

Отзыв официального оппонента о диссертации

**Доброквашиной Анастасии Николаевны, «Синтез и химические трансформации
непредельных пиридиновых солей адамантанового ряда», представленной на
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности**

1.4.3. Органическая химия

Поиск новых и эффективных противовирусных, антибактериальных и противоопухолевых средств, включая разработку и развитие новых синтетических стратегий, с помощью которых разнообразие структур с потенциальной биологической активностью может быть эффективно расширено, остаётся актуальным и чрезвычайно важным направлением исследований на стыке органической и медицинской химии.

Представленная к защите кандидатская диссертация Доброквашиной Анастасии Николаевны развивает цикл работ, проводимых под руководством проф. Ю.Н. Климочкина, и посвящена изучению синтетического потенциала молекул, включающих одновременно два фармакофорных фрагмента: адамантановый и пиридиновый, а также высоко реакционноспособные аллильный и диеновый.

Диссертация построена традиционно и включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть и список использованной литературы.

Следует отметить очень обстоятельный, на мой взгляд, даже несколько избыточный по объему для кандидатской диссертации литературный обзор, который посвящен рассмотрению нескольких типов химических трансформаций сульфониевых, фосфониевых, аммониевых и пиридиновых солей, содержащих винильные, аллильные, диеновые фрагменты. Материал в литературном обзоре хорошо структурирован, содержит аналитическую оценку особенностей и результатов превращений указанных классов соединений. Представленные данные литературных источников последних лет и их подробный анализ, выполненный Анастасией Николаевной, также подчеркивают актуальность выбранной тематики исследования.

Анализ научных публикаций позволил автору обосновать цели диссертационной работы и предложить рациональный способ получения исходных субстратов для проведения исследований, а именно, моно- и биспиридиновых, хинолиновых и изохинолиновых солей, кватернизованных аллилбромидами, включающими адамантановый фрагмент, а также сульфониевых и фосфониевых аналогов. Для расширения круга субстратов Анастасией Николаевной получены 2-стирилзамещенные пиридиновые соли, кватернизованные аллилбромидами различного строения.

В ходе решения поставленных задач автором проделан обширный объем синтетической работы, синтезирован представительный ряд исходных субстратов, для которых апробированы различные типы превращений: под действием оснований, окислителей и восстановителей. Изучены также перициклические реакции и реакции внутримолекулярной циклизации с участием диенового или стририльного фрагмента синтезированных пиридиновых солей. В разделе обсуждения результатов представлено подробное описание использованных синтетических подходов, оптимизации синтетических процедур, обсуждение полученных экспериментальных и спектральных данных синтезированных соединений, подтверждающих их структуру.

Исследования, проведенные Анастасией Николаевной при выполнении диссертационной работы, во многих случаях принесли не ожидаемые первоначально результаты. Кроме проделанной объемной синтетической работы для доказательства структуры и пространственного строения образовавшихся в ходе неожиданных превращений соединений она активно применяла методы двумерной спектроскопии ЯМР, данные квантово-химических расчетов и корреляционный анализ. Автором было также проведено изучение возможных маршрутов реакции и механизмов образования не ожидаемых продуктов, в частности, с помощью перекрестных реакции сделан выбор в пользу внутримолекулярной циклизации 2-стирилпиридиновых солей.

В конечном итоге, цели и задачи, поставленные в диссертационной работе Доброквашиной Анастасии Николаевны, с тем или иным успехом были достигнуты. В ходе выполнения диссертационного исследования получено много новых, ценных с теоретической и практической точки зрения данных, которые существенно важны для развития подходов к созданию молекулярного разнообразия на основе выбранного круга объектов, что составляет бесспорную **научную новизну диссертационного исследования**. Особо следует отметить обнаруженные диссертанткой:

- превращения 1,4-биспиридиновых солей *цис*-бут-2-ена под действием триэтиламина, приводящие к образованию диенового фрагмента при кватернизованном атоме азота в *s*-цисоидной конформации
- внутримолекулярные циклизации 2-стирилпиридиновых солей с 3-адамантилаллильным заместителем при кватернизованном атоме азота под действием оснований, которые проходят стереоселективно, приводя к тризамещенным циклопропанам с *транс*-расположением пиридинового заместителя и заместителя при стририльном фрагменте;
- каскадные превращения продукта [4+2]-циклоприсоединения 3-адамантил-1,3-диенил пиридиновой соли с тетрацианоэтиленом, с сужением цикла и образованием 2-метилензамещенного циклопентена.

Практическая значимость полученных в диссертационном исследовании результатов связана с открытием новых направлений и типов превращений для аллильных и диенильных производных пиридиниевых солей и разработкой удобных и универсальных для большого круга субстратов метода синтеза, прежде всего:

1. солей пиридиния и трифенилфосфония с диеновым фрагментом в *s*-цисоидной конформации при кватернизованном атоме азота;
2. хинолизиниевых солей в результате внутримолекулярной циклизации 2-адамантил-4-бромбута-1,3-диенил пиридиниевых солей;

Несмотря на то, что в биологических экспериментах не удалось обнаружить безусловных молекул-лидеров, полученные базовые структуры можно считать перспективными для дальнейших исследований биологической активности, а разработанные синтетические методы практически полезными для получения новых структур, представляющих интерес для медицинской химии.

Диссертация написана хорошим языком, аккуратно оформлена, текст содержит незначительное количество опечаток и стилистических неточностей. Положения, выносимые на защиту, надежно подтверждены экспериментальными результатами. Все синтетические процедуры подробно описаны в экспериментальной части, а структуры полученных продуктов подтверждены данными современных физико-химических методов – ЯМР, РСА и масс-спектрометрии. Достоверность результатов исследований подтверждают публикации в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных (Scopus, WoS, CA). Материалы диссертационной работы обсуждались на профильных конференциях всероссийского и международного уровня. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

При знакомстве с диссертационной работой возникли следующие вопросы и замечания:

Схема 2.1.2 Стадия дегидратации спирта, с использованием иода в толуоле (получение соединения 7): почему выбран такой метод, дающий, как правило много побочных продуктов? По какому механизму протекает дегидратация в этих условиях?

Стр. 82 и 90, как при $T_{\text{кип}}$ ацетонитрила $81,6^\circ\text{C}$ удалось добиться температуры кипения 2,6-лутидина или провести реакцию при 100°C ?

В чем причина различия протекания реакции замещения брома в дибромиде Z-1 с диметилсульфидом от реакции с фосфином, пиридинами, хинолинами и изохинолином, которые легко и с хорошими выходами дают продукты дизамещения по 1 и 4 положению?

На стр. 87 указано, что соединения **11a-d** в ИК спектрах имеют характеристичные полосы поглощения в области 3400, отнесенные к валентным колебаниям ОН группы, которая присутствует только в соединении **11d**. Поскольку в диссертации не приведены оригинальные спектры, хотелось бы знать, каков вид этой полосы?

Стр. 88, схема 2.1.7. В данной реакции замещения отмечена низкая конверсия. Почему в реакции в качестве растворителя взят бензол, а не ацетонитрил, как более эффективный растворитель по утверждению автора?

Неожиданное образование дипиридиниевой соли **2a** при взаимодействии моносульфониевой соли **14** с 2 экв. пиридина, приведенное на схеме 2.1.8 вполне ожидаемо, поскольку сульфониевые соли намного более реакционноспособные по сравнению с алкилгалогенидами в реакциях нуклеофильного замещения. Например, известно мягкое метилирование биологических аминов в природных процессах происходит с участием S-аденозилметионина.

Стр. 93. На основании расчетных данных показано, что *s*-цисоидная конформация бутадиеного фрагмента в соединении **28a** стабильнее *s*-трансидной на 1.4 ккал/моль, а в чем причина повышенной стабильности, в тексте нет обсуждения? Не совсем ясно, зачем понадобились квантово-химические расчеты для доказательства конфигурации соединения **28a**, структура которого надежно доказана с помощью NOESY?

Стр. 98. В отличие от монопиридиниевой соли **11**, монофосфиновая дегидробромируется гладко, с хорошими выходами давая бутадиеновое производное **29**. В диссертации это констатируется, без обсуждения причин такого различия. Как это можно объяснить?

На стр. 106 на основании спектральных данных единственного выделенного продукта внутримолекулярной циклизации **31a** сделан вывод о стереоспецифичности реакции (подразумевается стереоселективность). В то же время Схема 2.2.2.5 с предполагаемым механизмом превращения никак не объясняет причину стереоселективности этого превращения. При расширении круга стирильных субстратов (Схема 2.2.2.8) диастереоселективность падает или вовсе исчезает, и в качестве продуктов образуется смесь диастереомеров. Как разделяли и устанавливали соотношение диастереомеров? Из данных экспериментальной части следует, что только по данным ЯМР спектров, так ли это? С учетом того, что выходы продуктов реакции невысоки, возможно диастереомер в случаях «высокой стереоселективности» просто не был выделен?

Стр. 116. Обсуждение образования бромида **9a** из биспиридиниевого произвольного **2a**. Следует отметить, что бромирование в аллильное положение является радикальным процессом, поэтому молекулярный бром без инициатора вряд ли будет эффективен.

Дымящая азотная кислота, как раз может инициировать радикальные процессы, что и демонстрируют результаты эксперимента Схема 2.3.1.

Предположение о иодировании в аллильное положение молекулярным иодом в присутствии карбоната калия (Схема 2.3.4) для объяснения образования альдегида 33 выглядит маловероятным. Скорее, в присутствии поташа происходит депротонирование в аллильном положении с последующим раскрытием пиридинового цикла. Механизм реакции образования в этих условиях пироллкарбальдегида из пиридиниевой соли, указанный на схеме 2.3.3, был описан ранее, следовало привести ссылку на эту работу при его обсуждении (205 в списке литературы).

При изучении реакций [2+4] циклоприсоединения пиридиниевой соли с фрагментом адамантилбутадиена практически во всех превращениях идет потеря пиридина в продуктах реакции. Можно было бы ожидать тех же продуктов, если использовать в качестве исходного соединения просто адамантилбутадиен?

Стр. 138. Какова термическая стабильность диимидов серы и сульфиниламинов, есть ли вероятность, что образование тиофена происходит просто при взаимодействии диенового фрагмента с серой?

В работе также есть неточности в названиях, например, дибромметильную группу автор называет метиленовой.

схема 2.2.2.8: тиофеновый заместитель по ИЮПАК принято называть тиенил.

Стр. 86, судя по набору продуктов, кроме хинолина, изохинолин так же использован для кватернизации, что в тексте пропущено.

Также можно отметить, что автор приводит в тексте достаточно подробное описание характеристичных сигналов в спектрах ЯМР для полученных соединений, было бы удобнее для сравнения свести эти данные в таблицу.

Несмотря на высказанные замечания, диссертационная работа Доброквашиной Анастасии Николаевны по объему, актуальности, новизне и научному уровню проведенных исследований, представляет комплексное научное исследование, которое вносит существенный вклад в развитие синтетической органической химии и имеет весомую теоретическую и практическую ценность. Диссертационная работа является законченным научно-квалификационным исследованием, по своему содержанию, методологии и объектам исследования представленная работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия. Диссертация и автореферат полностью соответствуют требованиям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», а автор диссертационного исследования – Доброквашина Анастасия Николаевна – заслуживает присуждения искомой

степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия
(химические науки)

Официальный оппонент

доктор химических наук, доцент

по специальности

02.00.03 - Органическая химия  Балова Ирина Анатольевна

Почтовый адрес: Санкт-Петербург, 199034,

Университетская наб. д. 7/9

Тел.: (812) 363-67-22

E-mail: i.balova@spbu.ru

Наименование организации:

Институт химии СПбГУ ФГБОУ ВО

«Санкт-Петербургский государственный университет»

12 02 2026 г.



12.02.2026

Документ подготовлен
в порядке исполнения
трудовых обязанностей