

Отзыв официального оппонента Травеня Валерия Фёдоровича
по диссертационной работе Демина Дмитрия Юрьевича
«Синтез и реакционная способность 3-тиокарбамоилхромонов»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальностям 02.00.03 – «Органическая химия»

Актуальность темы диссертации

Актуальность избранной диссертантом темы не вызывает сомнений, поскольку хромоны давно зарекомендовали себя как класс гетероциклических соединений, отличающийся высокой и биохимической, и фотохимической активностью. В химии хромонов хорошо изучены карбамоильные производные, которые широко исследуются в качестве биоактивных соединений, в том числе как ингибиторы моноаминоксидазы и лигандов аденозиновых рецепторов для лечения раковых и сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера и Паркинсона. Автор диссертации обоснованно предполагает, что замена карбонильной группы на тиокарбонильную в препаратах может привести к усилению их эффективности. Кроме того, введение тиокарбамоильной группы открывает путь к ранее неизвестным перегруппировкам, сопровождающимся рециклизацией (RORC) бензопиранов не только на основе характерных для них нуклеофильных реакций, но и электрофильных процессов и превращений.

Общая структура работы

Материал диссертации изложен на 106 страницах и состоит из оглавления, списка сокращений, введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список включает 121 ссылку.

Литературный обзор

Обсуждению результатов диссертационного исследования предшествует литературный обзор, посвященный основным подходам к синтезу соединений с тиокарбонильными фрагментами. В связи с тем, что 3-тиокарбамоилхромоны практически не описаны и не исследована их реакционная способность, приведены данные о превращениях близких к ним по структуре 3-карбамоилхромонов. Материал обзора свидетельствовал о необходимости разработки нового удобного метода получения широкого ряда 3-ТКХ и систематического изучения их реакционной способности. Диссертант критически обсуждает литературные данные, демонстрирует хорошее владение информацией по теме диссертации.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов

В ходе своего исследования автор получил ряд ценных научных результатов.

1. При взаимодействии изотиоцианатов с енаминами, содержащими о-гидроксигруппы, появляется перспективное направление превращения – гетероциклизация, чем и воспользовались авторы, создав новый метод получения 3-тиокарбамоилхромонов. Изучено влияние практически всех возможных факторов на обнаруженную гетероциклизацию: растворитель, температура, время, строение и соотношение отдельных компонентов. Разработанный метод имеет общий характер и позволяет получать 3-тиокарбамоилхромоны разнообразного строения.

2. Изучено взаимодействие 3-тиокарбамоилхромонов с разнообразными нуклеофильными реагентами. Интересные результаты получены при взаимодействии с аминами. Эти реакции проходят в жестких условиях. Однако автор обнаружил, что получением комплекса 3-тиокарбамоилхромонов с солью меди можно значительно активировать реакцию. В этом случае реакции с аминами с образованием 3-аминометил-2-иминохроман-4-онов протекают в мягких условиях – при комнатной температуре за несколько секунд.

3. Реакции малонитрила с 3-тиокарбамоилхромонами приводят к образованию 2-имино-5-оксо-1-фенил-1,5-дигидро2H-хромено-[2,3-b]пиридин-3-карбонитрилов или 2-имино-5-оксо-1-фенил-1,5-дигидро2H-хромено-[2,3-b]пиридин-3-карботиоамидов в зависимости от природы заместителей в тиокарбамоильном фрагменте.

4. Исследованы электрофильные реакции 3-тиокарбамоилхромонов, в результате которых разработан новый метод получения полифункциональных производных тиофена. Показано, что реакция 3-тиокарбамоилхромонов с бромкетонами приводит к образованию (2-анилино-5-ароилтиен-3-ил)(2-гидроксифенил)метанонов. Установлено, что при взаимодействии хромонов, содержащих в положении 2 бромметильный фрагмент, с 3-тиокарбамоилхромонами получают 2-(4-гидроксibenзил-5-анилино)тиенилхромоны. Более того, показано, что диацетиламинотиофены можно получать без предварительного выделения бромкетона. Оказалось, что эти продукты образуются непосредственно после проведения бромирования соответствующих кетонов и последующего добавления в реакционную смесь тиокарбоксамидов и триэтиламина.

