

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Богза Юлии Петровны  
“Синтез и свойства 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и  
4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов”,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Богза Ю.П., выполненная в ФГБОУ ВПО «Омском государственном университете им. Ф.М. Достоевского», посвящена получению и свойствам производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина. Диссертация является тщательно спланированным обширным и цельным исследованием, имеющим преимущественно синтетическую направленность, и представляет законченную научно-квалификационную работу.

**Цель работы** заключается в разработке методов синтеза и изучении свойств 2-замещенных производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина.

Исследование Богза Ю.П. находится в русле современного и активно развивающегося направления органической химии. Производные тиофена в последние годы привлекают значительное внимание в качестве платформы для создания инновационных материалов: люминесцентных красителей, полупроводников, фотопереключаемых устройств и т.д. Среди производных конденсированных серосодержащих гетероциклов (тиено[3,2-*c*]хромена, тиено[3,2-*c*]тиохромена и тиено[3,2-*c*]хинолина) известны соединения, обладающие флуоресцентными свойствами и проявляющие разнообразную биологическую активность. Однако, несмотря на существующий интерес к конденсированным гетероциклическим системам на основе тиофена, синтетические подходы к соединениям данной группы и возможности их превращений на сегодняшний день исследованы ограниченно. Этим обусловлена **актуальность** диссертационной работы Богза Ю.П., охватывающей синтез широкого круга производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина, а также изучение их химических, физико-химических и фармакологических свойств.

Не оставляет сомнений **научная новизна** исследования. Используемые в работе синтетические приемы открывают путь к получению трициклических соединений на основе тиофена, включающих различные функциональные группы. Систематическое исследование синтеза 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов и 4,5-дигидро-тиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов в результате палладий катализируемой циклизации позволило выбрать оптимальную для каждого случая стратегию синтеза и получить обширную библиотеку соединений. Впервые продемонстрирована возможность синтеза 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов с помощью фотохимической циклизации.

Синтетический потенциал разрабатываемого подхода к получению производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена и 4*H*-тиено[3,2-*c*]хинолина проиллюстрирован синтезом соединений, включающих различные функциональные группы. Обнаружение среди новых производных соединений с высокими величинами сдвига Стокса и квантового выхода люминесценции придает работе значительную **практическую значимость**. Кроме того, в результате испытания ряда полученных соединений на биологических моделях обнаружено соединение с высокой противоязвенной активностью.

**Достоверность** полученных результатов, **обоснованность** научных положений, выводов и заключения подтверждаются использованием большого набора современных аналитических методов. Публикации автора в рецензируемых изданиях и активное участие в международных и российских конференциях подчеркивают актуальность темы и отражают значительный **личный вклад** автора в работу.

Диссертационная работа и автореферат диссертации оформлены в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации. Диссертация изложена на 174 страницах и включает введение, 3 главы (аналитический обзор литературы, обсуждение полученных в работе результатов и экспериментальная часть), заключение и список литературы, включающий ссылки на 172 литературных источника. Часть полученных автором экспериментальных данных выделена в Приложение.

Во Введении диссертации убедительно обоснована актуальность исследования. Сформулированы цель и задачи исследования и положения, выносимые на защиту. Отражены научная новизна, практическая значимость работы; представлены сведения о личном вкладе автора, апробации результатов работы и структуре диссертации.

В Литературном обзоре, изложенном на 43 страницах и включающем 113 библиографических ссылок, систематизированы существующие подходы к синтезу производных тиено[3,2-*c*]хромена, тиено[3,2-*c*]тиохромена и тиено[3,2-*c*]хинолина. Хорошее знакомство с литературой по теме исследования позволило автору представить исчерпывающий анализ подходов к построению названных гетероциклов. Классификация методов синтеза, положенная в основу обзора, несомненно, является его украшением и существенно облегчает поиск и анализ информации. Поскольку систематический анализ литературы по выбранной теме произведен автором работы впервые, обзор представляет высокую научную ценность, и целесообразна публикация его после некоторой доработки в открытой печати.

Глава 2 содержит обсуждение собственных результатов автора. В ней изложены синтез и комплексное исследование свойств 2-замещенных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротииено[3,2-*c*]хинолинов.



Получение тиено[3,2-*c*]хроменов путем палладий катализируемой циклизации 4-арилоксиметил-5-иодтиофенов осуществлено автором впервые. Кроме того, впервые исследованы возможности синтеза тиено[3,2-*c*]хроменов в результате фотохимической циклизации иод-замещенных предшественников по радикальному механизму.

При синтезе некоторых соединений автором проведено сравнение различных методов. Так, в работе показано, что для получения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов предпочтительно использовать циклизацию 4-арилоксиметил-5-иодтиофенов, в то время как *N*-защищенные 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолины удобнее синтезировать, исходя из 4-(2-иодариламинометил)-тиофенов. Варьирование вспомогательных реагентов и условий синтеза позволило оптимизировать методы получения 2-замещенных тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов.

Кроме того, в работе исследованы возможности трансформации и функционализации 2-замещенных производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и *N*-защищенных 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов. Получен ряд производных 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола, включающих остатки 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена.

Обращает на себя внимание активное использование в работе физико-химических методов анализа. Спектроскопия ЯМР и ЭПР применены для анализа механизма реакции, состава реакционных смесей и подтверждения строения соединений. Исходя из спектров поглощения и испускания света в УФ и видимой областях, проведена корреляция между структурой и фотохимическими свойствами новых соединений. Систематический и подробный анализ спектральных свойств позволил обнаружить новые люминофоры с высокими значениями квантового выхода люминесценции и сдвига Стокса. При анализе фотохимических свойств новых соединений сделан акцент на перспективах их практического использования.

Экспериментальная часть, выделенная в Главу 3, содержит подробное описание методик синтеза и анализа соединений, их физико-химические свойства. Перечислено оборудование и методы, использованные для исследования, а также ссылки на методики получения известных реагентов. Для новых и некоторых известных соединений приведены данные элементного анализа, ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, масс-спектрометрии. Строение соединений, полученных в работе впервые, надежно подтверждено физико-химическими методами анализа.

В целом, экспериментальные данные, представленные в работе, бесспорно, являются **новыми**. Исследования, изложенные в диссертации и автореферате, выполнены на высоком научном уровне. Результаты профессионально интерпретированы. Выводы хорошо аргументированы и надежно подкреплены содержанием работы. Диссертационная

работа и автореферат изложены грамотным, хорошо воспринимаемым языком, практически лишены орфографических, пунктуационных и стилистических ошибок.

*При ознакомлении с диссертацией и авторефератом возник ряд вопросов:*

1. В работе используются несколько принципиально различных подходов к синтезу 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов: 1) палладий катализируемая циклизация галогено-производных; 2) фотохимическая циклизация иод-производных; 3) галоформилирование 2,3-дигидро-4*H*-хромен-4-онов с последующим аннелированием тиофенового фрагмента. Хотелось бы получить более четкое сопоставление данных подходов с точки зрения доступности реагентов и общего выхода целевых соединений, считая на исходный замещенный фенол.

2. Получение 4-алкоксипроизводных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена с использованием 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ), представленное в работе, является частным случаем функционализации СН-активных соединений. Известны примеры родственных превращений соединений, содержащих бензильную группу, под действием других нуклеофилов в присутствии DDQ [Y. Zhang, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1949–1952; Y. Zhang, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4242–4243; D. Ramesh, U. Ramulu, K. Mukkanti, Y. Venkateswarlu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2904–2908]. Проводились ли попытки окислительной конденсации этиловых эфиров **34a,f** с использованием DDQ в присутствии аминов или енолизируемых кетонов? Исследовалась ли возможность нуклеофильного замещения метоксигруппы соединений **65a,f** под действием *N*- или *S*-нуклеофилов?

3. Вызывает вопрос выбор 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида (соединение **64a**) в качестве единственного вещества-кандидата для тестирования противоязвенной активности. Возможно, в ряду исследуемых соединений имеются более активные противоязвенные агенты по сравнению с соединением **64a**. Планируется ли продолжение исследования в данном направлении?

