

ОТЗЫВ

официального оппонента Рожковой Юлии Сергеевны 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

Одним из ключевых направлений развития современной синтетической химии является разработка новых подходов для получения различных классов органических соединений, которые могут обладать полезными свойствами. Реакция Реформатского является удобным методом создания углерод-углеродной связи в «мягких условиях» и открывает возможности для синтеза и модификации разнообразных полифункциональных субстратов, в том числе ациклических соединений, а также карбо- и гетероциклов. Таким образом, исследования, направленные на расширение синтетических возможностей использования реактивов Реформатского, являются **актуальными**.

Перспективным направлением в области применения реакции Реформатского, является изучение возможности использования алициклических реактивов Реформатского, что связано с поиском методов синтеза спирогетероциклов. Несмотря на очевидную практическую значимость, синтетическое применение алициклических реактивов Реформатского является малоизученным направлением, и поэтому поставленная Байбародским Д.В. цель, направленная на изучение взаимодействия карбоциклических реактивов Реформатского с электрофильными субстратами, содержащими связь C=N или/и активированную двойную C=C связь, в том числе в сочетании с дополнительными функциональными группами, является **обоснованной**.

Диссертационная работа Байбародских Д.В. состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения полученных результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, списка литературы и приложения. Представленная диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста, она включает 28 схем, 14 рисунков, 16 таблиц. Библиографический список цитируемой литературы содержит 221 наименование.

Во **введении** автор обосновывает актуальность исследования, определяет степень разработанности темы, формулирует цели и задачи работы, описывает научную новизну, теоретическую и практическую значимости работы, а также методологию и методы исследования, формулирует положения, которые выносятся на защиту, приводит информацию о публикациях, структуре и объеме диссертации, данные об апробации результатов работы.

Первая глава диссертационного исследования посвящена обзору литературных данных по взаимодействию реактивов Реформатского с азометинами и рядом α,β -непредельных соединений.

Во **второй главе** представлены результаты собственных исследований автора. В данном разделе диссертации приведены данные по изучению реакций алициклических реактивов Реформатского с имидами и халконами, имеющими в своем составе фенольные гидроксильные группы, имидами на основе диаминов, халконами на основе изофталевого и терефталевого альдегидов, рядом амидов и арилметиленгидразидов 2-оксохромен-3-карбоновых кислот. В данной главе обсуждаются особенности ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров новых соединений, результаты рентгеноструктурного анализа, а также приводятся физико-химические характеристики новых соединений, данные ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C спектров и результаты элементного анализа.

В **третьей главе** описаны методики синтеза новых соединений.

В **заключении** приведены основные результаты и выводы, а также перспективы дальнейшей разработки темы.

В **приложении** представлены результаты исследований анальгетической активности некоторых из синтезированных соединений.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием комплекса стандартных методов физико-химического анализа органических соединений, включая ИК-

спектроскопию, спектроскопию ЯМР ^1H и ^{13}C , элементный анализ и рентгеноструктурный анализ.

Научная новизна и теоретическая значимость. В рамках выполнения диссертационной работы выявлены новые закономерности о взаимодействии алициклических реактивов Реформатского с электрофильными субстратами, содержащими связь $\text{C}=\text{N}$ или/и активированную двойную $\text{C}=\text{C}$ связь, в том числе в сочетании с дополнительными функциональными группами. Найдено, что при взаимодействии алициклических реактивов Реформатского с имидами, содержащими фенольные группы, образуются соответствующие спироазетидин-2-оны. Показано, что при взаимодействии азинов ароматических альдегидов с алициклическими реактивами Реформатского происходит образование бис(спироазетидин-2-онов). Обнаружено, что взаимодействие халконов, полученных на основе салициловых альдегидов, с алициклическими реактивами Реформатского приводит к замещенным спирохроман-2-онам. Установлено, что в результате реакции алициклических реактивов Реформатского с халконами, полученными на основе изофталевого и терефталевого альдегидов, образуются бис(спиро-3,4-дигидропиран-2-оны). Показано, что возможность циклизации продуктов, полученных в результате 1,4-присоединения алициклических реактивов Реформатского к *N*-замещенным амидам 2-оксохромен-3-карбоновых кислот, зависит как от размера циклического фрагмента в реактиве Реформатского, так и от природы заместителей при амидном атоме азота исходного электрофильного субстрата, а также от нуклеофильности амидного атома азота. Обнаружено, что присоединение алициклических реактивов Реформатского к арилметиленгидразидам 2-оксохромен-3-карбоновых кислот происходит преимущественно по $\text{C}=\text{C}$ связи гетероциклического фрагмента, а присоединение по $\text{C}=\text{N}$ связи осуществляется лишь в случае объемных заместителей в реактиве Реформатского или/и наличия электроноакцепторных заместителей в арильном заместителе при амидном атоме азота.

Практическая значимость представленной диссертационной работы определяется разработкой препаративных методов синтеза новых труднодоступных спирогетероциклов, в том числе спироазетидин-2-онов, бис(спироазетидин-2-онов), бис(спиро-3,4-дигидропиран-2-онов), спирохроман-2-онов и спирохромено[3,4-*c*]пиридин-2,4,5-трионов. Найденные закономерности могут в дальнейшем применяться для эффективного синтетического использования реактивов Реформатского с целью получения широкого круга спирогетероциклов. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, проявляющие анальгетическую активность, в ряде случаев превышающую активность препарата сравнения.

По материалам диссертации опубликованы 12 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международные базы цитирования WoS и Scopus, 5 статей в рецензируемом научном журнале, входящем в перечень РИНЦ, 28 тезисов докладов международных и российских конференций. Результаты исследований, представленные в диссертации, прошли апробацию на профильных российских и международных конференциях.

Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают результаты, представленные в диссертации.

По диссертационной работе Байбородских Д.В. можно сделать следующие замечания:

1. Общие замечания:

- в большинстве случаев в схемах, представленных как в литературном обзоре, так и в обсуждении результатов, не приведены условия проведения реакций и выходы продуктов реакций; условия проведения реакций за редким исключением не анализируются;
- в большинстве случаев в схемах, представленных в литературном обзоре, заместители не расшифрованы;
- использование скобок при выделении номеров соединений неединообразно;
- во многих случаях стереохимические символы и приставки не отмечены курсивом;
- нет схем синтеза исходных соединений.

2. В диссертационном исследовании встречается значительное количество опечаток в тексте и на схемах, в том числе:

стр. 7 «...альдегидов с алициклическими реактивами Рефрматского...»; **стр. 25** «Ненасыщенные кетоны, вступая в реакцию 1,2-присоединения с реактивом Реформатского, образуют замещенные третичных непредельных спиртов.»; **стр. 36** (схема 1). вместо « $X = Br, H$ » должно быть « $X = Br$ »; **стр. 37**. «...дает продукт смешанного дициклопропанирования [141]» вместо [141] должно быть [142]. **стр. 39** «...с алкиловми эфирами 6,8-дибром-2-оксохроменкарбоновой кислоты или 3-оксо-3H-бензо[f]хромен-2-карбоновой кислоты...» в тексте не приведена 6-бром-2-оксохроменкарбоновая кислота, которая согласно схеме должна быть.; **стр. 39** (схема 1) В продукте реакции не приведены заместители X, X¹; **стр. 40** (схема 1) Вместо « $R^1, R^2 = H, Me, Et$ » должно быть « $R^1 = R^2 = Me$ »; **стр. 47** «Как видно из приведенных выше данных, а возможность циклизации продуктов присоединения реактивов Реформатского...»; **стр. 49** «Однако ряд свойств говорит о существовании реактва...»; **стр. 50** «Для имино-реакции Реформатского постулировались модели, аналогичные 14 [190].» не ясно к чему относится 14; **стр. 51** (схема 2.2) 1) название схемы: «...квантовохимическим расчетам» 2) допущена ошибка в структурной формуле интермедиата XII 3) в интермедиатах XII, XIII вместо OR должно быть OR'; **стр. 57**. «Изучено взаимодействие реактивов Реформатского I, II с азометинами 6a, b...» вместо **6a, b** должно быть **6a-c**; **стр. 58** «...для соединений 8, 10...»; **стр. 70** «...как предполагалось изначально, а по схеме 2.11» вместо 2.11 должно быть 2.12.; **стр. 61** «...установлено, что онb...»; **стр. 70** «...при связи $CH=N...$ »; **стр. 71** «...и образованием соединений 28 и 29...», «...промежуточных продуктов 28, 29...» вместо **28, 29** должно быть **27, 28**; **стр. 77** «Установлено, что реактивы Реформатского I, II присоединяется...»; **стр. 80** (Таблица 5, строка 11), ошибка в соотношении эритро:трео-форм для соединения **33j** (эритро/трео = 0:10); **стр. 83** «...для соединений 39i и 39j, соответственно»; «...азометинов 51a-d, создаваемыми метильными группами о-толидина.» вместо **51a-d** должно быть **42**; **стр. 104** «...обнаружено, что эит соединения...»; **стр. 109** «...мультиплеты, принадлежащих протонам циклоалкановых фрагментов...»; **стр. 115** «...из метиловых эфиров 1-бромциклгексан-...»; **стр. 118** «...N-бензиламидом 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновой кислоты 63a...» вместо **63a** должно быть **64b**; (схема 2.24) «Взаимодействие реактива Реформатского (I) с бензиламидом...». пропущено N-; «...кислоты 68b (схема 2.24, методика 34).» вместо 2.24 должно быть 2.25; **стр. 125-126** «...на карбонильных атом углерода...»; **стр. 125** «Однако для соединений, содержащих 4-хлор- или 2,4-дихлорфенильный заместители 72f, g, l...» вместо **72f, g, l** должно быть **72f, g**; **стр. 126** «...-1-карбоксилаты 75f, g, l.» вместо **75f, g, l** должно быть **75f, g**; **стр. 127** «...о присутствии в молекуле продукта одного такого фрагментов»; **стр. 151** «...с образование продуктов C.».

