

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Учускина Максима Григорьевича

на диссертационную работу 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.

Диссертационная работа Степарук Елены Владимировны посвящена разработке методов синтеза функционализированных 3-гидрокси-4-пиронов с применением легкодоступных енаминодионов в качестве исходных соединений и исследованию их многогранной реакционной способности.

3-Гидрокси-4-пироны представляют собой важный класс гетероциклических соединений, распространенный в природе и обладающий разнообразной биологической активностью. Кроме того, данный класс нашел применение в качестве хелатирующих агентов и флуоресцентных меток. Реакционная способность 3-гидрокси-4-пиронов является разносторонней, хотя на сегодняшний день малоизученной. Представленная соискателем работа устраняет данный недостаток и, бесспорно, **является актуальной** с точки зрения развития методологии органического синтеза, и конструирования важных для многих прикладных областей соединений. Необходимо отметить тот факт, что автор уделяет особое внимание поиску среди полученных соединений объектов с биологической активностью и фотофизическими свойствами, что является важным дополнением к проделанной синтетической работе.

Диссертационная работа Елены Владимировны написана на русском языке в традиционном стиле, изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, включающего 149 ссылок.

Литературный обзор состоит из четырех частей и описывает методы синтеза функционализированных 4-пиронов и исследованию их реакционной способности. Литературный обзор дает исчерпывающее представление о достижениях в обсуждаемой области химии, написан хорошим научным языком.

Обсуждение полученных результатов включает пять разделов. Первый раздел посвящен синтезу исходных енаминодионов и исследованию их димеризации под действием оснований. Автор провела оптимизацию реакционных условий модельной реакции димеризации енаминодионов, осуществила синтез широкой серии замещенных пирокатехинов и фенолов, что позволило определить границы применимости найденной реакции, предложила механизм оригинальной трансформации.

Во втором разделе описан синтез серии замещенных 5-ароил-4-пиранов. Елена Владимировна осуществила оптимизацию реакционных условий модельной реакции енаминодиона и бензоилбензотриазола варьированием многих параметров реакции, а также структуры ацилирующего агента. Используя найденные оптимальные реакционные условия, автор синтезировала серию функционализированных 5-ароил-4-пиранов и предложила механизм указанной реакции.

В третьем разделе описана реакционная способность полученных 3-алкокси-5-ацил-4-пиранов. В частности, автор осуществила серию превращений модельного 3-алкокси-5-ацил-4-пирана с образованием серии функционализированных продуктов с сохранением исходного цикла, его раскрытием или трансформацией в другие гетероциклические ансамбли.

В четвертом разделе описано окисление 5-ацил-4-пиранов, при этом особое внимание уделено процессам дальнейших реакций эпоксидов – продуктов окисления. Используя модельные соединения, автор реализовала синтез исходных 5-ацил-4-пиранов, осуществила подбор оптимальных условий окисления модельного 5-ацил-4-пирана, синтезировала серию ключевых эпоксидов, которые далее элегантно превратила в несколько классов соединений в зависимости от применяемых реакционных условий и строения исходных оксиранов, а также исследовала некоторые химические свойства и цитотоксическую активность продуктов.

В пятом разделе описано исследование фотофизических свойств некоторых полученных соединений.

Экспериментальная часть диссертационной работы составляет 50 страниц текста и содержит подробные методики получения веществ, основную информацию о синтезированных соединениях, а именно данные ЯМР ^1H

и ^{13}C спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК-спектроскопии. Структура некоторых соединений однозначно доказана данными рентгеноструктурного анализа. Невозможно не отметить большой объем выполненной экспериментальной работы.

Материалы диссертации изложены в 5 статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и индексируемых в международных базах цитирования Scopus и WoS, в том числе две статьи в престижном журнале первого квартала *The Journal of Organic Chemistry*, а также в 7 тезисах докладов на конференциях различного уровня.

