

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

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

Флавоны – 2-арил-замещенные хромоны – представляют собой важный класс кислород-содержащих гетероциклических соединений, в ряду которых выявлены производные с разнообразными типами биологической активности. Выраженная противовирусная активность некоторых производных флавона свидетельствует о перспективности дизайна новых лекарственных средств, в том числе кандидатов в противогриппозные препараты, в ряду упомянутого класса соединений. Присутствие фтора в молекуле может увеличить ее метаболическую стабильность, модулировать ее физико-химические свойства (липофильность, растворимость, кислотность или основность), облегчить транспорт через клеточные мембраны.

Учитывая огромную важность соединений ряда фторсодержащих флавонов, значимость дизайна новых биологически активных веществ в этом ряду соединений, диссертационная работа Ван Цзяин, посвященная химическим превращениям фторированных 2-гидроксихалконов и их предшественников (2-гидроксиацетофенонов либо 2-(триизопропилсилил)-этинилфенолов), приводящим к оригинальным кислород-содержащим гетероциклам, изучению взаимосвязи структура–биологическая активность широкого круга фторированных флаванонов и флавонов является, без сомнения, **актуальной**.

Интенсивно продолжающийся поиск новых фторированных кислород-содержащих гетероциклов для медицинской химии невозможен без поиска удобных региоселективных методов для проведения стадий конденсации, внутримолекулярного нуклеофильного присоединения, окислительной циклизации. **Научная новизна работы** заключается в том, что найдены эффективные синтетические подходы к уникальным фторированным флаванонам и флавонам, основанные на трансформациях производных фторфенолов. Выполнен малостадийный синтез оригинальных 2-арилхромонов, в том числе функционализированных по положениям 3 и 8. **Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что диссертанту удалось разработать стратегии синтеза новых 2'-гидроксихалконов из фторсодержащих 2-гидроксиацетофенонов либо силильных производных 2-гидроксиэтинилбензолов, осуществить внутримолекулярную циклизацию 2'-гидроксихалконов, подробно рассмотрев конкурентные направления реакций.

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 противогриппозные препараты.

Диссертационная работа Ван Цзяин содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературных данных, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы.

Обзор литературы достаточно подробный, составляет порядка 35% от объема диссертационной работы, проанализированы данные более 190 источников, из них 28 ссылок на источники за последние 5 лет. Процитированные источники до 2020 года очень важны для формирования цельной картины об известных синтетических подходах к флаванонам, флавонам, (*E*)-3-бензилиденовым производным флаванонов, а также типах биологической активности, выявленных у рассмотренных классов соединений. Изложение литературного обзора ясное и грамотное, формулировки четкие, анализ имеющихся литературных данных построен логично.

Имеется несколько **замечаний**, не снижающих общую ценность и качество литературного обзора.

- 1) При обсуждении схемы 40 не сделан акцент на методе получения флавана “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 флаван. Например, имеются литературные данные по использованию монохлорида иода [Ultrasonics Sonochemistry, 2016, vol. 31, p. 626–630], церий (IV) сульфат-тетрагидрата [Synthetic Communications, 2017, vol. 47(1), p. 1–9], диоксида селена в пентаноле [Polish Journal of Chemistry, 1981, vol. 55(4), p. 763–773], теллурита натрия в ДМСО [Oriental Journal of Chemistry, 2011, vol. 27(2), p. 761–763], пербората натрия в уксусной кислоте [Synthetic Communications, 2013, vol. 43(10), p. 1351–1361], хлорида рутения [RSC Advances, 2021, vol. 11(19), p. 11655–11662]; применение перекиси водорода в водно-спиртовом растворе в присутствии щелочи приводит к 3-гидроксифлавану [Molecules, 2019, vol. 24(19), art 3550].
- 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)

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

В конце литературного обзора в полной мере обоснована необходимость представленного диссертантом исследования. Несмотря на многообразие разработанных подходов к синтезу флаванонов и флавонов, многие из которых представляют собой процессы внутримолекулярной циклизации, способы получения фторированных по бензольному кольцу производных изучены недостаточно, лишь некоторые 6-фтор-замещенные флаваноны были получены до недавнего времени. Прогресс в дизайне фторсодержащих флавонов был ограничен доступностью полифторфенолов, содержащих в *орто*-положении к гидроксилу группировку, необходимую для формирования гамма-пиронового фрагмента; возможности построения таких синтонов ограничены низкой реакционной способностью полифтораренов к процессам электрофильного замещения.

