«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по науке и инновациям
федерального государственного
бюджетного образовательного уч-
реждения высшего образования
«Воронежский государственный
университет»
_____ д.х.н., доц. О.А. Козадеров.
«23» марта 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» на диссертационную работу 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

Диссертационная работа Петровой Ксении Юрьевны посвящена разработке методов синтеза S- и N-алкен(ин)илпроизводных пурина и пиримидина, исследованию дальнейших реакций гетероциклизации под действием галогенов, комплексному изучению структуры полученных соединений и поиску направлений их практического применения, в том числе в качестве антибактериальных и противогрибковых препаратов.

Актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений в связи с большой практической значимостью рассматриваемых гетероциклов. Пурины, будучи медиаторами центральной нервной системы и метасимпатического отдела вегетативной нервной системы являются действующими веществами многих лекарственных препаратов. Например, азатиоприн, разрабо-

танный более полувека назад, используется для лечения аутоиммунных болезней, воспалительных процессов и снижения риска осложнений после пересадки органов. Меркаптопурин и фопурин – широкоиспользуемые противоопухолевые средства. В связи с этим, перспективными субстратами для синтеза новых производных, в том числе и конденсированных, могут выступать алкенилзамещенные меркаптопурины и меркаптопиримидины.

Новыми результатами, полученными Петровой Ксенией Юрьевной стали: расширение линейки алкилированных пуринов, теофиллинов и теоброминов с использованием оптимизированной методики; разработка методов получения би- и трициклических систем: оксазоло[3,2-a]пуринов, тиазоло[2,3-i]пуринов, тиазино[2,3-i]пуринов, тиазоло[3,2-a]пиримидинов, фуро[2,3-d]пиримидинов, фуро[2,3-d]тиазоло[3,2-a]пиримидинов на основе реакций соответствующих алкен(ин)илпроизводных с галогенами и солями ртути; выявлении антибактериальной и противогрибковой активности некоторых синтезированных соединений, что также отражает **практическую значимость** работы. При этом, большинство синтезированных производных пуринового и пиримидинового ряда обладают развитой функциональностью и могут служить исходными соединениями в синтезе более сложных гетероциклов.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа имеет классическую структуру: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы, список литературы из 206 наименований. Общий объем диссертации составляет 176 страниц.

В ***литературном обзоре***, занимающем 32 страницы, подробно рассмотрены имеющиеся в литературе (в том числе, новейшей) сведения о направлении реакций алкилирования пурин-6-тионов и ксантинов, а также о подходах к синтезу конденсированных тиазино-, тиазоло-, оксазино- и оксазолопуринов.

Собственные результаты автора отражены в главе **обсуждение результатов** и включают:

- оптимизацию методики получения S-алкилированных производных пуринов и тиоурацилов, N-алкилированных производных теофиллинов и теоброминов, содержащих кратные связи в алкильной группе;

- комплексное исследование реакций галогенциклизации полученных алкен(ин)ильных производных пурина, пиримидина и теофиллина

- исследование процессов эпоксидирования 7-алкенилтеофиллинов;

- получение новых производных на основе реакций нитрозирования S-алкилпроизводных аминотиоурацилов и последующего восстановления нитрозогруппы до амино-.

В **экспериментальной части** приведены методики синтеза всех соединений, которые дают достаточно четкое представление о характере проведенных экспериментов и дополняют данные, приведенные в главе 2.

Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертационной работы.

В большинстве случаев, реакции алкилирования и циклизации могут приводить к продуктам различного строения, однако диссертанту удалось достоверно установить структуру всех полученных соединений с использованием комплекса современных методов анализа структуры органических соединений, в том числе элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и рентгено-структурного анализа. Необходимо отметить, что в работе приводится подробное обсуждение спектров ЯМР ^{1} и ^{13}C, а также результаты двумерных экспериментов (HMBC ^{1}H-^{13}C, HSQC ^{1}H-^{13}C, NOESY ^{1}H-^{1}H), представлены основные маршруты распада соединений под действием электронного удара.

В целом, диссертационная работа Петровой Ксении Юрьевны выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне и представляет собой комплексное и законченное научное исследование, в котором синтезированы и охарактеризованы комбинаторные библиотеки алкилированных

производных тиопуринов, теофиллионов, теоброминов и тиопиримидинов, а также конденсированных би- и трициклических систем на их основе.

По работе Петровой Ксении Юрьевны возникли некоторые **вопросы и замечания**.

1. Ряд исследованных автором реакций приводит к образованию смеси соединений (например, на стр. 42, 54, 59, 81 и др.), при этом спектральные характеристики приводятся для каждого соединения из смеси, то есть создается впечатление, что каждое из веществ было выделено в индивидуальном виде. Только при обращении к экспериментальной части становиться понятно, что выделена смесь, которая не подвергалась дальнейшему разделению. Зачастую не приведено даже соотношение компонентов смеси.

В некоторых случаях соотношение компонентов представлено в экспериментальной части. Например, при алкилировании тиогуанина **2.3** образуется продукты S-алкилирования (**2.4a-b**) и S,N-алкилирования (**2.5a-b**) в соотношении 1 : 2. Были ли попытки разделить эту или другие смеси?

2. В диссертации приводится большое количество спектральных данных, выводы о структуре соединений (например, о замыкании тиазольного или тиазинового цикла в реакциях галогенциклизации) зачастую делаются на основе химического сдвига протонов характеристических групп в спектрах ЯМР ^{1}H, однако примеров самих спектров крайне мало, хотелось бы в качестве рисунков или в приложении видеть хотя бы один спектр на группу близких по структуре веществ.

