кратными связями и их простые моноэфиры проявляют выраженные седативные свойства.

Проведено катализическое гидрирование синтезированных ениновых триолов и их простых моноэфиров на платиновом и палладиевом катализаторах. Установлено, что в данных условиях они гидрируются до предельных аналогов, а Z,E-ениновые изомеры имеют при этом различную реакционную способность. Автором разработаны способы получения серосодержащих ацетиленовых гликолей, триолов и их простых моноэфиров.

2. Отметить достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, высказать мнение о научной работе соискателя в целом.

Диссертационная работа Файзилова И.У. на тему: «Синтез, стереохимия и биологическая активность гидрокси- и гетерофункциональных соединений ацетиленового и енинового ряда» выполнена на высоком научном уровне.

Основные положения диссертации опубликованы в 36 научных работах, в том числе 12 статьях рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в 2 авторских свидетельствах на изобретения, в 22 материалах международных и республиканских научных конференций.

Полученные данные по методикам синтеза ениновых гидроксипроизводных, продуктов их химических превращений могут быть рекомендованы для практического использования в научных учреждениях и Вузах нашей страны и странах СНГ.

Наряду с вышесказанным в работе имеется ряд недостатков:

1. Экспериментальная работа. В работе не применен метод масс-спектрометрия, позволяющий наряду с ИК- и ПМР спектроскопией делать выводы о структуре молекул.
2. В дополнении к первому замечанию целесообразно было бы использовать возможности спектроскопии ЯМР ^{13}C . Интересно было бы в этом плане провести корреляцию между зарядом на углеродных атомах, полученных путем квантово-химических расчётов с химическими сдвигами ЯМР ^{13}C углеродных атомов.
3. В случае предельных триолов и их производных представлен график поглощения водорода в зависимости от времени. Основная информация по кинетике отсутствует т.к. математическая обработка по кинетике образования новых продуктов не проводилась. Необходимую информацию можно было получить по сигналам соответствующих групп в спектрах ^1H ЯМР.
4. Что касается непосредственно оформления. В диссертации имеются неудачные выражения и стилистические ошибки, литературный обзор написан в большом объёме (56 стр.). Ранее полученные авторские свидетельства, на которые ссылается автор требуют переработки для получения патентов нового типа.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней.

Диссертационная работа Файзилова Икрома Усмановича, представленная на соискание ученой степени доктора химических наук, соответствует требованиям пп. 2-4 Положения о порядке присуждения ученых степеней (утв. Постановлением Правительства России от 24.09.2013 г., №842 (обн. 28. 08. 2017 г).

Указанные недостатки не влияют на достоинство диссертационной работы. Представленная работа удовлетворяет требования, предъявляемых к докторским диссертациям и её автор, несомненно, заслуживает присуждение ему учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Член-корреспондент РАН, доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), заведующий лабораторией исследования гомолитических реакций № 13 ФГБУН Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН. 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47. Тел.: +7 (499) 137-29-44, факс: +7 (499) 135-53-28, e-mail: terentev@ioc.ac.ru

Терентьев Александр Олегович

06.04.2023

Подпись чл.-корр. РАН Терентьева А.О., заверяю.
Зам. директора ИОХ РАН, д.х.н., чл.-корр. РАН

Дильман А.Д. Дильман

