

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
ПОВАРОВА Ильи Геннадьевича

«ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ СУЛЬФОНИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНОФЕНОЛОВ И 4-АМИНОПИРАЗОЛОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ СВОЙСТВ»

представленную 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).

Важным приоритетом для человека является поддержание здоровья. На сегодняшний день известно огромное количество применяемых лекарственных препаратов, однако микробы изменяются с большой скоростью, постоянно приспосабливаясь к действию новых лекарств. Поэтому во всем мире поиск новых веществ с антибактериальной активностью и их синтез не останавливается.

Известно, что сульфаниламидные препараты являются группой химически синтезированных соединений широкого спектра действия в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов.

К настоящему времени синтезировано множество новых сульфаниламидных лекарственных веществ, однако из-за привыкания микроорганизмов к их действию постоянно приходится применять все новые препараты. По этой причине синтез новых сульфаниламидов является **актуальной задачей**.

Объем и структура работы соответствует традиционной схеме, она состоит из введения, пяти глав, выводов и списка цитируемой литературы (133 источника). Основные положения и результаты работы изложены на 138 страницах машинописного текста.

В первой главе (обзор литературы) приведен анализ публикаций, касающихся методов получения, строения и химических свойств известных к настоящему времени перзамещенных 4-аминофенолов и 4-

аминопиразолов. Рассмотрены реакции сульфонирования различных аминов и биологическая активность сульфонильных производных.

Критический анализ соискателем значительного числа процитированных работ, несомненно, способствовал рациональному решению поставленных задач.

В главе 2 автором рассматривается получение ранее неизвестных *para*-толуолсульфонильных производных и *para*-ацетамидобензолсульфонированных производных перзамещенных аминофенолов.

По известной реакции циклоароматизации из изонитрозоацетилацетона и диалкиловых эфиров ацетондикарбоновой кислоты, автором диссертации был получен ряд полностью замещенных *para*-нитрозофенолов в виде калиевых солей. Полученные калиевые соли нитрозофенолов диссертант впервые восстановил дитионитом натрия до соответствующих аминофенолов с выходами 35-45% (глава 2.1)

Далее (разделы 2.2, 2.3) автор изучает кислотно-основные свойства перзамещенных аминофенолов. Знание основности и кислотности *para*-аминофенолов позволяет ему определить, в какой области рН среды следует проводить реакции сульфонирования данных соединений. Это особенно важно в связи с тем, что в молекулах перзамещенных *para*-аминофенолов есть два нуклеофильных центра: атом азота аминогруппы с неподеленной электронной парой и отрицательно заряженный фенольный атом кислорода в щелочных средах.

Для полученных перзамещенных аминофенолов основной задачей являлось получение их сульфонильных производных. Для решения этой задачи проведена реакция гексазамещенных *para*-аминофенолов с *n*-толуолсульфохлоридом в близкой к нейтральной среде, как было показано в гл. 2.2-2.3 (схема 24).

Раздел 2.5 посвящен синтезу ранее неизвестных сульфаниламидных производных аминофенолов, содержащих сложноэфирные группы в 2,6-положениях по отношению к гидроксилу, для чего проводили сульфонирование с помощью *n*-ацетамидобензолсульфонилхлорида.

В разделе 2.6 были проведены квантово-химические расчеты для тозилрованных и ацетамидсульфонированных производных. При оценке полученных данных для самых выгодных конформеров обращает на себя внимание тот факт, что с увеличением объема сложноэфирных остатков изменяется угол между плоскостями тозильных и аминофенольных колец.

В главе 3 Ильей Геннадьевичем были изучены способы получения сульфаниламидных производных, содержащих в качестве заместителя при

сульфоновой группе гетероциклический заместитель, что представляется важным, поскольку большинство гетероциклов и, в частности, производные пиразола проявляют биологическую активность в самых различных областях.

В разделах 3.1 и 3.2, изложено, как автор проводил реакцию сульфонилирования *n*-толуолсульфохлоридом для 4-амино-1H-пиразолов и для 1-алкилзамещенных 4-аминопиразолов с различными заместителями. В результате впервые были синтезированы тозилированные производные этих соединений с выходами 39-80%.

И, наконец, реакции сульфонилирования замещенных пиразолов с помощью *n*-ацетамидобензолсульфонилхлорида проводили в водной среде по отработанной методике тозилирования. При этом был получен ряд новых сульфаниламидов на основе замещенных 4-аминопиразолов с выходами 56-79% (глава 3.3).

Логичным завершением работы стали исследования новых сульфамидов на биологическую активность *in vitro* (глава 4) при сотрудничестве с Красноярским государственным медицинским университетом им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

В результате удалось выяснить, что соединение 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-N-(4-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенол подавляет рост *S. aureus* ATCC 25923, MRSA и *E. coli* 211 при концентрациях от $1,25 \cdot 10^{-4}$ моль/л до $2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Это соединение также эффективно против *E. coli* ATCC 25922 при концентрации $2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Бактерицидный эффект проявлен в отношении *K. Pneumonia* Онко 120 R, однако по отношению к *K. pneumonia* (гематология) такого действия не наблюдалось.

Метоксиметил-5-*n*-хлорфенил-N-(4-ацетамидобензолсульфонил)-4-амино-1H-пиразол действует на *S. aureus* ATCC 25923 при концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л и активно по отношению к MRSA при концентрациях от $1,25 \cdot 10^{-4}$ до $5 \cdot 10^{-4}$. Бактериостатический эффект проявлен в отношении *K. Pneumonia* Онко 120 R при концентрациях от $1,25 \cdot 10^{-4}$ до $5 \cdot 10^{-4}$, а по отношению к *K. pneumonia* (гематология) действует при концентрации $1,25 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

По диссертационной работе имеется несколько замечаний и вопросов.

1. Своеобразно подан материал в литературном обзоре. Сначала автор дает общие сведения о сульфаниламидах, затем описывает их

способы получения; далее следует описание биологической активности, а уже после этого он говорит о методах получения аминифенолов и аминопиразолов. Логичнее было бы подать материал иначе, причем биологическую активность веществ описать в конце обзора.

2. Результаты статистической обработки данных по определению $r_{\text{ВН}^+}$ и $r_{\text{К}_A}$, приведенные в табл.3 на с. 32 и в табл. 5 на с. 34 следовало перенести в экспериментальную часть.

3. В главе 5 «Экспериментальная часть» на с. 68 указана марка прибора ВЭЖХ, однако не указана марка масс-спектрометра, на котором регистрировали ряд масс-спектров.

4. На с. 96 диссертант пишет: «Отнесение сигналов ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C (CDCl_3) сульфонилированного аминопиразола к конкретным атомам углерода проводили с использованием $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H} - ^1\text{H}$ COSY и $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMBC корреляционной спектроскопии. На рисунке 40 и 41 представлены HMBC и HSQC спектры». Однако пояснений, как провели отнесение сигналов, в тексте не приведено.

5. К сожалению, в работе попадаются опечатки: так, встречаются слова гидраксил (с. 19), кипетили (с. 69), аминопиразол (с. 65) и др.

Данная работа выполнена с привлечением комплекса современных физико-химических методов исследования: ЯМР (в том числе двумерной) на ядрах ^1H , ^{13}C , а также ИК- и УФ-спектроскопии. Привлечены, кроме того, методы квантово-химических расчетов. Поэтому **достоверность и новизна основных выводов** диссертации **не вызывает сомнения**.

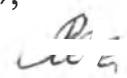
Основные результаты исследований опубликованы в двух научных журналах, входящих в перечень ВАК: Журнал органической химии и Журнал Сибирского федерального университета, серия «Химия» (Web of Science и Scopus), написана одна монография в соавторстве.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к использованию в 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 и Иркутском государственных университетах.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Считаю, что по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов, диссертация «Получение новых сульфонилированных производных 4-аминофенолов и 4-аминопиразолов и исследование их свойств», удовлетворяет п.п. 8 - 10 «Порядка присуждения ученых степеней в Национальном исследовательском Томском политехническом университете», поскольку в ней решена задача разработки методов синтеза новых сульфонилированных аминопроизводных. 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 Поваров Илья Геннадьевич, **заслуживает** присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия за вклад в разработку новых методов синтеза сульфонилированных производных 4-аминофенолов и 4-аминопиразолов.

Василевский Сергей Францевич,
главный научный сотрудник Лаборатории магнитных
явлений ФГБУН Института химической кинетики
и горения им. В.В. Воеводского СО РАН.
630090, Новосибирск, ул. Институтская 3.
Тел: 8 9 3 35 8 8 8 E-mail: vasilev@kinetics.nsc.ru
Профессор по специальности «органическая химия»,
доктор химических наук


подпись

04.11.2020
дата

Подпись Василевского С.Ф. удостоверяю
Ученый Секретарь ИХКГ СО РАН,
к.ф.-м.н. Пыряева А.П.




подпись

09.11.2020
дата