

ОТЗЫВ

официального оппонента д.х.н., профессора Османова В.К. о диссертационной работе Петровой Ксении Юрьевны “Синтез и гетероциклизация S-, N-, C- производных пуринов и пиримидинов” представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия (химические науки)

Гетероциклические соединения считаются одним из наиболее значимых и практически важных классов органических соединений. Они широко распространены в живой природе и находят применение в различных областях человеческой деятельности. Так, например, многие лекарственные препараты содержат в своей структуре различные гетероциклические фрагменты, в том числе пуриновые и пиримидиновые, обладающие исключительно разнообразной физиологической активностью. Среди них конденсированные гетероциклические системы, содержащие кроме атома азота и другие гетероатомы (S, O, P) с точки зрения физиологического действия, зачастую представляют значительно больший интерес, чем составляющие их соответствующие моноциклические соединения.

Поскольку большинство используемых гетероциклических соединений выделяют не из природных веществ, а получают методами химического синтеза, то разработка эффективных и высокоселективных препаративных методов их синтеза представляется весьма актуальной задачей.

Применяемый диссертантом в работе подход к синтезу конденсированных гетероциклических соединений заключается в использовании реакций непредельных соединений с электрофильными реагентами с завершением реакции нуклеофильно активными фрагментами непредельного субстрата - так называемая “электрофильная внутримолекулярная гетероциклизация олефинов”. Эти реакции приводят к образованию различных гетероциклических структур, в том числе и конденсированных и широко используются в органическом синтезе.

Однако до настоящей работы не проводилось системного исследования таких процессов с S-, N-, C- производными пуринов, содержащими кратные связи в заместителе. Поскольку подобные превращения позволяют существенно расширить ассортимент соединений и получать конденсированные производные пуринов и пиримидинов, труднодоступные иными способами, то их синтез и выявление факторов, влияющих на региоселективность процессов, является актуальной задачей химии этих гетероциклов.

Поэтому актуальность выбора объектов исследования не вызывает сомнений.

Объем и структура диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (206 источника). Работа изложена на 176 страницах машинописного текста, включает 153 схемы, 20 рисунков и 26 таблиц.

Во **введении** сформулирована актуальность темы, цели и основные задачи диссертационной работы, ее научная и практическая значимость. Петрова К. Ю. обосновывает выбор объектов исследования, выдвигает выносимые на защиту положения.

Литературный обзор, занимающий 36 страниц, представляет собой обзор имеющихся литературных данных, посвященных синтезу тиазоло(тиазино)- и оксазоло(оксазино)пуриновых систем и их гидрированных производных с [a], [b], [e], [f], [gh] и [i] сочленениями.

В разделе **“Обсуждение результатов”**, занимающим 48 страниц, представлены полученные автором результаты по синтезу синтеза тиазоло[2,3-*i*]пуриновых, тиазино[2,3-*i*]пуриновых, тиазоло[3,2-*a*]пиримидиноновых, фуоро[2,3-*d*]пиримидиновых, фуоро[2,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиновых и оксазоло[3,2-*a*]пуриновых систем гетероциклизацией S-, N-, C- производных замещенных пуринов и пиримидинов под действием галогенов и галогенидов

ртути, а также результаты реакций S-производных 6-аминоурацил-2-тионов с ароматическими альдегидами.

В разделе “**Экспериментальная часть**” приведены методики синтеза и физико-химические характеристики для всех полученных автором соединений. Сама экспериментальная часть изложена понятно и подробно.

Выводы, сформулированные на основании второй и третьей части, вполне обоснованы.

Список литературы, включающий 206 наименований, оформлен по правилам ГОСТа, предъявляемым к квалификационным работам.

Научная новизна и значимость диссертационной работы заключается в следующем:

1. Синтезировано и охарактеризовано различными спектральными методами большое количество S- и N-алкилированных замещенных пуринов и пиримидинов.

2. Разработаны эффективные методы селективного синтеза производных тиазоло[2,3-*i*]пуриновых, тиазино[2,3-*i*]пуриновых, тиазоло[3,2-*a*]пиримидиновых, фуоро[2,3-*d*]пиримидиновых, фуоро[2,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиновых и оксазоло[3,2-*a*]пуриновых систем на основе электрофильной гетероциклизации S-, N-, C- производных замещенных пуринов и пиримидинов под действием галогенов и солей ртути.

