

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию на соискание учёной степени кандидата химических наук

Магкоева Таймураза Тамерлановича

«Синтез и превращения 2-(2-азидостирил)фуранов»

по научной специальности 1.4.3. Органическая химия

Одним из магистральных направлений развития современного органического синтеза является поиск эффективных стратегий построения сложных гетероциклических систем, являющихся ключевыми структурными элементами множества природных соединений, фармакологических субстанций и функциональных материалов. Особое значение придается разработке методов, соответствующих принципам «зеленой химии» и атом-экономичности, которые позволяют за одну или несколько стадий из относительно простых предшественников получать молекулы высокой структурной сложности. В этом контексте использование одnoreакторных и каскадных процессов представляется особенно привлекательным.

Органические азиды занимают уникальное место в арсенале синтетика благодаря своей способности генерировать под воздействием тепла, света или катализаторов высокорреакционноспособные нитрены. Эти электронодефицитные частицы способны внедряться по связям C–N, участвовать в циклизациях и перегруппировках, открывая прямые пути к разнообразным азотсодержащим гетероциклам. Параллельно с этим, фуран – пятичленный кислородсодержащий гетероцикл, проявляющий двойственный характер: с одной стороны, он обладает ароматическими свойствами и вступает в реакции электрофильного замещения, с другой – склонен к реакциям раскрытия цикла, рециклизации и деароматизации. Важно подчеркнуть, что фуран и его производные являются доступными соединениями, поскольку могут быть получены из возобновляемого растительного сырья (пентозансодержащих отходов сельского хозяйства и деревообработки), что придает исследованиям в этой области дополнительную практическую ценность.

Совмещение азидной группы и фуранового цикла в одной молекуле создает уникальную платформу для изучения конкурентных реакций и разработки новых синтетических методологий. Особый интерес представляют замещенные 2-(2-азидостирил)фураны, в которых нитрен, генерируемый из азиды, может атаковать как двойную связь стильбенового фрагмента (путь Сандберга к индолам), так и π -систему самого фуранового ядра. Теоретически такое соревнование центров может приводить к образованию принципиально разных гетероциклических каркасов, включая индолы и хинолины. Однако, несмотря на очевидный потенциал, систематические исследования поведения таких бифункциональных субстратов в литературе практически отсутствовали. Это определило **актуальность** диссертационной работы Магкоева Т. Т., направленной на выявление закономерностей взаимодействия азидной группы с фурановым циклом и разработку на этой основе региоселективных методов синтеза труднодоступных производных индола и хинолина.

Научные положения и выводы, представленные в диссертационной работе, базируются на большом объеме экспериментального материала, полученного с использованием современных физико-химических методов анализа. Автором проделан значительный объем синтетической работы: разработаны методы получения широкого круга исходных соединений, включая новые фосфониевые соли и орто-азидобензальдегиды, синтезированы две серии целевых 2-(2-азидостирил)фуранов

(монозамещенных и геминально дизамещенных), изучено их поведение в условиях каталитического, термического и фотолитического разложения азидной группы. Логика исследования выстроена четко: от разработки методов синтеза субстратов к изучению их реакционной способности и, наконец, к модификации полученных продуктов.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и обеспечена использованием комплекса взаимодополняющих современных физико-химических методов идентификации органических соединений. Строение всех синтезированных веществ, включая промежуточные и целевые продукты, надежно установлено с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS). Для однозначного подтверждения структуры ключевых соединений проведен рентгеноструктурный анализ. Воспроизводимость результатов и тщательная оптимизация условий реакций свидетельствуют о надежности разработанных методик.

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений и заключается в следующем:

1. Впервые проведено систематическое исследование реакции термического, каталитического и фотолитического разложения 2-(2-азидостирил)-5-метилфуранов – субстратов, содержащих два конкурирующих за атаку нитрена реакционных центра: активированную двойную связь и π -избыточное фурановое ядро.
2. Установлено, что направление реакции для монозамещенных 2-(2-азидостирил)фуранов определяется геометрией двойной связи исходного олефина: *транс*-изомеры предпочтительно циклизуются в 2-фурилиндолы по классическому механизму Сандберга, в то время как из *цис*-изомеров, наряду с индолами, образуются продукты атаки нитрена по фурану – 2-ацилвинилхинолины.
3. Ключевым достижением является обнаружение ярко выраженного региодивергентного поведения геминально дизамещенных 2-(2-азидофенил)этен-1,1-диилбис(2-метилфуранов) в зависимости от условий реакции. Показано, что катализ ацетатом родия(II) селективно направляет процесс по пути Сандберга с миграцией одного из фурильных заместителей, приводя к 2,3-дифурилиндолам. В то же время, термический или фотолитический распад азидной группы в тех же субстратах приводит к смене региоселективности и образованию 3-фурил-2-ацилвинилхинолинов, что представляет собой первый пример нитреноидной рециклизации фурана, завершающейся построением хинолинового ядра.
4. Разработан новый, эффективный и препаративно удобный одnoreакторный метод синтеза (гет)арилметилфосфониевых солей из соответствующих (гет)арилкарбинолов с использованием триметилбромсилана в качестве мягкого галогенирующего агента. Метод отличается простотой, мягкими условиями и применим к таким лабильным субстратам, как фурфуриловые и салициловые спирты, синтез фосфониевых солей из которых традиционными способами затруднен.
5. Впервые синтезирован (бис(5-метилфуран-2-ил)метил)дифенилфосфиноксид и на его основе с помощью реакции Хорнера-Виттига получен ряд новых β,β -дифурилстиролов, содержащих два фурильных заместителя у одного sp^2 -гибридного атома углерода.
6. Обнаружена необычная реакция (*E*)-4-(6-метоксихинолин-2-ил)-бут-3-ен-2-она с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты, протекающая как [3+2]-циклоприсоединение с последующей фрагментацией связи C–C и приводящая к образованию 3-формилпирроло[1,2-*a*]хинолина – ценного синтетического интермедиата для построения более сложных полициклических систем.

Теоретическая значимость работы заключается в углублении фундаментальных представлений о реакционной способности органических азидов и механизмах нитреноидных превращений. Установленные закономерности влияния структуры субстрата (конфигурация двойной связи, наличие геминальных заместителей) и условий реакции (катализ, термолиз, фотолиз) на региоселективность атаки нитрена вносят существенный вклад в химию как азидов, так и фуранов. Предложенные механизмы дивергентного образования индолов и хинолинов расширяют современные представления о возможных путях рециклизации фуранового цикла под действием электронодефицитных частиц.

Практическая значимость работы не вызывает сомнений. Разработанные методы открывают препаративные подходы к синтезу широкого круга новых труднодоступных гетероциклических соединений, включая 2-фурил- и 2,3-дифурил-замещенные индолы и 2-фурил-2-ацилвинилхинолины. Эти соединения могут представлять интерес для исследования биологической активности, а также в качестве лигандов, хромофоров и синтонов в органическом синтезе. Предложенный простой и эффективный метод получения фосфониевых солей из спиртов, включая лабильные, имеет самостоятельное препаративное значение и может найти широкое применение в лабораторной практике для синтеза фосфониевых солей и проведения реакции Виттига в одnoreакторном режиме. Обнаруженная реакция фрагментации, ведущая к 3-формилпирроло[1,2-*a*]хинолину, предоставляет новый и оригинальный способ функционализации этой перспективной гетероциклической системы, производные которой обладают разнообразной биологической активностью и флуоресцентными свойствами.

Диссертация Магкоева Т. Т. построена по традиционному плану, состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), заключения (выводов) и списка цитируемой литературы, включающего 118 наименований. Работа изложена на 113 страницах машинописного текста, содержит 59 схем, 4 таблицы и 3 рисунка, что полностью отражает суть проведенного исследования. Структура работы логична, содержание глав взаимосвязано и подчинено общей цели исследования.

Во введении убедительно обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, показаны научная новизна и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту. Глава 1 (Литературный обзор) представляет собой глубокий и критический анализ современного состояния химии органических азидов. Обзор охватывает как классические, так и новейшие подходы к использованию азидов для построения азотистых гетероциклов, с особым акцентом на реакции Кадогана-Сандберга и родственные процессы, ведущие к индолам и карбазолам. Отдельный раздел посвящен немногочисленным, но показательным примерам взаимодействия азидной группы с фурановым циклом. Автор не просто перечисляет известные факты, но и анализирует их, выявляя нерешенные проблемы и обосновывая выбор объектов собственного исследования.

Глава 2 (Обсуждение результатов) является центральной и наиболее важной частью диссертации. Материал изложен логично и последовательно. В первом разделе автор описывает разработку нового метода синтеза (гет)арилметилфосфониевых солей, демонстрируя его эффективность и преимущества, особенно для лабильных фурфуриловых и салициловых спиртов. Это важное методологическое достижение, которое позволило решить ключевую проблему – получение исходных субстратов для дальнейших исследований. Далее автор переходит к синтезу целевых 2-(2-азидостирил)фуранов и детальному изучению их поведения в условиях реакции Сандберга. Особый интерес представляет раздел 2.3, где блестяще продемонстрировано явление региодивергентности. Завершает главу раздел, посвященный попыткам функционализации полученных

хинолинов. Несмотря на то, что ожидаемая реакция циклоприсоединения привела к неожиданному результату – продукту фрагментации, это, безусловно, обогащает исследование и открывает новое направление для дальнейшей работы.

Глава 3 (Экспериментальная часть) содержит подробное описание всех синтезированных в работе соединений, методов их получения и физико-химических характеристик. Приведенные методики исчерпывающи и позволяют воспроизвести результаты любому квалифицированному химику-синтетику. Использование современных методов анализа (ЯМР, HRMS, PCA) гарантирует достоверность установления структур.

Выводы (заключение) диссертации в полной мере соответствуют поставленным задачам и отражают основные научные результаты работы. Они сформулированы четко и однозначно.

Основные результаты диссертационного исследования полностью отражены в научной печати. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science (Journal of Organic Chemistry и Chemistry of Heterocyclic Compounds), а также 3 тезиса докладов на научных конференциях. Опубликованные работы и автореферат полностью соответствуют содержанию диссертации.

Работа Магкоева Т. Т. производит очень хорошее впечатление. Она написана логично, грамотным научным языком, результаты четко структурированы и обсуждены. Однако наряду с высокой оценкой работы, при ее прочтении возник ряд замечаний и вопросов, не снижающих ее общей ценности.

Замечания:

1. В тексте диссертации встречаются опечатки и стилистические погрешности. На схеме 57 в структуре, предшествующей продукту **15d**, отсутствует атом азота. На схеме 47 для соединения **6a** не указаны радикалы R^1 и R^2 . В продукте реакции на схеме 29 отсутствует двойная связь. На схемах 13 и 15 некорректно представлены некоторые заместители, например, вместо «4-FPh» правильнее написать «4-FC₆H₄». На схеме 43 в формуле продуктов **3a–k** присутствует лишний атом водорода, а для соединений **3e–h** не указан радикал R^1 . Не хватает скобки в названии «2-(2-азидофенил)этен-1,1-диил)бис(2-метилфуранов)» (с. 5, 6).

2. Присутствуют неудачные фразы: «Реакции аза-Виттига...» вместо «Аза-реакции Виттига...» (с. 9); «бензогетеролов» (с. 14); «Реакция Кадогана-Сандберга и связанные процессы» вместо «...родственные процессы» (с. 18); «электронооттягивающие группы» (с. 26); «Проблема селективизирования термолиза» (с. 42); «...вещество, претерпевающее побочные процессы...» (с. 55); «стильбены **9c, f** были подвержены термолизу...» вместо «...подвергнуты...» (с. 42).

3. В спектре ЯМР ¹³C для соединения **5d** (с. 65) квартетный сигнал при 124.1 м. д., по-видимому, соответствует одному атому углерода, а не двум. В спектре ЯМР ¹H для продукта **9g** (с. 76) сигнал при 7.06 м. д. должен интегрироваться на один протон. В спектре ЯМР ¹H для продукта **14j** (с. 93) сигнал при 2.41 м. д. (д, $J = 15.7$ Гц, 6H) является не дублетным, а представляет собой два близко расположенных синглетных сигнала, каждый из которых отвечает трем протонам метильной группы. Это же касается и соединений **14k,m,q**.

4. Для соединений **9a–k** отсутствуют сведения о соотношении *E*- и *Z*-изомеров. При этом на с. 42 указано, что выходы продуктов **10c,f** и **11c,f** коррелируют с количествами *цис*- и *транс*-

изомеров в смеси исходных олефинов **9c,f**. В то же время об этом трудно судить при отсутствии данных об их соотношении, к тому же при высокой температуре потенциально возможно протекание изомеризации. Также отсутствуют данные о диастереомерном составе продуктов **12a-h**.

5. Поскольку в экспериментальной части отсутствует расшифровка спектров ЯМР, имело бы смысл в разделе «Обсуждение результатов» рассмотреть наиболее характеристичные сигналы, подтверждающие строение полученных соединений. Также нет данных об условиях выращивания монокристаллов для РСА и не приведены номера соединений в Кембриджской базе структурных данных.

6. Так как в литературном обзоре присутствует большое число аббревиатур, имело бы смысл привести в диссертации список сокращений.

Вопросы:

1. Как можно объяснить тот факт, что в случае стирола **7b** образуется смесь *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 1:1 (схема 48), тогда как для продуктов **7a,c** получены индивидуальные *E*-изомеры?

2. Почему нитрозамещенная фосфониевая соль **3b** по первому способу образуется с выходом 77%, а при обратной последовательности смешения реагентов только в следовых количествах?

3. Возможно ли применение методики 2 для синтеза фосфониевых солей **3** из третичных карбинолов?

4. При изучении поведения β,β -дифурилстиролов **12** в условиях фотолиза (метод С) автор использовал облучение светом с длиной волны 455 нм. Проводились ли эксперименты с другими длинами волн? Какова, на взгляд автора, роль длины волны в селективности процесса? Является ли идентичным механизм образования хинолинов **15** при фотолизе и термолизе?

5. Для пирроло[1,2-*a*]хинолина **18** отсутствует обсуждение возможного механизма фрагментации. Предпринимались ли попытки зафиксировать какие-либо интермедиаты этой реакции, например, с помощью хромато-масс-спектрометрии реакционной смеси на ранних стадиях? Было бы желательно видеть более развернутую механистическую дискуссию по этому необычному превращению.

6. Насколько стабильны полученные азидосодержащие олефины **9** и **12** при длительном хранении, и какие меры предосторожности необходимы при работе с ними?

7. Планируется ли изучение биологической активности синтезированных производных индола и хинолина, учитывая их структурное сходство с известными фармакофорами? Были ли проведены предварительные скрининги?

Указанные замечания и вопросы носят дискуссионный или редакционный характер, не затрагивают существа работы и не влияют на ее высокую научную и практическую значимость.

Заключение. Диссертация Магкоева Таймураза Тамерлановича «Синтез и превращения 2-(2-азидостирил)фуранов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная

