

ОТЗЫВ

официального оппонента Томилова Юрия Васильевича
на диссертационную работу АКЧУРИНА Игоря Олеговича
«Синтез и фотофизические свойства новых флуорофоров – производных 3,4-
гетаренокумаринов», представленную на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Актуальность избранной диссертантом темы не вызывает сомнений. Создание новых и развитие известных методов органического синтеза, с одной стороны, и направленный синтез новых структур различной степени сложности с обнаружением их практически полезных свойств, с другой, являются одной из важнейших задач химиков-органиков. На этом пути очень важное значение имеет весьма перспективный класс гетероциклических соединений, а именно производные кумарина, которые проявили себя эффективными флуорофорами. При этом, несмотря на наличие большого числа флуорофоров на основе кумарина, флуоресцентные свойства кумаринов, гетероаннелированных по положениям 3,4, оказались мало изученными. Кроме того, появилась необходимость в создании эффективных методов синтеза таких 3,4-гетаренокумаринов, которые позволили бы модифицировать их в эффективные донорно-акцепторные (*push-pull*) хромофорные системы. Научное исследование И.О. Акчурина является закономерным развитием работ в этой области и посвящено разработке оптимальных методов синтеза нового ряда кумаринов, конденсированных по лактонному циклу, а именно производных фуоро-, тиено- и пирролокумаринов, построенных по принципу *push-pull* π -электронных систем, а также оценке фотофизических свойств полученных соединений.

Диссертационная работа И.О. Акчурина содержит в достаточном объеме все необходимые разделы, отражающие суть проведенных исследований. Работа изложена на 142 страницах текста со схемами, таблицами и рисунками, а список цитируемой литературы включает 222 наименования.

Литературный обзор диссертации посвящен обобщению имеющихся литературных данных по каждому из возможных сочетаний кумаринового фрагмента с пятичленным гетероциклом, представляется многоплановым и достаточно информативным. При этом он в полной мере иллюстрирован схемами рассматриваемых превращений. В обзорном материале приводится не только факт наличия тех или иных реакций, приводящих к образованию определенных групп рассматриваемых соединений, но и дается анализ наблюдаемых зависимостей, например, влияние природы заместителей в субстратах или влияние природы реагентов на протекание этих процессов. К сожалению, представленный обзор литературы просто заканчивается одним из примеров реакций и не содержит каких-либо обобщающих выводов, в частности, касающихся приоритетного использования тех или иных соединений и подходов к их синтезу.

Научная новизна и достоверность результатов исследования. В качестве основной стратегии направленного получения эффективных флуорофоров диссертантом выбраны гетероциклические системы на основе 3,4-гетаренокумаринов, построенные по принципу

донорно-акцепторных хромофорных систем. Были разработаны схемы синтеза конденсированных кумаринов: фууро- и тиено[3,2-с]хромен-4-онов, а также хромено[4,3b]пиррол-4-онов, содержащих в положении 7 кумаринового фрагмента электронодонорную диэтиламинную группу, а в положении 2 пятичленного гетероцикла электроноакцепторный заместитель. В основном это была альдегидная группа, на основе которой далее формировались непредельные производные малонитрила или цианоуксусного эфира. При этом следует отметить, что большинство этих превращений не имело однотипного характера и в зависимости от природы гетероатома в конденсированном пятичленном цикле приходилось существенно менять схемы синтезов, которые в большинстве случаев строились на последовательности нескольких химических стадий. В результате удалось получить не только полагаемые целевые структуры, но и предложить оптимизированные варианты синтеза некоторых ключевых исходных соединений, содержащих диэтиламинный заместитель. Так, разработка методов синтеза фууро- и тиофенокарбальдегидов, сочлененных с кумариновым фрагментом открыло широкие возможности для получения новых донорно-акцепторных флуорофоров. Реакциями по альдегидной группе с использованием малонитрила, цианоуксусного эфира или подходящих реактивов Виттига были получены этилиденные и бутаденилиденные производные с удлиненным π -электронным линкером, связывающим донорный и акцепторный фрагменты.

