

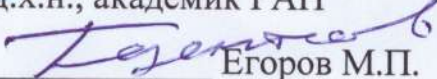
«УТВЕРЖДАЮ»

02.12.2022
№12104-782/2171-01



Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Институт
органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук

д.х.н., академик РАН


Егоров М.П.

«02» декабря 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации 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.

Диссертационная работа Поликарчука Владимира Андреевича выполнена в актуальной области химии гетероциклических соединений и посвящена исследованию по изучении новых трехкомпонентных химических превращений с участием реакционноспособных аминоазолов и разработке методов синтеза полигетероциклических ансамблей на их основе, а также изучению возможностей практического применения полученных соединений.

Актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений в связи с высокой потребностью различных отраслей промышленности и медицины в новых эффективных биологически активных и лекарственных препаратах, антиоксидантах, фунгицидах и инсектицидах, ингибиторах коррозии металлов и пр. В связи с этим разработка простых и высокоселективных методов направленного синтеза азолопиримидинов на основе мультикомпонентных реакций с участием аминоазолов, как несимметричных

и высокореакционно способных N,N-динуклеофилов, является важной и актуальной научной задачей. При этом дальнейшая функционализация азолопиримидиновых производных открывает путь к широкому ассортименту гетероциклических производных, перспективных в том числе в качестве фармакологических средств.

Практическая значимость исследования заключалась в разработке препаративно доступных способов получения конденсированных 6,7-замещенных азоло[1,5-а]пиримидинов, 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]пиримидина, пиразоло[1,5-а]пиразоло[1',5':3,4]пиримидо[5,6-е]пиримидинов, 3-гетарил-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онов и линейно-связанных 6-(3-гидрокси-1*H*-пиразол-5-ил)-азоло[1,5-а]пиримидин-7-олов, 6-(1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-аминов, 7-(4-метилпиримидин-5-ил)-2-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов. Среди полученных веществ найдены эффективные ингибиторы коррозии меди в кислых и нейтральных средах, а также вещества с антикоагулянтными свойствами, основанными на ингибировании факторов свертываемости крови Ха и XIa.

Научная новизна. В результате выполнения диссертационного исследования соискателем разработан удобный трехкомпонентный способ получения 6,7-замещенных азоло[1,5-а]пиримидинов взаимодействием аминоазолов с некоторыми алифатическими метиленактивными соединениями. Показано, что наличие реакционноспособных групп в положения 6 и 7 азоло[1,5-а]пиримидинового скаффолда открывает возможность к построению производных пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидинов. Установлены особенности протекания функционализации азоло[1,5-а]пиримидиновых с N- и N,N-нуклеофильными реагентами, зависящие от условий проведения, и приводящие к линейно связанным или конденсированным системам, соответственно. Изучены реакция Биджинелли, а также трехкомпонентная каскадная конденсация метилового

эфира 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот с диметилацеталем N,N-диметилформамида, приводящие к гибридным метил 7-(2-R1-4-метилпиримидин-5-ил)-2-R2-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксилатам.

Диссертационная работа имеет классическую структуру: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы, список литературы из 173 наименований. Общий объем диссертации составляет 171 страницу.

Литературный обзор посвящен систематизации и анализу известных мультикомпонентных методов синтеза производных азолопиримидинов из 5-R1-3-амино[1,2,4]триазолов, 5-R2-4-R3-3-аминопиразолов и 2-аминобензимидазола. Большая часть обзора посвящена реакциям вышеупомянутых аминоазолов с различными 1,3-дикарбонильными реагентами, α -цианозамещенными кетонами, сложными эфирами и амидами, производными пировиноградной кислоты, малондинитрилом, изоцианидами и др. Данные в литературном обзоре логично структурированы и дают представление также об имеющихся на сегодняшний день способах функционализации азоло[1,5-a]пиримидиновых систем. Обзор тесно связан с темой диссертации и позволяет комплексно оценить имеющиеся в исследуемой области данные.

