

Отзыв

официального оппонента о диссертационной работе **Зубкова Федора Ивановича** на тему: «IMDAF реакция в синтезе азагетероциклов», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия

Актуальность темы.

Диссертационная работа Ф. И. Зубкова посвящена детальному исследованию внутримолекулярной реакции Дильса – Альдера на фуранах – одной из классических и в то же время превращений, потенциал которых раскрыт недостаточно в полной мере. Результаты проделанной работы наглядно демонстрируют правильность выбора объекта исследования для поиска новых эффективных подходов к синтезу разнообразных азагетероциклических соединений. На протяжении 60 лет внутримолекулярная реакция Дильса – Альдера на фуранах остается мощным и часто используемым инструментом для создания полициклических систем, включая молекулы природного происхождения, что было успешно подтверждено в ходе выполнения данной диссертации. Оказалось, что изучение новых приложений этой реакции вполне достаточно для создания нового перспективного научного направления в области химии гетероциклических соединений. Действительно, на этом объекте удалось не только решить ряд основополагающих теоретических проблем, включающих установление механизмов многих новых, подчас неожиданных превращений, но и обогатить химию гетероциклических соединений новыми синтетическими методами и приемами. Также следует отметить, что исходные соединения могут быть получены путем переработки возобновляемого сырья и отходов

производства, что увеличивает значимость работы. Поэтому актуальность не вызывает сомнения.

Достоверность и новизна результатов диссертации.

При оценке работы следует прежде всего обратить внимание на избранную автором очень правильную и плодотворную тактику проведения работы, которая заключается в детальном изучении закономерностей исследуемых процессов, равновесий, стерических факторов и тд, на основе чего затем создаются оптимальные синтетические методы и прогнозируются результаты экспериментов. Наглядные подтверждения правильности такого подхода видны уже на самых первых этапах работы. Так в ходе разработки методов синтеза 3а,6-эпоксиизоиндолов путём взаимодействия фурфуриламинов с ангидридами α,β -ненасыщенных кислот и аллилгалогенидами автор детально изучает это превращение, делает выводы о наличии равновесия, изучает влияние на него различных факторов, что позволяет управлять региоселективностью. Изучая равновесие, было установлено соотношение кольчатой и цепных форм, найден способ выделения кольчатой формы. Весьма интересным моментом этой части исследования являются реакции, в которых в качестве субстратов используются амины, содержащие два разнозамещённых фурановых фрагмента. На основе этих исследований была показана обратимость внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера в ряду фурана, а также зависимость её стереохимического результата от температуры. Дальнейшее изучение тонких механистических особенностей процесса позволило выяснить, что тандемная реакция меж/внутримолекулярного [4+2]/[4+2] циклоприсоединения *бис*-фуранов с активированными алкенами и алкинами, приводит к 1,4;5,8-диэпоксиафталинам, конденсированным с другими шестичленными карбо- и гетероциклами. Следует обратить внимание на большие возможности разнообразных химических модификаций исследуемой системы были изучены на самых разнообразных ее производных, причем использование

каждого из этих производных имеет большой синтетический потенциал. Только в этих превращениях получено более 60 примеров.

Найдены оптимальные условия, а также основной путь трансформаций для скелетной перегруппировки Вагнера-Меервейна в 3а,6-эпоксиизоиндолах, 6,8а-эпоксиизохинолинах, 2,6а-эпоксиоксирено[2,3-е]изоиндолах и диэпоксиизохинолинах. Это дало возможность реализовать в дальнейшем диастереоселективный синтез 10 новых классов каркасных гетероциклических структур, включающих в свой состав мотив 4,6-эпоксициклопента[с]пиридина.

Открыта новая трёхкомпонентная реакция между формальдегидом, первичными аминами и амидами, которая позволила получить более 50 1,3,5-триазианов – перспективных лигандов для координации с металлами.

