

ОТЗЫВ

официального оппонента Бельской Наталии Павловны на диссертацию Кобелева Александра Ивановича «Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с 1,3-*NH,SH*- и 1,3-*NH,NH*-бинуклеофилами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия»

Направленный синтез веществ, обладающих полезными свойствами, является одной из ключевых задач современной органической химии. Традиционным направлением использования органических соединений на протяжении длительного времени является синтез и изучение свойств биологически активных соединений и получение новых лекарственных препаратов, необходимых для лечения социально значимых заболеваний.

Потребность в разработке новых антибактериальных препаратов продиктована угрозами появления новых штаммов патогенных микроорганизмов, а также развитием антибиотикорезистентности уже имеющихся. Диссертационная работа Кобелева А. И. является одним из кирпичиков в решении этой задачи, поскольку центральным фрагментом синтезированных соединений является 3-гидрокси-1*H*-пиррол-2(5*H*)-он, который входит в структуру природных веществ, проявляющих выраженную биологическую активность. Ряд синтезированных соединений является близкими структурными аналогами природных «аматаспирамидов» (Amathaspiramides A-F), проявляющих противомикробную, противовирусную и цитотоксическую активность. В связи с этим, **диссертация** Кобелева А. И., в которой представлен синтез большой серии новых пяти-, шести- и семичленных гетероциклических и спироциклических соединений, конденсированных и мостиковых гетероциклических систем, **является, без сомнения, актуальной.**

Диссертация Кобелева А.И. изложена на 171 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 87 наименований.

Во **Введении** автор, как этого требуют правила, обосновывает актуальность темы исследования и степень ее разработанности; приводит цель работы; научную и теоретическую новизну и практическую значимость; положения, выносимые на защиту.

Первая глава работы (Обзор литературы; 18 стр., 46 ссылок) посвящена нуклеофильным превращениям пирролобензоксазинтрионов и выявлению не

изученных моментов их реакционной способности в подобных реакциях. Диссертант рассматривает особенности их взаимодействия с *O*-, *N*-, *C*-мононуклеофилами и 1,3-*CH*,*OH*-, 1,3-*NH*,*NH*-, 1,3-*CH*,*NH*-, 1,4-*NH*,*NH*-, 1,4-*SH*,*NH*-бинуклеофилами. Приведенные примеры демонстрируют разнообразие возможных превращений пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с нуклеофильными реагентами и их способность к реализации разных направлений реакции при изменении условий. Таким образом, литературные данные красноречиво свидетельствуют о том, что, с точки зрения химии, объект исследования имеет уникальную структуру, в которой присутствует несколько активных центров, обладающих высокой реакционной способностью. Это приводит к осуществлению разных механизмов и направлений гетероциклизации и образованию разных продуктов при варьировании условий реакции. Литературный обзор в большинстве своем построен на публикациях, авторами которых являются сотрудники лаборатории, где была выполнена диссертационная работа. Проведенный анализ опубликованных данных позволил диссертанту определить неизученные аспекты химии 3-гидрокси-1*H*-пиррол-2(5*H*)-онов и сформулировать цели и задачи исследования.

В главе **Обсуждение результатов** (стр. 29-91) приведены собственные исследования диссертанта и рассмотрена вся многообразная палитра

проведенных им превращений, в результате которых был синтезирован большой набор новых спироциклических спиро[пиррол-2,4'-имидазолов], спиро[пиррол-3,2'-пирролов], спиро[пиррол-2,5'-тиазолов], пирроло[3,2-*c*]пиридинов (5-азаизатинов), разработаны новые подходы к построению гетероциклической системы пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазина, обнаружена термическая перегруппировка спиро[пиррол-2,5'-тиазолов] в спиро[имидазол-4,2'-пирролы] или спиро[пиррол-3,2'-пирролы]. Безусловно, интересными моментами работы являются исследования, связанные с реакциями пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиомочевинами и тиюамидами. Эти реагенты в реакциях с пирролобензоксазином проявляют двойственную реакционную способность и, в зависимости от условий, образуют продукты *SH,NH*- или *NH,NH*-взаимодействия - для тиомочевины и *SH,NH*- или *CH,NH* - для тиюамида.

