

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
РГУ нефти и газа (НИУ)
имени И.М. Губкина



д.т.н., проф. Мурадов А.В.

" 21 " 2018 г.

О Т З Ы В

ведущей организации на диссертационную работу Суровой Ирины Игоревны на тему «2-Замещенные 3,5-динитропиридины в синтезе новых полифункциональных насыщенных гетероциклических соединений», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия»

Актуальность

Диссертационная работа Суровой Ирины Игоревны посвящена разработке методов синтеза насыщенных производных пиридина и бициклических структур на их основе, таких как 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны (биспидины) и их производные, а также тетрагидротиазолопиридиноны. Значительный интерес к гетероциклическим соединениям такого рода связан как с возможностью их использования в качестве полезных строительных блоков в органическом синтезе, так и перспективностью применения в промышленности и медицине. Соединения этого ряда находят в последнее время широкое практическое применение в качестве положительных модуляторов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов nAChRs, противовирусных препаратов, регуляторов роста растений. В этой связи тему диссертации следует считать достаточно значительной и актуальной не только в теоретическом, но и в практическом

плане и вполне отвечающей требованиям, предъявляемым к темам диссертационных работ.

Постановка задачи. На основе подробного анализа литературных данных в области проблем синтеза, строения и областей применения замещенных тетрагидропиридинов, производных пиперидина, биспидина, и адамантана в работе сформулирована **цель исследования**, заключающаяся в разработке новых подходов к получению насыщенных гидропиридиновых, бициклических и пиридоаннелированных систем. В задачи исследования входит изучение реакций замещения в молекуле 2-хлор-3,5-динитропиридина под действием различных нуклеофилов, разработка метода селективного восстановления ароматического кольца 2-R-3,5-динитропиридинов, синтез производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов на основе 2-замещенных 3,5-динитропиридинов, разработка метода получения тетрагидротиазоло-пиридинов, проведение конформационного анализа полученных продуктов с помощью квантово-химических расчетов, позволяющих предположить и механизм протекающих реакций, исследование фунгистатической активности ряда полученных соединений, а также их влияния на рост однодольных и двудольных растений.

Структура диссертации.

Диссертационная работа Суровой Ирины Игоревны имеет классическую структуру. Общий объем диссертации составляет 198 страниц печатного текста и содержит 22 схемы, 35 таблиц и 8 рисунков. Она состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы и приложений. Библиография содержит 220 наименования.

Литературный обзор состоит из 5 разделов, включающих как анализ публикаций за последние десять лет, так и классической литературы по данной тематике. Автором предпринята попытка систематизации

существующих на сегодняшний день методов синтеза тетрагидропиридинов, функциональных производных пиперидина, биспидинов, адамантанов. Последний раздел посвящен практическому применению соединений этого ряда.

В главе 2 представлены результаты работы и их обсуждение. Описано взаимодействие 2-хлор-3,5-динитропиридина с рядом N-, O-, S-, и C-нуклеофилов, проведен тщательный подбор условий реакции, в результате чего автору удалось синтезировать ряд 2-замещенных 3,5-динитропиридинов с высокими выходами. Особое внимание уделено реакции 2-хлор-3,5-динитропиридина с барбитуровой кислотой, методами двумерной ЯМР спектроскопии (^1H - ^{13}C) с использованием корреляционных методик (HSQC, HMBSC) доказано, что реакция проходит как C-нуклеофильное замещение. В следующих подразделах описан синтез 2-алкокси/амино/тио-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов путем частичного восстановления динитропиридинов боргидридом натрия. Приведен подробный анализ ЯМР и масс-спектров полученных соединений, представлены данные квантово-химических расчетов, на основе которых предложен вероятный механизм постадийного восстановления 2-(N-карбоксиил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидро-пиридина. Далее представлены результаты синтеза биспидиновых структур путем селективного восстановления 2-R-3,5-динитропиридинов боргидридом натрия с последующим взаимодействием с формалином и первичными аминами по Манниху. Автором проведен подбор оптимальных условий данной реакции, включающий варьирование температуры, кислотности среды и соотношения реагентов. Экспериментальные данные подтверждаются квантово-химическими расчетами. В разделе 4 описывается четырехстадийная схема синтеза новых N-[5-(R-фенилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-c]пиридин-2-ил]-2-(пиридин-4-илтио)ацетамидов. В завершение 2-ой главы приводятся

данные по прогнозированию биологической активности соединений с помощью систем PASS и GUSAR, а также данные фунгицидной и росторегулирующей активности ряда синтезированных веществ.

В главе 3 (экспериментальная часть) подробно описаны методики синтеза и анализа полученных соединений и приведены их спектральные характеристики.

