

ОТЗЫВ

официального оппонента Кайгородовой Елены Алексеевны
на диссертационную работу **Бурого Дмитрия Сергеевича**
«Новые подходы к синтезу функциональных производных тиено[2,3-*b*]
пиридинов», представленную на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Тиено[2,3-*b*]пиридины, представляющие собою уникальную бициклическую гетероароматическую систему, являются практически значимыми веществами. Соединения, содержащие в качестве ключевого тиено[2,3-*b*]пиридиновый фрагмент, обладают противовирусным, бактерицидным, кардиотоническим, противосудорожным действиями, проявляют свойства антидотов 2,4-Д, рострегуляторов, фунгицидов, используются в качестве исходных веществ в тонком органическом синтезе и могут рассматриваться как потенциальные отвердители эпоксидных смол. Поэтому **диссертационная работа Бурого Д.С.**, целью которой является дизайн новых соединений ряда тиено[2,3-*b*]пиридинов, разработка новых эффективных методов их синтеза, а также изучение строения и свойств синтезированных соединений, **несомненно актуальна.**

Общая характеристика диссертационной работы и ее соответствие как научно-квалификационной работы

Диссертация изложена на 174 стр., построена по классическому принципу и состоит из трех глав, включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы (325 библиографических ссылок). В работе содержатся 18 таблиц, 86 схем и 15 рисунков.

В литературном обзоре (глава 1) обобщены библиографические данные по методам построения тиенопиридиновой системы (путем аннелирования тиофенового цикла к пиридиновому, построение пиридинового кольца и одновременное формирование обоих циклов).

Обзор хорошо структурирован, написан обстоятельно, четко и ясно, охватывает наряду с хорошо известными работами современные публикации (2017 – 2019 г.), что дает достаточно полное представление о достижениях и проблемах в данной области исследований.

Основное содержание диссертационной работы приводится в «Обсуждение результатов» (глава 2), которое представляется достаточно аргументированным. В этой главе автором обсуждаются методы синтеза целевых соединений, доказательства структуры промежуточных и целевых соединений, особенности протекания химических реакций. Каждый из трех разделов начинается с небольшого литературного обзора, а краткие выводы в конце подразделов резюмируют основные результаты.

Интересными с точки зрения **научной новизны и теоретической и практической значимости** представляются исследования, направленные на разработку простых региоселективных методов синтеза исходных реагентов для получения тиено[2,3-*b*]пиридинов – новых 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов на основе линейки ацетиленовых кетонов, 3-пентил- и 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-дионов.

Диссертанту удалось получить новые данные о взаимодействии циано-тиоацетамида с ацетиленовыми кетонами в условиях модифицированной реакции Больмана-Ратца. Так было установлено, что прямая конденсация в присутствии морфолина ведет к образованию моно- β -дикетонов, в то же время последовательная обработка алкинонов региоселективно приводит к 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилам.

Стоит остановиться на достоинстве метода, заключающемся в высокой вариабельности и селективности введения заместителей в положения 4 и 6. Предложенный подход реализуется для селективного введения алкильных заместителей в положения 4 и 6 в отличие от классического пиридинового синтеза по Гуарески-Торпу.

Актуальная задача синтеза 2-*R*-3-амино-5-пентил- и 3-амино-4,6-бис(диформетил)тиено[2,3-*b*]пиридинов с регулируемой липофильностью,

решена диссертантом в два этапа: 1) осуществлены реакции цианотиоацетамида 3-пентилпентан-2,4-дионом и 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-дионом, в результате чего синтезированы ранее не описанные 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил и 3-амино-4,6-бис(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил; 2) последние алкилированием и последующей циклизацией по Торпу-Циглеру в присутствии основания превращены в искомые продукты.

Необходимо отметить, что методы синтеза тиенопиридинов, как правило, селективны, просты по экспериментальному оформлению и могут быть легко масштабированы, что важно с **практической** точки зрения.

Возможность химической модификации по аминогруппе некоторых продуктов циклизации по Торпу-Циглеру в последовательных реакциях с хлорацетилхлоридом и далее азидом натрия, либо серой и морфолином – позволила диссертанту получить тиено[2,3-*b*]пиридины с азидацетамидным и монотиооксамидным фрагментами. Это **новые** способы функционализации 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов.

При обсуждении результатов диссертант широко привлекает литературные данные, приводит вероятные маршруты реакций, выстроенные весьма логично и не противоречащие современным представлениям в данной области химии.

