

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Насибуллиной Екатерины Рамилевны
«Синтез и химические превращения 5-арил-2-арилимино-2H-фуран-3-онов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Насибуллиной Екатерины Рамилевны представляет собой завершённое научное исследование в области органической химии, посвящённое изучению реакционной способности 5-арил-2-имино-2H-фуран-3-онов в реакциях с нуклеофильными реагентами различной природы и разработке на основе полученных результатов эффективных методов синтеза потенциально биологически активных соединений как гетероциклического, так и ациклического строения.

Интерес к синтезу и изучению химических свойств этих соединений обусловлен, в первую очередь тем, что на их основе может быть получен широкий ряд производных (гет)ароилпировиноградных кислот, в частности 4-замещенных амидов 4-(гет)арил-2-оксобутеновых кислот. (Гет)ароилпировиноградные кислоты и их производные обладают различными видами биологической активности, в том числе противораковой и противовирусной по отношению к ВИЧ. Однако, реакционная способность 5-арил-2-имино-2H-фуран-3-онов в реакциях с нуклеофилами была изучена фрагментарно, в отличие от широко изученных 2-оксо-аналогов 5-арилфуран-2,3-дионон. Так, набор нуклеофильных реагентов ограничивался, в основном, водой, моноаминами и гидразинами. Применение иных бинуклеофилов для раскрытия 5-арил-2-имино-2H-фуран-3-онов ранее описано не было, между тем в этом случае могут проходить реакции как раскрытия, так и рециклизации с образованием других гетероциклических продуктов. Таким образом, 5-арил-2-имино-2H-фуран-3-оны представляют существенный интерес в качестве новых перспективных синтонов для синтеза функционализированных и/или способных к дальнейшей модификации соединений. Указанные аргументы определили цель работы Екатерины Рамилевны и, таким образом, сделали весьма современной и **актуальной** тему диссертации.

Структура рецензируемой работы традиционна: она изложена на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), заключения и списка литературы, включающего 195 наименований.

Во **введении** обоснованы актуальность темы диссертационной работы, выбор

объектов исследования, сформулированы цели и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

В **Главе 1 (литературном обзоре)** обобщены и проанализированы сведения о методах синтеза и химических свойствах N-замещенных 5-арил-2-имино-2H-фуран-3-онов и их конденсированных аналогов, например N-арил-2-имино-2H-бензофуран-3-онов. Диссертантом показано, что основными методами получения указанных функционализированных гетероциклов, в зависимости от структуры конечного субстрата, являются реакция аза-Виттига фуран-2,3-дионов с N-замещенными фосфинимидами и взаимодействие ацилкетенов с изонитрилами. Так же представлены и другие синтетические подходы, но они, в основном, применимы для получения конденсированных аналогов N-замещенных 5-арил-2-имино-2H-фуран-3-онов. При рассмотрении реакционной способности N-замещенных 5-арил-2-имино-2H-фуран-3-онов, показано, что они, могут вступать в реакции с нуклеофильными реагентами по всем трем электрофильным центрам молекулы - атомам C2, C3, C5. Направление реакции существенным образом зависит как от структуры субстрата, так и природы нуклеофила. Однако наиболее предпочтительными положениями для нуклеофильной атаки являются второе и пятое положение фуранового цикла. Также рассмотрены немногочисленные реакции [2+2] и [2+4] циклоприсоединения по иминной функции 2-имино-2H-фуран-3-онов. Представленные примеры показывают разнообразие направлений реакций и возможность разработки методов синтеза различных соединений, но не позволяют осуществить общее предсказание реакционной способности в тех или иных превращениях.

Глава 2, в которой представлены основные научные результаты, полученные Е.Р. Насибуллиной в процессе выполнения диссертационной работы, состоит из шести разделов. В разделе 2.1 описаны методы получения 5-арил фуран-2,3-дионов, изонитрилов и N-замещенных трифенилфосфиниминов, являющихся исходными соединениями для синтеза N-замещенных 5-арил-2-имино-2H-фуран-3-онов. В разделе 2.2 подробно описаны методы получения и доказательства строения N-замещенных 5-арил-2-имино-2H-фуран-3-онов. Для получения этих соединений Екатериной Рамилевной были использованы два синтетических подхода: реакция аза-Виттига фуран-2,3-дионов с трифенилфосфинимидами и взаимодействие изонитрилов с ацилкетенами, получаемыми *in situ* из фуран-2,3-дионов. В разделе 2.3 Диссертантом на примере 2-(3-нитрофенилимино)-5-фенил-2H-фуран-3-она была изучена геометрия и электронное строение исследуемых гетероциклов квантово-химическими методами и высказано

предположение, что в случае зарядно-контролируемого взаимодействия объектом нуклеофильной атаки должен стать атом углерода C2 2-имино-2H-фуран-3-онов. В случае же орбитально-контролируемого взаимодействия атаке будет подвергаться атом углерода C5. В разделе 2.4 Автором изучены реакции N-замещенных 5-арил-2-имино-2H-фуран-3-онов с такими моноклеофилами как вода, сероводород, меркаптаны, алифатические и ароматические амины. При этом было показано, что вода, меркаптаны, алифатические и ароматические амины в этаноле атакуют пятое положение гетероцикла с раскрытием фуранового цикла и образованием 4-замещенных амидов 4-арил-2-оксобутеновых кислот, тогда как реакция с сероводородом и ариламинами в неполярном растворителе проходит по второму положению цикла и приводит к его раскрытию и образованию тиамидов и амидинов ароилпировиноградных кислот. В разделе 2.5 Екатериной Рамилевной представлена реакционная способность N-замещенных 2-имино-2H-фуран-3-онов с N,N-, N,O-, N,S- и S,S-бинуклеофилами. Следует отметить, что для азотсодержащих бинуклеофилов, в целом, соблюдаются те же самые закономерности влияния природы растворителя и заместителя, что и для азотистых моно-нуклеофилов. В результате чего варьируя растворитель Диссертанту удалось легко контролировать направление первоначальной атаки таких нуклеофилов как 1,2-диаминобензол и 2-меркаптоанилин по второму или пятому положению 2-имино-2H-фуран-3-онов и, в конечном итоге, направленно получать либо пяти-, либо семичленные конденсированные функционализированные гетероциклические соединения. В разделе 2.6 Диссертантом представлены результаты исследования анальгетической, противомикробной и противодиабетической активности 2-арилимино-2H-фуран-3-онов и продуктов их превращений.

Глава 3 включает всю экспериментальную часть работы и содержит описание методов синтеза и характеристики всех выделенных соединений. Следует отметить простоту методик получения подавляющего большинства целевых структур.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку для установления строения и чистоты синтезированных соединений Автором был применен комплекс физико-химических методов исследования: ИК спектроскопия, спектроскопия ЯМР ^1H , и ^{13}C , элементный анализ, высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия. Строение ряда соединений подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.

Диссертантом выполнен большой объем экспериментальной работы и получены новые интересные данные, которые свидетельствуют о *большом теоретическом*

значении, научной новизне исследования и высокой практической значимости проделанной работы. Так, в результате проведенных исследований показано, что атака нуклеофильных реагентов, в зависимости от условий протекания реакции и природы нуклеофильного реагента, проходит по С2 или С5 атому углерода 2-имино-2*H*-фуран-3-онов с последующим раскрытием фуранового цикла. В большинстве случаев направление атаки можно контролировать. На основе полученных результатов были разработаны эффективные и простые в исполнении методы синтеза 4-замещенных амидов 4-арил-2-оксобутеновых кислот, *N*-замещенных 5-карбоксамид-1*H*-пиразолов и изоксазолов, *N*-замещенных амидинов и тиаминов ароилпировиноградных кислот, бензо[*b*][1,4]дiazепин-2-карбоксамидов, бензо[*b*][1,4]тиазепин-2-карбоксамидов, производных хиноксалинов и бензо[*b*][1,4]тиазинов, 2-(3-арил-1,3-диоксопропил)бензоксазолов. Электронное строение одного из представителей 2-имино-2*H*-фуран-3-онов и механизмы некоторых реакций изучены квантово-химическим методом.

Особого внимания заслуживает высокая **практическая значимость** исследования, выполненного Е.Р. Насибуллиной. Разработанные методы позволяют варьировать заместители в конечных гетероциклах в широких пределах, что может быть использовано для целевого синтеза. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие анальгетической, противомикробной и противодиабетической активностями. Ряд полученных соединений представляет интерес для координационной химии, так как в их структуре присутствуют как фрагменты способные к образованию комплексов с ионами переходных металлов, так и дополнительные донорные центры для формирования полиядерных координационных структур.

Автореферат и опубликованные работы (3 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций, в том числе в журналах, входящих в библиографические базы данных Web of Science и Scopus; 7 тезисов докладов научных конференций российского и международного уровней) **полно и правильно отражают основные научные результаты, положения и выводы**, приведенные в диссертации.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011; она содержит минимальное количество опечаток и неточностей (стр. 5, 15, 17, 19, 22, 40, 44, 52, 55, 64, 74, 92, 103, 120, 139). Основные замечания касаются выражений типа: «... спектры сняты...» (следует писать спектры записаны), «...винильные протоны...» (в современной литературе используется выражение олефиновые протоны), «... атака атома

углерода...» (стр. 55) (атом углерода атакуется нуклеофилом, следовало бы писать атака нуклеофила по атому углерода) и др. В экспериментальной части отсутствуют большинство констант спин-спинового взаимодействия. Для амидов пиразолкарбоновых и оксазолкарбоновых кислот не представлено однозначных доказательств их региоизомерной структуры. Однако в целом эти замечания не мешают понять суть изложенных в диссертации результатов.

В процессе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

1. В ходе изучения взаимодействия N-замещенных 5-арил-2-имино-2H-фуран-3-онов с сероводородом реакция проводилась в малополярном апротонном растворителе, что способствует прохождению атаки по второму положению фуранового цикла. В связи с этим возникает вопрос, проводились ли попытки провести аналогичную реакцию в спирте для возможной реализации другого направления реакции, как было показано на примере ариламинов?

2. Автор утверждает, что обработка 5-арил-2-имино-2H-фуран-3-онов сухим бромоводородом приводит к раскрытию фуранового цикла и образованию амидов 4-арил-4-бром-2-оксобут-3-еновых кислот. Однако в результате отмеченной реакции могла быть выделена соль 5-арил-2-имино-2H-фуран-3-она и бромистоводородной кислоты с аналогичным составом и похожими спектроскопическими характеристиками, так как известно, что иминоэфиры обладают достаточной основностью, чтобы образовывать соли с сильными кислотами. Может ли Автор прокомментировать такое предположение?

3. Автором были получены 4-ацил-замещенные 5-арил-2-имино-2H-фуран-3-оны. Однако в работе не описаны их реакции с нуклеофилами. Поэтому осталось неясным, проводились ли эти реакции или нет. Как может Автор это прокомментировать?

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки проделанной большой теоретической и экспериментальной работы, которая является существенным и оригинальным вкладом в раздел органической химии, посвященный созданию новых синтонов для направленного построения гетероциклических соединений.

Результаты рецензируемой диссертационной работы могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург), Институте органической химии Уфимского НЦ РАН, Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова

СО РАН, Иркутском институте органической химии СО РАН, Институте химии Коми НЦ РАН (г. Сыктывкар) и в других организациях, где проводятся исследования в области химии гетероциклических и карбонильных соединений

Оценивая диссертационную работу Е.Р. Насибуллиной в целом, считаю, что по актуальности, объему выполненной работы, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности научных положений и выводов она соответствует п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., и **является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для органической химии** – разработка новых синтонов, позволяющих получать различные гетероциклические соединения, представляющих интерес для медицинской химии, а **Насибуллина Екатерина Рамилевна, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.**

Официальный оппонент,
старший научный сотрудник
лаборатории гетероциклических соединений
Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
кандидат химических наук

Дмитрий Леонидович Чижов

15.09.2017

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук
620990, г. Екатеринбург, ул. С Ковалевской, 22 / Академическая, 20
телефон: +7(343) 362-3057
e-mail: dlchizhov@ios.uran.ru, сайт: www.ios.uran.ru

Подпись Д.Л. Чижова заверяю
Ученый секретарь ФГБУН ИОС УРО РАН,
кандидат технических наук



 О.В. Красникова