3. Первое положение, выносимое на защиту говорит о выявленных автором особенностях алкилирования замещенных пуринов и пиримидинов, однако в чем конкретно они состоят не отражено ни в самих положениях, ни в основных выводах. Как можно кратко сформулировать эти особенности?

4. Несомненным достоинством работы является поиск направлений практического использования синтезированных соединений, изучение их антибактериального, противогрибкового действия. Не смотря на то, что эти исследования проводились не лично автором необходимо кратко охарактеризовать

методики данных испытаний или хотя бы представить соответствующие ссылки на литературу. Не ясно также насколько эффективным оказалось действие исследованных веществ по сравнению с контрольными препаратами клотримазолом и цефазолином?

5. Для некоторых процессов не совсем понятно, как автором выбирались условия их проведения. Например, автор сравнивает направления реакций, представленных на схемах 2.17 и 2.18, заключающихся во взаимодействии пурин-6-тиона с 1,2-дибромэтилбензолом и 2-бромпропионилбромидом, протекающих по атому S и атому N9, соответственно. При этом первая реакции осуществляется в растворе гидроксида калия в этаноле, а вторая – в метаноле. С чем связан выбор разных условий и насколько правомерно сравнение направлений таких реакций? Циклизацию аллитеобромина **2.16a** с бромом проводили в хлороформе, а металлилтеобромина **2.16b** в уксусной кислоте или хлористом метилене, почему?

6. Как любая большая работа, диссертация Петровой Ксении Юрьевны не лишена некоторых опечаток и стилистических погрешностей в тексте (например, на стр. 13,17, 18 и др.); присутствуют опечатки в некоторых структурах (например, на схемах 1.6, 1.25, 1.26 опечатки в структуре продуктов реакции; в схемах 2.56, 2.61, 2.62 перепутаны номера исходных соединений, в схеме 2.87 нет расшифровки заместителей для соединений **2.50a** и **2.50c**); в экспериментальной части опечатка в названии соединения **2.50a**; ссылки на статьи [18] и [19] появляются в тексте после работы [115]; использованы не совсем корректные названия соединений, например, вместо «бензальдегиды» лучше использовать «арилальдегиды», вместо «урицалтион» - «тиоурацил».

Тем не менее, сделанные замечания носят, в основном, технический или дискуссионный характер и не умаляют имеющиеся достоинства и научную значимость выполненного исследования. Полученные результаты, отражающие большой фактический материал, представляют как практический, так и теоретический интерес и могут быть использованы исследовательскими коллективами химических институтов и факультетов МГУ, СПбГУ, Воро-

нежского государственного университета, Южного федерального университета (г. Ростов-на-Дону), Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г. Черышевского (г. Саратов), Института органической химии РАН (г. Москва), ИрИХ СО РАН (Иркутск), МИТХТ (г. Москва), СПбТУ (Технологический институт) (г. Санкт-Петербург), Новосибирского Института органической химии СО РАН (г. Новосибирск), Казанского (Приволжского) федерального университета (г. Казань) при проведении экспериментальных исследований, а также в курсах, посвященных химии гететроциклических и природных соединений. Текст автореферата, а также 10 статей, опубликованных автором в ведущих рецензируемых российских журналах, представление полученных результатов на конференциях в полном объеме передают содержание диссертационной работы. Выводы, сделанные автором, обоснованы.

Проверка текста по программе «Антиплагиат» показала высокий уровень оригинальности текста (87,91%), выявленные совпадения (12,09%) не являются плагиатом. Анализ отчета показал, что в исследуемом документе присутствуют корректные совпадения в виде фрагментов, содержащих стандартные фразы, описывающие структурные элементы диссертации; терминология и устойчивые словосочетания; цитаты со ссылками на документы в библиографическом перечне. В работе нет заимствования материала без ссылки на первоисточник.

Содержание автореферата и диссертации соответствует паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия (п.п. 1, 3, 10).

Считаем, что рассматриваемая диссертационная работа соответствует специальности 02.00.03 – органическая химия, отвечает требованиям, установленным п. 9-10, 13-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, как научная квалификационная работа, в которой на основании выполненных автором исследований в области химии полиазагетероциклических

соединений решена актуальная задача органической химии по разработке методов синтеза конденсированных производных пурина и пиримидина, содержащих фурановый, тиазольный или тиазиновый цикл, обладающих широким спектром потенциальной биологической активности, а ее автор, Петрова Ксения Юрьевна, заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Отзыв составлен заведующим кафедрой органической химии ФГБОУ ВО ВГУ, д.х.н., проф. Шихалиевым Х.С. Отзыв обсужден и единогласно утвержден на заседании кафедры органической химии химического факультета Воронежского государственного университета 23 марта 2020 г. года, протокол № 1003-3а.

Шихалиев Хидмет Сафарович _____
доктор химических наук
(специальность 02.00.03 – органическая химия)
профессор,
заведующий кафедрой органической химии
химического факультета Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Воронежский государственный университет»
394018, г. Воронеж, Университетская пл., д.1
тел.: 8(473)-2-208-433
e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»)
Подпись Шихалиева Х.С.
заверяю ведущий специалист
должность
Прыбайло 23.03.2020
подпись расшифровка подписи