

ОТЗЫВ

официального оппонента д.х.н. профессора Владимира Леонидовича Гейна на диссертацию Куш Светлана Олеговны на тему: «Новые мультикомпонентные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метилкарбонильными соединениями и аминами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Куш С.О. посвящена синтезу азотсодержащих гетероциклических структур ряда пиридина и пиридоаннелированных имидазолов, пиримидинов, хиназолинов, а также циклогексенонов. Основной стратегией к получению таких структур является использование поликомпонентной реакции полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метилкарбонильными соединениями и различными по структуре аминами. Использованный подход позволил автору разработать новые методы синтеза азотсодержащих гетероциклов, что представляет как теоретический, так и практический интерес. Помимо этого, часть работы посвящена исследованию биологической активности полученных веществ, в частности, изучению цитостатической активности.

Все вышеописанное определяет цель работы и подчеркивает важность и **актуальность** диссертационного исследования Светланы Олеговны.

Научная новизна исследований заключается в использовании новых мультикомпонентных реакций для формирования конденсированных гетероциклических систем, содержащих в своем составе полифторалкильный заместитель, а так же теоретическом обосновании протекания изученных реакций через ряд интермедиатов, структура которых была установлена.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку для всех синтезированных соединений представлен полный набор современных методов анализа, таких как ИК- и ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ, хроматография. Автором опубликовано 8 научных статей по теме диссертации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для размещения материалов диссертации. Результаты представленной работы имеют достаточную апробацию на конференциях различного уровня. Опубликованные работы достаточно полно отражают суть исследования.

Результаты диссертационной работы Куш Светлана Олеговны на тему: «Новые мультикомпонентные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метилкарбонильными соединениями и аминами» могут быть использованы специалистами таких научных учреждений, как, например, ФГБОУ ВО «ПГФА» Минздрава России, ФГБОУ ВО «ПГНИУ» Минобра России, ФГБУН ИОХ имени Н.Д. Зелинского РАН, ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова» и других.

Диссертационная работа, изложенная на 254 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов выполненного исследования, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 336 ссылок и приложения.

Введение содержит актуальность темы исследования и степень ее разработанности, научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, цель и задачи диссертационной работы, а также методологию и методы диссертационного исследования. Кроме того, данный раздел включает положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, сведения об апробации работы, а также количество публикаций.

Литературный обзор, посвящен анализу мультикомпонентных реакции трифторацетоуксусного эфира с альдегидами и кетонами и *N*-, *O*-, *S*-нуклеофильными реагентами. Прежде всего, это реакции Ганча и Биджинелли, а также аналогичные трехкомпонентные реакции. Представленные литературные данные дают обобщенное представление об исследованиях, проводимых преимущественно в течение последних 16 лет, что позволяет автору корректно планировать проведение собственных исследований.

В **обсуждении результатов** (Глава 2) представлены данные исследований, полученные в рамках диссертационной работы. Глава состоит из нескольких разделов. Первый раздел включает в себя изучение трехкомпонентной реакции полифторалкил-3-оксоэфиров, метилкетонов и аммиака, как в виде водного раствора так и ацетата аммония, которая может быть применена в качестве нового способа получения 4-(полифторалкил)пиридин-2(1*H*)-онов. В качестве метилкетонной компоненты использован широкий ряд алкил-, арил- и гетарилметилкетонов. Хотя реакция не является строго региоселективной, высокий выход образующихся целевых продуктов позволяет рассматривать ее как препаративную.

В следующем разделе автором была изучена трехкомпонентная реакция с полифторалкил-3-оксоэфирами и метилкетонами в присутствии первичных и вторичных аминов вместо аммиака. Было установлено, что в случае циклогексиламина или пирролидина направление реакции

существенно меняется, что приводит к образованию 3-замещенных 5-гидрокси-5-трифторметилциклогекс-2-ен-1-онов. Далее автор, используя разработанную поликомпонентную методологию и варьируя структуру метилкетона и амина, осуществляет синтезы таких труднодоступных конденсированных гетероциклов как: гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-онов, октагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-онов, тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-онов. При замене 1,2- и 1,3-диаминов, на реагенты, имеющие более длинную алифатическую цепь – 1,4-диаминобутан, 1,6-диаминогексан и 1,8-диаминооктан были получены *бис*-аминоциклогексеноны. При замене диаминокомпоненты на аминоспирты удается расширить синтетические возможности трехкомпонентной реакции до региоселективного получения *транс*-изомеров гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-онов при проведении реакции эфиров с метилкетонами и аминоэтанолам в 1,4-диоксане при комнатной температуре. Как и следовало ожидать, реакция полифторэфира и карбонильного соединения с 3-амино-1-пропанолом позволяет получать замещенные гексагидропиридо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-оны и аминоциклогекс-2-ен-1-оны

