

ОТЗЫВ

официального оппонента
на диссертационную работу

ДАВЫДОВОЙ Марии Петровны

***“Новые данные о реакциях нуклеофильного присоединения
аминов к α -ацетиленовым кетонам”***,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 - органическая химия

Ренессанс химии ацетилена в последнем десятилетии можно объяснить стремительно растущими потребностями общества к созданию новых высокотехнологичных материалов с уникальными свойствами (полимеров для OLED приложений, наноструктурированных молекулярных объектов – арилацетиленовых дендримеров, сопряженных углеродных стержней (молекулярная проволока), макроциклических структур, строительных блоков для создания высокоспиновых молекул и молекулярных ансамблей и пр.), а также к высокоэффективным методам получения биологически активных соединений как самих производных ацетилена (ендиинового антибиотики), так и с использованием богатых синтетических возможностей алкинов (технология click-chemistry, направленный синтез аналогов природных молекул).

Среди различных простейших синтетических блоков на основе ацетилена, особого внимания заслуживают замещенные по 1 и 3 положению α -ацетиленовые кетоны, чья высокая реакционная способность по отношению к нуклеофилам вызвана сопряжением ацетиленового остатка с карбонильной группой. Эти соединения являются удобными моделями для изучения факторов, контролирующей региоселективность реакций присоединения. Алкинилкетоны в реакциях с би и тринуклеофильными реагентами способны образовывать ряд важных в биологическом плане гетероциклов.

В этой связи, изучение закономерностей присоединения азотсодержащих оснований, в т.ч. полинуклеофилов, по тройной связи α -алкинилкетонов, а также направленный синтез аналогов природного комбретастина А-4 (ингибитора роста кровеносной системы раковых опухолей) на основе реакций α -ацетиленовых кетонов с *N*-центрированными нуклеофилами представляется весьма актуальной задачей.

Действительно, автору представленной диссертации в своем исследовании удалось на основе системного перебора азотистых нуклеофилов (начиная с простейших циклических аминов, и далее, гидразина, гидроксиламина, 1,2-диаминоэтана, 1,2-аминоспиртов) установить ряд закономерностей в реакциях с различными α -ацетиленовыми кетонами, содержащими арильные остатки с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями на концах цепи.

Диссертантом была открыта новая реакция фрагментации тройной связи под действием этилендиамина с образованием арилметилкетонов и 2-замещённых имидазолинов. Исследована общность этой реакции в ряду α -алкинилкетонов с заместителями различной природы. Для α -ацетиленовых кетонов, имеющих донорные заместители в ацетиленовой части молекулы обнаружено, что деструкция тройной связи не реализуется, но впервые наблюдается образование циклического основания Шиффа, производного 3,4-дигидро-2H-1,4-дiazепина. При исследовании реакции 3-арил-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-онов с природным аминспиртом, (+)-псевдоэфедрином, найден новый пример полного расщепления тройной связи с образованием арилметилкетонов и *N*-(1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-4-арил-*N*-метилбензамидов. Скрининг синтезированных соединений выявил 6 агентов, обладающих противовоспалительным, гепатопротекторным и противосудорожным эф-фектами, по выраженности не уступающим референсным соединениям (индометацину и дигидрокверцетину).

Диссертационная работа начинается с введения (3 стр.) и литературного обзора «Функционализация α -ацетиленовых кетонов азотсодержащими реагентами» (46 стр.). Следующая большая глава (39 стр.) состоит из 4 подглав и содержит обсуждение полученных автором результатов по синтезу стартовых соединений, новых α -ацетиленовых кетонов, изучению их взаимодействия с вторичными аминами, гидразином, гидроксиламином и гуанидином, а также с вицинальными *N,N*- и *N,O*-бинуклеофилами и обсуждением **уникальных примеров полного расщепления тройной связи**, в конце главы приводятся данные фармакологических исследований некоторых из полученных в работе соединений – виниламинов и гетероциклических производных. Завершают диссертацию весьма подробная и исчерпывающе заполненная методиками и спектральными характеристиками для всех полученных соединений экспериментальная глава (35 стр.), выводы (из 6 пунктов) и список литературы (122 наименований).

В первой главе (обзоре) автором очень детализированно рассмотрены практически все накопленные в мировой литературе известные данные о реакциях α -алкинилкетонов с азотсодержащими нуклеофилами. Диссертант проделал гигантскую работу по сбору существующих синтетических методов и условий функционализации инонов производными аминов. Правда, иногда обилие исследованных за последние 50 лет всевозможных комбинаций субстратов и реагентов сыграло с автором злую шутку. Так, одному и тому же реагенту или субстрату в разных частях текста были присвоены разные цифровые и буквенные обозначения. Например, анилин **9a** выступает как соединение **33i** и как **36a**, и как **45c**, бутиламин **9g** = **23g** = **29a** = **33g** = **45a**, ацетиленовый кетон **19k** = **51** = **93d** = **106e**, фурильное производное **5c(b,d?)** = **74b** = **81a**; **93e** = **19e** = **106d**;

49c(d) = 93f; 105b = 109a. В ряде химических формул встретились неудачные сокращения остатков заместителей типа C_4H_3O (схема 3, стр. 9), $C_4H_7O_2$ (схема 10, стр. 13), C_2H_4OH (схема 56, стр. 37). Без прочтения оригинального литературного источника нельзя было понять, что это касается 2-фурильного или 1,3-диоксоланового фрагментов.

Иногда при ознакомлении с текстом обзора у меня складывалось впечатление, что автор хотел объять необъятное и пытался «взять количеством» более, чем детальным разъяснением механизмов реакций (особенно в случае вторичных процессов гетероциклизации образующихся интермедиатов) и критическим анализом литературных данных (обобщением, какие условия реакций и особенности (стерические и электронные факторы) ацетиленовых субстратов приводят к тем или иным изомерным продуктам). Так, отсутствуют объяснения, каким образом происходит образование продуктов реакций, например, на схемах 7 (стр. 12), схеме 13 (стр. 15), схеме 16 (стр. 16), схеме 21 (стр. 19), схеме 23 (стр. 20), схеме 50 (стр. 34) и др. Что касается схемы 21, ее включение в обзор вообще можно поставить под сомнение. Так, диссертант не приводит механизм рассматриваемого процесса, в оригинальной же статье предполагается, что соль никеля первоначально реагирует с арилиодидом, образуя никельорганическое производное, которое и взаимодействует с ацетиленовым кетоном и уже на конечной стадии ариламиногруппа реагирует с интермедиатом – халконом с замыкание гетероцикла. То есть, в данном случае речь не идет о реакции амина с ацетиленовым кетоном, имеет место взаимодействие C-центрированного нуклеофила с тройной связью. На схеме 50 (стр. 34) в структуре продукта – изоксазола, заместители R и R¹ перепутаны местами, из-за чего, в силу отсутствия нарисованной схемы превращений, создается впечатление, что реакция идет с разрывом ряда связей и перегруппировкой.

В целом, после прочтения обзора, можно порекомендовать диссертанту обратить внимание на более углубленное и критическое отношение к анализу и переработке больших массивов литературных данных, пусть даже за счет сокращения объема путем пожертвования повторяющихся однотипных реакций или сведением их в табличные данные, но только не во вред качеству представляемого материала.

В следующей главе, при обсуждении полученных результатов автор очень подробно и со знанием дела, изложил материалы собственных исследований по изучению реакций альфа-алкинилкетонов с большим рядом азотцентрированных нуклеофилов. Введение к этой главе логично сопровождалось практическим обоснованием предстоящего исследования – получением на основе доступных ацетиленов производных халконов или гетероциклов ряда пиразола, изоксазола, пиримидина, содержащих в своем составе фармакофорные остатки, присущие

природному противоопухолевому агенту – комбретастатину СА-4. Диссертант успешно справился с задачей синтеза необходимых в исследовании исходных алкинилкетонов и далее провел кропотливую работу по вовлечению последних в реакции с моно- и диаминопроизводными. В результате проделанного исследования был получен ряд виниламинов, два производных пиразола и по одному изоксазола и пиримидина, после чего диссертантом была обнаружена новая уникальная реакция расщепления тройной связи инонов, протекающая под действием этилендиамина. В ходе дальнейших исследований были выявлены все продукты, образующиеся в условиях реакции при действии различных факторов (температуры, полярности растворителя, электронных эффектов заместителей, входящих в состав субстрата и т.п.). Был предложен возможный механизм этой реакции, включающий следующие стадии – межмолекулярное присоединение амина по Михаэлю с образованием моноаддуктов, внутримолекулярное присоединение по Михаэлю (5-*exo-trig*-циклизация) и расщепление продуктов внутримолекулярной циклизации (ретро-Манних) с образованием арилметилкетонов и 2-замещённых имидазолинов. Подобное течение реакции – с разрывом тройной связи было продемонстрировано автором и для процесса с замещённым аминспиртом – псевдоэфедрином. Были получены новые интересные гетероциклические производные - циклическое основание Шиффа – 1-бензил-2-(7-фенил-3,4-дигидро-2*H*-1,4-дiazепин-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол и 1-бензил-2-(4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол. Завершает эту большую главу раздел по фармакологическим исследованиям ряда полученных соединений. Весьма показательно, что автором был взят правильный курс на введение в молекулу субстрата фармакофорных фрагментов, так как было показано, что некоторые из тестированных соединений обладали весьма заметным противовоспалительным, гепатопротекторным и противосудорожным эффектами.

При прочтении этой части диссертации возникли некоторые вопросы и замечания:

1. Дискуссионным представляется вопрос о том, что стоит считать «аналогами комбретастатина СА-4» (стр. 54-55). Если исходить из факта, что основными структурными элементами СА-4 являются 3,4,5-триметоксиарильная группа, *цис*-этенный мостик и изованилиновый фрагмент, сколько значимых элементов должен потерять комбретастатин, (1, 2, или 3), чтобы то, что получилось, еще можно было характеризовать как его «аналог»? В каком-то смысле, многие соединения с 3,4,5-триметоксиарильной группой (колхицин, подофиллотоксин, триметоприм и др.) также можно рассматривать как аналоги СА-4?
2. Каталитический цикл (схема 1, стр. 57) реакции Соногаширы, изображенный в диссертации никак не учитывает «малый»

каталитический цикл меди (I) и текстовое пояснение в этой связи оказывается не очень полным и не совсем понятным. Более предпочтительным смотрелся бы вариант без приведения какой-либо схемы.

3. Почему нумерация исходных соединений **1** начинается с буквы **b** (**1b-f**) (стр. 57)? Вроде бы алфавит начинается с **a**?
4. На схеме 3 (стр. 58) недопустимо писать $\text{Ar} \rightarrow \text{ArI}$ или Ar под действием иода в присутствии бикарбоната натрия дает *пара*-иоданилин.
5. «конденсированный бензопиридазин-1,4» (стр. 59) – неправильное название для хиноксалина;
6. Стр. 59-60. Что касается фразы диссертанта: «Поскольку первая попытка модифицировать тройную связь оказалось неудачной...» (гл.2.2, стр. 60), хочется заметить следующее. Автору не удалось получить производное хиноксалина **7** нагреванием вератрила **4** с 1,2-диаминобензолом (в пиридине? – условия проведения данной реакции не указаны ни в общей, ни в экспериментальной части) (Схема 6, стр.59), как она предполагает, «ввиду дезактивации карбонильных групп донорными метокси-группами». Тем не менее, в литературе имеется описание успешного синтеза соединения **7** в этой реакции (с выходом 62%), в случае использования в качестве растворителя (и катализатора процесса) ледяной уксусной кислоты (A.M. Johnson, H.B. Marshal, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 2335-6).
7. Почему для реакций со вторичными аминами были выбраны в качестве растворителей только бензол или толуол (стр. 62), хотя в литературном обзоре большинство подобных реакций проводились в протонных полярных растворителях (метанол, этанол)?
8. Как доказывалось образование изображенного на схеме 12 (стр. 67) изоксазола **17c** (какие имеются доводы в пользу этой структуры, а не его региоизомера)?
9. Почему не проводилась реакция с 1,2-диаминоэтаном (схема 14, стр. 69) соединения **10** при комнатной температуре, в протонном растворителе, и (или) в присутствии кислоты Льюиса (см. схему 71 и 73, стр. 49) для количественного получения бис-аддукта?
10. С целью «непротиворечивости» предполагаемого механизма каскадного превращения, проводилось ли кипячение выделенного бис-аддукта **22** в различных растворителях (например, диоксане)? Участвует ли каким-либо образом диоксан в процессе деструкции тройной связи под действием диамина?
11. В общей и экспериментальной частях отсутствует указание, где были взяты (как получены) ацетиленовые кетоны **1a** и **1g**

При изложении материала работы также присутствуют отступления от ГОСТ Р 7.0.11–2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления» в части 5.4 Оформление списка сокращений. («Перечень помещают после основного текста. Наличие перечня указывают в оглавлении диссертации»), в части 5.6. Оформление списка литературы (общее замечание – для русскоязычных источников номера страниц должны начинаться с буквы «С», а не «Р», номера томов – с буквы «Т», а не с «V»). Нумерация химических соединений и схем в тексте диссертации не является сквозной, а начинается с каждой главы, что не очень удобно для восприятия материала читателем.

