

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Потапова Андрея Юрьевича «Амидины и их структурные аналоги в новых каскадных реакциях гетероциклизации», представленную на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Оценка актуальности темы диссертационного исследования.

Диссертационная работа Потапова А. Ю. является законченным фундаментальным исследованием, выполненным на актуальную тему в важной области современной химии гетероциклов – химии азагетероциклов. Хорошо известно, что азотсодержащие гетероциклические соединения, в частности – конденсированные полиазагетероциклы (азоло- и пиридопиримидины), являясь ингибиторами протеинкиназ, находят широкое применение в клинической практике как лекарственные средства. Поэтому разработка эффективных методов синтеза указанных соединений с использованием новых каскадных реакций на основе амидинов и их структурных аналогов: монозамещенных гуанидинов, аминоказолов, бензимидазотриазинаминов является важной и актуальной задачей. Актуальность работы подтверждается ещё и тем, что она выполнялась по Госконтрактам в рамках реализации ФЦП Минобрнауки РФ «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012годы», «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг. и государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2014-2016 годы.

Следует особо подчеркнуть, что представленная к защите диссертационная работа Потапова А. Ю. является частью интенсивных исследований в области химии гетероциклических соединений, которые проводятся на протяжении ряда лет в Воронежском государственном университете.

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

Диссертационная работа Потапова А. Ю. изложена на 242 страницах печатного текста и состоит из введения, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитированной литературы, включающего 191 наименование и приложений. Она написана четким и ясным

языком, удачно структурирована и содержит все необходимые для понимания материала схемы, таблицы и рисунки.

Во введении соискателем показана актуальность рассматриваемой темы, сформулирована главная цель работы, предложены пути её достижения.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в обсуждении полученных результатов и выводах диссертации, подтверждается масштабностью исследованных автором каскадных реакций амидинов и их структурных аналогов, разработанных методов синтеза новых азаетероциклических систем, а также систематизацией проведенных превращений и сопоставлением их с имеющимися литературными данными.

Перспективы практического применения полученных веществ однозначно доказаны испытанием их в качестве соединений с высокой ингибирующей активностью в отношении серин-треониновых и тирозиновых киназ, эффективных стимуляторов роста растений не подавляющих всхожесть семян, а также как экстрагентов для выделения ионов церия (IV) из сернокислых растворов.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и практических рекомендаций.

В научном отношении диссертационное исследование Потапова А. Ю. весьма содержательно и отличается высокой степенью новизны и оригинальности. Достоверность результатов и обоснованность выводов диссертационной работы Потапова А. Ю. не вызывают сомнений.

К основным достижениям диссертации Потапова А. Ю. можно отнести следующее:

- впервые систематически исследованы каскадные реакции амидинов и их структурных аналогов (гуанидинов и аминоказолов), что привело к разработке методов синтеза новых азаетероциклических систем;

- установлено, что каскадные реакции гетарилгуанидинов позволяют в одну стадию синтезировать новые гетариламино-7,8-дигидрохиназолонь, замещенные 1,4-дигидропиримидины и спироконденсированные 1,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолинонь;

- найдено, что трехкомпонентные реакции амидинов и гуанидинов применимы к их циклическим аналогам – аминоксолам; разработаны методы синтеза неизвестных ранее 5-метил-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, 3-карбэтокси-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов, 8,8-*R,R*-8,9-дигидро[1,2,4]триазоло(пиразоло)[1,5-*a*]хиназолин-6(7*H*)-онов и 5-метил-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов;

- выявлена важность функционализации продуктов каскадных процессов и на этой основе реализованы возможности аннелирования пиридинового цикла к 4-метил-5-карбоалкоксопиримидинам, 2-*R*-амино-4-метил-5-карбоалкоксопиримидинам, 6-карбэтокси-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинам и 5-метил-6-карбэтокси-7-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинам;

- открыта возможность построения пиримидинового и пиразольного циклов на основе новой ANRORC-перегруппировки, в ряду 6-(*E*-2-диметиламинovinил)-2-*R*-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов;

- с помощью нуклеофильной перегруппировки, протекающая по типу ANRORC из 2-*R*-6-карбэтокси-7-метил[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов и 3-карбэтокси-4-метилбенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов впервые синтезированы 7-гидрокси-6-ацетил-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидины и 3-ацетил-4-гидроксибенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидины.

Предложенные для обнаруженных и изученных Потаповым А. Ю. новых реакций схемы последовательных превращений исходных веществ в конечные продукты вполне обоснованы и возражений не вызывают.

Экспериментальная часть диссертации содержит подробные методики синтеза новых соединений и превращения их в радикальные и ионные продукты. Структура всех полученных соединений убедительно подтверждена с помощью данных элементного анализа и комплекса современных спектральных методов исследования (РСА, ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопия и масс-спектрометрия).

Целостность и законченность данной работе придают результаты практического использования синтезированных соединений, приведённые в диссертации. Выявлены возможности применения полученных соединений в качестве ингибиторов нескольких протеинкиназ, стимуляторов роста растений и

экстрагентов для ионов церия, что однозначно свидетельствует о перспективности данного исследования.

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

Результаты диссертационной работы Потапова Андрея Юрьевича, посвящённой новым каскадным методам синтеза азагетероциклов на основе амидинов и их структурных аналогов, а также возможностей их дальнейшей функционализации являются существенным вкладом в развитие фундаментального направления органической химии – направленного синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений с полезными свойствами, а сама работа представляет собой законченное научное исследование, выполненное на высоком теоретическом уровне, на базе большого экспериментального материала, качественно оформлена и производит благоприятное впечатление. Достоверность и надёжность полученных результатов не вызывают сомнений, а их научная новизна и практическая значимость очевидна.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность материала, полученного в результате проведённых экспериментальных исследований.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах работы: определении и теоретическом обосновании целей и задач работы, планирования и проведении эксперимента, систематизации и оформлении полученных результатов, формулировке выводов.

Репрезентативность материала диссертации подтверждается, прежде всего, надёжностью и воспроизводимостью методик синтеза и методами анализа, представленными в экспериментальной части. Синтезированные автором во время проведения исследований соединения выделены и надёжно охарактеризованы с помощью современных инструментальных методов: ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгено-структурного анализа.

Оценка содержания диссертации, её завершённость, подтверждение публикаций автора.

Диссертация Потапова А. Ю. выполнена на высоком экспериментальном и методологическом уровне. Полученные результаты тщательно проанализированы, систематизированы и обобщены. Содержание диссертации изложено в 27 статьях

в международных и отечественных рецензируемых журналах, внесенных в Перечень журналов и изданий, утвержденных Высшей аттестационной комиссией, 24 тезисов докладов на международных, всероссийских конференциях и конгрессах, а также защищено тремя патентами. Представленные публикации в научных журналах и тезисы докладов на конференциях позволяют сделать вывод о том, что основные результаты работы знакомы научной общественности. Автореферат и публикации в полной мере отражают основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако, в работе имеются отдельные недостатки:

1. К сожалению, в диссертации отсутствует литературный обзор по многокомпонентным реакциям амидинов и их производных, который сумел бы при его наличии раскрыть в полной мере новизну и важность представленных в диссертации превращений.

2. В диссертации описано достаточно большое количество масс-спектрометрических фрагментаций новых соединений под действием электронного удара, однако очевидно, что ряд промежуточных структур (например, на схемах 2, 6, 17 и других) являются заведомо неустойчивыми и их следует избегать при разборе масс-спектров соединений.

3. В экспериментальной части константы спин-спинового взаимодействия в спектрах ЯМР ^1H для ряда соединений (3, 5, 7, 13, 23, 24 и других) даются до целых чисел, а химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C со вторым знаком после запятой, хотя принято давать их до десятых долей.

4. Данные элементного анализа для соединений 74б и 74в отличаются от расчетных на недопустимые значения.

5. Ряд ссылок (например, 18, 20, 92, 139, 162, 165 и др.) оформлен не по правилам ВАК.

Сказанное не имеет принципиального характера и ни в коей мере не умаляет высокой научной оценки диссертационной работы Потапова А. Ю. в целом.

Таким образом, диссертационная работа Потапова Андрея Юрьевича «Амидины и их структурные аналоги в новых каскадных реакциях

гетероциклизации», представленная на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия по актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а также соответствует пп. 1, 3, 7, 8 паспорта специальности, а её автор – Потапов Андрей Юрьевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Ф.И.О. составителя:



Ракитин Олег Алексеевич

Почтовый адрес:

119991, г. Москва, Ленинский
проспект, 47

Телефон:

+7- 499-1355327

Адрес электронной почты:

orakitin1@mail.ru

Наименование организации:

ФГБУН Институт органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Должность:

Заведующий лабораторией
полисеразотистых гетероциклов,
д.х.н.

Подпись О.А. Ракитина заверяю:

Ученый секретарь Института

органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

кандидат химических наук

19 мая 2014 г.



И.К. Коршевец