

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Фатыхова Рамиля Фаатовича «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

Диссертационная работа Фатыхова Р.Ф., посвященная реакциям кросс-дегидрогенизационного сочетания *m*-дигидроксибензопиранов, а также акридонов с π -дефицитными азотсодержащими гетероциклами, выполнена на кафедре органической и биомолекулярной химии химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» в рамках направления, посвященного исследованию, развитию и популяризации методологии окислительного нуклеофильного замещения водорода. Не вызывает сомнения, что исследование, направленное на систематическое исследование нуклеофильной способности производных *m*-дигидроксикумаринов и их родственных природных аналогов в S_N^H -реакциях, является *актуальным*, поскольку отвечает современным требованиям синтетической органической химии как атом-экономный процесс, позволяющий уменьшить число синтетических стадий при формировании С-С связи без применения *d*-элементов в качестве катализаторов.

Материал рецензируемой работы изложен вполне традиционно и включает: введение, аналитический обзор литературы, обсуждение полученных автором результатов, экспериментальную часть, заключение, список сокращений и условных обозначений, а также список процитированной литературы. Диссертационное исследование на 138 страницах машинописного текста содержит 62 схемы, 17 рисунков и 3 таблицы. Список литературы включает 95 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

Во введении сформулированы актуальность и степень разработанности темы исследования, обозначена цель, определены задачи, направленные на её достижение. Производные 5,7-дигидроксикумаринов определены основным объектом исследования. Раскрыты такие пункты как: научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Отмечены также методы и методология, на которых базировалось диссертационное исследование, приведен список конференций, на которых апробированы результаты данной работы.

Первая глава диссертационной работы, посвящена кросс-дегидрогенизационному сочетанию фенолов и их производных с гетероциклическими соединениями. Представленный критический обзор соответствует избранной теме диссертации. В нем обсуждены известные способы сочетания производных фенола с π -дефицитными азотсодержащими гетероциклами. Обобщена также информация о возможности выполнения этой реакции и с π -избыточными системами на основе концепции обращения полярности одного из субстратов. Следует отметить, что подавляющая часть процитированных работ российских и зарубежных авторов выполнена за последние два десятилетия, что говорит о существующем интересе исследователей к этой научной области, и, соответственно, подчеркивает своевременность и *актуальность* работы, выполняемой соискателем.

Во второй главе описаны полученные соискателем экспериментальные данные. В ней последовательно обсуждено нуклеофильное замещение водорода в азинах под действием 5,7-дигидроксикумаринов и их *O*-метилированных производных. Полученные на этих примерах экспериментальные наработки были использованы для синтеза серии гетарилированных производных пиранокумаринов, хромонов, ксантонов и акридонов.

В третьей главе «Экспериментальная часть» приведены общие и частные методики синтеза веществ, полученных в этой работе, а также их физико-химические характеристики.

Обсуждение материалов диссертационной работы завершается заключением, в котором реферативно представлены основные полученные результаты в виде *обоснованных выводов*, а также описаны дальнейшие перспективы развития разрабатываемой диссертантом тематики.

Отмечу, что заявленная *цель работы* - 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),

диссертантом *достигнута* – разработаны синтетические подходы кросс-дегидрогенизационного сочетания м-дигидроксибензопиранов, а также акридонов с π -дефицитными азотсодержащими гетероциклами. Получены ряды первых представителей азиновых производных м-дигидроксикумаринов, а также хромонов, ксантонов и акридонов, включая синтетический предшественник анти-ВИЧ препарата «каланолид А» - 2,2-диметилпиранокумарин.

Для достижения поставленных целей и решения экспериментальных задач диссертант использовал общепринятые синтетические методы, базирующиеся на методологии нуклеофильного замещения водорода. Широкий спектр физико-химических методов анализа, использованный для подтверждения строения впервые полученных соединений (одномерная ЯМР-спектроскопия на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , двумерная гетероядерная ЯМР-спектроскопия, ИК-спектрометрия, РСА и элементный анализ), позволяет сделать вывод о *хорошей степени обоснованности выводов и достоверности полученных результатов*.

Следует отметить новизну подхода к изучению $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ процессов в диссертационной работе Фатыхова Р.Ф. Наиболее типичным при изучении методологии $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ является использование в качестве объекта исследования электронодефицитного гетероцикла, соответствующего определенным характеристикам. Далее, в реакциях с рядами разнообразных нуклеофилов изучаются его электрофильные свойства, устойчивость аддуктов и региоселективность нуклеофильного замещения. В данной работе объект исследования изменен. Предложено исходить из определенного нуклеофила, обладающего заведомо полезными свойствами. Такой подход позволяет сместить акцент исследования $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ процессов в практическую плоскость, например, целенаправленно, с использованием «зеленой» методологии, осуществлять модификацию природных объектов. Это с успехом и было продемонстрировано на примере гетарилирования 2,2-диметилпиранокумарина – предшественника природного анти-ВИЧ препарата каланолида А.

Научную новизну диссертационной работы Фатыхова Рамиля Фаатовича, на мой взгляд, определяют следующие пункты:

- впервые дана оценка нуклеофильной способности 5,7-дигидрокси- и 5,7-диметоксикумаринов в серии реакций кросс сочетания с ди- и триазидами, протекающих в условиях нуклеофильного замещения водорода; определена региоселективность замещения;

- тщательно изучены синтетические аспекты получения производных кумаринов, содержащих хиноксалиновый, птеридиновый, триазиновый, пиримидиновый, а также, рециклизацией последних по Богеру, пиридиновый фрагменты;

- найденные подходы оказались применимы для гетарилирования хромонов, ксантонов, акридонов, а также 2,2-диметилпиранокумарина, простой и эффективный метод синтеза которого был предложен в рамках данного исследования.

Практическая значимость работы заключается в разработке синтетического подхода к получению гетарилированных производных *m*-дигидроксибензопиранов, ксантонов и акридонов, результатом которого стали полученные библиотеки новых, потенциально биологически активных соединений. Выполнена *in vitro* первичная оценка активности для впервые полученных продуктов. В частности, обнаружены диазиновые производные кумаринов, проявившие умеренную противоопухолевую активность. Ряд полученных соединений могут представлять интерес в качестве хелатирующих агентов. Предложен масштабируемый подход к синтезу 2,2-диметилпиранокумарина - прекурсора каланолида А.

Вопросы и замечания по диссертации и автореферату.

1. Сочетание 5,7-дигидроксикумарина **1a** с триазидами **2a,b** и **3a** проходит с весьма хорошими выходами. Ввиду низкой растворимости 1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-диона **2c** в спиртах его реакцию с кумаринами выполняли при кипячении в смеси трифторуксусная кислота-хлороформ (1:1) (стр. 39 диссертационной работы). В связи с этим возникли следующие вопросы: чем обусловлен выбор именно такой смеси? Выход целевых продуктов **6a-e** несколько хуже (52-64%), чем в условиях, найденных для других азинов. Выполнялась ли оптимизация условий синтеза? На более поздних этапах исследования вполне успешно применялась для этих целей, например, чистая трифторуксусная кислота. Пробовали ли эти условия и для

триазинов **2a-b** и **3a**? Если да, то, как сказывается использование такой системы растворителей на выходе целевых продуктов?

2. Автор сообщает, что попытки ароматизовать аддукты **5-7a-e** (стр. 40) в присутствии ряда окислителей не увенчались успехом. Из текста диссертации неясно пытались ли проводить окисление полученных (здесь и далее) аддуктов в щелочных условиях или в условиях электрохимического окисления? Окисление в кислой среде может провоцировать дальнейшее присоединение нуклеофилов к азиновой системе, что может приводить, например, к частичной олигомеризации и снижению выхода целевых продуктов.

3. Не обсуждаются возможные причины изменения региоселективности реакций окислительного сочетания 1,3-дигидроксиакридин-9(10H)-он **56** с азинами (стр. 58), лишь констатируется, что замена кислорода на азот вызывает эти изменения. Хотелось бы получить комментарии соискателя.

4. В экспериментальной части не приведены спектры ^{13}C ЯМР для соединений **10d,e**, **11b-e**, **12b,c,e**. Оговорюсь, что данное обстоятельство не вызывает сомнений в доказанности структур, поскольку это лишь часть веществ из ряда продуктов, структура которых исчерпывающе доказана полным набором спектральных данных, включая рентгено-структурный анализ.

5. В работе имеются отдельные технические опечатки, например, «гидрокслильной» (стр.43), рис. 2.13, а не 2.15 (стр.57). Неудачным является выражение (на стр.42): "Однако при окислении этот сигнал изменяет свою гибридизацию и смещается в более слабое поле". Очевидно, автором имелся ввиду атом углерода, меняющий свою гибридизацию, что повлияло на смещение соответствующего сигнала в слабое поле.

Отмечу, что малое количество опечаток, а также хороший научный стиль изложения материала создает общее хорошее впечатление о диссертационной работе. Вопросы и высказанные замечания, безусловно, носят дискуссионный характер. Содержание автореферата соответствует логике изложения диссертационной работы. Публикации (4 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК, 10 тезисов докладов) и автореферат в полной мере отражают содержание выполненной работы.

Полученные соискателем научные результаты являются значимыми и могут быть использованы в учебном и научно-исследовательском процессе ряда научных учреждений таких как ИОХ РАН, ИОС УрО РАН, ИНЭОС РАН, МГУ, СПбГУ, ЮФУ, СКФУ и др.

Резюмируя вышесказанное, считаю, что диссертационная работа Фатыхова Рамиля Фаатовича на тему «Производные м-дигидроксibenзoпирoнoв и акридононoв как нуклеoфильные агeнты в реакциях S_N^H », представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для развития органической химии в части изучения методологии окислительного нуклеофильного замещения водорода, а также химии азинов. 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 Рамиль Фаатович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент,
доктор химических наук
(специальность 02.00.03 – органическая химия),
доцент, главный научный сотрудник
научно-исследовательской лаборатории
«Новые органические материалы»
химико-фармацевтического факультета
Федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования «Северо-Кавказский
федеральный университет»

ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮ

Олег Петрович Демидов

355009, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1.
Телефон: +7 (8652) 33-08-56 доб. 5140,
e-mail: odemidov@gmail.com

