

### Отзыв официального оппонента

кандидата химических наук, доцента кафедры органической химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Куликовой Ларисы Николаевны на диссертационную работу Ван Цзяин *«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 (химические науки).

Диссертационная работа Ван Цзяин посвящена поиску новых подходов к синтезу оригинальных производных фторированных флаванонов и флавонов.

Развитие химии гетероциклических соединений играет важную роль в открытии и разработке методов получения новых биологически активных веществ. В частности, производные хромонов, включая флаваноны и флавоны, широко представлены в природе и имеют широкий диапазон фармакологического воздействия, что позволяет рассматривать данную гетероциклическую систему как перспективную и обосновывает выбор Ван Цзяин этой системы для исследования.

В диссертационной работе Ван Цзяин адаптированы известные ранее и предложены новые эффективные методы синтеза фторированных флавонов и флаванонов, различающихся расположением и количеством атомов фтора. Отмеченная биологическая активность таких соединений требует развития простых и масштабируемых методов их получения, что безусловно указывает на высокую **актуальность** работы.

Диссертация Ван Цзяин построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, результатов и выводов, списка использованной литературы (222 ссылки на литературные источники). Работа изложена на 152 страницах, содержит 87 схем, 29 рисунков и 57 таблиц и приложение (стр. 153–163). Стоит отдельно отметить, что текст хорошо составлен как с грамматической, так и со стилистической точек зрения. Автореферат полностью соответствует тексту диссертации.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы диссертации, сформулирована цель и решаемые задачи, а также научная новизна, теоретическая и практическая значимость выполненных исследований. Представлены методология и методы исследования, а также положения, выдвигаемые на защиту. Указан личный вклад автора и сведения об апробации работы на конференциях и публикациях по теме диссертации.

Собственным результатам автора предшествует обстоятельный литературный обзор, состоящий из четырех разделов. В нем описаны ключевые методы синтеза флаванонов и флавонов, а также представлены сведения о биологической активности этих гетероциклических соединений, что подтверждает практической значимости тематики работы. Таким образом, обзор выполняет свои главные задачи: подчеркивает важность выбранного направления исследований, описывает современное состояние соответствующей научной области и приемы, пригодные для решения сформулированных задач.

Обсуждение полученных результатов начинается с постановки на основе предшествующего литературного обзора цели работы. Большое внимание уделено методам получения предшественников целевых соединений - фторированных 2-гидроксиацетофенонов и 2'-



гидроксихалконов. Показано, что в условиях кислого катализа при взаимодействии 2-гидроксиацетофенонов или силильных производных 2-гидроксиэтинилбензолов с бензальдегидами основными продуктами реакции являются 3-бензилиденновые производные флаванона. Успешно подобраны условия для селективного синтеза фторированных флаванонов и флавонов из 2'-гидроксихалконов. 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 флавона. Осуществлено их первичное тестирование на цитотоксическую активность, а также изучена их способность к ингибированию вируса гриппа А (H1N1) в клеточной линии MDCK. 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 диссертационной работы опубликованы в 4 авторитетных рецензируемых научных изданиях, включая журналы, относящиеся к первому уровню «Белого списка», а также представлены на 11 ведущих всероссийских и международных конференциях. Всё вышеперечисленное не оставляет сомнений в **новизне и высокой практической значимости работы.**

В экспериментальной части диссертации описаны методики получения синтезированных в ходе исследований соединений, приведены спектральные и физико-химические характеристики полученных веществ. Идентичность и

химическая чистота всех выделенных в индивидуальном виде продуктов установлены с использованием ЯМР-спектроскопии на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , инфракрасной спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, для некоторых соединений проведен рентгеноструктурный анализ. Таким образом, **достоверность полученных результатов** подтверждена комплексом современных методов исследований 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.

**Замечания и вопросы по диссертационной работе** не носят принципиального характера, а относятся, скорее, к редакторской правке:

1. На стр.13 автор ошибочно отмечает, что взаимодействие гидроксиацетофенонов и бензальдегидов является конденсацией Кляйзена.
2. Вызывает сомнение предположение о гидролизе простого эфира в 4-метоксибензальдегиде 5d под действием  $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$  с образованием 4-гидроксибензальдегида (стр. 76).
3. Для соединений, охарактеризованных с помощью рентгеноструктурного анализа, в диссертации не приведены условия выращивания монокристаллов и ключевые структурные параметры. Вносились ли результаты исследований в кристаллографические базы данных?
4. Температуры проведения реакций, указанные на некоторых схемах, различаются в автореферате и диссертационном исследовании (например, схема 10 и 11 на стр.14). При этом, согласно полученным результатам, этот параметр является ключевым для образования различных продуктов превращений.



5. В условиях используемой автором масс-спектрометрии с ионизацией электронами образуются молекулярные ион-радикалы, которые обозначаются как  $M^{+\bullet}$  (например, для соединений 16aa, 3bf и др.)
6. В работе присутствуют некоторое количество опечаток и неточностей: например, на стр. 18 : « ... исследовали внутримолекулярную циклизацию ... 2'-гидроксиалконов 3 путем их **кипячения** в ацетонитриле с использованием каталитического количества водного раствора фторида цезия **при 80 °C** »; на стр. 37: « Установлено, что селенит натрия в **ДМСО** является высокоэффективным реагентом для циклизации и дегидрирования изученных субстратов, протекающей либо **при температуре кипения растворителя (140 °C), ...**»; в автореферате на стр. 9 « к **гидроксильной** группе», на стр. 13 « **буставливает** образование» и др.

Высказанные замечания не затрагивают сути проведенного 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 трансформаций 2'-гидроксиалконов и их предшественников» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, описывающую оригинальные подходы к препаративному получению фторированных производных флаванонов и флавонов. 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 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).

Официальный оппонент:

Куликова Лариса Николаевна, кандидат химических наук (специальность 1.4.3. (02.00.03) - Органическая химия), доцент (специальность 1.4.3. (02.00.03) - Органическая химия), доцент кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук РУДН.

e-mail: kulikova-ln@rudn.ru

тел.: (495)955-0865

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (РУДН), 117198, Москва, улица Миклухо-Маклая, д. 6

Куликова Лариса Николаевна

Дата 13.05.2025 г.



Подпись Куликовой Л.Н заверяю

Учёный секретарь Учёного совета РУДН,

д.и.н., доцент



Курылев К. П.