

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хаперской Лидии Степановны, к.х.н., доцента

Эксперта диссертационного совета Д.02.24.692

при Кыргызском национальном университете им. Ж. Баласагына,
Кыргызском государственном техническом университете им. И. Раззакова,
Ошском государственном университете

по диссертации Ибрагимовой Айзаады Алмазбековны

на тему «Синтез и свойства N- замещенных гамма - тирепидонов»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Рассмотрев представленную соискателем Ибрагимовой Айзаадой
Алмазбековной диссертацию, эксперт пришел к следующему заключению:

**1. Соответствие работы специальности, по которой дано право
диссертационному совету принимать диссертации к защите**

Представленная кандидатская диссертация соответствует профилю
диссертационного совета Д.02.24.692

В работе проводится исследование двух основных задач органической химии: а) направленному синтезу соединений с полезными свойствами или новыми структурами, б) установлению структуры и исследованию реакционной способности органических соединений; а именно, синтезу и изучению свойств N- замещенных гамма тирепидонов. С этой целью был синтезирован 2,6 – дифенил – 3 изопропилтиреридин – 4 – он и на его основе были получены производные: 1) по карбонильной группе (оксим, гидразон, фенилгидразон, семикарбазон, тиосемикарбазон); 2) по изменению алкильных радикалов (N - этил, N – бензил, N-(3'-м-нитро-фенил-3'-оксопентил, ди - (n-N,N- диметил-аминофенил), N- (2метил -3-оксобутил);3) углеводные производные по реакции гликозилирования 2,6 – дифенил – 3 изопропилтиреридин – 4 – она на основе моносахаридов (глюкозы, галактозы, ксилозы, рибозы, арабинозы и т.п.) и дисахаридов (мальтозы и лактозы). Проведен комплексный анализ результатов синтезированных производных 2,6– дифенил – 3 изопропилтиреридин – 4 – она и для некоторых производных определена потенциальная биологическая активность с использованием программы PASS; что в полной мере соответствует паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия по пунктам 1,2,3,7.

• В работе впервые проведены исследования по синтезу новых гетероциклических соединений N-замещенных 2,6-дифенил-3-изопропил-тиреридин-4-она, содержащих в тиреридиновом цикле различные заместители;

- Были изучены реакции нуклеофильного присоединения 2,6-дифенил-3-изопропилперидин-4-она по карбонильной группе с образованием оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбазонов.
- Исследована, реакция синтеза стереоизомерных ацетиленовых спиртов на основе N-замещенных γ -пиперидонов, установлена структура и их физико-химическая характеристика.
- Впервые осуществлен синтез некоторых гликозилированных N-замещенных γ -пиперидонов, обладающих потенциальной биологической активностью.

2. Целью диссертации является Разработка способов получения и изучение свойств модифицированных гетероциклических соединений на основе N-замещенных 2,6-дифенил-3-изопропилперидин-4-она.

Поставленная цель достигнута решением в диссертации следующих задач:

1. Синтез N-замещенных производных 2,6-дифенил-3-изопропилперидин-4-она, содержащих в пиперидиновом цикле различные заместители по атому азота: метил, этил, бензил, N-(3'-м-нитро-фенил-3'-оксопентил), ди- (n – N,N-диметиламинофенил), N-(2'-метил-3'-оксобутил), стереоизомерные фенилэтинилпиперидолы, а в гетероцикле: изопропильный и амиловый радикалы.
2. Синтез производных 2,6-дифенил-3-изопропилперидин-4-она путем модификации по нуклеофильному центру карбонильной группы с образованием оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбазонов и стереоизомерных ацетиленовых спиртов.
3. Изучение физико – химических свойств и строения синтезированных соединений
4. Исследование потенциальной биологической активности полученных N-замещенных 2,6-дифенил-3-изопропилперидин-4-она.

Оценить возможность достижения цели, согласно поставленным задачам, (этапы, средства и методы достижения). Как было сказано выше, в ходе проведения исследования, были выполнены следующие задачи:

- Изучение условий синтеза новых гетероциклических соединений N-замещенных 2,6-дифенил-3-изопропилперидин-4-она; изучение химических реакций по нуклеофильному центру N-замещенных γ -пиперидонов..
- Исследование образования стереоизомерных ацетиленовых спиртов на основе N-замещенных γ -пиперидонов, установление их строения и физико-химическая характеристика.
- Изучение реакции гликозилирования некоторых гетероциклических N-замещенных γ -пиперидонов на основе моносахаридов (глюкозы, галактозы, ксилозы, рибозы, арабинозы) и олигосахаридов (мальтозы и лактозы).
- Сопоставительная характеристика N-замещенных γ -пиперидонов и их гликозилированных аналогов, обладающих потенциальной биологической активностью.

Соответствие объекта исследования диссертации, цели и задачам диссертации: Разработаны методы синтеза и выделения 2,6-дифенил-3-изопропилперидин-4-она, содержащих при пиперидиновом цикле различные заместители. Осуществлен синтез стереоизомерных ацетиленовых спиртов на основе N- замещенных γ – пиперидонов, установлена структура и их физико-химическая характеристика. Гликозилированные производные исходного кетона могут проявлять биологическую активность – эти результаты удовлетворяют поставленной цели и задачам диссертации.

Соответствие методов исследования задачам диссертации (использование современной аппаратуры, наличие сертификатов у лабораторий и вивария, адекватной стат. обработки) – по каждой задаче:

- при решении первой задачи были исследованы условия синтеза новых гетероциклических соединений содержащих в пиперидиновом цикле различные заместители по атому азота; изучены условия образования стереоизомерных ацетиленовых спиртов на основе N- замещенных γ – пиперидонов, установлены строение и их физико-химическая характеристика;
- при решении второй задачи был исследован механизм реакции нуклеофильного замещения по карбонильной группе исходного кетона с образованием: оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбазонов, тиосемикарбазонов;
- при решении третьей задачи для определения строения и свойств синтезированных соединений записывались ИК спектры, в интервале частот от 400 до 4000 см^{-1} на спектрометре марки Фурье «Thermo Fisher» в таблетках с калий бромидом; ПМР спектры сняты на приборе «Bruker AM-300, SF=300,13MHz» с рабочей частотой 500 МГц при температуре 293⁰К, где в качестве внутреннего стандарта использовали ТМС; ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» (сорбент: силикагель) и на незакрепленном слое окиси алюминия.
- при решении четвертой задачи были изучены реакции гликозилирования 2,6-дифенил-3-изопропилперидин-4-она с образованием углеводных производных на основе моносахаров и олигосахаров; использование программы PASS для определения спектра биологической активности синтезированных образцов и их сопоставительная характеристика.

Исследования проводились в научных лабораториях кафедры органической химии и образовательных технологии, КНУ им.Ж.Баласагына.

Актуальность темы диссертации. Гетероциклические соединения пиперидинового ряда и его производные обладают широким спектром биологической активности и являются составной частью многих природных биологически активных соединений, что является причиной

интереса к их синтезу, установлению структуры и исследованию влияния пространственного строения на их биологическую активность. К настоящему времени синтезированы и изучены десятки тысяч соединений этого ряда, более трехсот из них применяют в медицинской практике в качестве лекарственных средств. И всё же, несмотря на всестороннее исследование соединений пиперидинового ряда, оксимированные производные пиперидиновых кетонов практически малоизучены. Патентные исследования показали, что оксимы алифатических, ароматических и гетероциклических кетонов проявляют антибактериальную, противовоспалительную, анальгетическую, противогрибковую, гербицидную и ростовую активность

В научной литературе имеется большое число обзоров, посвященных свойствам гетероциклических производных гамма пиперидонов, как представителей лекарственных веществ, имеющие в своем составе пиперидиновый цикл и применяемых в медицинской практике, в основном как анальгезирующие вещества. Поиск и синтез новых лекарственных средств продолжает оставаться очень актуальной задачей, вследствие того, что ни один из известных анальгетиков полностью не отвечает современным требованиям медицины, в основном из — за высокой токсичности, угнетения организма в целом и из — за наркотического действия этих препаратов. Незначительны сведения об эффектах избирательности действия производных гамма пиперидонов, как в отечественной, так и зарубежной литературе. Ограниченность и недостаточность указанной выше информации, обуславливает актуальность исследований синтеза и изучения свойств N- замещенных γ - пиперидонов.

Степень и полнота критического анализа научных литературных данных в обосновании необходимости решения каждой из поставленных задач в диссертации: цель и задачи исследования спланированы при анализе литературных источников, посвященных химии гетероциклических производных гамма - пиперидонов, как представителей лекарственных веществ, имеющие в своем составе пиперидиновый цикл и применяемых в медицинской практике.

На основании вышеизложенного можно заключить, что научное исследование, предпринятое соискателем, представляется очень актуальным и своевременным для органической химии и химии гетероциклических органических соединений.

3. Научные результаты. В работе представлены следующие новые научно — обоснованные теоретические результаты, совокупность которых имеет немаловажное значение для развития химической науки.

3.1. Имеется ли научная новизна полученных результатов в рамках современной науки, в чем она заключается: впервые проведены

исследования по синтезу новых гетероциклических соединений N-замещенных 2,6-дифенил-3-изопропил-перидин-4-она, содержащих в пиперидиновом цикле различные заместители; были изучены реакции нуклеофильного замещения 2,6-дифенил-3-изопропилперидин-4-она по карбонильной группе с образованием оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбазонов. Исследована, реакция синтеза стереоизомерных ацетиленовых спиртов на основе N-замещенных γ – пиперидонов, установлена структура и их физико-химическая характеристика. Впервые осуществлен синтез некоторых гликозилированных N-замещенных γ – пиперидонов, обладающих потенциальной биологической активностью.

3.2. Обоснование достоверности научных результатов: достоверность полученных результатов обеспечена применением современных физических и физико-химических методов исследования, хорошей воспроизводимостью экспериментальных данных в параллельных опытах, их обработкой и применением программы PASS для определения спектра биологической активности.

3.3. Теоретическое значение работы: Разработаны способы получения и изучены свойства модифицированных гетероциклических соединений на основе N-замещенных 2,6-дифенил-3-изопропилперидин-4-она.

Изучены реакции N - замещенных гамма пиперидонов по нуклеофильному центру карбонильной группы с образованием оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбазонов.

Показано увеличение спектра биологического действия в области модификации структуры углеводных остатков за счет гидролитически устойчивых N-гликозиламидных связей, а также за счет структуры радикалов при атоме азота.

3.4. Соответствие квалификационному признаку: новое решение задачи, имеющей существенное значение для органической химии – химии гетероциклических органических соединений.

4. Практическая значимость полученных результатов (для страны).

Научные результаты, полученные в кандидатской диссертации были реализованы: в научно обоснованном и защищенном патенте Кыргызской Республики Способ синтеза N-замещенных γ – пиперидонов. Разработаны методы синтеза и выделения 2,6-дифенил-3-изопропилперидин-4-она, содержащих при пиперидиновом цикле различные заместители. Осуществлен синтез стереоизомерных ацетиленовых спиртов на основе N-замещенных γ – пиперидонов, установлена структура и их физико-химическая характеристика. Гликозилированные производные исходного кетона могут проявлять биологическую активность.

5. Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной цели и задачам исследования.

6. Замечания. Для полноты анализа синтезированных производных 2,6-дифенил-3-изопропил-перидин-4-она, неплохо было бы применить один из экспериментальных методов физиологической активности. При этом, сделанное замечание не снижает хорошего впечатления о данной работе.

7. Предложения:

1. Ведущая организация – Ведущая организация – Институт химии и фитотехнологий НАН КР, лаборатория органической химии (г. Бишкек, Кыргызстан).

2. Оппоненты:

- Докичев Владимир Анатольевич – академик АН РБ, доктор химических наук, (02.00.03 - органическая химия), заведующий лабораторией биоорганической химии и катализа Уфимского института химии УФИЦ РАН (г. Уфа, Россия).

- Касымова Эльвира Джапашевна – кандидат химических наук (02.00.03 – органическая химия), доцент кафедры химии и биохимии медицинского факультета КРСУ им. Б. Н Ельцина (г. Бишкек, Кыргызстан)

8. Рекомендации: Результаты диссертационной работы Ибрагимовой Айзаады Алмазбековны «Синтез и свойства N - замещенных γ – пиперидонов», требуют расширенного использования.

9. Заключение: Основные положения и выводы диссертации Ибрагимовой Айзаады Алмазбековны «Синтез и свойства N - замещенных γ – пиперидонов» отражены в 13 статьях, опубликованных в рецензируемых журналах и сборниках в рекомендованных изданиях Национальной аттестационной комиссией Кыргызской Республики. Научно обоснован и защищен патентом Кыргызской Республики Способ синтеза N - замещенных γ – пиперидонов, Представленные публикации по общему количеству баллов (117) соответствуют требованиям НАК ПКР для кандидатских диссертаций. В целом, диссертация представляет собой завершенное, внутренне логичное научно – квалификационное исследование, самостоятельно выполненное соискателем. Работа соответствует требованиям НАК ПКР, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности - 02.00.03 органическая химия.

10. Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д.02.24.692 при Кыргызском национальном университете им. Ж. Баласагына, Кыргызском государственном техническом университете им. И. Раззакова, Ошском государственном университете принять диссертацию Ибрагимовой А.А. на тему: «Синтез и свойства N - замещенных γ - пиперидонов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности - 02.00.03 органическая химия.

Эксперт Хаперская Л.С.

Подпись Л.С. Дата 11.06.2025

Подпись Хаперской Л.С. заверяю ученый секретарь диссертационного совета Д.02.24.692

Ибрагимов А.А.
Формисв Субанкулов А.А. заверяю
Нар. ук кнз Маг. Ибрагимов А.А.

