

ОТЗЫВ

официального оппонента о кандидатской диссертации **Суровой Ирины Игоревны** "2-Замещённые 3,5-динитропиридины в синтезе новых полифункциональных насыщенных гетероциклических соединений", представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук.

Диссертация Суровой И. И. посвящена синтезу как моно-, так и бициклических гетероциклических соединений, которые могут быть полезны в качестве фунгистатиков и стимуляторов роста растений. Она представляет собой глубокое исследование, изложенное согласно традиционной схеме, с главами "Введение", "Литературный обзор", "Обсуждение результатов", "Экспериментальная часть", "Выводы", "Литература" и "Приложение".

Поскольку в основное содержание работы рассматривается синтез соединений, получаемых в ходе четырёхстадийного синтеза – нуклеофильное замещение в ряду динитропиридинов, восстановление пиридинового ядра, конденсация получаемых *in situ* продуктов с аминами и оксиметилирование в условиях реакции Манниха – то обзор литературы был посвящён методам получения тетрагидропиридина, 9-аза-бицикло[3.1.1]нонанов, а также производных адамантанов. Кроме того, рассмотрены литературные данные о биологической активности производных пиридина. Несмотря на небольшой объём, обзор является полным, содержит 88 ссылок на литературу. В части синтеза тетрагидропиридинов автор рассматривает как методы циклизации, методы частичного восстановления, так и методы окисления. Среди методов, приводящих к соединениям со скелетами бицикло[3.3.1]октана автор рассматривает реакции, родственные реакции Манниха, реакции Дильса-Альдера, а также электрофильное присоединение к циклооктадиену-1,5. Несмотря на долгую историю, химия адамантана, как следует из обзора, всё ещё является предметом современных исследований – последняя работа датируется 2016 годом. Исходя из последней главы литобзора можно составить полное представление о биологической активности соединений ряда пиридина. Кроме известных противовоспалительного, обезболивающего и антимикробного действия рассматривается также связь производного тетрагидропиридина с болезнью Паркинсона, а также применение соединений пиридинового ряда в качестве химиотерапевтических агентов для подавления лимфолейкозов.

В целом, обзор литературы написан хорошим, грамотным языком и легко читается. Он плавно вводит читателя в область основной темы диссертации.

Нуклеофильное замещение в ряду акцепторных гетероциклов является важным синтетическим методом введения заместителей, дополняющим открытые в последние годы реакции, катализируемые ионами переходных металлов. В работе исследована эта реакция на примере 2-хлор-3,5-динитропиридина. В работе исследовались различные условия проведения этой реакции в зависимости от природы нуклеофила и заместителей при нём, было синтезировано 11 продуктов нуклеофильного замещения азотсодержащими заместителями, исследовались замещения гидразинами (2 продукта), алкоголями спиртов (3 соединения) и тиолятами. В целом, была показана принципиальная возможность проведения реакции со всеми основными гетеронуклеофилами, с упором на получение разнообразных N-замещённых динитропиридинов. Строение полученных соединений надёжно установлено спектроскопией ЯМР ^1H и ^{13}C с использованием как одномерных, так и двумерных (COSY, HMBC, HSQC, NOESY) методик.

Полученные N-алкил и N-арилзамещённые пиридины использовались для синтеза как дигидропиридинов, так и продуктов циклизации – биспиридинов – промежуточно образующегося при восстановлении тетрагидроборатом натрия анионов. В этой части исследования были привлечены квантовохимические расчёты для объяснения хода реакции – а именно, направлению присоединения гидрид аниона. В синтезе биспиридиновых аддуктов потребовался подбор условий реакций, с чем автор работы успешно справился, доведя выходы реакций до 80-90%.

В работе показано, что круг соединений, которые можно получить с помощью последовательности "восстановление-присоединение электрофила" можно значительно расширить, вводя полученные 1,5-динитро-7-N-(алкил или арил)-3,7-диазабицикло[3.1.1]нонан-2-оны в реакцию с формальдегидом при кипячении.

Отдельной, весьма интересной частью исследования явился синтез сульфонамидов, содержащих гетероциклические заместители.

Поскольку все полученные соединения планируется использовать в качестве модуляторов роста растений и в качестве фунгицидов, весьма было важным проанализировать, вредны ли они для человека, что было сделано доступными для авторов методами.

Также, для одного представителя каждого ряда соединений было проведено исследование фитоактивности соединений и показана перспективность соединений этого класса в качестве стимуляторов роста и фунгицидов.

Диссертант, безусловно, обладает хорошей квалификацией химика-синтетика, а также является специалистом в области ЯМР, способным расшифровать непростые структуры с помощью комплексов методов: двумерных (гомо – COSY и NOESY; а также

гетеро – HMBC и HSQC – ядерных корреляций) и одномерных. Автор также владеет методами идентификации веществ, такими как масс-спектрометрия и ИК-спектроскопия.

Диссертация Суровой И. И. выполнена на хорошем уровне, объём работы соответствует уровню кандидатского исследования. К сожалению, нельзя не сделать следующие замечания.

Все вещества идентифицированы исключительно методами ЯМР – ^1H и ^{13}C . Подтверждения элементного состава – ни в виде элементного анализа, ни в виде масс-спектра высокого разрешения, что требует подавляющее большинство журналов в органической химии, нет. Однако в некоторых спектрах (например, на рис. 10, стр. 52) заметны никак не обсуждаемые примеси.

