

Председателю совета по защите
диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук
Д 212.285.08
на базе Уральского федерального
университета имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина,
академику РАН
Чухахину Олегу Николаевичу



УТВЕРЖДАЮ

Ректор КГПУ им. В. П. Астафьева

В. А. Ковалевский

«16» февраля 2017 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Красноярский государственный педагогический
университет им. В.П. Астафьева» на диссертацию
Корнева Михаила Юрьевича
«Новые синтезы на основе хромон-3-карбоновой кислоты и ее
функциональных производных», представленную на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 - Органическая химия**

Работа Михаила Юрьевича Корнева посвящена синтезу новых азотистых гетероциклических соединений, содержащих в структуре фармакофорные фрагменты, на основе хромон-3-карбоновой кислоты и ее производных, главным образом, амида, нитрила и метилового эфира.

Актуальность работы. Хромоны и флавоны являются одним из доминирующих систем при создании ценных продуктов, обладающих биологической активностью и перспективных для практического использования в качестве лекарственных средств, пестицидов. Исследования

в области хромонов и флавонов можно разделить на две группы – выделение их из природных источников и синтез из доступных предшественников. Объектами исследований диссертанта являются хромоны, содержащие в положении 3 электроноакцепторные заместители, в молекулах которых имеются несколько электрофильных центров, поэтому направление реагирования таких веществ предсказать не всегда легко. Одним из интересных направлений диссертации является изучение реакций [3+2] циклоприсоединению хромонов с азометин-илидами, потенциально приводящих к веществам, имеющие структурное сходство с алкалоидами. Кроме того изучение реакций 3-R-хромонов с различными N- и C-нуклеофилами потенциально открывает подход к целому массиву новых органических веществ, перспективных для испытаний их биологической активности. Всё вышесказанное подтверждает актуальность диссертационной работы М.Ю. Корнева.

Цель диссертационной работы Корнева М. Ю. состояла в разработке методов синтеза новых алкалоидоподобных пирролидинохроманонов и индолизидинохроманонов путем циклоприсоединения нестабилизированных азометин-илидов к хромонам, а также в исследовании возможностей получения азотистых гетероциклов с потенциальной биологической активностью на основе реакций производных хромон-3-карбоновой кислоты с нуклеофилами и амбифилами.

Содержание работы. Диссертационная работа изложена на 124 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, насчитывающего 159 наименований, и приложений. Характерно, что большинство ссылок приводится на работы, опубликованные в 21 веке.

Литературный обзор посвящен методам получения и химическим свойствам хромон-3-карбоновой кислоты и ее функциональных производных. Освещены как реакции циклоприсоединения с участием

данных соединений, так и результаты их взаимодействий с нуклеофильными реагентами. Обзор написан хорошим языком, полезен для ознакомления читателя с современным положением дел в рассматриваемой области, и важен для постановки задач для исследований соискателя.

Вторая глава посвящена полученным автором результатам, а именно, синтезу производных пирролидинохроманонов, спирохроменооксазолидинов, полученных посредством реакций циклоприсоединения нестабилизированных азометин-илидов к хромонам, а также продуктов их перегруппировок. Подробно исследовано взаимодействие производных хромон-3-карбоновой кислоты с некоторыми нуклеофильными и амбифильными реагентами. Проведено обсуждение предлагаемых структур полученных соединений.

В третьей главе (Экспериментальная часть) приведены методики синтеза и характеристики полученных соединений.

Научная новизна и практическая значимость работы. В ходе изложенного в диссертации исследования было установлено, что хромоны могут принимать участие в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с нестабилизированными азометин-илидами по связи $C2=C3$ и что эта реакция в случае 3-цианохромона может протекать и далее, по карбонильной группе пиринового кольца. Была впервые обнаружена перегруппировка продуктов двойного циклоприсоединения в ранее неизвестные 1-бензопирано[2,3-*c*:3,4-*c'*]дипирролидины под действием соляной кислоты. Изучено взаимодействие производных хромон-3-карбоновой кислоты с гидразидом циануксусной кислоты и показано, что, в зависимости от заместителя при $C3$, эта реакция может проходить с образованием различных продуктов: 6-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3(2*H*)-онов в случае самой кислоты и 1-амино-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилов в случае хромон-3-карбоксамидов. Кроме того, установлено, что взаимодействие хромон-3-карбоновой кислоты с индолами

приводит к *транс*-индолилхалконам, а ее амидов с амидами циануксусной кислоты – к 2-амино-5-ароил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидам. Необходимо отметить, что большинство синтезированных автором веществ являются новыми, не описанными ранее в химической литературе соединениями.