3. В работе встречаются неудачные или некорректные выражения, например:

Название диссертационной работы: «...активированную углерод-азотную и углерод-углеродную связь»; **стр. 23** «Во втором случае в результате происходит как бы присоединение R_2ZnX к двойной углерод-углеродной связи.»; **стр. 46**. «Реактив Реформатского, образованный из метилового эфира...»; **стр. 47** «Это объясняется малыми размерами циклобутанового фрагмента и уменьшением стерических препятствий циклизации.»; **стр. 49** «...имеют углеродно-цинковую связь»; **стр. 50** «Этот последний таутомер, связанный с C, проходит через обратимый 1,3-сдвиг к O-связанному еноляту X.»; **стр. 125** «...происходит взаимодействие с двойной углерод-углеродной связью гетероцикла, ...»; **стр. 125** «Образование соединений 73 объясняется ... тем, что после присоединения по двойной углерод-углеродной связи одной молекулы реактива Реформатского дальнейшее взаимодействие со второй молекулой не происходит.» **стр. 135**. «Газовую хроматографию и масс-спектрометрию проводили на приборе...Высокоэффективную жидкостную хроматографию проводили на хроматографе...».

4. Некорректная запись сигналов ОН групп при описании ЯМР ^1H спектров соединений **8-10** (стр. 59, Таблица 2, 1H, OH, ушир. сигн.) и продуктов **15** (стр. 64, Таблица 3, 1H, OH, ушир. сигн.). Вероятно, запись “уш.с” (уширенный синглет) была бы более правильной.
5. Для известных исходных соединений **1, 2, 11, 12, 16, 29, 48, 53, 56, 59, 62, 64, 69, 72a-i** не представлены ссылки на литературные данные, подтверждающие структуру, физико-химические и спектральные характеристики. Для впервые синтезированных гидразидов **72j-m** не приведены физико-химические данные и спектральные характеристики.

6. Автором диссертационного исследования в литературном обзоре в некоторых случаях некорректно представлены данные из цитируемых статей или приведены некорректные ссылки, например:

стр. 16 «*Вопросам влияния строения радикалов эфиров α -бромкарбоновых кислот на стереохимическое направление реакции Реформатского с бензальанилином посвящены работы [18-24].*»

Ссылка 24 не соответствует приведенным в диссертации схеме и тексту, так как работа [24] посвящена изучению взаимодействия литиевых енолятов сложных эфиров и *N*-триметилсилил иминов.

стр. 18 «*Для дициклогексил-, бис(*n*-толил)-, изопропилфенил-, бутилфенил- и трет-бутилфенилкарбодиимидов взаимодействует одна из двойных связей и получается смесь соответствующих β -лактамов, с бис(*n*-нитрофенил)карбодиимидом реакция не идет [30].*»

Согласно данным, представленным в статье [30], только для изопропилфенил- и *n*-бутилфенилкарбодиимидов в случае реакции с реактивом Реформатского, полученного из этил α -бромизобутирата, были выделены оба региоизомерных β -лактама. В остальных случаях происходило образование только одного из возможных продуктов (см. таблицу [30]).

стр. 19 (схема 2, уравнение 1) «*Описан диастереоселективный синтез β -лактамов реакцией Реформатского азометиннов с замещенным амидом α -бромуксусной кислоты ... [16].*»

Согласно данным, представленным в обзоре [16], в этом случае должна идти речь об энантиоселективном синтезе β -*транс*-лактамов с использованием хиральных субстратов, однако автор диссертационного исследования об этом факте умолчал.

стр. 41 (схема 1) «*Цинкорганические реагенты, полученные из метиловых эфиров 1-бромциклобутан-, 1-бромциклопентан- и 1-бромциклогексанкарбоновых кислот и цинка ... [156, 157].*»

В статьях [156, 157] представлены данные только для метиловых эфиров 1-бромциклобутан- и 1-бромциклогексанкарбоновых кислот.

стр. 45-46 (схема 1, стр. 46) «*В среде бензол – этилацетат – ГМФТА 20:20:1 цинкорганические реагенты полученные из метиловых эфиров 1-бромциклопентан- и 1-бромциклогексанкарбоновых кислот и цинка [156].*»

В работе [156] представлены данные только для метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты.

стр. 49 «*В сильнополярных растворителях димер диссоциирует на мономерные формы, которые все еще имеют углеродно-цинковую связь (VII, рис. 1) [178, 179, 181-184].*»

В статье [181] идет речь об альдольной конденсации с участием хлордифторметилового кетона в присутствии Zn-CuCl или Zn-AgOAc, а не об особенностях строения реактивов Реформатского.

7. В работе встречается дублирование текста:

стр. 49 «Однако ряд свойств говорит о существовании реактива в енолятной форме (О-металлированная структура): отсутствие полосы поглощения карбонила сложноэфирной группы в области 1700 см^{-1} в ИК спектре, особенности стереохимического протекания реакций и т. д. [138-142].»

стр. 50 «В то же время ряд свойств говорит о существовании реактива в енолятной форме (О-металлированная структура, **RR-O**): отсутствие полосы поглощения карбонила сложноэфирной группы в области 1700 см^{-1} в ИК спектре, особенности стереохимического протекания реакций [185-189].»

8. Ошибки в списке литературы.

- ссылка 177 дублирует ссылку 3;
- в ссылках 59, 92, 108, 216 не указаны номера страниц;
- в ссылках 110, 112 неверно приведены номера страниц;
- опечатки и ошибки в названиях статей (например, ссылки 26, 37, 61, 71, 72, 84, 88, 94, 95, 98, 99, 101, 112);
- в ссылках 7, 44, 48, 49, 52, 54, 62, 66, 69, 71, 75, 77, 78, 79, 87, 90, 93, 100, 111, 203 не правильно приведены названия журналов. В этих случаях вместо *Lieb. Ann.* должно быть *Justus Liebigs Ann. Chem.*; вместо *Ber.* должно быть *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*

9. Согласно реакциям, представленным на схемах 2.11 и 2.14, соединения **27a-c**, **28a,b** и **39i, j**, соответственно, образуются в виде смесей *E*- и *Z*-изомеров. Однако в работе не приводятся данные о соотношениях стереоизомеров для данных продуктов, в таблицах 4 и 9 представлены физико-химические данные и описание спектров ЯМР ^1H и ^{13}C только для одной из форм соединений **27a-c**, **28a,b** и **39i, j**, причем не указано какой именно.

10. В методиках 2-9, 12-35 не приведены количества исходных реагентов; в методиках 2-37 не указаны растворители, из которых перекристаллизовывали синтезированные соединения.

При прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

1. На каком основании было выполнено однозначное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H *эритро* и *трео*-форм соединений **38h**, **38i**, **40e**, **40f**, **40h**, **40j** с учетом того, что значения хим. сдвигов для характерных сигналов для обеих форм очень близки по значениям (данные представлены в таблице 6, стр. 82)?
2. К какой из форм соединения **40d** (*эритро*- или *трео*-) относятся физико-химические данные, представленные в таблице 8?
3. Образование бис(спироазетидин-2-онов) **17**, **18**, **43-47** происходит стереоспецифично, в то время как аналогичные по структуре продукты **31**, **33**, **35**, **38**, **40** в большинстве случаев были получены в виде диастереомерных смесей. В чем причина стереоселективного образования соединений **17**, **18**, **43-47**?

Несмотря на приведенные замечания, диссертационное исследование Байбародских Даниила Владимировича является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для разработки новых методов синтеза гетероциклических соединений.

Таким образом, диссертационная работа Байбародских Даниила Владимировича «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:

Кандидат химических наук, старший научный сотрудник отдела органического синтеза (лаборатория синтеза активных реагентов) «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук.



Рожкова Юлия Сергеевна

Адрес: 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, д. 3, «ИТХ УрО РАН»; телефон: +7 (342) 237-82-87; e-mail: rjs@mal.ru

«06» июня 2023 г

Подпись к.х.н., старшего научного сотрудника Рожковой Ю.С. удостоверяю

Ученый секретарь «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук.



Чернова Галина Викторовна