

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора химических наук, кандидата фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой «Органическая химия» ФГБОУ ВО «ВолгГТУ» Навроцкого Максима Борисовича на диссертационную работу Лашмановой Евгении Александровны на тему «Синтез и химические свойства 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Актуальность темы.

Соединения, содержащие гетероциклическую систему тиазолопиримидина, проявляют большое число разнообразных видов фармакологической активности, в числе которых антибиотическая, противовирусная, противоопухолевая, противовоспалительная, психотропная. Созданию новых лекарственных средств, включающих данную систему, способствует поиск эффективных синтетических подходов к получению ее разнообразных производных из относительно простых предшественников, а также подробное исследование их химических свойств. Вместе с тем, эти аспекты химии тиазолопиримидинов пока изучены далеко не в полной мере. В плане химических свойств особый интерес вызывает наличие в системе тиазолопиримидина метиленовой группы, обладающей высокой *СН*-кислотностью. В связи с этим, всестороннее изучение соединений этого ряда представляет актуальную задачу.

Новизна исследования и полученных результатов.

Работа Евгении Александровны лежит полностью в поле органической химии и, кроме этого, её можно отнести к числу классических исследований в области химии производных соединений определенной химической природы, в данном случае – тиазолопиримидинов. В связи с этим, прежде всего, следует отметить, что при непосредственном участии автора синтезирован ряд

производных данной гетероциклической системы, большая часть которых впервые, а также некоторых 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов.

Значительным вкладом в химию тиазолопиримидинов представляется открытие и исследование новой перегруппировки, сопровождающей восстановление 2-арилгидразонов 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3-дионов боргидридом натрия в присутствии оксида ванадия(V), которая приводит к тиазоло[4,3-*a*]пиримидинам.

Другим заметным достоинством работы является разработка нового окислительного реагента, который представляет собой смесь ДМСО и реагента Лоуссона. Данный реагент оказался весьма эффективен для использования в окислительной димеризации тиазолопиримидинов, которая обусловлена наличием в этой гетероциклической системе активной метиленовой группы.

Автором впервые было проведено нитрозирование 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов. Следует отметить интересный результат, к которому приводит алкилирование 2-(гидроксиимино)производных, синтезированных путем нитрозирования соответствующих 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов. Установлено различие в направлении реакции алкилирования в зависимости от используемого алкилирующего агента. Так, при реакции с диазометаном образуется 3-метоксипроизводное, а при реакции с алкилгалогенидами и диметилсульфатом – 2-(алкоксиимино)производные.

Важным результатом работы автора является получение соответствующих *S*-этоксикарбонилметилпроизводных в виде гидрохлоридов путем *S*-алкилирования 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов этилхлорацетатом. После выделения свободных оснований они с легкостью циклизируются в 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-оны с высокими выходами. Было обнаружено, что адамантановый фрагмент в существенной степени препятствует, как алкилированию, так и циклизации.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертационной работе.

Достоверность научных положений, представленных в диссертационной работе Евгении Александровны по большей части не вызывает сомнений. Это обусловлено тем, что автор использовал для подтверждения химической структуры и чистоты новых синтезированных соединений широкий набор современных методов анализа: рентгеноструктурный анализ, 1D- и 2D-ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C с применением двумерной корреляционной методики НМВС, ИК- и УФ-спектроскопии, элементный анализ.

Сформулированные автором выводы и заключения полно и емко характеризуют важнейшие результаты диссертационного исследования.

О серьезном уровне апробации работы говорит участие соискателя в целом ряде профильных конференций, конгрессов, съездов и симпозиумов. Признание научных результатов, полученных Лашмановой Е.А., подтверждается наличием у нее 5 публикаций в журналах из перечня ВАК РФ, индексируемых базами данных Web of Science и Scopus, среди которых 2 публикации – в журналах, относящихся к Q2 по JCR.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Исследованы реакции 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов с различными реагентами, которые могут иметь значительную теоретическую и практическую ценность. Обнаружен ряд интересных особенностей химических свойств в таких реакциях, как алкилирование и восстановление.

Разработаны новые, оригинальные и эффективные подходы к синтезу 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов, 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов и триазоло[4,3-*a*]пиримидинов.

Производные данных гетероциклических систем проявляют широкий спектр видов фармакологической активности и в связи с этим являются перспективными для разработки новых потенциальных лекарственных средств.

