

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Бельской Наталии Павловны на диссертационную работу Куш Светланы Олеговны «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»

Конструирование азотсодержащих гетероциклов всегда привлекало внимание химиков-синтетиков благодаря их широкому использованию для дизайна и синтеза лекарств в медицинской и фармацевтической химии, а также в материаловедении. Пиридон, его гетероаннелированные аналоги представляют собой важный класс гетероциклических соединений, поскольку они проявляют широкий спектр биологической активности; включая антимикробную, антиоксидантную, противоопухолевую, антипролиферативную. Таким образом, разработка синтетических стратегий, обеспечивающих эффективный синтез соединений, содержащих ароматический или гидрированный пиридиновый цикл имеет большое значение как для органической, так и фармацевтической химии.

С другой стороны, мультикомпонентные реакции (МКР), которые позволяют формировать несколько связей сразу, являются уникальным и ценным инструментом для создания разнообразных молекулярных структур с высокой эффективностью, меньшим количеством отходов и высокой экономией атомов из легко доступных, простых и недорогих исходных веществ. Способность получать необходимые продукты в «одном реакторе» с помощью простой в эксплуатации процедуры, без использования сложных методов очистки и исключения выделения промежуточного продукта реакции делает мультикомпонентную реакцию инструментом разработки «зеленого» или «устойчивого» синтеза. В связи с этим, диссертация Куш С. О., в которой представлен синтез большой серии новых пяти- и шестичленных, ди-, три- и тетрациклических конденсированных, а также

спироциклических гетероциклов, ключевой структурой которых в большинстве случаев является биологически активный пиридион, используя мультикомпонентную стратегию синтеза, **является, без сомнения, актуальной.**

Диссертация Куш С.О. изложена на 254 страницах и содержит все необходимые формальные разделы – введение, обзор литературы, обсуждение результатов собственных исследований, методики проведения экспериментов и описание физико-химических характеристик синтезированных соединений, заключение и список использованных литературных источников из 336 наименований.

Во **Введении** автор формулирует актуальность темы исследования и степень ее разработанности; приводит цель работы; научную и теоретическую новизну и практическую значимость; положения, выносимые на защиту.

Первая глава работы Обзор литературы (33 стр. 115 ссылок, из которых 59 ссылок опубликованы за последние 10 лет) рассматривает возможности и особенности использования в МКР трифторацетоуксусного эфира и полифторалкил-3-оксофиров, с различными карбонильными реагентами (альдегиды, кетоны, метилкетоны и циклокетоны), а также с аммиаком, моно- и диаминами, аминспиртами. Это позволило продемонстрировать ту уникальную реакционную способность которой наделяют 1,3-оксоэфиры трифтор- и полифторалкильные заместители. Известно, что изменение метильной группы на трифторметильную или полифторметильную группу усиливает реакционную способность ацетоуксусного эфира, который, благодаря полифункциональности, способен взаимодействовать и с нуклеофильными и с электрофильными центрами. Присутствие трифторметильных групп в молекуле полученного гетероциклического продукта важно и с точки зрения медицинской химии, поскольку обеспечивает особое поведение в биохимических процессах. Анализ литературных данных, проведенный диссертантом, показал, что

реакции трифтоацетоуксусного эфира и его полифторированных аналогов значительно менее изучены. Особенно мало изучена возможность их участия в МКР с альдегидами и кетонами, а также нуклеофилами. Это позволило автору сформулировать цель работы и выбрать реагенты, представляющие интерес для развития исследований, которые позволят определить область распространения исследуемых превращений, их границы, синтезировать новые разнообразные по структуре и сложности гетероциклические соединения.

Цель диссертационной работы – разработка методов получения потенциально биоактивных фторсодержащих гетеро- и карбоциклических структур на основе новых мультикомпонентных реакций полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метилкарбонильными соединениями и аминами. В качестве карбонильной компоненты использованы нециклические и циклические α -метилкетоны, а также α -метилальдегиды. В качестве аминной компоненты МКР были использованы как аммиак, так и разнообразные первичные и вторичные амины, 1,2- и 1,3-диамины, а также 1,2- и 1,3-аминоспирты.

