

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Валовой Марины Сергеевны «Халконо-поданды в реакциях с ацетоуксусным эфиром и аминоксолами», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

**Актуальность работы.** Хорошо известно, что 1,3-диарилзамещенные  $\alpha,\beta$ -непредельные кетоны (халконы) обладают значительным синтетическим потенциалом. Халконы широко используются в качестве исходных соединений для синтеза разнообразных карбо- и азаетероциклоов, многие из которых обладают практически полезными свойствами, в том числе разнообразной биологической активностью. Особый интерес с этой точки зрения представляют халконо-поданды, в которых два халконовых фрагмента соединены полиэфирным спейсером. Несмотря на то, что в литературе имеются сведения о синтезе пирролил- и пиразолинилсодержащих подандов на основе халконо-подандов, синтетические возможности этих соединений в реакциях с такими C,C- и N,N-бинуклеофилами, как ацетоуксусный эфир или аминоксолы, практически не изучены.

Литературные данные свидетельствуют, что взаимодействие замещенных халконов с ацетоуксусным эфиром и 3-аминотриазолом (5-аминотетразолом) приводит к образованию соответствующих циклогексенонов либо азоло[1,5-*a*]дигидропиримидинов. Тем не менее, авторы, как правило, ограничиваются выделением основного продукта, хотя наличие в структуре халконов двух реакционных центров, способных взаимодействовать с амбидентными нуклеофилами, теоретически может приводить к большому количеству разнообразных соединений. Следует также отметить, что в литературе практически нет работ по систематическому исследованию влияния среды, температуры и катализатора на направление этих реакций.

Таким образом, диссертационная работа Валовой Марины Сергеевны, направленная на исследование реакций халконо-подандов с ацетоуксусным эфиром и аминоксолами и разработку методов синтеза циклогексенон- и азоло[1,5-*a*]дигидропиримидинсодержащих подандов, безусловно, является **актуальной и практически значимой**.

**Структура диссертационной работы и её содержание.** Работа изложена на 141 странице машинописного текста, включает 13 таблиц, 31 рисунок, 74 схемы, а также список литературы, состоящий из 155 наименований. Диссертация построена традиционно и состоит из введения, трёх глав, выводов и приложения. В первой главе (литературный обзор) достаточно подробно представлены существующие подходы к синтезу халконов, рассмотрены особенности их строения, описаны их реакции с различными 1,3-С,С-бинуклеофилами, ациклическими и циклическими 1,3-N,N-бинуклеофилами, а также некоторые свойства образующихся в последнем случае продуктов – азолопиримидинов.

Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов. Здесь диссертантом приведены основные результаты проведённого исследования. Описан синтез исходных соединений – халконо-подандов и 2-этоксихалкона; подробнейшим образом изучено взаимодействие модельного соединения – 2-этоксихалкона с ацетоуксусным эфиром, 3-аминотриазолом и 5-аминотетразолом, выявлено влияние экспериментальных условий (температура, растворитель, катализатор, концентрация реагентов) на направление этих реакций и состав образующихся продуктов. Автору удалось подобрать наиболее оптимальные условия, ведущие к получению целевых соединений, при этом в ходе исследований было впервые обнаружено, что оксиды металлов могут выступать в качестве эффективных катализаторов реакции халконов с 1,3-С,С-бинуклеофилами. С использованием полученных данных впервые был осуществлён синтез разнообразных подандов, имеющих в своём составе циклогексеновые, пиримидиновые фрагменты, а также новых типов краунофанов, функционализированных фрагментами азоло[1,5-*a*]дигидропиримидина. Особо следует отметить проведённую автором кропотливую работу по выделению и характеристике не только основных, но и побочных продуктов описанных реакций. Это позволило автору обнаружить ранее не описанное в литературе направление реакции 2-этоксихалкона с 3-аминотриазолом, приводящее к образованию 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидинов, а также разработать новый подход к синтезу 1,4,5-замещённых 1,2,3-триазолов. Изучены люминисцентные свойства некоторых полученных соединений и показано, что они могут выступать в качестве сенсоров на органические основания. Кроме того, обнаружено соединение, обладающее высокой туберкулостатической активностью, а также новый ингибитор  $\alpha$ -глюкозидазы.

Третья глава содержит методики проведения химических экспериментов, физико-химические данные новых соединений (спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, масс-спектрометрии, данные рентгеноструктурного анализа).

**Научная новизна.** Диссертантом впервые показано, что условия реакции (температура, катализатор, растворитель, концентрация реагентов) оказывают существенное влияние на направление реакции 2-этоксихалкона с аминоазолами и получены разнообразные продукты, имеющие в своём составе азоло[1,5-*a*]пиримидиновый цикл, в том числе частично гидрированный. Обнаружено новое направление реакции 2-этоксихалкона с 3-аминотриазолом, приводящее к образованию 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидинов. Впервые при взаимодействии 2-этоксихалкона с 5-аминотетразолом выделены 1,4,5-замещённые 1,2,3-триазолы. Обнаружено, что халконо-поданды в реакциях с ацетоуксусным эфиром и аминоазолами склонны к формированию разнозамещённых подандов, функциональные группы которых способны к дальнейшим превращениям. Установлено, что взаимодействие халконо-поданда с одной молекулой аминоазола приводит к каскадному формированию несимметричных краунофанов, содержащих в цикле азоло[1,5-*a*]дигидропиримидиновый фрагмент. Выявлены отличия в поведении замещённых халконов в реакциях с исследованными бинуклеофилами, в частности, найдено, что при переходе от модельного 2-этоксихалкона к халконо-подандам селективность реакции с ацетоуксусным эфиром меняется слабо, в то время как в случае аминоазолов региоселективность присоединения по Михаэлю повышается – увеличивается вероятность формирования азоло[1,5-*a*]пиримидинового цикла. Впервые показано, что оксиды металлов и кремния, в том числе наноразмерные, являются эффективными катализаторами реакции Робинсона с участием замещённых халконов в основных условиях. Продемонстрировано, что введение полиэфирного фрагмента увеличивает туберкулостатическую активность 6,7-дигидротриазоло[1,5-*a*]пиримидинов и циклогекс-3-ен-1-карбоксилатов.

**Практическая значимость.** В результате проведённых исследований автором разработан эффективный способ синтеза замещённых эфиров циклогексанкарбоновой кислоты, основанный на реакции ацетоуксусного эфира с замещёнными халконами (в том числе халконо-подандами) в присутствии оксидов металлов и основания. Разработаны методы синтеза краунофанов, функционализированных фрагментами азоло[1,5-*a*]дигидропиримидина, а также подандов с фрагментами азоло[1,5-

*a*]дигидропиримидина или азоло[1,5-*a*]пиримидина. Предложен новый подход к синтезу 1,4,5-замещенных 1,2,3-триазолов, базирующийся на реакции 2-этоксихалкона с 5-аминотетразолом. Продемонстрирована возможность использования некоторых синтезированных соединений в качестве люминисцентных сенсоров на органические основания. Найдено соединение с высокой туберкулостатической активностью, рекомендованное для углублённого изучения, а также же эффективный ингибитор  $\alpha$ -глюкозидазы.

**Степень обоснованности и достоверности.** Диссертационная работа Валовой Марины Сергеевны является цельным, завершённым исследованием, выполненным на высоком научном уровне и имеющим практическую значимость. Результаты работы и выводы убедительны. Они основаны на данных, полученных с помощью современных методов исследования (ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -спектроскопия, двумерная ЯМР-спектроскопия, ИК-, УФ-, флуоресцентная спектроскопия, рентгеноструктурный анализ) и не вызывают сомнений.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертации опубликованы в 6 статьях, в журналах рекомендованных списком ВАК РФ, 5 статьях в различных сборниках трудов и 13 тезисах докладов конференций различного уровня, в том числе международных.

