

ОТЗЫВ

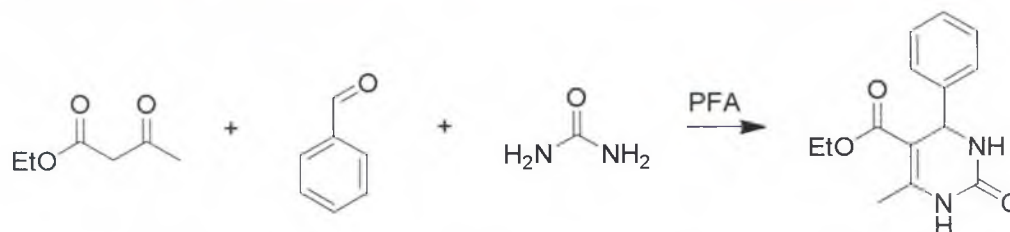
официального оппонента по диссертации
Филатовой Елены Сергеевны «Особенности реакции Биджинелли с участием
СН-активных подандов», представленной на соискание учёной степени
кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – *Органическая химия*

Поданды – открытоцепные, разветвленные аналоги краун-полиэфиров, содержащие терминальные активные группы, с 80-х годов прошлого века привлекают внимание исследователей как «неселективные» лиганды, способные к образованию нековалентных взаимодействий различных типов. В настоящее время поданды, содержащие терминальные гетероциклические фрагменты, рассматриваются как реальные объекты супрамолекулярной химии из-за потенциальной способности некоторых представителей так называемых «молекул-осьминогов» к самоорганизации [*Нековалентные взаимодействия в дизайне и синтезе новых соединений* // Ред. А.М. Маггеррамов, К.Т. Махмудова, М.Н. Копылович, А.Дж.Л. Помбейро. Техносфера. М.: 2016. 623 с]. Более четверти века назад, нами, совместно с группой Л.С. Пинчука (Институт механики металлополимерных систем имени В.А. Белого, НАН Республики Беларусь), удалось обосновать перспективу и реализовать на практике применение подандов с тетразольными терминальными фрагментами в качестве активных компонентов фильтрующих систем для очистки крови и лимфы от ионов тяжелых металлов и радионуклидов. Эти свойства оказались весьма востребованы в клинической практике, направленной на лечение пациентов, пострадавших в ходе ликвидации последствий Чернобыльской аварии. [В.А. Островский, В.Ю. Зубарев, С.М. Путис, Р.Е. Трифионов, Е.А. Попова, Л.С. Пинчук, А.В. Макаревич, Тетразолы как компоненты активных композитных фильтрующих материалов медицинского назначения. *Химическая промышленность*. 2005. №12. С.605-609]. Диссертационное исследование Е.С.Филатовой позволяет взглянуть на проблему направленного синтеза и

практического применения подандов с терминальными гетероциклическими фрагментами с совершенно иного ракурса. Проблема, о которой идет речь в материалах рецензируемой диссертационной работы, выходит за рамки взаимодействий по типу «полидентатный лиганд – ион металла». Основные идеи, позволяющие сформулировать цель и определить основные задачи исследования, почерпнуты автором из известных литературных источников, представленных в добротном и грамотно составленном аналитическом обзоре (Глава 1). Дизайн целевых соединений, предполагает введение в терминальные позиции подандов одного или нескольких 1,4-дигидропиримидиновых фрагментов, обладающих мишень-специфической активностью по отношению к возбудителям опасных инфекционных заболеваний человека, таких как туберкулез. Одновременно с рассмотрением активности ключевого фармакофорного фрагмента, рассмотрен дизайн линейных звеньев скелетной части подандов как своеобразных спейсеров, ответственных за адресную доставку терминальных фармакофорных групп к активной части биологической мишени. Таким образом, можно с высокой степенью достоверности констатировать, что диссертация Елены Сергеевны Филатовой выполнена на актуальную тему, а идеи, положенные в основу настоящего экспериментального исследования, отличаются новизной и оригинальностью методологических подходов.

Наибольшую ценность, по моему мнению, имеют разделы диссертации, посвященные синтезу ключевых интермедиатов, так называемых СН-активных подандов. Прослеживается классическая и весьма распространенная в работах, посвященных тонкому органическому синтезу, ситуация, когда для достижения объявленной цели необходимо предварительно разработать рациональные методы синтеза прекурсоров. В данном случае речь идет о синтезе СН-активных подандов, успешные результаты которого позволили создать необходимый научный плацдарм для достижения генеральной цели работы. В процессе решения сопутствующих задач автор продемонстрировала весьма высокую квалификацию

специалиста в области дизайна и синтеза органических соединений сложного молекулярного строения. Необходимо обладать хорошим знанием современной органической химии и незаурядным воображением, чтобы распознать в трёхкомпонентной реакции ацетоуксусного эфира, мочевины и альдегидов, открытой 33-летним Пьетро Биджинелли в 1883 году и получившей его имя, оригинальный, унифицированный подход к синтезу целевых подандов, содержащих терминальные пиримидиновые фрагменты.



Должен признаться, что подобная идея приходила 10 лет назад и в мою голову. Это случилось после знакомства с обзором [С.В. Вдовина, В.А. Мамедов, Новые возможности классической реакции Биджинелли. *Успехи Химии*, 2008, т.77, с.1091 - 1128]. Представилось весьма заманчивым использовать эту именную реакцию для синтеза тетразолсодержащих подандов. К моему сожалению, реализовать эту идею в нашей лаборатории было уже некому: мой бывший аспирант Вадим Юрьевич Зубарев, ссылки на работы которого содержатся в аналитическом обзоре диссертации, к тому времени покинул Альма-матер (СПбГТИ(ТУ)). С удовлетворением констатирую, что данная идея не просто сформулирована Еленой Сергеевной в явном виде, но получила достойное развитие. Развивая эту идею, молодой ученый синтезировала новые поданды, содержащие в том числе, к моему глубокому удовлетворению, аннелированный с пиримидиновым кольцом тетразольный цикл. Впечатляет разнообразие вариантов применения подандов, которые в дальнейшем предполагалось использовать как СН-кислотные субстраты в трёхкомпонентной реакции Биджинелли. Получены и всесторонне охарактеризованы открытоцепные, разветвленные системы, содержащие ацетанилидные, аминные, ацетоацетамидные, в том числе ацетоацетанилидные, терминальные фрагменты и некоторые другие

разветвленные системы, содержащие столь важный для последующих превращений СН-активный центр. Изюминкой исследования, по моему мнению, является предложенный автором диссертации альтернативный вариант получения подандов, содержащих ключевой фрагмент 3-оксобутаноила, с использованием 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-она. Этот и некоторые другие впечатляющие научные результаты были успешно реализованы Еленой Сергеевной Филатовой во многом благодаря исключительно полезному методологическому подходу, который редко удается наблюдать в квалификационных работах молодых исследователей. А именно: автор диссертации не пожалела времени и усилий на предварительное исследование модельных процессов, протекающих с участием реагентов-прототипов относительно простого строения. Только разобравшись исчерпывающим образом на моделях в специфике реакционной способности, исследователь распространяет оптимизированные условия на процессы, приводящие к синтезу подандов, имеющих более сложное молекулярное строение.

Естественным продолжением и развитием обсуждаемых выше результатов исследований, посвященных синтезу СН-активных подандов, следует считать введение этих прекурсоров в сферу реакции Биджинелли с образованием целевых соединений - подандов с терминальными пиримидиновыми фрагментами.

Давая экспертную оценку соответствующим разделам диссертации, отмечу стремление автора к использованию современных каталитических систем, а также других эффективных способов ускорения органических реакций, таких как ультразвуковая активация. Не вызывает сомнения важность и актуальность применения современных методов катализа и каталитических систем, как инструментов интенсификации химических процессов, а также необходимого условия соблюдения принципов «Зеленой химии» [И.П. Белецкая, Л.М.Кустов, Катализ – важнейший инструмент «зеленой химии». *Успехи химии*, 2010, т.79, вып. 6, с.493-515]. В контексте

исследований, описанных в рукописи диссертации, впечатляют результаты попыток интенсификации реакции Биджинелли с помощью гетерогенной системы на основе полифосфорной кислоты и смеси наноразмерных частиц оксидов кремния и титана ($\text{TiO}_2 - \text{SiO}_2$). Однако произвольное присвоение упомянутой выше наноразмерной смеси оксидов статуса «катализатор», по-видимому, является не совсем обоснованным, а возможно и ошибочным. В ряде публикаций, посвященных исследованию каталитического действия полифосфорной кислоты, иммобилизованной на неорганических оксидах типа PPA/SiO₂, показано, что неорганический оксид, например, SiO₂, не способен самостоятельно ускорять органическую реакцию, а является лишь своеобразной матрицей для нанесения PPA. Катализатором в данном случае является отнюдь не оксид кремния или система подобная $\text{TiO}_2 - \text{SiO}_2$, а непосредственно PPA, иммобилизованная на поверхности той или иной наноразмерной матрицы [Rajesh H. Vekariya, Neelam P. Prajapati & Hitesh D. Patel Silica-Supported Polyphosphoric Acid (PPA-SiO₂): An Efficient and Reusable Heterogeneous Catalyst for Eco-Friendly Organic Synthesis. Synthetic Communications, DOI: 10.1080/00397911/2015.1114633]. Важным и органичным составляющим представленного на отзыв исследования являются особые разделы, посвященные пространственному строению подандов. Работа насыщена данными рентгеноструктурного анализа, а также результатами ВЭЖХ контроля исследуемых соединений, выполненного на хиральных сорбентах. Нет сомнения в том, что эти данные содержат исключительно важную и полезную информацию для прогноза эффективности и механизмов взаимодействия полидентатных субстратов с биологическими мишенями. Жаль, что диссертант не использует эту ценнейшую информацию для установления в ряду изученных соединений корреляций типа «структура – свойство». Нет сомнения в том, что данные QSAR-анализа способствовали бы более высокому уровню обсуждения данных *in vitro* туберкулостатической активности новых подандов. Тем не менее, представляется важным и полезным выявление значимого

терапевтического эффекта для представителя семейства подандов, а также установление, пусть и на качественном уровне, взаимосвязи между длиной полиэфирного фрагмента молекул подандов и биологической активностью *in vitro*.

В дополнение к замечаниям, изложенным выше в тексте отзыва, отмечу следующее:

Было бы крайне полезным и информативным определить экспериментально величины констант СН-кислотности соответствующих подандов. Эти данные необходимы для определения оптимальных условий проведения реакции Биджинелли.

Данное замечание, а также недостатки, отмеченные по тексту отзыва, *не носят* принципиального характера и *не отражаются* на оценке диссертации в целом.

Представленная на отзыв диссертационная работа представляет собой завершённое квалификационное исследование, удовлетворяющее критериям актуальности, научной новизны и практической значимости. Полученные соискателем экспериментальные данные достоверны. Выборочная поверка правила Лорана не выявила ошибок в брутто-формулах и элементном составе синтезированных соединений. Эксперимент описан в объёме, достаточном для воспроизведения грамотным синтетиком. Достоверность полученных данных подтверждена применением комплекса современных инструментальных методов исследования. Вероятность плагиата полностью исключена. Выводы носят обобщающий характер. Основные результаты работы изложены в 6 научных статьях, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, а также в виде тезисов 9 всероссийских и международных научных форумов.

Автореферат и рукопись диссертации оформлены *в соответствии* с требованиями и стандартами, указанными в информационных документах ВАК РФ. Автореферат *отражает* содержание рукописи.

Резюме: диссертационная работа Филатовой Елены Сергеевны «Особенности реакции Биджинелли с участием СН-активных подандов» удовлетворяет всем требованиям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, предъявляемым к кандидатской диссертации. Автор диссертационного исследования «Особенности реакции Биджинелли с участием СН-активных подандов» – Филатова Елена Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - «Органическая химия».

11 марта 2019 г.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор,
профессор кафедры химии и технологии

органических соединений азота _____ Владимир Аронович Островский

Почтовый адрес: Санкт-Петербург, 190013, Московский просп., 26;

Тел.: +7(921) 494-1111

E-mail: va_ostrovskii@mail.ru;

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)" (СПбГТИ(ТУ))

Подпись Островского В.А. заверяю:

*зам. начальника отдела
кадров СПбГТИ(ТУ)
Иванов И.А.*

