

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

официального оппонента Леденевой Ирины Владимировны  
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

Проблематика диссертационной работы Бурого Дмитрия Сергеевича представляет интерес не только с точки зрения фундаментальной науки, но и важна для прикладных исследований, достаточно сказать, что исследуемые им тиено[2,3-*b*]пиридины проявляют широкий спектр биологической активности (фунгицидная, противовирусная, бактерицидная и др.) и могут применяться в качестве антидотов гербицидов и регуляторов роста растений. В свете вышесказанного, разработка новых синтетических подходов к тиено[2,3-*b*]пиридинам и дизайн новых производных данного ряда, действительно, видятся актуальной задачей.

Целью диссертационной работы Бурого Д. С. являлся дизайн новых соединений ряда тиено[2,3-*b*]пиридина, разработка новых эффективных методов их синтеза, а также изучение строения и свойств данных соединений. Для достижения поставленной цели диссертант верно расставил акценты в виде задач исследования.

Рецензируемая работа изложена на 174 страницах машинописного текста и построена традиционно для синтетических работ, содержит введение, литературный обзор (Глава 1), обсуждение результатов (Глава 2), экспериментальную часть (Глава 3), заключение, список цитируемой литературы из 325 наименования (ссылки на отечественные и иностранные первоисточники), приложения. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 86 схемами и 15 рисунками.

Обсуждению результатов исследования предпослан литературный обзор на 48 страницах. В данном разделе систематизированы и обобщены сведения о методах построения тиенопиридиновой системы. 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 позволяет убедиться в нарастающем интересе научных коллективов к химии тиенопиридина и родственных систем.

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

Вторая глава диссертации (объемом 40 страниц) посвящена обсуждению собственных результатов исследования. Она изложена логично и начинается с описания методов синтеза 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов, которые и послужили стартовыми соединениями

диссертационного исследования.

В разделе 2.1 диссертации показана возможность получения 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов из ацетиленовых кетонов и цианотиоацетамида в условиях модифицированной реакции Больмана-Ратца; выявлены достоинства и недостатки указанного метода.

Раздел 2.2 оппонируемой работы содержит сведения о синтезе, строении и биологической активности полиалкил- и полифторзамещенных тиено[2,3-*b*]пиридинов. Проведенный диссертантом *in silico* анализ параметров биологической активности и фармакологического потенциала полученных соединений указывает на существенные отличия фторсодержащих продуктов от водородных аналогов – в первую очередь по растворимости и липофильности, что позволяет оценивать дальнейшие исследования в этой области как перспективные.

Следующий этап работы (раздел 2.3) связан с разработкой методов функционализации 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов по аминогруппе. Диссертантом показано, что N-(тиенопиридин-3-ил)- $\alpha$ -хлорацетамида легко получаемые хлорацетилизацией 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов, могут быть успешно применены в синтезе новых функциональных производных, несущих азидный и монотиооксамидный фрагменты. Полученные соединения могут быть использованы в дальнейшем синтезе новых гетероциклических систем. Экспериментально установлено, что некоторые азидоацетамидные производные проявляют высокую антидотную активность по отношению к гербициду 2,4-Д. Исследование биологической активности полученных производных тиено[2,3-*b*]пиридина *in silico* показало высокие вероятности противоопухолевой и противотуберкулезной активности.

Резюмируя Главу 2 оппонируемой диссертации, можно отметить следующие результаты, полученные впервые:

1. Разработан и оптимизирован метод синтеза новых 4,6-дизамещенных 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов на основе цианотиоацетамида и ацетиленовых кетонов, методом РСА установлена регионаправленность реакции, выявлены ограничения метода, связанные с невозможностью введения заместителя в положение 5 тиенопиридиновой системы, а также необходимостью введения реагентов в строгой последовательности.
2. Разработаны методы синтеза ранее не описанных 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксопиридин-3-карбонитрила, 4,6-бис-(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидро-пиридин-3-карбонитрила, полифторзамещенных и полиалкилзамещенных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов.
3. Разработаны новые способы функционализации 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов по аминогруппе путем введения азидоацетильного и монотиооксамидного фрагментов.
4. Впервые обнаружено рострегулирующее действие некоторых из полученных производных тиено[2,3-*b*]пиридинов в отношении проростков подсолнечника, а также гербицид-антидотный эффект в отношении гербицида 2,4-Д.

