

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию С. А. Шипиловских
“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 темы рецензируемой диссертационной работы обусловлена тем, что разработка синтеза и изучение свойств производных иминофурана, включающих фрагмент аминотиофена Гевальда, которые до настоящего времени были изучены явно недостаточно, перспективна благодаря доступности исходных соединений и легкости модификации продуктов вследствие наличия в них нескольких электронодефицитных атомов, легкости раскрытия фуранового цикла и возможности введения различных дополнительных заместителей, включая фармакофорные.

Диссертация построена традиционно и включает введение, короткий обзор литературы по теме (11 стр., 28 ссылок), обсуждение полученных результатов (48 стр.), экспериментальную часть (71 стр.), выводы, список цитируемой литературы (182 ссылки). Результаты, полученные диссертантом, в значительной мере подтверждают отмеченные выше перспективы. При этом диссертантом был выполнен очень большой объем работы: всего синтезированы и охарактеризованы около 180 новых соединений.

Поставленная цель – изучение возможностей 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов в синтезе биологически активных веществ – успешно выполнена. Исследования, предпринятые для ее достижения, можно разбить на три группы. Первая из них – разработка методов синтеза широкого ряда 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов простыми и доступными методами. Диссертант разработал синтез 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов путем циклизации 4-оксо-2-(2-тиенил)аминобут-2-еновых кислот. Вторая группа – изучение реакций 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов с различными нуклеофилами, а также превращений продуктов этих реакций. Найдено, что с ОН- и NH-нуклеофилами 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-оны реагируют как ацилирующие агенты. Реакции 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-он с гидразинами протекают как рециклизации с образованием пиридазинонов. Подробно изучены также реакции с эфирами и амидами циануксусной кислоты. В ходе первичных биологических испытаний синтезированных соединений на антиноцицептивную (обезболивающую), антимикробную, противовоспалительную, гипогликемическую

активность обнаружены отдельные вещества, не уступающие используемым в медицине. В процессе исследований разработаны легко воспроизводимые и масштабируемые методы синтеза многочисленных неописанных ранее соединений.

Основное содержание диссертации опубликовано в трех статьях в *Журнале органической химии* и по одной статье в журналах *Известиях Академии наук. Серия химическая*, *Химия гетероциклических соединений* и *Химико-фармацевтическом журнале*, а также в четырех патентах РФ и 13 тезисах докладов на российских и международных конференциях.

Приведенное перечисление наиболее важных и интересных результатов, а также публикаций свидетельствует о высоком уровне исследования, которое представлено С. А. Шпиловских в качестве кандидатской диссертации. Структура всех синтезированных соединений подтверждена ИК-, ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектрами, в ряде случаев – также методом РСА. В целом автором получен очень большой материал по теме диссертации. Выводы, сделанные диссертантом, сомнений не вызывают. Работа написана хорошим языком.

Рецензируемая диссертация не свободна и от погрешностей, из которых отметим следующие:

1. Вызывает удивление скромный размер (4 стр.) раздела, посвященного биологическим испытаниям, При том, что испытаны около 180 соединений, можно было ожидать не четырех маленьких табличек с данными для наиболее активных образцов, а некоего более подробного анализа. Совершенно непонятно фактическое отсутствие обсуждения математической зависимости величины биологического отклика от дескрипторов молекулярной структуры соединений 6 (стр. 66). Нельзя не отметить, что читателя интересует зависимость биологической активности не от дескрипторов молекулярной структуры, а от этой самой структуры.
2. Автор использует не рекомендованные ИЮПАК названия, из которых особенно часто встречается *изопропанол*. Отметим в этой связи, что по правилам ИЮПАК суффикс *ол* следует добавлять к полному названию соответствующего углеводорода, а углеводород *изопропан* не существует и существовать не может.
3. Вызывает удивление, что в списке литературы большинство ссылок на публикации в отечественных журналах даны на английские переводы. Не являются исключением даже

ссылки на статьи руководителя диссертанта, которые наверняка не нужно было искать в Интернете.

4. Не свободна диссертация и от ряда опечаток и неудачных выражений. Из последних отметим *реакции взаимодействия* (с. 44).

Несмотря на указанные недочеты, диссертация С. А. Шипиловских в целом заслуживает высокой оценки. Она представляет собой завершённое научно-квалификационное исследование, которое является серьёзным вкладом в химию 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов и родственных соединений.

Автореферат и опубликованные статьи отражают основное содержание диссертации. По завершённости, научной новизне полученных результатов и практической значимости работа С. А. Шипиловских соответствует критериям, установленным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842). Автор диссертации заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Ведущий научный сотрудник, профессор
доктор химических наук (02.00.03)

Беленький
Леонид Исаакович

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)
119991 Москва, Ленинский просп., 47
Тел. 8 499 137-29-44
e-mail secretary@ioc.ac.ru

Подпись в.н.с. ИОХ, д.х.н., проф. Беленького Л.И. заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН канд. хим. наук



И.К. Коршевец

30.05.2016

В диссертационный совет Д 501.001.97
при федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего
образования «Московский государственный
университет им. М.В. Ломоносова»
от Беленького Леонида Исааковича

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

О себе сообщаю следующие сведения:

1. Беленький Леонид Исаакович, гражданин РФ.
2. Доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), профессор, ведущий научный сотрудник.
3. Название организации: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
4. Адрес места работы: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47
Тел.: +7 499 137-29-44
Факс: +7 499 135-53-28
e-mail: secretary@ioc.ac.ru
5. Основные работы по профилю оппонируемой диссертации:
 1. Belen'kii L.I., Chuvylkin N.D., Nesterov I.D. Electrophile affinity and positional selectivity in electrophilic substitution reactions of N-substituted pyrroles // Russian Chemical Bulletin. 2011. № 11. С. 2205-2211.
 2. Belen'kii L.I., Chuvylkin N.D., Nesterov I.D. Positional selectivity in electrophilic substitution reactions of π -Excessive heterocycles (review) // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2012. № 2. С. 241-257.
 3. Belen'kii L.I., Nesterov I.D., Chuvylkin N.D. Quantum-chemical investigation of azoles 1. Alternative electrophilic substitution mechanisms in 1,2- and 1,3-Azoles // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2014. № 11. С. 1611-1622.
 4. Belen'kii L.I., Chuvylkin N.D., Nesterov I.D. M Quantum-chemical investigation of azoles 2. Thermodynamic stabilities of neutral molecules and intermediates formed on electrophilic substitution of 1,2- and 1,3-azoles // Russian Chemical Bulletin. 2014. № 10. С. 2236-2242.
 5. Belen'kii L.I., Nesterov I.D., Chuvylkin N.D. Quantum chemical studies of sulfonation of pyrrole with pyridine sulfur trioxide // Russian Chemical Bulletin. 2014. № 6. С. 1289-1296.
 6. Belen'kii L.I., Smirnov V.I. Quantum chemical study of the electronic structure and reactivity of complexes of 4-oxo-4-(2-thienyl)- and 4-(5-methyl-2-thienyl)-4-oxobutyl chlorides with aluminum chloride // Russian Chemical Bulletin. 2013. № 3. С. 634-639.
 7. Mamarahmonov M.K., Belen'kii L.I., Chuvylkin N.D., Ashirmatov M.A., Elmuradov B.Z., Ortikov I., Kodirov A., Shakhidoyatov K.M. Quantum chemical studies of pyrimidin-4-ones 4.*Electronic structure and reactivity of substituted 2-oxo(thioxo)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones. Mechanism of ipso-substitution of methyl group by nitro group // Russian Chemical Bulletin. 2014. № 9. С. 1986-1992.

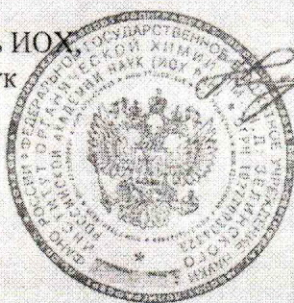
8. Mamarakhmonov M.K., Belen'kii L.I., Chuvylkin N.D., Ashirmatov M.A., Shakhidoyatov K.M. Quantum chemical studies of pyrimidin-4-ones 3. 2-Oxo(thioxo, selenoxo)pyrimidin-4-ones and 5,6-dimethyl-2-oxo(thioxo)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones // Russian Chemical Bulletin. 2014. № 2. С. 350-354.
9. Smirnov V.I., Afanas'ev A.V., Belen'kii L.I. Peculiarities of the behavior of succinyl dichloride in Friedel-Crafts reaction with thiophenes // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2011. № 10. С. 1199-1207.
10. Smirnov V.I., Afanas'ev A.V., Prostackishin I.S., Belen'kii L.I. Direction of 3-bromothiophene acylation with succinyl chloride // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2013. № 3. С. 386-391.
11. Yarovenko V.N., Khristoforova L.V., Belen'kii L.I., Chuvylkin N.D., Krayushkin M.M. Electronic structure and reactivity of 3-acetyl-2-methylbenzo[b]thiophene: A quantum chemical study // Russian Chemical Bulletin. 2011. № 11. С. 2315-2319.
12. Yarovenko V.N., Khristoforova L.V., Belen'kii L.I., Shashkov A.S., Baryshnikova T.K., Krayushkin M.M. Acylation of 3-acyl-2-methylbenzo[b]thiophene // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2011. № 2. С. 166-172.
13. Belen'kii L.I., Mamarakhmonov M.K., Subbotin A.N., Chuvylkin N.D., Quantum chemical investigation of azoles 3. Thermodynamic stabilities of neutral molecules and intermediates formed on electrophilic substitution of azoles with three or four heteroatoms // Russian Chemical Bulletin. 2015. № 5. С. 1032-1038.
14. Belen'kii L.I., Subbotin A.N., Chuvylkin N.D., Quantum chemical investigation of azoles 4. New elimination-addition mechanism of electrophilic substitution in tetrazole and 1,2,4-triazole // Russian Chemical Bulletin. 2015. № 9. С. 2050-2059.

Доктор химических наук
02.00.03 – органическая химия
профессор

Беленький Леонид Исаакович

Подпись ведущего научного сотрудника ИОХ РАН доктора хим. наук, профессора
Беленького Л. И. заверяю,:

Ученый секретарь ИОХ
кандидат хим. наук



И. К. Коршевец