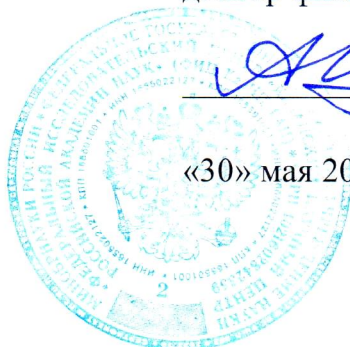


УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального исследовательского центра
«Казанский научный центр Российской академии
наук», член-корреспондент РАН,
доктор физико-математических наук, профессор



Калачев А.А.

«30» мая 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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.

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование К.А. Краснова посвящено разработке новых подходов к синтезу и функционализации гетероциклических соединений пиримидинового ряда и аннелированных систем, включающих пиримидиновые циклы. В основу разработок положены исследования в области барбитуровых кислот, химия которых раскрывает эксклюзивные возможности для конструирования широкого разнообразия труднодоступных гетероциклических веществ. Важно отметить, что барбитураты, оксопиримидины и родственные азотсодержащие гетероциклы служат структурной основой многих фармацевтических препаратов и жизненно важных природных молекул. Учитывая огромную значимость производных этого ряда для создания органических функциональных материалов, а также приоритетную роль подобных веществ в

современной медицинской химии и биологии, тема исследований К.А. Краснова представляется в высшей степени актуальной.

Научная новизна и значимость исследования

Характеризуя представленную работу, следует сразу отметить высокую степень новизны всего проведенного цикла исследований. Синтетическая стратегия, предложенная в рассматриваемой диссертации, включает несколько методологических подходов, наиболее важным из которых следует считать направление, основанное на использовании реакций гидридного сдвига (Т-реакций). Этот тип реакций, известных ранее как «третичный amino-эффект», имел крайне ограниченные возможности из-за своей жесткости и непредсказуемости. Однако, обнаружение низкотемпературных Т-реакций, описанных в настоящей работе, стало ярким событием не только в химии барбитуровых кислот, но и в масштабе гетероциклической химии в целом. В результате диссертантом был разработан эффективный общий подход к синтезу широкого разнообразия труднодоступных спироаннелированных пиримидиновых систем. Особо следует отметить конденсацию метиленактивных соединений с 2-изопропиламинокарбальдегидами, результаты изучения которой позволяют с полным основанием заявить об обнаружении новой реакции (Т2-реакции), открывающей новые эксклюзивные возможности для гетероциклического синтеза. Также обращает на себя внимание обнаружение эффективных подходов к управлению стереохимией Т-реакций, используя которые, автору удалось осуществить синтезы энантиомерно чистых алкалоидоподобных структур.

В целом, в ходе этой работы были существенно расширены представления о практических возможностях Т-реакций, в частности показано, что не только третичные, но и вторичные, и первичные алкиламиногруппы, и даже алкоксигруппы способны в определенных условиях к отщеплению гидрид-иона. Об этом свидетельствуют результаты исследования tandemных перегруппировок 5-(тетрагидроизохинолин-1-ил)барбитуровых кислот, а также термических циклизаций 5-(2-алкоксибензилиден)барбитуратов.

Большой блок синтетических исследований, представленных во второй части работы К.А. Краснова, посвящен реакциям гетероаннелирования барбитуровых кислот по связям N1-C2, N1-C6 и C5-C6 пиримидинового цикла. В результате

разработаны общие подходы к синтезу нескольких десятков труднодоступных, в том числе уникальных систем, содержащих оксопиримидиновые фрагменты, конденсированные с другими гетероциклами, где в качестве гетероатомов присутствует кислород, азот, бор или сера или несколько неуглеродных центров. Практические возможности разработанных методик в каждом случае продемонстрированы на сериях субстратов с различным типом заместителей.

В своей работе автор уделяет большое внимание направленному синтезу производных и аналогов природных биологически активных молекул. В рамках этого направления проведены оригинальные модификации нативных алкалоидов – цитизина, анабазина, алоперина, котарнина, панкрatina; разработаны методы синтеза структурных фрагментов анагирина, спартеиновых алкалоидов. Также, синтезированы производные и аналоги природных гетероциклических систем, в частности, окса-, аза- и деазааналоги флавинов, аза-аналоги каннабиноидов и флавоноидов, деазааналоги токсофлавина, производные мелатонина, пиридоксаля, опиановой кислоты и других биогенных молекул.

Следует упомянуть также о некоторых результатах данной работы, оставшихся в тени вышеупомянутых реакций гетероаннелирования. К ним относится разработка новых эффективных методов функционализации барбитуровых кислот с использованием реакций алкилирования, восстановления и конденсации. В частности, большое значение имеют методы алкилирования барбитуровых кислот карбинолами и алкиламинами, способ боргидридного восстановления двойной C5=C связи в арилиденбарбитуратах и другие реакции, расширяющие препаративные возможности химии триоксопиримидинов.

Научно-практическая значимость исследования

Диссертационное исследование К.А. Краснова отличается выраженная практическая направленность, связанная разработкой новых методов гетероциклического синтеза, что является одной из важнейших задач органической химии. В результате исследования найдены новые высокоэффективные подходы, позволившие осуществить синтез и молекулярный дизайн производных более восьмидесяти типов практически неизученных гетероциклических систем, представляющих серьезный интерес в качестве объектов для биологического скрининга и дальнейших фармацевтических разработок. По результатам

биологических испытаний, среди синтезированных соединений обнаружены активные антигипоксанты, гепатопротекторы, противотуберкулезные и противовирусные агенты, и другие перспективные вещества, защищенные авторскими заявками и патентами.

Обоснованность положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертационной работе К.А. Краснова подтверждается на основе современных физико-химических методов анализа, включая рентгеноструктурный анализ, ядерного магнитный резонанс, масс-спектрометрию и хроматографию. Автор подробно рассматривает проблемы структура-реакционная способность в ряду барбитуровых кислот и анализирует механизмы протекающих реакций, что позволяет ему давать убедительные объяснения всем наблюдаемым процессам в соответствии с современными представлениями органической химии.

Обоснованность и достоверность материалов исследований, изложенных в диссертации, подтверждается публикациями в ведущих рецензируемых журналах химического профиля, а также их обсуждением на профильных научно-технических конференциях международного уровня.

Публикации и патенты подтверждают основные положения представленной работы и подтверждают **личный вклад автора**, который является определяющим при формировании темы, цели и задач диссертации, выборе методов решения, осуществлении синтеза и анализа результатов исследования.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом

Диссертация оформлена в соответствии с общими требованиями ГОСТа, состоит из введения, трех глав, заключения и списка литературы. Материал изложен на 348 страницах, включает 216 схем, 37 рисунков, 48 таблиц и библиографии из 389 наименований.

Во введении обоснована актуальность темы исследований, обозначены цель и задачи работы, отражена ее новизна, научная и практическая значимость, методология исследований и сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе диссертации приведен литературный обзор, который охватывает материалы о химических свойствах и реакциях гетероциклизации барбитуровых кислот. На основе анализа этих данных оцениваются перспективы

использования этих веществ в качестве «молекулярных платформ» в гетероциклическом синтезе.

Во второй главе описаны собственные результаты исследований автора. Содержание разделов соответствует автореферату диссертации

В третьей главе содержится подробное описание синтетических и других экспериментальных процедур, обсуждаемых в предыдущей главе. Для всех синтезированных веществ приведены физико-химические характеристики и данные спектрального анализа.

Оценивая диссертацию К.А. Краснова в целом, можно заключить, что она является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным в рамках актуального научного направления, которая содержит результаты высокой научной значимости и имеет большое практическое значение. Все задачи, поставленные в работе, решены. Диссертация написана грамотным и понятным языком, выводы представляются логичными и обоснованными.

Соответствие работы основным положениям диссертации

В общей сложности по теме исследования диссертантом опубликовано 140 работ. Общее число публикаций в журналах, рекомендуемых ВАК, составляет 44 работы, из которых 41 статья опубликована в изданиях, индексируемых в международных базах данных (Scopus, WoS, CA). Получено 12 патентов на изобретения и авторских свидетельств. Материалы диссертации прошли апробацию на профильных международных конференциях. Автореферат полностью отражает содержание, основные результаты и выводы диссертации. В целом, работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, полученные автором результаты надежно подтверждены, а сделанные выводы хорошо обоснованы. Результаты работы отличаются высоким уровнем новизны и при этом представляют высокую практическую значимость.

