

Отзыв на автореферат диссертации  
Меркуловой Екатерины Андреевны  
«Синтез, структура и свойства соединений ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Работа Меркуловой Екатерины Андреевны посвящена 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранам – труднодоступному виду гетероциклических соединений, которые, в силу отсутствия удобных путей получения, являются сравнительно малоизученными. В то же время, они представляют интерес как билдинг-блоки в медицинской химии и в создании новых материалов. Целью данной работы стала разработка однореакторного метода синтеза 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов, а также определение их синтетического потенциала в дальнейшей функционализации, что обуславливает актуальность работы.

Поставленная в работе проблема потребовала решения ряда экспериментальных задач, которые были связаны как с определением условий, возможностей и границы применимости предложенного метода получения 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов, так и с определением их реакционной способности в различных реакциях функционализации самого цикла и его периферийного окружения. Диссертантка успешно решила эти задачи.

Практическая значимость работы связана, прежде всего, с тем, что проведенные исследования позволили разработать новый удобный метод синтеза 4,6-замещенных производных ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана, основанный на реакции Дильса-Альдера генерируемых *in situ* серасодержащих  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных гетеродиенов. Помимо этого, в работе получены и другие важные научные и практические результаты: охарактеризована реакционная способность замещенных 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов в зависимости от строения заместителей в положениях 2 и 3 гетероцикла, обнаружено образование 4*H*-тиопиранового фрагмента в результате окисления 3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-2,3-дикарбоновой кислоты, показано, что направление и результат окислительного фталимидазиридинирования производных ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана определяется степенью окисления атома серы гетероцикла.

Достоинством работы, на мой взгляд, является осмысление полученных синтетических результатов с механистической точки зрения. Диссертантка не только определила строение основных и побочных продуктов изучаемых реакций, но и предлагает разумные пути их образования. Например, это ярко проявилось при рассмотрении причин того, что однореакторный метод синтеза может давать продукты, отличные от стадийного (стр. 12 автореферата).

При чтении автореферата у меня появился один вопрос:

– Может ли тот факт, что реакция 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов с бромом идет как замещение, а не как присоединение, быть связан не со стерическими причинами,

а с тем, что двойная связь в 6-фенилзамещенном 3,4-дигидро-2*H*-тиопиране обладает повышенной термодинамической стабильностью? Это бы хорошо объяснило и то, что 3,4-дигидро-2*H*-тиопиран в реакции окислительного фталимидазиридинирования образует именно энгидразин, а не азиридин, в отличие от соответствующего сульфона. Ведь сульфон стерически более нагружен, однако азиридин он образует.

В целом, автореферат диссертации производит благоприятное впечатление. Полученные результаты представляют интерес для специалистов, работающих в области органического синтеза. По диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК, и получен патент РФ. Содержание автореферата соответствует опубликованным работам.

Объем и уровень работы «Синтез, структура и свойства соединений ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана» полностью соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней ВАК. В рецензируемой научно-квалификационной работе содержится решение научной задачи разработки метода синтеза 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов, имеющей значение для развития исследований в области химии гетероциклов. Работа полностью соответствует разделу II Положения о присуждении ученых степеней в государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019г., протокол № 12, а ее автор Меркулова Екатерина Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Боярский Вадим Павлович,  
доктор химических наук, профессор,  
профессор кафедры физической органической химии Института химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»  
198504, Россия, Санкт-Петербург, Петродворец, Университетский пр., 26. Институт химии СПбГУ.

v.boiarskii@spbu.ru  
Тел. +7(921)9154284



Личную подпись  
В.П. Боярского  
заверю  
И.О. начальника отдела кадров  
И.И. Константинова

18.11.2022

Текст документа размещен  
в открытом доступе  
на сайте СПбГУ по адресу  
<http://spbu.ru/science/expert.html>

## ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

Меркуловой Екатерины Андреевны «Синтез, структура и свойства соединений ряда 3,4-дигидро-2H-тиопирана», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия

Диссертация Меркуловой Е.А. посвящена синтезу соединений ряда 3,4-дигидро-2H-тиопиранов. Актуальность данной работы обусловлена высокой практической значимостью тиопирановых производных, применяющихся в качестве лекарственных препаратов, в том числе противоопухолевых. Главное достижение работы заключается в разработке нового одnoreакторного метода получения 3,4-дигидро-2H-тиопиранов на основе гетеро-реакции Дильса-Альдера между различными диенофилами и сопряженными ненасыщенными тиокетонами, генерируемыми *in situ* при взаимодействии соответствующих сопряженных енонов с реагентом Лавессона.

