

Отзыв официального оппонента

Гулевской Анны Васильевны *на диссертацию Пахолка Николая Александровича* на тему “Бромирование функциональных производных цианотиоацетамида”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность работы. Диссертационная работа Пахолка Николая Александровича посвящена синтезу гетероциклических соединений (производных тиазола и тиadiaзола) на основе цианотиоацетамида, а также изучению их свойств. Цианотиоацетамид - уникальный реагент со сравнительно простой структурой, широко используемый в синтезе разнообразных биологически активных N,S-гетероциклов, включая аналоги природных веществ. Молекула цианотиоацетамида содержит несколько нуклеофильных центров и активное метиленовое звено. Полифункциональная природа этого реагента является предпосылкой разнообразия превращений с его участием, включая сложные каскадные процессы, иногда трудно предсказуемые и требующие теоретического осмысления. Химическая модификация производных тиазола и тиadiaзола создаёт возможность получения новых соединений с практически полезными свойствами.

База данных SciFinder на запрос “Cyanothioacetamide” выдает 1183 результатов, при этом пик исследований приходится на 1994-2014 годы, а их результаты опубликованы в высокорейтинговых научных журналах. С 2014 года наблюдается и всплеск исследований в области химии 1,2,4-тиadiaзолов, интерес к тиазолам только неуклонно растёт.

Исходя из вышеизложенного тематика диссертационной работы Н.А. Пахолка является актуальной, а результаты этой работы имеют фундаментальное и прикладное значение.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа Н.А. Пахолка представлена на 210 страницах машинописного текста, имеет классическую структуру, включающую введение, литературный обзор (глава 1), обсуждение собственных исследований автора (глава 2), экспериментальную часть (глава 3), выводы и список использованных источников. Работа содержит 175 ссылок на литературные источники, 89 схем, 18 таблиц, 16 рисунков и обширное приложение (40 стр.).

Оценка содержания диссертации. Во *Введении* автор указывает на актуальность выбранной тематики диссертации, убедительно аргументирует необходимость выполненного исследования, формулирует его цели и задачи, а также перечисляет положения, выносимые на защиту.

В *главе 1* диссертации представлен литературный обзор синтезов тиазолов на основе цианотиоацетамида и его производных (40 стр., 132 ссылки). В обзоре последовательно рассмотрены синтез 4-арилтиазолов, содержащих разнообразные заместители в положениях 2, и получение конденсированных тиазолов. Более половины статей, процитированных в обзоре, были опубликованы после 2000 года, что позволяет читателю оценить современное состояние исследований в указанной области.

Глава 2 (28 стр.) содержит результаты собственных систематических исследований, посвященных синтезу производных тиазола и тиadiaзола на основе цианотиоацетамида, а также изучению свойств полученных соединений.

В *разделах 2.1 и 2.2* представлены результаты исследования взаимодействия арилиден- и циклоалкилиденпроизводных цианотиоацетамида с молекулярным бромом и иодом. Показано, что реакция протекает как каскадный процесс окислительной димеризации/гетероциклизации, приводя к образованию новых (1,2,4-тиadiaзол-3,5-диил)бис(3-арил(алкил)акрилонитрилов). Продемонстрирована специфика реакционной способности 2-циано-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)проп-2-ентиоамида и изомерного 2-гидрокси-4-метоксифенильного производного.

Раздел 2.4 посвящен разработке методов синтеза 2-(4-(гет)арил-5-бромтиазол-2-ил)-3-(гет)арилакрилонитрилов. Предложено два весьма эффективных подхода - бромирование

2-(4-арилтиазол-2-ил)-3-арилакрилонитрилов и многокомпонентное взаимодействие цианотиоацетамида, (гетеро)ароматического альдегида, α -бромкетона и брома в растворе ДМФА в присутствии триэтиламина. Безусловно, многокомпонентная реакция имеет ценное преимущество - экономия времени, растворителей для очистки промежуточных веществ и пр. При этом следует подчеркнуть, что оба превращения протекает региоселективно, не затрагивая боковые ароматические заместители и двойную связь акрилонитрильного фрагмента. Обсуждена структура полученных соединений, для двух из них выполнен рентгеноструктурный анализ.

