

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИОХ РАН)**

Ленинский пр., д.47, Москва, 119991

Тел. (499) 137-29-44

E-mail: SECRETARY@ioc.ac.ru

<http://ioc.ru>

ОКПО 02699435, ОГРН 1027700304323,
ИНН/КПП 7736029435/773601001

22.04.2025 № 12104 - 358/2171-01

На № _____



УТВЕРЖДАЮ
Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института органической химии им.
Н.Д.Зелинского Российской академии наук
(ИОХ РАН)

член-корреспондент РАН, д.х.н., проф.

Терентьев А.О.

“ 22 ” апреля 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Ван Цзяин

«Синтез фторсодержащих флаванонов и флавонов на основе трансформаций
2'-гидроксиалконов и их предшественников»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 – «Органическая химия» (химические науки)

Диссертационная работа Ван Цзяин посвящена синтезу флавонов и флаванонов, содержащих в своей структуре один или несколько атомов фтора, 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, 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 научную 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 (см. 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 проведения 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 кислотнo-инициируемое взаимодействие ароматических альдегидов с 2-гидроксиацетофенонами, а также силилалкинил-замещенных фенолов с приводит к образованию смеси 3-бензилиденфлаванонов и 3-незамещенных 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 получить из 2-гидроксиацетофенонов и ароматических альдегидов в основных условиях.

Для синтезированных фторированных флавонов и флаванонов были изучены антивирусные свойства по отношению к вирусу гриппа 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 и чистоты продуктов использованы методы спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{19}F , 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 исследованиям. Однако имеются и определенные недостатки.

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 наблюдался. Более вероятным объяснением представляется то, что из-за понижения реакционной способности альдегидной группы в 4-метоксибензальдегиде субстрат **105e** начинает вступать в кислотнo-инициированные реакции самоконденсации. Это было бы проверить выдерживанием **105e** в условиях реакции в отсутствии альдегидов.

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

Механизм на схеме 79 предполагает протекание конденсации альдегида с ацетильной группой и циклизацию с образованием пиранового цикла до гидролиза второго фрагмента силилалкинильной группы. Есть ли у автора аргументы в пользу именно такой последовательности стадий?

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

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.

На с. 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 α -положении к группе -ОН).

Наконец, в тексте немало опечаток и небольших ошибок, некоторые довольно неприятные. Например, на с. 8 фраза «ряды фторсодержащих фторированных флаванонов». Там же – «сосодержащих атомы фтора». Несколько раз встречается термин «реакция 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 трансформаций 2'-гидроксиалконов и их предшественников» является законченным исследованием, которое полностью соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №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., заведующим лабораторией направленной функционализации органических молекулярных систем Трушковым И.В., обсужден и одобрен на межлабораторном семинаре ИОХ РАН (протокол 2025-6а от 18 апреля 2025 г.).

Трушков Игорь Викторович – г.н.с., заведующий лабораторией направленной функционализации органических молекулярных систем ИОХ РАН, доктор химических наук по специальности 02.00.03 (1.4.3) – органическая химия, доцент

Телефон: +7 (916) 645-9951; E-mail: trush@ioc.ac.ru

ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»

Почтовый адрес: 119991, г. Москва. Ленинский пр., 47

Телефон: +7 (499) 137-2944; e-mail: secretary@ioc.ac.ru

Я, Трушков Игорь Викторович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.02, и их дальнейшую обработку.

«22» апреля 2025



Трушков И.В.,

Подпись Трушкова И.В. заверяю.

Ученый секретарь ИОХ РАН, д.х.н.



Коршевец И.К.