ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертационную работу **Нефедовой Анны Александровны «Молекулярное редактирование 2,3-дигидро-5Н-тиазоло[3,2-α]пиримидин-3-оновой платформы: синтез спиро- и конденсированных гетероциклов»,** представленную к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Актуальность. Химия гетероциклических соединений относится к одному из наиболее динамично развивающихся и плодотворных разделов органической химии. Она богата своими синтетическими возможностями, неожиданными перегруппировками, каскадными превращениями, возможностями функционализации. Актуальность работ в области химии гетероциклических соединений обусловлена, прежде всего, тем, что среди известных лекарственных препаратов более 60% составляют вещества, содержащие гетероциклические фрагменты.

Работа Нефедовой А.А. посвящена изучению превращений 2-замещенных производных тиазоло[3,2-α]пиримидина в реакциях [3+2]-диполярного циклоприсоединения, приводящих к образованию поли(спиро)гетероциклических систем, также синтезу гидразонов тиазоло[3,2-α]пиримидинов и исследованию их превращений в реакции с метанолом в условиях микроволновой активации, протекающих с трансформацией гетероциклической системы. Работа является **актуальной.**

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 173 страницах, содержит 23 таблицы, 44 рисунка, 43 схемы и состоит из введения, трех глав, заключения, списка цитируемой литературы, включающего 166 ссылок.

Достаточно компактный литературный обзор посвящен рассмотрению химических превращений, протекающих по экзоциклическим двойным связям C=C и C=N различных гетероциклов. Проанализированы достижения в синтезе различных спирогетероциклических соединений, основанном на реакциях [3+2]-диполярного циклоприсоединения между илидами азометинов и широким спектров

ненасыщенных соединений, содержащих кратную экзоциклическую связь. Кроме того рассмотрены химические свойства гидразонов на гетероциклической платформе. Автор делает заключение о перспективности рассмотренных превращений для синтеза разнообразных гетероциклических систем и об отсутствие систематических исследований соединений с тиазоло[3,2-α]пиримидиновым каркасом в этих реакциях.

Во второй главе диссертации проведено исследование двух типов превращений 2-замещенных производных тиазоло[3,2-α]пиримидинов: [3+2]-диполярного циклоприсоединения для 2-арилметилиденовых производных и циклизации с метанолом в присутствии пиридина, активируемой микроволновым излучением, для 2-арилгидразонов. Реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения реализованы для 2-арилметилиденовых производных с генерируемыми *in situ* из 1,2-икетонов и N-замещенных аминокислот азометинилидами. Кроме того в работе осуществлена модификация литературных методик синтеза исходных тетрагидропиримидин-2-тионов и тиазоло[3,2-α] пиримидинов. В ходе работы синтезировано 82 новых производных тиазоло[3,2-α]пиримидина: 2-арилметилиденовые, 2-арилгидразоновые, диспироциклические производные и дигидро[1,2,4]триазоло[3,2-α]пиримидинов.

Большое внимание в работе уделено установлению кристаллической структуры и упаковке в кристалле синтезированных соединений. Установлено наличие внутри- и межмолекулярных халькогеновых и галогеновых связей, обуславливающих образование гомо- и гетерохиральных димеров и цепочек молекул в кристалле. Продемонстрирована возможность изменения кристаллической упаковки при различном расположении атома галогена в арильных фрагментах.

Экспериментальная часть работы, включающая методики проведения синтезов, спектральные характеристики полученных веществ, экспериментальные кристаллографические данные изложена в третьей главе диссертации.

Научная новизна и **практическая значимость** диссертационной работы Нефедовой А.А. заключается в следующем:

Разработаны новые пути синтеза сложных гетероциклических соединений: предложены регио- и диастереоселективные методы синтеза спиросочлененных

тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов с пирролидиновым или пирролизидиновым фрагментом на основе 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 2-арилметилиденовым производным тиазоло[3,2-*a*]пиримидина; обнаружена новая реакция 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов в метаноле в присутствии пиридина в условиях микроволновой активации, протекающая с трансформацией гетероциклической системы и приводящая к образованию дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидинов.

В целом, диссертационная работа Нефедовой А.А. является большим, тщательно выполненным исследованием в области современной химии гетероциклических соединений. Синтетическая часть работы и физические методы установления структуры соединений выполнены на высоком уровне. Структура соединений надежно установлена с использованием методов ИК, одно- и двумерной ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектроскопии; масс-спектрометрии MALDI-TOF и ESI MS; рентгено-структурного анализа. Данные РСА позволили определить конфигурацию соединений в кристалле и установить корреляцию их структуры с кристаллической упаковной. Таким образом, **достоверность** полученных результатов и **обоснованность** сделанных автором выводов не вызывают сомнений.

Автореферат, опубликованные статьи и тезисы докладов на конференциях полно отражают содержание диссертации. Основные результаты работы опубликованы в 5 статьях в журналах, рекомендованных ВАК, а также в 8 тезисах докладов в материалах конференций различного уровня.

По диссертационной работе Нефедовой А.А. имеются следующие вопросы и **замечания:**

1. В диссертации указано, что синтез исходных тетрагидропиримидин-2-тионов и тиазоло[3,2-α] пиримидинов проведен по модифицированным методикам, при этом суть модификации не описана, приведены только конечные условия.

2. В работе делаются выводы об изомерном составе и кристаллической упаковке соединений на основании результатов монокристального РСА при отсутствии данных порошковой дифрактографии.

3. Квантовохимические расчеты профиля реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилида и 2-арилметилиденовых производных

проведены в предположении о согласованном механизме протекания этой реакции с синхронным образованием двух связей, что не является самоочевидным. Эта реакция с участием полярного диполя и сильнополяризованного диполярофила может протекать и двухстадийно, тем более что она лучше протекает в полярном метаноле (Табл.2.5 стр. 54).

4. Какие новые методы получения оптически чистых энантиомеров можно разработать на основании образования гомохиральных цепочек в кристаллах, как указано в диссертации (стр.53)? Метод разделения энантиомеров за счет их раздельной кристаллизации из рацематов известен давно.

5. В работе достаточно много утверждения, типа: «соединения представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ», «соединения имеют возможность проявления пьезоэлектрических свойств», «наличие пор в кристаллической структуре соединений позволяет рассматривать их в качестве абсорбционных агентов для селективного улавливания и разделения веществ», и т.д., не подтвержденных какими либо экспериментальными данными.

6. Превращение 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов в дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины названо перегруппировкой, хотя это превращение протекает с изменением состава.

Высказанные замечания не затрагивают существа полученных диссертантом основных результатов и выводов, которые представляются достоверными и значимыми, основанными на качественно выполненном экспериментальном исследовании с использованием современных физических методов установления структуры соединений. Работа хорошо оформлена и содержит небольшое количество опечаток.

Заключение

Диссертация соответствует следующим пунктам паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия: п.1 – выделение и очистка новых соединений, п. 3 – развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, п. 7 – выявление закономерностей типа «структура-свойство». Диссертационная работа Нефедовой А.А. «Молекулярное редактирование 2,3-дигидро-5Н-тиазоло[3,2-α]пиримидин-3-оновой платформы: синтез спиро- и конденсированных гетероциклов» по актуальности решаемой проблемы, достоверности, научной и практической

значимости соответствует требованиям п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание на соискание ученой степени кандидата наук. В диссертации содержится решение задачи синтеза и изучения молекулярной и кристаллической структуры спиро- и конденсированных гетероциклов, имеющей существенное значение для развития химии гетероциклических соединений, а ее автор Нефедовой А.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры «Технологии основного
органического и нефтехимического синтеза
имени профессора Г.Х. Камая»
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Казанский национальный
исследовательский технологический университет»,
доктор химических наук, профессор Сергей Владимирович Бухаров

420015, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 12, корпус «Е», телефон (843) 231 40 33, e-mail: svbukharov@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
02.03.03 Органическая химия

Бухаров С.В. 27.04.2026 г.