

О Т З Ы В

официального оппонента **Ефремовой Ирины Евгеньевны**
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

Важнейшая задача современной органической химии состоит в конструировании новых типов реакционноспособных гетероциклических синтонов, открывающих пути получения структур с практически значимыми свойствами. Учитывая практическую ценность новых препаративно удобных методов получения разнообразных пиримидиновых систем, перспективных в плане биологической активности, и большой теоретический вклад по раскрытию синтетического потенциала барбитуровых кислот в качестве уникальных «молекулярных платформ», открывающих большую серию оригинальных реакционных направлений, следует отметить несомненную **актуальность** диссертационной работы Константина Андреевича Краснова.

Общая характеристика работы

Рецензируемая диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 389 наименований. Материалы диссертации изложены на 348 страницах машинописного текста, включают 216 схем, 48 таблиц и 37 рисунков.

Обоснованность и достоверность научных положений исследования

Научные положения и заключения, сформулированные в диссертации, согласуются с современными представлениями органической химии. Работа базируется на результатах обширного эксперимента, анализируемого с учетом обширного литературного материала. Опираясь на анализ описанных свойств барбитуровых кислот, автор формулирует задачи исследования, по поиску новых подходов к использованию барбитуровых кислот в качестве стартовых структур в синтезе гетероциклов.

Полученные соискателем экспериментальные данные достоверны, вероятность плагиата в обсуждении результатов исключена. Строение полученных соединений надёжно доказано с привлечением комплекса физико-химических методов.

рентгеноструктурного анализа (РСА) и квантово-химических расчетов. Выводы отражают суть проделанной работы, результаты которой подтверждены 12 патентами и авторскими свидетельствами; представлены 44 статьями в рецензируемых журналах и 4 публикациями в монографиях и сборниках научных трудов; апробированы на российских и международных конференциях.

Научная значимость исследования

Обстоятельное изучение реакций гидридного сдвига привело к значимым достижениям, среди которых важнейшим является открытие «быстрых» Т-реакций с участием барбитуровых кислот, протекающих в мягких условиях и открывающих широчайшие возможности для синтеза разнообразных гетероциклических производных пиримидина. Благодаря исследованию тонкой структуры интермедиатов методом РСА автором экспериментально установлено их цвиттер-ионное строение и предложен механизм инициирования гидридного сдвига в арилиденбарбитуратах, объясняющий эффективность изучаемых процессов.

Расширение области применения Т-реакций путем варьирования доноров гидрид-иона привело к открытию новых направлений конструирования *C*-, *O*-, *N*- и *S*-замещенных оксопиримидинов и позволило автору обнаружить ряд оригинальных типов превращений, в том числе Т-реакцию нового типа, маршрут которой оказался важным для подтверждения механизма базовой трансформации.

Практическая значимость работы заключается в создании автором общей методологии конструирования разнообразно построенных (80 типов) труднодоступных гетероциклических систем, основанной на синтетических возможностях Т-реакции с использованием доступных предшественников - метилен-активных барбитуровых кислот, вторичных аминов и *o*-галогензамещенных ароматических альдегидов. Данный подход позволил разработать методы стереоселективного протекания и оказался эффективным в синтезе природных алкалоидов, их аналогов и большой серии фармакологически значимых веществ, что позволяет рассматривать барбитуровую кислоту, ее производные и тиоаналоги в качестве «молекулярных платформ» для получения биологически активных соединений.

Препаративные достижения обсуждаемого исследования реально воплотились в перспективные практические результаты, о чем ярко свидетельствует перечень

названий двенадцати патентов и авторских свидетельств диссертанта. Среди синтезированных соединений выявлены вещества с высокой антимикробной, противотуберкулезной, противовирусной, гепатопротекторной, противоотечной, противовоспалительной, антигипоксантной активностью и другими ценными биологическими свойствами.

Оценка содержания обсуждаемой диссертации

Диссертационная работа К.А. Краснова представляет собой обстоятельное исследование, всецело направленное на развитие новых методов синтеза полициклических систем на основе барбитуровой кислоты и ее производных. Из представленных в литературном обзоре четырех возможных направлений циклизации барбитуровой кислоты в настоящей работе наиболее широко представлены эффективные методы 5,5-спироциклизации, базирующиеся на взаимодействиях метилен-активных барбитуровых кислот с 2-(*N,N*-диалкиламино)бензальдегидами. Исследованные в работе Т-реакции барбитуровых кислот отличаются рядом важных особенностей, из которых наиболее существенными являются мягкие условия протекания и многовариантность маршрутов, приводящих к синтезу большого ассортимента перспективных для биоскрининга продуктов.

Специфика эффективности данных процессов раскрывается автором посредством анализа тонких взаимодействий в структурах промежуточных диалкиламинобензилиден-барбитуратах, объясняющих причину инициирования гидридного сдвига с позиции стабилизирующего эффекта цвиттер-ионной структуры интермедиата. Предложенный механизм Т-реакций с участием барбитуровых кислот представляется убедительным.

Важным синтетическим преимуществом исследуемых процессов является высокая чувствительность направлений трансформации к особенностям строения доноров гидрид-иона. Автору удалось всесторонне проанализировать специфику данных реакций и выявить закономерности весьма значимые в прикладном и теоретическом аспектах.

