

ОТЗЫВ

официального оппонента Потапова Андрея Юрьевича
на диссертацию Арзамовой Екатерины Михайловны на тему «Синтез, строение, трансформации гибридных структур, сочетающих хроменоновый и фуран/оксазол(изоксазол)оновые фрагменты», представленную на соискание
ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки)

Устойчивый и неоспоримый интерес к химии гетероциклических соединений связан с высокой практической значимостью представителей этого ряда органических веществ. Производные хромен-4(4H)-она занимают заметное место в синтетической органической химии, являясь ценными объектами для тестирования на различные виды биологической активности. Среди них обнаружены вещества, обладающие противовоспалительной, антиоксидантной и противоопухолевой активностью. Высокая реакционная способность 4-оксо-4H-хромен-3-карбальдегида и разнообразие химических превращений на его основе открывает возможность получения гибридных молекул с новыми уникальными свойствами.

Объектом исследования соискателя являются производные практически не изученных гетероциклических систем сочетающих в себе хромен-4-оновый и фуран-2-оновый или оксазол(изоксазол)-5-оновые фрагменты. Данные структуры представляют собой интерес как новые потенциальные биологически активные вещества, которые могут иметь свойства входящих в их состав фармакофорных фрагментов, а также проявлять новый фармакологический профиль. Высокая реакционная способность и разнообразие возможных химических превращений делает эти гетероциклические соединения удобными строительными блоками в синтезе новых структур, что создает дополнительную базу для направленного поиска новых эффективных лекарственных средств.

Таким образом, **актуальность** диссертации Арязмовой Е.М. не вызывает сомнений. Востребованность данных исследований подтверждается финансовой поддержкой Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-03-00446) и Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (грант № 18695ГУ/2023).

Цель оппонируемой научной работы состояла в разработке методов синтеза гибридных структур, включающих хромен-4-оновый и другие кислород- и азотсодержащие гетероциклы; изучении реакционной способности каждого из фрагментов в направленном синтезе новых гетероциклических систем; изучении строения и путей образования полученных веществ, а также возможности их практического применения.

Полученные в диссертационной работе результаты имеют существенное значение для химии гетероциклических соединений, в частности производных хромен-4(4*H*)-она. **Научная новизна** по мнению оппонента состоит в следующем:

1. Конденсацией 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида с метиленактивными соединениями получены новые гетероциклические производные 3-винил-4-*H*-хромен-4-она и однозначно установлена геометрия метилиденового фрагмента синтезированных соединений.

2. Исследовано селективное тионирование 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов в различных условиях.

3. Детально изучено взаимодействие 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов с гидразином, 1,4-дитиан-2,5-диолом и реагентом Лавессона приводящее к новым гибридным гетероциклическим структурам.

Работа является достойным примером исследования, в котором фундаментальность совмещается с прикладной ориентированностью. **Практическая значимость** работы заключается в разработке методов получения новых гибридных систем, содержащих в своей структуре

хроменовый, фуран, оксазол(изоксазол)оновые циклы и их последующие препаративные модификации, приводящие к новым комбинациям гетероциклов с различными гетероатомами. Проведенный первичный биоскрининг полученных соединений позволил выявить вещества, обладающие некоторыми видами биологической активности.

Диссертационная работа изложена на 174 страницах, она включает 81 схему, 20 таблиц, 40 рисунков и диаграмм. Библиографический список цитируемой литературы содержит 156 наименований. Работа построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, главы, посвященной направлениям практического применения полученных соединений, экспериментальной части, выводов и списка литературы.

По результатам работы опубликовано 20 научных работ, из которых 5 статей в рекомендованных ВАК рецензируемых научных изданиях, 4 патента РФ и 11 тезисов и материалов конференций.

Во введении раскрыта актуальность темы, сформулирована цель и задачи работы, сформулированы научная новизна и практическая значимость. Представлены данные по апробации результатов, указана структура и объем диссертации.

Литературный обзор содержит обобщенные данные по синтезу различных структур содержащих в своем составе фураноновые и хромен-4(4H)-оновый гетероциклы. Обзор структурирован и хорошо подготавливает читателя к анализу полученных экспериментальных результатов работы. Однако вывод, сделанный автором в конце этой главы, несет весьма поверхностный характер.

Следующая глава диссертации посвящена обсуждению результатов, полученных автором лично. Содержание главы 2 «Обсуждение результатов» отражает ход проделанных экспериментов, включает схемы и вероятные маршруты изучаемых реакций. Автор последовательно излагает результаты изучения взаимодействия 4-оксо-4H-хромен-3-карбальдегида с

метиленактивными субстратами: 5-арилфуран-2(3*H*)-онами, гиппуровой кислотой и ацетоуксусным эфиром в сочетании с гидроксиламином. Следует отметить детальный подход соискателя к установлению геометрии экзоциклической связи полученных гибридных молекул. Успешным направлением изучения синтетических возможностей является изучение реакций с гидразином, реагентом Лавессона и 1,4-дитиан-2,5-диолом. Выявлены закономерности протекания этих взаимодействий и показано, что их направление зависит от характера электрофильных центров и соотношения реагентов. Изучена комплексообразующая способность полученных соединений.

Глава 3 содержит данные о возможном практическом использовании полученных продуктов. В данный раздел включены данные по исследованию на антибактериальную, противоопухолевую и альгицидную активность. Автор логично описывает зависимость антибактериального эффекта от строения соединений. Завершают работу выводы, которые соответствуют поставленным целям и задачам исследования, и список литературы.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных физико-химических методов исследования структур органических соединений, включающих ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C , NOESY, HMBC, ИК, УФ спектроскопию, элементный анализ, масс-спектрометрию, термогравиметрический и рентгеноструктурный анализ, квантово-химические расчеты.

Автореферат диссертации отражает основное содержание работы выдержан по объему и форме. Содержание автореферата полностью отвечает основным положениям и выводам диссертации.

При анализе работы появилось некоторое количество вопросов и замечаний, которые не мешают высокой оценке работы:

1. В литературном обзоре приводятся полные названия соединений: N,N-диизопропиламин (DIPEA), диметиламинопиридин (DMAP), п-толуолсульфокислота (ПТС), хотя они присутствуют в списке сокращений и

условных обозначений. Имеются опечатки в окончании слов: стр. 39 «с 4-оксо-4Н-хромен-3-карбальдегида», стр. 46 «Раскрытием пиранового кольца дает», стр. 101 «трех NH-группы», стр. 102 «направление реакции по изоксазол-5(4Н)-оновому кольцу не реализуются». Неудачные фразы: стр. 14: «N-алкилированием пиперазином», стр. 103 «особое внимание из-за их особого места», стр. 92 «оказывает влияние использование растворителя». На стр. 77 приведена иллюстрация ЯМР ^{13}C спектра **12c**, а в подписи к рисунку стоит индекс **12b**. Нумерация некоторых соединений не совсем корректна, например для ароматических альдегидов с индексами 100, 106 в схеме литературного обзора перечислено четыре заместителя, в следующей схеме для этого ряда добавляется индекс 108, а в расшифровке радикалов приводятся три новые группировки. Подобное наблюдается для арилальдегидов с индексами 114 и 117.

2. В обсуждении результатов для установления геометрии двойной связи соединений **3**, по мнению оппонента, приводится громоздкое количество доказательств: ЯМР ^1H , NOESY 2D и 1D, квантовохимические расчеты и PCA. Можно было обойтись NOESY экспериментом и PCA.

3. При описании ИК-спектров комплексов **31a-f** автор обращает внимание (стр. 110) на исчезновение интенсивной полосы поглощения фенольного гидроксила, однако, при описании ИК-спектров исходных соединений **21** отмечается отсутствие отчетливой полосы поглощения OH-группы из-за ее вовлечения во внутримолекулярную водородную связь (стр. 96). Чем объясняется такое противоречие? Кроме того, в комплексах **31a-f**, появляются широкие полосы соответствующие валентным колебаниям OH-групп кристаллизационной воды, что в совокупности не может служить четким доказательством замещения водорода гидроксильной группы на катион меди.

4. Структурные формулы комплексов **33a-d** приведены в экспериментальной части в енольной форме, а в разделе 2.5 утверждается их

существование в кетоформе. Строение соединений **32,33** лишь частично соответствует основной тематике работы.

5. В гл.3 на стр. 112 в методике приготовления растворов методом двукратных разведений максимальная концентрация раствора, согласно расчетам, должна составлять ~0,4 мг/л, а не 0,8 мг/л. Если там не вмешалась опечатка, то антибактериальная активность исследуемых веществ должна быть в два раза выше.

6. В экспериментальной части отсутствует альтернативная методика получения 4-[(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)метилден]-2-фенилоксазол-5(4Н)-она **7** из 2-фенилоксазол-5(4Н)-она (**6a**).

7. В спектрах ЯМР ^{13}C описанных в работе соединений, содержащих в своей структуре фенильный заместитель и его *пара*-замещенные аналоги, присутствуют сигналы всех углеродных ядер содержащихся в молекуле, хотя в виду симметрии этих заместителей, как правило, происходит наложение сигналов и в спектрах проявляется на два сигнала меньше. Чем вызвано такое разрешение в ^{13}C спектрах большинства синтезированных веществ?

Сделанные замечания вызваны большим интересом к результатам проведённого исследования и не снижают высокой ценности диссертации, замечания носят рекомендательный характер.

Полученные теоретические и научные результаты могут быть использованы в работе исследователей ведущих российских и международных университетов и институтов, по своему уровню полученные результаты соответствуют лучшим передовым разработкам.

Таким образом, диссертационная работа «Синтез, строение, трансформации гибридных структур, сочетающих хроменоновый и фуран/оксазол(изоксазол)оновые фрагменты» по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пп. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября

2013 г. № 842 в действующей редакции), а ее автор, Арзямова Екатерина Михайловна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (специальность 02.00.03 - Органическая химия), доцент.

Доцент кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет»

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета 24.2.392.03.



Потапов Андрей Юрьевич

Почтовый адрес: 394018 г. Воронеж, Университетская пл. 1

Телефон: +7 (910) 346-41-69

Адрес электронной почты: pistones@mail.ru

22 мая 2025 г.

