

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию Луговик Ксении Игоревны
«Новые производные тиофена и тиазола. Синтез и фотофизические свойства»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – Органическая химия**

Диссертационная работа Луговик Ксении Игоревны посвящена синтезу и изучению фотофизических свойств производных тиофена и тиазола, исследованию теоретическими и экспериментальными методами влияния электронного и пространственного строения субстратов на фотофизические свойства. Значительная часть работы посвящена синтезу аминопропентиоамидов, содержащих различные функциональные группы и заместители, установлению основных закономерностей и оптимальных условий их реакций с производными ацетилендикарбоновой кислоты и α -галогенокарбонильными соединениями. Помимо этого, в представленной работе показаны перспективы использования синтезированных 1,3,2-оксазаборининов в качестве флуорофоров для визуализации процессов, протекающих в биологических системах. Всё вышеописанное определяет цель работы и подчеркивает важность и **актуальность** диссертационного исследования Ксении Игоревны.

Практическая значимость заключается в установлении оптимальных условий селективного образования тиопиранов и тиазолидинонов реакцией аминопропентиоамидов с активированными ацетиленами. На основе реакций аминопропентиоамидов с α -галогенокарбонильными соединениями и реакций с $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ разработаны простые и эффективные методы синтеза новых флуорофоров. Помимо этого, представлены новые *N,N*- и *N,O*-лиганды и флуорофоры, проявляющие эффективные флуоресцентные свойства. Особая практическая значимость заключается в получении новых 5-(1,3,2-оксазаборинин-6-ил)тиофенов, которые могут быть использованы для биовизуализации при изучении биологических систем.

Научная новизна диссертационной работы заключается в получении широкого ряда аминопропентиоамидов, которые содержат первичную, вторичную или третичную тиоамидную группу и выявлении закономерностей протекания реакций с активированными ацетиленами и α -галогенкарбонилами. Кроме того, впервые для введения тиоамидной группы в енамины была использована реакция тионирования реактивом Лоусона. Предложены методы синтеза новых представителей тиопиранов, тиазолов, тиофенов и борининов. Подробно исследовано пространственное строение молекул, внутримолекулярные взаимодействия и влияние электронных эффектов заместителей на

фотофизические характеристики. Показана возможность проникновения через клеточную мембрану 1,3,2-оксазаборининов.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку для всех соединений представлен полный набор современных методов анализа, таких как ИК- и ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный и элементный анализ. Измерения физико-химических, фотофизических характеристик, а также проводимые биологические исследования осуществлялись на сертифицированном оборудовании. Квантово-механические расчеты выполнены с использованием современного программного обеспечения. Результаты представленной работы имеют достаточную апробацию на международных и всероссийских конференциях.

Диссертация Ксении Игоревны объемна, изложена на 225 страницах, что значительно превышает средний объем диссертационных работ, представляемых на соискание ученой степени кандидата наук. Включает введение, 3 главы (синтез и свойства аминокпропентиоамидов, обсуждение результатов и экспериментальная часть), заключение, список используемых сокращений, список литературы, включающий 125 ссылок на литературные источники и пять приложений.

Результаты работы могут быть внедрены в практику академических учреждений и в учебные программы химических и биологических факультетов университетов и вузов Москвы, Екатеринбурга, Новосибирска, Санкт-Петербурга и др., а также на предприятиях страны.

Во **введении** диссертации показана актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Сформулированы цель и задачи диссертационной работы. Представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также методология и методы диссертационного исследования. Достоверность полученных данных обоснована. Указаны выносимые на защиту положения, приводится личный вклад автора, сведения об апробации работы, ее структуре, а также о количестве публикаций.

Литературный обзор (25 стр., 84 ссылки) посвящен синтезу и свойствам аминокпропентиоамидов. Отдельно рассмотрены структурные и спектральные особенности представленного класса соединений, а также практическое применение гетероциклов, полученных на их основе.

В **обсуждении результатов** (глава 2) представлены данные исследований, полученные в рамках диссертационной работы. Данная глава состоит из трех разделов, в которых рассмотрен синтез аминокпропентиоамидов, их взаимодействие с активированными ацетиленами и α -галогенкарбонильными соединениями. Большое внимание уделяется подробному описанию результатов физико-химических исследований синтезируемых

структур, с непосредственной демонстрацией полученных спектров. Последний раздел, посвященный реакциям с α -галогенкарбонилами, является наиболее объемным, включает подробное изучение фотофизических свойств полученных субстратов и результаты исследований по возможности использования 1,3,2-оксазаборининов в медицине для контроля и мониторинга процессов, происходящих в клетке.

Экспериментальные результаты, полученные Луговик К.И., не вызывают сомнений и профессионально интерпретированы. Подробные данные рентгеноструктурного анализа, квантово-механических расчетов, фотофизических данных и биологических исследований приведены дополнительно в виде приложений.

