

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертационную работу
БОБЫЛЕВА Сергей Сергеевича,
выполненную на тему: «Синтез и исследование некоторых свойств продуктов
гетероциклизации 2,4,6-тригидрокситолуола»
и представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – Органическая химия

Важной задачей, успешно решаемой современной органической химией, является синтез новых биологически активных веществ. Значительная часть современных синтетических исследований посвящена химии гетероциклов. Такой пристальный интерес обусловлен, с одной стороны, важной ролью физиологически активных эндогенных гетероциклических соединений, а с другой стороны, преобладанием среди применяемых лекарственных и агрохимических препаратов соединений, включающих в свой состав гетероциклический фрагмент. Стоит отметить, что с одной стороны, кумариновый цикл входит в состав многих биологически активных веществ природного происхождения: ингибитина *скополина* и фитоалексина *скопарона*, предотвращающих поражение растений фитопатогенными грибами; средств фотодинамической терапии витилиго и псориаза - *аммифурина* и *бероксана*. Широкое распространение в качестве лекарственного препарата – непрямого антикоагулянта получил *варфарин*, одновременно применяемый в качестве ратицида. Применяется в медицинской практике сосудорасширяющий препарат *карбокромел*; фосфорилированные производные 7-гидроксикумарина *потазан* и *кумафос* нашли применение в качестве малоперсистентных инсектицидов. С другой стороны систематическое исследование получения на основе тринитротолуола продуктов высокой ценности гражданского назначения, проведенное в ИОХ им. Н.Д.Зелинского РАН, позволило перевести в число легко получаемых и доступных реагентов 2,4,6 – тригидрокситолуол (метилфлороглуцин, МФГ). Таким образом исследование реакции гетероциклизации МФГ и некоторых его функциональных производных с целью разработки методов синтеза полифункциональных O,N-гетероциклических соединений – перспективных в качестве биологически активных соединений, красителей и люминофоров посвящено решению **важной и актуальной задачи**.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в разработке селективной гетероциклизации МФГ и карбоксиметилфлороглуцина (КМФГ) с ацетоуксусным эфиром, α -формил- и α -ацетилбензилцианидами, приводящим в итоге к рядам новых 5,7-дигидрокси-8-метилхромен-2-онов. Автором осуществлена циклизация

МФГ с салициловым альдегидом и изатинами приводящая к 1,3-дигидрокси-2-метилксантилиуму и новым 1,3-дигидрокси-2-метил-9-акридинкарбоновым кислотам. В результате ацилирования и бромирования 5,7-дигидрокси-8-метилхромен-2-онов впервые получены представительные ряды диацетил- и бромпроизводных, а в результате азосочетания - ряды аза- и диазапроизводных.

Практическая значимость работы определяется тем, что автором разработаны эффективные способы синтеза 5,7-дигидрокси-8-метилхромен-2-онов и их бромпроизводных, некоторые из которых проявляют бактерицидные и фунгицидные свойства. В результате азосочетания с высоким выходом получен ряд 6-аза-5,7-дигидрокси-8-метилхромен-2-онов, которые окрашивают образцы ткани из поликапроамида в условиях стандартного крашения дисперсными красителями в цвета желто-коричневой гаммы, обеспечивая высокую устойчивость полученных окрасок к действию физико-химических факторов. При изучении люминесцентных свойств производных 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-онов обнаружены их флуоресцентные свойства, выявлено, что наибольшие люминесцентные свойства проявляет 5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2-оксохромен-6-карбоновая кислота (квантовый выход 38%).

Структура и объем работы. Диссертация построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 284 наименований. Работа изложена на 189 страницах машинописного текста, включает 17 таблиц и 28 рисунков.

Литературный обзор логично построен и дает достаточно полное представление о химических превращениях. В обзоре приведен анализ и систематизация имеющихся в литературе данных по методам синтеза бензаннелированных шестичленных O,N-гетероциклических соединений, из исходных многоатомных фенолов: 1,3-дигидроксибензола (резорцина), 1,3,5-тригидроксибензола (флороглюцина) или их функционально-замещенных аналогов. Приведенные данные о физико-химических методах анализа производных позволяют сопоставить их с данными синтезированных автором соединений.

Обсуждение результатов, представленного диссертационного исследования, состоит из нескольких разделов.

Первый раздел посвящён методам синтеза на основе МФГ и 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты (КМФГ) новых полифункциональных O,N-гетероциклических соединений: 5,7-дигидрокси-8-метилхромен-2-онов, 3-арил-5,7-дигидрокси-8-метилхромен-2-иминий гидросульфатов и 3-арил-5,7-дигидрокси-8-метилхромен-2-онов, 1,3-дигидрокси-2-метилксантилиума и 1,3-дигидрокси-2-метил-9-акридинкарбоновых

кислот. Стоит отметить, что автор для доказательства структур полученных соединений, особенно в случае возможности образования двух региоизомеров, использует широкий арсенал современных физико-химических методов анализа, включая различные методы двумерной ЯМР-спектроскопии.

Вторая часть работы посвящена исследованию свойств рядов синтезированных соединений.

Изучено поведение 5,7-дигидрокси-8-метилхромен-2-онов в условиях ацилирования и бромирования получены широкие ряды диацетил- и бромпроизводных. В результате азосочетания 5,7-дигидрокси-8-метилхромен-2-онов с арил и пиразолилдиазониевыми солями получен представительный ряд в основном моноазапроизводных. В результате исследования возможности применения полученных соединений для окрашивания текстильных материалов, выявлено, что 7 соединений могут быть использованы в качестве дисперсных красителей. В результате изучения люминесцентных свойств производных 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-онов обнаружены их флуоресцентные свойства, выявлено, что некоторые из них обладают интенсивной люминесценцией в области 450-500 нм с квантовым выходом от 9 до 40%.. Перед исследованием соединений на биологическую активность С.С. Бобылев сначала провел компьютерный анализ потенциальных биологических свойств синтезированных соединений *in silico* с помощью пакетов программ «ChemoSoft» и PASS. Затем три соединения были испытаны *in vitro* на антимикробную активность, а 37 соединений - на фунгицидную активность. Это позволило выявить из общего массива веществ выделить некоторые, как, например, дибромпроизводное **23**, обладающее заметными фунгицидными свойствами по отношению к микромицету *Chaetomium globosum*.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений так как они получены с применением необходимых современных методов физико-химического анализа (спектроскопии ЯМР (включая ее двумерные гетероядерные методики {¹H-¹³C} НМВС и измерение ЯЭО (NOE)), ИК-, УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии, данных элементного анализа.

Апробация работы. Результаты работы автором докладывались на всероссийских и международных научных форумах.

Публикации. Основное содержание работы достаточно полно отражено в публикациях и изложено в виде **2** статей в журналах, рекомендованных ВАК, **2** статей в других изданиях и **12** тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Замечания по работе сводятся к следующему:

- 1) выводы 2 и 3 недостаточно конкретны и носят общий характер;
- 2) в результате исследования получены широкие ряды синтезированных 3-арил-5,7-дигидрокси-8-метилхромен-2-иминий гидросульфатов **7а-м**, но нет обобщений о влиянии строения исходных α -формилбензилцианидов и α -ацетилбензилцианидов **6а-е** на выход целевых соединений;
- 3) для получения диацилпроизводных **15а-в** (схема 13, стр. 82) предложены два альтернативных способа: способ А из хромениминий гидросульфатов **7а-в** сразу в диацетоксихроменоны **15 а-в**; двухстадийный способ Б: после гидролиза хромениминий гидросульфатов **7а-в** в дигидрооксихроменоны **8а-в**, проводят ацилирование **8а-в** в диацетоксихроменоны **15 а-в**. Автором не приведены в обсуждении результатов сравнительные данные выход по методу А, на стадиях и суммарный выход по методу Б, чтобы не позволяет сравнить и выявить наиболее эффективный способ синтеза **15 а-в**;
- 4) в данных результатов биологических испытаний приведены сведения по активности эталонного бактерицида – *офлоксацина*, сравнения широкого ряда соединений при проведении испытаний на фунгицидную активность с эталонным фунгицидным препаратом отсутствуют, что не позволяет сделать обоснованные выводы об активности синтезированных соединений, вывод 5 о перспективности синтезированных веществ в качестве химико-фармацевтических препаратов преждевременен;
- 5) в литературном обзоре упомянуто о бактерицидных и фунгицидных свойствах гидроксикумаринов (стр 53): ссылки 225-229, но не приведены структуры и значения МИК для наиболее активных соединениях, что не позволяет сопоставить их с полученными данными антимикробной активности синтезированных автором соединений;
- 6) в работе и в реферате, встречаются опечатки, неточности и неудачные выражения, например, стр. 25 «в среде сухого HCl»; стр. 48. 5,7- и 7,8-дихлород-содержащие соединения»; стр. 73, схема 7 « $=\text{NH} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ », а надо « $=\text{NH}_2^+ \text{HSO}_4^-$ »; стр. 130, «среднеактивных фунгицидов»; стр. 146 «едкий натр»; в литературных источниках 113, 120, 122, 123, 146, 196, 197 не указаны названия статей.

Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание и выводы диссертационной работы.

По результату рецензирования представленной к защите работы **Бобылева Сергея Сергеевича** можно сделать следующее заключение – диссертация является законченной научно-квалификационной работой, которая позволила решить задачу гетероциклизации МФГ и некоторых его функциональных производных, разработки методов синтеза полифункциональных O,N-гетероциклических соединений – перспективных в качестве

биологически активных соединений, красителей и люминофоров, что имеет существенное значение для органической химии.

Материалы, приведенные в диссертации Бобылева С.С., представляют интерес для исследователей, работающих как в области химии полигидроксиароматических соединений, гетероциклических соединений, химии красителей, а также синтеза биологически активных веществ. С работой целесообразно ознакомить такие вузы и научные центры, как МГУ им. М.В. Ломоносова, СПб ГТИ (ТУ), ИОХ РАН, НИОХ СО РАН, ИПХФ РАН, КИНТУ, Самарский ГТУ, НИИОПиК, ВНИИФ, РГНИМУ им. Н.И. Пирогова и др.

Рецензируемая диссертационная работа по тематике, объектам и методам исследования, представленным на защиту новым научным положениям соответствует паспорту заявленной специальности – 02.00.03 – Органическая химия, по п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», по п. 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п. 7. «Выявление закономерностей типа «структура – свойство». По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов она полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (пункты 9-14), а также паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия а ее автор **Бобылев Сергей Сергеевич**, безусловно заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой Химии и технологии органического синтеза» ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева» кандидат химических наук, доцент

Попков Сергей Владимирович

04 декабря 2015 г.

Подпись С.В. Попкова заверяю

Ученый секретарь РХТУ им. Д.И. Менделеева,
профессор, доктор технических наук

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева»
125047 Москва А-47, Миусская пл., 9.
Тел./факс: (495) 496-60-58, E-mail: popkovsv@rcti.ru



Гусева Татьяна Валериановна