

## 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 **Виноградовой Екатерины Евгеньевны «Синтез новых гетероциклических соединений в реакциях имидазотриазинтионов и N-аминотиогликольбурилов с электрофильными реагентами»**, (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 Виноградовой Е. Е. «Синтез новых гетероциклических соединений в реакциях имидазотриазинтионов и N-аминотиогликольбурилов с электрофильными реагентами» посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

**Актуальность работы.** Гетероциклические соединения широко используются в современном органическом синтезе, химии материалов, агрохимии и медицинской химии. Особое место занимают азот- и серосодержащие гетероциклические структуры, обладающие рядом практически полезных свойств, прежде всего биологической активностью, включая антибактериальную, противовирусную, противогрибковую и антипролиферативную активность.

Производные циклических тиомочевин применяются в качестве средств защиты растений, ингибиторов коррозии, лекарственных препаратов. Ранее в лаборатории азотсодержащих соединений №19 ИОХ РАН на основе некоторых представителей данного класса - имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и производных N-аминотиогликольбурилов - были получены соединения, обладающие высокой биологической активностью. Так, например, имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазины и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазины показали высокую антипролиферативную активность, а S-алкилпроизводные тиогликольбурилов эффективно

ингибировали рост мицелия грибов-патогенов. Поэтому циклические тиомочевины являются перспективными субстратами в синтезе новых фармакологически активных соединений. Стоит также отметить, что, с точки зрения молекулярной структуры, данный класс соединений обладает несколькими нуклеофильными центрами и может служить перспективным объектом для исследования региоселективности реакций с электрофильными реагентами

Таким образом, поиск синтетических стратегий для создания новых азот- и серосодержащих гетероциклических соединений на основе синтеза и трансформации циклических тиомочевин является актуальной задачей.

Целью работы стала разработка методов синтеза неизвестных ранее азот- и серосодержащих конденсированных гетероциклических соединений на основе реакций имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и N-аминотиогликольурилов с электрофильными реагентами, а также исследование биологической активности полученных соединений.

В соответствии с целью работы сформулированы следующие задачи:

1. Изучить взаимодействие имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и N-аминотиогликольурилов с электрофильными реагентами, включая  $\alpha$ -бромкетоны и производные хлоруксусной кислоты, а также алкил- и пропаргилбромиды;
2. Изучить возможность перегруппировки N-аминотиогликольурилов под действием кислот и оснований;
3. Исследовать биологическую активность синтезированных соединений.

#### **Научная новизна и практическая значимость работы.**

Разработан оригинальный метод синтеза гидразонопроизводных имидазо[4,5-*d*]тиазола на основе кислотно-прототируемой перегруппировки типа Димрота N-(бензилиденамино)тиогликольурилов. Показана возможность получения целевых имидазотиазолов в одnoreакторном варианте исходя из имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и ароматических альдегидов без выделения промежуточных аминотиогликольурилов. Проведена первичная оценка антипролиферативной активности 2-гидразоноимидазо[4,5-*d*]тиазолов, и выявлены наиболее перспективные соединения для дальнейшего изучения в качестве потенциальных противораковых средств.



Разработан региоселективный метод получения новых производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазина из имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и пропаргилбромидов в результате внутримолекулярной 5-экзо-*диг*-циклизации образующихся *in situ* S-пропаргилзамещенных имидазотриазинов.

Предложен удобный способ получения труднодоступных производных имидазо[4,5-*d*]имидазолов, содержащих электроноакцепторную экзоциклическую C=C связь, используя реакцию сочетания по Эшенмозеру. Этот метод, в частности, позволил получить гибридные молекулы, содержащие фрагменты имидазо[4,5-*d*]имидазола и 1,2,5-оксадиазола.

В результате детального изучения взаимодействия N-аминотиогликольурилов с бромметил[арил(гетарил)]кетонами обнаружена каскадная реакция, приводящая к производным новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазола, обладающая высокой толерантностью к различным заместителям в структуре как реагента, так и субстрата.

Синтезирован ряд новых S-алкилпроизводных N-аминотиогликольурилов, показавших высокую фунгицидную активность в отношении различных фитопатогенов и *Candida albicans*, установлены корреляции «структура-активность».

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Разработка метода синтеза 2-гидразоноимидазо[4,5-*d*]тиазолонов из N-аминотиогликольурилов на основе кислотно-прототируемой перегруппировки типа Димрота.
2. Разработка региоселективного метода получения ранее неизвестных производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазина, основанного на тандеме реакций алкилирования и 5-экзо-*диг*-циклизации имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и пропаргилбромидов.
3. Синтез неизвестных ранее производных имидазо[4,5-*d*]имидазола с экзоциклической C=C связью на основе реакции сочетания по Эшенмозеру N-аминотиогликольурилов с бромметил[арил(гетарил)]кетонами.
4. Разработка метода синтеза производных новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазола – на основе новой каскадной реакции N-аминотиогликольурилов с бромметил[арил(гетарил)]кетонами.



5. Антипролиферативная активность 2-гидразоноимидазо[4,5-*d*]тиазолонов в отношении линий опухолевых клеток человека.

6. Фунгицидная и антипролиферативная активность S-пропил-, S-аллил- и S-бутилпроизводных N-аминотиогликольурилов.

**Степень достоверности обеспечивается** тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , в том числе с применением методов двумерной ЯМР-спектроскопии (HMBC, HSQC, NOESY), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на российских и международных конференциях, среди которых XXVIII, XXIX Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2021» и «Ломоносов-2022» (МГУ, Москва, 2021, 2022), Всероссийская научная конференция Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней (Сочи, 2021), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений KOST-2021 (Сочи, 2021), XXV, Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (ННГУ им. Лобачевского, Нижний Новгород, 2022), The Sixth International Scientific Conference: «Advances in Synthesis and Complexing» (РУДН, Москва, 2022), Научная конференция-школа «Лучшие катализаторы для органического синтеза» (ИОХ РАН, Москва, 2023), IX, X Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2021, 2023).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 5 статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах и 11 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

**Структура и объем работы.** Представленная работа состоит из списка сокращений; введения; литературного обзора, посвященного синтезу конденсированных гетероциклических структур взаимодействием циклических тиомочевин с электрофильными реагентами; обсуждения результатов; экспериментальной части; выводов; списка литературы.



Материал диссертации изложен на 177 страницах машинописного текста, библиографический список включает в себя 177 наименований.

**Личный вклад соискателя** состоял в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме исследования, выполнении описанных в диссертации химических экспериментов, выделении, очистке образующихся соединений, доказательстве их строения с помощью физико-химических и спектральных методов, сопоставлении и интерпретации результатов проведенных биологических испытаний. Соискатель осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

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 **5 статей в журналах, рекомендованных ВАК**, 11 тезисов на всероссийских и международных конференциях.

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа **«Синтез новых гетероциклических соединений в реакциях имидазотриазинтионов и N-аминотиогликольурилов с электрофильными реагентами»** Виноградовой Е. Е. 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 Виноградовой Е. Е. 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. Белоглазкина Е. К., Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова и д.х.н. Чусов Д. А., ФГБУН Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук) и ведущая организация

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет», Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова) выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Виноградовой Е. Е. по теме «Синтез новых гетероциклических соединений в реакциях имидазотриазинтионов и N-аминогликолькурилов с электрофильными реагентами» 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

