

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертационную работу Мавлонова Боронкула Гулмуродовича на тему: «Синтез и модификация 1,3-тиазолидинов и 1,3,4-тиадиазинов на основе производных ацетилена» представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия (химические науки).

Диссертационная работа Мавлонова Б.Г. посвящена изучению различных направлений синтеза и химической модификации окси- и гидроксипроизводных ацетилена с целью получения 1,3-тиазолидинов и 1,3,4-тиадиазинов. Это направление успешно разрабатывается в лаборатории органического синтеза Института химии им. В.И. Никитина НАНТ.

В данной работе изучена реакционная способность ацетиленовых производных с многофункциональными реагентами для построения и модификации гетероциклов 1,3-тиазолидинового и дигидро-1,3,4-тиадиазинового рядов, с целью расширения синтетических возможностей синтеза этих гетероциклов.

Ацетиленовые производные благодаря реакции присоединения к тройной связи или замещения в реакционных центрах, локализованных на атомах углерода, являются примером атом-экономных реакций, а их протекание в мягких условиях считается энергосберегающим, т.к. идет с выделением тепла. Одними из перспективных фрагментов в ацетиленовых спиртах для построения гетероциклических скаффолдов являются $C=O$ и CH_2Br группы, продукты взаимодействия которых с бифункциональными реагентами могут привести к гетероциклическим скелетам. Результирующие структуры представляют собой весьма широкий спектр гетероциклических производных, обладающих потенциальной биологической активностью.

Диссертационная работа Мавлонова Б.Г. построена по классической схеме, включает 136 страниц компьютерного набора, состоит из введения и 4 глав, посвящённых обобщению литературы, результатам исследований самого автора и их обсуждению, экспериментальной части и выводов. Иллюстрирована 12 рисунками и 7 таблицами. Использованный список литературы составляет 186 наименований.

Актуальность диссертационной работы Мавлонова Б.Г. связано с тем, что гетероциклические соединения 1,3-тиазолидинового и дигидро-1,3,4-тиадиазинового ряда, как следует из литературных данных обладают антикоагулянтными свойствами по отношению к крови человека, что создаёт перспективы получения на их основе лекарственных препаратов для успешной борьбы с Covid-19. Исходя из полученных данных следует, что синтез

дигидро-1,3,4-тиадиазинов успешно решен в диссертационной работе. Одновременно автором показана возможность синтеза 1,3-тиазолидинов и изучена их структурная организация.

В процессе исследований по получению функционально замещенных производных ацетилена, путём введения в молекулу последних боковых фармакофорных и реакционноспособных групп, определились основные направления, связанные с реакцией Фаворского.

Несмотря на перспективы использования ацетиленовых спиртов и их производных в органическом синтезе, возможность использования данных соединений в качестве удобных строительных блоков при получении практически значимых продуктов, строение и химия таких систем, на данный момент, оставались изученными недостаточно, что связано с отсутствием универсальных и эффективных методов получения гетероциклических соединений, а строения и структура таких продуктов часто оставались дискуссионными.

В этой связи, реализация поставленной в работе задачи – разработка методологии синтеза функционализированных производных ацетиленовых спиртов и путей молекулярного конструирования на их основе гетерофункциональных производных тиазолидинового и тиадиазинового рядов – является теоретически обоснованным решением, позволяющим получать различные гетероциклические продукты, обладающие биологической активностью.

Развитие концепции такого направления делает возможным решения ряда важных современных вопросов и проблем фундаментального характера, в том числе позволяет определить альтернативные варианты циклизации полифункциональных соединений в пользу пяти- или шестичленных гетероциклов в условиях конкурирующих реакций.

Цели диссертационной работы заключались в систематическом изучении потенциала ацетиленовых спиртов и их производных, как мультиреакционноспособных и атом-экономных объектов исследования, в синтезе замещенных 1,3-тиазолидиновых и дигидро-1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов в реакциях с *N*-нуклеофилами, выявление факторов, влияющих на протекание реакции, а также получение дополнительных данных о механизме исследуемых реакций.

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что систематически и детально определены направленность реакций ацетиленовых спиртов и их производных в реакциях гетероциклизации, а также механизм внутримолекулярных процессов. Установлены особенности и хемоселективность её протекания, при этом определены границы

использования этих реакций в органическом синтезе, а именно, в синтезе труднодоступных пятичленных тиазолидиновых и шестичленных тиадазиновых гетероциклов.

Разработано новое направление в химии продуктов реакции ацетиленовых производных с S- и N-нуклеофилами, открывающее широкие возможности синтеза полифункциональных гетероциклических соединений, таких как конденсированных аналоги тиазолидина.

Найдены новые эффективные системы трансформация α -гидрокси-кетонов и их производных в неизвестные ранее в литературных источниках функционально замещенные гетероциклы аминоксетантиазолидинтионового ряда. Показано, что эта система (названная «многокомпонентным способом функционализации ацетиленовых спиртов») обладает важными преимуществами над ранее известными системами гетероциклизации, поскольку данная реакция протекает быстрее и с более высоким выходом целевых продуктов.

Автором установлено, что в условиях каталитического присутствия трифторуксусной кислоты незамещенный 3-метил-3-гидроксибутин-1 взаимодействует с S,N-динуклеофилом – тиосемикарбазидом, с образованием 2-гидразоно-1,3-тиазолидина, а в случае его хлорпроизводного реакция протекает в присутствии триэтиламина с участием C(3)-ОН и C(3)-Cl реакционных центров, с последующим внутримолекулярным присоединением к тройной связи и образованием аналогичного продукта.

Всё вышеперечисленное позволяет сделать вывод о значимости полученных автором диссертации результатов для развития химии тиазолидиновых и тиадазиновых гетероциклических систем и производных на их основе, что в целом развивает общую синтетическую концепцию органической химии.

Таким образом, диссертационная работа Мавлонова Боронкула Гулмуродовича на тему «Синтез и модификация 1,3-тиазолидинов и 1,3,4-тиадазинов на основе производных ацетилена» представляет собой самостоятельно выполненную автором, объемную, грамотно написанную, логически построенную, законченную научно-квалификационную работу, обладающую научной новизной, в которой решены все поставленные задачи и достигнуты цели исследования, выводы обоснованы и имеют теоретическое и практическое значение. Экспериментальные данные, полученные диссертантом, достоверны, выполнены с использованием современного оборудования и прошли широкую апробацию в виде выступлений на научных конференциях различного уровня.

Диссертация на тему: «Синтез и модификация 1,3-тиазолидинов и 1,3,4-тиадиазинов на основе производных ацетиленов» полностью соответствует паспорту специальности 1.4.3 -органическая химия по следующим пунктам: п. 1. «Выделение и очистка новых соединений», п. 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п. 4. «Развитие теории химического строения органических соединений», п. 7. «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»».

Вместе с тем, отмечая актуальность диссертационного исследования, его новизну и значимость для науки и практики, следует высказать следующие замечания:

1. В Литературном обзоре предшественник соединений 71 нарисован неверно, арильную группу следовало бы связать не с гидразином, а с амином.
2. Неочевидно в какой форме тиона или тиола существует вещество 10г.
3. В экспериментальной части не у всех веществ приведен элементный анализ, однако в этих случаях зачем-то приводится брутто-формула. Это было бы оправданно в случае приведения масс-спектра, однако данный метод практически не использован.
4. К сожалению, схемы и рисунки в автореферате очень мелкие, в некоторых местах, с трудом разбираемые, что затрудняет восприятие представленного материала.

Указанные замечания не снижают научной значимости, выполненной автором работы, а по новизне и актуальности полученных результатов, научно-методическому уровню и практической значимости обсуждаемое диссертационное исследование Б.Г. Мавлонова отвечает всем требованиям ВАК (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - Органическая химия, а ее автор – Мавлонов Боронкул Гулмуродович заслуживает искомой степени.

Доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Московского государственного университета им М. В. Ломоносова»

Бабаев Евгений Вениаминович

Подпись Бабаева Е.В. удостоверяю
И.о. декана Химического факультета МГУ
д.х.н., профессор



Карлов С.С.