

О Т З Ы В

на диссертационную работу Барсегян 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"

Одним из актуальных и самых важных задач химии гетероциклических соединений является поиск и синтез новых биологически активных соединений, которые находят широкое применение в медицине, сельском хозяйстве и промышленности. Четвертичные аммониевые соли являются важными исходными продуктами для синтеза азотсодержащих соединений. Одним из возможных путей трансформации таких солей является перегруппировка Стивенса – внутримолекулярная перегруппировка четвертичных солей аммония под действием основания, в результате которой мигрирует алкильная группа или другой радикал с образованием ониевого карбаниона (или иллада) и амина. При этом могут образовываться важные органические азотсодержащие производные и, в частности, оптически активные соединения. В литературе известны данные о наличии в этом ряду веществ, обладающих антимикробной активностью. С этой точки зрения выбранная тема диссертационной работы К.Барсегян весьма актуальна.

Целью диссертационной работы являлся синтез и изучение перегруппировки Стивенса аммониевых солей, содержащих наряду с замещенными бут-2-енильными и бут-2-инильными группами, различные мигрирующие и принимающие группы, а также исследование биологической активности синтезированных новых ненасыщенных соединений.

Диссертационная работа Барсегян Карине изложена на 141 странице компьютерного набора и имеет традиционное строение. Она состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов, списка цитированной литературы (165 ссылок) и приложения.

Во введении автор кратко и четко обосновывает актуальность выбранной темы, границы, цели и задачи, а также научную новизну и практическую значимость исследования.

В литературном обзоре (Глава 1) обсуждаются работы, посвященные перегруппировке Стивенса аммониевых солей с непердельными группами, механизму ее протекания. Отдельно рассматривается биологическая активность четвертичных аммониевых солей. Обзор изложен системно, лаконично и охватывает как ранние работы (до 2000 г.), так и исследования последних двух десятилетий. На основании анализа литературных данных автор делает заключение о целесообразности и перспективности развития выбранного направления.

Во второй главе работы приводится обсуждение собственных результатов диссертанта. В шести подразделах этой главы описывается:

- Синтез ненасыщенных диаминов перегруппировкой Стивенса аммониевых солей, с сочетанием в молекулах 4-диэтиламинобут-2-инильной, 4-пиперидино-(морфолино)бут-2-инильной групп с аллильной группой, которая приводит к образованию ненасыщенных диаминов, а в сочетании с фенацильной или нафтацильной группами – производным фурана.
- При синтезе четвертичных солей фурана на основании спектральных данных установлено, что кватернизации подвергается диэтиламинометильная, пиперидино(морфолино)-метильная группы, расположенные в третьем положении цикла, в отличие от диметиламинной группы в четвертом положении цикла, вследствие сопряжения последней с ароматической системой молекулы.
- Показана возможность получения новых алленовых алифатических и гетероциклических диаминов перегруппировкой Стивенса аммониевых солей, содержащих 3,3-диметилбутан-2-онильную и 4-аминобут-2-инильную группы.
- Синтез и антимикробные свойства аммониевых солей, содержащих замещенную бут-2-инильную группу, изучение перегруппировки Стивенса и биологической активности новых аммониевых солей, содержащих 4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-енильную и 4-(бензилокси)бут-2-енильную группы, которые могут выступать в качестве исходных продуктов для синтеза ненасыщенных аминоэфиров, аминокетонов и аминитрилов.
- В седьмом подразделе этой главы приводятся данные о бромировании 1,4-диаминов с общей бут-2-иниленовой группой, а также синтез и антибактериальная активность 1,4-аминоаммониевых солей с общей 2,3-дибромбут-2-ениленовой группой.

- В восьмом подразделе описывается докинг анализ некоторых синтезированных соединений.

В следующем разделе – экспериментальной части диссертационной работы описаны общие методики синтеза отдельных рядов полученных соединений, здесь же приведены их физико-химические характеристики и данные ИК, УФ и ЯМР спектров и элементного анализа.

В заключительной части диссертационной работы, в приложении, приведены акты испытаний биологической активности синтезированных ненасыщенных аммониевых солей, содержащих замещенную бут-2-енильную и бут-2-инильную группы, осуществленных в НТЦ ОФХ НАН РА и НПЦ "Армбиотехнология" НАН РА.

К диссертационной работе имеются некоторые замечания и пожелания:

1. Выходы некоторых полученных в работе соединений, в частности продуктов перегруппировки Стивенса, составляют 50–65%. Возникает вопрос: что же остаётся, есть ли исследования по образованию побочных соединений?
2. В некоторых случаях продукты перегруппировки Стивенса были получены в виде смесей диастереомеров, которые не разделялись. Почему?
3. В работе отмечается, что некоторые соли аммония подвергаются только 3,2-перегруппировке из конкурирующих 1,2- или 3,2-перегруппировок Стивенса. Как это объясняется?
4. Для изучения антимикробной активности были синтезированы и изучены только Е-изомерные формы солей, содержащие алкоксикарбонилметильную группу наряду с 4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-енильной. Чем обусловлен выбор именно этого изомера?
5. В работе изучены токсикологические свойства лишь немногих веществ, обладающих антибактериальной активностью. Почему?
6. Есть недостатки редакционного характера и недочеты, связанные с недостаточным вниманием автора.

Приведенные замечания не являются принципиальными и не влияют на общую высокую оценку работы. Диссертационная работа К.Барсегян является большим по объему законченным научным исследованием, характеризуется высоким научным и экспериментальным уровнем, а полученные диссертантом результаты, могут иметь прикладное значение в области медицины и фармакологии. Выводы автора логично вытекают из полученных экспериментальных данных. Определение чистоты и структуры

синтезированных соединений проведено с помощью современных физико-химических методов на основании данных ИК, УФ, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров, что определяет чистоту эксперимента и достоверность полученных экспериментальных данных.

Представленное диссертационное исследование по качеству и объему выполненной работы, по своей научной новизне и практической значимости отвечает требованиям ВАК РА, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Барсегян Карине Севадаевна, несомненно, заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 - "Органическая химия".

Автореферат и значительное число научных публикаций (11 научных статей и 7 тезисов докладов) полностью отражают основное содержание диссертационной работы.

Официальный оппонент,

Зав. отделом синтеза и экспертизы пестицидов

Национального аграрного университета Армении,

д.х.н., проф.

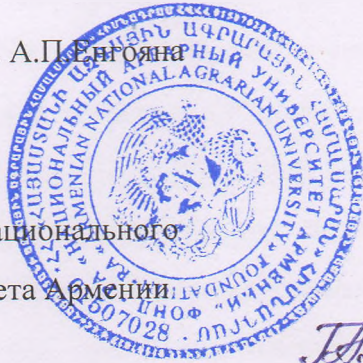
А.П.Енгоян

Подпись д.х.н., проф. А.П.Енгоян

Заверяю:

Ученый секретарь Национального
аграрного университета Армении

к.с-х.н., доцент



Г.В.Авагян

2 сентября 2025 г.