



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
(РУДН)

ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Россия, 117198
ОГРН 1027739189323; ОКПО 02066463; ИНН 7728073720

Тел. (495) 434-53-00; факс (495) 433-15-11;
www.rudn.ru; E-mail: rudn@rudn.ru

23, 09, 20 15

№ 0200-15-20/49

У Т В Е Р Ж Д А Ю

Проректор по научной работе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» профессор

Н. С. Кирабаев



О Т З Ы В

ведущей организации – Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», на диссертационную работу Трушкова Игоря Викторовича на тему «Фураны в синтезе азагетероциклов», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Диссертационная работа Трушкова И. В. посвящена трансформациям доступных производных фурана, несущих нуклеофильный или электрофиль-

ный центр в боковой цепи, в иные кислород- и/или азотсодержащие гетероциклические ансамбли.

Актуальность выбранного Автором направления вытекает из основополагающей тенденции развития современного органического синтеза – использования в качестве исходного дешёвого, возобновляемого сырья. Оптимально – мало востребованных отходов какого-либо производства. Выбор фурана и его производных в качестве прекурсоров для синтеза новых, потенциально полезных, трудно доступных структур лежит полностью в русле этой тенденции. Фурфурол – предшественник большинства использованных в диссертации исходных соединений, получается в промышленных масштабах кислым гидролизом пентанозосодержащих отходов сельскохозяйственных культур: соломы, отрубей, кукурузных початков, стеблей и лужки семечек подсолнечника. Очевидно, методология любого синтеза, основанная на неиссякаемом в обозримом будущем природном источнике, базируется на прочном фундаменте, способна развиваться и совершенствоваться в дальнейшем.

Как следует из Литературного обзора и публикаций, цитированных в Обсуждении результатов, до работ Трушкова И. В. и Бутина А. В. кислотно-катализируемые внутримолекулярные рециклизации 2,5-дизамещённых фуранов в замещённые и аннелированные пирролы, изокумарины, индоло[3,2-*c*]хинолины, пирроло[1,2-*a*]пиразины, пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепины, пиридазино[1,6-*b*]изохинолины, фуоро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-*b*]индолы, нафто[1,2-*b*:3,4-*b'*]дифураны и другие типы гетероциклических систем, практически не изучались. Таким образом, *научная новизна* исследования заключается в нахождении и систематическом исследовании оригинальных методов синтеза структур, перечисленных выше, изучении, описании и доказательстве механизмов протекающих при этом реакций. Работа имеет фундаментальный характер и вносит существенный вклад в развитие химии фурана.

Можно предположить, что найденные в работе оригинальные каналы трансформации фуранового ядра, приводящие к известным фармакофорным

скаффолдам типа пиррола, индола, индолохинолина, изохинолина, пирролодiazепина, будут востребованы не только в органическом синтезе, но также в фармации, сельском хозяйстве, пищевой промышленности и смежных отраслях народного хозяйства. Материалы работы сделали доступным для получения и дальнейшего изучения широкий набор неизвестных или труднодоступных иными путями гетероциклических структур, что обуславливает высокую *практическую значимость* исследования.

Стандартно построенную диссертацию предваряет исчерпывающий Литературный обзор, который изложен на 85 страницах и аккумулирует данные 202 источников. Он обобщает все известные на сегодняшний день способы превращения фуранового кольца в индолсодержащие гетероциклы. Обзор прекрасно систематизирован, написан хорошим научным языком, тщательно выверен и практически не содержит опечаток, не оставляет сомнений в оригинальности подходов, использованных диссертантом в работе. Однако, использованная здесь Трушковым И. В. латинская (несколько устаревшая за последние 4 века) нумерация структур типа CCCLXXXVII или CDLXXXVIII создаёт трудности при чтении заключительной части обзора, одновременно развивая математические способности читателя.

Вторая глава работы - Обсуждение результатов занимает 83 страницы, содержит 58 схем, включает 32 таблицы и отражает основные идеи, вынесенные на защиту.

Отметим наиболее значимые, с нашей точки зрения, достижения диссертанта.

