

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу

Жеребцова Максима Александровича

«Синтез, строение и свойства пространственно-экранированных катехолкарбоновых кислот и их производных», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3. – Органическая химия (химические науки)

В ряду низкомолекулярных биологически активных веществ пирокатехины и их производные широко представлены в структуре многих природных соединений: полифенолов, аминов, алкалоидов, красителей. Пигментация кожи, глаз, волос млекопитающих напрямую связана с наличием эумеланина, представляющего собой полимер на основе 5,6-дигидроксииндола и 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновой кислоты. Имидазольные гетероциклические фрагменты встречаются и в структуре пирокатехин содержащих полимеров, формирующих экзоскелеты насекомых. Подобное использование природой пирокатехинового фрагмента побуждает исследователей к созданию функциональных материалов, обладающих полезными свойствами. Благодаря способности пирокатехинов/хинонов к редокс-превращениям, сопровождающимся переносом электронов, протонов, они находят применение при создании устройств для хранения и передачи энергии (органические батареи). В последнее время ведутся активные работы по функционализации пирокатехинов/бензохинонов, включающие замену одного или двух атомов кислорода на серу или азот, введение дополнительных функциональных групп, гетероциклических или редокс-активных фрагментов, а также хелатирующих центров. Вследствие этого, модификация структуры пирокатехинов/хинонов путем введения карбоксильной группы и последующее получение производных катехолкарбоновых кислот является перспективным направлением в химии органических редокс-активных соединений. Интерес к веществам, содержащим 5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидрофталиновый фрагмент, связан с его наличием в структуре противоракового препарата «Бексаротена». В тоже время пирокатехиновая группа присутствует в гидроксамовой кислоте (Didox), являющейся ингибитором рибонуклеотид-редуктазы. Сочетание 5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидрофталинового фрагмента и гетероциклических заместителей в синтезируемых пирокатехинах, вератролах указывает на их высокую фармакологическую активность.

Следовательно, разработка новых способов получения и изучение свойств катехолкарбоновых кислот и их производных, а также комплексов металлов, металлоидов на их основе, является актуальным направлением в органической химии, реализованным в диссертационном исследовании Жеребцова Максима Александровича.

Диссертационная работа Жеребцова М.А. изложена на 188 страницах печатного текста и имеет классическое построение в изложении материала. Она состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитируемой литературы (162 наименования). Диссертация включает 6 таблиц, 23 рисунка и 80 схем.

Во введении Жеребцовым М.А. обоснована актуальность выполненной работы, представлена степень разработанности темы исследования, сформулированы основная

цель и задачи работы, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, а также представлены положения, выносимые на защиту.

В *первой главе* Жеребцов М.А. обсуждаются литературные данные по синтетическим подходам к получению катехолкарбоновых кислот, катехоламидов. Детально рассмотрены методы получения алкилзамещенных пирокатехинов, а также 5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидрофталин-2,3-диола. Представлена информация о способах функционализации пространственно-экранированных пирокатехинов и *o*-хинонов. Литературный обзор логично построен. Ссылки на публикации, вышедшие за последние 10, составляют более 30% от общего числа используемых источников.

В *второй главе* автором обсуждаются полученные результаты, а именно получение стартовых пространственно-затрудненных ароматических альдегидов и их производных; описаны основные стадии синтеза алкилзамещенных катехолкарбоновых кислот, а также их окисленных форм; проведен синтез катехолкарбоновых кислот, содержащих гетероциклические заместители; изучены электрохимические и антирадикальные свойства некоторых целевых продуктов реакции; осуществлен синтез комплексных соединений бора, трифенилсурымы, цинка, меди в результате протекания обменных взаимодействий или реакций окислительного присоединения. Для комплексных соединений обсуждаются тип формирующегося координационного узла – пятичлененный катехолатный или салицилатный, а также возможность формирования полиядерных соединений.

В *третьей главе* представлены экспериментальные данные (методы синтеза, методики анализа и спектральные данные), полученные в ходе выполнения данного исследования. Строение полученных соединений доказывается методами разнообразными физико-химическими методами исследования, такими как рентгеноструктурный анализ, ЯМР (^1H , ^{13}C), ИК-спектроскопия, элементный анализ. Электрохимические свойства катехолкарбоновых кислот и их производных изучены методом циклической вольтамперометрии (ЦВА). Антирадикальная активность замещенных пирокатехинов исследована в реакции со стабильным 2,2-дифенил-1-пироксилгидразильным радикалом. Для комплексов металлов, металлоидов представлены данные рентгеноструктурного анализа. Полученные результаты не вызывают сомнений.

Основные итоги данной диссертационной работы сводятся к следующему:

- предложены эффективные методы синтеза пространственно-затрудненных катехолкарбоновых кислот их окисленных форм;
- разработан легко масштабируемый одностадийный синтез 5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидрофталин-2,3-диола;
- синтезированы новые производные пространственно-затрудненных катехолкарбоновых кислот, содержащие имидазольный, бензимидазольный, бензоксазольный гетероциклические заместители;
- изучены электрохимические и антирадикальные свойства ряда синтезированных соединений, предложен механизм их редокс-превращений;
- на основе полученных пирокатехинов/*o*-хинонов получен ряд комплексных соединений бора(III), трифенилсурымы(V), цинка(II), меди(II); в зависимости от редокс-состояния органического фрагмента и наличия заместителей в

определенных положениях ароматического кольца обнаружена возможность формирования как катехолатных, так и салицилатных комплексов, а также полиядерных соединений.

В целом, сформулированные положения, выносимые на защиту, научная новизна работы, её выводы и практическая значимость существенных замечаний у оппонента не вызывают.

С практической точки зрения полученные в ходе исследования результаты важны для органической, медицинской и координационной химии, поскольку разработаны новые подходы к синтезу катехолкарбоновых кислот и их производных, позволяющие получать мультиграммовые количества целевых веществ. Наличие ионизируемой карбоксильной группы в гидрофобных пирокатехинах, вератролах значительно повышает их биодоступность. Для соединений, сочетающих 5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидрофталиновый фрагмент и различные гетероциклических заместители, высока вероятность проявления антипролиферативной, антибактериальной активности. Участие пирокатехиновой/о-хиноновой, карбоксильной групп, а также фенантролинового фрагмента в реакциях солями металлов, металлоидов позволяет значительно увеличить вариативность получаемых координационных соединений, являющихся потенциальной платформой для создания функциональных материалов.

По работе у оппонента есть следующие вопросы и замечания:

- 1) На схеме 2.1.10 в результате бромирования 4,5-диметоксивератрола образуется соединение, содержащее один атом брома. В работе предполагается, что наличие пространственных затруднений препятствует формированию продукта двойного бромирования. Возможно ли протекание реакции хлорирования данного вератрола и образование продукта двойного хлорирования?
- 2) На странице 76 утверждается, что окисление пирокатехинов протекает в одну электрохимически необратимую двухэлектронную стадию, что не согласуется с представленной схемой. В каких условиях данный редокс-процесс может расщепляться на две последовательные одноэлектронные стадии или представлять собой обратимый двухэлектронный анодный процесс? Возможно ли образование устойчивых катион-радикальных частиц при электроокислении пирокатехинов?
- 3) Для подтверждения механизма электрохимического восстановления соединения 32, предложенного на схеме 2.4.4, и соотнесения пиков на кривой ЦВА в анодной области необходимо было провести модельные эксперименты в присутствии депротонирующих агентов, а также сравнить наблюдаемую электрохимическую картину с редокс-поведением соответствующей катехолкарбоновой кислоты при добавлении различных количеств основания.
- 4) При обсуждении механизма электрохимических превращений соединений 81,82,84 учитывалось ли участие в них имидазольного фрагмента?
- 5) В работе значительный акцент сделан на координационных соединениях бора(III). Чем обусловлен интерес к катехолатным, салицилатным комплексам бора(III)?
- 6) Для установления вклада имидазольного заместителя в антирадикальную активность пирокатехинов следовало провести дополнительные исследования на примере родственных по строению вератролов (57,59).

- 7) Кроме антирадикальной активности предполагалось ли дальнейшее изучение биологической активности синтезируемых соединений?

Указанные замечания не затрагивают основных выводов и итогов работы. Последние основаны на большом массиве полученных экспериментальных данных, анализа и обобщения собственного материала и данных, имеющихся в литературе. Автореферат грамотно написан и полностью отражает материал, представленный в диссертации. Опубликованные работы соответствуют основному содержанию диссертационной работы. Материалы диссертации отражены в 5 статьях в изданиях, входящих в отечественные и мировые базы цитирований, а также доложены на региональных, всероссийских и международных конференциях.

Диссертационная работа Жеребцова Максима Александровича соответствует паспортам специальностей 1.4.3. – «Органическая химия» (п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»). По актуальности, объёму выполненной работы, научной новизне, теоретической и практической значимости, уровню обсуждения, достоверности полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов диссертационная работа полностью отвечает требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, (пп 9-14), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Данная диссертационная работа является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии, а её автор – Жеребцов Максим Александрович – заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия».

Официальный оппонент,

доктор химических наук, по специальности 02.00.03 – Органическая химия

ведущий научный сотрудник

лаборатории «Механизмы органических и биохимических процессов»

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет»

414056, г. Астрахань, ул. Татищева, стр. 16/1

тел. 89608593045. E-mail: i.smolyaninov@astu.org

Смоляников И.В.
И.В. Смоляников

10.11.2023