Так, использование субстратов, содержащих изопропиламино-группу привело к открытию Т-реакция нового типа (Т2-реакции), сопровождающейся деалкилированием с образованием продуктов рециклизации. Важно, что этот маршрут явился дополнительным доказательством структуры ключевого интермедиата Т-реакций и, соответственно, предложенного механизма.

В случае третичных *o*-аминобензальдегидов был открыт вариант «быстрых» Т-реакций, приводящих в мягких условиях к аннулярным хинолиновым структурам. Благодаря этим взаимодействиям удалось продемонстрировать отличительную активность барбитуровой кислоты по сравнению с циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями.

Значимые перспективы метода раскрыты автором в процессе исследования реакций с аминами асимметрической структуры, в том числе и с природными алкалоидами, на основе которых им разработан метод стереоселективного течения Т-реакций в гетерофазных условиях. Также на примере *o*-аминобензальдегидов с неэквивалентными алкиламиногруппами удалось установить важный фактор региоселективности исследуемых реакций, согласно которому донорами гидрид иона преимущественно выступают алкиламиногруппы с большей электронной плотностью на атоме азота.

Новый вариант исследуемого процесса обнаружен автором при изучении тандемной циклоконденсации 2-алкилбарбитуровых кислот с салициловым альдегидом, приводящей к синтезу спиро-производных хромонового ряда. Этот тип взаимодействий показал, что высокая электрофильность кратной C=C связи 5-арилиденбарбитуратов инициирует возможность гидридного сдвига в алкоксигруппах.

Еще один ранее неизвестный многостадийный маршрут Т-реакции обнаружен при изучении взаимодействия барбитуровых кислот с циклическим азометинами, в процессе которого термически инициируемый отрыв гидрид-иона осуществлялся от вторичного или от первичного алкиламина. В результате таких Т-реакций были получены оригинальные карбоциклические системы и устойчивые цвиттер-ионные аддукты, среди которых найдены фармакологически перспективные соединения.

Не менее значимыми оказались разделы диссертации, посвященные развитию химии β-дикарбонильного фрагмента барбитуровых кислот, приводящие к продуктам 5,6-аннелирования, а также процессам аннелирования через атомы N¹, C⁶ и N¹, C², среди которых также найдены новые типы превращений, в частности, алкилирование барбитуровых кислот алкиламинами и образование пиримидопиранов из 5-арилиденбарбитуровых кислот и другие. Однако краткий формат отзыва ограничивает возможность полного анализа всех аспектов данной работы.

Замечания по диссертационной работе

1. В ходе работы получено немало данных о биологической активности

синтезированных веществ, о чем есть краткие упоминания в разных разделах диссертации, а также список патентов и публикаций. На мой взгляд, имело бы смысл вынести эти материалы в отдельный раздел (или приложение) и рассмотреть более подробно. Также в плане оформления было бы полезно при обсуждении результатов указывать ссылки на собственные работы.

2. При оценке энергии активации гидридного сдвига было бы целесообразно сопоставить полученные результаты с данными теоретических расчетов, если таковые имеются.

3. Следует высоко оценить умение диссертанта логично аргументировать выявленные закономерности исследуемых процессов, однако в ряде случаев возникает необходимость в дополнительных комментариях:

- в частности, не ясна причина реализации более сложного tandemного маршрута реагирования 2-алкилтиобарбитуровых кислот **546** с салициловым альдегидом (разделе 2.2.2.3 стр. 184-186), по сравнению с типичным процессом «присоединения-отщепления», характерным для барбитуровых кислот **1**;

- также представляется неочевидным объяснение повышенной реакционной способности NCH_2 группы в субстратах **423b** и **424b** (разд. 2.1.4.1, стр. 122), электронодонорным эффектом кратной $\text{C}=\text{C}$ связи.

4. Встречаются ошибки и опечатки в текстах диссертации и автореферата. Так, в автореферате ошибочно обозначены номера разделов второй главы; в диссертации для некоторых соединений указаны некорректные номера (стр 90, 143, 155), встречаются неточности в схемах реакций и формулах (стр. 26, 109), а также опечатки в тексте (стр. 32, 88).

Однако, данные замечания не влияют на положительную оценку работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, представленная на соискание ученой степени доктора наук диссертация Краснова К.А. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная проблема по созданию эффективных методологий конструирования практически значимых гетероциклических соединений. Данное исследование можно квалифицировать как важное научное достижение, удовлетворяющее критериям актуальности, новизны и практической значимости, предъявляемым к докторским диссертациям.

Диссертационная работа «Барбитуровые кислоты в гетероциклическом синтезе» имеет большое значение для развития новых направлений в синтезе гетероциклических полиядерных систем. Совокупность разработанных теоретических положений является важным вкладом в создание передовых методологий конструирования биологически активных гетероциклических структур.

Представленный материал удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям в (пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г.), а ее автор — Краснов Константин Андреевич — заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. — органическая химия.

Официальный оппонент:

профессор, доктор химических наук
по специальности

02.00.03 - Органическая химия



Ефремова Ирина Евгеньевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена", 101186, Санкт-Петербург, набережная реки Мойки, д.48, тел. 8-812-571-38-00, organic@herzen.spb.ru

17 мая 2024 г.

РГПУ им. А.И. ГЕРЦЕНА

подпись



удостоверяю «17»

05

20

Отдел кадров управления по работе с кадрами
и организационно-контрольному обеспечению



Ведущий документовед
отдела кадров



Ю.В. Пасечник