

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию *Сафарова Сайфидина Шахобидиновича* на тему: «Синтез производных некоторых азот- и серосодержащих гетероциклических систем и их ингибирующие свойства в отношении h-TNAP и MAO», представленную на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Научное исследование С.Ш. Сафарова посвящено химии гетероциклических соединений, которая уже многие десятки лет привлекает к себе пристальное внимание исследователей. При этом каждый из них как бы заново открывает эту область химии, выявляя ранее неизвестные её особенности. В настоящее время, благодаря успешному развитию различных методов получения гетероциклов, в том числе достаточно технологичных, соединения этого ряда всё больше претендуют на роль новых синтонов в тонком органическом синтезе.

Несмотря на большой объём ранее выполненных исследований по функционализации производных бензотиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-она, в том числе под действием нуклеофильных агентов, многие аспекты стереохимии этой реакции, возможности осуществления её с препаративными выходами в ряду бензотиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-она и, тем более, направленного превращения образующихся соединений оставались малоизученными.

Подверженность гетероциклических систем химическому размыканию и реакциям замещения обеспечивают образование новых соединений с одновременным введением функциональных заместителей. При этом для повышения селективности процесса необходимы чёткие знания закономерностей этих превращения в зависимости от числа и характера заместителей, природы электрофильной и нуклеофильной составляющих реагента и растворителя, условий проведения реакции. В связи с этим до сих пор сохраняется актуальность исследований в этой области.

Гетероциклические соединения преимущественно используются в качестве фармацевтических препаратов, дезинфицирующих средств, как ингибиторы коррозии и красители. Некоторые натуральные продукты, например, антибиотики, такие как пенициллин, цефалоспорин; алкалоиды, такие как морфин, резерпин и т.д. имеют гетероциклическую половину.

Что особенно актуально, диссертант кроме синтеза некоторых азот- и серосодержащих производных гетероциклических систем изучил возможности использования полученных продуктов реакций в медицинской



практике, их ингибирующие свойства, взаимоотношение структуры и биологической активности полученных гетероциклов.

Поставив своей задачей систематическое изучение реакций функционализации производных бензотиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-она и выяснение возможностей синтетического использования образующихся гетероциклов для получения сложных органических молекул, С.Ш. Сафаров успешно решил её и получил результаты, имеющие фундаментальное значение, как для теоретической, так и препаративной органической химии.

Диссертация построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и предложений.

Литературный обзор, несмотря на краткость изложения, достаточно четко и целенаправленно освещает основные достижения и пробелы в вопросе синтеза и биологических свойств 7- и 5-оксо-1,3,4-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, фенилимидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]-тиазолов, бензо[4,5]тиазоло[1,2-*a*]пиримидинов и бензотиазоло[3,2-*b*]хиназолинов. В конце литобзора дано обоснование необходимости проведения представленного исследования.

Список использованной литературы включает 208 источников, в котором представлены зарубежные и отечественные публикации.

Одним из важных результатов данной работы является определение направления реакции замещения и раскрытие гетероциклического кольца в зависимости от числа и свойств заместителей, расположенных в гетероциклическом ядре. Весьма удачными являются исследования реакций циклизации, нуклеофильного и злектрофильного замещения а также реакций кросс-сочетания, что позволяет получить широкий спектр ранее неизвестных производных гетероциклических соединений, таких как, например, синтез 5-метил-7-оксо-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидина, 7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидина, 2-метил-бензо[4,5][1,3]-тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, 3-фторо-2-метил-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, 2-алкинил- и 12Н-бензотиазоло[3,2-*b*]хиназолин-12-онов, 5-арилтиадиазолоимидазоиндола. Найдены и развиты оптимальные условия для вовлечения большинства названных гетероциклов в реакции нуклеофильного замещения и палладий кросс-сочетания Сузуки-Мияуры, Соногоширы, Бухвальд-Хартвига.

