

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Шубина Дмитрия Алексеевича  
«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

Появление нового доступного органического сырья естественно инициирует работы по исследованию его реакционной способности, разработки на его основе методов синтеза целевых продуктов с различными полезными свойствами.

К таким исходным соединениям относится 2,4,6-тригидрокситолуол (метилфлороглюцин), получаемый при переработке 2,4,6-тринитротолуола. Наличие в метилфлоглюцине только электронодонорных заместителей обуславливает его низкий потенциал ионизации и способность легко вступать в реакции электрофильного замещения, а присутствие O-гетероатомов в молекуле рядом с вводимыми в бензольное кольцо группами позволяет получать разнообразные гетероциклы, аннелированные с бензольным фрагментом в целевом продукте. В соответствии с этими особенностями диссертант в качестве объектов синтеза и исследования обоснованно выбрал карбо- и гетероциклические соединения на основе 2,4,6-тригидрокситолуола, ключевыми из которых являются производные бензофуран-3(2*H*)-она.

Литературный обзор диссертации посвящен ауринам (2-бензилиден-бензофуран-3(2*H*)-онам) – природным флавоноидам, обладающим широким спектром биологической активности, а отсутствие в научной литературе методов синтеза этих соединений на основе метилфлороглюцина в совокупности с выше изложенным определяет несомненную актуальность данной работы.

Используя реакционную способность 2,4,6-тригидрокситолуола

Д.А. Шубин в мягких условиях синтезировал 2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофенон и 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойную кислоту, увеличив ее выход за счет применения гидрокарбоната калия как агента карбоксилирования.

Синтез 4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-она и его замещенных проведен диссертантом при взаимодействии флороглюцина и его замещенных по реакции Губена-Гёша ацелированием хлорацетонитрилом в присутствии двухлористого цинка. Диссертантом впервые установлено, что первоначально образуется циклический кетимина, гидролизующийся до 4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-она. При этом показано, что из двух возможных изомеров при конденсации из 2,4,6-тригидрокси-толуола образуется только 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-он, подтверждению этой особенности спектральными методами в диссертации уделено много внимания.

Естественно, что диссертанта привлек вопрос возможной кето-енольной таутомерии замещенных бензофуран-3(2*H*)-она, в результате на основании современных расчетных методов и данных электронных спектров поглощения в разных растворителях сделан вывод, что исследуемые соединения в изучаемых условиях существуют в форме бензофуран-3(2*H*)-онов.

В плане поиска соединений с биологической активностью изучены реакции двух синтезированных бензофуранонов с ароматическими альдегидами с образованием ауранов. Методами ЯМР спектроскопии ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) и данными квантово-химических расчетов установлено, что 2-бензилиден-бензофуран-3(2*H*)-оны существуют в форме *Z*-изомеров. Для дигидроксиметилбензофуранона было проведено метилирование, и установлено, что при использовании диметилсульфата происходило только *O*-метилирование, а в случае иодистого метила также наблюдалось даже в мягких условиях *C*-метилирование в бензольное кольцо. Методы

спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $\{^1\text{H}^1\text{H}\}$  NOESY в ДМСО- $d_6$  однозначно доказали наличие метильной группы в положении 7 ароматического кольца.

Диссертантом показано, что при взаимодействии бензальдегидов и бензофуранона, содержащего ацетильную группу, вследствие конденсации и с участием этой группы происходит образование фрагмента халкона, что зависит от реакционной способности альдегида и уменьшает селективность основного взаимодействия.

До представленной работы использование бензофуран-3(2H)-онов и (Z)-2-бензилиденбензофуран-3(2H)-онов как азосоставляющих при азосочетании изучено не было. Автор провел такие реакции с фенилдиазоний и п-толилдиазоний хлоридами и установил некоторые закономерности реакций в определенных условиях.

