

ОТЗЫВ

Официального оппонента Павельева Романа Сергеевича о диссертации 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

Природные и синтетические производные пиридина, содержащие в различных положениях своего цикла разнообразные функциональные группы или фрагменты иных циклических систем, представляют собой перспективный класс соединений с уникальными физико-химическими и биологическими свойствами, они являются основой многих эффективных лекарственных средств, составляющих существенную часть современного арсенала препаратов для лечения широко распространенных социально значимых заболеваний. Описанные в работе соединения - 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилы – могут представлять собой интерес для специалистов, занимающихся изысканием новых лекарственных средств, обладающих различными видами биологической активностей. Несмотря на интенсивные исследования, посвященные изучению химических свойств веществ рассматриваемого класса, к настоящему времени подробно изучены только реакции гетероциклизации протекающие с участием связей [a] и [b] исходного пиридинового цикла. Реакции по связи [c] в литературе представлены скудно. Таким образом диссертационная работа Григорьева Артура Александровича, посвящённая синтезу новых 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, реакционноспособных по связи [c] исходного пиридинового кольца является актуальным.

Диссертационная работа изложена на 147 страницах, состоит из введения (6 стр.), литературного обзора (22 стр.), обсуждения результатов (40

стр.), экспериментальной части (45 стр.), заключения (1 стр.) и списка литературы, включающего 129 наименований.

В литературном обзоре приведены данные о методах синтеза 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов и показаны их химические свойства.

Обсуждение результатов исследований приведено во второй главе. Описан синтез исходных соединений – 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов калия исходя из коммерчески доступных реагентов. Далее изучена реакционная способность данных солей по отношению к тиолам с целью поиска методов синтеза 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, содержащих карбонильную группу в четвертом положении. Исследована реакция гетероциклизации обозначенных пиридинов, приводящая к образованию пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрилов. При этом обнаружено, что данное превращение реализуется региоспецифично с образованием лишь одного из теоретически возможных изомеров. Помимо целевых 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов в ходе диссертационного исследования автором синтезированы и охарактеризованы неизвестные ранее производные тиено[2,3-*b*]пиридина, фуоро[3,4-*c*]пиридина и пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридина. Следует отметить, что последние являются представителями не описанной ранее конденсированной системы. Все вышесказанное свидетельствует о новизне полученных результатов и научной значимости кандидатской диссертации Григорьева Артура Александровича.

Теоретическая значимость работы заключается в определении направления протекания реакций 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов с тиолами в зависимости от структуры исходных соединений и условий их взаимодействия.

Практическая значимость полученных автором результатов заключается в разработанных методах синтеза новых производных пиридина,

которые могут быть использованы в самых различных областях органической, а также медицинской и фармацевтической химии.

Экспериментальная часть работы, включающая синтез новых соединений и физико-химические исследования, изложена в третьей главе диссертации. Для установления структуры полученных соединений использовались методы ^1H и ^{13}C ЯМР, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, в том числе высокого разрешения, элементного и рентгеноструктурного анализа, что обеспечило надежность и достоверность полученных результатов.

Выводы диссертации являются логичными и соответствуют поставленным задачам и проведенным исследованиям.

Основные результаты автора изложены в 20 научных публикациях, в том числе в 10 статьях в высокорейтинговых российских и зарубежных журналах, рекомендованных ВАК РФ для размещения материалов диссертаций.

По диссертационной работе имеются следующие замечания и вопросы:

1) Диссертантом был получен ряд чрезвычайно перспективных синтонов - производных 6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрила, содержащих кетонную и аминогруппу в положениях 4 и 2 пиридинового цикла соответственно, однако дальнейшее использование этих веществ было связано преимущественно с реакцией гетероаннелирования. Заглядывая за горизонт настоящей диссертационной работы, считает ли соискатель целесообразным более широкий синтез с участием этих веществ?

2) Нумерация соединений в главе II вызывает вопросы, поскольку правомерность, например, упоминания в тексте и схемах соединения 9 перед соединениями 5, 6, 7 и 8 неочевидна.

3) Автором подробно разбирается вопрос региоселективности (хотя, исходя из представленной информации, вернее было бы сказать «региоспецифичности») реакции гетероаннелирования с участием *орто*-кетокарбонитрильного фрагмента некоторых молекул и воды. Однако вопрос

образования в данных реакциях (и не только) энантиомеров никак не освещен.

4) Выбор заместителей при карбонильной группе в исходных соединениях в большинстве случаев ничем не обоснован.

5) Проведенный анализ литературы по исследуемой тематике отражает перспективы 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов лишь с точки зрения их биологической активности, не освещая других возможных приложений данного класса веществ.

6) Для многих соединений отсутствует описание ЯМР ^{13}C на фоне наличия данных ЯМР ^1H , ИК, масс-спектрометрии и элементного анализа.

В работе также имеется некоторое количество опечаток, стилистических и синтаксических неточностей. Некоторым схемам (стр. 61 и 62) и рисункам (стр. 67 и 68, а также стр. 67 и 73) был присвоен один и тот же номер.

Несмотря на высказанные замечания, научная ценность собственных экспериментальных данных соискателя исключительно высока. Из достоинств проведенного исследования следует отметить следующее:

1) Большой объем проведенной экспериментальной работы (89 новых соединений).

2) Использование расчетных методов для объяснения экспериментальных данных.

3) Стремление автора объяснить все особенности протекания проводимых им реакций, обсуждение их возможных механизмов, привлечение для этого не только теоретических рассуждений, но и практических приемов, например, встречного синтеза.

4) Полное соответствие результатов работы поставленным задачам.

5) Удачное проведение масштабирования реакций получения целевых соединений и их оптимизации путем сокращения числа технологических стадий.

В целом поставленные вопросы и обозначенные выше замечания не снижают общей ценности работы, и можно сделать заключение о том, что диссертация Григорьева Артура Александровича «Синтез 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов и их аннелированных производных» является завершённой работой, результаты которой могут найти практическое применение при разработке биологически активных веществ, а также в спецкурсах по органической химии для студентов средних и высших учебных заведений. Диссертация отвечает необходимым требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Работа соответствует паспорту специальности 02.00.03 - органическая химия в пункте 1. «Выделение и очистка новых соединений», в пункте 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», в пункте 7. «Выявление закономерностей типа структура-свойство» в отрасли химических наук.

Текст автореферата достаточно полно отражает основные положения диссертации.

Таким образом, диссертация Григорьева Артура Александровича «Синтез 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов и их аннелированных производных» на соискание ученой степени кандидата химических наук является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему на достаточно высоком научном уровне, обладает научной новизной и практической значимостью, в которой на основании проведенных автором исследований решена научная задача по поиску методов синтеза 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, способных вступать в реакции гетероциклизации с участием связи [с] пиридинового кольца, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления

Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Григорьев Артур Александрович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Официальный оппонент:

старший научный сотрудник отдела медицинской химии Научно-образовательного центра фармацевтики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», кандидат химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия



Павельев
Роман Сергеевич

26.11.2019

адрес: 420008, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

e-mail: Roman.Pavelev@kpfu.ru

тел.: +7 919637-16-92



Вход. № 05-6447
«27» 11 2019 г.
подпись 