

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Бельской Наталии Павловны на диссертационную работу Антонова Дмитрия Ильича «Взаимодействие 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-С,N и 1,3-N,N-бинуклеофильными реагентами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия»

Актуальность работы. Реакции пирролдионов с моно- и бинуклеофилами являются неиссякаемым источником получения новых сложнопостроенных конденсированных и спироциклических азот- и серу-содержащих гетероциклических систем. Исследование этих реакций уже продемонстрировало необычайно высокую и многогранную реакционную способность пирролдионов. Диссертационная работа, представленная Антоновым Дмитрием Ильичем, является продолжением исследований, проводимых в Пермском Национальном университете в лаборатории под руководством профессора Масливца А.Н. Она посвящена исследованию ранее не изученных реакций гетероциклизации 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-С,N- и 1,3-N,N-бинуклеофильными реагентами. Многие из полученных соединений содержат γ -лактамный фрагмент и потенциально могут проявлять как противомикробную, так и другие виды биологической активности. Подтверждением этому являются результаты биологических исследований и два патента, полученных автором работы. Таким образом, разработка синтетических стратегий, обеспечивающих эффективный синтез соединений, содержащих γ -лактамный цикл, является **актуальной задачей** для синтетической органической химии, поскольку позволяет получить новые биологически активные соединения. Тем более, что потребность в разработке новых антимикробных препаратов диктуется угрозами появления новых штаммов патогенных микроорганизмов, а также развитием резистентности уже имеющихся. В связи с этим, **диссертация Антонова Д. И., является, без сомнения, актуальной.**

Общая характеристика работы. Диссертация Антонова Д.И. изложена на 147 страницах и содержит все необходимые формальные разделы – введение,

обзор литературы, обсуждение результатов собственных исследований, методики проведения экспериментов и описание физико-химических характеристик синтезированных соединений, заключение и список использованных литературных источников из 118 наименований.

Во **Введении** автор формулирует актуальность темы исследования; приводит цель работы; научную и теоретическую новизну и практическую значимость; положения, выносимые на защиту.

Первая глава работы (Обзор литературы; 40 стр., 77 ссылок, из которых 48 ссылок опубликованы за последние 10 лет). Обзор литературы рассматривает известные в литературе примеры реакций 1,3-N,N-, 1,3-S,N-бинуклеофилов (мочевина, тиомочевина, семикарбазид, тиосемикарбазид, тикарбазид, гуанидин и его циклические аналоги) и 1,3-C,N- биелектрофилами (енаминами) с полиэлектрофильными субстратами (глиоксаль, циклические дионы, α -галогенкетоны и т.д.). Отдельно рассмотрены реакции моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов с бинуклеофилами. Автор завершает обзор литературы заключением, в котором систематизирует представленные в литературе данные по рассмотренным реакциям. Это позволяет определить неизученные моменты реакционной способности полиэлектрофильных структур, в том числе пирролдионов в реакциях с бинуклеофилами, реагенты, представляющие интерес в этих превращениях, а также прогнозировать возможные направления взаимодействия и их последовательность в зависимости от структуры используемых реагентов. Основываясь на анализе литературных данных, диссертант формулирует цель работы и определяет задачи исследования:

Цель диссертационной работы – Получение новых знаний о ранее неизученных реакциях 4-ароилзамещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-C,N и 1,3-N,N бинуклеофилами, в том числе содержащих дополнительные функциональные группы.

Задачи исследования: (1) Синтез 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, 4-ароил-5-алкоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, 4-ароил-5-арил-1*H*-пиррол-2,3-дионов; (2) Исследование взаимодействия данных классов ПД с гетероциклическими пятичленными енаминами (аминопиразолами, аминоксозолами, аминифураном), с амининденонами,

аминоциклопентеноном, мочевинами, семикарбазидом и тиокарбогидразидом и их производными; (3) изучение полезных свойств продуктов синтеза.

В главе Результаты и обсуждение (стр. 41-89) приведены собственные исследования диссертанта и рассмотрено все многообразие проведенных им превращений, описаны условия получения новых мостиковых, спиро-бис-гетероциклических и конденсированных азагетероциклических систем.

Научная и практическая ценность работы усиливается тем, что для большинства исследуемых реакций проведены исследования и определены оптимальные условия, которые в дальнейшем были распространены на другие исходные реагенты в условиях рационального проведения процесса. Контроль хода реакции проводился с помощью ультра-ВЭЖХ-МС. Это позволяет четко определить момент расходования исходных реагентов, а также регистрировать образование других продуктов и предлагать более обоснованные гипотезы о их строении. Такой подход к исследованиям, безусловно, усиливает научную значимость исследования, а также ее **практическую ценность**.

В Экспериментальной части представлены общие и конкретные методики синтеза веществ и описаны их физико-химические и спектральные характеристики. Экспериментальное исследование тщательно проработано.

Полученные соединения исследованы на цитотоксическую активность, противомикробную активность, туберкулостатическую активность. Выявлены вещества, активные в отношении опухолевых клеточных линий MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), соединения, проявляющие противомикробную активность в отношении *S. Aureas*, *E. Coli* и *C. Albicans*.

В заключении диссертации представлены основные схемы взаимодействия 1*H*-пиррол-2,3-дионов с бинуклеофильными реагентами, отмечены впервые обнаруженные последовательности превращений, характерные только для выбранных реагентов с определенным набором заместителей, сформулированы перспективы работы.

К основным достижениям работы следует отнести следующие: (1) разработаны новые методы построения гетероциклических систем: пиразолов, аннелированных пиридинов – пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, изоксазоло[3,4-*b*]пиридинов, фуро[2,3-*b*]пиридинов, спиро[диндено[1,2- *b*:2',1'-*e*]пиридин-

11,3'-пиррол]-2',10,12(1'*H*,5*H*)-трионов; также новых трициклических 6*H*-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазолов; (2) проведена систематизация полученных результатов исследования и выявлены новые последовательности сложных, многоступенчатых превращений; (3) доказана структура полученных гетероциклических соединений; (4) выявлены вещества, обладающие противомикробной активностью, а также новые флуорофоры.

Таким образом, **научная новизна, теоретическая и практическая значимость** проведенных исследований очевидны и не вызывают сомнений.

Следует отметить, что проведенные исследования выполнены на высоком уровне, полученные **экспериментальные данные достоверны**, поскольку автор использовал обширный набор современных физико-химических методов исследования свойств и доказательства строения полученных веществ (ЯМР, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ), опирался на литературные данные и известные закономерности.

Автореферат и опубликованные работы (5 статей в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных Web of Science и Scopus и рекомендованных диссертационным советом УрФУ, 2 патента Российской Федерации, 5 тезисов докладов на Российских и международных конференциях) **полно отражают основные научные результаты**, положения и выводы, приведенные в диссертации.

Таким образом, детальное ознакомление с материалами, приведенными в главах диссертации, с текстом автореферата, а также с публикациями Антонова Д.И. позволяет сделать вывод, что сформулированная **цель работы достигнута**. Получены **новые результаты**, представляющие **фундаментальную значимость** и имеющие перспективы **практического использования**.

Принципиальных недостатков рецензируемая диссертация не имеет. Диссертация содержит минимальное количество опечаток. В ходе ознакомления с авторефератом и диссертацией возникло несколько вопросов, дискуссионных моментов и замечаний.

1. Схемы в литературном обзоре, за редким исключением, не содержат информации об условиях проведения эксперимента, выходах продуктов,

количества полученных примеров. Это позволило бы оценить доступность метода и широту его использования.

2. Формулировка цели как «Получение новых знаний о ранее неизученных реакциях...» является очень общей.

