

Отзыв

официального оппонента, д.х.н., профессора Юнниковой Лидии Петровны на диссертацию Байбародских Даниила Владимировича «Взаимодействие карбоциклических реактивов Реформатского с соединениями, содержащими активированную углерод-азотную и углерод-углеродную связь», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия

Диссертационная работа Байбародских Даниила Владимировича посвящена изучению взаимодействия карбоциклических реактивов Реформатского с различными субстратами, содержащими как активированную углерод-азотную, так и углерод-углеродную связь и имеющие в своем составе другие функциональные группы, способные принципиально изменить ход реакции. Использование циклических реактивов Реформатского и субстратов, структура которых позволяет протекание внутримолекулярных циклизаций первоначальных продуктов присоединения цинкорганических реагентов, открывает путь к синтезу разнообразных спирогетероциклических структур. Спиросистемы, имеющие в своем составе фармакофорные гетероциклические фрагменты, представляют особый интерес для поиска новых биологически активных соединений, поскольку два их кольца, соединенные через один sp^3 -гибридизированный атом углерода, обеспечивают жесткую трехмерную структуру, способную встраиваться в полости белков и ферментов, усиливая тем самым фармакологические свойства. Поэтому **актуальность** выбранной темы не вызывает сомнений.

Цели и задачи диссертационной работы включают изучение взаимодействия карбоциклических реактивов Реформатского с электрофильными субстратами, содержащими двойную связь углерод-азот или двойную углерод-углеродную связь, активированную электроноакцепторными группами, совместно с дополнительными функциональными группами, и установление закономерностей протекания данных реакций, синтез исходных субстратов, содержащих необходимые фрагменты, потенциально влияющие на протекание реакции, изучение взаимодействия этих субстратов с алициклическими реактивами Реформатского, изучение влияния структуры цинкорганического реагента и субстрата на протекание реакции, а так же поиск биологической активности у полученных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость работы заключается в том, что автором исследованы взаимодействия алициклических реактивов Реформатского с имидами, имеющими в составе фенольную гидроксильную группу, аминами ароматических альдегидов и имидами на основе ряда диаминов, приводящие к образованию соответствующих спироазетидин-2-онов, с халконами на основе салициловых альдегидов приводящее к образованию замещенных спирохроман-2-онов и с халконами на основе изофталевого и терефталевого альдегидов, приводящее к образованию соответствующих бис(спиро-3,4-дигидропиран-2-онов). Обнаружено что возможность циклизации продуктов присоединения алициклических реактивов Реформатского с амидами 2-оксохромен-

3-карбоновых кислот зависит от условий проведения реакции, объема заместителей в составе реактива Реформатского и при атоме азота субстрата, а также от нуклеофильности амидного атома азота в составе первоначального аддукта, а так же что присоединение алициклических реактивов Реформатского к арилметиленгидразидам 2-оксохромен-3-карбоновых кислот происходит преимущественно по двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента, а взаимодействие со связью углерод-азот осуществляется лишь в случае объемного реактива Реформатского и присутствия электроноакцепторных групп в арильном заместителе при амидном атоме азота.

Выявлены новые закономерности и направления протекания внутримолекулярных циклизаций первоначальных продуктов присоединения алициклических реактивов Реформатского к электрофильным субстратам, связанные с присутствием в молекулах исследуемых субстратов одновременно двух связей C=C или C=N или присутствием фенольной гидроксильной группы совместно с одной из этих связей. В частности, обнаружено, что гидроксильная группа в *o*-положении фенильного заместителя при атоме углерода C³ 1,3-диарилпроп-2-ен-1-онов (халконов) приводит к изменению направления реакции и образованию спирохромен-2-онов вместо спиро-3,4-дигидропиран-2-онов, которые образуются с халконами, не содержащими таких гидроксильных групп. В то же время, гидроксильная группа в *o*-положении фенильной группы при атоме как углерода, так и азота связи C=N иминов не оказывает влияния на протекание внутримолекулярной циклизации аддукта. Также установлено, что углерод-углеродная связь, активированная двумя электроноакцепторными группами, оказывается более активной по отношению к реактивам Реформатского, чем связь C=N.

Практическая значимость работы состоит в том, что диссертантом разработаны методы синтеза ранее неописанных 2,3-диарил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов и 2,3-диарил-2-азаспиро[3.4]октан-1-онов, имеющих гидроксильную группу в одном из арильных заместителей; 3,3'-диарил-2,2'-диаза[2,2'-биспиро[3.4]октан]-1,1'-дионон, 3,3'-диарил-2,2'-диаза[2,2'-биспиро[3.5]нонан]-1,1'-дионон, 2-(арилметиленденамино)-3-арил-2-азаспиро[3.4]октан-1-онов, 2-(арилметиленденамино)-3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов, 2,2'-(этан-1,2-диил)бис(3-арил-2-азаспиро[3.4]октан-1-онов), 2,2'-(этан-1,2-диил)бис(3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов), 2,2'-(1,4-фенилен)бис(3-арил-2-азаспиро[3.4]октан-1-онов), 2,2'-(1,4-фенилен)бис(3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов), 2,2'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(3-арил-2-азаспиро[3.4]октан-1-онов), 2,2'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов), 1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(3,3-диметил-4-арилазетидин-2-онов), 4-(2-арил-2-оксоэтил)-6-R-спиро[хромен-3,1'-циклоалкан]-2-онов, 5,5'-(1,4-(и 1,3-)фенилен)бис(3-арил-2-оксапиро[5.5]ундец-3-ен-1-онов), 10,10'-(1,4-(и 1,3-)фенилен)бис(8-арил-7-оксапиро[4.5]дец-8-ен-6-онов), 3-R-4a,10b-дигидро-2*H*,5*H*-спирохромено[3,4-*c*]пиридин-1,1'-циклоалкан-2,4,5(3*H*)-трионон, метил *E*-1-{3-[(R)карбамоил]-6-бром-2-оксохромен-4-ил}циклоалканкарбоксилатов, метил 1-{3-(2-арилметиленгидразин-1-карбонил)-2-оксохромен-4-ил}циклоалкан-1-карбоксилатов и 1-{3-[(3-арил-1-оксо-2-азаспиро-[3.5]нонан-2-ил)карбамоил]-6-бром-2-оксохромен-4-ил}циклогексан-1-карбоксилатов. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, проявляющие анальгетическую активность, в ряде случаев превышающую активность препарата сравнения.

Диссертационная работа изложена на 179 страницах текста, содержит 16 таблиц, 28 схем и 14 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы включает 221 наименование работ отечественных и зарубежных авторов. Работа построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения, включающего данные об анальгетической активности синтезированных соединений.

Во **введении** автора определяет актуальность, степень разработанности темы исследования, формулирует цели и задачи работы, конкретизирует научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, описывает методологию и методы исследования, формулирует положения, которые выносятся на защиту.

Обзор литературы (глава 1) состоит из двух больших разделов. В первом разделе представлены имеющиеся в литературе данные о реакциях присоединения реактивов Реформатского по двойной связи углерод-азот, во втором данные о присоединении по активированной двойной связи углерод-углерод. Связь материала, представленного в литературном обзоре с обсуждением полученного материала кажется логичной и не вызывает вопросов.

Обсуждение полученных результатов (глава 2) содержит два больших раздела, в которых представлены результаты работы диссертанта в исследовании присоединений по $C=N$ и активированной $C=C$ связи. Каждый раздел содержит несколько подразделов, в которых подробно описан конкретный ряд полученных соединений. В конце каждого подраздела приведены таблицы с физико-химическими характеристиками и спектральными данными полученных соединений.

В **экспериментальной части** (глава 3) диссертационного исследования приведены методики получения синтезированных соединений.

В **заключении** сформулированы основные результаты работы и перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

В **приложении** приведены данные биологических исследований полученных соединений.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных физико-химических методов исследования структур органических соединений, включающих ИК-спектроскопию, ЯМР, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ, ВЭЖХ, масс-спектроскопию, а так же хорошей воспроизводимостью экспериментальных результатов.

По диссертационной работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. Имеются ли у диссертанта общие выводы о влиянии на результат реакции азера цикла в цинкорганическом реагенте и само присутствие циклического рагмента?
2. Каким образом удалось разделить диастереомеры соединения **40d**?

3. Почему взаимодействие с модельным нециклическим реактивом Реформатского проводилось только с субстратами **29**, **41** и **42**?

