



Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
**Институт проблем химико-
энергетических технологий
Сибирского отделения
Российской академии наук
(ИПХЭТ СО РАН)**

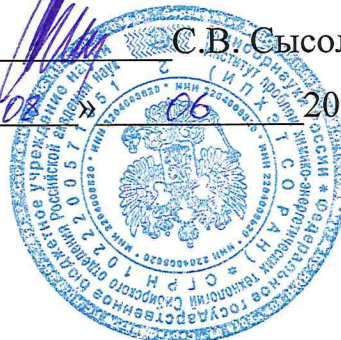
659322, г.Бийск Алтайского края, ул. Социалистическая 1
т.(3854) 305-955, ф. 303-043, 301-725, e-mail:admin@ipcet.ru
ОКПО 10018691, ОГРН 1022200571051, ИНН 2204008820,
КПП 220401001

УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора

С.В. Сысолятин

« 06 » 2021 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации ИПХЭТ СО РАН на диссертационную работу
Шубина Дмитрия Алексеевича на тему «Полифункциональные карбо-и
гетероциклические соединения на основе 2,4,6-тригидрокситолуола: синтез,
строение, свойства», представленную на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия»

Непрерывное развитие химической науки и технологии влечет за собой создание новых, более перспективных соединений, в т.ч. взрывчатых веществ, превосходящих по своим характеристикам полученные ранее. В связи с этим остро встает вопрос утилизации морально устаревших, а также просроченных боеприпасов. Одним из таких веществ является 2,4,6-тринитротолуол; во всем мире ведется поиск рациональных способов его переработки. Одним из наиболее перспективных направлений в силу простоты технологической реализации является трансформация 2,4,6-тринитротолуола в 2,4,6-тригидрокситолуол (ТГТ). Последний, в свою очередь, привлекает внимание синтетиков как сырье для производства азокрасителей, пигментов, полимеров различного назначения и т.д. В связи с этим **актуальность** диссертационной работы Шубина Дмитрия Алексеевича, направленная на расширение синтетического потенциала ТГТ за счет получения полифункциональных карбо- и гетероциклических соединений и изучения их свойств, не вызывает сомнений.

В работе представлены результаты получения бензофуран-3(2H)-онов на основе ТГТ и его производных (2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты и 2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофенона). Также автором исследовано взаимодействие синтезированных бензофуран-3(2H)-онов с рядом замещенных

бензальдегидов, в результате чего получена серия (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2H)-онов (ауронов), потенциально обладающих высокой и специфической биологической активностью. Впервые изучена реакция азосочетания 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-она и (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2H)-она с солями диазония. Также автором получены ранее не известные различные эфиры и арилиденгидразиды 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты, представляющие интерес как потенциальные антибактериальные (в т.ч. противотуберкулезные) препараты. Всего в работе синтезировано 47 новых соединений, проведен скрининг и анализ биологической активности ряда ауронов, а также проведены биологические испытания ряда соединений, в результате чего выявлена их умеренная антиоксидантная и антибактериальная активность. Полученные результаты обладают большой **практической и теоретической значимостью**, поскольку содержат новые и, в то же время, универсальные подходы к конструированию полифункциональных соединений различных классов как прекурсоров в синтезе перспективных лекарственных соединений.

Структура диссертации: Диссертационная работа изложена на 145 страницах, состоит из 3 глав и содержит 24 рисунка, 9 таблиц и 215 библиографических ссылок.

Первая глава – литературный обзор, посвящена 2-бензилиденбензофуран-3(2H)-онам (ауринам), их строению, локализации в природных источниках, методам синтеза, а также изучению их биологической активности (противоопухолевой, антипаразитарной, антибактериальной, противовирусной и т.д.). В целом, литературный обзор написан понятным научным языком; весьма подробно и ясно изложены современные исследования в области химии ауринов и проанализированы методы их получения. Кроме того, из имеющихся в литературе данных о биологической активности ауринов сформулирован вывод о наиболее интересном и перспективном направлении исследования, которому посвящена работа диссертанта. Производит впечатление объем литературных данных, который был использован при написании раздела.

Вторая глава – обсуждение результатов, разделена на несколько смысловых частей.

В первой части представлены результаты по синтезу производных 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты, в том числе, впервые полученной 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты и ранее описанного 2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофенона. Изучена реакция ацилирования ТГТ хлорацетонитрилом в присутствии хлорида цинка (реакция Губена-Гёша), описаны промежуточные и конечные продукты реакции, впервые выделен и охарактеризован ключевой интермедиат-циклический кетимин. Кроме того, автором впервые показано, что вопреки литературным данным, аналогичный продукт образуется при

ацилировании флороглюцина. Квантово-химическими расчетами показано, что единственным продуктом реакции взаимодействия ТГТ с хлорацетонитрилом является 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-он, что подтверждается приведенными экспериментальными данными (ВЭЖХ-МС, ЯМР-¹H и ЯМР-¹³C - спектрами). Изучен состав продуктов ацилирования 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты и 2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофенона хлорацетонитрилом. В работе впервые изучена способность 4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-онов к кето-енольной таутомерии, рассчитана относительная термодинамическая устойчивость различных таутомерных форм в газовой фазе, а также в растворителях различной полярности; определена наиболее энергетически выгодная конфигурация.

Во второй части раздела описан разработанный способ получения 2-бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-онов альдольно-кетоновой конденсацией 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-онов с рядом замещенных бензальдегидов, содержащих как электроноакцепторные, так и электронодонорные заместители. Кванто-химическим расчетами вычислено, что термодинамически более устойчивым является *Z*-изомер, что полностью коррелирует с полученными экспериментальными данными. Автором предложен новый подход к установлению строения полученных соединений путем их дериватизации йодистым метилом или диметилсульфатом с последующим анализом методом ЯМР-спектроскопии. Кроме того, обсуждается, что в ходе конденсации 4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-5(7)-метилбензофуран-3(2*H*)она с ароматическими альдегидами в качестве побочных образуются продукты взаимодействия по ацетильной группе.

Также диссертантом впервые изучена реакция азосочетания 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она и (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-она с солями диазония различного строения. Показано, что реакция протекает в ароматическое кольцо, причем в первом случае образуется моноазосоединение, а во втором – смесь моно- и бисазосоединений.

Завершает синтетическую часть работы изучение процессов получения производных 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты по карбоксильной группе (сложные эфиры и гидразиды), которые потенциально обладают антибактериальной активностью, в т.ч. противотуберкулезной.

Наконец, заключительная часть раздела посвящена обсуждению анализа биологических характеристик полученных ауринов, включая компьютерный скрининг и экспериментальное тестирование некоторых видов биологической активности в специализированных лабораториях.

В *третьей главе* – экспериментальной части, приведены общие методы физико-химического анализа, примененные автором, а также методы определения видов биологической активности, предусмотренных

исследованием; приведены методики синтеза всех синтезированных соединений, включая их физико-химические данные.

Диссертация, бесспорно, содержит **новые научные результаты и положения**, представляет новые методы получения ранее не описанных функциональнoзамещенных карбо-и гетероциклических соединений и подходы к установлению их строения.

Несомненным достоинством представленной диссертационной работы является наличие системного подхода к решению поставленной цели. Автором проведен комплекс научных исследований, заключающийся в разработке методов получения производных 2,4,6-тригидрокситолуола и их химической модификации в широкий ряд аурунов; создании подхода к анализу полученных структур и подробной интерпретации результатов с привлечением теоретических расчетов; а также в обсуждении биологической активности синтезированных соединений.

В целом, диссертационная работа логична, хорошо структурирована, выполнена на высоком научно-техническом уровне, грамотно и аккуратно изложена и производит приятное впечатление.

Основные результаты диссертации опубликованы в трех рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, а также представлены на шести конференциях, в т.ч. всероссийских и международных.

Автореферат отражает основное содержание работы.

Вместе с тем, к работе имеются некоторые замечания:

1. Автором изучалась альдольно-кетоновая конденсация 4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-5(7)-метилбензофуран-3(2*H*)-она с различными ароматическими альдегидами. В результате, кроме целевых, в значительном количестве были получены побочные продукты, предположительно, за счет взаимодействия альдегидов с ацетильной группой. В связи с этим:
 - а) Были ли попытки разделить продукты реакции (например, препаративной хроматографией) и провести анализ методом ЯМР-спектроскопии?
 - б) Для удобства восприятия информации продукты реакции и их содержание в смеси лучше было бы свести в таблицу.
2. В ходе изучения конденсации 4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-онов, а также 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензогидразида с ароматическими альдегидами автор делает акцент на том, что использованы альдегиды с различными электроноакцепторными и электронодонорными заместителями. В этом случае можно было бы сделать вывод о влиянии характера заместителя на протекание реакции и выход целевых продуктов.

Однако, данные замечания носят рекомендательный характер и не влияют

на общее положительное впечатление от диссертационной работы.

Достоверность *выдвигаемых на защиту научных положений и результатов* подтверждается использованием современных физико-химических методов анализа и обширным набором экспериментальных данных, полученных в ходе выполнения работы.

Заключение. Диссертация Шубина Дмитрия Алексеевича является законченной научно-квалификационной работой. По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., в действующей редакции), а ее автор Шубин Дмитрий Алексеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертационная работа обсуждена и одобрена на заседании Ученого совета ИПХЭТ СО РАН от 31.05.2021 г. (протокол №10).

08.06.2021

Отзыв подготовила:

Щурова Ирина Анатольевна – кандидат химических наук по специальности 05.17.07 «Химическая технология топлива и высокоэнергетических веществ», старший научный сотрудник Лаборатории химии азотсодержащих соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН)

659322, Россия, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, 1.
тел. (3854)30-11-31, e-mail: shchurova_irina@mail.ru

С.н.с. Лаборатории № 2, к.х.н.

И. А. Щурова

Подпись Щуровой И.А. заверяю:

Руководитель группы по учету кадров



О. П. Кравцова