

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.192.02
на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

г. Новосибирск

6 июня 2025 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

Ван Цзяин на тему «Синтез фторсодержащих флаванонов и флавонов на основе трансформаций 2'-гидроксиалконов и их предшественников», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3-Органическая химия.

Научный руководитель: д.х.н., Политанская Лариса Владимировна.

Официальные оппоненты:

Носова Эмилия Владимировна, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург.

Куликова Лариса Николаевна, кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва.

На заседании присутствовали 20 членов диссертационного совета из 26, в том числе:

1.	Волчо Константин Петрович	д.х.н., проф. РАН, председатель	1.4.16
2.	Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., доцент РАН, зам. председателя	1.4.3
3.	Патрушев Сергей Сергеевич	к.х.н., учёный секретарь	1.4.16
4.	Артемьев Александр Викторович	д.х.н., член совета	1.4.4
5.	Багрянская Елена Григорьевна	д.ф.-м.н., член совета	1.4.3
6.	Багрянская Ирина Юрьевна	д.х.н., член совета	1.4.4
7.	Басова Тамара Валерьевна	д.х.н., член совета	1.4.4
8.	Гатилов Юрий Васильевич	д.х.н., член совета	1.4.4
9.	Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., член совета	1.4.3
10.	Казанцев Максим Сергеевич	д.х.н., член совета	1.4.4
11.	Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., член совета	1.4.3
12.	Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., член совета	1.4.3
13.	Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., член совета	1.4.3
14.	Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., член совета	1.4.3
15.	Ткачев Алексей Васильевич	д.х.н., член совета	1.4.3
16.	Харитонов Юрий Викторович	д.х.н., член совета	1.4.3
17.	Шелковников Владимир Владимирович	д.х.н., член совета	1.4.4
18.	Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., член совета	1.4.16
19.	Шундрин Леонид Анатольевич	д.х.н., член совета	1.4.4
20.	Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., член совета	1.4.16

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Доброе утро, коллеги! Начинаем июньскую сессию с таким явно китайским уклоном. И сегодня у нас в повестке дня три вопроса, две защиты на соискание ученой степеней кандидатов химических наук по специальности «органическая химия» и прием к предварительному рассмотрению диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук, недавно поступившей в наш дис-совет, тоже по специальности органическая химия. В зале присутствует 20 членов диссертационного совета, из них по рассматриваемой специальности 9. Кворум есть, и мы можем приступить к работе. И начинаем мы с защиты диссертации Ван Цзяин. Оба оппонента нашли возможность присутствовать очно на нашем заседании, за что им большое спасибо. Так что можно приступить к работе, Сергей Сергеевич.

Ученый секретарь диссертационного совета – к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич:

Здравствуйте, уважаемые коллеги! В диссертационном деле Ван Цзяин имеется: заявление, поданное 7 марта 2025 года, копия диплома об окончании магистратуры по специальности «химии», справка о сдаче кандидатских экзаменов, список научных трудов, отзыв научного руководителя доктора химических наук Политанской Ларисы Владимировны (НИОХ СО РАН), заключение организации, в которой выполнялась диссертация (НИОХ СО РАН), отзыв ведущей организации, это у нас Институт органической химии им. Зелинского РАН, г. Москва, отзывы оппонентов: доктора химических наук, доцента Носовой Эмили Владимировны (Химико-технологический институт Уральского федерального университета), и кандидата химических наук, доцента Куликовой Ларисы Николаевны (Российский университет дружбы народов), и один отзыв на автореферат. И проект заключения дис-совета. Соискатель, Вам слово.

Ван Цзяин:

Добрый день, позвольте представить вашему вниманию научный доклад по теме диссертационной работы «Синтез фторсодержащих флаванонов и флавонов на основе трансформаций 2'-гидроксихалконов и их предшественников».

Разработка новых лекарственных препаратов является одним из приоритетных направлений современных исследований в области здравоохранения. Признанным научным подходом, направленным на решение этой задачи, служит получение больших серий новых синтетических аналогов активных растительных метаболитов, таких как флавоноиды. Флавоноиды принадлежат к классу кислородсодержащих гетероциклических соединений, обладающих широким спектром биологических свойств. Они содержатся во фруктах, овощах, чае, и широко применяются в фармакологии.

Среди синтетических представителей флаванонов и флавонов так же обнаружены соединения, проявляющие антиоксидантную, противовирусную и другие виды активности. В этой связи, разработка методов получения новых соединений этого класса является актуальной задачей органического синтеза. Особый интерес представляют фторированные производные, поскольку замена атома водорода на атом фтора в структуре биоактивной молекулы зачастую усиливает ее полезные свойства.

Анализ литературных данных свидетельствует о большом разнообразии синтетических подходов к производным 1 и 2. Большинство из них основано на трансформации 2-гидроксихалконов 3, в свою очередь, получаемых взаимодействием 2-гидроксиацетофенонов с бензальдегидами. Однако, сведения о синтезе соединений с несколькими атомами фтора в различных положения молекулы практически отсутствуют.

Таким образом, целью нашей диссертационной работы являлся поиск и реализация эффективных методов получения производных флаванонов и флавонов, различающихся количеством и расположением атомов фтора, в качестве объектов биологических исследований. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи: осуществить синтез исходных соединений на основе реакций фторированных фенолов; исследовать однореакторные взаимодействия функционализированных фторфенолов и бензальдегидов в присутствии моногидрата *para*-толуолсульфоновой кислоты; найти селективные подходы к получению фторированных флаванонов и флавонов на основе внутримолекулярной циклизации 2-гидроксиалконов; синтезировать представительные ряды фторсодержащих флаванонов и флавонов для биологических исследований и выявления связей структура – активность.

На первом этапе нами были разработаны и реализованы эффективные методики синтеза фторированных 2-гидроксиацетофенонов по методу Фриса. Фторфенолы при охлаждении обрабатывали уксусным ангидридом в присутствии трифторуксусной кислоты, что приводило к продуктам ацилирования. Далее осуществлялась электрофильная перегруппировка ацитилфенолов под действием трифторметансульфоновой кислоты.

На следующем этапе было осуществлено взаимодействие полученных фторированных субстратов с рядом бензальдегидов в присутствии КОН в этаноле при комнатной температуре по аналогии с литературной методикой. По истечению 24 часов реакционную массу подкисляли, а выпавший в виде желтого порошка продукт 3 отделяли фильтрованием. Выходы достигали 98 процентов.

Для синтеза производных флаванона нами была протестирована система на основе *para*-толуолсульфоновой кислоты, применяемая ранее для получения аза-флаванонов из 2-аминоацетофенонов и бензальдегидов. Установлено, что в результате реакции образуется смесь соединений 1 и 7. В качестве основных продуктов методом препаративной ТСХ были выделены 3-бензилиденовые производные 7, в то время сами флаваноны 1 были получены с выходами от 7 до 16 процентов. Варьирование условий реакции и соотношения реагентов не привело к повышению селективности процесса.

Вероятный маршрут реакции показан на схеме.

Согласно данным рентгено-структурного анализа экзоциклическая двойная связь в кристаллах 7 имеет *E*-конфигурацию. Пространственная группа кристалла является центросимметричной, этот факт означает, что соединения 7 представляют собой смеси энантиомеров. Методом ЯМР они не различимы.

Наличие в ароматическом кольце фенолов двух и более электроноакцепторных атомов фтора, делает невозможным получение 2-гидроксиацетофенонов по методу Фриса. Ранее в ЛИНИРР был разработан альтернативный подход синтеза этих синтонов. Мы предположили, что силильные производные этинилфенолов 8 можно использовать в качестве предшественников соединений 4 в реакции с бензальдегидами для получения полифторированных флаванонов.

Так был синтезирован целый ряд производных 1 и 7 с другим набором атомов фтора в бензольном кольце. Реакции проводились в той же самой реакционной системе.

