

ОТЗЫВ

официального оппонента

Глушкова Владимира Александровича

на диссертацию Усачева Сергея Александровича «Синтез и реакционная способность 4-арил- и 4-арил-3-карбоксокси-6-трифторметил-2-пиронов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

02.00.03 – Органическая химия.

Тема диссертационной работы Усачева Сергея Александровича имела поисковый характер и заключалась в синтезе 4-арил-6-трифторметил-2*H*-2-пиронов, алкил 4-арил-6-трифторметил-2*H*-2-пирон-3-карбоксилатов и изучению их химических свойств в реакциях с нуклеофильными реagenтами и в реакции [3+2] циклоприсоединения. Работа соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Актуальность темы исследования. В современной органической химии актуальными объектами исследования оказываются полифункциональные молекулы, в силу своей «избыточной» функциональности дающие возможность открытия принципиально новых структур и новых типов реакций. Одним из таких объектов являются 4-арил-6-трифторметил-2*H*-2-пироны и алкил 4-арил-6-трифторметил-2*H*-2-пирон-3-карбоксилаты, имеющие в составе молекулы электроакцепторную трифторметильную группу, фрагмент коричной кислоты и пирановый цикл. Представленная работа посвящена разработке эффективного метода синтеза этих объектов, рассмотрению особенностей их свойств по отношению к различного рода нуклеофильным и биполярным реагентам, ранее не исследовавшимся на подобных субстратах.

Научная новизна и теоретическая значимость полученных результатов. Автором предложен эффективный метод синтеза 4-арил-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онов и этил-4-арил-2-оксо-6-трифторметил-2*H*-пиран-3-карбоксилатов.

Исследованы реакции 4-арил-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онов с рядом нуклеофилов: гидроксидом и гидросульфидом натрия, первичными аминами, гидразинами и гидроксиламином. В реакциях с аминами показана предпочтительность начальной атаки нуклеофила по атому С-6 и промежуточное образование соответствующих 6-гидрокси-5,6-дигидропиридонов, предложен механизм реакции.

С.А. Усачевым впервые осуществлена реакция 2-пиранов с азидом натрия, приводящая в результате раскрытия цикла и рециклизации к (*Z*)- или (*E*)-3-(5-трифторметил-1,2,3-триазол-4-ил)коричным кислотам.

Также впервые осуществлена реакция [3+2]-циклоприсоединения 2-пиранов с *N*-метилазометин-илидом, которая протекает по связи C5–C6 без раскрытия пиранового цикла и дает 2,4а,5,6,7,7а-гексагидропирано[2,3-*c*]пиррол-2-оны.

Открыта циклизация этил-4-арил-2-оксо-6-трифторметил-2*H*-пиран-3-карбоксилатов под действием концентрированной серной кислоты в ранее неизвестные индено[2,1-*c*]пиран-1,9-дионы, которые в условиях реакции Шмидта были превращены в пирано[3,4-*c*]хинолин-4,5-дионы.

Практическая значимость диссертации заключается в обогащении арсенала синтетических методов в ряду 6-трифторметил-2-пиранов с высокой реакционной способностью, на основе которых получены полифункционализированные фторалкилированные 2-пиридоны, пирано[2,3-*c*]пирролидины, индено[2,1-*c*]пирандионы, пирано[3,4-*c*]хинолиндионы, хинолоны и пирролы. Раскрытие пиранового цикла азидом натрия привело к производным триазолил-замещенных коричных и бензилиденмалоновых кислот. Полученные гетероциклические системы могут быть модифицированы в аналоги природных соединений и лекарственных препаратов и представляют интерес с точки зрения их биологической активности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, и их достоверность. Диссертационное исследование С.А. Усачева выполнено на современной лабораторной базе Уральского федерального университета. Физико-химические исследования проведены на оборудовании Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» в Институте органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, а также в лаборатории «Комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов» центра коллективного пользования Уральского федерального университета. Автор широко применяет такие методы как элементный анализ, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F спектроскопия, двумерная гомоядерная корреляционная спектроскопия (¹H – ¹H NOESY). Строение двух соединений (**14a** и **26b**) подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа.

Диссертация Усачева Сергея Александровича общим объемом 130 страниц построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения,

выводов, списка сокращений и списка литературы. Диссертация содержит 87 схем, 18 таблиц, 8 рисунков. Список литературы включает 144 наименования литературных источников российских и, в основном, зарубежных авторов.

Литературный обзор (глава 1, страницы 8-39) посвящен методам синтеза и химическим свойствам фторалкилированных пиранов. С.А. Усачев логично сгруппировал материал по типу образования связи в гетероцикле. Обзор имеет достаточно большой объем, содержит 57 схем. Обсуждение материала приведено сжато, но на высоком научном уровне. Обычно от оппонента в отзыве требуется подчеркнуть, что в литературном обзоре автор диссертации процитировал большое количество статей со сроком давности не более 5 лет; это подчеркивает актуальность исследования в данный момент времени: если много химиков в мире этим занимаются, значит, это актуально. Но не всегда это так! Трифторметилпираны - достаточно узкая, специфическая тема, и чтобы собрать полный материал, Усачеву С.А. пришлось погрузиться в работы химиков 1980-1990-х годов. Получился довольно сложный обзор, впитавший в себя множество специфических реакций, со разнообразием синтетических подходов. В заключении литобзора автором приведено обоснование необходимости проведения данной работы. Сделан вывод, что для фторалкилированных 2-пиранов, в основном, изучены реакции Дильса-Альдера и взаимодействие с азотсодержащими нуклеофилами; поэтому расширение ряда нуклеофилов и изучение новых реакций [3+2]-циклоприсоединения является актуальной и интересной задачей.

Центральная глава 2 (страницы 40-76) – это обсуждение полученных автором результатов. Эта глава содержит описание проведенных экспериментов. Сначала, основываясь на литературных данных о енолизации трифторметильных 1,3-дикетонов, Усачев С.А. разработал метод синтеза исходных 4-арил-3-карбэтокси-6-трифторметил-2-пиранов взаимодействием трифторметилзамещенных 1,3-диоксосоединений с пентахлоридом фосфора и натрмалоновым эфиром. Реакцию 1-фенил-4,4,4-трифторбутан-1,3-диона **3a** с пентахлоридом фосфора контролировали с помощью ^{19}F ЯМР спектроскопии. Гидролизом в серной кислоте 4-арил-3-карбэтокси-6-трифторметил-2-пираны были переведены в 4-арил-6-трифторметил-2-пираны.

Одной из главных задач автора было изучение взаимодействия новых 6-трифторметилпиранов с нуклеофилами, в качестве которых были выбраны: гидроксид и гидросульфид натрия, гидразин-гидрат, гидроксилламин, фенилгидразин, *пара*-анизидин, натрия азид. В зависимости от типа реагента все реакции протекали по-разному. Так, реакция с NaOH приводила к

образованию лактолов **12a-d**; взаимодействие с NaSH давало тиопирон **11**. В реакциях с гидразин-гидратом и гидроксиламином предпочтительной была первоначальная атака нуклеофила по атому С-6 с промежуточным образованием 6-гидрокси-5,6-дигидропиридонов **14a-f**, структура которых подтверждена РСА. Фенилгидразин и *пара*-анизидин давали «нормальные» продукты рециклизации – пиридоны **8** (выход 20%) и **10** (выход 23%) (в случае *пара*-анизидина вещество **10** выделялось в виде соли с амином с выходом 23%, а в случае фенилгидразина основным продуктом был ациклических фенилгидразон (51%)).

Своеобразно протекают реакции 4-арил-3-карбэтокси-6-трифторметил-2-пиронов и 4-арил-6-трифторметил-2-пиронов с азидом натрия в ДМСО при 120°C. В результате образуются (*Z*)-3-(5-трифторметил-(1,2,3-триазол-4-ил)коричные кислоты. Установлена принципиальная возможность регулирования стереохимии триазолов сменой растворителя (в ацетонитриле выделяется преимущественно (*E*)-изомер вследствие пониженной растворимости этого изомера в этом растворителе). Для подтверждения конфигурации структур 1,2,3-триазолкоричных кислот были приведены ЯМР 2D NOESY эксперименты.

Новые результаты получены С.А. Усачевым при изучении реакции [3+2]-циклоприсоединения 2-пиронов с нестабилизированным *N*-метилазометин-илидом, генерированным *in situ* из саркозина. 6-Трифторметил-2-пироны, активированные электроноакцепторными заместителями, присоединяют азометилилид по связи С5–С6 с образованием пирано[2,3-*c*]пирролидинов. Реакция сильно зависит от стерических и электронных факторов. Так, донорные и объемные группы ухудшают выход продуктов.

С.А. Усачев в ходе выполнения работы также внес вклад в химию 4-арил-1-метил-2-(трифторметил)пирролов, индено[2,1-*c*]пиран-1,9-дионон, пирано[3,4-*c*]хинолинов-4,5-дионон. Автором показано, что этил-4-арил-2-оксо-6-трифторметил-2*H*-пиран-3-карбоксилаты под действием концентрированной серной кислоты циклизуются в ранее неизвестные индено[2,1-*c*]пиран-1,9-дионы, которые в условиях реакции Шмидта были превращены в пирано[3,4-*c*]хинолин-4,5-дионы.

Глава 3 (стр. 77-111) – экспериментальная часть, включает описание методик синтеза новых соединений, их спектров ЯМР ¹H и ¹³C и аналитических данных. Структура всех новых соединений однозначно подтверждена данными ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F спектроскопии.

Выводы (стр. 112) сформулированы четко и полностью отражают полученные результаты. В заключении автор подводит итог. В результате

исследования С.А. Усачева были получены многочисленные производные коричной кислоты, интересные с точки зрения биологической активности как сами по себе, так и в плане получения на их основе других соединений, содержащих важные фармакофорные фрагменты (пирановый, 1,2,3-триазоловый, индановый, хинолиновый).

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. По существу выполненной работы замечаний нет. Диссертация и автореферат построены логично, изложены хорошим научным стилем, легко читаются, прекрасно оформлены. Опечатки отсутствуют.

Замечания

1. Не хватает цельности в работе. Есть, конечно, единая цель, сформулированная автором в автореферате и в диссертации при постановке задач, но в результате выполнения экспериментов часто возникали сложности: реакции шли по многим направлениям; не так, как предполагалось вначале, отсюда получился довольно разнообразный материал для рецензирования. Понятно, что это объясняется поисковым характером работы. Я ни в коей мере не хочу ни в чем упрекнуть автора, а высказываю общее впечатление от диссертации.

2. Стр. 15: ссылка [49] – это работа не американских, а английских химиков (P.-P. Yeh, D. S. B. Daniels, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith) из St Andrews University (основанного, между прочим, еще в 1413 году).

3. В заключении указано, что автором получены новые гетероциклы в том числе с фрагментом изохинолина. Я не нашел таких в работе.

4. В диссертации неоднократно упоминалась потенциальная ценность новых полученных соединений для медицинской химии. Хотелось бы пожелать автору и его научному руководителю изыскать возможности проверки биологической активности новых трифторметил-замещенных гетероциклов.

Основные результаты Усачева С.А. полностью опубликованы в шести статьях в журналах, определенных ВАК и Аттестационным советом УрФУ; они также доложены в виде тезисов на 10 международных и всесоюзных конференциях в Екатеринбурге, Москве, Санкт-Петербурге, в Репино и в Бремене (Германия).

Диссертационная работа **Усачева Сергея Александровича** на тему «Синтез и реакционная способность 4-арил- и 4-арил-3-карбэтокси-6-трифторметил-2-пиранов» представляет собой законченную научно-

квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для органической химии трифторметилзамещенных гетероциклических соединений. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация С.А. Усачева отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор – Усачев Сергей Александрович, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Глушков Владимир Александрович

доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия,
доцент по специальности 02.00.03 – Органическая химия,
старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений ИТХ УрО РАН (лаборатория № 8).
e-mail оппонента: glusha55@gmail.com
тел. (342)-237-82-66, 8-982-252-08-79.

Глушков Владимир Александрович

2 октября 2020 г.

Согласен на размещение своих персональных данных в документах диссертационного совета УрФУ 02.02.20 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина».

«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук («ИТХ УрО РАН»)
614068, г. Пермь, ул. академика Королева, 3; тел. 8-342-237-82-72, e-mail: info@itcras.ru, официальный сайт www.itcras.ru

Подпись Глушкова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИТХ УрО РАН, к. т. н.

2 октября 2020 г.



— Г. В. Чернова