

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке, инновациям и
цифровизации федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Воронежский государственный
университет»



д.х.н., доц. О. А. Козадеров
«12» января 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» на диссертационную работу Линьковой Елены Ивановны на тему «Пирролооксазол(тио)оны, пирролотиазол(тио)оны и их бензоаналоги. Синтез, реакции с электрофильными агентами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа Линьковой Е.И. посвящена разработке методов синтеза пирролооксазол(тио)онов, пирролотиазол(тио)онов и их бензоаналогов, обладающих высокой практической значимостью, на основе реакций 4-оксикислот с 1,2- и 1,3-бинуклеофилами.

Актуальность выбранного диссертантом исследования обусловлена широким спектром биологической активности, проявляемой производными пирролов, тиадиазолонов, тиазолов, оксазолонов, которые входят в состав многих природных и синтетических биологически активных и лекарственных соединений, средств регуляции роста и развития растений. Поэтому становится очевидно, что разработка доступных, простых и эффективных методов синтеза и функциональная модификация пергидропирролооксаалкановых и тиаалкановых скаффолдов, потенциально обладающих полезными свойствами, является актуальной задачей. Дополнительным подтверждением актуальности исследования Линьковой Е.И. является тот факт, что работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии Саратовского национального исследовательского государственного университет имени Н.Г. Чернышевского при поддержке гранта РФФИ (№ 19-33-90157).

Практическая значимость заключалась в разработке новых препаративно доступных и эффективных методов синтеза би- и трициклических конденсированных систем на основе взаимодействия 4-арил-4-оксобутановых кислот при взаимодействии с некоторыми 1,2-, 1,3-, N,O- и N,S-бинуклеофильными реагентами. 3a-(R)-3,3a-Дигидробнзо[d]пирроло[2,1-

b]тиазол-1(2*H*)-оны **5a-d**, синтезированные Еленой Ивановной, проявляют росторегулирующую активность.

Научная новизна работы, представленной на соискание степени, заключается:

- в детальном исследовании маршрутов изучаемых процессов с использованием спектральных методов на основе современных теоретических представлений в органической химии;

- в получении новых, ранее не описанных 7*a*-*R*-тетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5(6*H*)-тионов, 8*a*-*R*-тетрагидро-2*H*-пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-6(7*H*)-тионов, 3*a*-*R*-3,3*a*-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]оксазол-1(2*H*)-тионов, 3*a*-*R*-3,3*a*-дигидро-5*H*-бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-1(2*H*)-тионов;

- в выявлении закономерностей протекания реакции азосочетания для синтезированных Линьковой Е.И. бензопирролооксазол(тио)онов, бензопирролооксазин(тио)онов с солями диазония различного строения.

Из наиболее значимых, по мнению ведущей организации, **научных результатов**, полученных Еленой Ивановной, следует отметить следующие:

1) показано, что при проведении взаимодействия 4-арил-4-оксобутановых кислот с 2-аминоэтанолом, 3-аминопропан-1-олом, 2-аминоэтантолом, о-амино(тио)фенолом, 2-амино-4-метилфенолом, (2-аминофенил)метанолом в реакторе закрытого типа Microwave 50 наблюдается сокращение времени процесса и увеличение выходов продуктов реакций;

2) на основании совокупности данных спектральных методов анализа: ИК-спектроскопии и ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопии, в том числе с использованием результатов эксперимента HSQC, подтвержден маршрут реакции взаимодействия 4-арил-4-оксобутановых кислот с 1,2- и 1,3-*N,O*-бинуклеофилами на примере 2-аминоэтанола и 3-аминопропан-1-ола;

3) на основании данных РСА была доказана структура и межмолекулярные взаимодействия в кристаллах тетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5(6*H*)-онов;

4) на основании данных РСА доказано строение 3*a*-*R*-3,3*a*-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазол-1(2*H*)-онов и показано, что 3*a*-метил-3,3*a*-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазол-1(2*H*)-он находится в кристалле в виде двух кристаллографически независимых молекул;

5) на основе квантово-механических расчетов обоснован маршрут реакции экзоциклического тионирования

тетрагидропирролооксазолонов/оксазинонов, дигидробензопирролооксазолонов/оксазинов реактивом Лавессона в условиях однократного метода синтеза;

6) на основании данных комплексного спектрального анализа, в том числе и с применением двумерной спектроскопии COSY и TOCSY, были подтверждены структуры синтезированных арилазопроизводных бензопирролоокса(тиа)золонов на примере соединений **14**, **42** и арилазопроизводных бензопирролоокса(тиа)зинов на примере соединения **72**;

б) установлено, что полученные Линьковой Е.И. диазенилдигидробензопирроло(тия)окса(тио)золонны обладают сольватохромными свойствами.