1. На основе кислотно-катализируемого взаимодействия 2-(2-аминофенил)фуранов (**1**) с альдегидами открыта новая реакция синтеза 2-арил-3-(2-ацилвинил)индолов (**4**), что позволило разработать простой метод получения индоло[3,2-*c*]хинолинов, а так же алкалоида изокриптолепина и его производных (структуры **10** и **11**).

2. Установлено, что замещённые хинолины **21** могут быть синтезированы с высоким выходом при помощи катализируемой кислотами перегруппировки 2-[(2-ациламино)бензил]фуранов **19**.
3. Показано, что рециклизация 2-фурфурилбензойных кислот **47** приводит к образованию 3-(3-оксоалкил)изокумаринов (**52**), а в случае 2-(дифурилметил)бензойных кислот сопровождается оригинальной вторичной рециклизацией в фуро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-*c*]изокумарины (**60**).
4. Разработан оригинальный метод синтеза 2-(аминометил)пирролов (**78**) из фурфуриламинов включающий каскад реакций: защита аминоксигруппы / раскрытие фурана до 1,4-дикарбонильного соединения / реакция Пааля-Кнорра / снятие защитной группировки.
5. Описан новый общий подход к пирролам, аннелированным с азатетероциклами: гидрированным пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепинам, их бензо- и гетероариланнелированным производным, а также тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиразинам.
6. Показана возможность получения 2-(2-оксоалкил)индолов (**110**) на базе 2-(2-аминофенил)фуранов, основанная на использовании фуранов как синтетических эквивалентов 1,3-дикетонов.

Принципиальных замечаний по этой части работы нет. Приведённые механизмы и схемы превращений логичны, убедительны и не вызывают вопросов. В ряде случаев предложенные механизмы реакций доказаны дополнительными экспериментами и данными рентгеноструктурного исследования выделенных продуктов.

Большая часть диссертации (174-341 стр.) приходится на последнюю главу, Экспериментальную часть, в которой аккумулированы основные данные физико-химических методов исследования синтезированных соединений: т. пл. (т. кип.), описание ^1H и ^{13}C ЯМР спектров, ИК и масс-спектров, данные элементного анализа. Приведённые данные тщательно выверены и практически не содержат ошибок. Следует упомянуть удачное использование

Автором в экспериментальной части работы не только цифровых шифров соединений, но и их структурных формул. Это существенно облегчает восприятие данных физико-химических методов исследования, приведённых в этом разделе. Данные спектров ЯМР корректны и подтверждают строение синтезированных молекул. В ряде случаев для простых исходных структур и промежуточных соединений в диссертации не приводятся параметры спектров ЯМР ^{13}C , что, по нашему мнению, является допустимым, т.к. все конечные целевые структуры охарактеризованы полностью.

Завершает работу заключение и список использованной литературы, который насчитывает 436 наименований оригинальных источников.

Замечания.

1. Для демонстрации общности описанных внутримолекулярных рециклизаций фуранового фрагмента в разнообразные *O*- и *N*-содержащие гетероциклы, кажется желательным показать возможность построения *S*-содержащих гетероциклических структур аналогичным образом.
2. Видится излишним описание в рамках Литературного обзора реакций 2-замещённых фуранов, протекающих как замещение по β -положению и не сопровождающихся перегруппировкой (раскрытием, рециклизацией) фуранового кольца.
3. Обсуждению механизма превращения фуранового фрагмента триарилметанов **27** в индолы **34** отводится 5 страниц (стр. 121-125 где подробно разбираются три наиболее вероятных, с точки зрения Автора, пути трансформации). Для экспериментального доказательства траектории реакции логично бы было синтезировать и изучить превращения несимметричных нитробензолов **27** с различными заместителями R^1 в фурановых кольцах. Этот подход, возможно, позволил бы вовсе исключить из рассмотрения часть каналов реакции (в частности, внутримолекулярную реакцию Дильса-Альдера в нитробензоле **36**) и, вероятно, подтвердить вывод раздела (стр. 125). Аналогичный подход к исследованию механизмов реакций можно было бы предложить и в других случаях.

