

ОТЗЫВ

официального оппонента д.х.н., профессора, заведующего кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Воронежский государственный университет», д.х.н. Шихалиева Хидмета Сафаровича на диссертационную работу Квятковской Елизаветы Александровны «Линейные 1,3-дифурил замещённые субстраты в реакциях циклоприсоединения с электронодефицитными алкенами и алкинами», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Среди множества физиологически активных соединений, выделяемых из природных источников, важное место занимают производные фурана. Эти соединения привлекают внимание исследователей и как перспективные скаффолды для синтетических способов построения различных кислородсодержащих гетероциклических систем, проявляющих широкий спектр биологической активности. Возможность получения производных фурана из отходов сельскохозяйственного производства, делает их объектами еще более пристального внимания специалистов в области синтетической органической химии.

Реакция Дильса-Альдера является актуальным способом построения гетероциклических соединений, позволяющая в одnoreакторном варианте получать моно- и полициклические системы, различной функциональной направленности. Возможность проведения реакций диенового синтеза с участием производных фурана позволяет получать в том числе 7-оксабицикло[2.2.1]гептены, перспективные для синтетической модификации с целью создания биологически активных соединений.

Поэтому диссертационная работа Квятковской Елизаветы Александровны, целью которой является комплексное исследование реакций $[4+2]$ / $[4+2]$ циклоприсоединения между *бис*-фуранами и некоторыми электронодефицитными алкенами и алкинами, а также изучение строения и свойств полученных соединений, является актуальной. Для достижения поставленной цели диссертант верно расставила акценты в виде конкретных и вполне обоснованных задач исследования. Дополнительным подтверждением актуальности исследования Квятковской Е.А. является тот факт, что работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук «Российского университета дружбы народов» при поддержке грантов РФФИ (№ 19-33-90221), РНФ (№ 18-13-00456) и в рамках Госзадания Министерства науки и высшего образования РФ (проект № 075-03-2020-223 (FSSF-2020-0017)).

Разработанный автором ряд доступных и эффективных способов получения мостиковых полигетероциклов на основе реакций диенового синтеза производных фурана,

выделяемых из возобновляемого природного сырья, является убедительным доказательством **практической значимости** исследования. Кроме этого, большое количество полученных соединений прошли биологические испытания и среди них выявлены соединения, обладающие избирательной активностью по отношению к клеточным линиям РС3 (рак простаты человека). Рецензируемая работа изложена на 303 страницах машинописного текста и построена традиционно для синтетических работ, содержит введение, обзор литературы (Глава 1), обсуждение результатов (Глава 2), экспериментальную часть (Глава 3), заключение, список цитируемой литературы из 269 наименований. Работа иллюстрирована 151 схемой, 14 графиками, 21 таблицей и 15 рисунками.

Обсуждению результатов исследования предпослан литературный обзор на 91 страницах. В данном разделе систематизированы и обобщены сведения о синтетических возможностях применения внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера с участием фуранового кольца в качестве диена для построения оксабицикло[2.2.1]гептенов, аннелированных с 5-ти членными гетероциклами и некоторыми другими карбоциклами; а также оксаборненов и оксаборнандиенов. Литературный обзор изложен грамотным, научным языком, хорошо оформлен и дает комплексное представление о достижениях в этой области органической химии за последние 15 лет. Анализ обзора даёт представление об огромном интересе научных коллективов к химии производных фурана и ограничивается только обсуждением пятичленных циклов аннелированных с оксабицикло[2.2.1]гептенами, что обусловлено тематической близостью с объектами диссертационного исследования. Таким образом, анализ имеющихся литературных сведений позволил диссертанту определить направление собственных исследований при постановке экспериментальных задач.

Вторая глава диссертации (объемом 58 страниц) посвящена обсуждению собственных результатов исследования. Она изложена логично, правильно структурирована и начинается с описания синтеза бис-фурилдиенов, стартовых соединений диссертационного исследования (раздел 2.1)

В разделах 2.2 – 2.6 диссертации показана возможность получения новых гетероциклических систем в ходе тандемной реакции Дильса-Альдера между 2,2'-бис-фуранами с двух или четырехатомным линкером и диенофилами различной реакционной способности: диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты, гексафторбутином, дегидробензолом, эфирами фумаровой и малеиновой кислот, малеиновым ангидридом и его имидами. Особенно хочется отметить, что Квятковской Елизаветой Александровной **впервые** установлена возможность термодинамического и кинетического контроля