Меркуловой Е.А. получена большая серия новых дигидротиопирановых производных, структуры которых надежно установлены комплексом физико-химических спектральных методов исследования, включая рентгеноструктурный анализ. Проведен широкий скрининг синтезов замещенных дигидротиопиранов, найдены оптимальные условия проведения реакций, установлено влияние электронных донорно-акцепторных свойств заместителей на выходы целевых веществ, определены границы применимости данного синтетического подхода. Следует особо отметить, что во многих случаях Меркуловой Е.А. получены би- и трициклические структуры с фиксированной конфигурацией углеродных стереоцентров, что увеличивает синтетическую значимость данного метода.

Работа прошла серьезную апробацию. Опубликовано 5 статей в российских и международных научных химических журналах, а также 1 патент. Результаты исследований доложены в виде 9 докладов на всероссийских и международных конференциях.

По автореферату диссертации имеется следующее замечание. Как автор диссертации объясняет высокую стереоселективность, наблюдаемую при образовании аддуктов реакций Дильса-Альдера, например веществ 3, 10, 11, 13, 14, 16-19 и др. Можно ли проследить какие-то общие стереохимические закономерности в этих процессах.

Сделанное замечание ни в коей мере не умаляет достоинства этой актуальной, интересной и очень объемной диссертации. Работа полностью соответствует разделу II Положения о присуждении ученых степеней федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019г., протокол № 12, а её автор Меркулова Екатерина Андреевна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Директор института химической переработки биомассы дерева и техносферной безопасности Санкт-Петербургского государственного лесотехнического университета, профессор, доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

СПбГЛТУ, 194021, Санкт-Петербург, Институтский пер. д. 5;  
телефон: +7(812) 6709352; e-mail: aleksvasil@mail.ru



**ОТЗЫВ**  
**на автореферат диссертации Меркуловой Екатерины Андреевны «Синтез, структура и свойства соединений ряда 3,4-дигидро-2Н-тиопирана», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия»**

Работа Меркуловой Екатерины Андреевны посвящена синтезу производных 3,4-дигидро-2Н-тиопирана через реакцию [4+2] циклоприсоединения, а также функционализации полученных тиопиранов и изучению их свойств. Актуальность работы обусловлена биологическим потенциалом 3,4-дигидро-2Н-тиопиранов – среди таких соединений обнаружены противомикробные агенты, фунгициды, противовирусные препараты и др. (Pathania S., Narang R. K., Rawal R. K. Role of sulphur-heterocycles in medicinal chemistry: An update // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 180. pp. 486-508; Namana W.S. et al. Narrative in the chemistry of (aryl/hetaryl) thiopyran-4-one // Synth. Commun. 2021. Vol. 51. №. 4. pp. 514-540). С другой стороны, производные тиопирана представляют собой удобные и относительно малоизученные молекулярные платформы для дальнейшей модификации в более сложные структуры. Поэтому цели и задачи работы следует считать актуальными.

**Новизна** работы, по моему мнению, заключается в:

- 1) разработке препаративного метода получения ранее не описанных 3,4-дигидро-2Н-тиопиранов через реакцию непредельных кетонов с реагентом Лавессона и различными диенофилами в условиях одnoreакторного взаимодействия;
- 2) Изучении строения и реакционной способности новых соединений в реакциях окисления, азиридинования по Рису-Аткинсону и аммонолиза.

**Практическая важность:** работа имеет выраженную синтетическую направленность, и в качестве результата дает новые вещества и методы их получения. Новые вещества перспективны как объекты для дальнейшего биоскрининга. Ряд новых соединений перспективен для использования в качестве би- и полидентатных лигандов. Для трех соединений обнаружен антибактериальный эффект.

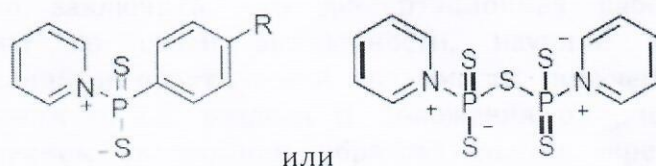
**Достоверность результатов:** строение полученных соединений установлено весьма надежно, с использованием широкого диапазона современных аналитических методов (в первую очередь ЯМР-спектроскопия, в том числе и двумерные эксперименты, а также РСА) и сомнению не подлежит, интерпретация результатов представляется убедительной. Строение ключевых структур подтверждено РСА. Автор работы уделяет большое внимание спектральным свойствам полученных соединений.

