

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Поликарчука Владимира Андреевича «Новые трехкомпонентные реакции с участием аминоазолов и исследование способов дальнейшей функционализации азолопиримидиновых систем», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

### **Оценка актуальности темы диссертационного исследования.**

В современной органической химии значительная часть исследований посвящена разработке новых подходов в направленном синтезе гетероциклических структур, включающих в себя конденсированные и линейно связанные гетероциклические фрагменты. Отдельно из них можно выделить производные азолопиримидинов различной степени гидрированности. Это обусловлено важной теоретической и практической значимостью данных соединений, которые достаточно часто находят применение в качестве физиологически активных препаратов с широким спектром действия, стимуляторов роста растений, а также в качестве добавок во многих промышленных электрохимических процессах. Поэтому разработка новых подходов к синтезу указанных структур на основе каскадных мультикомпонентных гетероциклизаций реакционноспособных аминоазолов является важной и актуальной научной задачей. При этом, для создания большего количества новых гетероциклических структур не теряет значимости и задача последующей функционализации производных азолопиримидинов, которые могли бы обладать более совершенными практически полезными свойствами.

Актуальность работы подтверждается ещё и тем, что она выполнялась при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ, о чём свидетельствуют гранты РНФ, соисполнителем которых являлся соискатель.

Необходимо отметить, что интенсивные исследования в области синтеза азотистых гетероциклических соединений на протяжении ряда лет проводятся на кафедре органической химии Воронежского государственного университета. Представленная к защите диссертационная работа интересна тем, что в ней собраны, систематизированы и интерпретированы наиболее важные результаты по этой тематике, полученные автором за последнее время.

Перечисленные выше критерии позволяют заключить, что рассматриваемая диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.3 Органическая химия.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Научная новизна рецензируемой работы кратко может быть сформулирована в следующих пунктах.

1. Автором предложены новые оригинальные молекулярно-дизайнерские подходы к синтезу разнообразно замещенных азоло[1,5-а]пиримидинов, в том числе и линейно связанных с другими фармакофорными гетероциклами.
2. Исследование аминоказолов (5-R1-3-амино[1,2,4]триазолы, 5-R2-4-R3-3-аминопиразолы и 2-аминобензимидазол) в трехкомпонентных реакциях с участием некоторых алифатических метиленактивных субстратов позволило установить основные закономерности протекания этих процессов и разработать удобные методы получения ряда новых функциональных производных азоло[1,5-а]пиримидина.
3. Показана возможность синтеза пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидинов, [1,2,4]триазоло[1',5':1,2]пиридо[3,4-е]пиразоло[1,5-а]пиримидинов и пиразоло[1,5-а]пиразоло[1',5':3,4]пиримидо[5,6-е]пиримидинов из производных азоло[1,5-а]пиримидинов.
4. Обнаружен новый вариант ANRORC-перегруппировки 6,7 замещенных азоло[1,5-а]пиримидинов, в результате которой получены 6-(3-гидрокси-1H-пиразол-5-ил)-азоло[1,5-а]пиримидин-7-олы, 6-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амины и 7-(4-метилпиримидин-5-ил)-2-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-метилкарбоксилаты.

Рецензируемая работа изложена на 171 странице машинописного текста и построена традиционно для синтетических работ. Содержит введение, обзор литературы (Глава 1), обсуждение результатов (Глава 2), экспериментальную часть (Глава 3), заключение, список цитируемой литературы из 173 наименований (ссылки на отечественные и иностранные первоисточники), без приложений. Работа иллюстрирована 35 таблицами, 64 схемами и 31 рисунком.

Во введение работы раскрыта актуальность темы исследования, степень разработанности тему, определены цель и задачи, сформулированы основные положения, обладающие научной новизной, показана теоретическая и практическая ценность работы.

Литературный обзор посвящён реакциям с участием аминоказолов и методам их функционализации, что логично предваряет раздел «Обсуждение результатов». В целом, обзор литературы написан хорошим научным языком, грамотно структурирован, позволяет читателю оценить уже известные подходы к синтезу целевых гетероциклов и основные направления их постмодификаций. Необходимо отметить, что автор цитирует часть работ, ранее выполненных научной группой Воронежского государственного университета под руководством проф. Шихалиева Х.С. В главе последовательно рассматриваются трехкомпонентные реакции для 5-R1-3-амино[1,2,4]триазолов, 5-R2-4-R3-3-аминопиразолов и 2-аминобензимидазола (разделы 1.1.1 - 1.1.3) и методы функционализации азоло[1,5-а]пиримидинов за счет имеющихся в их структуре функциональных групп без существенных изменений в гетероциклическом скелете (1.2.1). Обобщены данные по реакциям, идущим с аннелированием пяти- и шестичленных

гетероциклов (1.2.2). Таким образом, анализ литературных сведений позволил диссертанту определить основные направления собственных исследований.

Наибольшее внимание привлекает глава диссертационной работы, посвященная обсуждению полученных результатов и являющаяся логичным продолжением литературного обзора. Основное содержание главы отражает ход проделанной работы, имеет обобщение и мини-выводы, к которым привели эксперименты и обсуждение вероятных маршрутов обсуждаемых реакций. Последовательно представлены результаты изучения взаимодействий, упомянутых в предыдущей главе аминокислот (5-R1-3-амино[1,2,4]триазолов, 5-R2-4-R3-3-аминопиразолов и 2-аминобензимидазола) с некоторыми метиленактивными соединениями, а именно с диметилловым эфиром 3-оксопентандикарбоновой кислоты, 3-оксобутиронитрилом и метиловыми эфирами 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот реализованных в трехкомпонентных вариантах. Полученные таким образом функциональные 6,7-замещенные азоло[1,5-а]пиримидины открыли путь к последующему синтезу большого числа новых, линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем, содержащих на периферии различные по своей природе заместители. Так, например, интерес представляет взаимодействие производных азоло[1,5-а]пиримидинов с гидразин гидратом. В зависимости от природы растворителя и условий проведения реакций автору удалось синтезировать гетероциклические системы 6-пиразолилазоло[1,5-а]пиримидины и азоло[1,5-а]пиридо[3,4-е]пиримидины, строение которых однозначно доказано с применением инструментальных и спектральных методов анализа.

Необходимо отметить, что соискателем на протяжении всей работы были изучены препаративные и структурные особенности использования различных одноатомных циклизующих агентов в трехкомпонентных реакциях, приводящие к получению замещенных гетероциклических систем с различной степенью гидрированности.

Интересной синтетической находкой, обнаруженной автором при работе над диссертацией, является возможность скомпилировать скаффолды 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина и 2-циклоалкиламинозамещенного пиримидина из метиловых эфиров 3-(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот, что открывает широкие возможности для синтеза новых линейно связанных гибридных гетероциклических систем на их основе с потенциальной биологической активностью.

В экспериментальной части работы (Глава 3), автором приведены материальная база исследования и подробные методики синтеза всех полученных им соединений. Следует отметить, что экспериментальные исследования диссертанта выполнены на достаточно высоком профессиональном уровне.

Большой интерес представляет раздел, посвященный поиску практической значимости синтезированных соединений. Прежде всего – это разработанные автором

простые и эффективные препаративные трехкомпонентные методы синтеза новых гетероциклических структур. Безусловным достоинством и логическим завершением работы являются результаты проведенных испытаний синтезированных соединений в качестве эффективных ингибиторов коррозии меди в нейтральной и кислотной средах.

К несомненным достоинствам работы также можно отнести и тот факт, что среди полученных соединений в результате биологических испытаний автором обнаружены структуры, обладающие ингибирующим свойством по отношению к факторам свертывания крови Ха и XIa, а также антимикробной активностью по отношению к культурам *E. Coli* и *S. Aureus*.

#### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и практических рекомендаций.**

Структура всех полученных промежуточных и целевых соединений подтверждены современными методами: ИКС, одномерной и двумерной ЯМР-спектроскопии ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY), масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS). Спектральные данные достаточно корректно проанализированы, что позволило сделать уверенные и надежные выводы относительно строения целевых продуктов. Таким образом, достоверность экспериментальных данных не вызывает сомнений.

#### **Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность материала, полученного в результате проведенных экспериментальных исследований.**

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном планировании и проведении экспериментов, синтезе целевых продуктов, обсуждении и интерпретации полученных данных.

Репрезентативность материала диссертации подтверждается, прежде всего, надежностью и воспроизводимостью методик синтеза и методов анализа, представленными в экспериментальной части.

#### **Оценка содержания диссертации, её завершенность, подтверждение публикаций автора.**

Научная общественность знает работы соискателя по публикациям в ведущих Российских изданиях и по докладам на Всероссийских и международных конференциях: по теме диссертации опубликовано пять статей в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ и 3 тезиса докладов конференций различного уровня. Автореферат диссертации в целом отражает суть и выводы проделанной работы.

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что диссертационная работа Поликарчука Владимира Андреевича выполнена на достаточно высоком научном и техническом уровне с использованием современных экспериментальных методов, качественно оформлено и производит благоприятное впечатление. Достоверность и

надежность полученных результатов не вызывает сомнений, а их научная новизна и практическая значимость очевидна.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако, необходимо обозначить неточности, встречающиеся в работе и высказать некоторые замечания и пожелания:

1. В тексте диссертации (с. 76, 79) и автореферата (с.12) 3-оксобутиронитрил ошибочно назван 3-оксобутаннитрилом; цианогруппу (дисс. с. 74, 75) автор называет нитрильной группой.

2. В таблицах «Характеристика соединений» (например, дисс. с. 45, с. 64) у всех представленных соединений интервал температуры плавления составляет 2°C.

3. В диссертации химикам для облегчения восприятия информации на рисунках спектров ЯМР, NOESY, HSQC, HMBC, подтверждающих структуру синтезированных соединений, хотелось бы видеть кроме номера и названия анализируемых соединений их химические формулы.

4. В диссертации на стр. 87, 102 путаница со структурами с номерами 28(a,b), 29(a-c), 33(a,b).

5. Автор пишет, что для установления структуры полученных соединений была использована ИК-спектметрия (а точнее ИК-спектроскопия), но в диссертации нет ни одного примера ИК спектра, например для карбонитрилов 26(a,b), 27(a-c), 28,29 (a,b).

6. В диссертации на с. 67, 73 в таблицах «спектральные данные соединений» в описании спектров вместо «тиофенил» ошибочно указано «тионил».

7. В автореферате автором очень скромно представлены результаты исследований антикоагулянтной и антимикробной активности, а также антикоррозионной способности, обнаруженных у синтезированных соединений.

8. Автором предложены новые оригинальные методики синтеза не описанных в литературе соединений, получено и охарактеризовано большое количество новых соединений! ...и нет ни одного патента. Очень хотелось бы видеть патенты РФ (или положительные решения), подтверждающие новизну полученных результатов, а также приоритет автора в интересующей его области.

Сделанные замечания по сути изложенного материала не существенны, не ставят под сомнение обоснованность основных выводов диссертации и не умаляют несомненных достоинств рецензируемой работы.

**Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней.**

Таким образом, диссертационное исследование Поликарчука В. А. «Новые трехкомпонентные реакции с участием аминоазолов и исследование способов дальнейшей функционализации азолопиримидиновых систем» по оригинальности поставленных задач, уровню их решения, актуальности, научной новизне и значимости

научных результатов удовлетворяет квалификационным требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции), а его автор – Поликарчук Владимир Андреевич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

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

Официальный оппонент:  
зав. кафедрой общей и физической химии  
Ярославского государственного  
технического университета  
доктор химических наук по специальности  
02.00.03 – Органическая химия, профессор,

\_\_\_\_\_  
30 ноября 2022 года

Абрамов Игорь Геннадьевич

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», Российская Федерация 150023, г. Ярославль, Московский пр-т., д. 88; корпус Б, +7 (4852) 44-35-47, [abramovig@ystu.ru](mailto:abramovig@ystu.ru)

Подпись проф. Абрамова И.Г. заверяю:  
Ученый секретарь Ученого совета ЯГТУ



Андрейчева М.А.