

Отзыв официального оппонента

доктора химических наук, доцента Аксенова Николая Александровича
на диссертационную работу Агаркова Артема Сергеевича
«2-замещенные производные тиазоло[3,2-а]пиримидина: синтез, структура,
химические свойства и противоопухолевая активность»,
представленную на соискание ученой степени
кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Молекулярная самосборка или спонтанная нековалентная ассоциация молекул с образованием структур более высокого порядка является фундаментальным клеточным процессом в биологии. Эндогенные белковые мономеры, повсеместно встречающиеся в природе, самоорганизуются с образованием надмолекулярных ансамблей (например, нитей актина и тубулина) в клеточной среде, и необходимы для нормальных клеточных функций (например, миграции клеток, митоза и переноса питательных веществ). Свойства таких сборок резко отличаются от свойств мономеров. Например, функции тубулиновых нитей резко отличаются от функций изолированного белка тубулина. Подобно белкам, малые молекулы также способны к самосборке, образуя надмолекулярные ансамбли, проявляющие новые свойства, резко отличающиеся от свойств отдельных молекул. Тем не менее, по последнему времени, в поиске новых биологически активных соединений превалировала именно мономолекулярная парадигма, рассматривающая связывание отдельных молекул вещества с сайтом определенного белка, а также фармакокинетику в отрыве от возможных межмолекулярных взаимодействий. Супрамолекулярные сборки в тоже время, оказались очень востребованы в качестве средств доставки, например, различных гидрогелей, модифицированных для селективного проникновения в клетку-мишень. В последнее время ситуация некоторым образом

изменилась и появился ряд работ, посвященных разработке потенциальных лекарственных препаратов на основе ассоциатов малых молекул, способных блокировать образование β -амилоидных бляшек, модулировать клеточную дифференцировку, обладающих цитотоксическим и цитостатическим действием по отношению к раковым клеткам. Диссертационная работа Агаркова А.С. посвящена синтезу, биологической активности новых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, а также, поднимает важные вопросы самосборки полученных соединений, влияния надмолекулярной структуры на биологическую активность, и практического применения в разделении рацемических смесей. Таким образом, представленная тематика, безусловно, является **актуальной и практически значимой**.

Диссертация Агаркова А.С. построена по классической схеме и состоит из введения, трёх глав, выводов, списка сокращений и списка использованной литературы (186 ссылок), оформленной по ГОСТу. Работа изложена на 174 страницах, содержит 86 рисунков и 28 таблиц. Стоит отдельно отметить, что все графические материалы выполнены очень аккуратно и наглядно, что облегчает восприятие материала. Текст составлен идеально как с грамматической, так и со стилистической точек зрения, видна кропотливая работа по вычитке текста.

Как это и должно быть, литературный обзор подтверждает **актуальность** тематики. В первую очередь, в нем рассмотрены к сборке тиазоло[3,2-*a*]пиримидинового каркаса на основе циклоконденсаций 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов. Далее рассмотрены методы синтеза 2-замещенных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов и их химия на примере 2-метиленарильных производных, показано современное состояние направления, перспективы и белые пятна, которые решены в рамках данной работы. В подтверждение актуальности выбранной тематики показана биологическая активность представителей данного класса соединений. Освещены особенности связывания с активным сайтом белка, основной упор

в данном случае сделан именно на противораковую активность, что позволяет провести сравнение с результатами, полученными в работе. Таким образом, представленный обзор очень подробно подчеркивает важность представленных идей, описывает современное состояние и приемы, с помощью которых авторы собираются решать поставленные задачи.