Вторая часть работы – обсуждение результатов, структурирована по типу метиленактивных соединений, используемых в трехкомпонентных реакциях с аминоазолами. Так раздел 2.1 посвящен трехкомпонентным способам получения метиловых эфиров азоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоновых кислот с участием диэфира β -кетоглутаровой кислоты и пути их дальнейшей модификации. В разделе 2.2 описано использование 3-оксобутаннитрила в синтезах 7-метилазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбонитрилов. Раздел 2.3 посвящен каскадным реакциям метиловых эфиров 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот с

одноатомными циклизующими агентами и аминоксолами, приводящим к замещенным [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-метилкарбоксилатов различной степени гидрированности. В разделе 2.4 включены данные о практическом использовании синтезированных соединений.

Представленные разделы содержат все необходимые для идентификации полученных соединений данные. Основная часть данных ЯМР-спектроскопии, которые использовались в ходе обсуждения результатов, вынесена в таблицы. Для доказательства строения продуктов привлечены методы двумерной ЯМР-спектроскопии (^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^1H NOESY), ИК-спектроскопии, ВЭЖХ/МС-анализа. В главе 3 – экспериментальной части, приводятся данные о приборах, используемых при проведении исследования, а также представлены полные методики синтеза исследованных соединений.

Не смотря на общее положительное заключение, по работе имеется ряд вопросов и замечаний:

1. В литературном обзоре отсутствует нумерация схем, что затрудняет восприятие материала. Также целесообразно указывать выход продуктов на схемах. Например, при описании реакции на стр. 16 автором отмечается, что реакция протекает с высокими выходами, но не приводит их. Аналогичное замечание относится к схемам на стр. 19, 23, 25, 32.

2. Отсутствует объяснение влияния растворителя (диметилформаида и уксусной кислоты) на региоспецифичность реакции гетероциклизации енаминов **33a,b** с гидразином (схема 17, стр. 102).

3. В работе отмечается, что для подтверждения строения продуктов использовался в том числе метод ИК-спектроскопии, однако, данные приводятся лишь для небольшого числа соединений.

4. В разделе 2.3 представлены данные исследования каскадных реакций эфиров 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот только с 5-R-3-амино-1,2,4-триазолами, однако почему нет результатов с

другими представителями: 5-R2-4-R3-3-аминопиразолами и 2-аминобензимидазолом не объясняется.

5. Не смотря на хорошее оформление диссертации, по тексту встречаются опечатки, стилистические и грамматические погрешности, например, на стр. 26, 30, 45, 74, 86, 102, 111, 133.

6. В качестве пожелания и рекомендации в экспериментальной части для удобства стоит указывать номер таблицы, в которой приведены константы и спектральные характеристики полученных соединений.


Вместе с тем, указанные замечания не являются принципиальными и не снижают достоинств диссертационной работы, которая выполнена на хорошем современном уровне и производит благоприятное общее впечатление. В целом диссертационная работа Поликарчука В. А. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача в области органической химии: разработаны трехкомпонентные методы синтеза азоло[1,5-а]пиримидинов и продемонстрированы способы дальнейшей их функционализации, приводящие к новым линейно связанным и конденсированным гетероциклическим системам.

Результаты диссертационной работы Поликарчука В.А. могут быть использованы в научных и образовательных организациях, занимающихся изучением азотсодержащих гетероциклических соединений – Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, НИИ физической органической химии ЮФУ, Институте органической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ, Московском, Санкт-Петербургском, Уральском, Казанском, Иркутском, Саратовском, Тамбовском государственных университетах и др. Автореферат и статьи, опубликованные автором в российских и международных журналах, отражают основные результаты диссертации.

Считаем, что рассматриваемая диссертационная работа по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов соответствует требованиям п. 9-11, 13-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Поликарчук Владимир Андреевич, заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв заслушан и обсужден на расширенном заседании лаборатории химии стероидных соединений № 22 (протокол № 30 от 01 декабря 2022 г.)

Отзыв составил заведующий лабораторией химии стероидных соединений № 22 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, доктор химических наук, Заварзин Игорь Викторович.



(Заварзин Игорь Викторович)

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук,
119991, г. Москва, Ленинский проспект 47.
Тел. (495) 792-26-56
Адрес электронной почты: igorzavarzin@yandex.ru
Адрес официального сайта организации в сети «Интернет»: <http://zioc.ru>

Подпись заведующего лабораторией химии стероидных соединений № 22,
д.х.н. Заварзина И.В. заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН

к.х.н.





И.К. Коршевец