

## ОТЗЫВ

### *официального оппонента*

*на диссертационную работу Иванова Алексея Владимировича  
«Реакции 2-диазо-1,3-дикарбонильных соединений с тиокетонами и  
ацетиленовыми диполярфилами: синтез S-, N- и O-содержащих  
гетероциклов», представленную на соискание  
ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 02.00.03 – органическая химия.*

Постановка диссертационного исследования на тему «Реакции 2-диазо-1,3-дикарбонильных соединений с тиокетонами и ацетиленовыми диполярфилами: синтез S-, N- и O-содержащих гетероциклов» вполне понятна. Несмотря на то, что алифатические диазосоединения могут быть отнесены к наиболее изученным 1,3-диполям в плане их использования для синтеза гетероциклов, реакции этих объектов с гетеродиполярфилами, в частности содержащими связь C=S, включают множество нерешенных вопросов и противоречивых данных. А если говорить о выборе максимально активных диполярфилов, то в превращениях с диазодикарбонильными соединениями в соответствии с современными теоретическими воззрениями следует ожидать наиболее высокой реакционной способности в ряду ацетиленов с донорными заместителями, например – алкиламиногруппами. Так что, используя соответственно замещенные ацетиленовые производные в реакциях с диазодикарбонильными соединениями, с одной стороны, а также – тиокетоны как супердиполярфилы, с другой стороны, при положительных результатах эксперимента можно было бы довольно простым путем выйти на новые интересные гетероциклические структуры, содержащие не только атомы азота, но и серы. Уже эта перспектива обеспечивает **актуальность обсуждаемой работы**, ибо в большом числе продуктов фармацевтического производства встречаются гетероциклы с этими элементами.

В качестве объектов исследования были использованы 2-диазо-1,3-дикарбонильные соединения различных типов: ациклические диазодикетоны, диазокетозиферы, диазомалонат, а также циклические диазодикетоны. В число изучаемых диазодикарбонильных соединений вошли и фторсодержащие диазопроизводные, что также позволяет предполагать повышенную биологическую активность их производных.

**Цель работы** заключалась в выяснении возможности, а затем и нахождении условий циклоприсоединения сравнительно инертных диполей – 2-диазо-1,3-дикарбонильных соединений – к наиболее реакционноспособным диполярофилам различной природы – тиокетонам, электроноизбыточным и электронодефицитным ацетиленам, установлении закономерностей этих процессов и разработке на их основе новых методов синтеза тетразамещённых 1,3-оксатиолов, пиразолов и других S-, N- и O-содержащих гетероциклов.

В результате проведенной работы были решены следующие задачи:

- оптимизированы методики синтеза исходных диазосубстратов и диполярофилов;
- исследованы реакции диазодикарбонильных соединений с ароматическими и карбоциклическими тиокетонами, электроноизбыточными и электронодефицитными  $-C\equiv C-$  диполярофилами;
- экспериментально и теоретически изучены механизмы этих превращений, направление электроциклизации промежуточных тиокарбонильных илидов, образующихся в ходе реакций диазосоединений с тиокетонами;
- выяснена возможность препаративного синтеза тетразамещённых 1,3-оксатиолов, пиразолов и других S-, N- и O-содержащих гетероциклов с помощью циклоприсоединения 2-диазо-1,3-дикарбонильных соединений к тиокетонам и ацетиленовым диполярофилам.

**Научная новизна** представленных диссертантом результатов совершенно очевидна.

- Впервые установлено, что 2-диазо-1,3-дикарбонильные соединения реагируют с ароматическими и алифатическими тиокетонами с образованием в качестве конечных продуктов циклоприсоединения оксатиолов, тиранов или алкенов.
- Разработаны новые эффективные методики синтеза тетразамещённых оксатиолов и пиразолов путём циклоприсоединения диазодикетонов, диазокетозэфиров и диазомалонатов к  $C=S-$  и  $C\equiv C-$  диполярофилам.
- Механизмы изученных реакций интерпретированы на основе результатов квантово-химических расчётов методом DFT PBE1PBE/6-31G(d).

- Впервые обнаружена и теоретически обоснована обратимость 1,5-электроциклизации промежуточных тиокарбонильных илидов в оксатиолы.