Обсуждение результатов представляет собой цельное полотно повествования, все элементы которого логически вытекают друг из друга. Прежде всего, показан синтез исходных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов с помощью весьма простых и эффективных методов. Далее, полученные соединения вводились в реакцию азосочетания, приводящей в соответствующим гидразонам. Подробно исследованы особенности строения полученных соединений, их упаковка в кристаллической фазе, межмолекулярные взаимодействия и образование различных сольватов. Обработка последних восстановительной системой оксид ванадия(V) - боргидрид натрия запускает каскадную реакцию, приводящую к новой тиазоло[4,2-*a*]пиримидиновой гетероциклической системе. Здесь и далее по тексту уделяется большое внимание ЯМР-спектрам, которые, учитывая наличие хирального центра, являются крайне информативными. Самая большая часть работы посвящена 2-арилметиленовым производным тиазолопиримидина. Прежде всего, была наработана большая библиотека таких соединений, существующих исключительно в виде *Z*-изомера. Далее, изучены особенности упаковки в кристаллической фазе. Безусловно, проделана большая работа, подобраны структуры и особенности кристаллизации, которые способствуют упаковке в нецентросимметричные кристаллические системы, что впоследствии позволит получать отдельные энантиомеры. Крайне интересным является и большое количество соединений, образующих устойчивые сольваты, что прекрасно видно из расщепления на спектрах ЯМР ^1H . На мой взгляд, такие сольваты имеют большой нераскрытый на данный момент потенциал. Далее, раскрыт потенциал микроволновой активации для перегруппировка 2-

арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в 2,3-дигидро-5Н-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,6-дикарбоксилаты под действием метилового спирта в присутствии органических оснований. Такой способ проведения реакции, безусловно, имеет ряд преимуществ, позволяя развивать высокие температуры и давление и, в то же время, используя минимальное количество растворителя, что также позволяет увеличить скорость реакции.

Заключительная часть работы посвящена исследованию противораковой активности полученных соединений. Найден ряд соединений, проявляющих высокую цитотоксическую активность порядка 10 микромоль. При этом, было показано, что соединения проявляют также и высокую селективность, являясь значительно менее токсичными по отношению к нормальным человеческим клеткам. Подобный результат крайне важен, хотя и часто опускается в исследованиях. Таким образом, работа положила основу для дальнейших исследований в данной области, что впоследствии может привести к созданию эффективных препаратов.

Основные положения диссертационной работы изложены в 5 рецензируемых научных изданиях, а также представлены на большом числе международных и всероссийских конференций. Всё вышеперечисленное не оставляет сомнений в **высокой новизне и практической значимости** работы.

Экспериментальная часть содержит набор самых современных инструментов, актуальных для данного исследования, таких как ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА. Качество данных в равной степени с набором использованного инструментария не оставляет сомнений в выводах сделанных в работе.

Вместе с тем, несмотря на общую положительную оценку, к диссертационной работе Агаркова А. С. имеются некоторые замечания и вопросы:

- 1) Стр. 10, схема 3. R^1COR^2 является не совсем правильным представлением для данных исходных соединений. Правильней было бы $R^1COCH_2R^2$.
- 2) На стр. 33 и 48 имеются опечатки «различную биологическую активность, такую как гипотензивное», «и одной внутримолекулярная N-H...S.».
- 3) Страница 56, схема 45. Имеется неточность – в структуре А восстановлена двойная связь пиримидинового ядра.
- 4) Страница 78 соединения **6.4**, **6.14**, **6.24**, **6.31**, **6.36** и **6.56** являются производными *орто*-ванилина.
- 5) Работа содержит большое количество соединений, образующих водородные и галогенные связи. Проводился ли для данных структур анализ поверхности по Хиршфельду?
- 6) В диссертации присутствуют соединения с хиральными центрами, которые образуют устойчивые сольваты со спитрами. Пробовали ли вы осуществить сокристаллизацию/перекристаллизацию данных соединений в присутствии аминокислот или их производных – энантиомерно чистых аминоэтанолов?

Указанные замечания никоим образом не умаляют достоинства, а, скорее, отражают интерес к работе Агаркова А. С. «2-замещенные производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина: синтез, структура, химические свойства и противоопухолевая активность», которая по актуальности, новизне, научной и практической значимости, полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. № 1539), является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии, а именно: синтез 2-замещенных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, изучение их структуры, химических превращений и цитотоксической активности. Автор работы, Агарков Артем

Сергеевич, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. - Органическая химия.

Официальный оппонент,

Доктор химических наук по специальности 1.4.3 (02.00.03) – Органическая химия, доцент, заведующий кафедрой органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Аксенов Николай Александрович



ПОДПИСЬ

09.01.2023