

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе **Пулатова Элмурова Холикуловича «Синтез и свойства 1,3-тиазолидинов и 1,3,4-тиадиазинов на основе ацетиленовых производных»**, представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Пулатова Э.Х. посвящена разработке новых подходов к синтезу и последующей функционализации пяти- и шестичленных гетероциклов – 1,3-тиазолидинов и 1,3,4-тиадиазинов. Такие системы представляют значительный интерес в современной органической химии. Соединения, содержащие в составе 1,3-тиазолидиновый фрагмент, обладают антибактериальными, противовирусными, противовоспалительными, противоопухолевыми и другими свойствами. Производные 1,3,4-тиадиазинов находят применение в качестве анестезирующих, сердечно-сосудистых и гипометаболических средств, проявляют противовирусную, нейропсихотропную, антикоагулянтную и другие активности.

Актуальность выбранного диссидентом направления вытекает из высокой и разнообразной биологической активности, которую проявляют данные гетероциклические соединения.

Данная работа, выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института химии им. В. И. Никитина АН РТ по темам НИР: «Синтез соединений со смешанными функциями на основе ацетилена, изучение их внутримолекулярного взаимодействия, комплексообразующих свойств и фармакологии с целью получения практически полезных веществ для нужд медицины и сельского хозяйства» Гос. рег. №81022963, «Синтез структурных аналогов химических веществ, выделенных из углеводородных источников Таджикистана» Гос. рег. № 0102ТД928, «Разработка научных основ технологий глубокой переработки углей Таджикской депрессии и синтез полезных органических продуктов» Гос. рег. № 0116EO00547.

Основные результаты и выводы диссертации изложены на 217 стр. машинописного текста. Работа состоит из введения, пяти глав, выводов и списка литературы, включающего 337 наименований.

Введение содержит все необходимые сведения об актуальности, новизне и практической значимости работы, а также определяет цель и задачи исследования.

В первой главе (литературный обзор) автор посчитал целесообразным рассмотреть синтез и превращения соединений 1,3-тиазолидинового, 1,3,4-тиадиазинового и 1,2,4-триазинового ряда и их модифицированных производных. Рассмотрены структурные свойства и биологическая активность этих соединений. Литературный обзор представляет собой систематизированный материал с достаточно полным анализом процитированных работ (ссылки 1-293).

Собственные результаты исследований представлены Пулатовым Э.Х. в 2-5 главах. Вторая глава описывает синтез соединений тиазолинового ряда на основе ацетиленовых аминов, ацетиленовых спиртов и их производных (α -гидроксикетонов и их эфиров, аминонитрилов) и получение амидов, сульфамидов, карбаматов, бром-, амино-, нитропроизводных 1,3-тиазолинов. Обсуждается тион-тиольное равновесие тиазолидинов в различных растворителях. В третьей главе приводятся данные по синтезу 1,3,4-тиадиазинов реакциями N -, S -нуклеофилов (тиосемикарбазид, гидразид дитиоугольной кислоты, тиокарбогидразид) и α -гидроксикетона и его бромпроизводного. В заключительной части обсуждения результатов описывается синтез триазинтионов и данные исследования биологической активности некоторых синтезированных 1,3-тиазолидинов и 1,3,4-тиадиазинов.

В последней главе (экспериментальная часть) приводятся методики синтеза соединений и данные физико-химических методов исследования синтезированных соединений: т. пл., описание ИК- и ЯМР-спектров, данные элементного анализа.

Приведенный в диссертационной работе материал подтверждает научную новизну исследования. Разработана новая методология получения 1,3-тиазолидиновых и 1,3,4-тиадиазиновых соединений на основе реакций

ацетиленовых спиртов и их производных с *N*,*S*-нуклеофильными реагентами, осуществлена функционализация синтезированных гетероциклов.

Изучено тион-тиольное равновесие тиазолин-2-тионов в различных растворителях и средах (основных и кислых).

На основе аминонитрилов и аминооксетаниминов осуществлен синтез иминотиазолидинтионов и аминооксетантиазолидинтионов, проявляющих противораковую активность.

Реакцией α -гидроксикетонов и их бромпроизводных с тиосемикарбазидом и тиокарбогидразидом осуществлен синтез 1,3,4-тиадиазинов, а также их 2-ацил- и сульфамидпроизводных.

Разработан новый подход к синтезу триазиновых гетероциклов расширением пятичленных тиазолидиновых гетероциклов под действием гидразин-гидрата.

Практическая значимость исследования заключается изучении биологической активности синтезированных соединений. Показана бактерицидная, противораковая и антикоагулантная активности некоторых 1,3-тиазолидиновых и 1,3,4-тиадиазиновых соединений.

Экспериментальные данные получены с использованием современных методов исследования. Таким образом, достоверность полученных в работе результатов и обоснованность сделанных на их основе выводов не вызывают сомнений.

Основные результаты диссертации отражены в 11 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, и тезисах 17 конференций. Автореферат, как по своей структуре, так и по сути изложения материала соответствует обсуждению основных результатов, описанных в диссертации.

При прочтении диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания.

1. В разделе 2.1.: при описании механизма образования побочного продукта 2 рассматривается атака тиольной группы промежуточно образующейся этинилтиомочевины на ацетиленовый атом углерода С(2) тройной связи. Однако, из литературного обзора (стр. 29-30) ясно, что тиазин может образовываться в результате расширения 1,3-тиазолидинового цикла (основного продукта

взаимодействия ацетиленовых аминов с фенилизотиоцианатом). При обсуждении собственных результатов приводится схема такой перегруппировки, однако она никак не обсуждается в тексте.

2. Раздел 2.1.: Пытались ли направить реакцию ацетиленовых аминов с фенилизотиоцианатом на селективное образование тиазинов **2а-в**?

3. Стр. 85-86, стр. 103-103: выход продуктов **4в** и **10** составляет 32-48%. При обсуждении результатов остается не ясно, какие еще продукты образуется в результате взаимодействия. Видит ли автор какие-либо пути увеличения выхода данных соединений?

4. В литературном обзоре иногда отсутствуют схемы (стр. 19, 33, 40) или несколько реакций объединены в общую схему (стр. 54), иногда отсутствуют номера соединений в схемах. Все это затрудняет прочтение материала.

5. Лит. обзор, стр. 42: атом азота в приведенной структуре соединения I с учетом всех заместителей получается 4x-валентным, однако не несет на себе положительный заряд

6. Лит. обзор, стр. 49, 53: не ясно, что собой представляют синтоны XV, XIV, XXIV, XXII XXIII.

7. Для основной части синтезированных соединений не приводятся данные ЯМР ^{13}C .

8. По тексту автореферата и диссертации за редким исключением не указываются условия реакций и выходы продуктов. Это несколько затрудняет оценку разработанных методов при прочтении диссертации и автореферата.

10. В тексте диссертации встречаются опечатки и неудачные выражения (например, «диоксановый растворитель»).

В тоже время следует подчеркнуть, что обоснованность и достоверность основных выводов диссертационной работы не вызывают сомнения.

Диссертация представляет цельное научное исследование, вносящее вклад в развитие органической химии, в частности химии гетероциклических соединений и ацетиленов. По своей актуальности, научной и практической значимости данная работа представляет собой законченную научно-исследовательскую работу,

вполне соответствующую требованиям ВАК (п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842 и приказ Минобрнауки России от 10 ноября 2017 г., №1093), а её автор, Пулатов Э.Х. заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Д. х. н., с. н. с.

Шемякина

Шемякина О.А.

Руководитель «Группы промышленно-ориентированных исследований и разработок»
ФГБУН Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН

664033, Россия, Иркутская область,
г. Иркутск, ул. Фаворского, 1
Тел. 8(395)2425585
E-mail: shemyakina@irioch.irk.ru

24.09.2018

