

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной
и инновационной работе УГНТУ

Р.У. Рабаев

« 22 » 12 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» на диссертационную работу Нуриахметовой Зои Фазлиахметовны «Синтез и превращения производных метил 4Н-тиено[3.2-b]пиррол-5-карбоксилата», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

1. Актуальность темы диссертационной работы

Гетероциклические соединения являются удобной платформой для синтеза природных и синтетических лекарственных средств. Разработка эффективных методов синтеза новых практически важных гетероциклов, а также «scaffold»-структур в поиске перспективных фармакологических агентов, является одной из важнейших задач синтетической органической химии.

При этом необходимо отметить важность роли в медицинской химии производных тиенопирролов, в частности, метиловых и этиловых эфиров 4Н-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты. Модифицирование структур производных тиенопирролов позволило найти высокоактивные против вирусных и онкологических заболеваний соединения. Производные тиенопирролов также являются перспективными базисными матрицами в синтезе π -сопряженных конденсированных систем для оптоэлектроники. В связи с этим разработка подходов к синтезу новых производных тиено[3.2-b]пирролового ряда на основе 4Н-тиено[3.2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты представляется весьма актуальной для синтетической органической химии пирролов.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по теме: «Направленные синтезы природных и неприродных биоактивных соединений, конструирование новых структур для оптоэлектроники» (№ АААА-А17-117011910032-4, № АААА-А20-120012090021-4, 2017-2021 г), «Дизайн и синтез биоактивных природных и неприродных циклопентаноидов, гетероциклов, эпотилонов и аналогов» (№ 122031400261-4, 2022 г), при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-33-90113, 2019-2022 г)

2. Основные результаты диссертационной работы, имеющие научную новизну, теоретическую и практическую значимость

Новизна представленной работы заключается в следующем:

- получены новые N-замещенные производные метил 4Н-тиено[3.2-b]пиррол-5-карбоксилата как удобные синтоны для дальнейшей функционализации.
- на основе полученных производных 4Н-тиено[3.2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты синтезирован ряд новых амидов, гидразидов, 1,3,4- оксадиазолов и 1,2,3-триазолов для изучения их фунгицидной, противораковой и противотуберкулезной активности.
- обнаружена реакция самоконденсации спиртов N-замещенных тиено[3.2-b]пирролов с образованием новых дитиенопиррометанов.
- бромированием продуктов перекрестной конденсации N-замещенных (4Н-тиено[3.2-b]пиррол-5-ил)метанолов с незамещенным пирролом получены новые

соединения полимерного типа.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Полученные амиды, гидразиды и их производные, а также 1,3,4-оксадиазолы и 1,2,3-триазолы тиенопирролового ряда являются перспективными фармакологическими агентами.

Разработан новый подход к получению бис-тиенопиррометанов, а также оригинальный путь синтеза полимеров на основе тиенопиррометанов и бис-тиенопиррометанов.

3. Соответствие диссертационной работы заявляемой специальности

Диссертационная работа Нуриахметовой З.Ф. соответствует заявляемой специальности 1.4.3. Органическая химия.

В ходе выполнения работы соискатель осуществил синтез новых производных 4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата (эфиров, спиртов, альдегидов, кислот), синтез амидов с использованием аминокислот, первичных и вторичных аминов; синтез гидразидов N-замещенных 4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновых кислот и модификатов на его основе, таких как ацилгидразины, арилиден- и гетарилиденгидразиды. Были изучены превращения гидразидной функции 4-бензил-4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты в фрагменты 1,3,4-оксадиазола и лактамный цикл. Были проведены исследования, направленные на определение биологической активности отдельных представителей синтезированных соединений. Разработаны синтезы бис-тиенопиррометанов на основе N-замещенных (4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-ил)метанолов, а также несимметричных тиенопиррометанов, сочлененных с пиррольным кольцом метиленовым фрагментом. Осуществлено бромирование бис- и тиенопиррометанов для получения продуктов конденсации, что отвечает пункту 1 «Выделение и очистка новых соединений», пункту 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», пункту 10 «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений» паспорта специальности «1.4.3. – Органическая химия».

