

ОТЗЫВ

официального оппонента д.х.н. профессора Владимира Леонидовича Гейна на диссертацию Перевощиковой Анны Николаевны на тему: «Перегруппировка Вагнера-Меервейна в синтезе азотсодержащих гетероциклов по реакции Риттера», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа Перевощиковой А.Н. посвящена синтезу азотсодержащих гетероциклических структур ряда изохинолина, фенантридина и циклопента[*b*]пиррола. Основной стратегией к получению таких структур является использование реакции Риттера, в ходе которой реализуется перегруппировка Вагнера-Меервейна. 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 Анны Николаевны.

Научная новизна исследований заключается в синтезе новых спиро- и конденсированных гетероциклических систем, а так же теоретическом обосновании протекания изученных реакций через перегруппировку Вагнера-Меервейна.

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 5 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 Перевощиковой Анны Николаевны «Перегруппировка Вагнера-Меервейна в синтезе азотсодержащих гетероциклов по реакции Риттера» 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 149 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов выполненного исследования, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 137 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, посвященный методам синтеза гетероциклических соединений по реакции Риттера, также содержит раздел, анализирующий литературные данные, касающиеся перегруппировки Вагнера-Меервейна, 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 влияния количества серной кислоты на направление реакции Риттера при использовании в реакции с нитрилами 3,3-диметил-2-фенилбутан-2-ола. Показано, что при увеличении количества кислоты образуются 1-замещенные 3,3,4,4-тетраметил-3,4-дигидроизохинолины. В следующем разделе автором было изучено поведение карбинолов, замещенных в арильном фрагменте такими электронодонорными заместителями, как метильная и метокси-группы. Были проведены исследования влияния положения заместителя в ароматическом кольце карбинола и характера нитрила на структуру образующихся продуктов реакции. Так было установлено, что при взаимодействии *n*-метилзамещенного карбинола с алифатическими нитрилами продуктами являются 7-метил-3,4-дигидроизохинолины, а в случае ароматических нитрилов образуется смесь 7-метил-3,4-дигидроизохинолинов и 6-метил-3,4-дигидроизохинолинов. Для *m*-метилзамещенного карбинола наблюдается аналогичная ситуация. В реакции 2-(5-метил-2-метоксифенил)-3,3-диметилбутан-2-ола с нитрилами были выделены 3,3,4,4,5-пентаметил-8-метокси-1-*R*-3,4-дигидроизохинолины. Взаимодействие 1-(1-метилциклогексил)-1-(4-

метоксифенил)этанола с нитрилами в среде концентрированной серной кислоты приводит к получению ранее не описанных 4',4'-диметил-6'-метокси-1'-R-4'H-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолинов]. В тоже время, если использовать в качестве исходного субстрата 1-(4-метоксифенил)-1-циклопентилэтанол, то идет образование преимущественно 6-метил-13-R-14-азадиспиро[4.1.5.2]тетрадека-8,11,13-триен-10-онов. Введение метильной группы в первое положение цикlopentanового кольца сказывается на его превращениях, так 1-(1-метилциклопентил)-1-(4-метоксифенил)этанол в качестве продуктов дает производные гексагидрофенантридина. Автором показано, что 1-(4-метоксифенил)-1-циклобутилэтанол дает смесь продуктов, при этом основным продуктом являются 2-азаспиро[4,5]декань, а реакция 1,2-диметокси-4-(1-циклобутилиденэтил)бензола с нитрилами, приводит к образованию только изохинолинов. Предложенные механизмы протекания изученных реакций убедительны и не вызывают возражений. В разделе, посвященном результатам биологических испытаний, приводятся данные по противомикробной и цитостатической активности ряда полученных веществ.

Третья глава диссертационной работы включает в себя методики синтезов и физико-химические методы исследований. Экспериментальные результаты, полученные Перевощиковой А.Н., 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.

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 47, соединение 2 названо как N-(2,3-диметил-3-фенилбутан-2-ил)ацетамид, хотя как видно из схемы является N-(2,3-диметил-3-фенилбутан-2-ил)бензамидом.
2. Полученные автором соединения обладают невысокой противомикробной и цитостатической активностью, поэтому в связи с возможным практическим применением возникает вопрос о токсичности данных веществ, определялась ли у них величина LD_{50} или таких исследований не проводилось.

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

1. Полученные диссертантом 6 соединений были подвергнуты рентгеноструктурному анализу, однако в работе отсутствуют номера, свидетельствующие об их регистрации в Кембриджской базе данных.
2. В ряде случаев, при описании методики проведения реакции Риттера в концентрированной серной кислоте, не приводятся данные температуры реакционной смеси.
3. Почему при описании противомикробной активности не приводятся номера штаммов?

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 требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в УрФУ», а ее автор – Перевощикова Анна Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой общей и органической химии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Пермская государственная
фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор химических наук (специальность
02.00.03 – Органическая химия), профессор

Гейн Владимир Леонидович

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

02 июня 2021 года

Юдмила Гейн В.Л.

Наталья Анатольевна

02.06.2021



А.В. Вузов