Достаточно значимым результатом диссертационного исследования

Бурого Д. С. явилась разработка простых в реализации региоселективных методов синтеза новых 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов. В результате этой части работы автором получена серия новых производных тиенопиридинов, интересных как в теоретическом, так и в прикладных аспектах.

В экспериментальной части работы (Глава 3), представленной на 26 страницах, автором приведена материальная база исследования, а также прописи способов синтеза и спектральные данные полученных соединений. Следует отметить, что экспериментальные исследования диссертанта выполнены на достаточно высоком профессиональном уровне, с использованием современных и информативных методов исследования (ИК-спектроскопия, одномерная и двумерная ЯМР-спектроскопия  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  (DEPTQ,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC), масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS), элементный анализ, рентгеноструктурный анализ) и достоверность их не вызывает сомнений.

В целом, оппонируемая работа представляет собой цельное, логичное, завершённое исследование на актуальную тему. Цели и задачи, поставленные в работе, диссертантом достигнуты.

Результаты диссертационного исследования прошли апробацию на 6 международных и российских конференциях, отражены в 6 статьях в международных и отечественных журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов докторских и кандидатских диссертаций, они вносят вклад в проблему разработки новых способов синтеза функциональных производных тиено[2,3-*b*]пиридина.

Замечания по диссертационной работе Бурого Д. С. можно свести к следующим:

1. В работе представлено графическое отображение результатов рентгеноструктурного анализа для соединений **17с**, **31**, **42**. В обсуждении результатов хотелось бы видеть более подробное описание данных РСА, а также сравнительный анализ структурных параметров и конфигурации полученных соединений в зависимости от природы заместителей при одном цикле.

2. Отдельные фрагменты в полных названиях химических соединений в соответствии с принятой номенклатурой следует обозначать курсивом (*бис*-, [2,3-*b*], *1H*).

3. В разделе 2.3 диссертации (стр. 89-90, схема 85) рассматривается реакция хлорацетамидов **39** с азидом натрия в среде ДМФА, проходящая при комнатной температуре. Чем обусловлен выбор высококипящего полярного растворителя для проведения данной реакции?

4. В экспериментальной части при описании методик желательно использовать везде либо настоящее, либо прошедшее время. При описании спектров также хотелось бы видеть однообразие в оформлении. Так, наряду с сокращениями химических терминов на русском языке (*с* – синглет, *м* – мультиплет), можно увидеть и англоязычные аббревиатуры (например, *br s* - broad signal - стр. 116, 117).



5. На стр. 113 экспериментальной части автор сообщает, что соединение **39g** нерастворимо в «изопропанол». Это некорректно с точки зрения номенклатуры органических соединений, следует писать «изопропиловый спирт» или «пропанол-2».

6. В работе имеются отдельные опечатки (стр. 69, 77, 83, 87, 92, 94) и неудачные выражения (например, «триплеты углеродов»).

7. Ссылки на литературу в диссертации приведены частично не по правилам ГОСТ. Ссылки на русскоязычные журналы следует давать на оригиналы, а не на их переводные версии.

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

Выполненный анализ содержания диссертации и автореферата Бурого Дмитрия Сергеевича позволяет сделать следующие выводы:

1) тема диссертационной работы является актуальной и соответствует специальности 02.00.03 – органическая химия;

2) результаты, представленные автором в диссертационной работе, имеют научную новизну и практическую значимость;

3) изложение материала в тексте диссертации последовательное и приемлемое для понимания. Работа выполнена в соответствии с правилами оформления текстовой и графической документации;

4) содержание автореферата и опубликованных автором работ соответствует основным результатам диссертации.

Таким образом, диссертация работа Бурого Дмитрия Сергеевича на тему «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, отвечает требованиям п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением № 842 Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года, а ее автор Бурый Дмитрий Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

кандидат химических наук (02.00.03-органическая химия),

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»,

Центр индустрии наносистем и материалов,

научно-образовательный центр

«Нанотехнологии и материалы»

старший научный сотрудник

Леденева Ирина Владимировна

Адрес: г. Воронеж, Университетская пл., д.1.

Телефон: 89515524680

E-mail: irairachem@yandex.ru

03.12. 2019 г.

