

ОТЗЫВ

официального оппонента Голованова Александра Александровича на диссертационную работу Демидова Максима Раулевича «Восстановительная перегруппировка аннелированных 2-ацилдигидрофуранов – новый подход к флавоноидам и конденсированным 4*H*-пиранам», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

1. Актуальность темы диссертации

Благодаря высокой реакционной способности и ярко выраженной биологической активности, прежде всего антиоксидантной, флавоноиды являются хорошо изученным классом кислородсодержащих гетероциклических соединений. Медицинская химия 4*H*-хроменов интенсивно развивается, причем в последние годы явно прослеживается тенденция к увеличению числа публикаций по данной теме, что демонстрирует ее актуальность. Другим направлением практического применения флавоноидов является создание флуоресцентных зондов, опять же, для целей медицинской химии и молекулярных оптических элементов памяти, поскольку некоторые производные, содержащие 4*H*-хромоновый цикл, способны поглощать и излучать свет.

В данной области химии гетероциклов существует проблема, связанная с тем, что не все функциональные производные 4*H*-хромена, необходимые для медицинского и фотофизического исследования, доступны на основе растительного сырья – традиционного источника этих продуктов, а известные методы синтеза немногочисленны и имеют свои ограничения. Открыть доступ к таким производным позволяют универсальные синтетические методы, разрабатываемые многими научными группами. Развитию одного из таких методов – восстановительной перегруппировке аннелированных 2-ацилдигидрофуранов – посвящена и диссертация соискателя. Таким образом, с учетом препаративной доступности исходных соединений и высокой практической значимости продуктов их восстановительной перегруппировки, важность и актуальность проведенного исследования представляются вполне обоснованными.

2. Новизна проведенных исследований и полученных результатов

В принципе, окислительно-восстановительные реакции катионов бензопирилия и флавона как методы синтеза 4*H*-хромоновых производных известны. Однако в основе работы М. Р. Демидова лежит новая общая идея, заключающаяся в расширении гетероцикла препаративно доступных 2-ацилзамещенных 2,3-дигидробензо- и 2,3-дигидронафтофуранов до 4*H*-пиранового. Расширение цикла становится возможным за счет одноэлектронного переноса с участием металлов или низковалентных комплексов переходных металлов и последующих внутримолекулярных реакций образующихся кетил-радикалов. Такой подход к синтезу 4*H*-хроменов ранее не применялся (во всяком случае об этом свидетельствуют результаты поиска с помощью электронной базы данных Reaxys), что определяет существенную научную новизну работы.

Экспериментальное исследование реакций восстановительной перегруппировки аннелированных 2-ацилдигидрофуранов, выполненное в рамках этой работы, впервые обнаружило ряд интересных особенностей. В частности, в качестве примера можно отметить, что перегруппировка 2-(4-метоксибензоил)-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фурана, обозначенного в диссертации как **3f**, в системе Zn–AcOH сопровождается частичным диспропорционированием

одного из двух продуктов реакции, а 2-ароил-2,3-дигидробензофураны, не содержащие заместителей в 3-м положении (в диссертации соединения под шифрами **5f,g,i,j**) восстанавливаются преимущественно в 1,3-диарилпропан-1-оны. Научную новизну работы составляют положения о влиянии оксофильности металлов, входящих в состав восстановительных систем, на выход целевых продуктов и данные о биологической активности синтезированных производных 4*H*-хромена.

3. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и заключений

В работе М. Р. Демидова использованы современные методы ретросинтетического анализа и органического синтеза; все впервые полученные продукты выделены в чистом виде и охарактеризованы с помощью комплекса современных физико-химических методов анализа: спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, РСА, ИК спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрии. Индивидуальность и чистота выделенных веществ подтверждены методом ТСХ. Приведенные спектры соответствуют структуре полученных продуктов, которая не вызывает сомнений. Подходы, которые использовал соискатель для объяснения результатов экспериментов, предложенные им механизмы восстановительной перегруппировки в целом вполне логичны. В экспериментальной части представлены достаточно подробные прописи синтеза, позволяющие воспроизвести все предложенные методики.

Кроме того, достоверность результатов подтверждается фактом их публикации в солидных международных научных журналах (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *Chemical Biology & Drug Design*, *Chemistry of the Heterocyclic Compounds*), где все первичные материалы (Supporting materials) проходят экспертную оценку опытными рецензентами.

Выводы по работе обоснованы и логичны.

4. Значимость результатов, полученных в диссертации, для науки и практики

Целью диссертационного исследования являлась разработка нового метода синтеза производных 4*H*-хроменов и их аналогов, обладающих биологической активностью, что определяет практическую ценность полученных результатов. Следует подчеркнуть, что в работе не просто показана возможность направленного получения этих продуктов, а разработан общий инструмент синтеза важных веществ, пополняющий имеющийся весьма ограниченный арсенал известных методов.

Экспериментальные исследования *in vivo* показали высокую противодиабетическую активность соединений **10a** и **3g**. Обнаружена противомикробная активность в отношении штамма золотистого стафилококка для соединений **8aa** и **20b**. Очевидно, что разработанный в диссертации метод в дальнейшем может применяться (и фактически уже применяется, учитывая ссылки на статьи автора по теме диссертации) в направленном синтезе биологически производных флавоноидов при разработке новых лекарственных препаратов, обладающих противовирусным, антиоксидантным, противоопухолевым действием.

Таким образом, результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, имеют значение для химии гетероциклических соединений и медицинской химии.

5. Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация имеет традиционную для специальности 02.00.03 – Органическая химия структуру: она включает введение, анализ состояния вопроса (литературный обзор).

обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературных источников.

Во **введении** обоснована актуальность работы, сформулирована научная новизна и практическая значимость исследования, отражены выносимые на защиту положения, а также представлены все формально необходимые подразделы (достоверность полученных данных, методология, методы и объекты исследования, апробация работы, публикации, личный вклад автора и структура диссертации).

В **литературном обзоре** обобщены и систематизированы известные сведения о методах получения флаво-2-енов (2-арил-4*H*-хроменов), их бензо- и 4-замещенных производных. В обзоре цитируется 133 источника, причем временной охват довольно широкий – начиная с 1920-х годов и до настоящего времени. В целом первая глава дает исчерпывающую картину состояния вопроса, и, на субъективный взгляд оппонента, с дополнением собственными работами автора, может послужить в будущем основой для обзорной статьи.

В начале второй главы (**обсуждение результатов**, с. 50–51) проведен ретросинтетический анализ, который задал общий подход к синтезу целевых продуктов. Для решения поставленных задач, прежде всего, необходимо было располагать базовым набором исходных соединений – 2-ацил-2,3-дигидробензо, 2-ацил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранов и их спиро-аналогов. При формировании такой базы, кроме уже ранее известных соединений, было синтезировано множество новых производных аннелированных 1,2-дигидрофуранов, включая спиро-производные. Разумеется, определенную помощь в этом соискателю оказал предыдущий опыт научной группы (например, работы 147–150 в списке использованных источников).

Для разработки синтетического метода недостаточно одной лишь общей идеи. Ее реализация потребовала проработки многих вариантов проведения восстановительной перегруппировки, поскольку здесь возможно варьирование целого ряда параметров: металла-восстановителя, кислоты Льюиса, растворителя, температуры и других условий синтеза. Причем, как показал эксперимент, каждый из этих параметров существенно влияет на ход реакции. Возникает впечатление, что не обладающего должной теоретической подготовкой и хорошими экспериментальными навыками исследователя, эта тема может завести в тупик. Однако именно здесь соискатель и подремонтировал высокую квалификацию как химика-синтетика. В этом деле ему помогло знание современных физико-химических методов, в частности, хроматомасс-спектрометрии, которая постоянно применялась для определения состава реакционных смесей. В результате М. Р. Демидову удалось подобрать оптимальные восстановительные системы на основе металлов (Zn, Ga, In, Sm), кислот Льюиса или Бренстеда и растворителей, применимые для перегруппировки 2-ацил-2,3-дигидробензофуранов и 2-ацил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранов в соответствующие конденсированные 4*H*-пираны.

Обнаружены и некоторые особенности восстановительной перегруппировки, например, дебромирование 3-(4-бромфенил)-1*H*-бензохромена **8b**, образование побочных 3-(2-гидроксиарил)пропан-1-онов **11a–d** в реакции незамещенных по 3-му положению 2-ароил-2,3-дигидробензофуранов **5f,g,i,j**, раскрытие циклопропанового фрагмента соединения **3a1**, лабильность нитрогруппы в условиях реакции. Кроме того, при использовании методик требуется инертная атмосфера. Все это, к сожалению, определяет границы применимости метода.

Автор не ограничил свою работу простой констатацией «оптимальных условий» синтеза, но и предложил обобщенный механизм перегруппировки бензаннелированных 2-ацил-2,3-дигидрофуранов (раздел 2.8, с. 77–80), проследил влияние оксофильности элемента кислоты Льюиса и активности металла-восстановителя на выход продуктов. Это позволило выдать общую рекомендацию применения активных металлов (Zn, Sm) и содержащих оксофильный элемент кислот Льюиса в апротонной среде для эффективного протекания реакции.

Полученные по разработанным методикам соединения, помимо потенциальной биологической активности, интересны как предшественники аналогов вельвичинов (бифлавоноидов, выделенных из африканского растения *Uvaria welwitschii*, обладающих противоопухолевым действием). Поэтому в работе была изучена окислительная димеризация 4*H*-хроменов и 1*H*-бензо[*f*]хроменов под действием SeO₂ (а также I₂O₅ и MnO₂) и получен ряд новых продуктов. К сожалению, сам вельвичин Е – целевую молекулу в этой части исследования по объективным причинам получить не удалось.

Вторую главу диссертации завершает обсуждение результатов испытаний полученных продуктов на противодиабетическую и противомикробную активность, о чем уже упоминалось в п. 4 настоящего отзыва.

Третья глава диссертации отражает все экспериментальные подробности исследования, включая описание средств измерения, аппаратуры, методик синтеза, спектральных характеристик, условий выполнения РСА и т.п. Глава изложена традиционно для данной области химии.

Текст диссертации и автореферата выдержан в строгом научном стиле, работа легко читается и воспринимается. Полученные результаты соответствуют поставленной цели и достаточно полно опубликованы в научных журналах (в том числе в двух журналах с высоким импакт-фактором (2.448 и 2.256)), а также в виде тезисов докладов на научных конференциях. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 02.00.03 – Органическая химия, а автореферат полностью отражает ее содержание.

6. Замечания по диссертационной работе в целом

По существу, в диссертации нет каких-либо принципиальных недостатков. Работа выполнена на весьма высоком научном уровне, должным образом оформлена, но, к сожалению, не лишена и определенных недочетов.

1. Замечания по существу исследования: **а)** в литературном обзоре описывается разнообразие методов синтеза флаво-2-енов с применением катализаторов различной природы. На мой взгляд, следовало бы прокомментировать механизмы действия каталитических систем хотя бы в самом общем виде; **б)** в диссертации и автореферате при обосновании практической значимости указано, что «Среди синтезированных 4*H*-хроменов и 2-ацил-2,3-дигидрофуранов найдены ингибиторы α-глюкозидазы, которые в тестах *in vitro* и *in vivo* оказались более эффективными, чем современные зарегистрированные лекарственные препараты». Без проведения клинических испытаний такое сравнение не вполне корректно, поскольку эффективность препарата определяется не только полезной биологической активностью, но и, например, острой токсичностью и другими параметрами. Вместо слов «более эффективными» можно было написать «более активными».

2. Общие замечания по всему тексту диссертации: **а)** на с. 22 и 27 диссертации сульфокатионит Amberlyst 15 в русской транслитерации обозначен не точно («амберлит-15»); **б)** раздел «Основные результаты и выводы» (с. 181) в содержании именуется просто «Выводы»; **в)** на верхней схеме на с. 25 вместо «нафталин-1-ил» правильнее было бы написать «нафт-1-ил»; **г)** выражение «кислотно-катализируемая домино-реакция ... разработана» на с. 27 (начало 2-го абзаца) явно неудачное, так как разрабатывают методы и методики синтеза на основе реакций, а не сами реакции; **д)** последние два слова на с. 31 – элемент устаревшей русской номенклатуры неорганических соединений; правильнее было бы указать CuO; **е)** во второй главе шифры соединений снова начинаются с единицы без каких-либо комментариев (по

умолчанию обычно подразумевается сквозная нумерация веществ); **ж**) на с. 52, в предложении «В незамещенных по *I*-ому положению 2-ацил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранах...» опечатка (должно быть «по 3-му»); **з**) в последней строке на с. 60 вместо **8g** должно быть соединение **8j**; **и**) несмотря на то, что применяемые в диссертации аббревиатуры и обозначения понятны специалисту, их расшифровка формально должна присутствовать в виде соответствующего списка.

3. Замечания по экспериментальной части: **а**) при описании условий ГХ-МС анализа следовало бы указать хотя бы параметры хроматографической колонки (неподвижная фаза, длина, диаметр, толщина слоя фазы), а также температуры инжектора и термостата колонки, ведь эти значения характеризуют термическую стабильность исследуемых веществ; **б**) присутствуют ошибки в брутто-формулах, вычисленных и найденных значениях содержания элементов для соединений **3g**, **3w** и **5i**; **г**) в описании параметров спектров ЯМР ¹H соединений **3r**, **3aa**, **7o**, **7p**, **8b**, **8e** есть ошибки (присутствуют «лишние» протоны либо протонов «не хватает»); **д**) не приведены методики испытаний биологической активности.

Заключение. Отмеченные недочеты незначительны и не влияют на основные результаты работы и выводы. Диссертация содержит большой объем теоретических и экспериментальных исследований, обогащающих химию гетероциклических соединений новыми знаниями, что демонстрирует высокий квалификационный уровень соискателя.

Таким образом, диссертационная работа по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью соответствует всем требованиям **п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842**, предъявляемым к кандидатским диссертациям, ее автор – Демидов Максим Раулевич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:
профессор Центра медицинской химии,
кандидат химических наук,
02.00.13 – Нефтехимия



А. А. Голованов

04.12.2019 г.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тольяттинский государственный университет», Институт химии и энергетики.

Почтовый адрес: 445020, г. Тольятти, ул. Белорусская, 14 (центральный кампус).
Тел. 8482 539247, e-mail: office@tltsu.ru, интернет-сайт: <http://www.tltsu.ru>



Министр науки Тольятов А.А. удостоверяю:

Менеджер

по персоналу ОУП

С. Ю. Родионов
04.12.2019