

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Якимова Владимира Андреевича

**«СИНТЕЗ НОВЫХ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ
ДИГАЛОГЕНИДОВ СЕЛЕНА»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений

Диссертационная работа Якимова Владимира Андреевича посвящена разработке универсального подхода к синтезу конденсированных халькогенсодержащих гетероциклов на основе дигалогенидов селена и производных различных доступных природных соединений.

Химия селенорганических соединений – один из важнейших разделов современной элементоорганической химии. Селенорганические соединения обладают широким спектром полезных свойств, включая разнообразную биологическую активность. Современный органический синтез также трудно представить без этих соединений. Их синтетический потенциал очень многообразен, они широко используются в качестве реагентов и синтонов для получения различных классов органических соединений. Таким образом, разработка удобных однореакторных методов синтеза функциональных селенорганических соединений является актуальной задачей.

Диссертационная работа Якимова В. А. выполнена в соответствии с планами НИР ИрИХ СО РАН и при поддержке грантами Российского фонда фундаментальных исследований. Она является продолжением систематических исследований, ведущихся в лаборатории халькогенорганических соединений Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, по введению в органический синтез дихлорида и дибромида селена – электрофильных реагентов, позволяющих в одну стадию получать новые классы селенорганических соединений.

Диссертационная работа изложена на 124 страницах, построена по классической схеме и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения собственных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, который насчитывает 122 работы отечественных и зарубежных авторов.

В литературном обзоре рассмотрены известные методы синтеза селеносодержащих гетероциклов. Выбор темы обзора представляется вполне обоснованным, соответствует тематике собственных исследований диссертанта и позволяет оценить новизну его научных результатов. Текст литературного обзора хорошо структурирован и включает восемь разделов, в том числе заключение. Автором рассмотрены методы синтеза таких селеновых гетероциклов, как селенохромы и селенохромоны, бензоксаселенины и дигидробензоксаселенины, селенофены, бензоселенофены и дигидробензоселенофены, дигидробензоксаселенофены, оксаселенопан, эбселен и его производные, а также содержащие селен бициклические системы – 2,6-дигалоген-9-селенабицикло[3.3.1]нонаны.

Обзор литературы показывает, что наибольшее распространение получили методы металлоорганической химии и металлокомплексного катализа. Несмотря на высокие выходы продуктов, эти методы требуют достаточно жёстких условий, а также повышают стоимость продукции вследствие применения дорогих катализаторов. Другие методы, например, связанные с использованием литийорганических соединений или диселенида натрия, имеют своим недостатком многостадийность и невозможность одnoreакторно получать функционализированные целевые продукты.

Несомненно, критический анализ литературных данных позволил автору разработать рациональные и новые подходы к одnoreакторному атом-экономному хемо-, регио- и стереоселективному синтезу функциональных гетероциклических соединений селена – весьма актуальной задачи.

Основная часть диссертационной работы Владимира Андреевича посвящена изучению реакций дигалогенидов селена с производными

природных соединений: с эвгенолом, метил- и ацетилэвгенолом, эфирами нафтола-1, тимола, карвакрола и 3,5-диметоксифенола и разработке на их основе простого однореакторного атом-экономного метода синтеза функциональных селенорганических соединений. На основе этой стратегии: автором было синтезировано большое количество функциональных аннелированных селенорганических соединений - перспективных полупродуктов.

На базе реакций аннелирования-функционализации эвгенола и ацетилэвгенола с дибромидом селена разработан эффективный подход к синтезу дигидробензоселенофенов и селенохроманов с выходами до 81% (глава 2.1). В процессе реализации реакции ацетоксилирования 2-бромметил-6-гидрокси-5-метокси-2,3-дигидробензоселенофена при комнатной температуре в нуклеофильных условиях было обнаружено, что атом брома исходного дигидробензоселенофена легко подвергается замещению. Установлено, что данная реакция может протекать с расширением цикла и образованием, наряду с соответствующим замещенным дигидробензоселенофеном, еще и селенохромана, что хорошо согласуется с предположением автора, что замещение протекает через образование трёхчленного селенираниевого интермедиата.

На примере реакции аннелирования метилэвгенола с дигалогенидами селена показана возможность проведения реакций дигалогенидов селена в спиртово-органических средах. В среде метанола аннелирование сопровождается алкоголизом, в то время как в изопропанолу аннелированные продукты алкоголизу не подвергаются.

Изучена реакция аннелирования дигалогенидов селена к аллиловому эфиру нафтола-1, приводящая к образованию оксаселенинов с высокими выходами; найдены оптимальные условия для ее проведения. Показано, что при замене изопропилового спирта на метиловый в случае дибромидов селена происходит аннелирование-метоксилирование, сопровождающееся селективным присоединением к двойной связи против правила Марковникова.

Взаимодействие пропаргилового эфира нафтола-1 с дигалогенидами селена протекает как *анти*-присоединение и приводит к образованию анти-марковниковских продуктов (*E*)-конфигурации. Добавление метанола в реакционную смесь ускоряет реакцию аннелирования. Таким образом, осуществлён синтез открытоцепных диорганилселенидов и конденсированных селенсодержащих гетероциклических систем на базе реакций аннелирования аллилового и пропаргилового эфиров нафтола-1 с дигалогенидами селена.

Изучены реакции аннелирования и аннелирования-функционализации аллиловых эфиров тимола, карвакрола и 3,5-диметоксифенола с дигалогенидами селена, в результате которых синтезировано несколько функционализированных 2,3-дигидро-1,4-бензоксаселенинов. Установлено, что на реакционную способность исходных эфиров оказывают влияние такие факторы, как стерический эффект изопропильной группы, изменение относительной активности различных положений ароматического кольца в реакциях замещения и стабильность промежуточного селененилгалогенида. Показано, что добавление спирта в реакционную смесь способствует протеканию аннелирования. Дибромид селена является более эффективным реагентом, чем дихлорид, что отражается на выходе целевых соединений.

Показано, что реакции аннелирования пропаргиловых эфиров тимола и карвакрола дигалогенидами селена протекают регио- и стереоселективно как антимарковниковское *анти*-присоединение с образованием исключительно (*E*)-3-галогенметилен-2,3-дигидро-1,4-бензоксаселенинов.

Разработан регио- и стереоселективный синтез (*E*)-3-галогенметилен-5,7-диметокси-2,3-дигидро-1,4-бензоксаселенинов из пропаргилового эфира 3,5-диметоксифенола и дигалогенидов селена.

Украшением работы является синтез неизвестного ранее макроциклического соединения (4*E*,9*E*)-4,9-бис(хлорметилен)-1²,6⁵-диизопропил-1⁵,6²-диметил-2,7-диокса-5,10-диселена-1,6(1,4)-дибензенациклодекафана, строение которого доказано методом РСА.

Следует отметить разработку эффективного метода синтеза бис[(2,3-дигидро-2-бензофуран-2-ил)метил]селенидов на основе аллиловых эфиров тимола и карвакрола с использованием перегруппировки Кляйзена и последующей селеноциклофункционализацией дигалогенидами селена.

Работа выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Для доказательства строения синтезированных соединений диссертантом использованы современные физико-химические методы исследования: рентгеноструктурный анализ, мультаядерная двумерная гомо- и гетероядерная (COSY, NOESY, HMBC, HSQC) спектроскопия ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{77}Se), масс-спектрометрия. Состав синтезированных соединений подтвержден данными элементного анализа. Достоверность данных о строении полученных соединений не вызывает сомнений. Диссертация написана хорошим литературным и химическим языком.

По работе возникли некоторые замечания и вопросы:

1. В реакции дигалогенидов селена с метилэвгенолом в присутствии метанола процесс аннелирования сопровождается введением метокси-группы, тогда как в присутствии изопропанола введения изопропильной группы не наблюдается. Как можно трактовать это различие?

2. В главе 2.1 рассматриваются реакции дигалогенидов селена с эвгенолом и его производными, которые приводят к бензоселенофену как основному продукту и минорному селенохроману. Это два направления циклизации или имеет место изомеризация селенохромана в соответствующий бензоселенофен в условиях реакции?

3. В реакции дибромида селена с эвгенолом в среде ацетонитрила при комнатной температуре образуется 2-(бромметил)-6-гидрокси-5-метокси-2,3-дигидро-1-бензоселенофен с выходом 58%. Какие еще соединения образуются в этих условиях?

4. Реакции аннелирования дигалогенидов селена к аллиловому и пропаргиловому эфирам нафтола-1, отраженные на схемах 2.2.1 и 2.2.7, соответственно, осуществлялись в разных растворителях и при разной

температуре. Почему систему растворителей $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$ решили заменить на систему $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, а температуру понизить до $-60\text{ }^\circ\text{C}$?

5. В Схеме 1.3.5. стр 29 в исходной молекуле заместители обозначены R/R^1 , а в продукте R^1/R^2 .

6. Автор пишет (стр. 70), что аллиловый эфир 3,5-диметоксифенола в реакции с дигалогенидами является наиболее активным, что приводит к образованию значительного количества побочных продуктов в результате реакции замещения в пара-положение ароматического ядра эфира как в исходном эфире, так и в целевых и промежуточных продуктах реакции (схема 2.3.9). Представляется, что было бы целесообразным изучить реакцию аналога этого исходного с 1,2,3-триметоксифенильным остатком. С одной стороны, это уменьшило бы значение побочных процессов. С другой, 1,2,3-триметоксифенильный фрагмент является обязательной частью натурального противоракового соединения Комбретастина А-4 и всех его синтетических аналогов. Таким образом, имелась возможность получить потенциальные биогибриды, содержащие два фармакофора: 1,2,3-триметоксифенильный и 1,4-бензоксаселениновый остатки.

Сделанные замечания и вопросы не снижают общей высокой оценки данной диссертационной работы, которая представляет собой цельное исследование, хорошо структурирована и оформлена. Выводы обоснованы и полностью отражают основное содержание работы.

Диссертационная работа вносит существенный вклад в химию аннелированных селенорганических гетероциклов, открывая новый удобный путь к их синтезу и решая одну из непростых задач современной элементоорганической химии в области синтеза функциональных селенорганических соединений.

По теме диссертационной работы автором опубликовано 5 статей и тезисы 3 докладов. Статьи опубликованы в ведущих реферируемых отечественных (Журнал органической химии) и зарубежных изданиях (New

Journal of Chemistry, Molecules). Автореферат и публикации вполне отражают основное содержание работы.

По актуальности, объему выполненных исследований, новизне, достоверности сформулированных выводов и научной значимости результатов диссертационная работа Якимова Владимира Андреевича «Синтез новых селенсодержащих конденсированных гетероциклических соединений на основе дигалогенидов селена» соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., в редакции Постановления Правительства РФ от 28 августа 2017 г.), а ее автор Якимов Владимир Андреевич, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений.

Официальный оппонент:

Василевский Сергей Францевич,

доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия),

профессор, главный научный сотрудник лаборатории магнитных явлений

ФГБУН Институт химической кинетики и горения

им. В. В. Воеводского СО РАН

630090, Новосибирск, Институтская ул., 3

E-mail: vasilev@kinetics.nsc.ru; тел.: (383) 333-33-47

27 октября 2022 г.

Подпись С.Ф. Василевского заверяю:

Ученый Секретарь ИХКГ СО РАН, к.ф.-м.н.

