

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Шубина Дмитрия Алексеевича, выполненной на тему "Полифункциональные карбо- и гетероциклические соединения на основе 2,4,6-тригидрокситолуола: синтез, строение, свойства", представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация Шубина Дмитрия Алексеевича, "Полифункциональные карбо- и гетероциклические соединения на основе 2,4,6-тригидрокситолуола: синтез, строение, свойства", посвящена исследованиям, направленным на разработку эффективных методов синтеза, раскрывающих синтетический потенциал 2,4,6-тригидрокситолуола (ТГТ) и его производных, для получения полифункциональных органических соединений различных классов, и являющихся, в свою очередь, прекурсорами в схемах фрагментарно-ориентированного дизайна лекарственных средств.

Являясь продуктом модификации 2,4,6-тринитротолуола (тротила), ТГТ способствует решению проблемы превращения последнего в продукт двойного назначения, что продолжает оставаться чрезвычайно важным как для стран производителей тротила, так и для стран, утилизирующих имеющиеся у них запасы устаревших, снятых с вооружения боеприпасов, снаряженных тротилом.

В связи с этим исследования, направленные на расширение спектра возможных путей химической трансформации ТГТ в целом, и синтеза карбо- и гетероциклических соединений – продуктов-аналогов природного генезиса, проявляющих высокую и разнообразную биологическую активность, в частности, являются *актуальной* и достаточно сложной задачей.

Исходя из этого, соискателем сформулирована цель работы и поставлены задачи, раскрывающие направления экспериментальных исследований, необходимые для достижения этой цели. Также

сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы.

Для достижения цели диссертации Шубин Д.А. исследует реакции ТГТ и его функциональных производных: 2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофенона и 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты с хлорацетонитрилом, планируя получить на этой основе ряда не описанных ранее бензофуран-3(2*H*)-онов, являющихся универсальными прекурсорами, например в синтезе (*Z*)-2-бензилиденбензофуран-3(2*H*)-онов (ауронон).

При этом автором впервые достаточно детально исследуется механизм реакции ТГТ с хлорацетонитрилом, а аналогичные реакции последнего с функциональными производными ТГТ до автора ни кем не изучались.

В частности, в диссертации экспериментально и с помощью квантово-химических расчетов показано, что ацилирование 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензофуран-3(2*H*)-онон хлорацетонитрилом протекает с высокой степенью региоселективности через стадию образования циклического интермедиата в результате чего получается 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-он. Ранее предполагалось, что подобные интермедиаты, например, при ацилировании флюороглицина хлорацетонитрилом, имеют линейное строение.

Также тщательно и планомерно автором исследованы реакции конденсации бензофуран-3(2*H*)-онон с бензальдегидами, включая замещенные, что позволило получить целый ряд новых ранее не описанных ауронон. Наиболее важным из них, структура которого автором убедительно доказана, несомненно является (*Z*)-2-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-он, представляющий синтетический аналог природного 7-метилауреусидина, выделяемого в настоящее время из осоки головчатой *Cyperus capitatus*.

В стремлении найти новые соединения с выраженной биологической активностью, автором исследуются не изученные ранее реакции азосочетания бензофуран-3(2*H*)-онон и (*Z*)-2-бензилиденбензофуран-3(2*H*)-онон с арилзамещенными солями диазония. Определяются оптимальные условия



проведения реакции, устанавливаются соотношения реагентов и образующихся продуктов в зависимости от строения субстратов. Также изучаются сложные эфиры и арилиденгидразиды, полученные на основе 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты. Так как последние могут быть представлены в виде E, Z геометрических изомеров относительно связи N(2)=C и Z',E'-конформеров относительно амидной связи C(O)-N(1), автором показано, что в растворе наиболее вероятно существование смеси конформеров, с преобладанием E' –конформера.

Проведены испытания синтезированных в работе (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-онов на различные виды биологической активности в условиях *in vitro* (фунгицидная, антимикробная, антиоксидантная) и была показана их перспективность как прекурсоров в схемах фрагментарно-ориентированного дизайна биологически активных веществ.

В результате проведенных исследований автором разработаны эффективные методики синтеза и синтезировано 47 новых неописанных ранее функционально замещенных карбо- и гетероциклических соединений и таким образом убедительно и в достаточной мере раскрыт потенциал 2,4,6-тригидрокси-толуола как перспективного реагента для получения новых полифункциональных органических соединений различных классов, проявляющих высокую и разнообразную биологическую активность.

В своей работе соискатель опирался на современную методологию исследований, применяя современные инструментальные методы, такие как ЯМР-спектроскопия и масспектрометрия высокого разрешения. Были также широко использованы возможности квантово-химических расчетов, что, несомненно, является положительным моментом в работе в целом.

В качестве пожелания необходимо отметить, что было бы целесообразным в работе более строго формировать отсылки к обсуждаемым материалам, например, на стр. 8 отсылка к будущему материалу, который расположен на стр. 11, выглядит не совсем уместно.

В целом научная новизна, широта и значимость сформулированных и решенных в диссертации задач полностью отвечает требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата химических наук.

**ВЫВОД:** диссертационная работа Шубина Дмитрия Алексеевича, выполненная на тему "Полифункциональные карбо- и гетероциклические соединения на основе 2,4,6-тригидрокситолуола: синтез, строение, свойства", является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача, по разработке эффективных методов синтеза на основе 2,4,6-тригидрокситолуола и его полифункциональных производных соединений карбо- и гетероциклического строения, изучению их строения и свойств, что расширяет спектр возможных путей химической трансформации 2,4,6-тригидрокситолуола, превращая его в сырье двойного назначения, и развивает сырьевую базу одной из ключевых отраслей химической промышленности – малотоннажной химии.

Диссертация соответствует специальности 02.00.03 «Органическая химия» и отвечает критериям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ в редакции «Постановления Правительства РФ» от 24 сентября 2013 года № 842, а ее автор Шубин Дмитрий Алексеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук.

20 мая 2021 года.

Доктор химических наук: специальность 02.00.03 – органическая химия, главный научный сотрудник Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии»

Адрес: 111024, Москва, шоссе Энтузиастов, д.23, тел. 8(495) 673-75-30

Факс: 8(495)6732218

e-mail: dir@gosniiokht.ru

 Головков Владимир Федорович

Подпись Головкова В.Ф. удостоверяю:

Ученый секретарь

 Мурашова Ульяна Андреевна

