

Учх /12104-352/2111.2.31

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
академик

М.П. Егоров

«1» ноября 2016 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о диссертационной работе **Кошелевой Евгении Андреевны** «Некоторые реакции циклизации на основе орто-замещенных 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолов и их хроматомасс-спектрометрический мониторинг», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Химия замещенных 5-аминопиразолов является важной частью современной химии гетероциклических соединений. Это связано с тем, что эти соединения являются исходными для целой серии разнообразных, часто уникальных веществ, обладающих ценными биологическими свойствами и представляющих интерес не только для фундаментальной науки, но и для ее практических приложений, например, в фармацевтике. Дальнейшее развитие синтеза новых азотсодержащих гетероциклических систем невозможно без создания эффективных методов их получения и всестороннего изучения новых структурных типов этих веществ. В настоящее время такие исследования интенсивно выполняются в ряде научно развитых стран.

Все это определяет несомненную актуальность для органической химии и ее приложений работы Е.А. Кошелевой, посвященной получению новых гетероциклических систем на основе производных орто-замещенных 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолов, а именно пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов, пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, пиразоло[3,4-*b*]хинолинов, пиразолил-1,2,4-триазолов и конденсированных систем с их фрагментом, а также выявлению особенностей протекания изучаемых превращений. В целом, диссертационная работа Е.А. Кошелевой – законченное, новое и оригинальное фундаментальное исследование. Она является логической составной частью систематического изучения методов синтеза и исследованию биологических свойств азотсодержащих гетероциклов, успешно выполняемого на кафедре органической химии Воронежского государственного университета.

Диссертационная работа Е.А. Кошелевой изложена на 175 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, содержащих, соответственно, обзор литературы, посвященный синтетическим подходам к пиразоло[3,4-*d*]пиримидинам, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинам, пиразоло[3,4-*b*]пиридинам и конденсированным системам с их фрагментом, описание и обсуждение результатов собственных исследований, описание экспериментов; выводов; списка цитируемой литературы, включающего 171 наименование. Она написана четким и ясным языком, хорошо структурирована и содержит все необходимые для понимания материала схемы и таблицы.

Во введении определена цель исследования, аргументировано обоснованы его актуальность, научная новизна и практическая значимость.

Обзор литературы посвящен систематизации и анализу известных сведений по методам синтеза производных 5-аминопиразол-4-карбонитрила, реакциям гетероциклизации на его основе и превращениям и практической значимости пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов. Удивляет лишь отсутствие в списке цитируемой литературы одного из наиболее значимых обзоров по химии пиразолов - L. Yet, "Pyrazoles" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Eds. A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor, Elsevier: Oxford, 2008; Vol. 4, Ch. 4.01, p. 1-141. Завершается обзор обоснованным выводом о необходимости дальнейшего развития химии этих классов соединений.

Вторая глава работы посвящена изложению и обсуждению результатов, полученных Е.А. Кошелевой при разработке эффективных методов синтеза конденсированных пиразолов и исследованию их свойств. Эта глава очень содержательна и отличается научной новизной и оригинальностью. Е.А. Кошелевой систематически исследованы реакции циклизации 5-амино-1-арил-пиразол-4-карбонитрилов с *N*-замещенными изатинами и с пирролохинолиндионами и показано, что они приводят к неизвестным ранее функциональным производным пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов, пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, пиразоло[3,4-*b*]хинолинов, пиразолил-1,2,4-триазолов и конденсированным системам с их фрагментами. К наиболее значимым достижениям работы Е.А. Кошелевой, вносящей существенный вклад в органическую химию соединений пиразолов, также можно отнести следующее:

– Предложено использование микроволнового инициирования для получения пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов и пиразоло[4,3-*e*]1,2,4-триазоло[1,5-*c*]пиримидинов.

– Установлено, что синтез пиаазоло[3,4-*d*]пиаимидинов из *N*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиаазол-3-ил)-*N,N*-диметилформаидина и замещенных анилинов протекает через перегруппировку Димрота.

– Найден новый метод получения пиаазоло[3,4-*b*]пиаидинов и пиаазоло[3,4-*b*]хинолинов реакцией 5-амино-1-арил-1*H*-пиаазол-4-карбонитрилов с алифатическими и циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями в присутствии хлорида олова (IV).