Диссертация построена по классической схеме и состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), обсуждения возможности применения полученных соединений (глава 3), экспериментальной части (глава 4), основных результатов и выводов, списка используемой литературы. Диссертация изложена на 184 страницах, содержит 15 таблиц, 37 рисунков, библиографический список из 113 наименований.

В обзоре литературы (31 стр.) подробно рассмотрены сведения о подходах к синтезу производных пирролооксазолов и пирролотиазолов, а также биологическая активность веществ, содержащих тиазольный и пирроло[2,1-*b*]оксазольный фрагменты. При этом систематизация данных основана на структуре субстрата, участвующего в построении изучаемых гетероциклов. Автором проанализированы 89 научных публикаций, более половины из которых за последние пятнадцать лет. Необходимо отметить, что эта глава диссертации хорошо структурирована, ясно и грамотно изложена.

Вторая часть работы – обсуждение результатов – разделена на несколько подглав. Так, часть 1 посвящена взаимодействию 3*H*-фуран-2-онов и 4-арил-4-оксобутановых кислот с 2-аминоэтанолом и 3-аминопропан-1-олом; часть 2 – доказательству строения пергидропирролооксазолов и изучению межмолекулярных взаимодействий в их кристаллах; часть 3 – синтезу пергидропирролотиазолов на основе взаимодействия 4-арил-4-оксокарбоновых кислот с 2-аминоэтанолом; часть 4 – синтезу бензопирроло(тия)окса(тио)золов на основе взаимодействия 4-арил-4-оксобутановых кислот с *o*-аминотиофенолом, *o*-аминофенолом и 2-амино-4-метилфенолом; часть 5 – взаимодействию 4-арил-4-оксобутановых кислот с (2-аминофенил)метанолом; часть 6 – взаимодействию тетрагидропирролооксазолов/оксазинов, дигидробензопирролооксазолов/оксазинов с реактивом Лавессона; часть 7 – изучению синтетических возможностей бензопирроло(тия)окса(тио)золов и бензопирроло(тия)окса(тио)зинов в реакциях азосочетания. В каждой главе автор очень подробно рассматривает влияние условий проведения процесса на течение изучаемых взаимодействий, приводя все необходимые объяснения полученных результатов. Также заслуживает внимания подробное и тщательное доказательство структуры получаемых соединений и маршрутов изучаемых реакций на основе данных большого арсенала физических методов, используемых органиками – ^1H , ^{13}C , ЯМР-спектроскопии, в том числе двумерными гомо- и гетероядерными методами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC), рентгеноструктурного анализа, ИК-спектроскопии, а также элементного анализа. В связи с этим достоверность полученных результатов и сделанные диссертантом выводы не вызывают сомнений.

Экспериментальная часть содержит сведения об используемых в ходе работы приборах и методике синтеза объектов диссертационного исследования.

Несмотря на это общее положительное заключение по работе, имеется ряд вопросов и замечаний:

1. Раздел «Обсуждение результатов» не содержит ни одной литературной ссылки, при этом практически во всех подразделах присутствует фраза «в продолжение исследований» (например, стр. 46, 52, 75, 135), а проведенных кем и когда, остается неясным. Анализ публикаций по данной тематике показывает, что ссылки на некоторые работы приведены в обзоре литературы, на другие – отсутствуют совсем.

2. В подразделах 2.1, 2.3, 2.4, 2.5 представлены результаты взаимодействия 5-R-3H-фуран-2-онов и 4-оксокарбоновых кислот с 1,2-, 1,3-бинуклеофильными реагентами. При этом при обсуждении синтеза соединений 2-7 остается неясным, какие из них синтезированы Линьковой Е.И. впервые.

3. В диссертации в подразделе 2.7 на схемах 18 (стр. 96), 19 (стр. 101), 20 (стр. 105), 21 (стр.110) нет информации о конкретной структуре полученных соединений. Не представлено соотношение заместителей в полученных соединениях присвоенному номеру, эту информацию удалось найти лишь в автореферате. При этом для ряда соединений отсутствуют какие-либо характеристики: данные спектрального анализа, температуры плавления, элементный состав, выходы – за исключением некоторых примеров, приведенных в тексте обсуждения результатов или в экспериментальной части. Так как эти вещества позиционируются автором как впервые синтезированные, то их физико-химические характеристики обязательно должны быть представлены в работе.

4. Почему для синтеза в реакторе закрытого типа Monowave 50 в качестве растворителя был выбран бензол, ведь он прозрачен для микроволн и очень слабо их поглощает, а значит, нагрев реакционной массы должен происходить за счет непосредственного воздействия микроволнового излучения на реагенты, при этом возможно возникновение специфичного микроволнового эффекта? Был ли осуществлен мониторинг реакций в случае использования других растворителей для проведения взаимодействий в реакторе? Были ли выделены соли **Ia-d**, **Г'a-d** и амиды **IIa-d**, **II'a-d**, представленные на схеме 2 на странице 51, при термическом проведении описанного процесса?

