

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета **24.1.225.01**,
созданного на базе Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 1 февраля 2023 г., протокол № 02

о присуждении Агаркову Артему Сергеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «2-Замещенные производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина: синтез, структура, химические свойства и противоопухолевая активность» по специальности 1.4.3. Органическая химия, принята к защите 16 ноября 2022 года, протокол № 27, диссертационным советом 24.1.225.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ФИЦ КазНЦ РАН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420111, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31, приказ Минобрнауки РФ № 553/нк от 23.05.2018.

Соискатель, **Агарков Артем Сергеевич**, 11.12.1995 года рождения, в 2018 г. окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный технический университет» по специальности «Фундаментальная и прикладная химия». В период подготовки диссертации (2018-2022 гг.) соискатель **Агарков Артем Сергеевич** являлся аспирантом очной формы обучения ФИЦ КазНЦ РАН по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленности (профилю) подготовки Органическая химия (02.00.03); а также работал с 2018 года (по настоящее время) в должности младшего научного сотрудника

лаборатории химии каликсаренов ИОФХ им. АЕ Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории химии каликсаренов ИОФХ им. АЕ Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Научный руководитель – доктор химических наук, доцент Соловьева Светлана Евгеньевна, ведущий научный сотрудник лаборатории химии каликсаренов ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Официальные оппоненты:

Аксенов Николай Александрович, доктор химических наук, заведующий кафедрой органической и аналитической химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет»,

Беликов Михаил Юрьевич, кандидат химических наук, доцент кафедры органической и фармацевтической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки **Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского** Уральского отделения Российской академии наук, в своем положительном заключении, составленном и подписанном доктором химических наук, заместителем директора по научной работе, ведущим научным сотрудником лаборатории фторорганических соединений Бургарт Яниной Валерьевной, указала, что «диссертационная работа Агаркова Артема Сергеевича является законченным научным исследованием, которое отличается научной новизной, выполнена на хорошем теоретическом и экспериментальном уровне с привлечением всех необходимых современных физико-химических методов анализа. По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической

значимости диссертационная работа «2-Замещенные производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина: синтез, структура, химические свойства и противоопухолевая активность» полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Агарков Артем Сергеевич, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - Органическая химия».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации проводился из числа специалистов, компетентных в соответствующей отрасли науки, а именно в области органической химии, особенно в области химии гетероциклических соединений, на основании их публикационной активности и способности дать профессиональную оценку новизны и научно-практической значимости рассматриваемого диссертационного исследования.

На автореферат диссертации поступило **5** отзывов, все положительные. Отзывы получены от:

- 1) д.х.н. Мамардашвили Н.Ж. (Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН); *без замечаний.*
- 2) д.х.н. Бабаева Е.В. (МГУ имени М.В. Ломоносова); *отзыв содержит замечание, касающееся отсутствия изучения взаимодействия 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с различными N-нуклеофилами.*
- 3) д.х.н. Осянина В.А. (Самарский государственный технический университет); *отзыв содержит замечания, касающиеся выходов и условий проведения реакции Биджинелли, возможности существования 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в растворе в енольной форме и пространственном строении 2,3-дизамещенных 2,3-дигидротиазолотпиримидинов.*
- 4) к.х.н. Отвагина В.Ф. и д.х.н. Федорова А.Ю. (Национальный исследовательский "Нижегородский государственный университет им.

Н.И. Лобачевского"); *отзыв содержит замечания, касающиеся выбора целевых структур для синтеза новых 2-замещенных производных тиазоло[3,2-а]пиримидина и механизма противоопухолевого действия для синтезированных производных.*

- 5) к.х.н. Курбангалиевой А.Р. (Казанский (Приволжский) федеральный университет); *отзыв содержит замечания, касающиеся протекания реакции 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-а]пиримидина с другими спиртами и возможности разделения полученных 2,3-дизамещенных 2,3-дигидротиазолопиримидинов на индивидуальные стереоизомеры и изучения их строения.*

Соискатель является соавтором 11 статей, из них 5 – по теме диссертации, все опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Работы написаны соискателем в соавторстве с другими исследователями, личный вклад диссертанта заключается в выполнении основной части экспериментальной работы, в анализе литературных данных, интерпретации и обобщении полученных результатов и написании статей. Диссертационная работа не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1. Lashmanova, E.A. Rearrangement of thiazolo[3,2-a]pyrimidines into triazolo[4,3-a]pyrimidines induced by C=N bond reduction / E.A. Lashmanova, **A.S. Agarkov**, V.B. Rybakov, A.K. Shiryayev // Chem. Heterocycl. Compd. - 2019. – V. 55. - P. 1217-1221.

2. **Агарков, А.С.** Синтез и структура новых производных триазоло[4,3-а]пиримидина и 2-фенилгидразонов тиазоло[3,2-а]пиримидина / **А.С. Агарков**, Г.В. Коноров, А.А. Нефедова, Э.Р. Габитова, Д.Р. Исламов, А.С. Овсянников, А.К. Ширяев, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин // *Бутлеровские сообщения.* – 2021. - Т. 68. - №10. – С. 122-127.

3. **Агарков, А.С.** Структура и биологические свойства 2-фенилгидразоновых производных тиазолопиримидинов / **А.С. Агарков, Э.Р. Габитова, Ф.Б. Галиева, А.С. Овсянников, А.Д. Волошина, А.К. Ширяев, И.А. Литвинов, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин** // *Доклады Академии Наук. Химия, науки о материалах.* - 2022. – Т. 503. - №1. - С. 9-15.

4. **Agarkov, A.S.** Crystalline State Hydrogen Bonding of 2-(2-Hydroxybenzylidene)Thiazolo[3,2-*a*]Pyrimidines: A Way to Non-Centrosymmetric Crystals / **A.S. Agarkov, I.A. Litvinov, E.R. Gabitova, A.S. Ovsyannikov, P.V. Dorovatovskii, A.K. Shiryaev, S.E. Solovieva, I. S. Antipin** // *Crystals.* – 2022. – V. 12(4). – P. 494.

5. **Агарков, А.С.** Новый способ получения 2,3-дизамещенных 2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидинов / **А.С. Агарков, А.А. Кожихов, А.А. Нефедова, А.С. Овсянников, Д.Р. Исламов, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин** // *Доклады Академии Наук. Химия, науки о материалах.* - 2022. – Т. 505. – С. 50-57.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- 1. Обнаружена** новая внутримолекулярная перегруппировка 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-она в 1-арил-3-гидроксиметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины под действием новой восстановительной системы (NaBH_4 , V_2O_5), сопровождающаяся десульфированием.
- 2. Найдена** новая внутримолекулярная перегруппировка в реакции метанолиза тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов – 2-арилметилендителиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов в 3-арил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилаты, – протекающая с высокой диастереоселективностью и практически количественными выходами, инициируемая пиридином в условиях микроволнового облучения.
- 3. Разработаны** эффективные методики синтеза ряда новых 2-арилгидразоновых и 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, содержащих различные заместители

(этоксикарбонильную, бензоильную и ацетильную группы) при шестом атоме углерода.

4. Установлено, что 2-арилгидразоновые производные тиазолопиримидина как в растворе, так и в твердой фазе находятся преимущественно в форме *Z*-изомеров, предположительно, за счет внутри- и межмолекулярных водородных связей.

5. Установлено влияние различных структурных параметров 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина на супрамолекулярный мотив в кристаллической фазе, а именно:

- большинство производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, содержащих 2-гидрокси- и 2-гидрокси-3-метоксибензилиденовые фрагменты, образуют водородно-связанные centrosymmetric димеры, за счет межмолекулярных водородных связей O-H...O типа;

- производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, содержащие 2-гидрокси- и 4-гидроксибензилиденовые фрагменты, образуют гомохиральные цепочки за счет межмолекулярных водородных связей O-H...N типа;

- кристаллизация из ДМСО 2- и 4-гидроксибензилиденовых производных, в отличие от 2-гидрокси-3-метоксибензилиденовых ведет к образованию кристаллосольватов, в которых молекулы тиазолопиримидина и ДМСО образуют водородно-связанные пары, OD-ассоциаты

- производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, содержащие 3- и 4-бромфенильные фрагменты, образуют Br...N и Br...O галогенные связи соответственно, которые играют ключевую роль при образовании одномерных или трехмерных супрамолекулярных ансамблей;

- кристаллизация двух рацемических производных, содержащих 2-метоксифенильный и 2-гидроксибензилиденовый в одном, а также фенильный и 2-гидрокси-3-метоксибензилиденовый фрагменты во втором, привела к образованию конгломератов

нецентросимметричных кристаллов, в которых молекулы связаны водородными связями в зигзагообразные гомохиральные цепочки.

6. **Показано**, что этил-(2*Z*)-2-(2-гидроксипбензилиден)-7-метил-3-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат проявляет как высокое цитотоксическое действие, так и высокую селективность в отношении M-HeLa в отличие от референтного препарата «Сорафениб»;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **Обнаружены** новые реакции в ряду тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, сопровождающиеся внутримолекулярными перегруппировками: 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов в 1-арил-3-гидроксиметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины и 2-арилметилидентиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов в 3-арил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилаты.
- **Показана** важность нековалентных взаимодействий (водородного и галогенного связывания), являющихся движущей силой хиральной дискриминации в кристаллической фазе 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **Обнаружена** новая восстановительная система ($\text{NaBH}_4/\text{V}_2\text{O}_5$), позволяющая получать тиазоло[4,3-*a*]пиримидины из 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в этиловом спирте при комнатной температуре;
- **Обнаружены** условия образования 3-арил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилатов при взаимодействии 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с метанолом в присутствии пиридина в условиях микроволнового синтеза;
- **Разработаны** методики синтеза новых 2-арилметилиденовых и 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина.

Продемонстрированы способы получения новых 3-арил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилатов и 1-арил-3-гидроксиметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидинов.

- **Обнаружены** 2-арилметиленовые производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с высокой цитотоксической активностью в отношении клеточных линий карциномы шейки матки (M-HeLa) и аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека (HuTu 80), что делает этот класс соединений перспективным для создания новых противоопухолевых агентов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что достоверность результатов подтверждается обоснованным использованием экспериментальных данных, полученных с применением комплекса физико-химических и физических методов исследования. Данные, полученные разными методами, не противоречат друг другу, взаимно согласованы и соответствуют литературным данным.

Личный вклад соискателя заключается в выполнении основной части экспериментальной работы по диссертации, в анализе литературных данных и обобщении полученных результатов, участии в подготовке публикаций по теме диссертационного исследования, в апробации результатов.

Соискатель аргументированно ответил на все заданные в ходе заседания вопросы. С критическими замечаниями, касающимися различных вариантов предполагаемых механизмов обнаруженных перегруппировок, Агарков А.С. согласился частично, и привел собственные аргументы в защиту представленных механизмов, находящихся в соответствии с общепринятыми подходами теоретических основ органической химии.

На заседании 1 февраля 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Агаркову Артему Сергеевичу ученую степень кандидата химических наук за решение актуальной научной задачи, заключающейся в разработке методов синтеза новых, обладающих высокой противоопухолевой активностью, бигетероциклических систем: 2-арилметиленовых и 2-

арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, 3-арил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилатов и 1-арил-3-гидроксиметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидинов, получении и установлении их супрамолекулярной организации, в том числе и хиральной дискриминации, в кристаллической фазе, и выявлении корреляции «структура – свойство».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 8 докторов наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – 21, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель совета

академик РАН

Олег Герольдович Синяшин

Ученый секретарь совета

кандидат химических наук

Асия Васильевна Торопчина

01.02.2023