

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и инновационной
деятельности ФГАОУ ВО
«Южный федеральный университет»
доктор химических наук
Метелица Анатолий Викторович

“ 26 ” 02

2024 г.



ОТЗЫВ

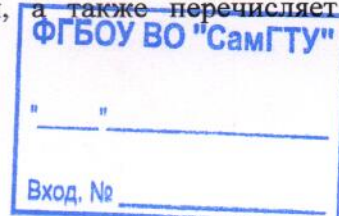
ведущей организации – ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» – на диссертационную работу **Семеновы Ирины Александровны** на тему «Перициклические реакции 4*H*-хроменов и их бензанаалогов как метод построения и функционализации кислородсодержащих гетероциклов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность работы. Диссертационная работа Семеновы Ирины Александровны – обширное исследование перициклических реакций в ряду 4*H*-хроменов и их бензанаалогов. База данных SciFinder на запрос “4*H*-Chromene” выдает 1517 результатов, при этом пик исследований в этой области приходится на 2011-2023 годы (от 65 до 108 публикаций в год). Множество из этих исследований опубликованы в высокорейтинговых научных журналах (Org. Lett., Angew. Chem. Int. Ed., Org. Biomol. Chem., RSC Adv., Eur. J. Org. Chem. и пр.), что свидетельствует о все возрастающем интересе ученых к этой области химии. И это не удивительно. 4*H*-Хромены представляют собой важный класс гетероциклических соединений с универсальным биологическим профилем и сравнительно простой структурой. Производные 4*H*-хромена демонстрируют противораковую, противосудорожную, антимикробную, антихолинэстеразную, противотуберкулезную и противодиабетическую активность. Следует также отметить, что перициклические и многокомпонентные реакции являются чрезвычайно важными инструментами зеленой химии, поскольку они экономичны, используют легкодоступные реагенты и не требуют выделения каких-либо промежуточных продуктов. При этом фактически многостадийный процесс можно выполнить в одной реакционной колбе и получить продукты медицинского назначения или соединения с другими практически полезными свойствами.

Исходя из вышеизложенного тематика диссертационной работы И.А. Семеновы является актуальной, а результаты этой работы имеют фундаментальное и прикладное значение.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа Семеновы И.А. представлена на 225 страницах машинописного текста, имеет классическую структуру, включающую введение, литературный обзор (глава 1), обсуждение собственных исследований автора (глава 2), экспериментальную часть (глава 3), выводы и список использованных источников. Работа содержит 261 ссылку на литературные источники, 58 схем, 8 таблиц и 24 рисунка.

Оценка содержания диссертации. Во *Введении* автор указывает на актуальность выбранной тематики диссертации, убедительно аргументирует необходимость выполненного исследования, формулирует его цели и задачи, а также перечисляет положения, выносимые на защиту.



В *главе 1* диссертации представлен литературный обзор химических свойств 4Н-хроменов и их бензоаналогов (36 стр., 80 ссылок). Обзор хорошо структурирован, в нем последовательно рассмотрены реакции указанных соединений с нуклеофильными агентами, Pd-катализируемое арилирование, окислительные и восстановительные трансформации, перициклические реакции и другие превращения, затрагивающие пирановое кольцо хроменов. Обзор вполне аналитичен и содержит, в основном, ссылки на работы, опубликованные после 2010 года, что позволяет читателю оценить современное состояние исследований в указанной области. На основе этого анализа диссертант делает вывод, что к началу данного исследования участию 4Н-хроменов в перициклических процессах уделялось мало внимания.

Глава 2 (52 стр.) содержит результаты собственных систематических исследований, посвященных синтезу и изучению свойств 4Н-хроменов.

В разделе 2.1 представлен синтез объектов исследования – новых производных 4Н-хроменов и их бензоаннелированных аналогов, содержащих электроноакцепторные заместители типа C(O)X в β-положении к кольцевому гетероатому.

Раздел 2.2 посвящен электроциклическим реакциям с участием 4Н-хроменов. Первая из них – реакция формального [3+3]-циклоприсоединения хроменкарбальдегидов, включающая конденсацию Кневенагеля с разнообразными гетероциклическими 1,3-дикарбонильными соединениями и последующую бл-электроциклизацию, позволила синтезировать серию полиядерных конденсированных молекул, содержащих центральный пирано[2,3-*b*]хроменовый фрагмент. Убедительно продемонстрирован стереоселективный характер данного превращения. Особенно впечатляет одностадийный синтез девятиядерной молекулы **35** из простых реагентов. Вторая описанная в диссертации электроциклическая реакция – каскадное взаимодействие хроменкарбальдегидов с пиридо[1,2-*a*]пиримидиндионами, включающее процессы рециклизации и декарбоксилирования и приводящее к образованию 3-(4Н-хромен-3-ил)-N-(пиридин-2-ил)акриламидов.

В разделе 2.3 описаны реакции циклоприсоединения 4Н-хроменов – хелетропные превращения с участием генерируемых *in situ* карбенов и 2-арилхроменов, а также 3-перфторацилхроменов; 1,3-диполярное циклоприсоединение с участием азометин-илидов и 3-перфторацил-, циановинил- и нитрохроменов; реакции 2-арилхроменов как диенофилов; реакции 3-винилхроменов как диенов. Подробно обсуждены механизмы превращений и структура продуктов. Представленные в этом разделе превращения наиболее ярко отражают потенциал и разнообразие реакционной способности 4Н-хроменов, позволяя в зависимости от природы и положения заместителей в пирановом кольце аннелировать трех-, пяти- и шестичленные карбо- и гетероциклы к исходной гетеросистеме.

В заключительных разделах 2.4 и 2.5 этой главы Семенова И.А. описала найденную сигматропную перегруппировку в ряду β-гидроксиметильных производных 1Н-бензо[*f*]хроменов, а также тандемный процесс 1,3-диполярного циклоприсоединения/раскрытия пиранового кольца 3-перфторацилхроменов под действием карбонилстабилизированных илидов серы.

О высоком качестве обсуждения полученных результатов говорит отсылка к 163 литературным источникам.

В *главе 3* диссертации представлены экспериментальные методики синтеза исходных соединений и продуктов их превращений, а также полное описание их физико-химических характеристик. Эта часть работ представлена на 102 стр., т.е. занимает практически ½ часть рукописи, что говорит о большом объеме выполненной синтетической работы и широких границах применимости предлагаемых методов синтеза.

Диссертация написана грамотным научным языком, аккуратно оформлена, практически не содержит опечаток.

Достоверность результатов, полученных в рамках диссертационного исследования сомнений не вызывает, так как для доказательства структуры полученных соединений автором грамотно применялись методы спектроскопии ядерного магнитного резонанса, включая корреляционные методики, масс-спектрометрии. Для доказательства строения целевых продуктов достаточно продуктивно и уместно использовался метод рентгеноструктурного анализа. Возможные механизмы обнаруженных превращений обсуждались с привлечением расчетных методов квантовой химии.

Научная новизна и практическая значимость. Диссертантом предложены два общих подхода к синтезу 4Н-хроменов, содержащих электроноакцепторные заместители типа C(O)X в β -положении к кольцевому гетероатому - двухстадийный синтез производных спиро[хромен-4,3'-оксидола] из салициловых спиртов и β -енаминов, а также трехкомпонентная реакция α -нафтола, ароматических альдегидов и пуш-пульных олефинов, приводящая к получению 4-арил-4Н-бензо[*h*]хроменов с перфторацильной или метоксалильной группой в положении С-3.

Впервые 4Н-хромен-3-карбальдегиды введены в реакции формального [3+3]-циклоприсоединения с циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями, в результате чего получена серия ранее неизвестных гетероциклических полиядерных молекул, содержащих центральный пирано[2,3-*b*]хроменовый фрагмент. Выявлена специфика взаимодействия бензо[*f*]хромен-2-карбальдегидов с 2Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2,4(3Н)-дионами, протекающего как каскадный процесс и приводящего к образованию 3-(1Н-бензо[*f*]хромен-2-ил)-N-(пиридин-2-ил)акриламидов.

Впервые в реакцию [4+1]-циклоприсоединения с генерируемым *in situ* диметоксикарбеном введены циклические сопряженные карбонильные соединения - 3-трифторацетилхромены, в результате получены производные ранее неизвестной гетероциклической системы 7а,8-дигидро-11Н-бензо[*f*]фуоро[3,4-*b*]хромена. На основе реакции [2+1]-циклоприсоединения дигалогенкарбенов к 4Н-хроменам разработан двухстадийный метод синтеза хроменкарбальдегидов пуш-пульного типа.

Установлено, что высокополяризованные 3-перфторацил-, 3-(метоксикарбонил)- и 3-(цианвинил)-4Н-хромены способны служить диполярофилами в реакциях с нестабилизированным N-метилазومتин-илидом, приводящих к образованию линейно связанных с хроменовым фрагментом оксазолидинов и пирролидинов.

Впервые показано, что 2-арил-4Н-хромены как диенофилы вступают в реакции Дильса-Альдера с предшественниками *орто*-хинонметидов (*орто*-диметиламинометильными производными фенолов, нафтолов, гидроксикарболинов, а также ацеталями салициловых альдегидов). В результате получена серия ранее неизвестных производных хромено[2,3-*b*]хромена, а также производное новой гетероциклической системы бензо[5',6']хромено[3',2':5,6]пирано[3,2-*e*]пиридо[3,4-*b*]индол-4(1Н)-она.

Осуществлен синтез и исследована реакционная способность малоизученных 3-винил-4Н-хроменов как диенов в реакциях [4+2]-циклоприсоединения с индан-1,2,3-трионом, диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты и тетрацианоэтиленом.

Установлено, что взаимодействие 3-перфторацил-4Н-хроменов с карбонилстабилизированными илидами серы протекает по пути [4+1]-циклоприсоединения с последующим раскрытием пиранового кольца и образованием α -(трифторацил)фуранов.

Наличие в синтезированных диссертантом соединениях кислородсодержащих гетероциклических структурных фрагментов, встречающихся в большом числе природных и биологически активных соединений, определяет перспективность исследования их фармакологических свойств.

Личный вклад соискателя, как следует из вводной части диссертации, заключается в самостоятельном изучении и анализе литературных данных, планировании, проведении и оптимизации экспериментов, обработке и интерпретации результатов исследования. Диссертант внесла значительный вклад в подготовку публикаций по теме диссертации. Все

выводы, сделанные в работе, базируются на данных, полученных ею лично или при непосредственном участии

Апробация работы и публикации. Результаты работы Семеновой И.А. опубликованы в авторитетных международных химических журналах RSC Advances, Mendeleev Communications, Химия гетероциклических соединений (Chemistry of Heterocyclic Compounds) и прошли апробацию на международных и всероссийских конференциях (2 устных доклада и 11 постерных).

Содержание диссертации соответствует содержанию автореферата и отражено в восьми статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, а также 13 тезисах докладов на международных и всероссийских конференциях.

При чтении диссертации и автореферата возникли следующие замечания и вопросы:

1. Почему реакции с 2-арил- и 3-перфторацилхроменов с карбенами представлены в двух разных разделах, при этом не следующих одним за другим? Совместное обсуждение этих двух превращений подчеркнуло бы специфику и влияние заместителей как в пирановом кольце, так и при карбеновом углероде на направленность реакции. Логически связанным с этим разделом представляется и исследование взаимодействия 3-перфторацил-4Н-хроменов с карбонилстабилизированными илидами серы, поскольку последние фактически участвуют в этой реакции как предшественники карбенов.

2. Необходимость использования ацетата серебра в реакции трансформации производных дихлорциклопропана **41** в хроменкарбальдегиды **42** не представляется убедительной, а предлагаемый на схеме 27 путь I для этого превращения – менее вероятен, чем путь II. В конце концов различие в выходах реакций с AgOAc (76%) и NaOAc (64%) не столь значительно и может быть связано с погрешностями эксперимента.

3. В диссертации отсутствует список используемых сокращений.

Необходимо отметить, что замечание и вопросы носят лишь частный или дискуссионный характер и не умаляют значения результатов, полученных в диссертационном исследовании Семеновой И.А. Результаты диссертации представляют несомненный интерес и могут быть использованы в исследованиях и учебных курсах в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Южном федеральном университете, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва) и других вузах и профильных научно-исследовательских институтах России.

Заключение

Диссертационная работа Семеновой Ирины Александровны является законченным исследованием, отличающимся большим объемом, оригинальностью, научной новизной и практической значимостью. Оно выполнено на высоком научном уровне с использованием современных методов органического синтеза и исследования структур органических соединений. Достоверность полученных диссертантом новых научных результатов сомнений не вызывает. Результаты диссертационного исследования опубликованы в научных журналах Q2 и Q3, соответствующих требованиям ВАК. Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации Семеновой И.А.

Работа соответствует паспорту специальности ВАК 1.4.3. Органическая химия, в частности, таким пунктам, как “развитие рациональных путей синтеза сложных молекул”, “выделение и очистка новых соединений”, “выявление закономерностей типа “структура-свойства””.

По актуальности темы, объему и научному уровню, новизне полученных результатов диссертационная работа Семеновой Ирины Александровны “Перициклические реакции 4Н-хроменов и их бензанаалогов как метод построения и функционализации кислородсодержащих гетероциклов” полностью соответствует требованиям пп. 8–14

«Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Семенова Ирина Александровна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв ведущей организации подготовлен доктором химических наук, профессором, заведующим кафедрой органической химии Южного федерального университета Гулевской Анной Васильевной.

Отзыв обсужден и утвержден на семинаре кафедры органической химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет». Протокол № 2 от 22.02.2024 г.

Я, Гулевская Анна Васильевна, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.377.03, и их дальнейшую обработку в соответствии с требованиями Минобрнауки РФ.

Доктор химических наук 1.4.3. Органическая химия,
заведующий кафедрой органической химии
ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»
344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, д. 105/42
+7 928 197 20 78
agulevskaya@sfedu.ru



Гулевская Анна Васильевна

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет»

Адрес: 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, д. 105/42.

Телефон: +7 (863) 218 40 00

Адрес электронной почты: info@sfedu.ru

Адрес официального сайта организации: www.sfedu.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Личную подпись Гулевской А.В.

ЗАВЕРЯЮ:

Ведущий специалист по управлению персоналом
Машинская П.В.
"dd" dd 20ddг.