

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

ИВАНОВОЙ Евгении Владимировны,

выполненную на тему «Моно- и бициклические анионные σ -аддукты производных 3,5-динитропиридина в синтезе полифункциональных насыщенных гетероциклических соединений» и представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук

Важной задачей, успешно решаемой современной органической химией, является синтез новых биологически активных веществ. Значительная часть современных синтетических исследований посвящена химии гетероциклов. Такой пристальный интерес обусловлен, с одной стороны, важной ролью физиологически активных эндогенных гетероциклических соединений, а с другой стороны, преобладанием среди применяемых лекарственных и агрохимических препаратов соединений, включающих в свой состав гетероциклический фрагмент. Широко применяемыми приемами при создании новых физиологически активных веществ (ФАВ) являются: модификации известных препаратов, в том числе природного происхождения, объединение в одной структуре нескольких фармакофорных фрагментов. Значимую роль в медицинской практике занимают выделяемые из растительного сырья азотсодержащие алкалоиды пипиридинового, тропанового и хиназолидинового рядов. В качестве лекарственных препаратов находят применение холинолитики - *атропин* и *скополамин*, ганглистимуляторы - *лобелин* и *цитизин*, ганглиоблокатор - *пахикарпин*. В последние годы все большее число публикаций посвящается синтезу и свойствам замещенных азабициклононанов, проявляющих значительную как физиологическую, так и антимикробную активность.

Перед исследователями в области органического синтеза остро стоят задачи поиска эффективных методов синтеза новых органических соединений. В связи с этим, разработка новых оригинальных препаративных методов синтеза моно- и полициклических насыщенных азотсодержащих систем путем последовательного взаимодействия 3,5-динитропиридинов с нуклеофильными и электрофильными агентами является важной и актуальной задачей.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в разработке способа получения 3,5-динитропиперидин-2-она, путем селективного восстановления ароматического кольца 2-гидрокси-3,5-динитропиридина под действием тетрагидридобората натрия, а так же стереоселективного способа получения 6-алкиламино-, 6-арилалкиламино-, 6-метокси-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов в

результате аналогичного превращения 2-замещенных 3,5-динитропиридинов. В результате изучения взаимодействия гидридных σ -аддуктов, полученных из 3,5-динитропиридин-2-она или 2-метокси-3,5-динитропиридина, с формальдегидом и первичными аминами. в условиях реакции Манниха, разработан эффективный способ получения широких рядов новых 7-алкил-, 7-аралкил-1,5-динитро-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-2-онов и 7-алкил-, 7-аралкил-2-метокси-1,5-динитро-3,7-дизабицикло[3.3.1]нон-2-енов. Установлено, что конденсацией σ -комплекса, полученного при взаимодействии карбаниона ацетона с 3,5-динитропиридин-2-оном в условиях реакции Яновского, в реакции конденсации по Манниху с формальдегидом и первичными аминами, синтезирован ряд новых 2,6-дизатрициклододеканов.

Практическая значимость работы определяется тем, что на основе анионных аддуктов 2-замещенных-3,5-динитропиридинов, разработаны эффективные препаративные методы синтеза 6-алкиламино-, 6-ариламино- 3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов, широких рядов 7-алкил-, 7-аралкил-1,5-динитро-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-2-онов и 7-алкил-, 7-аралкил-2-метокси-1,5-динитро-3,7-дизабицикло[3.3.1]нон-2-енов, а также серии 2,6-дизатрициклододеканов (2-алкил- и 2-аралкил-4,8а-динитрооктагидро-8,4-(эпиминометано)изохинолин-6,10-дионон). Указанные би- и трициклические структуры по строению каркаса близки к таким хиназолидиновым алкалоидам, как цитизин и пахикарпин, и как показали результаты обращения к программному пакету PASS, могут обладать разнообразной физиологической активностью.

Отдельные положения диссертационного исследования докладывались на 14 конференциях, в том числе с международным участием: Всероссийских конференциях студентов и аспирантов с международным участием «Химия в современном мире» (Санкт-Петербург, 2011, 2012), Всероссийской молодежной конференции «Актуальные проблемы химии и биологии» (Пушино, 2012) и др. Основное содержание диссертации изложено в 4 статьях в журналах рекомендованных ВАК РФ и 16 тезисах докладов научных конференций.

Диссертационная работа Ивановой Е.В. изложена на 214 страницах и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения проведенных исследований в пяти частях, экспериментальной части, выводов и списка литературы, состоящего из 262 наименований.

Подробный литературный обзор, посвященный методам получения нитропиридинов, их химическим свойствам и областям применения, позволил автору собрать исчерпывающие сведения о соединениях, являющимися исходными для

получения как целевых замещенных пипиридинов, так и бициклическим- и трициклических азотсодержащих соединений.

Первая и вторая части обсуждения результатов диссертационной работы Ивановой Е.В. посвящена экспериментальному и теоретическому исследованию физико-химических свойств гидридных σ -аддуктов на основе 3,5-динитропиридин-2-она и получению через аналогичные аддукты ряда 2-алкиламино-, 2-циклоалкиламино- и 2-арилтио- 3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов. При этом автором выявлено и аргументировано доказано с помощью современных физико-химических методов, что в случае 2-замещенных пиридинов, в отличие от 3,5-динитропиридин-2-она, восстановление протекает стереоселективно с образованием единственных изомеров.

В третьей части обсуждения результатов автор приводит данные по ключевому взаимодействию натриевых солей ранее получаемых гидридных σ -аддуктов, полученных из 3,5-динитропиперидин-2-она или 2-метокси3,5-динитропиперидина, с формальдегидом и первичными аминами. в условиях реакции Манниха, с различными первичными аминами. В результате Ивановой Е.В. разработан эффективный способ получения широких рядов 7-алкил-, 7-аралкил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов и 7-алкил-, 7-аралкил-2-метокси-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов. Выявлено, что повышение температуры с 5 до 25°C в случае использования первого субстрата приводит к образованию 3-гидроксиметилпроизводных 7-алкил- и 7-аралкил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов, стабилизированных внутримолекулярной водородной связью.

В четвертой части обсуждения результатов автор, приводит доказательства возможности распространения способа получения каркасных продуктов по реакции Манниха не только на основе гидридных σ -аддуктов, но и на основе бициклических σ -комплексов Яновского - продукта нуклеофильного присоединения амбидентного карбаниона ацетона к 2-гидрокси-3,5-динитропиридину. Благодаря этому с использованием лабильных комплексов Ивановой Е.В. удалось разработать способ получения и синтезировать ряд новых 2,6-дiazатрициклододеканов, которые правильнее называть 2-алкил- и 2-аралкил-4,8a-динитрооктагидро-8,4-(эпиминометано)изохинолин-6,10-дионами.

Пятая часть обсуждения результатов, посвящена исследованию биологической активности синтезированных соединений. С помощью системы PASS автором проведена оценка потенциальной биологической активности синтезированных соединений *in silico* для представителей рядов синтезированных соединений. К сожалению, автору не удалось провести испытания синтезированных соединений на мешенях, наиболее вероятных по данным PASS, для проявления высокой биологической активности. В результате

проведения первичных скрининговых испытаний ряда соединений на клеточной линии Du145 – клетки карциномы простаты человека в ЦВТ «ХимРар», Ивановой Е.В. удалось лишь определить что все испытанные вещества не цитотоксичны. Предпринято единичное изучение влияния одного вещества в широком диапазоне концентраций на всхожесть и энергию прорастания пшеницы не позволяют сделать определенное заключение.

Для оценки устойчивости, как промежуточных продуктов, так и конечных изомерных соединений автор на протяжении всей работы использует данные квантово-химических расчетов в пакетах «HyperChem 8.0» и «Mopac 2012». Строение некоторых сложных каркасных молекул, теоретически обоснованное с помощью расчетов полуэмпирическим методом PM3, однозначно доказано не только с применением экспериментов двумерной ЯМР –спектроскопии, но и методом рентгеноструктурного анализа.

Следует отметить высокий уровень мастерства, Ивановой Е.В., продемонстрировавшей способность даже при использовании весьма лабильных промежуточных веществ, добиваться высоких значений выхода целевых соединений.. Результаты, включенные в диссертационную работу, получены на основании исследований проведенных на высоком научном уровне, степень их обоснованности и достоверность подтверждаются применением современных физико-химических методов исследования, таких как ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР –спектроскопия, HSQC, HMBC, COSY, NОSY эксперименты, масс-спектрометрию, рентгеноструктурный анализ, и элементный анализ.и др.

