

О т з ы в

Официального оппонента на диссертационную работу Карибян Яны Артуровны "Зеленый синтез и биологические свойства производных некоторых азинов", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03- "Органическая химия".

Синтез новых биологически активных соединений для обеспечения нужд здравоохранения и сельского хозяйства является одной из важнейших задач современной органической химии. В огромном множестве органических соединений, употребляемых в качестве лекарственных средств, особое место занимают производные гетероциклов, содержащих два или три атома азота, таких как пиридазин, пиримидин и триазин. Многие представители названных гетероциклов нашли применение в качестве лекарственных препаратов, а также средств защиты растений. В этой связи выбор в качестве предмета исследования синтеза и исследования биологических свойств производных пиридазина, пиримидина и триазина следует считать оправданным и актуальным.

Диссертационная работа Карибян Яны Артуровны, изложенная на 108 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов, и списка цитируемой литературы (179 библиографических ссылок), приложения и содержит 10 рисунков и 28 таблиц.

Во введении автор обосновывает выбор темы диссертации, актуальность, научную новизну и практическую значимость работы.

Литературный обзор, включающий 179 ссылок, посвящен методам синтеза производных пиридазина, пиримидина и 1,3,5-триазина и их химическим превращениям. Особое внимание уделено также биологическим свойствам вышеназванных производных гетероциклов. Отдельные главы литературного обзора посвящены принципам так называемого "зеленого синтеза", а также современным компьютерным методам предсказания биологических свойств химических

соединений. Приведенные в литературном обзоре ссылки охватывают работы в основном последних десятилетий.

Далее автор переходит к обсуждению результатов собственных исследований. Основываясь на данных, полученных из литературного обзора, автор в качестве цели настоящего диссертационного исследования выбирает синтез производных пиридазина, пиримидина и 1,3,5-триазина с использованием МВ и УЗ излучения, сравнение с традиционными методами их синтеза, биологический скрининг, *in silico* исследование синтезированных соединений в плане поиска биологически активных веществ.

Для синтеза производных пиридазина в качестве исходного послужил 3,6-дихлорпиридазин, который реагирует с гидразином, образуя 3-хлор-6-гидразинилпиридазин. Взаимодействием последнего с различными альдегидами получены соответствующие гидразоны, учитывая тот факт, что аналогичные соединения согласно литературным данным обладают различной выраженной биологической активностью. С целью получения соединений, содержащих более одного азинового цикла исходный 3-хлор-6-гидразинилпиридазин был введен в реакцию с альдегидами, содержащими в своем составе пиримидиновые и 1,3,5-триазиновые фрагменты. В полученных соединениях наблюдалось внутреннее заторможенное вращение вокруг связи N-гетероцикл, кроме того, установлено, что полученные молекулы находятся в стерически более выгодной *E*-форме. С целью выявления преимуществ "зеленого синтеза" реакции проводились как традиционным способом, так и с использованием микроволнового и ультразвукового излучения соответственно. Сравнение выходов, температур реакции и времени протекания реакции приведены в соответствующей таблице.

Учитывая то обстоятельство, что производные пиразола проявляют разнообразную биологическую активность, взаимодействием 3-хлор-6-гидразинилпиридазина с ацетилацетоном синтезировано соответствующее производное пиридазина, содержащее пиразольное кольцо. Замена атома хлора на тиольную группу осуществлено взаимодействием с тиомочевинной и щелочным гидролизом промежуточно образовавшейся тиурониевой соли. Показано, что алкилирование полученного пиридазин-3-тиона хлоруксусной кислотой и ее амидом проходит по атому серы.

Из данных, приведенных в сравнительной таблице можно сделать вывод, что применение МВ и УЗ для активации молекул, в основном приводит к повышению выходов реакций, а также к значительной экономии электроэнергии.

Далее, с целью получения соединений, содержащих одновременно пиридазиновое и 1,3,5-триазиновое кольцо, было изучено замещение атома хлора в 2,4-дизамещенном 6-хлортриазине на оксипиридазиновый фрагмент. С учетом того, что реакция протекает в довольно жестких условиях, атом хлора был заменен на триметиламмониевую, которая легко замещалась на оксипиридазиновую группу. Полученные соединения были подвергнуты алкилированию различными алкилирующими агентами. С помощью ИК и ЯМР спектроскопии показано, что алкилирование проходит по атому азота пиридазинового кольца.

Для синтеза производных пиримидина был применен метод получения 4,6-дизамещенных 2-аминопиримидинов на базе халконов. При взаимодействии халконов с гуанидином были получены производные пиримидина, содержащие во втором положении аминогруппу, позволяющую проводить дальнейшую функционализацию молекулы.

С целью разработки однореакторного метода синтеза 4,6-диарилпроизводных 2-аминопиримидина из халконов, сначала этот подход был применен для синтеза намного более подробно исследованных пиразолилпроизводных, которые образуются при взаимодействии халконов с замещенными гидразинами. При этом использовались как традиционные методы синтеза, так и синтезы с применением МВ и УЗ облучения. На первом этапе конденсацией Кляйзена-Шмидта между замещенными бензальдегидами и ацетофенонами были синтезированы 13 халконов, которые были использованы в двухстадийном однореакторном синтезе производных пиразола как традиционным методом, так и под действием микроволнового и ультразвукового облучения. Сравнение результатов синтезов выявило определенные преимущества последних.

Аналогичным образом проводилось взаимодействие синтезированных халконов с гуанидином с образованием искомым производных пиримидина. В случае использования пиридинальдегидов были выявлены определенные аномалии. Наряду с халконами наблюдалось образование некоторого количества побочного продукта, реакции пиридинальдегидов с двумя молекулами пара-бром-ацетофенона,

приводящее к соответствующему 1,5-дикетону. Были определены условия реакции, приводящие к минимизации нежелательного процесса.

Синтезированные 2-аминопроизводные пиримидина были функционализированы за счет аминогруппы, в частности, были проведены реакции с уксусным ангидридом, бензоилхлоридом и тиоцианатом аммония с образованием N—замещенных продуктов. Действием бромсукцинимидов в уксусной кислоте получено 5-бромпроизводное пиримидина.

Все синтезированные соединения были подвергнуты лабораторным вегетационным испытаниям с целью определения их гербицидных, фунгицидных и росторегулирующих свойств. Почти все полученные вещества проявляли в той или иной степени стимулирующее действие на рост растений. Соединения проявившие наибольшую ростостимулирующую активность были отобраны для более глубокого изучения и полевых испытаний.

Отдельный интерес представляют проведенные автором *in silico* исследования синтезированных соединений. Были использованы современные компьютерные программы, позволяющие получать физико-химические и фармакокинетические величины полученных веществ, показывающие возможность молекулы достигать своей цели в организме и оставаться там в биоактивной форме для достижения эффекта. Кроме того, получены данные о токсичности соединений, что немаловажно для выбора перспективных соединений. Исследованы цитотоксические и антибактериальные свойства некоторых синтезированных соединений.

Обобщая сказанное выше, следует отметить, что диссертантом проделана большая и интересная работа на хорошем научном и экспериментальном уровне. Для подтверждения своих умозаключений и выводов автором применен весь арсенал современных физико-химических методов установления структуры синтезированных соединений, а также возможности современных компьютерных программ.

К содержанию и оформлению диссертации имеются следующие замечания:

1. Название диссертации слишком расплывчатое.
2. Обсуждение результатов собственных исследований излишне перегружено экспериментальными подробностями (температура, время реакции и т.п.).

3. Сравнение эффективности традиционных методов синтеза с методами с использованием МВ и УЗ облучения проводилось лишь на основе выходов реакции и времени протекания реакции.

4. В диссертации отсутствует сравнение ростостимулирующей активности исследованных соединений с известными стимуляторами роста.

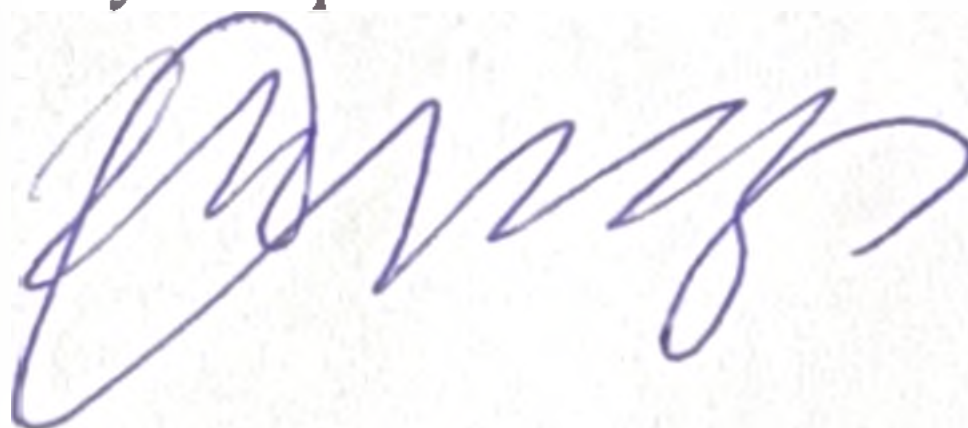
Сделанные замечания носят рекомендательный характер и не умаляют достоинств диссертации, которая по своему объему, актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям комитета по высшему образованию и науке при МОНКС, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Карибян Яна Артуровна заслуживает присвоения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - "Органическая химия".

Автореферат и опубликованные статьи полностью отражают содержание диссертации.

Официальный оппонент,

Заведующий отделом Института прикладной химии АРИАК

к.х.н А.Л.Гюльбудагян



Подпись ст.научн.сотр., к.х.н. А.Л.Гюльбудагяна заверяю

Директор Института прикладной

Химии АРИАК

Р.Г.Асратян



29.06.2026