

ОТЗЫВ

на диссертационную работу Азарян Жермен Александровны «Синтез новых производных азинов (1,3,5-триазина и пиримидина) и их биологическая активность», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - «Органическая химия»

Известно, что одной из важнейших задач современной органической химии является разработка новых методов синтеза биологически активных соединений с целью получения новых лекарственных препаратов, а также химических средств защиты растений. Особенно перспективным считается синтез новых производных гетероциклических систем, которые входят в состав природных соединений, участвующих в жизнедеятельности растительных и животных организмов. Особое место среди них занимают производные 1,3,5-триазина и пиримидина, которые входят в состав многих ныне используемых препаратов как природного, так и синтетического происхождения. Известно также, что при длительном использовании патогенные микроорганизмы приобретают резистентность к применяемым для их уничтожения биоактивным соединениям, что вызывает необходимость их периодической замены, что, в свою очередь, вызывает необходимость систематического пополнения их арсенала новыми препаратами. Все вышесказанное вполне оправдывает целенаправленный синтез новых, потенциально биологически активных производных 1,3,5-триазина и пиримидина и исследование их биологической активности, в связи с чем разработка методов получения новых функциональных производных пиразола и других родственных азолов и выявление сферы их практического применения является актуальной задачей.

Целью представленной диссертационной работы является разработка простых и доступных методов синтеза новых производных пиримидина и 1,3,5-триазина, в том числе включающих упомянутые гетероциклы би- и трициклических систем, а также исследование биологических свойств полученных соединений.

Представленная диссертационная работа написана на русском языке (121 стр. компьютерного набора) и традиционно состоит из следующих частей: общая

характеристика работы, обзор литературы, обсуждение полученных результатов, экспериментальная часть, выводы и список использованной литературы (200 ссылок).

В общей характеристике диссертационной работы обоснована ее актуальность, представлены цель, научная новизна и практическая ценность, приведены данные о публикациях, апробации работы и ее структуре.

Представленный литературный обзор (глава1), включающий 173 литературные ссылки, состоит из двух частей, одна из которых посвящена синтезу и биологической активности производных пиримидина, вторая - синтезу и биологической активности производных 1,3,5-триазины. Следует отметить, что литературный обзор написан грамотным научным языком и читается с интересом. Представляя выполненные ранее в указанных областях исследования, автор не довольствуется простым изложением, но также анализирует их, что делает представленный литературный обзор более ценным и интересным при ознакомлении.

В главе 2, посвященной собственным исследованиям, диссертантом подробно и научно обоснованно представлены проведенные ею многочисленные синтезы, а также доказательство структуры синтезированных соединений всеми доступными спектральными методами, что не оставляет каких-либо сомнений в истинности строения синтезированных ею соединений. Так, выявлено, что в молекулах 4-оксопиримидинов, содержащих циклическую аминную группу во втором положении гетероцикла, реакции замещения протекают, в основном, по атому кислорода окси-таутомерной формы с образованием ациклических продуктов замещения, а также неконденсированных би- и трициклических систем, содержащих фармакофорные азолы. Что касается реакций замещения в 2-меркапто-4-пиримидин-2-оле, то они осуществляются преимущественно при атоме серы с образованием соответствующих тиозамещенных продуктов. А при замене гидроксильной группы в 6-метил-2-(метилтио)пиримидин-4-оле на атом хлора и его последующем взаимодействии с 3-S-замещенными производными 1,2,4 – триазола и 2-амино-1,2,4 – триазолом образуются соответствующие 4-(1,2,4-триазолил-1-ил)- и 4-(1,2,4-триазолил-4-ил)-аминопроизводные.

Установлено, что гетероциклизация 5-оксипиридазинил замещенного (пиримидин-2-тио)пентан-2,4-диона осуществляется в его енольной форме с образованием

трициклического продукта, в котором молекула оксипиридазина сочетается с конденсированной системой тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она.

При изучении реакции алкилирования 2-амино-6-метилпиримидин-4-тиола выявлено, что она протекает преимущественно по атому серы и приводит к образованию как ациклических и бициклических пиразолилтио- и пиримидинил-тиозамещенных продуктов, так и трициклических пиразолил-пиримидинилтиопиримидинов.

Установлено, что при гетероциклизации 4-тиоацетогидразида 2-амино-4-метилпиримидина сероуглеродом и гидроксидом калия в среде этанола образуется 1,3,4-оксадиазольный цикл, однако его взаимодействие с пентан-2,4-дионом приводит к ациклическому продукту – 2-((2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)тио)-N'-(4-оксопентан-2-илиден)ацетогидразиду, который в силу своего строения имеет возможность стабилизироваться как за счет образования внутримолекулярной водородной связи, так и димеризацией.

При осуществлении разнообразных превращений производных 1,3,5-триазинов диссертантом выявлено, что замещение третьего атома хлора в трихлор-1,3,5-триазине весьма затруднено, однако оно возможно осуществить через промежуточную стадию получения четвертичной аммониевой соли, что позволяет синтезировать тризамещенные производные, а также производные неконденсированных бициклических гетеросистем с высокими выходами.

