

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**на диссертацию Михаила Юрьевича Корнева
«Новые синтезы на основе хромон-3-карбоновой кислоты и её функциональных производных», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия**

Диссертационная работа М. Ю. Корнева, выполненная в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», посвящена получению и свойствам производных хромон-3-карбоновой кислоты. Диссертация является тщательно спланированным, обширным и цельным исследованием, имеющим преимущественно синтетическую направленность, и представляет законченную научно-квалификационную работу.

Цель работы, провозглашённая автором, заключается в изучении реакций циклоприсоединения азометин-илидов к хромонам и в разработке методов синтеза новых алкалоидоподобных пирролидинохроманонов и индолизидинохроманонов, а также в разработке методов получения азотистых гетероциклов на основе реакций хромон-3-карбоновой кислоты и её производных с нуклеофилами.

Актуальность диссертационной работы М. Ю. Корнева, обусловлена, во-первых, вкладом в исследование такого важного класса органических соединений как хромоны, во-вторых, высокой вероятностью обнаружения новых биологически активных соединений среди описанных в работе. Актуальность темы исследования убедительно обоснована диссертантом во Введении, а затем конкретизирована в начале Литературного обзора со ссылками на самую современную мировую научную литературу, касающуюся биологической активности хромонов.

Научная новизна диссертационной работы хорошо и убедительно сформулирована диссертантом и подтверждается как довольно большим количеством (7 шт.) опубликованных по теме диссертационной работы научных статей в ведущих мировых рецензируемых химических журналах, так и апробацией данных результатов на научных конференциях, а также большим авторитетом научного коллектива, к которому относится М. Ю. Корнев и который возглавляет признанный корифей в химии хромонов и родственных гетероциклических систем – профессор УрФУ В. Я. Сосновских. Используемые М. Ю. Корневым синтетические приёмы позволили получить широкий ряд новых гетероциклических соединений.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что М. Ю. Корневым разработаны препаративные методы синтеза новых гетероциклических соединений с разнообразными фармакоформными фрагментами – пирролидиновым,

индолизидиновым, пиридоновым и индольным. Следует обратить внимание, что методы выделения и очистки органических соединений, получение которых описано в диссертации М. Ю. Корнева, не включали в себя весьма затратные (материалоёмкие) хроматографические методы, что весьма ценно, если вдруг в будущем придётся масштабировать синтезы. Т.е. простота препаративного выделения химических соединений в совокупности с вполне хорошими выходами описанных в диссертации реакций – это большая ценность, и в этом есть несомненная заслуга диссертанта.

Достоверность полученных результатов, **обоснованность** научных положений, выводов и заключения подтверждаются использованием полноценного набора современных методов анализа органических соединений. Публикации автора в рецензируемых изданиях и активное участие в международных и российских конференциях отражают значительный **личный вклад** автора в работу.

Диссертационная работа и автореферат диссертации оформлены в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации. Хотелось бы обратить внимание только на то, что по правилам русского языка десятичные дроби записываются с использованием запятой, а не точки, что нашло отражение в российских ГОСТах.

Диссертация изложена на 124 страницах и включает введение, 3 главы (литературный обзор, обсуждение результатов и экспериментальная часть), заключение и список литературы, включающий ссылки на 159 литературных источников. Часть полученных автором экспериментальных данных (двумерные спектры ЯМР) вынесена диссертантом в Приложения 1-4.

Во Введении диссертации убедительно обоснована актуальность темы исследования, дано представление о разработанности темы. Сформулированы цель и задачи диссертационной работы. Отражены научная новизна, практическая значимость работы; указаны объекты исследования, а также методология и методы диссертационного исследования. Указано, за счёт чего обеспечивалась достоверность полученных данных. Перечислены шесть положений, выносимых на защиту. Представлены сведения о личном вкладе автора, об апробации результатов работы и о структуре диссертации, а также приведены благодарности.

В Литературном обзоре, изложенном на 35 страницах и насчитывающем 94 библиографические ссылки, систематизированы существующие подходы к синтезу хромон-3-карбоновой кислоты и её амида, систематически описаны химические свойства данных соединений – реакции с *N*-, *O*- и *C*-нуклеофилами, реакции с бинуклеофилами и реакции циклоприсоединения. Литературный обзор хорошо структурирован, что облегчает его прочтение и восприятие материала. Литературный обзор создаёт впечатление весьма исчерпывающего. В нём освещены как пионерские, так и

