

О Т З Ы В ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора химических наук, Тыркова Алексея Георгиевича, профессора кафедры органической, неорганической и фармацевтической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный университет» на диссертационную работу Кошелевой Евгении Андреевны «Некоторые реакции циклизации на основе орто-замещенных 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолов и их хроматомасс-спектрометрический мониторинг», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия.

Среди большого разнообразия азаетероциклических соединений, орто-замещенные 5-аминопиразолы заслуживают особого внимания. Во-первых, это связано с тем, что они содержат несколько реакционных центров и поэтому являются хорошими синтонами для их дальнейшей функционализации с получением как линейных, аннелированных или спирочлененных производных. Во-вторых, данный класс соединений обладает практической значимостью, среди их представителей найдены вещества с противовоспалительными, гипотензивными, гепатопротекторными, бронхолитическими и другими свойствами. Представители 5-аминопиразолов находят применение в качестве пестицидов и красителей. Поэтому проблема, связанная с дальнейшим изучением реакций циклизации на основе замещенных 5-аминопиразолов, представляется весьма актуальной.

Проблематика диссертационной работы Кошелевой Е.А. представляет интерес не только с точки зрения фундаментальной науки, но и важна для прикладных исследований, достаточно сказать, что полученные ею спиропроизводные пиразолов и их аннелированные аналоги являются ингибиторами серин-треониновых киназ.

Исходя из вышесказанного целью диссертационной работы Кошелевой Е.А. являлось изучение возможности построения новых гетероциклических систем на основе производных орто-замещенных 5-амино-1-арил-1*H*-

пиразолов и выявлении особенностей протекания этих превращений. Для достижения цели работы диссертант верно расставил акценты в виде задач исследования. Рецензируемая работа изложена на 175 страницах машинописного текста и построена традиционно для синтетических работ, имеет введение, литературный обзор, обсуждение результатов исследования, экспериментальную часть, выводы и список цитируемой литературы из 171 наименования (ссылки на отечественные и иностранные первоисточники), диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 41 рисунками.

Обсуждению результатов исследования предпослан литературный обзор (глава 1) на 38 страницах. В данном разделе систематизированы и обобщены сведения о способах синтеза производных 5-аминопиразол-4-карбонитрилов и их гетероциклических производных. В особый подраздел автором вынесены сведения о химических превращениях пиразоло[3,4-d]пиримидинов и оценены области их практической значимости. Литературный обзор изложен грамотным, квалифицированным языком, хорошо оформлен и дает целостное представление о достижениях в этой области органической химии за последние 15 лет. Анализ обзора позволил мне убедиться в нарастающем интересе научных коллективов к проблеме поиска новых вариантов функционализации аминоарилпиразолов и изучению их свойств.

Таким образом, анализ имеющихся литературных сведений позволил диссертанту проанализировать состояние проблемы и в итоге определить направление собственных исследований при постановке эксперимента.

Цели и задачи, поставленные в оппонируемой работе диссертантом достигнуты.

Вторая глава диссертации (объем 97 страниц) посвящена обсуждению собственных результатов исследования. Она изложена логично и начинается с описания процесса синтеза производных 5-амино-1-арилпиразолов, которые и послужили стартовыми соединениями диссертационного исследования.

Следующий этап работы связан с изучением поведения производных 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразолов по отношению к *N*-замещенным изатинам и их гетероаналогам. В результате проведенного исследования диссертантом был разработан новый тип каскадной реакции, приводящий к получению серии труднодоступных другими методами анилинопиразолопиримидинов (из изатина) или пиразолодигидрохинолинов (из пирролохинолиндионов).

Успех, наметившийся при проведении реакции циклоконденсации аминопиразолов с *N*-замещенными изатинами, стимулировал изучение реакций *N,N*-диметилформамидинового производного пиразола с гидразидами ароматических, гетероциклических карбоновых и ароксисукусной кислот. Автором был проведен мониторинг условий проведения реакции и установлено, что использование в качестве растворителя ДМАА в сочетании с микроволновой активацией процесса позволяет рассматривать его как удобный способ аннелирования 1,2,4-триазольного цикла в пиразолопиримидиновый фрагмент молекулы.

Достаточно значимым в работе явилась разработка нового метода синтеза пиразолопиримидинов на основе реакции циклизации *N,N*-диметилформамидина с моно- и дизамещенными анилинами. Способ отличается простотой и удобством в исполнении. В результате этой части работы автором получена серия новых аннелированных пиразолопиримидинов интересных как в теоретическом, так и в прикладном аспектах.