5. По данным скрининга биологической активности полученных соединений автор установил, что дихлорпроизводное 3-тиокарбамоилхромона обладает активностью против золотистого

стафилококка, в значительной степени зависящей от природы заместителей, находящихся в тиокарбоксамидном фрагменте.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и заключений

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как строение всех новых соединений однозначно установлено современными физико-химическими методами: спектроскопия ЯМР с применением самых разнообразных одно- и двумерных корреляционных спектров, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, хроматография. Для объяснения экспериментальных результатов автор грамотно применил квантово-химическое моделирование в приближении изолированных молекул методом функционала плотности с учетом дисперсионного взаимодействия (PBE1PBE/def2SVP GD3BJ).

Значимость результатов, полученных в диссертации, для науки и практики

Автор разработал новые методы синтеза в ряду 3-тиокарбамоилхромонов, получил значительное число производных для скрининга биологической активности. Разработанный в ходе выполнения исследования набор методов и подходов является новым инструментом органического синтеза, который можно эффективно использовать для направленного получения новых соединений перспективных для практического использования, в т.ч. в медицине.

Общая характеристика диссертационной работы

В целом, представленная работа вносит значительный вклад в создание новых методов получения новых 3-тиокарбамоилхромонов. Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертации. Опубликованные работы в достаточной мере отражают основные результаты исследования. Содержание диссертации и опубликованных работ соответствуют теме диссертации и научной специальности.

Замечания

При ознакомлении с работой можно сделать некоторые замечания.

1. Автор обнаружил каталитический эффект меди в реакции 3-тиокарбамоилхромонов с аминами, получил соответствующий комплекс. В работе эта находка не получила, однако, никакого развития. Например, X-Ray анализ (в том числе порошковой дифрактометрией) комплекса мог бы установить механизм найденного эффекта, а в перспективе открыть и новые

потенциально интересные реакции. Как известно, металлокомплексный катализ очень хорошо работает во многих органических реакциях.

2. В работе отмечается, что одно из полученных производных обладает активностью против золотистого стафилококка. В то же время в выводе 7 диссертации утверждается, что эта активность «в значительной степени зависит от природы заместителей, находящихся в тиокарбоксамидном фрагменте». Для такого утверждения необходимы данные об активности, по крайней мере, нескольких производных.

Кроме того, автор не приводит никаких количественных оценок найденной активности и сравнений с эталонами.

3. Для некоторых соединений встречаются ошибки в описании. Неверно указана формула молекулярного иона для соединения 32j: $[C_{19}H_{15}NO_4S+H]^+$, тогда как согласно структуре должно быть $[C_{17}H_{10}F_3NO_2S+H]^+$.

4. В текстах диссертации и автореферата встречаются неудачные выражения и опечатки. Они немногочисленны и не мешают чтению текста.

Высказанные замечания касаются лишь оформления работы и не снижают высокой оценки работы и не ставят под сомнение основные положения диссертации.

Заключение по диссертационной работе в целом

В целом, рецензируемая диссертация представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком научном уровне. Автор не только синтезировал значительное число новых производных 3-тиокарбамоилхромонов, но и провел скрининг их биологической активности.

По своей актуальности, научной новизне, содержанию и объёму выполненных исследований, практической значимости представленная работа Демина Дмитрия Юрьевича соответствует паспорту научной специальности 02.00.03 Органическая химия, п. 3 - Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул и удовлетворяет всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук. В работе развиты новые подходы к новым производным 3-тиокарбамоилхромонов, отличающихся высокой биологической активностью.

Автор работы, Демин Дмитрий Юрьевич, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Заслуженный деятель науки РФ,
профессор

Валерий Фёдорович Травень

Почтовый адрес
составителя:

125047, ГСП, Москва, А-47, Миусская пл., д. 9

Телефон:

8-(499)-978-94-07

Адрес электронной почты:

valerii.traven@gmail.com

Наименование
организации:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Российский
химико-технологический университет имени
Д.И. Менделеева»

Должность:

Руководитель ВХК РАН, д.х.н., профессор

Подпись В. Ф. Травеня заверяю:
Ученый секретарь Российского химико-
технологического университета
имени Д. И. Менделеева



Нина Константиновна Калинина