

## ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе  
Суровой Ирины Игоревны на тему «2-Замещенные 3,5-динитропиридины  
в синтезе новых полифункциональных насыщенных гетероциклических соедине-  
ний», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по спе-  
циальности 02.00.03 – Органическая химия.

### **Актуальность работы.**

Диссертационная работа Суровой И.И. посвящена разработке эффективных мето-  
дов синтеза новых гетероциклических соединений, содержащих фрагменты 1,2,4,5-  
тетрагидропиридина и биспирина, на основе 2-замещенных 3,5-динитропиридинов.

2-Замещенные 3,5-динитропиридины в силу своего строения обладают повышенной  
реакционной способностью по отношению к нуклеофильным реагентам. Это позволяет  
проводить разнообразную функционализацию этих соединений и получать на их основе  
новые производные пиридинов, тетрагидропиридинов, пиперидинов и т.д. Вместе с тем  
синтез нитропроизводных насыщенных азотсодержащих циклов сложен и может сопро-  
вождаться побочными реакциями. При получении тетрагидропиридиновых производных  
образуются смеси изомеров, поэтому требуется разработать методики, повышающие се-  
лективность и результативность таких реакций.

Активные исследования замещенных пиридинов, тетрагидропиридинов и пипери-  
динов определяются набором разнообразных практически важных свойств, присущих  
этим соединениям, откуда вытекает и широта областей применения таких веществ. Суще-  
ствует ряд промышленно выпускаемых лекарственных препаратов, имеющих в составе  
молекулы действующего вещества фрагмент пиридина (Омепразол, Димебон). Препараты  
на основе тетрагидропиридинов и пиперидина испытываются в борьбе против болезни  
Паркинсона, ВИЧ, рака. Введение в молекулы фрагментов пиридина, тетрагидропириди-  
на, пиперидина приводит к появлению противовирусных, гербицидных, противомикроб-  
ных свойств. Исследования действия производных пиридина на растения привели к обна-  
ружению ростостимулирующей активности этих соединений.

Таким образом, работа И.И.Суровой, посвящена решению актуальной проблемы:  
разработке эффективных методов синтеза производных пиридина, тетрагидропиридина,  
пиперидина и получению на их основе новых полифункциональных соединений.

### **Цель работы.**

Цель сформулирована четко и дает ясное представление о направлении исследова-  
ний: изучение подходов к формированию гидропиридиновых и бициклических структур  
различного строения и разработка новых методов получения насыщенных гидропириди-  
новых и пиридоаннелированных систем, содержащих в своей структуре разнообразные  
функциональные группы; изучение биологической активности синтезированных веществ.

### **Структура и объем работы.**

Диссертация состоит из литературного обзора, обсуждения результатов, экспери-  
ментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Раздел «Обсуждение ре-  
зультатов» содержит 22 схемы, 38 рисунков, 27 таблиц. Список литературы включает 220  
наименований. Пять приложений содержит 8 таблиц.

Во «Введении» обоснована актуальность и оценена степень проработанности темы  
исследования, поставлены цели и задачи, сформулирована научная новизна, теоретиче-  
ская и практическая значимость диссертации, методология и методы исследования, поло-  
жения, выносимые на защиту, представлен личный вклад автора в работу, отражена апро-  
бация работы.

Литературный обзор сделан на основании изучения 220 работ, включая публикации  
2017 года. Автор рассматривает современные и классические литературные данные о раз-

личных методах получения производных тетрагидропиридина: циклизация, рециклизация, частичное восстановление, изомеризация и др. Раздел получения пиперидиновых производных посвящен двум основным направлениям: 1) реакции восстановления соответствующих ароматических и непредельных соединений и 2) реакции циклообразования. Обзор методов получения производных 3,7-дiazабицикло[3.3.1]нонана проведен на основе современных исследований и хорошо демонстрирует достижения в этой области. Достаточно подробно рассмотрен материал, описывающий состояние исследований в области веществ, содержащих фрагмент адамантана, которые обладают высокой реакционной способностью и биологической активностью.

Анализ литературы о биологической активности различных производных пиридина подчеркивает многообразие направлений его использования: получение антигипертензивных, антигистаминных и противоопухолевых препаратов, нейро- и спазмолитиков и др. Некоторые производные пиридина проявляют антибактериальную, фунгицидную и антиоксидантную активность. Часть литературного обзора включена в раздел 2.5. Прогнозирование биологической активности полученных соединений.

