

Отзыв

официального оппонента Филяковой Веры Ивановны на диссертационную работу 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»

Актуальность работы. Диссертационная работа Байбародских Даниила Владимировича посвящена установлению закономерностей взаимодействия карбоциклических реактивов Реформатского с электрофильными субстратами, содержащими двойные связи «углерод-азот» или активированные электроноакцепторными группами двойные связи «углерод-углерод». Циклические реактивы Реформатского и субстраты подобраны таким образом, чтобы создать предпосылки для протекания внутримолекулярных циклизаций интермедиатов в спирогетероциклические структуры. Благодаря жесткой трехмерной структуре спиросоединения способны встраиваться в полости белков и ферментов, обеспечивая их биологическую активность. Следует подчеркнуть, что взаимодействие циклических реактивов Реформатского в реакции с субстратами, имеющими в своем составе одновременно двойную связь углерод-азот и двойную активированную углерод-углеродную связь, практически не изучено. Между тем предложенный в работе подход позволил создать удобный метод построения сложных спиросоединений, труднодоступных или недоступных другими способами.

Таким образом, разработка новых способов получения различных классов соединений с использованием реакции Реформатского является важным направлением в органической химии, что определяет **актуальность** диссертационной работы Д. В. Байбародских. Следует подчеркнуть, что рецензируемая работа является частью обширной программы исследований, направленных на получение биологически активных гибридных гетероциклов, проводимых в ФГАОУ ВО «Пермский Государственный национальный исследовательский университет».

Для достижения поставленной цели диссертантом были решены следующие задачи:

Осуществлен синтез широкого круга исходных субстратов, имеющих в своем составе одновременно следующие фрагменты:

- a) связь $C=N$ и фенольную гидроксильную группу;
- b) активированную $C=C$ связь и фенольную гидроксильную группу;
- c) две связи $C=N$, разделенные алифатическим или ароматическим фрагментами;
- d) две активированные $C=C$ связи;
- e) одновременно связь $C=N$ и активированную электроноакцепторными группами $C=C$ связь;

Исследовано взаимодействие синтезированных субстратов с алициклическими реактивами Реформатского, полученных *in situ*. Изучено влияние структуры субстратов, величины цикла в составе реактива Реформатского на направление реакций.

Изучена анальгетическая активность некоторых из соединений, впервые синтезированных диссертантом.

Автор выполнил поставленные задачи в полной мере, что определило **научную новизну** и **теоретическую значимость** работы.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Д. В. Байбародских построена традиционно. Она состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения, списка цитируемой литературы и приложения, включающего таблицы с данными об анальгетической активности синтезированных соединений. Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста, содержит 28 схем, 16 таблиц и 14 рисунков. Список литературы включает 221 наименование работ отечественных и зарубежных авторов.

Во введении диссертационной работы обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи исследований, научная новизна и практическая значимость полученных результатов. Отмечено значение реакции Реформатского как универсального способа построения сложных молекул, в том числе – природных соединений. Показана перспективность реакций циклических реактивов Реформатского с субстратами, структура которых позволяет протекание внутримолекулярных циклизаций первоначальных продуктов присоединения реактивов Реформатского и открывает путь к синтезу разнообразных спирогетероциклических структур.

В первой главе приводится обзор литературных данных по взаимодействию металлоорганических соединений (преимущественно - реактивов Реформатского) с азометинами и α,β -непредельными карбонильными соединениями. Должное внимание уделено изучению влияния структуры субстратов, реактивов Реформатского и условий проведения синтеза на направление реакций. Особое внимание уделено взаимодействию реактивов Реформатского с 2-оксохроменами (кумаринами), приводящим к разнообразным сложным гетероциклическим системам.

Материал литературного обзора изложен компактно, последовательно и соответствует собственным исследованиям автора. К сожалению, нет данных по доступности исходных веществ, степени сложности осуществления процессов, лишь в отдельных случаях приведены выходы полученных продуктов, практически не отражены вопросы их практической значимости. Тем не менее, обзор является итогом большой грамотной работы с литературными источниками и представляет ценность для исследователей, работающих в данной области. Следует отметить, что значительная часть работ, представленных в обзоре литературных данных, была

выполнена представителями Пермской школы химиков (В. В. Щепин, Н. Ф. Кириллов, С.Н. Шуруп и др.). Так, была показана перспективность реакций алифатических и карбоциклических реактивов Реформатского с электрофильными субстратами для построения сложных спиро- и гетероциклических систем. Диссертационная работа Байбародских Д. В. является логическим продолжением этих исследований. Литературный обзор достаточно полно отражает текущее состояние исследований в этой области. К сожалению, автор предоставил читателю самому сделать заключение о новизне и актуальности выбранного направления исследований, поскольку отсутствует заключение по результатам обзора литературных данных.

Во *второй главе* обсуждаются результаты проведенных автором исследований взаимодействия карбоциклических реактивов Реформатского (в отдельных случаях используется реактив на основе метил 2-бром-2-метилпропаноата) с соединениями, содержащими C=N связь или активированную C=C связь совместно с дополнительными функциональными группами. Наличие данных групп обеспечило дополнительные синтетические возможности реакций, исследованных Байбародских Д. В. Ему пришлось решать не только задачи, обусловленные конкуренцией 1,2- и 1,4- присоединения реактивов Реформатского к упомянутым электрофильным субстратам, но и учитывать влияние дополнительных функциональных групп. В начале данной главы автор подробно рассматривает литературные данные, касающиеся строения реактивов Реформатского. Почему-то автор не поместил этот материал в раздел «Литературный обзор», глава 1.

Третья глава включает всю экспериментальную часть работы и содержит описание методов синтеза, условий анализа новых соединений физико-химическими методами. К сожалению, автор ничего не говорит о подготовке реактивов и растворителей. Эксперименты описаны предельно лаконично. В сущности, все синтезы проведены по одной унифицированной методике, что вступает в противоречие с поставленной автором задачей «изучения влияния структуры субстратов, величины цикла в составе реактива Реформатского и условий проведения синтеза на направление реакций». Поиск оптимальных условий реакций, на мой взгляд, следовало бы отразить хотя бы на 1 – 2 примерах. Вряд ли изменения в структуре как субстратов, так и в структуре реактивов Реформатского не оказали существенного влияния на условия их взаимодействия.

Достоверность полученных соискателем результатов обеспечена грамотным использованием современных физико-химических методов исследования структур органических соединений, включающих методы ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопию, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ, газовой хромато-масс-спектрометрии. Чистота и индивидуальность полученных веществ доказана с помощью газовой хроматографии и ВЭЖХ.

Результаты скрининга анальгетической активности некоторых из соединений, впервые полученных в рамках данной работы, представлены в виде таблиц в «Приложении». Однако

автор не проанализировал полученные результаты и не выбрал наиболее перспективные соединения.

Основные достижения диссертанта, на мой взгляд, заключаются в следующем:

- Выявлены основные направления взаимодействия алициклических реактивов Реформатского с электрофильными субстратами (иминами; халконами, имеющими фенольные гидроксильные группы; азинами ароматических альдегидов; дииминами; бис(халконами); амидами и арилметиленгидрамидами кумарин-3-карбоновых кислот), что отражено на схеме 18 автореферата.

- Разработаны методы синтеза новых циклических и спиросистем, имеющих в своем составе циклоалкановые и азетидин-2-оновые, 3,4-дигидропиран-2-оновые, хроман-2-оновые, пиперидин-2,6-дионовые фрагменты.

- Предложены схемы предполагаемого химизма исследованных реакций, базирующиеся на строении исходных веществ и полученных продуктов, и соответствующие современным представлениям теоретической органической химии.

- Получено огромное количество труднодоступных спирогетероциклических соединений (например, спиро- и бис(спироазетидин-2-онов), бис(спиро-3,4-дигидропиран-2-онов), спирохроман-2-онов, спирохромено[3,4-с]пиридин-2,4,5-трионов, 2-оксохроман-4-илкарбоксилатов).

- Показана перспективность использования ряда полученных в работе оригинальных гетероциклических систем в качестве анальгетических препаратов.

В целом, проделанная диссертантом работа продемонстрировала, что потенциал алициклических реактивов Реформатского огромен и далеко не исчерпан.

Анализ текста диссертации, автореферата и публикаций Д. В. Байбародских показывает, что рецензируемую работу отличает высокий уровень научной новизны и очевидная практическая значимость. Автор демонстрирует понимание теоретических основ органической химии и хорошо владеет современными физико-химическими методами доказательства структуры органических соединений. Это позволило правильно трактовать полученные результаты и обеспечило их *достоверность*. Сомнений в корректности представленных данных не возникает. Все это позволяет высоко оценить результаты, полученные в рамках данной диссертационной работы.

Диссертационная работа Д. В. Байбародских грамотно написана, хорошо оформлена, а *научные положения, выводы и рекомендации, сделанные диссертантом обоснованы.*

Автореферат по структуре и содержанию полностью соответствует диссертации.

