

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель проректора по науке
Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н.

Ельцина», кандидат физико-

математических наук

Кружаев Владимир Бенедиктович

" 27 " июля 2022 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу

Федосеевой Виктории Германовны

«Синтез винил- и этинилзамещенных азагетероциклов на основе реакций пропиналей, α -замещённых 2-еналей и 2-ен-4-иналей с тозилметилизоцианидом,

N,N-, *N,O*-бинуклеофилами»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по

специальности 1.4.3. Органическая химия

Развитие методологий построения различных гетероциклических структур является одной из важнейших фундаментальных задач синтетической органической химии. Как показывает практика, использование универсальных полифункциональных реагентов отрывает широкие возможности для направленного дизайна практически полезных соединений, в частности обладающих перспективной биологической активностью, флуоресцентными, координационными свойствами и многих других. Одним из таких реагентов является тозилметилизоцианид, использование которого наряду с *N,N*- и *N,O*-бинуклеофилами в реакциях с α,β -ненасыщенными альдегидами, демонстрирует обширные возможности для эффективного синтеза пяти- и шестичленных гетероциклических структур, как замещённых, так и конденсированных. Многие из данных продуктов могут являться перспективными фармакофорами и прекурсорами для получения различных природных молекул. Таким образом, как с точки зрения развития теоретических знаний, так и развития методологий синтеза практически полезных соединений подтверждается **актуальность данного диссертационного исследования.**

Научная новизна и практическая значимость работы состоит в детальном изучении взаимодействий замещённых пропиналей, 3-арил(гетарил)-2-алкокси(алкилтио)пропеналей с тозилметилизоцианидом; исследовании влияния условий реакции и заместителей в составе исходных соединений на направление реакционного пути рассматриваемых гетероциклизаций, а также на выходы целевых продуктов и их стереоизомерный состав. Так, в ходе диссертационного исследования удалось получить широкий ряд разнообразных пяти- и шестичленных гетероциклов, а именно функционализированные производные оксазольного и имидазольного ряда, в частности ранее неописанные 5-[3-арил(гетарил)-2-алкокси(алкилтио)винил]оксазолы, 5-(2-алкокси-, 2-алкилсульфанил-, 2-арилсульфанилвинил)имидазолы с хорошими выходами. Кроме того, исходя из α -замещённых пропиналей впервые были успешно синтезированы и исследованы 2-алкилсульфанил-2-ен-4-инали как оригинальные синтоны для эффективного получения замещённых оксазолидинов, имидазолидинов, оксазолов и имидазолов с использованием различных бинуклеофильных реагентов.

Текст диссертации изложен и оформлен в классическом виде на 151 странице машинописного текста. Работа состоит из введения, основной части, включающей в себя литературный обзор (глава 1), обсуждение результатов (глава 2) и экспериментальную часть (глава 3), а также выводов и списка литературы из 162 наименований. Диссертация включает в себя материал из 6 статей в реферируемых научных журналах и 4 тезиса докладов на конференциях различного уровня.

Во введении убедительно обоснована актуальность научного исследования, за которой следует логично поставленная цель и перечислены задачи, поставленные для её достижения. Далее сформулированы научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.

Литературный обзор посвящён обобщению и систематизации методов синтеза гетероциклических соединений на основе альдегидов с тозилметилизоцианидом и подразделён на 6 пунктов. В пяти из них описаны примеры построения определённых структур: оксазолов, имидазолов, пирролов, фуранов и аннелированных гетероциклов соответственно за последние 10 лет. В шестом пункте автор делает общий вывод о недостаточности исследования реакций между тозилметилизоцианидом и непредельными альдегидами, чем дополнительно обосновывает поставленную цель диссертационной работы. Таким образом, литературный обзор является целостно и системно изложенным, замечаний принципиального характера по которому не имеется.

Вторая глава, посвящённая обсуждению собственных результатов, также подразделена на 4 пункта, три из которых повествуют о взаимодействиях непредельных

альдегидов и тозилметилизотиоцианида с получением замещённых оксазолинов, оксазолов и имидазолов. В каждом случае автором проведена оптимизация условий синтеза на модельной реакции, после чего синтетические возможности метода были продемонстрированы с учётом варьирования природы заместителей в составе исходных соединений. Последний пункт посвящён синтезу и свойствам 2-тиозамещённых 2-ен-4-иналей и включает в себя 3 подпункта, в которых последовательно описано получение данных синтонов, прогноз их возможной реакционной способности с помощью вычисления электрофильных функций Парра P^+ и применения для синтеза различных гетероциклических соединений на основе взаимодействия с тозилметилизотиоцианидом, а также *N,N*- и *N,O*-бинуклеофилами.

Достоверность и надёжность полученных результатов обеспечивается применением комплекса современных инструментальных методов при установлении структуры полученных соединений, включающих спектроскопию ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , в том числе с использованием 2D экспериментов COSY, NOESY, HMBC и HSQC, а также ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию и элементный анализ. Результаты всех указанных методов, а также препаративные методики и результаты синтезов участвующих в работе соединений приведены в экспериментальной части работы.