4. Общая оценка содержания диссертационной работы, степени ее завершенности и качества оформления

Диссертационная работа изложена на 157 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений, списка цитируемой литературы (143 наименования). Диссертация содержит 1 таблицу, 16 рисунков и 69 схем, 4 приложения.

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована цель исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В литературном обзоре рассмотрены методы получения тиено[3.2-*b*]пиррольного кора, собраны сведения о синтезе производных 4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты и представлены данные об исследовании их биологической активности, рассмотрены синтезы гетероароматических соединений для полупроводниковых материалов.

Литературный материал грамотно структурирован и проанализирован.

Сделано заключение о перспективности синтеза производных 4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилатов и их использования в качестве перспективных агентов для лечения различных заболеваний, а также для создания на их основе полупроводниковых материалов и органических солнечных батарей, что является чрезвычайно актуальной и практической важной задачей.

В главе 2 «Обсуждение результатов» изложены результаты выполненного исследования, осуществлен анализ строения полученных веществ.

На первом этапе были получены N-замещенные производные метил 4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5- карбоксилата (N-алкилированные эфиры, кислоты, спирты и альдегиды тиено[3.2-*b*]пирролового ряда), которые являются удобными блоками для

дальнейших трансформаций в более сложные структуры.

Далее был осуществлен синтез новых карбоксамидов 4Н-тиено[3.2-*b*]пирролового ряда, содержащих фрагменты природных аминокислот, первичные и вторичные амины циклической и ациклической природы, а также изучена бактерицидная и фунгицидная активности полученных соединений.

Авторами были синтезированы конъюгаты 4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты с производными таурина, представляющие интерес в поиске новых противовирусных и антираковых средств.

На следующем этапе был изучен синтез гидразидов N-замещенных 4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновых кислот, реакции на их основе. Предложен ряд функционализированных 1,2-бис-ацилпроизводных гидразина, предназначенных для последующего наращивания и усложнения структур в скрининговом поиске биоактивных молекул.

Предложены пути синтеза ряда гидразонов на основе гидразида 4-бензил-4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты, обладающих высокой цитотоксической, а также бактерицидной активностью.

На основе гидразида 4-бензил-4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты осуществлен синтез оксадиазолов, триазолов и азетидинов.

Изучена возможность получения бис-тиенопиррометанов – потенциальных «скаффолдов» в дизайне и поиске новых биоактивных соединений, конструировании кросс-сопряженных структур и др. Представлен предполагаемый механизм образования бис-тиенопиррометанов.

На заключительном этапе изучены электрохимические и оптические свойства производных 4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты.

Глава 3 «Экспериментальная часть» содержит подробное описание экспериментальных методик синтеза, методов анализа, выделения, очистки и идентификации продуктов реакций, также приведены физико-химические характеристики новых соединений, что не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов, представленных в работе.

Выводы, четко сформулированные автором, полностью отражают результаты работы.

Список использованной литературы соответствует литературному обзору и обсуждению результатов исследования.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы экспериментальным материалом и подтверждены современными физико-химическими методами исследований (ИК-спектроскопии, спектрометрии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии, элементного анализа и др.), корректно обсуждены с позиции современной органической химии и полностью отражают суть проделанной работы.

Диссертационная работа является завершенным научным исследованием, аккуратно оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ.

5. Апробация полученных результатов, публикации и автореферат диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в базу данных Scopus и Web of Science, а также тезисы 11 докладов на конференциях.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

6. Вопросы и замечания по диссертационной работе и ее автореферату

Принципиальных вопросов и замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы и ее автореферата нет, а имеющиеся сводятся к следующему:

1. В диссертации имеются опечатки, орфографические и синтаксические ошибки (с. 5, 9, 26).

2. С.52 *N*-алкилирование метилового эфира 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты **4** приводит к образованию соответствующих продуктов замещения **5a-d** с хорошими выходами (65-95%), водно-щелочной гидролиз эфиров **5a-d** с высокими выходами приводил к кислотам **6a-d**, а восстановление эфиров **5a-d** LiAlH₄ в ТГФ приводило к спиртам **8a-d** с выходами 63-81%, которые окислением PhI(OAc)₂ при катализе TEMPO, были превращены в альдегиды **9a-d** с хорошими выходами (68-82%). Что образуется наряду с полученными продуктами, или же оставшиеся соединения – это исходные субстраты?