Научная новизна представленной работы заключается в том, что впервые предложены и реализованы оригинальные методы синтеза функционализированных 4-пиронов, а также изучена их реакционная способность. В частности, автор разработала метод синтеза замещенных пирокатехинов и фенолов на основе димеризации енаминодионов, осуществила синтез 5-замещенных 4-пиронов и изучила их реакционную способность, исследовала цитотоксичность и флуоресцентные свойства некоторых полученных соединений. **Практическая значимость** работы заключается не только в разработке простых и технологичных методов синтеза неизвестных ранее потенциально биологически активных соединений, но и в поиске среди полученных соединений веществ с полезными свойствами.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов сомнений не вызывает, поскольку обеспечена применением современного набора физико-химических методов анализа, методик обработки результатов и воспроизводимостью экспериментальных результатов. Содержание диссертационной работы полностью соответствует содержанию автореферата и представленных публикаций, а заключение полностью отражает результаты диссертационной работы.

Замечания и вопросы, которые возникли в результате знакомства с работой:

1. Автор продемонстрировала успешное применение производных гликолевой кислоты **1** в качестве исходных соединений. Можно ли использовать в качестве исходных соединений производные аминокислот?

2. Автор осуществила синтез широкой серии исходных 1,3-дикетонов **3** и соответствующих продуктов конденсации с DMF DMA, однако среди продуктов отсутствуют примеры, содержащие электроноакцепторные группы. Наличие таких исходных могло бы существенно расширить границ применимости многих найденных реакций. С чем связано отсутствие примеров, содержащих электроноакцепторные группы?

3. Одной из причин обнаруженной димеризации является стерическая доступность метиленового звена, депротонирование которого приводит к протеканию реакции Михаэля и дальнейшей димеризации. Если стерически нагрузить этот фрагмент, то можно ожидать изменение селективности процесса и возможной реализации планируемого изначально направления.

4. Чем обусловлен выбор H_2O_2 для окисления 5-ацил-4-пиронов? В лабораторной практике есть более удобные, менее опасные и часто используемые реагенты, например, *трет*-бутилгидропероксид, *мета*-хлорпербензойная кислота, монопероксифталат магния.

5. Не совсем логичным выглядит фрагмент с описанием *one-pot* синтеза пирона **23d**, который следовало бы поместить сразу после схемы 2.21.

6. В экспериментальной части описаны подробности проведения рентгеноструктурного анализа, однако полностью отсутствуют соответствующие данные. На мой взгляд, следовало бы включить основные данные и привести рисунки с укрупненными структурами по данным РСА.

7. В диссертации и автореферате встречаются опечатки и не совсем удачные выражения, например, «кислотно-катализируемая реакция Ахматовича», «получалась смесь продуктов или низкая конверсия исходного соединения».

Следует отметить, что указанные замечания касаются только стиля изложения полученных результатов и абсолютно не снижают общего очень хорошего впечатления от данной квалификационной работы.

Диссертационная работа Степарук Елены Владимировны «Синтез 3-гидрокси-4-пиронов и их производных на основе енаминодионов» представляет собой законченную научно-квалификационную работу. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертация «Синтез 3-гидрокси-4-пиронов и их производных на основе енаминодионов», соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе п. 9-14

Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а также соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия, а ее автор - Степарук Елена Владимировна - заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Я, Учускин Максим Григорьевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 1.4.06.09.

Официальный оппонент:

Учускин Максим Григорьевич

кандидат химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия), ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории органического синтеза химического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

e-mail: mu@psu.ru; тел.: +7 (342) 239-63-15

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (ФГАОУ ВО ПГНИУ)

614990 г. Пермь, ул. Букирева, 15; Тел.: +7 (342) 239-64-35; E-mail: info@psu.ru; www.psu.ru

11.10.2024

Учускин Максим Григорьевич

Подпись Учускина М. Г. заверяю

Ученый секретарь ФГАОУ ВО ПГНИУ

11.10.2024

Антропова Елена Петровна

