

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу ИВАНОВА Константина Львовича «Нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом в синтезе *N*-гетероциклов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.

В последние годы в химии высоконапряженных карбоциклических соединений, к каковым, прежде всего, относятся циклопропаны, достигнуты весьма значительные успехи, причем сейчас химиков практически не удивляет возможность получения соединений циклопропанового ряда с самым разнообразным сочетанием заместителей в цикле. Более того, большинство этих соединений уже стали удобными и доступными синтонами тонкого органического синтеза. К таким структурам, в частности, относятся ставшие весьма популярными в последнее время так называемые донорно-акцепторные циклопропаны, дополнительная функционализация которых за счет раскрытия трехчленного цикла открывает простой путь к новым мультицентровым реагентам. Данное исследование является закономерным развитием работ в этой области, является актуальным и позволяет путем простой трансформации различных донорно-акцепторных циклопропанов в полифункционализированные алкилазиды получать разнообразные азот-содержащие ациклические и циклические структуры, включая возможность образования физиологически активных соединений.

Диссертационная работа К.Л. Иванова содержит все необходимые разделы, отражающие суть проведенных исследований. Литературный обзор диссертации посвящен раскрытию активированных циклопропанов *N*-нуклеофилами и имеет прямое отношение к теме научного исследования. В обзоре дано не только отражение цитируемых работ, но и проведен анализ полученных результатов и представлены пути дальнейших превращений первичных продуктов раскрытия циклопропанового кольца. Существенное внимание уделено вопросам стереохимии и рассмотрению возможных механизмов протекающих процессов. Полноту описываемых реакций хорошо дополняют таблицы с перечнем всех изученных соединений и выходами образующихся соединений. Из анализа литературы следует, что примеры раскрытия активированных циклопропанов азид-ионом действительно являются достаточно редкими, причем в ряде случаев (как следует из стереохимии образующихся продуктов) эти процессы не связаны с прямой нуклеофильной атакой атома С(2) циклопропановой системы азид-ионом.

Научная новизна и достоверность результатов исследования. В ходе выполнения настоящей работы диссертантом выполнено широкомасштабное исследование по взаимодействию представительной серии донорно-акцепторных циклопропанов с азид-ионом, оптимизированы условия получения полифункционализированных алкилазидов и предложены основные варианты их дальнейших химических трансформаций. Глубина выполненного исследования характеризуется большим разнообразием исходных соединений циклопропанового ряда, для обозначения которых не хватило даже букв английского алфавита. Среди донорно-акцепторных циклопропанов представлен как широкий спектр 2-арил-, гетарил- и алкенилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов, так и циклопропанов, в которых в качестве акцепторов участвуют карбонильные, нитрильные и нитро-группы. При этом для изучения стереохимии протекающих процессов были

синтезированы и некоторые представители оптически активных циклопропан-1,1-дикарбоксилатов. Именно на использовании этих соединений экспериментально установлено полное обращение абсолютной конфигурации при атоме С(2) и, таким образом, показано, что раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом соответствует S_N2 -подобному механизму. Несомненно важный научный результат. С целью прояснения деталей механизма были выполнены квантово-химические расчеты активационных барьеров реакций раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом в рамках ограниченного метода теории функционала плотности. Полученные результаты указывают на существенный вклад орбитальных взаимодействий (раздел 2.4).

Тщательность и профессионализм диссертанта прослеживаются на протяжении всей работы, в том числе при интерпретации спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , являющегося основным методом установления структуры образующихся соединений. В частности, хотелось бы отметить успешное решение задачи в случае циклопропановых кетоэфиров, когда наряду с образованием смеси двух диастереомеров в спектрах ЯМР азидосодержащих кетоэфиров дополнительно наблюдались сигналы енольной формы кетонов, что позволило обосновать невозможность разделения пар диастереомеров в обычных условиях именно вследствие переходов через енольные формы.

Важное наблюдение было сделано при оптимизации условий раскрытия цикла в 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилате под действием NaN в ДМФА. Оказалось, что в этих условиях существует равновесие и в значительной степени протекает обратный процесс превращения азидоэтилмалоната в исходный циклопропан – редкий пример способности азид-иона выполнять функцию уходящей группы. И лишь проведение реакции в присутствии солей третичных аминов ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$) позволило преодолеть эту проблему.

В целом, диссертанту удалось создать общий подход к различным типам ациклических полифункционализированных соединений со стратегически важным 1,3-расположением азидной группы и акцепторных заместителей CO_2R , COR , CN , NO_2 , позволяющих рассматривать полученные соединения как перспективные реагенты для создания различных гетероциклических структур, что далее было успешно реализовано на примерах наиболее важных химических трансформаций.

Полученные азидопроизводные с успехом были использованы для синтеза производных γ -азидомасляной кислоты – важных синтонов γ -аминомасляной кислоты, а также простой и эффективной сборки большого ряда N -гетероциклов, причем большинство химических превращений строилось с учетом создания предшественников или аналогов физиологически активных соединений. Разрабатываемые стратегии строились с учетом трансформаций по различным реакционным центрам, а именно на основе первоначальной дополнительной функционализации азидо-группы, донорного заместителя или активированного CH -фрагмента и последующих внутримолекулярных реакциях. При этом реализация этих направлений всегда подтверждалась несколькими примерами.

Модификация азидо-группы сводилась к ее восстановлению в амино-группу или генерированию иминофосфорана, что приводило к дальнейшим превращениям с участием карбонильной функции и образованием γ -лактамов или циклических аминов. Введение кетоазидов в реакции с фосфинами привело к циклизации в пирролины, которые спонтанно окислялись в гидроксипирролины. В случае фенилзамещенного кетоазиды удалось выделить индивидуальные диастереомеры и для одного из них выполнить рентгенодифракционный анализ, что позволило сделать однозначное отнесение спектров ЯМР.

Весьма интересным и перспективным является раздел 3.2, посвященный синтезу *N*-гетероциклов с предварительной СН-функционализацией полученных (азидоэтил)малонатов. Была разработана двухстадийная схема синтеза пирролин- и тетрагидропиридиндикарбоксилатов путем первоначального ацилирования или алкилирования соответствующих азидамалонатов и последующих реакций Штаудингера/аза-Виттига. При введении в малонильный фрагмент пропаргильного, гомопротаргильного или цианометильного фрагментов оказалось возможным осуществить реакции внутримолекулярного (3+2)-циклоприсоединения с образованием триазоло- и тетразологексагидропиридинов или азепинов с хорошими выходами. При этом образование семичленного цикла удалось успешно осуществить лишь в условиях термической активации под действием микроволнового излучения.

Еще одним интересным превращением азидов, модифицированных по малонильному фрагменту, является разработка простого способа синтеза производного спирооксиндол-3,3'-пирролидина. Данный подход основывался на первоначальном взаимодействии (2-толил-2-азидоэтил)малоната с 2,4-динитрохлорбензолом под действием гидрида натрия. На второй стадии азидо- и нитро-группы восстанавливались в амино-группы, которые в результате конденсации по обеим сложноэфирным функциям приводили к структуре спирооксиндол-3,3'-пирролидина. Последняя рассматривается в качестве центрального структурного фрагмента некоторых природных и биологически активных соединений.

Важный химический вывод был сделан диссертантом на примере внутримолекулярной реакции аза-Виттига для аддукта Михаэля азидоэтилмалоната и винилметилкетона. Оказалось, что в этом случае взаимодействие его с PPh_3 , несмотря на более высокую электрофильность кето-группы, способствующую 1,7-циклизации, протекает все же как 1,5-циклизация с участием одной из сложноэфирных групп, что оказалось более выгодным вследствие образования пятичленного цикла.

Достоверность установления строения полученных соединений надежно доказана физико-химическими и спектральными методами, прежде всего, данными ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии; параметры спектров достаточно корректно описаны в экспериментальной части и не вызывают сомнений. Характер выполненных К.Л. Ивановым исследований (синтетических, спектральных, а также квантово-химических расчетов) демонстрирует высокий квалификационный уровень диссертанта.

Замечания. Прежде всего следует отметить отсутствие замечаний принципиального характера. В целом, как диссертация, так и автореферат оформлены достаточно тщательно, материал представлен весьма четко и наглядно; при этом несмотря на обилие формул и цифровой информации опечатки встречаются довольно редко. Видно, что хорошо выполнено не только научное исследование, но и хорошо представлена сама диссертация. Вот некоторые моменты, на которые удалось обратить внимание:

– Не очень понятно, зачем надо было усложнять и без того сложную шифровку соединений, а также нумерацию схем и таблиц дополнительным введением индекса соответствующей главы, что, по-существу, не дает никакой полезной информации.

