ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА **24.1.225.01**
при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от «13» мая 2026 г., протокол № 16

о присуждении Нефедовой Анне Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Молекулярное редактирование 2,3-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-оновой платформы: синтез спиро- и конденсированных гетероциклов» по специальности 1.4.3. Органическая химия, принята к защите 11 марта 2026 года, протокол № 9, диссертационным советом 24.1.225.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ФИЦ КазНЦ РАН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420111, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31, приказ Минобрнауки РФ № 553/нк от 23.05.2018.

Соискатель, **Нефедова Анна Александровна**, 21.09.1999 года рождения, в 2022 г. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ФГАОУ ВО КФУ) по специальности «Фундаментальная и прикладная химия».

В период подготовки диссертации соискатель работала в должности младшего научного сотрудника лаборатории химии каликсаренов ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Диссертационная работа **выполнена** в лаборатории химии каликсаренов ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Научный руководитель – кандидат химических наук Агарков Артем Сергеевич, старший научный сотрудник лаборатории химии каликсаренов ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Официальные оппоненты:

Осянин Виталий Александрович, гражданин Российской Федерации, доктор химических наук, профессор, профессор Центра медицинской химии Института машиностроения, химии и энергетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тольяттинский государственный университет», г. Тольятти;

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

дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах имеются следующие вопросы и замечания:

Осянин В.А.*: 1. Замечания относительно номенклатуры соединений, представления данных в тексте, описания результатов физико-химических методов анализа; 2. 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? 3. 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%? 4. При оптимизации условий получения соединения 6.2 было показано, что при изменении соотношения реагентов с 1:2:2 на 1:3:3 выход резко 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)? 5. 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? 6. 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? 7. 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. 8. 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?

Бухаров С.В.: *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)? 5. В работе достаточно много утверждений, 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-а]пиримидин-3-онов в дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидины названо перегруппировкой, хотя это превращение протекает с изменением состава.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки **Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского** Российской академии наук, в своем положительном заключении, составленном и подписанном доктором химических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории азотосодержащих соединений Газиевой Галиной Анатольевной и кандидатом химических наук, старшим научным сотрудником лаборатории азотосодержащих соединений Изместьевым Алексеем Николаевичем, указала следующие вопросы и замечания: *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. 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 °С при прочих равных условиях продукт не образуется. С чем связана такая разница в выходах продукта? 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. 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 Н-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.*

В отзыве отмечено, что «диссертационная работа Нефедовой Анны Александровны 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 РФ № 842 от 24.09.2013, а ее автор, Нефедова Анна

Александровна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации проводился из числа специалистов, компетентных в соответствующей отрасли науки, а именно в области органической химии, особенно в области химии гетероциклических соединений, на основании их публикационной активности и способности дать профессиональную оценку новизны и научно-практической значимости рассматриваемого диссертационного исследования.

На автореферат диссертации поступило **4** отзыва, все положительные. Отзывы получены от:

1) к.х.н. Маньковой П.А. (Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей); *отзыв содержит замечания, касающиеся унификации буквенных обозначений структур в схемах, уточнения параметров микроволнового излучения, объяснения разной реакционной способности этилхлорацетата и этилбромацетата, а также выходов и условий проведения реакции циклоприсоединения.*
2) к.х.н. Артёменко А.А. (Медицинский университет «Реавиз»); *отзыв без замечаний.*
3) д.х.н. Абаева В.Т. (Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова); *отзыв содержит замечания, касающиеся условий реакции конденсации Бигинелли, исследования альтернативной полярности азометинилидов, а также некорректности применения термина «перегруппировка» к превращению с изменением состава продукта.*
4) д.х.н. Ширяева А.К. (Самарский государственный технический университет»); *отзыв содержит замечания, касающиеся оформления автореферата и депонирования структур.*

Соискатель является соавтором 12 статей, из них 5 – по теме диссертации, все опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Работы написаны соискателем в соавторстве с другими исследователями, личный вклад

диссертанта заключается в постановке цели и задач исследования, анализе и обобщении литературных данных, реализации экспериментальных исследований, обработке и обсуждении их результатов, подготовке публикаций и представлении докладов по теме диссертационной работы на конференциях различного уровня. Экспериментальные данные, приведенные в диссертационной работе, получены автором лично, либо при его непосредственном участии. Диссертационная работа не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1. Agarkov, A.S. (2-Hydroxy-3-Methoxybenzylidene)thiazolo[3,2-a]pyrimidines: Synthesis, Self-Assembly in the Crystalline Phase and Cytotoxic Activity / A.S. Agarkov, **A.A. Nefedova**, E.R. Gabitova, D.O. Mingazhetdinova, A.S. Ovsyannikov, D.R. Islamov, S.K. Amerhanova, A.P. Lyubina, A.D. Voloshina, I.A. Litvinov, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – V. 24. – № 3. – P. 2084.

2. Furer, V.L. A computational and spectral analysis of 2-arylhydrazone thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives containing p-carboxyphenyl fragment / V.L. Furer, A.S. Agarkov, A.E. Vandyukov, E.R. Gabitova, **A.A. Nefedova**, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // Struct. Chem. – 2025. – V. 36. – №2. – P. 621-636.

3. Mingazhetdinova, D.O. Supramolecular interplay: how non-covalent bonds affect the crystal packing of 2-arylmethylidenethiazolo[3,2-a]pyrimidines / D.O. Mingazhetdinova, **A.A. Nefedova**, A.A. Kozhikhov, A.S. Agarkov, I.A. Litvinov, L.V. Frantsuzova, D.R. Islamov, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // CrystEngComm. – 2025. – Т. 27. – №. 42. – С. 6884-6893.

4. Agarkov, A.S. Structure-forming non-covalent bonding of new 2-(4-carboxyphenylhydrazinylidene)[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidines in the crystalline phase / A.S. Agarkov, D.O. Mingazhetdinova, **A.A. Nefedova**, E.R. Gabitova, A.S. Ovsyannikov, I.A. Litvinov, D.R. Islamov, P.V. Dorovatovskii, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // Russ. Chem. Bull. – 2024. – V. 73. – № 8. – P. 2350-2369.

5. Agarkov, A. Synthesis and Crystal Structure of Ethyl 5-(4-Bromophenyl)-7-methyl-3-oxo-2,3-dihidro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / A. Agarkov, **A. Nefedova**, A. Ovsyannikov, I. Litvinov, S. Solovieva, I. Antipin // MolBank. – 2023. – V. 2023. – №1. – P. M1581.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. **Разработан** отвечающий принципам «зеленой химии» *one-pot* метод синтеза новых диспирогетероциклов в результате реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения арилметилиденовых производных тиазолопиримидина с азометинилидами.
2. **Установлена** диастереоселективность реакции циклоприсоединения азометинилидов к 2-арилметилиденовым производным тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и 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, не содержащие заместителя в третьем положении триазолильного фрагмента, в результате взаимодействия с метиловым спиртом и пиридином в условиях микроволновой активации.
4. **Синтезирован и охарактеризован** комплексом физико-химических методов ряд соединений, включающий 82 новых 2-арилметилиденовых, 2-арилгидразоновых и диспироциклических производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидинов.
5. **Установлены** ключевые структурные факторы, влияющие на кристаллическую упаковку 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, а именно влияние галогенной связи:

- наличие атома галогена в *пара*-положении арильного кольца (при C^5) способствует реализации межмолекулярных взаимодействий типа Hal…O. Данный супрамолекулярный синтон обуславливает формирование гетерохиральных димеров или цепочек;
- локализация атома галогена в *мета*-положении арильного фрагмента при C^5 приводит к возникновению галогенных связей Hal…N. Данный тип

взаимодействия обуславливает реализацию гомохиральных цепочек в кристаллической структуре, что создает предпосылки для хиральной дискриминации и энантиоселективного разделения рацемических смесей.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **Установлено**, что реакции [3+2]-циклоприсоединения 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с азометинилидами протекают по механизму *анти*-*эндо*-присоединения азометинилида к диполярофилу, обеспечивая высокую диастереоселективность. Продукты реакции представляют собой рацемическую энантиомерную пару, в которой хиральные атомы углерода имеют конфигурацию 2-*S*, 5-*R*, 9-*S*, 12-*S* / 2-*R*, 5-*S*, 9-*R*, 12-*R*.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **Разработаны** новые 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 перегруппировка в тиазолопиримидиновом ряду в условиях микроволновой активации, приводящая к образованию дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидинов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что достоверность результатов подтверждается большим экспериментальным материалом с использованием современных физических и физико-химических методов анализа. Данные, полученные разными методами, не противоречат друг другу, взаимно согласованы и соответствуют литературным данным.

Личный вклад соискателя состоит в постановке цели и задач исследования, анализе и обобщении литературных данных, реализации экспериментальных исследований, обработке и обсуждении их результатов, подготовке публикаций и представлении докладов по теме диссертационной работы на конференциях различного уровня. Экспериментальные данные,

приведенные в диссертационной работе, получены автором лично, либо при его непосредственном участии.

В ходе заседания не было высказано критических замечаний. Соискатель аргументированно ответила на все заданные вопросы.

На заседании 13 мая 2026 года диссертационный совет принял решение присудить Нефедовой Анне Александровне ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия за решение научной задачи, заключающейся в разработке эффективных и селективных методов синтеза поли(спиро)гетероциклических систем производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина заданной стереохимии реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-арилметилиденовых производных и циклизации 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидина как перспективных биологически активных структур.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – 16 против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя диссертационного совета 24.1.225.01

доктор химических наук, доцент Вячеслав Энгельсович Семенов

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.225.01

кандидат химических наук Резеда Ринатовна Фазлеева

«13» мая 2026 г.