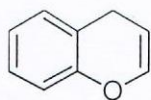


ОТЗЫВ

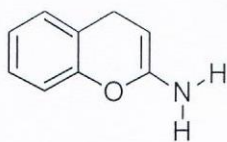
официального оппонента, доктора химических наук Доценко Виктора Викторовича, на диссертацию **Семеновы Ирины Александровны** «Перициклические реакции 4Н-хроменов и их бензанаалогов как метод построения и функционализации кислородсодержащих гетероциклов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия»

Актуальность избранной темы диссертации

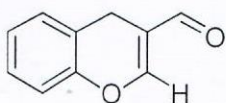
Общеизвестно, что хромены являются перспективным классом соединений. Беглый поиск литературы только последнего десятилетия дает несколько десятков обзорных работ, так или иначе посвященных химии производных хромена. Такой интерес, безусловно, инспирирован практической важностью хроменов. Так, производные хромена часто обнаруживаются в природе, многие синтетические хромены нашли фармакологическое применение, используются в качестве индикаторов, селективных комплексообразователей, красителей, сенсбилизаторов и проч. Весь спектр практически значимых свойств нашел отражение в огромном количестве публикаций в этой области химии. Так, поиск по БД Reaxys по субструктуре 4Н-хромена (без дополнительного аннелирования) дает 158,759 соединений в 247,287 документах (см. Рисунок 1). Весьма популярный субкласс хроменов, 2-амино-4Н-хромены, также достаточно хорошо представлен в литературе (почти 2000 работ). 2-Незамещенные 3-ацил-4Н-



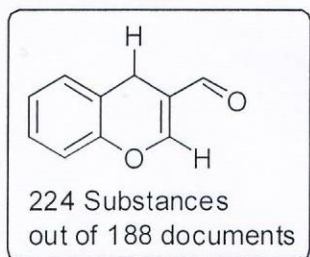
158,759 Substances
out of 247,287 documents



3,414 Substances
out of 1,997 documents



1,634 Substances
out of 2,610 documents



224 Substances
out of 188 documents

хромены также достаточно популярны (2600 документов). Наконец, при исключении хромонов поиск дает 224 структуры из 188 документов (50 – патенты).

Рисунок 1. Число хроменовых структур и

публикаций по запросу в БД Реаксис.

Ключевым моментом при проведении изысканий в столь детально разработанной области является грамотный выбор объектов исследования. Выбор соискателя пал на относительно малоизученную область химии хромена – объектами исследования стали преимущественно 2-незамещенные 3-формил(ацил)-4Н-хромены. Такие соединения представляются удобными и многообещающими реагентами для дальнейших превращений.

Помимо использования в синтезе, описываемые в работе соединения сами по себе могут иметь практическую ценность в качестве фармакологически активных веществ. Таким образом, актуальность работы несомненна, определяется, с одной стороны, многообразием и практической важностью хроменов как класса, с другой стороны – относительной малоизученностью выбранных для исследования структур. Практический аспект заключается в синтезе ранее неизвестных низкомолекулярных кислородсодержащих гетероциклов с широким спектром возможного практического применения, а также в разработке оригинальных синтетических решений для получения таких соединений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность.

Разработанные выводы, положения и рекомендации обоснованы с помощью современных экспериментальных методов, а также путем анализа литературных данных. Структура полученных веществ весьма полно подтверждена комплексом традиционных аналитических методов – ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , корреляционная спектроскопия – NOESY, HMBC, имеются также многочисленные данные PCA (11 структур), HRMS. Соискатель активно использует квантовохимические расчеты для обоснования предположений. В целом, выводы о закономерностях протекания реакций и практические рекомендации – корректны и подтверждены экспериментально.

Основные научные результаты диссертации представлены в 8 статьях (по одной статье в RSC Advances и Mendeleev Commun., 6 работ в ХГС), а

также прошли апробацию в форме докладов на научных конференциях различного уровня.

Научная новизна и достоверность результатов

По мнению оппонента, наиболее важные *научные результаты (научная новизна) диссертации* состоят в следующем:

- Разработка ряда способов получения *O*-гетероциклов ряда 4Н-хромена и на основе 4Н-хромена; работа содержит много оригинальных синтетических решений, и здесь сложно выделить какие-то более или менее интересные.
- Детальное исследование реакций 4Н-хроменов с карбенами или карбеноидами, получение малоизученных циклопропа[*b*]хроменов.
- Обнаружена интересная реакция рециклизации *гем*-дигалоген-тетрагидроциклопропа[*b*]хроменов в хромен-3-карбальдегиды под действием ацетата серебра.
- Детальное исследование 4Н-хроменов как субстратов в различных реакциях циклоприсоединения.

Результаты работы соответствуют парадигме современных знаний в данной области химии, не являются сомнительными или радикально неожиданными, и при этом – очевидно новаторские. Достоверность полученных результатов убедительно подтверждается комплексом аналитических методов, и не вызывает сомнений.

Практическая значимость результатов исследования

В диссертации разработан ряд научных положений и рекомендаций, имеющих практическое значение. Работа носит ярко выраженную синтетическую направленность, поэтому первоочередная практическая значимость видится в разработке целого набора доступных и эффективных способов получения низкомолекулярных *O*-гетероциклов и реакций на их основе, что представляется важным в контексте задач синтетической органической химии. Так, предложенные синтетические решения позволяют на основе 4Н-хроменов быстро получать новые полианнелированные

соединения ряда пиранопирана, гибридные структуры, сочетающие фрагменты индолинона и хромена, хроменопирролы, потенциально интересные в качестве объектов медико-биологических исследований.

Структура, объем и содержание диссертации и автореферата

Диссертация построена традиционно для работ по органической химии, и включает введение, три главы (литературный обзор, обсуждение результатов и экспериментальную часть), выводы, список литературы. Работа содержит большой объем экспериментального материала, который в полном объеме не вмещается в прокрустово ложе диссертации; соискатель вместо приложения дает рациональную отсылку к файлам Сопроводительных материалов своих статей. Объем работы в целом выше среднего (225 страниц). При этом объем литературного обзора относительно невелик (с. 9-45, примерно 80 ссылок из общего списка цитируемой литературы в 261 источник).

Глава 1 (литературный обзор) озаглавлена как «Химические свойства 4Н-хроменов и их бензанаалогов», хотя, конечно, не охватывает всей темы в полной мере – фокус интересов соискателя находится на структурах и реакциях, наиболее близким к тем, что рассматриваются в работе далее. В обзоре рассматриваются в первую очередь реакции, касающиеся трансформаций пиранового цикла.

Обзор грамотно структурирован и поделен на подразделы – реакции с нуклеофильными агентами (с С-нуклеофилами – здесь описаны реакции раскрытия пиранового цикла СН-кислотами, енаминами, реакции рециклизации в производные пиридина; с гетеронуклеофилами – преимущественно с аминами); реакции нуклеофильного замещения, протекающие через образование бензопирилиевых солей; отдельные разделы посвящены Pd-катализируемому арилированию, окислительным и восстановительным трансформациям пиранового цикла, перициклическим реакциям хроменов.

В целом, выбор темы для литературного обзора представляется рациональным и очевидным, сам обзор включает в себя наиболее важные и магистральные работы по теме исследования, и дает достаточно полное представления об имеющихся в литературе наработках по реакциям 4Н-хроменов, затрагивающих кольцо пирана.

В выводах к обзору отмечается, что перициклические реакции изучены недостаточно, несмотря на богатые синтетические возможности, из чего логично следует развитие этой темы в Главе 2.

Глава 2 (стр. 45-98) посвящена изложению собственных результатов исследования. Глава грамотно структурирована: вначале соискатель определяет круг объектов исследования (хромены 1-8 по нумерации Главы 2 диссертации), и в разделе 2.1. рассматривает синтез исходных соединений. Здесь тоже есть ряд интересных синтетических находок – например, двустадийный синтез спиросочлененных молекулярных гибридов с фрагментами индолинона и 3-ацил-4Н-хромена из изатинов, фенолята магния и енаминокарбонильных соединений – в общем, из доступных исходных реагентов. Также интересен трехкомпонентный подход, основанный на реакции нафтола с альдегидами и енаминокетонами, и реакция малонильных гетероциклов с 3-формил-4Н-хроменами, ведущая к пиранопиранам и пиридилакриламидам.

В разделе 2.3 рассмотрены реакции циклоприсоединения к 4Н-хроменам. Отмечается, что, по литературным данным, такие реакции могут протекать неоднозначно и вести к образованию О-гетероциклов с различным размером кольца. В этом разделе соискатель описывает способы получения циклопропа[b]хроменов через присоединение карбенов или предшественников по С=С связи пиранового цикла. Здесь же показано, что реакция с азометинидами не всегда приводит к продуктам аннелирования. Строение продуктов однозначно доказано, спектральные данные грамотно интерпретированы. Описана интересная с препаративной точки зрения катализируемая ацетатом серебра трансформация дихлоркарбеновых

аддуктов в хромен-3-карбальдегиды, механистически родственная реакции Раймера-Тимана. Показано, что реакция 3-ацил-4Н-хроменов с диметоксикарбеном приводит к образованию труднодоступных иными путями фуоро[3,4-*b*]хроменов, предложен рациональный механизм реакции.

В подразделе 2.3.4 рассмотрены реакции 4Н-хроменов с хинометидами, ведущие к хромено[2,3-*b*]хроменам; показано, что реакция носит стереоселективный характер, что обосновывается квантово-химическими расчетами.

В подразделе 2.3.5 описан синтез 3-винил-4Н-хроменов как совершенно неизученного класса соединений. Фрагмент 1,3-бутадиена делает эти соединения перспективными диенами для реакции Дильса-Альдера. 3-Винил-4Н-хромены получены как (*E*)-изомеры обычным путем по реакции Виттига, исходя из илидов фосфония; описан ряд реакций 3-винил-4Н-хроменов с различными диенофилами, которые приводят к новым производным ксантена.

В разделе 2.4 описан пример редкой сигматропной перегруппировки вместо ожидаемого продукта перегруппировки Джонсона-Кляйзена в реакции аллилового спирта ряда 4Н-хромена с ортоацетатом.

В разделе 2.5 описаны результаты авторских исследований реакций илидов сульфония с 3-ацил-4Н-хроменами. Показано, что в этом случае имеет место рециклизация с образованием производных фурана.

Самый большой раздел работы – глава 3, экспериментальная часть (с. 98-200). В экспериментальной части приводятся способы синтеза исходных реагентов, традиционно описывается применяемая аналитическая база, и даются методики экспериментов – весьма детализированные, достаточно подробные с точки зрения возможного воспроизведения. Для удобства восприятия приведены структуры продуктов при каждой методике. Аналитическая составляющая достаточно подробная и полная. Объем эксперимента представляется более чем достаточным для кандидатской диссертации. Выводы видятся логичными и обоснованными. Список

литературы оформлен в соответствии с установленными требованиями. Содержание автореферата, а также опубликованные работы достаточно полно отражают основные результаты диссертационной работы, логика изложения в автореферате следует логике диссертации. Структура автореферата традиционная, и содержит все необходимые сведения.

Вопросы и замечания по диссертации и автореферату

1) с. 9 диссертации: «систематизация и обобщение сведений по химическим превращениям самих 4*H*-хроменов до настоящего времени не проводились» – строго говоря, это не совсем так. Например, есть не очень цитируемый, но достаточно обстоятельный обзор Литвинова и Шестопалова (Litvinov Y. M., Shestopalov A. M. Synthesis, structure, chemical reactivity, and practical significance of 2-amino-4*H*-pyrans // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. – Academic Press, 2011. – Vol. 103. – p. 175-260. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123860118000034>) – там в контексте химии 2-амино-4*H*-пиранов рассмотрены также и реакции хроменов.

2) С. 57 диссертации. «Диастереотопные метиленовые протоны в спектрах ЯМР ¹H соединений **25** наблюдаются, как правило, в виде двух отдельных дублетов в области 3.50–5.30 м. д. ($J_{AB} = 15.8–19.2$ Гц) вследствие наличия в этих молекулах хирального ацетального центра. Однако для соединений **25e** и **25f** такого расщепления не наблюдается.» – чем можно объяснить факт отсутствия расщепления в два дублета в случае соединений **25e** и **25f**?

3) Еще один вопрос по ЯМР: с. 67 диссертации – «В спектрах ЯМР ¹H соединений **41a–h** характеристичными являются сигналы диастереотопных метиленовых протонов, которые проявляются в виде дублета ($^2J = 17.9–18.1$ Гц) при 3.24–3.34 м. д. и дублета дублетов ($^2J = 17.9–18.1$ Гц, $^3J = 8.7–9.0$ Гц) в области 3.64–3.72 м. д. за счет геминального расщепления и расщепления на метиновом протоне циклопропанового цикла. Последний, в свою очередь, обнаруживается при 2.75–2.90 м. д. в виде дублета с аналогичной КССВ.» –

Это типичный АВХ паттерн, и здесь должны наблюдаться три дублета дублетов, однако дд описан только один. Чем можно объяснить факт, что два вицинальных протона не обнаруживают расщепления в дублеты?

4) Сбой нумерации схем на стр. 63-63 (пропущена схема 19).

5) Работа имеет явно выраженный синтетический уклон, и вносит существенный вклад в развитие данной области химии. Тем не менее, в качестве пожелания в научно-квалификационной работе стоило бы уделить больше внимания аспектам практического использования полученных соединений – например, привести результаты биологических испытаний, расчет параметров биодоступности *in silico*, молекулярный докинг, м.б. изучение фотохимических свойств и т.д..

Можно констатировать, что указанные недочеты – преимущественно оформительские, а замечания носят в большей степени дискуссионный, а не критический/принципиальный характер, и не касаются фактической сути

Заключение

В целом, соискатель представил очень достойную работу в лучших традициях самарской школы химиков. Диссертация и автореферат прекрасно оформлены, имеют цветные иллюстрации, написаны очень хорошим научным языком и практически без опечаток. Работа выполнена на очень высоком научном уровне, демонстрирует прекрасную химическую эрудицию Ирины Александровны, умение интерпретировать достаточно сложные аналитические данные, показывает талант синтетика и высокую квалификацию химика-исследователя.

Полагаю, что диссертационная работа **Семеновой Ирины Александровны** по своей научной новизне, актуальности, практической и теоретической значимости, личному вкладу автора работа соответствует паспорту специальности 1.4.3 – «Органическая химия» и соответствует пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в текущей редакции.

Автор диссертации, **Семенова Ирина Александровна**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия».

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), доцент, заведующий кафедрой органической химии и технологий факультета химии и высоких технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный университет"



Доценко Виктор Викторович

Я согласен на обработку моих персональных данных.

Адрес: 350040, Краснодарский край, г. Краснодар,
ул. Ставропольская 149

Официальный сайт <https://www.kubsu.ru/>

Тел. 8-989-2372776, e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

14.03.2024 г.

Подпись Доценко Виктора Викторовича удостоверяю:

