

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу
Арзамовой Екатерины Михайловны
«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**

Гибридные структуры с двумя и более фармакоформными фрагментами проявляют широкий спектр биологической активности, что способствует расширению спектра их применения и снижению побочных эффектов. В рядах производных хромен-4(4H)-онов обнаружены соединения с противовоспалительными, антиоксидантными и противоопухолевыми, фотосенсибилизирующими свойствами.

В то же время многие аспекты, связанные с их использованием в синтезе гибридных структур, сочетающих хромен-4-оновый и фуран-2-оновый/оксазол(изоксазол)-5-оновые фрагменты, пути их образования, конфигурации и данные об их реакционной способности освещены далеко не в полной мере.

Поэтому нет сомнений, что избранная Арзамовой Е.М. тема диссертационной работы, посвященная разработке методов синтеза гибридных структур, включающих хромен-4-оновый и другие гетероциклы; выявление роли и реакционных центров каждого из фрагментов в реализации направленного синтеза новых гетероциклических систем; изучения строения и вероятных путей образования и практического использования, **актуальна** как с теоретической, так и практической точек зрения. Цель работы и основные задачи исследования, сформулированные автором, отвечают современным проблемам химии гетероциклических соединений и медицинской химии.

Рецензируемая работа состоит из введения, четырех глав, выводов и списка использованных литературных источников. Материал изложен на 174 страницах, содержит 20 таблиц, 81 схем, 37 рисунков и 3 диаграммы. Список литературы включает 156 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

Первая глава диссертации посвящена анализу литературных данных по методам построения гибридных систем, включающих фуран-2(5*H*)-, фуран-2(3*H*)- и хромен-4(4*H*)-оновые фрагменты, а также синтезу арилиденпроизводных фуран-2(3*H*)-онов и реакциям 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидов с N-нуклеофильными реагентами. Обзор написан четко, позволяет выявить, что было сделано в данной области ранее, свидетельствует о высоком уровне знаний диссертанта и его умении работать с оригинальными литературными источниками.

Вторая глава диссертации представляют собой обсуждение полученных результатов собственных исследований автора, изложенных достаточно четко и аргументированно. Во второй главе обсуждаются результаты изучения реакций синтеза гибридных структур 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5(4*H*)-онов, их строение, конфигурации, реакции тионирования с помощью реагента Лавессона, с гидразином, 1,4-дитиан-2,5-диолам и комплексообразование.

Третья глава описывает результаты изучения возможных путей практического использования полученных соединений.

В экспериментальной части (глава 4) приведены методики синтеза новых соединений, которые дают достаточно четкое представление о характере проведенных экспериментов и дополняют данные, приведенные в главе 2.

Полученные в диссертационной работе Арязовой Е.М. результаты характеризуются **научной новизной**.

Автором разработана методология синтеза 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов на основе конденсации 5-арилфуран-2(3*H*)-онов и 4-оксо-4*H*-хромен-2-карбальдегида и доказана *E*-конфигурация экзоциклической двойной связи полученных продуктов.

Разработаны подходы и осуществлен синтез 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5(4*H*)-онов с *Z*-конфигурацией экзоциклической двойной связи.

Установлено, что направление тионирования реактивом Лавессона 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-

[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5(4*H*)-онов определяется взаимным влиянием хромен-4-онового и фуран-2-он/оксазол(изоксазол)-5-онового фрагментов, при этом получены новые гибридные системы – 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-оны, 3-[(2-фенил-5-тиоксооксазол-4(5*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-он, 2-фенил-4-[4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил0метилен]изоксазол-5(4*H*)-он и определено их строение.

Найдено, что в реакции 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов с гидразином наиболее реакционноспособным является хромен-4-оновый фрагмент, который трансформируется в пиразольный цикл, а фуран-2-оновый, изоксазол-5-оновый фрагменты не участвуют в этом взаимодействии.

Выявлена возможность модификации 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов с помощью 1,4-дитиан-2,5-диола по экзоциклической C=C связи с формированием с получением новых спиросоединений с одним спироузлом, включающих тетрагидротиофеновый фрагмент.

Необходимо отметить значительный объем синтетической работы, выполненной диссертантом.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается использованием в работе Арязовой Е.М. комплекса методов исследования (ЯМР спектроскопии ^1H , ^{13}C , в том числе методики NOESY), ИК, УФ спектроскопии, рентгеноструктурного анализа, дифференциально-термического анализа, элементного анализа, квантово-химических расчетов, грамотной постановкой эксперимента.

Практическая значимость работы состоит в разработке эффективных препаративных методов синтеза гибридных систем, сочетающих хроменовый и фуран/оксазол(изоксазол)оновые фрагменты. В ходе первичного биоскрининга синтезированных соединений найдены вещества, обладающие антибактериальной активностью в отношении культур *E. coli*, *P.aeruginosa*, цитотоксической активностью в отношении Hela, альгицидной активностью в

отношении культуры микроводорослей *D. salina*. Важно отметить, что приоритет этих открытий закреплен 4 патентами РФ.

Работа выполнена достаточно тщательно и ответственно, поэтому серьезных недостатков в ней не обнаружено.

По диссертации имеется несколько вопросов и замечаний, не имеющих принципиального значения.

1. В литературном обзоре не во всех случаях указаны выходы соединений, что не позволяет в полной мере оценить синтетическую ценность описываемых методов.

2. В схемах 36,42, 43 и др. в главе 2 встречаются обозначения условий проведения реакций, как на русском, так и английском языке.

3. В диссертации встречаются опечатки. Так, в схеме 1 (глава 2, с.51) неверно указана формула тионилхлорида, на с. 125 (глава 4) вместо названия венгерской фирмы MOM напечатано МОИ.

4. В тексте диссертации на с.55 следовало бы пояснить понятие «M-base катализируемые реакции конденсации», т.к. в работе, на которую ссылается диссертант, описывается влияние кислот Льюиса на диастереоселективность образования промежуточных енолятов.

5. Получены комплексные соединения синтезированных диссертантом лигандов с ионами меди. Были ли попытки получения комплексов с участием ионов других металлов? Оценивалась ли константы устойчивости полученных комплексов меди в воде экспериментальными или расчетными методами?

Сделанные замечания носят дискуссионный или технический характер и существенно не влияют на общую высокую оценку рецензируемой диссертационной работы Арязмовой Е.М. и не снижают хорошего впечатления от работы в целом.

Диссертационная работа хорошо структурирована, лаконично изложена, хорошо оформлена. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации. По результатам диссертационной работы опубликовано 16 научных работ, из которых 5 статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах, а также **хорошо апробированы** в материалах

конференций различного уровня (11 тезисов докладов и материалов конференций), а также получены 4 патента РФ.

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).

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

Официальный оппонент, доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), профессор, профессор кафедры фундаментальной и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева»

Великородов Анатолий Валериевич

29 мая 2025 г.

414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а
Телефон: (8512)24-66-65

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева»

Адрес электронной почты: avelikorodov@mail.ru

