

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию Коротаева Владислава Юрьевича «3-Нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хромены: синтез, реакции нуклеофильного присоединения и циклоприсоединения», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Коротаева Владислава Юрьевича отражает основные тенденции современной органической химии в области поиска путей построения новых гетероциклических соединений. Основной акцент диссертационной работы поставлен на исследованиях синтетического потенциала ранее не изученных 2-галогенметилзамещенных 3-нитро-2*H*-хроменов как объектов для получения более структурно-сложных молекул с потенциальной биологической активностью. Введение различных заместителей в 2*H*-хроменую систему позволяет повысить регио- и стереоселективность взаимодействий 3-нитро-2*H*-хроменов с различными реагентами, а в отдельных случаях приводит к протеканию атом-экономных реакций, что соответствует современным принципам органического синтеза и некоторым канонам «зеленой химии». В этой связи диссертационная работа Коротаева В.Ю. является **актуальной и своевременной**. Актуальность выбранного направления дополняется тем, что структурные фрагменты синтезированных в работе соединений совпадают со структурными единицами известных природных и синтетических биологически активных соединений, таких как мундусерон, доксантрин, SKF38393, алкалоиды ламелларинов и др.

Исходя из актуальности тематики, Коротаевым В.Ю. сформулирована **цель работы** – это разработка методов синтеза и исследование синтетического потенциала новых 3-нитро-2*H*-хроменов, содержащих трифтор- или трихлорметильную группу в положении 2. На основании поставленной цели четко сформулированы **задачи**, включающие исследование взаимодействий исходных 2-галогенметилзамещенных 3-нитро-2*H*-хроменов с нуклеофильными реагентами и процессов их циклоприсоединения, а также разработку Δ^3 -аннелирования 2-тригалогенметил-2*H*-хроменовой системы карбо- и гетероциклами. Обозначенные задачи полностью охватывают спектр проблем диссертационной работы. **Положения, выносимые на защиту**, сформулированы четко и соответствуют содержанию работы.

Диссертационная работа Коротаева В.Ю. изложена на 396 страницах и содержит введение, три главы, заключение и список цитируемой литературы (289 наименований). В диссертации представлено 43 таблицы, 55 рисунков и многочисленные схемы.

Глава 1 диссертационной работы содержит литературный обзор, посвященный анализу методов синтеза и химических свойств 3-нитро-2*H*-хроменов. Автор отмечает, что все методы синтеза 3-нитро-2*H*-хроменов можно разделить на три группы: конденсация салициловых альдегидов или их иминов с непредельными нитросоединениями; модификация уже имеющегося скелета 2*H*-хроменов нитрованием двойной связи пиранового цикла; функционализация базовой структуры 3-нитро-2*H*-хроменов путем введения заместителя в положение 2. При этом реакционная способность синтезированных соединений определяется в

основном нитроалкеновым фрагментом, но и заместители в положении 2 в 3-нитро-2*H*-хроменах способны влиять на направления некоторых реакций.

Доказательствами этим утверждениям являются приведенные в литобзоре данные о взаимодействиях 2-замещенных 3-нитро-2*H*-хроменов с *S*- и *P*-нуклеофилами, о процессах циклоприсоединения указанных хроменов и об их восстановительно-окислительных реакциях.

В то же время автором диссертационной работы подчеркивается, что наиболее подробно изучены лишь 2-арил-3-нитро-2*H*-хромены. Реакционная способность других хроменов с заместителем в положении 2, отличным от арильного, практически не рассматривалась, что и определяет выбор 2-трифтор(трихлор)замещенных 3-нитро-2*H*-хроменов как объектов исследования в настоящей работе.

Литературный обзор диссертационной работы выполнен достаточно профессионально и имеет аналитический взгляд на достижения мировой науки в указанной области.

Глава 2 является описанием достижений автора данной диссертационной работы и состоит из двух основных подглав – это описание разработанных методов синтеза новых 3-нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хроменов и их реакционной способности во взаимодействиях с различными нуклеофилами и в реакциях циклоприсоединения. Каждая из подглав логично разделена на разделы.

