ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Насибуллиной Екатерины Рамилевны

на тему: «Синтез и химические превращения 5-арил-2-арилимино-2*H*-фуран-3-онов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности «02.00.03 – органическая химия»

1. Актуальность избранной темы.

Несмотря на стремительное развитие современной органической химии, одной из актуальных задач остается поиск рациональных методов получения новых практически полезных соединений, полученных с определенной региоселективностью. Создание новых физиологически активных соединений и промежуточных синтонов для их получения, особенно гетероциклического ряда, изучение возможного механизма их образования и дальнейших превращений относится к числу весьма актуальных проблем современной органической химии. К одним из таких объектов исследования можно отнести и выбранные диссертантом 2-(N-арилимино)-5-(R)-2*H*-фуран-3-оны, являющиеся исходными синтонами для синтеза практически полезных производных 2,4-диоксобутановых кислот и ряда замещенных S,N,O-содержащих гетероциклов.

2. Достоверность и обоснованность полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации.

Представленные в диссертационной работе соискателя Насибуллиной Е.Р. экспериментальные и теоретические данные выполнены на достаточно высоком научном и профессиональном уровне. Состав и строение всех синтезированных соискателем новых функциональных производных доказаны с использованием современных физических методов анализа (ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектроскопия, масс-спектрометрия и рентгеноструктурный анализ), что свидетельствует о достоверности и обоснованности каждого сделанного результата и выводов соискателя. Высокая достоверность и обоснованность научных результатов и сделанных на их основе выводов подтверждаются также научными публикациями соискателя, опубликованными в рейтинговом российском рецензируемом издании *Журнал органической химии* и высоким уровнем апробации на всероссийских и международных научных конференциях. Всего по теме диссертации опубликовано 10 научных работ, среди которых 3 статьи и 7 тезисов докладов.

Автореферат и опубликованные в научной печати труды полностью и правильно отражают основное содержание представленной диссертационной работы и прошли достаточную апробацию.

В результате проведенной научно-исследовательской работы соискатель приводит пять выводов. Все *выводы, сделанные автором* на основании полученных результатов достаточно аргументированы, обоснованы и подкреплены квалифицированным теоретическим (квантово-химическими расчетами) и проведенным анализом собранного экспериментального материала, включая результаты спектрального и рентгеноструктурного анализа, биологических испытаний новых синтезированных соединений, проведенных в специализированных учреждениях по современным апробированным в медицинской практике методикам с учетом рекомендаций по исследованию новых биологически активный соединений.

3. Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Разработанные оптимальные методики синтеза новых 5-арил-2-арилимино-2*H*-фуран-3-онов и на их основе различных функциональных замещенных 2,4-диоксобут-2-еновой кислоты, пиразолов, изоксазолов, бензоксазолов, хиноксалинов, бензотиазинов, тиазепинов и диазепинов, можно использовать в практике синтезов аналогичных по строению структур, в том числе и для других аналогичных соединений. Проведенные биологические испытания некоторых из синтезированных соединений не только выявили новые факты об активности указанных структур (анальгетическая, противомикробная, противодиабетическая) и, соответственно, пополнили банк данных по биоактивности, но и позволят в будущем вести возможный целенаправленный синтез новых структур-лидеров лекарственных препаратов.

4. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты проведенного соискателем исследования важны не только в фундаментальном плане для химии производных фурана, органической и медицинской химии, но также, несомненно, имеют **практическую и теоретическую значимость** и рекомендуются для дальнейшей целенаправленной разработки удобных методов синтеза новых биологически активных соединений, дальнейших углубленных биологических испытаний.

Результаты данной диссертационной работы *могут быть успешно использованы* в организациях, занимающихся исследованиями в области как тонкого органического синтеза, так и медицинской химии: в Санкт-Петербургском государственном университете, ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, Московской академии тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова, Московском государственном университете им. М.В.Ломоносова, Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Институте биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г. К. Скрябина РАН, ИОХ Уфимского научного центра РАН, Омском государственном университете им. Ф.М. Достоевского, НИОХ СО РАН им.Н.Н.Ворожцова, Новосибирском государственном университете и т.д.

5. Содержание диссертации, ее завершенность.

Диссертация Насибуллиной Е.Р. классически состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов собственного исследования, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и цитируемой литературы. Снабжена по тексту литературного обзора и обсуждения результатов схемами, таблицами, рисунками. Общий объем диссертации 165 страниц. К сожалению, приложения, в котором по мнению оппонента, можно было бы разместить табличные величины результатов проведенного рентгеноструктурного исследования (длины связи, валентные и торсионные углы, тип кристаллов, параметры решетки a, b, c, пространственная группа, R-фактор и т.д.), а также копии актов проведенных биологических исследований, не имеется.

В литературном обзоре *(глава 1),* озаглавленном «Методы синтеза и химические превращения *N*-замещенных 5-арил-2-имино(гидразоно, оксимино)-2*H*-фуран-3-онов», основное внимание отведено методам синтеза *N*-замещенных 5-арил-2-имино-2*H*-фуран-3-онов и их химическим свойствам. Подробно

проанализированы все положительные стороны и недостатки указанных методов.

Собственные исследования автора (***обсуждение результатов***) представлены во второй главе, состоящей из шести подзаголовок (2.1-2.6). Содержания глав по обсуждению результатов традиционно построены из небольшого введения, схемы реакции, обсуждения полученных результатов, свойств и спектральных характеристик новых соединений.

Экспериментальная часть содержит описание используемых приборов и описание методик получения, спектральные характеристики полученных соединений. При описании методик синтеза для каждого полученного соединения приведена его структура и полученная спектральная характеристика.

Диссертация Насибуллиной Е.Р. является самостоятельной, вполне завершенной (в решении поставленных соискателем задач) научно-исследовательской квалифицированной работой, в которой содержится решение одной из важных для органической и медицинской химии научной задачи по разработке и поиску методов синтеза новых физиологически активных соединений, а также подтверждения полученных опытным путем экспериментальных данных с некоторыми теоретическими квантово-химическими расчетами, например, характер и направление реакции с учетом вычисленных статических индексов реакционной способности атомов углерода в 5-арил-2-(арилимино)фуран-3(2*H*)-оне.

6. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом.

По диссертационной работе имеются *следующие замечания и вопросы*:

1) В п.1 положений, выносимых на защиту, указан «Синтез широкого ряда….», правильнее было бы «Разработка методов синтеза …». Аналогично и в п.2. не «Электронное и геометрическое строение…», а «Результаты по исследованию электронного и геометрического строения…».

2) В литературном обзоре не приводится и не упоминается о биологической активности выбранных в качестве объектов исследования замещенных 5-арил-2-(арилимино)фуран-3(2*H*)-онов.

3) На стр. 35 схема 2.1 перепутаны местами методы синтеза (А и Б) исходных соединений, упоминаемые ранее по тексту. Также нумерация соединений в подписи к рисункам не соответствует приведенным номерам соединений (стр. 41, рис.2.2, 2.3; стр. 50 рис. 2.7; стр. 52 рис 2.8).

4) В главе 2.3.1 автор проводит квантово-химические расчеты длин связей, валентных и торсионных углов, возможной Z- или E-конфигурации структуры **6в,** мотивируя это отсутствием литературных данных о строении молекулы **6в**. Однако, это не является весомым поводом для проведения подобных расчетов, тем более, что главой ранее приведены исследования по РСА аналогичных по структуре соединений **6л** и **6ш** (рис. 2.2, 2.3), из которых можно узнать необходимые данные по структуре, в том числе и их Z-ориентацию. Отдельный рисунок 2.5 с нумерацией атомов соед. **6в** излишен, т.к. нумерацию атомов можно было бы и привести на рис. 2.4.

5) В главе 2.4.1 на стр.46 автор называет гидролиз 5-арил-2-(арилимино)фуран-3(2*H*)-онов (схема 2.9) удобным методом синтеза производных 2,4-диоксобутановых (или бут-2-еновых) кислот, хотя их можно получить исходя из более доступных эфиров ароилпировиноградных кислот,

минуя стадию циклизации соответствующих кислот с хлористым тионилом в фуран-2,3-дионы, а затем в 2-арилиминофуран-3(2*H*)-оны.

6) В главе 2.5.4 на стр.70 автор утверждает, что реакция между 2-(арилимино)фуран-3(2*H*)-оном **6аа** и N,N-дифенилэтилендиамином протекает в соотношении 1:1, приводя к продукту **22**. Однако каких либо стерических препятствий либо электронных факторов, препятствующих протеканию нуклеофильной атаки второй части молекулы нет, может надо было взять двойной избыток 2-(арилимино)фуран-3(2*H*)-она **6аа**. Здесь же при описании спектра ЯМР ^{1}H соед. **22** написано, что протоны метиленовой группы выписываются синглетом при 3,52 м.д., хотя метиленовых групп в структуре **22** две и протоны должны выйти двумя триплетами либо мультиплетом. Та же ошибка в экспериментальной части при описании спектра.

7) В главе 2.4.6 на стр. 57-58 автор утверждает, что реакция между 2-(арилимино)фуран-3(2*H*)-онами **6в,к** с замещенными анилинами протекает селективно с образованием разных продуктов: имидинов **15** или амидов **16** в зависимости от взятого неполярного апротонного (толуол) или полярного протонного (этанол) растворителя. А пробовали ли проведение данной реакции с другими растворителями, например, биполярными апротонными ДМФА, ДМСО, ацетон, ацетонитрил, ТГФ, диоксан, пиридин?

8) На схеме реакции 2.30 стр. 74 автор приводит взаимодействие 5-арил-2-(арилимино)фуран-3(2*H*)-онов **6в,с** с о-фенилендиамином. При этом продуктом кинетического контроля (без нагревания) является ациклический амид **26**, рециклизацией которого, как пишет автор, образуется диазепин **27 а,б**. Рециклизация в данном случае относится к исходным фуран-3(2*H*)-онам **6в,с**, для амида **26** это будет уже внутримолекулярная циклизация.

9) Общее замечание по представлению схем проведенных реакций: необходимо более подробно указывать над или под стрелкой условия проведения реакции, например, температура и время реакции. В конце каждых глав необходимо делать какой-то вывод, а не заканчивать главу описанием спектров. По субъективному мнению оппонента главы обсуждения результатов можно было бы объединить или сгруппировать по схожим нуклеофильным реагентам (например, мононуклеофильные алифатические и ароматические амины, затем этаноламины, тиолы, бинуклеофильные амины и аминоспирты, гидразины и описывать реакции в совокупности, приводя различия в выходах или продуктах, а не выделять отдельную главу-подзаголовок для каждого отдельного нуклеофильного реагента.

10) С учетом всех проведенных реакций 5-арил-2-(арилимино)фуран-3(2*H*)-онов с сильными и слабыми моно- и бинуклеофилами, приводящие к разным продуктам, была ли предпринята попытка охарактеризовать взаимодействие с позиций концепции ЖМКО?

11) Помимо этого по тексту диссертации имеются опечатки и орфографические ошибки.

Несмотря на приведенные замечания и вопросы по содержанию и оформлению диссертации, необходимо отметить, что соискателем Насибуллиной Е.Р. выполнена довольна огромная экспериментальная работа, синтезировано и охарактеризовано спектрально более 120 новых соединений. В целом диссертация написана грамотным научным стилем, ее положения и выводы изложены достаточно четко и ясно.

7. Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней.

Таким образом, диссертационная работа Насибуллиной Е.Р., представленная к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной для органической химии практической задачи по целенаправленному поиску и путей синтеза новых физиологически активных соединений на основе производных фурана, а также возможности использования полученных результатов медико-биологических испытаний, что в полной мере соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор – Насибуллина Екатерина Рамилевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности «02.00.03 – органическая химия».

Официальный оппонент,
профессор кафедры органической химии
ФГБОУ ВО «ОмГУ им. Ф.М. Достоевского»,
д.х.н. (02.00.03 – органическая химия),
доцент

_____ **Кулаков Иван Вячеславович**

Телефон: +7-3812-64-24-47, 8-9
e-mail: kulakov@chemomsu.ru
644077 Россия, г. Омск, проспект Мира, 55а

Подпись профессора кафедры органической химии,
д.х.н. Кулакова И.В. удостоверяю

Ученый секретарь Ученого Совета
ОмГУ им.Ф.М. Достоевского **Л.И.Ковалевская**

Дата: 12.09.2017г.