

## О Т З Ы В

официального оппонента о диссертации Зубкова Фёдора 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

Химия гетероциклических соединений одна из наиболее обширных и динамично развивающихся областей органической химии. В настоящее время стало очевидным, что одним из основных направлений в развитии современного органического синтеза является использование доступных реагентов для построения гетероциклических строительных блоков с целью их дальнейшей модификации в рамках фундаментальных исследований или для создания библиотек соединений для их практического применения.

В этом отношении особый интерес представляют продукты переработки сельскохозяйственных отходов и древесины, из которых важнейшими являются фуран-2,5-дикарбоновая кислота, 5-гидроксиметилфурфурол и фурфурол, что объясняется становлением и распространением концепций зелёной химии, перехода производств на возобновляемую ресурсную базу. Из перечисленных соединений фурфурол особенно перспективен для построения на его основе разнообразных гетероциклических соединений. Этого можно достигнуть с помощью реакции [4+2]-циклоприсоединения производных фурана, полученных из фурфурола, с диенофилами, протекающей достаточно часто с высокой регио- и стереоселективностью. В тоже время общая методология построения гетероциклов с использованием реакции циклоприсоединения производных фурана ранее не была предложена, а имеющиеся в литературе статьи имеют в основном частный характер. Таким образом предложенное диссертантом направление работы находится в русле самых современных тенденций в органической и гетероциклической химии.

В свете сказанного не возникает сомнений в актуальности, теоретическом и практическом значении темы работы Ф. И. Зубкова, посвященной разработке общего подхода к синтезу целого ряда каркасных, конденсированных гетероциклических систем на основе внутримолекулярной реакции Дильса-

Альдера в непределённых производных фурана (IMDAF реакция, от англ. the IntraMolecular Diels-Alder Furan reaction).

### **Достоверность и новизна результатов диссертации**

К наиболее важным результатам работы следует отнести разработку с использованием доступного, возобновляемого фураносодержащего сырья, простой методологии получения гетероциклических соединений, содержащих в своей структуре замещённый или аннелированный эпоксиизоиндолный или эпоксиизохинолиновый фрагменты (IMDAF подход). Системное использование IMDAF-подхода осуществлено на примере взаимодействия объектов, содержащих фурфуриламиновый фрагмент, с ангидридами  $\alpha,\beta$ -непределённых карбоновых кислот и аллилгалогенидов.

Заслуживает диссертанта является демонстрация большого потенциала разработанной методологии синтеза гетероциклов, который впечатляет своим разнообразием. В результате синтезировано более 20 неизвестных ранее каркасных и полициклических азот-, серу- и кислородсодержащих гетероциклических ансамблей, не менее 1000 оригинальных соединений упомянуты в диссертационной работе. Эту трудоемкую работу, выполненную автором, следует специально отметить. Таким образом, посредством IMDAF-подхода за 2–3 синтетические стадии были получены системы: эпоксиизохинолина, изоиндолохинолина, бензоазепиноизоиндола, бензоиндолизиноиндола, имидазопиридоизоиндола, эпоксипирролопиперазиноизоиндола, эпоксибензопирролодiazепиноизоиндола, эпоксиоксазиноизоиндолов, эпоксиоксазолоизоиндолов, эпокситиазиноизоиндола, эпоксибензооксазиноизоиндола, эпоксиизоиндолобензоксазина, эпоксиизоиндолохиназолина, изоиндолоизохинолина, изоиндолобензазепина, эпоксифуризоиндолохинолина, пиридоизоиндола, пирролопиперазина, пирролодiazепина и др.

Заслуживает особого внимания и высокой оценки одновременное изучение диссертантом химических свойств полученных гетероциклических соединений и их модификация: окисление, галогенирование, гидрирование, 1,3-диполярное циклоприсоединение, скелетная перегруппировка Вагнера-Меервейна, ароматизация, реакции метатезиса, электрофильное и нуклеофильное раскрытие эпоксидного кольца. При этом был получен

разнообразный материал фундаментального характера, касающийся путей изучаемых реакций, влияния структурных факторов и условий реакции, который был подвергнут глубокому и подробному анализу.

Большим достижением работы стал системный анализ хемо-, регио- и стереоселективности внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера в алкенилфуранах. Доказано, что практически во всех случаях IMDAF реакция протекает как *экзо*-[4+2] циклоприсоединение и носит обратимый характер, а её стереохимический результат зависит от условий синтеза, прежде всего температуры. Детальное изучение этих превращений безусловное достоинство диссертационной работы.

Несомненный интерес в диссертации представляет предложенный диссертантом удобный метод построения молекул со скелетом диэпоксинафталина из бис-фуранов с трёхатомным линкером между фурановыми остатками и активированных неопределённых соединений. Получены данные о влиянии растворителей, температуры реакции и заместителей в исходных субстратах на ход и саму возможность IMDAF реакции.

Оригинальной является часть работы, связанная с открытием и изучением простого одностадийного способа получения несимметрично замещённых триазинов из формальдегида, первичных аминов и амидов.

Новизну результатов диссертации подчеркивают написанные на высоком уровне 8 обстоятельных обзора, среди которых необходимо отметить особенно тесно связанные с тематикой диссертации обзоры посвященные внутримолекулярному термическому и каталитическому [4+2]-циклоприсоединению в 2-алкенилфуранах, внутримолекулярным реакциям Дильса-Альдера виниларенов и алкиниларенов (IMDAF реакция), а также обзоры по методам построения [1,2]изоиндолконденсированных бензазепинов, бензазоцинов, хинолинов и изохинолинов, которые вполне отвечают теме диссертации и не оставляют сомнений в новизне ее основных достижений.

Значительно повышают потенциал диссертационной работы систематические исследования физико-химических свойств синтезированных соединений с привлечением широкого круга методов. Для достижения поставленных задач, в работе использовались традиционные методы современного лабораторного органического синтеза и выделения вещества. Для характеристики образующихся продуктов, их состава и пространственного строения применялись следующие методы: колоночная и тонкослойная

хроматография; ядерный магнитный резонанс (ЯМР) на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ; инфракрасная спектроскопия (ИК); элементный анализ на содержание углерода, водорода, азота и серы; масс-спектрометрия, включая спектры высокого разрешения; хроматография, совмещённая с масс-спектрометрией; рентгеноструктурный анализ (РСА) монокристаллов; теоретические расчеты с использованием теории функционала плотности (DFT). Необходимо отдельно отметить высококвалифицированное использование данных рентгеноструктурного анализа. Пространственное строение более сотни синтезированных продуктов доказано методом РСА. Для исследования биологической активности полученных образцов использовались стандартные эксперименты *in vitro* на клеточных культурах, вирусах и бактериях. В результате этих исследований был получен обширный материал, который позволил с одной стороны продемонстрировать сильную зависимость свойств синтезированных соединений от их строения, а с другой обеспечил надежность, достоверность основных результатов и обоснованность выводов диссертации.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Экспериментальный материал, включенный в диссертацию, выполнен на высоком современном уровне. Работа написана хорошим литературным и научным языком и показывает, что автор в совершенстве владеет современными теоретическими представлениями, используемыми в органической химии и химии гетероциклических соединений. Полученные научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации обоснованы, достоверны и не вызывают сомнений. В ней практически не встречаются опечатки.

К верифицируемым показателям достоверности, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, а также к важным показателям апробации относятся успешно завершённые проекты, поддержанные российскими научными фондами (в том числе и в рамках международного сотрудничества). Работа выполнена в соответствии с планами НИР Российского университета дружбы народов и при поддержке 11 грантов РФФИ (2004–2020 гг), а также 3 проектов РНФ (2018–2025 гг). Частично, в 2017–2022 гг, научные изыскания проводились в рамках трех государственных заданий для ВУЗов Министерства науки и высшего образования РФ.

Под руководством автора и с его участием было защищено 7 кандидатских диссертаций, что указано в соответствующих авторефератах.