3. Разработан эффективный метод получения 5,5'-(арилметилен)бис(2-органилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-онов) взаимодействием S-производных 6-аминоурацил-2-тионов с замещенными ароматическими альдегидами.

4. Для некоторых полученных соединений изучена микробиологическая активность на патогенных бактериях и микрогрибках.

5. Важнейшим достоинством диссертации является проведенная диссертантом большая и кропотливая работа по установлению точной структуры полученных соединений, что, несомненно, представляет большой интерес для других химиков, работающих в этой области.

Полученные результаты и разработанные методики синтеза, содержат важную информацию для дальнейших исследований как в области органического синтеза в целом, так и в области химии конденсированных гетероциклических соединений, в частности.

Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертационной работы Петровой К. Ю. не вызывают сомнений. В ходе выполнения исследования были использованы современные методологические приёмы и методики органического синтеза. Структуры всех синтезированных в работе соединений подтверждены с применением современных физико-химических методов анализа – РСА, ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа.

При изучении диссертационной работы и автореферата Петровой К. Ю. возникли следующие замечания и уточняющие вопросы:

1. Данное замечание носит в некотором смысле формальный характер. Цель работы заявляемая диссертантом - “Синтез и гетероциклизация S-, N-, C-производных пуринов и пиримидинов”, а раздел “Литературный обзор” посвящен теме “Свойства замещенных пуринов”. Возникает вопрос, а где же пиримидины? Конечно, можно сказать, что пурины - это производные пиримидинов, но даже в биохимии различают пуриновые и пиримидиновые азотистые основания. Кроме того, по алкилированию и гетероциклизации пиримидинтионов имеется обширная литература и в литературном обзоре следовало обсудить особенности реакций пиримидин-, и пуринтионов.

2. Второе замечание более существенное. Как я уже сказал, наиболее важной и значимой частью работы является синтез конденсированных гетероциклов в реакциях S-алкенильных производных пиримидина и пурина с электрофильными реагентами с замыканием цикла нуклеофильноактивными фрагментами гетероциклического соединения. Однако прочитав 25 страниц литературного обзора, я обнаружил только 2 примера, которые относятся непосредственно к теме диссертации. Остальные многочисленные примеры описывают получение конденсированных производных пурина в самых

различных реакциях, но только не в тех которыми занимался диссертант. Еще некоторое количество ссылок на изучаемые реакции есть, почему то, в главе «Обсуждение результатов». Считаю, что в литературном обзоре следовало рассмотреть 2 основных подхода к синтезу гетероциклов в Ad_E -реакциях:

а. Реакции с замыканием цикла нуклеофильноактивной группой или фрагментом в молекуле непредельного соединения. По реакциям гетероциклизации такого типа известно огромное количество публикаций, в том числе и ряд монографий. Если даже такие реакции на S- и N-алкенильных производных пурина мало изучены, известно много работ на производных других гетероциклических тионов, в частности на производных пиримидинов.

б. Кратко следовало бы рассмотреть и работы по замыканию цикла нуклеофильно активной группой или фрагментом, находящимся в электрофильной части реагента.

3. Это замечание вытекает из пункта “б” предыдущего замечания. Вероятно, диссертант не знаком с работами сотрудников НГТУ им. Р. Е. Алексеева по синтезу гетероциклических соединений в реакциях непредельных соединений с гетарилсульфенил-, селенил- и теллуренилгалогенидами. Эти работы можно рассматривать как своего рода альтернативный или встречный синтез соединений, по строению сходных с теми, которые синтезировал диссертант. В работах сотрудников НГТУ им. Р. Е. Алексеева было установлено, что циклообразование может проходить 2 путями:

а. Непосредственно в Ad_E -реакции, когда нуклеофильно активный фрагмент гетероцикла атакует возникающий карбокатионный центр. При этом образование промежуточных продуктов 1,2-присоединения по кратной связи не происходит, либо они образуются параллельно, но впоследствии не претерпевают внутримолекулярную циклизацию. Такие процессы называют “катионное полярное циклоприсоединение”.

