

Отзыв

официального оппонента

кандидата химических наук, старшего научного сотрудника

лаборатории молекулярных биотехнологий

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

«Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской

академии наук»

Федерального агентства научных организаций

Слынько Николая Мефодьевича

на диссертацию СУПРАНОВИЧА ВЯЧЕСЛАВА ИГОРЕВИЧА

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

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 - органическая химия.

N-аминокатионы пиридиниевого ряда уже продолжительное время привлекают внимание исследователей в области синтеза и практического применения продуктов, от создания новых сегнетоэластичных материалов до модификации антибиотиков. Особый интерес вызывает возможное применение N-аминопиридиниевых солей в синтезе соединений, обладающих пиразоло[1,5-a]пиридиновым остовом и структурным родством с производными индола, отмеченными проявлением разнообразных биологических активностей.

Однако, несмотря на очевидную структурную схожесть этих классов соединений, методы их синтеза имеют очень мало общего. Одним из часто применяемых методов синтеза пиразоло[1,5-a]пиридинов является реакция - 1-аминопиридиниевых солей с ненасыщенными соединениями, в частности, с ацетиленами. В настоящее время эта область органической химии имеет достаточное количество «белых пятен», имеющих отношение к селективности протекания реакции и оптимизации условий, направленных на

повышение выходов целевых продуктов. В связи с вышеизложенным, работа Вячеслава Игоревича Супрановича поставила своей **актуальной задачей** изучение 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-замещенных пиридилий-*N*-иминов с целью определения возможностей использования этой реакции для получения замещенных пиазоло[1,5-*a*]пиаридинов, потенциальных биологически активных агентов. Оптимизация синтетических маршрутов для получения этих соединений составляет **практическое значение** этой работы. Кроме того, в процессе проведения работы предполагалось получить информацию фундаментального характера о строении 1-аминопиаридилиевых солей и об аспектах протекания реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-замещенных пиридилий-*N*-иминов и бипиаридилий-*N,N'*-дииминов к ацетиленам, которая должна определить **научную новизну** работы.

В диссертации приводятся данные литературы о методах получения пиазоло[1,5-*a*]пиаридинов. Количество использованных для обзора литературных источников (133) свидетельствует о значительном интересе к данному направлению, тем более, что автор сознательно ограничил себя как выбранным хронологическим интервалом, так и диапазоном применяемых реакций. Читается обзор с интересом и дает возможность оценить состояние дел в данной области, что немаловажно для определения вклада диссертанта в развитие этого раздела химии.

В общей части работы соискатель оптимизировал методики получения мезитиленсульфонатов 2-*X-N*-аминопиаридилиевых катионов, а также дикатионов *N,N'*-диамино-2,2'- и *N,N'*-диамино-4,4'-бипиаридилия и методом РСА изучил их структуры. Им было установлено, что геометрия *N*-аминопиаридилиевых катионов хорошо предсказывается квантово-химическими методами DFT, а расчетом параметра НОМА_d подтвердил высокую степень ароматичности *N*-аминопиаридилиевых катионов. Из соответствующих *N*-аминопиаридилиевых солей Супранович В.И. препаративно получил ряд пиазоло[1,5-*a*]пиаридинов. Автором впервые обнаружено протекание ипсо *N*-

C²-циклоприсоединения в реакции ацетиленов с 2-замещенными пиридиний-N-имидами с отщеплением заместителя X. Оценено влияния полярности растворителя на протекание процесса, а также влияние добавок окислителя и основных агентов.

Расчет, проведенный методом B3LYP/6-31+G(d), позволил автору предположить, что реакция протекает по механизму согласованного циклоприсоединения, что предопределяется наличием ранних переходных состояний в реакции 2-X-пиридиний-N-иминов с ацетиленами.

Обнаружено, что реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения 2,2'-бипиридиний-N,N'-дииминов с ацетиленами сопровождается частичным расщеплением связи между двумя пиридиновыми ядрами. Растворитель, количество основания и метильные заместители в пиридиновом кольце слабо влияют на селективность реакции. Предполагаемый механизм реакции согласуется с результатами квантово-химических расчетов.

Разработан способ селективного введения дейтерия в положение 7 пиазоло[1,5-а]пиридинов и получены различные производные с высокой степенью дейтерирования.

Совокупность проделанной работы позволяет говорить о несомненной научной новизне диссертационной работы. Автор сделал всё возможное для выделения продуктов из реакционных смесей и установления их строения. Усилия, затраченные автором, заслуживают безусловного уважения.

Диссертация В.И.Супрановича логично построена, качественно написана и оформлена. Строение всех синтезированных соединений установлено надежно, с привлечением современных физико-химических методов. Выводы соответствуют поставленным результатам и существу проделанной работы.

К замечаниям, возникшим при ознакомлении с диссертационной работой, можно отнести следующие:

В реферате на стр 4 «добавление окислителя может значительно увеличить выход реакции» - относится не к той реакции, о которой пишется.

В реферате на стр 15 в тексте обсуждается получение 7,7'-дипиазоло[1,5-а]пиридинов, хотя на схеме таких соединений нет (очевидно, правильно «бипиаридинов»).

В схеме 3 на стр. 12 процесс реароматизации неочевиден (пропущена двойная связь).

На стр. 18, 18, 20, 29 диссертации т.н. гидразиды 2-алкинилбензилиденов на самом деле являются гидразидами *p*-толуолсульфо кислоты, а к 2-алкинилбензилиденам они относятся, как гидразоны.

На стр 25 приведенное на рис.4 соединение является не CRF1 рецептором, а его антагонистом, как следует из текста.

Неадекватно, на взгляд оппонента, транскрибированы на русский язык фамилии O'Brian (стр.50), Bower (стр.45) и Charette (стр. 25, 28, 56).

На стр. 29 «циклизация пятичленного кольца» - правильно, в пятичленное кольцо.

На стр. 37 «1,2-центры фенильного кольца» - атомы углерода не являются центрами кольца.

На стр. 39 – не существует циклизации Кновенагеля, но встречается циклизация, сопряженная с конденсацией Кневенагеля.

На стр. 46 В табл.1 непонятное сокращение T.

На стр. 52 имеет место выражение «для этилового эфира пиридина и бензонитрила».

На стр 70 На схеме 76 окислителем указан O₂, хотя выше в тексте окислителем предполагается *N*-аминопиридиниевая соль (что можно было доказать судьбой экзo-азота), а на стр.74 исключение кислорода не меняет состав конечной смеси.

В этой же схеме аминопиридиниевый катион представлен как реальное соединение (а также в других схемах).

На стр. 71 2-(*N'*-морфолин)-пиридин – правильнее *N*-(2-пиридил)-морфолин.

В названии солей правильно ставить анион первым, а катион непременно в родительном падеже – соответственно, в оглавлении, на стр.4, 6, 59, 81, 100-107, д.б. сульфат аминопиридиния, или, на худой конец, аминопиридиния сульфат.

На стр. 72 «Существуют две ... альтернативы» (непонятно, чему?)

На стр. 103 2-феноксипиридина (1.00 ммоль) не указан вес

На стр. 108, 109, 109, 110, 112 не указано, каким растворителем из пары проводится пересаживание.

На стр. 120 ДМСО удаляется из системы, где его не было вовсе. И вообще, метод удаления (отдувание) вызывает определенное недоумение.

На стр. 121, 121, 122, 122, 123 в выражении «величины дейтерообмена» не обозначено, величины чего – скорости или степени дейтерообмена.

В списке сокращений отсутствуют расшифровки AIBN, ТГФ, ДМФ, Ts, Tf, TTMSS, Bmim, НОМА, B3LYP, DFT, SMD.

В ряде выражений наличествует избыточная информация: например, «В обзоре ... описаны известные реакции» (стр.30): «приводили в реакции ... к сложным реакционным смесям» (стр. 72); «заместителя в третьем положении на ориентацию в реакции 3-замещенных» (стр.13); «к некоторому увеличению выходов продуктов с фрагментацией и без неё» (стр. 6).

В экспериментальной части все методики желательно было подать в единой форме прошедшего времени.

Литературные ссылки №№1, 2, 7, 13-15, 21, 23, 25-30, 32-34, 45-47, 55, 107, 120, 125, 129, 130, 132 и 133 приведены с несоблюдением ГОСТа (пунктуация).

Прочие опечатки, орфографические и пунктуационные ошибки приведены в приложении I.

Перечисленные замечания имеют редакционный характер и ни в малейшей степени не изменяют общую высокую оценку диссертации.

Результаты работы отражены в серии статей, опубликованных в престижных международных журналах и в тезисах докладов отечественных и

международных конференций. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Сама диссертация является законченной научно-исследовательской работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по изучению взаимодействия 1-аминопиридиновых солей с ацетиленами, имеющей существенное значение для расширения синтетических возможностей производных пиридина и создания новых материалов и фармакологически ценных веществ.

На основании изложенного считаю, что диссертационная работа В.И.Супрановича «N-Аминокатионы пиридинового ряда: получение, строение и синтетическое использование», по значимости поставленных и решенных в ней проблем, по научному уровню и объему полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, в соответствии с требованиями п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 -органическая химия.

Официальный оппонент

Старший научный сотрудник
лаборатории молекулярных биотехнологий
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
Федерального агентства научных организаций,
630090, г. Новосибирск, ул. ак. Лаврентьева 10
Тел. (383) 363-49-32*6139, 8-913-905-03-09
e-mail: nslynko@mail.ru
кандидат химических наук
Н.М.Слынько

14 июня 2016 г.

*Ученый секретарь
Орлова Т.В.*

