

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Семеновой Ирины Александровны на тему «ПЕРИЦИКЛИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ 4*H*-ХРОМЕНОВ И ИХ БЕНЗНАЛОГОВ КАК МЕТОД ПОСТРОЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Фрагменты 4*H*-хромена и хромено[2,3-*b*]хромана являются основой скелета целого ряда биологически активных природных соединений, в том числе флавоноидов, алкалоидов, токоферолов. С этой точки зрения доступные 4*H*-хромены, несомненно, являются перспективными субстратами для синтеза подобных кислородсодержащих гетероциклических систем на основе перициклических реакций. Действительно, 4*H*-хромены без акцепторного заместителя в положении 3 пиранового цикла являются аналогами виниловых эфиров, что позволяет рассматривать их в качестве электронообогащенных диенофилов. Введение дополнительной кратной связи, находящейся в сопряжении с двойной связью пиранового цикла, приводит к 1-арилокси-1,3-диенам хроменого ряда, которые активны по отношению к электронодефицитным диенофилам. Напротив, наличие в 2-незамещенных 4*H*-хроменах электроноакцепторной группы в положении 3 делает их "скрытыми" эквивалентами альдегидов, способных реагировать с нуклеофилами, 1,3-диполями и электронодонорными 1,3-диенами.

В то время как синтетический потенциал 4*H*-хроменов в реакциях с нуклеофилами, окислителями и восстановителями раскрыт достаточно полно, перициклические реакции с их участием изучены мало. Вовлечение функционализированных 4*H*-хроменов в перициклические процессы, позволяющие увеличить молекулярную сложность в одну стадию и характеризующиеся 100%-й атомной экономией, а также высокой регио- и стереоселективностью, открывает широкие возможности для синтеза новых поликонденсированных кислородсодержащих гетероциклических систем, представляющих практический интерес. Исходя из вышесказанного, **актуальность темы исследования** диссертационной работы Семеновой И.А. не вызывает сомнений.

**Цель и задачи научного исследования.** Цель диссертационной работы Семеновой И.А. заключалась в разработке новых подходов к синтезу кислородсодержащих гетероциклов на основе перициклических реакций с участием 4*H*-хроменов и их бензанаалогов. Исходя из поставленной цели были сформулированы следующие задачи: получить широкий спектр β-карбонилзамещенных 4*H*-хроменов и их бензанаалогов на основе реакции Дильса-Альдера между генерируемыми *in situ opto*-метиленхинонами и пуш-пульными олефинами; разработать эффективные методы синтеза ареноконденсированных пирано[2,3-*b*]пиранов посредством электроциклических превращений хроменкарбальдегидов с 1,3-дикарбонильными соединениями гетероциклического ряда; исследовать синтетический потенциал 4*H*-

хроменов в качестве диенофилов с различными предшественниками *o*-метиленихинонов, а также в качестве диполярфилов с нестабилизированным *N*-метилазометин-илидом; изучить взаимодействие *4H*-хроменов и их бензаналогов с карбенами; разработать способ получения  $\beta$ -винилхроменов как представителей 1-арилокси-1,3-диенов и изучить их реакционную способность в отношении электронодефицитных диенофилов.

**Научная новизна работы** заключается в том, что автором разработан трехкомпонентный способ получения 4-арил-*4H*-бензо[*h*]хроменов из  $\alpha$ -нафтола, ароматических альдегидов и  $\beta$ -енаминонов. Впервые синтезирован ряд  $\beta$ -винилзамещенных *4H*-хроменов, которые были введены в реакцию Дильса-Альдера с индан-1,2,3-трионом, диметилацетилендикарбонилатом и диэтил-2,3-дицианофумаратом. Электронообогащенные *4H*-хромены и их ареноконденсированные аналоги впервые использовались в качестве диенофилов в реакции [4+2]-циклоприсоединения с предшественниками *o*-метиленихинонов – 2-нафтольными основаниями Манниха и ацетальями салициловых альдегидов. На основе реакций формального окса-[3+3]-циклоприсоединения получен ряд производных пирано[2,3-*b*]хромена из *4H*-хромен-3-карбальдегидов и 1,3-дикарбонильных соединений или 2-нафтолов. Разработан каскадный способ получения 3-(1*H*-бензо[*f*]хромен-2-ил)-*N*-(пиридин-2-ил)акриламидов из хроменкарбальдегидов и 2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2,4(3*H*)-дионов. Посредством [2+1]-циклоприсоединения дигалогенкарбенов к *4H*-хроменам синтезирован ряд *гем*-дигалогентетрагидроциклопропа[*b*]хроменов, последующее раскрытие которых обеспечивает доступ к пушпульным хроменкарбальдегидам. Высокополяризованные *4H*-хромены введены в реакцию с нестабилизированным *N*-метилазометин-илидом с образованием линейно связанных с хроменным фрагментом оксазолидинов и пирролидинов, а также гексагидрохромено[2,3-*c*]пирролов в случае  $\beta$ -нитрозамещенных хроменов. В реакции диметоксикарбена с 3-трифторацетил-*4H*-хроменами получены производные фуоро[3,4-*b*]хромена. Предложен новый способ получения  $\alpha$ -(трифторметил)фуранов из 3-перфторацил-*4H*-хроменов и стабилизированных илидов серы.

**Практическая значимость работы** состоит в том, что диссертантом разработаны новые подходы к синтезу полядерных гетероциклических соединений с фрагментом *4H*-пирана из *4H*-хроменов посредством перициклических реакций. Полученные в работе результаты являются научной основой для синтеза тетрагидроциклопропа[*b*]хроменов, пирано[2,3-*b*]хроменов, *N*-пиридилакриламидов, хроменилоксазолидинов и пирролидинов, гексагидрохромено[2,3-*c*]пирролов, дигидрофуоро[3,4-*b*]хроменов,  $\alpha$ -(трифторметил)фуранов. Наличие в ареноконденсированных кислородсодержащих гетероциклах структурных фрагментов, встречающихся в большом числе природных и биологически активных соединений, определяет перспективность исследования их фармакологических свойств.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа Семеновой И.А. изложена на 225 страницах, содержит 9 таблиц и 24 рисунка. Список цитируемой литературы включает 261

ссылку на литературные источники. Работа построена классически и состоит из введения, аналитического обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы.

Во **введении** автор определяет актуальность исследования, формулирует цели и задачи работы, а также кратко характеризует основные результаты собственных исследований. **Литературный обзор** (глава 1) состоит из шести частей, в которых обсуждаются химические свойства 4*H*-хроменов и их бензанаалогов: реакции с нуклеофилами, палладий-катализируемое арилирование, окислительные трансформации, реакции восстановления, перициклические реакции и другие превращения с участием пиранового цикла 4*H*-хроменов.

**Обсуждение результатов** (глава 2) содержит пять разделов, в которых представлены собственные исследования автора. Первый раздел посвящен синтезу исходных соединений – производных спиро[хромено-4,3'-оксиндола] и карбонил-замещенных 4-арил-4*H*-бензо[*h*]хроменов. Для синтеза спиро[хромено-4,3'-оксиндолов] автор использует известный подход, основанный на реакции пуш-пульных енаминоальдегидов с *o*-метилехинонами, которые генерируют *in situ* из салициловых спиртов, содержащих оксиндольный фрагмент. Для получения 4-арил-4*H*-бензо[*h*]хроменов использовалась трехкомпонентная реакция с участием  $\alpha$ -нафтола, ароматического альдегида и пуш-пульного олефина, в качестве которого выступали 1,1,1-трифтор-4-морфолинобут-3-ен-2-он, 1-(диэтиламино)-4,4,5,5,5-пентафторпент-1-ен-3-он и метил-4-морфолино-2-оксобут-3-еноат.

Во втором разделе обсуждаются электроциклические реакции с участием 4*H*-хроменов: формальное [3+3]-циклоприсоединение хроменкарбальдегидов с образованием пирано[2,3-*b*]хроменов, включающее конденсацию Кневенагеля с последующей 6 $\pi$ -электроциклизацией, и каскадная реакция с участием хроменкарбальдегидов и пиридо[1,2-*a*]пиримидиндионов, в которой первоначально образующиеся циклические ацетали при длительном нагревании трансформируются в *N*-пиридилакриламида.

Третий раздел главы посвящен реакциям циклоприсоединения с участием 4*H*-хроменов. Взаимодействие 4*H*-хроменов с дихлор- и дифторкарбенами вело к образованию соответствующих продуктов циклопропанирования, причем *gem*-дихлорпроизводные удалось трансформировать в хроменкарбальдегиды кипячением в уксусной кислоте в присутствии 2 экв. AgOAc. 1,3-Диполярное циклоприсоединение *N*-метилазаметин-илида к перфторацетилзамещенным 4*H*-хроменам протекало хемоселективно, приводя к образованию оксазолидинов, линейно связанных с хроменовым фрагментом, тогда как трифторацетилзамещенный спиро[хромен-4,3'-индолин]-2'-он реагировал с этим илидом неселективно, образуя смесь продуктов циклоприсоединения по связям C=C и C=O. Взаимодействие 3-нитро-4*H*-хромена и 2-нитро-1*H*-бензо[*f*]хроменов с *N*-метилазаметин-илидом вело к конденсированным пирролидинам. Реакция трифторацетильных производных 4*H*-хроменов с диметоксикарбеном протекала как формальное [4+1]-циклоприсоединение с образованием трифторметилзамещен-

ных дигидрофуоро[3,4-*b*]хроменов, которые не удалось трансформировать в соответствующие фуоро[3,4-*b*]хромены. В реакциях с *o*-метиленихинонами, которые генерировались *in situ* либо из оснований Манниха нафталинового или карболинового ряда, либо из салициловых альдегидов или нафталяльдегида и триэтилортоформиата, ареноконденсированные 4*H*-пираны выступали в качестве диенофилов, давая соответствующие хромено[2,3-*b*]хромены.  $\beta$ -Винилзамещенные 4*H*-хромены, синтезированные из соответствующих хроменкарбальдегидов по реакции Виттига, были введены в реакцию Дильса-Альдера с электронодефицитными диенами с получением соответствующих аддуктов [4+2]-циклоприсоединения.

В четвертом разделе обсуждается пример [3,3]-сигматропной перегруппировки в ряду 1*H*-бензо[*f*]хроменов.

В заключительном разделе главы 2 обсуждается реакция  $\beta$ -перфторацилхроменов со стабилизированными сложноэфирной группой илидами серы с образованием  $\alpha$ -(трифторметил)фуранов.

**Экспериментальная часть работы** (глава 3) содержит сведения о методиках эксперимента и физико-химические характеристики всех синтезированных соединений. Семенов И.А. проведена большая экспериментальная работа по синтезу и структурной идентификации полученных соединений.

**Выводы** по работе сформулированы четко и полностью соответствуют основным результатам работы.

**Достоверность полученных результатов** не вызывает сомнений. Полученные соединения охарактеризованы с применением современных методов физико-химического анализа: ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ. Для изучения механизмов реакций использовались квантово-химические расчеты.

Автореферат диссертации полностью отражает ее содержание.

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

1. В некоторых местах диссертации автором используются неудачные выражения и формулировки, такие как «феноксииммониевый цвиттер-ион», «синглетный сигнал», «стерически нагруженные», «протон циклопропанового цикла», «имидазолиновый катализатор», «без какого-либо дополнительного растворителя».
2. В главе 1 на стр. 36 ошибочно цитируется работа [52]. В этом месте должна цитироваться работа: М.Р. Демидов, М.Ю. Лапшина, Д.В. Осипов, В.А. Осянин, Ю.Н. Кимочкин. Окислительная перегруппировка 4*H*-хроменов в 2-ароилбензофураны под действием диоксида селена. ХГС, 2017, 53, 1053, которая отсутствует в списке литературы.
3. В главе 2 на стр. 57 вместо соединения **25f**, в котором диастереотопные метиленовые протоны наблюдаются в виде двух отдельных дублетов, должно быть указано соединение **25c**, в котором такого расщепления не наблюдается и сигнал этих протонов

проявляется в виде синглета.

4. В главе 2 на стр. 72 при обсуждении реакции трифторацетилзамещенного спирохромена **17e** с *N*-метилазометин-илидом, которая приводит к смеси продуктов присоединения по связям C=C и C=O, автор путает понятия регио- и хемоселективности.
5. На рис. 17 (глава 2, стр. 83) вместо *эндо*-переходного состояния TS1 изображено *экзо*-переходное состояние, на что указывает взаимное расположение диеновой системы *о*-метиленихинона и атома кислорода в пирановом цикле диенофила.
6. На схеме 52 (стр. 91), где обсуждается роль триэтилортоацетата в образовании аллилового эфира **V** из карбинола **73** и пропионовой кислоты, показано, что карбинол **73** сначала реагирует с пропионовой кислотой с образованием соответствующего продукта присоединения, который далее реагирует с ортоэфиром. Было бы логичней предположить, что карбинол **73** сначала реагирует с более электрофильным ортоэфиром.
7. В работе отсутствует раздел «список сокращений и условных обозначений».

Отмеченные замечания не носят принципиального характера и не влияют на основные теоретические и практические результаты диссертации.

В процессе прочтения диссертации к диссертанту возникли следующие вопросы:

1. Можно ли на основании квантово-химических расчетов сделать выбор в пользу согласованного [2+1]-циклоприсоединения с последующей перегруппировкой Вильсона-Клока, согласованного [4+1]-циклоприсоединения или несогласованного 1,4- $A_{d_N}$  механизма реакции 3-трифторацетил-4*H*-хроменов с диметоксикарбеном с образованием дигидрофуро[2,3-*b*]хроменов **52** и проводились ли автором подобные расчеты?
2. С чем связано не стереоселективное протекание трехкомпонентной реакции с участием хромена **9a**, салициловых альдегидов **60** и триэтилортоформиата, приводящее к образованию смеси двух диастереомерных продуктов **62** и **62'**?
3. Проводилось ли выборочное тестирование полученных в работе соединений на наличие биологической активности?

### **Заключение**

Диссертационная работа Семеновой Ирины Александровны является цельным и законченным научно-квалификационным исследованием, удовлетворяющим критериям актуальности, научной новизны, практической значимости. Работа выполнена на хорошем теоретическом и экспериментальном уровне, полученные экспериментальные данные достоверны, выводы и заключения обоснованы.

По теме диссертации опубликовано 8 научных статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых базами

Web of Science и Scopus, и 13 тезисов докладов всероссийских и международных конференций. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание диссертации.

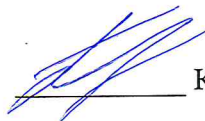
Согласно паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия диссертация соответствует пунктам:

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.

Диссертационная работа Семеновой Ирины Александровны «Перициклические реакции 4*H*-хроменов и их бензанаалогов как метод построения и функционализации кислородсодержащих гетероциклов» удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (п. 9-14), а ее автор, Семенова Ирина Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник  
отдела химического материаловедения НИИ физики и прикладной математики  
Института естественных наук и математики  
ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет  
им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»



Коротаев Владислав Юрьевич

e-mail: korotaev.vladislav@urfu.ru

Тел. 8 (343) 389-95-97

620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

« 4 » марта 2024 г.

Подпись Коротаева В.Ю. заверяю,  
ученый секретарь УрФУ



Морозова В. А.