Детальное ознакомление с материалами, приведенными в главе “Обсуждение результатов”, с текстом автореферата, а также с публикациями Ван Цзяин позволяет сделать вывод, что сформулированная **цель работы успешно достигнута.**

Исследование выполнено на высоком научном уровне и вносит существенный вклад в развитие химии фторсодержащих флаванонов и флавонов, в создание новых потенциально биологически активных соединений.

Прекрасно реализован синтетический потенциал синтонов – производных фторсодержащих фенолов. Диссертантом продемонстрировано, что некоторые целевые соединения могут быть получены из продуктов ацилирования фторфенолов, значительное количество других – из иодпроизводных фторсодержащих фенолов посредством введения алкинильного 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.

В результате проведенного исследования разработана методика синтеза 5-фтор- и 4,5-дифторпроизводных 2-гидроксиацетофенонов из фторфенолов по методу Фриса с использованием трифторметансульфокислоты. На основе этих синтонов получен широкий ряд новых замещенных 2'-гидроксиалконов. Изучено взаимодействие фторированных 2-гидроксиацетофенонов с бензальдегидами в присутствии моногидрата *пара*-толуолсульфокислоты и безводного сульфата магния. В условиях одnoreакторного метода получена

серия новых фторированных флаванонов, а также их 3-бензилиденовых производных. Обнаруженные побочные процессы выгодно использованы для синтеза новых соединений.

Для получения ряда 6,8-дифтор- и 6,7,8-трифторпроизводных флаванона и их бензилиденовых производных использован другой метод введения ацетильной группы в ароматическое кольцо ди(три)фторфенола, включающий иодирование соответствующих фенолов, кросс-сочетание с силильным производным ацетилена и последующий гидролиз TIPS-C≡C- фрагмента до ацетильной группы действием моногидрата *пара*-толуолсульфокислоты и безводного сульфата магния в толуоле. Дальнейшее развитие этого подхода реализовано путем использования дийодпроизводных фторфенолов: эти синтоны превращены в политорированные фенолы, содержащие алкинильные группы в обоих *орто*-положениях к гидроксильной группе, этим путем удалось синтезировать ряд полифторированных субстратов с циннамоильными заместителями в положении 8.

Большой и обстоятельной по объему является часть диссертации, посвященная внутримолекулярным циклизациям 2'-гидроксихалконов. Были выявлены ограничения по использованию субстратов с донорными заместителями в ароматическом фрагменте. Осуществлена окислительная циклизация фторсодержащих 2'-гидроксихалконов в присутствии гексагидрата хлорида железа (III), найдена реакционная система, позволяющая получить широкий ряд флаванонов с достойными выходами. Серия фторсодержащих флавонов синтезирована путем окислительной циклизации 2'-гидроксихалконов в системе I₂/ДМСО.

Разработаны ценные фторированные кислород-содержащие гетероциклы, перспективные для поиска в их ряду биологически активных соединений, реализованы модификации положений 3 и 8 флаванонов. Проанализированы данные по цитотоксическим и противовирусным свойствам полученных фторированных кислород-содержащих гетероциклов. Проведенный коллегами из Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера первичный скрининг биологических свойств полученных в работе соединений показал, что эти структуры интересны для дальнейшего углубленного изучения.

Диссертант уделил большое внимание проведению одnoreакторных процессов, тщательно рассмотрены конкурентные реакции. Найдено, в процессах циклизации 2'-гидроксихалконов при температурах ниже 100 °С гексагидрат хлорида железа (III) выступает в роли кислоты Льюиса, способствуя внутримолекулярной циклизации с образованием флаванона; при более высоких температурах этот реагент приобретает свойства окислителя, при этом преимущественно образуется флакон.

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, химизм процесса образования ключевых структур обсужден с использованием литературных данных.

Имеется полное соответствие выводов целям и задачам работы. Все формальные требования по фактическому наполнению как обсуждения результатов, так и экспериментальной части соблюдены.

По материалам диссертационной работы опубликовано 4 статьи в рейтинговых международных научных изданиях, результаты доложены на международных и российских научных конференциях.

Автореферат диссертации и публикации в полной мере отражают содержание и научные результаты, полученные автором при работе над диссертацией.

Можно отметить, что при прочтении диссертации не обнаружено принципиальных замечаний, затрагивающих существо настоящей работы. Однако по работе можно сделать следующие замечания:

- 1) Из схемы 76 следует, что продолжительность реакции конденсации, приводящей к халконам 3, составляет 24 часа независимо от природы арилальдегда. 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.
- 2) Автор диссертации выбрал для получения 5-фтор-2-гидроксиацетофенона 4a 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 4a из 4-фторфенола с использованием ацетилхлорида и хлорида алюминия с выходами до 98% [патенты WO2019/62802, WO2005/40163, US5990142 (1999); статьи A.K. Sharma *et al*, *Indian J. Chem. B: Org. Med. Chem.*, 2016, 55B(4), 492; B.B. Kashid, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020, 30(12), 127136; L. Henning, *J. Med. Chem.*, 1987, 30(5), 814; F. Rancati, *Synthetic Communications*, 2008, 38(15), 2507]. Более того, в статье [R. Murashige, *Tetrahedron*, 2011, 67(3), 641] описан

синтез соединения **4a** перегруппировкой Фриса при действии трифторметансульфокислоты при температуре 0–20 °С с выходом 92%, указанная статья не процитирована в работе.

- 3) Реагент **105d** в таблице 56 имеет структуру 4,5,6-трифтор-2-этинилфенола, в то время как в схеме 79 под номером **105d** указан 4,5-дифтор-2,6-бис(этинил)фенол.
- 4) Опечатка в написании формулы шестиводного хлорида железа на стр. 84 и 85 (должно быть не $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{HNO}$, а $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$). На стр. 8 опечатка в слове “содержащих”. Стр. 9 – опечатка “широкого круга”. Стр. 127, 129, 130 – опечатка в слове “твердое”. Стр. 6 – опечатка “с дальнейшим разложением”. Стр. 13 автореферата – опечатка в слове “обуславливает”.
- 5) В экспериментальной части приведена общая методика синтеза гидроксиацетофенонов при температуре 120 °С, при этом в схеме 1 автореферата указана температура 100 °С для моно-фторпроизводного и 120 °С для дифторпроизводного.
- 6) Термин “драг-кандидат” еще не вошел так прочно в отечественную литературу, поэтому желательно было написать “кандидат в лекарственные препараты”.

Высказанные замечания и ни в коей мере не умаляют достоинств работы. В целом диссертация производит впечатление замечательной работы в области органической химии.

Вопросы, по которым было бы интересно узнать мнение диссертанта:

- 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 флавонола, однако не указано, что может происходить со свободным радикалом, образовавшимся при отрыве радикала водорода от молекулы уксусной кислоты. Можно предположить отщепление молекулы CO_2 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?

Заключение

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Ван Цзяин «Синтез фторсодержащих флаванолов 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 (химические науки).

Оппонент

Носова Эмилия Владимировна, доктор химических наук (специальность 1.4.3. (02.00.03) – Органическая химия), доцент по кафедре органической химии (специальность 1.4.3. (02.00.03) – Органическая химия), профессор кафедры органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института УрФУ

e-mail: emilia.nosova@urfu.ru, тел.: +7 912 240 43 05

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»; 620002, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19; тел.: +7 (343) 375-45-07; e-mail: rector@urfu.ru; www.urfu.ru

«07» мая 2025 г

Подпись Носовой Эмилии Владимировны заверяю

ученый секретарь УрФУ

кандидат технических наук, доцент,



В. А. Морозова
«07» мая 2025