

О Т З Ы В

на диссертационную работу Карибян Яны Артуровны на тему “Зеленый синтез и биологические свойства производных некоторых азинов”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – “Органическая химия”

Диссертационная работа Я. А. Карибян посвящена актуальному направлению современной химии – синтезу гетероциклических соединений в соответствии с принципами “зеленой химии”. Гетероциклические соединения составляют самую большую и важную категорию органической химии. На долю таких соединений приходится 80% лекарственных препаратов, представленных на рынке.

В последние годы для более эффективного синтеза множества соединений стали использоваться микроволновые и ультразвуковые методы синтеза, которые обладают значительными преимуществами по сравнению с традиционными методами нагрева – сокращением времени реакции, равномерным распределением тепла, улучшенными выходами и более высоким качеством продукта. Поэтому эти методы соотносятся к концепции «Зеленой химии», которая предполагает эффективное использование сырья (предпочтительно возобновляемое), применения новых каталитических систем (например, межфазного катализа), избегает использования токсичных и взрывоопасных растворителей, заменяя их на воду.

Концепция «Зеленой химии» возникла в начале 90-х годов прошлого века и является передовой для промышленности в плане потребления меньшей энергии и уменьшения отходов производства. Она включала в себя разработанные американскими исследователями Полом Анастасом и Джоном Уорнером 12 принципов, которые направлены на разработку энергоэффективных и более безопасных методов синтеза.

С этих точек зрения диссертационная работа Я. А. Карибян по разработке методов синтеза производных пиридазина, пиримидина и сим-триазина под действием УЗ и МВ облучения является актуальной.

Работа Я. Карибян изложена на 108 страницах компьютерного набора и имеет традиционное строение. Она состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы (179 библиографических ссылок) и приложения.

В первой главе литературного обзора автор обсуждает литературные данные по синтезу и биологической активности производных пиридазина, пиримидина и сим-триазина. Отдельные разделы главы посвящены обсуждению принципов “зеленой химии” и методам, используемым при *in silico* исследованиях.

В целом обзор литературы изложен в полном объеме, довольно лаконично включая самые последние литературные данные за 2025 г. и отражает необходимые работы по теме диссертации.

Вторая глава диссертационной работы – обсуждение результатов экспериментов, состоит из шести подразделов.

В первом подразделе осуществлены синтезы на базе 3,6-дихлорпиридазина и 3-хлор-6-гидразинилпиридазина с образованием гидразонов и их оксипиридазинил и окситриазинилпроизводных. Показано, что в молекулах последних наблюдается интересный факт конформционной изомерии, что связано с заторможенным внутренним вращением вокруг связи N–гетероцикл вследствие взаимодействия свободной неподеленной электронной пары атома азота с р-электронами триазинового цикла.

В этом же подразделе описан синтез 3-хлор-6-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридазина, который с тиомочевинной образует промежуточную тиоурониевую соль. При ее дальнейшей обработке гидроксидом калия образуется 6-(3,5- диметил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридазин-3(2*H*)-тион. Последний может существовать как в тионной, так и в тиольной таутомерных формах. На основании данных спектров ЯМР установлено, что это соединение находится в тионной таутомерной форме, однако его дальнейшее алкилирование протекает по атому серы с образованием S-замещенных продуктов.

Синтез производных пиридазина проведен как традиционными методами, так и под воздействием МВ и УЗ облучения. В последних случаях автором зафиксирован факт значительного сокращения времен реакций, некоторого повышения выходов продуктов и значительное сокращение затрат электроэнергии (до 80 раз).

Во втором подразделе второй главы автор описывает синтез 6-((4-(бутиламин)-6-(диэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)окси)пиридазин-3(2*H*)-он и его N-замещенных производных традиционными методами и под действием УЗ облучения. На основании ИК спектров доказано, что исходный продукт находится в оксо-таутомерной форме и его алкилирование осуществляется по атому азота пиридазинового кольца.

В третьем подразделе второй главы автор описывает осуществленные ею традиционные синтезы, а также синтезы под воздействием УЗ облучения производных

пиримидина на базе халконов. Здесь диссертант разработал современный метод одnoreакторного синтеза, когда реагенты поочередно добавляются в реакционную среду без отделения и обработки промежуточных продуктов. Такой подход исключает промежуточные стадии и еще больше сокращает энергозатраты. В ходе экспериментов зафиксирован очень интересный факт: когда на стадии образования халкона в качестве исходного альдегида используется пиридин-3-альдегид, наряду с ожидаемым (*E*)-1-(4-бромфенил)-3-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-оном образуется второй продукт. На основании анализа спектров ЯМР автор установил, что этим соединением является 1,5-бис(4-бромофенил)-3-(пиридин-3-ил)пентан-1,5-дион. Аналогичная смесь продуктов образуется также при использовании в качестве исходного соединения пиридин-4-альдегида. Однако в случае пиридин-2-альдегида образуется только продукт дионного строения.

