

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Шипиловских Сергея Александровича на тему «Синтез и химические превращения замещенных 3-(тиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Актуальность работы. Диссертация Шипиловских Сергея Александровича посвящена синтезу новых биологически активных соединений, которые способны подвергаться различным модификациям как на начальной стадии их получения, так и в дальнейших превращениях. Описанная тема исследования является логическим продолжением многолетней работы сотрудников Пермского университета в области изучения замещённых 3-иминофуран-2(3*H*)-онов. Однако введение такого фармакофорного заместителя, как аминотиофен-Гевальда, и возможные новые направления реакций показывают высокую перспективность изучения 3-(тиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов.

Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 173 страницах и включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы, состоящий из 182 ссылок на российские и зарубежные источники.

Литературный обзор полноценно охватывает последние достижения в области химии 3-имино(гидразоно)фуран-2-онов более чем за последние 10 лет и включает в себя изучение и обобщение методов синтеза изучаемых гетероциклов и их химические свойства, что показывает, как считает автор, актуальность исследования данного направления с целью получения различных систем как ациклического, так и гетероциклического ряда.

В главе «Синтез и химические превращения 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов» (обсуждение полученных результатов), автором приведены, описаны и систематизированы все полученные знания в ходе выполненной работы, которые включают в себя синтез исходных соединений 2-гидрокси-4-

оксобут-2-еновых кислот и замещенных 2-аминотиофенов Гевальда, из которых были получены соответствующие замещенные 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновые кислоты. Далее автором описывается непосредственный синтез 3-тиенилимино-3Н-фуран-2-онов внутримолекулярной циклизацией замещенных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот.

Защищаемая работа включает в себя полноценное исследование химических свойств 3-тиенилимино-3Н-фуран-2-онов с различными нуклеофильными реагентами, такими как: вода, спирты, амины, гидразины.

Наиболее интересным с точки зрения автора является изучение возможных направлений реакции с производными цианоуксусной кислоты, которые в последовательном каскаде превращений могут приводить к образованию ациклических продуктов, новых гетероциклов, а именно, 2-аминопирролов, и конденсированных систем пирроло[1,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидинового ряда.

Очевидную актуальность и пользу исследования Шипиловских С.А. показывают описанные автором результаты по изучению биологической активности полученных в ходе исследования новых соединений, которые потенциально могут быть использованы в медицине в качестве терапевтических агентов с анальгетической, противовоспалительной и гипогликемической активностью.

В экспериментальной части исследования использованы современные методы физико-химического анализа, что полноценно доказывает строение полученных в ходе исследования новых соединений.

Научная новизна. Автором впервые осуществлен синтез 3-тиенилимино-3Н-фуран-2-онов внутримолекулярной циклизацией 4-оксо-2-(тиофен-2-ил)аминобут-2-еновых кислот и изучены их химические свойства в превращениях с различными *ОН* и *НН* нуклеофилами. Шипиловских С.А. с новой стороны показал возможное взаимодействие 3-иминофуранов с производными цианоуксусной кислоты, которое вследствие последовательных домино-реакций при использовании заданных условий может приводить к трем различным продуктам. В работе также описаны все

предполагаемые механизмы изученных превращений, которые в полной мере согласуются с продуктами реакций.

Экспериментальная часть работы выполнена на высоком уровне, что не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов. Все соединения были получены в препаративных количествах, их структура и чистота убедительно доказаны при помощи ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии, данных элементного и РСА анализа.

Практическая значимость работы. В работе осуществлен препаративно удобный метод синтеза новых 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов из дешёвого и легкодоступного сырья, изучены их химические свойства с различными нуклеофильными реагентами и получены неописанные ранее ряды соединений, такие как: 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновые кислоты, алкиловые эфиры 4-арил-4-оксо-2-(тиофен-2-иламино)бут-2-еновых кислот, производные 5-амино-2-оксопирроло[1,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-3-карбоновых кислот. Синтезированные соединения представляют интерес для медицинской химии вследствие обнаружения их выраженной анальгетической, противомикробной и гипогликемической активности. Перспективность данных веществ как потенциальных лекарств также показывают полученные автором патенты на изобретения.

Материал защищаемой работы полностью отражен в автореферате, опубликованных статьях и полученных патентах. Оформление работы соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011; она содержит незначительное количество опечаток, которые не мешают пониманию сути исследования.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако хотелось бы отметить следующее:

1. Как в тексте квалификационного сочинения, так и в тексте автореферата, на схемах не всегда представлены выходы для конкретных соединений, что в ряде случаев затрудняет понимание влияния заместителей на протекание превращений.

2. Для соединений 11 а-т, которые были получены в виде геометрических изомеров А и Б, целесообразно было использовать ЯМР

эксперимент с применением ЯЭО для однозначной интерпретации структуры.

3. Чрезвычайно интересные соединения 24 и 25 было бы желательно исследовать дополнительно, с целью определения их пространственного строения.

4. Не для всех новых соединений в работе приведены данные ЯМР ^{13}C спектроскопии.

Необходимо отметить, что замечания носят лишь частный характер и нисколько не умаляют общих достоинств данной работы.

С содержанием диссертации следует ознакомить Институт элементоорганической химии им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет, Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (г. Новосибирск).

Диссертационная работа Шипиловских С.А. является законченным научным исследованием, отличается научной новизной, выполнена на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне с использованием современных физико-химических методов анализа. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Автореферат полноценно отражает проведенное исследование. Результаты исследования изложены в 23 печатных работах, в том числе 6 научных статьях в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК РФ и 4 патентах РФ на изобретения.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости диссертационная работа «Синтез и химические превращения замещенных 3-(тиофен-2-ил)имино-3H-фуран-2-онов» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Шипиловских Сергей

Александрович, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук

по специальности

02.00.03 – органическая химия,

02.00.10 – биорганическая

химия, доцент

А. Мажуга

Мажуга Александр Георгиевич

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ имени М.В. Ломоносова)

Должность:

доцент кафедры органической химии Химического факультета

Адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3.

Телефон: +7(495) 939-40-20

Адрес электронной почты: majouga@org.chem.msu.ru,

alexander.majouga@gmail.com

Подпись заверяю,

декан Химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова,

академик РАН, профессор



[Handwritten signature]

Лунин В.В.

01.06.2016

В диссертационный совет Д 501.001.97
при федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего
образования «Московский государственный
университет им. М.В. Ломоносова»
от Мажуги Александра Георгиевича.

Настоящим даю согласие выступить официальным оппонентом на защите диссертации Шипиловских Сергея Александровича на тему «Синтез и химические превращения замещенных 3-(тиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

О себе сообщаю следующие сведения:

1. Мажуга Александр Георгиевич, гражданин РФ.
2. Доктор химических наук (00.00.03 – органическая химия, 02.00.10 – биоорганическая химия) доцент.
3. Название организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».
4. Адрес места работы: Москва, ул. Ленинские горы, д.1, стр. 3, Химический факультет
5. Основные работы по профилю оппонируемой диссертации:
 1. Beloglazkina Elena K., Manzheliy Eugeniy A., Moiseeva Anna A., Maloshitskaya Olga A., Zyk Nikolai V., Skvortsov Dmitry A., Osterman Ilya A., Sergiev Petr V., Dontsova Olga A., Ivanenkov Yan A., Veselov Mark S., Majouga Alexander G., Synthesis, characterization, cytotoxicity and antibacterial activity of ruthenium(II) and rhodium(III) complexes with sulphur-containing terpyridines, *Polyhedron*, 2016, том 107, с. 27-37.
 2. Ivanenkov Yan A., Veselov Mark S., Rezekin Igor G., Skvortsov Dmitriy A., Sandulenko Yuri B., Polyakova Marina V., Bezrukov Dmitry S., Vasilevsky Sergey V., Kukushkin Maxim E., Moiseeva Anna A., Finko Alexander V., Koteliansky Victor E., Klyachko Natalia L., Filatova Lubov A., Beloglazkina Elena K., Zyk Nikolay V., Majouga Alexander G., Synthesis, isomerization and biological activity of novel 2-selenohydantoin derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2016, том 24, № 4, с. 802-811.
 3. Ivanenkov Yan A., Vasilevski Sergei V., Beloglazkina Elena K., Kukushkin Maksim E., Machulkin Alexey E., Veselov Mark S., Chufarova Nina V., Vanzcool Anton, Zyk Nikolay V., Skvortsov Dmitry A., Khutornenko Anastasia A., Rusanov Alexander L., Tonevitsky Alexander G., Dontsova Olga A., Majouga Alexander G., Design, synthesis and biological evaluation of novel potent MDM2/p53 small-molecule inhibitors, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2015, том 25, № 2, с. 404-409.
 4. Beloglazkina Elena K., Majouga Alexander G., Manzheliy Eugeniy A., Moiseeva Anna A., Lin'kova Yulia V., Zyk Nikolai V., Mononuclear ruthenium(II) and rhodium(III) complexes

with S-[4-(2,2:6',2''-terpyridin-4'-yl)phenoxy]butyl ethanethioate and 4'-[4-(1,2-dithiolane-3-yl)butylcarboxy]phenyl]-2,2':6',2''-terpyridine, Polyhedron, 2015, том 85, с. 800-808.

5. Маклакова С.Ю., Кучеров Ф.А., Петров Р.А., Гопко В.В., Шипулин Г.А., Зацепин Т.С., Белоглазкина Е.К., Зык Н.В, Мажуга А.Г., Котелянский В.Э., Новый подход к синтезу лигандов асиалогликопротеинового рецептора для направленной доставки олигонуклеотидов в гепатоциты, Известия Академии наук. Серия химическая, издательство 2015, № 7, с. 1655-1662.

Доктор химических наук
02.00.03 – органическая химия,
02.00.10 – биоорганическая химия,
доцент

Мажуга А.Г.



Белоглазкина Л.В.