

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, профессора Гулевской Анны Васильевны на диссертационную работу **Фатыхова Рамиля Фаатовича** на тему “Производные *m*-дигидроксибензопиранов и акридонов как нуклеофильные агенты в реакциях  $S_N^H$ ”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – “Органическая химия”

### Актуальность темы диссертации

Создание химических связей углерод-углерод и углерод-гетероатом – основная задача органической химии. Диссертационная работа Р.Ф. Фатыхова направлена на решение этой задачи и посвящена исследованию реакций окислительного нуклеофильного замещения водорода ( $S_N^H$ ) и нуклеофильного присоединения к незамещенному атому углерода как методу построения С-С связей и синтеза азинильных производных *m*-дигидроксибензопиранов и акридонов. Выбор нуклеофильных реагентов – 5,7-дигидроксикумаринов и родственных соединений, содержащих *m*-дигидроксифенольный фрагмент, в качестве объектов исследования аргументирован: распространенность в растительном мире и разнообразие биологической активности. Также мотивирована необходимость модификации указанных соединений с целью получения производных с улучшенными фармакологическими характеристиками. Следует отметить, что  $S_N^H$ -методология построения С-С связей успешно конкурирует с подходами, основанными на катализируемых комплексами переходных металлов реакциях кросс-сочетания.  $S_N^H$ -Процессы не уступают каталитическим реакциям по эффективности и зачастую становятся более предпочтительными с точки зрения принципов “зеленой химии” (не требуют предварительного введения групп-нуклеофугов) и относительной стоимости синтеза.

### Общая характеристика работы (структура, объем и содержание диссертации)

Диссертационная работа Р.Ф. Фатыхова представлена на 138 страницах машинописного текста и имеет традиционную структуру: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальные методики, заключение, список сокращений и условных обозначений и список литературы.

Во **Введении** обозначена актуальность работы, сформулированы цели и задачи исследования, подчеркнуты научная новизна и практическая значимость результатов работы.

**Глава I** диссертации – литературный обзор, состоящий из двух взаимосвязанных разделов (75 литературных ссылок). В первом из них представлены превращения  $S_N^H$ - и  $A_N$ -типа с участием производных фенола в качестве нуклеофила и электрофильных азаетероциклов, так называемые реакции гетарилирования. Во втором разделе рассмотрены менее распространенные (менее привычные) реакции сочетания фенолов с  $\pi$ -избыточными гетероциклами, в которых один из субстратов активируется соединениями гипервалентного йода, электрохимическим окислением, комплексами переходных металлов и пр. Убедительно

показано, что реакционная способность гидроксипроизводных бензопиранов и акридонов по отношению к  $\pi$ -дефицитным и  $\pi$ -избыточным гетероциклам практически не изучена.

**Глава 2** – обсуждение полученных диссертантом результатов. В разделе 2.1.1 представлены результаты исследования взаимодействия 5,7-дигидроксикумаринов с моно- и бициклическими производными триазины, пиримидина и пиразина в присутствии протонных или льюисовских кислот. Показано, что в зависимости от природы электрофильной компоненты реакция протекает как нуклеофильное присоединение, двойное нуклеофильное присоединение или окислительное нуклеофильное замещение водорода. Менее  $\pi$ -дефицитные пиридин и его бензоконденсированные аналоги не вступают в данные превращения.

Проблемы окисления аддуктов 5,7-дигидроксикумаринов с триазинонами и дифенилтриазином побудили диссертанта исследовать реакционную способность 5,7-ди(метокси)кумаринов по отношению к 3,6-диарилтриазином (раздел 2.1.2). Действительно, оказалось, что аддукты указанных соединений окисляются с помощью хлоранила или DDQ. Потребовалась корректировка лишь по количеству метансульфо кислоты, используемой в качестве катализатора в реакции нуклеофильного присоединения.

Диссертант преодолел еще одно затруднение, что хочется подчеркнуть особо. Недостаточная  $\pi$ -дефицитность пиридина и его бензопроизводных не позволила получить соответствующие пиридилкумарины. Последовал весьма остроумный ответ – диссертант ввел 1,2,4-триазины производные кумарина в гетерореакцию Дильса-Альдера с 2,5-норборнадиеном. В результате с хорошими выходами была получена серия пиридилпроизводных 5,7-ди(метокси)кумаринов.

Раздел 2.2 содержит описание реакций гетарилирования пиранокумаринов, хромонов, ксантонов и акридонов производными 1,2,4-триазины. В рамках этого исследования диссертант разработал эффективный метод синтеза пиранокумарина и изучил его взаимодействие с 3-алкилтио-1,2,4-триазином в кислой среде. Окисление соответствующих аддуктов действием хлоранила и активной окиси марганца позволило получить структурные аналоги природного кумарина Каланолида А.

Следующим типом полифенолов, реакционная способность которых по отношению к триазинонам была изучена диссертантом, стали изомерные кумарином биологически значимые 5,7-дигидрокси-4*H*-хромен-4-оны. И в этом случае были получены продукты нуклеофильного присоединения к триазинонам, окислить которые, однако, не удалось. Диметоксипроизводные хроменонон оказались инертными по отношению к электрофильным триазинонам.

Далее диссертант установил, что взаимодействие 3-метилтио-1,2,4-триазины и 3,6-дифенилтриазины с 1,3-дигидрокси-9*H*-ксантен-9-оном в трифторуксусной кислоте протекает не селективно, затрагивая атомы С(4) и С(2) исходного ксантена. В отличие от этого 1,3-ди(метокси)-9*H*-ксантен-9-он гладко образует соответствующие продукты нуклеофильного присоединения исключительно по атому С(4), способные к окислительной ароматизации.

В заключительной части работы показано, что, в отличие от дигидро- и диметоксиксантенонон, нуклеофильным центром в молекуле 1-гидрокси-3-метокси-10-

метилакридин-9(10*H*)-она служит атом С(2). Реакция с диарилтриазидами дает с хорошим выходом соответствующие аддукты, которые могут быть окислены действием хлоранила.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность. Апробация результатов работы**

Цель и задачи диссертационного исследования Р.Ф. Фатыхова сформулированы на основе критического анализа литературных данных.

Полученные научные результаты обоснованы и достоверны, так как базируются на результатах комплекса физико-химических исследований синтезированных соединений, включая рентгеноструктурный анализ, ЯМР спектроскопию на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  (включая корреляционные методики), ИК спектроскопию и элементный анализ. При обсуждении результатов использовались также данные квантово-химических расчетов и данные циклической вольтамперометрии.

Выводы, положения и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, содержательны и логически последовательны, не противоречат основным научным положениям, согласуются с результатами других авторов в данной области и развивают представления о реакциях нуклеофильного ароматического замещения и присоединения, их механизмах и границах применимости.

Основные научные результаты диссертации представлены в 4 статьях в зарубежных научных журналах с достаточно высоким импакт-фактором (Synthesis IF 2.675, Synlett IF 2.006, Mendeleev Communications IF 1.694), а также прошли широкую апробацию в форме докладов на научных конференциях различного уровня, включая международный.

### **Научная новизна и теоретическая значимость работы**

Впервые выполнено исследование реакционной способности 5,7-дигидроксикумаринов и родственных соединений, содержащих *m*-дигидрокси- и *m*-ди(метокси)фенольные фрагменты, по отношению к  $\pi$ -дефицитным азаетероциклам в условиях электрофильной активации последних. Показано, что в большинстве случаев соответствующие реакции протекают как  $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ ,  $\text{A}_{\text{N}}$  или тандемные  $\text{A}_{\text{N}}-\text{A}_{\text{N}}$  процессы с высокой степенью региоселективности. Продемонстрирована общность результатов вышеописанного превращения для широкого круга производных дигидроксикумарина и его аналогов, а также их зависимость от природы  $\pi$ -дефицитного азаетероцикла.

Установлено, что недоступные путем  $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ -реакции пиридилкумарины могут быть получены из 1,2,4-триазинильных производных кумарина через гетерореакцию Дильса-Альдера с 2,5-норборнадиеном.

### **Практическая значимость**

Разработаны доступные и эффективные методы функционализации *m*-дигидрокси- и *m*-ди(метокси)производных кумарина, пиранокумарина, хромона, ксантона и акридона. Получена широкая серия азинилпроизводных указанных гетероциклов, предварительный

биоскрининг которых выявил у некоторых из них умеренную противоопухолевую активность.

Предложен эффективный метод синтеза триазирилпиранокумаринов - структурных аналогов природного кумарина Каланолида А. Метод основан на двухстадийной последовательности, включающий  $S_N^H$ -взаимодействие *m*-ди(метокси)пиранокумарина с 3,6-диарил-1,2,4-триазинами и последующую реакцию Богера.

Синтезированные в ходе работы соединения, содержащие 2,2'-бипиридинильные фрагменты, - перспективны как лиганды для получения новых комплексов переходных металлов.

### Соответствие диссертационной работы паспорту специальности 02.00.03 – “Органическая химия”

Диссертация Р.Ф. Фатыхова “Производные *m*-дигидроксибензопиранов и акридонов как нуклеофильные агенты в реакциях  $S_N^H$ ” соответствует паспорту специальности 02.00.03 – “Органическая химия”, а именно:

- 1) формуле специальности: диссертационное исследование направлено на решение одной из основных задач органической химии - *изучение реакционной способности органических соединений и установление структуры продуктов химических превращений*;
- 2) областям исследований, указанных в паспорте специальности, в частности, *установлению связей “структура – реакционная способность” и разработке рациональных путей синтеза органических соединений*.

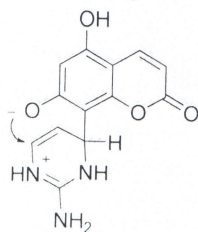
### Вопросы и замечания к диссертационной работе

Диссертационная работа Р.Ф. Фатыхова отличается цельностью, высоким уровнем новизны и практической полезности полученных результатов, легко читается. При этом при ее прочтении возникают вопросы, что, на мой взгляд, является признаком того, что работа вызвала интерес, а не оставила оппонента равнодушным. Вот эти вопросы:

1. Рассмотренные в литературном обзоре превращения относятся к реакциям СН-СН сочетания, что их и объединяет. Однако механизмы реакций, представленных во второй части обзора, принципиально отличаются от классических  $S_N^H$ - и  $A_N$ -процессов. В этом смысле нужно осторожнее относиться к терминологии и описанию механизмов реакций. В частности, процесс, представленный на схеме 1.38, диссертант классифицирует как *теле*-замещение. Но, очевидно, реакция протекает через первоначальное протонирование ОН-группы 2,2,2-трифтор-1-(1*H*-индол-3-ил)-1-(тиофен-2-ил)этанола, потерю молекулы воды и образование резонансно стабилизированного катиона. Последний служит электрофилом в последующей реакции с фенолом. Это типичная реакция  $S_E2$  Ag типа. В заключении к обзору делается вывод о том, что “Во всех случаях реакции протекают по наиболее нуклеофильным положениям фенольной системы (*орто*- или *пара*-положения)”.

Но ведь в реакциях активации гипервалентным йодом или электрохимического окисления фенолы служат электрофилами

2. Как следует из раздела 2.1.1. лишь некоторые из полученных аддуктов могут быть окислены действием хлоранила или DDQ. Причиной этого, по мнению диссертанта, служит склонность дигидрокумарина к окислению. Однако такое объяснение, по-видимому, не является исчерпывающим, поскольку остается вопрос: Почему это обстоятельство не препятствовало окислению аддуктов с 3-метилтиотриaziном?
3. Природа используемого электрофила, очевидно, оказывает преимущественное влияние на протекание реакций 5,7-дигидрокумаринoв с триазинами **2a-c**, **3a**. Проводился ли диссертантом анализ реакционной способности триазинов? Что определяет эту реакционную способность: основность азагрупп, стерическая доступность электрофильного атома углерода или какие-то другие факторы?
4. Почему реакции 5,7-дигидрокумаринoв с 2-аминопиримидином, триазолопиримидином и тетразолопиримидином протекают как двойное нуклеофильное присоединение? Не связано ли это с более высокой основностью указанных производных пиримидина и их способностью к внутримолекулярному депротонированию OH-группы кумарина, что облегчает вторичную нуклеофильную атаку (своеобразный автокатализ)? Речь идет об образовании следующих цвиттер-йонных интермедиатов:



5. Как доказывали структуру солей **10**? Учитывая сродство атома бора к кислороду и избыток метанола в реакции, более вероятным представляется образование частицы  $B(OMe)F_3^-$  в качестве противоиона в протонированном аддукте.

К сожалению, есть недостатки в оформлении диссертации:

1. В диссертации есть опечатки и стилистические погрешности, особенно в литературном обзоре, перечислять которые не имеет смысла. Однако следует заметить, что в научном труде недопустимо использовать жаргон: "В случае с 2-тиенилом и N-пирролилом..." (с.25).
2. В присланной мне диссертации дублируются страницы 30 и 31.
3. В схеме 1.16 должен быть изображен N-оксид триазиона, поскольку именно о N-оксиде идет речь в тексте.
4. В схеме 1.21 у интермедиата, изображенного в квадратных скобках, не хватает знака "+" на атоме азота и, по-видимому, знака "-" на фенольном кислороде.
5. В схеме 1.24 один из реагентов указан в виде нерасшифрованной аббревиатуры: MT-K10.
6. В схеме 2.7 диссертации (схема 9 автореферат) не расшифрованы заместители для аддуктов **25-29**, что затрудняет чтение и понимание дальнейшего текста.

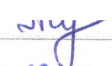
7. В схеме 2.7 диссертации (схема 17 автореферат) в структурах **48-50** вместо Ph должен быть R, т.к. R = Ph или 3,4-(НО)<sub>2</sub>С<sub>6</sub>Н<sub>3</sub>.

### Заключение

Диссертационное исследование Рамиля Фаатовича Фатыхова на тему "Производные м-дигидроксибензопиранов и акридонов как нуклеофильные агенты в реакциях S<sub>N</sub><sup>H</sup>", отличается внутренним единством, новизной, большим объемом значимых научных результатов и *является законченной научно-квалификационной работой*, в которой содержится решение фундаментальной научной задачи по разработке эффективных, соответствующих принципам "зеленой химии" методов построения углерод-углеродных связей посредством реакций перекрестного СН-СН-сочетания, основанных на S<sub>N</sub><sup>H</sup> и A<sub>N</sub>-процессах.

Диссертационная работа Р. Ф. Фатыхова "Производные м-дигидроксибензопиранов и акридонов как нуклеофильные агенты в реакциях S<sub>N</sub><sup>H</sup>" *соответствует* требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и отвечает критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ. А автор диссертации - Рамиль Фаатович Фатыхов *заслуживает* присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – "Органическая химия".

Официальный оппонент, доктор химических наук  
по специальности 02.00.03 – "Органическая химия",  
заведующая кафедрой органической химии  
Федерального государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования «Южный федеральный университет» (ЮФУ)

  
Гулевская Анна Васильевна  
21.12.2022

Почтовый адрес: 344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, д.7, химический факультет ЮФУ  
Телефон: +7 928 197 20 78  
E-mail: [agulevskaya@sfedu.ru](mailto:agulevskaya@sfedu.ru)

Подпись А.В. Гулевской заверяю

Декан химического факультета ЮФУ



Е.А. Распопова