

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Александровой Надежды Владимировны
«Исследование азидо-тетразольной таутомерии в ряду замещенных азидопиримидинов»,
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.4 – «Физическая химия»

Актуальность темы исследования.

В последнее время внимание исследователей не прекращают привлекать соединения в состав которых входит азидо-группа, используемая как в классической клик-реакции, так и в биоортогональной химии. К числу таких соединений относятся и азидопиримидины. Некоторые из них способны изомеризоваться в тетразолопиримидины – структурные блоки разнообразных биологически значимых веществ. При этом их активность напрямую зависит от наличие определенных изомеров-таутомеров и их процентного соотношения. Таким образом, изучение изомерии и факторов, оказывающих на неё влияние, играет большую роль в развитии медицинской химии. Целью диссертационной работы Александровой Н.В. является разностороннее исследование азидо-тетразольной таутомерии азидопиримидинов, что с вышесказанным определяет её актуальность.

Разнообразные перегруппировки, свойственные для гетероциклических соединений, остаются и в настоящее время довольно простыми и эффективными способами модификации последних. Поэтому рассмотренная в диссертации перегруппировка типа Димрота для замещенного тетразолопиримидинона добавляет актуальности работе.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В диссертации Александровой Н.В. рассматриваются не только уже довольно хорошо освещенные структурные вопросы азидо-тетразольной таутомерии азидопиримидинов, но и её термодинамические и кинетические стороны, что вносит определенный элемент новизны и теоретической значимости в работу.

Весомый вклад в новизну, практическую и теоретическую ценность диссертационной работы привносит обнаруженная в ходе работы каскадная реакция 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида, одной из стадий которой является перегруппировка типа Димрота, представляющая собой удобный способ для синтеза модифицированных тетразолопиримидинов, которые являются фрагментами биологически активных соединений.

Общая структура и содержание работы.

По своей структуре диссертационная работа состоит из введения, пяти глав и выводов.

Содержание работы изложено на 111 страницах, имеет приложение и 107 ссылок на цитируемую литературу, включающую отечественные и зарубежные публикации. Список литературы содержит 9 ссылок (8 %) за последние 5 лет и 27 ссылок (25 %) за последние десять лет, 5 собственных публикаций. Текст диссертации написан кратко читаемым научным языком.

Во **Введении** представлена актуальность исследования, научная новизна и практическая значимость работы. Сформулированы защищаемые положения.

В **Первой главе** приведен литературный обзор исследований в области азидотетразольной таутомерии. Он включает как теоретическое, так и экспериментальное рассмотрение общих основ этой таутомерии. Отдельно освещены литературные данные по таутомерии 2- и 4-азидопиримидинов. Основной акцент сделан на применении метода спектроскопии ЯМР в изучении данного процесса. Литературный обзор заканчивается обоснованием дальнейших исследований автора.

Вторая глава посвящена описанию условий регистрации спектров ЯМР. В ней также даны ЯМР-спектральные данные соединений из 4 и 5 глав, приведены основные формулы для расчета констант скоростей химического обмена из спектров NOESY/EXSY.

В **Третьей главе** обсуждаются результаты по влиянию природы заместителей на термодинамические и кинетические параметры азидотетразольной таутомерии 2 и 4-азидопиримидинов. Приводится описание спектров ЯМР исследуемых соединений, на основании которых фиксировались определенные структуры таутомеров в растворе. Представляются экспериментальные результаты, отражающие температурные зависимости констант равновесия и скоростей исследуемой таутомерии и определенные по ним термодинамические и кинетические параметры. Утверждается, что наличие CH_3 -группы в позиции 2 кольца 4-азидопиримидина замедляет превращение тетразольной формы в азидную, в то время как фенильный заместитель в той же позиции, наоборот, ускоряет этот процесс. Природа заместителя в позиции 6 кольца 4-азидопиримидина практически не оказывает влияния на скорость таутомерных превращений. Говорится, что при введении фенильных заместителей в позиции 4 или 6 2-азидопиримидина наблюдается почти двукратное снижение энтальпии реакции: от 26.1 ± 0.3 кДж·моль⁻¹ для незамещенного 2-азидопиримидина до 12.6 ± 0.7 кДж·моль⁻¹ для 2-азидо-4,6-дифенилпиримидина. Изменение типа *пара*-заместителей в фенильном радикале не оказывает значительного влияния на значение ΔH^0 . При аннелировании тетразольного кольца в направлении фенильного заместителя энтропийный фактор превышает энтальпийный, что приводит к преобладанию азидной формы. Фенильные заместители в позициях 4 или 6 кольца 2-азидопиримидина способствуют ускорению таутомерных превращений, в то время как

электроноакцепторная CF_3 -группа в этих же позициях оказывает противоположное влияние, увеличивая активационный барьер.

Четвертая глава отражает зависимость изомерного состава соединений в твердом состоянии от способа выделения в случае малых скоростей изомерных превращений. Это иллюстрируется на примере азидо-тетразольной изомерии 2-азидопиримидин-4(3*H*)-онов.

В **пятой главе** методом спектроскопии ЯМР была экспериментально исследована последовательность реакций 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида в неабсолютном ДМСО. Первая реакция состояла в замещении атома хлора на гидроксигруппу с образованием 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегида и соляной кислоты, которая катализировала вторую реакцию – перегруппировку 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегида в 6-бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он. Исследование этой перегруппировки методом ^{13}C – изотопного мечения подтвердило предположение, что её путь включает раскрытие цикла по связи C-NH в образующемся ковалентном гидрате и последующую рециклизацию в конечный продукт.

Выводы по диссертационной работе достаточно четко и полно отражают результаты.

Достоверность результатов работы.

Достоверность полученных в диссертации выводов обуславливается тщательным анализом данных, использованием изотопного мечения для подтверждения механизма перегруппировки, применением проверенных и отработанных методик спектроскопии ЯМР: ДЯМР и NOESY/EXSY. Также достоверность результатов подтверждается публикацией 5 статей по теме диссертации в рецензируемом научном журнале «Известия академии наук. Серия химическая».

Автореферат и публикации соискателя соответствуют содержанию представленной к защите диссертационной работы.

По материалу диссертации есть некоторые **вопросы и замечания**:

1. В диссертационной работе расчет констант скоростей обменных процессов из спектров NOESY/EXSY производился по формулам, представленным в экспериментальной части. Однако, для этих целей есть доступная программа «EXSYCALC». Чем обуславливался выбор способа расчета констант скоростей обменных процессов?
2. В главе 5 диссертационной работы исследована перегруппировка 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегида в 6-бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он. Какое принципиальное отличие она несет от уже описанных в литературе?

3. Одной из положительных черт представленной работы является освещение именно экспериментально полученных параметров азидо-тетразольной таутомерии в ряду азидопиримидина. Тем не менее, было бы полезно провести квантово-химические расчеты изучаемого процесса и сопоставить расчетные данные с экспериментальными результатами. Данное замечание является рекомендательным и не уменьшает значимости диссертации.
4. При написании текста диссертации были допущены неточности и ошибки:
- в некоторых случаях указано численное значение величины, а её единица измерения перенесена на следующую строку. Например, на странице 17 "от 4 до 30 кДж·моль⁻¹" и на странице 86 "188.0 м.д.").
 - ссылка 78 имеет некорректные выходные данные.
 - рисунки 12 и 14 перегружены графиками.
 - к рисунку 15 требуется более информативная пояснительная записка.
 - в таблице 8 колонку без заглавия можно было бы озаглавить "Растворитель".
 - в нескольких таблицах химические сдвиги обозначаются как " δ , Гц", а константы спин-спинового взаимодействия - почему-то как "J/Гц", а не "J, Гц".
 - на рисунке 7 используется английское сокращение "DNMR", в то время как в подписи к рисунку 7 то же самое сокращение дано в русском варианте как "ДЯМР".
 - в таблицах 17-19 первая колонка, в которой приведены обозначения конкретных химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия, называется почему-то "Метод", хотя её правильнее было бы назвать "Параметр ЯМР", а вторая колонка, содержащая обозначения конкретных протонов и углеродов, вообще не имеет названия. Почему бы не назвать её, например, "Ядро"?
 - сравнение графических (рисунок 11) и табличных (таблица 13) данных для соединения 44 выявляет существенное расхождение значений одной и той же константы скорости: 6.3 и 50 с⁻¹. Какое значение следует все-таки считать правильным?
 - на шкале абсцисс рисунка 10 приведены какие-то цифры, хотя по смыслу там не должно быть никаких цифр, да и самой-то шкалы не должно было бы быть. Это же замечание относится и к рисункам 11, 13 и 15.
 - на схеме 11 используются английские сокращения "DMSO" и "TFA", хотя в условных обозначениях и по тексту работы они употребляются в русском варианте "ДМСО" и "ТФК". Аналогичное замечание относится к таблице 1, где указано "DMSO-d₆".
 - в экспериментальной части указывается на использование только трёх спектрометров ¹H ЯМР, с частотами на ядре ¹H 400.13, 500.13 и 600.30 МГц. Однако в опи-

сании спектров ЯМР 2-азидо-4-(трифторметил)пиримидина (**50A**) в CDCl_3 для ядра ^1H указана частота 300.13 МГц, для ядра ^{19}F – 282.37 МГц. Также в работе не уточняется, на каком приборе получены параметры спектров ЯМР, приведенные в таблицах 10,11 и 16-19.

Перечисленные замечания не являются критичными и не влияют на ценность изложенного материала.

Заключение

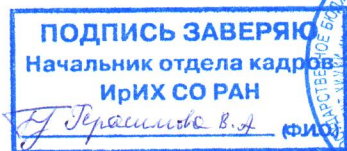
В общем, тексты диссертации, автореферата и опубликованных статей позволяют сделать вывод, что диссертация Александровой Надежды Владимировны «Исследование азидо-тетразольной таутомерии в ряду замещенных азидопиримидинов» представляет собой самостоятельный научно-исследовательский труд, который дополняет научные знания в области химии азидопиримидинов и тетразолопиримидинов кинетическими параметрами азидо-тетразольной таутомерии, а также возможными перегруппировками тетразолопиримидинового остова.

Представляемая к защите работа соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции от 20.03.2021 г.), а её автор - Александрова Надежда Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. – Физическая химия.

Официальный оппонент:

Кривдин Леонид Борисович, доктор химических наук (специальность 1.4.3 (02.00.03) – Органическая химия), профессор (специальность 1.4.4 (02.00.04) – Физическая химия), главный научный сотрудник лаборатории ядерного магнитного резонанса
e-mail: krivdin_office@irioch.irk.ru;
тел.: +7 914 897 41 33;

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук», 664033, РФ, г. Иркутск, ул. Фаворского 1; телефон: +7 (3952) 42-92-32;
e-mail: irk_inst_chem@irioch.irk.ru; адрес сайта: <https://irkinstchem.ru>.



Кривдин

Кривдин Леонид Борисович
"3" декабря 2024 г.



Подпись Кривдина Леонида Борисовича удостоверяю,
учёный секретарь ИРИХ СО РАН, к.х.н.

Комарова Гатьяна Николаевна

Комарова