

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию
БУЛАНОВА Дениса Александровича
« γ -ГИДРОКСИПРОПИНАЛИ – 1,3-БИЭЛЕКТРОФИЛЫ В РЕАКЦИЯХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ С N-, O-, C- МОНО- И БИНУКЛЕОФИЛАМИ»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

α -Ацетиленовые карбонильные соединения занимают важное место среди производных ацетилена. Они являются амбидентными биелектрофилами и могут служить в качестве строительных блоков в тонком органическом синтезе, в частности, в полном синтезе высокоэффективных антибиотиков природного происхождения, при разработке перспективных материалов, обладающих магнитными или электрооптическими свойствами. Наличие сопряженной тройной связи и карбонильной группы обуславливает широкие возможности для синтеза разнообразных гетероциклических соединений в реакциях с N-, O-, S- и C-нуклеофилами.

Несмотря на неослабевающий интерес химиков и наличие огромного массива данных по исследованию реакций нуклеофильного замещения кратной связи, закономерности реакций γ -гидроксипропиналей с N-, O-, C- моно- и бинуклеофилами продолжают оставаться мало изученными, а взаимодействие с C,O-бинуклеофилами ранее не изучалось вообще. Изучение закономерностей этих реакций, несомненно, важно для направленного синтеза практически ценных функционализированных гетероциклических соединений на основе тандемных и мультикомпонентных подходов, поэтому **актуальность и значимость** работы не вызывают сомнений.

Работа Буланова Д.А. является продолжением и развитием систематических исследований, выполненных в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН), по изучению взаимодействия элементсодержащих пропиналей с некоторыми N- и O-нуклеофилами, однако углублённое изучение реакций γ -гидроксипропиналей с бинуклеофилами в зависимости от их структурных особенностей и природы гетероатомов не проводилось.

Булановым Д.А. четко сформулирована цель настоящей диссертации – изучение закономерностей влияния природы N-, O-, C- моно- и бинуклеофилов, катализатора, условий реакции на эффективность и селективность процессов гетероциклизации с участием амбидентных γ -гидроксипропиналей для направленного синтеза новых практически важных функционализированных азот- и кислородсодержащих гетероциклических соединений.

Исследования проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН по теме: «Изучение тандемных и мультикомпонентных реакций активированных алкинов и алкенов с моно- и бинуклеофилами в условиях органического и супрамолекулярного катализа: разработка хемо-, регио- и стереоконтролируемых методов синтеза практически важных полифункциональных гетероциклов» (№ гос. регистрации 01201281993). Часть исследований проводилась при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 10-03-01024-а, № 14-03-31546 мол_а, № 15-03-99566).

Объем и структура диссертации. Общий объём диссертации составляет 185 страниц. Она имеет традиционную структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, выводов, экспериментальной части и списка цитируемой литературы (308 ссылок).

По теме диссертации опубликовано 6 статей в рецензируемых изданиях, из них три статьи в ЖОрХ, одна в Tetrahedron Letters, 2 статьи в монографии и тезисы 5 докладов на конференциях различного уровня.

Литературный обзор тесно связан с темой диссертации и посвящён tandemным и мультикомпонентным взаимодействиям α -ацетиленовых карбонильных соединений с бинуклеофилами, данные о которых детально проанализированы Денисом Александровичем. Рассматриваются реакции присоединения по карбонильной группе, по тройной связи и превращения с участием обоих электрофильных центров. Особо стоит отметить, что реакционная способность α -ацетиленовых альдегидов изучена преимущественно на примере ароматических и алифатических пропиналей, тогда как γ -гидроксипропинали и элементсодержащие аналоги до сих пор остаются малоизученными.

Вторая глава диссертационной работы содержит описание и анализ основных результатов, полученных автором.

Булановым Д.А. осуществлён первый пример некатализируемого каскадного образования изоксазолов из ацетиленовых γ -гидроксипропиналей и гидрохлорида гидроксиламина. Значительное внимание было уделено оптимизации условий реакции (варьирование количества гидрохлорида гидроксиламина, природы растворителя, температуры и продолжительности процесса), что позволило получить целевые изоксазолы с хорошими выходами (59-83%). Таким образом, был разработан эффективный микроволновой метод синтеза неизвестных ранее гидроксилсодержащих изоксазолов.

