

### Отзыв официального оппонента

доктора химических наук, доцента Абаева Владимира Таймуразовича  
на диссертацию Степарук Елены Владимировны  
*«Синтез 3-гидрокси-4-пиронов и их производных на основе енаминодионов»*,  
представленную на соискание ученой степени кандидата  
химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

**Актуальность темы диссертации.** Представленная диссертация посвящена химии 3-гидрокси-4-пиронов, являющихся распространённым структурным элементом ряда природных соединений, достаточно упомянуть такие известные соединения как мальтол, койевая кислота, меконовая кислота, кверцетин. Для представителей этого ряда поликетидных вторичных метаболитов и их синтетических аналогов надёжно задокументирована противоопухолевая, антиинфекционная, антиоксидантная, ферментингибирующая и ряд других активностей. Эти соединения находят применение и в разнообразных областях науки и техники в качестве хелатирующих агентов, флюоресцентных и радиоактивных меток. Основными современными методологиями синтеза таких пиранов являются многостадийные превращения природных пиранов и фурфуроловых спиртов. Вместе с тем многосторонняя реакционная способность 3-гидрокси-4-пиронов усложняет их синтез, и зачастую требует новых, нетривиальных подходов для каждого случая. Таким образом поиск новых предшественников и разработка общих синтетических методологий получения этого класса соединений задача, несомненно, актуальная и цели поставленные в диссертационной работе ей соответствуют.

**Оценка содержания диссертации.** Диссертационная работа, представленная на 135 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру, включающую введение, литературный обзор (глава 1), обсуждение собственных результатов автора (глава 2), экспериментальную часть (глава 3), заключение, перечень сокращений и условных обозначений, список литературы. Работа содержит 149 ссылок на литературные источники, 78 схем, 16 таблиц и 6 рисунков.

Во **введении** автор обосновывает актуальность выбранной темы диссертации, обосновывает выбор подхода к синтезу 3-гидрокси-4-пиронов исходя из енаминодикетонов, ставит цели и задачи исследования и формулирует положения, выносимые на защиту.

В **литературном обзоре** рассмотрены литературные сведения об общих методах построения 3-гидрокси-4-пиронов. Рассмотрен подход, заключающийся в построении искомого скелета из алициклических предшественников и группа методов, основанных на модификации готового пиранового скелета и рециклизации фуранового цикла. На основе анализа последних литературных данных (основное количество ссылок приходится на последние пятнадцать лет) автор приходит к выводу о том, что благодаря обилию реакционных центров и трудности регулирования условий протекания процессов, реакции циклизации трикетонов и их производных проходят как правило с низкой селективностью приводя к смесям, требующим кропотливого разделения. Вторая группа методов, исходящая из доступных природных 3-гидрокси-4-пиронов, позволяет направленно получать гамму их производных включая синтез других природных гидроксипиронов. Рассмотрены методы исходящие из фурфуроловых спиртов и ведущие к производным 3-гидрокси-4-пиронов. Отдельная глава посвящена окислительным методам модификации пиранов ведущая к целевому классу соединений. В ней делается заключение, что эти методы описаны только для хромонов как бензопроизводных пирана и известен только один пример окисления моноциклических пиранов, что подтверждает выбор задачи исследования. Обзор даёт представление о современном состоянии химии 3-гидрокси-4-пиронов, их химических свойствах и обосновывает цели исследования.

**В первом разделе обсуждения результатов** работы намечены два общих подхода к синтезу 3-гидрокси-4-пиронов. Первый подход предполагал построение скелета молекул из субстратов, содержащих в своей структуре защищённую гидроксильную группу, тогда как вторая методология предполагала введение гидроксильной группы в готовый пириновый цикл. В соответствии с первой методологией для получения 3-алкокси-4-пиронов эфиры алкокси- и арилоксиуксусных кислот конденсировали с ацетофенонами по Кляйзену и полученные 1,3-дикетоны далее последовательно вводили в реакцию с диметилацетатом диметилформамида и диэтилмалонатом. Попытка оказалась неудачной, но выделенный из реакционной смеси с выходом 15% 1,3-диароилпинокатехин послужил отправной точкой для дальнейшей работы. В соответствии с предполагаемым механизмом образования этого соединения была проведена оптимизация условий его получения. Было найдено, что оптимальной добавкой для димеризации енаминдионов является тетраэтоксисилан в присутствии гидрида лития, позволивший поднять выход продукта до 71%. Общность метода была продемонстрирована на более чем 20 примерах. Реакция была применена и к дикетонам без алкокси-групп что позволило поработать ряд диароилфенолов. Следует отметить, что примеры синтеза производных бензола из алициклических предшественников редки и представленный, биомиметический подход к этому классу полифункциональных бензофенонов несомненно обладает новизной и ценностью для арсенала органического синтеза.

**Второй раздел** обсуждения результатов описывает успешную реализацию синтеза 3-алкокси- и 3-арилокси-4-пиронов из енаминдионов в условиях «мягкой енолизации», заключающейся в генерировании равновесной концентрации енолят-анионов слабым основанием в присутствии кислоты Льюиса. Оптимальным набором реагентов для этой цели оказались диизопропилэтиламин и эфираг бромид магния в дихлорметане, а ацилирующим агентом 1-ацилбензотриазолы. В этих условиях были получены с выходами от умеренных до хороших как соответствующие 2-фенил-3-ароил-4-пироны (33-52%), так и 2-арил-3-Р-окси-5-ароилпироны (30-71%).

**В третьем разделе** изучены некоторые химические свойства 3-алкокси-5-ацил-4-пиронов, в частности продемонстрировано легкое дебензилирование 3-алкоксигруппы под действием генерируемого *in situ* триметилиодсилана. Исследование раскрытия пиринового цикла под действием азотсодержащих нуклеофилов показало, что аммиак и фенилгидразин дают продукты рециклизаций: пиразол и соответствующий ANRORC 4-аминопиридин. В случае первичных аминов на стадии замыкания в N-замещённые пиридоны потребовалось применение толуолсульфокислоты. Наконец незамещённые по азоту 2-арил-3-гидрокси-5-ароил-4-пиридоны были получены обработкой исходных пиронов ацетатом аммония с последующим дебензилированием триметилиодсиланом.

**Четвёртый раздел** посвящен окислительным трансформациям 5-ацил-4-пиронов. На примере модельных 5-ацил-2-карбэтокси-4-пиронов были подобраны оптимальные условия для эпоксилирования C4-C5 двойной связи перекисью водорода в присутствии гидроксида натрия, что потребовало существенных усилий из-за побочного гидролиза сложноэфирной группы. Круг субстратов селективного эпоксилирования был расширен за счёт эфиров изохелидоновой кислоты и 2-арил-3-RO-5-ароил-4-пиронов. Далее исследовалось раскрытие эпоксидного цикла в полученных пиронах в различных условиях под действием воды или спиртов. Оказалось, что под действием поташа в спирте эпоксиды 5-ацил-2-карбэтокси-4-пиронов претерпевали деформирование и превращение в 3-алкокси-5-гидрокси-2-пироны. С другой стороны, катализируемое метансульфокислотой раскрытие цикла этих субстратов привело к 2-арил-3-гидрокси-5-карбэтокси-4-пиронам с выходами от умеренных до высоких (24-76%). В свою очередь эпоксиды 2-арил-3-RO-5-ароил-4-пиронов под действием поташа в спиртах дали продукты сужения цикла в совершенно необычные тетразамещённые 2-

арилфурфуры. Последовательность эпексидирования и раскрытия эпексидного цикла была применена и к 3-акилхромонам. В зависимости от среды она ожидаемо привела к 3-гидрокси-2-формилбензофуранам и 2-*R*-3-гидроксихромонам.

Раскрытие цикла эпексидов аминами было исследовано на примере эпексидов ряда 5-акил-2-карбэтокси-4-пиронов где аналогично реакции со спиртами были получены 3-амино-5-гидрокси-2-пироны. Тестирование цитотоксических свойств двух соединений ряда 2-широна и арилфурфуры выявило лишь умеренную активность на клеточной линии рака шейки матки *HeLa* и дермальных фибробластов человека. Вместе с тем 3-этокси-5-гидрокси-6-*пара*-метоксибензоил-2-пирон зарекомендовал себя как потенциальный УФ-А-фильтр с сильным поглощением в области 384-391 нм и коэффициентом экстинкции 14100-18200 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> в полярных растворителях.

В экспериментальной части приведены методики синтеза 163 соединений что говорит о большом объеме проделанной работы, а с учетом того что часто выходы в реакциях умеренные или даже низкие необходимо отметить высокий уровень экспериментального мастерства соискателя. Общие методики получения прописаны очень подробно и сомнений в их воспроизводимости не возникает.

**Достоверность результатов** исследования обеспечена анализом состава структуры и чистоты полученных соединений современными методами спектроскопии, такими как ЯМР <sup>1</sup>H, ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопия, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения и данными элементного анализа. Структура ключевых соединений каждого ряда подтверждена методом рентгеновской спектроскопии. Предполагаемые механизмы реакций адекватно описывают результаты экспериментов и соответствуют современным концепциям органической химии.

**Высокий научный уровень исследования** подтверждается публикацией пяти научных статей в ведущих мировых журналах по органической химии *Journal of Organic Chemistry* (Q1), *Synthesis* (Q2), *Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Q4), *Molbank* (Q4). Результаты диссертационной работы прошли апробацию на семи конференциях Всероссийского и Международного уровня.

#### **Научная новизна исследования**

Проведено систематическое исследование реакционной способности енаминдионов в реакциях акилирования в основных и слабоосновных условиях и показано, что реакция протекает с образованием различных продуктов. В результате оптимизации условий реакции разработаны общие методы синтеза диароилпирокатехинов и диароилфенолов. Разработан препаративный метод селективного эпексидирования пиронов различного строения перекисью водорода. Изучены превращения полученных эпексидов под действием спиртов и аминов как в кислой, так и в щелочной среде. В результате исследований разработаны общие методы синтеза различных структурных типов соединений, а именно 5-гидрокси-2-пиронов, 3-амино-2-пиронов, этиловых эфиров 6-арилкоеновых кислот, 3-гидроксифурфурилов. Показана низкая цитотоксическая активность и оценены фотофизические свойства некоторых 2-пиронов и 3-гидроксифурфурилов. Предложены возможные применения полученных соединений.

#### **Замечания по диссертации**

Положительно оценивая диссертацию в целом, ее логику, обоснованность, достоверность, полученные новые научные результаты, теоретическую и эмпирическую базу исследования, следует выделить следующие дискуссионные положения, недостатки и замечания:

1. В диссертации присутствуют разделы, которые традиционно являются пунктами автореферата: новизна, задачи, значимость и т.д. Необходимость такого дублирования неочевидна.

2. На рисунке 1 приведены структуры современных ингибиторов ВИЧ интегразы в качестве примеров 3-гидрокси- и 3-алкокси-4-пиранов, хотя это производные пиридола. (стр. 8)

3. Непонятно утверждение что «...2,7-дигидрокситропологи являются классом дикетокислот.» (стр. 23.), так как это дигидроксикетоны.

4. Стилистически неудачное название главы «Химические свойства эпоксидов хромонов как метод синтеза 3-гидроксихромонов и их производных» (стр. 34)

5. На стр. 43 сообщается что «...3-метоксифенилзамещённый енаминдион **4h** не давал желаемого продукта.», однако в Таблице 2.3 этот енаминдион отсутствует из-за чего нумерация соединений сбивается. Так бензилокси енаминдион **4i** с остатком нафталина даёт пирокатехин **6g**, енаминдион **4g** даёт пирокатехин **6h**, и т. д., что создаёт путаницу.

6. Встречаются ошибки в названиях: 1-(фуран-2-ил)бензотриазол **11f** вместо 1-(2-фурил)бензотриазол.

7. 3-Гидроксифурурол **26a** на схеме 2.3 при образовании фенилгидразона даёт продукт, в котором присутствует карбонильная группа. Это неожиданно, так как гидроксильная группа должна оставаться в составе хелатного цикла и требует комментария, отсутствующего в тексте.

В **заключение** следует отметить, что по актуальности темы, поставленным задачам, научной новизне и практической значимости, а также личному вкладу автора, представленная диссертация «Синтез 3-гидрокси-4-пиранов и их производных на основе енаминодионов» является законченным научно-квалификационным исследованием высокого уровня которое соответствует требованиям, изложенным в п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Степарук Елена Владимировна, безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

#### Официальный оппонент:

Абаев Владимир Таймуразович,  
доктор химических наук по специальности 1.4.3. (02.00.03) Органическая химия, доцент,  
заведующий кафедрой органической химии факультета химии, биологии и биотехнологии  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего  
образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича  
Хетагурова».

Адрес: 362025, Северо-Кавказский федеральный округ, республика Северная Осетия-  
Алания, г. Владикавказ, ул. Ватутина 44-46.

Тел. +7 (961) 824-90-22

Адрес электронной почты: [hampazcro@mail.ru](mailto:hampazcro@mail.ru)

Подпись В.Т. Абаева заверяю

Проректор ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста  
Левановича Хетагурова» Д. эконом. наук, профессор

Тиникашвили Тенгиз Шаликович

«\_9\_»\_октября\_2024 г.

