

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» д.ф.рессор

Короновский Алексей Александрович
"22" ноября 2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» – на диссертационную работу Лашмановой Евгении Александровны «Синтез и химические свойства 5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-3(2H)-онов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

1. Актуальность выбранной темы

Диссертационная работа Лашмановой Е.А. посвящена изучению 5(H)-тиазоло[3,2-а]пиримидин-3(2H)-онов, которые содержат активную метиленовую группу, однако до настоящего времени были известны лишь три реакции с ее участием: конденсация с альдегидами, с солями диазония, и реакция Манниха. Автор разработал новые методы синтеза 5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-3(2H)-онов на основе реакции 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты, а также исследовал новые реакции полученных субстратов с электрофильными реагентами: азотистой кислотой, алкилирующими реагентами, окислителями и солями диазония. Недостаточная изученность данного направления, важного для синтеза широкого спектра биологически активных соединений (противомикробных,

противораковых, антивирусных, противовоспалительных и др.), обуславливает **актуальность проведенного исследования.**

2. Научная новизна

Осуществлена конденсация цианокетонов адамантанового ряда с бензальдегидом и тиомочевинной, впервые получены адамантансодержащие 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионы. Адамантильная группа оказывает стерическое препятствие некоторым реакциям и обуславливает биологическую активность, поэтому указанный результат в данной реакции и последующих изученных в диссертации реакциях адамантилсодержащих субстратов представляет интерес в плане научной новизны.

Поскольку электрофильные реакции изучаемых субстратов исследованы недостаточно, автором работы проведены реакции алкилирования и впервые выделены продукты S-алкилирования 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов в виде гидрохлоридов, а также показано, что соответствующие свободные основания способны циклизоваться в 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидины. Впервые проведено нитрозирование 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов и получен ряд 2-оксииминопроизводных, которые в свою очередь введены в реакции алкилирования с различными по характеру реагентами – диазометаном и иодистым метилом; показана принципиальная разница между указанными алкилирующими реагентами: селективное O-алкилирование в первом случае и смеси продуктов O- и N-алкилирования во втором. Предложен новый окислитель - смесь ДМСО и реагента Лоуссона – способный переводить 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3-диононов в их димеры. Открыта восстановительная трансформация 2-арилгидразонов 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов в триазоло[4,3-*a*]пиримидины и предложена вероятная схема этого процесса.

3. Практическая значимость работы

Разработка удобных методов синтеза новых тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов и триазоло[4,3-*a*]пиримидинов, а также димеров на основе производных 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов представляет практическую значимость

исследования, как для синтетической органической химии, так и для прикладных аспектов, поскольку подобные структуры способны проявлять широкий спектр биологической активности (противораковая, противовоспалительная и противогрибковая) либо служить пигментами, сенсбилизаторами и молекулярными переключателями. Стоит отметить, что для впервые синтезированных димеров 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов приведены данные УФ-спектров, что ценно для дальнейшего изучения их оптических свойств.

4. Достоверность полученных результатов. Соответствие работы заявленной научной специальности и отрасли науки. Оценка содержания диссертации, её завершённости в целом и оформления

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, содержит 17 таблиц, 5 рисунков, состоит из введения, 3 глав: литературного обзора, обсуждения результатов исследования, экспериментальной части; выводов, списка использованных источников, включающего 107 наименований.

Обзор литературы, связанный с темой диссертационного исследования, посвящён способам синтеза и химическим свойствам 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов и состоит из трёх частей: получение исходных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов, получение 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, химические свойства 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов. При этом в обзоре отражены наиболее современные исследования в данной области. Анализ литературных данных позволил сделать автору несколько заключений, важных для собственного исследования и обоснования актуальности своей работы.

Обсуждение результатов представлено в виде двух основных разделов. Первый раздел посвящен синтезу 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов и их циклизации в 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидины. Второй раздел посвящен химическим свойствам 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов и включает подглавы с описанием реакций нитрозирования 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, алкилирования 2-(оксиимино)тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, димеризации тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов,

синтеза 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3-дионов, восстановления 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3-дионов, О-ацилирования этил-3-(гидроксиметил)-7-метил-дифенил-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-6-карбоксилата.

В экспериментальной части приведены методики получения всех описанных в диссертации соединений со структурными формулами и спектральными характеристиками впервые полученных веществ, что само по себе представляет высокую значимость в качестве справочных данных.

Работа написана лаконично и ясно, с акцентом на суть превращений и их теоретическое обоснование. Результаты большой экспериментальной работы могут быть использованы не только для синтеза аналогичных структур, но и вносят вклад в развитие теоретических представлений органической химии.

Достоверность и обоснованность результатов работы и выводов подтверждается использованием современных физико-химических методов исследования: не только спектральных данных, но и рентгеноструктурных исследований.

Выводы соответствуют поставленным задачам и в полной мере отражают полученные автором результаты. Диссертационная работа представляется законченным исследованием, выполненном на высоком научном уровне, оформлена в соответствии с предъявляемым к диссертационным работам требованиям.

Работа полностью **соответствует** заявленной научной специальности и отрасли науки: **02.00.03 - органическая химия**.

5. Полнота изложения основных результатов работы в научных публикациях, уровень апробации основных положений работы, выносимых на защиту

Материал достаточно полно апробирован на научных конференциях всероссийского и международного уровней 2015-2018 гг. и опубликован в 6 тезисах докладов. Кроме того, основные результаты диссертационной работы опубликованы в 5 научных статьях в рецензируемых журналах,

рекомендованных ВАК РФ для публикации. Научные положения, выносимые на защиту, действительно отражены в опубликованных работах.

6. Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, повторяя в целом структуру обсуждения результатов, содержит все пункты, необходимые для всесторонней оценки диссертации.

7. Рекомендации по возможности использования результатов в конкретных научно-исследовательских организациях и вузах

Полученные теоретические результаты могут быть использованы в учебном процессе при чтении спецкурсов по органической химии на химических факультетах университетов (МГУ им. М.В. Ломоносова, С-ПбГУ, Воронежского ГУ, Новосибирского ГУ, Уральского ГУ, РУДН, Институте химии Саратовского ГУ и др.), а практические результаты - методики синтеза, спектральные и структурные характеристики - представляют интерес для широкого круга исследователей, работающих в области химии гетероциклических соединений, и могут быть рекомендованы к использованию в научной работе (ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, ИОХ СО РАН, ИОС УрО РАН, НИИ ФОХ Ростовского-на Дону ГУ и др.).

8. Замечания по диссертационной работе

По диссертации имеется несколько замечаний и пожеланий, которые не носят принципиального характера.

1. Обсуждая селективность ацилирования S-замещённых тетрагидропиримидинов **12a-m** по атому азота N3 (стр. 9 автореферата или стр. 43 диссертации), автор сравнивает альтернативные структуры по их термодинамической устойчивости, однако такой аргумент может быть полностью оправдан лишь в случае доказанного равновесия между альтернативными продуктами. Корректнее стоило бы сравнивать расчётные данные не для конечных продуктов, а для циклических интермедиатов нуклеофильной атаки по сложноэфирной группе.

2. В диссертации достаточно подробно обсуждены спектры новых соединений, в экспериментальной части приведены спектральные характеристики в текстовом виде, однако, учитывая высокую теоретическую значимость исследования для химии подобных систем, не помешали бы рисунки спектров ключевых структур в тексте диссертации или в виде приложения.

3. Отсутствуют данные о методике и приборе рентгеноструктурных исследований.

4. Полученные автором новые соединения позиционируются как потенциально биологически активные. Они действительно содержат фрагменты, обуславливающие таковую, и очевидным пожеланием является рекомендация по скринингу и углубленному испытанию. Однако в работе можно было бы привести результаты виртуального скрининга, чтобы усилить аргументацию о прикладной значимости работы.

Заключение

По своему объёму, актуальности, новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Лашмановой Евгении Александровны «Синтез и химические свойства 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов» соответствует критериям, установленным пп. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, так как в ней содержится решение задачи синтеза и исследования 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов, имеющей существенное значение для развития химии гетероциклических соединений.

Соискатель Лашманова Евгения Александровна - заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Отзыв составлен профессором кафедры органической и биоорганической химии Института химии Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского, доктором химических наук (02.00.03 - Органическая химия), профессором Сорокиным Виталием Викторовичем.

Отзыв на диссертацию рассмотрен и обсуждён на заседании кафедры органической и биоорганической химии Института химии Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского «22» ноября 2018 г., протокол № 4.

Заведующая кафедрой органической и биоорганической химии Института химии Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского, директор Института химии СГУ, доктор химических наук (02.00.03 - Органическая химия), профессор

Федотова Ольга Васильевна



Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83

Телефон: +7 (8452) 51 - 69 - 60

e-mail: inchem@info.sgu.ru

Подпись проф. Федотовой О.В.

заверяю:

Ученый секретарь СГУ, к.х.н.



Федусенко И.В.