

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Агаркова Артема Сергеевича

«2-Замещенные производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина: синтез, структура, химические свойства и противоопухолевая активность», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность работы.

Диссертационное исследование Агаркова А.С. посвящено актуальному вопросу органической химии и смежных областей, а именно синтезу, изучению химических превращений, строения и кристаллической структуры новых биологически активных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина. Объектами исследования выступают 2-замещенные тиазоло[3,2-*a*]пиримидины, обладающие существенным потенциалом для направленных синтетических превращений, а также являющиеся перспективными структурными фрагментами для разработки лекарственных веществ, в том числе с противоопухолевым действием. Большое внимание в исследовании уделено изучению нековалентных взаимодействий в 2-замещенных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинах. Это связано с возможностью применения взаимодействий данного типа в синтезе оптически чистых соединений, что является значимым при создании биологически активных структур.

Структура и содержание диссертации.

Диссертационное исследование Агаркова А.С., изложенное на 174 страницах, имеет классическую структуру: введение, литературный обзор, обсуждение собственных результатов, экспериментальная часть, заключение, список использованных источников (186 ссылок).

В первом разделе представлен литературный обзор, посвященный анализу известных способов синтеза, химических превращений и возможностей применения 2-замещенных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов. Представленный материал в достаточной степени соответствует тематике диссертационной работы. В обзоре отдельно рассматриваются вопросы по использованию циклоконденсации 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов в синтезе тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, а также биологическая активность производных данного типа. По результатам литературного обзора автор отмечает, что не существует универсального метода синтеза исходных тетрагидропиримидин-2-тионов, химические превращения 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина представлены небольшим набором реакций, заключающихся во взаимодействии с рядом нуклеофилов по реакции Михаэля, при этом

химические свойства 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина не изучены. Отмечено, что тиазоло[3,2-*a*]пиримидины представляют собой перспективный класс биологически активных структур с различными видами активности. Их 2-арилметиленовые производные, содержащие асимметрический С-атом, в большинстве случаев изучались в виде рацемической смеси, описан лишь единичный пример получения энантиомерно чистых производных. Данные литературного обзора свидетельствуют о необходимости систематического исследования в области синтеза новых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, изучения их строения и биологической активности, а также возможностей разделения рацемических смесей на отдельные изомеры.

Второй раздел диссертационной работы посвящён обсуждению полученных Агарковым А.С. результатов. Автором была поставлена цель оптимизировать методы синтеза 2-замещенных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, изучить строение данных соединений, в том числе описать нековалентные взаимодействия в кристаллической фазе, исследовать их химические свойства и цитотоксическую активность.

На начальном этапе работы был синтезирован ряд исходных соединений 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионового ряда. Для синтеза пиримидин-2-тионов была использована реакция Биджинелли. Далее описывается синтез тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов путем взаимодействия 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов с избытком этилхлорацетата. Полученные соединения тиазоло[3,2-*a*]пиримидинового ряда затем вводились во взаимодействие с солями диазония для получения 2-арилгидразоновых производных. С использованием данных ЯМР-спектроскопии и РСА автором доказано, что эти соединения существуют в гидразонной форме и в виде *Z*-изомера. Диссертантом в деталях описаны причины образования именно *Z*-изомера, а не альтернативного *E*-изомера.

При исследовании реакции восстановления 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидинового ряда были синтезированы продукты глубокого превращения, а именно 1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины. Образование промежуточных гидразиновых производных автором подразумевается в ходе данной реакции. Стоит отметить труд автора по подбору восстановителя для осуществления данного процесса. Оказалось, что оптимальным является использование избытка боргидрида натрия в присутствии оксида ванадия (V).

