

Отзыв

официального оппонента доктора химических наук, профессора Филяковой Веры Ивановны на диссертационную работу Степарук Елены Владимировны на тему: «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 работы. Целью диссертационной работы Степарук Елены Владимировны является синтез и исследование некоторых трансформаций 3-гидрокси-4-пиронов и их производных. Многие представители данного класса кислородсодержащих гетероциклических соединений распространены в природе и проявляют различные виды биологической активности (противоопухолевую, антиоксидантную, противовирусную, противогрибковую и другие). Они являются хелатирующими агентами, флуоресцентными метками, субстратами с многогранной реакционной способностью. Благодаря участию в разнообразных вариантах реакции циклоприсоединения, способности к раскрытию цикла под действием нуклеофилов с образованием различных циклических систем 3-гидрокси-4-пироны и их производные служат ценной основой для конструирования природных и лекарственных соединений. Однако, эффективные методы синтеза указанных соединений отсутствовали. Таким образом, разработка новых способов получения 3-гидрокси-4-пиронов и их производных на основе доступных реагентов крайне важна для направленного синтеза более сложных гетероциклов, включая гетероциклические ансамбли. Все сказанное определяет **актуальность** диссертационной работы Степарук Е.В.

Для достижения поставленной цели диссертантом были решены следующие задачи:

1. Исследование ацилирования енаминодионов в основно- и кислотнo-катализируемых условиях.
2. Получение азагетероциклов при взаимодействии 3-алкокси-5-ацил-4-пиронов с N-нуклеофилами.
3. Изучение реакции эпоксиdирования 5-ацил-4-пиронов.
4. Исследование трансформации эпоксидов 4-пиронов в основно- и кислотнo-катализируемых условиях для синтеза гидроксилированных гетероциклов

Автор выполнил поставленные задачи в полной мере, что определило **научную новизну, теоретическую и практическую значимость** работы. Необходимо подчеркнуть, что соискатель выполнила основную часть работы по поиску и систематизации литературных данных, планированию и проведению экспериментов, анализу и

интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций и обобщении результатов в рамках защищаемой диссертационной работы.

Следует отметить, что рецензируемая работа является частью обширной программы исследований, направленных на получение разнообразных гетероциклических систем, проводимых на кафедре органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (ИЕНиМ УрФУ) под руководством доктора химических наук, профессора Сосновских Вячеслава Яковлевича.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Степарук Е.В. построена традиционно. Она состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения, списков сокращений и условных обозначений и цитируемой литературы. Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, содержит 78 схем, 16 таблиц и 6 рисунков. Список литературы включает 149 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

По материалам диссертационной работы Степарук Елены Владимировны «Синтез 3-гидрокси-4-пиронов и их производных на основе енаминодионов» опубликовано 5 статей в международных рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международные базы Scopus и Web of Science, а также представлено 7 докладов на Международных и Всероссийской конференциях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-73-10236

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи исследований, научная новизна и практическая значимость полученных результатов. Представлена информация о методологии и методах исследования, степени достоверности и апробации результатов диссертационной работы. Здесь же представлены «Положения, выносимые на защиту», а именно:

1. Проведение реакции самоконденсации енаминодионов в основных условиях.
2. Синтез ацилированных 4-пиронов на основе енаминодионов в кислотно-катализируемых условиях.
3. Исследование взаимодействия 5-ацил-3-окси-4-пиронов с N-нуклеофилами.
4. Изучение реакции эпексидирования 5-ацил-4-пиронов и 3-ароилхромонов.
5. Трансформация эпексидов в гидроксильированные пироны и фурфуролы.

В первой главе приводится обзор литературы по синтезу и химическим свойствам 3-гидрокси-4-пиронов, а также по реакциям эпоксидирования хромонов: бензоаннелированных 4-пиронов. Материал литературного обзора изложен компактно, последовательно и соответствует собственным исследованиям автора. Однако в обзоре ничего не говорится о синтезе бензофенонов. Между тем, в разделах «Обсуждение результатов» и «Экспериментальная часть» этим соединениям уделено довольно много внимания. Следует отметить, что значительная часть работ, цитируемых в обзоре литературных данных, была выполнена представителями кафедры органической химии и высокомолекулярных соединений ИЕНиМ УрФУ. Диссертационная работа Степарук Е.В. является логическим продолжением этих исследований. Литературный обзор достаточно полно отражает текущее состояние исследований в этой области. К сожалению, автор не дает собственной оценки доступности исходных веществ, степени сложности осуществления процессов, практической значимости полученных продуктов. Тем не менее, обзор является итогом большой грамотной работы с литературными источниками и представляет ценность для исследователей, работающих в данной области.

Во второй главе обсуждаются результаты проведенных автором исследований.

В качестве ключевых молекул для конструирования бензофенонов, гидрокси- и алкокси-замещенных пиринов в данной работе использованы скрытые трикарбонильные структуры: ациклические енаминодикетоны, енаминокетоамиды и енаминокетоэферы. Несмотря на то, что данные субстраты содержат и электрофильные и нуклеофильные центры, ранее основное внимание уделялось им как биелектрофильным реагентам. В рассматриваемой работе енаминодионы вовлечены в новые превращения с использованием их в качестве амбифилов, что открыло путь к синтезу разнообразных функционализированных циклических систем. В диссертационной работе рассмотрены две стратегии синтеза 3-окси-4-пиронов и их производных на основе енаминодионов. Первая стратегия основана на ацилировании енаминодионов, содержащих алкокси-группу в положении С-4. Второй подход базируется на вовлечении енаминодионов, содержащих метильную группу, в конденсацию Кляйзена с образованием 5-ацил-4-пиронов с последующим окислением до 3-окси-4-пиронов.

В процессе реализации поставленных целей Степарук Е.В. проделана огромная синтетическая работа по выявлению факторов, способствующих протеканию реакций в нужном направлении с высокими выходами целевых продуктов. В широких пределах варьировались условия реакций (температура, время реакций, природа растворителей). В результате автору удалось найти оптимальные условия подавляющего большинства процессов. Сопоставление строения исходных и полученных продуктов позволило Степарук Е.В. предложить обоснованные схемы образования целевых соединений. Автор

демонстрирует понимание теоретических основ органической химии и хорошо владеет современными физико-химическими методами доказательства структуры органических соединений, что позволяет правильно трактовать полученные результаты и обеспечивает *достоверность* работы.

Третья глава включает всю экспериментальную часть работы и содержит описание подготовки реактивов, методов синтеза, условий анализа соединений физико-химическими методами. Особо следует отметить простоту методик синтеза целевых соединений.

К недостаткам этой части работы я отношу следующие:

1. Методики написаны слишком лаконично. После общей методики синтеза серии веществ для каждого представителя приведены лишь характеристики конечного продукта. Чтобы установить, какое соединение было использовано в качестве субстрата, читателю зачастую приходится проводить поиск в разделе «Обсуждение результатов».

2. Исходными соединениями для енаминодионов служили соответствующие 1,3-дикетоны. Автор представил их в виде дикето-формы, хотя данные спектров ЯМР ^1H свидетельствуют о кето-енольной форме 1,3-дикетонов **3a-j,m** (стр.71-75).

Завершает диссертацию *Заключение*, которое соответствует сформулированным во введении целям и задачам исследования.

Основные достижения диссертанта, на мой взгляд, заключаются в следующем:

Показано, что RO-замещенные енаминодионы проявляют свойства 1,2- и 1,4-амбифильных реагентов, и служат ценными субстратами для формирования широкого круга гетеро- и карбоциклов. В частности:

- Самоконденсация енаминодионов приводит к ряду труднодоступных диацилфенолов.
- Разработаны методы синтеза новых 5-ацил-3-окси-4-пиронов путем конденсации амбифильных енаминодионов с ацилбензотриазолами в присутствии $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$. (Конденсация Кляйзена в условиях “мягкой енолизации”).
- Разработаны методы селективного эпоксидирования 5-ацил-4-пиронов и их бензоаннелированных производных образованием ранее неизвестных 2,3-эпоксидигидропиронов.
- Выявлена способность 2,3-эпоксидигидропиронов подвергаться одновременному раскрытию пиринового и оксиранового колец с последующим деформированием и образованием гидроксильированных 2-пиронов или 4-пиронов.
- На основе 5-ацил-4-пиронов разработан одnoreакторный метод синтеза 5-гидрокси-2-пиронов, содержащих функциональные группы в положениях 3 и 6.

- Выявлена трансформация эпоксидов на основе 3-RO-2-арил-4-пиранов, сопровождаемая сужением кольца и процессом деароилирования с получением функционализированных 3-гидроксифуран-2-карбальдегидов.

В целом проделанная диссертантом работа продемонстрировала, что синтетический потенциал RO-замещенных енаминодионов, 3-гидрокси-4-пиранов, продуктов эпоксидирования 5-ацил-4-пиранов и их бензоаннелированных производных огромен и позволяет синтезировать большие ряды сложных молекул с фармакоформными фрагментами. Очевидно, что этот потенциал далеко не исчерпан.

Анализ текста диссертации, автореферата и публикаций Степарук Е.В. показывает, что рецензируемую работу отличает высокий уровень научной новизны и очевидная практическая значимость. Автор демонстрирует понимание теоретических основ органической химии и хорошо владеет современными физико-химическими методами доказательства структуры органических соединений. Это позволило правильно трактовать полученные результаты и обеспечило их *достоверность*. Сомнений в корректности представленных данных не возникает. Все это позволяет высоко оценить результаты, полученные в рамках данной диссертационной работы.

Диссертационная работа Степарук Е.В. грамотно написана, хорошо оформлена, а *научные положения, выводы и рекомендации, сделанные диссертантом обоснованы.*

Автореферат по структуре и содержанию полностью соответствует диссертации.

При общей положительной оценке работы имеются следующие замечания и вопросы:

1. Название работы не в полной мере отражает ее содержание, которое значительно шире. Так, работа содержит большой раздел, посвященный синтезу труднодоступных бензофенонов. Более того, одним из положений, выносимых на защиту, является «Проведение реакции самоконденсации енаминодионов в основных условиях». Возможным названием работы могло быть: «Енаминодионы в синтезе бензофенонов, 3-гидрокси-4-пиранов и их производных».

2. Автор не обосновала выбор системы $H_2O_2/NaOH$ для процессов окисления хромонов. Ведь в литературном обзоре представлено несколько окислительных систем, некоторые из которых представляются весьма перспективными (например, система «оксон – ацетон»).

3. В работе получен ряд 1,3-ДК, использованных в качестве исходных в синтезе енаминодионов – ключевых соединений для получения целевых структур. В экспериментальной части дикетоны представлены в виде дикето-таутомеров, но данные ЯМР 1H свидетельствуют о существовании их в кето-енольной форме.

4. На мой взгляд, некорректно называть масштабированием процесса незначительное увеличение загрузки реагентов с десятков мг до 1–2г. Обычно масштабирование является необходимым этапом создания технологии получения продукта.

5. Скрининг цитотоксической активности для клеточной линии рака шейки матки HeLa и дермальных фибробластов человека проведен лишь для двух соединений: анизолопирона **23d** и гидроксифурфурола **26a**. Не указан препарат сравнения.

Для оценки фотофизических свойств из всего множества полученных диссертантом веществ также выбрано лишь два представителя 3-гидроксифурфуолов.

Чем руководствовался автор при выборе соединений? Но в любом случае такого количества протестированных соединений явно недостаточно для оценки как цитотоксической активности, так и фотофизических свойств новых веществ.

6. Автор не указывает, где и кем были проведены исследования, указанные в п.5.

7. В таблице 2.6 на с. 48 диссертации номера 2-фенилзамещенных 4-пиранов **12** не соответствуют номерам исходных енаминодионов.

8. Имеются опечатки и неудачные выражения, например «выход реакции» (стр.47); «Использование MeOH позволило получить продукты с более высокими выходами и продемонстрировало бóльшую область применения по сравнению с этанолом» (стр.57); «однореакторная реакция» (стр.59) и др.

Перечисленные вопросы носят исключительно уточняющий характер, а замечания не снижают ценности большой и актуальной работы.

Результаты исследований Степарук Е.В. могут использоваться в организациях и научных центрах, занимающихся синтезом и исследованием гетероциклических соединений, разработкой и внедрением новых лекарственных препаратов, например, в ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, РХТУ им. Д.И. Менделеева, ИОС УрО РАН им. И.Я. Постовского и других.

Представленное исследование является логически завершенным, но имеет потенциал дальнейшего развития. Приведенные *выводы* соответствуют полученным в диссертационной работе результатам. Их достоверность основывается на большом экспериментальном материале, согласованности проанализированных литературных и полученных экспериментальных данных. Указанные замечания не носят принципиального характера.

Таким образом, 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» 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, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия,

профессор  Филякова Вера Ивановна

Должность: Ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН)


620108, г. Екатеринбург, ул. С.Ковалевской, 22 / Академическая, 20

Адрес электронной почты: filver@mail.ru

Тел. 8-922-203-30-95

Дата *07 октября 2024г*

Подпись Филяковой Веры Ивановны заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук,  к.т.н. Красникова Ольга Васильевна