Замечания по диссертационной работе сводятся к следующему:

- 1) в диссертации приведен рисунок 2.1 с электронными спектрами, полученными по ходу взаимодействия 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с тетрагидроборатом натрия , но не указано, через какое время с начала реакции зарегистрированы спектры 3-6;
- 2) в результате исследования получены широкие ряды синтезированных соединений **7a-p**, **8a-g**, **10a-d**, но нет обобщений о влиянии строения исходных первичных аминов на выход целевых соединений;
- 3) при обсуждении ИК-спектра бициклического анионного комплекса **11**, (стр.117), автор связывает появление валентной полосы валентных связей карбонильных групп $\text{C}=\text{O}$ кетонной и $\text{C}=\text{O}$ лактамной с двумя подмаксимумами 1636 и 1610 cm^{-1} , но вовсе не упоминает о полосе 1725 cm^{-1} , которая должна характеристична для кетонной $\text{C}=\text{O}$ группы (Рис. 5.1). Указанное утверждение не согласуется с ИК-спектром соединения **11**, приведенном в экспериментальной части (стр.175);

- 4) непонятно, почему автор изучал влияние только одного соединения - диазобициклононана **7a** на рост озимой пшеницы, нет данных испытаний использованного растворителя ДМСО на рост в тех же концентрациях, а также отсутствуют данные сравнения с эталонными регуляторами роста растений или гербицидами, слишком смелым и необоснованным является утверждение автора по результатам воздействия ряда веществ на рост клеточной линии Du145 – клеток карциномы простаты человека, что так как «тестируемые соединения не проявляют цитотоксичности, ... что говорит о возможности их применения в медицине» (стр.153);
- 5) вывод 7 о перспективности соединений в качестве биологически активных на основе компьютерного скрининга с помощью системы PASS и данных об отсутствии цитотоксичности преждевременен;
- 6) в работе и в реферате, встречаются опечатки и неточности, например, стр. 25, строка 3, стр. 78. строка 13, в названии соединений **5e** (стр.69, 156), в схеме 1 автореферата, схеме 2.1 диссертации не указан реагент третьего превращения, не совсем корректные выражения: «медно-бензойных кислот» (стр. 25, 2 строка снизу), «оксометилирования» вместо гидроксиметилирования (стр.102, 6 строка), «компьютерного моделирования» вместо предсказания в заголовке Таблицы 6.1 (стр. 142), в названии журналов списка литературы № 130-132 (стр. 200).

Несмотря на указанные замечания, которые не носят принципиальный характер, можно утверждать, что диссертационная работа ИВАНОВОЙ Евгении Владимировны «Моно- и бициклические анионные σ -аддукты производных 3,5-динитропиридина в синтезе полифункциональных насыщенных гетероциклических соединений» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» и является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи – разработка новых оригинальных препаративных методов синтеза моно- и полициклических насыщенных азотсодержащих систем путем последовательного взаимодействия 3,5-динитропиридинов с нуклеофильными и электрофильными агентами, что имеет существенное значение для органической химии.

Основное содержание работы достаточно полно отображено в открытой печати, автореферат отражает содержание диссертационной работы.

Материалы, приведенные в диссертации Е.В. Ивановой, представляют интерес для исследователей, работающих как в области химии нитроароматических соединений, гетероциклических соединений, а также перспективны в качестве объектов изучения их биологической активности. С работой целесообразно ознакомить такие вузы и научные

центры, как МГУ им. М.В. Ломоносова, СПб ГТИ (ТУ), ИОХ РАН, НИОХ СО РАН, ИПХФ РАН, КИНТУ, Самарский ГТУ, ВНИИХСЗР, и др.

Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что по актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация Евгении Владимировны ИВАНОВОЙ «Моно- и бициклические анионные σ -аддукты производных 3,5-динитропиридина в синтезе полифункциональных насыщенных гетероциклических соединений» отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842) и Положения о Совете по защите докторских и кандидатских диссертаций от 9 января 2007 г. №2 (утверждено Минобрнауки РФ), а также паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия по п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», по п. 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п. 7. «Выявление закономерностей типа «структура – свойство», а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук., а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук.

Заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза
Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева,
кандидат химических наук, доцент

С.В. ПОПКОВ

Подпись заведующего кафедрой ХТОС С.В. Попкова
Ученый секретарь РХТУ им. Д.И. Менделеева,
профессор

« УДОСТОВЕРЯЮ »

Т.В. Гусева