Далее были изучены спектральные характеристики производных 7-(диэтиламино)фууро- и тиено[3,2-с]хромен-4-онов, причем для всех соединений максимумы полос поглощения и полос флуоресценции регистрировались в растворителях различной полярности: толуоле, дихлорметане и ДМФА, что позволило установить ряд закономерностей, связанных с положением этих полос, Стоксовыми сдвигами и интенсивностями полос поглощения/испускания. С целью интерпретации физических закономерностей, лежащих в основе спектральных свойств исследуемых молекул, были проведены квантово-химические расчеты трех соединений с одним и двумя этилиденными линкерами.

Отдельный раздел диссертации посвящен синтезу, оценке спектральных свойств и биологической активности BODIPY-производных, конденсированных с кумариновым фрагментом. Эта часть представляется особенно актуальной и важной, поскольку химическая модификация BODIPY-производных в последнее время занимает ведущее место в дизайне π -циклических красителей. В этом разделе диссертант дает краткий обзор литературы по формированию красителей, в которых фрагмент BODIPY аннелирован с какими-либо циклическими структурами, а также отмечает, что к настоящему времени получено достаточное число производных BODIPY-красителей и с кумариновым фрагментом, но они не были конденсированными системами.

Основным структурным блоком для осуществления поставленной задачи явилось формирование пиррольного цикла, аннелированного по лактонному циклу кумарина. При этом выбор соответствующих предшественников не ограничивался диэтиламинным

заместителем в бензольном кольце, а был расширен и на другие заместители, для чего диссертанту пришлось подбирать приемлемые схемы и проводить ряд последовательных трансформаций. Так, например, только для синтеза соответствующих 2-бензоил-4-оксохромено[4,3-b]пирролов было предпринято несколько подходов, из которых лучший результат показал четырехстадийный метод, основанный на использовании соответствующих 4-гидроксикумаринов. На заключительном этапе синтеза целевых красителей для формирования BODIPY-фрагмента использовалось известное из литературы взаимодействие полученных кетонов с 2,4-диметилпирролом и $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$.

Следует отметить, что выполненный объем синтетической работы оказался весьма перспективным. Конденсированные BODIPY-красители, аннелированные с кумариновым фрагментом и содержащие Et_2N -группу, показали хороший баланс между Стоксовыми сдвигами и квантовыми выходами флуоресценции в растворах дихлорметана, что оказалось исключительно высоким показателем для BODIPY содержащих красителей в ближней ИК области спектра. Кроме того, синтезированные BODIPY-кумариновые структуры, содержащие в бензольном кольце Et_2N или OH-группу, показали противовирусную активность в отношении вируса гриппа А, а первое из них оказалось еще способным подавлять репликацию цитомегаловируса в культуре клеток лёгкого человека, что позволяет надеяться на выявление еще более эффективных соединений-лидеров в этом классе гетероциклов.

В работе использованы современные методы органического синтеза, все впервые синтезированные соединения выделены и охарактеризованы. Достоверность установления строения полученных соединений надежно доказана данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения, электронной спектроскопии в УФ и видимой областях, а молекулярная и кристаллическая структура ключевого BODIPY-красителя с Et_2N -заместителем (**30a**) охарактеризована данными рентгеноструктурного анализа. Изучение спектральных и фотофизических характеристик полученных рядов соединений, привлечение квантово-химических расчетов, проведение ряда биохимических тестов с клетками (по крайней мере в интерпретации полученных результатов) подчеркивают и междисциплинарный уровень диссертанта.

На основании анализа работы и публикаций автора можно заключить, что цель работы, сформулированная в ее постановочной части, автором достигнута, а сопутствующие ей задачи, в целом, выполнены.