В результате, на основе циклоприсоединения диазодикарбонильных соединений к  $C=S$ - и  $C\equiv C$ -диполярфилам диссертантом разработан новый подход к синтезу пятичленных тетразамещённых S-, N- и O-содержащих гетероциклов и установлена область применения этого метода. В этом заключается **основная практическая ценность** выполненной работы.

Автором убедительно показано, что и ароматические, и алифатические тиокетоны могут быть успешно использованы как диполярфилы в реакциях с неактивными диазосоединениями, приводящими к тетразамещённым оксатиолам. Определены направления и условия электроциклизации промежуточных тиокарбонильных илидов.

Диссертантом найдены условия взаимодействия диазодикарбонильных соединений с различными ацетиленовыми диполярфилами (диметилацетилендикарбоксилатом, терминальными и интернальными аминопропинами) и разработан на основе этих реакций общий метод синтеза тетразамещённых пиразолов.

**Представленная диссертационная работа** изложена на 129 страницах и состоит из предисловия, литературного обзора, обсуждения результатов, выводов, экспериментальной части, списка цитированной литературы, включающего 130 наименований и приложений, а также списка сокращений и условных обозначений.

В литературном обзоре (глава I) рассмотрена классификация реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения и факторы, влияющие на механизм и скорость этих превращений, взаимодействие диазодикарбонильных соединений с различными диполярфилами, химические свойства промежуточных тиокарбонильных илидов и методы их генерирования.

В главе II чётко представлены и тщательно обсуждены результаты изучения реакций диазодикарбонильных соединений с ароматическими и алифатическими тиокетонами, с различными ацетиленовыми диполярфилами, приводящие к образованию оксатиолов, оксатиинонов, тиранов, алкенов и пиразолов. Кроме того, в этот раздел (как и в экспериментальную часть) вошли исследования термической устойчивости исходных диазосоединений, что, как выяснилось, было необходимо сделать для того, чтобы исключить из

рассмотрения процессы с участием кетенов, легко образующихся при распаде диазокетонов.

В экспериментальной части работы достаточно подробно представлены методики синтеза, физические характеристики и спектральные данные полученных соединений.

В результате проделанной работы, в целом, было показано, что диазодикарбонильные соединения различных типов реагируют с тиокетонами, диметилацетилендикарбоксилатом и 1-(диалкиламино)проп-1-инами по-разному:

- диазомалонаты и диазокетозэфиры легко дают (3+2)-циклоаддукты с кратными связями этих диполярофилов;
- ациклические диазодикетоны эффективно взаимодействуют с тиокетонами, но с трудом реагируют с электроноизбыточными ацетиленовыми диполярофилами;
- карбоциклические диазодикетоны практически не дают циклоаддуктов с тиокетонами, диметилацетилендикарбоксилатом и аминопропинами.

Многие из изученных реакций имеют перспективу найти практическое применение. Так, циклоприсоединение диазомалоната к диметилацетилендикарбоксилату и электроноизбыточным аминопропинам, diazotriphloracetone к аминопропинам, diazoacetone и diazoacetone к тиобензофенону и тиоксоциклобутанону, протекающие с выходами 50-90%, может служить препаративным методом синтеза соответствующих пятичленных S-, N- и O-содержащих гетероциклов – тетразамещённых пиразолов и оксатиолов.

Серьезным достижением диссертанта является и тщательное рассмотрение возможных механизмов изученных реакций. Для реализации этого пункта программы Иванов А.В. привлек расчетные методы. Механизмы изученных реакций интерпретированы на основе результатов квантово-химических расчётов методом DFT PBE1PBE/6-31G(d). В частности, впервые обнаружена и теоретически обоснована обратимость 1,5-электроциклизации промежуточных тиокарбонильных илидов в оксатиолы.

Полученные Ивановым А.В. данные говорят в пользу согласованного циклоприсоединения диазодикарбонильных соединений к связи C=S тиокетон, тогда как взаимодействие с электроноизбыточными диалкиламинопропинами протекает как ступенчатый процесс. Образование

оксатиола из тиокарбонильного илида в реакции диазомалонатов с тиокетонами является обратимым процессом.