тандемной реакции Дильса-Альдера в ряду бисфуранов при взаимодействии с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты или *сим*-гексафторбутинами. Расширение числа диенофилов в исследуемых реакциях за счет взаимодействия *бис*-фурфурилдиенов с электронодефицитными диенофилами открывает широкие возможности для синтеза новых сложных полифункциональных гетероциклов с заданным расположением заместителей, таких как диэпоксibenзо[*de*]фуоро[3,4-*h*]изохинолины, диэпоксibenзо[*de*]фуоро[3,4-*h*]изохромены, диэпоксibenзо[4,5]изотиохромено[7,8-*c*]фураны, диэпоксibenзо[*de*]пирроло[3,4-*h*]изохинолины, диэпоксиизохромен[4,5-*ef*]изоиндолы, диэпоксиизотиохромен[4,5-*ef*]изоиндолы, эпокси-8-азациклопента[*e*]аценафтилены, диэпоксиизотиохромено[4,5-*ef*]изоиндолы. Несомненно, следует отметить продемонстрированную диссертантом принципиальную возможность применения дегидробензола в тандемной реакции реакций [4+2] / [4+2] циклоприсоединения при взаимодействии с *бис*-фуранами, протекающей с образованием аннелированных диэпоксиантраценов, что представляет собой существенный вклад в теоретические представления о возможностях применения IMDAF реакций. В результате демонстрации синтетических возможностей продуктов тандемного циклоприсоединения *бис*-фурфурилдиенов с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты диссертантом было установлено, что пинцет-аддукты **8** и домино-аддукты **9** легко и селективно вступают в реакции окисления и восстановления по непредельным фрагментам, при этом реакции гидрирования протекают практически с количественными выходами. Отдельно следует отметить проведенные Квятковской Елизаветой Александровной реакции кросс-метатезиса с раскрытием цикла диэпоксидов **8** или **11**, промотируемые этиленом, в условиях катализа комплексами рутения, содержащими координационную связь N→Ru в шестичленном хелатном кольце, предварительно синтезированными данной научной группой. Эта синтетическая методология безусловно является одним из достижений диссертанта и может быть использована в синтезе тетравинил-1,4,6-триоксациклопента[*cd*]инденов.

В экспериментальной части работы (Глава 3), представленной на 119 страницах, автором приведены материальная база исследования, и подробные методики синтеза всех полученных автором соединений, не вызывающие сомнений в их воспроизводимости.

Следует отметить, что экспериментальные исследования диссертанта выполнены на высоком профессиональном уровне. Невозможно оставить без внимания подробное и тщательное доказательство структуры получаемых соединений с применением всего доступного арсенала физических методов используемых органиками – ¹H, ¹³C, ¹⁹F ЯМР-спектроскопии, РСА, масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, элементного анализа. В

ряде случаев диссертантом умело и целесообразно использованы квантово-химические расчеты. В связи с этим, достоверность полученных результатов и сделанные диссертантом выводы не вызывают сомнений.

Рецензируемая диссертационная работа производит благоприятное впечатление обстоятельным и последовательным изложением материала и представляет собой цельное, логичное и завершенное исследование на актуальную тему. При этом соискателю удалось успешно решить поставленные в работе задачи, однако по оформлению диссертации имеются следующие замечания:

1. На странице 112 представленной диссертации сказано, что «результаты таблицы 5 демонстрируют, что объем сложноэфирной группы практически не влияет на выход аддуктов, как пинцет **8**, так и домино **9**». При этом в самой таблице можно наблюдать закономерность в снижении выхода образующихся продуктов при увеличении объема сложноэфирной группы. Выходы для **8g**, **8k**, **8l** представленные в таблице 5 составляют 67%, 61%, 54% соответственно; и для **9g**, **9k**, **9l**: 75%, 71%, 56%. Хотелось бы услышать мнение автора по данному вопросу.
2. На странице 125 сказано, что «дальнейшее повышение температуры под действием микроволнового излучения позволило сократить время реакции до 30 мин и повысить выход **17f** до 50% (строки 7–12)». Однако в самой таблице 8 для строк 7 и 12 выход целевого продукта обозначен как равный 0.
3. Там же на странице 125 сделан вывод, что «наилучшими условиями для синтеза целевого аддукта **17f** оказались MeCN, 140 °C, 30 мин, MW с использованием 2.2 экв. прекурсора арина 15 (строка 11)». Возникает вопрос целесообразности увеличения количества арина с 2.0 до 2.2 кратного избытка, если исходя из данных таблицы, увеличения выхода целевого продукта при этом не наблюдается.
4. Диссертантом проделана большая работа относительно определения скоростей реакции и расчета констант скоростей реакции для взаимодействий, описанных в подглавах 2.2 и 2.3, на основании чего сделан вывод об активности рассматриваемых диенофилов: диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты и гексафторбутина. Как соотносятся полученные результаты с литературными данными для подобных реакций указанных диенофилов?
5. Как любая большая работа, диссертация Квятковской Елизаветы Александровны не лишена некоторых опечаток и стилистических погрешностей в тексте, например, на схеме 24 стр. 127 обозначено образование аддуктов **17**,

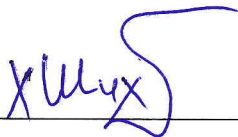
18, 19, а в табл. 10, характеризующей данную схему, указаны аддукты 13, 14, 15. На стр. 137 в схеме 30 показан 4-х атомный линкер, а в тексте сказано 3-х атомный.

Однако приведенные замечания относятся к интерпретации результатов и принципиально не влияют на высокую оценку работы. Основные результаты диссертационной работы Квятковской Е.А. полностью изложены в шести опубликованных статьях в научных изданиях, реферируемых базами данных WoS и Scopus, и хорошо апробированы на 6 всероссийских и международных конференциях.

Представленные в диссертации материалы позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа соответствует требованиям и отвечает критериям, установленным в п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019 г., а её автор, Квятковская Елизавета Александровна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

Шихалиев Хидмет Сафарович



доктор химических наук

(специальность 02.00.03 - Органическая химия)

профессор (специальность – органическая химия),

заведующий кафедрой органической химии

химического факультета Федерального

государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования

«Воронежский государственный университет»

394018, г. Воронеж, Университетская пл., д.1

тел.: 8(473)-2-208-433

e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский Государственный Университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»); 394018, Российская Федерация, Воронежская область, г. Воронеж, Университетская площадь д. 1;

тел.: +7(473) 220-75-21; факс: +7(473) 220-87-55;

e-mail: rector@vsu.ru;

сайт: www.vsu.ru

