

ОТЗЫВ

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

Настоящая работа выполнена в русле основного направления Лаборатории непредельных гетероатомных соединений ИрИХ СО РАН – химии ацетилена. Хорошо известно, что алкины – удобные строительные блоки, которые находят широкое применение в органическом синтезе, медицинской химии и науке о материалах, но их высокий синтетический потенциал еще далеко не исчерпан.

Успех предполагаемого исследования, в общем, во многом зависит как от рационального выбора изучаемой системы, так и от подходов к его осуществлению.

Необходимо подчеркнуть, что Антон Викторович удачно выбрал в качестве субстратов цианопропаргилловые спирты. В таких соединениях тройная связь дополнительно активирована сопряженной акцепторной цианогруппой, и они обладают повышенным откликом на внутренние и внешние факторы, и являются удобной моделью для исследования многоканальных реакций присоединения и циклизации. Комбинация электронных особенностей с пространственной доступностью и жесткостью тройной связи в пропаргилонитрилах предопределяет их важность в дизайне новых соединений.

Совокупность вышеуказанных предпосылок послужила хорошим фоном для успешной реализации поставленных задач.

В последние годы сохраняется непрерывный интерес химиков к функциональным гетероциклическим соединениям, обладающим огромным биологическим потенциалом и синтетическими возможностями, позволяющим получать на их основе новые лекарственные препараты и другие материалы для современных технологий. К таким соединениям можно отнести производные 3(2H)-фуранона, которые являются ключевыми структурами во многих природных соединениях (буллатенон, гейпарварин, эремантолид и др.). Производные 3(2H)-фуранонов проявляют достаточно широкий спектр биологической активности: противоопухолевую, противораковую, противоязвенную, противоаллергическую и др. виды активности, поэтому тема настоящей диссертации, несомненно, является **актуальной**.

Диссертантом четко сформулирована **цель работы**: развитие общей методологии синтеза функционализированных 3(2H)-фуранонов на основе тандемной реакции третичных цианопропаргилловых спиртов и алифатических, ароматических и гетероароматических карбоновых кислот в отсутствие соединений металлов.

Большую роль при постановке и решении этой фундаментальной и практически важной проблемы сыграли предыдущие работы Иркутского

института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН под руководством академика Б.А. Трофимова.

Диссертационная работа А.В. Степанова является логическим продолжением развития открытой в 2010 г. в лаборатории Б.А. Трофимова селективной реакции, катализируемой органическими основаниями, между цианопропаргиловыми спиртами и замещенными бензойными кислотами, протекающей при комнатной температуре и приводящей к функционализированным 3(2*H*)-фуранонам.

Объём и структура работы. Диссертация построена по традиционной схеме, состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитируемой литературы (174 источника). Основные положения и результаты работы изложены на 154 страницах машинописного текста.

В первой главе (обзор литературы) приведен анализ публикаций, посвященных поиску синтетических подходов к формированию 3(2*H*)-фуранонового цикла, в том числе, на основе ацетиленовых соединений. Автор справедливо утверждает, что общая методология синтеза 3(2*H*)-фураноновых ансамблей еще не выработана.

Так, из литературного обзора следует, что возможности реакции активированных ацетиленов с карбоновыми кислотами, открытой в Лаборатории непердельных гетероатомных соединений ИрИХ СО РАН, еще далеко не исчерпаны, и что поиск и введение в эту реакцию нового, более широкого круга соединений позволит сформировать общую методологию синтеза производных 3(2*H*)-фуранонов.

Критический анализ значительного числа процитированных работ, несомненно, способствовал рациональному решению поставленных задач.

В разделе **2.1** автором представлены результаты изучения реакции цианопропаргиловых спиртов с алифатическими карбоновыми кислотами.

Следует отметить, что взаимодействие протекает в мягких условиях (MeCN, 20-25 °С, 48-55 ч) в присутствии Et₃N и приводит к 5-алкил-4-циано-3(2*H*)-фуранонам **3a-d** с выходами 47-67%).

Увеличение мольного соотношения исходного третичного циано-пропаргилового спирта к кислоте приводит преимущественно к стереоселективной сборке 5-алкил-4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов **4a-d** (выходы 22-65%).

Заслуживают внимания результаты, полученные при изучении взаимодействия цианопропаргиловых спиртов **1a-b** с 3-гидроксибензойной кислотой, которые реагируют хемо-, регио- и стереоселективно в мягких условиях (Et₃N, MeCN, 20-25 °С, 48-144 ч) и независимо от соотношения исходных реагентов образуют функционализированные 5-[(*Z*)-2-цианоалкенилоксифенил-3]-4-циано-3(2*H*)-фураноны **5a-b** с выходами 60-75%.

