

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, профессора Вацадзе Сергея Зурабовича на диссертацию Фатыхова Рамиля Фаатовича на тему «ПРОИЗВОДНЫЕ *m*-ДИГИДРОКСИБЕНЗОПИРОНОВ 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

Реакции образования связи «углерод-углерод» являются краеугольным камнем органического синтеза. С точки зрения синтетика, заказчика, экономических и экологических аспектов химической технологии идеальным методом построения новой С-С связи должен быть процесс С-Н/С-Н сочетания, не использующий предфункционализированных партнеров, при этом такая реакция должна протекать высокоселективно, при комнатной температуре, без использования катализа переходными металлами с выделением в качестве побочного продукта воды. Такие процессы называют *кросс-дегидрогенизационным сочетанием*. И именно развитию этой синтетической методологии посвящена рецензируемая диссертационная работа.

Реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в ряду п-дефицитных азотсодержащих гетероциклов являются одной из разновидностей кросс-дегидрогенизационного сочетания и протекают как присоединение нуклеофила к электрофилу с образованием так называемого σ^H -аддукта; последний в может быть далее окислен до финального продукта окислительного сочетания. Вовлечение в реакции S_N^H природных нуклеофильных реагентов таких, как *m*-дигидроксикумарины, хромоны, ксантоны и акридоны, является новым и не исследованным полем. При этом следует отметить, что такие реагенты могут содержать в структуре несколько нуклеофильных центров, близких по реакционной способности, что, очевидно, ставит вопрос не только о принципиальной возможности протекания реакций кросс-сочетания, но и региоселективности потенциального нового процесса. Также важно отметить, что проблема введения остатка фенола в гетероциклы по-прежнему остается достаточно открытой. Почему – потому что классические методы С-С-сочетания предполагают использование галоген- или псевдогалоген- модифицированных субстратов, катализ переходными металлами и жесткие реакционные условия; всё перечисленное удорожает стоимость конечного продукта, а также добавляет дополнительные стадии очистки продукта от следовых количеств переходного металла, наличие которого недопустимо, в частности, в фармацевтических препаратах. Кроме этого, полифенолы могут легко окисляться и вступать в другие побочные реакции.

Известно, что многие природные соединения обладают рядом определенных недостатков в плане применения их в фармакологии, такими, как, например, низкая биодоступность, токсичность, длительное время выведения из организма. Целенаправленная модификация природных веществ с уже известной активностью позволяет находить не только более активные их аналоги, но и улучшать фармакологические свойства известных агентов. Настоящая работа посвящена исследованию реакционной способности *m*-дигидроксибензолов, содержащих аннелированное гетероциклическое кольцо, в реакциях нуклеофильного замещения водорода. Поэтому оппонент считает, что диссертационная работа Фатыхова Рамиля Фаатовича является **актуальной и своевременной**.

Целью рецензируемой работы было изучение нуклеофильных свойств *m*-дигидроксикумаринов в реакциях нуклеофильного замещения водорода, а также исследование применимости реакции S_N^H для сложных природных нуклеофильных систем (хромоны, ксантоны и акридоны). Для достижения поставленной цели авторов были решены следующие **задачи**:

- разработка методов C-H/C-N сочетания 5,7-дигидрокси- и 5,7-диметоксикумаринов с азинами (*as*- и *s*-триазины, диазины и моноазины);
- разработка эффективного подхода к синтезу 2,2-диметилпирано[2,3-*f*]кумарина и исследование его реакционной способности в реакциях нуклеофильного замещения водорода;
- исследование реакционной способности родственных соединений: 5,7-дигидроксихромонов, а также 1,3-дигидрокси и 1,3-диметоксикумаринов и 1-гидрокси-3-метоксиакридоны.

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обоснования диссертационных исследований и обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы.

Во **Введении** автор показывает необходимость проведения диссертационных исследований, формулирует цели и задачи, а также обозначает положения, выносимые на защиту.

В **Литературном обзоре** автором предпринята попытка систематизировать реакции кросс-дегидрогенизационного сочетания фенолов и их производных с гетероароматическими соединениями. Данный обзор состоит из двух частей, первая из которых посвящена сочетанию фенолов с π -дефицитными азотсодержащими гетероциклами. Вторая часть посвящена сочетанию фенолов с π -избыточными гетероциклами. В качестве литературы использовано 75 оригинальных источников. В заключении обзора автор абсолютно обоснованно говорит, что для изучаемых реакций в случае с π -дефицитными азотсодержащими гетероциклами зачастую требуется присутствие кислотного катализатора, который активирует

азиновый цикл; при этом во всех случаях реакции протекают по наиболее нуклеофильным положениям фенольной системы (*орто*- или *пара*-положения).

Тщательный анализа текста диссертации (**Обсуждение результатов, Экспериментальная часть**), автореферата и публикаций Фатыхова Р.Ф. убедительно показывает, что рецензируемую работу отличает высокий уровень научной новизны и очевидная практическая значимость. Действительно, в плане примеров *научной новизны* можно привести то, что впервые проведено систематическое исследование реакционной способности нуклеофилов сложного строения, содержащих несколько реакционных центров, в S_N^H реакциях с π -дефицитными азотсодержащими гетероциклами на примере взаимодействия 5,7-дигидрокси- и 5,7-диметоксикумаринов с азинами; в результате получены широкие ряды производных кумаринов, содержащих пиримидиновый, хиноксалиновый, птеридиновый и триазиновый фрагменты. Найдено, что продукты сочетания 1,2,4-триазинов с кумаринами и акридоном легко трансформируются в пиридины при взаимодействии с норборнадиеном, что является эффективным методом синтеза пиридинил содержащих кумаринов и акридонов. *Практическая значимость* работы выражается в том, что автором разработаны простые и эффективные методы окислительного сочетания азагетероциклов с производными *m*-дигидроксибензопиранов, ксантонов и акридонов. Синтезированы библиотеки новых соединений, для которых проведена первичная оценка ингибирующей активности в отношении молекулярных шаперонов и ряда других мишеней. Новые соединения 2,2'-бипиридинового ряда, содержащие в своей структуре кумариновый и акридоновый фрагменты, представляют безусловный интерес в плане дизайна новых хелатирующих лигандов для катионов металлов.

Полученные в ходе исследований результаты и выводы являются в полной мере обоснованными и подтверждены данными с использованием современных физико-химических методов исследования структуры вещества и биомедицинских тестов.

При прочтении работы возникли следующие замечания и пожелания, носящие дискуссионный характер:

- *введение, постановка задачи*: требует пояснения фраза «Одно соединение из ряда или в случае двоякой трактовки структуры были получены данные рентгеноструктурного анализа»;
- *обсуждение результатов*: неясна причина наличия в верхней части Таблицы 2.2 схемы реакции и рисунка граничных орбиталей для **1a**;
- *там же*: приведенный рисунок расчета электронной плотности ВЗМО в принципе, предполагает возможность атаки электрофилом положения **4a** бицикла, однако, это не обсуждается;

- *обсуждение результатов:* верно ли я понимаю, что при образовании соответствующих первичных продуктов (не аддуктов!) типа **25-31** (Схема 2.7) атом водорода на атом азота «приходит», по-видимому, от протонирующей кислоты, а атом водорода C-H нуклеофила «уходит» в виде протона после образования какого-то не выделяемого катионного интермедиата? Если так, то фраза «при катализе 3 эквивалентами метансульфоновой кислоты» выглядит не очень корректно;
- *экспериментальная часть:* какой смысл для ЯМР-спектроскопии использовать смесь ДМСО- d_6 и CCl_4 ?
- *редакторские;*; оглавление; некоторые орфографические недостатки.

Вышеизложенные вопросы и замечания, однако, не являются принципиальными, не умаляют значения проделанной Фатыховым Р.Ф. работы и носят рекомендательный характер.

Высокий научный уровень исследования подтвержден наличием у диссертанта 5 статей в журналах, индексируемых библиографическими базами *Scopus* и *Web of Science*, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ. Результаты работы были неоднократно доложены на различных международных и всероссийских конференциях.

Оппонент считает необходимым отметить важность намеченных автором путей развития данной темы, а именно: наработка библиотек соединений с целью поиска биологически активных соединений с заданной активностью и для получения перспективных лигандов для конструирования фотоактивных металлокомплексов.

Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертационного исследования. Прделанная работа соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия в областях исследования: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования. 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура-свойство»; 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Уральском федеральном Университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Национальном исследовательском Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского, Новосибирском институте органической химии им. Н.Н.

Ворожцова СО РАН и в других организациях, где проводятся исследования в области органической химии.

Диссертационная работа Фатыхова Рамиля Фаатовича на тему "Производные м-дигидроксибензопиранов и акридонов как нуклеофильные агенты в реакциях S_N^H ", представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для наработки библиотек соединений с целью поиска биологически активных соединений с заданной активностью и перспективных компонентов люминесцентных устройств и материалов. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Фатыхова Р.Ф. отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор, Фатыхов Р.Ф., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Вацадзе Сергей Зурабович, профессор РАН

доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия
заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2)

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН

Адрес: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47

Телефон: +7 (499) 137-2944

Электронный адрес: vatsadze@ioc.ac.ru

Дата «22» декабря 2020 г.

Подпись Вацадзе С.З. заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН



 И.К. Коршевец