

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе чл.-корр. РАН Злотин С. Г. (председатель), д.х.н., проф. Ракитин О. А., д.х.н., проф. Сухоруков А. Ю., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации **Виноградова Дмитрия Борисовича «Имидазотиазолотриазины и имидазотиазинотриазины: синтез и химические свойства»**, (научный руководитель – д.х.н., в.н.с. Газиева Г. А.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.- органическая химия, установила:

Диссертационная работа Виноградова Д. Б. «Имидазотиазолотриазины и имидазотиазинотриазины: синтез и химические свойства» посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

**Актуальность работы.** Азот- и серосодержащие гетероциклические соединения, обладая обширным спектром практически полезных физико-химических свойств и проявляемой биологической активности, находят применение в различных отраслях промышленности, в сельском хозяйстве и в медицине в качестве широко известных лекарственных средств. Тиазольный и 1,3-тиазиновый фрагменты являются ключевыми в структуре  $\beta$ -лактамных антибиотиков – пенициллинов и цефалоспоринов. Тиазольный фрагмент также входит в состав соединений с широким спектром фармакологической активности, многие из которых в настоящее время находятся на различных этапах доклинических испытаний или уже включены в медицинскую практику в качестве антимикробных (сульфатиазол), противопаразитных (тиабендазол), нейротропных (эпалрестат) и противовоспалительных (дарбуфелон) препаратов. В то же время 1,3-тиазиновый фрагмент входит в структуру некоторых природных фитоалексинов, противовирусных (PD404182), противораковых и фунгицидных агентов. В лаборатории азотсодержащих соединений №19

ИОХ РАН, где выполнялась настоящая работа, ранее было установлено, что арилметилен- и оксиндолилиденпроизводные имидазотиазолотриазина являются активными антипролиферативными агентами и перспективными исходными соединениями для конструирования сложных диспироциклических соединений. Поэтому поиск эффективных методов синтеза и изучение химических свойств функционализированных гетероаннелированных производных тиазола и тиазина сохраняют высокую актуальность и представляют практический интерес.

Целью работы стала разработка методов синтеза новых функционализированных производных имидазотиазолотриазина и имидазотиазинотриазина на основе реакций пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с биелектрофильными реагентами и изучение химических свойств полученных соединений.

В соответствии с целью работы были сформулированы следующие задачи:

1) разработка селективных методов синтеза производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]- или -[2,3-*c*]триазина и имидазо[4,5-*e*]тиазино[3,2-*b*]- или -[2,3-*c*]триазина, содержащих экзо- или эндоциклические С=С связи;

2) исследование реакций полученных имидазотиазолотриазинов и имидазотиазинотриазинов, содержащих экзо- или эндоциклические С=С связи, с пиридиниевыми и азометиновыми илидами;

3) изучение основно-индуцируемых трансформаций полученных соединений.

### **Научная новизна.**

1. В результате выполнения исследования разработаны новые методы синтеза ряда полигетероциклических производных имидазотиазолотриазина и имидазотиазинотриазина.

2. Разработаны подходы к синтезу производных новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазина – на основе индуцируемой основаниями скелетной трансформации алкоксикарбонилметиленпроизводных как имидазо[4,5-



*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина, так и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина.

3. Реализован метод синтеза новых производных имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазина и первого представителя новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазина – на основе реакции 5,7-дизамещённых 6-оксо(тиоксо)пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с этилфенилпропиолатом.

4. Обнаружен ранее неизвестный тип реакции пиридиновых илидов с тризамещёнными электронодефицитными серосодержащими алкенами как циклического, так и ациклического строения, приводящей к продуктам замещения водорода при двойной связи.

5. Исследована диастереоселективность циклоприсоединения генерируемых *in situ* из карбонильных соединений и *N*-замещённых  $\alpha$ -аминокислот азометинилидов к алкоксикарбонилметиленпроизводным имидазотиазолотриазинов линейного и углового строения. Установлено, что предпочтительным является образование продуктов *анти-экзо*-конфигурации, за исключением реакций со стерически затрудненными 3а,9а-дифенилзамещёнными 7-(алкоксикарбонилметилен)имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазинами, где стереохимическим результатом реакции является образование продуктов *син-эндо*-конфигурации. Обнаружено, что использование стерически незатрудненного азометинида, генерируемого из *n*-нитробензальдегида и саркозина, в реакциях с 1,3-диметилзамещёнными 6-(алкоксикарбонилметилен)имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинами ведет к образованию смеси диастереомерных *син-экзо* и *анти-экзо* продуктов с преимущественным образованием *син-экзо* диастереомеров.

#### **Практическая значимость работы.**

1. Разработаны общие методы направленного синтеза замещённых производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина, имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина и имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазина на основе реакций 5,7-дизамещённых 6-

оксо(тиоксо)пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с эфирами ацетиленкарбоновых кислот, что позволяет получать широкий ряд соединений с различными алкильными, арильными и функциональными заместителями.

2. В результате детального изучения обнаруженной неизвестной ранее реакции пиридиниевых илидов с тризамещёнными электронодефицитными серосодержащими алкенами разработан универсальный препаративный метод синтеза продуктов замещения водорода при двойной связи для субстратов как циклического, так и ациклического строения.

3. Предложены регио- и диастереоселективные методы синтеза моно- и диспиропроизводных имидазотиазолотриазинов с пирролидиновым фрагментом на основе циклоприсоединения азометинилидов к алкоксикарбонилметилен-имидазотиазолотриазинам линейного и ангулярного строения.

4. Найдены условия основно-индуцируемой изомеризации моно- и диспиропроизводных имидазотиазолотриазинов с пирролидиновым фрагментом, позволяющие получать новые диастереомеры, недоступные в результате циклоприсоединения.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Синтез неизвестных ранее замещённых имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазинов на основе реакций имидазотриазинтионов с биелектрофильными реагентами.

2. Универсальный метод замещения водорода при двойной связи на основе неизвестной ранее реакции пиридиниевых илидов с тризамещёнными электронодефицитными серосодержащими алкенами.

3. Разработка метода синтеза представителей ранее неизвестной гетероциклической системы – имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазина – путем основно-индуцируемой изомеризации имидазотиазолотриазинов.

4. Использование этилфенилпропиолата в качестве биелектрофильного реагента для синтеза как 7-фенилзамещённых имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазинов, так и первого представителя производных новой



гетероциклической системы – 6-фенилзамещенного имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазины.

5. Стереоселективные реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов различного строения к алкоксикарбонилметиленпроизводным имидазотиазолотриазинами.

6. Основно-индуцируемая изомеризация моно- и диспироциклических производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов, направленная на получение новых диастереомеров, недоступных по реакции циклоприсоединения.

Достоверность полученных результатов обеспечивалась применением комплекса современных физико-химических методов анализа, таких как: спектроскопия ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , в том числе методов 2D ЯМР-спектроскопии (HMBC, HSQC, NOESY), масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК спектроскопия, рентгеноструктурный анализ.

#### **Апробация работы.**

По результатам работы опубликовано 6 статей в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК («Beilstein Journal of Organic Chemistry», «Organic Chemistry Frontiers», «Chemistry of Heterocyclic Compounds», «Journal of Heterocyclic Chemistry», «International Journal of Molecular Sciences»). Результаты работы представлены и обсуждены на 10 конференциях: Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2021, 2022), Марковниковские Чтения "Органическая химия: от Марковникова до наших дней" WSOC (2021, 2022), Всероссийский конгресс «KOST-2021» по химии гетероциклических соединений (Сочи, 12–16 октября 2021), IX Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 11–12 ноября 2021), XXV Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (Нижний Новгород, 19–21 апреля 2022), The Sixth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing” (Москва, 26–30 сентября 2022), Лучшие катализаторы для органического синтеза (Москва, 12–14 апреля 2023), Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» (Санкт-Петербург, 3-6 июля 2023).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК и 10 тезисов на российских и международных научных конференциях.

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из списка сокращений, введения, трех глав (литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части), выводов, списка литературы. Работа изложена на 206 страницах, включая 23 рисунка, 140 схем, 3 таблицы. Библиография насчитывает 131 литературный источник.

**Личный вклад автора** состоял в поиске, анализе и систематизации литературных источников, планировании и проведении экспериментов, самостоятельном проведении спектральных и рентгеноструктурных исследований, установлении строения полученных соединений и самостоятельной интерпретации экспериментальных данных.

Опубликованные материалы и автореферат **полностью отражают основное содержание** работы.

**Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК** к работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Таким образом, соискатель имеет 16 публикаций. Из них **6 статей в журналах, рекомендованных ВАК**, 10 тезисов на всероссийских и международных конференциях.

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа «Имидазотиазолотриазины и имидазотиазинотриазины: синтез и химические свойства» Виноградова Д. Б. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Виноградова Д. Б. к защите на диссертационном совете 24.1.092.01 ИОХ РАН по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия.



Рекомендуемые официальные оппоненты (д.х.н., проф. Аверин А. Д., Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова и к.х.н., с.н.с. Ларионов В. А., ФГБУН Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук) и ведущая организация (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет») выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Виноградова Д. Б. по теме «Имидазотиазолотриазины и имидазотиазинотриазины: синтез и химические свойства» принято 27 декабря 2023 года на заседании диссертационного совета 24.1.092.01.

чл.-корр. РАН Злотин С. Г.

д.х.н., проф. Ракитин О. А.

д.х.н., проф. Сухоруков А. Ю.

Подписи чл.-корр. РАН Злотина С. Г., д.х.н., проф. Ракитина О. А., д.х.н., проф. Сухорукова А. Ю. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

И. К. Коршевец

27 декабря 2023