Автор показал, что аддукты IMDAF реакции могут быть перспективными объектами для поиска биологически активных субстанций. Так, 6-метил-1-оксо-2-фенил-N'-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден)-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид проявил свойства селективного противовирусного агента против Хантаан вируса. Следовательно, диссертация вносит вклад и в развитие медицинской химии.

Все приведенные выше примеры составляют далеко не полный перечень новых авторских находок и разработок.

Для доказательства структур всех соединений широко использованы современные физико-химические методы, поэтому достоверность полученных результатов не вызывает никаких сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Все научные положения подтверждаются экспериментальными данными, приведенными в публикациях по теме диссертации.

Ценность для науки и практики результатов работы.

Исследование выполнено на самом высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Без сомнения еще раз можно подтвердить факт, что в диссертации содержится новое решение научной проблемы синтеза азагетероциклов из фуранов на основе IMDAF реакций, которое вносит весомый вклад в химию фуранов. В рамках решения этой задачи на основе возобновляемого природного сырья, созданы лабораторные методики получения каркасных и полициклических азот-, серу- и кислородсодержащих систем (IMDAF реакция), несущих активные функциональные группы. На основе этой методики получены структурные аналоги физиологически активных алкалоидов жамтина, новамина, иохимбина и др. Предложен новый трёхкомпонентный метод получения 1,3,5-триазациклогексанов – перспективных лигандов для комплексообразования. Впервые выявлены и запатентованы структуры, обладающие селективным действием по отношению к Хантаан вирусу.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

За период 2002–2023 гг по теме диссертации (направление 1.4.3 Органическая химия) Зубковым Ф.И. опубликовано более 80 научных трудов. Из них 50 за 2014–2023 гг, из которых 34 работы – в журналах 1–2-го квартилей (SJR).

Автореферат и публикации полно и правильно отражают содержание диссертации.

Замечания по работе

Работа выполнена настолько тщательно и ответственно, что серьезных недостатков в ней не обнаружено. На мой взгляд, есть спорные моменты и некоторые элементы небрежности в оформлении работы.

1. Страница 22 последний абзац. «Перекристаллизация таутомерных смесей 10А/10В/11 из системы AcOEt/EtOH позволяет полностью сдвинуть равновесие в сторону циклической формы». Возникает вопрос, а когда записывали спектры ЯМР вещество растворили? Когда растили кристалл вещество растворяли? Почему не образовывалась равновесная смесь?
2. Страница 23. Казалось бы заместитель в фурановом кольце должен снижать скорость реакции циклоприсоединения, однако продукт реакции по более замещенному фурановому фрагменту предполагается как кинетический.
3. В работе исследуется значительное количество диастереоселективных превращений. Почему, например, используя хиральный заместитель на атоме азота, не было попыток (или были) реализовать энантиоселективный вариант.
4. В диссертации присутствует небрежность в оформлении. Так, на странице 27 отсутствует расшифровка R. По всей работе часто номер схемы на одной странице, подпись на другой, подписи к схемам переходят на другую страницу, большие пустые места на страницах. Есть опечатки и неточности.

Эти недостатки не уменьшают значения и красоты работы в целом.

Заключение.

Диссертационное исследование **Зубкова Федора Ивановича** на тему: «IMDAF реакция в синтезе азагетероциклов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы синтеза азагетероциклов из фуранов на основе IMDAF реакций, имеющей важное значение для химии фуранов. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени докто-

ра химических наук, согласно п.2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 03.07.2023г., а её автор, **Зубков Федор Иванович**, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Декан химического факультета.
ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский
федеральный университет»,
доктор химических наук
(02.00.03 – Органическая химия),
профессор



ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮ

начальник Управления
делами СКФУ

Потачева А. В.

1 декабря 2023 г.

Аксенов Александр
Викторович

Почтовый адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д.1, контактный телефон 8(8652)956800, адрес электронной почты: aaksenov@ncfu.ru