Основные результаты диссертационной работы Байбародских Даниила Владимировича «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАРБОЦИКЛИЧЕСКИХ РЕАКТИВОВ РЕФОРМАТСКОГО С СОЕДИНЕНИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИ АКТИВИРОВАННУЮ УГЛЕРОД-АЗОТНУЮ И УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНУЮ СВЯЗЬ», опубликованы в журнале «Химия гетероциклических соединений» № 1, 1998 г.

ликованы в 12 статьях в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международные базы цитирования WoS и Scopus, представлены на нескольких Международных, Всероссийских и региональных научных конференциях.

Работа выполнена при финансовой поддержке при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 20-33-90037 (конкурс «Аспиранты»)). При рассмотрении работы Д. В. Байбародских принципиальных замечаний не возникло, однако, имеются следующие замечания и вопросы:

1. Работа посвящена исследованиям взаимодействия карбоциклических реактивов Реформатского с соединениями, содержащими активированную углерод-азотную и углерод-углеродную связь. Чем обусловлено использование в отдельных случаях реактива Реформатского на основе метил 2-бром-2-метилпропаноата?

2. На стр.13 указано, что помимо цинка в реакциях Реформатского используются кобальт, индий, железо и другие металлы. Однако ни в литературном обзоре, ни в описании собственных экспериментов эффективность применения этих металлов не обсуждается.

3. На стр.49 указано: «Для имино-реакции Реформатского постулировались модели, аналогичные **14** [190]». Что такое «модель **14**»?

4. В разделе «Методология и методы исследования» автор указывает, что «при разработке методик синтеза соединений произведен поиск оптимальных условий проведения реакций, в том числе соотношения реагентов, температуры проведения синтеза и времени». Однако в тексте диссертации этот поиск не отражен. На мой взгляд, следовало хотя бы на одном примере показать результаты «поиска оптимальных условий проведения реакций...»

5. Какие диагностические признаки использовал автор для установления строения полученных сложных гетероциклических структур в случаях отсутствия данных РСА? В частности, каковы особенности сигналов C^{spiro} в спектрах ЯМР ^{13}C ? (объяснить на конкретном примере).

6. В ряде случаев автором получены смеси регио- и/или стерео-изомеров. Что является основанием для отнесения сигналов к тому или иному изомеру (Who is who)?

7. Имеются опечатки и неудачные выражения, например «изучение дополнительной биологической активности» (стр.14); «доля продукта 1,4-присоединения больше для более объемных α -бромэфиров» (стр.29); «углерод-цинковая связь» и др.

В целом, Д. В. Байбародских проведена большая и трудоемкая синтетическая работа, в которой убедительно показаны новые синтетические возможности алициклических реактивов Реформатского для формирования сложных гетероциклических структур. Несомненно, работа имеет *научное и практическое значение*. По материалам диссертации опубликовано 12 ста-

тей в журналах, рецензируемы WoS/Scopus, 5 статей в журналах РИНЦ и 28 тезисов докладов на международных, всероссийских и региональных научных конференциях.

Результаты исследований Д. В. Байбародских могут использоваться в организациях и научных центрах, занимающихся синтезом и исследованием гетероциклических соединений, разработкой и внедрением новых лекарственных препаратов, например, в ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, РХТУ им. Д.И. Менделеева, ИОС УрО РАН им. И.Я. Постовского и других.

Представленное исследование является логически завершенным, но имеет потенциал дальнейшего развития. Приведенные **выводы** соответствуют полученным в диссертационной работе результатам. Их достоверность основывается на большом экспериментальном материале, согласованности проанализированных литературных и полученных экспериментальных данных. Указанные замечания не носят принципиального характера.

В целом, по объему выполненной работы, актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Байбародских Даниила Владимировича на тему «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАРБОЦИКЛИЧЕСКИХ РЕАКТИВОВ РЕФОРМАТСКОГО С СОЕДИНЕНИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИ АКТИВИРОВАННУЮ УГЛЕРОД-АЗОТНУЮ И УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНУЮ СВЯЗЬ» является законченным научным исследованием и полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в п.9 Положения о присуждения ученых степеней в УрФУ, а ее автор – Байбародских Даниил Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия,
профессор  Филякова Вера Ивановна

Должность: Ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН)

620108, г. Екатеринбург, ул. С.Ковалевской, 22 / Академическая, 20

Адрес электронной почты: filver@mail.ru

Тел. 8-922-203-30-95

09.06.2023

Подпись Филяковой Веры Ивановны заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук к.т.н. Красникова Ольга Васильевна