Результаты, полученные при проведении реакции циклизации *N,N*-диметилформамидина с моно- и дизамещенными анилинами, способствовали изучению возможности синтеза пиразолопиримидинов на основе реакции 5-аминопиразол-4-карбонитрилов с ациклическими и циклическими метиленактивными карбонильными соединениями в присутствии кислот Льюиса. Кроме того, автором были оптимизированы условия процесса, способствующие достижению максимальных выходов продуктов реакции.

Развивая исследования в направлении функционализации гидразиновых производных пиразолопиримидинов, автором изучены их реакции цик-

лизации с некоторыми агентами в частности с сероуглеродом и мочевиной, что в итоге позволило получить ряд новых 1,2,4-триазольных производных пиразолов с тионовой и кетогруппами.

Резюмируя главу 2 диссертации можно отметить:

1. действительно, 5-аминопиразол-4-карбонитрилы являются хорошими синтонами для получения на их основе новых функционализированных пиразолопиримидинов, пиразоло-1,2,4-триазолопиримидинов, пиразолопиридинов, пиразолохинолинов;
2. полученные продукты циклизации представляют как теоретический, так и практический интерес и это открывает перспективы дальнейшего развития исследований в этом направлении.

В разделе экспериментальная часть (объем 10 с) автором приведена материальная база исследования, а также прописи способов синтеза полученных автором соединений.

Результаты диссертационного исследования прошли апробацию на 6 международных и российских конференциях, отражены в 4 статьях в международных и отечественных журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов докторских и кандидатских диссертаций, они вносят вклад в проблему разработки способов синтеза новых гетероциклических систем на основе замещенных 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолов.

В целом оппонируемая работа представляет собой цельное, логичное, завершённое исследование на актуальную тему. Следует подчеркнуть, что экспериментальные исследования выполнены на достаточно высоком профессиональном уровне, с использованием современных и информативных методов исследования (ЯМР¹H, ¹³C, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия, LCMS-анализ, рентгеноструктурные исследования) и не вызывают сомнений.

Замечания по диссертационной работе Кошелевой Е.А. можно свести к следующему:

1. На с. 47 диссертации автор утверждает, что для синтеза 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов использовались и усовершенствовались извест-

ные литературные методики, однако не понятно в чем конкретно заключалось усовершенствование методик.

2. Из автореферата следует, что был проведен первичный скрининг в условиях *in vitro*, в результате было установлено, что ряд соединений являются ингибиторами серин-треониновых киназ, однако в разделе II.7 диссертации это не нашло отражения.

3. В работе присутствуют опечатки или неточности, например на с. 13 диссертации в схеме должны быть присвоены номера соединениям соответственно 18 и 19, в схеме на с. 112 неточна формула пентасульфида фосфора, в схеме на с. 117 бензильной группы и т.д.

4. В диссертации и автореферате наблюдается несоответствие номеров у ряда соединений, например в схемах 14, 15, 16 автореферата и соответствующие схемы в диссертации.

Однако сделанные замечания носят дискуссионный характер и не снижают общего положительного впечатления о работе.

В целом диссертация Кошелевой Е.А. построена логично, хорошо отредактирована, аккуратно оформлена, легко читается. Выводы по диссертации корректны и базируются на большом объеме экспериментального материала.

Автореферат диссертации и имеющиеся публикации автора полностью отражают содержание оппонируемой работы.

Таким образом, диссертационная работа Кошелевой Евгении Андреевны «Некоторые реакции циклизации на основе орто-замещенных 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолов и их хроматомасс-спектрометрический мониторинг» по актуальности решаемых задач, новизне, объему проведенных исследований, уровню их обсуждения, научной и практической значимости соответствует специальности 02.00.03 – органическая химия, отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением № 842 Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года (с изменениями Постановления Правительства Российской Феде-

рации от 21 апреля 2016 года № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), а ее автор, Кошелева Евгения Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук.

Доктор химических наук (02.00.03-органическая химия),
профессор, Федеральное Государственное Бюджетное
Образовательное Учреждение Высшего Образования
«Астраханский государственный университет»,
кафедра органической, неорганической и фармацевтической
химии, профессор



Тырков Алексей Георгиевич

Адрес: 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна 1
Телефон: (8512) 52-49-99
E-mail: tyrkov@rambler.ru

08 ноября 2016 года.

Подпись Тыркова А. Г.
заверено:  Тырков