

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной работе СПбГУ
А. В. Аплон
Аплон С. В.
«*А*» мая 2017 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» о диссертации

Степанова Антона Викторовича

«Реакции цианопропаргильных спиртов с карбоновыми кислотами: синтез функционализированных 3(2H)-фуранонов»,

представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Рецензируемая работа, изложенная на 154 страницах текста, представляет собой итог довольно большого по объёму исследования. Диссертация А. В. Степанова построена классическим образом и включает в себя введение, обзор литературы, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть (которая названа «Методические подробности»), выводы и список литературы из 174 наименований. Приложения к работе отсутствуют.

Актуальность работы, как считают авторы, связана с тем, что «до сих пор не существует достаточно общей и простой методологии конструирования 3(2H)-фураноновой циклической системы с одновременным управляемым введением в нее наиболее важных фармакологических заместителей и функциональных групп», с чем безусловно можно согласиться. Поэтому целью работы объявлена разработка общей методологии синтеза функционализированных фуран-3(2H)-оноз из третичных цианопропаргильных спиртов и карбоновых кислот различного строения в отсутствие соединений металлов.

Насколько ясно из текста работы, отправной точкой для данного исследования послужили более ранние результаты научной группы, членом которой является автор диссертации, где показана возможность решения поставленной задачи в случае кислот ароматического ряда, причем уже в отсутствие соединений металлов – этот аспект постановки задачи выглядит, таким образом, несколько странно.

Обзор литературы, озаглавленный «Методы синтеза 3(2*H*)-фуранонов», достаточно велик по объему и содержит почти сотню ссылок на работы, в том числе и последних лет. Материал, на котором он основан, весьма разнообразен и трудно поддается систематизации, вследствие чего обзор довольно трудно воспринимается – но по указанной причине это вряд ли следовало бы ставить в укор автору, тем более, что свою задачу он все же решает. В целом обзор написан достаточно квалифицированно, но досадные изъяны, к сожалению, содержит. Так, на схеме 1.23 показана некорректная атака карбонильного кислорода на атом иода; на схеме 1.24 и кое-где далее не вполне ясно, откуда берётся электрон при переходе Au^{3+} в Au^{2+} при координации со связью $C\equiv C$; чуть ниже упоминаются соединения **65** и **66** со странными именами, причем первое из них на схемах отсутствует вовсе; на С. 36 имеется загадочный «L-диметиламино-4-метил-4,5-эпокси-L-пентен-3-он» и пр. В обзоре литературы и далее довольно сильно раздражает смесь латиницы и кириллицы в некоторых схемах, вследствие чего появляются вещи типа ДБУН⁺ (схема 1.33).

Объектом исследований работы являлись 4-гидроксиалк-2-инонитрилы (это название как общее не вполне годится для соединения **1в**, но определённо корректнее, чем авторское «цианопропаргиловые спирты») с одной стороны, и карбоновые кислоты всевозможного строения – с другой. Показано, что при катализе третичными алифатическими аминами взаимодействие этих соединений приводит к образованию 4-оксо-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрилов и (или) производных 4,5-дигидрофуран-3-карбонитрила более сложного строения в зависимости от соотношения реагентов и условий реакции. Набор этих продуктов достаточно стандартный вне зависимости от строения исходных соединений, и препаративная ценность изученной реакции напрямую зависит от оптимизации условий, позволяющих получать те или иные соединения по выбору. Надо отметить, что автор работы с этой задачей справился, и разработанные синтетические процедуры можно считать вполне работоспособными. Правда, бросается в глаза отсутствие пивалевой кислоты в алифатическом наборе, а она позволила бы до конца понять степень чувствительности реакций к пространственным помехам.

В дополнение к этому найден удобный метод гидратации циано-группы синтезированных 4,5-дигидрофуран-3-карбонитрилов в щелочной среде, приводящий к соответствующим карбоксиамам. Эта трансформация выглядит тривиальной, но на самом деле надо иметь в виду, что нитрилы обычно довольно инертны, поэтому в присутствии других лабильных функций бывает непросто найти условия, не затрагивающие их. Автору это удалось, что, несомненно, следует занести ему в актив.

Объём проделанной синтетической работы весьма велик, что само по себе также является достоинством работы.