5. В чем заключался мониторинг проведения взаимодействия 4-оксокарбоновых кислот с 2-аминофенолом и 2-аминотиофенолом? Из текста диссертации это осталось неясным.

6. Автором представлены не все схемы синтеза описываемых соединений в обсуждении результатов и методики проводимых взаимодействий в экспериментальной части: отсутствуют методики взаимодействия 5-R-3H-фуран-2-онов с этаноламином и 3-амино-1-пропанолом, описанные на стр. 46; не представлена информация о способе

синтеза и физико-химических характеристиках для самих исходных **10e-h**; нет информации по способу синтеза и физико-химическим характеристикам соединений **118-124**.

7. Как любая большая работа, диссертация Линьковой Елены Ивановны не лишена некоторых опечаток и стилистических погрешностей в тексте:

а) в первой половине работы автор нумерует группы соединений, обозначая матрицу цифрой, а частные случаи показывает буквами, например, **2a-d**, однако, начиная с соединения **12**, Елена Ивановна использует отдельное численное обозначение для каждого вещества, несмотря на то, что продукты **12-124** тоже можно разделить на несколько групп, исходя из гетероциклической матрицы данных соединений;

б) встречается неверное сокращение нумерации групп соединений, например, на стр. 80 **2,3,6,7 (a-d)**;

с) на стр.112 рис. 29 в тексте обозначен как рис. 1; отсутствует схема номер 13; допущены опечатки в указании исходных реагентов в методиках синтеза соединений **8a-d**, **9a-d**, **10a-d** (стр. 153, 156, 159); на стр. 14 автореферата обсуждаются спектры соединения **12**, хотя в тексте диссертации (стр.97-100) и на рис. 11 автореферата обозначена структура соединения **14**.

Вместе с тем указанные замечания не снижают достоинств диссертационной работы, которая выполнена на высоком современном уровне и производит общее благоприятное впечатление. В целом, диссертационная работа Линьковой Е.И. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача в области органической химии, а именно разработаны доступные и простые методы синтеза пирролооксазол(тио)онов, пирролотазол(тио)онов и их бензоаналогов, изучены возможности дальнейшей функционализации в реакциях с электрофильными реагентами. Полученные экспериментальные результаты могут быть использованы в спецкурсах по органической химии и химии гетероциклических соединений, читаемых на химических факультетах Российских университетов, а практические результаты – в научной работе организаций, исследующих свойства гетероциклов (ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, ИОХ СО РАН, ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, НИИ ФОХ Южнофедерального университета, Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, РУДН, Воронежского государственного университета и др.). Текст автореферата, а также 10 статей, опубликованных автором в ведущих высокорейтинговых международных рецензируемых журналах, представление полученных результатов на 14 конференциях в полном объеме передают содержание диссертационной работы.

Проверка текста по программе «Антиплагиат» (Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - <http://vsu.antiplagiat.ru>) показала высокий уровень оригинальности текста (оригинальность – 67,55%, цитирования – 12 %), выявленные совпадения (15,07%) не являются плагиатом. Анализ отчета показал, что в исследуемом документе присутствуют корректные совпадения в виде фрагментов, содержащих стандартные фразы, описывающие структурные элементы диссертации; терминология и устойчивые

словосочетания; цитаты со ссылками на документы в библиографическом перечне.

Содержание автореферата и диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (п.п. 1, 3, 7).

Считаем, что рассматриваемая диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия, отвечает требованиям, установленным п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г (в действующей редакции), предъявляемым ВАК Минобрнауки России к кандидатским диссертациям, а ее автор Линькова Елена Ивановна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв составлен заведующим кафедрой органической химии ФГБОУ ВО ВГУ, д.х.н., проф. Шихалиевым Х.С. Отзыв обсужден и единогласно утвержден на заседании кафедры органической химии химического факультета Воронежского государственного университета 12 января 2023 г. года, протокол № 1003-01.

Шихалиев Хидмет Сафарович 
доктор химических наук
(специальность 02.00.03 - Органическая химия)
профессор (специальность – органическая химия),
заведующий кафедрой органической химии
химического факультета Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Воронежский государственный университет»
394018, г. Воронеж, Университетская пл., д.1
тел.: 8(473)-2-208-433
e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский Государственный Университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»);
394018, Российская Федерация, Воронежская область, г. Воронеж, Университетская площадь д. 1;
тел.: +7(473) 220-75-21; факс: +7(473) 220-87-55;
e-mail: rector@vsu.ru;
сайт: www.vsu.ru

Я, Шихалиев Хидмет Сафарович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.225.01, и их дальнейшую обработку