*По работе имеются следующие замечания:*

1. На стр. 65 обсуждения результатов автор отмечает образование соединения **4a** в виде диастереомеров с *R,R*- и *S,R*-конфигурацией хиральных центров. На той же странице (и в экспериментальной части, стр. 96) приводятся химические сдвиги сигналов протонов в этих диастереомерах. Тем не менее, из текста работы не вполне понятно, на основании каких данных сигналы были приписаны тому либо иному диастереомеру.
2. На стр. 73 отмечено преимущественное образование *R,R,S*-изомеров соединений **23** и **17a**, имеющих по три (!) хиральных центра. К сожалению, автор ограничивается лишь констатацией этого факта, и не приводит каких-либо объяснений, могущих пролить свет на столь высокую диастереселективность реакции.

3. На стр. 74-75 автор описывает азидо-тетразольную таутомерию соединения **24**, и на основании данных ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии делает вывод о смещении равновесия в сторону азидо-формы при уменьшении полярности растворителя. В тексте работы, однако, не указывается, как именно были соотнесены сигналы, принадлежащие различным таутомерам.
4. На стр. 86 описывается два возможных пути образования соединения **17a**, обозначенных в работе как **I** и **II**. Автор делает предпочтение в пользу пути **II**, опираясь на выделение одного из интермедиатов (соединение **21**). Не оспаривая это утверждение, хочется отметить, что выделение соединения **21** не исключает возможности одновременного протекания реакции и по пути **I**.
5. На стр. 78 указывается, что «...Высокая концентрация халкона **3a** в реакционной среде (0.2-1.0 г/мл) наиболее благоприятна для образования дигидропиримидинов **16** и **22**...». Там же отмечается, что более низкие концентрации халкона **3a** (0.15-0.05 г/моль) «...способствуют формированию аддуктов Михаэля **17a** и **23** (в тексте ошибочно **22**)...». Учитывая, что соединения **17a** и **23** являются продуктами взаимодействия дигидропиримидинов **16** и **22**, соответственно, с молекулой халкона **3a**, этот результат представляется несколько необычным, и, на мой взгляд, требует дополнительного комментария.

*Присутствуют также незначительные недочёты и ошибки оформительского характера, в частности:*

1. На стр. 22 (схема 1.17) перепутаны местами *цис*- и *транс*-изомеры халкона;
2. На приведённом на стр. 79 обсуждения результатов графике (рис. 2.14) отсутствуют подписи к кривым, обозначенным как 1, 2, 3, в результате чего понимание этого графика становится затруднительным;
3. На стр. 81 обсуждения результатов, а также стр. 113 (экспериментальная часть) описывается образование продуктов **32-35** при нагревании (70-80°C) поданда **2b** с 3-аминотриазолом, при этом приводится ссылка на таблицу 2.5 (стр. 82). В то же время, в самой таблице 2.5 приведён выход продуктов при комнатной температуре (20-25°C);
4. На стр. 90 при описании туберкулостатической активности синтезированных соединений в тексте работы упоминается соединение **8a**. В таблице 2.7, приве-

дённой на той же странице, тем не менее, это соединение отсутствует (либо ошибочно приведено как **8b**);

5. На стр. 117 (экспериментальная часть) ошибочно указано соединение **38** вместо соединения **37**; и т.д.

**Заключение.** Вышеуказанные замечания не влияют на общее положительное впечатление от диссертации Валовой Марины Сергеевны. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат и публикации соответствуют основному содержанию диссертации.

Учитывая актуальность, научную и практическую значимость представленной работы, достоверность полученных результатов и обоснованность выводов, считаю, что диссертационная работа «Халконо-поданды в реакциях с ацетоуксусным эфиром и аминоксололами» полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении учёных степеней, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для органической химии – разработка методов синтеза циклогексенон- и азоло[1,5-*a*]-дигидропиримидинсодержащих подандов, а её автор – Валова Марина Сергеевна – заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Старший научный сотрудник лаборатории  
Элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика  
Федерального государственного учреждения науки  
Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова  
Казанского научного центра РАН,  
доктор химических наук

e-mail: agazizov@iopc.ru

Телефон: +7 (843) 272-73-24

Почтовый адрес: 420088, Россия, г. Казань, ул. Арбузова, 8.

9 ноября 2017 г.

Газизов Альмир  
Сабирович