В главе Результаты и обсуждение (стр. 34-138) приведены собственные исследования диссертанта и рассмотрено все многообразие проведенных им превращений, позволивших получить огромный ряд гетероциклических соединений, среди которых как разнообразные моноциклические пиридин-2-оны, так и гетероанеллированные аналоги спироциклические производные: гексагидро-оксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-оны, гексагидропиридо[2,1-*b*][1,3]-оксазин-6-оны, бициклические циклопента[*b*]-пиридин-2-оны, трициклические октагидроциклопента[*b*]-имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-оны, октагидроимидазо[2,1-*j*]хинолин-5-оны, декагидроциклопента[2,3]пиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-оны, декагидропиримидо[2,1-*j*]хинолин-6-оны, октагидро-циклопента[2,3]пиридо[2,1-*b*]хиназолин-6-оны и октагидрохинолино[8*a*,1-*b*]хиназолин-7-оны, октагидроциклопента[*b*]оксазоло(азино)-пиридины, гекса- и тетрагидроциклопента-*[b]*пиридины, октагидро-

оксазоло-(азино)[2,3-*j*]хинолиноны, октагидрохинолин-2-оны, окта-, гекса- и тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридины, гексагидропиридо[1,2-*a*]пиримидиноны и тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолиноны. На основе трехкомпонентной циклизации трифторуксусного эфира и его полифторированных аналогов и циклоалкилкетонов с диаминами или аминспиртами предложен подход к формированию десяти различных типов гетероаналогов трициклических асцидиевых алкалоидов, восемь из которых имеют неизвестный ранее гетероциклический остов. Использование различных динуклеофильных компонентов позволяет варьировать структуру синтезируемого гетероциклического фрагмента, в то время как структура циклокетонов изменяет карбоциклический остаток.

Научная ценность диссертации усиливается тем, что наряду с синтезом новых гетероциклических соединений проведен тщательный анализ составов реакционной смеси. Это позволило зарегистрировать наличие тех или иных промежуточных и побочных продуктов. Такой подход позволил автору более аргументировано судить о механизме реакции, который обсуждается в конце каждого раздела и для каждого набора используемых реагентов.

Экспериментальное исследование тщательно проработано. Каждое следующее превращение с новой комбинацией реагентов подвергается предварительному исследованию с точки зрения оптимизации условий. Для контроля за ходом реакции широко используются спектры ЯМР ^{19}F , а также ГХ-МС. Это позволяет не только четко определить момент расходования исходных реагентов, но и контролировать образование других продуктов: промежуточных или побочных, линейных или циклических. Такой подход к исследованиям, безусловно, усиливает научную значимость диссертации, а также ее практическую ценность. Поскольку позволяет определить эффективные пути синтеза практически полезных веществ.

Широко исследована биологическая активность синтезированных соединений (острая токсичность, анальгетическая активность, противовирусная активность в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34

(H1N1) и Коксаки В3 и В5, цитотоксическое действие к опухолевым клеткам, антимикотическая и антибактериальная активность). Резюмируя полученные данные по биологическому скринингу синтезированных соединений, можно отметить выраженную анальгетическую, противоопухолевую и противогонорейную активность производных пиридона, анальгезирующее действие карбоаннелированных пиридонов и октагидрооксазоло[2,3-*j*]хинолин-5-она, противогриппозную активность и цитотоксичные свойства по отношению к опухолевым клеткам тетрагидрохинолона, противовирусную активность октагидропиридо[1,2-*a*]пиримидинонов и имидазо[1,2-*a*]пиридинов, противогриппозную активность декагидропиримидо[2,1-*j*]хинолин-6-она, противоопухолевый эффект октагидрохинолино[8*a*,1-*b*]хиназолина. Таким образом, проведенные биологические исследования свидетельствуют о практической перспективности синтезированных в данной работе соединений.

Следует отметить, что проведенные исследования выполнены на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. **Достоверность** полученных экспериментальных данных не вызывает сомнений. Автором использован обширный набор методов современной органической химии, известных методов и приемов выделения и очистки органических соединений, а также набор физико-химических методов исследования свойств и доказательства строения полученных веществ (ЯМР-и ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия). В большинстве случаев циклизации сопровождаются генерированием асимметрического центра или нескольких центров и образованием диастереомерных продуктов, которые были выделены и детально охарактеризованы. Эти данные, наряду с основными синтетическими и биологическими результатами диссертации, имеют высокую значимость и украшают работу в целом.