*Имеется ряд замечаний по работе:*

1. Значения квантовых выходов флуоресценции и сдвигов Стокса для производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена, включающих окса- и тиадизольные фрагменты, незначительно отличаются от соответствующих показателей для производных более простой структуры (карбоновые кислоты, сложный эфир, карбальдегид). К тому же, производные 1,3,4-окса- и тиадиазолов включают по два остатка тиенохромена в одной молекуле. В то же время, из заключения и выводов работы может сложиться впечатление о том, что окса- и тиадиазольные производные представляют больший интерес с практической точки зрения. Если это так, следовало бы более однозначно сформулировать преимущества окса- и тиадиазольных производных с точки зрения создания перспективных материалов.



2. В работе практически не обсуждается ширина запрещенной зоны для производных 1,3,4-окса- и 1,3,4-тиадиазолов (соединения **75f**, **76f**, **77g**), упоминаемая только в табл. 2.12 (с. 88 диссертации, табл. 3 на с. 20 автореферата) и заключении (с. 142 диссертации). Поскольку окса- и тиадиазольные производные позиционируются в работе как наиболее привлекательные с точки зрения создания материалов для органической электроники, следовало бы уделить больше внимания различиям между шириной запрещенной зоны для соединений **75f**, **76f**, **77g** и данным показателем для производных, не имеющих в структуре окса- или тиадиазольного фрагмента (например, соединений **45f**, **46f**, **54g**, **60g**). Кроме того, в работе не обсуждается методика определения ширины запрещенной зоны.

3. По тексту диссертации и автореферата систематически используется корень "йод-". Согласно правил химической номенклатуры, корректным является написание через букву И: "иод-" (см. например [Номенклатурные правила ИЮПАК по химии. Том 1. Неорганическая химия. Физическая химия. Аналитическая химия. М.: ВИНТИ, 1979]).

4. Часть превращений на Схеме 1.10 в литературном обзоре (с. 17 диссертации) не обсуждается в тексте обзора.

5. Допущены неточности в названии отдельных соединений в литературном обзоре и основной части работы (например, «2-бром-3-[(1-бромнафтален-2-ил)оксиметил]-тиофен», «азоизобутилонитрил», «бензоат *n*-гексилфенола»).

6. Корректность отнесения сигналов атомов углерода с близкими химическими сдвигами в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  необходимо подтверждать дополнительными экспериментами (например, анализом двумерных спектров  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC).

7. Для некоторых синтезированных соединений отсутствуют данные элементного анализа или масс-спектрометрии. В описании спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **11c**, **28c**, **28k** перечислены не все атомы углерода.

8. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений, имеющих в структуре атом фтора, записанных без развязки от ядер  $^{19}\text{F}$ , сигналы ряда атомов углерода представляют дублеты с различными константами спин-спинового взаимодействия (в зависимости от количества связей между атомами углерода и фтора). Это следовало бы отразить при описании спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  в Экспериментальной части.

Перечисленные замечания и недочеты носят рекомендательный характер и не снижают общего положительного впечатления от работы.

Результаты рассматриваемой диссертационной работы могут быть полезны для химиков-органиков, работающих в отечественных научных учреждениях: Институт

органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург), Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина (г. Екатеринбург), Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (г. Москва), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет) (г. Санкт-Петербург), Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова РАН (г. Новосибирск), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (г. Казань), Ивановский государственный химико-технологический университет (г. Иваново), Северо-Кавказский федеральный университет (г. Ставрополь) и др.

**Автореферат и опубликованные в научной печати работы Богза Ю.П.** (15 публикаций, включающие 4 статьи в рецензируемых научных изданиях и 1 патент на изобретение) **полностью и правильно отражают содержание** диссертационной работы. Результаты работы, представленной к защите, прошли достаточную апробацию.

В диссертации изложены новые научно обоснованные технические решения и разработки, имеющие существенное значение для развития отечественной химической науки. По актуальности, объему выполненной работы, теоретической и практической значимости, достоверности результатов, обоснованности научных положений и выводов диссертационная работа **отвечает требованиям** пп. 9-14 постановления Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Считаю, что **Богза Юлия Петровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.**

Официальный оппонент,  
научный сотрудник лаборатории  
асимметрического синтеза  
Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,  
кандидат химических наук,

Дмитрий Андреевич Груздев

10 мая 2016 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук

620990, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22, Академическая, 20

телефон: +7(343) 362-35-79

e-mail: [gruzdev-da@ios.uran.ru](mailto:gruzdev-da@ios.uran.ru)

Подпись Груздева Д.А. удостоверяю  
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.



Красникова О.В.