

«УТВЕРЖДАЮ»

И.О. Директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»

д.х.н., член-корр. РАН

Терентьев А.О.



«20» ноября 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу

Кружилина Алексея Александровича

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

Диссертационная работа Кружилина Алексея Александровича выполнена в актуальной области химии гетероциклических соединений и посвящена исследованию химических превращений амидинотиомочевины и ее производных и разработке методов синтеза новых моно- и 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. Амидинотиомочевина, ее структурные аналоги и производные являются перспективными N,N- и N,S-полинуклеофилами, характеризующиеся высокой реакционной способностью. Это позволяет вовлекать их в многочисленные превращения, приводящие к широкому ассортименту гетероциклических производных, перспективных в том числе в качестве фармакологических средств.

Практическая значимость исследования заключалась в поиске путей синтеза новых гетероциклов на основе производных амидинотиомочевины. В результате разработаны новые препаративные методы получения 1,3-тиазол-2-илгуанидинов, amino-1,3,5-триазинтиолов, пиримидин-2-илтиомочевин, N,N-(1,3-тиазол-2-ил)(пиримидин-2-ил)аминов, N-(R-карбамотиоил)гетарил-1-карбоксимидамидов, 1-гетарил-1,3,5-триазин-2(1H)-тионов, метиловых эфиров (E)-2(2-(5-(1,3,5-триазинан-2-илиден)амино)-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)-овой кислоты, 2-тиоксопиримидо[1,2-a][1,3,5]триазинонов и ряда других классов гетероциклов. Среди полученных веществ выделены эффективные ингибиторы некоторых протеинкиназ, а также ингибиторы кислотной коррозии стали.

Научная новизна. В результате выполнения диссертационного исследования соискателем найден высокоэффективный метод проведения взаимодействия амидинотиомочевины и ее производных с α -галокетонами в условиях микроволнового облучения. Установлена структура продуктов взаимодействия амидинотиомочевины и ее производных с диметилацетилендикарбонатом. Изучены трехкомпонентная реакция Биджинелли, а также трехкомпонентная конденсация с формальдегидом и аминами исследуемых соединений, доказана структура получаемых в результате производных. Установлено, что этиловый эфир 4-метил-2-тиоуреидопиримидин-5-карбоновой кислоты и этиловый эфир 6-оксо-2-тиоуреидо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты, получаемые в результате реакции амидинотиомочевины с соответствующими этокисметиленпроизводными ацетоуксусного эфира

и диэтилмалоната, проявляют ингибирующее действие в отношении тирозинкиназ EGFR [L858R], EGFR T790M/L858R

Диссертационная работа имеет классическую структуру: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы, список литературы из 135 наименований. Общий объем диссертации составляет 146 страниц.

В литературном обзоре, занимающем 33 страницы, охвачены все данные опубликованные за период с 1962 по 2019 годы. В обзоре подробно рассмотрены имеющиеся сведения о путях и методах синтеза производных амидинотиомочевины, а также известных превращениях с участием исследуемых соединений. Данные в литературном обзоре логично структурированы и дают полное представление об имеющихся на сегодняшний день способах построения гетероциклов на основе амидинотиомочевины и ее производных.

Вторая часть работы – обсуждение результатов, структурирована согласно классу получаемых гетероциклических систем на основе амидинотиомочевины. Так раздел 2.1 посвящен способам получения моногетероциклических соединений, 2.2 – синтезу гетероциклических ансамблей с двумя и более линейно связанными гетероциклами, раздел 2.3 посвящен синтезу и исследованию конденсированных гетероциклических ансамблей на основе амидинотиомочевины и ее производных. Представленные разделы содержат все необходимые для идентификации полученных соединений данные. Основная часть данных ЯМР-спектроскопии вынесена в таблицы, которые использовались в ходе обсуждения результатов. Для доказательства строения продуктов привлечены методы РСА, 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. По тексту встречаются опечатки, стилистические и грамматические погрешности. Например, на странице 50 сообщается о применении метода «спектроскопии ЯМР ^{13}H », «масс-спектроскопии».

2. В обсуждении результатов не везде верно указаны ссылки на рисунки и таблицы, в некоторых случаях номер рисунков попросту отсутствует, например, на стр. 50, 75, 77 и т.д. В таблицах, содержащих основные физико-химические характеристики полученных соединений, зачастую приводится различное количество знаков после запятой в значениях относительной молекулярной массы, что некорректно.

3. Согласно правилам оформления списка цитирований при написании диссертации неуместно использование сокращения [et al.] – требуется перечисление всех авторов публикации.

4. В работе представлены данные исследования биологической активности полученных соединений, в том числе изучено их ингибирующее действие в отношении серии протеинкиназ, однако отсутствует обсуждение взаимосвязи между проявляемым действием и структурой соединений.

5. На схеме (стр. 87) ошибка в структуре соединений **55 a-c** указана лишняя кратная связь в триазиновом цикле. Представленный ЯМР ^1H -спектр однозначно подтверждает структуру гидрированного пиримидотриазина, однако в таблице 40 спектры охарактеризованы не полно.

6. На странице 91 продуктам реакции Биджинелли автором присваивается структура этиловых эфиров 6-метил-4,8-диарил-2-тиоксо-1,3,4,9а-тетрагидро-2H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-7-овых кислот (соединения **56 a-d**). На каком основании отвергнуты прочие возможные изомеры, например, производные 3,4,8,9-тетрагидро-2H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазина либо 1,3,4,8-тетрагидро-2H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазина. Так же не рассматривается возможность получения региоизомеров, содержащих арильные заместители в положениях 4 и 6. Применение исключительно методов ВЭЖХ/МС-анализа и ЯМР ^1H -спектроскопии для однозначного доказательства структуры данных соединений недостаточно.


7. 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 Кружилина А.А. является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача в области органической химии: разработаны методы синтеза новых линейно связанных и конденсированных гетероциклов на основе амидинотиомочевины и ее структурных аналогов. Полученные результаты, отражающие большой фактический материал, представляют как практический, так и теоретический интерес и могут быть использованы исследовательскими коллективами Института органической химии РАН (Москва), МГУ, СПбГУ, Южного федерального университета (Ростов-на-Дону), ИриХ СО РАН (Иркутск), МИТХТ (Москва), СПбТУ (Технологический институт) (Санкт-Петербург), Воронежского государственного университета, Саратовского государственного университета 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, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Кружилин Алексей Александрович, заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Отзыв заслушан и обсужден на заседании коллоквиума лаборатории химии стероидных соединений № 22 (протокол № 22 от 20 ноября 2019 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 по специальности 02.00.03 – органическая химия 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