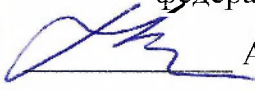


**УТВЕРЖДАЮ:**

проректор по научной  
и исследовательской работе  
ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский  
федеральный университет»



  
Алиханов Анатолий Алиевич  
« 28 » ноября 2022 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

на диссертационную работу **Меркуловой Екатерины Андреевны**  
на тему: «Синтез, структура и свойства соединений  
ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана», представленную на соискание  
ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 1.4.3. Органическая химия

#### **Актуальность темы исследования**

Диссертационное исследование **Екатерины Андреевны Меркуловой** посвящено решению одной из актуальных задач современной синтетической органической химии - это разработка эффективных способов получения мало-доступных гетероциклических соединений, в перспективе обладающих биологической активностью, а также некоторыми другими полезными свойствами. В качестве исследуемых соединений были избраны дигидротиопираны. Учитывая тот факт, что целевые соединения труднодоступны (существующие методики синтеза трудоемки), а их известные кислородсодержащие аналоги проявили себя как вещества с противоопухолевой, антибактериальной и некоторыми другими видами активности, разработка методов получения соединений ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана и изучение их свойств является актуальной и важной задачей.

**Научная новизна работы** состоит в продемонстрированной впервые возможности одnoreакторного метода получения 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов и всевозможных конденсированных аналогов на основе реакции Дильса-Альдера.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследований, полученных автором**

Основные достижения диссертанта, отражающие научную значимость работы, заключаются в следующем:

Впервые осуществлены на практике методы получения замещенных 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов и их производных. Разработанные подходы к синтезу, в значительной мере обеспечивают более высокие выходы по сравнению с известными ранее методиками;

Также была изучена возможность функционализации синтезированных 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов. Разработанные методы функционализации позволили получить лактоны, кислоты, амиды, галогенпроизводные, пиридазины, азиридины, енамины, а также сульфоны и сульфоксиды.

Среди синтезированных веществ обнаружено три перспективных соединения, обладающих умеренной противобактериальной активностью.

Результаты исследований и выводы работы могут представлять интерес и использоваться в организациях и научных центрах, занимающихся синтезом и исследованиями гетероциклических соединений: НИИ ФОХ Южного федерального университета, РХТУ им. Д. И. Менделеева, ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» и др.

### **Апробация работы и публикации**

Результаты исследования нашли отражение в пяти статьях из перечня ВАК РФ и входящих в базы WOS и Scopus. Материалы работы были представлены на профильных Всероссийских и Международных конференциях в виде тезисов докладов. Имеется также патент РФ.

## Объем и структура диссертации

Диссертационная работа построена по классическому принципу и включает в себя список использованных сокращений, введение, обзор литературы по теме диссертации, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, выводы, перечень цитируемой литературы и приложения. Рукопись диссертации изложена на 141 странице текста компьютерной верстки, содержит 70 схем реакций, 6 таблиц, 14 рисунков и 119 литературных источников.

Во **введении** автор останавливается на актуальности темы исследования, степени её разработанности, цели, задачах, научной новизне, теоретической и практической значимости, а также определяет основные положения, выносимые на защиту.

**Литературный обзор** (первая глава) посвящен рассмотрению различных способов синтеза, а также областям применения и характерным химическим свойствам 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов. Следует отметить, что обзор охватывает современные работы, включая 2022 год. Структура и объём литературного обзора существенных возражений не вызывают.

**Обсуждение результатов** можно разделить на 3 части.

Первая посвящена разработке эффективного подхода к 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранам различного строения путем каскадной реакции халконов с диенофилами в присутствии реагента Лавессона. Подробно исследовано влияние температурных условий на протекание реакции, дающие продукты с хорошим выходом, обладая высокой диастереоселективностью. Отдельная большая работа по всей диссертации посвящена установлению строения соединений, в том числе, определению конфигурации образующихся стереоцентров методом одномерной и двумерной ЯМР-спектроскопии. Во многих случаях структура была однозначно установлена методом РСА. Особо интересным представляется обращение конфигурации при взаимодействии аддукта малеиновой кислоты с

гидраин-гидратом, а также реакция акриловой кислоты, приводящая к бициклическому продукту.