Следует отметить, что проведенные исследования выполнены на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Автором использован обширный набор методов современной органической химии, известных методов и приемов выделения и очистки органических соединений, а также набор физико-химических методов исследования свойств и доказательства строения полученных веществ (ЯМР, масс-спектрометрия, элементный анализ). Структура сложно-построенных гетероциклических конструкций во всех случаях тщательно доказана использованием данных РСА. Благоприятным моментом исследования является использование ВЭЖХ-МС для анализа реакционных смесей. Эти исследования способствовали разработке оптимальных условий реакций, а также детектированию в реакционных смесях дополнительных минорных продуктов. Это побудило автора, в случае обнаружения побочных продуктов взаимодействия, проводить более тщательные исследования и привело к получению новых данных, которые увеличили новизну и эффективность работы.

Достоверность полученных экспериментальных данных не вызывает сомнений.

В **Экспериментальной части** подробно описаны общие и конкретные методики синтеза веществ и их физико-химические и спектральные характеристики.

В работе представлен раздел «Исследование биологической активности синтезированных соединений», в котором приведены результаты изучения противомикробной и анальгетической активности. Способ получения (E)-(6-(2-гидроксифенил)-2-иминио-4,7,8-триоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро-[4.4]нонан-9-илиден)(4-метоксифенил)метаноат, обладающего противомикробной активностью защищен патентом РФ.

В заключении диссертации представлено 13 выводов, основанных на полученных экспериментальных данных. Отдельно формулированы перспективы работы.

Автореферат и опубликованные работы (9 статей в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных Web of Science и Scopus и рекомендованных диссертационным советом УрФУ, 6 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях, а также 4 патента РФ) **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 Кобелева А. И. позволяет сделать вывод, что **цель работы достигнута**. Получены **новые результаты**, представляющие **теоретическое значение** и имеющие перспективы **практического использования**.

Принципиальных недостатков рецензируемая диссертация не имеет. Имеются лишь несколько вопросов, дискуссионных моментов и замечаний, связанных с оформлением.

1. На стр. 41 диссертант пишет: «Руководствуясь принципами зеленой химии подобраны оптимальные условия синтеза соединений **ба-г**». Уточните, пожалуйста, какие принципы “зеленой химии” здесь учтены?

2. Стр. 55, Схема 2.25: В каких соотношениях образуются продукты **8a**, **9a**, и **10a**?
3. В каком растворителе исследовали влияние соотношения реагентов на выход соединения **10a** (Таблица 4) и почему остановили свой выбор на ацетоне, хотя ДМФА и ДМСО дали лучшие результаты?
4. При оптимизации условий в экспериментальных данных, представленных в Таблицах 1-6, отсутствует такой важный параметр как время.
6. Схема 2.18 на стр. 47: не понятна структура продуктов **7a-и**. Заместители в бензольном цикле исходного соединения и продукта совершенно разные и находятся в разных позициях.
7. Схема 2.26 на стр. 57: при соотношении реагентов 2 : 1 и выходе продуктов **10a-и** равном 42-55%, регистрировались ли другие продукты реакции?
8. При использовании такого полифункционального реагента, каким являются 3-ацилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы, хотелось бы перед экспериментальным исследованием получить какие-то количественные характеристики его реакционной способности. Это бы существенно обогатило и дополнило процесс обсуждения результатов, способствовало более рациональному объяснению механизма реакций, его термодинамики.
9. Цель работы выглядит очень короткой и незавершенной.
10. Восприятие литературного обзора затрудняет отсутствие номеров цитируемых соединений. К сожалению, в схемах не указаны выходы соединений, время завершения реакций.
11. Выводов очень много, необходимо было сделать их более общими.
12. В диссертации есть ошибки и неудачные выражения, но их незначительное количество. Стр 34: синглеты групп NH, по-видимому надо заменить на синглеты групп OH. Стр 61: «Дальнейшее присоединение метиленовой группы продукта присоединения...» и т.д.

Вместе с тем, указанные замечания не снижают значимости диссертационного исследования.

Диссертационная Кобелева Александра Ивановича «Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с 1,3-*NH,SH*- и 1,3-*NH,NH*-бинуклеофилами» удовлетворяет всем требованиям, установленным п.9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ. Представляемая работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия.

Автор диссертационного исследования «Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с 1,3-*NH,SH*- и 1,3-*NH,NH*-бинуклеофилами», Кобелев Александр Иванович, безусловно, 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

23 мая 2022 г.

Подпись Бельской Н. П. ЗАВЕРЯЮ

Морозова В.А.

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

