

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

Пожалуй, большинство синтетических работ современной органической химии связано с освоением неисчерпаемой области биологически активных веществ. Сказанное в полной мере относится к сульфаниламидам, которые находят широкое применение в деятельности человека, прежде всего из-за их разнообразной биологической активности. Так, сульфонилированные производные входят в состав многих лекарственных препаратов; для расширения числа доступных для дальнейших превращений сульфаниламидов проводится их функционализация. В этой связи диссертационная работа И.Г.Поварова, в которой предложены способы получения новых сульфанилированных производных 4-аминофенолов и 4-аминопиразолов, а также изучены их строение и свойства, в том числе проведена оценка биологической активности, 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 и списка цитированной литературы из 133 работ. Работа изложена на 138 страницах печатного текста, проиллюстрированных рисунками, схемами и таблицами.

Во введении (стр. 5-6) 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. 7-26) состоит из шести блоков. В первом рассмотрены общие сведения о сульфаниламидах. Второй блок посвящен получению сульфонилированных производных, в третьем рассмотрена биологическая активность сульфаниламидов. Далее описаны получение и свойства *пара*-нитрозофенолов, *пара*-аминофенолов и 4-аминопиразолов.

Анализируя эту часть диссертации, можно констатировать, что автор имеет представление о современных достижениях науки в интересующей его области. Из общего числа процитированных работ 43 выполнено в период с 2015 по 2020 год, что несомненно является доказательством актуальности выбранной темы. Вместе с тем, слабо рассмотрена патентная литература. Имеются ссылки [27, 29-33] на патенты США, для которых названия не приводятся. Завершается обзор литературы выводом о важности разработки способов получения новых сульфонилированных производных.

Во второй главе описано получение ранее неизвестных *n*-толуолсульфонильных производных и *n*-ацетамидобензолсульфонилированных производных перзамещенных аминифенолов. Следует отметить, что идентификация полученных соединений проведена вполне корректно с привлечением, в основном, ПМР, ИК и УФ спектроскопии. Завершают главу квантово-химические расчеты, выполненные для сульфонилированных производных перзамещенных аминифенолов. Всего автором получено 15 ранее неизвестных перзамещенных производных 4-аминифенолов.

Третья глава посвящена обсуждению результатов приведенных данных, полученных при сульфонилировании *n*-толуолсульфохлоридом 4-аминопиразолов с различными заместителями в пиразольном цикле. При этом синтезированы ранее неизвестные тозиллированные производные аминопиразолов, а при сульфонилировании с помощью другого реагента – *n*-ацетамидобензолсульфохлорида – были выделены *n*-ацетамидобензолсульфонилированные производные 4-аминопиразолов. Автором получено 22 ранее не описанных производных 4-аминопиразолов, строение которых достаточно надежно установлено с применением методов масс-спектрометрии, ПМР и ИК спектроскопии.

В главе 4 приведены результаты изучения биологической активности полученных соединений. Оказалось, что соединение 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-*N*-(4-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминифенол 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-*p*-хлорфенил-*N*-(4-ацетамидобензолсульфонил)-4-амино-1*H*-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.

Экспериментальная часть (стр.68-120) 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 сульфонилированных производных и методики исследования *in vitro* на бактериальных культурах.

Выводы по работе (стр.121) вполне обоснованны, однако хотелось бы видеть перспективы дальнейшего развития работы.

Цитированная литература (стр.123-138) в целом оформлена корректно, но не без замечаний.

Следует отметить хорошее качество оформления работы, хотя в работе встречаются опечатки и неудачные выражения.

Среди результатов, имеющих несомненную **научную новизну и практическую значимость**, можно отметить, предложенные автором способы получения новых сульфонилированных производных 4-аминофенолов и 4-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, которые могут найти им и иные области применения.

Замечания и вопросы по диссертации

1. Во введении к диссертации (стр. 6) приведены общие формулы синтезированных в работе сульфонилированных 4-амино-1Н-пиразолов. Однако не отражены формулы сульфонилированных 4-амино-1-алкилпиразолов, которые также были получены в рамках диссертации.

2. По обзору литературы. Слабо рассмотрена патентная литература, что уже указано в отзыве выше.

3. В тексте Поваров И.Г. иногда называет одни и те же соединения перзамещенными аминифенолами, иногда – диалкил 2-гидрокси-5-аминоизофталатами.

4. При обосновании условий проведения сульфонилирования, автор часто говорит о возможности протекания О-сульфонилирования аминифенолов в щелочных средах, однако не приводит таких данных в литературном обзоре.

5. Значительная часть диссертационного исследования посвящена реакции сульфонилирования аминов аренсульфохлоридами, однако механизм реакции диссертант не приводит ни в одном разделе.

6. В экспериментальной части при описании определения констант кислотности и основности в каждом случае надо приводить конкретную длину волны, на которой проводятся замеры, а не ограничиваться фразой «..измеряли оптическую плотность на аналитической длине волны на спектрофотометре.»

7. В заголовках таблиц 5, 21-24 автор пишет «..результаты и расчетов»; на стр. 70 написано «сухой **азотокислый** натрий». Что это означает – нитрат или нитрит натрия? Имеются и другие опечатки.

8. Хотелось бы видеть перспективы дальнейшего развития работы.

Общее заключение по работе

Сделанные замечания не снижают общее хорошее впечатление о работе. Диссертация Поварова И.Г. представляет собой **самостоятельное, логически завершенное** научное исследование, в котором разработаны эффективные методики

синтеза новых сульфонилированных производных 4-аминофенолов и 4-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, которые входят в международные базы данных, 1 монография в соавторстве а также доложены и обсуждены на конференциях разного уровня. Общее число публикаций – 22. 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 «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» (приказ № 66/од ректора от 28.08.2019), 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 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.

Официальный оппонент,

профессор кафедры фундаментальной и прикладной 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

11 ноября 2020 года

Подпись Ключева М.В. заверяю:



ПРОРЕКТОР
по ИД
И. И. СМЕРНОВА