

Отзыв официального оппонента
о диссертации Кружилина Алексея Александровича на тему: «СИНТЕЗ
НОВЫХ ЛИНЕАРНО СВЯЗАННЫХ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНСАМБЛЕЙ НА ОСНОВЕ
ПРОИЗВОДНЫХ АМИДИНОТИОМОЧЕВИНЫ»

на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Актуальность избранной темы.

Химия гетероциклических соединений остаётся важнейшей и бурно развивающейся областью органической химии. Гетероциклические соединения востребованы в медицине. Широко известно их применение в качестве биологически активных соединений для сельского хозяйства. Они незаменимы в качестве антиоксидантов, ингибиторов коррозии, красителей, ускорителей вулканизации и во многих других качествах. Поэтому разработка эффективных методов синтеза гетероциклических систем, синтез новых соединений, изучение их свойств, строения, исследование механизмов реакций, лежащих в основе синтеза новых соединений несомненно являются актуальными.

В полной мере это относится и к химии тиазолов, триазинов и пиримидинов, объёмно представленной в рецензируемой работе.

Следует обратить внимание на то, что амидинотиомочевина, ее структурные аналоги и производные являются доступными полифункциональными субстратами, позволяющими получать уже известные соединения, обладающие различными видами биологической активности.

Подтверждением актуальности исследования является то, что работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского государственного университета в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2017-2019 годы.

Таким образом, **тема диссертационной работы Кружилина Алексея Александровича является актуальной.**

Оценка степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверности и новизны.

Диссертация Кружилина А.А. состоит из введения, литературного обзора, химической части (обсуждение результатов), выводов, списка цитируемых литературных источников (135 наименований) и приложений. Работа изложена на 146 страницах.

Во введении обоснована актуальность исследования, поставлена цель, отражена апробация работы на 5 конференциях различного уровня, сформулирована научная новизна и положения, выносимые на защиту.

Содержание глава «Обзор литературы» соответствует тематике исследования и включает обзор методов синтеза замещённых имидазотиомочевины и их превращений. Обзор обобщает результаты из 56 литературных источников.

Научные положения, выносимые на защиту:

1. реакции гетероциклизации амидинотиомочевины и ее замещенных с диметилацетилендикарбоксилатом протекают с образованием производных 1,3-тиазола;
2. сокращение времени реакций амидинотиомочевины и ее производных с галогенкарбонильными соединениями в условиях микроволновой активации;
3. эффективный метод построения пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов трехкомпонентной конденсацией амидинотиомочевины, ацетоуксусного эфира и арилальдегидов;
4. в результате реакции 1,3-тиазол-2-илгуанидинов с малеиновым ангидридом образуются 2-(2-(1,3-тиазол-2-иламино)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-4-ил) уксусные кислоты;
5. реакции 6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-тиомочевин с электрофильными одноатомными циклизующими агентами протекают региоселективно с образованием производных 2-тиоксо-1,2-дигидро-6H-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-онов;
6. проявление ингибирующей активности этилового эфира 4-метил-2-тиоуреидопиримидин-5-карбоновой кислоты и этилового эфира 6-оксо-2-тиоуреидо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты в отношении тирозинкиназ EGFR[L858R], EGFR T790M/L858R

Эти положения нашли подтверждение в главе «обсуждение результатов» и экспериментальной части работы.

Так глава 2 (обсуждение результатов, с. 34-102) содержит результаты экспериментальной работы и их обсуждение, структурированные в соответствии с объектами исследования.

Первый раздел посвящён синтезу моноциклических гетероциклических систем - тиазол-2-илгуанидинов, производных амино-1,3,5-триазинтиолов и пиримидин-2-илтиомочевин.

Автором показано, что взаимодействие амидинотиомочевины с α -галогенкетонами, в том числе в галогенпроизводными ацетилацетона, ацетоуксусного эфира в условиях микроволновой обработки приводит к соответствующим тиазол-2-илгуанидинам с выходом 40-90%. В этом разделе постулируется применение нового метода с целью повышения выхода и уменьшения времени синтеза известных тиазол-2-илгуанидинов.

