

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ивановой Евгении Владимировны «*Моно- и бициклические анионные σ -аддукты производных 3,5-динитропиридина в синтезе полифункциональных насыщенных гетероциклических соединений*», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Пиридиновые алкалоиды, содержащие в своем составе гетероциклы в виде пиридина или его восстановленных форм, широко распространены в природе. Например, конин, лобелин, ареколин и другие. Соединения этого класса проявляют широкий спектр биологической активности и находят применение в медицине в качестве лекарственных препаратов, обладающих анальгетическими, нейролептическими, антигистаминными, противоопухолевыми и др. свойствами. В настоящее время основная номенклатура этих лекарств производится из растительного сырья, однако природные ресурсы не в состоянии обеспечить все возрастающие потребности человечества в лекарственных препаратах данной группы. Поэтому поиск новых препаратов на основе азотсодержащих гетероциклов и разработка высокоэффективных методов их синтеза является важной задачей.

Одним из перспективных, но мало изученных подходов к синтезу полифункциональных тетрагидропиридинов и биспидинов, является восстановительная активация нитропиридинов под действием нуклеофильных агентов. Поэтому тематика настоящей работы, посвященной изучению закономерностей формирования моно-, ди- и полициклических насыщенных азотсодержащих гетероциклических систем взаимодействием 3,5-динитропиридинов с нуклеофильными реагентами, исследование их структурных особенностей, изучение физико-химических и биологических свойств, выявление закономерностей «структура-свойство», а также оценка прикладного потенциала, представляется важной и актуальной.

Настоящая работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры химии ТГПУ им. Л.Н. Толстого по теме: «Разработка новых методов направленного синтеза полифункциональных N,O-гетероциклов на основе ароматических нитросоединений».

Автором впервые проведено экспериментальное и теоретическое изучение реакции селективного восстановления ароматического кольца 2-гидрокси-3,5-динитропиридина под действием тетрагидридобората натрия, предположены вероятные направления образования гидридных σ -аддуктов, установлено их строение. Показано, что протонирование гидридных σ -аддуктов 2-R-3,5-динитропиридинов протекает стереоселективно с образованием 6-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов. Исследования, выполненные на данном этапе, послужили основой для разработки методов получения новых производных 6-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов, 7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов, 3-(гидроксиметил)-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов, 2-метокси-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-онов. В результате последовательных реакций нуклеофильного

присоединения ацетона и двойной конденсации Манниха исходя из бициклических аддуктов 2-гидрокси-3,5-динитропиридина получены 6-R-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0_{4,9}]додекан-3,11-дионы.

Следует отметить, что автором проделан большой объем синтетической работы: впервые получено около 50 новых веществ.

Проведены разносторонние физико-химические исследования полученных соединений с привлечением современных методов: УФ, ИК, ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопии с привлечением 2D экспериментов, а также рентгеноструктурного анализа и масс-спектрометрии. С помощью полуэмпирических методов проведено моделирование предполагаемых механизмов химических превращений. Прогнозирование спектра биологической активности ряда синтезированных соединений проведено с помощью программного комплекса PASS. Предсказано, что эти вещества должны обладать антидиабетической, ноотропной и другими видами активности. В тоже время в эксперименте *in vitro* показано, что синтезированные вещества не проявляют цитотоксичности. Это открывает перспективу их дальнейшего углубленного изучения в качестве лекарственных препаратов.

Использование комплексного подхода, основанного на экспериментальных химических, физико-химических и биологических методах, а также теоретических методах квантовой химии убеждает в достоверности основных результатов работы и сформулированных на их основе выводов.

При прочтении автореферата обратили на себя внимание следующие моменты:

1. С.7. Рис. 1. Отсутствует подпись к рис.
2. Использовались ли в работе более строгие методы квантовой химии для расчета молекул ключевых соединений?

В целом работа представляет собой логически завершенное научное исследование, которое может быть квалифицировано как существенное достижение в области синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений.

На основании вышеизложенного можно заключить, что актуальность, научный уровень, теоретическая и практическая значимость, обоснованность выводов работы соответствуют требованиям, изложенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г, № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Иванова Евгения Владимировна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Профессор кафедры технологии тонкого органического синтеза ФГБОУ ВПО «Ивановский государственный химико-технологический университет», доктор химических наук, профессор



Исляйкин М.К.