В Экспериментальной части представлены общие и конкретные методики синтеза веществ и полно описаны их физико-химические и

спектральные характеристики. Следует отметить, что в диссертации составлено описание методик и охарактеризовано более 170 соединений.

В заключении диссертации представлены выводы, основанные на полученных экспериментальных данных, сформулированы перспективы работы. Таким образом, в результате проведенных исследований разработан мультикомпонентный синтетический подход, основанный на одnoreакторной циклизации полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метиленкарбонильными соединениями и аминами, позволивший получить широкий ряд полифторалкилсодержащих шестичленных карбоциклов и разнообразных производных 2-пиридона.

Автореферат и опубликованные работы (8 статей в рецензируемых научных журналах и рекомендованных диссертационным советом УрФУ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в международные базы Scopus и Web of Science, 5 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях), **полно отражают основные научные результаты, положения и выводы, приведенные в диссертации.**

Таким образом, детальное ознакомление с материалами, приведенными в главах диссертации, с текстом автореферата, а также с публикациями Куш С. О. позволяет сделать вывод, что сформулированная **цель работы достигнута. Получены новые результаты, представляющие фундаментальную значимость и имеющие перспективы практического использования.**

Принципиальных недостатков рецензируемая диссертация не имеет. Диссертация хорошо написана и содержит минимальное количество опечаток. Выводы, представленные в работе, четко сформулированы, являются обоснованными и полностью отражают результаты работы. Имеется лишь несколько вопросов, дискуссионных моментов и замечаний.

1. На стр. 100-102 заголовки таблиц 2.14, 2.15, 2.16: «Конверсия и препаративный выход продуктов ...». Однако термин «конверсия» имеет отношение к исходным реагентам, но не к продуктам реакции.

2. Схема 2.40 на стр. 92: атом азота в структуре соединения АЕ7 представлен не совсем корректно.

3. Фраза на стр. 223 «позволит варьировать гетероциклический фрагмент...» будет звучать корректнее, если мы добавим слово структура: «позволяет варьировать структуру гетероциклического фрагмента...».

4. Не совсем корректно использовать выражения типа «синглетный сигнал» или «мультиплетный сигнал». Достаточно при описании сигналов в ЯМР спектрах говорить о синглетах и мультиплетах.

5. Есть ли количественные характеристики отличия реакционной способности ацетоуксусного эфира и трифторацетоуксусного эфира?

5. Использование квантово-химических расчетов обычно является одним из важных инструментов исследования механизма реакции, особенно при определении предпочтительного образования альтернативных интермедиатов. Насколько применим этот метод исследования в данном исследовании и предпринимались ли попытки в литературе или при проведении собственных исследований провести анализ термодинамических или кинетических параметров образования разных интермедиатов (альдольный и енаминовый путь)?

Вместе с тем, указанные замечания не снижают значимости диссертационного исследования. Диссертация Куц Светланы Олеговны «Новые мультикомпонентные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метилкарбонильными соединениями и аминами», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена важная проблема по разработке эффективных синтетических подходов к получению большого массива новых гетероциклов на основе МКР полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метилкарбонильными соединениями и аминами. Полученные в диссертации теоретические и практические результаты представляют собой крупное достижение в области химии азотсодержащих гетероциклов и являются хорошей платформой для создания новых биологически активных веществ.

По теме диссертации опубликовано 8 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным Советом УрФУ и 5 статей

в журналах, входящих в международные базы Scopus и Web of Science и тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

Диссертационная работа Куш С. О. «Новые мультикомпонентные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метилкарбонильными соединениями и аминами» удовлетворяет всем требованиям, установленным п.9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ и соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия.

Автор диссертационного исследования «Новые мультикомпонентные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метилкарбонильными соединениями и аминами», Куш Светлана Олеговна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, профессор
профессор кафедры технологии органического синтеза Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н.Ельцина»

Бельская Наталия Павловна

Почтовый адрес: 620002, Екатеринбург, Мира, д. 19

Наименование организации: ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н.Ельцина»

Адрес электронной почты: n.p.belskaya@urfu.ru

16 июня 2023 г.

Подпись Бельской Н. П. ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н.Ельцина»

