

ОТЗЫВ

официального оппонента

Воскресенского Леонида Геннадьевича

на диссертационную работу **Краснова Константина Андреевича**

«Барбитуровые кислоты в гетероциклическом синтезе»,

представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности

1.4.3. Органическая химия (химические науки)

Актуальность темы

Разработка походов к получению новых гетероциклических систем, стереонаправленный синтез, молекулярный дизайн биологически активных веществ относятся к числу наиболее актуальных задач современной органической химии. В этой связи диссертационная работа К.А. Краснова, посвященная синтетической химии барбитуровых кислот, выглядит высоко актуальной. Цель исследования сформулирована как «разработка новых подходов к использованию барбитуровых кислот в качестве молекулярных платформ в гетероциклическом синтезе».

Выбор барбитуровых кислот в качестве объекта исследования представляется удачным и плодотворным. С одной стороны, вещества этого класса являются многоцелевыми реагентами, способными к самым разнообразным химическим превращениям, используя которые, диссертантом найдены подходы к синтезу широкого круга труднодоступных соединений гетероциклического ряда. С другой стороны, использование фармакофорного пиримидинового фрагмента придает синтезированным продуктам выраженную биологическую ценность. Все это свидетельствует о высокой практической значимости и актуальности данной работы.

Общая характеристика работы

Рецензируемая диссертационная работа оформлена в виде монографии, в соответствии с общими требованиями ГОСТа. Диссертация включает введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы. Материал изложен на 348 страницах, включает 216 схем, 48 таблиц и 37 рисунков.

По теме исследования диссертантом опубликовано 44 статьи в журналах, включенных в список ВАК, из которых 41 статья опубликована в изданиях, индексируемых в международных базах данных (Scopus, WoS, CA). Также получено 12 патентов на изобретения и авторских свидетельств. Общий список публикаций по теме исследования включает 140 печатных работ.

Обоснованность и достоверность научных положений исследования

Достоверность научных положений исследования К.А. Краснова не вызывает сомнений. Все изложенные положения и заключения, сформулированные в диссертации, несомненно, согласуются с современными представлениями теоретической органической химии. Структуры полученных продуктов надежно подтверждены данными современных физико-химических методов, таких как рентгеноструктурного анализа, ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрии и хроматографии. Для всех наблюдаемых процессов автор находит убедительные объяснения, основанные на глубоком анализе механизмов и кинетики протекающих реакций.

Материалы исследований, изложенные в диссертации К.А. Краснова, опубликованы в престижных международных изданиях химического профиля, а также рассматривались и обсуждались на научно-технических конференциях международного уровня, что подтверждает их обоснованность и достоверность.

Научная значимость исследования

Научная значимость работы К.А. Краснова, судя по уровню новизны и оригинальности полученных результатов, представляется весьма высокой. Прделанное исследование дает новый взгляд на химию барбитуровых кислот, как «молекулярных платформ» в гетероциклическом синтезе. Автором обнаружены новые, в ряде случаев уникальные свойства барбитуровых кислот, которые позволяют относительно простыми методами конструировать разнообразные типы аннелированных пиримидиновых гетероциклов, представляющих потенциальный интерес для фармакологии и биологии. В результате работы синтезировано около 80 структурных групп, из которых более 30 могут быть отнесены к принципиально новым гетероциклическим системам. Ряд синтезированных систем представляют значительный теоретический интерес с точки зрения структурной химии как объекты с необычной пространственной «сэндвичевой» структурой, не имеющей аналогов в органической химии. Отдельно стоит отметить оригинальность разработанных методов стереонаправленного синтеза, с помощью которых автору удалось контролировать стереохимию Т-реакций и получать продукты с заданной пространственной ориентацией.

Подробное изучение многоцентровой реакционной способности барбитуровых кислот, кинетики и механизмов реакций с их участием придает данной работе фундаментальный характер. Особый теоретический интерес и значимость для органической химии представляют исследования автора в области реакций гидридного

сдвига: обнаружение «быстрых» Т-реакций, доказательство механизма переноса гидрида, исследование стереохимических аспектов Т-реакций, а также обнаружение целого ряда принципиально новых процессов, таких как Т-2 реакция, Т-реакция с участием алкоксигрупп, перегруппировки 5-тетрагидроизохинолин-1-ил)барбитуровых кислот, циклоконденсация 2-алкилтиобарбитуровых кислот с салициловыми альдегидами и другие необычные процессы.

О высокой научной значимости диссертации К.А. Краснова свидетельствует также и список печатных работ автора, из которых 41 статья опубликована в престижных международных изданиях.

Практическая значимость исследования

Диссертационное исследование К.А. Краснова направлено на решение синтетических задач, имеющих выраженную практическую направленность. Диссертантом разработаны методы синтеза более 80 труднодоступных пиримидин содержащих систем спироциклического и гетероаннелированного строения, перспективных для биологического скрининга. Разработаны новые подходы к модификации природных соединений, прежде всего алкалоидов, а также синтезированы искусственные аналоги алкалоидных, терпеноидных, флавиновых и других природных систем, представляющих повышенный интерес с точки зрения фармацевтической химии. Использование таких «молекулярных платформ», как барбитуровые кислоты, позволило диссертанту разработать региоселективные методы получения пиримидиновых производных, замещенных по атомам углерода, азота, кислорода и серы, из которых далее были получены оригинальные аннелированные гетероциклические системы.

Неоценимое с практической точки зрения имеет обнаружение «быстрых» Т-реакций, включая Т-2 реакции, которые открывают пути к синтезу труднодоступных спироциклических систем. Синтетические возможности этих реакций выходят далеко за рамки химии барбитуровых кислот, поскольку разработанные подходы в перспективе быть применены и к другим субстратам 1,3-дикарбонильного ряда. Значительным потенциалом разнообразия обладают также и многие другие методы гетероциклизации, приводящие к оригинальным би- три- и тетрациклическим пиримидиновым структурам.

О практической значимости результатов данной работы также свидетельствует наличие 12 патентов, а также регистрация двух лекарственных препаратов по теме исследования. Синтезированные автором вещества демонстрируют противовирусные, противотуберкулезные, гепатопротекторные, антигипоксантами и другие ценные

биологические свойства, что, очевидно, может быть использовано в дальнейших фармацевтических разработках.

Оценка содержания диссертации

Литературный обзор, представленный в первой главе диссертации, содержит весьма подробный и обстоятельный анализ химических свойств барбитуровых кислот и реакций гетероциклизации этих соединений. Материал охватывает практически весь период более чем 100-летней истории барбитуровых кислот. Анализ этих данных позволяет автору сделать вывод о том, что химия этих соединений, несмотря на казалось бы, всестороннюю изученность, изобилует «белыми пятнами» и данные вещества имеют значительные перспективы для использования в качестве «молекулярных платформ» в гетероциклическом синтезе.

Результаты собственных исследований описаны во второй главе, раздел 2.1 которой посвящен изучению реакций гидридного сдвига, или «Т-реакций» в авторской терминологии. Здесь представлены данные о необычных циклизациях барбитуровых кислот, протекающих по механизму гидридного сдвига в исключительно мягких условиях. Диссертанту удалось, на основе исследования тонкой структуры субстратов методом РСА, раскрыть механизм разрыва СН-связи в алкиламиногруппе, а также экспериментально доказать существование гипотетического цвиттер-ионного интермедиата Т-реакций. Корреляции, проведенные между реакционной способностью и структурой 1,3-дикарбонильного фрагмента в Т-субстратах, позволили отметить уникальность барбитуровых кислот в плане их аномальной способности к инициированию гидридного сдвига в третичных аминогруппах. Разработанный на основе Т-реакций подход был положен в основу эффективного способа синтеза разнообразных спиропиримидиновых систем оригинального строения. Обнаружена Т-реакция, протекающая с отщеплением изопропильной группы от диалкиламина (Т-2 реакция), обладающая большими препаративными возможностями. В других примерах обнаружены Т-реакции, в которые вступают вторичные, первичные аминогруппы, а также алкоксигруппы. Разработан метод стереонаправленной циклизации 5-(2-циклоалкиламинобензилиден)барбитуратов в гетерофазных условиях, при этом автору удалось объяснить механизм, управляющий стереохимией процесса. Очень интересен раздел 2.1.4, где с использованием асимметрических субстратов осуществлены стереонаправленные синтезы молекул, включающих природные алкалоидоподобные фрагменты.

Раздел 2.2 посвящен синтезу производных пиримидина, аннелированных по связям C5-C6, N1-C6 и N1-C2. При этом автор восполняет пробелы в химии барбитуровых

кислот, создавая простые и эффективные способы функционализации этих веществ с использованием реакций алкилирования, восстановления, конденсации и других нуклеофильных реакций. В результате разработаны общие методы синтеза нескольких десятков оригинальных пиримидиновых систем, конденсированных с кислород-, азот-, бор- и серусодержащими гетероциклами. Не имея возможности останавливаться на каждом из этих примеров, можно лишь отметить, что все синтезированные гетероциклы и их многочисленные производные (особенно те, которые являются аналогами природных биологически активных молекул) представляют явный интерес для фармакологического скрининга.

Третья глава диссертации содержит подробное описание синтетических и других экспериментальных процедур, обсуждаемых в предыдущих разделах. Для всех синтезированных веществ приведены физико-химические характеристики и данные спектрального анализа.

Выводы, сделанные по результатам проведенных исследований, представляются логичными и убедительными. Таким образом, все разделы диссертационной работы надлежащим образом оформлены, а представленные в них материалы имеют высокий научный уровень.

