

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Сафарова Сайфидина Шахобидиновича

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ НЕКОТОРЫХ АЗОТ- И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ И ИХ ИНГИБИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА В ОТНОШЕНИИ h-TNAP И MAO

представленную на соискание ученой степени

доктора химических наук

по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Представленная диссертация посвящена разработке новых гетероциклических систем, включающие кольца тиадиазола, пиримидина, имидазола, бензотиазола и индола, а также, их докинг и экспериментальный биоскрининг с целью поиска новых биологически активных веществ в ряду их производных.

Хотя в литературе описаны методы синтеза подобного рода систем, сравнительно мало внимания уделялось их модификации, в частности применению методов кросс-сочетания – Сузуки-Мияуры, Бухвальда-Хартвига и Соногоширы для получения amino-, арильных и алкинильных производных. Полученные вещества было интересно исследовать на предмет их биологической активности как теоретически, так и экспериментально. Указанные аргументы определили цель работы и, таким образом, сделали весьма современной и **актуальной** поставленную задачу.

Диссертационная работа достаточно объемна (321 стр.), построена традиционно и состоит из введения, обсуждения полученных результатов, эксперимента, выводов, списка литературы (насчитывающего 208 наименований) и приложений.

Литературный обзор написан неплохим языком в достаточно логичной форме для целей, поставленных в работе. В нем проанализированы основные подходы к синтезу гетероциклических систем, обсуждаемых в работе, а также синтез их производных каталитическими методами (включая применение реакции кросс-сочетания для бром-производных имидазо-тиадиазола. Кроме того, приведены сведения о катализируемых палладием реакциях кросс-сочетания Сузуки-Мияуры, Бухвальд-Хартвига, Соногоширы,

использованные диссертантом. Также дано описание общих понятий о пирофосфатазах, оксидазах и пр., а также о цитотоксической и проапоптотической активности. Список отечественных и зарубежных публикаций достаточно современен (включая статьи последних 5 лет) и полон. Из обзора с необходимостью следует вывод о том, что разработка новых путей синтеза обсуждаемых в работе гетероциклов, изучение их кросс-сочетания и общий анализ биоактивности полученных веществ – актуальная проблема современной органической химии.

Новизна результатов **очевидна**. В работе синтезированы 173 ранее неизвестных производных моно-, би-, три- и тетрациклических гетероцикла. С использованием реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры, Бухвальд-Хартвига и Соногоширы получены неизвестные N- и S-гетероциклические соединения с амино / арил / алкильными группами. До начала исследований диссертанта эти реакции практически не были использованы в химии указанных гетероциклов. Впервые исследован ряд биологических свойств указанных систем.

Экспериментальная часть выполнена на самом высоком уровне. Используются современные методы спектроскопии. **Достоверность** результатов **не вызывает сомнений**. Все соединения выделялись препаративно, структура и чистота веществ убедительно доказаны при помощи ЯМР ^1H и ^{13}C спектров, спектров ИК, хромато-масс-спектров, данных элементного анализа. В описании эксперимента зачем-то указана марка РСА прибора, хотя никаких упоминаний о рентгеноструктурных данных в работе нет.

Практическая значимость диссертации **очевидна**. В работе осуществлены препаративно удобные синтезы и кросс-сочетания различных N- и S-гетероциклических соединений, в том числе осуществлено получение фармакологически активных веществ. Производные тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она оказались селективными ингибиторами h-NPPs, мощными, но неселективными ингибиторами обоих изозимов щелочной фосфатазы. Производные бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она показали многообещающий антипролиферативный потенциал против линии клеток HeLa. Ряд тиазоло[2,3-b]хиназолин-12-онов показал селективную ингибирующую активность против моноаминоксидазы А и В.

Результаты работы могут быть внедрены в практику академических учреждений и в учебные программы химических и биологических факультетов университетов и вузов

Москвы, Новосибирска, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга и др., а также на предприятиях страны.

Материал работы **полно отражен в автореферате** и опубликованных в статьях в рецензируемых журналах и тезисах докладов, количество которых вполне достаточно.

В качестве **замечаний** отметим следующие:

- (1) Вызывает вопрос структура соединения 18, поскольку известно, что тионы реагируют с электрофилами исключительно по атому серы. Выводы, сделанные на основе ЯМР спектров спорны, ответ может быть получен лишь с использованием данных РСА.
- (2) Замечена опечатка в структурах V и XIV (названы в тексте триадиазолами, однако нарисован в виде дигидро-структур).

(3) В ряде случаев выходы веществ обсуждаются, но не указаны в подписях к схемам. (Их правда можно найти в экспериментальной части, что однако, затрудняет чтение.) Это относится к веществам 33b-e на схеме 18, 35a-I схема 23, 36b-g схема 25.

(4) В списке собственных публикаций (статьи 11 и 14) дается ссылка «J.Het.Chem. 2005 и 2007», корректнее было бы J. Heterocycl. Chem.

(5) Нарисовано весьма редкое протонирование по мостиковому атому азота (4a → 19) наименее вероятное в ряду мостиковых гетероциклов. В молекуле 4a предостаточно других атомов азота, а не только кислорода.

Несмотря на указанные замечания диссертация грамотно написана и вносит существенный вклад в химию гетероциклических соединений.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Сафарова Сайфидина Шахобидиновича «СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ НЕКОТОРЫХ АЗОТ- И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ И ИХ ИНГИБИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА В ОТНОШЕНИИ h-TNAP И MAO» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой, на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение. Представленная работа полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, установленным в пункте 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным

постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор – Сафаров Сайфидин Шахобидинович – безусловно, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 — органическая химия.

Официальный оппонент Евгений Вениаминович Бабаев, доктор химических наук (специальность 1.4.3 (02.00.03) – органическая химия), профессор (специальность 1.4.3 (02.00.03) – органическая химия), ведущий научный сотрудник кафедры органической химии Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. E-mail: babaev@org.chem.msu.ru , тел. +7(985)997-9475.

119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1,

МГУ, химический факультет. Тел. +7(495)939-3020. www.chem.msu.ru



Е.В. Бабаев

Подпись Бабаева Е.В. удостоверяю

Декан Химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова,

Профессор, член-корр. РАН



Калмыков С.Н.

8 сентября 2022 г.