Повсеместно используется досадно запутывающее использование латинской буквы "R" в названиях для обозначения радикалов, указываемых в приставке (префиксе), тогда как в начале названия R используется, как правило, для обозначения конфигурации стереоцентра.

стр. 28 – допущена досадная опечатка в рисунке – структура анабазина.

стр. 39 – постулируется образование соли цезия, однако данных по элементному составу нет. Фактически этот вывод делается лишь на основании отсутствия соответствующего СН сигнала остатка барбитуровой кислоты, который, вследствие таутомеризации, может быть сильно уширен. 8 сигналов в спектре ^{13}C свидетельствуют в пользу несимметричного (О-замещения) остатка барбитуровой кислоты. Однако ни спектра ИК, ни масс спектра в области отрицательных ионов не приведено. Кроме того, в обсуждении результатов написано, что вещество "**10** хорошо растворяется в воде и этаноле", тогда как в экспериментальной части указано, что при его выделении использовалось промывание водой.

на стр. 42 написано "повышены выходы синтезированных продуктов по сравнению с литературными данными", это заявление – не конкретно, так как в тексте нет прямого сравнения ни для одного из синтезированных соединений.

стр. 69 – указано, что "выпавшие осадки перекристаллизовывались", но нигде не указано, из чего.

стр. 82 и далее. рассматриваются результаты расчётов методом РМ6 в газовой фазе, но Гауссиан позволяет делать расчёты в растворе, неясно, почему авторы не воспользовались такой возможностью.

стр. 83 – вероятно, опечатка, следует читать XVIII – XIX.

стр. 88 – 91 – для поиска наиболее стабильных конформаций соединения **14b** автор рассчитывает энтальпии образования всех возможных *конфигураций* при различных

стереоцентрах, вследствие чего, судя по рисункам, получаются химически немыслимые структуры, в которых нитро-группа направлена внутрь бицикла (а именно, **1**, **6-17**, **22-32**). Из оставшихся девяти структуры **2**, **4**, **5** имеют неправдоподобные углы при атоме азота N⁷. Вероятно, вследствие этого энтальпии образования получаются слишком высокими, так как данные структуры выходят за пределы параметризации метода РМ6, и разница между ними получается гораздо выше, чем известная в литературе – 0-20 кДж/моль.

Так как не все сочетания конфигураций при атомах C¹ и C⁵ имеют химический смысл (нитро-группа направлена внутрь бицикла), вероятно, стоило сосредоточиться (или, если это сделано, описать подробнее) на поиске конформаций для всех стереоизомеров. Так, для соединения **14b** возможны 2 стереоизомера – (1*S*), (5*R*)- и (1*R*), (5*S*), для каждого из которых – 4 конформации кресло-ванна, и для каждой конформации – 2 конформации (или, если имеется в виду протонированный атом азота, конфигурации) при атомах азота. Всего получается 16, из них, вероятно, не все будут отвечать минимуму на ППЭ, но этот анализ в диссертации отсутствует.

В представленных результатах моделирования различных конфигураций соединения **14b** различия в их энергиях, с одной стороны, иногда чрезвычайно велики. Например, между конфигурацией **17** и **20** она составляет 694.76 ккал/моль, что эквивалентно излучению с длиной волны 172 нм. С другой стороны, конфигурации **1** и **2**, являющиеся оптическими антиподами (стр. 88), должны давать строго одинаковую энергию. В диссертации же их энергия различается на 259.74 кДж/моль (460 нм).

Однако вывод, что структура **11** (вполне правдоподобная по химическим представлениям), отвечает минимуму на ППЭ, вероятно, вполне правдоподобен, что согласуется с данными NOESY.

стр. 121 – сельское хозяйство – один из лидеров в области продовольственного снабжения каждого обитателя нашей планеты (а какие виды деятельности человека занимаются тем же самым?)

В целом, указанные неточности и очень небольшое число опечаток никак не влияют на положительную оценку работы.

Автореферат работы, как по структуре, так и по сути изложения полученных результатов полностью и верно отражает содержание диссертации.

Основное содержание работы достаточно полно отражено в публикациях и изложено в виде 3 статей в журналах, рекомендованных ВАК, и 19 тезисов докладов на конференциях различных уровней.

По результату рецензирования представленной к защите работы **Суровой Ирины Игоревны** можно сделать следующее заключение – диссертация является законченной

научно-квалификационной работой, которая позволила исследовать реакцию замещения 2-хлор-3,5-динитропиридина нуклеофилами различной природы, разработать оптимально приемлемые условия синтеза новых 2-алкокси-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов, новых биспидиновых структур на основе 2-аминозамещённых 3,5-динитропиридинов, осуществить синтез производных 5-[(алкил или арилфенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-аминов, спрогнозировать биологическую активность полученных соединений, исследовать фитоактивность и фунгистатическую активность полученных веществ.

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, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертация полностью отвечает требованиям п.п. 9-14, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями и дополнениями), а ее автор Сурова Ирина Игоревна, безусловно заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

С.н.с. кафедры химии нефти и органического катализа,
Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова
канд. хим. наук (02.00.03 – органическая химия)
119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
khorosh@petrol.chem.msu.ru +7(985)3005527

20.11.2018 

Подпись Хорошутин А.В. заверяю,
и.о. декана Химического факультета МГУ
имени М.В.Ломоносова, чл-корр. РАН

Хорошутин Андрей Васильевич

  Калмыков С.Н.