

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки

Института органической химии
имени Н.Д. Зелинского РАН

М.П. Егоров

« 25 » ноября 2019

О Т З Ы В

ведущей организации на диссертационную работу Григорьева Артура Александровича на тему «СИНТЕЗ 4-АЦИЛ-6-СУЛЬФАНИЛПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОНИТРИЛОВ И ИХ АННЕЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Актуальность темы диссертационной работы. В последние десятилетия интенсивное развитие претерпевает химия гетероциклических соединений, и в частности, производных пиридина, для которых характерен широкий спектр биологической активности. Одними из представителей производных пиридина, которые пользуются высокой популярностью среди исследователей в настоящее время, являются 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилы, которые, согласно современной медицинской химии, представляют из себя “привилегированные скаффолды” (privileged medicinal scaffold), которые находят применение при разработке биологически активных соединений. Помимо практически значимых свойств, данные производные привлекают внимание своей функциональной насыщенностью, благодаря чему они находят применение при синтезе различных аннелированных производных пиридина. Таким образом, диссертационная работа Григорьева Артура Александровича, посвященная разработке метода синтеза 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов и их аннелированных производных, безусловно, является **актуальной**.

Структура и содержание работы. Диссертационная работа изложена на 147 страницах, построена традиционным способом: состоит из введения, трех глав, заключения и списка цитируемой литературы, который включает 129 наименований. Содержит иллюстрационный материал в виде 3 таблиц, 12 рисунков и 67 схем. **Во введении** обозначена актуальность темы исследования и степень ее разработанности, цель работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных диссертантом результатов.

В первой главе, литературном обзоре, диссертант описывает известные к настоящему времени подходы и методы синтеза 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов с указанием их преимуществ и недостатков. Систематически рассмотрены химические свойства обозначенных производных, которые включают превращения отдельных функциональных групп и реакции гетероаннелирования, последние, согласно обзору, как правило, протекают с участием связей [a] или [b] пиридинового цикла. При этом показано, что к настоящему времени практически не изучен подход, позволяющий вовлекать 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилы в реакции гетероциклизации с участием связи [c] исходного пиридина.

Вышеуказанное несомненно аргументирует **актуальность** выбранного диссертантом направления. Следует отметить, что структура литературного обзора облегчает чтение и оценку основной главы диссертации, помогает понять формулирование целей исследования, мотивацию выбранных направлений приложения усилий, степень новизны предлагаемых решений.

Во второй главе представлены результаты собственных экспериментальных исследований диссертанта Григорьева А.А.

В первом разделе (2.1) обсуждены и представлены результаты исследований, направленных на оптимизацию и масштабирование метода синтеза ранее описанных 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопренидов калия (АТЦП), которые диссертант в последующем использовал в качестве исходных соединений для получения целевых 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов.

В разделе 2.2 автором рассмотрена проблема синтеза 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, содержащих орто-

кетокarbonитрильные фрагменты в своем составе. Для решения данной задачи диссертантом предложено и опробовано три способа, наилучший результат был получен при вовлечении 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопренидов калия в превращения с тиолами в присутствии такого основания как димсил-натрий. В результате получена и охарактеризована серия новых алкил(арил)замещенных пиридин-3,5-дикарбонитрилов, которые содержат в своем составе ацильную группу в четвертом положении пиридинового кольца.

В следующем разделе 2.3 показано, что при действии эфирами тиогликолевой кислоты на 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопрениды калия могут быть синтезированы производные 4-ацилтиено[2,3-*b*]пиридина, для однозначного установления строения последних автор воспользовался методом РСА.

Раздел 2.4 посвящен обсуждению возможности вовлечения в реакции гетероаннелирования 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов и 4-ацилтиено[2,3-*b*]пиридинов, содержащих *орто*-кетокarbonитрильные фрагменты. Было однозначно доказано, что несмотря на наличие двух равноудаленных цианогрупп по отношению к карбонильному фрагменту в 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилах, реакция гетероциклизации под действием воды в основной среде носит региоселективный характер и приводит к образованию функционально замещенных производных пирроло[3,4-*c*]пиридина. Для объяснения данного процесса автор воспользовался квантово-механическими расчетами, которые коррелируют с экспериментальными данными.

В последующем разделе 2.5 представлены и обсуждены возможные конкурирующие процессы при взаимодействии 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопренидов с тиолами, которые могут иметь место при синтезе целевых 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов. Исследование данного вопроса позволило автору разработать подходы к синтезу различных замещенных производных дигидрофурана.

Третья глава содержит описание проведенных экспериментов. В описаниях методик представлены структуры синтезированных соединений, что позволяет легко оценить соответствие спектральных характеристик данным структурам. Это является несомненным достоинством работы.

Целью диссертационной работы Григорьева А.А. являлся синтез неописанных ранее 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, содержащих в своем составе *орто*-кетокарбонитрильные группы и дальнейшее вовлечение данных производных в реакции гетероциклизации. Диссертационная работа Григорьева А.А. имеет высокую **теоретическую** значимость и открывает перспективы для дальнейшего развития данного направления. Автором впервые синтезирован широкий ряд 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов и 4-ацилтиено[2,3-*b*]пиридинов. В ходе исследований автором обнаружено, что реакция гетероаннелирования 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов в присутствии воды в основной среде носит региоселективный характер и позволяет получать функционализированные производные пирроло[3,4-*c*]пиридина. Отмечено, что 4-ацилтиено[2,3-*b*]пиридины в подобных условиях подвергаются превращению с образованием производных пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридина, которые являются представителями не описанной ранее конденсированной системы. Исследованы конкурирующие превращения 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопренидов с тиолами, которые могут иметь место при синтезе целевых пиридин-3,5-дикарбонитрилов.

Полученные в диссертации результаты представляют интерес не только в теоретическом плане, но и в **практическом** – они важны для синтетической органической химии, что заключается в разработке эффективного метода синтеза 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, содержащих *орто*-кетокарбонитрильные фрагменты, которые могут представлять интерес при целенаправленном синтезе конденсированных производных пиридина.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений. Результаты проведенных исследований представляются достоверными, поскольку все соединения выделялись препаративно, их структура и чистота убедительно доказаны при помощи спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, данных элементного анализа и рентгеноструктурного анализа. Выводы отражают основные результаты проведенного исследования.

Полученные в диссертации результаты представляют научно-практический интерес и могут быть использованы в научных исследованиях в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН, г. Москва), Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН, г. Москва), Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова (МГУ, г. Москва), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – ОСП ФИЦ КазНЦ РАН (г. Казань), Казанском федеральном университете (г. Казань), а также в иных организациях, чья деятельность связана с исследованиями органических соединений.

Диссертационная работа Григорьева Артура Александровича «Синтез 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов и их аннелированных производных» представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне. Работа хорошо апробирована – материалы диссертации докладывались и обсуждались на конференциях различного уровня, в результате чего опубликовано 10 тезисов докладов. Основное содержание диссертации изложено в 10 статьях в изданиях, рекомендованных для размещения материалов диссертации ВАК. Автореферат диссертации, опубликованные статьи и тезисы докладов **достаточно полно отражают** содержание работы. Содержание автореферата **полностью соответствует содержанию** диссертации.

В результате рассмотрения диссертации возникли некоторые вопросы и замечания:

1. В разделе 2.4 (стр. 53 диссертации, стр. 12 автореферата), который посвящен исследованию реакции гетероаннелирования 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, автором показано, что данное превращение носит региоселективный характер в результате чего всегда образуется один из возможных позиционных изомеров. Быть может стоило бы опробовать данную методику на родственных соединениях, которые вместо сульфанильной группы в шестом положении имеют иные, например, атом галогена, аминогруппу, будет ли при этом

сохраняться региоселективность? Исследование данного вопроса позволило бы более подробно изучить данное превращение и однозначно установить, связано ли это с наличием атома серы в рассматриваемых соединениях.

2. Имеется вопрос по поводу квантово-механических расчетов (стр. 56 диссертации, стр. 13 автореферата), чем обусловлен выбор именного данного базиса при выполнении исследований? Не уточняется, расчеты интермедиата А (стр. 55 диссертации, схема 2.12) получены с учетом растворителя среды или же для изолированного аниона в вакууме?
3. Диссертация Григорьева А.А. посвящена синтезу новых производных пиридин-3,5-дикарбонитрила, не совсем понятно, почему автор так подробно акцентирует внимание на производных дигидрофурана и их аннелированных производных, описываемых в разделе 2.5 (стр. 61 диссертации, стр. 15 автореферата)?

Однако, высказанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают высокой **теоретической** и **практической** ценности выполненной работы.

Таким образом, диссертационная работа Григорьева А.А. «Синтез 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов и их аннелированных производных» представляет собой завершенное исследование и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне, безусловно, удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842), а также **соответствует паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия** по п. 1 «выделение и очистка новых соединений» и по п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

В работе Григорьева А.А. решена важная для развития органической химии задача по разработке эффективных методов синтеза новых гетероциклических соединений, которые представляют несомненный интерес в качестве удобных

“строительных блоков” для синтеза веществ с различными практически полезными свойствами.

Диссертационная работа заслуживает высокой оценки, а её автор Григорьев Артур Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв на диссертационную работу Григорьева Артура Александровича заслушан, обсужден и утвержден на коллоквиуме Лаборатории гетероциклических соединений Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, протокол № 6 от 21 октября 2019 г.

Ф.И.О. составителя: Яровенко Владимир Николаевич

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, Ленинский просп., 47

Телефон: 8(499) 135-88-51

Адрес электронной почты: yarov@ioc.ac.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Должность: вед. н. сотр. лаб №3 ИОХ РАН

Ярч

Подпись заверяю

Начальник отдела кадров ИОХ РАН

Чернова И.В..

Чернова



Вход. № 05-6448
« 27 » 11 20 19 г.
подпись *[Signature]*