Первая из них посвящена достижениям Коротаяева В.Ю. в области синтеза 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов и их замещенных аналогов со следующими группами: фенильной в положении 2, метильной в положении 4 и азогруппой в положении 7. Если для синтеза 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов и 3-нитро-2-трифторметил-2-фенил-2*H*-хроменов в работе использованы известные методики с небольшой коррекцией реакционных условий (раздел 2.1.1), то для получения других аналогов 3-нитро-2*H*-хроменов Коротаяевым В.Ю. разработаны собственные подходы. Так, например, попытка синтеза 4-метил-2-тригалогенметил-2*H*-хроменов из 2-гидроксиацетофенона и нитроалкенов приводила к осмолению реакционной массы и низкой конверсии исходных соединений (раздел 2.1.2). Для получения целевых 4-метилзамещенных 2*H*-хроменов Коротаяевым В.Ю. выбрана и успешно осуществлена тандемная конденсация *N*-незамещенных иминов 2-гидроксиацетофенонов с нитроалкенами, упоминание о которой исчисляется единичными работами. Аналогичная ситуация сложилась и с синтезом 7-аза-2*H*-хроменов. Автором диссертационной работы установлено, что наиболее оптимальным методом синтеза целевых соединений является реакция сопряженных нитроалкенов с гидрохлоридом пиридоксаля. Стоит отметить, что все исходные 3-нитро-2*H*-хромены являются перспективными высокоактивными субстратами для получения более сложных молекул.

Вторая подглава отражает достижения автора диссертационной работы в области исследований взаимодействий синтезированных производных 3-нитро-2*H*-хроменов с *S*-, *N*- и *C*-нуклеофилами (разделы 2.2.1, 2.2.2), а также в реакциях циклоприсоединения (раздел 2.2.3). Обоснованность изученных взаимодействий продиктована их новизной и значимостью получаемых соединений, аналоги которых обладают ценной биологической активностью.

В результате взаимодействий 3-нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хроменов с *n*-тиокрезолом, этилмеркаптоацетатом и 2-меркаптоэтанолам установлено, эти реакции протекают как нуклеофильное присоединение меркаптанов по

активированной двойной связи исходных хроменов и приводит к получению 2,3,4-тризамещенных хроменов. Данный вид взаимодействий не является стереоселективным и приводит к получению четырех возможных стереоизомеров.

В результате взаимодействий 3-нитро-2-трифторметил-2*H*-хроменов с ароматическими аминами установлено, что эти реакции приводят к образованию 4-ариламинозамещенных производных по аналогичному направлению, зарегистрированному в случае с участием меркаптанов, но в качестве продуктов реакции образуются соответствующие либо *транс,транс*-, либо *цис,транс*-хроманы.

При использовании в данной реакции гидразингидрата получен иной результат: его взаимодействие с хроменами не останавливается на стадии нуклеофильного присоединения, а сопровождается рециклизацией пиранового кольца в пиразолидиновое. Участие в данной реакции трихлорметилзамещенных хроменов приводит к получению одного термодинамически более устойчивого 3,4-*транс*-,4,5-*транс*-диастереомера, а взаимодействие трифторметилзамещенных хроменов с гидразингидратом сопровождается образованием соответствующих гидразонов в результате побочного процесса.

Логичным продолжением исследований автора работы является изучение взаимодействий базовых хроменов с *C*-нуклеофилами, поскольку структурный фрагмент 3-нитро-2*H*-хроменов является активным акцептором Михаэля:

– во взаимодействиях 2-CCl₃-хроменов с нитрометаном и нитроэтаном синтезированы соответствующие 3-нитро-4-нитроалкил-2-трихлорметилхроманы как результат присоединения нитроалкана по нитроалкеновому фрагменту исходных соединений;

– в результате взаимодействий тригалогенметилпроизводных хроменов с натриевыми солями ацетилацетона и ацетоуксусного эфира выделены соответствующие *транс,транс*-2,3,4-тризамещенные хроманы, являющиеся также результатом присоединения. На примере двух представителей *транс,транс*- и *цис,цис*-тризамещенных хроменов изучено явление атропоизомерии;