современные работы. В ряде случаев освещение тех или иных работ критическое, что зачастую связано с неверным определением структуры химических соединений в более ранних работах и с последующим верным определением структуры в более поздних работах. Вторая часть литературного обзора (раздел 1.2) посвящена реакциям циклоприсоединения в ряду производных хромон-3-карбоновой кислоты. Выделение реакций циклоприсоединения в отдельный подраздел литературного обзора, по-видимому, призвано подчеркнуть то, что реакциям циклоприсоединения уделяется большое внимание в главе 2 диссертационной работы (раздел 2.1), посвящённой описанию собственных результатов. Несомненным достоинством является то, что материал, представленный в литературном обзоре, был недавно опубликован в журнале «Химия гетероциклических соединений» (Михаил Ю. Корнев, Вячеслав Я. Сосновских. Синтез и химические свойства хромон-3-карбоновой кислоты (обзор). 2016, Т. 52, № 2, с. 71-83). Это ещё раз подчёркивает актуальность данной темы для мировой химической науки. При прочтении Литературного обзора возникли следующие **замечания**: 1) литературный обзор не озаглавлен, озаглавлены отдельные его подразделы; 2) отсутствует вывод по литературному обзору; небольшие выводы, обобщающие поведение хромон-3-карбоновой кислоты и её производных, имеются только в некоторых (не во всех!) подразделах (например, о взаимодействии с *N,N*-бинуклеофилами на с. 27, о взаимодействии с *C,N*-бинуклеофилами на с. 30).

В главе 2 диссертационной работы, озаглавленной «Обсуждение результатов», приводятся и подробно обсуждаются собственные экспериментальные данные, полученные М. Ю. Корневым. В большом подразделе 2.1 описаны исследованные диссертантом реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к хромоновой системе. Первые три вывода диссертационной работы (см. Заключение, с. 105) касаются именно исследования реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Эти данные опубликованы в трёх статьях с соавторством М. Ю. Корнева в журналах «Химия гетероциклических соединений» (2012 г), «Tetrahedron Letters» (2014 г) и «Tetrahedron» (2014).

Подраздел 2.2 посвящён исследованию поведения хромон-3-карбоновой кислоты и её амида в реакциях с *C*- и *N*-нуклеофилами. По полученным в подразделе 2.2 научным результатам сформулировано три вывода и опубликовано три статьи – две в журнале «Химия гетероциклических соединений» (2015 г) и одна в журнале «Mendeleev Communications» (2016 г). Т.е. общее соотношение: один научный вывод – одна статья в научном журнале; плюс ещё одна статья (обзорная) – это материалы литературного обзора. Семь статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных для размещения материалов диссертаций и входящих в библиографические базы данных Web of Science и Scopus, – очень хороший результат с точки зрения наукометрии.

Экспериментальные результаты, полученные М. Ю. Корневым в данном исследовании, профессионально интерпретированы. Для исследованных в диссертационной работе химических реакций предложен предполагаемый химизм с указанием интермедиатов, позволяющий рационально объяснить образование того или иного продукта. Объяснение экспериментальных результатов и структуры полученных соединений выполнено с привлечением литературных данных как зарубежных авторов, так и ранних работ коллектива, возглавляемого профессором В. Я. Сосновских.

М. Ю. Корнев использовал при выполнении работы современные приёмы синтетической химии, физико-химические методы исследования структуры и свойств веществ: ИК спектроскопию; спектроскопию ЯМР ^1H , ^{13}C , а для некоторых соединений двумерные спектры ЯМР; масс-спектрометрию; элементный анализ, что, в сочетании с высоким уровнем обсуждения полученных результатов, не оставляет сомнений в их *достоверности*, а также *обоснованности сделанных на их основе научных положений и выводов*.

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

Разделы «Литературный обзор» и «Обсуждение результатов» имеют свою нумерацию химических соединений.

При ознакомлении с диссертацией и авторефератом возник ряд вопросов:

1. На с. 46 относительно стереохимии полученных диссертантом впервые химических соединений **6a-f** написано: «Сtereoхимия полученных соединений выведена на основании известных данных [103, 104, 106-108] и склонности к образованию *цис*-сочленения нового пирролидинового кольца в результате синхронности реакций азометин-илидов с алкенами». Хотелось бы поподробнее узнать – какие конкретно данные подтверждают *цис*-стереохимию соединений **6a-f**?

