

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу
Ибрагимовой Айзаады Алмазбековны «Синтез и свойства N-
замещенных γ -пиперидонов», представленную на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – органическая химия**

Представленная для отзыва диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, трёх глав, заключения, списка использованных источников (110 ссылок) и приложения. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе статьи в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных периодических изданий для опубликования основных научных результатов диссертации (в редакции постановления президиума НАК ПКР от 30 марта 2023 года № 143) и в международные реферативные базы данных «Scopus» и «РИНЦ». Получен патент Кыргызской Республики № 2066 от 31 мая 2018 года «N-замещенные гамма-пиперидоны».

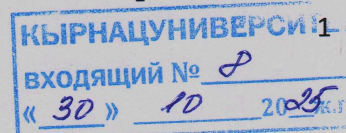
Работа выполнена на кафедре органической химии и образовательных технологий Кыргызского национального университета имени Ж. Баласагына.

Актуальность темы диссертационного исследования.

Актуальность темы диссертации, посвященной поиску и разработке препаративных методов синтеза полифункционализированных γ -пиперидонов, содержащих фармакофорные группы различной структуры, и исследованию их потенциальной биологической активности, не вызывает сомнений.

Достижения современной фармакологии и клинической медицины во многом определяются синтезом новых групп физиологически активных азотистых гетероциклических соединений. В литературе накоплен достаточно большой материал по химии и биологической активности γ -пиперидонов и их производных, которые обладают широким спектром биологической активности (противоопухолевая, анальгетическая, бактерицидная, противовирусная и т. д.) и нашли применение в медицине. В то же время вопрос синтеза новых гетероциклических структур на основе γ -пиперидонов с клинически значимым фармакологическим эффектом, лучшей биологической доступностью, усвояемостью и меньшими токсическими эффектами продолжает оставаться важной проблемой.

В связи с этим, разработка синтетических методологий, позволяющих синтезировать полифункциональные производные пиперидин-4-она



селективно, в мягких условиях, с препаративными выходами и использованием доступных реагентов, а также установление зависимости структура - биологические свойства является важной и актуальной задачей современной органической химии.

Здесь необходимо отметить, что объём мирового рынка 4-пиперидонов (преимущественно фармацевтического) составил 150 миллионов долларов США в 2024 году и, как ожидается, достигнет 250 миллионов долларов США к 2033 году («Рынок 4-пиперидонов. Обзор», www.marketresearchintellect.com/ru/product/global-4-piperidone-market/).

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры органической химии и образовательных технологий факультета химии и химической технологии Кыргызского национального университета имени Ж. Баласагына (2017–2025 гг.), гранта Министерства образования и науки Кыргызской Республики на выполнение научного проекта «Синтез и физико-химическая характеристика новых биологически активных веществ» (2017-2020 гг.) и внутривузовского гранта Кыргызского национального университета имени Ж. Баласагына по теме «Синтез и свойства производных гамма-пиперидонов на основе углеводов» (2024-2025 гг.).

Степень обоснованности научных положений, заключения и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научные положения, заключения и практические рекомендации обоснованы и базируются на анализе и обобщении отечественного и зарубежного опыта в области органической химии и химии гетероциклических соединений, на многочисленных и корректных экспериментах по синтезу гетероциклических соединений и применению компьютерного метода определения биологической активности химических соединений PASS при исследовании потенциальной биологической активности синтезированных N-замещенных γ -пиперидонов и их производных. Высокая степень обоснованности научных положений, заключений и практических рекомендаций обеспечивается установлением структуры полученных веществ с использованием современных физико-химических методов исследований (ЯМР- и ИК-спектроскопия) и корректным обсуждением полученных результатов с позиций современной органической химии.

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированные в диссертации, основана на многочисленных, достоверных, воспроизводимых и методологически правильно поставленных синтетических экспериментах и подтверждена физико-химическими методами исследований (ИК- и ЯМР-спектроскопия). Применение и профессиональное использование современных и традиционных методов получения, выделения и идентификации обеспечивают высокую степень достоверности полученных результатов и сделанных на их основе выводов, которые согласуются между собой и не противоречат литературным данным.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций базируется на детальном анализе автором выполненных ранее научно-исследовательских работ в области химии γ -пиперидонов, а также на применении общепринятых методов выделения и идентификации синтезированных гетероциклических соединений и трактовке полученных экспериментальных результатов с позиций современной органической химии.

Продемонстрированы новые синтетические возможности 2,6-диарил-3-алкилпиперидин-4-онов и их производных в синтезе биологически активных соединений широкого спектра действия. Впервые предложены методы получения пиперидин-4-онов, содержащих в 1-, 2-, 4- и 6-положениях пиперидинового цикла различные по своей природе фармакофорные группы (арильная, оксимная, гидразоновая, тиосемикарбазоновая и др.). На основе реакции переамидирования нитрозокарбамидов синтезированы углеводные производные пиперидин-4-онов. Впервые с помощью компьютерного метода PASS получен прогноз спектров биологической активности более 30 N-замещенных γ -пиперидонов, что позволит в дальнейшем целенаправленно проводить скрининг их фармакологической активности с целью установления соединений-лидеров.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что реализована идея о возможности построения полифункциональных гетероциклических молекул из 2,6-диарил-3-алкилпиперидин-4-онов и доступных химических реагентов применительно к проблематике диссертации с получением обладающих новизной результатов.

Практическая значимость диссертационной работы состоит в разработке препаративных методов получения полифункциональных пиперидин-4-онов.

Эти и другие многочисленные результаты являются новыми и их

достоверность не вызывает сомнений.

Основные научные положения и выводы диссертационной работы опубликованы в рецензируемых научных журналах и представлены в материалах научных конференций.

Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней».

Диссертация и автореферат полностью соответствуют требованиям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней».

Диссертация является индивидуальной научно-квалификационной работой, представленной в виде специально подготовленной рукописи, содержание которой отвечает квалификационному признаку - решению задач, имеющих существенное значение для органической химии.

Диссертация выполнена на актуальную тему, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвинутые для публичной защиты, и свидетельствует о личном вкладе автора в науку.

Представленный научный труд вносит весомый вклад в развитие теории и практики органической химии и представляет завершенное систематическое исследование, выполненное на хорошем теоретическом и экспериментальном уровне. Основные научные положения и выводы диссертации обоснованы и достоверны, отражены в научных публикациях и представлены в материалах научных конференций.

Полученные автором результаты научного исследования легли в основу патента Кыргызской Республики №2066 «N-Замещенные гамма-пиперидоны».

Автореферат диссертации отражает её содержание, основные положения, новизну и значимость полученных результатов.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность материала, полученных в результате проведенных экспериментальных и теоретических исследований.

Соискатель принимал участие в поиске, анализе и обобщении научной информации по методам получения N- и C-замещенных γ -пиперидонов и их производных, разрабатывал методы синтеза, проводил эксперименты, устанавливал строение с помощью физико-химических методов анализа и рассчитывал потенциальную биологическую активность гетероциклических соединений пиперидинового ряда. Участвовал в обсуждении и интерпретации полученных результатов, в подготовке статей и тезисов докладов к публикации.

Содержание диссертации, ее завершенность, достоверность публикаций автора.

Диссертация Айзады Алмазбековны Ибрагимовой построена традиционным образом. Она включает Введение, Обзор литературы (Глава I), Методология и методы исследования (Глава II), Результаты собственных исследований (Глава III), Заключение, Список использованных источников и Приложение.

Во **Введении** обоснована актуальность диссертации, сформулирована цель и задачи исследования, представлены основные положения, выносимые на защиту. Приведены научная новизна и практическая значимость результатов исследования.

В **Обзоре литературы** рассмотрены основные направления синтеза γ -пиперидонов, методы их функционализации, в том числе взаимодействием нуклеофилов с $C=O$ группой, входящей в структуру гетероцикла, или с использованием углеводов. Отмечается, что в стратегии синтеза новых углеводных производных с гликозиламидными связями наиболее интересным и многообещающим является следующее направление - введение в структуру углеводных молекул агликона с известной биологической активностью, как с целью получения соединений, обладающих значительно более низкой токсичностью, большей растворимостью в воде чем исходный агликон, так и приданию образующимся гликозиламидным субстратам с пиперидиновым циклом новых биологических свойств.

Автор отмечает, что создание новых высокоэффективных лекарственных средств на основе γ -пиперидонов с низкой токсичностью и в первую очередь препаративных методов их синтеза является важным направлением органической химии и фармакологии. Обзор дает полное представление о методах синтеза производных γ -пиперидонов, химических свойствах и областях применения.

Во второй главе **Методология и методы исследования** представлены материалы и методы исследования: тонкослойная хроматография, определение температуры плавления, элементного анализа, ИК- и ПМР-спектроскопия. Оценку компьютерного прогнозирования биологической активности проводили методом PASS (Prediction of activity Spectra for Substances: complex and Trainity), позволяющим прогнозировать более 4000 видов биологической активности.

Приведены методы и условия синтеза N- и C-замещенных γ -пиперидонов и их производных, в том числе гетероциклических соединений

пиперидинового ряда, полученных на основе моносахаридов (глюкозы, галактозы, ксилозы, рибозы и арабинозы) и дисахаридов (мальтозы и лактозы).

В ходе исследования использованы классические методы органического синтеза, выделения и очистки полученных продуктов. Синтезированные соединения выделены в индивидуальном состоянии перекристаллизацией или с помощью тонкослойной хроматографии и охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа. О чистоте синтезированных веществ говорят их температуры плавления и вид ИК-спектров. Представлены методики применения физико-химических методов, необходимых для решения задач, являющихся предметом исследования настоящей работы. К достоинствам работы можно отнести большой объем экспериментальных исследований.

В главе **Результаты собственных исследований** представлены пути решения поставленных задач. Соискатель приводит и обсуждает основные результаты синтеза новых гетероциклических соединений пиперидинового ряда, содержащих различные по природе заместители (метил, этил, изопропил, этинил, 3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил, 2'-метил-3'-оксобутил и др.), представляет условия проведенных реакций, способы выделения и доказательства структуры полученных соединений, перспективных в качестве биологически активных веществ. Автор не рассматривает вопросы по стереохимии γ -пиперидонов, так как известно, что 3-алкил-2,6-диарилпиперидин-4-оны имеют обычно конформацию нормального кресла с экваториальным расположением заместителей при атомах С-2, С-6 и С-3 гетероцикла (кандидатская диссертация Л.С. Хаперской; P. Parthiban, S. Balasubramanian, G. Aridoss, S. Kabilan Synthesis and NMR spectral studies of some 2,6-diarylpiiperidin-4-one O-benzyloximes // Spectrochimica Acta Part A. – 2008. -70. - pp. 11–24).

Изучение химических свойств синтезированных N-замещенных γ -пиперидонов показало, что как при взаимодействии кетогруппы с ацетиленами в условиях реакции Фаворского, так и при восстановлении её натрием в абсолютном этиловом спирте образуются смеси стереоизомерных пиперидин-4-олов. К достоинству работы можно отнести выделение в чистом виде и идентификацию каждого стереоизомера.

Автором показано, что конденсация N-нуклеофилов с карбонильной группой γ -пиперидонов, приводящая к образованию оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбазонов, тиосемикарбазонов и 2,4-динитрофенилгидразонов, является удобным методом введения в структуру пиперидинового цикла фармакофорных групп.

Следует отметить раздел по синтезу углеводных производных пиперидиновых кетонов путем реакции переамидирования нитрозокарбамидов с использованием моносахаридов (глюкозы, галактозы, ксилозы, рибозы, арабинозы) и дисахаридов (мальтозы и лактозы).

Проведен компьютерный прогноз биологических свойств полученных полифункциональных гетероциклов пиперидинового ряда и показано влияние их строения на спектр предполагаемой фармакологической активности. Установлено, что введение углеводного компонента в структуру гетероцикла приводит к повышению растворимости в воде и изменению спектра биологической активности.

Полученные автором результаты расширяют наши познания в области синтеза пиперидин-4-онов различного строения и их можно обоснованно рассматривать, как вполне конкретный вклад в синтетическую органическую химию.

Диссертационная работа представляет завершенное систематическое научное исследование, выполненное на хорошем теоретическом и экспериментальном уровне. Основные научные положения и выводы диссертации обоснованы и достоверны, отражены в научных публикациях. Автореферат и опубликованные в рецензируемых научных изданиях результаты исследования передают содержание и основные положения диссертационной работы.

В **Заключении** представлены основные выводы по результатам диссертационной работы.

По работе можно сделать следующие замечания:

В диссертации отсутствуют принципиальные ошибки и недостатки, снижающие ее научную ценность и практическую значимость полученных результатов. Отдельные замечания не существенны и не сказываются на положительной оценке работы:

1. В диссертации на стр. 11 ошибочно под ссылкой [11] приведена работа не на метод, открытый и развитый П. Петренко–Крищенко;
2. На страницах 14 и 15 диссертации имеются ошибки на схемах при написании структур продуктов реакции;
3. Согласно схеме 6 на стр. 12 автореферата взаимодействие N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксипропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с ацетиленом протекает селективно по кетогруппе пиперидинового цикла. В то же время при конденсации N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с гидроксиламином, гидразином, фенилгидразином и семикарбазидом реагируют обе кетогруппы (схема 7

автореферата). Как этот факт можно объяснить?;

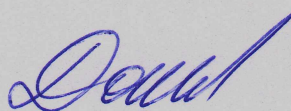
4. В таблице 3.3. – Величины химических сдвигов в спектрах ПМР N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она следовало бы конкретнее представить группы протонов, к которым относятся химические сдвиги.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность темы, достоверность и новизна полученных научных результатов позволяют заключить, что диссертация Ибрагимовой Айзаады Алмазбековны «Синтез и свойства N-замещенных γ -пиперидонов» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение в области химии азотсодержащих гетероциклических соединений. Диссертация отвечает требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней НАК ПКР (Указ Президента Кыргызской Республики от 18 января 2022 года № 12), а ее автор Ибрагимова Айзаада Алмазбековна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Официальный оппонент:

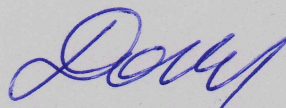
Докичев Владимир Анатольевич,



доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор, академик АН РБ, заведующий лабораторией биоорганической химии и катализа Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН).

E-mail: dokichev_vl@mail.ru; тел.: +7(961)358-10-77

Я, Докичев Владимир Анатольевич,



даю согласие на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета Д 02.24.692, и их дальнейшую обработку.

«28» октября 2025 г.

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН).

Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. Тел.: +7 (347) 272-85-22

Подпись д.х.н., профессора, академика АН РБ В.А. Докичева
заверяю:

Заместитель директора УФИХ УФИЦ РАН,
д.х.н.

«28» октября 2025 г.



Л.Х. Файзуллина