3. Авторами проведены биологические испытания полученных соединений на различные виды биологической активности (противоопухолевой, фунгицидной, бактерицидной). Логика всей работы свидетельствует о целенаправленности синтеза соединений с заданной биологической активностью. Однако, проведенные испытания выходят за рамки преследуемой логики, что, по-видимому, обусловлено интересом авторов, а возможно, выбор конкретного вида испытания был обоснован?

4. С.59 Гидразид **33** был синтезирован реакцией диэтилового эфира 2,5-пиридиндикарбоновой кислоты с 1,8-кратным избытком водного раствора гидразингидрата. Чем обусловлено проведение реакции именно с 1,8-кратным избытком водного раствора гидразингидрата? Была использована известная методика или это оптимальное значение, подобранное авторами в результате эксперимента?

5. С.67 На основе спирта **8** образуется новый продукт, спектральные данные и анализ масс-спектра которого указывают на образование *бис*-тиенопиррометана **70** (схема 2.16). Авторами предположен механизм самоконденсации исходного спирта. Спирт **8** при перемешивании с Амберлит-15(H⁺) превращается в карбокатион **A**, который в дальнейшем региоселективно атакует центр C2 второй молекулы **8**. Предполагается, что образовавшийся таким образом аддукт **B** со вторичным карбокатионным центром высвобождает молекулу формальдегида и протон, давая конечный стабильный *бис*(тиенопирролил)метан **70** (схема 2.17). Возникает вопрос, обнаружен ли в реакционной смеси формальдегид, поскольку именно элиминирование формальдегида позволило авторам предположить данный механизм образования соединения **70**?

6. С.71 Какие методы и приемы планируется использовать для установления строения полученных полимеров?

7. Заключение

Диссертационная работа Нуриахметовой Зои Фазлиахметовны «Синтез и превращения производных метил 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решены следующие научные задачи: синтезированы новые производные 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата (эфиры, спирты, альдегиды, кислоты), амиды с использованием аминокислот, первичных и вторичных аминов, гидразиды *N*-замещенных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновых кислот и модификатов на его основе, таких как ацилгидразины, арилиден- и гетарилиденгидразиды; изучены превращения гидразидной функции 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты в фрагменты 1,3,4-оксадиазола и лактамный цикл; разработаны методы синтеза *бис*-тиенопиррометанов на основе *N*-замещенных (4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-ил)метанолов, а также несимметричных тиенопиррометанов, сочлененных с пиррольным кольцом метиленовым фрагментом; изучено бромирование *бис*- и тиенопиррометанов для получения продуктов конденсации; исследовано наличие биологической активности отдельных представителей синтезированных соединений.

Диссертационная работа характеризуется целенаправленной, логичной последовательностью синтеза различных классов органических соединений, обладающих конкретной биологической активностью.

В целом, по объему и уровню выполненных исследований, их научной новизне и практической значимости диссертационная работа Нуриахметовой Зои Фазлиахметовны соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 24.09.2013 г., с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ № 426 от 20 марта 2021 г., а ее автор Нуриахметова Зоя Фазлиахметовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утверждён на заседании кафедры биохимии и технологии микробиологических производств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (УГНТУ) «26» декабря 2022 г. (протокол №5 от «26» декабря 2022, присутствовали 13 чел. категории научно-педагогические работники).

Чанышева Алия Рафаэлевна



«20» февраля 2023

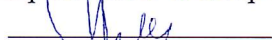
канд. хим. наук (02.00.03 – Органическая химия), доцент (02.00.03 – Органическая химия), доцент кафедры биохимии и технологии микробиологических производств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (УГНТУ)

E-mail: btmptf@mail.ru,

тел.: 8(347)243-19-35.

Я, Чанышева Алия Рафаэлевна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

Прищепов Федор Александрович



«20» февраля 2023

канд. техн. наук (03.00.23 – Биотехнология), заместитель заведующего кафедрой биохимии и технологии микробиологических производств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (УГНТУ)

E-mail: btmptf@mail.ru,

тел.: 8(347)243-19-35.

Я, Прищепов Федор Александрович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов 1.

E-mail: info@rusoil.net;

тел.: 8(347)242-03-70.

Сайт организации: <https://rusoil.net>