ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию на соискание учёной степени кандидата химических наук

Нефедовой Анны Александровны

«Молекулярное редактирование 2,3-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-оновой платформы: синтез спиро- и конденсированных гетероциклов»

по научной специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа А. А. Нефедовой посвящена актуальной проблеме современной органической химии – разработке эффективных методов синтеза новых полициклических гетероциклических систем на основе функционализированного тиазоло[3,2-*a*]пиримидинового каркаса. Интерес к этому классу соединений обусловлен их высоким потенциалом в качестве биологически активных веществ (противоопухолевое, антибактериальное, противовоспалительное действие), а также перспективой использования в материаловедении и супрамолекулярной химии. Особую ценность работа приобретает в свете практически полного отсутствия систематических исследований по направленной функционализации тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов по экзоциклическим связям C=C и C=N. Использование принципов «зелёной химии» (однореакторные процессы, минимизация отходов) и применение мощных синтетических подходов, таких как [3+2]-диполярное циклоприсоединение, позволяет получать сложные молекулярные архитектуры, труднодоступные классическими методами. Таким образом, тема диссертации является несомненно **актуальной** как в фундаментальном, так и в прикладном аспектах.

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, трёх глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), заключения и списка цитируемой литературы, включающего 166 наименований. Работа изложена на 173 страницах машинописного текста, содержит 23 таблицы, 43 схемы и 44 рисунка, что полностью отражает суть проведённого исследования. Структура работы логична, содержание глав взаимосвязано и подчинено общей цели исследования.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, показаны научная новизна и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту. Литературный обзор охватывает методы синтеза спирогетероциклических соединений на основе реакций [3+2]-диполярного циклоприсоединения с азометинилидами, а также химические свойства гидразоновых производных гетероциклического ряда.

Обсуждение результатов является центральной и наиболее важной частью диссертации. В первом разделе автор описывает оптимизацию методик синтеза исходных тетрагидропиримидин-2-тионов и тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов. Далее представлен синтез

широкого ряда 2-арилметилиденовых и 2-арилгидразоновых производных с детальным изучением их супрамолекулярной организации в кристаллической фазе. Особый интерес представляет раздел 2.3, где продемонстрирована высокая диастереоселективность реакций [3+2]-циклоприсоединения с образованием диспиропроизводных. Завершает главу раздел, посвящённый открытию новой перегруппировки 2-арилгидразонов в дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины в условиях микроволновой активации.

Экспериментальная часть содержит подробное описание синтезированных в работе соединений, методов их получения и физико-химических характеристик. Приведённые методики исчерпывающи и позволяют воспроизвести результаты любому квалифицированному химику-синтетику.

Выводы (заключение) диссертации в полной мере соответствуют поставленным задачам и отражают основные научные результаты работы.

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений и заключается в следующем:

1. Впервые разработан отвечающий принципам «зелёной химии» one-pot метод диастереоселективного синтеза новых диспирогетероциклов на основе арилиденовых производных тиазолопиримидина реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинилидами, генерируемыми *in situ* из 1,2-дикетонов и N-замещённых аминокислот.
2. Впервые установлена диастереоселективность реакции циклоприсоединения азометинилидов к 2-арилметилиденовым производным тиазоло[3,2-*a*]пиримидина Показано, что предпочтительным является образование продуктов *анти-эндо*-конфигурации.
3. Обнаружена новая скелетная перегруппировка 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины.
4. Установлены ключевые структурные факторы, влияющие на кристаллическую упаковку 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, и выявлена определяющая роль галогенной связи в формировании супрамолекулярных ансамблей.
5. Впервые получены галогенсвязанные гомохиральные цепочки в кристаллах *пара*- и *мета*-замещённых 2-арилметилиденовых производных, что создаёт предпосылки для хиральной дискриминации и энантиоселективного разделения рацемических смесей.

Теоретическая значимость работы заключается в углублении фундаментальных представлений о реакционной способности производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и механизмах [3+2]-диполярного циклоприсоединения. Установленные закономерности влияния структуры субстрата и условий реакции на регио- и стереоселективность вносят существенный вклад в химию гетероциклических соединений.

Практическая значимость работы заключается в разработке эффективных, препаративных подходов к синтезу широкого круга новых труднодоступных гетероциклических соединений, включая спиропирролидиновые и спиропирролизидиновые производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина. Эти соединения могут представлять интерес для исследования биологической активности, а также в качестве лигандов и синтонов в органическом синтезе. Обнаруженная перегруппировка в триазолопиримидины предоставляет новый способ функционализации этой перспективной гетероциклической системы. Полученные данные о влиянии нековалентных взаимодействий (галогенные, халькогенные, водородные связи) на кристаллическую упаковку создают основу для направленного дизайна функциональных материалов.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Структура синтезированных соединений подтверждена комплексом современных физико-химических методов: ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопия (включая двумерные техники NOESY и HMBC), ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия и элементный анализ. Ключевые стереохимические выводы и особенности кристаллической упаковки верифицированы методом рентгеноструктурного анализа (более 30 исследованных кристаллов).

Основные результаты диссертационного исследования полностью отражены в научной печати. По теме диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Материалы работы были представлены на 8 научных конференциях различного уровня, включая международные симпозиумы и всероссийские конференции (Ломоносов-2022, КОСТ-2025, Марковниковские чтения и др.). Опубликованные работы и автореферат полностью соответствуют содержанию диссертации.

При прочтении работы возник ряд замечаний и вопросов, не снижающих её общей ценности.

Замечания:

1. В тексте диссертации встречаются опечатки. Соединение **1.49** (с. 32) не является изоксазол-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислотой. Также не ясно, к какому конкретно соединению **1.50** относится выход 64% (с. 32). В таблице 1.10 вместо «цимен» должно быть «цимол». На с. 33 перепутаны номера **1.50** и **1.49**. В таблице 1.11 два разных соединения под номером **1.50г**, присутствует опечатка в радикале для соединения **1.50л**. На с. 33 указано, что в соединении **1.50з** присутствует *орто*-заместитель в фенильном кольце, однако в таблице 1.11 он отсутствует; для продукта **1.50м** вместо «4-OMe» должно быть «4-$MeOC_6H_4$». Платина не является биогенным металлом (с. 35). В структурах комплекса **1.52** и продукта **1.59** не хватает двух двойных связей. На многих схемах в литературном обзоре отсутствуют выходы продуктов. На схеме 1.28 упоминаемая по тексту реакция Штеттера отсутствует. Не ясно, что автор подразумевает под окислительно-восстановительной

этерификацией коричного альдегида (с. 38). В таблицах 1.8 и 1.9 не указано, для каких конкретно соединений проводилась оптимизация. В структуре интермедиата **K** на схеме 1.11 присутствуют лишние протоны. Таблица 1.6 озаглавлена как «Выходы реакции взаимодействия гидразонов с нитроолефинами в зависимости от растворителя», однако в таблице выходы отсутствуют и не понятно, для каких конкретно соединений **1.44** и **1.45** приведены соотношения. В структурах продуктов **8.1-8.20** (с. 85) радикал R_2 отсутствует, но в подписи к схеме 2.8 он есть; такая же ситуация наблюдается и на схеме 2.14. В структуре соединения **4.7** присутствует не изатиновый, а оксиндольный фрагмент (с. 56, 61, 71). В списке литературы в ссылках 6 и 115 отсутствует название журнала.

2. Присутствуют неудачные фразы, например «нитрен рутения» (с. 33), «Формирование стерически загруженного продукта…» (с. 79), *мета*-хлорбензольный фрагмент (с. 67), «2-арилметилиденов» (с. 156), «атомом азота молекулы ДМСО» (с. 83).

3. Соединение **9** (с. 96) на с. 97 идет уже под номером **9.1**. Не понятно, для какого именно продукта приводятся данные по оптимизации в таблице 2.12. Если для соединения **9.1**, то почему тогда выход на схеме 2.14 для него составляет 90%, а в таблице максимальный выход 88%?

4. На схеме 2.2 некорректно представлен *орто*-ванилиновый заместитель R_2. В ряде случаев нет совпадения выходов в таблице 2.2 и на схеме 2.2 для одних и тех же веществ.

5. В экспериментальной части в названиях соединений не указана относительная конфигурация стереоцентров.

6. Данные таблицы 2.6 и ее заголовок «Значения кросс-пиков в спектре NOESY соединения **4.7**» не соотносятся друг с другом.

7. В случае пятичленных насыщенных гетероциклов термины аксиальные и экваториальные протоны обычно не используются (с. 67).

8. На с. 79 указано, что отсутствие кросс-корреляций в спектрах NOESY для соединений **6** «может быть обусловлено рядом факторов, таких как конформационная подвижность молекулы, перекрывание сигналов в спектре или недостаточное разрешение спектральных данных для выявления слабых взаимодействий». На самом деле, отсутствие кросс-корреляций между ключевыми для определения стереохимии протонами обусловлено большим расстоянием между ними.

9. На с. 60 указано, что в отличие от аксиального протона, для экваториального метиленового протона H-10 в спектре HMBC кросс-корреляции с атомом C-22 не наблюдаются, хотя подобное взаимодействие должно наблюдаться для обоих метиленовых протонов H-10, поскольку для обоих протонов гетероядерная корреляция передается через три σ-связи.

10. Замечания по экспериментальной части: а) для многих соединений отсутствуют данные спектров ЯМР ^{13}C; б) не указаны условия выращивания монокристаллов для РСА; в) не понятно, каким образом определялось содержание галогенов (соединения **3.9-3.14**,

4.17, **5.2** и др.) по данным элементного анализа на приборе, который определяет содержание C, H, N и S.

Вопросы:

1. В предполагаемом механизме перегруппировки (схема 2.15) ключевую роль играет пиридин. Как было экспериментально доказано, что пиридин выступает в роли нуклеофила, а не просто основания (особенно с учетом того, что образование продуктов **9** происходит и под действием триэтиламина в метаноле, правда с более низким выходом)? Каким образом интермедиат **Г** превращается в продукт **9** (схема 2.15)? Была ли выделена или спектрально зафиксирована метоксикарбонилпиридиниевая соль?

2. Как можно объяснить тот факт, что выход продукта **9** (таблица 2.12, строка 1) через 1 ч проведения реакции составляет 0%, а через 2 ч (строка 2) резко возрастает до 88%?

3. При оптимизации условий получения соединения **6.2** было показано, что при изменении соотношения реагентов с 1:2:2 на 1:3:3 выход увеличивается с 17 до 56% (таблица 2.9). С чем это может быть связано? Также не понятно, почему при увеличении времени на 33% (с 36 ч до 48 ч) при 60°C выход продукта возрастает более, чем в 3 раза (последние две строки таблицы 2.9).

4. Каким образом подтверждалась диастереоселективность образования спироциклических производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **4.1-4.17** и **5.1-5.14** (с. 113 и с. 156), если продукты выделялись в результате кристаллизации и минорные диастереомеры могли просто остаться в маточном растворе?

5. Почему в реакциях с *L*-пролином (раздел 2.3.3) требуется по три эквивалента реагентов для достижения приемлемых выходов, тогда как для саркозина достаточно 1.5 эквивалентов?

6. Почему при использовании *L*-пролина (раздел 2.3.3) региоселективность реакции [3+2]-циклоприсоединения с изатинами меняется, приводя к продуктам с 1,3-расположением спиро-узлов, в отличие от реакций саркозина и изатинов, а также *L*-пролина и аценафтохинона, которые дает 1,2-расположение? Для объяснения, какие именно факторы (стерические, электронные, вторичные орбитальные взаимодействия) определяют этот драматический сдвиг, необходимо было провести квантово-химические расчеты.

7. В разделе 2.2 было подробно изучено влияние положения атома галогена на супрамолекулярную организацию 2-арилметилиденовых производных. Можно ли утверждать, что, варьируя положение галогена (*пара-* или *мета-*), можно целенаправленно управлять формированием гомо- или гетерохиральных структур в кристалле? Насколько предсказуем этот эффект?

Указанные замечания и вопросы не затрагивают существа работы и не влияют на её положительную оценку.

Диссертация Нефедовой Анны Александровны «Молекулярное редактирование 2,3-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-оновой платформы: синтез спиро- и конденсированных гетероциклов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача – установлены закономерности взаимодействия экзоциклических кратных связей C=C и C=N в производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, что привело к разработке новых регио- и стереоселективных методов синтеза ценных гетероциклических соединений.

Таким образом, по актуальности, научной новизне, практической значимости, объему выполненных исследований и достоверности полученных результатов диссертационная работа **полностью соответствует** требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Нефедова Анна Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор, профессор Центра медицинской химии Института машиностроения, химии и энергетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тольяттинский государственный университет»

Осянин Виталий Александрович 24.04.2026

Контактные данные:
тел. +7(999)1729874, e-mail: vosyanin@mail.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:
1.4.3 (02.00.03) Органическая химия

Адрес места работы:
445020, Самарская область, г. Тольятти, ул. Белорусская, 16Б
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тольяттинский государственный университет»