Использование фенолов 9, содержащих алкинильные группы в обоих *орто*-положениях к гидроксильной группе, позволило синтезировать ряд полифторированных субстратов с циннамоильными фрагментами в восьмом положении. При этом максимальное количество атомов фтора в одной молекуле достигало 12.

Согласно представленной схеме, продукты реакции 1 и 7 являются результатом

взаимодействия образующегося ин-ситу 2-гидроксиацетофенона с одной, двумя, тремя молекулами бензальдегида. Преимуществом этого одnoreакторного метода получения 3-бензилиденовых производных является отсутствие необходимости выделения промежуточных продуктов. А недостатком – невозможность остановить реакцию на стадии образования соединения 1 и недостижимость его полной конверсии в соединение 7, что осложняет процесс выделения продуктов.

С целью селективного получения производных флаванона нами была осуществлена одностадийная циклизация фторированных 2-гидроксиалконов в присутствии того же реагента в ацетонитриле. Выходы продуктов составили от 75 до 77 процентов. Причиной снижения выхода являлась необходимость проведения нескольких этапов хроматографирования, ввиду сложности отделения соединений 1 от следовых количеств 3. Кроме того, ранее нами было установлено, что использование *para*-толуолсульфоновой кислоты не позволяет получить флаваноны, содержащие донорные заместители, такие как метокси-группа. В этой связи нами была продолжена работа по поиску более продуктивных методов получения фторированных флаванонов.

Так, была исследована трансформация халкона 3ab в присутствии хлорида железа(III) в спиртовых средах. Установлено, что варьированием растворителя, температуры проведения реакции можно добиться селективного получения одного из гетероциклов: флаванона 1 или флавонона 2. При этом при температуре 100 градусов в среде метилового и этилового спиртов образовывались флаваноны 1, а в метаноле при 150 градусах – флавононы 2. Принимая во внимание гипотезу о последовательном образовании соединения 2 из соединения 1, мы провели контрольный эксперимент.

В результате нагревания 1ab при 150 градусах в метаноле по данным ХМС и ЯМР, действительно, был зафиксирован флавонон 2ab, а кроме того – флаваноны, содержащие 1 или 2 атома хлора. Аналогичное дихлорпроизводное было выделено в качестве единственного гетероциклического продукта при проведении реакции в минимальном количестве этанола при температуре 120 градусов. Примечательно, что нефторированные 2-гидроксиалконы, согласно литературным данным образуют флавононы в метаноле уже при температуре кипения растворителя, что свидетельствует об их большей склонности к окислению по сравнению с таковой для фторсодержащих субстратов.

На основании анализа полученных в ходе этой работы экспериментальных результатов, нами был предложен вероятный механизм образования производных хромонов в присутствии FeCl_3 в спиртовых средах. Мы полагаем, что при температурах, не превышающих 100 градусов, реагент выступает исключительно в роли кислоты Льюиса, катализируя внутримолекулярную циклизацию халкона 3 с образованием флаванона 1. При более высоких температурах FeCl_3 приобретает свойства окислителя, образуя в MeOH преимущественно флавонон 2. В среде этилового спирта реагент выступает в роли хлорирующего агента, что приводит к преимущественному образованию хлорпроизводного флаванона.

Использование оптимизированных условий реакции: этанол, 100 градусов, позволило осуществить циклизацию фторированных 2-гидроксиалконов в целевые флаваноны с высокими выходами. Следует отметить, что применение FeCl_3 дало возможность получить соединения с метокси-группой.

На следующем этапе нашей работы была синтезирована большая серия фторированных флавононов окислительной циклизацией соответствующих 2-гидроксиалконов в системе I_2 – ДМСО.

Предполагаемый механизм реакции показан на схеме.

Таким образом, нами были установлены закономерности протекания реакций, найдены и реализованы эффективные методы направленного синтеза порядка 50 новых фторированных флаванонов и флавонов. Это открыло возможности для исследования биологических свойств этих молекул. На сегодняшний день нашими коллегами из Санкт-Петербургского НИИ имени Пастера изучены цитотоксические и противовирусные свойства синтезированных структур. Большая часть протестированных соединений оказались не токсичными по отношению к здоровым клеткам. При этом около половины всех структур обладали выраженным противовирусным эффектом. Около 30 процентов хромонов совмещали эти 2 свойства, и характеризовались значениями индекса селективности от 10 и выше, что позволяет рассматривать эту серию гетероциклов как перспективную для дальнейшей разработки.

Были выявлены соединения-лидеры. Анализ структура – активность показал, что проявляемая производными хромона цитотоксичность по отношению к здоровым клеткам определяется в первую очередь природой и расположением заместителя в кольце В, в то время как селективность обнаруженной ингибирующей активности гетероциклов по отношению к вирусу гриппа А (H1N1), по-видимому, связана с количеством атомов фтора в кольце А. При этом гетероциклы с двумя атомами фтора, в целом, обладают более избирательным противовирусным эффектом по сравнению с их менее и более фторированными аналогами. Сопоставление полученных результатов с литературными данными указывает на перспективность введения атомов фтора именно в кольцо А. Нефторированный флакон, содержащий *p*-ОМе-заместитель в кольце В уступает по активности фторированным соединениям 1bd и 2bd. Флакон, нефторированный по кольцу А, но содержащий помимо *орто*-метоксигруппы в кольце В дополнительно три атома фтора не проявил заметного противовирусного эффекта.

Результаты и выводы.

1. Исследована трансформация фторсодержащих фенилацетатов в среде трифторметансульфоновой кислоты. Установлена эффективность данной реакционной системы для получения фторированных 2-гидроксиацетофенонов по методу Фриса.

2. Впервые осуществлен синтез широкого ряда 2'-гидроксиалконов, содержащих 1 или 2 атома фтора в кольце А и заместители в кольце В реакцией 2-гидроксиацетофенонов с бензальдегидами.

3. Изучено взаимодействие фторированных 2-гидроксиацетофенонов с серией бензальдегидов в реакционной системе на основе пара-толуолсульфоновой кислоты, установлено, что основными продуктами превращения являются 3-бензилиденовые производные флаванона.

4. Показана возможность использования полифторированных силильных производных 2-гидроксиэтилбензолов в качестве предшественников образующихся ин-ситу 2-гидроксиацетофенонов в домино-реакциях с бензальдегидами в присутствии пара-толуолсульфоновой кислоты. Установлено, что данный подход открывает путь к синтезу полифторированных по кольцу А флаванонов, их 3-бензилиденовых производных, а также 8-циннамоилзамещенных хромонов при наличии двух алкильных заместителей в исходных фенолах.

5. Исследована трансформация фторированных 2'-гидроксиалконов в присутствии FeCl₃ в спиртовых средах при различных температурах. Впервые продемонстрирована возможность использования каталитической системы FeCl₃ – этанол – 100 градусов для селективного синтеза фторированных флаванонов.

6. Показана эффективность реакционной системы I₂ – ДМСО для осуществления

окислительной циклизации фторированных 2'-гидроксиспиртов, ведущей к образованию флавонов.

7. С использованием разработанных методов впервые синтезированы представительные ряды структурно подобных фторированных производных флаванона и флавона для их дальнейшего исследования и выявления зависимостей структура – активность. Установлено, что проявляемая производными хромена цитотоксичность по отношению к здоровым клеткам в первую очередь определяется природой и расположением заместителя в кольце В, в то время как селективность обнаруженной ингибирующей активности гетероциклов по отношению к вирусу гриппа А (H1N1), по-видимому, связана с количеством атомов фтора в кольце А.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо! Вопрос, пожалуйста! Да!

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович

Спасибо вам за интересную работу. Вы бы не могли показать 14 слайд, у меня к вам два вопроса. На верхней части слайда, под действием пара-толуолсульфокислоты у вас получаются флаваноны. У меня такой вопрос. Почему флаваноны, которые содержат карбонильную компоненту и метиленовую компоненту, под действием пара-толуолсульфокислоты, являющейся довольно сильной кислотой, не реагирует друг с другом? В каждой молекуле есть карбонильные компоненты, метиленовые компоненты, и одна молекула могла бы реагировать с другой молекулой. В качестве примера такой реакции можно привести синтез окиси мезитила из ацетона при участии HCl. В этих условиях наблюдалась альдольно-кетоновая конденсация. Почему в вашем случае не продолжают дальше реакции, и эти флаваноны не реагируют далее с пара-толуолсульфокислотой, в рамках альдольно-кетоновой конденсации?

Ван Цзяин:

Спасибо за вопрос.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Вопрос понятен?

Ван Цзяин:

Не совсем.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

У Вас есть в этом соединении карбонильная группа, есть метиленовая, по которой, в принципе, карбонильная группа может реагировать, давая продукт альдольно-кетоновой конденсации. У Вас с альдегидами была такая реакция. Почему этого не наблюдается?

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

Почему полученные соединения не реагируют под действием кислотного катализа в рамках альдольно-кетоновой конденсации, как, например, ацетон?

Ван Цзяин:

Я точно не знаю.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

Хорошо. И второй вопрос: у вас в целом ряде реакций получают соединения, содержащие трифтометильную группу в бензольном кольце. Реакции идут под действием пара-толуолсульфоновой кислоты. Есть примеры, когда под действием концентрированной

серной кислоты бензотрифторид почти с количественным выходом превращается в бензойную кислоту, при дополнительном действии воды. Почему у вас не протекает гидролиз: превращение трифторметильной группы под действием довольно сильной пара-толуолсульфокислоты в карбоксильную группу?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Понятен был вопрос?

Ван Цзяин:

Нет.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

У вас кислые условия. CF_3 группа в кислых условиях может гидролизироваться, давая кислоту. Наблюдался ли этот процесс? Если нет, то почему?

Ван Цзяин:

Нет, такой процесс в наших условиях не протекает.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

Не протекает?

Ван Цзяин:

Нет.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

Странно, почему бы ему не пойти?

Ван Цзяин:

Мы записывали ЯМР-спектры реакционных масс, но там не было никаких продуктов гидролиза, никогда.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

Ну ладно, ничего себе. Спасибо, работа у вас интересная. Спасибо.

Ван Цзяин:

Спасибо. Спасибо за вопрос.

Член диссертационного совета – д.х.н., Ткачев Алексей Васильевич:

Покажите, пожалуйста, слайд 17. Самая первая строчка предполагаемого механизма. Скажите, пожалуйста, что вам известно о взаимодействии фенолов с хлорным железом?

Ван Цзяин:

По гидроксильной группе реагируют.

Член диссертационного совета – д.х.н., Ткачев Алексей Васильевич:

Конечно. Реакция с хлорным железом – качественная реакция на наличие фенолов. Когда фенол смешивается с хлорным железом, образуется фенолят. Ваш предполагаемый механизм реакции противоречит тому, как реагируют фенолы с хлорным железом. Хлорное железо должно в первую очередь связываться с гидроксильной группой, а уже потом, каким-то образом, давать все остальное. У вас комментарий по этому поводу?

Ван Цзяин:

Я согласна с Вами, но мы предполагаем именно такой механизм.

Член диссертационного совета – д.х.н., Ткачев Алексей Васильевич:

Предположение не должно противоречить тому, что уже известно. Хорошо, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Так, давайте я вопрос задам. В самом начале доклада Вы сказали, что сведения о синтезе

таких соединений практически отсутствуют. Слово «практически» означает, что какие-то сведения все-таки есть. Что известно? Я имею в виду флавоны, которые содержат атомы фтора. Что известно из литературы до вас?

Ван Цзяин:

Мы подготовили большой литобзор на эту тему. Например, есть статья, в которой изучали биологические свойства вот этих соединений.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Их синтезировали так же, как делали вы??

Ван Цзяин:

Нет, вот это было получено иначе. Мы сравнивали биоактивность этого соединения с нашими соединениями.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Вы сказали, что индекс селективности этого соединения равен 21?

Ван Цзяин:

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

И оно менее активно, чем фторсодержащие аналоги?

Ван Цзяин:

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Но это не так, поскольку у нефторированного соединения активность 9, а у вашего, фторированного – 11. Нефторированное более активно.

Ван Цзяин:

Мы сравнивали активность по величине индекса селективности. Но Вы правы, чем меньше значение величины активности, тем лучше. Дело в том, что у нефторированного цитотоксичность больше, чем у наших фторированных флаванонов и флавонов.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

По индексу селективности вопросов нет. Вы сказали слово «активность», хотя имели в виду индекс селективности, Вы просто неправильно сказали.

Ван Цзяин:

Да, я ошиблась, нужно было сказать «селективность».

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Хорошо. Спасибо! Вопросы еще, пожалуйста.

Член диссертационного совета – д.х.н., Артемьев Александр Викторович:

Спасибо! Будьте любезны, пожалуйста, слайд 17, где хлорид железа. У меня вопрос, по поводу изображенной внизу структуры карбокатиона. Я считаю, что он очень нестабильный, могли бы Вы прокомментировать, почему предполагается этот интермедиат?

Ван Цзяин:

Мы полагаем, что при депротонировании карбокатиона $1ab^+$ в условиях реакции образуется соответствующий флакон $2ab$.

Член диссертационного совета – д.х.н., Артемьев Александр Викторович:

Но вы предполагаете генерирование радикала, обладающего высокой энергией. Ну, хорошо, ладно.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Есть ли у вас какие-то экспериментальные данные для подтверждения этой схемы?

Ван Цзяин:

Да, мы изобразили предполагаемый механизм на основании своих экспериментальных данных и литературных аналогий, но точнее об этой стадии я сказать не могу.

Член диссертационного совета – д.х.н., Артемьев Александр Викторович:

Такая сложная схема для объяснения образования хлорированных продуктов. Вы не рассматриваете вариант, что при температурах 150 градусов хлорид железа(III) просто начинает разлагаться на хлорид железа(II) и хлор?

Ван Цзяин:

У меня нет ответа на этот вопрос. Такие данные в литературе отсутствуют.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А как Вы проводили свои реакции в метаноле при 150 градусов? Это намного больше, чем температура кипения растворителя.

Ван Цзяин:

Мы использовали толстостенные колбы Шленка с закручивающейся крышкой. Это позволяет проводить реакцию в условиях повышенного давления.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Хорошо. А почему такое отличие в продуктах реакции в зависимости от использования метанола или этанола? С чем Вы этого связываете? В метаноле у вас идёт окисление, а в этаноле хлорирование при одной и той же температуре. Почему?

Ван Цзяин:

Мы предположили такой механизм на основании результатов реакций.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Нет, я понимаю, но с чем вы связываете это? Почему метанол и этанол так сильно отличаются?

Ван Цзяин:

Мы случайно получили дихлор-производное при проведении реакции в минимальном количестве этанола при 120 градусов, это позволило предположить природу интермедиатов реакции. При 150 в метаноле получили флаван. Схема объясняет все эти факты.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А почему? Почему в метаноле нет продуктов хлорирования?

Ван Цзяин:

Я не могу объяснить. Простите.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Так. Ещё вопросы есть? Давайте я ещё один задам, по слайду 5.

А почему Вы для ацилирования использовали кислотные условия реакции, а не основные?

Обычно здесь используют в качестве катализатора диметиланилин или что-нибудь аналогичное.

Ван Цзяин:

Мы ориентировались на условия второй стадии – получение дифтор-2-гидроксиацетофенона, она протекает в кислой среде.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Нет, я имею в виду первую стадию ацилирования фенола.

