

Отзыв официального оппонента
на диссертационную работу Ефимова Виктора Владимировича
«Синтез новых нитрозо- и аминопиразолов,
исследование их строения, свойств и поиск областей применения»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Пожалуй, большинство синтетических работ современной органической химии связано с освоением неисчерпаемой области гетероциклических соединений, среди которых большой интерес представляют производные пиразола. Эти соединения находят широкое применение в деятельности человека, прежде всего из-за их разнообразной биологической активности. Так, производные пиразола входят и в состав лекарственных препаратов и используются в качестве гербицидов и пестицидов. Для расширения числа доступных для дальнейших превращений исходных пиразолов проводится их функционализация. В этой связи диссертационная работа В.В. Ефимова, в которой предложены способы синтеза новых нитрозо- и аминопиразолов, а также изучены их строение и свойства, в том числе биологическая активность, несомненно, **актуальна и полезна.**

Общая характеристика работы

Диссертация построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, полученных результатов и их обсуждения (главы 2-4), экспериментальной части, выводов, списка сокращений и списка цитированной литературы из 126 работ. Работа изложена на 133 страницах печатного текста, проиллюстрированных рисунками, схемами и таблицами.

Во введении (стр. 4-6) обоснована актуальность темы диссертации и сформулированы цель и задачи исследования. Приведены сведения о научной новизне и практической значимости полученных результатов.

Сведения о личном вкладе автора, апробации работы и публикациях по теме диссертационного исследования приведены в автореферате.

Обзор литературы (стр. 7-21) состоит из трех блоков. В первом рассмотрены сведения о способах получения нитрозопиразолов. Второй блок посвящен путям синтеза аминопиразолов, а в третьем – рассмотрена

антибактериальная, противовоспалительная, анальгетическая, противоопухолевая, противовирусная и т.д. биологическая активность производных пиразола.

Анализируя эту часть диссертации, можно констатировать, что автор имеет представление о современных достижениях науки в интересующей его области. Из общего числа процитированных работ 28 выполнено в период с 2011 года, что, несомненно, является доказательством актуальности выбранной темы. Вместе с тем, слабо рассмотрена патентная литература. Имеется ссылка [15] на патент США (причем его название не приводится), да ссылка [90] на патент РФ, одним из соавторов которого является диссертант. Завершается обзор литературы выводом о важности разработки новых способов получения производных пиразола и повторением приведенных во введении задач исследования, чего можно было бы избежать.

Во второй главе описаны результаты синтеза новых производных нитрозопиразолов. Описан синтез замещенных β -дикетонов и изонитрозо- β -дикетонов с арильными и алкоксильными заместителями, а также циклизация изонитрозосоединений с гидразингидратом и алкилгидразинами. Следует отметить, что идентификация полученных соединений проведена вполне корректно с привлечением, в основном, ПМР, ИК и УФ спектроскопии. Всего автором получено 6 ранее не описанных N-алкилзамещенных 4-нитрозопиразолов.

Третья глава посвящена синтезу аминопиразолов и продуктов их ацилирования. Аминопиразолы были получены жидкофазным восстановлением нитрозопиразолов гидразингидратом в присутствии 0,7% палладия на активированном угле. Почему была выбрана именно эта восстановительная система и, на мой взгляд, важные подробности (марка угля, содержание палладия, количество катализатора, природа растворителя, перемешивание, состав газовой фазы) в диссертации не обсуждается. Тем не менее, автором получены 5 ранее не описанных производных 4-амино-1H-пиразолов с арильными и алкоксиметильными (метильными) заместителями, строение которых достаточно надежно установлено с применением методов масс-спектропии, ПМР и УФ спектроскопии.

Полученные аминопиразолы • были проацилированы уксусным ангидридом и хлорацетилхлоридом. Было показано, что ацилирование может протекать как по аминогруппе, так и с участием атома азота пиразольного кольца. Этот факт был убедительно доказан с привлечением результатов анализа полученных продуктов методами ЯМР ^1H , ^{13}C ; ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC. При ацилировании хлорацетилхлоридом в зависимости от условий реакции автору удалось получить продукты моно и диацилирования. При этом выбор пиридина - основания, предположительно связывающего выделяющуюся соляную кислоту, никак не обоснован.

Завершают главу квантово-химические расчеты аминопиразолов и продуктов их ацилирования. По мнению оппонента, эту часть диссертации можно сократить без ущерба для ее содержания, так как энергии рассматриваемых таутомеров практически неразличимы (разница составляет лишь 0,004 эВ), что, как справедливо отмечает автор, существенно ниже энергии тепловых колебаний при комнатной температуре. Однако знакомство с этим разделом позволяет сделать вывод, что автор вполне владеет квантово-химическими расчетами органических соединений.

В главе 4 приведены результаты изучения биологической активности полученных соединений. Оказалось, что аминопиразолы ингибируют *in vitro* рост грибов *Mucor Hiemalis*, а N-(1-ацетил-3-(этоксиметил)-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид проявил высокую антиаритмическую активность на модели адреналиновой аритмии. При этом сравнения с известными аналогами не проведено.

Экспериментальная часть (стр.76-117) написана весьма подробно. Автор приводит условия спектральных исследований, описывает подготовку некоторых растворителей и реагентов, а также приводит общие и конкретные методики синтеза объектов диссертационного исследования. Описание сопровождается спектрами и результатами элементного анализа. Приводится выход целевого продукта, однако отсутствуют сведения о воспроизводимости синтезов. Кроме того, в экспериментальной части описано компьютерное прогнозирование биологической активности аминопиразолов и методики исследования *in vitro* на бактериальных культурах и на грибах, а также *in vivo* на грызунах.

Выводы по работе (стр.118) вполне **обоснованны**, однако хотелось бы видеть перспективы дальнейшего развития работы.

Цитированная литература (стр.120-133) в целом оформлена корректно, но не без замечаний.

Следует отметить хорошее качество оформления работы. Опечатки и неудачные выражения в работе встречаются крайне редко, например, «углеродный спектр» (стр.25,33).

Среди результатов, имеющих несомненную **научную новизну и практическую значимость**, можно отметить, предложенные автором способы получения новых нитрозо- и аминопиразолов и их достаточно надежную идентификацию. Представляет практический интерес использование полученных соединений в качестве биологически активных субстанций. Это может служить **инновационной составляющей диссертационного исследования**, поскольку предложенные методики делают доступными новые соединения для других исследователей и иных применений.

Замечания и вопросы по диссертации

1. По обзору литературы. Слабо рассмотрена патентная литература.
2. По экспериментальной части: отсутствуют сведения о воспроизводимости синтезов. В частности, насколько значимы цифры приведенных выходов целевых соединений.
3. К табл.6. Почему фенил или нафтил не влияют на выход ацетилпиразолов, тогда как замена $\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ на CH_3 увеличивает его сразу на 22%?
4. По восстановлению нитрозосоединений. В обзоре литературы отмечалось, что в присутствии Pd/C в этаноле водород восстанавливает нитропиразолы с количественным выходом [19,20]. Почему бы не использовать эту систему, тем более, что в качестве побочного продукта образуется лишь вода? Правильно ли я понимаю, что для получения 4-амино-3(5)-метоксиметил-5(3)-фенил -1H-пиразола надо в 10 раз меньше Pd/C, а другие производные восстанавливаются и без катализатора (стр.96-99)?

5. В ряде случаев новые соединения были получены в виде кристаллов. Почему не анализировали их структуру?

6. Хотелось бы видеть перспективы дальнейшего развития работы.

7. По оформлению: список сокращений лучше приводить в начале диссертации; Литература в целом оформлена единообразно, однако в ссылках [12] и [15] отсутствуют названия работ, а в ссылке [58] отсутствуют номера страниц.

Общее заключение по работе

Сделанные замечания не снижают общее хорошее впечатление о работе. Диссертация Ефимова В.В. представляет собой **самостоятельное, логически завершенное** научное исследование, в котором разработаны эффективные методики синтеза новых нитрозо- и аминопиразолов, которые могут найти применение в качестве биологически активных веществ.

Основные результаты работы опубликованы в 6 статьях в рецензируемых журналах, включенных в Перечень рекомендованных ВАК Российской Федерации, в том числе 3 из них входят в международные базы данных, 1 Патенте РФ, а также доложены и обсуждены на конференциях разного уровня. Общее число публикаций – 25. Автореферат и приведенные в нем публикации в полной мере отражают существо диссертационной работы.

Считаю, что по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов, диссертация «Синтез новых нитрозо- и аминопиразолов, исследование их строения, свойств и поиск областей применения», удовлетворяет п.8 и 9 «Порядка присуждения ученых степеней в Национальном исследовательском Томском политехническом университете» (приказ № 93/од ректора от 06.12.2018), поскольку в ней решена задача разработки методов синтеза новых нитрозо- и аминопиразолов. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия: п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и отчасти п.8 «Моделирование структур и свойств биологически активных веществ», а её автор, Ефимов Виктор Владимирович,

заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия за вклад в разработку новых методов синтеза нитрозо- и аминопиразолов.

Официальный оппонент,
профессор кафедры органической и физической химии
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Ивановский государственный университет», доктор
химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, 02.00.13 –
нефтехимия, профессор

Клюев Михаил Васильевич

Министерство образования и науки Российской Федерации, Федеральное
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Ивановский государственный университет»

Почтовый адрес: 153025, Россия, г. Иваново, ул. Ермака, 39

e-mail: klyuev@inbox.ru

раб.тел. (4932)37-01-57

27 мая 2019

Подпись Ключева М.В. заверяю:



— Врио ректора ИвГУ
проф. Сырбу С.А.