

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Степанова Антона Викторовича «Реакции цианпропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами: синтез функционализированных 3(2H)-фуранонов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Среди кислородсодержащих гетероциклов – потенциальных активных составляющих фармакологических препаратов различного действия – 3(2H)-фураноны занимают одну из лидирующих позиций, в связи с чем разработка путей подхода к их синтезу является актуальным и перспективным направлением органического синтеза. В работе А.В. Степанова предлагается принципиально новый, отличающийся от общеизвестных способов получения, подход к функционализированным 3(2H)-фуранонам. Целью его диссертационной работы явилось разработка общей методологии синтеза функционализированных 3(2H)-фуранонов на основе дальнейшего развития тандемной реакции третичных цианпропаргиловых спиртов и алифатических, ароматических и гетероароматических карбоновых кислот в отсутствие соединений металлов. В частности, Антоном Викторовичем были обстоятельно рассмотрены реакции разнообразных цианпропаргиловых спиртов с различными по природе карбоновыми кислотами, предложен и основательно доказан механизм данного рода превращений, установлены факторы, контролируемые соотношением функционализированных 3(2H)-фуранонов и 2,3-дигидрофуранов (продуктов 1:1 и 2:1 сборки). В результате проведенной работы автором был получен массив самых разнообразных функционально-замещенных производных 3(2H)-фуранонов, которые могут оказаться перспективными предшественниками препаратов медицинского назначения. В связи с этим *актуальность* и *значимость* представленной диссертационной работы не вызывает сомнений.

Исследование выполнялось в соответствии с планами НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по теме: "Направленный синтез на базе ацетиленов и его производных новых универсальных строительных блоков, биологически активных соединений, мономеров, макромолекул и гибридных наноконструкций с целью получения веществ и материалов для высоких технологий" (№ гос. Регистрации 01201061738). Часть исследований проводилась при финансовой поддержке Совета при Президенте РФ по грантам и государственной поддержке ведущих научных школ

(гранты НШ-156.2014.3, 7145.2016.3), Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 11-03-00203-а).

Текст диссертации изложен на 154 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 174 наименования. Материал диссертации представлен в 5-ти статьях (все публикации в журналах из списка ВАК) и 5-ти тезисов докладов, представленных на конференциях различного уровня.

В литературном обзоре, изложенном в первой главе, Степановым А.В. проанализированы имеющиеся в литературе данные по методам синтеза 3(2*H*)-фуранонов. Литературный обзор хорошо структурирован и логично изложен.

Глава, посвященная обсуждению результатов собственных исследований автора, обоснованно поделена на пять частей, первая из которых посвящена изучению реакции цианопропаргиловых спиртов с алифатическими карбоновыми кислотами.

Автором реализован однореакторный многостадийный синтез на основе третичного цианопропаргилового спирта **1a** и алифатических карбоновых кислот **2a-д**. Показано, что взаимодействие протекает в присутствии Et<sub>3</sub>N в мягких условиях (MeCN, 20-25 °С, 48-55 ч) при мольном соотношении третичный цианопропаргиловый спирт – алифатическая кислота, 1:1 и приводит к 4-циано-3(2*H*)-фуранонам **3a-д** с выходами до 67%. При мольном соотношении исходных реагентов **1a:2a-д**, равном 2:1 (без растворителя, 20-25 °С, 48 ч) преимущественно происходит стереоселективная сборка 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов **4a-д** (аддукты 2:1, выход до 65%).

Во второй части обсуждения результатов Антон Викторович рассматривает взаимодействие ряда цианпропаргиловых спиртов с ароматическими кислотами, на примере 3-гидроксibenзойной кислоты. Установлено, что данный род взаимодействия протекает в мягких условиях (1.2 ммоль Et<sub>3</sub>N, MeCN, 20–25°С, 48–144 ч) хемо-, регио- и стереоселективно и, независимо от соотношения исходных реагентов (**1-2**, 1-2:1), заканчивается образованием замещенных 3(2*H*)-фуранонов – 4-оксо-2-{3-[(*Z*)-(цианоалкенил)окси]фенил-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрилов **5a-в** с выходом 60-75%. Основываясь на данных ЯМР <sup>1</sup>H мониторинга реакций диссертантом была предложена и обстоятельно доказана вся последовательность превращений, ведущих к целевому замещенному 3(2*H*)-фуранону. Установлено, что реакция начинается с нуклеофильной атаки Et<sub>3</sub>N на тройную связь и обмена катиона аммония в первичном

цвиттер-ионе **A** на анион карбоновой кислоты с образованием интермедиата **B**. Далее внутримолекулярная переэтерификация приводит к кетоэфиру **B**, который подвергается циклизации, образуя функционализированный 4-циано-3(2*H*)-фуранон **E**. Представленная цепочка последовательность превращений завершается стереоселективным нуклеофильным присоединением гидроксильной группы промежуточного соединения **E** к тройной связи второй молекулы цианопропаргилового спирта **1** с образованием 4-оксо-2-{3-[(*Z*)-(1-цианоалкен-2-ил)окси]-фенил}-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрила. Наличие последней стадии в предложенном механизме отличает поведение 3-гидроксibenзойной кислоты в реакции с цианопропаргиловыми спиртами от ранее рассмотренных алифатических кислот.

Особый интерес вызывает третья часть второй главы, посвященная изучению реакции третичных цианопропаргиловых спиртов с гетероароматическими карбоновыми кислотами, поскольку открывает выход на функционально-замещенные полигетероциклические системы, которые сочетают в себе принципиально важные строительные блоки, а также, за счет наличия нескольких фармакофорных групп, представляют большой интерес для медицинской химии. В частности, А.В. Степановым проведен one-pot-синтез пиррол(индол)-3(2*H*)-фураноновых соединений на основе органокатализируемой каскадной реакции третичных цианопропаргиловых спиртов **1a-v** с большим набором замещенных пиррол(индол)-2-карбоновых кислот **2ж-н**. С целью установления наиболее оптимальных условий, соискателем были апробированы различные условия проведения синтеза – при микроволновом содействии при 100°C, без микроволнового содействия при 100 °C и без микроволнового содействия при комнатной температуре. Определено, что при MW-облучении время реакции в большинстве случаев сокращается в два-три раза, увеличение выхода продуктов (при одной и той же температуре) незначительное. На примере реакции цианацетиленового спирта **1a** с гетероароматической кислотой **2ж** изучен каталитический эффект третичных аминов. Варьирование соотношения исходных реагентов ацетиленовый спирт / гетероароматическая кислота, структуры карбоновой кислоты, а также концентрации третичного амина (триэтиламина) позволяет провести направленный синтез различных продуктов - 3(2*H*)-фуранонов **6** (1:1 сборка) и 2,3-дигидрофуранов (**7**) (2:1 сборка). Механизм образования продуктов 1:1 и 2:1 сборки аналогичен таковому при взаимодействии цианпропаргиловых спиртов с алифатическими кислотами. Оработка и развитие общей методологии синтеза позволило соискателю также

распространить изучаемое им превращение на фуран-2-карбоновые и тиофен-2- и бензотиофен-2-карбоновые кислоты. Однако в отличие от ранее рассмотренных примеров, в данном случае конкурирующей 2:1 сборки, которая могла бы привести к 2,3-дигидрофуранам, не наблюдается.

В четвертой части обсуждения результатов Степанов А.В. подробно рассматривает факторы, контролирующие соотношение замещенных 3(2*H*)-фуранонов и 2,3-дигидрофуранов (продуктов 1:1 и 2:1 сборки) при взаимодействии цианопропаргильных спиртов с карбоновыми кислотами. На основании экспериментальных результатов и данных физико-химических исследований, путем логических умозаключений автор приходит к выводу, что главными факторами, контролирующими соотношение продуктов 1:1 и 2:1 сборки, являются электронные и пространственные характеристики кислотного радикала, соотношение реагирующих компонентов и концентрация катализатора. Исходя из этого, еще на стадии планирования эксперимента, возможно управление направлением синтеза, с целью получения целевого вещества с максимальным выходом и снижения вероятности протекания побочных (конкурирующих) реакций.

В пятой части второй главы Антон Викторович демонстрирует химическую перспективность полученных им соединений, на примере реакции гидратации цианогруппы 4-циано-3(2*H*)-фуранонов.

Практическая ценность диссертационной работы Степанова А.В. заключается в том, что автором предложены достаточно простые в экспериментальном плане методики получения 3(2*H*)-фуранонов и 2,3-дигидрофуранов, как потенциальных биологически активных соединений. В результате всестороннего анализа реакции цианпропаргильных спиртов с различными карбоновыми кислотами автором выявлены различные пути и закономерности протекания процесса в зависимости от строения исходных реагентов и условий проведения синтеза.

В 3 главе подробно описаны экспериментальные процедуры синтеза целевых продуктов, приводятся данные физико-химических методов анализа, подтверждающие строение и состав полученных соединений.

Завершают диссертационную работу выводы и список цитированной литературы (большая часть  $\approx 100$  ссылок на публикации после 2000 года). Выводы полностью отражают результаты работы и их обоснованность не вызывает сомнения.

К сожалению, не смотря на высокий уровень выполнения диссертационной работы и ее несомненную научную ценность, у официального оппонента возникли вопросы и замечания к диссертации:

1. Для осуществления представленной реакции третичных цианпропаргильных спиртов с карбоновыми кислотами наличие именно нитрильной группы в структуре исходного ацетилена является обязательным, принципиальным условием? Или возможны комбинации с иными заместителями электроноакцепторной природы? Какова роль CN-группы в этой реакции? Почему автор сконцентрировал свое внимание именно на цианпропаргильных спиртах? Если нитрильная группа исходного соединения имеет значение только как акцептор, активирующий тройную связь, то реакция должна также проходить и с другими акцепторами. Так ли это? Если данная функциональная группа имеет существенное значение в химизме процесса, то её роль должна фиксироваться на общей схеме реакции.
2. При взаимодействии цианпропаргильных спиртов с алифатическими кислотами при соотношении 1:1 реакции проводились в среде ацетонитрила. Однако при соотношении исходных реагентов 2:1 автор отказался от использования растворителя. В связи с чем возникает вопрос. Проводились ли реакции 2:1 сборки в среде ацетонитрила? Почему во втором случае отказались от использования растворителя?
3. При рассмотрении реакции третичных цианпропаргильных спиртов с ароматическими кислотами соискатель ограничился лишь 3-гидроксибензойной кислотой, наличие у которой –ОН группы вводит дополнительную стадию в предложенный автором механизм 1:1 сборки. Закономерно возникает вопрос, проводилось ли подобное взаимодействие с бензойной кислотой с иными заместителями, неактивными в реакции присоединения к тройной связи? Будет ли в этом случае образоваться продукт 2:1 сборки?
4. Почему влияние MW-содействия и температурный фактор начали рассматривать только применительно к гетероциклическим кислотам?
5. По тексту работы встречаются незначительные редакционные недочеты. Например, возможно было более уместно в экспериментальной части использовать однообразное обозначение количества веществ, либо моль/ммоль,

либо г/мг; ссылка 174 в списке литературы оформлена не в соответствии с ГОСТом.

Однако представленные замечания по работе носят частный характер и не снижают ее ценности, а также общего благоприятного впечатления от ознакомления с ней. Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне с использованием современных методов исследований.

Автореферат и опубликованные работы исчерпывающе отражают содержание диссертации.

Таким образом, диссертационная работа А.В. Степанов полностью соответствует п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, а ее автор – Степанов Антон Викторович *заслуживает* присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

**Официальный оппонент:**

Доцент кафедры теоретической и прикладной органической химии и полимеризационных процессов химического факультета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», к.х.н.

Голобокова Татьяна Викторовна

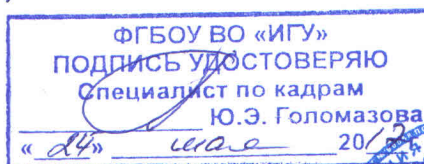
ул. К.Маркса, 1,

г. Иркутск, 664003

тел. 8(3952)52-11-09

E-mail: t.golobokova@rambler.ru

«24» мая 2017 г.



Согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Подпись Голобоковой Т.В. удостоверяю: