

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия,
доцента Доценко Виктора Викторовича**

**на диссертацию Шарапова Айнура Диньмухаметовича
«КУМАРИНЫ, АННЕЛИРОВАННЫЕ И ЗАМЕЩЕННЫЕ
МОНОАЗАГЕТЕРОЦИКЛАМИ: СИНТЕЗ И ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА», представленную на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия**

Актуальность темы диссертации. Представленная диссертация **Шарапова Айнура Диньмухаметовича** посвящена разработке доступных методов синтеза новых производных кумаринов, аннелированных с пиррольным циклом, либо содержащих 1,2,4-триазинильный, пиридинильный и дипиридинильный заместители, а также изучению фотофизических свойств синтезированных соединений. Многие производные кумарина известны как органические флуорофоры, для которых возможны широкие возможности настройки флуоресцентных свойств. Во многих случаях эта флуоресценция чувствительна к локальному окружению молекулы, особенно к локальной полярности и микровязкости. Эти свойства делают такие производные кумарина потенциально пригодными в качестве флуоресцентных зондов гетерогенного окружения, таких как супрамолекулярные полости, мицеллы, полимеры и твердые тела. Касательно применения подобных соединений в качестве зондов и хемосенсоров следует указать, что за последние десять лет кумарины активно внедряются для обнаружения и определения ионов, pH, полярности окружающей среды, а также активного кислорода и сульфидов.

Моноазагетероциклические производные (как конденсированные, так и неконденсированные) представляют собой отдельную эволюционную ветвь кумариновых флуорофоров, имеющих жесткую планарную структуру, определяемую при помощи ковалентных связей. Синтез таких соединений особенно интересен, но нетривиален, поскольку часто предусматривает многостадийные последовательности превращений и необходимость использовать дорогостоящие катализаторы на основе благородных металлов.

В представленной диссертационной работе соискателем применяются подходы, включающие последовательность реакций кросс-дегидрогенативного сочетания и реакции Боджера для синтеза (пиридин-2-ил)замещенных кумаринов, а также механохимическую активацию для синтеза пирролоаннелированных кумаринов. Преимуществами предложенных в работе подходов является отказ от использования дорогостоящих

катализаторов и сокращение числа стадий в сравнении с известными аналогами. В связи с этим диссертационная работа **Шарапова Айнура Диньмухаметовича**, посвященная синтезу и изучению фотофизических свойств кумаринов, содержащих остаток моноазагетероциклов, безусловно, является **актуальной и практически значимой**.

Структура и объем работы. Диссертационная работа А.Д. Шарапова (168 страниц) построена традиционно для работ в области органической химии, написана полностью в научном стиле и хорошим языком, соответствующим требованиям к кандидатским диссертациям и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы (148 наименований) и приложений. Работа очень аккуратно оформлена и содержит весьма небольшое количество оформительских недочетов.

Обзор литературы (Глава 1). В литературном обзоре (47 страниц) приведены актуальные литературные данные по синтезу и свойству кумаринов, соединенных с фрагментом азагетероцикла. Для удобства литературный обзор разделен на две части, первая из которых посвящена синтезу и исследованию свойств пирролокумаринов, вторая часть – синтезу и свойствам пиридинил- и пиримидинил-замещенных кумаринов. Литературный обзор завершается заключением с анализом имеющихся подходов. В целом обзор хорошо оформлен и написан, и дает адекватное представление о современном состоянии дел в данной области химии.

Приведенный анализ публикаций демонстрирует, что известным методам синтеза азагетероциклических производных кумарина присущи определенные недостатки, заключающиеся в многостадийности ряда описанных процедур, ограниченности возможностей дальнейшей трансформации кумаринов, труднодоступности ряда исходных реагентов, а также в использовании ряда специфических катализаторов. В целом это приводит к снижению выходов, а также к снижению эколого-экономических факторов (Е-фактор, показатель Ecoscale). Из вышесказанного вытекает, что решение обозначенных синтетических проблем синтеза кумаринов, несущих азагетероциклические заместители/фрагменты, является актуальной задачей, что логически подводит читателя к собственным результатам соискателя, направленным на решение возникших вопросов.

Обсуждение результатов (Глава 2). В данной главе представлены полученные соискателем **А. Д. Шараповым** экспериментальные результаты.

Этот раздел диссертации также хорошо написан, аккуратно оформлен, прослеживается вся цепочка авторских изысканий, начиная от подбора

условий синтеза и заканчивая исследованием свойств продуктов.

Первая часть главы «Обсуждение результатов» посвящена синтезу и изучению фотофизических свойств 8-(пиридин-2-ил)кумаринов. Подход к получению таких соединений основан на последовательности реакции нуклеофильного замещения водорода на остаток 1,2,4-триазина и далее на реакции Боджера. Такой подход позволил автору синтезировать ряды новых флуорофоров ряда 8-(пиридин-2-ил)кумарина. Применимость данного подхода была продемонстрирована и для синтеза 8-(2,2'-дипиридинил)кумаринов. Также автором продемонстрирована практическая применимость полученных 8-(2,2'-бипиридинил)кумаринов для флуоресцентного детектирования ряда катионов (Zn^{2+} , Cd^{2+} , Al^{3+} и Cu^{2+}).

Вторая часть главы посвящена синтезу и исследованию фотофизических свойств 4-(пиридинил)бензо[с]кумаринов, включая их бипиридиновые производные. Для промежуточных 4-(1,2,4-триазин-5-ил)бензо[с]кумаринов был предложен новый протокол синтеза через двойную ароматизацию дигидротриазиновых и тетрагидробензольных фрагментов под действием дихлордицианобензохинона в качестве окислителя. Показано, что использование DDQ является оптимальным и преимущественным по отношению к иным окислителям. Исследование фотофизических свойств продуктов показало, что аннелирование дополнительного ароматического кольца к кумариновому фрагменту способствует увеличению квантового выхода люминесценции (до 86%) и достижению стоксовых сдвигов до $14\,000\text{ см}^{-1}$.

В третьей части раздела был описан синтез ряда новых пирролокумаринов с целью изучения их фотофизических свойств; был предложен механохимический подход для синтеза пирролоаннелированных производных кумарина в условиях шарового измельчения без растворителя при температуре окружающей среды путем конденсации гидроксиндолов и β -кетозэфиров по реакции Пехмана. Кроме того, последовательность реакций $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ и реакции Боджера была успешно применена для синтеза гибридных пиридин-пирроло[3,2-*g*]кумариновых флуоресцентных красителей.

Стоит отметить, что предложенные соискателем методы синтеза во многом соответствуют принципам зеленой химии, отличаются высокой степенью эффективности (что подтверждается данными расчетов E -фактора, показателя Ecoscale), хорошей атомной экономичностью и малым количеством отходов. В целом в главе представлены весьма обстоятельные результаты исследований, включающие не только синтез, но также квантовохимические исследования и фотофизические измерения.

В экспериментальной части диссертации представлены методики синтеза полученных соединений и описание их физико-химических свойств. Экспериментальная часть корректна по содержанию, хорошо оформлена, здесь также приводятся способы подготовки растворителей и исходных реагентов, традиционно описывается использованная аналитическая база, и даются методики экспериментов – весьма детализированные, достаточно подробные с точки зрения возможного воспроизведения. Аналитическая составляющая подробная и полная.

Объем эксперимента представляется более чем достаточным для кандидатской диссертации. 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.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов. Новизна результатов, полученных А.Д. Шараповым, обусловлены глубиной выполненного анализа значительного числа научных источников по теме диссертации, а также данными, полученными в экспериментальных исследованиях. По мнению официального оппонента, новизна исследования заключается в следующих пунктах:

- Разработана синтетическая стратегия получения ранее не описанных хемосенсоров на основе 8-(2,2'-бипиридин-6-ил)кумаринов, основанная на комбинации реакции S_N^H и реакции Боджера. Изучены основные фотофизические свойства, экспериментально исследовано явление сольватохромизма и теоретически подтверждено по математическим моделям.
- Разработан способ получения и осуществлен синтез ранее не описанных 9-(пиридин-2-ил)-замещенных пирролокумаринов через последовательность реакций S_N^H – реакция Боджера.
- Разработан одnoreакторный синтез 1,2,4-триазин-замещенных бензо[с]кумаринов методом двойного окисления с использованием DDQ.
- Разработан способ получения и осуществлен двухстадийный синтез новых флуорофоров на основе пирролокумаринов с четырьмя типами аннелирования ([3,2-*g*], [2,3-*g*], [2,3-*h*], [2,3-*f*]). Синтез новых пирроло[3,2-*g*]кумаринов, пирроло[2,3-*g*]кумаринов, пирроло[2,3-*h*]кумаринов был осуществлен по реакции Бишлера-Мелау, а пирроло[2,3-*f*]кумарины были получены по реакции Неницеску, с последующей конденсацией по Пехману.
- Получено 21 новое соединение ряда 8-(пиридин-2-ил)кумарина через последовательность реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H)

– Дильса-Альдера – ретро-Дильса-Альдера (реакция Боджера). Проведены исследования фотофизических свойств, что позволило выявить ряд новых флуорофоров. Для двух наиболее перспективных соединений исследовано явление сольватохромизма. Полученные данные были проанализированы с использованием уравнения Липперта-Матага, а также шкал Косовера и Димрота/Райхардта.

- Впервые использован механохимический подход в синтезе линейных производных пирроло[2,3-*g*]- и пирроло[3,2-*g*]кумаринов при взаимодействии производных гидроксиндолов с β -кетозэфирами в шаровой мельнице в присутствии метансульфоновой кислоты. Были оптимизированы условия реакции и исследованы селективность и «зеленые» параметры реакции: показатели E_{co}Scale, *E*-фактор.

- Получен пакет данных о молекулярной и кристаллической структуре новых соединений. Также для всех новых соединений получен пакет данных о фотофизических свойствах, проведены квантово-механические расчеты и проанализированы данные по уравнению Липперта-Матага.

В целом, полученные результаты однозначно подтверждают научную новизну и ценность полученных результатов для дальнейшего развития химии кумаринов.

Степень обоснованности, достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений, поскольку строение всех полученных ранее неизвестных соединений было доказано при помощи общепринятых физико-химических методов, реализованных на современном оборудовании: спектроскопия ЯМР (^1H , ^{13}C , а также двумерные корреляции ^1H - ^{13}C HNBC и HSQC), масс-спектрометрия и элементный анализ; для 5 образцов был проведен рентгеноструктурный анализ. Фотофизические исследования также выполнены на современном оборудовании (спектрофлуориметр Horiba-Fluoromax-4) и полученные данные не вызывают сомнения.

Интерпретация полученных результатов выполнена в рамках научной парадигмы с привлечением данных DFT расчетов, что является сильной стороной представленной работы. Изучение сольватохромных свойств выполнено с помощью уравнения Липперта-Матага, а также шкал Косовера и Димрота/Райхардта.

Материал работы прошел достаточную апробацию на конференциях разного уровня. По результатам работы вышло 7 статей в хороших журналах,

также имеется 1 патент РФ на изобретение.

В целом, 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.

Значимость результатов, полученных в диссертационной работе, для науки и практики заключается в том, что в работе были:

- предложены эффективные стратегии синтеза новых флуорофоров на основе (пиридин-2-ил)кумаринов; проведено исследование фотофизических и сенсорных свойств полученных соединений, которое показало для большинства образцов хорошие выходы флуоресценции; кроме того, была показана применимость 8-(2,2'-бипиридинил)кумаринов для флуоресцентного детектирования катионов Zn^{2+} , Cd^{2+} , Al^{3+} и Cu^{2+} ; для ряда соединений был продемонстрирован положительный сольватохромизм.
- разработаны подходы для синтеза новых флуорофоров на основе пирролокумаринов с [3,2-g], [2,3-g], [2,3-h], [2,3-f] типами сочленения пиррольного и кумаронового колец. Полученные соединения характеризовались высокими квантовыми выходами и большими стоксовыми сдвигами, был обнаружен и подтвержден положительный сольватохромизм для ряда полученных соединений.
- проведен синтез флуорофоров на основе 9-(пиридин-2-ил)-замещенных пирролокумаринов, в основе которого лежит последовательность реакций S_N^H – реакция Боджера; изучены основные фотофизические свойства синтезированных соединений.

Замечания и вопросы по диссертации

1) Отмечены незначительные огрехи оформления и небольшое количество опечаток.

Так, на стр. 13-14 подпись к схеме 5 «уехала» на следующую страницу. Аналогично, стр. 63-64 – сноски к Табл. 2.1, на стр. 73 – легенда к рисунку 2.9, стр. 81 – подпись к схеме 2.7, с. 93 – подпись к рисунку 2.15, стр. 103 – подпись к рисунку 2.25 и т.д.

Стр. 35 и далее по тексту – «реакция Кронке» вместо правильного – Крёнке.

Стр. 38, схема 44 – в структуре бромид-пиридиния **Л121** потерян бромид-ион.

Стр. 40, неудачная фраза «в кипящем этаноле в этилате натрия». Отмечены также некоторые другие неудачные обороты: «карбальдегиды кумаринов»,

«халкон-кумарин».

Отмеченные опечатки:

Стр. 60 – «проявляли заметной эмиссию»

стр. 104 – «(1,2,4-триази-5-ил)»

стр. 107 – пропущен дефис «9-(пиридин-2ил)»

стр. 114 – «соответствующего 8-(1,2,4-триазин-5-ил)кумаринов»

2) Стр. 88 – Чем можно объяснить региоспецифичность механохимической конденсации Пехмана, в отличие от реакций аналогичного типа, протекающих в растворе?

3) Вопросы и комментарии к экспериментальной части:

В описании ЯМР спектра соединения **3a**: 8,44 (дд, $^1J = 7,43$ Гц, $^2J = 1,9$ Гц, 2H, Ho) и далее – непонятны обозначения типа Ho (фенил, РМР? орто? по отношению к чему?). КССВ, очевидно, не 1J и 2J , а 3J и 4J . Аналогично в описании спектра соединения **3к** (8,59 (дд, $^1J = 6,5$ Гц, $^2J = 3,0$ Гц, 2H, Ho) и ряде других описаний.

Описание ЯМР спектра соединения **5a** – «7,96 (т, $^1J = 7,5$ Гц, 1H, H4 (Py))». Обозначение 1J некорректно. Строго говоря, сигнал H4 2-пиридилного остатка не может быть триплетом, поскольку протоны H3 и H5 магнитно неэквивалентны. Корректнее было бы описывать этот сигнал как мультиплет.

В ряде спектров (например, для соединений **11**) не приведены отнесения сигналов.

Не для всех соединений приведенные названия строго соответствуют номенклатурным правилам ИЮПАК (иногда заместители перечисляются не в алфавитном порядке, например, 9-(6-(Этилтио)пиридин-2-ил)-3,4-диметил-..).

4) В списке литературы, ссылки 36, 64 – название журнала Synthesis не сокращается.

5) Помимо чисто оформительских моментов: хотелось бы увидеть в работе данные по биологической активности полученных соединений, пусть даже расчетные. С учетом известной биологической активности производных кумарина, здесь наверняка найдется что-то интересное.

В целом можно констатировать, что указанные недочеты – преимущественно оформительские, а замечания носят в большей степени дискуссионный, а не критический характер, и не касаются фактической сути.

Заключение

В целом, диссертация и автореферат содержат все необходимые

сведения, объем выполненной работы и научный уровень полагаю соответствующими искомой степени. Таким образом, диссертационная работа **Шарапова Айнура Диньмухаметовича** «Кумарины, аннелированные и замещенные моноазагетероциклами: синтез и фотофизические свойства» по своей актуальности, поставленным задачам, уровню их решения, научной новизне, по числу и качеству выпущенных диссертантом публикаций, объёму выполненных исследований и практической значимости результатов соответствует паспорту специальности 1.4.3 – «Органическая химия» и удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а автор диссертации, **Шарапов Айнур Диньмухаметович**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доценко Виктор Викторович

Доктор химических наук (1.4.3 – Органическая химия),
доцент (1.4.3 – Органическая химия)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет», г. Краснодар, заведующий кафедрой органической химии и технологий;

Телефон: +7(989) 237 27 26, Адрес электронной почты: victor_dotsenko_@mail.ru

26.05.2025 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет», г. Краснодар (ФГБОУ ВО КубГУ), 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149, Телефон: +7 (861) 219-95-02. Адрес электронной почты: rector@kubsu.ru

Сайт организации: www.kubsu.ru

Подпись официального оппонента **Доценко Виктор Викторовича** заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО КубГУ

26.05.2025 г.



Касьянова Е.М.