Отзыв дополнительного члена диссертационного совета
на диссертацию ЕФИМОВА Виктора Владимировича
"СИНТЕЗ НОВЫХ НИТРОЗО- И АМИНОПИРАЗОЛОВ, ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ СТРОЕНИЯ, СВОЙСТВ И ПОИСК ОБЛАСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ",
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
Специальность 02.00.03 –органическая химия

Актуальность. Пиразол и его производные являются одними из самых привлекательных гетероциклических соединений, применяемые в различных отраслях промышленности. Благодаря высокой биологической активности, пиразолсодержащие соединения входят в состав лекарственных препаратов, обладающих жаропонижающим, болеутоляющим и анальгезирующим эффектами, а в сельском хозяйстве производные пиразола зарекомендовали себя в качестве хороших гербицидов и пестицидов. В связи с этим, научные исследования, проводимые в области создания высокоэффективных компонентов лекарственных препаратов, являются актуальной задачей для современной медицинской химии.

Работа Ефимова В.В. посвящена получению ранее неизвестных производных пиразолов с различными функциональными группами, изучению их строения и химических свойств, а также исследованию биологической активности.

Научная новизна. Диссертантом с использованием классической схемы синтеза впервые получен ряд нитрозопиразолов, содержащих одновременно алкоксиметильные и фенильные либо нафтильные заместители. Реакциями восстановления нитрозопиразолов гидразином в присутствии палладия на угле получены ранее неизвестные соответствующие амины и их ацетильные и хлорацетильные производные. С использованием квантово-химических расчетов получены дополнительные сведения, подтверждающие правильность интерпретации экспериментальных данных.

На первом этапе, автором в результате сложноэфирной конденсации Кляйзена между алкиловыми эфирами алкоксиуксусных кислот и ацетиларенами, проводимой в классических условиях (с использованием алкоголятов натрия), были получены дикетоны различного строения, которые в дальнейшем превращались изонитрозодикетоны под действием нитрита натрия в ледяной уксусной кислоте. Для доказательства строения впервые полученных изонитрозосоединений были использованы методы ИК- и ЯМР-спектроскопии.

На следующей стадии в результате реакции циклоконденсации изонитрозодикетонов с гидразингидратом образуются нитрозопиразолы, в том числе ранее неизвестные. Реакцию проводили в водно-щелочном растворе или в этаноле, при этом в последнем случае выходы были выше. Автором предлагается примерный химизм реакции, заключающийся в последовательной нуклеофильной атаке атомами азота гидразингидрата по

двум карбонильным атомам углерода изонитрозодикетона с последующей ароматизацией системы. Автор предполагает, что вероятно, происходит преимущественная атака по алкилкарбонильной группе, а не карбонильной группе, связанной с ароматическим ядром.

Как и предполагалось, в случае реакции несимметричных изонитрозодикетонов с алкилгидразинами образовывалась смесь изомеров, в которых алкильная группа может находиться при разных атомах азота пиразольного кольца. С помощью колоночной хроматографии диссертанту удалось выделить в индивидуальном виде один из изомеров. Важным является то, что замена фенильного фрагмента на 1-нафтильный приводит к образованию лишь одного изомерного продукта. Автор выдвигает объяснение о влиянии арильного фрагмента на селективность процесса, что в целом является достаточно смелым в данном случае.

На следующем этапе, диссертантом в результате реакции восстановления нитрозопиразолов были получены соответствующие пиразоламины. Реакцию восстановления осуществляли с применением гидразингидрат в присутствии каталитического количества палладия на угле (0,5 %). Следует отметить, что диссертантом стратегически верно был выбран восстановитель, что позволило, получить соответствующие амины с выходами, близкими к количественным.

Как и следовало ожидать, полученные аминопиразолы, имеющие два реакционных центра, были использованы в реакции ацилирования. Автором было установлено, что при использовании двукратного избытка уксусного ангидрида образуются бис(ацетил)аминопиразолы. В тоже время использование хлорангидрида уксусной кислоты позволяет вести процесс более селективно с образованием как моно-, так и диацилпроизводных аминоприазолов.

Стоит отметить, что введение хлорацетильного фрагмента в молекулу аминопиразола, позволяет в дальнейшем провести модификацию по атому хлора. С этой целью, диссертантом с использованием различного соотношения субстрат-реагент были получены ранее неизвестные хлорацетилпроизводные 4-амино-1Н-пиразолов.

