

«УТВЕРЖДАЮ»

№ 12104 - 39/2171, 2-08



Директор ИОХ РАН

Академик М.П. Егоров

«12» февраля 2015 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Завьялова Кирилла Вадимовича «Реакции замещенных 2-ацил-2*H*-азиринов и их производных с Rh(II)-карбеноидами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Азотсодержащие гетероциклические соединения играют огромную роль в современной органической химии, что обусловлено широким спектром их практических приложений. В этой связи, разработка новых подходов к конструированию гетероциклических систем представляет существенный интерес, поскольку новые подходы открывают возможности не только для более эффективного получения ранее труднодоступных соединений, но и позволяют синтезировать соединения, содержащие новую комбинацию функциональных групп и структурных фрагментов. Поэтому представленная работа, посвященная развитию новой стратегии синтеза пяти- и шестичленных азотистых гетероциклов на основе трансформаций 2*H*-азириновой системы, является актуальной. Следует подчеркнуть, что по этой теме в последние годы появилось большое число публикаций, в которых представлено все многообразие химии этого класса соединений. Наряду с известными реакциями 2-3-атомного расширения трехчленного азиринового кольца, реализующихся в условиях фотолиза, термолиза или катализа, метод изменения размера гетероцикла под действием карбеноидов стал развиваться только в последнее десятилетие. В фокусе настоящей работы лежит попытка разработать метод переноса активной функциональной группы в целевой пяти- или шестичленный гетероцикл не из diaзосоединения, что обычно практиковалось в предшествующих работах, а из 2*H*-азирина. Решение этой проблемы позволило бы существенно расширить область применимости метода синтеза некоторых

гетероциклических систем путем карбеноид-инициируемого расширения азиринового кольца. Поставленная задача действительно актуальна, поскольку аналогов таких реакций в литературе нет.

Диссертационная работа изложена на 145 страницах и включает в себя литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список цитируемой литературы, а также приложение, содержащее спектры ЯМР.

В литературном обзоре приведен обстоятельный анализ данных по синтезу и химическим свойствам 2*H*-азиринов и 2-аза-1,3-бутадиенов, которые являются ключевыми интермедиатами в изучаемых реакциях.

Научная новизна работы заключается в комплексном изучении нового подхода к трансформации 2*H*-азиринов при действии легкодоступных α -диазокарбонильных реагентов в другие азотсодержащие гетероциклические соединения — производные оксазинов, пиримидинов, пирролов. Кроме того, в работе обнаружены две новых реакции — термическая изомеризация 2-азаполиеновой системы в производное пиррола и образование алкена при взаимодействии 2-бензоилпиррола с α -диазокарбонильными соединениями в присутствии родиевого катализатора. Отмечу, что автором предложен простой способ получения 1,2-дигидро-3*H*-пиррол-3-онов с двумя электроноакцепторными заместителями в кольце из 2*H*-1,3-оксазинов.

Представленная работа является комплексным исследованием, направленным на расширение методологии органического синтеза. Изучение реакций трехчленных гетероциклических соединений включает как экспериментальные исследования, направленные на разработку синтетических методик, так и квантовохимические расчеты методом функционала плотности, которые проливают свет на особенности механизмов рассматриваемых трансформаций. Следует отметить, что помимо стандартных расчетов термодинамических параметров, автором проведен анализ поверхности потенциальной энергии для ряда процессов, что позволило локализовать переходные состояния, что, в свою очередь, дает возможность оценить скорость протекания реакций. Автор также «прошел» энергетический профиль изучаемых реакций методом внутренней координаты IRC, что однозначно свидетельствует о связи найденных переходных состояний с исходными реагентами, интермедиатами и продуктами.

Среди ряда изученных субстратов следует выделить азирины, содержащие иминовую функциональную группу. Поскольку 2*H*-азириновй фрагмент сам

по себе является имином, то возможна конкуренция между двумя атомами азота (иминовым и азириновым) на пути образования илидного интермедиата. Однако автору повезло, и реакция протекала только в одном направлении — с участием азиринового кольца. Опять же, для объяснения этого результата автор воспользовался квантохимическими расчетами, которые показали что для наблюдаемой селективности реакции большую роль играют стерические эффекты, о чем свидетельствуют переходные состояния стадии переноса карбенового фрагмента от родия на азот.