Замена метилкетонов на циклопентанон и циклогексанон позволяет получать в реакции с моноаминами через стадию дегидратации тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-оны и *N*-замещенные 4-гидрокси-4-(трифторметил)гексагидрохинолин-2-оны. В случае циклических кетонов и диаминов можно направлять трехкомпонентную реакцию до получения октагидроциклопента[*b*]имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-онов, октагидроимидазо[2,1-*j*]хинолин-5-онов, декагидропиримидо[2,1-*j*]хинолин-6-онов, декагидроциклопента[2,3]пиридо[1,2-*a*]-пиримидин-6-онов, октагидро-циклопента[2,3]пиридо[2,1-*b*]хиназолин-6-онов и октагидрохинолино[8*a*,1-*b*]хиназолин-7-онов. При использовании в качестве карбонильной компоненты алифатических альдегидов реакция превращается в четырехкомпонентную и, как следствие, в зависимости от структуры диамина образуются преимущественно гексагидропиридо[1,2-*a*]пиримидиноны, тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолиноны, существующие в различных диастереоизомерных формах.

Предложенные механизмы протекания изученных реакций убедительны и не вызывают возражений. В разделе, посвященном результатам биологических испытаний, приводятся данные по острой токсичности анальгетической, противовирусной, противомикробной и цитостатической активности ряда полученных веществ.

Третья глава диссертационной работы включает в себя методики синтезов и физико-химические методы исследований. Экспериментальные

результаты, полученные Куш С.О., не вызывают сомнений и профессионально интерпретированы. Для доказательства строения синтезированных соединений использованы методы ЯМР (^1H и ^{13}C), ИК-спектроскопия, РСА, хромато-масс спектрометрический анализ, состав полученных соединений подтвержден элементным анализом. Контроль за протеканием реакции осуществлялся методом ЯМР ^{19}F , ТСХ и ГХ-МС.

Диссертация и автореферат написаны грамотным научным языком. Автореферат по своей структуре и сути полностью соответствуют обсуждению основных результатов в тексте диссертации.

При ознакомлении с диссертацией и авторефератом возник следующий ряд замечаний:

1. На странице 10, обзора литературы присутствует выражение: «Популярности МКР способствует широкое их применение для получения практически перспективных соединений, к примеру, биоактивных веществ и даже лекарственных препаратов». Однако, лекарственный препарат — это лекарственное средство в определённой дозе в виде лекарственной формы (таблетки, капсулы, растворы, мази), готовое к применению. Мультикомпонентные реакции можно использовать для получения субстанции, но не лекарственного препарата.
2. Полученные автором соединения обладают высокой противомикробной активностью (МИК 1.9 и 7.8 мкг/мл), поэтому в связи с возможным практическим применением возникает вопрос, почему данные вещества, не защищены патентом, или может быть на эти субстанции оформлена заявка на патент. То же касается и способов получения ряда соединений.

Кроме того, при ознакомлении с диссертацией и авторефератом возник следующий ряд вопросов:

1. Почему при изучении реакции с аминами диссертант сразу использует циклогексиламин и пирролидин, хотя следуя логике от простого к более сложному, следовало после аммиака рассмотреть поведение метиламина, пропиламина или бутиламина.
2. В ряде случаев, при описании методики проведения реакций в экспериментальной части приводится четкая температура проведения реакции, например 60 градусов, которая поддерживается в течение 16 часов, может лучше было бы указать хотя бы узкий, но интервал температур.
3. Принимая во внимание, что ряд полученных веществ обладает высокой биологической активностью и может рассматриваться, как перспективные субстанции для будущих лекарственных препаратов

какие перспективы видит автор с точки зрения их промышленной или полупромышленной наработки и какие конкретные соединения можно рекомендовать сейчас для более углубленных доклинических испытаний?

Указанные замечания не носят принципиальный характер и не влияют на общую высокую оценку работы.

По своему объему, уровню, научной и практической значимости рецензируемая работа является научно-квалификационной и, безусловно, соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия, отрасли химических наук, а также требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор – Куц Светлана Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия), профессор
ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
заведующий кафедрой общей и органической химии

Г

Куц Владимир Леонидович

614990, Пермь, ул. Полевая, д. 2
Телефон: 8(342)2825830
e-mail: geinvl48@mail.ru



05 июня 2023 года