2. Осталось неясным, как конкретно переводили третичные амины **6a**, **6c**, **6e**, **6f**, **7a-d**, **9a**, **9b** и **9c** в их гидрохлориды? В главе 2 на с. 46 сказано: «Обработка продуктов **6a-f** сухим хлороводородом, получаемым из изопропанола или ацетилхлорида...», а главе 3 на с. 84 сказано: «Получившееся таким образом масло переводили в гидрохлорид действием смеси изопропилового спирта (0.10 г, 1.67 ммоль) и ацетилхлорида (0.12 г, 1.58 ммоль) в сухом толуоле...». В связи с этим непонятно – получали ли хлороводород отдельно и пропускали через раствор продукта в сухом толуоле, или хлороводород получался *in situ*, то есть ацетилхлорид приливали к раствору продукта в смеси толуол–изопропиловый спирт? Сразу отмечу также, что термин «изопропанол» неверный с точки зрения химической номенклатуры, так как нет соответствующего углеводорода «изопропан»; корректно говорить «изопропиловый спирт» или «пропанол-2».

3. Соединения **6a**, **6c**, **6e**, **6f**, **7a-d**, **9a**, **9b** и **9c** описаны в экспериментальной части в виде гидрохлоридов (одна молекула HCl на одну молекулу третичного амина). Однако по данным элементного анализа данные соединения содержат разное количество воды: гидрохлориды **6c**, **6f**, **9a** и **9b** воды не содержат, гидрохлориды **6a** и **9c** содержат 0,25 молекулы воды, гидрохлориды **6e** и **7a-d** содержат одну молекулу воды на одну молекулу гидрохлорида. С чем связано наличие воды (причём в разных количествах!) в структуре данных гидрохлоридов, ведь судя по методике эксперимента при получении гидрохлоридов воды как бы не было, ибо были использованы сухой толуол и сухой хлористый водород?

4. Насколько соединения рядов **6**, **7**, **9** и **10** устойчивы при хранении? Можно ли сказать – в каком виде они более устойчивы – в виде свободных оснований, гидрохлоридов или в виде гидрооксалатов?

Имеется два замечания по работе:

1. Имеют место некоторые неясности в изложении, затрудняющие восприятие материала. Так, в разделе 2.1.3 на с. 54 сказано, что «нагревание соединений **10a-c** в 6M HCl при 60 °C в течение 5 мин и последующая нейтрализация карбонатом натрия привели к образованию гидрокарбонатов амидинов **11a-c** с хорошими выходами» (в соответствующем месте автореферата написано «привели к образованию гидрокарбонатов амидинов **11a-c** с выходами 39-69%»). Во-первых, следует отметить, что выходы соединений **11a-c** 39-69% рассчитаны, исходя из 3-цианохромонов **8a-c**, ибо так указано в примечании к таблице 2.3 (с. 54 диссертации), и это следует из экспериментальной части (с. 90). Во-вторых, в экспериментальной части (раздел 3) приводится методика синтеза соединений **11a-c**, исходя из 3-цианохромонов **8a-c**. То есть, ещё раз: схема 2.9 (с. 54) показывает превращение соединений **10a-c** в **11a-c** (и далее в **12a-c**), в тексте на с. 54 сказано, что соединения **11a-c** «также можно получить напрямую из 3-цианохромонов **8**», но соответствующей схемы не приводится. Выходы соединений **11a-c** в таблице 2.3 рассчитаны, исходя их соединений **8a-c** (но при прочтении автореферата создаётся впечатление, что выходы рассчитаны, исходя из соединений **10a-c**). И в экспериментальной части (раздел 3, с. 89-90) приводится методика синтеза соединений **11a-c** (и **12a-c**), исходя из 3-цианохромонов **8a-c**.

2. В главе 3 («Экспериментальная часть») не указан прибор, использованный для регистрации масс-спектров, а также параметры регистрации масс-спектров, обсуждаемых в диссертационной работе.

Результаты диссертационной работы М. Ю. Корнева могут быть полезны для химиков-органиков, работающих в отечественных научных учреждениях, во-первых, естественно, в самом Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б. Н. Ельцина (г. Екатеринбург), где и выполнена данная диссертационная работа,

поскольку тема исследования хромоновых и родственных (пирановых, кумариновых) гетероциклических систем по всей видимости далека от завершения и будет продолжена. Можно также назвать Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург), Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова (г. Москва), Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (г. Москва), 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), Северо-Кавказский федеральный университет (г. Ставрополь) и др.

Автореферат и опубликованные в научной печати работы М. Ю. Корнева(14 публикаций, включая 7 статей в рецензируемых журналах) **полно и правильно отражают основные научные результаты, положения и выводы, приведенные в диссертации.** Результаты работы, представленной к защите, прошли достаточную апробацию.

В диссертации изложены новые научно обоснованные 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 **Корнев Михаил Юрьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.**

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

Алексей Юрьевич Вигоров

16.02.2017

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) 362-34-96
e-mail: vigorov@ios.uran.ru, сайт: www.ios.uran.ru

Подпись Вигорова А.Ю. удостоверяю
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.

Красникова О.В.