Следующий достаточно большой объём диссертации С.Ш. Сафарова является логическим продолжением исследования превращений полученных гетероциклов и связан с поиском перспективных направлений использования образующихся гетероциклических соединений, многие из которых были получены впервые. Весьма интересной для синтетической



органической химии представляется возможность функционализации легко доступных 8-хлор-2-метилбензотиазоло[3,2-а]пиримидин-4-онов. Эти реакции позволяют синтезировать разнообразные биологически активные производные бензотиазолопиримидин-4она. Так, например, при испытании на биологическую активность некоторые соединения этой серии показали многообещающий потенциал на линии клеток HeLa, с относительно меньшим ингибированием нормальных фибробластов.

Подробное изучение реакции первичных и вторичных аминов, а также ароматических и гетероциклических тиолов с 2-бromo-7-трифторметил-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазолпиримидином позволило автору разработать удобный метод получения аминированных гетероциклов, оказавшихся перспективными соединениями для их последующей трансформации и выхода к новым структурам.

В связи с этим, весьма интересной и, как оказалось далее, важной с синтетической точки зрения является реакция последовательного превращения 2-аминотиадиазола приводящая к образованию 5-арил-5H-[1,3,4]тиадиазоло[2,3:2,3]имидазо[4,5-b]индолов с применением палладий каталитической двойной реакции Бухвальд-Хартвинга.

Наконец, следует отметить еще два результата, в значительной степени имеющих самостоятельное значение, но связанных с ингибирующими и биологическими свойствами полученных соединений. Так, изучены ингибирующие свойства производных большинства названных гетероциклов против нуклеотид-пирофосфатаз / фосфодиэстераза (NPPs), щелочных фосфатаз (APs), моноаминовых оксидаз (MAO) (EC 1.4.3.4.), А и В. Автором найдены взаимосвязи структуры синтезированных соединений и их ингибирующих свойств, улучшен ингибирующий потенциал селективных ингибиторов h-NPPs 1 и 3, на 28 единиц, показано, что ряд производных серии 7-фторметил-5оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]индолов и 8-замещённых-2метил-бензо-[4,5][1,3]тиазоло-[3,2a]пиримидинов проявляют обнадёживающую активность для дальнейших исследований против щелочных фосфатаз (APs) и линии клеток HeLa с относительно меньшим ингибированием нормальных фибробластов (отборный индекс > 3). Далее проведёнными *in vitro* и *silico* тестами с предварительным докинггом найдено, что большая часть синтезированных производных серий 8-замещённых-3-фтор-2метил-бензо-[4,5][1,3]тиазоло-[3,2a]пиримидинов проявляет многообещающий ингибирующий потенциал против моноаминооксидаз А и В.

Из обобщения научных результатов диссертации С.Ш. Сафарова достаточно очевидна и практическая значимость работы. Прежде всего,



автором разработаны новые условия синтеза 2-бром-5-метил-5-оксо-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, который вступает в реакцию с различными аминами и тиолами, позволяющие расширить круг вовлекаемых в реакцию субстратов и довести выходы многих образующихся гетероциклов до препаративных. Последующее изучение химических превращений полученных гетероциклических соединений не только определило возможности их дальнейшей модификации, но и показало принципиальные и практически приемлемые направления синтеза новых или труднодоступных соединений, в том числе 5-арил-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[2,3:2,3]имидазо[4,5-в]индолов и производных этих классов соединений, которые представляют интерес в плане поиска среди них веществ с полезными свойствами.

Экспериментальная часть выполнена на высоком уровне, чувствуется критический подход автора к объяснению ожидаемых и наблюдаемых результатов. Значительное место в работе отведено выделению индивидуальных соединений и разделению изомеров. Для установления строения полученных соединений широко использованы физико-химические методы анализа и, прежде всего, спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Кроме того, состав и строение некоторых ключевых структур подтверждено данными масс-спектров, что снимает некоторые спорные моменты.

Диссертация написана чётко и профессионально, приведённые в ней рисунки и таблицы позволяют глубже и нагляднее ознакомиться с обсуждаемыми результатами. Выводы достаточно полно и правильно отражают основные достижения, полученные в ходе выполнения данного исследования.

По представленной работе можно сделать следующие замечания.

1. К сожалению, в работе отсутствует хотя бы попытка корреляции реакционной способности различно замещённых гетероциклов с некоторыми доступными параметрами гетероцикла, такими, например, как распределение зарядов, энергия напряжения. Выявление такой закономерности способствовало бы более чёткому представлению о возможных направлениях реакций.

2. При рассмотрении реакций, связанных с кросс-сочетаниями, следовало бы дать некоторые комментарии к проблеме возможной оптимизации условий реакций.

3. Имеются неудачные выражения, некоторые из которых, как можно выразиться, «режут слух». Например, «гетероциклы используются также в качестве *транспортных* средств в синтезе других органических соединений».



4. В списке литературы недостаточно представлены отечественные публикации и работы последних пяти лет. Хотя список литературы главным образом охватывает публикации последних 20 лет.

5. Аббревиатура ЯМР повторяется 2 раза в тексте, экспериментальной части и в названиях рисунков.

6. Выводы сформулированы слабо, из 8 пунктов 4 из них (4, 5, 6, 7) посвящены изучению. Следовало бы указать: показано, установлено, разработано и т.д. (надо показать результат изучения - исследования).

Кроме того, в диссертации имеются некоторые неточности и опечатки. Так, в тексте очень часто перечисляются названия соединений, хотя их можно перечислять по номерам, лучше было бы написание каждой главы, выводов, список литературы и приложения начинать с новой страницы. В приложении очень много не нужного материала.

Сделанные замечания не затрагивают основных защищаемых положений и не снижают высокой оценки данной работы, выполненной на высоком научном уровне и представляющей собой законченное исследование, в котором получены существенные научные результаты и определены перспективы синтетического использования большой гаммы впервые полученных соединений. Как по объёму, так и полученным результатам работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Автореферат диссертации и имеющиеся публикации в полной мере отражают основное содержание представленного материала. Результаты проведённого исследования могут быть использованы в научных работах на химических факультетах ТНУ и ТГПУ и в Институт химии НАН Таджикистана, многие из полученных соединений и их производные несомненно нуждаются в скрининговых испытаниях в качестве потенциальных биологически активных соединений. Результаты по синтезу некоторых азот- и серосодержащих гетероциклических систем заслуживают включения в учебные программы химических вузов.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Сафарова Сайфидина Шахобидиновича на тему: «Синтез производных некоторых азот- и серосодержащих гетероциклических систем и их ингибирующие свойства в отношении h-TNAP и MAO», представленная на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия, представляет собой научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, синтезированы 173 ранее



неизвестных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидина, разработана новая стратегия конструирования стандартного блока для синтеза 2-арилзамещенных тиадиазолпиримидинов с использованием реакции кросс-сочетания, изучена функционализация легко доступных 8-хлор-2-метилбензотиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-она и 8-хлоро-3-фторозамещенных-2-метилбензо[4,5]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-она с применением палладий-каталитических реакций кросс-сочетания Сузуки, Бухвальд-Хартвига, впервые синтезированы новые гетероциклические системы 5-арил-5*H*-[1,3,4]-тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-*b*]индолного ряда с применением палладий-каталитической двойной реакции Бухвальд-Хартвига, синтезированы новые и эффективные ингибиторы *h*-NPP1, *h*-NPP3, щелочных фосфатаз (*h*-TNAP и IAS), MAO A и MAO B, ингибиторы линии раковых клеток-HeLa, а также изучен их потенциал в качестве иммуномоделирующих средств для лечение рака, заболеваний сердечно-сосудистой и центральной нервной системы. Внедрение полученных результатов вносит значительный вклад в развитие теоретической и синтетической органической химии. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор Сафаров Сайфидин Шахобидинович заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 - Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

доктор химических наук (специальность 1.4.3 (02.00.03) –  
Органическая химия), профессор (специальность 1.4.3 (02.00.03) –  
Органическая химия), профессор кафедры органической и  
биологической химии ТГПУ им. С. Айни.

 Бандаев С. Г.

Адрес: 734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе,  
проспект Рудаки, 121. Таджикский государственный  
педагогический университет имени С. Айни  
Телефон: (+992) 907-74-74-09, s.bandaev@mail.ru

Подпись Бандаева С.Г. заверяю: Начальник управления  
кадров и спецчасти Таджикского государственного  
педагогического университета имени Садриддина Айни  
Тел: +992 (37) 224-13-83 E-mail: info@tgpu.tj

  
14.09.2022 год.

 А. Мустафозода