

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор ФГБОУ ВО "Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова",
доктор исторических наук, профессор



/ Туаева Б.В./

« 06 » декабря 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу

Бурого Дмитрия Сергеевича

«Новые подходы к синтезу функциональных производных тиено[2,3-*b*]пиридина», представленную на соискание ученой степени кандидата

химических наук по специальности

02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Бурого Дмитрия Сергеевича выполнена в актуальной области химии гетероциклических соединений и посвящена разработке синтетических подходов к соединениям тиено[2,3-*b*]пиридинового ряда, получению новых функциональных производных тиенопиридина, а также изучению биологической активности синтезированных соединений.

Актуальность работы обусловлена высокой потребностью различных отраслей хозяйства в новых, более эффективных биоактивных соединениях – лекарственных препаратах, средствах защиты растений и др. Соединения тиено[2,3-*b*]пиридинового ряда обладают фунгицидным, противовирусным, бактерицидным, кардиотоническим, нейротропным и иными видами действия, а также показана возможность их применения в агрохимии в качестве регуляторов роста и гербицидных антидотов. Кроме того, данные по

реакционной способности ацетиленовых кетонов, полученные в работе, имеют фундаментальное значение для химии гетероциклических соединений. В свете вышеизложенного, актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Практическая значимость исследования заключается в разработке удобных методов синтеза 4,6-дизамещенных 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов – предшественников тиено[2,3-*b*]пиридинов – из α,β -ацетиленовых кетонов. Также предложены методы синтеза 4,5,6-триалкилзамещенных и фторсодержащих тиено[2,3-*b*]пиридинов с заданной липофильностью, обладающих потенциальной биологической активностью. Кроме того, в работе представлены новые методы функционализации 3-аминотиенопиридинов по аминогруппе ведущие к азидоацетильным и монотиооксамидным производным, исследованием которых на биологическую активность были выявлены перспективные антидоты гербицида 2,4-Д.

Научная новизна. В ходе выполнения диссертационного исследования соискателем были найдены эффективные синтетические подходы к соединениям ряда тиено[2,3-*b*]пиридина и исследованы закономерности протекания реакций. Установлена структура продуктов конденсации ацетиленовых кетонов с цианотиоацетамидом, а также новых полиалкил- и полифторзамещенных тиенопиридинов. Изучены реакции функционализации 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов по аминогруппе, доказано строение полученных производных. С помощью расчетных методов проведен скрининг биологической активности синтезированных соединений. Установлено рострегулирующее и гербицид-антидотное действие некоторых синтезированных производных тиено[2,3-*b*]пиридинового ряда в отношении проростков подсолнечника.

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, библиографического списка из 325 наименований, приложений. Общий объем

диссертации составляет 174 страницы.

Литературный обзор, изложенный на 47 страницах, содержит исчерпывающий анализ литературы касающейся методов синтеза соединений ряда тиено[2,3-*b*]пиридина за период охватывающий 2007-2019 годы. Подробно рассмотрены и систематизированы имеющиеся на данный момент сведения о путях построения тиено[2,3-*b*]пиридинового скаффолда. Литературный обзор логично структурирован, дает полное представление об актуальном состоянии химии тиенопиридиновых соединений и подтверждает новизну исследований соискателя.

Вторая часть работы посвящена обсуждению результатов собственных исследований. В разделе 2.1 обсуждается синтез 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов исходя из ацетиленовых кетонов и цианотиоацетамида, 2.2 – методам получения полиалкил- и полифторзамещенных тиенопиридинов с заданной липофильностью и исследованию их биологической активности. В разделе 2.3 представлены методы функционализации 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов по аминогруппе, данные о биологической активности синтезированных продуктов, полученные как расчетными методами, так и в лабораторном эксперименте. Приведенные в разделе 2 данные сопровождаются спектральными характеристиками полученных соединений – данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , двумерных экспериментов ЯМР (HMBC, HSQC), также для некоторых продуктов приведены данные рентгеноструктурного анализа. Представленных данных физико-химических методов анализа вполне достаточно для идентификации полученных соединений. В экспериментальной части диссертации (глава 3) приведены подробные методики синтеза исследованных соединений и экспериментов по исследованию их биологической активности, характеристики используемых приборов, подробные спектральные данные синтезированных продуктов. В приложениях приведены спектры ЯМР некоторых продуктов, таблицы основных корреляций в двумерных спектрах ЯМР, данные о биологической

активности.

В целом работа представляет собой законченное исследование посвящённое новым методам синтеза, функционализации и практического применения тиено[2,3-*b*]пиридинов высокого уровня, не вызывающее вопросов. Вместе с тем некоторые моменты, в основном касающиеся оформления и не имеющие принципиального значения, требуют комментария, а именно:

1. По тексту встречаются опечатки, стилистически неудачные конструкции, а также не вполне корректные с точки зрения систематической номенклатуры названия соединений, например, название 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил предпочтительнее, чем 3-цианопиридин-2-(1*H*)-тион. Также данные соединения на с. 123 названы просто 2-тиоксопиридин-3-карбонитрилами, что не соответствует номенклатуре ИЮПАК.
2. Не все библиографические ссылки приведены по правилам, принятым для оформления диссертаций.
3. В схеме 69 допущена неточность – на стадии образования конечных продуктов над стрелкой указан ион водорода, что некорректно, т. к. взаимодействие происходит в основной среде и верным было бы показать перенос протона от сопряженной кислоты ВН^+ .
4. Количество примеров 4,6-*бис*(дифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридинов представляется недостаточным. Ввиду высокой прогнозируемой биоактивности данных соединений было бы логичным шагом синтезировать более широкий ряд производных, несущих разнообразные функциональные группы. Кроме того, поскольку была показана потенциальная биоактивность 5-алкилзамещенных тиенопиридинов, можно было бы синтезировать аналогичные фторсодержащие производные путем алкилирования 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-диона по положению 3, конденсации продукта с цианотиоацетамидом и дальнейшей циклизации 5-алкил-4,6-*бис*(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-

3-карбонитрилов по Торпу-Циглеру.

5. В таблице Б1 (Приложение Б) и ее заголовке нумерация соединений не соответствует таковой в тексте, вместо соединений **31**, **32a** и **32b** значатся **11**, **12a** и **12b** соответственно. Кроме того, таблица закрывает часть заголовка.

Защищаемые положения отражают научную новизну и практическую ценность работы, результаты которой полностью отражены в автореферате диссертации и в шести публикациях в российских «*Журнале общей химии*» и «*Fluorine notes*» и международном журнале «*Tetrahedron Letters*».

Результаты исследований, приведенные в данной работе, могут быть рекомендованы к изучению и использованию исследовательскими коллективами СОГУ им. К. Л. Хетагурова, МГУ им. М. В. Ломоносова, ИОХ им. Н. Д. Зелинского, Института нефтехимии и катализа РАН (г. Уфа), ИРИХ СО РАН (г. Иркутск), СПбТУ (г. Санкт-Петербург), ВГУ (г. Воронеж), ЮФУ (г. Ростов-на-Дону) и других ВУЗов Российской Федерации.

Считаем, что представленная диссертационная работа «**Новые подходы к синтезу функциональных производных тиено[2,3-*b*]пиридина**» по актуальности, научной новизне, практической значимости полученных результатов и уровню решения поставленных задач, полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – **Бурый Дмитрий Сергеевич** – безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия».

Материалы диссертации Д. С. Бурого и отзыв на нее заслушаны, обсуждены и единогласно одобрены на заседании кафедры органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» (протокол № 4 от 6 декабря 2019 г.)

06.12.2019

Доктор химических наук
по специальности 02.00.03 – Органическая химия,
профессор кафедры органической химии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Северо-Осетинский
государственный университет
имени Коста Левановича Хетагурова»
362025, РСО-Алания,
г. Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46.
Тел.8(8672)531214
e-mail: hampazero@mail.ru

Абаев Владимир Таймуразович

*Копия Абаева В.Т.
заверено ведущим специалистом
В.М. - Абаев В.Т.
06.12.2019*