Отдельно исследовался вопрос синтеза 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина. Их получение заключалось во взаимодействии тиазолопиримидинов с ароматическими альдегидами, что позволило синтезировать 38 соединений со сложноэфирным фрагментом в шестом

положении. На основании данных ЯМР-спектроскопии диссертант доказал образование продуктов в виде *Z*-изомеров. Далее отдельно рассматривается синтез схожих соединений, отличающихся наличием ацильного фрагмента вместо сложноэфирного в шестом положении. Аналогичный синтетический подход позволил получить автору еще 18 представителей данной группы. При этом стоит отметить, что среди этого ряда 47 производных являются ранее неизвестными.

Далее автором проведено всестороннее исследование структуры 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в кристаллическом состоянии. Показано, что в зависимости от растворителя в кристаллической упаковке можно изменить мотив межмолекулярного водородного связывания. Агарков А.С. установил, что в некоторых случаях, например для 2-гидроксibenзилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, соединения могут быть кристаллизованы в рацемической или хиральной формах. Отдельное внимание автор уделит галогенным связям в кристаллах 2-арилметиленовых производных, что связано с важностью исследований в данном направлении для медицинской химии и биохимии.

Далее диссертантом описывается реакционная способность 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина по отношению к *O*-нуклеофилам. На примере использования метанола установлено, что реакция протекает при микроволновой активации в присутствии основания. При этом процесс сопровождается раскрытием на промежуточной стадии тиазольного фрагмента с последующим его формированием в ином функциональном обрамлении с образованием новых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина.

Отдельно стоит отметить кропотливый труд автора при анализе спектроскопических данных полученных соединений, в частности ЯМР, а также детальное описание строения веществ в кристаллической фазе на основании данных рентгеноструктурного анализа. Этим вопросам при обсуждении результатов уделено существенное внимание.

Важной частью исследования было осуществление поиска биологически активных структур среди тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов и их производных. В результате были найдены соединения с высокой противоопухолевой активностью в отношении клеточных линий карциномы шейки матки (M-HeLa) и аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека (HuTu 80).

В экспериментальной части содержится перечень оборудования, использованного для физико-химического исследования строения соединений, методики осуществления синтезов и спектральные данные для полученных веществ, методики исследования биологической активности, экспериментальные кристаллографические данные.

Обобщение полученных результатов в виде шести выводов и перспективы дальнейшей разработки темы отражены в заключении диссертационной работы.

Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.

Открыты эффективные пути синтеза *Z*-изомеров 2-арилгидразоновых и 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, а также два процесса рециклизации тиазолальной составляющей данных соединений. Рециклизация в первом случае сопровождается перестройкой гетероциклической системы в триазоло[4,3-*a*]пиримидиновую, а во втором изменением функционального окружения при тиазоло[3,2-*a*]пиримидиновой системе. Установлено, что структурными факторами, влияющими на кристаллическую упаковку 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, являются положение заместителей в ароматическом фрагменте при пятом С-атоме тиазолопиримидиновой системы и в арилметиленовом фрагменте. Выявлено влияние растворителя на супрамолекулярную организацию в кристаллической фазе 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина. Показано, что нековалентные взаимодействия (водородное и галогенное связывание) являются движущей силой хиральной дискриминации в кристаллической фазе 2-арилметилензамещенных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинах. Описана роль галогенной связи в образовании супрамолекулярных ансамблей в кристаллах бромфенилзамещенных метиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина. Исследована цитотоксичность синтезированных 2-арилгидразоновых и 2-арилметиленовых тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов и триазоло[4,3-*a*]пиримидинов, выявлены соединения-лидеры с высокой противоопухолевой активностью.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов.

Достоверность полученных результатов и обоснованность сделанных на их основе выводов не вызывает сомнений. Состав и строение полученных соединений установлены современными физическими и физико-химическими методами, такими как ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный и элементный анализ.

Апробация полученных результатов.

Основные результаты диссертационной работы Агаркова А.С. опубликованы в виде пяти статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования материалов диссертаций. Работа прошла апробацию на конференциях и симпозиумах различного уровня с публикацией одиннадцати тезисов докладов. Автореферат и публикации соответствуют материалу, представленному в диссертации.

Замечания по диссертационной работе.

Существенных недостатков в диссертации Агаркова А.С. не обнаружено,

однако по работе можно сделать ряд замечаний:

1. При описании пути образования продуктов восстановления **5** (стр. 55-56, схема 45) указано: «Предположительно, механизм реакции (Схема 45) заключается в гидрировании двойной связи $C=N$ с образованием нестабильного производного гидразина *A*». Возможно, корректнее было бы назвать процесс не гидрированием, а восстановлением, так как реакция идет не под действием водорода. Также, автор при написании промежуточной структуры *A* вероятно ошибочно указал одинарную связь между атомами C_{8a} и N , тогда как связь между ними должна быть двойной. В противном случае при дальнейшем превращении структуры *A* в полупродукт *B* происходило бы формальное окисление.

2. В реакциях с соединениями **6** (стр. 91, схема 51) в качестве O -нуклеофила использовался только метанол. Чем обусловлен выбор реагента и были ли попытки применить другие спирты для проведения рециклизации тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **6** в продукты типа **7**?

3. Для некоторых продуктов пиримидинового ряда с электроноакцепторными заместителями (соединения **1.5-1.8**, стр. 36, схема 33, табл. 3), полученных по реакции Биджинелли, приведены достаточно низкие выходы (27-52%). В диссертации не описаны причины снижения выходов по сравнению с другими соединениями этой группы, для которых выходы составили 75-94%.

4. Анализ материала затрудняет отсутствие нумерации структур на некоторых схемах, например, схемы 31, 35, 44, 47, 49, 52. Также неудобства вызвала двойная нумерация ряда структур (раздел 2.4.2), для которых имеются данные РСА. Целесообразнее было бы базовый номер вещества дополнить римской цифрой, чтобы сохранялась связь с нумерацией на схемах с синтетическими превращениями и в таблицах, а не давать отдельные обозначения кристаллам римскими цифрами. Также, предполагаемые промежуточные продукты реакций в некоторых случаях не взяты в квадратные скобки (например, схемы 38, 52, 53), тогда как в других случаях полупродукты, как и следует, взяты в скобки (например, схема 43). Особенно наглядна в этом плане схема 45, где есть и взятые, и не взятые в скобки различные промежуточные структуры.

5. Также в работе имеется ряд опечаток и неудачных выражений. В содержании работы в главе Обсуждение результатов имеются пункты 2.1, 2.2, 2.3 и сразу 2.4.1. При этом логически напрашивающийся пункт 2.4 отсутствует. Диссертация состоит из 174 страниц, тогда как на странице 7 указано о 175 страницах. В названии таблицы 11 указаны номера веществ 6.1-6.37, тогда как в самой таблице представлены данные на соединения 6.1-6.38. На схеме 45 в

промежуточных структурах **Е** и **Ф** аминогруппа записана в виде NH₂, тогда как необходимо написать NH₂. На стр. 83 указано: «Кристаллизация соединения б.4 привела к ... кристаллизации...». Вместо «метокси-группой» на стр. 50 написано «метоки-группой».

Указанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования Агаркова А.С.

Заключение.

Диссертация Агаркова А.С. по актуальности поставленных задач, уровню их решения, обоснованности выносимых на защиту научных положений и новизне полученных результатов, представляет собой законченное научное исследование, выполненное на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Учитывая актуальность проведенного исследования, его научную и практическую значимость, высокий уровень обсуждения и достоверность полученных результатов, обоснованность сделанных выводов, считаю, что диссертационная работа «2-Замещенные производные тиазоло[3,2-а]пиримидина: синтез, структура, химические свойства и противоопухолевая активность» соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в действующей редакции), а ее автор, Агарков Артем Сергеевич, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

кандидат химических наук по специальности

02.00.03 – Органическая химия,

доцент кафедры органической

и фармацевтической химии

ФГБОУ ВО «Чувашский

государственный университет

имени И.Н. Ульянова»

Беликов Михаил Юрьевич

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»