– взаимодействия исходных хроменов с индолом, *N*-метилиндолом и *N*-метилпирролом также приводят к продуктам присоединения по активированной двойной связи – *цис,транс*-2-трифторметил- и *транс-цис*-2-трихлорметилпроизводным;

– по аналогии с известными работами осуществлено взаимодействие 2-трифторметилзамещенных хроменов с 2-(1-фенилалкилиден)малононитрилами, получены соответствующие функционализированные 6-трифторметил-6*H*-добензо[*b,d*]пираны как результат домино-последовательности, включающей присоединение по Михаэлю, внутримолекулярную циклизацию и таутомеризацию и сопровождающейся отщеплением нитрогруппы. При использовании в реакции 2-(1-фенилпропилиден)малононитрила обнаружена и подтверждена ЯМР, РСА и квантово-химическими расчетами [1,5]-сигматропная миграция нитрогруппы;

– во взаимодействиях 3-нитро-2*H*-хроменов с α -морфолиностиролом установлено, что на реакционную способность исходных объектов кроме нитроалкенового фрагмента значительное влияние оказывает также заместитель в положении 2. Так, тригалогензамещенные хромены в реакции с α -морфолиностиролом в зависимости от температуры трансформируются в *транс*-,*цис*- или *транс,транс*-2,3,4-замещенные хроманоенамины, кислотный гидролиз которых дает 3-нитро-4-фенацилхроманы с сохранением конфигурации пиранового цикла. Аналогичное

взаимодействие с 1-морфолиноциклогексеном дает возможность получать соединения класса оксазин-*N*-оксидов, проявляющие свойства высоко реакционноспособных 1,3-диполей;

– с высокой диастереоселективностью протекают взаимодействия 2-тригалогенметилпроизводных 3-нитро-2*H*-хроменов с первичными и вторичными енаминами пуш-пульной природы, их итогом являются *транс*-, *транс*-2,3,4-тризамещенные хроманы, которые могут существовать в виде пары конфигурационно-стабильных атропоизомеров. Структура и стереохимия продуктов взаимодействия определяются конфигурацией C=C-связи енамина. В аналогичных взаимодействиях с третичными енаминами решающим является пространственный фактор;

– по результатам взаимодействия трифторметилзамещенных 3-нитро-2*H*-хроменов с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами в условиях конденсации Гроба установлено, что процесс является удобным методом синтеза широкого ряда новых пентациклических аналогов известных ламелларинов.

Завершающей стадией диссертационной работы являются исследования реакций циклоприсоединения в ряду тригалогенметилзамещенных 3-нитро-2*H*-хроменов. Среди основных достижений этого раздела стоит отметить:

– реакцию Дильса-Альдера с участием хроменов и эфиров енолов. Ее результатами являются циклические нитронаты;

– взаимодействия тригалогенметилзамещенных хроменов приводят к образованию продуктов [3+2]-присоединения, а использование хлорсодержащих хроменов дополнительно сопровождается частичным элиминированием хлороводорода;

– в реакциях хроменов с азотин-илидами возможно получение хромено[3,4-*c*]пирролидинов, хромено[3,4-*a*]пирролизидинов, а также неописанных ранее *эндо*-спиро[хромено[3,4-*a*]пирролизидин-11,2'-инден]-1',3'-диононов.

Особо стоит отметить, что значительная часть описания результатов соискателя отведена доказательствам стереохимического строения синтезированных соединений, которые не вызывают сомнений, поскольку они основаны на тщательном анализе экспериментов ЯМР, данных РСА и квантово-химических расчетах.

Глава 3 диссертационной работы содержит экспериментальную часть. В ней представлены данные об используемом аналитическом оборудовании, о методиках синтеза описанных в исследовании соединений, а также содержатся их физико-химические характеристики.

Заключение диссертационной работы Коротаева В.Ю. сформулировано четко и полностью соответствует тем результатам, которые были достигнуты.

Научная новизна представленной работы является бесспорной и заключается в следующих достигнутых результатах:

– впервые исследованы взаимодействия 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов с нуклеофильными реагентами, амбифилами и 1,3-диполями и выявлены особенности реакционной способности изученных хроменов;

– изучены стереоселективные реакции 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов с ароматическими аминами и гидразингидратом;

– на основе взаимодействий 2-замещенных 3-нитро-2*H*-хроменов с натриевыми солями ацетилацетона и ацетоуксусного эфира разработан метод синтеза *транс*-, *транс*-изомеров 4-(пиразол-4-ил)хроманов;

- обнаружена и изучена стереоселективная 1,5-миграция нитрогруппы в ряду 7-амино-10-метил-6а-нитро-9-фенил-6-трифторметил-6а,10а-дигидро-6H-бензо[с]хромен-8-карбонитрилов;
- установлены факторы, контролирующие структуру продуктов, полученных в результате взаимодействий 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2H-хроменов с енаминами кетонов и 1,3-дикарбонильных соединений;
- исследована атропоизомерия в рядах *транс,транс*- и *цис,цис*-изомеров 2,3,4-тризамещенных хроманов и 14-арил-6-трифторметил-8,9-дигидрохромено[4',3':4,5]пирроло[2,1]изохинолинов;
- изучено регио- и стереоселективное [4+2]- и [3+2]-циклоприсоединение по активированной двойной связи 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2H-хроменов таких реагентов как эфиры енолов, азид натрия и азометин-илиды.

Достоверность научных положений работы, выводов, рекомендаций и заключений не вызывает сомнений, поскольку в ходе исследований активно использованы мощные современные физико-химические методы анализа: ЯМР (в том числе, HMBC и HSQC), PCA, ВЭЖХ-МС, элементный анализ, программный пакет Gaussian и др.

По результатам диссертационной работы Коротаевым В.Ю. опубликованы 1 обзор и 27 статей в рецензируемых зарубежных и отечественных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Отдельные результаты исследования представлены на конференциях различных уровней с опубликованием 9 статей и 24 тезисов докладов. Анализ опубликованных Коротаевым В.Ю. работ показывает, что основные теоретические положения и выводы, сформулированные в диссертации, содержатся в вышедших публикациях, на момент выхода из печати все представленные результаты являлись новыми.

Практическая значимость диссертационной работы состоит в разработке:

- методов синтеза новых 2-трифтор(трихлор)метилзамещенных 3-нитро-2H-хроменов;
- одностадийного способа получения труднодоступных *N*-незамещенных *транс, транс*-3-арил-4-нитро-5-трихлорметилпиразолидинов;
- метода прямого Δ^3 -бензоаннелирования 2-трифторметил-2H-хроеновой системы;
- стереоселективных методов получения 2,3,4-тризамещенных хроманов, содержащих одну или две карбонильные группы в боковой цепи в положении 4;
- методов прямого аннелирования 2-тригалогенметилзамещенных 3-нитро-2H-хроменов пяти- и шестичленным гетероциклом и др.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертации. При прочтении текста диссертационной работы появились следующие замечания:

1. описание программного обеспечения для квантово-химических расчетов необходимо представлять в экспериментальной части там же, где представлено аналитическое оборудование;

2. в экспериментальной части работы (Глава 3, стр. 189) отсутствуют данные об условиях хроматографирования и регистрации масс-спектров синтезированных соединений;

3. в экспериментальной части для некоторых соединений не представлены данные элементного анализа, но имеются данные масс-спектров с указанием *m/z* для молекулярных ионов (соединения **36f**, **ct-38c**, **ct-40a**, **ct-40c** и др.). На самом деле, информация масс-спектров не заменяет данные элементного анализа, поскольку возможно соэлюирование продуктов реакции, и тогда при анализе методом ГХ-МС

может регистрироваться объединенный масс-спектр, а не масс-спектр индивидуального соединения.

При чтении автореферата и диссертации появились следующие вопросы:

1. в литобзоре диссертационной работы (Глава 1) представлены литературные данные о нуклеофильном присоединении *P*-нуклеофила (диалкилфосфита) к 3-нитро-2*H*-хроменам, которое сопровождается элиминированием азотистой кислоты. Аналогичные исследования в рамках данной работы не были запланированы. Каковы прогнозные оценки реакционной способности 2-трифтор(трихлор)метилзамещенных 3-нитро-2*H*-хроменов во взаимодействиях с *P*-нуклеофилами?