Работа завершается выводами, которые лаконичны и полностью отражают ее содержание, списком литературы и приложениями

Научная новизна работы определяется следующими результатами, полученными диссертантом:

1. Синтезированы производные 2-R-3,5-динитропиридинов, в том числе содержащих в своем составе пиримидин-2,4,6-трионовый фрагмент, 2-R-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов, а также динитропроизводных биспирина.

2. Разработана четырехстадийная схема синтеза новых N-[5-(R-фенилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-2-(пиридин-4-илтио)ацет-амидов.

3. Проведено моделирование электронного строения исходных соединений, промежуточных частиц и продуктов реакций восстановления 2-R-3,5-динитропиридинов и аминометилирования тетрагидропиридинов по Маниху.

Практическая значимость работы. Полученные в работе экспериментальные характеристики и сделанные на их основе выводы вносят определенный вклад в химию пиридина и насыщенных производных на его основе. Ряд синтезированных соединений проявил фунгицидную активность по отношению к возбудителям болезней сельскохозяйственных растений, растворы синтезированных соединений с концентрацией (10^{-10} ÷ 10^{-7}

¹⁶ М) проявляют заметную ростостимулирующую активность по отношению к двудольным растениям.

Достоверность полученных результатов.

Высокая достоверность полученных в работе результатов не вызывает сомнений. Выводы о строении синтезированных соединений сделаны автором на основании данных, полученных с применением современных методов ИК-, УФ-, масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии, включая корреляционные и другие методики и подтверждается хорошей воспроизводимостью экспериментальных данных, полученных с помощью надежных методов исследования.

Автореферат диссертации отражает основные положения диссертационной работы, которые в должной мере освещены в публикациях автора.

Вместе с тем по работе имеются следующие замечания:

1. В пункте 2 практической и научной новизны предлагается метод селективного восстановления боргидридом натрия 2-замещенных-3,5-динитропиридинов, в то же время в тексте диссертации на стр. 43 сказано, что данный метод был предложен сотрудниками кафедры химии ТГПУ им. Л. Н. Толстого ранее, а в данной работе этот метод был только распространен на алкокси-производные динитропиридина.
2. Неясно, зачем в литературный обзор был включен раздел 1.4, посвященный синтезу производных адамантана.
3. Схема масс-распада 2-(N-карбоксиэтил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина на странице 57 написана с ошибками. Прежде всего, при электронной ионизации из нейтральной молекулы должен образовываться не катион, а катион-радикал, который в дальнейшем распадается на осколочные ионы. Судя по схеме из молекулярного иона при отщеплении нейтральных частиц образуются не осколочные ионы, а

радикалы или нейтральные молекулы, для которых почему-то приведены значения m/z , хотя они не должны регистрироваться детектором.

4. Не совсем ясно, каким образом при использовании каталитических количеств карбоната цезия в качестве целевого продукта была выделена соль цезия **10** с выходом 58%. Также имеются расхождения в методике синтеза соединения **10** и спектры ЯМР ^{13}C для этого ключевого соединения в обсуждении результатов и в экспериментальной части не совпадают.

5. В экспериментальной части не приведены растворители для перекристаллизации, а также отсутствуют данные о том, какие вещества новые, а какие описаны в литературе.

6. В работе практически отсутствуют данные элементного анализа, а масс-спектры (в том числе высокого разрешения) приведены только для некоторых веществ.

7. Вывод 6 не имеет самостоятельного значения, поскольку установление строения полученных соединений является обязательным условием представления результатов в любой работе по органической химии.

8. В работе присутствует некоторое количество опечаток, стилистических ошибок и неудачных выражений (стр. 15, 30, 35, 71).

Следует, отметить, что сделанные замечания не затрагивают достоверности результатов экспериментов и справедливости выводов в данной диссертационной работе.

Заключение. Диссертационная работа Суровой Ирины Игоревны на тему: «2-Замещенные 3,5-динитропиридины в синтезе новых полифункциональных насыщенных гетероциклических соединений» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей важное значение для развития химии

гетероциклических соединений в области синтеза новых производных пиридина и всестороннего изучения их свойств. По новизне и актуальности полученных результатов, уровню их обсуждения и практической значимости она в полной мере соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, **Сулова Ирина Игоревна**, несомненно, достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры органической химии и химии нефти ФГАОУ РГУ нефти и газа (НИУ) имени И.М. Губкина.
протокол № 4 от “ 20 ” ноября 2018 г.

Зав. кафедрой органической химии
и химии нефти
доктор химических наук (02.00.03),
профессор


Кошелев
Владимир Николаевич

Подпись Кошелева В.Н. заверяю
Начальник
отдела кадров Ширяев О.Е. Ширяев

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный университет нефти и газа (национальный исследовательский университет) имени И.М. Губкина» (ФГАОУ ВО «РГУ нефти и газа (НИУ) имени И.М. Губкина»)

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинский проспект, 65, к.1.
Тел: +7 (499) 507-85-86; Email: koshelev.v@gubkin.ru