Диссертантом изучена также биологическая активность синтезированных ею соединений. Так, среди производных пиримидина и *сим*-триазина выявлены соединения, обладающие выраженным стимулирующим действием на рост растений.

В ряду производных 2-пиперидинил(морфолил, пирролидинил)-6-метилпиримидин-4-олов и 2-тиометил-6-метилпиримидин-4-олов наиболее активными оказались соединения с амидным, эфирным и азидным заместителями, а также 4-триазолиламино-, оксадиазолилметокси- и 3-тиозамещенные 4-триазолилпиримидины, причем выявлено, что наиболее сильное ростостимулирующее действие оказывают 2-морфолил производные. В случае 2-аминопиримидинов максимальной ростостимулирующей активностью обладают производные би- и трициклических систем, в которых

кольцо пиримидина сочетается с пиразольным, оксадиазольным и вторым азиновым циклами. Выяснилось, что по сравнению с пиримидиновыми производными производные *сим*-триазина проявляют более низкую стимулирующую активность и лишь 2-этанdiamинные производные *сим*-триазина проявляют сравнительно высокую ростостимулирующую активность.

Из вышеизложенного следует, что представленная диссертационная работа является ценным и перспективным исследованием в химии пиримидина и 1,3,5-триазола, в которой представлен ряд технологически моделируемых реакций получения новых функциональных производных вышеупомянутых гетероциклов, что и определяет научную новизну представленной работы.

Неоспоримым достоинством диссертационной работы является ее практическая ценность. Так, диссертантом разработаны доступные, протекающие с высокими выходами, эффективные методы синтеза новых производных пиримидина и *сим*-триазина, а также би- и трициклических гетеросистем, с сочетанием в молекулах исследуемых азинов и фармакофорных азолов, которые сами представляют интерес в плане поиска новых стимуляторов роста сельскохозяйственных культур, а также могут быть использованы в качестве прекурсоров для получения новых биологически активных соединений.

В результате *in silico* анализа фармакокинетических параметров 39-и производных пиримидина выявлены 35 соединений с высокими показателями всасываемости через желудочно-кишечный тракт и два соединения, проходящие через гематоэнцефалический барьер. Четыре соединения имели наилучший показатель по обобщенному свойству соединений-лидеров.

Согласно принятым стандартам оформлены также экспериментальная часть диссертационной работы (глава 3), выводы и список использованной литературы.

К диссертационной работе имеются следующие замечания.

1. Известно, что все впервые синтезированные кристаллические органические соединения перед тем как определить их физико-химические константы и подвергнуть спектральному исследованию с целью определения строения, обязательно должны быть очищены или перекристаллизацией, или промы-

ванием их выбранным растворителем, что и осуществлено диссертантом в представленной работе на примере большинства синтезированных ею соединений. Однако, в диссертации имеется также довольно большое число соединений (30, 32, 33, 34, 35, 36 а и б, 37-41, 47-51, 58-61, 66-68 и др.), для которых не приведены какие-либо данные по их очистке.

2. В начале главы 3 («Экспериментальная часть») диссертант отмечает, что чистота синтезированных соединений проверялась методом ТСХ, однако нигде не приводятся соответствующие данные, в частности, значения R_f и выбранные в качестве элюентов растворители.
3. При осуществлении превращения соединения 62 в 63 а-с диссертант отмечает, что протекает алкилирование по атому серы, а не по атому азота оксадиазольного цикла, но не приводит каких-либо объяснений подобного хода реакции алкилирования.
4. При изложении определения фармакокинетических параметров синтезированных соединений не понятно, где и кем оно осуществлялось.
5. К диссертации и автореферату имеются также замечания редакционного характера.

Приведенные замечания и пожелания не влияют на общую высокую оценку работы. Диссертационная работа Азарян Ж.А. является весьма ценным научным исследованием, характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем, а результаты, полученные диссертантом, обогащают фундаментальные знания в химии гетероциклических азинов - пиримидина и 1,3,5-триазола, и могут иметь также прикладное значение в сельском хозяйстве, фармакологии, медицине и органическом синтезе. Выводы автора логично вытекают из полученных экспериментальных данных. Определение чистоты и структуры синтезированных соединений проведено с помощью современных физико-химических методов на основании ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК, данных рентген-структурного анализа, что определяет достоверность полученных экспериментальных данных.

Представленное исследование по качеству и об'ему выполненной работы, по своей научной новизне и практической значимости отвечает требованиям ВАК РА, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Азарян Жермен Александровна несомненно заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 - "Органическая химия".

Автореферат и опубликованные статьи отражают основное содержание диссертационной работы.

Профессор кафедры органической химии ЕГУ,
доктор химических наук


Г.Г.Токмаджян

Подпись Г.Г.Токмаджян заверяю

Ученый секретарь ЕГУ


Л.С.Овсепян