Весьма интересен результат по получению трициклического ацетального продукта **22**, образующегося из ацетил-замещенного азирина и ацетил-замещенного диазоуксусного эфира.

Автором также обнаружено, что производные 1,2-дигидроприримдина в условиях реакции могут подвергаться циклопропанированию по C=C связи шестичленного цикла при действии родиевых карбеноидов с образованием изомерных продуктов. Эти продукты при нагревании могут претерпевать реакцию раскрытия циклопропанового кольца с образованием заместителя в пятом положении пиримидиновой системы.

Реакции, азиринов, замещенных карбонил-содержащей функцией, с диазосоединениями, которые также содержат кето-фрагмент, могут протекать неоднозначно, поскольку доступны два пути для закрытия азириенового интермедиата (то есть, этот интермедиат может претерпевать две различные 1,6-электроциклизации, одна из которых приводит к 2*H*-1,3-оксазину, а другая — к 2*H*-1,4-оксазину, причем оба продукта могут в определенных условиях находиться в равновесии). В работе установлено, что этом случае единственным продуктом, который может быть выделен из реакционной смеси, является соответствующий пирролон, вероятно возникающий из азириена на стадии хроматографического разделения за счет воздействия силикагеля (и содержащейся в нем воды). При использовании азирина, у которого альдегидная группа защищена в виде диметилацетала, был выделен только один продукт — соответствующий 1,4-оксазин.

В третьей части работы представлены методики синтезов, физические характеристики и спектральные данные полученных соединений. Отмечу, что помимо описания спектральных данных автором также приведены спектры для ключевых соединений (в конце диссертации в виде приложения, стр. 135-145), которые свидетельствуют о чистоте выделяемых продуктов. Для серии

соединений молекулярная структура установлена методом рентгеноструктурного анализа.

Практическая значимость работы заключается в разработке методов синтеза ряда гетероциклических соединений, в том числе 1,2-дигидропиримидинов, содержащих при атоме C^2 один или два электроноакцепторных заместителя, а также редких 2*H*-1,3-оксазинов. Подчеркну, что среди серии диазакарбонильных соединений автор использовал трифторметилзамещенное производное, полученное из трифторпирувата. Это позволяет получать продукты, содержащие трифторметильную группу, а трифторметилированные соединения всегда востребованы для медицинской химии, поскольку известно, что фторированный фрагмент может оказать существенное влияние на биологическую активность в серии родственных структур.

По работе имеются замечания:

1. При характеристике соединений, содержащих фтор, полезно приводить спектры ЯМР ^{19}F , регистрация которых обычно не представляет проблем.

2. При проведении квантовохимических расчетов автор учитывал сольватацию толуолом методом РСМ. Полагаю, что при проведении расчетов желательно брать данные для того растворителя, в котором проводились реакции (дихлорэтан), поскольку для процессов, включающих структуры с сильным разделением заряда, вклад сольватации при переходе к более полярным растворителям может быть заметным.

Вышеприведенные замечания носят рекомендательный характер и не ставят под сомнение экспериментальные результаты и сделанные на их основе выводы.

Полученные в диссертации выводы и научные положения являются обоснованными и в полной мере подтверждены экспериментальными и расчетными данными. Работа Завьялова К.В. вносит вклад в химию азотсодержащих гетероциклических соединений.

Результаты проведенного исследования опубликованы двух статьях в престижном журнале (*Tetrahedron*) и представлены на ряде конференций. Публикации полностью передают содержание диссертации.

Результаты, полученные в работе, могут быть рекомендованы для использования в ИОХ РАН (Москва), ИрИХ СО РАН (Иркутск), ИОХ УНЦ РАН (Уфа), ИФАВ РАН (Черноголовка), МГУ (Москва), ИОФХ КазНЦ РАН (Казань), УрФУ (Екатеринбург), ИОС УрО РАН (Екатеринбург).

Рукопись и автореферат диссертации оформлены в соответствии с требованием ВАК. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Диссертационная работа Завьялова Кирилла Вадимовича по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне безусловно удовлетворяет 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании коллоквиума лаборатории функциональных органических соединений № 8 ИОХ РАН (протокол № 19 от 11 февраля 2015 г.).

Зав. лабораторией функциональных
органических соединений ИОХ РАН
д.х.н.



Дильман Александр Давидович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН). 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47.

E-mail: dilman@ioc.ac.ru, Тел: +7-910-405-69-88