Интересно, что полученные 3(2*H*)-фураноны **5a-b** также являются продуктами сборки двух молекул цианопропаргилового спирта и молекулы кислоты, но, в отличие от 2,3-дигидрофуранов, в данном случае происходит нуклеофильное присоединение гидроксильной группы интермедиата **E** к тройной связи второй молекулы цианопропаргилового спирта **1**.

Естественным продолжением исследований представляется изучение тандемных реакций третичных цианопропаргиловых спиртов с гетероароматическими карбоновыми кислотами, в качестве которых были выбраны пиррол-, индол-, фуран- и тиофен-2-карбоновые кислоты (раздел 2.3).

На примере реакции цианопропаргилового спирта **1a** с пиррол-2-карбоновой кислотой **2ж** изучен каталитический эффект различных третичных аминов (раздел 2.3.1). Показано, что на скорость и выходы реакции влияют как количества аминов, так и их природа.

Так, в присутствии 50 мол% Et₃N выход **6a** составляет лишь 47% и реакция продолжается 7 ч, тогда как при эквимольном количестве того же катализатора, время реакции составляет 3 ч, а выход целевого продукта 89%. Применение Bu₃N (100 мол%) приводит к незначительному сокращению скорости реакции (2 ч) и снижению выхода пирролил-3(2*H*)-фуранона **6a** до 64%.

Эффективность DABCO (100 мол%) оказалась сопоставимой с действием Et₃N. Выход пирролил-3(2*H*)-фуранона **6a** достигал 80% (3 ч).

Следует отметить продуктивность систематического подхода Антона Викторовича при изучении влияния количества и природы аминов на направления реакции. Так, на примере реакции цианопропаргилового спирта **1a** с 1-винил-5-(4-хлорфенил)-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислотой (**2л**) было выявлено, что уменьшение концентрации Et₃N с эквимольного до 10 мол% приводит к образованию смеси трех продуктов: пирролил-3(2*H*)-фуранона **6л**, пирролил-2,3-дигидрофурана **7г** и кетоэфира **8в**.

Последнее соединение является ключевым интермедиатом в предложенном механизме каскадной реакции, поэтому, естественно, что автор осуществил внутримолекулярную циклизацию кетоэфира **8в** в 4-циано-3(2*H*)-фуранон **6л**. Более того, показано, что этот же кетоэфир **8в** является промежуточным продуктом и при образовании 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофурана **7г** (стр. 70), что подтверждает предложенный механизм каскадной реакции.

Важные результаты представлены в главах 2.3.3 и 2.3.4. Изучение реакций активированных ацетиленов с фуран- и тиофен-2-карбоновыми кислотам подтвердило общность развиваемой новой методологии и показало надежность и простоту нового подхода к сложным функционализированным гетероциклическим системам, несущим важные фармакофорные остатки – пиррольные, индольные, фурановые и тиофеновые циклы.

Несомненно, эта органокатализируемая тандемная реакция между цианопропаргиловыми спиртами и карбоновыми кислотами открывает новые возможности для синтеза функциональных фурановых производных, в том числе дизайна потенциальных лекарственных средств.

В обобщающей главе 2.4 проанализированы стадии и факторы, влияющие на соотношение функционализированных 3(2*H*)-фуранонов и 2,3-дигидрофуранов при взаимодействии цианопропаргиловых спиртов с разнохарактерными карбоновыми кислотами.

Сделано заключение, что тандемная сборка этих уникальных гетероциклических ансамблей является сложным процессом и включает ряд последовательных и параллельных элементарных реакций.

Образование 4-циано-3(2*H*)-фуранонов **3а-д**, вероятно, начинается с нуклеофильной атаки Et₃N на тройную связь цианопропаргилового спирта с последующим обменом катиона аммония на анион карбоновой кислоты. Внутримолекулярная переэтерификация с образованием интермедиата приводит к кетозфиру, который подвергается циклизации, образуя целевые функциональные 4-циано-3(2*H*)-фураноны.

Отмечено, что главными факторами, определяющими соотношение продуктов 1:1 и 2:1 сборки, являются как электронная, так и пространственная природа кислотного заместителя, соотношение реагирующих компонентов и концентрация амина. Направленным комбинированием этих параметров можно в определенной степени управлять тандемными процессами при взаимодействии цианопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами.

Для иллюстрации возможностей практического использования функциональных групп в целевых соединениях диссертантом изучена реакция гидратации цианогруппы на примере 4-циано-3(2*H*)-фуранонов **9а,г** и **11а-в** (раздел 2.5). Показано, что этот заместитель в мягких условиях (KOH, водный этанол, 20-25 °С) гладко трансформируется в амидную функцию. Выходы 3(2*H*)-фуранонкарбоксамидов **13а-д** количественные.

Научная новизна и практическая значимость работы не вызывает сомнения. Автором разработана общая методология синтеза новых функционализированных 3(2*H*)-фуранонов и 2,3-дигидрофуранов, несущих фармакофорные заместители, на основе реакции третичных цианопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами (алифатические, ароматические, гетероароматические) в отсутствие соединений металлов.

Важной фундаментальной составляющей этой работы является хемо-, регио- и стереоселективность тандемного процесса, протекающего в присутствии органических катализаторов (триэтил-, трибутиламин и DABCO) в обычных условиях или при микроволновом содействии.

Новизна полученных результатов состоит в том, что работа А.В. Степанова вносит существенный вклад в развитие химии электронодефицитных ацетиленов, обогащая ее удобными препаративными методами синтеза новых полифункциональных производных в ряду фурана.

Привлекательность данного исследования – в простоте исходных соединений и мягких условиях реакций, а практическая значимость – в общности этих реакций для широкого круга реагентов. Эти параметры являются хорошими предпосылками для направленного синтеза систематических рядов гетероциклов с регулярно меняющейся структурой. Это важные обстоятельства при поиске биологически активных соединений.

Выводы по диссертационной работе являются обоснованными, доказанными и полностью соответствуют поставленным задачам.

Число не выправленных опечаток незначительно.

Имеется несколько замечаний и вопросов.

В обзоре (стр. 15) указано, что «...введение электроноакцепторной нитрогруппы приводит к повышению выходов фуранонов **27** до 93%». Однако, согласно схеме, речь идет и об одном соединении, и об одном выходе, т.е. в том и в другом случае надо писать фуранон и выход (в единственном числе).

На стр. 87 автор пишет, что попытка повысить выход целевых продуктов за счет повышения температуры реакции от 25 °С до 40-45 °С не удалась «за счет олигомеризации исходных ацетиленов». Однако это противоречит результатам, изложенным в табл. 16. В ней приведен пример, когда та же диада ацетилен - кислота при 100 °С приводит к выходу 78%, а при 25 °С – 23%.

Более того, возникает вопрос, а почему бы не попробовать эту температуру и для других пар? Ведь это приводит и к существенному уменьшению времени реакции, и увеличению выхода продукта.

В предложении «Выход 3(2*H*)-фуранонкарбоксамидов **13а-д** количественный (Схема 13)» (стр. 96) следует употреблять множественное число – *выходы* и *количественные*, т.к. речь идет о нескольких соединениях.

В экспериментальной части желательно было бы приводить показатели преломления для жидких веществ.

Аналогичное пожелание можно отнести и к отсутствию указания растворителей, из которых перекристаллизовывались соединения.

При взаимодействии цианопропаргиловых спиртов **1а-в** с 3-гидроксибензойной кислотой образуются 3(2*H*)-фураноны **5а-в**. На последней стадии происходит нуклеофильное присоединение гидроксильной группы интермедиата **Е** к тройной связи второй молекулы цианопропаргилового спирта **1** (Схема 5). Как можно объяснить отсутствие такого присоединения гидроксикислоты к субстрату **1**?

При прочтении диссертации возник следующий вопрос. А нельзя ли было вовлечь в эти превращения фенилпропиоловую кислоту или *n*-этинилбензойную кислоту, или даже саму пропиоловую кислоту? В случае успеха можно было бы выйти на привлекательные фураноны, содержащие этинильную группу, легко подвергающуюся разнообразным модификациям.

Данная работа выполнена на высоком научном уровне с привлечением комплекса современных физико-химических методов исследования: ЯМР (в том числе двумерной) на ядрах ¹H, ¹³C, ИК, РСА. Достоверность и новизна основных выводов диссертации, базирующихся на серьезном и качественном объеме полученных данных, хорошо согласующихся между собой, не вызывает сомнения. Можно отметить хороший литературный, химический и общий стиль оформления.

Можно выделить достаточно представительный список публикаций. Основные результаты исследований опубликованы в ведущих отечественных (ЖОрХ) и зарубежных журналах (Synthesis (3) и Synthetic Commun.).

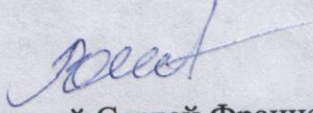
Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к использованию в Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева,

Московском, Казанском, Санкт-Петербургском и Иркутском государственных университетах и др.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

По объему выполненной работы, ее научному уровню и значимости выводов диссертационная работа А.В. Степанова **соответствует** требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., а **СТЕПАНОВ** Антон Викторович **заслуживает** присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доктор химических наук, профессор,
главный научный сотрудник,



Василевский Сергей Францевич

ФГБУН Институт химической кинетики
и горения им. В.В. Воеводского СО РАН
ул. Институтская 3, Новосибирск, 630090
Тел: 8 913 735 89 84 E-mail: vasilev@kinetics.nsc.ru

подпись

дата 24.05.2017

Подпись Василевского С.Ф. удостоверено
Ученый Секретарь ИХКГ СО РАН, С.Ф.-М.Н.

 Какуткина Н.А.

