

ОТЗЫВ

официального оппонента д.х.н., доцента Боярского Вадима Павловича
на диссертационную работу Ремизова Юрия Олеговича
«Производные 5-арил- и 5-карбоксил-2-метил-3-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фурана: синтез и реакционная способность»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3. – Органическая химия

Диссертационная работа Ремизова Юрия Олеговича посвящена разработке методов синтеза производных фуранового ряда, включая конденсированные гетероароматические системы. Фурановое кольцо имеет большое значение в органической и медицинской химии. Для органической химии важность фурановых производных связана с тем, что они могут быть важными полупродуктами в синтезе других гетероциклических систем ввиду реакционной способности фуранового цикла. В биохимии, медицинской химии и химии средств защиты растений значение фураносодержащих соединений обусловлено тем, что они обладают широким спектром биологической активности, например, цитотоксической, нейротоксической, антибактериальной и др. Это обуславливает **актуальность** совершенствования методов их получения и применения и разработки новых синтетических методик в этой области.

Научная новизна данной работы заключается, прежде всего, в том, что диссертантом показана возможность стабилизации фуранового кольца 2-метил-3-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фурана введением в положение 5 сложноэфирной, карбоксильной, хлоркарбонильной, амидной и гидразидной групп. Продемонстрирована важность такой стабилизации для проведения реакций фуноциализации метильной группы. Также показана возможность стабилизации 2-метил-3-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фурана арильными заместителями и изучена зависимость такой стабилизации от электронной природы арильной группы, что является важным для планирования синтеза.

Другим аспектом научной новизны стали результаты, полученные при исследовании химии и синтетических возможностей синтезированных диссертантом 5-арил- и 5-карбоксил-2-метил-3-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фурановых производных. Юрий Олегович показал, что карбоксилзамещенные производные могут быть функционализированы по метильной группе с помощью промежуточной реакции бромирования с последующим нуклеофильным замещением. В то же время 5-арил-2-метил-3-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фураны не дают в этих условиях стабильных продуктов функционализации. Изучение реакции раскрытия 1,2,3-тиадиазольного цикла 5-арил- и 5-карбоксил-2-метил-3-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуранов под действием сильных оснований показало, что данные реакции протекают в соответствии с общепринятым для 5*H*-1,2,3-тиадиазолов механизмом. В случае наличия при этом в молекуле внутреннего нуклеофила (как, например, при реакции аминометильного производного) промежуточно образующийся тиокетен подвергается гетероциклизации.

Значимость результатов диссертационной работы связана с тем, что в ходе своего исследования Юрий Олегович разработал несколько новых препаративных методик: получение производных 5-арил- и 5-карбоксил-2-метил-

3-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуранов, функционализация этилового эфира 5-метил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты по карбоксильной группе, введение в боковую цепь в положении 2 фуранового кольца азот-, кислород-, сера- и фосфорсодержащих функциональных групп, синтез производных фуро[2,3-с]пиридинов.

Диссертант продемонстрировал уверенное владение методами эксперимента и установления структуры органических соединений. Им проделан значительный объем синтетической работы. Использование современных физико-химических методов анализа (таких, как спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P , а также ИК-спектроскопия и масс-спектрометрия) обеспечивает **достоверность полученных результатов**. Анализируя и сопоставляя данные представленного в диссертационной работе комплекса исследований, можно сделать заключение об их взаимной согласованности.

По работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. С чем, по-Вашему, связаны низкие выходы (5–12 %) при синтезе арилфуранов 3–5 и делались ли попытки оптимизировать эту стадию или опробовать альтернативный метод синтеза этих соединений?
2. В работе часто упоминается низкая термическая стабильность арилфурилтиадиазолов. На мой взгляд, это не совсем верная формулировка, так как во всех случаях, в которых упоминается разложение этих соединений (за исключением соответствующих карбоновых кислот), речь может идти о низкой химической стабильности (которая, разумеется, более заметна при повышении температуры, но определяется не термическим разложением, а химическими реакциями с имеющимися в системе реагентами).
3. В качестве растворителя в синтезах диссертант часто использует бензол. Учитывая синтетическое значение работы, а также то, что бензол является кровяным ядом, возникает желание заменить его (например, толуолом или дихлорэтаном, которые заметно менее токсичны). Можно ли, по мнению диссертанта, провести такую замену?
4. Некоторые соединения в работе (например, вещества 18, 22, 25, 26 и ряд других) были получены с препаративными выходами менее 25–50%. При этом из работы не совсем ясно, что является причиной низких выходов. Не исключая, что это связано с потерями продукта при выделении путем кристаллизации. Можно ли добиться более высоких препаративных выходов, оптимизировав методы выделения продуктов (например, используя колоночную хроматографию в этих случаях), или данные производные нестабильны в условиях колоночной хроматографии на силикагеле?
5. В работе встречаются неточности и недостатки в оформлении:
 - Названия 5-арильных производных в обсуждении результатов и в экспериментальной части даны не в соответствии с современной номенклатурой. Например, соединение 2 в работе называется 3-ацетил-2-метил-5-фенилфуран, хотя должно называться 1-(2-метил-5-фенил-3-фуранил)этанон. И если в обсуждении это объяснимо, так как это соединение рассматривается как производное фурана и сравнивается, например, с соединением 1 (которое называется именно как замещенный фуран), то в

экспериментальной части названия лучше приводить в соответствии с правилами ИЮПАК.

- Диссертантом синтезировано большое количество органических соединений, как новых, так и ранее описанных в литературе. При описании их в экспериментальной части не указано, получено ли соединение впервые, или оно уже было описано ранее. Например, на стр. 76 приведена методика получения соединения **2** (в работе называется 3-ацетил-2-метил-5-фенилфуран), которое известно более 100 лет. Но никаких литературных ссылок не приведено. Это же относится к целому ряду других фурановых производных.
- При описании веществ, полученных впервые, принято приводить либо данные элементного анализа, либо результат определения брутто-формулы по данным масс-спектрометрии высокого разрешения. В диссертации для некоторых соединений не приводится ни то, ни другое. Например, для соединения **55** приведены только спектры ЯМР ^1H и ^{13}C . Отсутствие данных элементного анализа или масс-спектрометрии высокого разрешения препятствует опубликованию результатов во многих иностранных журналах, особенно, высокорейтинговых.
- Диссертант часто опускает слова и фразы, заставляя читателя их додумывать. Например, на стр. 42 написано, что «щелочной гидролиз триадиазола **11** при кипячении с гидроксидом калия в водно-спиртовой среде привел к карбоновой кислоте». Следовало бы писать «щелочной гидролиз триадиазола **11** при кипячении с гидроксидом калия в водно-спиртовой среде с последующим подкислением...». То же самое (добавление кислоты на второй стадии) должно быть приведено на соответствующей схеме (Схема 2.6), которая в существующем виде некорректна.

Приведенные замечания не носят принципиального характера и не влияют на значимость проведенной работы. В целом, по сути самой работы и объему экспериментального материала диссертация Юрия Олеговича Ремизова является законченным научным исследованием.

Основные материалы диссертации достаточно полно представлены в 4 научных статьях (все 4 реферированы базами данных WOS и Scopus) и в тезисах 13 докладов на всероссийских конференциях и конференциях с международным участием. Печатные работы и автореферат полностью отражают содержание диссертации. Результаты и выводы данной работы логичны и обоснованы.

Диссертация Ю. О. Ремизова является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача раскрытия синтетического потенциала производных 5-арил- и 5-карбоксил-2-метил-3-(1,2,3-триадиазол-4-ил)фурана в реакциях функционализации и гетероциклизации, имеющая значение для развития органической и медицинской химии.

Таким образом, можно заключить, что диссертация Ремизова Ю. О. «Производные 5-арил- и 5-карбоксил-2-метил-3-(1,2,3-триадиазол-4-ил)фурана: синтез и реакционная способность» удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации

№ 842 от 24 сентября 2013 г. (пункты 9–14), а ее автор, Ремизов Юрий Олегович, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Официальный оппонент,
профессор кафедры физической органической химии Института химии ФГБОУ
ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
доктор химических наук, доцент _____ В. П. Боярский

Боярский Вадим Павлович

доктор химических наук по специальностям
02.00.03 – органическая химия, 05.17.04 – технология органических веществ,
доцент, профессор кафедры физической органической химии Института химии
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
адрес: 198504, Россия, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский пр., 26
телефон: +7 (921) 915-42-84
e-mail: v.boiarskii@spbu.ru



Текст документа размещен
в открытом доступе
на сайте СПбГУ по адресу
<http://spbu.ru/science/expert.html>

Документ подготовлен
в порядке исполнения
трудовых обязанностей