

Отзыв дополнительного члена диссертационного совета ДС.ТПУ.09
на диссертацию Ефимова Виктора Владимировича
«Синтез нитрозо- и аминопиразолов, исследование их строения, свойств и поиск областей
применения», представленной на соискание ученой степени к.х.н.
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа В.В. Ефимова посвящена синтезу, исследованию физико-химических свойств и оценке биологической активности ранее неизвестных производных пиразола. **Актуальность исследования** обусловлена широким использованием пиразолзамещенных соединений в качестве полупродуктов при получении биологически активных соединений (медицинских препаратов, гербицидов, пестицидов).

Структура диссертации традиционна и состоит из литературного обзора, посвященного методам получения нитрозопиразолов и рассмотрению вопросов, связанных с их биологической активностью, трех глав, где изложены собственные исследования автора, раздела с описанием экспериментальных методик, списка использованных информационных источников (126 источника), выводов по работе. Диссертация выполнена на 133 страницах, содержит 12 таблиц, 68 рисунков и 26 схем химических реакций. Содержание автореферата отражает основное содержание диссертации.

Глава 2 посвящена синтезу ранее неизвестных производных нитрозопиразолов через ряд последующих превращений: получения 1,3-дикетнов перекрестной конденсацией Кляйзена сложных эфиров уксусной кислоты и ацетиларенов, нитрозирования 1,3-дикетонов до изонитрозосоединений, которые при взаимодействии с гидразином или алкилгидразинами дают желаемые нитрозопиразолы. Автором были разработаны оптимальные условия проведения перечисленных реакций, что обеспечило хорошие выходы целевых соединений. **Структура полученных ранее неизвестных нитрозопиразолов установлена современными физико-химическими методами: УФ-, ИК-ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия.**

Восстановление нитрозогруппы до аминной функции и последующее ацилирование описано в главе 3. В качестве восстанавливающего агента использовалась система гидразин – Pd/C, которая обеспечила высокие выходы ранее неизвестных аминопиразолов. **Теоретическими (квантово-химическими) и экспериментальными (двухмерная ЯМР-спектроскопия) установлено, что ацилирование аминопиразолов избытком уксусного ангидрида проходит по аминогруппе и селективно по одному из**

атомов азота цикла. Это позволило в дальнейшем получить соответствующие моно- и дихлорацетамидные производные пиразолов.

В ходе исследований было установлено, что синтезированные аминопиразолы не проявляют бактерицидную активность, но обнаруживают антифунгальную активность на грибы рода *Trichoderma asperellum*, *Mucor hiemalis*. Исследование антиаритмической активности amino-и ацетамидных производных пиразолов *in vivo* показало, что N-(1-ацетил-3-этоксиметил)-5-фенил-1H-пиразол-4ил)ацетамид перспективен для дальнейших исследований в качестве средства, влияющего на сердечно-сосудистую систему теплокровных животных.

Таким образом, можно констатировать, что поставленная цель исследования полностью достигнута: разработаны условия для получения ранее неизвестных производных пиразолов, содержащих нитрозо-, amino-, ацетамидную и хлорацетамидную группы. **Установлена молекулярная структура всех синтезированных соединений и проведена оценка их биологической активности.** Полученные научные результаты вносят вклад в химию пиразольных соединений и открывают новые возможности для получения практически важных соединений, что нашло свое отражение в публикациях по результатам исследования (25 статей в журналах различного уровня, в том числе 6 статей в журналах, входящих в перечень ВАК (из них 3 в базы цитирования Web of Science и Scopus), 1 патент РФ).

