

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.392.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБОУ ВО «САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО» МИНОБРНАУКИ РОССИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 09.02.2023 г. № 3

О присуждении Линьковой Елене Ивановне, гражданину РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Пирролооксазол(тио)оны, пирролотиазол(тио)оны и их бензоаналоги. Синтез, реакции с электрофильными агентами» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 22.09.2022 г. (протокол заседания № 20) диссертационным советом 24.2.392.03, созданным на базе ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Минобрнауки России, 410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, утвержден приказом Минобрнауки России № 75-нк от 15.02.2013 г.

Соискатель Линькова Елена Ивановна, 28 января 1983 года рождения.

В 2004 году соискатель окончила ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», в 2021 году окончила аспирантуру ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», работает ассистентом на кафедре нефтехимии и техногенной безопасности ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Минобрнауки России.

Диссертация выполнена на кафедре органической и биорганической химии ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Минобрнауки России.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Егорова Алевтина Юрьевна, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», заведующий кафедрой органической и биорганической химии.

Официальные оппоненты:

Великородов Анатолий Валериевич, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева», заведующий кафедрой органической, неорганической и фармацевтической химии;

Латыпова Эльвира Разифовна, доктор химических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», профессор кафедры органической и биоорганической химии,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, в своем положительном отзыве, подписанном д.х.н., профессором, зав. кафедрой органической химии Шихалиевым Хидметом Сафаровичем, указала, что: «...Ссылки на некоторые работы приведены в обзоре литературы, на другие - отсутствуют совсем... При обсуждении синтеза соединений 2-7 остается неясным, какие из них синтезированы Линьковой Е.И. впервые... Для ряда соединений отсутствуют какие-либо характеристики: данные спектрального анализа, температуры плавления, элементный состав, выходы - за исключением некоторых примеров, приведенных в тексте обсуждения результатов или в экспериментальной части...В реакторе закрытого типа в качестве растворителя был выбран бензол, ведь он прозрачен для микроволн и очень слабо их поглощает...Почему для синтеза в реакторе закрытого типа Microwave 50 в качестве растворителя был выбран бензол? Был ли осуществлен мониторинг реакций в случае использования других растворителей для проведения взаимодействий в реакторе? Были ли выделены соли ... и амиды ..., представленные ... на странице 51, при термическом проведении описанного процесса? В чем заключался мониторинг проведения взаимодействия 4-оксокарбоновых кислот с 2-аминофенолом и 2-аминотиофенолом? ...В экспериментальной части: отсутствуют методики взаимодействия 5-R-3H-фуран-2-онов с этаноламином и 3-амино-1-пропанолом; не представлена информация о способе синтеза ...для самих исходных 10e-h; нет информации по способу синтеза ... соединений 118-124. Как любая большая работа, диссертация Линько-

вой Е. И. не лишена некоторых опечаток... Диссертационная работа Линьковой Е. И. ... является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача в области органической химии..., выполнена на высоком современном уровне... Диссертационная работа отвечает требованиям ... «Положения о присуждении ученых степеней»...».

Соискатель имеет 25 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 25 работ, из них в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК – 10, 4 статьи в сборниках научных трудов, 11 тезисов докладов. Во всех работах Линькова Е.И. участвовала в постановке задач, проведении эксперимента, обработке и интерпретации полученных результатов, и написании статей. Основные работы:

1. E.I. Linkova, V.S. Grinev, A.Yu. Egorova. Synthesis of pyrrolo[2,1-b]oxazole derivatives (microreview) // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2018. Vol. 54(11). P. 1023–1025.
2. V.S. Grinev, E.I. Linkova, M.N. Krainov, M.V. Dmitriev and A.Yu.Yegorova. Crystal structures, packing features, Hirshfeld surface analyses and DFT calculations of hydrogen-bond energy of two homologous 8a-aryl-2,3,4,7,8,8a-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-6(1H)-ones // Acta Cryst. C. Structural Chemistry. 2020. Vol. 76. P. 483-489. doi.org/10.1107/S2053229620005409.
3. V.S. Grinev, E.I. Linkova, D.S. Vasilchenko, A.Yu. Egorova. Crystal structure, packing features and analysis of Hirschfeld surfaces 3a-(p-tolyl)-3,3a-dihydrobenzo[d]pyrrolo[2,1-b]thiazole-1(2H)-one // Journal of Structural Chemistry. 2019. Vol. 60. № 10. P. 1761-1765. doi 10.26902 / JSC_id48088.
4. E.I. Linkova, V.S. Grinev, O.A. Mayorova and A.Yu. Yegorova. 7a-Phenyltetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-5(6H)-one // Crystallography Journals Online. IUCr Data. 2020. Vol. 5, x 200919, doi.org/10.1107/S2414314620009190.
5. E.I. Linkova, V.S. Grinev, O.A. Mayorova, A.Yu. Yegorova. The study of the reaction paths of 4-aryl-4-oxobutanoic acids with terminal aliphatic N,N-diamines // Arabian Journal of Chemistry. 2021. Vol. 14. P. 1-7. doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103350, (Q1).

На автореферат диссертации поступили 8 положительных отзывов из 8 организаций. Отзыв д.х.н., профессора, зав. кафедрой органической химии ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» Климочкина Ю.Н.: «...Детальное отнесение сигналов всех протонов в молекуле, проведено с помощью только метода HSQC...Отнесение же близких сигналов, возможно, только, в результате анализа HSQC и HMBC... Энергетический профиль реакции тионирования представлен в виде диаграммы чрезмерно урезанного характера...Не указано, каким методом, производился расчет локализации ВЗМО...Автор указывает на «пространственную сближенность» фрагментов исследуемого соединения...Данные экспериментов COSY/TOCSY нечувствительны к некогерентной передаче намагниченности между ядрами в молекуле ...». Отзыв д.х.н., проф. кафедры фундаментальной и прикладной химии ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет» Ключева М.В.: «... Так связаны ли выход целевого соединения и его структура? Почему при расчете схемы тионирования не учитывали влияние растворителя?». Отзыв д.х.н., проф. зав. кафедрой органической химии ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» Масливца А.Н.: «...Каким образом образование газообразного растворителя в условиях синтеза в реакторе ... ускоряет взаимодействие? ...Почему для выводов о сближенности в пространстве протонов различных колец используются данные спектров не предназначенных для этого корреляций COSY и TOSY...?». Отзыв к.х.н., доцента кафедры биоорганической химии и технической микробиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный технологический университет» Василина В.К.:«...Не пробовал ли автор заменить бензол ... на ...изомерные ксилолы и провести реакцию при тех же 130°C, но уже при атмосферном давлении? ...Были ли выделены еще и минорные продукты стр. 16...?». Отзыв д.х.н., проф., зав. кафедрой органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» Петрова М.Л.: «...Из текста автореферата непонятно, проводились ли какие-то исследования промежуточных продуктов в реакции бензоилпропионовых кислот с аминоксантиолом, 2-аминобензиловым спиртом, 2-аминофенолом и 2-

аминотиофенолом? ...На рис.11 приведена E-форма азосоединения, а на рис.12 изображено равновесие между Z и E-формами. Если растворитель один и тот же, что должно быть на самом деле? ...Данные рис.14 лучше было бы дать в виде таблицы с λ_{\max} и $I_{\text{гг}}$... В работе же использован только диметилсульфоксид, а ни о природе и количестве кислотной добавки, ни о количестве добавляемого триэтиламина не написано ничего». Отзыв д.х.н., проф., зав. кафедрой общей, биоорганической и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации» Решетова П.В. – без замечаний. Отзыв д.х.н., проф., зав. кафедрой общей и органической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации» Гейн В.Л. – без замечаний. Отзыв д.х.н., проф., зав. кафедрой органической химии и высокомолекулярных соединений ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина» Сосновских В.Я. – без замечаний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их компетенцией в области конденсированных азот-, кислород- и серусодержащих гетероциклов, наличием публикаций по данной тематике.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны способы синтеза би- и трициклических структур, имеющих в составе пирролидиновый фрагмент, конденсированный с оксазолидиновым/тиазолидиновым циклом на основе реакции 4-оксоалкановых кислот с бинуклеофильными реагентами различной природы, определены основные закономерности и границы применимости разработанных подходов, выделены интермедиаты, структура которых подробно обсуждена; изучена реакционная способность тетрагидропирролооксазолонов, тетрагидропирролооксазинонов, дигидробензопирролооксазолонов, дигидробензопирролооксазинонов с реактивом Лавессона в условиях одnoreакторного синтеза, позволяющего ввести в молекулы изучаемых соединений тионный фрагмент; установлено, что азосочетание в ряду бензопирролооксазол(тиазол)онов, дигидробензопирролооксазинонов и их

тиоаналогов протекает с сохранением трициклической структуры; в ряду дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазолонов обнаружены вещества, обладающие хорошей ростостимулирующей активностью.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: изучены различные методы активации и разработаны эффективные способы синтеза би- и трициклических структур, имеющих в составе пирролидиновый фрагмент, конденсированный с оксазолидиновым/тиазолидиновым циклом, обоснованы механизмы протекания проведенных реакций; определен профиль реакции тионирования тетрагидропирролооксазолонов, тетрагидропирролооксазинонов, дигидробензопирролооксазолонов, дигидробензопирролооксазинов с применением селективного тионирующего реактива Лавессона, обсужден механизм реакции и природа переходных состояний; показана и обоснована регионаправленность атаки катиона диазония в реакции азосочетания в ряду бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]оксазол(тиазол)онов и их тиоаналогов; определены влияния растворителя, кислотности среды и заместителей в ароматическом фрагменте на электронные спектры поглощения впервые синтезированных 7-(арилдiazенил)-3а-арил-3,3а-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]окса(тиа)зол-1(2H)-онов и 8-арилазо-3а-арил-3,3а-дигидро-5H-бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-1(2H)-онов; применительно к проблематике диссертации результативно применен комплекс современных методов исследования, в числе которых спектроскопия ИК, одномерные ЯМР ^1H , ^{13}C и двумерные спектроскопические методики, рентгеноструктурный анализ, предоставившие достоверную информацию о структуре и конформационных особенностях новых веществ, возможностях их образования и стабильности.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: разработаны способы получения соединений, би- и трициклических рядов, содержащих пирролидиновый фрагмент, конденсированный с оксазолидиновым/тиазолидиновым циклом, а также исследована их кристаллическая структура, разработаны и обоснованы методики синтеза неизвестных ранее тиоаналогов изучаемых соединений, осуществлена и теоретически обоснована реак-

ция азосочетания в ряду исследуемых соединений, проведена оценка ростстимулирующей активности рядов синтезированных дигидробензопирролотиазолонов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: корректность использованных инструментальных методов анализа на современном сертифицированном оборудовании: спектрометр ядерного магнитного резонанса Varian-400, программно-аппаратный анализатор Vario Micro Cube, спектрометр мультимодальный планшетный ридер CLARIOstar Plus для идентификации впервые полученных соединений; согласованность экспериментальных выводов с теоретическими основами органической химии и известными литературными данными.

Личный вклад соискателя состоит в планировании, организации и проведении экспериментальных исследований, математической обработке интерперетации результатов, участии в формулировании научных положений и выводов, обсуждении результатов, их апробации на конференциях и публикации основных положений диссертации в профильных журналах.

В ходе защиты диссертации были озвучены следующие замечания и вопросы: Официальный оппонент Великородов А.В.: «...В названии диссертации указаны реакции с электрофильными реагентами, а в главе 2 – с ... бинуклеофильными реагентами. ...В приведенном ... диссертации рисунке электронных спектров поглощения номера соединений не совпадают с теми, что указаны в названии рисунка 28. В экспериментальной части ... диссертации количество протонов в спектре ЯМР¹H соединения 86 на один больше, чем количество атомов водорода в брутто-формуле ...»

Официальный оппонент Латыпова Э.Р.: «Являются ли разработанные методы синтеза би- и трициклических структур ... более эффективными, чем известные и используемые в настоящее время? Каким образом были выбраны условия для проведения реакции взаимодействия 5R-3H-фуран-2-онов с бинуклеофилами алифатического ряда в реакторе? Обоснуйте причину выбора соединений 2a, с для анализа методом PCA? В каких условиях проводилось взаимодействие 4-арил-4- оксобутановых кислот с 1,2-этандитиолом? Не проводили ли анализ биологической активности синтезированных вами соединений с использовани-

ем компьютерных программ? ... Чем обусловлен выбор пшеницы сорта «Белянка» для проведения испытаний на проявление ростстимулирующей активности ...? Спектры ЯМР¹H, ¹³C и ИК-спектры соединений ба-6h приведены в разделе Обсуждение результатов, а для остальных соединений в Экспериментальной части. В диссертационной работе отсутствует единообразие в обозначениях...»

Официальные оппоненты отметили, что высказанные замечания не снижают общего положительного впечатления о работе и имеют рекомендательный характер.

В процессе дискуссии выступили члены диссертационного совета: проф. Панкратов А.Н., проф. Кузьмина Р.И., проф. Древко Б.И., проф. Клочкова И.Н. Членами диссертационного совета были отмечены положительные стороны работы, принципиальных замечаний высказано не было.

Соискатель Линькова Елена Ивановна ответила на все вопросы, задаваемые ей в ходе заседания, согласилась с частью замечаний и привела собственную аргументацию относительно методик синтеза и свойств полученных соединений.

На заседании 9 февраля 2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Линьковой Е.И. ученую степень кандидата химических наук за решение научной задачи, имеющей значение для развития органической химии в области построения гетероциклических систем с различным набором гетероатомов на основе оксокислот и изучения возможности проявления биологической активности синтезированных соединений.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, участвовавших в заседании, из 16 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 16, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета
Ученый секретарь
диссертационного совета
09 февраля 2023 г.

Горячева Ирина Юрьевна
Русанова Татьяна Юрьевна