В разделе 2.5 на примере одного из полученных (5-бромтиазолил)акрилонитрилов **15н** показана возможность окисления С=C связи акрилонитрильного фрагмента перекисью водорода с образованием 2-(5-бромтиазол-2-ил)-3-арилоксиран-2-карбоксамида.

В разделе 2.6 описан синтез новых представителей 3-ариламино-2-(4-арилтиазол-2-ил)акрилонитрилов и выполнено их прямое бромирование по положению 5 тиазольного кольца. Обсуждена пространственная структура полученных соединений с привлечением методов ИК, ЯМР спектроскопии и РСА.

Далее объектами исследования стали N-арилтиазол-2-карбогидразоноилцианид **21** (раздел 2.7), 2-циклопентилиден-2-(4-арилтиазол-2-ил)ацетонитрил **23** (раздел 2.8) и 5-арил-2-(4-арилтиазол-2-ил)пента-2,4-диеннитрилы **26** (раздел 2.9), на примере которых показана общность реакции бромирования и её применимость к широкому кругу тиазолилацетонитрилов. Во всех случаях выходы превышали 85%.

Диссертант также установил, что метиленактивные 2-(4-(арилтиазол-2-ил)ацетонитрилы принципиально отличаются по своей реакционной способности по отношению к молекулярным галогенам по сравнению с вышеупомянутыми субстратами (раздел 2.10). Действие иода на 2-(4-(арилтиазол-2-ил)ацетонитрилы в ДМФА, также как и многокомпонентная реакция между цианотиоацетамидом, α -бромкетонам и иодом в ДМФА в присутствии триэтиламина, приводит к окислительной димеризации с участием метиленового звена и образованию смеси ранее неизвестных 2,3-бис(4-арилтиазол-2-ил)фумаронитрилов и их геометрических изомеров - 2,3-бис(4-арилтиазол-2-ил)малеонитрилов. К сожалению, диссертанту не удалось разделить эти смеси.

Раздел 2.11 описывает результаты прогнозирования биологической активности синтезированных диссертантом производных тиadiaзола методом молекулярного докинга и экспериментального исследования антидотной активности полученных тиadiaзолов относительно гербицида 2,4-Д.

В главе 3 диссертации представлены экспериментальные методики синтеза исходных соединений и продуктов их превращений, а также полное описание их физико-химические характеристик. Эта часть работ представлена на 70 стр., т.е. занимает практически 1/3 рукописи, что говорит о большом объёме выполненной синтетической работы и широких границах применимости предлагаемых методов синтеза.

Достоверность результатов, полученных в рамках диссертационного исследования сомнений не вызывает, так как для доказательства структуры полученных соединений автором грамотно применялись методы спектроскопии ядерного магнитного резонанса, включая корреляционные методики, масс-спектрометрия высокого разрешения и элементный анализ. Для доказательства строения целевых продуктов достаточно продуктивно и уместно использовался метод рентгеноструктурного анализа.

Научная новизна и практическая значимость. Разработаны эффективные методы синтеза ранее неизвестных полизамещенных 1,2,4-тиadiaзолов и тиadiaзолов на основе илиденовых производных цианотиоацетамида и его арилгидразонов.

Установлено, что взаимодействие арилиден- и циклоалкилиденпроизводных цианотиоацетамида с молекулярным бромом и иодом протекает как каскадный процесс окислительной димеризации/гетероциклизации, приводя к образованию новых (1,2,4-тиadiaзол-3,5-диил)бис(3-арил(алкил)акрилонитрилов).

Впервые изучено взаимодействие 2-(4-арилтиазол-2-ил)ацетонитрилов с молекулярными галогенами. Установлено, что субстраты илиденового типа, не содержащие активного метиленового звена, при действии молекулярного брома подвергаются селективному бромированию исключительно по положению 5 тиазольного цикла. Метиленактивные 2-(4-(арилтиазол-2-ил)ацетонитрилы принципиально отличаются по своей реакционной способности, вступая в реакции окислительной димеризации с участием метиленового звена. Присутствие в полученных производных тиазола атома брома, в активированном соседней азагруппой положении, открывает перспективы их дальнейшей функционализации.

Наличие в синтезированных диссертантом соединениях серо- и азотсодержащих гетероциклических структурных фрагментов, встречающихся в природных и биологически активных соединениях, определяет перспективность исследования их фармакологических свойств. Выполнен прогноз биологической активности полученных производных 1,2,4-тиадиазола методом молекулярного докинга, найден ряд мишеней для дальнейшего скрининга. Экспериментально выявлена антидотная активность относительно гербицида 2,4-Ду 2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис(3-(2-фторфенил)-акрилонитрила).

Апробация работы и публикации. Результаты работы Пахолка Н.А. опубликованы в Журнале общей химии и Journal of the Iranian Chemical Society и прошли апробацию на научных конференциях различного уровня. Содержание диссертации соответствует содержанию автореферата и отражено в четырех статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, 1 патенте, а также 8 тезисах докладов на научных конференциях.

При чтении диссертации и автореферата возникли следующие **замечания и вопросы**:

1. В литературном обзоре схемы даны в общем виде, при этом заместители Ar, Ar' не расшифрованы, что не позволяет оценить новизну полученных диссертантом веществ.
2. В обсуждении результатов, по сути, имеется два смысловых блока - реакции окислительной димеризации/гетероциклизации производных цианотиоацетамида и бромирование производных тиазола. Зачем нужно было разбивать эту главу на 11 разделов? Количество разделов не добавляет значимости исследованию. При этом название диссертации не охватывает реакции окислительной димеризации/гетероциклизации производных цианотиоацетамида (в этом случае никакого бромирования не происходит). Более точно название диссертации могло бы звучать, например, так: "Взаимодействие производных цианотиоацетамида и 2-(тиазол-2-ил)ацетонитрила с бромом".
3. Разделы 2.1-2.3 описывают одно и то же превращение - окислительную димеризацию/гетероциклизацию производных цианотиоацетамида с образованием тиадиазолов. При этом раздел 2.2 назван как "Бромирование 2-циано-2-циклопентилиденэтантоамида", а в результате получен тиадиазол, который не содержит бром.

При описании результатов исследований, представленных в разделах 2.1-2.3, никак не обсуждается их научная новизна. Не ясно, использовались ли ранее бром и иод в качестве окислителей в реакциях окислительной димеризации производных цианотиоацетамида? Можно лишь предполагать, что новизна есть, т.к. диссертант является одним из авторов патента на способ получения (1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис(3-арил(гетарил)акрилонитрилов).

4. Не ясно, чем отличается подход к синтезу тиазолов **14** (схема 80) от ранее описанных методов (например, схема 22 литобзора). Это общее замечание ко всем разделам обсуждения результатов. Синтезировал ли диссертант тиазолы (субстраты для последующего бромирования) по известным методикам, были ли описаны эти тиазолы ранее? Другими словами, уровень обсуждения результатов диссертации, на мой взгляд, недостаточно высок.

Заключение

Считаю, что диссертационное исследование Н.А. Пахолка соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в следующих пунктах: выделение и очистка новых соединений, открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Диссертационное исследование Н.А. Пахолка “Бромирование функциональных производных цианотиоацетамида”, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение - разработка методов синтеза и исследование реакционной способности полизамещенных 1,2,4-тиадиазолов и тиазолов с целью получения новых типов биологически активных гетероциклических молекул. По актуальности поставленных задач, научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости, степени обоснованности выводов, объёму выполненных исследований диссертационная работа “Бромирование функциональных производных цианотиоацетамида” соответствует требованиям п.п.9-14 “Положения о порядке присуждения учёных степеней”, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в последней редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Пахолка Николай Александрович, безусловно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

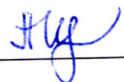
Я, Гулевская Анна Васильевна, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.398.05, и их дальнейшую обработку в соответствии с требованиями Минобрнауки РФ.

Официальный оппонент:

Гулевская Анна Васильевна, профессор
доктор химических наук по специальности 1.4.3. (02.00.03) Органическая химия
заведующая кафедрой органической химии химического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет» (ЮФУ)

Почтовый адрес: 344090 г. Ростов-на-Дону, пр. Р. Зорге, д. 7, химический факультет ЮФУ
Телефон: +7 928 197 20 78
Электронный адрес: agulevskaya@sfedu.ru

Дата 25 ноября 2024 г.

 (А.В. Гулевская)

Подпись А.В. Гулевской заверяю

Декан химического факультета ЮФУ, к.х.н.  Е.А. Распопова