С помощью комплекса методов физико-химического анализа была доказана структура и подтвержден состав всех описанных в работе соединений.

Практическая значимость.

Автором запатентован способ получения аминопиразола с фенильным и метоксиметильным заместителями, что повысило доступность этих потенциально интересных гетероциклических соединений.

Оценка биологической активности 4-аминопиразолов по отношению к *E. Coli*, показала, что подавляется рост бактериальной культуры. Изучение влияния этих соединений на тест-культуры *Pseudomonas spp* также подтвердило их бактериостатическое действие. В условиях in vitro выявлено различное действие аминопиразолов, содержащих в своем составе нафтильный заместитель, по сравнению с соединениями с фенильным

заместителем, на рост грибов Mucor Hiemalis. На модели адреналовой аритмии показано, что при введении N-(1-ацетил-3-(этоксиметил)-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)ацетамида крысам наблюдаетсяих90%-ая выживаемость, что делает это соединение перспективным для дальнейших фармакологических исследований.

По диссертации имеются следующие замечания и вопросы:

1. Литературный обзор является не полным для такого хорошо изученного класса гетероциклических соединений как пиразол.
2. Конденсацию Кляйзена проводили с использованием алкоголятов, предварительно полученных действием натрия на абсолютный спирт. Не ясно каким образом предохраняли металлический натрий от воздействия влаги воздуха. В чем необходимость в использовании абсолютного спирта, если имеются следы гидроксида натрия? При атмосферном давлении не удастся полностью отогнать спирт из алкоголята. Необходим вакуум.
3. В синтезе изонитрозодикетонов использовали сухой нитрит натрия. В тоже время в экспериментальной части нет сведений о степени сухости. Очень сложно на воздухе предохранить нитрит натрия от воздействия влаги.
4. В главе 2 автор утверждает, что при реакции циклоконденсации изонитрозодикетонов с гидразингидратом в этаноле выходы выше, чем при использовании водно-щелочного раствора. В тоже время, в экспериментальной части нет доказательств. Выходы в этаноле в большинстве синтезов составляли не более 35%. В связи с этим закономерен вопрос – почему не проводилась оптимизация процесса?
5. На схеме 18 автор приводит вероятный химизм образования только одного продукта в случае использования алкилгидразинов. Сомнительна, что атака нуклеофила идет по атому углерода С-1 если мы говорим об **Alk**. Это возможно при случае **–CH_2-Alk**. Также на странице 39 (схема 21) автор пишет: «Замена фенильного заместителя на 1-нафтильный также приводила к образованию лишь одного продукта с N-алкильной группой, расположенной ближе к нафталиновому заместителю (схема 21)…. Такое направление циклизации соответствует схеме 18…». На схеме 18 приводится образование не этого изомера.

Конечно, указанные замечания не уменьшают ценности работы.

Новизна основных выводов и научных положений, сформулированных в диссертации не вызывает сомнений.

Результаты работ могут быть использованы в научно-исследовательских институтах и ВУЗах – ИрИХ СО РАН, НИОХ СО РАН им. Н.Н. Ворожцова, ИХКГ СО РАН, ИОХ РАН им Н.Д. Зелинского, ИОС УрО РАН, МГУ (г. Москва), С-ПбГУ (г. Санкт-Петербург).

Диссертация написана хорошим литературным и химическим языком.

Содержание автореферата адекватно отражает основные положения диссертационной работы.

В целом, работа Виктора Владимировича – это квалифицированное исследование, расширяющее наши знания о реакционной способности 1,3-дикетонов и возможности их использования для синтеза новых замещенных пиразолов, обладающих биологической активностью.

Диссертация «Синтез новых нитрозо- и аминопиразолов, исследование их строения, свойств и поиск областей применения» отвечает требованиям п. 8 и 9 «Порядка присуждения ученых степеней в Национальном исследовательском Томском политехническом университете (Приказ № 93/од от 06.12.2018)». 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», 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.

Первый проректор по направлению «Наука» ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), профессор
634034 г. Томск пр. Ленина 30
E-mail: yusubov@tpu.ru
Тел.: 8(3822)606119
Юсубов Мехман Сулейманович «05» июня 2019 г.

Подпись профессора, д.х.н. Юсубова М.С. заверяю:

Ученый Секретарь ТПУ О.А. Ананьева