Неожиданные результаты были получены диссертантом при попытке синтезировать изоксазол из 3-метилсиллил-2-пропин-1-оля – обнаружено, что процесс протекает с образованием оксима (62%) и неизвестного ранее 3-метил-2,5-дигидро-1,2,5-оксадиазола (дигидрофуразана) с выходом 14%. После оптимизации условий реакции выход дигидрофуразана удалось повысить до 35%. Важно отметить, что 2,5-дигидрофуразаны не описаны в литературе, поэтому обнаруженный 3-метил-2,5-дигидро-1,2,5-оксадиазол представляет интерес для дальнейших исследований как представитель неизвестного ранее ряда соединений.

Взаимодействие с гидразин-гидратом в условиях, оптимальных для синтеза изоксазолов, протекает не столь успешно, основным продуктом превращения является ацетиленовый гидразон. Проведённый скрининг условий реакции показал, что для получения пиразолов с высоким выходом необходимо присутствие 10 мол% трифторуксусной кислоты в качестве катализатора. Квантово-химические расчёты подтвердили общность механизма внутримолекулярной циклизации оксимов и гидразонов, а различия в скоростях реакций обусловлены величиной энергетических барьеров переходных состояний.

Логичным продолжением работы является изучение взаимодействия γ -гидроксипропиналей с таким бинуклеофилом, как *N*-метилэтилендиамин. Денисом Александровичем было установлено, что данное превращение является tandemным

синтезом новых 1,4-дiazепинов и реализуется через образование кинетически контролируемых аддуктов 1,2-присоединения – ацетиленовых 1,3-диазолидинов.

Особый интерес вызывает исследование взаимодействия ацетиленовых альдегидов с *C,O*-бинуклеофилами, поскольку ранее эта реакция не изучалась. Диссертантом были получены весьма интересные результаты: вместо ожидаемых полифункциональных аддуктов Кнёвенагеля были выделены карбонилсодержащие фураны. Автором предложены пути образования конечных фуранов через тандемный процесс, включающий 1,2-присоединение *C*-нуклеофила к γ -гидроксипропиналям и последующую гетероциклизацию образующихся енинонов через генерируемые металлокарбены в неизвестные ранее карбонилсодержащие фураны. Отдельно можно отметить тщательность, с которой Денис Александрович подошёл к разделению продуктов реакции, так, им выделены и полностью охарактеризованы минорные продукты с выходами 5-10%.

В продолжение исследования процессов каскадной сборки полифункциональных гетероциклов, диссертантом была разработана новая трёхкомпонентная реакция 3-метилсилил-2-пропин-1-оля, 1,3-дикарбонильного соединения и пуш-пульного енамина. Данное превращение позволяет получать полифункциональные пирролы из кремнийсодержащих ацетиленовых альдегидов с сохранением атома кремния в составе гетероциклического продукта.

Принимая во внимание неослабевающий интерес химиков-синтетиков к реакции «click chemistry», представляется интересным раздел диссертации, в котором представлены результаты по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения триметилсилилазида к ацетиленовым γ -гидроксиальдегидам в воде. Стоит отметить, что использование воды как органического растворителя привлекательно не только с точки зрения «зелёной химии», но и важно для понимания биохимических процессов, протекающих в живых системах.

Завершающим этапом работы Буланова Д.А. является разработка высокоэффективного метода синтеза мультифункциональных ацетиленовых 1,3-диоксоланов, отвечающего методам «зелёной химии», а также изучение возможности расщепления 1,3-диоксоланового кольца в кислой среде. Диссертанту удалось решить поставленную задачу и выделить целевые 1,3-диоксоланы с выходами 97-99% при проведении реакции без растворителя, используя в качестве катализатора Et_3N .

Важной спецификой исследования является то, что помимо ярко выраженного **фундаментального** характера, оно отражает и **практическую значимость работы**. Действительно, разработаны новые способы синтеза не описанных ранее полифункциональных гетероциклических соединений (замещённых изоксазолов и пиразолов, 1,4-дiazепинов, триазолкарбальдегидов и ацетиленовых 1,3-диоксоланов) на основе доступных γ -гидроксипропиналей, в том числе в условиях, отвечающих требованиям «зелёной химии». Полученные продукты представляют интерес в качестве перспективных строительных блоков для тонкого органического синтеза, а также как потенциальные биоактивные молекулы.

Экспериментальная часть диссертации содержит подробное описание всех экспериментов и детальные характеристики полученных соединений. В результате проделанной работы Булановым Д.А. было получено большое количество новых соединений, строение и структура которых доказаны элементным анализом, методами ЯМР спектроскопии, в том числе с использованием двумерных методик,

ИК спектроскопии, масс- и хромато-масс спектрометрии, а также рентгеноструктурным анализом и сомнений не вызывают.

Основные положения и выводы диссертации также обоснованы и подкреплены экспериментальным материалом.

Диссертация написана весьма тщательно, хорошим литературным и химическим языком, с небольшим количеством ошибок и опечаток, читается с удовольствием.

Имеется ряд вопросов и замечаний по диссертации:

1. В разделе **2.6** и выводе 2(б) говорится, что 4-гидрокси-4-метилпентиналь **1a**, в отличие от триметилсилильного производного, не превращается в пиррол, а под действием енамина **15б** подвергается олигомеризации. Есть ли какое-то объяснение этому факту?
2. На стр. 61 автор говорит о том, что оксимы **2a-в** существуют в растворе в виде равновесной смеси *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 1:1. В качестве растворителя в данном случае использовали CDCl_3 . Не изучалось ли соотношение изомеров в других растворителях, например, в ДМСО или ацетонитриле?
3. На стр. 67 приводится предполагаемый путь образования дигидрофуразана **5в** (схема 5). Насколько ожидаем гетеролиз связи $\text{Si-C}_{\text{sp}^2}$ с образованием $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{O}$? Известны ли такие примеры в литературе?
4. Не планировалось ли изучение реакций с другими типами нуклеофилов (гуанидин, мочевины, *S*-нуклеофилы)?
5. Автор многократно указывает, что многие из получаемых соединений привлекательны в связи с их потенциальной фармакологической активностью. К сожалению, данные об изучении биологической активности отсутствуют. Наличие же результатов скрининга могло бы в еще большей степени усилить значимость прикладного аспекта работы. Делалось ли прогнозирование возможной биологической активности соединений, например, в системе PASS?
6. Чем объясняется низкий выход (18%) пиррола **16б**?
7. На стр.66 при описании схемы 4 у автора возникла путаница с номерами соединений, так оксиму присвоен номер **5a**, а изоксазолу **5б**, хотя в схеме 4 и экспериментальной части оксим имеет номер **5б**, а изоксазол - **5a**.

Указанные замечания носят непринципиальный характер и не снижают общей высокой научной оценки диссертации.

Результаты работы могут быть использованы в научно-исследовательских институтах и ВУЗах – НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, ИХКГ им. В.В. Воеводского СО РАН, ИОХ им Н.Д. Зелинского РАН, ИОС УрО РАН, МГУ (г. Москва), С-ПбГУ (г. Санкт-Петербург).

В заключение можно сказать, что работа Буланова Дениса Александровича – это высококвалифицированное исследование, которое вносит весомый вклад в химию ацетилена и химию азотистых гетероциклов.

Автореферат и опубликованные работы полностью соответствуют содержанию диссертации.

В целом по своей актуальности, объему, уровню, научной и практической значимости рецензируемая работа является научно-квалификационной и, безусловно, соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней" Постановления Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.), а соискатель БУЛАНОВ Денис Александрович, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Официальный оппонент:

Научный сотрудник группы Спин-меченых
и ацетиленовых соединений
кандидат химических наук

Давыдова Мария Петровна

ФГБУН Институт химической кинетики и
горения им. В.В. Воеводского Сибирского
отделения Российской академии наук.

Адрес: Новосибирск 630090,
ул. Институтская, 3, ИХКГ СО РАН.

Тел 8(383) 333 24 52,

m_davydova@mail.ru

Подпись Давыдовой М.П. удостоверяю
Ученый Секретарь ИХКГ СО РАН,
д.ф.-м.н. Какуткина Н.А.



26.05.2016 г.