

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Тихомоловой Александры Сергеевны

на тему «Аминометиленфуран-2(3*H*)-оны(тионы). Синтез, строение, реакции алкилирования», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Тихомоловой Александры Сергеевны выполнена в актуальной области органической химии и посвящена химической модификации одного из наиболее важных пятичленных кислородсодержащих гетероциклов – фуран-2(3*H*)-она. Большой интерес к новым производным фуранонов обусловлен широким спектром практически полезных свойств, в том числе и потенциальной биологической активностью. Кроме того, производные фуран-2(3*H*)-она с целым рядом различных реакционных центров обладают богатым синтетическим потенциалом и могут быть эффективно использованы в направленном синтезе новых типов гетероциклических соединений.

Основной стратегией к получению аминометилденовых производных фуран-2(3*H*)-она является использование переаминирования систем, содержащих диметиламинометилденовый фрагмент, а также применение соединений, имеющих метиленактивное звено в реакциях с ортоэфиром в сочетании с различными по структуре аминами. В качестве ключевых исходных соединений автором работы выбраны 5-арилфуран-2(3*H*)-оны, обладающие высокой реакционной способностью, модификация которых представляет собой удобный метод создания новых производных фуранона, обладающих биологической значимостью. Все это подчеркивает важность и **актуальность** исследования методов синтеза, различных аспектов структуры и свойств новых представителей аминометилденфуран-2(3*H*)-онов и их тиоаналогов.

Целью настоящей работы явилась разработка эффективных и малостадийных способов синтеза новых 3-(гет)арил- и 3-диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-онов и их тиоаналогов.

Конкретные задачи исследования четко сформулированы самим диссертантом (стр. 6–7 диссертации, стр. 3–4 автореферата):

- разработка оптимальных условий синтеза ранее неизвестных 3-гетариламинометилен- и диметиламинометилен-5-арилфуран-2(3*H*)-онов;

- определение конфигурационных особенностей и выявление влияния различных факторов на соотношение *E*-, *Z*-изомеров 3-гетариламинометилен-5-арилфуран-2(3*H*)-онов;

- изучение возможности осуществления и подбор условий тионирования диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-онов селективным реагентом Лавессона;

- исследование возможности получения 3-(гет)ариламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов реакцией переаминирования диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов с использованием аминов различной природы и определение их конфигурации;

- модификация 3-(гет)ариламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов с помощью реакций алкилирования и определение особенностей их протекания;

- установление строения и конфигурационных особенностей синтезированных соединений с помощью методов ИК-, УФ-, ЯМР спектроскопии (в одномерных вариантах ^1H , NOESY 1D, в том числе двумерных корреляционных экспериментов HSQC, HMBC и NOESY 2D), а также с использованием рентгеноструктурного анализа;

- исследование антибактериальной активности *in vitro* серии впервые синтезированных соединений.

Все поставленные задачи решены, результаты проведенных экспериментальных исследований приведены во второй главе диссертации. Для решения поставленных задач диссертант надежно и квалифицированно

использовал комплекс физических методов исследования – методы спектроскопии ИК, УФ, ЯМР ^1H , ^{13}C , в отдельных случаях были использованы возможности метода двумерной ЯМР спектроскопии. Состав полученных соединений доказан методом элементного анализа. Строение четырех новых синтезированных гетероциклов подтверждено методом рентгеноструктурного анализа. Все это обеспечило достижение цели, надежность полученных экспериментальных данных, **достоверность результатов и обоснованность выводов**, сделанных на их основе.

Рецензируемая диссертационная работа построена традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы (глава 1), обсуждения результатов (главы 2 и 3), экспериментальной части (глава 4), раздела, в котором сформулированы основные выводы, сделанные по результатам проведенных исследований, и библиографии. Работа изложена на 161 странице компьютерной верстки, включает 24 схемы, 35 рисунков, 10 таблиц и 6 диаграмм. Список цитируемой литературы состоит из 90 наименований.

Во **Введении** отражена актуальность выбранной темы, научная новизна, практическая значимость работы, а также сформулированы ее цель, задачи и положения, выносимые на защиту. Приведены сведения о личном вкладе автора и апробации работы.

В литературном обзоре (глава 1) подробно проанализированы литературные данные по способам введения диметиламинометиленового фрагмента в структуру различных соединений, сведения об их превращениях под действием нуклеофильных реагентов различной природы. Обзор написан хорошо, позволяет выявить, что было выполнено в данной области ранее, свидетельствует о высоком уровне знаний диссертанта и его умении работать с оригинальными литературными источниками.

Обсуждение результатов посвящено собственным исследованиям автора. Во второй главе обсуждаются разработанные методики получения 3-гетариламинометиленфуран-2(3H)-онов, подробно анализируются данные спектральных методов, на основании которых делается вывод о строении целевых продуктов. Далее обсуждены способы синтеза 3-диметиламинометиленфуран-2(3H)-онов, их тиоаналогов, с последующим переаминированием последних с

помощью использования в качестве реагентов аминов различной природы. Автором показана возможность осуществления реакций *S*-алкилирования (гет)ариламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов.

В третьей главе описаны и проанализированы результаты исследования биологической активности синтезированных соединений в отношении различных грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Четвертая глава работы содержит описание методик синтеза новых соединений, физических констант, их спектральных данных и использованных физических методов для установления строения и состава новых соединений.

Основные результаты, полученные в диссертационной работе Тихомоловой А.С., состоят в следующем:

– на основе трехкомпонентной реакции 5-арилфуран-2(3*H*)-онов, триэтилортоформиата и гетероциклических аминов получены новые 3-гетариламинометиленфуран-2(3*H*)-оны, предложены схемы превращений. С помощью метода спектроскопии ЯМР сделан вывод о пространственном строении выделенных твердых образцов (*E,Z*-изомерия);

– разработаны эффективные подходы к построению 3-диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-онов, которые далее были вовлечены в реакции тионирования с помощью реагента Лавессона;

– Получены данные о реакционной способности 3-диметиламиноаминометиленфуран-2(3*H*)-тионов по отношению к нуклеофильным реагентам. В зависимости от природы вводимого в реакцию амина автору удалось расширить библиотеку аминометилденных систем фуран-2(3*H*)-тионов;

– в ряду синтезированных соединений выявлены гетероциклы, проявившие наибольшую антибактериальную активность в отношении различных микроорганизмов.

Всё вышесказанное свидетельствует о **новизне полученных результатов и научной значимости** кандидатской диссертации Тихомоловой А.С. Кроме того,

разработанные в работе методики синтеза нескольких серий соединений различного структурного типа, безусловно, являются **практически полезными** в дальнейших исследованиях, посвященных изучению химических и биологических свойств новых производных аминокетимидофуран-2(3*H*)-онов и -тионов.

В целом работа аккуратно оформлена, написана хорошим, грамотным языком, легко читается, материал изложен логично и ясно. Опечаток в тексте и в схемах крайне немного, в работе встречаются незначительные стилистические погрешности и недостатки в оформлении.

Работа практически лишена принципиальных недостатков, однако в качестве замечаний и вопросов следует отметить следующее:

1. Для выделенных твердых образцов аминокетимидиновых производных фуран-2(3*H*)-она (гетероциклы **6a–6f**, **11a–11f** и др.) автор на основании данных метода спектроскопии ЯМР ¹H делает вывод о существовании данных соединений в виде индивидуальных *E*- или *Z*-изомеров, либо в виде смесей конфигурационных изомеров. Проводилась ли методом ЯМР оценка соотношения образующихся в реакциях *E*- и *Z*-изомеров целевых продуктов в сырых реакционных смесях, до разработки синтезов и выделения твердых продуктов, до перекристаллизаций твердых веществ? Такой анализ позволил бы в целом говорить о наличии или отсутствии диастереоселективности исследуемых реакций.

2. Большое внимание в работе уделено анализу электронных спектров поглощения новых производных фуранона **6a–6e**, **11a–11f** в разных условиях. В диссертации отдельно не указано, с какой целью было проведено исследование методом УФ спектроскопии. В сформулированных задачах диссертационной работы об этом нет упоминания. Кроме того, полученные данные УФ-спектров, подробно обсуждаемые в главе 2 диссертации, не нашли отражение в разделе «Выводы».

3. В работе не указано, в каком соотношении в смеси образуются продукты *S*-алкилирования **27** и гетероциклы **15** (схема 19, стр. 104 диссертации) при смешении реагентов при комнатной температуре и последующем кипячении реакционной смеси в толуоле.

4. В разделе «Выводы» (стр. 147) использован термин «сульфоновая группа», по-видимому, вместо корректного термина «сульфонильная группа» SO_2 .

5. Вывод № 8 (стр. 147), касающийся результатов исследования антибактериальной активности, сформулирован в самом общем виде. На мой взгляд, необходимо было выразить более конкретно, какие из новых синтезированных соединений проявили себя в роли «лидеров» и в отношении каких конкретно микроорганизмов.

6. Замечание по оформлению: в тексте диссертации, где обсуждаются полученные результаты (главы 2 и 3), отсутствуют ссылки на все схемы (всего 24 схемы) и на диаграммы (6 диаграмм в главе 3).

Высказанные замечания не снижают научной значимости и достоверности полученных автором результатов. Диссертационная работа Тихомоловой Александры Сергеевны «Аминометилиденфуран-2(3*H*)-оны(тионы). Синтез, строение, реакции алкилирования» представляет собой актуальное, цельное, научно и практически значимое исследование. Высокий уровень проведенного эксперимента и современный теоретический уровень его обсуждения не оставляют сомнений в том, что полученные результаты достоверны, а выводы, сделанные на их основе, обоснованы.

Работа хорошо апробирована – материалы диссертации докладывались и обсуждались на конференциях различного уровня. Основное содержание диссертации изложено в 5 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных для размещения материалов диссертаций ВАК РФ.

По актуальности, научной и практической значимости, новизне и достоверности полученных результатов, объему и законченности диссертационная работа на тему «Аминометилиденфуран-2(3*H*)-оны(тионы). Синтез, строение, реакции алкилирования» полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор, Тихомолова Александра Сергеевна,

заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета 24.2.392.03.

Официальный оппонент:

доцент кафедры органической и
медицинской химии Химического института
имени А.М. Бутлерова Федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего
образования "Казанский (Приволжский)
федеральный университет",
кандидат химических наук (02.00.03-органическая химия),
доцент

Курбангалиева Альмира Рафаэловна

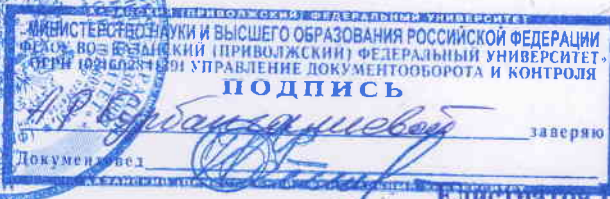
9 декабря 2024 г.

Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Химический институт им. А.М. Бутлерова Федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский
(Приволжский) федеральный университет»

телефон: +7(843) 233-74-62

E-mail: akurbang@kpfu.ru



Елистратов Н.В.