– На мой взгляд недостаточно информативно выглядит представление масс-спектров MALDI-TOF. Так, для замещенных азидоэтилмалонатов, по-существу являющихся однотипными структурами, приводится весьма разнообразный тип фрагментов, например $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (соединения **12c**, **12g**, **12k**, **12l**), M^- (**12e**, **12u**), $[\text{M}-\text{N}_2]^-$ (**12h**), $[\text{M}-\text{N}_2+\text{H}]^+$ (**12i**), $[\text{M}-\text{HN}_3]^+$ (**12x**), $[\text{M}-\text{N}_3]^+$ (**12y**) или $[\text{M}-\text{N}_3+\text{H}]$ (**12z**, **12aa**). С чем это связано – не поясняется.

– Аминомалонаты (стр.13) – на самом деле это аминоэтил(алкил)малонаты; а бензонитрилы (стр. 48) – на самом деле являются арил(гетарил)ацетонитрилами.

– На схеме к таблице 2-6 диастереомерные структуры почему-то обозначены как *цис*- и *транс*-изомеры; триазоло- и тетразолопиридины и азепины (стр. 92–95) на самом деле являются гексагидро-производными.

– Вместо слова "конвертируются" есть хороший термин "полностью превращаются".

Заключение. В целом, отмеченные недостатки носят случайный характер и не влияют на аргументацию полученных результатов и общую положительную оценку рецензируемой работы, которая представляет собой комплексное исследование, выполненное на высоком научном уровне, включающее как создание новой методологии синтеза широкой серии полифункционализированных алкилазидов, так и демонстрацию их синтетического потенциала как новых мультицентровых реагентов. Полученные результаты значимы для фундаментальной науки и имеют определенную практическую ценность, в частности для химии гетероциклических соединений. На способ получения производных 5-(гетеро)арил-4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-а]пиридина имеется патент РФ 2563254. Характер выполненных исследований и объяснение наблюдаемых явлений демонстрируют высокий квалификационный уровень диссертанта. Автореферат, статьи и материалы конференций в полной мере отражает основные положения и выводы диссертации.

Таким образом, диссертационная работа К.Л. Иванова по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор — Иванов Константин Львович заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.

Ф.И.О. составителя:	Томилов Юрий Васильевич
Почтовый адрес:	119991 Москва, Ленинский проспект, д. 47
Телефон:	+74991356390
Адрес электронной почты:	tom@ioc.ac.ru
Наименование организации:	ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
Должность:	Заведующий лабораторией химии diaзосоединений, доктор химических наук, профессор

Подпись Ю. В. Томилова заверяю
Ученый секретарь Института органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН, к.х.н.

9 сентября 2016 г.



И.К. Коршевец

В диссертационный совет Д 501.001.97
при федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего
образования «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»
от Томилова Юрия Васильевича

Настоящим даю согласие выступить официальным оппонентом на защите диссертации Иванова Константина Львовича на тему "Нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом в синтезе *N*-гетероциклов", представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.

О себе сообщаю следующие сведения:

1. Томилов Юрий Васильевич, гражданин РФ.
2. Доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), профессор, заведующий лабораторией.
3. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)
4. Адрес места работы:
119991 Москва, Ленинский проспект, 47. Тел: +7-499-1356390
SECRETARY@ioc.ac.ru, tom@ioc.ac.ru
<http://www.ioc.ac.ru>
5. Основные работы по профилю оппонируемой диссертации за последние 5 лет:
 - Novikov R.A., Shulishov E.V., Tomilov Yu.V. Unusual C-alkylation of pyrazolines with 2-arylcyclopropane-1,1-dicarboxylates in the presence of GaCl₃, *Mendeleev Commun.* // **2012**, 22, 87–89.
 - Novikov R.A., Tomilov Yu.V., Nefedov O.M. Unexpected formation of 4-arylcyclopentane-1,1,3,3-tetracarboxylates in GaCl₃-catalyzed reaction of 2-arylcyclopropane-1,1-dicarboxylates with tetrasubstituted 1-pyrazolines, *Mendeleev Commun.* // **2012**, 22, 181–183.
 - Novikov R.A., Timofeev V.P., Tomilov Yu.V. Stereoselective Double Lewis Acid/Organo-Catalyzed Dimerization of Donor-Acceptor Cyclopropanes into Substituted 2-Oxabicyclo[3.3.0]octanes, *J. Org. Chem.* // **2012**, 77, 5993–6006.
 - Salikov R.F. Platonov D.N., Frumkin A.E., Lipilin D.L., Tomilov Yu.V. Synthesis of 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazoles via the cyclopropyliminium rearrangement of substituted 2-cyclopropylbenzimidazoles, *Tetrahedron* // **2013**, 69, 3495–3505.
 - Tomilov Yu.V., Platonov D.N., Shulishov E.V., Okonnishnikova G.P. Reaction of 1,2,3,4,5,6,7-(heptamethoxycarbonyl)cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl potassium with tropylium tetrafluoroborate to form cage structures, *Tetrahedron* // **2013**, 69, 6855–6860.

- Novikov R.A., Tomilov Yu.V. Dimerization of Dimethyl 2-(Naphthalen-1-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate in the Presence of GaCl₃ to [3+2]-, [3+3]-, [3+4]-, and Spiro-anellation Products, *Helv. Chim. Acta* // **2013**, *96*, 2068–2080.
- Новиков Р.А., Томилов Ю.В., Нефедов О.М. Особенности взаимодействия diazo-кетонов с активированными непредельными соединениями под действием трихлорида галлия, *Изв. АН, Сер.хим.* // **2014**, № 2, 404–408.
- Новиков Р.А., Тарасова А.В., Томилов Ю.В. Кросс-димеризация/фрагментация 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов под действием GaCl₃ с образованием замещенных нафталинов, *Изв. АН, Сер.хим.* // **2014**, № 12, 2737–2740.
- Novikov R.A., Tarasova A.V., Korolev V.A., Timofeev V.P., Tomilov Yu.V. A new type of donor-acceptor cyclopropane reactivity: the generation of formal 1,2- and 1,4-dipoles // *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 3187–3191.
- Novikov R.A., Tomilov Yu.V. Dimerization of donor-acceptor cyclopropanes, *Mendeleev Commun.* // **2015**, *25*, 1–10.
- Novikov R.A., Tarasova A.V., Tomilov Yu.V. GaCl₃-Mediated acyclic dimerization of donor-acceptor cyclopropanes using 1,2-dipole reactivity, *Mendeleev Commun.* // **2015**, *25*, 341–343.
- Novikov R.A., Tarasova A.V., Korolev V.A., Shulishov E.V., Timofeev V.P., Tomilov Yu.V. Donor-acceptor cyclopropanes as 1,2-dipoles in GaCl₃-mediated [4+2]-annulation with alkenes: Easy access to the tetralin skeleton, *J. Org. Chem.* // **2015**, *80*, 8225–8235.
- Novikov R.A., Potapov K.V., Chistikov D.N., Tarasova A.V., Grigoriev M.S., Timofeev V.P., Tomilov Yu.V. Synthesis and structures of cyclopropanedicarboxylate gallium complexes, *Organometallics* // **2015**, *34*, 4238–4250.
- Tomilov Yu.V., Platonov D.N., Shulishov E.V., Okonnishnikova G.P., Levina A.A. Reactions of poly(methoxycarbonyl)-substituted cycloheptatrien-1-yl- and (*N*-mesylaminoethenyl)cyclopentadienyl anions with some aromatic cations, *Tetrahedron* // **2015**, *71*, 1403–1408.
- Novikov R. A., Tarasova A. V., Tomilov Yu.V. GaCl₃-Mediated Isomerization of Donor-Acceptor Cyclopropanes into (2-Arylalkylidene)malonates, *Synlett* // **2016**, *27*, 1367–1370.

Доктор химических наук
02.00.03 – органическая химия,
профессор

ТОМИЛОВ Ю.В.

Подпись Ю.В. Томилова заверяю,
Ученый секретарь Института органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН, к.х.н.



И.К. Коршевец