Завершают диссертационную работу **список выводов, которые полностью обоснованы и согласуются в поставленной цели работы**, а также список цитируемой литературы. Необходимо отметить, что диссертация представляет собой завершённое научное исследование, выполненное на высоком профессиональном уровне, а автор продемонстрировал владение не только современными методами органического синтеза, но и высокие аналитические и интерпретационные навыки при работе с полученными результатами, что несомненно свидетельствует о высоком уровне подготовки диссертанта. ***Выполненная работа вносит существенный вклад в развитие методов синтеза винил- и этинилзамещённых азагетероциклов, по существу которой принципиальных замечаний не имеется.*** Однако при ознакомлении с текстами диссертации и автореферата возник ряд вопросов и замечаний технического характера:

Вопросы по содержанию работы.

1. Возможно ли использование структурных аналогов тозилметилизотиоцианида в синтезе азагетероциклов? Если возможно, то прогнозировалось ли использование подобных соединений?
2. В диссертации неоднократно присутствуют упоминания о потенциальных прикладных свойствах, синтезированных гетероциклов, например, описанных в п. 2.4.3

оксазолов **14** и имидазола **15в**. Какие, на Ваш взгляд, практически полезные свойства могут проявлять данные соединения и проводились ли соответствующие исследования?

3. В п. 2.4.3 на с. 83 диссертации и на с. 15 автореферата утверждается, что полученные продукты **17** и **19** являются «малоустойчивыми при хроматографической очистке». Чем это можно объяснить?

4. Чем объясняется отсутствие доказательства структуры полученных продуктов методом РСА?

5. В работе часто присутствуют рассуждения по поводу соотношения *Z/E*-изомеров получаемых соединений, но при этом фактически не обсуждается метод установления этих соотношений. Поясните, пожалуйста, данный аспект.

6. Каков механизм раскрытия оксазолиновых циклов под действием влаги воздуха с образованием формамидов **6**? Проводились ли эксперименты по хранению оксазолинов **3** в безводных условиях?

Замечания общего характера.

1. В литературном обзоре, на наш взгляд, избыточное внимание уделено механизмам упоминаемых реакций. Вероятно, рассмотрение большего числа литературных примеров сделало бы его существенно информативнее.

2. Также в ряде случаев избыточно подробно в рамках главы 2 (обсуждение результатов) рассмотрены данные спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C с упоминанием сигналов всех функциональных групп.

3. На с. 10 автореферата не приведена информация относительно вероятных причин осмоления соединения **11н**, хотя в диссертации данное пояснение присутствует.

4. В диссертации систематически нарушены правила оформления таблиц в плане переноса отдельных их частей на последующие страницы.

5. Допущена некорректная расшифровка заместителей соединений **7** на схемах 5 и 7, а также соединений **13** на схеме 10 автореферата.

5. В текстах диссертации и автореферата в ряде случаев, к сожалению, встречаются опечатки, неудачные выражения и несогласованные предложения, например,

опечатка на с. 53 диссертации: «...сбособствует стабилизации ацетиленовых соединений...»;

неудачное выражение на с. 61 диссертации: «...Природа заместителей R и R¹X не оказывает принципиального влияния на ход реакции и выходы продуктов **8е-и**, которые образуются достаточно гладко...»;

несогласованное предложение и опечатка на с. 78 диссертации: «...Следующий шаг - **рассчёт** атомных зарядов Малликена или естественные, если был выполнен расчёт NBO (их результаты, как правило, очень похожи между собой) и собрать их отдельно...»;

пунктуационная ошибка на с. 9 автореферата: «Вероятный путь синтеза имидазолов, включает образование...» (поставлена лишняя запятая).

6. В экспериментальной части в ряде случаев наблюдается неполная и/или неоднозначная охарактеризация соединений, отсутствие значений КССВ при указании расщепления сигналов в спектрах ^1H ЯМР, а также общего единообразия оформления. Например, при описании спектра ЯМР ^1H соединения **(Z)-8в** не приведены значения КССВ в случае сигналов при 6.52 м.д. и 7.25 м.д., которые обозначены, соответственно, как дублет дублетов и дублет. Также в случае сигнала при 1.54 м.д. не указано, какой именно метиленовой группе он соответствует.

Приведенные замечания не изменяют общего положительного впечатления о диссертации.

Результаты работы могут быть использованы в организациях, работающих в области органического синтеза, в частности, в практике лабораторий Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Института элементоорганических соединений РАН им. А.Н. Несмеянова, Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН и др.

Таким образом, диссертационная работа по постановке задач, уровню их решения, научной новизне, достоверности, значимости полученных результатов и объёму выполненных исследований удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Правительством РФ от 24.09.2013 г., № 842), а её автор Федосеева Виктория Германовна безусловно *заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.*

Отзыв о диссертационной работе Федосеевой В.Г. обсужден и утвержден на научном семинаре сотрудников кафедры органической и биомолекулярной химии

химико-технологического института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (протокол № 13 от 26 июля 2022 г).

Младший научный сотрудник
кафедры органической и биомолекулярной
химии химико-технологического института
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Уральский федеральный
университет имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина»,
доктор химических наук



/ Копчук Дмитрий Сергеевич /

«26» июля 2022 г.

Адрес: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19
Телефон: +7 (343) 374-04-58
e-mail: dkorchuk@mail.ru

Младший научный сотрудник
кафедры органической и биомолекулярной
химии химико-технологического института
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Уральский федеральный
университет имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина»,
кандидат химических наук



/ Никонов Игорь Леонидович /

«26» июля 2022 г.

Адрес: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19
Телефон: +7 (343) 374-04-58
e-mail: igor.nikonov.ekb@gmail.com

Подпись
заверяю

