

УТВЕРЖДАЮ  
Директор «Института  
технической химии»  
Уральского отделения  
Российской академии  
наук,

д.т.н., профессор  
Владимир Николаевич  
Стрельников

«04»марта\_2019 г.

## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

на диссертационную работу

### **ФИЛАТОВОЙ ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНЫ**

«Особенности реакции Биджинелли с участием СН-активных подандов»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Рассмотрев диссертационную работу Е.С. Филатовой «Особенности реакции Биджинелли с участием СН-активных подандов» в соответствии с п. 24 «Положения о присуждении ученой степени», отмечаем следующее.

#### **Актуальность темы исследования**

Диссертационная работа Е.С. Филатовой посвящена разработке методов синтеза гетероциклических соединений – пиримидинов, содержащих в своём составе дигидропиримидиновый фармакофор и транспортный спейсер – что позволяет значительно улучшить доставку фармакофора через многослойные мембраны микобактерий, в частности, бактерий туберкулёза. Учитывая важность создания новых противотуберкулёзных препаратов, особенно

обладающих множественной антибиотикоустойчивостью, простоту и изящество предлагаемых методов, тему диссертации следует признать **актуальной**.

### **Научная и практическая значимость результатов диссертационных исследований, полученных автором**

Основные достижения диссертанта, отражающие научную значимость работы, заключаются в следующем:

– разработаны общие методы синтеза подандов с СН-активными группами, основанные на взаимодействии бифункциональных ароматических или алифатических полиэфирсодержащих аминов и олигоэтиленгликолей с 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-оном.

– впервые осуществлена реакция Биджинелли с участием СН-активных подандов и синтезированы симметричные дигидропиримидинсодержащие поданды, которые могут рассматриваться в качестве «twin drugs».

– получены поданды, содержащие различные терминальные группы – дигидропиримидиновую и гидроксильную (разнозамещенные поданды).

– показано, что применение полифосфорной кислоты в иммобилизованной на  $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$  форме повышает хемоселективность реакции Биджинелли с участием полиэфирсодержащих ацетоацетамидов, что приводит к увеличению выходов продуктов реакции примерно в 2 раза.

– получены поданды с аминокротонатными фрагментами.

– впервые исследована асимметрическая реакция Биджинелли с участием подандов в присутствии коммерчески доступных *L*-пролина, 4-гидроксипролина, *D*-винной кислоты, а также 4-гидроксипролинсодержащего поданда. Лучшие значения энантиомерного избытка (*ee*) достигнуты при использовании в качестве хирального индуктора 4-гидроксипролина - 20%.

– показано, что помимо строения дигидропиримидинового цикла на туберкулостатическую активность влияет присутствие и длина полиэфирного фрагмента, найдены соединения, обладающие значительной туберкулостатической активностью.

Практическая значимость работы состоит в расширении номенклатуры дигидропиримидин- и дигидротетразолопиримидинсодержащих подандов, среди которых найдены соединения активные в отношении типичных и атипичных лабораторных штаммов микобактерий туберкулеза, а также в отношении клинического штамма с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Наиболее активный поданд, имеющий острую токсичность более 1200 мг/кг, рекомендован для доклинических испытаний.

#### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Диссертация Е.С. Филатовой соответствует паспорту специальности 02.00.03 - Органическая химия (химические науки) в областях исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул. 7. Выявление закономерностей типа «структура-свойство».

Результаты исследований и выводы работы могут представлять интерес и использоваться в организациях и научных центрах, занимающихся синтезом и исследованием гетероциклических соединений: ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, ФГБУН институт органического синтеза им. И.Я. Постовского РАН, а также организаций, занимающихся разработкой и внедрением новых лекарственных препаратов.

#### **Замечания по диссертационной работе**

Вместе с тем работа не лишена некоторых неточностей, относящихся, впрочем, к оформлению работы.

В работе встречаются опечатки, например, на с.16, 40, 71, 90.

Не вполне понятна схема 1.27 (с.23) – указана только обработка гидридом натрия без добавления триазина.

В **литературном обзоре** не везде указаны выходы продуктов.

Неверно указаны авторы в ссылке [82] – там только Ю.В. Шкляев и Т.С. Вшивкова.

Для подандов **15** не приведены данные элементного анализа или масс-спектра высоко разрешения.

Данные DOI в **списке литературы** приведены только для иностранных авторов.

В постановке **целей работы** на наш взгляд некорректно говорить о «выявлении корреляции», поскольку данные носят качественный, а не количественный характер.

В выводе 4 приведена излишняя информация – слова «специалистами...» и т.д. излишни.

#### **Апробация работы и соответствие автореферата тексту диссертации**

Диссертационная работа написана по классической схеме и включает в себя введение, обзор литературы по теме диссертации, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть и список цитируемой литературы. Диссертационная работа написана на 105 страницах, содержит 86 схем реакций, 15 таблиц, 18 рисунков и 127 наименований цитируемой литературы.

Во **введении** автор останавливается на актуальности темы исследования, степени её разработанности, цели, научной новизне и теоретической значимости работы.

**Литературный обзор** посвящён модификации открытоцепных лигандов (подандов) гетарилсодержащими фрагментами, а также методам ацетоацетилирования аминов.

Автором подробно рассмотрены пути модификации открытоцепных подандов гетарилсодержащими фрагментами, в частности, нуклеофильное замещение хорошо уходящих групп в поданде и (гетеро)ароматическом ядре, реакции конденсации, раскрытия макроциклов и т.п.

Кроме того, приведены примеры синтеза ацетоацетилирования ароматических и алифатических аминов с помощью ацетоуксусного эфира, с использованием дикетена и диоксинонов.