Вторая часть работы посвящена изучению химических свойств полученных соединений. Изучена реакция бромирования, приводящая к введению единственного атом брома, с сохранением 3,4-дигидро-2Н-тиопиранового ядра. Также изучено хлорирование, окисление, раскрытие ангидридных фрагментов под действием нуклеофилов с последующими каскадными превращениями и взаимодействие с *N*-аминофталимидом в присутствии окислителя, вероятно, протекающего через образование азиридинового цикла. Во всех случаях были получены ценные продукты, имеющие большой синтетический потенциал и интерес с точки зрения изучения их практических свойств.

Третья часть посвящена изучению биологической активности по отношению к *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Выявлены соединения-лидеры, проявляющие умеренную активность, что дает задел для дальнейшей оптимизации структуры и поиска более эффективных аналогов.

**Экспериментальная часть** (глава 3) позволяет воспроизвести полученные результаты по описанным методикам. Все синтезированные соединения охарактеризованы современным набором физико-химических методов анализа, включая ИК-спектроскопию, одномерную и двумерную  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопию, масс-спектрометрию, а также рентгеноструктурный анализ.

Результаты и их интерпретация сомнения не вызывают.

Выводы соответствуют найденным результатам.

Список литературы соответствует литературному обзору и обсуждению полученных результатов.

В приложении приведены спектрограммы ядерного магнитного резонанса синтезированных веществ, а также результаты исследований противомикробной активности некоторых соединений.

Автореферат диссертации соответствует её содержанию.

По работе имеются следующие замечания:

1. Автором диссертации был проведен кропотливый и содержательный литературный обзор, посвященный 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранам, однако он не имеет своего названия.

2. Страница 34. Кажется излишним обсуждение образования цис-продукта реакции гетеро-Дильса-Альдера, поскольку для данных превращений это обычный результат.

3. На странице 35 указано, что низкие выходы некоторых аддуктов связаны с потерями на стадии выделения. Пробовали ли Вы измерять выход методом ЯМР со стандартом?

4. Страница 36. Поскольку продукт **11** не выделяли, возможно ли, что начальная конфигурация стереоцентра была иной и обращение конфигурации не происходило?

5. Путь А, изображенный на схеме 2.29 можно было бы проверить взаимодействием оксида тиопирана **48a** с *N*-аминофталимидом без окислителя. Проводился ли такой эксперимент?

### Заключение

Оценивая работу в целом, можно отметить, что представленная диссертация является актуальной, логически завершенной научно-квалификационной работой, творческим и содержательным исследованием, которое вносит существенный вклад в химию тиопирана и его производных.

Указанные в отзыве замечания не снижают общего благоприятного впечатления от работы и, резюмируя вышесказанное, можно заключить, что диссертационная работа соответствует критериям, установленным п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019 г., протокол №12, а ее автор, Меркулова Екатерина Андреевна, безусловно, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв составлен доцентом кафедры органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета, кандидатом химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия Лобач Денисом Александровичем, обсужден на заседании кафедры органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета (протокол № 5 от 23 ноября 2022 г.).

Доцент кафедры органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета, кандидат химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия



Лобач Денис Александрович

Заведующий кафедрой органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета, доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, доцент



Аксенов Николай Александрович



СЫ УДОСТОВЕРЯЮ:

руководитель отдела по работе с сотрудниками УКв

Л. С. ГОРБАЧЕВА

2 Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», учебный корпус №3, химико-фармацевтический факультет, кафедра органической и аналитической химии.

Тел. +7 (8652) 33-08-56

e-mail: [naksenov@ncfu.ru](mailto:naksenov@ncfu.ru)

сайт СКФУ: <http://www.ncfu.ru/>