

## ОТЗЫВ

официального оппонента **Баловой Ирины Анатольевны**  
о диссертационной работе **Краснова Константина Андреевича**  
**«Барбитуровые кислоты в гетероциклическом синтезе»,**  
представленной на соискание ученой степени доктора химических наук  
по специальности 1.4.3. Органическая химия (Химические науки)

Диссертация К.А. Краснова посвящена решению актуальной задачи органической химии – разработке синтетических стратегий и эффективных методов конструирования новых гетероциклических соединений. Основная идея работы заключается в раскрытии синтетического потенциала барбитуровых кислот, которые выступают в качестве многоцелевых субстратов с широкими практическими возможностями. Исследуя превращения барбитуровых кислот, автор создает подходы к синтезу разнообразных пиримидин-содержащих гетероциклических систем с перспективными биологическими свойствами. Особый интерес представляют синтетические разработки на основе Т-реакций, включающих гидридный сдвиг.

Гидридный сдвиг при взаимодействии 1,3 дикарбонильных соединений и 2-аминобензальдегидов достаточно подробно исследован. На сегодняшний день в базе SciFinder можно обнаружить более 1400 хитов реакций, с такими дикарбонильными соединениями, как дикетоны, кетоэфиры, эфиры малоновой кислоты, кислота Мельдрума, циклические и ациклические дикарбонильные соединения. Несмотря на то, что приоритет в открытии реакции с барбитуровыми кислотами принадлежит работам группы Юрия Моржерина (Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2003, 39(11), 1532; Russian Chemical Bulletin, 2004, 53(6), 1240) и Piter Matyus (Journal of Molecular Structure: THEOCHEM (2003), 666-667, 667-680), вклад Константина Краснова в исследовании этой реакции весьма значителен. Полученные им научные результаты в части применения этого подхода к барбитуровым кислотам имеют большое значение для теории и практики органического синтеза. В последние годы количество работ возросло лавинообразно, что подчеркивает интерес научной общественности к этому типу реакций, позволяющих конструировать гетероциклические соединения различной

структуры (в том числе и спирогетероциклы) и подтверждает актуальность представленной к защите диссертационной работы.

Особая привлекательность данного направления состоит в выраженной фармакофорности исходных молекул, модификация которых дает продукты, потенциально интересные с точки зрения медицинской химии. Достаточно отметить, что барбитураты являются широко известной группой лекарственных препаратов, а родственные им оксопиримидиновые системы лежат в основе структуры целого ряда жизненно важных природных соединений. Современная медицина остро заинтересована в подобных разработках, в которых создается база для дальнейших фармакологических изысканий, что также отражает актуальность проведенного автором исследования.

### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа К.А. Краснова оформлена в виде монографии. Диссертация изложена на 348 страницах, содержит 48 таблиц и 37 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Список литературы включает 389 источников. По теме исследования диссертантом опубликовано более 100 работ, в том числе 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.

### **Обоснованность и достоверность научных положений исследования**

Научные положения и заключения, сформулированные в диссертации, выглядят достоверными и хорошо обоснованными. Подробный анализ опубликованных данных позволяет сопоставить полученные экспериментальные результаты и объяснить механизмы протекающих процессы в соответствии с современными представлениями органической химии. Положения, выносимые на защиту, надежно подтверждены результатами экспериментов, а структуры полученных продуктов – совокупностью данных современных физико-химических методов, включая спектроскопию ЯМР, РСА, масс-спектрометрию и хроматографию. Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждают публикации в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в

международных базах данных (Scopus, WoS, CA), а также обсуждение на профильных научно-технических конференциях международного уровня.

### **Научная значимость исследования**

В результате проведенного в диссертационной работе К.А. Краснова исследования систематизирован и значительно расширен практический раздел химии барбитуровых кислот, причем обнаружены новые, уникальные возможности использования барбитуровой кислоты, ее простейших производных и 2-тиоаналогов в качестве «молекулярных платформ» для конструирования потенциально биологически активных веществ. Подробно рассмотрены кислотно-основные свойства и многоцентровая реакционная способность барбитуровых и 2-тиобарбитуровых кислот, проведены количественные сопоставления с другими классами СН-кислот и  $\beta$ -дикарбонильных соединений циклического и ациклического ряда. На этой основе разработаны эффективные общие подходы к синтезу несколько десятков оригинальных гетероциклических систем.

Можно отметить значительный вклад автора в теорию и практику использования реакций гидридного сдвига, раскрытие механизма инициирования гидридного сдвига в Т-реакциях, обусловленного сильным внутримолекулярным С-Н- $\pi$  взаимодействием в 5-арилиденбарбитуратах, обнаружение способов управления стереохимией Т-реакций, разработку новых методов модификации алкалоидов и других природных систем.

Диссертантом обнаружены принципиально новые реакции с участием гидридного сдвига, такие как конденсация барбитуровых кислот с 2-(*N*-метил-*N*-изопропил) бензальдегидами (Т2-реакция), сопровождающаяся деалкилированием *N*-изопропильной группы, и циклизация 5-(2-алкоксибензилиден)барбитуровых кислот в спиропиримидиновые производные дигидробензопирана. Обнаружены уникальные tandemные перегруппировки, протекающие при нагревании 5-(тетрагидроизохинолин-1-ил)барбитуровых кислот; и циклоконденсация 2-алкилтиобарбитуровых кислот с салициловыми альдегидами, где на ключевых стадиях также происходит внутримолекулярный перенос гидрид-иона. Заслуживает упоминание еще одна обнаруженная автором интересная реакция – алкилирование барбитуровых кислот три- и диалкиламинами. Следует добавить, что разработанные подходы имеют значение не только для химии барбитуровых

кислот, так как ряд обнаруженных реакций может быть перенесен на другие классы метилен-активных веществ.

### **Практическая значимость исследования**

О высокой практической значимости представленной диссертационной работы свидетельствуют разработанные К.А. Красновым удобные синтетические подходы к широкому разнообразию гетероциклических структур с выраженным фармакологическим потенциалом. Из наиболее важных практических результатов следует отметить обнаружение низкотемпературных Т-реакций барбитуровых кислот, на основе которых разработан общий подход к синтезу большого разнообразия труднодоступных спироциклических систем. Получены оригинальные продукты химической модификации природных соединений – алкалоидов (цитизина, анабазина, сальсолидина, алоперина, тетрагидроцитизина, котарнина, гидрастинина) и альдегидов (пиридоксаля, опиановой кислоты). Используя барбитуровые кислоты, диссертанту удалось реализовать стереонаправленный синтез 5-спиропиримидиновых систем, а также разработаны методы региоселективного синтеза С-, О-, N- и S-замещенных оксопиримидинов и аннелированных систем на их основе. Обнаружены и исследованы многие другие процессы с участием барбитуровых кислот, имеющие серьезное практическое значение. В общей сложности автором синтезировано порядка 80 типов оригинальных гетероциклических скаффолдов, вокруг которых могут создаваться разнообразные производные, перспективные для биоскрининга.

Среди синтезированных соединений выявлены вещества с высокой антимикробной, противотуберкулезной, противовирусной, гепатопротекторной, противоотечной, противовоспалительной, антигипоксанта́ной активностью и другими ценными биологическими свойствами. По результатам изучения синтезированных веществ получено 12 патентов и авторских свидетельств, что служит подтверждением практической значимости данной работы.

### **Оценка содержания диссертации**

Можно отметить основательный и тщательный подход диссертанта к анализу литературных данных, включающих различные методы получения аннелированных гетероциклов на основе реакций барбитуровых кислот, а также сведения о важнейших общих свойствах производных этого ряда. В результате

этого анализа сформулирована общая стратегия использования барбитуровых кислот в качестве «молекулярных платформ» в гетероциклическом синтезе.

В главе 2 описываются результаты собственных исследований. Здесь особый интерес вызывают циклизации гидридного сдвига (Т-реакции) с участием барбитуровых кислот. Отмечается, что процессы родственного типа, ранее известные как «третичный аминоэффект», были представлены единичными примерами высокотемпературных перегруппировок с непонятным механизмом, и рассматривались как редкий и практически мало полезный химический курьез. В ходе исследования Т-реакций в ряду *орто*-(2-диалкиламино)барбитуратов диссертанту удалось на основе данных рентгеноструктурного анализа предложить механизм разрыва СН-связи в алкиламиногруппе Т-субстратов и переноса гидрид-иона на метилиденовый фрагмент, а также экспериментально доказать существование гипотетического цвиттер-ионного интермедиата Т-реакций. В работе были сопоставлены данные о реакционной способности Т-субстратов различного строения и показано, что среди известных акцепторов Михаэля барбитуратный фрагмент обладает наибольшей способностью к иницированию гидридного сдвига. При этом экспериментально доказано, что способностью к отщеплению гидрид-иона обладают не только третичные, но и вторичные, и первичные амины, а также алкоксигруппы.

На основе Т-реакций был разработан эффективный общий подход к конструированию широкого круга спиропиримидиновых систем. Аномальная реакционная способность производных барбитуровой кислоты позволила проводить Т-реакции в мягких условиях и стереонаправленно осуществлять циклизации сложных асимметрических субстратов, включающих природные алкалоидные фрагменты.

В диссертации описано еще немало новаторских решений и подходов к синтезу разнообразных гетероциклических систем. Можно дополнительно отметить проведенное подробное изучение реакции Пилоти, что позволило существенно расширить ее практические возможности для получения труднодоступных производных 8-аминоаллоксазинового ряда, а также их 2-тиоаналогов.

Синтезированы обширные серии би-, три- и тетрациклических пиримидопирановых систем линейного и ангулярного строения, производные флавинового и деазафлавинового ряда, пиримидиновые системы, аннелированные тиазиновым, тиазольным, диоксаборановым и другими фрагментами. Все эти неординарные результаты свидетельствуют, что автору удалось найти ключ к управлению многоцентральной реакционной способностью барбитуровых кислот и сделать их эффективными инструментами гетероциклического синтеза.

### **Вопросы и замечания по диссертационной работе**

Безусловно, обнаруженные автором короткие СН-π контакты в кристаллической фазе для (диалкиламинобензилиден)барбитуратов являются очень интересным наблюдением, что дало, в частности, основание предложить механизм для протекания Т-реакции.

На Стр. 89 отмечается отсутствие реакционной способности в Т-реакции для 1,3-диметил-5-(2-бутиламинобензилиден-5-нитро)барбитуровой кислоты 369, что автор связывает с отсутствием СН-π контакта в кристаллической фазе. Хотелось бы отметить, что упаковка молекулы в твердой фазе может заметно отличаться от ее конформации в растворе, где протекают указанные реакции. В отличие от остальных примеров, соединение 369 включает вторичную, а не третичную аминогруппу. Возможно ли, что отсутствие алкильного заместителя снижает стабилизацию образующегося цвиттер-иона, как автор поясняет на стр. 93 при обсуждении ряда реакционной способности диалкиламино групп. Что и влияет на возможность протекания реакции?

Других вопросов и существенных замечаний по диссертации и автореферату нет. Диссертация написана хорошим языком, несмотря на огромный объем экспериментального материала, обсуждение выстроено четко, логично и лаконично. Имеется небольшое число опечаток и небольшая путаница в номерах соединений. Например, одинаковый номер 369 имеют разные структуры (схема 130, рисунок 2). В таблице 76 и в тексте – соединение 370а не имеет нитрогруппы, в тексте с тем же номером 370а указан 4-Нитро-2-диэтиламинобензальдегид и др., однако это не влияет на общую положительную оценку работы.

Можно заключить, что диссертационная работа К.А. Краснова, представленная на соискание ученой степени доктора химических наук,

представляет важное научное направление, которое вносит значительный вклад в развитие фундаментальных представлений органической химии и методологии органического синтеза.

Диссертационная работа «Барбитуровые кислоты в гетероциклическом синтезе» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена важная научная проблема по разработке новых подходов к направленному синтезу на основе превращений барбитуровых кислот широкого спектра труднодоступных гетероциклических соединений, представляющих интерес для биологии и медицины, подробно исследованы закономерности протекания данных превращений. По своему содержанию, методологии и объектам исследования представленная работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия. Работа прошла апробацию, ее практическую значимость подтверждают патенты РФ на изобретение, соавтором которых является К.А. Краснов. Обоснованность выводов, сделанных в работе, не вызывает сомнения. Автореферат полно отражает содержание диссертации.

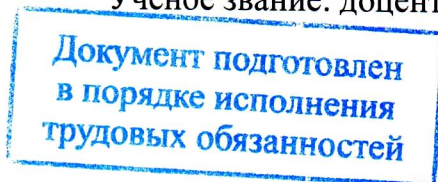
В целом диссертация и автореферат полностью соответствуют требованиям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», а автор диссертационного исследования – Краснов Константин Андреевич – заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент, д.х.н. по специальности

02.00.03 – Органическая химия,

Ученое звание: доцент

И.А. Балова



Почтовый адрес: Санкт-Петербург, 199034, Университетская наб. д. 7/9

Тел.: (812) 363-67-22; E-mail:

[i.balova@spbu.ru](mailto:i.balova@spbu.ru)

Наименование организации: Институт химии СПбГУ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

29 05 2024 г. И.А. Балова  
Личную подпись  
заверяю  
И.О. начальника отдела кадров  
И.И. Константинова

Текст документа размещен  
в открытом доступе  
на сайте СПбГУ по адресу  
<http://spbu.ru/science/expert.htm>