В целом литературный обзор показывает, что имеется потребность и существуют возможности для синтеза новых производных пиридина, насыщенных гидропиридиновых и пиридоаннелированных систем, при условии модификации или разработки эффективных методов их получения.

Раздел «Обсуждение результатов» представляет обсуждение основных данных экспериментальных исследований и теоретических построений на основе квантово-химических расчетов по выявлению и подтверждению обоснованности выбора основных путей и особенностей синтеза.

Первая часть включает изучение реакции нуклеофильного замещения хлора в молекуле 2-хлор-3,5-динитропиридина под действием различных нуклеофилов. Установлено, что наиболее эффективной средой для взаимодействия с *N*-нуклеофилами для аминокислот является пиридин, в случае с  $\alpha$ -пиколинов – система ДМФА/ $K_2CO_3$ , для анилина и бензиламина –  $EtOH/K_2CO_3$ . *O*- и *S*-Нуклеофилы наибольшую активность проявили в системе спирт/алкоголяты натрия. Вследствие того, что нуклеофильность спиртов ниже, чем у аминов, алкоксилирование 2-хлор-3,5-динитропиридина (3) осуществляли при использовании алкоголятов в среде соответствующего спирта. *S*-Нуклеофилы вступали в реакцию замещения в присутствии метилата натрия в растворе метанола. Амбидентный нуклеофил (барбитурат анион) в растворе ДМСО или ДМФА с применением карбоната цезия в качестве катализатора атакует 2-хлор-3,5-динитропиридин исключительно атомом углерода и получается 3'-(3,5-динитропиридин-2-ил)пиримидин-2',4',6'-трион. Строение полученных соединений доказано методами ИК-, ЯМР спектроскопии.

Следующая часть работы направлена на разработку методики превращения 2-замещенных-3,5-динитропиридинов в 2-замещенные-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридины, которые мало изучены и трудно доступны. В работе использована предложенная сотрудниками кафедры химии ТГПУ им. Л. Н. Толстого методика синтеза пиперидиновых производных из 2-*R*-3,5-динитропиридинов под действием  $NaBH_4$  в слабощелочной водно-органической среде. Селективное восстановление двойных связей ароматического кольца происходило при температуре 10-15 °С за 15-30 минут. В результате были синтезированы новые 2-замещенные-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридины. Методика оказалась универсальной: так были получены 2-алкокси-, 2-(*N*-*R*)амино-, 2-(*R*-тио)-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридины. Строение полученных производных подтверждается данными  $^1H$ -ЯМР-, УФ- и ИК- спектроскопии. Применение двумерной гетероядерной ( $HMBC$ ,  $HSQC$ ) корреляционной спектроскопии позволило сделать точное отнесение всех сигналов и однозначно установить строение 2-замещенных-1,4,5,6-тетрагидропроизводных пиридина.

В процессе селективного восстановления 2-замещенных-3,5-динитропиридинов в медленной стадии образуются анионные комплексы, и региоселективность реакции определяется их строением и устойчивостью. В работе было впервые проведено квантово-химическое моделирование реакции получения 2-замещенных 3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов. На примере 2-(*N*-карбоксиэтил)амино-3,5-динитропиридина определены различные параметры оптимизированной молекулы исходного пиридина, гидридных анионных комплексов, продуктов реакции. Найдены зарядовые, термодинамические и стерические факторы, определяющие региоселективность процессов. Сделаны предположения о вероятном механизме постадийного восстановления тетрагидроборатом натрия, проходящем через стадии последовательного присоединения двух гидрид ионов и образования одно- и двузарядных анионных комплексов.

Развитием методики селективного восстановления двойных связей ароматического кольца 2-замещенных-3,5-динитропиридинов стал двустадийный метод синтеза биспиридинов на основе 2-*R*-3,5-динитропиридинов. Активированное нитрогруппами пиридиновое кольцо субстрата на первой стадии подвергается нуклеофильному присоединению гидрид-иона, источником которого служит процесс гидролиза тетрагидридобората натрия, с формированием динатриевой соли дианионного аддукта. Далее аддукт без выделения вводится в реакцию Манниха с формальдегидом и амином и образуются новые производные 7-*R*-1,5-динитробиспиридин-2-она и 2-метокси-7-*R*-1,5-динитробиспиридин-2-ена. Исследовано влияние растворителя и кислотности среды на течение конденсации Манниха. Квантово-химическое моделирование получения 1,5-динитро-7-*N*-карбоксиэтил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она позволило представить вероятную схему протекания реакции. Все соединения идентифицированы методами ЯМР-, ИК-спектроскопии.