Удачным представляется использование как интермедиата бензофуранона, содержащего карбоксильную группу, для синтеза сложных эфиров. Метилловый эфир получен действием эквимольного количества диметилсульфата. Сложные эфиры с гетероароматическими остатками синтезированы при карбодиимидной активации карбоксильной группы N,N-дициклогексилкарбодиимидом (DCC) в присутствии N,N-диметиламинопиридина (DMAP). Из метилового эфира синтезирован гидразид, из которого получены арилиденгидразиды 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты, представляющие интерес для изучения биологической активности. Для оценки относительной устойчивости возможных изомеров и конформеров гидразидов использованы энергетические характеристики молекул (E total). Расчеты были проведены в программе Gaussian 03 ab initio методом Хартри-Фока с базисом RHF/STO-3G с полной оптимизацией геометрии молекул.

В определенной части диссертации с помощью современного программного обеспечения выполнен компьютерный скрининг и анализ биологических характеристик синтезированных ауранов.

Проведено изучение биологических свойств (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-онов: определены антиоксидантная активность, фунгицидная активность, противомикробная активность. Сделаны выводы о влиянии структуры соединений на показатели активности и перспективах последующих работ в этом направлении.

Выше изложенное определяет научную новизну и практическую значимость представленной работы, и характеризует Д.А.Шубина как грамотного химика-органика, владеющего методами современного эксперимента и способного решать сложные задачи в области тонкого органического синтеза.

Достоверность результатов и представленных выводов определяется широким использованием методов физико-химических исследований для установления строения синтезированных соединений (ЯМР - спектроскопия, в том числе методы двумерной NOESY спектроскопии, масс-спектрометрия в разных вариантах), ВЭЖХ, методов квантово-химических расчетов, расчетов индексов потенциальной биологической активности.

Таким образом, Д.А.Шубин успешно справился с поставленными задачами, а именно, разработал на основе тригидрокситолуола эффективные методы синтеза полифункциональных производных - соединений карбо- и гетероциклического строения, а также изучил их строение и некоторые свойства.

Вместе с тем по представленной диссертации следует сделать следующие замечания:

1. Автор только констатирует, но не объясняет а) необычный электронный спектр поглощения соединения 9 в метаноле; б) С-метилирование дигидроксибензофуранона при взаимодействии с иодистым метилом.
2. При изучении таутомерии бензофуранонов целесообразно было дополнительно рассмотреть ЭСП диметоксизамещенного в метаноле или этаноле в присутствии щелочи.

3. Азосочетание ауранов необходимо было провести не только в практически нейтральной среде, но и в щелочной среде и с более активными солями арилдиазония, чем фенилдиазоний.
4. Для соединений с карбонильными и гидразонными группами хотелось бы увидеть характерные полосы в ИК спектрах.
5. Многие вещества характеризуются автором как кристаллы определенного цвета и это понятно при соответствующей  $\pi$ -электронной хромофорной системе их молекул. Но почему не зарегистрированы и не обсуждены электронные спектры поглощения?

Указанные замечания не затрагивают существа, результатов и выводов представленной диссертационной работы, которая выполнена на современном высоком научном уровне, написана хорошим языком и содержит все необходимые квалификационные признаки.

Диссертант является квалифицированным научным сотрудником, владеющим современными экспериментальными методами органической химии и физико-химическими методами, способным решать сложные задачи синтеза и интерпретации полученных результатов.

Материалы диссертации опубликованы в статьях в научных журналах списка ВАК РФ и апробированы на российских и международных научных конференциях. Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают содержание диссертации.

По тематике, методам исследования и полученным научным результатам диссертация соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия в частях **1, 3, 7, 8**. По актуальности, уровню исполнения, объёму, новизне полученных результатов диссертационная работа Шубина Дмитрия Алексеевича «Полифункциональные карбо- и гетероциклические соединения на основе 2,4,6-тригидрокситолуола: синтез, строение, свойства», отвечает требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и является завершённой