Результаты исследования прошли должную апробацию. Научная значимость полученных результатов подтверждается наличием 5 публикаций в рецензируемых журналах с хорошей репутацией (ХГС, Известия АН, Серия химическая, Mendeleev Commun., Tetrahedron Lett.), содержание статей в основном соответствует содержанию автореферата. Имеется также 1 патент. По числу статей работа вполне соответствует формальным критериям.

Автором проделана впечатляющая синтетическая работа, синтезировано и охарактеризовано около 80 новых соединений.

**Замечания и вопросы по работе:**

- 1) Стр. 10 автореферата, схема 9, бетаиновые структуры **23** и **24** представляются спорными. По сути, это результат побочной реакции тиофосфорилирования с участием атома азота пиридинового цикла. Однако известно, что пиридин реагирует с  $P_4S_{10}$  и реактивом Лавессона с образованием продуктов со связью N–P, а не N–S. См. структуры на рисунке:



или

См. обзор Яна Бергмана – Bergman, Jan. Comparison of Two Reagents for Thionations // *Synthesis*. 2018. Vol. 50. №. 12. p. 2323-28. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1591989> или работы Meisel M., Grunze H. Über Thiophosphorsäure-pyrididumbetaine // *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*. 1968. Bd. 360. №. 5-6. S. 277-283. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/zaac.19683600507> Bergman J. et al. Thionations Using a P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>-Pyridine Complex in Solvents Such as Acetonitrile and Dimethyl Sulfone // *Journal of organic chemistry*. 2011. Vol. 76. №. 6. pp. 1546-1553. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo101865y>

Если есть какие-то весомые доказательства строения предлагаемых структур бетаинов **23,24**, то их хотелось бы видеть.

2) Обоснование стереохимии (образование экзо-аддуктов) в синтезе соединений **13,14** и аналогичных превращениях представляется логичным, но работу украсило бы использование квантово-химических методов для подтверждения предпочтительности реализации именно такого реакционного маршрута.


3) Стр. 4 автореферата – «Осуществлен первичный скрининг избранных структур: обнаружено 3 соединения, обладающих умеренной антибактериальной активностью» – однако в тексте автореферата далее скрининг не упоминается. Вообще соединения интересные, и выглядят перспективными для поиска биологически активных соединений как *in vitro/in vivo*, так и *in silico* – расчетными методами (докинг, расчет параметров ADMET и проч.). Работа в целом производит весьма благоприятное впечатление, но нужно отметить, что соискатель предпочитает оперировать ограниченным набором классических методов синтетической химии и классических же физико-химических методов анализа. Использование дополнительных красок из обширной палитры подходов к описанию веществ и процессов в современной химии безусловно внесло бы новые оттенки в общую картину, созданную диссертантом.

4) Димеры тиохалкона типа **4** также являются продуктами [4+2]-циклоприсоединения и вполне подходят под объекты исследования в данной работе. Возможности функционализации, заданные наличием тиокетонной функции, представляются весьма интересными. Между тем, поиск по БД Reaxys указывает на то, что методы получения и реакции таких димеров изучены довольно слабо. Делалось ли соискателем что либо в этом направлении?

5) Чем можно объяснить неудачное азиридиновое по Рису-Аткинсону в случае неокисленных тиопиранов и образование азиридинов в случае сульфонов **40** и **42**? Нитрен – электрофильный реагент, а сульфонильная группа – неплохой акцептор. Поэтому стоило бы ожидать обратного – неудачи в случае сульфона и образования азиридина в случае тиопиранов **37, 41, 13**.

В целом, оценка диссертационной работы на основании представленного автореферата – целиком положительная, высказанные пожелания и замечания не являются принципиальными. Работа соискателя соответствует всем формальным критериям, выполнена на хорошем научно-методическом уровне, описывает большой объем экспериментальных исследований, и имеет научную и практическую значимость.

По итогу можно заключить, что диссертационная работа **Меркуловой Екатерины Андреевны** по своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям п. 2.2. раздела II Положения о присуждении ученых степеней в государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019г., протокол № 12. В рецензируемой научно-квалификационной работе **Меркуловой Е.А.** содержится решение научной задачи – а именно получения ранее не описанных производных 3,4-дигидро-2Н-тиопирана, а также изучения их свойств и превращений, имеющей значение для развития тонкого органического синтеза и химии серосодержащих гетероциклических соединений. По мнению рецензента, соискатель – **Меркулова Екатерина Андреевна** – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия».

  
Доценко Виктор Викторович,  
доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия),  
доцент по специальности «Органическая химия»,  
заведующий кафедрой органической химии и технологий  
факультета химии и высоких технологий  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Кубанский государственный университет» (г. Краснодар)  
(Адрес: 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149.

Телефон: 8(861) 219-95-02. E-mail: victor\_dotsenko\_@mail.ru)

Дата: 22.11.2022

Я согласен на обработку моих персональных данных.



ВЕРНО:  
Заведующий секретарь совета  
университета  
 Е.М. Касьянова

## ОТЗЫВ

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

Диссертационная работа Меркуловой Е.А. является оригинальной научно-исследовательской работой, посвященной решению актуальной, теоретически и практически важной задачи – разработке одnoreакторного метода синтеза 3,4-дигидро-2H-тиопиранов и условий их дальнейшей функционализации.

Диссертационная работа выполнена в весьма актуальной области химии сложнопостроенных гетероциклических соединений, представляющих собой ансамбли на основе замещенного 3,4-дигидро-2H-тиопирана и охватывает важнейшие вопросы современных подходов к их синтезу. Химия гетероциклических систем, содержащих дигидротиопирановый фрагмент, является одной из развивающихся областей синтетической органической химии. Это обусловлено тем, что производные тиопирана обладают высокой вероятностью проявления биологической активности и ввиду своей полифункциональности демонстрируют широкий набор возможных трансформаций, что, в свою очередь, позволяет использовать их в качестве строительных блоков для целенаправленного синтеза серусодержащих гетероциклов. Важно отметить, что производные тиопирана в том числе используются и для получения некоторых синтетических лекарственных препаратов.

Научная новизна работы заключается в разработке новых подходов к синтезу 3,4-дигидро-2H-тиопиранов и их конденсированных аналогов, включающему в себя тионирование и гетеро-реакцию Дильса-Альдера. Несомненный интерес представляет разработанный автором «*one-pot*» метод для синтеза 3,4-дигидро-2H-тиопиранового кольца путем гетеро-реакции Дильса-Альдера между генерируемыми *in situ*  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенными тиокетонами, реагента Лавессона, и диенофила. Установлены особенности поведения тиопиранов, их S-оксидов и S, S-диоксидов в условиях реакции окислительного аминазиридинирования. Кроме того, Меркуловой Е.А. изучено галогенирование и окисление производных 3,4-дигидро-2H-тиопиран-2,3-дикарбоновой кислоты.

Практическая значимость работы выразилась в изучении возможности функционализации 3,4-дигидро-2H-тиопиранов и получении оригинальных соединений на их основе: лактонов, кислот, амидов, пиридазинов, галогенпроизводных, азиридинов, енаминов.

Без сомнения, автором проделана сложная работа, потребовавшая высокой квалификации, глубокой предварительной теоретической проработки, знаний

современной методологии органического синтеза и современных физико-химических методов установления структуры органических соединений.

Очевидно, что диссертационная работа выполнена на высоком экспериментальном уровне с обоснованным использованием современных физико-химических методов установления структуры образующихся соединений. Поэтому результаты исследования являются достоверными, а основные выводы не вызывают сомнения.

Ознакомление с рукописью автореферата оставляет благоприятное впечатление и позволяет отметить лишь незначительные замечания, связанные с оформлением.

1. Отсутствует единообразие в схемах, так в схеме 6 заместители пронумерованы надстрочными индексами ( $R^1$ ), в остальных схемах используется подстрочные индексы ( $R_1$ ), в некоторых схемах (схемы 1,3) обозначение продуктов без скобок (1a-b), в то время как в остальных используются скобки (1(a-b)).

2. В схемах 24 и 25 вовсе отсутствуют буквы в обозначениях соединений, хотя сноски с расшифровками присутствуют, также в некоторых схемах пропущены знаки препинания, присутствующие на большей части схем.

Указанные замечания не являются существенными и не меняют общего положительного впечатления от работы.

