

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию Меркушева Антона Андреевича
«Рециклизации фуранов через реакции элиминирования», представленную на
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия**

Диссертационная работа Меркушева А.А. посвящена синтезу разнообразных ацилвинилзамещенных гетероциклов на основе рециклизации фуранов под действием окислителей или с последующим элиминированием уходящей группы. Интерес к данному направлению связан с широкими синтетическими возможностями производных фурана, которые, с одной стороны, являются типичными гетероциклами, а с другой – скрытыми 1,4-дикетонами, что позволяет на их основе осуществлять построение разнообразных циклических структур. Такая стратегия является эффективной и приводит к получению как соединений, показывающих высокую биологическую активность, так и природных веществ. Хотя в литературе имеются данные о трансформациях фуранов в присутствии окислителей, но такие направления имеют ограниченное применение в синтезе гетероциклических соединений. Окислительная рециклизация фуранов под действием нуклеофила, находящегося в боковой цепи, представляет собой малоисследованное направление, поэтому тема и сформулированная цель диссертационной работы Антона Андреевича является **актуальной**. Кроме того, производные фурана, которые лежат в основе работы, являются продуктами переработки биомассы, что также обуславливает интерес к химическим свойствам данных гетероциклических соединений.

Практическая значимость состоит в том, что Меркушеву А.А. на основе реакции рециклизации фуранов удалось осуществить синтез 2-(2-ацилвинил)замещенных производных индола и бензофурана. Данные продукты представляют интерес как с точки зрения биологической активности, так и в дальнейшем синтетическом применении. Это было убедительно представлено на примере синтеза аналога флиндерола С, который был получен в виде индивидуального *цис*-изомера. Следует также отметить тщательную оптимизацию условий, что позволило с хорошими выходами (в некоторых случаях количественными) и с высокой стереоселективностью проводить раскрытия фуранов в разнообразные гетероциклы. Важным моментом является то, что синтезированные в работе *Z*-алкенилиндолы труднодоступны для получения другими способами из-за их легкой изомеризации.

Научная новизна убедительно обоснована диссертантом, также подтверждается присутствием среди опубликованных работ статьи в одном из ведущих журналов по

органической химии, «*Organic Letters*». Окислительное раскрытие фуранового кольца, предложенное в работе, является новым превращением по сравнению с уже известными трансформациями и демонстрирует широкий синтетический потенциал. Показаны границы применимости данного превращения и возможность образования разнообразных по структуре продуктов в зависимости от природы нуклеофильного центра в боковой цепи. Найдены удобные условия для получения 2-(2-ацилвинил)бензофуранов с помощью рециклизации фурфуриламинов под действием 2-гидроксибензгидролов с последующим элиминированием уходящей группы.

Достоверность полученных результатов, **обоснованность** научных положений, выводов и заключения подтверждаются использованием полноценного набора современных методов анализа органических соединений, таких как ИК- и ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, а также сопоставлением полученных результатов с литературными данными. Результаты работы, представленной к защите, прошли достаточную апробацию на международных и всероссийских конференциях.

Диссертация изложена на 112 страницах и включает введение, 3 главы (литературный обзор, обсуждение результатов и экспериментальная часть), список сокращений, заключение и список литературы, включающий ссылки на 216 литературных источников.

Во введении диссертации убедительно обоснована актуальность темы исследования, дано представление о разработанности темы. Сформулированы цель и задачи диссертационной работы. Отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы; указаны положения, выносимые на защиту, а также методология и методы диссертационного исследования. Указано, за счёт чего обеспечивалась достоверность полученных данных. Представлены сведения о личном вкладе автора, об апробации результатов работы и о структуре диссертации, а также приведены благодарности.

Литературный обзор включает в себя данные об окислительных трансформациях фуранов (раздел 1.1), где систематизированы данные по влиянию на результат реакций природы заместителей и используемого окислителя. В отдельном разделе рассматривается перегруппировка Ахматовича (раздел 1.2) как важный представитель такого типа превращений и показаны ее синтетические возможности для получения циклических систем. В разделе 1.3 уделяется внимание перегруппировке Пианкателли, которая протекает без использования окислителей за счет элиминирования уходящей группы. Во всех разделах (1.1–1.3) представлены результаты по применению рециклизации фуранов в качестве ключевой стадии для синтеза природных соединений, что также показывает

высокую актуальность выбранного направления. Достоинством литературного обзора является то, что его материал был частично опубликован в недавнем микрообзоре в журнале «Химия гетероциклических соединений» (Меркушев А. А. Фотохимическое окисление фуранов в синтезе природных соединений /2016, Т. 52, С. 359–361).