Вопросы и замечания по диссертационной работе

В диссертации и автореферате встречаются опечатки и неточности, но их число незначительно. Из общих замечаний можно высказать следующие.

- Во введении и обзоре литературы встречается некорректное изображение стереохимии некоторых природных соединений – стереохимические обозначения опущены, и формула описывает лишь совокупность стереоизомеров, например структуры **16, 31, 35, 48**.
- В обзоре литературы встречается неоднозначное обозначение зарядов мезомерных ионов – помимо зарядов на отдельных атомах, которые при этом не сопровождаются символом «δ», в центр формулы помещается суммарный заряд частицы (схемы 7, 17, 18). Во многих подобных случаях достаточно было бы изобразить одну из граничных резонансных формул, вносящих наибольший вклад в резонансный гибрид.
- Шифр **369** в схеме 130 и на рис. 2 соответствует различным структурам.
- Выделение отдельных подразделов 2.1.1 и 2.1.2 для ациклических и циклических аминов выглядит несколько искусственным – характер превращений и их химизм вполне укладывается в одну канву.
- Автор утверждает, что «Ответ на вопрос о механизме инициирования гидридного сдвига был дан после исследования тонкой структуры 5-арилиденбарбитуратов (субстратов Т-

реакций) в кристаллической фазе...» (с. 89), и этот ответ связан с обнаруженными СН-π контактами. А на стр. 90 сам же автор пишет «производное малононитрила – [(2-пирролидин-1-илфенил)-метилено]пропандинитрил **367** не имеет выраженных внутримолекулярных СН-π контактов», и оно, согласно литературным данным, тоже вступает в реакцию, хотя и в жёстких условиях. В данном случае, если мы принимаем экстраполяцию при переходе из кристаллического состояния в раствор, стоит говорить о выяснении причин повышенной реакционной способности 5-арилиденбарбитуратов.

– Нитро-группа в ароматическом ядре использованных бензальдегидов (таких как **362**) оказывает сильное влияние на ход процесса, и было бы интересно рассмотреть и другие электроноакцепторные группы – циано, сложноэфирную, трифторметильную, сульфонильную.

– На стр. 115 при обсуждении стереохимического результата реакции вместо термина «диастереоспецифично» нужно использовать термин «диастереоселективно», причём селективность во многих случаях была не столь высокой.

– В ряде схем, в том числе схем, раскрывающих синтетические возможности разработанного подхода, отсутствуют выходы продуктов. Нет их и в соответствующем абзаце «обсуждения результатов», например, схемы 138, 176, 183, 191.

– Для некоторых синтетических методов указано, что были получены широкие серии соединений, но приводятся лишь выборочные данные по выходам продуктов (табл. 10, 26), в связи с чем возникает вопрос о целесообразности синтеза таких широких серий, если анализ соответствующих результатов не приводится хотя бы в обобщённом виде или не столь важен в принципе.

– В работе использован целый ряд природных соединений в качестве реагентов. Вместе с тем апелляция к их собственной биологической активности выглядит несколько надуманной. Так, биологические функции пиридоксаля (с. 173) связаны с наличием альдегидной группы, которая как раз и подвергается модификации в работе, и полученные вещества относятся уже к совершенно иному структурному типу (потенциальному фармакофору). В подобных случаях природные соединения стоит рассматривать как доступные исходные повышенной молекулярной сложности безотносительно присущей им самим биологической активности.

– В экспериментальной части, для наглядности и удобства восприятия, было бы уместно указывать структурные формулы синтезируемых соединений;

– Рециклизация 5-(2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин-1-ил)-барбитуратов в 2-замещенные N-ацилтриптамины под действием ацилирующих агентов – безусловно новый синтетический метод, но можно ли назвать его новой реакцией? В химии изохинолинов

встречаются процессы с размыканием цикла, поэтому говорить о "новой реакции" можно только на основе тщательного сопоставления с известными реакциями в данном ряду.

Однако все замечания имеют дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа К.А. Краснова, учитывая уровень ее новизны, актуальность и значимость полученных результатов, представляет большую ценность для органической химии. Реализация изложенных в работе технических решений может иметь большое значение для расширения отечественной фармацевтической базы.

Диссертация К.А. Краснова является законченным научно-квалификационным исследованием. Представленная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, установленным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.13, а ее автор – Краснов Константин Андреевич – заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

профессор, доктор химических наук

по специальности

1.4.3 - Органическая химия



Воскресенский Леонид Геннадьевич

Подпись проф. Воскресенского Л.Г. заверяю

Ученый секретарь Ученого Совета РУДН



д.и.н., доцент К.П. Курылев

Почтовый адрес::

117198, г. Москва ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Тел.: (495) 955 07 29

E-mail: voskresenskiy-lg@rudn.ru

Наименование организации: Факультет физико-математических и естественных наук
Федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса

Лумумбы»

29 мая 2024 г.