Автореферат и опубликованные в научной печати работы К.И. Луговик (17 публикаций, включая 5 статей в рецензируемых журналах) полно и правильно отражают основные научные результаты, положения и выводы, представленные в диссертации. Диссертация и автореферат написаны грамотным научным языком. В тексте диссертации присутствует незначительный ряд опечаток и неудачных выражений. При ознакомлении с диссертацией и авторефератом возник следующий ряд замечаний:

1. Список литературы оформлен в произвольном виде, а не по требованиям ГОСТ.
2. В экспериментальной части у ряда соединений отсутствуют данные спектров ^{13}C ЯМР, а именно **6, 9б-ж,к, 10г, 11г-е,з-и, 19б-в,д-ж,и, 21б,г, 51а**.
3. В экспериментальной части встречаются опечатки в порядковых номерах соединений, для синтеза соединения **19д** приведен несуществующий метод Г, физико-химические характеристики соединения **26а** представлены после физико-химических характеристик ряда соединений **27а-д**, названия соединений **40и** и **41г** представлены на английском языке, в общей методике синтеза бис(тиофенов) неверно указан порядковый номер соединений.
4. В таблице 2.33, вероятно, пропущен столбец с номерами продуктов реакции, в схемах 1.13, 1.45 не указано количество продуктов, в описании к схеме 1.21 отсутствует информация о соединении **Л62**, в описании к схеме 1.28 отсутствует информация о соединениях **Л59а,б**.
5. В схеме 2.11 в диссертации, схеме 2 в автореферате для ряда соединений **4а-к** не приведены выходы.
6. В описании реакции пропентиамидов с ацетилендикарбоновой кислотой и ее эфирами (Схема 2.15 в диссертации и Схема 3 в автореферате) не приводится анализ представленных на схеме интермедиатов А-Д и возможных направлений реакции.
7. Согласно схеме взаимодействия пропентиамидов с α -галогенкарбонильными соединениями на первой стадии происходит образование тиюимидата А (Схема 2.23 в

диссертации), который может преобразовываться в три различных продукта, однако в описании к данной схеме нет анализа факторов, влияющих на направление возможных путей реакции.

Кроме того, при ознакомлении с диссертацией и авторефератом возник следующий ряд вопросов:

1. Широкий ряд соединений представлен в виде смеси двух и более изомеров для которых в качестве метода выделения используется кристаллизация. Производились ли попытки разделить изомеры методом жидкостной колоночной хроматографии?

2. Реакции переаминирования диметиламинопропентиоамидов **10а-к** осуществляли взаимодействием с различными ариламинами (схема 2.12, табл 2.3 в диссертации, схема 2 в автореферате), однако, реакция с анилином проводилась только для диметиламинопропентиоамидов содержащих NHVn и NHСу заместители. Почему не проводилась реакция анилина с остальными диметиламинопропентиоамидами?

3. В описании реакции [4+2] циклоприсоединения диенофилов к 2-цианотиоакриламидам (Схема 2.14) говорится, что процесс протекает при комнатной температуре, однако на схеме реакции указана температура 140 °С. Была ли исследована возможность получения тиопиранов **18** (Схема 2.15 в диссертации, схема 3 в автореферате) кипячением в *m*-ксилоле?

4. При изучении взаимодействия пропентиоамидов, содержащих вторичную тиоамидную группу с ДМАД (Схема 2.17, Табл. 2.5 в диссертации и Схема 4 в автореферате) представлены выходы альдегидов и тиопиранов, однако отмечено, что в условиях реакции наблюдается гидролиз аминогруппы енаминового фрагмента тиазолидинона и образование альдегидов. Каким образом определены выходы тиопиранов (Табл 2.5), если согласно методике, представленной в экспериментальной части, реакционная масса выливалась на лед, а выпавшие кристаллы альдегидов **21а-г** выделялись фильтрованием?

5. При описании взаимодействия тиоамидов с бромкетонами (Схема 2.30, Табл. 2.23 в диссертации, схема 10 в автореферате) утверждается, что на эффективность процесса не влияет наличие основания, однако при введении основания в реакцию [Табл. 2.23 для соединения **42в** (строки 4-6)] выход продукта значительно снижается с 94% до 56%. Чем это объясняется?

Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку работы. Работа имеет практическую значимость и является законченной научно-квалификационной. Диссертация Луговик Ксении Игоревны «**Новые производные тиофена и тиазола. Синтез и фотофизические свойства**» по актуальности, объему выполненной работы, теоретической и

практической значимости, достоверности результатов, обоснованности научных положений и выводов соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным ВАК в п. 9-14 положения «О порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор – Луговик Ксения Игоревна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент, младший научный сотрудник,
инженер кафедры фармакологии и фармации
Пермского государственного национального
исследовательского университета,
к. х. н. по специальности 02.00.03 – Органическая химия

16.11.2018
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
телефон: 8(342) 239-64-01
e-mail: anton.merckushev@psu.ru

Меркушев Антон Андреевич

Подпись Меркушева А.А. заверено

Ученый секретарь
Пермский государственный
национальный исследовательский университет



Е. П. Антропова