

ОТЗЫВ

официального оппонента

Глушкова Владимира Александровича

на диссертацию Нуриахметовой Зои Фазлиахметовны
«Синтез и превращения производных метил 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-
карбоксилата»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Тема диссертационного исследования Нуриахметовой Зои Фазлиахметовны посвящена исследованиям в области производных 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты. Работа соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Актуальность темы исследования.

По данным литературы, химическая матрица 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррола служит основой многочисленных гетероциклических аннелированных производных с разнообразной биологической активностью. Так, среди производных 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты найдены соединения с противовоспалительным, противоопухолевым, противовирусным действием; эти вещества взаимодействуют с рецептором серотонина 5-НТ1А и могут быть использованы для лечения нейродегенеративных заболеваний. Олигомеры и полимеры на основе 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррола применяются как базисные соединения в синтезе π-сопряженных конденсированных систем для оптоэлектроники. Исходя из этого, тема исследования Нуриахметовой Зои Фазлиахметовны, несомненно, является актуальной.

Научная новизна.

Получен ряд новых N-замещенных производных метил 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата; на их основе синтезированы новые амиды, гидразиды, арилиден- и гетарилиденгидразиды, 1,3,4-оксадиазолы, 1,2,3-триазолы, азетидиноны. Предложен метод получения N-замещенных (4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)-метанов конденсацией N-замещенных (4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)-метанолов при катализе катионитом Amberlyst 15. Показано, что бромирование тиенопирролметанов приводит к полимерным продуктам - предполагаемым органическим полупроводникам.

Теоретическая и практическая значимость полученных З.Ф. Нуриахметовой результатов заключается в разработке препаративных методов гетероциклических соединений в ряду производных 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррола. Полученные новые амиды, гидразиды, гидразоны, 1,3,4-оксадиазолы и 1,2,3-триазолы тиенопиррольного семейства являются перспективными в плане поиска биологически активных веществ. Ряд новых соединений показал цитотоксическую и антимикотическую активность. Предложен новый путь синтеза *бис*-тиенопиррометанов и полимеров на их основе.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, и их достоверность. Диссертационное исследование выполнено с привлечением современных физико-химических методов. Это ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия. В диссертации ничего об этом не написано, но в опубликованных З.Ф. Нуриахметовой статьях указано, что для корректного отнесения сигналов в ЯМР спектрах применяли методы двумерной гомо- и гетероядерной корреляционной спектроскопии ($^1\text{H} - ^1\text{H}$, COSY, $^1\text{H} - ^1\text{H}$ NOESY, $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMBC, $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HSQC). Строение всех новых органических соединений, описанных Нуриахметовой З.Ф. в диссертации, не вызывает сомнений.

Диссертация Нуриахметовой Зои Фазлиахметовны общим объемом в 157 машинописных страниц построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы и приложений. Диссертация содержит 1 таблицу, 16 рисунков, 69 схем, 4 приложения. Список литературы включает 143 литературный источник российских и зарубежных авторов.

Литературный обзор (глава 1, объемом в 41 страницу, стр. 8-49) посвящен последним достижениям в области методов синтеза и свойств функциональных производных 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррола. Из обзора литературы можно сделать вывод, что эти производные обладают разнообразными видами биологической активности, что еще раз подтверждает тезис об актуальности выбранной темы. В конце литературного обзора приведено обоснование необходимости проведения данной работы.

Центральная глава 2 (страницы 50-75) – это обсуждение полученных автором результатов. Сначала известным методом было наработано достаточное количество исходного метилового эфира 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-

5-карбоновой кислоты. Из него были синтезированы N-R производные (где R = метил, аллил, пропаргил, бензил); для R = Me метиловый эфир был превращен в кислоту и далее – в продукт декарбоксилирования; для остальных N-R производных восстановлением метиловых эфиров получены 4*H*-тиено[3.2-*b*]пирролы с гидроксиметильной и альдегидной группами. Далее была наработана линейка амидов 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты. Если этиламин в водном растворе гладко реагировал с соответствующей кислотой, образуя этиламид с выходом 96%, то в случае вторичных либо ароматических аминов, а также для метилового эфира L-метионина требовался путь через хлорангидрид **11** (так были получены амиды **12-20, 25**). Амиды из метиловых эфиров D- и L-аланина, индола и алкалоида цитизина (**22-24**) были синтезированы путем активации карбоксильной группы карбонилдиимидазолом (CDI). Что интересно, промежуточные имидазольные производные **21a-e** также были выделены и охарактеризованы. Они оказались активными переносчиками 4-R-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксильного остатка к другим нуклеофилам: таурину и гидразину. На основе гидразида **28d** получен ряд гидразонов ароматических и алифатических альдегидов **35-48**. У соединений **37, 39** и **40** отмечено образование *цис*- и *транс*- изомеров гидразонов. Из гидразида **28d** был получен ряд замещенных 1,3,4-оксадиазолов **31, 49, 50, 51, 53-58**, а из гидразонов **40,47** – азетидиноны **59-61**. Далее были предприняты попытки использовать N-пропаргиламид **5c** в реакции клик-химии. В результате было получено два продукта: **63** и **64**, а также димер **67**; в случае ацилазидов реакция не идет.

Неожиданным было образование *бис*-тиенопиррометанов при взаимодействии метилольных производных **8a-d** с кислотными реагентами (частично даже при хроматографировании на колонке с силикагелем). Эта реакция была оптимизирована; подходящим реагентом оказался катионит *Amberlyst 15* в дихлорметане; выходы *бис*-тиенопиррометанов **70a-d** составили 43-62%. В результате бромирования соединений **70a-d** бромсукцинимидом в CCl₄ были получены продукты полимерного типа синего цвета, строение которых еще предстоит установить.

В главе 2 обсуждаются также электрохимические и оптические свойства новых соединений.

Глава 3 (стр. 76-128) – экспериментальная часть, она содержит подробное описание экспериментов и спектральных данных (ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, масс-спектры) и данных элементного анализа для всех новых соединений, в строгом соответствии с правилами публикаций результатов в области органической химии.

В заключении (стр. 129) и выводах (стр. 130,131) содержится краткий итог проделанной работы; выводы сформулированы четко и полностью отражают полученные автором экспериментальные результаты.

Приложения содержат копии актов испытаний противогрибковой, противотуберкулезной, цитотоксической и антимикробной активности некоторых новых соединений.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. Материал в диссертации и автореферате изложен последовательно и логично, в хорошем научном стиле, легко читается, аккуратно оформлен. У оппонента нет принципиальных замечаний по существу выполненной работы. Есть несколько замечаний по оформлению автореферата и диссертации, которые приводятся ниже.

Замечания по автореферату

Замечены опечатки на стр. 14, 18 (на схеме 21 вместо **77f** должно быть **76f**), 19.

Замечания по диссертации

Замечены опечатки на стр. 11, 23, 59, 84, 99, 133, 139, 144.

На стр. 12 ошибки в схеме 1.6 – вместо NH_2 должно быть N_3 .

Стр. 37. Непонятно, как при действии условий г) из соединений **144** образуется **145**; видимо, нужно еще добавить стадию восстановления ж).

Стр. 38, подпись под схемой 1.36. Вероятно, реагент не $\text{BH}_3 \cdot \text{SiMe}_2$, а $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$.

Стр. 39, схема 1.37. Формула не дорисована: двух пирролов не хватает.

Стр. 43, схема 1.41. Вместо **140а,б** должно быть **170а,б**.

Стр. 59. **32d** – это азосоединение, а не диазосоединение. Префикс - диазено- появляется в том случае, когда азогруппа выступает в качестве заместителя (Вы совершенно правильно называете это вещество на странице 103 диссертации).

Стр. 63. Соединения **54**, **55** и **31d** – это не ацилгидразоны, а диацилгидразины.

Стр. 64,65. Удивляет, почему для катализа реакции клик-химии азидов с ацетиленами брали ацетат меди(II). Как известно, реакция обычно катализируется солями Cu(I) непосредственно либо генерируемыми каталитической системой CuSO_4 /аскорбат натрия. В этих условиях вполне закономерно прохождение реакции Глазера с образованием продукта **67**. Что касается полученных продуктов **65** и **66**, то из своего опыта могу сказать,

что ацилазиды малоактивны в реакции клик-химии, равно как и α -азидокетоны.

Стр. 66. Небольшие константы спин-спинового взаимодействия енина 69 указывают на *цис*-конфигурацию двойной связи, что можно было бы отметить в тексте.

Стр. 67. Не «удвоенные сигналы тиенопиррольного ядра», а удвоенная (интегральная) интенсивность этих сигналов – вероятно, это имеется в виду?

Стр. 77,79,81,82,90,96,103, 123,124. Пропаргильную группу следует писать не под углом, а линейно, что соответствует фактической молекулярной форме этого заместителя в пространстве (*sp*-гибридизация углеродного атома).

Стр. 127. Реагент называется диэтил азодикарбоксилат.

Стр. 137, ссылка 56, и стр. 145, ссылка 131: 112243 и 116370, соответственно, – это номера статей, а не страниц. Та же неточность в ссылке 129 (статья 113069), но там еще ошибка в годе: том 212 *Eur. J. Med. Chem.* вышел в 2021 году, а не в 2020-м. С некоторых пор многие европейские журналы перешли на нумерацию статей, без указания страниц. В этом случае в выходных данных указывается год издания, том и номер статьи.

Недостатком работы является отсутствие рентгеноструктурных исследований новых веществ.

Вопросы: 1. Растворимы ли в воде производные таурина 26,27?

2. Наблюдаются ли в ИК спектрах у соединений 5с, 6с слабые полосы поглощения тройной связи в области 2100 см^{-1} ?

Основные результаты Нуриахметовой З.Ф. полностью опубликованы (в том числе в трех статьях из списка ВАК и четырех статьях, входящих в базы данных Scopus и Web of Science), доложены на международных и всероссийских конференциях в Москве, Уфе, Казани, Нижнем Новгороде.

Заключение

Подводя итог, можно сказать, что диссертационная работа Нуриахметовой Зои Фазлиахметовны на тему «Синтез и превращения производных метил 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение конкретной научной задачи в области химии гетероциклических соединений. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация З.Ф. Нуриахметовой отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор – Нуриахметова Зоя Фазлиахметовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Глушков Владимир Александрович

доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, доцент по специальности 02.00.03 – Органическая химия, старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений Института технической химии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (ИТХ УрО РАН)

e-mail: glusha55@gmail.com

тел.: (342)-237-82-66.


«26» января 2023 г.

«Институт технической химии УрО РАН» - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, 614068, г. Пермь, ул. академика Королева, 3; тел. 8-342-237-82-72, e-mail: info@itcras.ru, официальный сайт www.itcras.ru

Подпись Глушкова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИТХ УрО РАН, к. т. н.  Г. В. Чернова



«26» января 2023 г.