Разработан новый реагент для окислительной димеризации, который позволяет получать с удовлетворительными выходами димеры различных производных 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов.

Димеры 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов могут быть интересны с точки зрения возможности использования их в качестве пигментов, красителей при производстве солнечных батарей и молекулярных переключателей.

Несмотря на общую положительную оценку работы Евгении Александровны при ознакомлении с текстом диссертации возникли некоторые вопросы и замечания.

Замечания:

1. При описании реакции Биджинелли, осуществленной автором, указано, что в качестве катализатора был использован сульфат тиомочевинны. Однако здесь уместно было бы пояснить, что непосредственным катализатором является не сульфат тиомочевинны, а серная кислота.

2. В условиях реакции Биджинелли с участием ацетоуксусного эфира, 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида **1n** и тиомочевинны отсутствует обозначение нагрева, хотя в тексте нагревание упоминается.

3. Для реагента *para*-толуолсульфокислота существует общепринятое сокращенное обозначение «TsOH», в отличие от «*n*-TCK», используемого автором.

4. Не вполне корректно то, что при сопоставимых размерах молекул в одних случаях автор для расчета их параметров пользуется квантово-химическими методами, а в других – методами молекулярной механики, которые существенно менее точны, чем квантово-химические.

5. В некоторых случаях имеет место непоследовательное изложение материала: текст в начале раздела 1.2., а также следующая за ним схема с реакциями *S*-алкилирования и циклизации соответствующих *S*-алкилпроизводных, а также две таблицы с выходами продуктов этих реакций.

6. Отсутствует однозначное указание на количество впервые синтезированных соединений.

Вопросы:

1. Чем объяснить выбор столь жестких условий проведения реакции Биджинелли с участием бензальдегида, 1-(1-адамантантил)бутан-1,3-диона **4** и тиомочевины, как нагревание при температуре 140 °С, вместо исследования возможности осуществления ее в более мягких условиях в присутствии типичных для реакции Биджинелли катализаторов таких, как кислоты Льюиса?

2. Как следует понимать слова автора о том, что, вероятно, на препаративный выход в синтезах тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **13a-m** из 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов **12a-m** и этилового эфира хлоруксусной кислоты оказывает влияние растворимость продуктов, хотя растворитель в этих реакциях не используется? И, кроме этого, неясно, каким образом это влияние в принципе может быть реализовано: возможно, речь идёт о потерях при перекристаллизации?

3. В отношении обработки гидрохлорида дигидропиримидина **12a** спиртовым раствором аммиака при комнатной температуре соискатель в одном предложении делает два вывода: что циклизация **12a** в соответствующий тиазолопиримидин катализируется основаниями, и то, что остановить реакцию пиримидин-2-тионов **2a** с этилхлорацетатом на стадии алкилирования удастся лишь благодаря образованию гидрохлорида продукта его алкилирования. Каким образом эти выводы согласуются друг с другом?

4. Чем, кроме ИК-спектральных данных и температуры плавления соискатель может подтвердить свои выводы о том, что в реакции 2-тиотимина **21** с этилхлорацетатом в водном растворе NaOH происходит внутримолекулярное ацилирование амида с образованием 6-метил-2*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3,5-диона **22**?

5. Ряд результатов, полученных автором, например, предложенный им новый окислительный реагент для окисления 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов – смесь ДМСО и реагента Лоуссона или метод синтеза тиазоло[4,3-*a*]пиримидинов путем восстановления 2-арилгидразонов 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3-дионов боргидридом натрия в присутствии оксида ванадия (V), являются вполне патентопригодными. В связи с этим возникает вопрос,

чем объяснить тот факт, что у автора нет объектов интеллектуальной собственности и заявок на них по теме диссертации?

Заданные вопросы и сделанные замечания, однако, не снижают общей положительной оценки работы. Диссертация Лапмановой Евгении Александровны на тему: «Синтез и химические свойства 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия» по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия и 02.00.16 – Медицинская химия), кандидат фармацевтических наук (специальность 15.00.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия), заведующий кафедрой «Органическая химия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный технический университет» (ВолГТУ), профессор

Адрес: 400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, д. 28

Телефон: +7(8442)24-81-35

e-mail: maxim.nawrozkiy@vstu.ru

Навроцкий Максим Борисович



Подпись Навроцкий
УДОСТОВЕРЯЮ В ноябре 2018
Нач. общего отдела И. Анисимова
(подпись)