В этом же подразделе описаны результаты экспериментов, касающиеся функционализации 2-амино-4,6-бис(4-бромфенил)пиримидина за счет аминной группы, а также бромированию пиримидинового цикла.

Поскольку синтез органических соединений автором был осуществлен в плане поиска новых пестицидов и регуляторов роста сельскохозяйственных культур, в главе 2 приведены результаты лабораторно-вегетационных испытаний этих соединений. Здесь показано, что исследуемые вещества не проявили заметных гербицидных и фунгицидных свойств, однако целый ряд веществ оказывали стимулирующее воздействие на рост растений. Наибольшую активность проявили гидразоны пиридазина, замещенные халконы и пиримидины.

В следующем подразделе 2-ой главы диссертант проводит *in silico* исследование синтезированных соединений с целью выявления их возможных биологических свойств. Практически все полученные вещества проходили через ЖКТ, а часть из них – через ГЭБ. Рассчитан возможный спектр биологических активностей, их токсичность, а также структурная схожесть с известными препаратами.

Далее диссертантом осуществлено исследование цитотоксичности и антибактериальной активности выборочно для восьми полученных соединений – по два вещества из каждого из синтезированных рядов. Показано, что в зависимости от концентрации 2 вещества проявляют выраженную цитотоксическую активность, а пять из них активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий.

В следующей, третьей главе диссертационной работы, автор приводит результаты собственных экспериментов: синтезы соединений как традиционными методами, так и при

активации молекул реагентов под действием МВ и УЗ облучения, спектральные данные и физико-химические характеристики полученных веществ. В целом этот раздел работы изложен с подробным описанием условий протекания реакций.

На основании проделанной работы автором изложены выводы, которые логически вытекают и обобщают результаты всех экспериментов.

Список использованной литературы довольно обширен и включает самые последние работы по теме диссертации.

В Приложении приведен подробный табличный материал относительно *in silico* исследований.

Диссертационная работа Я. Карибян не лишена некоторых недостатков:

1. В литературном обзоре автор иногда приводит подробный ход экспериментов, а обсуждению предложенного метода “Зеленого синтеза” уделяет мало внимания.
2. Автору стоило более глубоко привести преимущества предложенного ею метода “Зеленого синтеза” с традиционным методом на основании 12 принципов “Зеленой химии”.
3. Приведенные таблицы одного и того же характера обозначаются разными названиями (таблицы 1-3 и таблицы 4-5). Таблица 7 обозначается как “Характеристики соединений” с приведением только данных Т.пл.
4. Целью автора диссертации почему-то стала также экономия электроэнергии, рассчитанная по расходу мощности.
5. В работе имеются орфографические ошибки и неточности.

Отмеченные недостатки не носят принципиального характера и не понижают общую высокую оценку работы Я. Карибян. Диссертационная работа Карибян актуальна, проведена на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Строение синтезированных соединений доказано современными физико-химическими методами анализа и не вызывает сомнений. Результаты экспериментов могут быть использованы как в лабораторной практике, так и в производстве современных лекарственных средств на основе азинов и других гетероциклических соединений. Заслуживает внимания выявление предполагаемой биологической активности и токсичности полученных веществ, а также исследования цитотоксичности и антибактериальной активности ряда полученных соединений. На наш взгляд ценным свойством полученных соединений является тот факт, что ряд веществ оказывают стимулирующее воздействие на рост растений.

Диссертационная работа Я. Карибян по качеству и объему выполненной работы, по своей научной новизне и практической значимости отвечает требованиям комитета по высшему образованию и науке при МОНКС, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Яна Артуровна Карибян, несомненно, заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 - "Органическая химия".

Автореферат и научные публикации (5 научных статей и 4 тезисов докладов) полностью отражают основное содержание диссертационной работы.

Официальный оппонент,

д.х.н., профессор



Г.О.Торосян

Подпись д.х.н., профессора Г.О.Торосяна заверяю:

Ученый секретарь НТЦ ОФХ, к.б.н.



Л.Нерсисян

30 июня 2026 г.