Завершает раздел «Обсуждение результатов» прогнозирование биологической активности полученных соединений. Автор воспользовался методом компьютерного скрининга вероятной биоактивности соединений в онлайн-сервисах PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) и Qusar. Проведен расчет фармакокинетических дескрипторов или, так называемых, параметров Липински. Установлено, что ряд полученных веществ потенциально способны к регулированию функций ЖКТ, обмена веществ, протекторных свойств организма человека, терапии при расстройствах нервной системы. Такие соединения, согласно системе Cusar, относятся к неопасным. Экспериментально было изучено влияние полученных веществ на рост корневых побегов двудольных и однодольных растений, а так же проведено испытание *in vitro* на фунгистатичность. Установлено, что некоторые соединения проявляют фунгицидную активность по отношению к возбудителям болезней сельскохозяйственных растений.

### ***Научная новизна работы.***

Впервые осуществлено квантово-химическое моделирование исследованной реакции селективного восстановления ароматического кольца 2-*R*-3,5-динитропиридинов и показано, что направление реакции определяется согласованным влиянием зарядового и орбитального контроля.

В работе впервые осуществлен синтез 3'-(3,5-динитропиридин-2-ил)пиримидин-2',4',6'-триона – продукта *C*-нуклеофильного замещения в молекуле 2-хлор-3,5-динитропиридина барбитуровой кислотой, строение которого доказано методами ЯМР-спектроскопии.

Разработана 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, содержащих перспективные с точки зрения изучения биологической активности остатки пиридинкарбоновых кислот и тетрагидротиазолопиридиновый фрагмент.

На основе квантово-химических расчетов были предложены вероятные пути течения рассматриваемых реакций и проведен анализ возможных конформаций изучаемых соединений.

### ***Практическая значимость работы.***

Определены условия селективного восстановления ароматического кольца 2-R-3,5-динитропиридинов под действием тетрагидридобората натрия с получением новых 2-замещенных 3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов, разработана универсальная методика, позволяющая получать новые вещества с высокими выходами.

Установлено, что растворы синтезированных соединений с концентрацией  $10^{-2}$ – $10^{-8}$  моль/л оказывают ингибирующее действие на ростовые процессы, а при понижении концентрации ( $10^{-10}$ – $10^{-16}$  моль/л) проявляется заметная ростостимулирующая активность.

У ряда синтезированных соединений (3,5-динитропиридилгидразин, *N*-фенил-3,5-динитропиридин-2-амин, *N,N*-(3,5-динитропиридин-2,2'-диил)гидразин) выявлена фунгицидная активность по отношению к возбудителям болезней сельскохозяйственных растений.

### ***Положения, выносимые на защиту.***

Положения, выносимые на защиту, кратко и точно раскрывают пути достижения поставленных целей и научных задач. Автор ясно сформулировал направления экспериментальных исследований, теоретического обоснования полученных результатов и практического применения синтезированных веществ.

### ***Методы исследования.***

При выполнении диссертационной работы были использованы методы молекулярной спектроскопии (УФ, ИК,  $^1\text{H}$  ЯМР,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, двумерные корреляционные спектры *HMOC*, *NOESY*), масс-спектрометрии и элементного анализа, квантовохимические расчеты проводили методом РМ6. Прогнозирование биологической активности и токсичности исследуемых соединений выполнили с использованием онлайн-систем PASS и GUSAR.

### ***Степень достоверности результатов проведенных исследований.***

Достоверность полученных результатов обеспечивалась применением материалов, методов исследования и методик, позволяющих эффективно и однозначно достигать поставленной цели, использованием сертифицированного оборудования. Строение веществ установлено с применением необходимых методов физико-химического анализа (спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  включая двумерные корреляционные спектры *HMOC*, *NOESY*, УФ и ИК-спектроскопии), данных элементного анализа.

Достоверность рекомендаций по практической значимости результатов работы не вызывает сомнения: в работе приведены результаты экспериментальных тестов на биоактивность ряда полученных веществ и показана возможность их применения.

### ***Апробация работы.***

Результаты работы доложены на ряде конференций различного уровня с публикацией тезисов докладов, что подтверждает возможность ознакомления специалистов с исследованием Суровой И.И.

### ***Публикации.***

Результаты диссертации опубликованы в 22 работах, в том числе в 3-х статьях в журналах, рекомендованных ВАК и 17 тезисах докладов на конференциях различного уровня. Опубликованные в научной печати работы Суровой И.И. полностью отражают использованные в работе экспериментальные и теоретические методы исследования, полученные результаты и сделанные на их основе выводы.

### ***Личный вклад автора.***

Состоит в постановке задач, в поиске, анализе и систематизации литературных данных, планировании и личном выполнении экспериментальной работы, обобщении и обсуждении полученных результатов и их интерпретации, формулировании выводов, а также в подготовке докладов для конференций и написании статей.

#### ***Замечания и вопросы.***

1. «Производные с гетероароматическими фрагментами вступают во взаимодействие более медленно, что может быть обусловлено стерическими затруднениями» (стр. 46). Почему только стерическими факторами? Там есть влияние электронных факторов. Акцепторные фрагменты в аминах снижают нуклеофильность.
2. Для обсуждения вклада АО в граничные МО применяют не величину коэффициента (табл. 5), ее квадрат, т.к. нормирование определяется суммой квадратов коэффициентов АО в МО, которая равна 1. Квадраты коэффициентов имеют физический смысл: вероятность локализации электрона.
3. Почему для определения типа контроля реакции при квантово-химических расчетах не применялось уравнение Клопмана?
4. Раздел 2.4. диссертации, посвященный синтезу производных 5-[(R-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидропиридино[5,4-с]пиридин-2-аминов не связан с основной темой диссертации. Как результаты этих исследований дополняют или уточняют другие разделы работы?
5. Раздел 2.5.5. Исследование фитоактивности соединений. Как связан выбор объектов и методики с результатами предварительного компьютерного скрининга?
6. В экспериментальной части приводятся данные УФ-спектров, но в диссертации эти спектры не обсуждаются? Для чего их снимали, как они подтверждают строение полученных соединений?
7. В диссертации встречаются опечатки, ошибки, неточные определения и формулировки, что снижает общее впечатление от работы. Например, спектры на рис. 6, 24, 27 не имеют обозначений; промежуточное соединение при восстановлении 3,5-динитропиридинов называется все время по-разному: анионный аддукт,  $\sigma$ -комплекс, комплекс Мейзенгеймера.

#### ***Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением ВАК о порядке присуждения ученых степеней.***

Сурова Ирина Игоревна выполнила актуальное исследование, посвященное теоретическому и экспериментальному исследованию закономерностей и основных путей получения новых гетероциклических соединений, содержащих фрагменты 1,2,4,5-тетрагидропиридина и биспидина, на основе 2-замещенных 3,5-динитропиридинов.

Диссертация выполнена квалифицированно, с привлечением необходимых и достаточных физико-химических методов для достоверного определения структуры и идентификации полученных соединений. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. Диссертация и автореферат написаны и оформлены в соответствии с требованиями ВАК. Выводы по работе вполне обоснованы, что подтверждается надежностью и правильной интерпретацией полученных экспериментальных результатов, и соответствуют поставленным целям и проведенным исследованиям.

Представленная диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, в области органической химии, направленной на создание подходов к формированию гидропиридиновых и биспидиновых структур различного строения и разработку новых методов получения насыщенных гидропиридиновых и пиридоаннелированных систем, содержащих в своей структуре разнообразные функциональные группы.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия в части формулы специальности: п.1 установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений; п.2. направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами. В части области исследований: п.1.Выделение и очистка новых соединений; п.3 Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; п.7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

**По актуальности темы исследования, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, достоверности и новизне научных положений, выводов и рекомендаций** диссертационная работа на тему «2-Замещенные 3,5-динитропиридины в синтезе новых полифункциональных насыщенных гетероциклических соединений» отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения научных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями от 21.04.2016 г. № 335, а ее автор, Сурова Ирина Игоревна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент, профессор кафедры органической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор.

Кофанов Евгений Романович

13 ноября 2018 г.

Подпись Кофанова Евгения Романовича заверяю:  
Ученый секретарь совета Ярославского государственного технического университета, профессор, д-р хим. наук



И.Г. Абрамов

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет»  
Российская Федерация, 150023, г. Ярославль, Московский пр-т, 88, тел.:(4852)44-05-29  
e-mail: kofanover@ystu.ru