В главе 2 представлены результаты исследований, полученные Меркушевым А.А. в ходе выполнения диссертационной работы. Данная глава также включает спектральные данные (ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C), данные элементного анализа и масс-спектрометрии для всех полученных соединений в виде таблиц, что весьма удобно для восприятия и наглядно. Раздел 2.1 содержит результаты по окислительной трансформации фуранов в индолы, а также по синтезу аналога флиндерола С с использованием этой рециклизации. Данный раздел является наиболее объемным и материал, представленный в нем, был опубликован в журнале «*Organic Letters*». Хотя данная стратегия получения 2-(2-ацилвинил)индолов из простейших и доступных производных фурана включает две стадии (реакция Фриделя–Крафтса, рециклизация фурана), следует отметить высокие выходы на каждой из стадий, в некоторых случаях достигающих количественные. Необычная стереоселективность окислительной трансформации фуранов в индолы была объяснена благодаря выделению спироциклического интермедиата. В этой части диссертационной работы уделяется внимание установлению возможности применения такой рециклизации для получения разнообразных алкенилзамещенных гетероциклов, а также влиянию природы нуклеофила в боковой цепи на результат реакции.

В разделе 2.2 приведены данные по синтезу 2-(2-ацилвинил)бензофуранов с использованием замещенных фурфуриламинов и 2-гидроксibenзгидролов, которые были получены в свою очередь с помощью реакции Гриньяра. Важной стадией в данной реакции является элиминирование уходящей группы, поэтому приведено детальное изучение влияния природы уходящей группы на эффективность процесса. Такая стратегия в отличие от окислительной трансформации позволяет в одну стадию получать алкенилзамещенные гетероциклы из фуранов, не выделяя продукты алкилирования по Фриделю-Крафтсу.

Экспериментальные результаты, полученные А. А. Меркушевым в данной диссертационной работе, профессионально интерпретированы, предложены возможные механизмы превращений с указанием интермедиатов. Тщательный подход к поиску оптимальных условий проведения каждого нового превращения позволил осуществлять реакции с максимальным выходом, высокой стереоселективностью и использовать исходные соединения, содержащие разнообразные заместители.

Хотя основная и важная часть работы (разделы 1.1, 1.2, 2.1) посвящена окислительной рециклизации фуранов, название диссертации «Рециклизации фуранов через реакции элиминирования», безусловно, соответствует представленному материалу, так как при трансформации фуранов под действием нуклеофильного центра, находящегося в боковой цепи, как с использованием окислителей, так и без их участия происходит элиминирование простых молекул.

Автореферат и опубликованные в научной печати работы А. А. Меркушева (10 публикаций, включая 3 статьи в рецензируемых журналах и 1 патент) **полно и правильно отражают основные научные результаты, положения и выводы**, приведенные в диссертации. Диссертация и автореферат грамотно написаны и аккуратно оформлены.

При ознакомлении с диссертацией и авторефератом возник ряд вопросов:

- 1) Механизм образования 2-(2-ацилвинил)индолов (схема 2.6 в диссертации, схема 1 в автореферате) включает региоселективное эпоксицирование фуранового кольца. Возможно ли эпоксицирование другой двойной связи и с чем связана селективность такого превращения, ведь даже в случае производного, содержащего объемный *трет*-бутильный заместитель ($R^1 = t\text{-Bu}$), конечный индол образуется с высоким выходом (85%)?
- 2) Реакции получения индолов (схема 2.6 в диссертации, таблица 3 в автореферате) и бензофуранов (Схема 2.22 в диссертации, схема 8 в автореферате), судя по предлагаемому механизму, протекают через спироциклические интермедиаты близкого строения. Но в случае индолов удастся выделить соединения с *Z*-конфигурацией двойной связи, тогда как в случае бензофуранов образуется *E*-изомеры. С чем это связано? Фиксировалось ли при оптимизации реакции фурфуриламинов с 2-гидроксибензгидролов (таблица 2.21 в диссертации, таблица 6 в автореферате) образование 2-(2-ацилвинил)бензофуранов, имеющих *Z*-конфигурацию двойной связи?
- 3) В данной диссертационной работе для получения 2-(2-ацилвинил)бензофуранов из фурфуриламинов (таблица 2.23 в диссертации, таблица 8 в автореферате) использована стратегия, основанная на элиминировании уходящей группы. Возможно ли для синтеза данных соединений использовать окислительную трансформацию фуранов, которая была применена для синтеза 2-(2-ацилвинил)индолов?

Диссертация Меркушева А.А. является тщательно спланированным, цельным исследованием, имеющим преимущественно синтетическую направленность, и представляет законченную научно-квалификационную работу, выполненную на

высоком теоретическом и экспериментальном уровне. В диссертации изложены новые результаты, имеющие существенное значение для развития отечественной химической науки.

Считаю, что диссертационная работа Меркушева Антона Андреевича **«Рециклизации фуранов через реакции элиминирования»** по актуальности, объему выполненной работы, теоретической и практической значимости, достоверности результатов, обоснованности научных положений и выводов отвечает требованиям пп. 9-14 постановления Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, **Меркушев Антон Андреевич, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.**

Официальный оппонент, доцент кафедры органической химии и высокомолекулярных соединений института естественных наук и математики
Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,
кандидат химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Обыденнов Дмитрий Львович

8.09.2017

Подпись Обыденнова Дмитрия Львовича удостоверяю.

Ученый Секретарь

Ученого совета УрФУ, к.т.н.



В.А. Морозова

Контактные данные :

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (ФГАОУ ВО УрФУ)
620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19
телефон: +7 (343)389-95-96
e-mail: dmitry.obydenov@urfu.ru