б. В результате внутримолекулярной циклизации по механизму S_N2 первоначально образующихся продуктов 1,2 - присоединения. При этом

скорость такого процесса может варьироваться в очень широких пределах, от минут до десятков дней, а некоторые галогенсульфиды вообще не циклизуются.

На возможность реализации обоих путей гетероциклизации влияют структурные особенности реагентов, природа растворителя и наличие добавок кислот Льюиса.

В данной работе галогенирование соединений дает в основном различные продукты гетероциклизации, однако в ряде реакций при бромировании и хлорировании образуются и продукты 1,2-присоединения галогенов по кратным связям. При иодировании таких продуктов не обнаружено. Поскольку йодистые алкилы легче подвергаются нуклеофильному замещению, такой результат вполне предсказуем. В связи с этим возникает вопрос, а что будет дальше в условиях реакции с дибромидами и дихлоридами? Стандартное время реакции в работе 24-48 часов. Почему, с одной стороны не изучили, что будет с дигалогенидами через большой промежуток времени, будут ли они претерпевать внутримолекулярную циклизацию? С другой стороны, почему не изучили состав реакционных смесей через более короткие промежутки (через несколько минут или часов)? Обнаружение продуктов 1,2-присоединения галогенов там, где их нет после 24 часов или уменьшение их количества во времени могло служить доказательством того, что образование гетероциклов идет за счет внутримолекулярной циклизации. И наоборот, неизменность соотношения продуктов гетероциклизации и 1,2-присоединения галогенов позволило бы предполагать, что продукты гетероциклизации образуются непосредственно в A_{DE} -реакции по механизму катионного полярного циклоприсоединения. К сожалению, ничего этого не было сделано, и это с моей точки зрения является самым существенным недостатком данной работы.

4. На странице 56 диссертации описывается реакция дибромэтилбензола с пурин-6-тионом в этаноле в присутствии КОН приводящая к образованию конденсированного соединения **2.9a**. Далее говорится, что совсем по-другому идет реакция того же пурин-6-тиона с 2-бропропионилбромидом. Однако реакция протекает в совершенно других условиях, в спирте без щелочи, а

вместо диалкилгалогенида в первом опыте, во втором опыте, взят ацилалкилгалогенид. Поэтому в том, что реакция прошла иначе, нет ничего удивительного.

5. Главу 2.8.1 вероятно следовало перенести в начало раздела “Результаты и обсуждение”, где описывается синтез S-, и N-замещенных производных пурина и пиримидина. На своем месте она выглядит как “инородная” вставка, практически не связанная с остальным материалом.

Все высказанные замечания носят скорее дискуссионный характер. Они не являются принципиальными, не снижают ценности выполненного научного исследования и не уменьшают общего благоприятного впечатления от диссертационной работы.

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о порядке присуждения учёных степеней. Диссертация Петровой К. Ю. является законченным фундаментальным научным трудом. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Следует отметить, что автореферат и диссертационная работа написана научным литературным языком и оформлена в соответствии с нормативными требованиями.

По материалам диссертационной работы опубликовано 10 статей в российских научных журналах, рекомендованным перечнем ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук. Диссертационная работа Петровой К. Ю. прошла серьезную апробацию, ее результаты докладывались и обсуждались на 4 научных конференциях высокого уровня.

Диссертация соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 – органическая химия: п.1 “Синтез, выделение и очистка новых соединений”, п.2 “Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования”, п.3 “Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул”.

По актуальности поставленных задач, объему проведенных исследований, а также по значимости и новизне полученных результатов диссертационная работа Петровой К. Ю. “Синтез и гетероциклизация S-, N-, C- производных

пуринов и пиримидинов” полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 N 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, как научная квалификационная работа, а ее автор-Петрова Ксения Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия (химические науки).

Профессор кафедры “Производственная безопасность,
экология и химия” Нижегородского государственного
технического университета им. Р. Е. Алексеева, д.х.н., доцент
(02.00.03 — Органическая химия)



Османов Владимир Кимович

25.05.2020

Контактная информация:

ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им.
Р.Е. Алексеева»

603950, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 24.

Тел.: 8-9030543705; e-mail: tantalovk@yandex.ru

Подпись Османова В.К. заверяю:

Ученый секретарь НГТУ им. Р.Е. Алексеева,

к.т.н., доцент

И.Н. Мерзляков