Тем не менее, по диссертации можно сделать некоторые **замечания**. Прежде всего, следует обратить внимание на неточности и опечатки, встречающиеся в обзоре литературы:

- неудачным является выражение "алкан с электроноакцепторными группами" – на самом деле речь идет о производных малоновой кислоты (стр. 16);
- в тексте (или соответственно на схеме 1.17) шифры для соединений **41** и **42** следует поменять местами (стр. 17); там же в интермедиате **41** должен быть заместитель Bu_3P , а не Bu_3NP – это уже, скорее всего, издержки программы ChemDraw;

- "Ранее упомянутый метод синтеза..." совершенно не понятно ее отнесение к схеме 1.13 (стр. 33);
- на схеме 1.66 вместо пропаргильного заместителя изображен аллильный (стр. 42);
- неудачным выглядит название радикала "ацетиленил" (стр. 43); для гетероатома в цикле правильно называть оксабицикло, а не оксобициклы (стр. 51); в соединении **242c** для $R^1 = Cl$ в бензольном кольце нет положения 8 (стр. 52);
- для цианоуксусного эфира приведены два разных шифра: **231** на стр. 50 и **248** на стр. 53.

Некоторые замечания имеются к обсуждению результатов:

- для синтеза (диэтиламино)фухрохромена **5** использовался подход, аналогичный незамещенному субстрату, где прибавление конц. соляной кислоты не имело принципиального значения, однако в случае аминопроизводного это могло быть критичным – исследовалась ли водная фаза на предмет возможного образования гидрохлорида? (стр. 60)
- 1,2-этилиденовый фрагмент в соединении **10** все-таки имеет различные заместители и трудно представить, чтобы хим.сдвиги вицинальных протонов совпали (δ 8.04 м.д.), скорее всего это два дублета, для которых разность хим.сдвигов гораздо меньше, чем КССВ (стр. 62, рис. 2.2);
- в таблице 2.4 и последующих размерность полос поглощения и флуоресценции приведена в нанометрах, а их разность почему-то уже в обратных сантиметрах; кроме того, если посчитать разность из значений, приведенных в таблице, то она иногда не совпадает с приведенной в тексте, что несомненно затрудняет восприятие; например, для формилкумарина в CH_2Cl_2 из данных таблицы это 29 нм, а в тексте – это 33 нм (стр. 68). Кроме того, зачем вообще было приводить табл. 2.4, если все это есть в табл. 2.5?
- на стр. 71 при сравнении производных фууро- и тиенокумаринов ошибочно указано, что сдвиг максимумов полос поглощения и флуоресценции на 3–30 нм в красную область имеет место для фуурокумаринов, хотя далее факт батохромного сдвига тиофеновых производных относительно фурановых аналогов указан правильно. Кстати, в автореферате та же самая ошибка (стр. 7);
- в тексте на стр. 93 приводится, что ...значения молярных коэффициентов экстинкции у BODIPY-производного **30e** ниже, чем у **30a** (рис. 2.18), но из рисунка этого не видно, так как на нем приведены нормализованные интенсивности;
- при описании спектров ЯМР ^{13}C следовало бы не только перечислять значения хим.сдвигов, но и приводить их отнесение или хотя бы степень протонирования.

Высказанные замечания касаются в основном оформления работы и не ставят под сомнение основные положения диссертации.

Заключение. В целом, рецензируемая работа представляет собой комплексное исследование, выполненное на высоком научном уровне. В работе синтезированы новые представители фууро-, тиено- и BODIPY-сочлененных кумаринов, представляющих интерес

в качестве органических флуорофоров, а BODIPY-производные и как биологически активные соединения. Диссертант продемонстрирован высокую квалификацию в выборе и осуществлении различных химических трансформаций, а также интерпретации полученных результатов. Представленные научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Таким образом, диссертационная работа И.О. Акчурина по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор — Акчурин Игорь Олегович заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.



Ф.И.О. составителя:	Томилов Юрий Васильевич
Почтовый адрес:	119991 Москва, Ленинский проспект, д. 47
Телефон:	+74991356390
Адрес электронной почты:	tom@ioc.ac.ru
Наименование организации:	ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
Должность:	Заведующий лабораторией химии диазосоединений, доктор химических наук, профессор

Подпись Ю. В. Томилова заверяю.
Ученый секретарь Института органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН, к.х.н.

26 апреля 2019 г.



И.К. Коршевец