УТВЕРЖДАЮ
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Института
органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук (ИОХ РАН)
академик РАН, д.х.н. Терентьев А.О.

«21» апреля 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Одной из основных тенденций в современной органической и медицинской химии является синтез комбинированных структур, сочетающих в молекуле два или более фармакофорных фрагмента, обладающих различным или комплементарным механизмами действия. С одной стороны, это позволяет достигать усиления биологической активности синтезированных соединений в ходе проявления синергетического эффекта, а с другой, - наблюдать возникновение новых неожиданных фармакологических свойств.

Среди таких фармакологически привилегированных гетероциклических структур различные производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина привлекают внимание широким спектром биологической активности, большим структурным разнообразием производных, а также высокой реакционной способностью, делающей их удобной платформой для

формирования новых аннелированных и спироаннелированных гетероциклических систем. Кроме того, синтез производных оксиндола и спиропирролидиноксиндола традиционно мотивируется тем, что многие природные алкалоиды и синтетические биологически активные вещества содержат указанные фрагменты. Алкалоиды хорсфилин, митрафиллин, спиротрипростатин и другие обладают обезболивающим, иммуномодулирующим и противоопухолевым действием. В связи с этим диссертационная работа Нефедовой Анны Александровны, посвященная разработке методов синтеза новых, в том числе спироаннелированных производных 2,3-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-она, является **актуальной** и представляет практический интерес.

Диссертация построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, который включает 166 библиографических источников.

Во введении автором обоснована актуальность темы работы, ее научная новизна и практическая значимость. Цели и задачи работы четко сформулированы и дают ясное представление о направлениях выполненного исследования.

Литературный обзор хорошо структурирован и содержит информацию как о методах синтеза спиропирролидиноксиндолов, так и о химических свойствах разнообразных гидразонопроизводных гетероциклов. Обзор включает около 130 ссылок на работы, опубликованные в основном за последние 5–10 лет.

Собственные результаты автора приведены в главе «Обсуждение результатов». На первом этапе была получена серия метиленактивных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, которые далее вводились в реакции конденсации с ароматическими альдегидами или азосочетания с солями арилдиазония. В ходе этого получены две серии функционализированных по второму положению тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, содержащих экзоциклические C=C или C=N связи соответственно. Эти производные стали главными объектами для исследования реакций [3+2]-циклоприсоединения и скелетных трансформаций и получения на их основе новых диспироциклических или аннелированных гетероциклических систем.

Научная новизна полученных Нефёдовой А.А. результатов заключается в следующем:

1. Обнаружено, что в ряде случаев реакция [3+2]-циклоприсоединения азометинилидов, генерируемых из саркозина и изатина, с 2-арилметилиденпроизводными тиазоло[3,2-*a*]пиримидинами протекает с аномальной региоселективностью, в результате чего образуются диспироциклические структуры с 1,3-разсположением спироциклических узлов.

2. На основе экспериментальных и расчетных данных, а также физико-химических характеристик установлена диастереоселективность реакции циклоприсоединения азометинилидов к 2-арилметилиденовым производным тиазоло[3,2-a]пиримидина. Показано, что реакция селективно протекает через *анти-эндо*-переходное состояние с образованием единственных диастереомеров.

3. Обнаружена новая скелетная трансформация 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-a]пиримидина в дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины, протекающая под действием метанола и пиридина в условиях микроволновой активации.

4. Систематически и подробно исследована супрамолекулярная организация синтезированных соединений в кристалле. Выявлена определяющая роль галогенной связи в формировании кристаллических систем, что создает предпосылки для хиральной дискриминации и энантиоселективного разделения рацемических смесей.

Практическая ценность работы заключается в разработке стерео- и региоселективных методов синтеза функционализированных и диспироциклических производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, содержащих фрагменты спиропирролидина, спиропирролизина и спирооксиндола — перспективных объектов для поиска полезных биологических свойств.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений. Строение полученных соединений надежно установлено с помощью физико-химических методов анализа: ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом, а также данными рентгеноструктурного анализа. Выводы отражают основные результаты проведенного исследования.

По теме диссертации опубликованы 5 статей в российских и международных изданиях, входящих в перечень, рекомендуемый ВАК, а также 8 тезисов докладов конференций и симпозиумов. Автореферат диссертации, опубликованные статьи и тезисы докладов полностью соответствуют содержанию диссертации.

Вместе с тем по работе есть некоторые замечания и вопросы:

1. Во вводной части литературного обзора анонсировано рассмотрение реакций [3+2]-циклоприсоединения азометиновых илидов с соединениями, содержащими экзоциклические двойные связи, а заголовок пункта 1.1 на это прямо указывает. Тем не менее, кратные связи многих из рассмотренных диполярофилов (1.9, 1.20, 1.24, 1.28) не могут считаться экзоциклическими. Кроме того диполярофил 1.28 вовсе не содержит ни двойных C=C связей, ни циклических фрагментов.

2. Присутствуют некоторые ошибки в структурах соединений, описанных в литературном обзоре. Так, например, вместо аминокислот 1.13 изображены их этиловые эфиры, а соединения 1.18 и 1.19 не должны содержать фенильных заместителей.

3. Выходы аддуктов Кневенагеля, представленные на схеме 2.2 обсуждения результатов и указанные в экспериментальной части, частично не совпадают с теми, что продублированы в таблице 2.2.

4. В таблице 2.5 Влияние условий реакции на выход продукта 4.16 (стр. 54) указано, что при кипячении в метаноле выход продукта составляет 58%, тогда как при температуре 60-65 °C при прочих равных условиях продукт не образуется. С чем связана такая разница в выходах прордукта?

5. При рассмотрении на схеме 2.4 четырех возможных вариантов присоединения диполя к диполярофилу, а также стереохимии соответствующих им циклоаддуктов следовало бы указать направление фенильного заместителя в клиновидной проекции, а не делать его плоским. Наличие этого единственного хирального центра в диполярофилах делает обе стороны молекулы диастереотопными, а не энантиотопными и обусловливает возможное образование четырех, а не двух диастереомеров. Кроме того, объяснение номенклатуры *экзо-эндо*, а также *син-анти*, хоть и приведено в тексте работы, однако следует сильно позже ее первого упоминания.

6. Первичное доказательство строения диастереомера **4.7** выполнено в ходе двумерного NOESY ЯМР-эксперимента. Однако выделенный на рисунке 2.13 кросс-сигнал относится скорее не к атому водорода H-27, как утверждает автор, а к протону в области 6.6–6.7 м.д. Приводит ли эта неточность к неверному определению структуры диастереомера **4.7**? Кроме того, при установлении строения соединения **4.7** не совсем корректно основываться на отсутствии корреляций между отдельными протонами.

7. Полные названия всех синтезированных соединений, представленные в экспериментальной части, содержат названия заместителей, идущих не в алфавитном порядке.

Высказанные замечания носят скорее редакторский характер, не имеют принципиального характера и не снижают высокой теоретической и практической ценности выполненной работы.

Результаты, полученные в диссертационной работе А.А. Нефедовой, рекомендуются для использования в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева, Российском университете дружбы народов им. П. Лумумбы, Южном федеральном университете, Уральском федеральном университете имени первого президента России Б. Н. Ельцина и других.

Содержание диссертации соответствует п.1 «Выделение и очистка новых соединений», п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п.10 «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений» паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заключение по работе:

Таким образом, диссертационная работа Нефедовой А.А. «Молекулярное редактирование 2,3-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-оновой платформы: синтез спиро- и конденсированных гетероциклов» представляет собой завершенное исследование и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне безусловно удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в действующей редакции), а ее автор, Нефедова Анна Александровна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв составлен доктором химических наук (02.00.03 Органическая химия), ведущим научным сотрудником лаборатории азотсодержащих соединений № 19 ИОХ РАН Газиевой Галиной Анатольевной и кандидатом химических наук (02.00.03 Органическая химия), старшим научным сотрудником лаборатории азотсодержащих соединений № 19 ИОХ РАН Изместьевым Алексеем Николаевичем.

Отзыв на диссертационную работу Нефедовой А.А. заслушан, обсужден и одобрен на лабораторном коллоквиуме лаборатории азотсодержащих соединений № 19, протокол № 4 от 13 апреля 2026 года.

Доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории азотсодержащих
соединений № 19 ИОХ РАН Газиева Г.А.

Кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
лаборатории азотсодержащих
соединений № 19 ИОХ РАН Изместьев А.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук
Почтовый адрес: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47
Тел.: 8 499 137-29-44; e-mail: secretary@ioc.ac.ru

Подписи в.н.с., д.х.н. Газиевой Г.А. и с.н.с., к.х.н. Изместьева А.Н.
Заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н. Коршевец И.К.