3. При описании спектров ЯМР используется стандартная фраза, которая не совсем корректна или не подтверждает образование именно этой структуры. Например, на стр. 49: «Наиболее характерными сигналами в спектрах ПМР для соединений **11a,b** являются синглет протона группы ОН (3.12-3.80 м.д.), а так же два синглета протонов метиленовой группы бензильного заместителя (3.98-4.68 м.д.). Наиболее характерным в спектрах ^{13}C ЯМР является сигнал амидной карбонильной группы (165.2-165.7 м.д.).» Необходимо использовать больше приемов при описании спектральных характеристик. Можно использовать сравнение со спектрами исходных реагентов или близких литературных примеров. Упоминание только нескольких групп в контексте предложенной автором фразы выглядит не совсем убедительно.

4. При описании сложных многоступенчатых механизмов реакции многие стадии опускаются, что затрудняет понимание процесса.

5. Выбор оптимальных условий обычно основывается на имеющихся в литературе аналогиях и предполагаемом механизме реакции. Поэтому использование для оптимизации всего спектра имеющихся растворителей от полярных до неполярных в этом смысле не совсем понятен. Тем более, что на основании полученных оптимальных условий можно далее сделать некоторые выводы о механизме превращения.

6. В ходе работы автор обнаружил, что пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридины и пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин обладают флуоресценцией. Спектры флуоресценции и спектры поглощения, к сожалению, не приведены. Известны ли флуорофоры в ряду подобных гетероциклических производных или это новые флуоресцентные гетероциклические системы?

7. Если говорить об управлении активностью электрофильных центров в структуре 1*H*-пиррол-2,3-дионах, то можно ли говорить о количественных характеристиках, контролирующих и направляющих их взаимодействие с

нуклеофилами? Имеются в виду заряды, энергетические характеристики, в том числе стабильность образующихся продуктов.

8. В заключении рассмотрены схемы проведенных превращений и выявлены отличия по сравнению с ранее опубликованными. На самом деле это только одна часть полученных результатов и, безусловно, важная часть, которая определяет высокую новизну полученных результатов. Но в действительности таких результатов в работе больше. Это и новые гетероциклические системы, это и разработанные методики превращений, это и полученные данные биологических исследований, которые выявили противомикробные вещества, что подтверждено оформлением двух патентов.

9. Неточности и ошибки: Для спектров на ядрах ^1H в научной литературе принято использовать выражение ЯМР ^1H , а не ПМР; при перечислении типов реагентов (1,3-C,N и 1,3-N,N бинуклеофильные реагенты) следует ставить дефис; в автореферате на стр. 3 не согласовано окончание в слове «полезной»; на стр. 6 диссертации, строка 3 сверху: фразу «... с последующей циклизацией NH_2 группой на...», лучше заменить на «с последующей атакой NH_2 группой на ...» и т.д.

Указанные замечания не снижают значимости диссертационного исследования.

Диссертация Антонова Дмитрия Ильича «Взаимодействие 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-C,N и 1,3-N,N бинуклеофильными реагентами», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена важная проблема по разработке эффективных синтетических подходов к получению большого массива новых гетероциклов на основе реакций 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов. Полученные в диссертации теоретические и практические результаты представляют собой крупное достижение в области химии азотсодержащих гетероциклов и являются хорошей платформой для создания новых биологически активных веществ.

Работа удовлетворяет всем требованиям, установленным п.9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ и соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия.

Автор диссертационного исследования «Взаимодействие 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-С,N и 1,3-N,N-бинуклеофильными реагентами», Антонов Дмитрий Ильич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, профессор,
профессор кафедры технологии органического синтеза Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Бельская Наталия Павловна

Почтовый адрес: 620002, Екатеринбург, Мира, д. 19

Наименование организации: ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Адрес электронной почты: n.p.belskaya@urfu.ru

20 октября 2023 г.

Подпись Бельской Н.П. ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н.Ельцина»



(Морозова Р.А.)