– Взаимодействием [1-(арил)-1*H*-пиаазоло[3,4-*d*]пиаимидин-4-ил]-гидразинов с сероуглеродом и мочевиной синтезированы ранее не описанные пиаазолил-1,2,4-триазолы.

Для исходных веществ и неописанных в литературе соединений приведены физические и спектральные характеристики, а также данные элементного анализа.

Третья глава диссертации – Экспериментальная часть – содержит подробные методики синтеза новых соединений и способы их выделения и очистки. Предложенные схемы превращений исходных веществ в конечные продукты не вызывают возражений.

Достоверность результатов и обоснованность выводов, адекватно отражающих основное содержание диссертационной работы Е.А. Кошелевой, не вызывают сомнений.

Важное достоинство работы – очевидные перспективы дальнейшего развития по нескольким направлениям, прежде всего синтетическим и исследованию биологической активности полученных соединений.

В работе имеются отдельные недостатки.

1. К сожалению, анализ промежуточных и побочных продуктов на основе данных LCMS реакционных смесей не является всеобъемлющим и строгим, а выводы, которые делает диссертант недостаточно обоснованными. Прежде всего, экспериментальные значения масс-спектрометрии высокого разрешения отличаются существенным образом от расчетных данных, различие доходит до нескольких единиц в первом знаке после запятой, что не позволяет доказательно говорить о брутто-формуле данных фракций. Кроме того, не всегда убедительно показано различие в побочных и промежуточных продуктах. Для этого необходимо измерять площади пиков отдельных фракций и показывать их изменение в течение реакции. Поэтому доказательства предлагаемых авторами маршрутов реакций, которые в

химическом плане не вызывают возражений, следует считать предварительными.

2. В диссертации отсутствуют доказательства структур **10а** и **10в**, хотя в автореферате на стр. 7 указано, что «образуются 6-замещенные-8-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-2,2,4,6-триметил-1,2-дигидрохинолины **10а-г**».
3. Названия журналов в ссылках 67 и 168 неточны.
4. В автореферате и в диссертации присутствует ряд неудачных, часто жаргонных, выражений: стр. 4 автореферата «препаративно доступные методы» «одноатомными циклизующими агентами»; стр. 10 автореферата «применили использование»; вывод 1 «идеальными исходными реагентами»; вывод 5 неудачно сформулирован; диссертация стр. 31 «реакции без циклизации»; стр. 37 «реакция иодоциклизации».

Однако отмеченные недочеты носят формальный характер и не снижают достоинства представленной работы.

Результаты диссертационной работы Е.А. Кошелевой могут быть использованы в научных организациях, занимающихся изучением органической химии азотсодержащих гетероциклических соединений – Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, НИИ физической органической химии ЮФУ, Институте органической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ, Московском, Санкт-Петербургском, Уральском, Казанском, Иркутском государственных университетах, Иркутском государственном техническом университете.

Содержание диссертации Е.А. Кошелевой опубликовано в 4 статьях в российских и международных журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования научных результатов, и тезисах 6 докладов на отечественных научных конференциях. Автореферат и публикации полностью отражают основное содержание работы.

Диссертационная работа Евгении Андреевны Кошелевой является научно-квалификационной работой, в которой решена задача по построению новых гетероциклических систем на основе производных орто-замещенных 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолов, имеющая существенное значение для органической химии азотсодержащих гетероциклов. По объему и качеству проведенного эксперимента, новизне и оригинальности полученных результатов, и высокому научному уровню их

обсуждения диссертация соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным ВАК РФ в п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 "О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней), а ее автор Евгения Андреевна Кошелева заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв обсужден на заседании коллоквиума лаборатории полисеразотистых гетероциклов № 31 ФГБУН ИОХ РАН (протокол № 11 от 24 октября 2016 г.).

Отзыв составил заведующий Лабораторией полисеразотистых гетероциклов Федерального государственного бюджетного учреждения науки институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, профессор

О.А. Ракитин

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук

Ленинский проспект 47, Москва, 119991

тел. (499) 1355327 e-mail: orakitin@ioc.ac.ru

Подпись зав. лаб. № 31, д. х. н., проф. О. А. Ракитина заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН

К.Х.Н.



И. К. Коршевец