В то же время считаем необходимым сделать следующие замечания по работе:

1. В разделе 2.2. видится избыточной информация, касающаяся описания спектров ^1H ЯМР особенно без дополнительных комментариев, например, об отсутствии сигнала протонов NOH-группы в молекулах изонитрозо- β -дикетонов (позиция 3, 4 таблица 2). Кроме того, автор никак не комментирует отсутствие в ИК-спектрах полосы поглощения группы C=N (приводится только в одном случае).
2. Не ясно, с какой целью в разделах 2.3, 2.4 приводится описание ^1H ЯМР -спектров синтезированных нитрозопиразолов. Если автор использует эти аналитические данные для доказательства успешной циклизации, то следовало бы сослаться и на результаты других исследований, например, ИК-, ^{13}C ЯМР-спектроскопии, которые в контексте указанной задачи более информативны.
3. Никак не обсуждается происхождение полосы поглощения при 1539 см^{-1} в ИК-спектре 2-(гидроскимино)-4-метокси-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,3-диона. Если предположить, что указанное соединение существует в виде двух таутомеров, то следует ожидать иную спектральную картину в анализе ^1H , ^{13}C ЯМР, чем автор приводит на стр. 26 (таблица 2) и на стр. 84.

4. Все синтезированные изонитрозо- β -дикетоны (стр. 80, 82, 84, 85) автор называет как производные оксимов 1,2,3-трионов, что по нашему мнению не корректно. Указанные соединения следует называть как производные бутан-1,3-диона, например, 2-(гидроскиимино)-4-метокси-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,3-дион, а не 4-метокси-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,2,3-трион-2-оксим.
5. Интерпретация спектров ИК- и ЯМР не всегда корректна: встречаются формулировки «сигнал атома водорода, атома углерода» (например, стр. 24, 25, 28, 29, 33, 35 44); величины химических сдвигов дублетов описываются как химические сдвиги мультиплетов, отсутствуют величины констант спин-спинового взаимодействия при описании дублетов, триплетов, квадруплета (например, стр. 42 43, 44). При описании ИК-спектров не указывается тип колебаний, зачастую не проведено соотнесение полос поглощения и типов связей (функциональные группы), вызвавших это поглощение.
6. В экспериментальной части указано, что в ходе работы использовался комплексный метод анализа – LC/MS, при этом в тексте диссертации ни разу не упоминаются результаты хроматографического анализа.
7. Диссертационная работа подготовлена не аккуратно: отсутствует система нумерации, в списке литературы встречается некорректное обозначение журналов. Отмеченные недостатки не касаются основных результатов и выводов, не затрагивают принципиального существа диссертации и не снижают научной и практической ценности работы.

Заключение.

Научные положения, выносимые на защиту, построены на корректном анализе экспериментальных результатов, а потому **являются научно обоснованными**.

Экспериментальные данные получены с использованием современного аналитического оборудования. Выявленные закономерности подтверждены экспериментальными результатами и интерпретированы с учетом анализа литературных данных. Полученные автором экспериментальные результаты согласуются с основными теоретическими положениями, между собой и сопоставимы с данными других исследователей, где сопоставление возможно. Выводы и заключения являются логичными, последовательными и отражают суть проведенных исследований.

Представленная диссертационная работа **соответствует паспорту специальности «органическая химия»**, поскольку выполнена в следующих областях исследования: выделение и очистка новых соединений; развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; выявление закономерностей типа "структура – свойство"; моделирование

структур и свойств биологически активных веществ. Кроме того, в ходе выполнения работы решались основные задачи органической химии:

- 1) установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений;
- 2) направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами.

Считаю, что диссертационная работа «Синтез нитрозо- и аминопиразолов, исследование их строения, свойств и поиск областей применения» отвечает требованиям п.п. 8-9 Порядка присуждения ученых степеней в Национальном исследовательском Томском политехническом университете (Приказ № 93/од от 06.12.2018) и является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему и содержащей значимые научные и практические результаты, а её автор Ефимов Виктор Владимирович заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Дополнительный член диссертационного совета ДС.ТПУ.09 руководитель Научно-образовательного центра Н.М. Кижнера
ФГ АОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
доктор химических наук по специальности
02.00.03 – органическая химия, доцент
Краснокутская Е. А.

Подпись Краснокутской Е. А.:

Ученый секретарь ТПУ



5

Ананьева О.А.

Сведения:

Полное наименование организации:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Юридический адрес: г. Томск, проспект Ленина, дом 30.

Телефон: 8 (3822) 56-36-37

Эл. адрес: eak@tpu.ru

Должность: руководитель Научно-образовательного центра Н.М. Кижнера

Ф.И.О.: Краснокутская Елена Александровна