2. на стр. 126-127 диссертационной работы представлены результаты взаимодействий хроменов **3a-f,j-o** с α -морфолинстиролом в среде ацетонитрила, образуются 2,3,4-тризамещенные хроманы **33a-l**. Замена ацетонитрила на бензол, толуол, эфир, дихлорметан, 1,4-диоксан, метанол или этанол негативно влияет на образование целевых соединений **33a-l**, по окончании взаимодействий 2,3,4-тризамещенные хроманы **33a-l** не обнаружены. Во взаимодействиях тех же 2-СХ₃-нитрохроменов **3** с 1-морфолинциклопентеном замена ацетонитрила на *трет*-бутилметилэфир, дихлорметан или метанол приводила к снижению целевых 2-СХ₃-хроманоенаминов **38**, но не к их полному отсутствию (стр. 134-135). С чем связано столь избирательное действие ацетонитрила?

3. при исследовании взаимодействия исходных фтор- и хлорсодержащих хроменов **3** с 2,3-дигидрофураном (гетеродиеновый синтез) установлено, что результатами являются *эндо*-аддукты. Лишь в случае хромена **3s** зарегистрировано образование *экзо*-изомера (по данным ЯМР ¹H). В то же время во взаимодействиях хлорсодержащих хроменов **3j,r,w** с винилэтиловым эфиром *экзо*-аддукт не зарегистрирован. Что влияет на результат гетеродиенового синтеза?

Все замечания и вопросы не влияют на общее хорошее впечатление от диссертационной работы и на высокую оценку реализованных исследований. В целом, диссертационная работа Коротаева В.Ю. построена логично и обладает внутренним единством. Она содержит совокупность новых сведений по методам синтеза 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов и их реакционной способности в реакциях нуклеофильного присоединения и циклоприсоединения. По уровню выполнения исследований диссертационная работа Коротаева В.Ю. достойна высоких оценок. Автором использована сложная техника эксперимента, структуры всех синтезированных соединений подтверждены данными современного аналитического оборудования, в работе присутствует грамотная и профессиональная интерпретация полученных анализов. Личный вклад в диссертационную работу Коротаева В.Ю. является решающим, а полученные им результаты вносят значимый вклад в развитие химии гетероциклических биоактивных соединений.

Результаты диссертационной работы Коротаева В.Ю. представляют интерес для специалистов в области органической и медицинской химии и могут быть использованы в таких научных учреждениях как ИОХ РАН, ИОС УрО РАН, ИНЭОС РАН, МГУ, СПбГУ, УрФУ и др. Кроме того, отдельные результаты, достигнутые соискателем в области стереохимических аспектов, достойны их внесения в материалы спецкурсов для магистрантов и аспирантов.

Согласно паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия представленная работа соответствует пунктам:

3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;
4. Развитие теории химического строения органических соединений;
7. Выявление закономерностей типа "структура-свойство";
10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакции органических соединений.

Таким образом, диссертационная работа Коротаева Владислава Юрьевича «3-Нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хромены: синтез, реакции нуклеофильного присоединения и циклоприсоединения» является научно-квалификационной работой высокого уровня. Она содержит обоснованную актуальность, научную и практическую значимость, обладает достаточной новизной, а полученные результаты вносят вклад в развитие химической отрасли, а также в развитие теоретических основ органической химии в целом и химии гетероциклов в частности.

Перечисленная совокупность достоинств диссертационной работы соответствует требованиям п.п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Коротаев Владислав Юрьевич – заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Горбунова Татьяна Ивановна,
доктор химических наук,
старший научный сотрудник
лаборатории фторорганических соединений
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института органического
синтеза им. И.Я. Пастовского
Уральского отделения
Российской академии наук
(ИОС УрО РАН)

620137, Россия, г. Екатеринбург,
ул. С. Ковалевской / Академическая, д. 22 / 20.
Тел./факс: + 7 (343) 369-30-58
e-mail: gorbunova@ios.uran.ru

Горбунова Т.И.
06.09.2018г.

Подпись Горбуновой Т.И. заверяю:
И.о. ученого секретаря ИОС УрО РАН, к.т.н.:



Глазырина Л.Н.