

О Т З Ы В

Официального оппонента на диссертационную работу Барсемян Карине Севадаевны "Перегруппировка Стивенса и антимикробная активность новых аммониевых солей, содержащих замещенную бут-2-енильную и бут-2-инильную группы", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03- "Органическая химия".

Синтез новых биологически активных соединений для обеспечения нужд здравоохранения и сельского хозяйства является одной из важнейших задач современной органической химии. В огромном множестве органических соединений, употребляемых в качестве лекарственных средств, особое место занимают аммониевые соли, проявляющие самую разнообразную биологическую активность. В этой связи выбор в качестве предмета исследования перегруппировки Стивенса с целью получения новых аммониевых солей, содержащих бут-2-енильную и бут-2-инильную группы, следует считать оправданным и актуальным.

Диссертационная работа Барсемян Карине Севадаевны, изложенная на 118 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов, и списка цитируемой литературы (176 библиографических ссылок).

Во введении автор обосновывает выбор темы диссертации, актуальность, научную новизну и практическую значимость работы.

Литературный обзор, включающий 176 ссылок, посвящен 1,2- и 1,3-перегруппировке Стивенса и биологической активности солей аммония. В обзоре уделено внимание перегруппировке Стивенса аммониевых солей, содержащих различные группы, а также возможные направления протекания перегруппировки, применяемые катализаторы и условия проведения реакций.

Далее автор переходит к обсуждению результатов собственных исследований. Обсуждение результатов включает работы, в которых описываются методы синтеза соединений с различными диеновыми фрагментами, которые были вовлечены в стивенсоновскую перегруппировку.

С целью получения непредельных смешанных диаминов автором изучена перегруппировка Стивенса аммониевых солей, сочетающих 4-диэтиламинобут-2-инильную и аллильного типа группы. Синтез последних осуществлен реакцией Манниха диэтилпроп-2-иниламина с вторичным амином и параформом в среде абсолютного диоксана с использованием трехвалентного хлорида железа в качестве катализатора.

Полученные диамины взаимодействием с 2-алкенилгалогенидами превращены в соответствующие аммониевые соли. При этом показано, что при соотношении диамин галогенид 3:1 получают аммониевые соли с хорошими выходами при этом кватернизации подвергается только диметиламино группа.

Для перегруппировки Стивенса полученных аммониевых солей в качестве основного агента был использован порошкообразный гидроксид калия как более доступный и сильный основной агент. При этом показано, что проведение реакции в бензоле дает наиболее высокие выходы. Показано, что в зависимости от строения субстрата реакция протекает как 1,2- или 1,3-перегруппировка. Реакция сопровождается аллильной изомеризацией, что подтверждено спектральными методами.

Далее, алифатическая аминогруппа была заменена на гетероциклическую пиперидино и морфолино группы, с целью получения новых интересных соединений. И в этом случае показано, что взаимодействие с 2-алкенилгалогенидами приводит к кватернизации диметиламиногруппы. Перегруппировка полученных солей проходит исключительно как 3,2-перегруппировка Стивенса и в данном случае реакция сопровождается аллильной изомеризацией, что подтверждено спектральными данными.

Для синтеза соединений с пиразольным кольцом был синтезирован пропаргилпиразол в условиях межфазного катализа. Последний по реакции Манниха был превращен в соответствующий амин, использованный далее в перегруппировке Стивенса.

В продолжение исследований исходные амины взаимодействием с фенацил и нафтацилпромидом превращены в соответствующие аммониевые соли. Перегруппировка Стивенса последних в результате промежуточной ацетилен-алленовой изомеризации приводит к аминокетону алленового строения, который в условиях реакции превращается в производное фурана. Автору удалось с помощью колоночной хроматографии выделить и охарактеризовать промежуточный алленовый аминокетон, что подтвердило предложенный автором ход реакции.

Учитывая то, что алленовые соединения предоставляют широкие синтетические возможности, диссертантом синтезированы аммониевые соли, содержащие 3,3-диметилбутан-2-онильную и 4-аминобут-2-инильную группы. Перегруппировка Стивенса синтезированных солей под действием порошкообразного гидроксида калия в абсолютном бензоле привела к новым интересным алленовым соединениям.

С целью получения новых бактерицидных средств, далее автором синтезированы новые моноаммониевые соли, содержащие в 4-ом положении бут-2-инильного фрагмента диэтиламино, пиперидино или морфолино группы. Изучена антибактериальная активность синтезированных соединений, установлено что некоторые из них проявляют антибактериальное действие сравнимое с контрольными образцами, а одно из них превосходило их. В частности выраженным антибактериальным действием обладало соединение, в котором вместо пиперидино и морфолино групп было внесено пиразольное кольцо.

Продолжая исследования перегруппировки Стивенса с целью получения новых потенциально биологически активных аминов различного строения диссертант использовал отход производства хлоропрена 1,4-дихлорбут-2-ен для синтеза третичных аминов, содержащих пропин-2-илокси группу и двойную связь. Взаимодействием последних с метил-2-бромацетатом, 2-хлорацетатом, 1-бromo-3,3-диметилбутаноном и фехацилбромидом соответственно получены аммониевые соли, подвергнутые далее перегруппировке Стивенса с образованием новых интересных аммониевых солей. Исследована также антибактериальная активность полученных веществ, изучена острая токсичность наиболее активных соединений.

Исходные диамины, содержащие тройную связь были подвергнуты бромированию с образованием дибромалкенильных производных в основном в виде транс изомеров. Все полученные дибромиды также были исследованы на антибактериальную активность, некоторые из них проявили выраженную активность.

Диссертантом проведен докинг анализ с целью предсказания аффинности по отношению к возможным клеточным мишеням. Выявлены определенные закономерности.

Обобщая сказанное выше, следует отметить, что диссертантом проделана большая и интересная работа на хорошем научном и экспериментальном уровне. Для подтверждения своих умозаключений и выводов автором