Литературный обзор содержит также данные о структурных и спектральных особенностях подандов и их химических свойствах, включая комплексообразование и биологическую активность.

На основании литературного обзора автор делает выводы о необходимости проведения исследования.

Структура и объём литературного обзора существенных возражений не вызывают.

Во второй главе (**обсуждение результатов**) приведены данные о синтезе ацетоацетанилид-, ацетоацетамид- и 3-оксобутаноилсодержащих подандов и мультикомпонентные реакции с их участием.

Диссертант начинает обсуждение результатов с общей схемы получения возможных соединений на основе получения аминоподандов и изучения их конформационного поведения, используя как методы ИК спектроскопии, так и рентгеноструктурный анализ, что позволило установить различие их состояния в кристаллическом виде и в растворах.

Для синтеза модельной структуры - N-(2-метоксифенил)-3-оксобутанамида, содержащей NH-группу в амидной части, Е.С. Филатова использует взаимодействие *o*-анизидина с 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-оном (диоксиноном) в толуоле при нагревании, а также в условиях УЗ облучения, причём автором зафиксировано образование также побочного продукта – N,1-бис-(2-метоксифенил)-2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропирин-3-карбоксамид в сопоставимых количествах, а также дано объяснение

наблюдаемому ходу реакции. Целевой N-(2-метоксифенил)-3-оксобутанамид становится единственным продуктом при проведении реакции в смеси уксусной и муравьиной кислот.

При изучении реакций исходных подандов с диоксиноном автором зафиксирован низкий выход целевых продуктов, однако применение кислого или основного катализа позволило получить продукты ацетоацетилирования с выходом порядка 50%. Интересно, что, по данным РСА, поданд **4a** переходит из псевдоциклической структуры в S-образную после ацетоацетилирования.

Как показано диссертантом, алифатические аминоподанды легко взаимодействуют с ацетоуксусным эфиром при 90°C в толуоле, что приводит к получению подандов с аминокротонатными фрагментами с удовлетворительным выходом, причём использование наноразмерного оксида TiO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> увеличивает выход продукта на 20%. Применение в этой реакции диоксинона приводит к сравнимым выходам, причём в этом случае образуется также поданд, содержащий 2-пиридиновый фрагмент.

В то же время поданды с фрагментом 3-оксобутаноила при реакции с диоксиноном дают СН-активные поданды с выходом до 62%.

Интересно, что ацетоацетанилсодержащие поданды не дают целевых продуктов в условиях классической реакции Биджинелли, однако реакция легко протекает в ТГФ в присутствии ПФК как для самих подандов, так и для модельного соединения.

Е.С. Филатова установила также, что ацетоацетамидсодержащие поданды дают целевые соединения в присутствии ПФК, иммобилизованной на нано-TiO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> с хорошим выходом. Аналогично протекают реакции 3-оксобутаноилсодержащих подандов с мочевиной и тиомочевиной. Е.С. Филатова установила также, что в ходе изучаемых реакций образуются побочные разноразмещённые поданды со свободной гидроксильной группой, причём соотношение симметричный продукт/гидроксилсодержащий продукт

составляет от 6:1 до 9:1. Весьма привлекательно выглядит взаимодействие 3-оксобутаноилсодержащих подандов с 5-аминотеразолом, хотя выходы продуктов оставляют желать лучшего.

Логичным и обоснованным выглядит рассмотрение оптической изомерии в ряду дигидропиримидиновых и тетраолодигидропиримидиновых подандов, а также попытки проведения стереоселективного синтеза целевых продуктов в присутствии хиральных индукторов.

Несомненным достоинством работы является изучение туберкулостатической активности ряда полученных соединений, что позволило предложить соединение **21a** для исследования терапевтического эффекта при лечении заражённых животных.

**Экспериментальная часть** позволяет воспроизвести полученные результаты. Все синтезированные соединения охарактеризованы современным набором физико-химических методов анализа, включая ИК спектроскопию, ЯМР спектроскопию  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрию прямого ввода и рентгеноструктурный анализ. Результаты и их интерпретация сомнения не вызывают.

**Заключение** соответствует найденным результатам.

**Автореферат** диссертации адекватен её содержанию.

**Список литературы** соответствует литературному обзору и обсуждению результатов.

### **Заключение**

Оценивая работу в целом, можно заключить, что представленная диссертация является актуальной, логически завершённой научно-квалификационной работой, завершённым, творческим и содержательным исследованием, которое вносит существенный вклад в химию азотсодержащих гетероциклов.

Указанные замечания не снижают общего весьма благоприятного впечатления от работы и, резюмируя вышесказанное, можно заключить, что


диссертационная работа Е.С. Филатовой «Особенности реакции Биджинелли с участием СН-активных подандов» по своей актуальности, научной новизне, практической значимости полностью соответствует пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 в последней редакции от 2016 года), а её автор – Елена Сергеевна Филатова – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Органическая химия.

Отзыв обсужден на заседании отдела органического синтеза «Института технической химии» Уральского отделения Российской академии наук (г. Пермь) 25 февраля 2019 г, протокол № 7.

Доктор химических наук, (02.00.03 - органическая химия),  
профессор, заведующий отделом органического синтеза  
«Института технической химии УрО РАН»

**Шкляев Юрий Владимирович**  
07.03.2019

Подпись Шкляева Юрия Владимировича удостоверяю  
учёный секретарь «ИТХ УрО РАН», к.т.н.

 Г.В.Чернова

Почтовый адрес: 614013, Российская Федерация,  
г. Пермь, ул. Академика Королёва, д. 3

Наименование организации:

«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук

Телефон: (342) 237-82-89,

Факс: (342) 237-82-62

Адрес электронной почты: [yushka49@mail.ru](mailto:yushka49@mail.ru)