

ОТЗЫВ

официального оппонента старшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», к.х.н. Волковой Юлии Алексеевны 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).

Реакция диенового синтеза ([4+2]-циклоприсоединения или реакция Дильса-Альдера) занимает одно из важнейших мест в современной органической химии, являясь простым и доступным методом получения разнообразных циклических систем. В сфере действия превращений, охватываемых конденсациями по Дильсу-Альдеру, вовлекаются соединения различных типов, начиная от простейших алкенов и заканчивая сложными стероидными системами.

Фураны – ценный продукт конверсии возобновляемой растительной биомассы, зарекомендовавшие себя в качестве предшественников новых биологически активных веществ и полимерных материалов с уникальными свойствами. Наличие в фуранах активированных кратных связей предопределяет их широкое использование в качестве диенов в реакциях Дильса-Альдера для создания на их основе моно- и полициклических систем. Несмотря на обширный массив накопленных данных по реакционной способности фуранов, практически неизученными в качестве диенов в реакции диенового синтеза остаются поли-фураны, способные обеспечить тандемные/последовательные превращения.

Диссертационная работа Квятковской Е.А. посвящена синтезу 2,2'-связанных бис-фуранов, изучению их синтетического потенциала в качестве диенов в реакции Дильса-Альдера, получению на их основе по реакции диенового синтеза высокофункционализированных *кислородсодержащих* полициклических/каркасных структур и изучению реакционной способности последних. Исследование многоплановое, представляет собой прекрасный пример методологического расширения всех аспектов диенового синтеза с участием фуранов, включая DFT расчеты, установление кинетических параметров реакций, выявление закономерностей протекания реакций и оценку биологической активности продуктов.

Важным аспектом работы, определяющим ее *высокую актуальность*, является разработка на основе последовательной реакции [4+2]/[4+2]-циклоприсоединения 2,2'-

связанных *бис*-фуранов к ацетиленам и алкенам селективных методов синтеза новых аннелированных оксабицикло[2.2.1]гептенов и диэпоксиантраценов. Последние входят в состав природных соединений и представляют интерес в качестве синтетических интермедиатов для синтеза фрагментов природных соединений, лекарственных препаратов и других практически значимых веществ.

Диссертация Квятковской Е.А. построена традиционным образом и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 309 страницах машинописного текста, список цитируемой литературы включает 273 наименования. Работа построена логично, а изложение результатов четко структурировано. Диссертационная работа Квятковской Е.А. представляет собой исследование, выполненное на самом современном экспериментальном и теоретическом уровне, удачно сочетающее решение как фундаментальных, так и прикладных проблем в области химии фуранов.

Литературный обзор посвящен анализу литературы за последние 15 лет в области IMDAF (IntraMolecular Diels-Alder Furan reaction, реакция внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера с участием фуранового кольца) и сфокусирован на реакциях, приводящих к оксабицикло[2.2.1]гептенам, аннелированным с 5-ти членными гетероциклами. Выбор подобного формата представляется обоснованным и целесообразным в силу многоплановости исследования. Проведенный анализ литературы позволяет легко оценить значительный вклад автора в развитие каждой из областей исследования и сравнить полученные результаты с мировым уровнем.

Обсуждение результатов состоит из восьми логически вытекающих друг из друга разделов, включающих синтез структурно-разнообразных 2,2'-связанных *бис*-фуранов, изучение реакционной способности последних в отношении различных диенофилов, в том числе эфиров ацетилендикарбоновых кислот (АДКЭ), гексафторбутина, дегидробензола и активированных алкенов, химическую модификацию полученных полициклических структур и оценку биологической активности синтезированных соединений.

Автором впервые систематически изучена реакционная способность по отношению к различным диенофилам 2,2'-*бис*-фуранов, содержащих двух-, трёх- и четырёх-атомные линкеры между фурановыми остатками. Установлены закономерности протекания реакций в зависимости от температурного режима, природы субстратов, соотношения реагентов. Показано, что *бис*-фураны связанные трёх-атомным линкером являются перспективной «платформой» для получения аннелированных оксабицикло[2.2.1]гептенов, в том числе каркасного строения. Большим успехом работы, можно считать то, что автору удалось найти

условия хемоселективного [4+2]/[4+2]-циклоприсоединения *бис*-фуранов связанных трёх-атомным линкером к эфирам ацетилендикарбоновой кислоты. Показано, что в ряде случаев за счет варьирования температурного режима может быть достигнуто полное разделение изомерных (пинцет- и домино-) гексациклических продуктов термодинамического и кинетического контроля. Отдельно можно отметить вовлечение в реакцию с *бис*-фуранами экспериментально-трудоемкого ацетилена – гексафторбутина. Предложенные по совокупности результатов методы синтеза аннелированных оксабицикло[2.2.1]гептенов характеризуется общностью для *бис*-фуранов с различными заместителями в трёх-атомном линкере. Учитывая синтетическую труднодоступность и высокую практическую значимость каркасных гетероциклических соединений, эти результаты могут быть интересны широкому кругу специалистов.

Вторым большим успехом работы можно считать вовлечение в реакцию с 2,2'-*бис*-фуранами дегидробензола. Используя в качестве источника последнего *орто*- (триметилсилил)фенол, автор изучил возможность применения IMDAF для получения диэпоксидантраценов. Несмотря на то, что реализовать хемоселективный синтез последних в работе не удалось (в смесях присутствовали в значительных количествах продукты циклоприсоединения двух молекул дегидробензола к одной молекуле *бис*-фурана), полученные данные, несомненно, важны для понимания закономерностей IMDAF и могут найти применение для разработки новых методов синтеза диэпоксидантраценов.

В работе описано более 100 соединений полициклического строения, в том числе часть из них получена химической модификацией аддуктов тандемного циклоприсоединения. Реализованы реакции омыления сложноэфирных боковых групп и снятие *O*- и *N*-защитных групп в гексациклических аддуктах. Показано принципиальная возможность окисления и восстановления двойных связей оксабициклогептенового фрагмента. Наиболее интересные результаты получены для реакции кросс-метатезиса аддуктов тандемного циклоприсоединения с этиленом в условиях Ru-катализа. Отработаны условия разрыва двойных связей оксабициклогептенового фрагмента, в том числе найдены условия синтеза тетравинил-1,4,6-триоксациклопента[*cd*]инденов.

Практическая значимость работы продемонстрирована в заключительной части, которая посвящена оценке биологической активности (антибактериальной, противогриппозной, противовирусной и противоопухолевой) всех синтезированных соединений. По совокупности результатов тестирования в ряду продуктов метатезиса аннелированных оксабицикло[2.2.1]гептенов выявлен новый тип гетероциклического каркаса с избирательной ингибирующей активностью в отношении линии клеток рака простаты человека РС-3.

При чтении диссертации возник ряд вопросов и замечаний, направленных на усиление сделанных выводов, получение более полной информации о полученных веществах и расширение границ использования разработанных и осуществленных автором экспериментальных методик.

1. В обсуждении результатов реакций 2,2'-связанных *бис*-фуранов **2h** и **2i** с различными АДКЭ автор приходит к выводу, что объем сложноэфирной группы диенофила не оказывает влияния на выходы продуктов **8** и **9**. Однако, данные приведенные в Таблице 5 не согласуются с этим утверждением. При переходе от ди-метилового эфира ацетилен дикарбоновой кислоты к ди-*изо*-пропиловому эфиру в реакции с диеном **2h** ($X = O$) наблюдается снижение выходов продуктов фактически на 20%: для **8g,k,m** с 60% до 40%, а для **9g,k,l** с 75% до 56%. В случае *S*-аналога **2i**, выходы продуктов **9p** (метилловый эфир) и **9o** (*изо*-пропиловый эфир), также составляют 93% против 72%.
2. Аналогично, вывод о том, что «природа заместителя X не оказывает существенного влияния на выход и состав продуктов циклоприсоединения **17-19**» не согласуется с выходами продуктов из Таблицы 10. В частности, сравнение выходов продуктов **17** полученных в рамках одной методики [80 °C, 6-8 ч, 2 экв. *орто*-(триметилсилил)фенола] показывает, что они варьируются в широком диапазоне от 18 до 58%.
3. Автором с использованием в качестве метода контроля динамического 1H ЯМР мониторинга выполнена интересная серия кинетических экспериментов. Однако, из обсуждения результатов не ясно, как полученные данные по константам скоростей реакций и временам полуреакций соотносятся с литературными данными, и какое значение они имеют для понимания изученных реакций.
4. В главе 5 обсуждения результатов, посвященной изучению реакции Дильса-Альдера 2,2'-связанных *бис*-фуранов с электронодефицитными алкенами, неудачно выбрана терминология в отношении последних. Сложные эфиры фумаровой и малеиновой кислот, малеиновый ангидрид и его имиды в тексте называются то «диенофилами *средней* активности», то «относительно *слабые* диенофилы».
5. Необходимо уточнить, что такое общий выход в Таблице 8, а также какой внутренний стандарт использовался при определении выходов методом 1H ЯМР.
6. В работе присутствует существенное количество опечаток. Например: в Таблице 3 обсуждения результатов в последней колонке указан выход **8**, вместо **9**; в экспериментальной части в общей методике получения соединений **9** в качестве растворителя указан толуол вместо *орто*-ксилола.

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки работы. Работа хорошо написана, она позволяет охарактеризовать автора как высококвалифицированного специалиста, способного планировать и решать сложные научные задачи на современном уровне. Уровень научных журналов (*J. Org. Chem.*, *Org. Biomol. Chem.*, *Eur. J. Org. Chem.*, *New J. Chem.*) в которых опубликованы результаты исследования однозначно демонстрируют ее значимость. Выполненное исследование вносит существенный вклад, как в химию фуранов, так и в химию полициклических/каркасных структур.

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:
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
лаборатории Химии стероидных соединений
ФГБУ Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
Волкова Юлия Алексеевна

23.11.2022

Контактные данные:
тел.: 7(499)1372944, e-mail: secretary@ioc.ac.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом
защита диссертация:
02.00.03–органическая химия

Адрес места работы:
119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47
ФГБУ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
лаборатория Химии стероидных соединений
Тел.: 7(499)1372944; e-mail: secretary@ioc.ac.ru

Подпись сотрудника
Волковой Ю.А. заверяю,
Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
к.х.н. Коршевец Ирина Константиновна



23.11.2022