Колоссальная работа проделана диссертантом для прогнозирования параметров биодоступности, токсичности и биологического действия синтезированных веществ с использованием современных расчетных методов.

Перспективность синтезированных соединений в качестве рострегуляторов и антидотов к гербициду 2,4-Д испытана в лабораторных и полевых опытах на проростках подсолнечника. В результате обнаружены соединения с умеренным рострегулирующим и высоким антидотным эффектом, что свидетельствует о **практической значимости работы**.

Практическая значимость работы заключается не только в разработке методов синтеза ценных гетероароматических соединений и веществ, проявивших биологическую активность, но и в выделении реперных сигналов в спектрах ЯМР спектроскопии ^1H и ^{13}C , ^{19}F (DEPTQ, HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HSQC, ^1H - ^{15}N HMBC) синтезированных соединений, что значительно облегчает установление строения родственных веществ.

В **экспериментальной части** диссертации подробно изложены методы анализа и синтеза, применяемые в процессе исследовательской работы, характеристики синтезированных соединений, а также методика биологических испытаний на антидотную активность.

В работе имеются 2 приложения. Одно содержит спектральные данные синтезированных соединений, другое – данные о биологической активности синтезированных соединений.

В целом работа завершена **обоснованными выводами**.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается использованием современных спектральных методов исследования: ИК спектроскопии, одномерной и двумерной ЯМР спектроскопии ^1H и ^{13}C , ^{19}F (DEPTQ, HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HSQC, ^1H - ^{15}N HMBC), масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), рентгеноструктурного анализа, хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), а также грамотной постановкой эксперимента. Строение всех полученных соединений всесторонне и надежно доказано и не вызывает сомнений.

Рецензируемая диссертационная работа производит весьма благоприятное впечатление обстоятельным и последовательным изложением материала, представляет собой завершенное на данном этапе научное исследование. Работа хорошо оформлена. Соискателю удалось достаточно успешно решить поставленные в работе задачи, однако по результатам работы и ее оформлению имеются **замечания**:

1. Хорошо написанный литературный обзор (225 литературных источников) занимает в общем объеме текста диссертации (без учета списка литературы) более 40%. По-видимому, следовало ввести его в диссертацию в более сокращенном виде, а полностью опубликовать в научной печати.

2. Целесообразно главу 3 «Экспериментальная часть» разделить на два подраздела: 3.1 Методы анализа и 3.2 Методы синтеза.

3. Схему 82, отражающую функционализацию 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов по аминогруппе, можно было дополнить реакцией с 2,5-диметокситетрагидрофураном, приводящую к достаточно интересным соединениям – 3-(1-пирролил)тиено[2,3-*b*]пиридинам, в ряду которых найдены соединения, проявляющие рострегулирующее действие.

4. В работе содержатся немногочисленные опечатки (стр. 22, 26, 41 и т.д.), неудачные выражения (с. 25, 97); ошибки в формулах (с. 16, схема 4), нумерации соединений (с. 87, схема 82), названиях веществ (с. 21, 3-хлорпентандион ошибочно назван 2-хлорпентандионом).

Однако, приведенные замечания не являются принципиальными и не снижают высокой оценки работы.

Результаты диссертационной работы Бурого Д.С. опубликованы в 6 статьях в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях, хорошо апробированы (представлялись и обсуждались на 3 всероссийских и 2 международных конференциях). Это свидетельствует о полноте изложения основных результатов проведенного исследования, подтверждает его актуальность и новизну.

Автореферат составлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и в полной мере отражает содержание диссертации.

Заключение. Диссертационная работа **Бурого Дмитрия Сергеевича** «Новые подходы к синтезу функциональных производных тиено[2,3-*b*]пиридина» по актуальности решаемых задач, новизне, объему проведенных исследований, уровню их обсуждения, научной и практической значимости соответствует паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия, отве-

чает всем требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Действующего Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – **Бурый Дмитрий Сергеевич** – заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия».

Официальный оппонент, доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), профессор, зав. кафедрой химии факультета агрохимии и защиты растений Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина"

Елена Алексеевна Кайгородова

Адрес: 3500044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13

Телефон: +7(918)396-05-38.

E-mail: e_kaygorodova@mail.ru

3 декабря 2019 г.

Я согласна на обработку моих персональных данных

Личную подпись тов.

Начальник отдела кадров