К сожалению, следует констатировать, что материал, посвященный предполагаемым механизмам изученных превращений, выглядит гораздо менее убедительно, даже если иметь в виду утверждение автора о том, что эта область работы не является главной. Во-первых, очень спорно смотрится роль третичных аминов при катализе. С одной стороны, генерирование с их участием более нуклеофильных, чем сами кислоты, карбоксилат-ионов тривиально. С другой – обратимое *транс*-присоединение амина по электрофильной связи $C\equiv C$ также выглядит естественно. Однако предполагаемое прямое замещение ониевой группы на карбоксилат в интермедиатах типа **A** с сохранением конфигурации двойной связи выглядит весьма странно. В пользу реального протекания такого процесса в работе не приводятся ни собственные, ни литературные данные. Проще предположить, что просто имеет место *транс*-присоединение карбоксилат-иона по связи $C\equiv C$. Во-вторых, дискуссия о лимитирующих стадиях процессов, ведущих к обоим типам продуктов, выглядит набором рассуждений, иногда даже не вполне правдоподобных (трудно, например, предположить, что лимитировать может стадия депротонирования классических CN -кислот, которыми являются интермедиаты типа **B**) – перечень подобных сомнительных тезисов можно было бы при желании продолжить. Скорее всего, с учетом имеющейся информации корректнее было бы говорить о предполагаемой схеме образования производных фурана, а не о соответствующих механизмах.

Материал в экспериментальной части изложен достаточно грамотно, и полученные результаты выглядят достоверными. Структуры синтезированных соединений доказаны надёжно, для чего использовалась спектроскопия ЯМР, причем как в рутинном варианте, так и с использованием 2D методик (NOESY, HSQC и HMBC); для пары соединений выполнен рентгеноструктурный анализ. Правда, эта информация не сопровождается иллюстрациями, в связи с чем вызывает сожаление отсутствие приложений (спектров ЯМР, включая 2D-спектры, которые табличным образом не представляются), наверное, не всех, но хотя бы для ключевых соединений, даже ценой увеличения размера диссертации. Из технического брака в экспериментальной части можно отметить отсутствие конкретных растворителей при описании ИК спектров, противоречие в условиях съёмки УФ спектров в общей части (этанол) и в табл. 17 (рис. 3) (ацетонитрил), странная сноска ^a там же.

Работа написана, в целом, хорошим языком, хотя время от времени используются броские выражения, вероятно, призванные усилить впечатление от проделанного

(например, на С. 54 «...путь к новому семейству сложных молекулярных ансамблей – производных 3(2*H*)-фуранонов с уникальным набором фармакофорных функциональных групп и фрагментов», где речь идет о получении не очень сложного соединения 5). Подобный стиль встречается неоднократно (сборка, ансамбли и т. п.) и вызывает скорее негативные эмоции. В названиях соединений много технического брака; типичный случай – несоблюдение алфавитного порядка отделяемых префиксов. Хотелось бы еще отметить, что уксусную кислоту этановой не называют даже отъявленные пуристы из Chemical Abstracts. К сожалению, в работе присутствуют и банальные ошибки и опечатки в тексте. Довольно странно выглядит вывод 5, где вообще трудно понять, о чём там речь.

Подводя итоги, следует сказать, что сделанные критические замечания всё же не умаляют проделанной А. В. Степановым работы и ее основных выводов. Представленная им диссертация, безусловно, вносит заметный вклад в химию производных фурана и соответствующих исходных алкинонитрилов. Имеющаяся научная новизна работы связана с обнаружением и исследованием альтернативного пути взаимодействия 4-гидроксиалк-2-инонитрилов с кислотами при стехиометрии 2:1, а также с указанной выше разработкой метода селективной гидратации нитрильной группы в продуктах. Собственно, эта новизна предполагает и потенциальную практическую пользу от данной работы – неслучайно оба эти аспекта объединены в автореферате.

Автор продемонстрировал достаточно высокую квалификацию в области синтетической органической химии и современных физических методов анализа структуры соединений. Научная значимость работы, её объем, а также достоверность полученных результатов вполне соответствуют требованиям ВАК (п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842). Результаты работы изложены в достаточном числе публикаций в авторитетных журналах и апробированы на различных конференциях. На основании всего сказанного считаем, что соискатель вполне заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Предложенные методы синтеза могут представлять интерес для многих других научных центров, где ведутся исследования по химии гетероциклов (Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения РАН, Новосибирский институт органической химии СО АН РФ, НИИФОХ Южного центра РАН).

Содержание автореферата соответствует тексту диссертации.

Отзыв подготовлен доктором хим. наук (специальность 02.00.03), доцентом кафедры органической химии Института химии Санкт-Петербургского государственного университета Соколовым Виктором Владимировичем (198504, Санкт-Петербург, Университетский пр. 26, Институт химии СПбГУ, электронная почта: v.sokolov@spbu.ru; тел. +7-(911)-236-34-79).

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного университета 18 мая 2017 г, протокол № 11.

Доцент кафедры органической химии
Санкт-Петербургского государственного университета,
доктор химических наук, доцент



Соколов В.В.