В ходе исследования были разработаны синтетические подходы к получению большого количества новых азотсодержащих гетероциклических соединений, перспективных для изучения их биологической активности. Таким образом, научная новизна и практическая значимость представленной диссертационной работы очевидны.

Достоверность и обоснованность результатов. Продукты всех реакций были препаративно выделены и их строение доказано такими современными аналитическими методами, как ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия, элементный анализ, масс-спектропия и ИК спектроскопия. В случаях, когда эти методы были недостаточны для установления структуры из-за возможности образования региоизомеров, применялись двумерные ЯМР эксперименты (COSY, HMBC). Благодаря совокупности этих данных, предложенные в работе структуры соединений представляются вполне логичными и обоснованными. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Полученные результаты могут быть использованы в научных и образовательных организациях, осуществляющих исследования в областях тонкого органического синтеза и химии биологически активных соединений, таких как Казанский (Приволжский) федеральный университет (г. Казань) Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (г. Москва), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институт физиологически активных соединений РАН (Черноголовка), Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург), Санкт-Петербургский технологический университет (г. Санкт-Петербург),

Новосибирский институт органической химии им. Н.П. Ворожцова СО РАН, Иркутский институт органической химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Институт металлоорганической химии им. Г. А. Разуваева РАН, Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук (г. Владивосток).

В процессе изучения работы были отмечены следующие замечания:

1. Выход ряда конечных продуктов-хроменопиридинов, 3-салицилоилпиразола и других (стр. 87, 96-97, 100) не превышал 50%. Однако в диссертации отсутствуют данные о побочных продуктах.
2. На стр. 67 диссертации говорится о получении салицилоилпираола 3 при нагревании бензопиранопирролидина с трет-бутилатом калия. Однако в экспериментальной части отсутствует описание этого опыта.
3. Аргументами в пользу предсказанных структур моно- и бис-аддуктов (9-10) взаимодействия хромон-3-карбонитрила с азометин-идами являются существенные различия химсдвигов протонов метиленовых групп в бис-аддукте 10а (стр. 9 автореферата, стр. 51 диссертации). Однако в моно-аддукте (9а) химически подобных протонов имеются близкие значения.

К соискателю имеются следующие вопросы:

1. Планируется ли в дальнейшем исследование биологической активности синтезированных оригинальных продуктов?
2. Почему при установлении структур новых веществ не использовался метод РСА?
3. проводилось ли прогнозирование биологической активности новых продуктов методом Поройкова?

Отзыв на диссертационную работу Корнева М. Ю. заслушан и утвержден на научном семинаре кафедры химии КГПУ им. В. П. Астафьева (протокол № 6 от 15 февраля 2017 года).

Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку работы. Работа имеет принципиальную значимость и является научно-квалификационной. Материал работы полно отражен в автореферате и опубликованных статьях и тезисах докладов. Диссертация Корнева Михаила Юрьевича соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным ВАК в п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842, а ее автор – Корнев Михаил Юрьевич – безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.

Отзыв составлен доктором химических наук, профессором Горностаевым Леонидом Михайловичем.

Заведующий кафедрой химии КГПУ им.

В. П. Астафьева, д. х. н. по специальности

02.00.03 – органическая химия, профессор

Дата 16.02.2017



Горностаев Леонид Михайлович

e-mail: gornostaev@mail.kspu.ru

Тел.: +7(391) 217-17-29

Почтовый адрес: 660049, г Красноярск,
ул. Ады Лебедевой, 89.

Подпись Л. М. Горностаева заверяю
Начальник общего отдела _____ Г.И. Мосякина

КГПУ им. В.П. Астафьева

Подпись Горностаева Л. М. удостоверяю: