

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИОХ РАН)

Ленинский пр., д.47, Москва, 119991. Тел. (499) 137-29-44.

E-mail: SECRETARY@ioc.ac.ru <http://zioc.ru>

ОКПО 02699435, ОГРН 1027700304323, ИНН/КПП 7736029435/773601001

23.05.2025 № 12104 - 410/2171-01

На № _____

“УТВЕРЖДАЮ”



Директор ФГБУН Института
органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН

чл.-корр. РАН А. О. Терентьев

23 мая 2025 г.

О Т З Ы В

ведущего научно-исследовательского учреждения на диссертационную работу АРЗЯМОВОЙ Екатерины Михайловны «Синтез, строение, трансформации гибридных структур, сочетающих хроменоновый и фуран/оксазол(изоксазол)оновые фрагменты», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Значение гетероциклов в органической, биологической и медицинской химии настолько велико, что конструирование гетероциклических систем и исследование их превращений приобретают всё большую актуальность и масштабность.

Успехи гетероциклической химии основаны на создании оригинальных методов синтеза функционально замещённых моноциклических соединений, содержащих в кольце гетероатомы, аннелирования к ним других циклов и модификации получаемых конденсированных систем. Всё это обеспечивает широкие возможности для проведения направленного поиска биологически

активных веществ среди огромного числа синтезируемых соединений и ведёт, в конечном счёте, к разработке новых эффективных лекарственных препаратов.

В этом аспекте и следует рассматривать диссертационную работу Е.М. Арязмовой, как актуальное исследование, целью которого являлась разработка эффективных методов конструирования гибридных структур, сочетающих хроменоновый и фуран/оксазол(изоксазол)оновые фрагменты, а также изучению их строения, реакционной способности и биологических свойств.

В настоящее время одним из перспективных направлений органической химии является разработка эффективных способов создания гибридных соединений с двумя и более фармакоформными фрагментами, биологические свойства которых могут быть расширены в результате такой гибридизации. Гибридные структуры, включающие хроменоновый и фуран/оксазол(изоксазол)оновые фрагменты, имеют несколько неэквивалентных электрофильных реакционных центров и могут быть использованы в качестве высокоактивных субстратов с целью получения новых гетероциклических систем, обладающих полезными свойствами. Таким образом, разработка способов синтеза гибридных структур, сочетающих хроменоновый и фуран/оксазол(изоксазол)оновые фрагменты, и изучение их последующих превращений, определяет **актуальность данного исследования**, а полученные результаты представляют теоретический и практический интерес. Кроме того, **актуальность** исследования, проведённого Е.М. Арязмовой, подтверждается тем фактом, что работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии СГУ им. Н.Г. Чернышевского, и поддержана грантами РФФИ (№ 20-03-00446) и Фонда содействия инновациям (№ 18695ГУ/2023).

Диссертация, изложенная на 174 стр., построена традиционно и включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, отдельную главу,

демонстрирующую возможности практического применения и анализ биологической активности полученных соединений, экспериментальную часть, выводы, а также 20 таблиц, 37 рисунков, 3 диаграммы и список цитируемой литературы (156 наименований).

Во введении автором обоснована актуальность темы диссертации, чётко сформулированы цели и задачи, что даёт ясное представление о направлениях выполненного исследования, его научной новизне и практической значимости, а также приведён список конференций, на которых были представлены основные результаты работы.

В литературном обзоре подробно рассмотрены известные методы синтеза гибридных систем, включающих фуран-2(5*H*)-оновый / фуран-2(3*H*)-оновый / хромен-4(4*H*)-оновый фрагмент, арилиденпроизводных фуран-2(3*H*)-онов, а также реакционная способность 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидов по отношению к ряду *N*-нуклеофильных реагентов. Выбор этой темы литературного обзора вполне отвечает содержанию работы соискателя, подтверждает актуальность темы диссертации и является теоретическим обоснованием экспериментальных исследований автора. На основании анализа литературы автором сформулирована цель работы, которая заключалась в разработке методов синтеза гибридных структур, включающих хромен-4-оновый и другие гетероциклы; определении роли и реакционных центров каждого из фрагментов в реализации направленного синтеза новых гетероциклических систем и изучении возможностей их практического применения.

В результате собственных исследований, проведённых в значительном объёме и представленных в главе «Обсуждение результатов», Е.М. Арзямова разработала методы синтеза гибридных структур – 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол-(изоксазол)-5(4*H*)-онов, строение которых было надёжно установлено современными физико-химическими методами, включая РСА. В результате селективного тионирования реагентом Лавессона полученных гибридных

соединений были 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-ил)метилен]-оксазол-5(4*H*)-тион, 3-метил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-он, выявлены закономерности их образования, в частности показано, что направление реакций определяется взаимным влиянием хромен-4-онового и фуран-2-он/оксазол(изоксазол)-5-онового фрагментов.

Автором изучены реакции 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5(4*H*)-онов с гидразином. Установлено, что присоединение гидразина протекает по хромен-4-оновому фрагменту, сопровождается его раскрытием и последующим формированием пиразольного цикла, а фуран-2-оновый и изоксазол-5-оновый фрагменты при этом не затрагиваются.

На основе реакций 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов с 1,4-дитиан-2,5-диолом по экзоциклической кратной C=C связи Е.М. Арзямова синтезировала ряд новых спирособъединений с одним спироузлом, включающих тетрагидротиофеновый фрагмент. Автором также изучены комплексообразующие свойства полученных соединений.

Среди синтезированных новых гибридных систем обнаружены соединения, проявляющие высокую антибактериальную активность в отношении грамотрицательных бактериальных культур - *E. coli*, *P. aeruginosa*. Для некоторых соединений обнаружена цитотоксическая активность в отношении раковой опухоли шейки матки человека (HeLa), альгицидная активность в отношении культуры микроводорослей *D. salina*.

Таким образом **научная новизна и практическая значимость** работы заключается в следующем:

- Предложены и реализованы эффективные способы получения

гибридных гетероциклических систем, включающих хроменоновый и фуран/оксазол(изоксазол)оновые фрагменты и на их основе разработаны препаративные методы синтеза новых гибридных соединений с различной комбинацией гетероатомов.

– В результате первичного биоскрининга *in vitro* новых синтезированных соединений выявлены системы, обладающие антибактериальной активностью в отношении культур *E. coli*, *P. aeruginosa*, а также цитотоксической активностью по отношению к раковой опухоли шейки матки человека (HeLa). Выявлена альгицидная активность некоторых полученных соединений в отношении культуры микроводорослей *D. salina*. Приоритет закреплён 4 патентами РФ. Определены соединения-лидеры, перспективные для дальнейших испытаний *in vivo*.

Экспериментальная часть диссертации выполнена на высоком уровне с использованием современных методов исследования соединений (ИК-, УФ-, ЯМР спектроскопия (в одномерных вариантах NOESY 1D, в том числе с привлечением двумерных корреляционных экспериментов NOESY 2D, HSQC, HMBC), а также рентгеноструктурный анализ и дифференциально-термического анализ) и содержит подробные методики их выделения и очистки. Практически для всех синтезированных соединений приведены вполне удовлетворительные данные элементного анализа и, в целом, достоверность полученных результатов не вызывает никаких сомнений.

Таким образом, содержание диссертации соответствует положениям, выносимым на защиту, и поставленная диссертантом цель работы была успешно достигнута.

Все выводы, сделанные автором по результатам работы, надёжно обоснованы, полностью соответствуют изложенному материалу, поставленным целям и задачам, носят непротиворечивый характер. Язык и стиль диссертации также заслуживают высокой оценки.

Полученные экспериментальные результаты диссертационной работы Е.М. Арязмовой представляют интерес для коллективов, работающих в

области гетероциклической химии: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, РУДН, Уральский федеральный университет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет и др. Текст автореферата, а также 5 статей, опубликованных автором в журналах, включённых в перечень ВАК, 4 патента РФ, представление полученных результатов на 11 конференциях в полном объёме отражают содержание диссертационной работы.

Принципиальных возражений по представленной работе нет, однако можно высказать некоторые замечания:

1. Нет общего заголовка всего литературного обзора.
2. На энергетической диаграмме реакции тионирования 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**3a**) реагентом Лавессона разница между TS1 и TS2 (рис. 21) составляет ~ 0,7 ккал/моль. Насколько существенна такая разница в энергиях для протекания описываемой реакции? Аналогичное замечание касается рисунков 25 и 28, разница в энергиях интермедиатов которых находится в пределах ~ 3,5 ккал/моль.
3. Для реакции тионирования 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5(4*H*)-онов проведены квантово-химические расчёты – определены энергетические диаграммы, в то время как для реакции 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5(4*H*)-онов с гидразином проведен анализ граничных орбиталей. Почему используются различные подходы к рассматриваемым схемам реакций?
4. Из литературы [ЖОрХ, 2018, DOI: 10.7868/S0514749218090200] известно, что реакция (арилметилен)фуран-2(3*H*)-онов с гидразином протекает по фуран-2-оновому фрагменту с образованием дигидропиридазин-3(2*H*)-онов. С чем связано, что при наличии в 3 положении фуран-2(3*H*)-онового кольца

хромен-4(4H)-онового фрагмента, фуран-2-оновый цикл в реакции с гидразином не участвует?

5. В тексте диссертации присутствует незначительное количество опечаток.

Высказанные замечания не имеют принципиального характера, и ни в коей мере не снижают высокой оценки представленной работы.

Результаты диссертационного исследования представляют интерес для специалистов, выполняющих исследования в области органической химии и занимающихся проблемами химии гетероциклических соединений, их синтеза и установления строения. Диссертация соответствует паспорту специальности «Органическая химия», в частности пунктам 1. «Выделение и очистка новых соединений», 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», 7. «Выявление закономерностей типа «структура-свойство»».

Таким образом, на основании проведённого анализа можно сделать однозначный вывод о том, что диссертационная работа Е.М. Арзямовой «Синтез, строение, трансформации гибридных структур, сочетающих хроменоновый и фуран/оксазол(изоксазол)оновые фрагменты» является законченной научно-квалификационной работой и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости безусловно удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям в пп. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), а её автор, АРЗЯМОВА Екатерина Михайловна заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа Е.М. АРЗЯМОВОЙ по теме «Синтез, строение, трансформации гибридных структур, сочетающих хроменоновый и фуран/оксазол(изоксазол)оновые фрагменты» обсуждена, отзыв рассмотрен и

утверждён на совместном заседании научного коллоквиума Лаборатории карбоциклических соединений (№ 10), Лаборатории исследования гомолитических реакций (№ 13) и Лаборатории фотоэлектронных систем (№ 5) ИОХ РАН «22» мая 2025 года, протокол № 5.

Заведующий Лабораторией
карбоциклических соединений
ИОХ РАН
доктор химических наук

Баранин Сергей Викторович

Почтовый адрес: 119991 Россия, Москва, Ленинский проспект, д.47
Телефон: +7(499)1352944. Адрес электронной почты: svbar@ioc.ac.ru
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН).

Подпись д.х.н. С.В. Баранина заверяю.

Учёный секретарь ИОХ РАН
кандидат химических наук

И. К. Коршевец

23 мая 2025 г.