Апробация результатов работы проводилась в 2005–2023 гг более чем на 20 международных и всероссийских конференциях, на которых за последние 10 лет сделано 7 устных докладов.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

На основе возобновляемого растительного сырья (производных фурана), введён в лабораторную практику малостадийный протокол синтеза каркасных и полициклических азот-, серу- и кислородсодержащих систем (IMDAF реакция), содержащих разнообразные функциональные группы. Выходы целевых продуктов во многих случаях были высокие и достигали в отдельных случаях 89-99%. В работе диссертанта привлекает практическая направленность исследований. Базируясь на этом протоколе получены структурные аналоги физиологически активных алкалоидов жамтина, новамина, иохимбина и др. Предложен новый трёхкомпонентный метод получения триазадициклогексанов – 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) диссертантом опубликовано более 80 научных трудов, что само по себе говорит об объеме и значимости полученных данных. Из них 50 за 2014–2023 гг, из которых 34 работы – в журналах 1–2-го квартилей (SJR). Список публикаций включает в себя 6 обзоров и один патент РФ. Статьи 49, 62, 70 из Списка публикаций были выполнены в научной группе под руководством диссертанта и содержат данные, необходимые для доказательства строения соединений, упомянутых в научном докладе.

Следует отметить также высокую по сведениям базы данных Web of Science™ (2003– 2023 гг.) общую публикационную активность диссертанта. Так, суммарное количество публикаций в базе данных Web of Science Core Collection – 220, суммарное цитирование – 2450, H-Index– 27, H-Index без учета самоцитирования – 23.

## **Соответствие содержания диссертации в виде научного доклада основным положениям диссертации**

Можно с уверенностью утверждать, что рассматриваемая диссертация – законченное исследование, которому присуща высокая степень научной значимости. Автор разработал оригинальную стратегию направленного синтеза и выполнил на современном уровне сложное исследование IMDAF реакции, строения, химических и физико-химических свойств полученных в результате ее реализации каркасных и полициклических азот-, серу- и кислородсодержащих систем, осуществил поиск областей их практического применения, которые привели к принципиально важным результатам как с теоретической, так и с практической точек зрения. Представленная диссертационная работа вносит крупный вклад в теоретические представления о универсальной IMDAF стратегии направленного синтеза азагетероциклов, формируя новое научное направление в органической химии. Разработки в рамках данного направления открывают возможность получения широкого спектра каркасных, конденсированных гетероциклических систем на основе внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера в непредельных производных фурана. Диссертация в виде научного доклада правильно отражает ее основное содержание и соответствует ее основным положениям.

## **Замечания по работе**

Диссертация серьезных недостатков не содержит. Однако следует указать на некоторые недочеты, имеющиеся в работе:

1. Расширительное использование терминов таутомерия и таутомер применительно к конформерам, изомерам и ротамерам. Чаще всего под таутомерией подразумевают перемещение атомов водорода от одного атома в молекуле к другому и обратно в одном и том же соединении.
2. Аналогично вместо сигматропная перегруппировка Вагнера-Меервейна лучше писать перегруппировка Вагнера-Меервейна сопровождающаяся 1,2-сигматропным сдвигом или 1,2-сигматропная перегруппировка Вагнера-Меервейна.

3. Вместо бис-фурилдиены правильнее употреблять термины бис-фураны или бис-диены и не совмещать их в одном названии соединений.

В диссертации практически не встречаются опечатки и имеются лишь отдельные ошибки в написании названий соединений. Отмеченные мелкие недочеты, встречающиеся в диссертации, нельзя считать сколько-нибудь существенными при ее общей оценке.

### Заключение

Диссертационное исследование Зубкова Фёдора Ивановича является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы использования IMDAF реакции в синтезе азаетероциклов, имеющей важное значение для органической химии. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора 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 03.07.2023 г., а её автор, Зубков Фёдор Иванович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

руководитель Центра фотохимии РАН,  
ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН,  
доктор химических наук (02.00.03)  
чл.-корр. РАН, проф.



С. П. Громов

1 декабря 2023 г.

Подпись *С. П. Громова* заверяю

Ученый секретарь

ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН

 А. Е. Крюкова

119333, г. Москва, Ленинский проспект, д. 59; тел. 8(499)1356200; эл. почта:  
cr-secr@crys.ras.ru

