

## ОТЗЫВ

официального оппонента **Шихалиева Хидмета Сафаровича**  
на диссертационную работу **Тихомоловой Александры Сергеевны**  
«Аминометиленфуран-2(3H)-оны(тионы). Синтез, строение, реакции алкилирования»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Тихомоловой А. С. посвящена изучению различных аспектов синтеза новых гетероциклических систем, сочетающих в своей структуре разнообразные N-, S-, O-содержащие фармакофорные фрагменты, комплексному изучению структуры полученных соединений, а также их возможному практическому применению. В качестве ключевой исходной молекулы в данной работе был выбран фуран-2(3H)-он, который представляет собой одну из перспективных гетероциклических структур, являющуюся остовом при конструировании биологически активных молекул, обладающих противоопухолевыми, антиоксидантными, антибактериальными и противовоспалительными свойствами. Поэтому разработка новых подходов к синтезу разнообразных функционально замещенных фуран-2(3H)-онов и их тиоаналогов, в том числе содержащих различные известные фармакофорные скаффолды, является **актуальной задачей**, как с теоретической, так и с практической точки зрения. Кроме этого, актуальность диссертации не вызывает сомнения в виду того, что данная работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «СГУ им Н.Г. Чернышевского» в рамках выполнения гранта Российского Научного Фонда, направленного на разработку новых синтетических подходов к получению гетероциклических структур медицинского назначения.

**Целью** диссертационной работы Тихомоловой А. С. являлась разработка простых и эффективных способов получения новых структур аминометилен-5-арилфуран-2(3H)-онового ряда и их тиоаналогов, определение роли заместителей в енаминовом фрагменте и других реакционных центров в осуществлении направленного синтеза, выявление закономерностей протекания взаимодействий, а также изучение строения и свойств полученных соединений. Цель и задачи, поставленные автором для ее достижения, полностью отвечают современным проблемам химии гетероциклических соединений.

Диссертационная работа изложена на 161 странице и включает в себя 24 схем, 10 таблиц, 35 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 90 наименований работ отечественных и зарубежных авторов. Работа построена

традиционным образом и состоит из введения, трех глав, включающих обзор литературы, обсуждение результатов, изучение антибактериальной активности, экспериментальной части, выводов и списка использованных источников.

Первая глава диссертационной работы представлена литературным обзором на 41 странице. В данном разделе систематизированы и обобщены сведения о синтезе и дальнейших модификациях разнообразных ациклических и циклических енаминов, в том числе, широко представлены реакции переаминирования, приводящие к последующему формированию различных N-, S-, O-содержащих гетероциклов. Большое внимание оправданно уделено получению и превращениям именно циклических енаминов, к числу которых относятся ключевые молекулы самой диссертации - аминометилиденфуран-2(3*H*)-оны. Таким образом, качественный и глубокий анализ литературных источников, осуществленный диссертантом, позволил ему определить направление и стать основой для собственных разработок.

Обсуждение собственных результатов исследования представлено во второй главе диссертации и включает в себя следующие аспекты: 1) осуществление трехкомпонентных реакций на основе 5-арилфуран-2(3*H*)-онов с участием ортоэфира и различных аминов гетероциклического ряда, 2) изучение реакций 5-арилфуран-2(3*H*)-онов с ДМА-ДМФА, проводимых в реакторе герметичных сосудов и позволяющих получать диметиламинометилиденфуран-2(3*H*)-оны, 3) описание возможности селективного тионирования полученных диметиламинометилиденфуран-2(3*H*)-онов реагентом Лавессона, 4) исследование реакций переаминирования с участием диметиламинометилиденфуран-2(3*H*)-тионов и различных ароматических аминов, а также изучение реакции алкилирования полученных продуктов, 5) комплексный подход к определению структуры и свойств получаемых продуктов, 6) выбор наиболее подходящих условий проведения взаимодействий и обсуждение вероятных маршрутов реакций.

В результате проведенных исследований автором разработан ряд доступных, малостадийных и эффективных способов получения функционально замещенных 5-арилфуран-2(3*H*)-онов и их тиоаналогов, а также предложен подход к S-алкилированию аминометилиден-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов, позволяющий получать структуры, объединяющие фурановый цикл с сульфидным фрагментом – основу многих антибактериальных препаратов, что несомненно подчеркивают **практическую значимость** представленной работы.

Также большой интерес вызывает Глава 3, посвященная изучению практического применения полученных веществ. В данной главе приведены результаты исследования *in vitro* антибактериальной активности в отношении грамположительных и

грамотрицательных бактерий, а именно *S.aureus*, *P.aeruginosa* и *E.coli*, демонстрирующие высокую активность ряда соединений. Данный факт еще раз подчеркивает истинность изначального предположения диссертанта о высокой прикладной значимости выбранного направления исследования.

В экспериментальной части исследования представлены подробные методики синтеза изученных соединений, их физико-химические свойства и спектральные характеристики. **Достоверность полученных результатов** не вызывает сомнения и обеспечивается использованием комплекса современных физико-химических методов исследования ИК-, УФ- и ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC, HMBC, NOESY 1D, NOESY 2D) спектроскопии, а также данными элементного и рентгеноструктурного анализа, выполненных на современном сертифицированном оборудовании.

Выводы по диссертации не противоречат материалам, изложенным во второй главе, и грамотно их подытоживают.

Диссертационная работа Тихомоловой А. С. содержит все элементы **научной новизны**.

Автором разработан подход к синтезу ряда новых 3-гетариламинометиленфуран-2(3H)-онов на основе каскадной трехкомпонентной реакции 5-арилфуран-2(3H)-онов, ортоэфира и гетероциклических аминов. Совокупностью данных ЯМР спектроскопии определена конфигурация конечных продуктов.

Продемонстрирована возможность проведения енаминирования 5-арилфуран-2(3H)-онов под действием ДМА ДМФА, установлено влияние типа активации на время превращения и выход конечных продуктов. Изучена реакция селективного тионирования реагентом Лавессона енаминов на основе фуран-2(3H)-онов для получения их тиоаналогов.

Впервые осуществлено переаминирование 3-диметиламинометиленфуран-2(3H)-тионов в реакции с ароматическими аминами. Установлено влияние природы заместителя в ароматическом кольце исходного амина на конфигурацию конечных продуктов.

Разработаны подходы к дальнейшей модификации полученных 3-(гет)ариламинометиленфуран-2(3H)-тионов. Изучена возможность селективного алкилирования и проведен сравнительный анализ эффективности используемых алкилирующих реагентов для проведения реакции S-метирирования – ДМА ДФМА и системы «КОН-иодметан».

В целом, рецензируемая диссертационная работа выполнена тщательно, ответственно, представлена на высоком научном уровне и является завершенным на

данном этапе исследованием по актуальной теме. Оппонируемая диссертация производит благоприятное впечатление, серьезных недостатков в ней не обнаружено.

Тем не менее, к диссертации имеется несколько замечаний и вопросов, которые при этом не несут принципиального характера.

1. Как и в любой большой работе, в данной диссертации допущен небольшой ряд орфографических и пунктуационных ошибок, а также опечаток, как в тексте, так и в схемах (стр. 19, 27, 34, 35 и т.д.). Однако большая часть опечаток представляет собой неверные номера описываемых соединений во главе 1. Данный факт в совокупности с тем, что в обзоре литературы схемы не имеют нумерации, и ссылок в тексте на них не приводится, затрудняет восприятие данных фрагментов текста.

2. Также в работе встречается ряд некорректных выражений и сомнительных утверждений: «... увеличивает недостаток электронов на карбонильном углероде...» (стр. 19), «... в конструировании молекул-мишеней, обладающих широким спектром биологической активности.» (стр. 26), «... в кипящем этанольном этилате натрия...» (стр. 27), «... с участием аминогруппы гидразиногруппы...» (стр. 45), «...Е-диастереомера...Z-диастереомеров...» (стр. 58), «...увеличением барьера вращения вокруг связи C=C.» (стр. 59), «...две аминогруппы, различающиеся донорными свойствами...» (стр. 59), «кипячение реакционной смеси в среде этанола приводит к ..., при использовании более полярного растворителя – ацетонитрила...» (стр.69), «...об образовании водородного цикла...» (стр. 93) и т.д.

3. Автором на стр. 59 выдвинуто предположение об образовании соединений **6d,e** исключительно в виде термодинамически более стабильных E-изомеров за счет увеличения длительности проведения реакции. В связи с этим возникает вопрос. При подборе условий получения соединения **6a** трехкомпонентной реакцией (таблица 1) были исследованы пять растворителей, в каждом случае время реакции отличалось. Были ли выделены и охарактеризованы соединения **6a**, полученные в каждом из экспериментов, если да, изменялось ли соотношение E/Z-изомеров?

4. На стр. 61, схема 7 описывается предполагаемый механизм образования преобладающих E-изомеров по пути, обозначенному на стр 55, как путь А. На основе каких данных был сделан выбор в пользу пути А? Проводились ли дополнительные исследования по его установлению, например, выделение ключевых интермедиатов, анализ реакционных масс с целью детектирования характерных для каждого пути полупродуктов, осуществление реакции последовательным добавлением реагентов и т.д.? Так, к примеру, на стр. 59 (схема 5) автором описывается получение соединений **6e,d** последовательным смешением исходных реагентов, однако порядок их добавления,

выбранный диссертантом, соответствует пути Б. На чем был основан выбор очередности смешения, проводились ли данные реакции последовательным добавлением реагентов, соответствующим пути А?

5. На стр. 86 автор, говоря о взаимодействии 5-арилфуран-2(3Н)-онов с ортоэфирами и аминами ароматического ряда, декларирует «невозможность введения в реакцию ароматических аминов, содержащих электронодонорные заместители...», однако на стр. 54 соединение **6b**, полученное непосредственно диссертантом, представляет собой продукт трехкомпонентной реакции 5-арилфуран-2(3Н)-она **1c** с триэтилортоформиатом и 2-аминопиридин-3-олом, содержащих электронодонорную гидроксильную группу.

6. Изучение *in vitro* антибактериальной активности синтезированных соединений представлено в отдельной главе диссертации. Данные исследования были проведены лично диссертантом? Также требуется уточнение по данным активности препарата сравнения (фурадонина), представленным на диаграммах 1-6. Так, например, на диаграмме 3 значение  $EC_{50}$  для *S.aureus* составляет 5,5 мкг/мл, на диаграммах 4 и 5 - 75 мкг/мл, на диаграмме 6 - 7,1 мкг/мл. Отличающиеся значения представлены и для *E.coli* и *P.aeruginosa*. Чем может быть вызвано данное несоответствие? Изменялась ли методика проведения эксперимента?

Указанные замечания носят технический характер и существенно не влияют на общую высокую оценку работы.

Диссертационная работа Тихомоловой А. С. представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, несомненно, имеющую фундаментальное и прикладное значение. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из которых 5 статей в рекомендованных ВАК рецензируемых научных изданиях, 11 тезисов и материалов конференций. Содержание публикаций и автореферата полностью совпадают с содержанием диссертации.

Диссертация соответствует требованиям ВАК п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции) и соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия, а автор диссертационного исследования на тему «Аминометилиденфуран-2(3Н)-оны(тионы). Синтез, строение, реакции алкилирования», Тихомолова Александра Сергеевна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