Диссертационная работа Меркуловой Е.А. «Синтез, структура и свойства соединений ряда 3,4-дигидро-2H-тиопирана» является завершённым исследованием которое по объёму, научной новизне и практической значимости, несомненно, отвечает критериям, установленным п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019г., протокол № 12, предъявляемым к кандидатским диссертациям. В рецензируемой научно-квалификационной работе содержится решение научной задачи по разработке одnoreакторного метода синтеза 3,4-дигидро-2H-тиопиранов и изучению условий их дальнейшей функционализации, имеющей значение для развития органической химии. Соискатель, Меркулова Екатерина Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

24 ноября 2022 г.

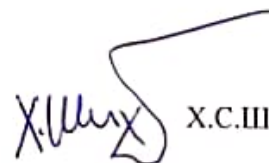
Шихалиев Хидмет Сафарович, доктор химических наук  
по специальности 02.00.03 –органическая химия, профессор  
заведующий кафедрой органической химии

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

394006, г. Воронеж, Университетский пр-д

тел.: 8(473)-2-208-433

e-mail: [chocd261@chem.vsu.ru](mailto:chocd261@chem.vsu.ru)

 Х.С.Шихалиев



федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»)	
подпись	<i>Шихалиев Х.С.</i>
заверено	<i>В.С.Семская</i>
дата: 24.11.2022	
подпись, расшнуровка подписи	



## ОТЗЫВ

### на автореферат диссертации Меркуловой Екатерины Андреевны «Синтез, структура и свойства соединений ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Меркуловой Екатерины Андреевны посвящена разработке нового одnoreакторного метода получения ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов, а также исследованию возможностей функционализации полученных соединений.

Актуальность представленной работы обусловлена перспективностью использования исследуемых соединений, содержащих в своем составе дигидротиопирановый фрагмент, в качестве биологически активных веществ. Известны примеры лекарственных средств с таким структурным элементом: тазаротен, дорзоламид, зуклопентиксол, хлорпротиксен, флупентиксол и др.

Автором разработан эффективный метод синтеза 2,4-замещенных производных 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана, основанный на реакции Дильса-Альдера генерируемых *in situ* серосодержащих  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных гетеродиенов и ряда диенофилов различного строения. Полученные продукты испытаны в реакциях с электрофильными агентами (бромом, хлором, NBS, диоданом), реакциях окисления и окислительного фталимидазиридинирования. Проведены опыты по ацилированию аминов (замещенные анилины и морфолин) с использованием полученных ангидридов, содержащих 3,4-дигидро-2*H*-тиопирановый фрагмент. Полученные результаты свидетельствуют о высоком химическом потенциале исследованных реакций с точки зрения получения большого набора разнообразных серосодержащих соединений. В некоторых случаях, варьируя условия одной и той же реакции, можно получить различные продукты. Важно отметить, автором синтезировано более 80 новых соединений, три из которых по результатам первичного скрининга представляют интерес в роли новых биологически активных молекул.

В рецензируемой научно-квалификационной работе содержится решение научной задачи разработки удобного и эффективного метода получения производных 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов, позволяющего достаточно легко получать большое многообразие продуктов, для чего ранее требовались более сложные многостадийные и трудоёмкие подходы. Разработанный метод имеет важное значение для развития органической и медицинской химии, поскольку существенно увеличивает синтетическую доступность соединений ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана.

Последовательность изложения материала в работе является логичной и обоснованной. Применение комплекса современных физико-химических методов анализа свидетельствует о достоверности полученных автором результатов. Исходя из автореферата диссертации Меркуловой Екатерины Андреевны видно, что цели и задачи, поставленные автором, полностью достигнуты. Сделанные выводы являются закономерными и убедительными. Основное содержание работы опубликовано в 5 научных статьях из международных рецензируемых научных изданий, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ, в 9 тезисах докладов конференций различного уровня и одном патенте Российской Федерации.

К работе имеются следующие замечания и вопросы:

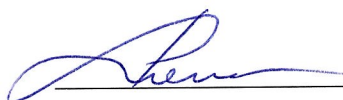
1) В разделе «Теоретическая и практическая значимость» автореферата диссертации указывается, что в результате первичного скрининга ряда структур обнаружено 3 соединения, обладающих умеренной антибактериальной активностью. Однако в тесте самого автореферата нет расшифровки с помощью каких методов проводился скрининг и какие конкретно вещества показали свою активность.

2) В разделе автореферата 2.4 указано, что была обнаружена высокая

региоселективность реакции ацилирования аминов полученными автором ангидридами, содержащими 3,4-дигидро-2H-тиопирановый фрагмент. Выходы индивидуальных изомеров амидов **52** составили 60-70 % (схема 24). Часть продукта в количестве 30-40 % куда-то расходуется. Не могла ли высокая селективность реакции, помимо влияния атома серы на механизм реакции, быть вызвана более высокой растворимостью второго изомера в системе растворителей, используемой для выделения?

Сделанные замечания не являются существенными и не снижают ценность работы. Считаю, что выполненная автором диссертационная работа «Синтез, структура и свойства соединений ряда 3,4-дигидро-2H-тиопирана» полностью соответствует разделу II Положения о присуждении ученых степеней в государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019г., протокол № 12, а её автор Меркулова Екатерина Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Начальник лаборатории по  
трансферу технологий  
Филиала АО «Р-Фарм» в г. Ростове  
Завод АФС «Фармославль»,  
152155, Ярославская область, г. Ростов, Савинское шоссе, д. 34,  
rozhkov@rpharm.ru,  
телефон: +7 (495) 926-78-78 (3660),  
кандидат химических наук

 Рожков Сергей Сергеевич

Подпись С.С. Рожкова заверяю

*Менеджер*  
*Иванов*  
*Иванов*



*20.11.2022*

**Отзыв на автореферат диссертации Меркуловой Екатерины Андреевны  
«Синтез, структура и свойства соединений ряда 3,4-дигидро-2H-тиопирана»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по  
специальности 1.4.3 – Органическая химия**

В настоящее время более 90% лекарственных препаратов являются гетероциклическими соединениями. Большинство из них представляют собой азот- и кислородсодержащие производные. В то же время потенциал серусодержащих гетероциклов, и в частности производных тиопирана, в медицинской химии исследован в меньшей степени. Известно несколько лекарственных препаратов на основе тиопирана: тазаротен (основной компонент крема от псориаза и угревой сыпи) и дорзоламид (антиглаукомный агент). Дальнейшие исследования в этом направлении невозможны без надежных и простых в исполнении методов синтеза тиопиранов, позволяющих получать их в препаративных количествах. В связи с этим работа Меркуловой Е. А., посвященная разработке одnoreакторного метода синтеза 3,4-дигидро-2H-тиопиранов и условий их дальнейшей функционализации, является, безусловно, актуальной.

Представленный автореферат производит хорошее впечатление, написан логически грамотно и понятным научным языком. Научная новизна и достоверность полученных автором результатов как по синтезу производных тиопирана, так и по их функционализации не вызывает сомнений. Построение гетероциклического каркаса осуществлено из доступных исходных соединений в одnoreакторном режиме с помощью реакции тиа-Дильса-Альдера. В работе был синтезирован широкий набор производных, в том числе моно-, ди-, три- и даже тетрациклические. Предложены разумные механистические схемы, объясняющие образование продуктов. В целом следует отметить высокую сложность целевых молекул, имеющих несколько хиральных центров, однозначное установление строения которых является не тривиальным. В связи с чем в работе был активно и успешно использован метод рентгеноструктурного анализа.

Результаты диссертации имеют высокую практическую значимость и могут найти дальнейшее применение, например, в фарминдустрии. Результаты работы опубликованы в 5 статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, в том числе «Tetrahedron Letters», «Mendeleev Communications», «Химия гетероциклических соединений», «Известия Академии наук. Серия химическая», и 1 патенте, а также активно обсуждены на профильных всероссийских и международных конференциях.

После ознакомления с авторефератом диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. Стр. 6 и 7. Каким методом устанавливалась стереохимия соединений **3** и **10**?
2. На стр. 7 в реакции с гидразином происходит переход от эндо-соединений **11** к экзосоединениям **12**. Каким образом можно объяснить это превращение?
3. На стр. 9 указано, что «Удалось выделить один стереоизомер **20a**, строение которого подтверждено РСА». В каком количестве присутствовал второй стереоизомер?
4. На стр. 13 указано, что «нагревание реакционной смеси до 40°C приводит к образованию смеси продуктов **34** и **35**». Вероятно, должно быть **33** и **35**?
5. В выводе №3 после слова «окисления» не хватает слова «производных».

6. Имеются ли у автора диссертации какие-либо данные о степени согласованности исследованных реакций циклоприсоединения тиохалконов?

Эти замечания не влияют на общее положительное впечатление от работы. Судя по автореферату, диссертационная работа Меркуловой Екатерины Андреевны по актуальности решаемых задач, новизне, объему проведенных исследований, уровню их обсуждения, научной и практической значимости полностью соответствует разделу II Положения о присуждении ученых степеней федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019 г., протокол № 12, а её автор Меркулова Екатерина Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Ростовский Николай Витальевич

кандидат химических наук (специальность 02.00.03)

доцент с возложением исполнения обязанностей заведующего кафедрой органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

198504, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский пр., д. 26, Институт химии СПбГУ  
тел. +79118435345, e-mail: n.rostovskiy@spbu.ru

22.11.2022



Согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело, их дальнейшую обработку и размещение в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

Личную подпись  
Н.В. Ростовского  
заверяю  
И.О. начальника отдела  
И.И. Константинова  
*Константинов*  
22.11.2022



Текст документа размещен  
в открытом доступе  
на сайте СПбГУ по адресу  
<http://spbu.ru/science/expert.html>

## ОТЗЫВ

**Шетисва Антон Андреевича**

кандидата химических наук, начальника отдела фармацевтической разработки Центра Трансфера Фармацевтических Технологий им. М.В. Дорогова на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» на **автореферат диссертации Екатерины Андреевны Меркуловой на тему: «Синтез, структура и свойства соединений ряда 3,4-дигидро-2H-тиопирана»**, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - Органическая химия.

Диссертационная работа Е.А. Меркуловой выполнена в Ярославском государственном техническом университете и посвящена актуальной проблеме – разработке новых препаративных методов синтеза обширного класса производных 3,4-дигидро-2H-тиопирана. Автором предложен оригинальный мультикомпонентный подход к синтезу 3,4-дигидро-2H-тиопиранов за счет одnoreакторной генерации неопределенного тиокетона из халконов под действием реагента Лавессона с последующим введением во взаимодействие с диенофилами различной природы. Широкие синтетические возможности предложенного одnoreакторного подхода продемонстрированы на примере синтеза обширных рядов серосодержащих мостиковых лактонов, полициклических ангидридов и имидов дикарбоновых кислот и других классов соединений. Реализации данного метода повысила синтетическую доступность малоисследованных производных 3,4-дигидро-2H-тиопиранов и, в целом, обеспечила более высокие выходы в сравнении с известными методами.

Подробно изучены химические превращения производных 3,4-дигидро-2H-тиопиранов в реакциях окисления, галогенирования, азиридирования и синтеза гетероциклов на их основе. Синтезировано более 80 новых соединений, доступ к которым ранее был значительно затруднен. Осуществлены попытки первичного биологического профилирования ряда производных 3,4-дигидро-2H-тиопирана. Найдено 3 соединения, обладающих умеренной антибактериальной активностью.

Исходя из данных, изложенных в автореферате, автором осуществлена серьезная работа как экспериментального характера. Поставленные цели и задачи достигнуты. Результаты диссертации опубликованы в 5-х статьях в журналах, входящих в список ВАК, а также представлены на девяти конференциях всероссийского и международного уровня.

Автореферат написан грамотным научным языком, количество технических опечаток не превышает допустимые нормы. Доказательство структур синтезированных соединений проведено с использованием современного набора физических и физико-химических методов анализа, включая РСА, результаты и их интерпретация сомнения не вызывают.

Вместе с тем следует высказать следующие замечания и пожелания по работе:

На схеме №19 автореферата присутствует опечатка в изображении стереоконфигурации структур 13 и 43.

К сожалению в автореферате диссертации не отражены направления практического применения полученных соединений. Нет данных о результатах антибактериального тестирования ряда производных 3,4-дигидро-2H-тиопирана, заявленных в разделе "теоретическая и практическая значимость". Высказанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общее благоприятное впечатление от работы.

Резюмируя вышесказанное можно заключить, представленная к защите работа полностью соответствует разделу II Положения о присуждении ученых степеней федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019г., протокол № 12, а её автор Меркулова Екатерина Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Начальник отдела фармацевтической разработки,

к.х.н. по специальности 02.00.03

Органическая химия.

150000, Россия, г. Ярославль,

ул. Республиканская, д.108/1

8(4852) 30-55-96

+79108230230

e-mail: a.shetnev@yspu.org



Антон Андреевич Шетнев

Подпись А.А. Шетнева заверяю



Начальник управления по кадровому  
и организационному обеспечению

Коняева Л.В.

01.12 20 22