Представляются достаточными для точного установления структуры данные анализа синтезированных соединений - и в этом и в последующих

разделах даже для известных соединений приводится как минимум элементный состав и результаты ЯМР ^1H спектроскопии. Методом РСА установлено строение продукта взаимодействия амидинтиомочевины с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты - метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4H)-илиден)-овой кислоты. Для многих соединений представлены результаты ВЭЖХ -МС, ИК-спектроскопии.

Надо отметить, что достоинством работы является и то, что автор приводит и результаты экспериментов, не приведшим к ожидаемым соединениям. Например, реакции диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты, не приводящие к образованию семичленных гетероциклов на с.39, реакция амидинтиомочевины с бензоилацетоном на с.47 и др.

Для синтеза производных амино-1,3,5-триазинтиолов автором были успешно исследованы реакции амидинтиомочевины с ароматическими альдегидами, содержащими как электронодонорные, так и акцепторные заместители.

В разделе 2.1.2 автор делает выводы об устойчивости таутомерных форм триазинов на основе квантово-химических расчётов.

На с. 44-45 приводятся результаты исследования реакции алкилирования 4-аминотриазин-2-тиолов. Этот раздел производит двойное впечатление, т.к. он напрямую не связанный с положениями, выносимыми на защиту, целью и выводами.

В разделе 2.1.3 представлены результаты, убедительно показывающие, что при реакции амидинтиомочевины с ацетилацетоном, с β -кетоефирами или метиленактивными производными 1,3-дикарбонильных соединений получают соответствующие пиримидин-2-тиомочевины. Автор высказывает предположение о возможных последовательных превращениях, приводящих к формированию структуры пиримидина.

Второй раздел главы 2 посвящён синтезу линейно связанных гетероциклических ансамблей.

Автором проделана значительная работа по синтезу и установлению структуры новых гетероциклических соединений - N,N-(тиазол-2-ил)(пиримидин-2-ил)аминов. В данной главе рассмотрены различные подходы к формированию на последней стадии тиазольного, пиримидинового, пиримидинового фрагмента. Следует отметить, что для гетероциклизации используется практически те же методы, что и в первом разделе этой главы, что придаёт исследованию большую целостность.

Продолжают раздел исследования синтеза гетероциклических систем на основе хиназолинпроизводных амидинтиомочевины. Автору удалось получить большое количество новых соединений и установить их строение. Исследованы реакции хиназолинпроизводных амидинтиомочевины с фенацилбромидом, этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты, 3-хлорацетилацетоном, 2-хлорацетоуксусным

эфиром, диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты.

Автор описывает несколько неожиданные результаты реакции хиазолинпроизводных амидинотиомочевин с ацетоуксусным эфиром, метоксиэтилендиэтилмалонатом и предлагает логичное объяснение наблюдаемым фактам.

На с.67 автор утверждает, что «исследовалось влияние заместителей в структуре амидинотиомочевин на её реакционную способность», однако я не обнаружил в тексте работы результатов такого исследования.

В этом же разделе на с. 71 Кружилин А.А. демонстрирует уверенное владение анализом результатов масс-спектрометрии. С помощью анализа направлений фрагментаций молекулярного иона подтверждено образование одного из возможных продуктов реакции.

Раздел 2.2.3 посвящён синтезам на основе производных амидинотиомочевин, содержащих фрагменты пиперидина, морфолина, 3,4-дигидроизохинолина. Как и в других частях работы здесь описаны результаты взаимодействия производных амидинотиомочевин с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты. Описаны синтезы новых триазинов реакцией с диметилацеталем; приводятся продукты конденсации гуанидинов с морфолином и аминами; синтезы с малеиновым ангидридом.

Раздел 2.3 посвящён синтезу конденсированных гетероциклических систем на основе производных амидинотиомочевин.

Исследованы реакции пиримидин-2-илтиомочевин с ортоэфиром, ароматическими альдегидами. В последнем случае показаны ограничения, не позволяющие осуществить реакцию с некоторыми субстратами.

Хочу отметить синтетическую смелость автора, впервые использовавшего амидинотиомочевину в реакции Биджинелли. Показано, что в условиях реакции Биджинелли в этом случае образуются пиримидинотриазины.

Другие новые конденсированные системы были получены реакцией метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4Н)-илиден)-овой кислоты с гидразин гидратом. N,N-(пиримидин-2-ил)(тиазол-2-ил)амины, содержащие экзоциклические метильную и карбэтоксильную группы в 4 и 5 положении пиримидинового цикла, были введены в каскадное превращение с диметилацеталем диметилформаида с последующей циклизацией с алифатическими аминами.

Далее в этой главе описываются направления практического использования полученных продуктов. Автор не ограничился традиционным расчётом прогноза биологической активности с использованием программы PASS.Ряд продуктов был исследован на ингибирование киназ. Полученные при этом результаты свидетельствуют о практической значимости, но вопрос уместности исследований биологической активности диссертантом по органической химии дискуссионен, как, впрочем, и вопрос исследования

антикоррозийной способности, также приведённый в конце главы.

Глава 3 – экспериментальная часть, отличается компактностью (с. 103-109), связанной с тем, что результаты анализа приводились в главе 2. Этот раздел ещё раз убеждает в **достоверности полученных результатов.**

Таким образом, **обоснованность научных положений, их достоверность и новизна не вызывают сомнений.**

Выводы из работы:

Доказано, что взаимодействие незамещенной амидинтиомочевины с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты идет по тиоамидному фрагменту с образованием метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4Н)-илиден)-овой кислоты. Этот вывод базируется на исследовании, представленном на с. 37-39.

Найдено, что взаимодействие амидинтиомочевины с β-дикетонами, β-кетозэфирами и этоксиметиленпроизводными малоновой кислоты и ацетоуксусного эфира протекает с участием амидинового фрагмента субстрата с образованием различных пириимидин-2-илтиомочевин. Этот вывод базируется на исследовании, представленном на с. 46-52.

Найдено, что использование микроволнового инициирования реакций амидинтиомочевины и ее производных с α-галогенкарбонильными соединениями приводит к сокращению времени протекания процесса более, чем в 50 раз. Этот вывод базируется на исследовании, представленном на с. 35-37, 53.

Установлено, что в результате реакции 1,3-тиазол-2-илгуанидинов с малеиновым ангидридом замыкается пятичленный цикл и образуются 2-(2-(1,3-тиазол-2-иламино)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил) уксусные кислоты. Этот вывод основан на результатах, представленных на с. 83-85.

Найдено, что трехкомпонентное взаимодействие амидинтиомочевины, ацетоуксусного эфира и арилальдегидов приводит к неожиданному образованию этиловых эфиров 6-метил-4,8-диарил-2-тиоксо-1,3,4,9а-тетрагидро-2Н-пириимидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-овых кислот вместо ожидаемых производных 4,5-дигидропириимидин-2-илтиомочевин, доказан предполагаемый маршрут данной реакции с помощью ВЭЖХ/МС-анализа. Вывод основан на результатах, представленных на с.90-91. Однако, не корректно говорить о доказательстве маршрута реакции, основываясь на продуктах, строение которых не установлено, а сама реакция обратима.

Доказано, что реакции 6-оксо-1,6-дигидропириимидин-2-ил)-тиомочевин с электрофильными одноатомными циклизующими агентами протекает с образованием 2-тиоксо-1,2-дигидро-6Н-пириимидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-онов. Вывод основан на результатах, представленных на с.86-88.

Впервые обнаружено ингибирующее действие этилового эфира 4-метил-2-тиоуреидопириимидин-5-карбоновой кислоты и этилового эфира 6-оксо-2-тиоуреидо-1,6-дигидропириимидин-5-карбоновой кислоты в

отношении различных протеинкиназ. Выявлена антикоррозионная активность при кислотной коррозии для некоторых полученных соединений. Вывод основан на результатах, представленных на с.95-102. Он определяет направления использования полученных соединений и обуславливает **практическую значимость работы.**

Таким образом, **выводы обоснованы, их достоверность и новизна подтверждается** в том числе, публикациями в реферируемых журналах.

Выводы из работы соответствуют проведённым исследованиям и поставленным целям.

По работе имеются следующие замечания и вопросы:

1. В целях работы среди прочего говорится об изучении механизмов образования продуктов (с.4), однако, если предполагалось исследование механизмов, то оно не выполнялось, а если под изучением понималось ознакомление с литературой, то вряд ли это можно считать целью.

2. Неудачные выражения: «Оптимальными условиями ... является кипячение реагентов в этиловом спирте» с. 9; термин «димеризация» для образования соединения 14 не подходит; «галогенкарбонил» с. 18; «нуклеофильное присоединение карбонильной группы к аминогруппе» с.34 ; «широко изучены реакции амидинотиомочевины» со ссылкой на 2 работы 1962 г с.34; «химический эквивалент» с.43; «использование микроволнового инициирования» вывод 3 на с. 110 (инициирование - возбуждение цепных химических реакций путём генерирования свободных радикалов или др. реакционноспособных частиц).

3. Из текста с. 35 не ясно, какие соединения получены впервые, а какие соединения удалось получить с выходами выше, чем в литературных источниках. При этом выходы при использовании микроволнового облучения (мощность которого, как и марка микроволнового реактора, нигде в работе не указана) начинаются от 40%.

4. Почему не разработаны условия, обеспечивающие полную конверсию амидинотиомочевины в реакции с *n*-метоксибензальдегидом?

5. На с. 67 автор утверждает, что «исследовалось влияние заместителей в структуре амидинотиомочевины на её реакционную способность», однако я не обнаружил в тексте работы результатов такого исследования. Их так же нет в выводах и положениях, выносимых на защиту.

6. На сколько корректно говорить о доказательстве маршрута реакции, основываясь на продуктах, строение которых не установлено, а сама реакция обратима?

7. Имеется ряд замечаний технического характера, связанные с нумерацией литературных источников, таблиц, страниц, схем (рисунков). В

некоторых структурах на схемах допущены ошибки (с.12, 18, 24). Нет списка сокращений (требование ГОСТ). Частота прибора для спектров ЯМР и их марка на рисунках не соответствует описанию с.103. В экспериментальной части отсутствуют методики неудачных экспериментов. В разделе 2.1.2 автор делает выводы об устойчивости таутомерных форм триазинов на основе квантово-химических расчётов, но в диссертации отсутствуют ссылка на Приложение, где представлены расчётные данные. В тексте не следовало делать ссылку на авторов Gaussian 03, занимающих пол страницы текста на с. 42, тем более повторять ссылку и на с.65.

Указанные замечания не снижают высокую оценку работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения учёных степеней ВАК к кандидатским диссертациям.

Кружилина А.А. выполнил большое исследование, связанное с синтезом и установлением структуры новых органических соединений. Работа выполнена квалифицировано с привлечением современных физико-химических методов для однозначного определения структуры полученных соединений. Представленное **диссертационное исследование является законченной научно-квалификационной работой, которое содержит решение задачи разработки рациональных путей синтеза сложных органических соединений** на основе производных амидинотиомочевины, способных найти применение в качестве биологически активных веществ и антикоррозийных присадок.

Основные результаты диссертации изложены на 5 конференциях различного уровня. По теме работы опубликовано 5 статьи в журналах, рекомендованных ВАК . Получено 2 патента РФ на изобретение.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Диссертация соответствует паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия в частях 1 - выделение и очистка новых соединений, 3 - развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, 8- моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

По актуальности, степени обоснованности научных положений, достоверности и новизне, практической значимости диссертационная работа Кружилина А.А. «Синтез новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических ансамблей на основе производных амидинотиомочевины» соответствует критериям п. 9 14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 о порядке присуждения учёных степеней, а её автор – Кружилин А.А.,

несомненно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

28 ноября 2019 г.

Профессор кафедры органической
и аналитической химии ФГБОУ ВО «ЯГТУ»

д.х.н. , доцент

150026, г. Ярославль, Московский проспект,

д. 88, тел. (4852)44-05-29

e-mail: kolobovav@ystu.ru

Колобов А.В.

Подпись А.В.Колобова заверяю:

