

О Т З Ы В

официального оппонента Пудовика Михаила Аркадьевича
на диссертационную работу Григорьева Артура Александровича
**«СИНТЕЗ 4-АЦИЛ-6-СУЛЬФАНИЛПИРИДИН-3,5-
ДИКАРБОНИТРИЛОВ И ИХ АННЕЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ»**
на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – Органическая химия

Актуальность темы исследования. 2-Амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилы представляют собой интерес как класс соединений, среди которых обнаружены производные обладающие антимикробной, противораковой и противовирусной активностью. На основе данных веществ были разработаны селективные агонисты и антагонисты аденозиновых рецепторов человека, некоторые представители которых в настоящее время находятся на стадии клинических испытаний и рекомендованы для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо перечисленного 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилы, благодаря насыщенному функциональному окружению, часто выступают в качестве исходных соединений в синтезе аннелированных производных пиридина с практически-значимыми свойствами. Однако, несмотря на большой объем исследований, направленных на изучение химических свойств данных производных, к настоящему времени достаточно подробно исследованы лишь реакции аннелирования протекающие с участием связи [a] и [b] исходного пиридина. Таким образом, исследование, направленное на поиск методов синтеза 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, способных вступать в реакции гетероциклизации с участием связи [c] пиридинового кольца является **актуальным**, что предполагает расширение синтетического потенциала данного класса соединений. Именно в этой области выполнено диссертационное исследование Григорьева Артура Александровича.

Целью диссертационной работы является синтез 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, которые в своем составе содержат *орто*-кетокарбонитрильные фрагменты и вовлечение последних в реакции гетероаннелирования.

Диссертация построена традиционно и включает введение, три главы, а именно, литературный обзор (глава I), обсуждение результатов (глава II), экспериментальную часть (глава III), основные результаты и выводы (заключение), а также список литературы из 129 наименований. Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста. Содержит иллюстрационный материал в виде 67 схем, 12 рисунков и 3 таблиц.

Литературный обзор состоит из двух основных разделов. В первом разделе рассмотрены известные к настоящему времени подходы к синтезу 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов. Во втором химические свойства последних, включающие реакции модификации отдельных функциональных групп, а также различные реакции гетероаннелирования. Содержание и форма литературного обзора свидетельствует об умении Григорьева А.А. работать с научной литературой, анализировать и обобщать имеющуюся информацию, обосновывать необходимость и перспективность выбранного направления исследований.

Диссертантом выполнен значительный объем экспериментальной работы, в результате которой получены **новые** научные данные о синтезе и свойствах неизвестных ранее 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов. Впервые были синтезированы 2-амино-4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилы и этил(метил) 3,5-диамино-4-ацил-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилаты содержащие в своем составе *орто*-кетокарбонитрильные фрагменты. Обнаружено, что наиболее оптимальным подходом к синтезу данных производных является применение полицианосодержащих соединений – 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов калия и тиолов в качестве исходных соединений. Установлено, что реакция гетероаннелирования 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, протекающая с участием *орто*-

кетокarbonитрильного фрагмента и воды в присутствии основания, носит региоселективный характер и приводит к образованию производных пирроло[3,4-*c*]пиридина. Обнаружено, что 4-ацилтиено[2,3-*b*]пиридины в подобных условиях претерпевают превращение в производные пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридина, которые являются представителями не описанной ранее конденсированной системы. Установлено, что в ходе конкурирующих реакций 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопренидов и тиолов при целенаправленном синтезе обозначенных 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов могут быть обнаружены производные дигидрофурана и фуоро[3,4-*c*]пиридина. **Теоретическая значимость** работы состоит в определении направлений взаимодействия и структуры образующихся веществ в реакциях 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопренидов с тиолами. **Практическая значимость** работы заключается в синтезе широкого спектра новых гетероциклических соединений, которые могут найти применение при разработке биологически активных соединений.

При выполнении диссертационной работы автор использовал традиционную технику синтеза и выделения продуктов исследуемых реакций. Для установления структуры новых соединений использованы методы ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа. Чистота новых соединений подтверждена данными элементного анализа. Таким образом, использованные в работе современные методы и подходы обеспечили высокую степень достоверности экспериментальных данных.

Результаты работы могут быть использованы в научных исследованиях при разработке методов получения биологически активных веществ, а также в специальных курсах для студентов, изучающих органическую химию и химию гетероциклических соединений.

Апробация работы. Основное содержание диссертации изложено в 20 научных публикациях, в том числе 10 статьях в изданиях, рекомендованных

ВАК РФ для размещения материалов диссертаций, и 10 тезисах докладов на научных конференциях.

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

1. Первое связано с формулировкой выводов. Интересная, богатая синтетическим материалом работа, казалось бы, должна завершиться не менее красивыми выводами. К сожалению, этого не произошло. Первый вывод должен носить обобщающий характер, характеризующий работу в целом. Вместо этого в нем говорится о достаточно второстепенном факте – оптимизации методики синтеза исходных соединений. Всего выводов четыре, что для такой большой интересной работы недостаточно. Например, явно перегружен информацией третий вывод, он может быть успешно разделен на две или три части.
2. В диссертации для обозначения группы соединений применяется общее название – 4-ацил-6-сульфонилпиридин-3,5-дикарбонирилы. Это наверное разумно, но в экспериментальной части правильнее пользоваться номенклатурой ИЮПАК и называть конкретное соединение с обозначением серосодержащего фрагмента не «сульфонил», а например «фенилтио».
3. Из текста и схемы 2.9 (стр. 50) не понятно, что из себя представляют соединения **5e** и **5a-и**. На стр. 62 (схема 2.15) в реакцию берется меркаптан R^1SH , а в составе продуктов приводятся заместители R_2S .
4. На стр. 54 диссертант констатирует, что в реакции могут образовываться два региоизомера и отдает предпочтение одному из них, но не приводит доказательств такого заключения.
5. В работе имеются стилистические неточности (стр. 40, 61, 62, 65, 73), ошибки и опiski (стр. 42, 43, 48, 64, 65).

Заключение. Вышеуказанные замечания не влияют на общее положительное впечатление от диссертации Григорьева А.А. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат и публикации

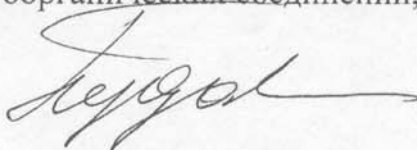
соответствуют основному содержанию диссертации. Работа соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 – Органическая химия. На основании проведенного анализа можно заявить, что рецензируемая диссертация удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации в соответствии с п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842, и является научно-квалификационной работой, в которой решена важная задача имеющая существенное значение для органической химии – разработка препаративных способов синтеза 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов и их аннелированных производных.

Автор диссертационной работы, **Григорьев Артур Александрович**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

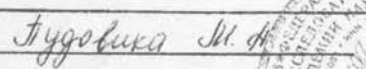
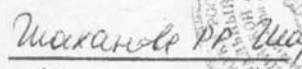
главный научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук», доктор химических наук по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений, профессор

14.11.2019 г



Пудовик
Михаил Аркадьевич

адрес: 420088, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8
e-mail: pudovic@iopc.ru
тел.: +7 (843) 272-73-24

Подпись	
ЗАВЕРЯЮ	
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА ПРОТКОЛА И ДЕЛОПРОИЗВОДСТВА	
« 14 »	14 20 19 г.



Вход. № 05-6395
« 20 » 11 20 19 г.
подпись 