

О Т З Ы В
официального оппонента Ларионова Владимира Анатольевича
на диссертационную работу 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

На сегодняшний день одной из важнейших задач органической синтетической химии является получение новых гетероциклических соединений с ярко выраженными терапевтическими свойствами. В ряду гетероциклов конечно же выделяются функционализированные тиенопирролы, которые, как известно, демонстрируют высокие биологические активности. В частности, они проявляют противовоспалительные и противовирусные активности, а препараты на их основе используются для лечения нейродегенеративных заболеваний и вируса гепатита С. В связи с этим химики-синтетики ведут многочисленные исследования по разработке новых методов функционализации молекулы тиенопиррола. Одним из перспективных направлений является модификация структуры тиенопирролов, содержащих карбоксильную группу. В связи с этим диссертационная работа Нуриахметовой Зои Фазлиахметовны, направленная на получение новых функционализированных производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата с целью дальнейшей оценки их биологической активности, **безусловно является актуальной.**

Диссертация Нуриахметовой З. Ф. построена стандартным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 157 страницах печатного текста, содержит 69 схем, 16 рисунков и 1 таблицу, а также приложения с данными биологических испытаний. Список использованной литературы содержит 144 ссылки на работы российских и зарубежных авторов.

Обзор литературы (92 ссылки) состоит из трех главных разделов: 1) общие методики синтеза тиенопирролов; 2) синтез и изучение биологической активности производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррола; 3) синтез и применение гетероароматических производных в полупроводниковых материалах. В первом разделе кратко изложены основные работы по синтезу тиенопирролов. Во втором разделе, в основном, представлен обзор работ по синтезу производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата и оценки их противовоспалительной и противовирусной активностей. В последнем разделе освещены

работы о применении аналогов тиенопирролов в такой важной области, как полупроводниковые материалы.

С учетом и на основании рассмотренных в обзоре литературы данных сформулирована следующая **цель исследования**: синтез и превращения производных метил 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата в поиске перспективных биологически активных соединений и полимерных материалов.

Вторая глава посвящена **обсуждению результатов**, где представлены данные о синтезе *N*-замещенных производных метил 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата с помощью реакции алкилирования; синтезе новых карбоксамидов 4*H*-тиено[3.2-*b*]пирролового ряда, включая производные L- и D-аланина, таурина и L-метионина; синтезе гидразидов и гидразонов 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновых кислот, а также оксадиазолов, триазолов и азетидинов на основе полученных гидразидов. Кроме того, была разработана методика синтеза *бис*-тиенопиррометанов из спирта. На конечном этапе были проведены эксперименты по бромированию с целью получения полимерных материалов. Важно отметить, что для большинства полученных функционализированных тиенопирролов были оценены биологические активности.

В **экспериментальной части** приведены данные, необходимые для анализа и понимания полученных автором результатов, а также проверки их достоверности. Она содержит описание методик проведённых экспериментов и данные физико-химических характеристик полученных новых соединений. Следует отметить наличие в экспериментальной части структур синтезируемых соединений, что облегчает интерпретирование спектров ЯМР.

В **заключении** сформулированы выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна и практическая значимость работы состоит в том, что были разработаны методы получения ряда метил 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилатов, функционализированных как по атому азота, так и по карбоксильной группе. Таким образом, были получены новые перспективные для фарминдустрии молекулы на основе 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррола такие как карбоксамиды, гидразиды, гидразоны, оксадиазолы, триазолы, азетидины и т.д. Важно, что среди синтезированных соединений были выявлены несколько соединений с ярко выраженными биоактивностями. В частности, карбоксамид **18** на основе *N*-метилпиперазина показал антигрибковую активность, а гидразидное производное **31d** проявило противотуберкулезную активность.

Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются **обоснованными**. Автореферат и представленные в нем публикации достаточно **полно**

отражают содержание диссертации. По материалам работы опубликовано 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе из списков международного цитирования Web of Science и Scopus; а также материалы диссертации прошли широкую апробацию на конференциях различного уровня (тезисы 11 докладов).

Таким образом, на основании проведенного анализа можно заявить, что цель работы, поставленная автором, достигнута, а соответствующие ей задачи полностью выполнены.

Работа оформлена на высоком методическом и синтетическом уровне. Тем не менее, в ходе прочтения диссертации возникли следующие вопросы и замечания, которые не носят принципиального характера:

- 1) На Схеме 2.1 не приведены выходы (стр. 50).
- 2) В Схеме 2.2 стоило расшифровать аббревиатуру K_{10} (условие «в», стр. 52).
- 3) На Схеме 2.5 (стр. 54) и Схеме 5 (автореферат) в подписях изображены свободные эфиры аминокислот, а в тексте написано, что использовали их гидрохлоридные соли. Нужно уточнить, где правильно.
- 4) Почему в случае алкилирования соединений **49** идет атака по атому серы, а не по атому азота, и как при этом однозначно доказывали, что полученные соединения являются продуктами присоединения по сере (Схема 2.11, стр. 63)?
- 5) В Схеме 2.12 для соединения **55** отсутствует выход.
- 6) Схема 2.13 (стр. 64). Откуда берется атом водорода или гидрид-анион для образования продукта **62**? Можете объяснить процесс образования данного продукта?
- 7) В экспериментальной части при расшифровке спектров ^1H ЯМР для некоторых соединений указаны сигналы протонов как мультиплеты, однако при этом не приведены интервалы м.д. и почему-то в скобках указаны еще и константы расщепления. Например, для соединения **22d** мультиплет при 7.28 м.д. (стр. 92), для соединения **62** мультиплет при 2.40 м.д. (стр. 119) и т.д.
- 8) Почему для получения триазолов не использовали соли одновалентной меди (Схема 2.14)?
- 9) Ссылки на литературу оформлены не однообразно. Где-то в начале указан первый автор (например, ссылки 1-7), а в основном оформление начинается с названия публикации (например, ссылки 8-10) и т.д.

10) Как и для любой объемной работы, по тексту имеются незначительные опечатки (например, в Схеме 1.41 вместо **140a,b** должно быть **170a,b**).

В целом несмотря на отмеченные замечания и вопросы, диссертация представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития органического синтеза и разработки новых методов функционализации молекул. Диссертационная работа по своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствуют п.1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», п.3 "Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул" паспорта специальности 1.4.3 Органическая химия и решает одну из основных задач органической химии.

На основании проведенного анализа можно заявить, что по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная диссертационная работа удовлетворяет требованиям, установленным **пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г.** (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор, Нуриахметова Зоя Фазлиахметовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

Ларионов Владимир Анатольевич,

кандидат химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, старший научный сотрудник лаборатории Асимметрического катализа Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Почтовый адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1; Телефон: +7 (499) 135 5047

E-mail: larionov@ineos.ac.ru

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

<https://ineos.ac.ru/>

Подпись В.А. Ларионова заверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.

20.02.2023 г.



Е. Н. Гулакова