Ван Цзяин:

И первая и вторая стадии в присутствии кислоты протекали с хорошими выходами, поэтому выбрали такие условия реакции.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Хорошо. Еще вопросы?

Член диссертационного совета – д.х.н., Яровая Ольга Ивановна:

Спасибо. Интересная работа. А можно опять 17 слайд? Здесь есть соединения, которые у вас обозначены цифрами 1ab-Cl и 1ab-Cl₂. На странице 12 автореферате написано, что вы выделили и в руках держали только вещество 2ab, а соединения с хлором, вот которые 1ab-Cl и 1ab-Cl₂, вы их в руках в чистом виде держали или нет?

Ван Цзяин:

Нет, эти соединения не были выделены в индивидуальном состоянии. Они были зафиксированы с помощью данных ХМС и ЯМР.

Член диссертационного совета – д.х.н., Яровая Ольга Ивановна:

То есть они были обнаружены только в реакционной смеси?

Ван Цзяин:

Да, мы их не выделяли.

Член диссертационного совета – д.х.н., Яровая Ольга Ивановна:

То есть вы их только предполагаете, тогда эти соединения должны быть изображены на слайде в квадратных скобках. Правильно?

Ван Цзяин:

Да, правильно.

Член диссертационного совета – д.х.н., Яровая Ольга Ивановна:

Спасибо!

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Все? Ну хорошо, если вопросов больше нет, мне кажется, достаточно.

Соискатель садитесь. Так, переходим к следующему этапу — это выступление научного руководителя. У нас это доктор химических наук Политанская Лариса Владимировна.

д.х.н., Политанская Лариса Владимировна

Здравствуйте, уважаемые коллеги! Все ваши вопросы свидетельствуют о том, что наша работа действительно вызывает интерес. Можно я скажу пару слов по поводу схемы механизма?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Нет. Руководитель должен характеризовать защищающегося соискателя, а не работу.

Научный руководитель - д.х.н., Политанская Лариса Владимировна

Хорошо. Ван Цзяин поступила в аспирантуру, изменив и тему и руководителя работы. Учитывая, что первый год из-за ковида она находилась в Китае, экспериментальная работа в это время не проводилась. Представленные вам результаты работы были получены за три с половиной года. То есть работа велась очень интенсивно и продуктивно. Это указывает на то, что Ван Цзяин состоялась как профессионал и является высоко работоспособным, ответственным человеком. Она четко следовала всем получаемым инструкциям, очень ответственно относилась к своей работе, что вызывает у меня глубочайшее уважение. Я считаю, что квалификации достаточно, и объем проведенной работы позволяет присудить Ван Цзяин научную степень кандидата химических наук.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо!

Научный руководитель - д.х.н., Политанская Лариса Владимировна

Прошу учесть, что русский язык не родной для этой девушки. Тем не менее, она овладела им в достаточной степени для того, чтобы взаимодействовать со всеми, кто, собственно, был завязан на выполнение этой работы. Большое спасибо!

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо, Лариса Владимировна! Так. Слово тогда предоставляется Сергею Сергеевичу для оглашения документов, поступивших в адрес совета.

Ученый секретарь диссертационного совета – к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич:

Начнем с заключения организации, в которой выполнялась работа. Это НИОХ СО РАН. Диссертация Ван Цзяин – «Синтез фторсодержащих флаванонов и флавонов на основе трансформации 2-гидроксиалконов и их предшественников» выполнена в Лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций в НИОХ СО РАН. В период подготовки диссертации соискатель Ван Цзяин проходил научно-исследовательскую практику в НИОХ СО РАН.

В 2020 году соискатель Ван Цзяин окончила магистратуру Новосибирского государственного университета НГУ по специальности «химия», с сентября 2020 года по настоящее время обучается в очной аспирантуре НГУ.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 10 февраля 2025 года Новосибирским государственным университетом.

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Учёного Совета НИОХ СО РАН 11 октября 2022 года, протокол № 7, с учётом изменений и уточнений окончательной редакции на заседании Учёного Совета НИОХ СО РАН 26 февраля 2025, протокол № 3.

Научный руководитель – доктора химических наук Политанская Лариса Владимировна, занимает должность заведующей Лабораторией изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций НИОХ СО РАН.

Отзыв рецензента, кандидата химических наук, доцента кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов Куликова Лариса Владимировна на дистанционную работу – положительный.

По итогам обсуждения принято следующее заключение, что актуальность темы исследования, ее научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также методы исследования сомнений не вызывают. Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и воспроизводимостью их результатов, а также использованием

современных физико-химических методов установления строения вещества. Строение впервые полученных соединений, доказанного методами ЯМР- ^1H , ^{13}C и ^{19}F и масс-спектрометрия высокого разрешения.

Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в высокорейтинговых научных изданиях и апробацией на российских международных конференциях. По теме диссертации выполнено 4 статьи и сделано 11 докладов на конференциях. Диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3 «органическая химия». Результаты работы могут быть использованы в научной исследовательской практике в НИОХ СО РАН, а также в лабораториях других научных организаций, работающих в области органической химии и медицинской химии.

В работе вклад соискателя, внесенный в химическую часть исследования и написание публикаций, является существенным или основным. Представленные в работе результаты, получены автором или при его непосредственном участии.

Личный вклад соискателей заключается в поиске, анализе и обобщении литературных данных по теме диссертации. Автор принимал непосредственное участие в разработке плана исследования, осуществлении химических экспериментов, выделении и очистке продуктов реакций, расшифровке спектров ЯМР, интерпретации результатов химических исследований, а также осуществлял подготовку материалов к отчетам и докладам по теме диссертации.

Во время выполнения диссертационной работы Ван Цзяин проявила себя трудолюбивым, внимательным и квалифицированным исследователем. В рамках освоения программы в аспирантуре она успешно прошла ряд учебных курсов по своей специальности, а также педагогическую практику.

Диссертация «Синтез фторсодержащих флаванонов и флавонов на основе трансформации 2-гидроксиалконов и их предшественников» Ван Цзяин рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 «Органическая химия».

Заключение принято на заседании объединенного семинара Новосибирского института органической химии. Присутствовало на заседании 26 человек, в том числе 9 кандидатов наук и 11 докторов наук. Единогласно проголосовали за рассмотрение данной диссертации. Протокол № 1 от 14 февраля 2025 года. Подписано председателем семинара Морозовым Дмитрием Александровичем, и секретарем семинара Оськиной Ириной Александровной. Протокол семинара утвержден директором института Багрянской Еленой Григорьевной 27 февраля 2025 года.

Дальше у нас есть отзыв ведущей организации, составленный доктором химических наук, заведующим Лабораторией направленной функционализации органических молекулярных систем, доктором химических наук Трушковым Игорем Викторовичем.

Дальше буду зачитывать отзыв полностью.

Диссертационная работа Ван Цзяин посвящена синтезу флавонов и флаванонов, содержащих в своей структуре один или нескольких атомов тора, с целью получения новых соединений-хитов и соединений-лидеров в поиске противовирусных лекарственных средств. Работа построена классическим образом, состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов, списка литературы, включающего 222 наименования, и приложений, содержащих данные по исследованию физиологической активности и примеров спектров ЯМР полученных соединений.

Во введении автор обосновывает актуальность темы диссертации, формулирует цели и задачи своей работы, обозначает научно новизну и практическую значимость исследования, а

также приводит список конференций, на которых были представлены основные результаты работы.

Литературный обзор посвящен обсуждению методов синтеза различных замещенных флавонов и флаванонов, а также их физиологической активности. Обзор дает хорошее представление об обсуждаемых темах, написан достаточно просто и ясно, хотя и содержит некоторые недостатки, смотреть ниже. Важность хорошего литературного обзора для выполнения данной работы прекрасно видна из раздела «Обсуждение результатов», поскольку для получения целевых флаванонов и флавонов автору пришлось опробовать несколько методов, прежде чем найти оптимальную процедуру для синтеза целевых соединений. В результате трудоемкого поиска лучшего метода синтеза и оптимальных условий приведения процессов автору удалось определить наиболее эффективные методы синтеза фторированных флаванонов и фторированных флавонов и синтезировать серии целевых продуктов в оптимизированных условиях проведения соответствующих реакций. Показано, что кислотно-иницируемое взаимодействие ароматических альдегидов с 2-гидроксиацетофенонами, а также силилалкинилзамещенными фенолами приводит к образованию смеси 3-бензилиденфлаванонов и 3-незамещенные флаванонов с преобладанием первых. С другой стороны, показано, что как 3-незамещенные флаваноны, так и 3-незамещенные флавоны, содержащие атомы фтора или трифторметильные группы в ароматических фрагментах, могут быть успешно синтезированы через промежуточное образование фторированных 2-гидроксиалконов, которые в свою очередь можно эффективно получать из 2-гидроксиацетофенонов и ароматических альдегидов в основных условиях.

Для синтезированных фторированных флавонов и флаванонов были изучены антивирусные свойства по отношению к вирусу гриппа А (H1N1), а также цитотоксические свойства по отношению к здоровым клеткам MDCK. Выявлено влияние строения изученных соединений на их физиологическую активность. Найдены наиболее перспективные соединения.

Методологически и технически работа выполнена на высоком уровне. Для установления строения частоты продуктов использованы методы спектроскопии ЯМР на различных ядрах, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и другие физико-химические методы. В целом, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы диссертации обоснованы и соответствуют полученным результатам. Автореферат верно отражает содержание диссертации. Работа выполнена качественно и удовлетворяет требованиям, предъявляемым к подобным квалификационным исследованием. Однако имеются и определенные недостатки.

1. Объяснение образования сложной смеси продуктов в реакции субстрата 105e с 4-метоксибензальдегидом как результат гидролиза фрагмента ArOMe под действием толуолсульфоновой кислоты, явно неверное: В аналогичных условиях проводились реакции самых разных субстратов с таким фрагментом, и гидролиз никогда не наблюдается. Более вероятным объяснением представляется то, что из-за понижения реакционной способности альдегидной группы в 4-метоксибензальдегиде субстрат 105e начинает вступать в кислотно-инициированные реакции самоконденсации. Это можно было бы проверить выдерживанием 105e в условиях реакции в отсутствие альдегидов.

2. На схемах, описывающих предполагаемый механизм реакции, было бы уместно обозначать интермедиаты буквами для удобства обсуждения.

3. Механизм на схеме 79 предполагает протекание конденсации альдегида с ацетильной группой и циклизацию с образованием пиранового цикла до гидролиза второго фрагмента

сигилалкинильной группы. Есть ли у автора аргументы в пользу именно такой последовательности стадий?

4. Родственный вопрос связан с образованием смесей соединений 1 и 16. Если превращении 1 в 16 протекает быстрее, чем образование 1, как автор объясняет неполную конверсию 1 и 16?

5. Для вывода, что продукты 16 образуются в виде рацематов, не требуются данные РСА. При взаимодействии двух соединений, не имеющих асимметрических центров, в отсутствие хирального катализатора иного быть просто не может.

6. На странице 83 автор делает предположение, что радикал 1ab[•] восстанавливается до флаванона 1ab действием уксусной кислоты с образованием ацетокси-радикала. Однако в этом случае должны быть зарегистрированы продукты метилирования метильным радикалом, моментально образующимся из ацетокси-радикала. Кроме того, уксусная кислота не склонна к отщеплению атома водорода от группы ОН. Напротив, атом водорода легко отщепляется от этанола в альфа-положении к группе ОН.

7. Наконец, в тексте немало опечаток и небольших ошибок, некоторые довольно неприятные. Например, на странице 8 фраза «ряды фторсодержащих фторированных флаванонов», там же – «сосодержащих атомов фтора». Несколько раз встречается термин «реакции Окса-Михаэля» вместо «Окса-версия реакции Михаэля» или «реакция Михаэля с О-нуклеофилом». Местами используются и другие англицизмы вместо общепринятых эквивалентов на русском языке.

Однако, эти замечания не влияют на общую высокую оценку данной квалификационной работы. Таким образом, диссертационная работа «Синтез фторсодержащих флаванонов и флавонов на основе трансформации 2-гидроксиалконов и их предшественников» является законченным исследованием, которое полностью соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в пункте 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от № 842 в действующей редакции, а её автор – Ван Цзяин заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 «Органическая химия».

Отзыв составлен д.х.н. Трушковым Игорем Викторовичем, обсужден и одобрен на межлабораторном семинаре ИОХ РАН (протокол 2025-6а от 18 апреля 2025 года).

Подпись Игоря Викторовича заверена ученым секретарем ИОХ РАН Коршевец И.К. Отзыв утвержден директором ИОХ РАН, член-корреспондентом РАН, д.х.н., профессором Терентьевым Александром Олеговичем.

Далее в Совет поступил один отзыв на автореферат с высокой оценкой работы, от директора Института химической переработки биомассы дерева и техносферной безопасности Санкт-Петербургского государственного лесотехнического университета, профессор, д.х.н., Васильева Александра Викторовича. В отзыве имеется один вопрос.

Все ли соединения 7 (2-арилметиленхроман-4-оны) имеют *E*-конфигурацию связи C=C, как у веществ 7ab и 7bc согласно данным РСА? Не может ли иметь место изомеризация в *Z*-изомер в кислых условиях реакции для других веществ 7? Использовали ли авторы диссертации другие методы для установления стереохимии связи C=C?

На этом все.

Ван Цзяин, вы можете ответить на вопросы ведущей организации и автореферата.

Ван Цзяин:

Благодарю за отзыв.

Ответ на первый вопрос: Исследования, проводимые ранее в ЛИНИРР, показали, что алкинилфенолы дают при взаимодействии с пара-толуолсульфокислотой при 150 градусах 2-гидроксиацетофеноны с высокими выходами. Таким образом, они не полимеризуются в этих условиях реакции.

При этом остальные бензальдегиды реагируют с 105е с образованием хромонов. Поэтому мы предположили, что дело в МеО-группе как реакционном центре, а не просто заместителе. Возможность гидролиза фрагмента ArOMe под действием кислоты иллюстрируется следующими примерами.

Ответ на вопрос 2 и 3: Вы совершенно правы, было бы правильнее пронумеровать предполагаемые нами интермедиаты (например, А, В, С, D, Е). Образование А в присутствии пара-толуолсульфокислотой при 150 градусах было установлено ранее. Последовательность образования других промежуточных продуктов носит предположительный характер. Поскольку известно, что времена реакций этильных производных фенолов и 2-гидроксиацетофенонов с бензальдегидами практически совпадают, мы считаем, что скорости реакций последующих стадий являются сопоставимыми по величине. По-видимому, в реакционной системе устанавливается равновесие между исходным соединением и продуктами реакции. Скорости реакций на всех стадиях близки. Преимуществом этого одnoreакторного метода получения бензилиденовых производных 16 является отсутствие необходимости выделения промежуточных продуктов. А недостатком – невозможность остановить реакцию на стадии образования соединения 1 и недостижимость его полной конверсии в соединение 16, что осложняет процесс выделения продуктов.

Ответ на четвёртый вопрос: Вы совершенно правы. Представленная нами схема носит предположительный характер, мы не идентифицировали все компоненты реакционной смеси и относили все продукты неустановленной природы, полученные, как мы считаем, по радикальному механизму к категории «другие продукты». Продукт метилирования был нами зафиксирован, выделен и полностью охарактеризован, это 4,5-дифтор-2-метоксибензойная кислота.

Ответ на пятый вопрос и шестой вопрос: Вы совершенно правы. Согласны с замечанием, приносим извинения за допущенные опечатки и неточности в тексте диссертации и автореферата.

Ответ на вопрос по автореферату от д.х.н. Васильева Александра Викторовича:

Согласно литературным данным ¹Н ЯМР-спектры 3-арилиден-4-хроманов позволяют однозначно дифференцировать (Е)- и (Z)-изомеры: для Z-изомера синглет атома водорода при двойной связи наблюдается в более коротковолновой области ($\delta = 6.9$ м.д.), чем для Е-изомера ($\delta = 7.9$ м.д.). В спектрах всех полученных нами соединений 7 (16) сигнал протона Н¹³ находится в области 8 м.д. (для 7ab $\delta = 8.06$ м.д.).

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Принимаем это.

Переходим к следующему этапу защиты, а именно к выступлению официальных оппонентов. Первый оппонент — Носова Эмилия Владимировна, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института УрФУ имени Ельцина. Вам слово.

Официальный оппонент – д.х.н., Носова Эмилия Владимировна

Доброе утро, уважаемые председатель и члены Диссертационного совета! Спасибо за представление. Большое спасибо за приглашение приехать в ваш институт и возможность

ознакомиться с такой интересной работой.

Актуальность работы представленной на защиту не вызывает сомнений, поскольку выполнено добротное исследование новых фторсодержащих гетероциклов хромонового ряда. В последнее время введение атомов фтора и фторсодержащих заместителей в молекулу соединения-лидера является действующим инструментом для настройки фармакокинетических характеристик степенью взаимодействия с белком и блокировки метаболического окисления. В последнем случае увеличивается продолжительность действия лекарственного препарата.

Научная новизна работы заключается в том, что найдены эффективные синтетические подходы к уникальным фторированным флаванонам и флавонам, основанные на трансформациях производных фторфенолов. Мне представляется важным отметить, что открываются большие возможности для модификации полученных диссертантом соединений, путем введения различных групп за счет реакции нуклеофильное замещение атома фтора. Особенно хорошо такие реакции протекали бы в 6,7- или 6,8-дифторпроизводных. Соответственно, потенциально диссертант разработала гораздо большее количество уникальных фторсодержащих молекул, перспективных для медицинской химии.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что диссертанту удалось разработать стратегии синтеза новых 2-гидроксикальконов, из фторсодержащих 2-гидроксиацетофенонов, либо силильных производных 2-гидроксиэтилбензолов, осуществить внутримолекулярную циклизацию 2-гидроксикальконов, подробно рассмотрев конкурентные направления реакции.

Решение проблемы поиска новых противовирусных агентов в ряду фторсодержащих флавонов и флаванонов имеет огромное значение для практических целей и позволит обеспечить широкий круг кандидатов в противовирусные препараты.

В литературном обзоре диссертантом проанализированы многочисленные методы, важные для выполнения исследования, а также типы биологической активности, выявленные у представленных и рассмотренных классов соединений. Прочитано в литературном обзоре более 190 источников, из них 28 ссылок на источники за последние 5 лет. Однако следует отметить, что ссылки на более ранние работы очень важны для понимания цельной картины об известных синтетических подходах к флаванонам, флавонам, (*E*)-3-бензилиденовым производным флаванонов. В конце литературного обзора сделан вывод о том, какие процессы до настоящего времени изучены в недостаточной степени, и четко сформулированы цели и задачи диссертационной работы. Соискатель Ван Цзяин выполнила огромную экспериментальную работу. 14 моно-, и дифторгидроксикальконов синтезированы и превращены в производные флавонов и флаванонов.

Диссертантом продемонстрировано, что некоторые целевые соединения могут быть получены из продуктов ацилирования фторфенолов, значительное количество других – из иод-производных фторсодержащих фенолов посредством введения алкильного остатка по реакции кросс-сочетания Соногаширы с последующей трансформацией, катализируемой кислотой. В синтетической части диссертационной работы рассмотрено несколько приемов формирования фторсодержащих флавонов; исследованы реакции, позволяющие получить оригинальные продукты, недоступные другими методами.

Диссертант уделил большое внимание проведению одnoreакторных процессов, тщательно рассмотрены конкурентные реакции. Серия фторсодержащих флавонов синтезирована путем окислительной циклизации 2'-гидроксикальконов в системе $I_2/DMCO$. Найдены различия в поведении 2'-гидроксикальконов при действии хлорида железа (III) в

различных условиях и проведена попытка объяснения этих процессов, в том числе с использованием литературных данных.

Диссертантом было проведено некоторое сопоставление с нефторированными аналогами. В явном виде это сопоставление прозвучало только один раз. Оно о том, что фторсодержащие 2-гидроксихолконы труднее окисляются при обработке хлоридом железа.

Все новые соединения охарактеризованы набором физико-химических методов анализа: ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения. Получены данные рентгеноструктурного анализа для достаточного количества продуктов. Доказательство структуры новых полученных соединений выглядит надежным и убедительным. Проанализированы сведения по цитотоксическим и противовирусным свойствам полученных фторированных кислородсодержащих гетероциклов.

Представленные исследования соответствуют уровню хорошей кандидатской диссертации. Автореферат диссертации и публикации в полной мере отражают содержание и научные результаты, полученные автором при работе над диссертацией. В целом диссертация производит впечатление замечательной работы в области органической химии. Я хочу перечислить несколько замечаний. Сначала те, которые касаются литературного обзора.

1) При обсуждении схемы 40 не сделан акцент на метод получения флавонола “промотируемое водой фосфорилативное циклодегидрирование”.

2) В разделе 1.2.1 диссертантом упомянуты не абсолютно все окислители, которые были опробованы другими научными группами для осуществления циклизации 2-гидроксихалкона в флавонол. Например, имеются литературные данные по использованию монохлорида иода, церий(IV) сульфат-тетрагидрата, диоксида селена в пентаноле, теллурида натрия в ДМСО, пербората натрия в уксусной кислоте, хлорида рутения; применение перекиси водорода в водно-спиртовом растворе в присутствии щелочи приводит к 3-гидроксифлавонолу.

3) На стр. 67 механизм действия обсуждаемого вещества написан как “ингибирование сборки вируса”; это можно сформулировать точнее: ингибирует образование капсидного белка вируса табачной мозаики.

4) В литературном обзоре на стр. 13–14 есть неточности с номерами схем.

5) При изложении циклизации 2'-гидроксихалкона в флаванон в присутствии хлорида висмута без растворителя (схема 8) желательно было указать размер частиц силикагеля (60–120 mesh). Это же касается упоминания твердофазных катализаторов, адсорбированных на силикагеле (схема 9) и фосфорномолибденовой кислоты, нанесенной на силикагель (схема 10)

6) В схеме 34 корректнее написать “производное хинина”, чем “алкалоид коры хинного дерева”.

И, наконец, замечания по обсуждению результатов. Я тоже в отзыве отметила несколько неточностей, печаток, которых не так и много. И вот по поводу англицизмов, упомянутых в отзыве ведущей организации, мне больше заметилось, что термин «драг-кандидат», еще не в полной мере вошел в русскоязычную научную литературу, и поэтому можно было вместо этого упомянуть «кандидат в лекарственные препараты». И, по сути дела, я хочу отметить только два замечания по разделу обсуждения результатов.

7) На слайде 5 автор диссертации выбрал для получения 5-фтор-2-гидроксиацетофенона 4а метод, разработанный своей научной группой и опубликованный в 2024 году в журнале *Molecular Diversity* (уксусный ангидрид используется для ацилирования, перегруппировка катализируется трифторметансульфокислотой, выход составляет 71%). Желательно было написать преимущества выбранных условий перед другими, известными для указанной реакции. В нескольких источниках опубликован метод получения соединения 4а из

4-фторфенола с использованием ацетилхлорида и хлорида алюминия с выходами до 98%. Более того, в другой статье описан синтез соединения 4а перегруппировкой Фриса при действии трифторметансульфокислоты при температуре 0–20 °С с выходом 92%, указанная статья не процитирована в работе.

8) И последнее замечание по экспериментальной части. На слайде 6 используется достаточно широкий ряд ароматических альдегидов и для всех превращении продолжительность составляет 24 часа. Возможно, что 4-метоксибензальдегид и 4-(трифторметил)бензальдегид отличаются по способности вступать в реакцию с гидроксиацетофенонами 4. Тем более, в процитированной работе [111] продолжительность похожей реакции варьировалась, и для превращения требовалось от 1 до 17 часов.

У меня возникло еще несколько вопросов при знакомстве с кандидатской диссертацией, хотелось бы узнать мнение диссертанта по этому поводу.

1. Поясните влияние атомов фтора на реакционную способность таких синтонов как гидроксиацетофеноны, алкинильные производные, 2-гидроксиалконы. Отмечены ли Вами особенности в условиях или продолжительности реакции по сравнению с упомянутыми в литературе схожими процессами в нефторированных производных?

2. На схеме 84 замечательно изложен химизм процесса образования фторсодержащего флавона, однако не указано, что может происходить со свободным радикалом, образовавшимся при отрыве радикала водорода от молекулы уксусной кислоты. Можно предположить отщепление молекулы CO₂ от этого радикала и какой-то побочный процесс с участием метильного радикала. Наблюдалась ли примесь, свидетельствующая об этом процессе? Есть ли упоминания в литературе о присоединении метильного радикала к интермедиату?

Итог. На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Ван Цзяин «Синтез фторсодержащих флаванонов и флавонов на основе трансформаций 2'-гидроксиалконов и их предшественников», представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития химии фторпроизводных кислород-содержащих гетероциклических соединений, перспективных для создания на их основе новых биологически активных веществ. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842, а ее автор Ван Цзяин заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия. Спасибо за внимание.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо большое, Эмилия Владимировна!

Ван Цзяин:

Спасибо за отзыв.

Ответ на замечания по обзору литературы. Мы благодарим уважаемого оппонента за столь детальный анализ. Приносим извинения за допущенные неточности. Ввиду огромной биологической ценности производных хромена, их синтез продолжает изучаться и совершенствоваться. Наш литературный обзор включает только 195 ссылок. Он не является исчерпывающим, однако, на наш взгляд, охватывает основные синтетические стратегии синтеза флаванонов и флавонов, известные на сегодняшний день.

Ответы на вопросы к обсуждению результатов.

- 1) Вы совершенно правы. В приведенной нами общей методике синтеза соединений 3 указано наибольшее время реакции.
- 2) При выборе условий реакции для синтеза фторированных соединений 4 мы ориентировались, в первую очередь, на получение дифторацетофенона 4b, как наименее доступного. Далее мы адаптировали разработанную методику для получения известного соединения 4a.
- 3) Действительно, в Схеме 79 допущены ошибки в нумерации соединений. Должно быть: 105e, 1eg, 16eg.
- 4) Согласны с замечаниями, приносим извинения за допущенные опечатки в тексте диссертации и автореферата.
- 5) Действительно, соединение 4a получали при 100, а не при 120 °C .
- 6) Приносим извинения за не совсем корректный перевод с английского «drug-candidate» (потенциальный лекарственный препарат).
- 7) Атомы фтора являются электроноакцепторными заместителями и при их накоплении в ароматическом кольце молекул реакционная активность гидроксильной группы в реакциях с электрофильными центрами снижается. Однако, мы в своей работе в основном использовали моно- и дифторзамещенные субстраты, поэтому резких отличий их химических свойств от таковых для нефторированных аналогов замечено не было. Однако, можно отметить большую устойчивость фторированных 2-гидроксихалконов к действию окислителей.
- 8) Мы готовы согласиться с предположением уважаемого оппонента: действительно, в одном из экспериментов, проводимых в системе $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в EtOH нами был выделен и полностью охарактеризован продукт метилирования по гидроксильной группе – 4,5-дифтор-2-метоксибензойная кислота.

Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович:

Хорошо, тогда переходим к отзыву второго официального оппонента. Это Куликова Лариса Николаевна, кандидат химических наук, доцента кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук «Российского университета дружба народов».

Официальный оппонент - к.х.н., Куликова Лариса Николаевна:

Доброе утро, уважаемые представители, уважаемые члены диссертационного совета! Хочу выразить благодарность Ларисе Владимировне и диссертационному совету за возможность присутствовать на вашем заседании.

И после детального разбора диссертации Игорем Викторовичем и Эмилией Владимировной, я разрешу себе быть более краткой.

Итак, диссертационная работа Ван Цзяин посвящена поиску новых подходов к синтезу оригинальных производных флавонов и флаванонов. В данной работе адаптированы известные ранее и также предложены новые эффективные методы синтеза фторированных производных флавонов и флаванонов, различающихся расположением атомов фтора и количеством атомов фтора. Учитывая, что производные хромонов широко представлены в природе и обладают различной биологической активностью, то выбор данной системы понятен, ее можно рассматривать как привилегированную. Выбор данной системы является обоснованным и, безусловно, указывает на актуальность данной работы.

Диссертация построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части. Отдельно стоит отметить прекрасно составленный, как с грамматической, так и со стилистической точек зрения литературный обзор. Автореферат полностью соответствует тексту диссертации.

Во введение обоснована актуальность и степень разработанности темы диссертации, сформулирована цель, решаемые задачи, научная новизна, практическая значимость. Также представлены методологии и методы исследования, положения, выдвигаемые на защиту. Указан личный вклад автора, сведения об апробации работы на конференциях и публикациях по теме диссертации.

Собственным результатом автора предшествует обстоятельный литературный обзор, состоящий из четырех глав. Тематика литературного обзора соответствует и полностью связана с темой диссертационного исследования. В литературном обзоре описаны ключевые методы синтеза флавонов и флаванонов и представлены сведения о биологической активности данных гетероциклических соединений. Таким образом, литературный обзор выполняет свои главные задачи. Он подчеркивает важность выбранного направления исследований, описывает современное состояние данной научной области и методы, необходимые для решения сформулированных задач. Обсуждение результатов начинается с постановки цели работы на основе предшествующего литературного обзора. Большое внимание уделено методам получения предшественников целевых соединений. Это фторированные 2-гидроксиацетофеноны и 2-гидроксифлавоны. Показано, что в условиях кислого катализа при взаимодействии 2-гидроксиацетофенонов или сильных производных 2-гидроксиэтилбензолов с бензальдегидами основными продуктами являются 3-бензильден-производные флаванона. Успешно подобраны условия для селективного синтеза фторированных флаванонов и флавонов из 2'-гидроксифлавонов. Впервые продемонстрирована возможность использования для синтеза флаванонов каталитической системы на основе хлорида железа в этаноле, а для синтеза флавонов – окислительной циклизации йодом в ДМСО. Завершает обсуждение результатов глава, посвященная исследованию биологической активности фторированных производных флаванона и флавана. Осуществлено их первичное тестирование на цитотоксическую активность, изучена способность к ингибированию вируса гриппа А (H1N1). Среди полученных веществ найдены соединения, обладающие высоким противовирусным потенциалом. Таким образом, работа закладывает основу для дальнейших исследований в данной области, что впоследствии может привести к созданию оригинальных отечественных лекарственных препаратов. Основные положения диссертации опубликованы в 4 авторитетных рецензируемых научных журналах и представлены на 11 ведущих всероссийских и международных конференциях. Всё вышеперечисленное не вызывает сомнений в новизне и высокой практической значимости работы. В экспериментальной части диссертации описаны методы получения синтезированных в ходе исследований соединений, приведены спектральные физико-химические характеристики полученных веществ. Достоверность полученных результатов подтверждена комплексом соответствующих методов исследования строения вещества. На основании анализа диссертационного исследования можно утверждать, что представленные выводы соответствуют целям и задачам работы и полностью отражают научно-практические достижения, сделанные автором в ходе ее выполнения. Однако есть некоторые вопросы и замечания, которые не носят принципиального характера, скорее относятся к редакторской правке:

1. На странице 13 автор ошибочно отмечает, что взаимодействие гидроксиацетофенонов с

бензальдегидами является конденсацией Кляйзена.

2. Вызывает сомнение предположение о гидролизе простого эфира в 4-метоксибензальдегиде 5d под действием кислоты с образованием 4-гидроксibenзальдегида.

3. Для соединений, охарактеризованных с помощью рентгеноструктурного анализа, в диссертации не приведены условия выращивания монокристаллов и ключевые структурные параметры. И неясно, вносились ли результаты исследований в кристаллографические базы данных?

4. Температуры проведения реакций, указанные на некоторых схемах, различаются в автореферате и диссертации. Например, схема 10 и 11 на странице 14 в автореферате. При этом, согласно полученным результатам, этот параметр является ключевым для образования различных продуктов при превращениях.

5. В условиях используемой автором масс-спектрометрии с ионизацией электронами образуются молекулярные ион-радикалы, которые обозначаются соответствующим образом. У автора другое приведено обозначение, например, соединение 16aa и 3bf.

6. Также в работе присутствует некоторое количество опечаток неточностей, но совсем немного.

Все вышевысказанные замечания не затрагивают сути приведённого исследования и не противоречат сделанным в работе выводам и выносимым на защиту положениям. На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Ван Цзяин «Синтез фторсодержащих флаванонов и флавонов на основе трансформации 2-гидроксикальонов и их предшественников» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, описывающую оригинальные подходы к препаративному получению фторированных производных флавонов и флаванонов. Полученные результаты имеют важное значение как для фундаментальной науки, так и для решения конкретных прикладных задач в области органической и медицинской химии. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пункте 9-14. Положение о присуждении ученой степени, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года, номер 842, а ее автор, Ван Цзяин заслуживает присуждение ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 «Органическая химия». И, пока я заслушивала диссертацию, посмотрела, как переводится имя Ван Цзяин, два иероглифа, означающие «приятный отклик».

У меня самый благоприятный отзыв о диссертации.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо большое!

Ван Цзяин:

Спасибо за отзыв.

Ответы на вопросы.

- 1) Вы совершенно правы. Правильнее называть механизм реакции конденсацией Кляйзена-Шмидта. На стр. 13 была неточно процитирована работа 48 о конденсации Кляйзена - Шмидта. Кроме того, синтез 2'-гидроксикальона можно назвать в общем виде основно-катализируемой реакцией альдольной конденсации ацетофенона (метиленовой компоненты) и бензальдегида (карбонильной компоненты).
- 2) Мы не смогли найти другого объяснения данному экспериментальному факту. Реакции бензальдегида 5d с другими фторированными 2-гидроксиацетофенонами в присутствии кислоты при 150 градусах также не приводили к целевым продуктам

хромонового ряда. По данным ^{19}F ЯМР в смеси помимо сигналов исходных соединений 15% присутствовал целый ряд (более 10) фторированных структур отличного от целевых продуктов строения. В литературе есть примеры гидролиза MeO-группы до OH-группы при нагревании в кислой среде.

- 3) Все результаты РСА исследований были внесены Ириной Юрьевной Багрянской (НИОХ СО РАН) в кристаллографические базы данных.
- 4) В Схеме 11 автореферата была допущена опечатка: 120 вместо 100 градусов. Приношу свои извинения. Однако, влияние температуры на реакции 2'-гидроксиспиртов в системе I_2/DMSO нами в работе не изучалось.
- 5) Вы совершенно правы. $(\text{M})^+$ -положительно заряженный нечетно-электронный молекулярный ион-радикал (катион-радикал).
- 6) Согласно с замечаниями, приносим извинения за допущенные опечатки и неточности в тексте диссертации и автореферата.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Тогда переходим к следующему этапу. Это у нас общая дискуссия.

Я считаю, что мы заслушали качественную диссертацию. Приведен большой обзор, хорошая работа, получены новые интересные соединения, которые проявили заметную биологическую активность, и, соответственно, эта диссертация может стать основой дальнейших исследований. Безусловно, есть дискуссионные вопросы по механизму, но, с другой стороны, есть что обсуждать.

Учитывая, что защита проводилась на неродном для соискателя русском языке, она, на мой взгляд, прошла вполне себе даже гладко. Лично у меня нет сомнений, что результат соответствует ученой степени кандидата химических наук. Если никто больше не желает выступить, тогда мы переходим к следующему, это у нас заключительное слово соискателя.

Ван Цзяин:

Благодарю Ларису Владимировну Политанскую за постановку задач исследования, предоставление ряда фторированных субстратов, написание научных статей, помощь в реализации научных планов и написании диссертационной работы, а так же за всестороннюю заботу и поддержку; Надежду Михайловну Трошкову – соавтора ряда публикаций; Галину Аркадьевну Селиванову и всех сотрудников ЛИНИРП за комфортную дружескую атмосферу и отзывчивость; Владимира Викторовича Зарубаева и сотрудников Лаборатории экспериментальной вирусологии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера за осуществление биологических исследований противовирусной и цитотоксической активности синтезированных соединений; Ирину Юрьевну Багрянскую за РСА эксперименты; всех сотрудников Центра спектральных исследований НИОХ СО РАН за регистрацию спектров ЯМР и предоставление физико-химических экспериментальных данных. Также благодарю всех присутствующих в зале членов диссертационного совета и уважаемых оппонентов. Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо! Итак, переходим к голосованию. Сергей Сергеевич озвучит предложение по комиссии.

Ученый секретарь диссертационного совета – к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич:

Счётную комиссию предлагаем включить Артемьева Александра Викторовича, Карпова Виктора Михайловича и Шундрин Леонида Анатольевича. Кто за? Кто против? Воздержался?

Единогласно. Счётная комиссия может приступить к работе.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Внимание! Комиссия готова огласить результаты подсчёта голосов.

Член диссертационного совета – д.х.н., Шундрин Леонид Анатольевич:

Уважаемые коллеги, протокол заседания счетной комиссии диссертационного совета от 6 июня 2025 года. Состав избранной счетной комиссии: Шундрин Леонид Анатольевич, председатель Карпов Виктор Михайлович, член комиссии Артемьев Александр Викторович. Комиссии избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по вопросу присуждения Ван Цзяин ученой степени кандидата химических наук из состава Диссертационного совета. Подтвержденное количество 26 человек (приказ об утверждении номенклатуры научных специальностей от 24 февраля 2021 года, номер 118). Присутствовало на заседании дис-совета 20 членов Совета, в том числе докторов наук по рассматриваемой специальности – 9 человек. Значит, роздано бюллетеней 20, осталось не розданных 6, оказалось в урне бюллетеней 20. Результаты голосования по вопросу присуждения ученой степени кандидата химических наук Ван Цзяин: «за» – 20, «против» – 0, недействительных – 0.

Председатель Карпов, член комиссии Шундрин и Артемьев.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Кто «за» то, чтобы утвердить протокол счетной комиссии? Против? Воздержались? Единогласно! Поздравляю!

Член диссертационного совета – д.х.н., Ткачев Алексей Васильевич:

На странице 5 Заключения написано: «для экспериментальной работы диссертантов использовала современные сертифицированные оборудования». Надо слово «сертифицированные» убрать, это лишнее.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Ещё какие-то замечания по Заключению есть? Предлагаю проголосовать за заключение с учётом замечания. Кто «за»? «Против»? Единогласно! Поздравляю!

Председатель диссертационного совета
д.х.н., профессор РАН

Волчо К. П.

Учёный секретарь диссертационного совета
к.х.н.

Патрушев С. С.

