

Протокол № 223

заседания диссертационного совета Д 212.038.19 по защите
от 18.12.2019 г.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 27 человек.
Присутствовали на заседании 19 человек.

Председатель: д.хим.наук, профессор Семенов Виктор Николаевич.

Присутствовали: д.хим.наук, профессор Семенов Виктор Николаевич, д.хим.наук, профессор Шихалиев Хидмет Сафарович, к.хим.наук, доцент Столповская Надежда Владимировна, д.хим.наук, профессор Бобрешова Ольга Владимировна, д.хим.наук, профессор Бутырская Елена Васильевна, д.хим.наук, профессор Егорова Алевтина Юрьевна, д.хим.наук, профессор Ермолаева Татьяна Николаевна, д.хим.наук, доцент Завражнов Александр Юрьевич, д.хим.наук, доцент Зяблов Александр Николаевич, д.хим.наук, профессор Котова Диана Липатьевна, д.хим.наук, доцент Крысин Михаил Юрьевич, д.хим.наук Потапов Андрей Юрьевич, д.хим.наук, профессор Семенова Галина Владимировна, д.хим.наук, профессор Томина Елена Викторовна, д.хим.наук, доцент Тутов Евгений Анатольевич, д.хим.наук, профессор Шапошник Алексей Владимирович, д.хим.наук, профессор Шапошник Владимир Алексеевич, д.хим.наук, профессор Шаталов Геннадий Валентинович, д.хим.наук, доцент Шестаков Александр Станиславович.

Официальные оппоненты по диссертации:

- **Миронович Людмила Максимовна**, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», естественно-научный факультет, кафедра фундаментальной химии и химической технологии, профессор – присутствует.

- **Колобов Алексей Владиславович**, доктор химических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», химико-технологический факультет, кафедра органической и аналитической химии, профессор – присутствует.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», г. Москва – положительное заключение получено.

Слушали: защиту диссертационной работы младшего научного сотрудника кафедры органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Кружилина Алексея Александровича «Синтез новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических ансамблей на основе производных амидинотиомочевины», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. Стенограмма прилагается.

В обсуждении диссертационной работы приняли участие д.хим.н., проф. Егорова А.Ю., д.хим.н., доц. Шестаков А.С.

Вопросы задали: д.хим.н., доц. Шестаков А.С., д.хим.н., проф. Егорова А.Ю., д.хим.н., проф. Семенов В.Н.

Постановили: на основании протокола № 1 счетной комиссии считать, что диссертация Кружилина Алексея Александровича отвечает всем требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Результаты голосования: «за» - 19, «против» - нет, «недействительных бюллетеней» – нет.

По результатам обсуждения работы принято следующее заключение:

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.038.19,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНОБРНАУКИ РОССИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 18.12.2019 г. № 223

О присуждении Кружилину Алексею Александровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических ансамблей на основе производных амидинотиомочевины» по специальности 02.00.03 – органическая химия принята к защите 14 октября 2019 г., протокол № 220 советом Д 212.038.19, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1, в соответствии с приказом Минобрнауки РФ № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Кружилин Алексей Александрович 1991 года рождения, работает младшим научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный университет», Минобрнауки России.

В 2013 г. окончил бакалавриат химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный университет» по направлению «Химия».

В 2015 г. окончил магистратуру химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный университет» по направлению подготовки 04.04.01 Химия.

В 2019 году окончил очную аспирантуру федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет».

Диссертация выполнена на кафедре органической химии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», Минобрнауки России.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Шихалиев Хидмет Сафарович, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», химический факультет, кафедра органической химии, заведующий.

Официальные оппоненты:

1. Миронович Людмила Максимовна, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», естественно-научный факультет, кафедра фундаментальной химии и химической технологии, профессор.

2. Колобов Алексей Владиславович, доктор химических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», химико-технологический факультет, кафедра органической и аналитической химии, профессор

- дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», г. Москва в своем положительном заключении, подписанном Заварзиным Игорем Викторовичем, доктором химических наук, профессором, лаборатория стероидных соединений №22, заведующим, указала, что актуальность диссертационной работы Кружилина Алексея Александровича не вызывает сомнений. В работе исследованы пути синтеза новых гетероциклов на основе производных амидинотиомочевины, в результате разработаны новые препаративные методы получения 1,3-тиазол-2-илгуанидинов, амино-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 и ряда других классов гетероциклов. Диссертация является актуальным научным исследованием, удовлетворяет требованиям п.п. 9-11, 13, 14

«Положения о присуждении ученых степеней», от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Соискатель имеет 28 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 12 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ. Работы посвящены исследованию реакций амидинотиомочевины и ее структурных аналогов с различными моно-, би- и полиэлектрофильными реагентами, приводящими к формированию разнообразных гетероциклических матриц, а также изучению практически полезных свойств синтезированных соединений. Вклад автора ~80 %, объем – 6,8 п.л.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Синтез замещенных аминопиримидинов – новых перспективных ингибиторов тирозиновых киназ / Н. В. Столповская, А.А. Кружилин [и др.] // Журнал органической химии. – 2019. – Vol. 55. – № 9. – P. 1406-1414.
2. Синтез новых тиазолов на основе реакции N-арил-N'-хиназолин-2-иламидинотиомочевин с α -галогенкарбонильными соединениями / Х. С. Шихалиев, А.А. Кружилин [и др.] // Бутлеровские сообщения. — Казань, 2017. — Т. 49, № 1. - С. 64-70
3. Corrosion of α -Brass in Solutions Containing Chloride Ions and 3-Mercaptoalkyl-5-amino-1H-1,2,4-triazoles / О. А. Козадеров, А.А. Кружилин [и др.] // Applied Sciences — Bucharest, 2019.

На диссертацию и автореферат поступило 4 отзыва: 1) Великородов А.В. д.х.н., проф., заведующий кафедрой органической, неорганической и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет» 2) Ким Д.Г. д.х.н., проф., профессор кафедры «Теоретическая и прикладная химия» ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» 3) Розенцвейг И.Б. д.х.н., доц., заместитель директора ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Серых В.Ю., к.х.н., научный сотрудник лаборатории галогенорганических соединений ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН 4) Федотова О.В.

д.х.н., проф., директор института химии, заведующий кафедрой органической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского». 5) Абаев В.Т. д.х.н., проф. кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова». Все отзывы положительные. Замечания носят рекомендательный характер.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием публикаций в области методов синтеза и исследовании свойств азот- и серусодержащих гетероциклических соединений и способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработаны** новые синтетические подходы к труднодоступным и ранее неизвестным линейно связанным гетероциклическим системам: 1-(R₁-арил)-3-N-(6-R₂-4-метилхиназолин-2-иламидинотиомочевины, 2-(R₁-арилимино)-N-(6-R₂-4-метил-хиназолин-2-ил)-4-R₃-тиазол-3-карбоксамидины, метиловые эфиры [2-(фенилимино)-3-[N-хиназолин-2-ил)-карбамимидоил]-4-оксотиазолидин-5-илиден]-овой кислоты, 2-(4-метил-хиназолин-2-иламино)-1H-пиримидин-4-оны на основе замещенных амидинотиомочевин;
- **предложено** применение микроволнового инициирования реакций амидинотиомочевины и ее производных с α-галогенкарбонильными соединениями для сокращения времени протекания процесса более, чем в 50 раз;
- **доказано**, что реакции 1-(R₁-арил)-3-N-(6-R₂-4-метилхиназолин-2-иламидинотиомочевин с дикарбонильными соединениями и их этоксиметиленпроизводными сопровождаются элиминированием молекулы изотиоцианата и приводят к образованию производных хиназолин-2-иламино-1H-пиримидин-4-онов.
- **введены** представления о маршруте протекания реакции 1,3-тиазол-2-илгуанидинов с малеиновым ангидридом, доказано образование в ходе данного взаимодействия 2-(2-(1,3-тиазол-2-иламино)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-4-ил) уксусных кислот.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказано** формирование пятичленного тиазольного цикла в реакциях амидинотиомочевины и ее производных с диметилацетилендикарбонилатом на основании данных рентгеноструктурного анализа;
- **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс физико-химических методов исследования структуры органических соединений, в том числе ИК-, ЯМР ^1H -, ^{13}C -спектроскопии, масс-спектрометрии, хромато-масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа, элементного анализа;
- **изложены** представления об особенностях протекания трехкомпонентной конденсации амидинотиомочевины, арилальдегидов и ацетоуксусного эфира, приводящих в условиях реакции Биджинели к формированию этиловых эфиров 6-метил-4,8-диарил-2-тиоксо-1,3,4,9а-тетрагидро-2H-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-овых кислот;
- **раскрыта** взаимосвязь структуры некоторых производных 1,3,5-триазина и их ингибирующего действия в отношении кислотной коррозии стали;
- **изучены** и охарактеризованы химические и физико-химические свойства большого числа новых гетероциклических систем на основе амидинотиомочевины и ее производных;
- **проведена модернизация** методики синтеза производных тиазола реакцией амидинотиомочевины и ее структурных аналогов с галогенкарбонильными соединениями, заключающаяся в существенном сокращении времени реакции при использовании микроволнового инициирования.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **разработан** ряд новых препаративно доступных способов получения моно- и полигетерозамещенных амидинотиомочевин, линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на их основе;
- **внедрен в практику** ингибитор коррозии на основе полученных соединений, что подтверждено патентами РФ № 2690124, № 2689831 и лицензионным договором №6-11/15.

– **определены** ингибирующие свойства в отношении мутантных форм эпидермального фактора роста (EGFR[L858R], EGFR T790M/L858R) ряда синтезированных соединений на основании первичного скрининга *in vitro*;

Оценка достоверности результатов исследования выявила: достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов диссертации обеспечены системностью исследования, применением современных методов анализа, использованием сертифицированного оборудования: масс-спектры снимались на приборе LKB 9000 с вводом вещества в ионный источник, энергия ионизирующих электронов 70 эВ; масс-спектры записаны с использованием газового хроматографа HP 5890 A с масс-селективным детектором HP 5972 A. ИК-спектры регистрировались на спектрометре Vertex-70. Спектры ЯМР ^1H сняты на приборах Bruker AC (250-500 МГц) в ДМСО- d_6 относительно ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C сняты на приборе Bruker WM250 в ДМСО- d_5 относительно ТМС. Элементный анализ проводился на приборе Carlo Erba NA 1500. Результаты соответствуют современным представлениям по рассматриваемой тематике и в ряде случаев коррелируют с данными, представленными в литературе.

Личный вклад соискателя состоит в участии в общей постановке задач исследования, систематизации литературных данных, подготовке, планировании и проведении экспериментальных исследований, обработке и интерпретации полученных результатов, их практической апробации, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертация Кружилина А.А. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, состоящей в разработке высокоэффективных методов синтеза новых гетероциклических ансамблей на основе амидинотиомочевины и ее структурных аналогов, исследовании маршрутов протекания реакций с участием N,N- и N,S- нуклеофильных центров субстрата, а также доказательстве структуры полученных соединений с применением комплекса современных физико-химических методов анализа, что имеет важное значение для развития общих представлений о реакционной способности исследуемых полинуклеофилов, а также получения новых

гетероциклических производных, перспективных в том числе в качестве фармакологических средств.

Диссертация Кружилина А.А. отвечает критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней (пп. 9-14) для диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук.

В диссертации Кружилина Алексея Александровича отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 18.12.2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Кружилину А.А. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета

Д 212.038.19



В.С.

Семенов Виктор Николаевич

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 212.038.19

Н.В.

Столповская Надежда Владимировна

18.12.2019 г.