

ОТЗЫВ

на диссертацию и автореферат диссертации Григорьева Артура Александровича "Синтез 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов и их аннелированных производных", представленные к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия»

Работа соискателя **Григорьева Артура Александровича** в целом посвящена изучению реакций гетероциклизации интересных полифункциональных субстратов – 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопренидов. Основной акцент сделан на реакциях циклизации под действием тиолов, приводящих к 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилам, а также на превращениях последних в би- и трициклические продукты.

Актуальность работы обусловлена в первую очередь тем, что предлагаемые подходы ведут к получению соединений со структурным фрагментом 6-амино-2-(R-тио)пиридин-3,5-дикарбонитрила. Подобные соединения обнаруживают широкий спектр биологической активности, что подтверждается массивом патентных данных и научных публикаций, и позволяет отнести указанный фрагмент к фармакоформным.

Научная новизна работы заключается в разработке новых подходов и синтезе ранее неописанных 6-амино-4-ацил-2-(R-тио)пиридин-3,5-дикарбонитрила, а также конденсированных производных. Также автором предложен усовершенствованный подход к получению полифункциональных реагентов – 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопренидов калия.

Учитывая вышесказанное, а также потенциал использования синтезированных продуктов и вклад полученных данных в фундаментальную область химии гетероциклических соединений, представленные в диссертационном исследовании результаты представляются практически значимыми, а само исследование – вполне актуальным.

Выбор тематики рационально обоснован. Результаты работы являются оригинальными, цели и задачи, заявленные в автореферате – реализованы в полной мере.

Обращает на себя внимание активное и грамотное использование диссертантом современных методов физхиманализа (спектроскопия ЯМР, HRMS, PCA) и вообще высокий профессиональный уровень работы. Строение синтезированных продуктов подтверждено комплексом спектральных данных и надежно установлено. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, а их интерпретация представляется убедительной.

Диссертационная работа Григорьева А.А. является завершенным научным исследованием, и имеет существенное значение для химии гетероциклических соединений. Автореферат, как и сама диссертация – написаны хорошим языком, логично построены,

достойно оформлены. Материал работы прошел достаточную апробацию и представлен в 10 публикациях в хороших рецензируемых изданиях. Содержание публикаций в полной мере соответствует содержанию автореферата. Принципиальных замечаний к представленной работе нет. Из прочего стоит отметить следующее:

- немного удивило использование букв «ё» и «й» для обозначения структур в легендах к схемам.

- Обнаружены отдельные опечатки, пунктуационные ошибки и некорректные структуры (например, структура цианоацетамида **33** в Схеме 1.20, стр. 22 диссертации).

- Имеется небольшое замечание к стр. 46 диссертации: «димсил-натрий, который был получен непосредственно перед синтезом путем добавления натрия или гидрида натрия в ДМСО». Если с гидридом натрия все понятно, то натрий реагирует с ДМСО менее однозначно, и помимо димсил-натрия в этой реакции в заметных количествах образуются продукты восстановительного расщепления (метилсульфенат натрия и др., см. O'Connor D. E., Lyness W. I. The reaction of sodium and potassium with dimethyl sulfoxide. The formation and alkylation of methanesulfenate // J. Org. Chem. 1965, 30(5), 1620-1623. doi:10.1021/jo01016a070). Полагаю, такие моменты стоит учитывать.

- На стр. 54-56 диссертации (схемы 2.11, 2.12) автор описывает интересное региоспецифичное превращение соединений **4** в пирролопиридины **6** под действием щелочи; при этом отмечается, что региоизомерные структуры **6*** не образуются вовсе. Это положение представляется вполне достоверным, поскольку автор приводит данные ЯМР спектроскопии и РСА. Однако предложенное объяснение на основе расчета ВЗМО/НСМО для интермедиата **A** (схема 2.12, стр. 55) выглядит не очень убедительным. Очевидно же, что цианогруппы в положениях 3 и 5 не могут столь кардинально отличаться по реакционной способности, и вероятно, что причина не в этом.

Нуклеофильное присоединение гидроксид-иона к карбонильной группе, как и последующая внутримолекулярная циклизация – очевидно обратимы при атаке на любую из цианогрупп. На мой взгляд, причина региоселективности реакции кроется не в различной реакционной способности цианогрупп, а в стабилизации интермедиатов **B** и **Г** через образование водородной связи с NH_2 -группой в положении 6. Вот здесь стоило бы привлечь квантово-химические расчеты для оценки эффекта. Для подтверждения предположения также можно было бы модифицировать или заменить аминогруппу так, чтоб устранить возможность стабилизации интермедиатов **B** и **Г** через образование водородной связи. Тогда эффект региоспецифичности должен был бы исчезнуть.

- Параллельно возник вопрос по поводу расчетов (DFT-B3LYP с базисным набором 3-

21G). Чем был обусловлен выбор столь скудного и древнего базиса 3-21G для относительно простой молекулы?

Высказанные замечания полагаю непринципиальными и не влияющими на общую положительную оценку диссертации. Это прекрасная синтетическая работа с массой нетривиальных проблем, которые диссертант с успехом решил. Соискатель сделал действительно интересное и обстоятельное исследование, имеющее важное значение как для химии полинитрилов и азотистых гетероциклов, так и с позиций возможного практического использования полученных подходов и соединений. Анализ опубликованных работ позволяет сделать вывод, что содержание статей вполне соответствует содержанию автореферата.

Резюмируя все вышесказанное, можно заключить, что диссертационная работа Григорьева Артура Александровича по своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Григорьев Артур Александрович – вполне заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – «Органическая химия».

Доценко Виктор Викторович,

доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), профессор кафедры органической химии и технологий факультета химии и высоких технологий

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»

Адрес: 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149.

Телефон: (+7 989) 237 27 76. E-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Дата: 27.11.2019

Я согласен на обработку моих персональных данных.



ВЕРНО:
Ученый секретарь совета
университета
Касьянова Е.М. Е.М. Касьянова

Вход. № 05-6468
«2» 12 2019 г.
подпись *О.М.*