

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Супрановича Вячеслава Игоревича

(Ф.И.О. соискателя)

на тему: «*N*-Аминокатионы пиридинового ряда: получение, строение и синтетическое использование»

по специальности «02.00.03 – органическая химия»

на соискание ученой степени кандидата химических наук

1. Актуальность избранной темы.

Одной из актуальных задач современной органической химии является поиск рациональных методов получения новых практически полезных соединений, полученных с определенной региоселективностью. Создание новых физиологически активных соединений и промежуточных синтонов для их получения, особенно гетероциклического ряда, изучение возможного механизма их образования и дальнейших превращений относится к числу весьма актуальных проблем современной органической химии. К одним из таких объектов можно отнести и выбранные диссертантом в качестве объектов исследования *N*-аминокатионы производных пиридина, являющиеся исходными синтонами для синтеза ряда конденсированных замещенных гетероциклов, в том числе и замещенных пиразоло[1,5-*a*]пиридинов, обладающие сильным антимикробным действием, особенно против бацилл туберкулеза, эффективными при лечении трихомоназ и гнойных воспалений, что привлекает внимание многих исследователей и побуждает к синтезу и изучению новых методов и путей получения их производных.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Степень обоснованности научных положений и выводов сформулированных в диссертации соискателя Супранович В.И. определяется квалифицированным выбором исходных объектов исследования и традиционных методов синтеза новых функциональных производных на их основе.

3. Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Представленные в диссертационной работе соискателя Супранович В.И. экспериментальные и теоретические данные выполнены на высоком научном и профессиональном уровне. Состав и строение всех синтезированных соискателем новых функциональных производных доказаны с использованием современных физических методов анализа (ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопия, масс-спектрометрия и рентгеноструктурный анализ), что свидетельствует о достоверности и обоснованности каждого сделанного результата и выводов соискателя. Высокая достоверность и обоснованность научных результатов и сделанных на их основе выводов подтверждаются также научными публикациями соискателя, опубликованными в рейтинговых специализированных международных рецензируемых изданиях (*Tetrahedron Letters*, *J. Mol. Struct.*) и высоким уровнем апробации на всероссийских и международных научных конференциях. Всего по теме диссертации опубликовано 10 научных работ, среди которых 3 статьи и 7 тезисов докладов.

Автореферат и опубликованные в научной печати труды полностью и правильно отражают основное содержание диссертационной работы и прошли достаточную апробацию.

Результат 1 выводов диссертации является новым, т.к. впервые методом рентгеноструктурного анализа изучены структуры мезитиленсульфонатов 2-*X-N*-аминопиридиниевых катионов ($X = \text{CN}, \text{Cl}, \text{Br}$), а также дикатионов *N,N'*-диамино-2,2'-

бипиридиния и N,N' -диамино-4,4'-бипиридиния. Анализом диэдральных углов $N(A/B)-N(7)-N(1)-C(6)$ и длин связи $N(7)-N(1)$ показано, что в случае N,N' -диамино-4,4'-бипиридиния неподеленная электронная пара атома азота вовлечена в сопряжение с π -системой кольца. Геометрия N -аминопиридиниевых катионов согласуется с проведенными дополнительно квантово-химическими расчетами.

Результат 2 выводов диссертации является новым, т.к. соискателем впервые обнаружено протекание ипсо $N-C2$ -циклоприсоединения в реакции некоторых производных ацетилена с 2- X -пиридиний- N -имидами (где $X = CN, Br, Cl, OPh$) с уходом заместителя X . При этом, увеличенное содержание незамещенного продукта зависит от увеличения полярности применяемого растворителя;

Результат 3 выводов диссертации является новым, т.к. впервые проведен квантово-химический расчет методом B3LYP/6-31+G(d) возможных переходных состояний с учетом сольватации в реакции циклоприсоединения 2- X -пиридиний- N -иминов с ДМАД, не противоречащие экспериментальным данным.

Результат 4 выводов диссертации является новым, т.к. реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения 2,2'-бипиридиний- N,N' -дииминов с ацетиленами, сопровождающаяся частичным расщеплением связи $C_{py}-C'_{py}$, в литературе не описана. Предложен механизм реакции и установлены факторы, влияющие на селективность.

Результат 5 выводов диссертации является новым, т.к. среди производных пиразоло[1,5- a]пиридинов не описаны способы селективного введения дейтерия в положение 7.

Выводы, сделанные автором на основании полученных результатов аргументированы, обоснованы и подкреплены квалифицированным теоретическим (квантово-химическими расчетами) и экспериментальным анализом.

4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Разработанные оптимальные методики циклизации N -аминокатионов и синтез на их основе различных функциональных пиразоло[1,5- a]пиридинов, можно использовать в практике синтезов аналогичных по строению структур, в том числе и для других подобных соединений. Проведенные квантово-химические расчеты в сравнении с полученными экспериментальными данными позволят в связи с постановкой определенной задачи отдать предпочтение одному из наиболее точных видов (методов) расчета.

5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты проведенного исследования важны не только в фундаментальном плане для химии производных пиридина, органической и медицинской химии, но также, несомненно, имеют **практическую и теоретическую значимость** и рекомендуются для дальнейшей целенаправленной разработки методов синтеза новых биологически активных соединений, при квантово-химических расчетах переходных комплексов и энергетических диаграмм подобных по механизму реакций и структуре соединений.

Результаты этой работы **могут быть использованы** в организациях, занимающихся исследованиями в области тонкого органического синтеза и медицинской химии в Санкт-Петербургском государственном университете, ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, Московской академии тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова, Московском государственном университете им. М.В.Ломоносова, Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Омском государственном университете им. Ф.М. Достоевского и т.д.

6. Содержание диссертации, ее завершенность.

Диссертация Супрановича В.И. состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов собственного исследования, экспериментальной части,

выводов, списка сокращений и цитируемой литературы. Снабжена по тексту литературного обзора и обсуждения результатов схемами, таблицами, рисунками. Имеется приложение, состоящее из табличных величин по длинам связи и торсионным углам двух молекул, определенных методом РСА. Общий объем диссертации 147 страниц.

В литературном обзоре (глава I), озаглавленном «Методы синтеза пиразоло[1,5-а]пиридинов», основное внимание отведено методам циклизации *N*-аминопиридиновых солей в пиразоло[1,5-а]пиридин. Подробно проанализированы все положительные стороны и недостатки указанных методов.

Собственные исследования автора (**обсуждение результатов**) представлены не в одной главе, традиционно называемой по названию самой диссертации, а в отдельных 4-х главах: **главы II-V**, две из которых имеют свои **подразделы (2.1, 2.2, 3.1, 3.2, 3.3)**.

Вторая глава посвящена изучению пространственного строения 2-замещенных *N*-аминопиридиновых и *N,N'*-диамино 2,2'- и 4,4'- бипиридиновых солей, определенного РСА, проведению квантово-химических расчетов по предсказанию геометрии молекул в сравнении с экспериментальными значениями.

В **третьей главе** описывается изучение реакции 2-замещенных пиридинов-*N*-иминов с диметилацетилендикарбонилатом, обнаружены продукты ипсо *N*-C(6) циклоприсоединения с элиминированием заместителя из положения 2, изучено влияние растворителей на соотношение продуктов. Проведены квантово-химические расчеты возможных переходных состояний и энергетических диаграмм реакций.

В **четвертой главе** приведены данные по исследованию реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2,2'-бипиридинов-*N,N'*-дииминов с производными ацетилена, сопровождающиеся частичным расщеплением связи $C_{py}-C'_{py}$ с элиминированием одного пиридинового остатка. Предложен возможный механизм реакции и установлены некоторые факторы (растворитель, количество основания), влияющие на селективность, проведены квантово-химические расчеты возможных переходных состояний и энергетических диаграмм реакции.

В **главе V** диссертации представлены данные о возможных методах введения дейтерия в структуру *N*-аминопиридиновых солей и полученных на их основе дейтерозамещенных производных пиразоло[1,5-а]пиридинов, показаны положения и степень замещения, условия проведения.

Экспериментальная часть, содержащая описание методик получения и спектральных характеристик полученных соединений, выполнена удовлетворительно. При описании методик синтеза для каждого полученного соединения приведена его структура, но, к сожалению, не все атомы в описательной части пронумерованы, очень много пустого свободного места между формулами и текстом. Структура всех новых соединений, помимо элементного анализа, установлена с применением комплекса методов исследований, таких, как ИК-, ЯМР 1H , ^{13}C -спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения. Спектральная часть для синтезированных новых соединений в целом описана, частично охарактеризована (кроме ЯМР ^{13}C), не вызывает серьезных сомнений, что свидетельствует о достоверности экспериментальных результатов.

Диссертация Супрановича В.И. является самостоятельной, вполне завершенной (в решении поставленных задач) научно-исследовательской квалифицированной работой, в которой содержится решение одной из важных для органической химии научной задачи по разработке и поиску методов синтеза новых физиологически активных соединений, а также подтверждения полученных опытным путем экспериментальных данных с теоретическими расчетами.

7. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, высказать мнение о научной работе соискателя в целом.

По тексту диссертационной работы имеются следующие замечания и вопросы:

- 1) В литературном обзоре не упоминается очень важная, хоть и немного устаревшая монография узбекских химиков-органиков А.С. Садыкова, Ю.В.Курбатова, С.В. Залялиевой «N-имины пиридиновых оснований», изд-во «ФАН» Узб.ССР, 1982, в которой очень подробно приведен обзор по методам получения, строению и хим. свойствам N-иминов пиридинов. Список использованной литературы, к сожалению, состоит, в основном, только из зарубежных источников. Есть ли исследования советских или российских ученых в данном направлении?
- 2) В главе 3.2. на схеме 77 приводятся данные по использованию в реакции окисления промежуточных продуктов дигидропиразолов – хлоранила. На чем основан выбор окислителя и не проводились ли попытки использования других окислителей – нитробензол, нитрит натрия, хлорид железа (3) и т.д. В вышеуказанной монографии А.С.Садыкова приводятся сведения о высокой окислительной способности N-аминопиридиновых солей, окисляющие, например, пиперидиновый цикл в анабазине до пиридинового. Автором на стр.70 высказано предположение об окисляющей способности этих солей, но мысль до своего умозаключения не завершена. Здесь же, не совсем корректно заявлять, что часть целевого продукта из-за отсутствия окислителя «теряется», т.к. промежуточные дигидропиразолы, по возможности, можно также выделить из реакционной среды и дополнительно затем окислить.
- 3) На стр.58, 71 в названии рисунков 7 и 10 с изображением строения молекул употреблен сам метод анализа – «Монокристалльный РСА ...», правильнее будет «Пространственное строение молекулы ...».
- 4) Глава IV озаглавлена «Изучение фрагментации производных». И далее по тексту главы автор применяет термин «фрагментация» для продуктов расщепления колец бипиридила по связи $C_{py}-C'_{py}$. Это не совсем правильно, т.к. фрагментация – это процесс дробления чего-либо на множество мелких разрозненных фрагментов, например, в масс-спектрометрии, а в данном случае это просто расщепление или разрыв по связи.
- 5) В таблице 10 (стр.84) приводятся дробные значения выходов соединений **144** (в экспериментальной части данные соединения **не найдены!**) до сотых значений: 7,11; 5,14; 8,19%, что не совсем употребительно в органической химии.
- 6) По тексту диссертации и автореферата приводятся рисунки пространственных структур соединений, определенных с помощью рентгеноструктурного анализа, однако, в экспериментальной части диссертации не приводится номер депонента структуры в Кембриджском Банке структурных данных, а также не приведены необходимые описания проведенных рентгеноструктурных экспериментов для каждой структуры (тип кристаллов, параметры решетки а, b, с, пространственная группа), приводится только R-фактор и число отражений.
- 7) Описание методик получения аналогичных по структуре соединений, например **133а,б,в,д**, в экспериментальной части можно было и не дублировать, а привести общую методику получения. Очень много соединений не имеют нумерации (стр. 113, 121).
- 8) В совокупности описание ЯМР 1H спектров всех соединений приведено очень небрежно, без четкой определенной последовательности и соблюдения какого-либо принятого шаблона для описания всех структур. Например, протоны почти всех соединений в описательной части спектров не пронумерованы и, соответственно, не соотнесены, указываются цифровые значения КССВ, без символа J, для некоторых констант зачем-то приводится повторно единица измерения Hz, перечисление значений констант для сложных мультиплетов (дд, ддд и т.д.) приведены в разброс, то

от больших к меньшим значениям, то наоборот (обычно перечисление начинается с больших значений констант 3J , потом в порядке уменьшения приводятся константы дальнего ССВ 4J), взаимодействующие протоны при описании констант приведены только для нескольких примеров, в спектре ЯМР 1H соед. **1336** вообще не указано расщепление (мультиплетность). При описании ЯМР ^{13}C спектров соединений приводится сплошной набор химических сдвигов, без конкретного соотнесения атомов углерода (например, данные соотнесения с 2015г. являются необходимыми для предоставления химических статей в журнал ХГС). Для этого можно было бы провести несколько ЯМР-экспериментов из каждого класса соединений, например, метод АРТ, DEPT, а также двумерный спектр в формате корреляций 1H - ^{13}C взаимодействия НМРС (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation), позволяющие однозначно сделать указанные соотнесения. При описании ИК-спектров соединений также приводится сплошной поток волновых чисел всех полос поглощения, достаточно было бы указания нескольких характеристических полос с их соотнесением.

9) Аналог соединения **150** - 7-(5'-Метилпиридил-2'-)-2,3-диметоксикарбонил-4-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин, полученный из соли **131**, не пронумерован в экспериментальной части и не встречается по тексту диссертации (не присутствует также на схемах реакции 86 или 88). На той же схеме реакции 86 (стр.87) не пронумерованы промежуточные продукты реакции, не имеются в структуре представленных соединений заместителей R1, R2, приведенных здесь же на схеме 86. Исходные бипиридилы имеют ту же нумерацию, что и продукты реакции 7,7'-бис(пиразолопиридины) – **143**?

10) Имеются несовпадения брутто-формул соединений реальным значениям брутто-формул представленных структур, либо найденным по МСВР значениям на стр. 110, 113, 115.

11) По субъективному мнению оппонента довольно сильно превышен объем литературного обзора (49 страниц) по сравнению с обсуждением собственных результатов (39 страниц). Кроме того, никоим образом не принижая роль квантово-химических расчетов в определении промежуточных интермедиатов, энергетических диаграмм и других параметров реакции, следует отметить, что их общий объем в работе также завышен, в каких-то случаях наблюдается простое сравнение, апробация и подбор разных методов расчета применительно к полученным экспериментальным данным, что, конечно же, принижает ценность собственного добытого экспериментальным путем материала по исследованию возможного механизма реакции.

12) Поскольку автором указывается, что производные пиразоло[1,5-*a*]пиридина являются биологически активными соединениями, а полученные автором новые производные также могут проявить высокую активность, то необходимо было бы провести биологическое исследование нескольких представителей из синтезированных производных на биоактивность или выявить другие практически полезные свойства соединений.

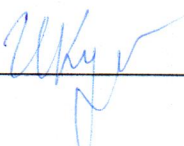
13) Помимо этого имеются опечатки и орфографические ошибки (стр.6 строка 6; стр.8 строка 1; стр.41 строка 4; стр.43 строка 3; стр.83 строка 13; стр.87 строка 1, 9; стр.97 строка 18, 22; стр.105 строка 25; стр.114 строка 1; стр.115 строка 22; стр. 128 строка 3), неточности и неудачные словосочетания, например, «схема механизма...», «теряется...»; очень много свободного пустого места на страницах 20, 23, 24, 26, 34, 39, 40, 45, 49, 55, 60, 64, 71, 86, 87, почти все страницы 99-124 экспериментальной части; таблицы 5, 7, 8, 10, 12 оформлены не по ГОСТу, имеются свободные пустые ячейки, цифровые дробные значения отделены точкой, а не запятой.

Несмотря на приведенные замечания по содержанию и оформлению работы необходимо отметить, что диссертация написана вполне читаемым научным языком, ее положения изложены достаточно четко и ясно.

8. Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней.

Таким образом, диссертация Супранович В.И., представленная к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной для органической химии практической задачи по целенаправленному поиску и путей синтеза новых физиологически активных соединений, в том числе и среди производных пиридина, а также возможности использования теоретических квантово-химических расчетов при установлении механизмов реакции, что в полной мере соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор – Супранович В.И. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности «02.00.03 – органическая химия».

**Официальный оппонент,
профессор кафедры органической химии
ФГБОУ ВО «ОмГУ им. Ф.М. Достоевского»,
д.х.н. (02.00.03 – органическая химия),
доцент**



Кулаков Иван Вячеславович

Телефон: +7-3812-64-24-47, 8-913-602-4977
e-mail: kulakov@chemomsu.ru
644077 Россия, г. Омск, проспект Мира, 55а

Подпись профессора кафедры органической химии,
д.х.н. Кулакова И.В. удостоверяю

**Ученый секретарь Ученого Совета
ОмГУ им.Ф.М. Достоевского**



Л.И.Ковалевская

Дата: 07.06.2016г.