4. В диссертации указано, что «при проведении реакции с основаниями Шиффа **42** <...> кроме продукта реакции во всех случаях было выделено исходное соединение». Выходы продуктов этих реакций **46** и **47** приведены с учетом конверсии исходного соединения или в расчете на взятое для реакции его количество?

5. Взаимодействие оснований Шиффа на основе бензидина и ароматических аминов исследовано с реактивами Реформатского **I** и **II**, содержащими циклогексановый и циклопентановый фрагменты, соответственно, а также с модельным нециклическим реактивом **III**. Для близких по структуре производных *o*-толидина исследовано взаимодействие только с реактивом **I**, содержащим циклогексановый фрагмент, и модельным нециклическим реагентом **III**. Чем объясняется такой выбор?

6. В литературном обзоре присутствует фраза «Реакции металлоорганических реагентов с неопределенными карбонильными соединениями, в частности с кетонами алифатического и циклического ряда, представляют существенный научный и практический интерес, связанный с возможностью их применения в качестве целенаправленного синтеза различных соединений, проявляющих биологическую активность.» (с. 22, раздел 1.2), однако приведена только одна ссылка на соединения «которые представляют интерес в связи с изучением дополнительной биологической активности, появляющейся благодаря присутствию атомов фтора в их молекулах» в совсем другом разделе (с. 15, раздел 1.1.1). Хотелось бы видеть больше примеров биологически активных соединений, таковые имеются в том числе в работах научного руководителя диссертанта, цитируемых в обзоре, однако указания на биологическую активность тех или иных продуктов в тексте нет.

7. Восприятие литературного обзора затрудняется отсутствием номеров описываемых соединений. Также хотелось бы видеть в схемах выходы продуктов, время проведения реакций.

8. В диссертации присутствуют ошибки и опечатки, но их количество невелико. Например, с. 84 «реактива Реформатского **III**»,

в схеме 2.13 указан реактив Реформатского **IV** вместо реактива **III**, как и в описании схемы **2.15**,

с. 7 «взаимодействии».

Заключение

Диссертационная работа Байбародских Даниила Владимировича на тему «Взаимодействие карбоциклических реактивов Реформатского с соединениями, содержащими активированную углерод-азотную и углерод-углеродную связь» является цельным и законченным научно-квалификационным исследованием, удовлетворяет критериям актуальности, научной новизны, практической значимости. Работа выполнена на хорошем теоретическом и экспериментальном уровне, полученные экспериментальные данные достоверны, выводы и заключения обоснованы.

По теме диссертации опубликовано 12 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным Советом УрФУ и входящих в международные базы *Scopus* и *Web of Science*, 5 статей в журналах РИНЦ а так же 28 тезисов докладов на международных, всероссийских и региональных научных конференциях.

Диссертационная работа Байбародских Даниила Владимировича на тему «Взаимодействие карбоциклических реактивов Реформатского с соединениями, содержащими активированную углерод-азотную и углерод-углеродную связь» удовлетворяет всем требованиям, установленным п.9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ. Представляемая работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия.

Автор диссертационного исследования «Взаимодействие карбоциклических реактивов Реформатского с соединениями, содержащими активированную углерод-азотную и углерод-углеродную связь» Байбародских Даниил Владимирович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор,
профессор кафедры общей химии
факультета почвоведения, агрохимии
экологии и товароведения ФГБОУ ВО
«Пермский государственный аграрно-
технологический университет имени академика
Д.Н. Прянишникова»
e-mail: yunnikova@yahoo.com

01.06.2023

Юнникова Лидия Петровна 614990, Пермь,
Петропавловская, д. 23 тел. 8-902-641-38-37,
e-mail: yunnikova@yahoo.com),

Юнникова Лидия Петровна

*Подпись профессора кафедры общей химии
факультета почвоведения, агрохимии, экологии и
товароведения ФГБОУ ВО «Пермский
государственный аграрно-технологический
университет имени академика Д.Н.
Прянишникова» Юнниковой Л.П. удостоверяю*
И.о. ректора ФГБОУ ВО «Пермский
государственный аграрно-
технологический университет имени
академика Д.Н. Прянишникова»



Красильникова Л.Е.