Учитывая высокий научный уровень и значимость проведенных исследований, а также широту затронутых в работе проблем можно заключить, что автором сформировано важное и перспективное направление в области гетероциклического синтеза. В этой связи считаем целесообразным ознакомить с результатами диссертационной работы К.А. Краснова научные центры, специализирующиеся на вопросах органической и гетероциклической химии, в

частности: ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, институт химии СПбГУ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук», ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН, ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук», ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук» и другие профильные организации.

При прочтении диссертации и автореферата возник ряд вопросов и замечаний.

1. В диссертации установлено, что такие метилен-активные соединения как кислота Мельдрума, фенилпиразолидин-3,5-дион, тетрановая кислота, димедон, индан-1,3-дион также способны вступать в Т-реакции, но они оказались менее реакционноспособными. Причины данного поведения с точки зрения их электронной и пространственной структуры в диссертации не обсуждаются. Возможной причиной переноса гидрид-иона является высокая электрофильность экзоциклического атома углерода двойной связи. Было бы интересно рассчитать заряд на этом атоме углерода в изученной серии и сопоставить с реакционной способностью, хотя бы на качественном уровне.
2. Для характеристики в кристаллической фазе близкого контакта как водородной CН-π связи важно не только расстояние между атомами, но и углы. Их обсуждение в работе отсутствует. Из представленного рисунка достаточно сложно оценить углы. Более того, возникают определенные сомнения: в образовании предполагаемой CН-π водородной связи CН-связь выступает в качестве протонодонора (или нет?), а предполагается перенос гидрид-иона? На экзоциклическом атоме углерода двойной связи имеется большой положительный заряд (за счет двух карбонильных групп), поэтому в данном случае, возможно, реализуется донорно-акцепторное взаимодействие электронодефицитного атома

углерода двойной связи с ВЗМО σ -СН-связи. В этом случае, перенос гидрид-иона выглядит вполне логичным.

3. Странно выглядит ситуация, когда текст диссертации/автореферата - на русском, а подписи на ряде рисунков и схем - на английском.

4. В диссертации и автореферате имеются ошибки и опечатки:

- в автореферате обнаружилось два рисунка 2 (стр. 6 и 8), интермедиат С на рисунке 2 (стр.6) отсутствует;

- «гипотетический механизм» - лучше «возможный»;

- используемое в работе название «2-алкилтиобарбитуровые кислоты» не вполне корректно. На самом деле эти вещества следует называть как «2-алкилтио-4,6-дигидроксипиримидины»;

- на стр. 41 диссертации (схема 59) в структурах интермедиатов **148** и **149**, очевидно, пропущена двойная связь;

- в методике синтеза соединения 630a на стр. 313 указано, что в реакции используется 5 ммоль исходного вещества, хотя взятый вес соответствует 10 ммоль;

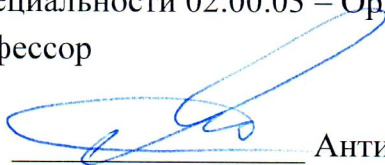
Также, в диссертации, например, на стр. 205, 206, 321 а также в автореферате на стр. 25, 26 встречаются небольшие технические опечатки. Однако, все эти замечания не существенны и не влияют на общую положительную оценку представленной работы.

Таким образом, диссертационная работа «Барбитуровые кислоты в гетероциклическом синтезе» полностью соответствует требованиям п. 9-14, «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденном Постановлением Правительства Российской Федерации, а ее автор, Краснов Константин Андреевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв на диссертацию К.А. Краснова обсужден и одобрен на заседании лаборатории химии каликсаренов Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального

исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук»,
протокол № 2 от 20 мая 2024 г.

Зав. лабораторией химии каликсаренов ФИЦ КазНЦ РАН,
главный научный сотрудник,
доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия
член-корреспондент РАН, профессор



Антипин Игорь Сергеевич

28 мая 2024 г.

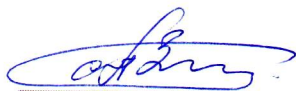
Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской
академии наук» 420111, Российская Федерация, Татарстан, г. Казань, ул.
Лобачевского, 2/31

Телефон +7(843) 292-75-97, +7(843) 231-90-00

E-mail: presidium@knc.ru

Подпись Антипина И. С. заверяю

Главный ученый секретарь



Зиганшина С.А.