4. Удивление вызывают низкие значения факторов хроматографической подвижности ряда соединений (например, **140c-140e**, **141a**, **141b** стр. 337-338) колеблющиеся в диапазоне 0.02-0.05. Во-первых, столь малые значения достаточно трудно измерить с указанной точностью, во-вторых, по нашему мнению, имеет смысл приводить хроматографические системы в которых анализируемый образец имеет R_f близкий к 0.5, что позволяет сделать заключение об отсутствии в нём следов как полярных, так и неполярных примесей.

5. Не ясно с какой целью при синтезе амида **16** Автор использовал 1.25 моль NaOH для “нейтрализации” 0.08 моль хлороксида фосфора. Стехиометрически для нейтрализации достаточно 0.5 моля щелочи. Ещё больший мольный избыток основания был использован для нейтрализации $POCl_3$ при синтезе амида **33** (стр. 225-226).

6. стр. 206 – неверно указана брутто-формула индола **15a**. При этом вычисленные данные элементного анализа – корректны (аналогичная ошибка на стр. 215 для кетона **23b**).

7. стр. 277 – “Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и пропускают через тонкий слой силикагеля или Al_2O_3 .”

8. стр. 298 – “Смесь перемешивают в течение 1 дня (контроль методом ТСХ), аккуратно выливают в воду (150 мл) и оставляют на ночь для удаления ТГФ.” Не ясно, куда исчезает ТГФ по ночам.

9. стр. 299 – без двумерных экспериментов ЯМР невозможно сделать отнесения в спектре ЯМР ^{13}C амидов **102m,n** соответственно к минорному или основному ротамерам. Были ли сделаны такие эксперименты ЯМР?

10. Приведём лишь некоторые страницы, где замечены другие описки и опечатки: 138, 157, 174, 215, 218, 224, 269, 276, 274, 278, ...

Отмеченные недостатки не затрагивают сути исследования и не могут повлиять на общую благоприятную оценку работы.

Полученные экспериментальные данные о новых путях трансформации фуранов могут быть использованы в спецкурсах по органической химии и химии гетероциклических соединений, читаемых на химических факультетах

крупнейших российских университетов, а практические результаты – в научной работе организаций, исследующих свойства гетероциклов (ИОХ РАН им Н. Д. Зелинского, ИОХ СО РАН, ИНЭОС им. А. Н. Несмеянова РАН, Институт химии Саратовского ГУ, НИИ ФОХ Южного федерального университета, Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, РУДН и др.).

В целом, диссертация написана прекрасным научным языком, отличается логичностью и цельностью изложения, что говорит об Авторе как о состоявшемся ученом. Автореферат и публикации полностью отражают основные идеи работы. В частности, содержание 17 статей в ведущих международных журналах, реферирующихся наукометрической базой данных Scopus, полностью отвечает тематике исследования – рециклизациям производных фурана.

Проверка текста диссертации при помощи программы «Антиплагиат» (<http://www.antiplagiat.ru/>) показала отсутствие заимствований - степень оригинальности составила 94% (заключение системы «Антиплагиат» прилагается).

Таким образом, можно заключить, что диссертационное исследование Трушкова И. В. имеет важное научное и хозяйственное значение, развивает новое научное направление в химии – разработка методов синтеза азагетероциклов на основе фурана, как природного возобновляемого сырья. Работа вносит существенный вклад в развитие химии гетероциклических соединений и соответствует требованиям пп. 9, 10, 11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор, Трушков Игорь Викторович, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв ведущей организации на диссертацию Трушкова И. В. составлен д.х.н., профессором, заведующим кафедрой органической химии РУДН, А. В.

Варламовым, рассмотрен и утвержден на заседании кафедры органической химии РУДН 31 августа 2015 года, протокол № 215-04/01.

Заведующий кафедрой
органической химии РУДН,
д.х.н., профессор

А. В. Варламов

Декан факультета физико-
математических и естественных
наук РУДН, д.х.н., профессор

Л. Г. Воскресенский

117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

факультет физико-математических и естественных наук

тел. 8 495 955 07 57

e-mail: avarlamov@sci.pfu.edu.ru

Подписи руки профессоров Варламова А. В. и Воскресенского Л. Г. заверяю

Учёный секретарь

Учёного совета РУДН, профессор



В. М. Савчин

Сведения о ведущей организации

по диссертации Трушкова И.В. на тему: «Фураны в синтезе азаетероциклов»,
представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности
02.00.03 – органическая химия.

1. Полное и сокращённое наименование организации: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН).
2. Место нахождения – г. Москва.
3. Почтовый адрес: 117198 Москва, ул. Миклухо-Макляя, 6.
4. Список публикаций работников по теме диссертации за последние 5 лет.

1. Voskressensky, L.G., Festa, A.A., Varlamov, A.V. Domino reactions based on Knoevenagel condensation in the synthesis of heterocyclic compounds. Recent advances. (2014) *Tetrahedron*, 70 (3), pp. 551-572.

2. Borisov, R.S., Voskressensky, L.G., Polyakov, A.I., Borisova, T.N., Varlamov, A.V. A concise approach toward tetrazolyl-substituted benzazocines via a novel isocyanide-based multicomponent reaction. (2014) *Synlett*, 25 (7), art. no. 4585, pp. 955-958.

3. Voskressensky, L.G., Sokolova, E.A., Festa, A.A., Varlamov, A.V. A novel domino condensation-intramolecular nucleophilic cyclization approach towards annulated thiochromenes. (2013) *Tetrahedron Letters*, 54 (38), pp. 5172-5173.

4. Voskressensky, L.G., Festa, A.A., Sokolova, E.A., Khrustalev, V.N., Varlamov, A.V. Synthesis of polycyclic imidazo[1,4]thiazine derivatives by an ANRORC domino reaction. (2012) *European Journal of Organic Chemistry*, (31), pp. 6124-6126.

5. Voskressensky, L.G., Festa, A.A., Sokolova, E.A., Varlamov, A.V. Synthesis of chromeno[2',3':4,5]imidazo[2,1-a]isoquinolines via a novel domino reaction of isoquinoline-derived immonium salts. Scope and limitations. (2012) *Tetrahedron*, 68 (27-28), pp. 5498-5504.

6. Voskressensky, L.G., Kulikova, L.N., Gozun, S.V., Khrustalev, V.N., Borisova, T.N., Listratova, A.V., Ovcharov, M.V., Varlamov, A.V. The reaction of tetrahydrochromeno[3,4-c]pyridines with activated alkynes. the first synthesis of tetrahydrochromeno[4,3-d]azocines (2011) *Tetrahedron Letters*, 52 (32), pp. 4189-4191.

7. Voskressensky, L.G., Kovaleva, S.A., Borisova, T.N., Listratova, A.V., Eresko, A.B., Tolkunov, V.S., Tolkunov, S.V., Varlamov, A.V. Tandem transformations of tetrahydrobenzothieno[2,3-c]pyridines in the presence of activated alkynes. (2010) *Tetrahedron*, 66 (48), pp. 9421-9430.

8. Borisov, R.S., Polyakov, A.I., Medvedeva, L.A., Khrustalev, V.N., Guranova, N.I., Voskressensky, L.G. Concise approach toward tetrazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepines via a novel multicomponent isocyanide-based condensation. (2010) *Organic Letters*, 12 (17), pp. 3894-3897.

9. Voskressensky, L.G., Titov, A.A., Borisova, T.N., Listratova, A.V., Borisov, R.S., Kulikova, L.N., Varlamov, A.V. A novel synthesis of pyrrolo[1,2-d][1,4]diazocines from tetrahydropyrrolo[1,2-a] pyrazines using activated alkynes in pyrazine ring expansion. (2010) *Tetrahedron*, 66 (27-28), pp. 5140-5148.
10. Voskressensky, L.G., Kulikova, L.N., Listratova, A.V., Borisov, R.S., Kukaniev, M.A., Varlamov, A.V. A novel cascade Kröhnke condensation-an intramolecular nucleophilic cyclization approach toward annulated chromenes. (2010) *Tetrahedron Letters*, 51 (17), pp. 2269-2270.
5. Кирабаев Нур Серикович – тел. (495) 434-66-82, prorektor05@pochta.rudn.ru, сайт www.rudn.ru