При оформлении списка литературы были допущены следующие неточности:

- а) сс.11 **вместо** V.V необходимо сокращение Is. V (не надо путать том с номером журнала);
- б) сс. 14, 120 у журналов в 2003, 2007 году не было порядкового тома;
- в) сс. 2, 25 Angew Chem. Int.~~ern~~ Ed.;
- г) сс. 35 отсутствует номер тома;
- д) сс. 47, 53, 59 – есть опечатки;
- е) сс. 64, 100 ~~Justus~~ Liebigs Ann. Chem., номер тома (V. 1978) не соответствует;
- ж) сс. 12, 67, 75, 78, 79, 86, 88, 96, 98, 99, 102 – на книги (нет указателя страниц «с», иногда отсутствует местонахождение издательства, число страниц);
- з) сс. 85 – допустима ли ссылка на неопубликованную работу?
- и) сс. 89 нет названия диссертации;
- к) сс. 103 совпадает со ссылкой 75 (продублирована);
- л) сс. 107: вместо V. 13 надо № 13;

В ряде мест диссертации встречаются не очень удачные фразы и выражения:

«Сильные донорные заместители» (стр. 6), «образование устойчивой водородной связи между атомом азота иминогруппы и атомом кислорода карбонильной группы» (стр. 11), «в режиме “one-pot”» (стр. 16), «получение новых замещенных гетероциклов с помощью взаимодействия» (стр. 39), «одним из первых путей синтеза аналогов СА-4 была намечена реакция» (стр. 59), «необычную циклизацию предложили авторы [55]» (стр. 40), «экологически приемлемый метод – окисление диарилацетилена перманганатом калия в ацетоне» (стр. 59)

Впрочем, многие перечисленные здесь замечания не носят принципиального характера, а вопросы, скорее, свидетельствуют о сложности поставленных перед диссертантом задач, многоплановости исследования и неоднозначности в выборе условий проведения основных реакций.

Выводы диссертации вполне обоснованы и достоверны. Некоторое сомнение, правда, вызывает предвосхищение автором еще недоказанного

процесса в концовке вывода 4 (стр. 129). Так, в частности, сказано, что образующееся производное пирролилиндола **является продуктом фрагментации-циклизации** циклического основания Шиффа – производного диазепина, хотя в тексте диссертации ничего не говорится о механизме образования данного пиррола, кроме того, хотелось бы приведения более полных доказательств установления структуры последнего соединения (с помощью ЯМР ^{13}C и (или) РСА).

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и позволяет сделать те же выводы, что изложены в диссертационной работе.

Основная часть изложенных в диссертации результатов опубликована в виде 4 научных статей в международных и российских журналах из списка Web of Science и докладывалась на отечественных конференциях.

Результаты диссертационной работы Давыдовой М.П. можно рекомендовать для включения в разделы «Синтетические методы в органической химии», «Химия ацетиленов», «Химия гетероциклических соединений» общих и специальных курсов химических и биологических факультетов университетов России. Они также могут быть востребованы в исследованиях, проводимых в МГУ, КемГУ, ИРИХ им. А.Е.Фаворского СО РАН, ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, а также НИОХ им. Н.Н.Ворожцова СО РАН, и др. научных учреждениях химического профиля.

Приведенные выше замечания и уточнения никак не умаляют достоинств диссертационного исследования, к которым в первую очередь относится то, что на основе весьма внушительного объема экспериментальной работы реализован системный подход к изучению взаимодействия α -алкинилкетонс с азотистыми нуклеофилами, а также продемонстрирована возможность предсказания направления реакции с полинуклеофилами в зависимости от строения и природы ацетиленового субстрата и стерических и электронных факторов реагента.

Ценность данной синтетической работы несомненна и приоткрывает новую страницу в развитии химии ацетилена, но уже сейчас сообщество химиков органиков может «пожинать первые плоды» полученного автором опыта. Так, не без удовольствия можно отметить, что разработанный диссертантом удобный модулярный подход к синтезу 3,3',4,4'-тетраметоксибензила получил дальнейшее развитие и лег в основу оригинального способа синтеза полифункционализированных 9,10-фенантренихинонов (S.Trosien, S. R. Waldvogel *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2976-2979.)

Работу автора характеризует высокий теоретический и экспериментальный уровень проведения исследований, дополненный квалифицированным привлечением современных физико-химических методов изучения строения органических соединений, включая квантовохимические расчеты.

Считаю, что выполненная Давыдовой М.П. работа является заметным вкладом в изучении такой фундаментальной задачи, как исследование реакционной способности функциональных производных ацетилена и выявление их синтетического потенциала с целью получения перспективных материалов и биологически активных агентов.

Выполненное исследование полностью **соответствует требованиям пункта 9 Положения №842** о порядке присуждения ученых степеней от 24 сентября 2013 года.

По актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверности, новизне и практической значимости диссертационная работа **соответствует всем требованиям ВАК** о порядке присуждения ученых степеней, а ее автор, **ДАВЫДОВА Мария Петровна, несомненно заслуживает присуждения** ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

10 декабря 2014 г.

Официальный оппонент

Старший научный сотрудник

Лаборатории промежуточных продуктов НИОХ СО РАН,

доцент, кандидат химических наук _____ Д.Г. Мажукин

Подпись с.н.с., доц., к.х.н. Мажукина Д.Г.

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь НИОХ СО РАН

доцент, кандидат химических наук _____ И.А. Халфина

