

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Агаркова Артема Сергеевича** на тему «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.

Создание новых противомикробных и противоопухолевых препаратов на основе конденсированных гетероциклических соединений является важной задачей органической и медицинской химии. Особый интерес в этом плане представляют 2-замещенные производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, которые достаточно легко модифицируются введением новых центров связывания, что крайне необходимо для оптимизации взаимодействия лиганда с активным центром субстрата, и может быть использовано в конструировании систем, активно связывающихся с биологическими мишенями. Производные 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-она содержат активную метиленовую группу, расположенную во втором положении тиазолидинового фрагмента, которую можно рассматривать как одну из наиболее привлекательных для функционализации из-за ее высокой активности в реакциях с электрофильными реагентами различной природы. В связи с этим диссертационная работа Агаркова А.С. посвященная разработке и оптимизации методов синтеза 2-замещенных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, изучению их структуры, химических свойств и цитотоксической активности, безусловно, *является актуальной*.

В результате проведенных исследований диссертантом открыты две новые перегруппировки в ряду тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов: 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов в 1-арил-3-гидроксиметил[1,2,4]триазоло- [4,3-*a*]пиримидины и 2-арилметилендентиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов в 3-арил-2,3-дигидро-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилаты. Впервые показано, что как в кристаллической фазе, так и в растворе преимущественно образуется *Z*-изомер арилгидразоновых производных 2-тиазоло[3,2-*a*]пиримидина. Выявлены структурные факторы, влияющие на кристаллическую упаковку 2-арилметиленденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина: положение заместителя в ароматическом фрагменте при пятом атоме углерода тиазолопиримидинового каркаса и в арилметиленденовом фрагменте. Установлено влияние природы растворителя на супрамолекулярную организацию в кристаллической фазе 2-арилметиленденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина. Определена роль галогенной связи в образовании супрамолекулярных ансамблей в кристаллической фазе производных 2-арилметилендентиазоло[3,2-*a*]пиримидина, содержащих 3- или 4-бромфенильный фрагмент. Исследована цитотоксическая активность синтезированных 2-арилгидразоновых и 2-арилметиленденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и триазоло[4,3-*a*]пиримидина, и выявлены

соединения-лидеры. Синтезировано и охарактеризовано 82 новых соединения.

*Практическая значимость* работы заключается в разработке новых путей синтеза ранее недоступных гетероциклических производных триазоло[4,3-*a*]пиримидина и 2,3-дигидротриазоло[3,2-*a*]пиримидина, а также эффективных методов синтеза 2-арилгидразоновых и 2-арилметиленовых производных триазоло[3,2-*a*]пиримидина с высокими выходами. Показано, что нековалентные взаимодействия (водородное и галогенное связывание) являются движущей силой хиральной дискриминации в кристаллической фазе 2-арилметиленовых производных триазоло[3,2-*a*]пиримидина. Синтезированные гетероциклы являются перспективными для поиска структур с потенциальной противораковой, противовоспалительной и противогрибковой активностью. Выявлены соединения-лидеры с высокой противоопухолевой активностью в отношении клеточных линий карциномы шейки матки (M-HeLa) и аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека (HuTu 80).

Проведенное исследование четко изложено в автореферате, написано хорошим языком, прекрасно структурировано и в целом оставляет приятное впечатление. По материалам диссертации опубликованы 5 статей в российских (Доклады Академии Наук, Бутлеровские сообщения) и международных (Crystals, Chemistry of Heterocyclic Compounds) журналах, входящих в перечень, рекомендуемых ВАК, а также 11 тезисов докладов в материалах конференций и симпозиумов различного уровня.

Всесторонне с применением большого арсенала современных методов физико-химического анализа установлена структура соединений, полученных диссертантом впервые (ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , ESI MS масс-спектрометрия и рентгеноструктурный анализ), поэтому *достоверность* представленных результатов сомнений не вызывает.

Судя по автореферату диссертации, работа выполнена достаточно тщательно и ответственно, поэтому серьезных недостатков в ней не обнаружено.

Таким образом, *цели и задачи* диссертационной работы, *объекты исследования, методология экспериментов, обработка и трактовка ее результатов* в полной мере соответствуют паспорту заявленной специальности. Диссертация полностью удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о присуждении ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для органической химии, а именно, синтез новых 2-замещенных производных триазоло[3,2-*a*]пиримидина представляющих интерес для создания перспективных противоопухолевых и антимикробных прераратов, а ее автор - Агарков Артем Сергеевич, безусловно, *заслуживает*

присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности  
1.4.3. Органическая химия.

Заместитель директора по научной работе  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Института химии растворов им. Г.А. Крестова  
Российской академии наук,  
Заведующий лабораторией  
Координационной химии  
макроциклических соединений  
профессор,  
доктор химических наук (1.4.3. Органическая химия)

Мамардашвили Нугзар Жораевич

Почтовый адрес: 153045, Россия, г. Иваново, ул. Академическая,  
д.1  
Телефон: +7(4932)336246  
Адрес электронной почты: [ngm@isc-ras.ru](mailto:ngm@isc-ras.ru)  
Наименование организации полное (сокращенное): Федеральное государственное бюджетное  
учреждение науки Институт химии растворов  
им. Г.А. Крестова Российской академии наук  
(ИХР РАН)