

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Кружилина Алексея Александровича

«Синтез новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических ансамблей на основе производных амидинотиомочевины», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — Органическая химия

Представленная диссертация посвящена разработке новых методов построения гетероциклических систем, содержащих азотсодержащий фрагмент в структуре соединений. В качестве N,N- и N,S-бинуклеофилов рассмотрена амидинотиомочевина, а также ее производные и структурные аналоги, которые обладают довольно высокой реакционной способностью и могут с успехом использоваться при направленном построении гетероциклических структур. Хорошо известно, что сама амидинотиомочевина и гетероциклические соединения, содержащие ее фрагмент, проявляют широкий спектр биологической активности (антиревматоидную и антигистаминную активности, нашли применение в качестве антигипоксантных средств). Химия данного класса остается до сих пор мало разработанной. В результате проведенного исследования обнаружены химические реакции, приводящие к библиотекам новых гетероциклических соединений различных классов, содержащих амидинотиомочевинный фрагмент и изучена их реакционная способность. Указанные аргументы определили цель работы и, таким образом, сделали весьма современной и **актуальной** поставленную задачу.

Диссертационная работа (146 стр.) построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, выводов и списка литературы, насчитывающего 135 наименований.

Компактный **литературный обзор** (25 страниц) написан техническим языком, содержит минимальное число опечаток, разумно структурирован и представлен в достаточно логичной форме для целей, поставленных в работе.

В обзоре обобщены современные представления о химии амидинотиомочевины и показаны синтетические возможности, которые обусловлены наличием в нем тиаамидного, амидинового и “бигуанидного” бинуклеофильных центров, при этом наибольшую реакционную способность проявляет тиаамидный фрагмент. Обзор литературы включает как их структуру, так и синтезы и реакции. Рассмотрены принципы построения гетероциклов на основе амидинотиомочевины и α -галогенкетонів различного строения приводящие к производным 1,3-тиазола; замещенных амидинотиомочевин с гуанидинами, а также алифатическими альдегидами

или хлорангидридами галогенкарбоновых кислот, приводящими к замыканию 1,3,5-триазинового цикла; взаимодействие с бензоилацетиленом приводит к производным пиримидина. Амидинотиомочевина способна к окислительной гетероциклизации с образованием 1,2,4-тиадиазолов. В обзоре хорошо прослеживается необходимость разработки новых путей синтеза различных гетероциклов на основе амидинотиомочевины, что подчеркивает **актуальность** исследования.

Обсуждение результатов состоит из четырёх разделов, которое построено логично и не вызывает вопросов при прочтении.

Диссертантом предложен высокоэффективный метод получения (тиазол-2-ил)гуанидинов (подтверждено данными рентгеноструктурного анализа) с использованием микроволнового излучения, что значительно сокращает время проведения реакции и повышает выход целевого продукта. При этом рассмотрены предполагаемые механизмы формирования пятичленного цикла при прохождении реакции амидинотиомочевины с α -галогенкетонами и α -галогенкетоефирами. Также установлено, что стадия циклизации протекает хемоселективно и затрагивает только кето-группу. Исследование реакций амидинотиомочевины с ароматическими альдегидами привело к выделению производных 1,3,5-триазина, при этом установлено, что на выход продукта реакции существенную роль оказывает природа растворителя, а также наличие электронодонорных (электроноакцепторных) заместителей. Интересным фактом является то, что трехкомпонентное взаимодействие амидинотиомочевины, ацетоуксусного эфира и арилальдегидов приводит к образованию производных пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-овых кислот, вместо ожидаемых производных (тетрагидропиримидин-2-ил)тиомочевин. Заслуживает внимания молекулярный дизайн азагетероциклов на основе (хиназол-2-ил)гуанидинов, содержащих высокореакционноспособную 1,1-бинуклеофильную трехатомную амидиновую группировку. Диссертантом на основе квантово-химических расчетов показано, что в реакции с электрофильными реагентами участвует аминогруппа, несвязанная с ароматическим заместителем. Важным направлением исследования является разработка метода построения конденсированных систем на основе производных амидинотиомочевины: пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-онов; (2,3-дигидротиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-гуанидина. Все это несомненно составляет **научную новизну** выполненного исследования.

В заключительной части обсуждения результатов приводятся данные об исследовании биологической активности синтезированных соединений, а также исследование антикоррозионной способности отдельных соединений.

Экспериментальная часть выполнена на высоком уровне. **Достоверность** результатов **не вызывает сомнений**. Все соединения выделялись препаративно, их структура и чистота убедительно доказаны при помощи ЯМР ^1H , ^{13}C спектров, масс-спектров высокого разрешения, УФ-, ИК-спектров и данных рентгеноструктурного анализа, которые вынесены в

виде таблиц при обсуждении результатов исследования. Приведённые прописи методик для синтеза того или иного продукта, спектральные доказательства предложенных структур заслуживают доверия.

Практическая значимость диссертации очевидна. На основании первичного скрининга *in vitro* синтезированных соединений выявлены ингибиторы мутантных форм эпидермального фактора роста (EGFR[L858R], EGFR T790M/L858R). Выявлена антикоррозионная активность ряда полученных соединений в отношении кислотной коррозии стали (защищено 2 патентами).

Полученные экспериментальные данные о новых методах линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе амидинотиомочевин могут быть использованы в спецкурсах по органической химии и химии гетероциклических соединений, читаемых на химических факультетах российских университетов: «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», «Российского университета дружбы народов», Чувашского государственного университета, «Воронежский государственный университет» и др., а практические результаты – в научной работе организаций, исследующих свойства гетероциклов (ИОХ РАН им Н. Д. Зелинского, ИОХ СО РАН, ИНЭОС им. А. Н. Несмеянова РАН, Институт химии Саратовского ГУ, НИИ ФОХ Южного федерального университета, Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН и др.).

Содержание 5 статей Кружилина А.А. по материалам диссертации в реферирующихся наукометрическими базами данных журналах, полностью отвечает основной тематике исследования – синтез новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических ансамблей на основе производных амидинотиомочевины.

Автореферат диссертации **полно отражает** основные положения работы.

Замечаний принципиального характера практически нет. В качестве отдельных **замечаний** отметим следующие:

1). Изотиоцианатную группу при изображении на некоторых схемах следовало бы представлять в виде "N=C=S", а не N==S", для удобства восприятия. Аналогичное замечание применимо к карбодимидной группировке на стр. 12 ("N==NH"). В последнем случае, кроме того, допущены опечатки в схеме ("N==NH" вместо обсуждаемой в тексте N==NMe), а также в названии ("N-метил-N'-фенилкарбодимидами" вместо корректного "N-метил-N'-фенилкарбодимидами").

2). На стр. 11 обзора литературы обсуждаются три схемы. Пояснение "Аналогичная реакция с галогенамидами изучена..." не вполне соответствует материалу, поскольку в первой схеме, очевидно, описана перегруппировка, в то время как на двух других схемах продемонстрировано простое амидирование N-арилтиомочевин.

3). На стр. 17 в нижней схеме представленное превращение 24 > 25 не соответствует реакции "дегидратации". На стр. 18 в соединении 27

пропущена двойная связь в тиазольном цикле. На стр. 19 в верхней схеме вместо HBr , по-видимому, должен быть Br_2 . Там же, но в нижней схеме, в первом исходном соединении (не пронумерован) и в первом интермедиате в квадратных скобках вместо группы $=\text{NHR}$ должна быть группа $=\text{NR}$. На стр. 21 (верхняя схема) неверно указано направление внутримолекулярной нуклеофильной атаки в реакции рециклизации. В схеме на стр. 30 пропущены экзоциклические двойные связи в структурах 55-56, а над стрелкой вместо R_2COOH должно быть CH_3COOH .

4). При обсуждении температур плавления в работе следовало указывать, наблюдалось ли именно плавление в точке, с определенной погрешностью измерения, либо разложение, осмоление или сублимация в интервале температур.

5). На стр. 103 диссертации указано, что ЯМР спектры записывали на приборах Bruker с рабочей частотой 250-400 МГц. Однако фактически приведены спектры измеренные на других частотах (например, 500 МГц для спектров на стр. 134, 135, 137, 139, 140 и др.). Требуется разъяснения. При записи ЯМР спектров соединений ТМС добавляли в образцы или применяли в качестве стандарта в запаянной ампуле? В первом случае, могла ли добавка низкополярного ТМС повлиять на растворимость образцов тех соединений, ЯМР спектры для которых не были записаны ввиду низкой растворимости?

6). В тексте работы присутствуют ошибки различного характера. К примеру: "ЯМР ^1H -спектроскопии" (должно быть "-спектроскопии", также отсутствует пробел между "ЯМР" и " ^1H ", что некорректно) (с. 68, 70, 72 и др.); "масс-спектроскопии" (должно быть "-спектроскопии") (с. 50); "кристаллическое вещество белого цвета" (неясно значение слова "белого": автор предполагал "белого", "бежевого", или другое?) (с. 77); "Источник ссылки не найден" (с. 84) В автореферате и диссертации необходимо 1Н, 2Н и т.д. писать курсивом 1*H*.

7). В списке литературы в ссылках 74-76, 80, 81, 131, 133-135 и других вместо единственного указанного автора и пометки et al стоило указать всех авторов работы. Ссылка 79 - это ссылка на научный труд, авторское свидетельство или изобретение?

Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку работы. Работа имеет принципиальную значимость и является научно-квалификационной.

Диссертационная работа Кружилина Алексея Александровича «Синтез новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических ансамблей на основе производных амидинотиомочевины» по актуальности решаемых задач, новизне, объему проведенных исследований, уровню их обсуждения, научной и практической значимости соответствует паспорту

специальности 02.00.03 – органическая химия, отвечает требованиям п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением № 842 Правительства российской Федерации от 24 сентября 2013 года, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

12 ноября 2019 г


/Миронович Людмила Максимовна/

Миронович Людмила Максимовна

Ученая степень: доктор химических наук
(специальность 02.00.03 – органическая химия)

Ученое звание: профессор

Должность: профессор кафедры фундаментальной химии и химической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Юго-Западный государственный университет»

Телефон: 8(4712) 58-71-03

Адрес электронной почты: lm.mugonovuch@mail.ru

Почтовый адрес: 305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, д.94



Подпись
подтверждаю
специалист по кадрам


