ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
ЕФИМОВА Виктора Владимировича

СИНТЕЗ НОВЫХ НИТРОЗО- И АМИНОПИРАЗОЛОВ, ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ СТРОЕНИЯ, СВОЙСТВ И ПОИСК ОБЛАСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ

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

Настоящая работа выполнена в русле одного из направлений на кафедре органической химии и технологии органических веществ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева» (г. Красноярск).

В последние годы сохраняется непрерывный интерес химиков и биохимиков к функциональным азотсодержащим гетероциклическим соединениям, обладающими высоким биологическим потенциалом и синтетическими возможностями, позволяющим получать на их основе новые лекарственные препараты и другие материалы для современных технологий.

В настоящее время производные пиразола находят широкое применение в различных сферах человеческой деятельности: в промышленности в качестве красителей, в сельском хозяйстве как эффективные гербициды и пестициды, в медицине в качестве препаратов, обладающих жаропонижающим, болеутоляющим и анальгезирующим свойствами.

Для поиска высокоэффективных лекарственных препаратов важно иметь достаточно широкий набор субстратов для скрининга. Поэтому разработка методов синтеза новых функционально-замещенных пиразолов является **актуальной задачей**.

Объём и структура работы соответствует традиционной схеме, она состоит из введения, пяти глав, выводов и списка цитируемой литературы (126 источников). Основные положения и результаты работы изложены на 133 страницах машинописного текста.

В первой главе (обзор литературы) приведен анализ публикаций, касающихся методов получения, строения и химических свойств известных замещенных нитрозо- и аминопиразолов. Отдельный раздел посвящен анализу биологической активности производных пиразола.

Проведение же реакции с избытком ацилирующего агента и в присутствии пиридина приводят к ди(хлорацетил)пиразолам

В разделе 3.4 проведены квантово-химические расчеты, которые показали, что исходные аминопиразолы имеют неплоское строение. Ароматические и алкоксиметильные заместители повернуты относительно пиразольного кольца, приведено значение торсионных углов для нитрозопиразолов с фенильным и 2-нафтильным заместителями.

Логичным завершением работы являются исследования аминопиразолов и их ацетилированных производных на биологическую активность in vitro и in vivo (глава 4) при сотрудничестве с Красноярским государственным медицинским университетом им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Установлено, что все исследуемые 4-аминопиразолы (**IIIа-IIIд**) обладают выраженным бактерицидным действием по отношению к *E. Coli*, подавляя рост бактериальной культуры.

При изучении действия соединений (**IIIа-IIIд**) на тест-культуры *Pseudomonas spp* выявлено лишь бактериостатическое действие.

Биологические исследования in vivo показали, что N-(1ацетил-3-(этоксиметил)-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)ацетамид проявляет высокую антиаритмическую активность на модели адреналовой аритмии.

Имеется несколько замечаний и вопросов.

На стр. 39 говорится: «Выделение индивидуальных соединений производили с помощью хроматографической колонки. При этом удалось выделить только один чистый изомер, вышедший из колонки». И далее: «Замена фенильного заместителя на 1-нафтильный также приводила к образованию лишь одного продукта с N-алкильной группой, расположенной ближе к нафталиновому заместителю (Схема 21). Это подтверждается данными ЯМР 1Н спектров. Подтверждением образования одного изомера служит одно пятно на ТСХ, а также одна фракция, собранная на выходе из хроматографической колонки».

Можно полагать, что лишь «одна фракция, собранная на выходе из хроматографической колонки», выход которых составил 25, 30 и 45% для фенильных и 25, 27 и 77% для нафтильных производных, может быть связана с потерей одного изомера (более растворимого в воде).

К сожалению, в методике не указаны условия хроматографирования: какой адсорбент, высота и диаметр колонки, природа и объемы элюентов. Может быть, в этом и заключаются такие низкие выходы продуктов.

Известно, что, как при реакции с алкилгидразинами, так и при алкилировании N-H-пиразолов всегда получатся смесь 3- и 5-R-изомеров, хотя, в отдельных случаях наблюдается преимущественное образование одного из изомеров. Вероятно, следовало сделать ГЖХ-

Основные результаты исследований опубликованы в трех отечественных и зарубежных журналах (Web of Science и Scopus), получен 1 патент РФ.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к использованию в Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева, Московском, Казанском, Санкт-Петербургском и Иркутском государственных университетах и др.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

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».

Доктор химических наук, профессор,
главный научный сотрудник
ФГБУН Институт химической кинетики
и горения им. В.В. Воеводского СО РАН Василевский Сергей Францевич
Институтская 3, Новосибирск, 630090
Тел: 8 913 735 89 84
E-mail: vasilev@kinetics.nsc.ru

подпись 3 июня 2019 *дата*

Подпись Василевского С.Ф. удостоверяю
Ученый Секретарь ИХКГ СО РАН, д.ф.-м.н. Какуткина Н.А.