Важен и такой факт, обнаруженный диссертантом: в реакциях диазодикарбонильных соединений с 1-(диалкиламино)-проп-1-инами наряду с циклоприсоединением наблюдается олигомеризация этих ацетиленовых субстратов. Наиболее эффективно олигомеризацию инициируют карбоциклические диазодикетоны.

В целом, автором успешно выполнено экспериментально очень непростое исследование, позволившее определить условия синтеза ряда гетероциклических структур, полезных для использования в перспективе для получения практически значимых веществ. Необходимо отметить, что в работе Иванова А.В. есть целый ряд полезных для практического применения разработок. Прежде всего, это касается рекомендаций для надежного получения очень капризных, но чрезвычайно активных и часто нестабильных тиокарбонильных соединений (стр. 34).

Очень важен и правильно выбранный с самого начала подход к изучению реакций диазосоединений с ненасыщенными системами – с учетом температурного фактора. Это наглядно демонстрирует, например, схема 45 на стр.45, которая показывает, как влияет температурный режим на структуру образующегося продукта реакции. В частности, она отражает условия синтеза тех или иных гетероциклических соединений с высокими выходами.

Влияние температурного фактора отчетливо продемонстрировано и при взаимопревращении оксатиола и C=S-илида с последующей 1,3-электроциклизацией и десульфуризацией образующегося при этом тиирана. Рассматриваемый процесс является первым примером обратимого превращения 1,3-оксатиола в соответствующий тиيران через промежуточный тиокарбонильный илид.

Очень приятно, что автор работы не ограничился лишь классическим выполнением трудоемкого, но практически очень ценного эксперимента, хотя уже на этом этапе вполне можно было бы и завершить работу – ее объем и значимость результатов (разработанные автором условия синтеза потенциально перспективных гетероциклических соединений) отвечали искомой научной степени. Диссертант осуществил квантово-химические расчеты для убедительной интерпретации основных обсуждаемых механизмов изучаемых превращений. При этом Иванов А.В. показал, что анализ фронтальных орбиталей субстрата и реагента не позволяют объяснить полученные

результаты, поэтому были проведены расчеты энергетических профилей их взаимодействия и для реакций с тиокетонами, и для реакций с ацетиленовыми диполярфилами, что позволило более четко представить детали происходящих процессов.

Правда, здесь возникает небольшое замечание – стоило ли пытаться определить тип взаимодействия с аминопропином по классификации Хоука-Зустмана, когда уже можно было по полученным результатам сказать, что изучаемая реакция не относится к согласованным процессам.

Для подтверждения строения полученных соединений методом рентгеноструктурного анализа в работе приводятся молекулярные структуры 15 веществ, однако обсуждение на базе данных РСА особенностей их пространственной организации, к сожалению, отсутствует.

Есть и ещё несколько вопросов и мелких замечаний, которые скорее относятся к оформлению работы. Например, в списке условных обозначений не стоило вносить ТГФ, ТСХ, ЯМР, ВЗМО, НСМО. О классификации реакций циклоприсоединения с участием диазометана некоторые данные приводятся, а ссылки на работу Р. Хьюзгена о диазодикарбонильных соединениях почему-то нет, см. стр. 15.

Хотелось бы услышать ответы и ещё на некоторые вопросы, возникающие при подробном рассмотрении эксперимента: например, почему используется при диазопереносе нитрозамещенный тозилазид, как влияет природа амина, используемого в этой реакции (стр. 33–34), чем объясняется максимальная устойчивость диазоциклопентандиона в серии изученных диазосоединений (стр. 37–39), какие из синтезированных в работе соединений можно рассматривать (по мнению автора) как наиболее перспективные в прикладном аспекте?

Работа оформлена тщательно, опечаток почти нет.

Сделанные замечания ни в коей мере не умаляют достоинств диссертационного исследования А.В. Иванова.

*Цели и задачи*, поставленные в диссертации, полностью реализованы. Работа демонстрирует высокий уровень квалификации диссертанта как современного исследователя.

*Достоверность результатов* диссертации и *обоснованность сделанных выводов* обеспечивается использованием современных химических теоретических представлений и экспериментальных подходов при

интерпретации результатов, включая широкое и квалифицированное применение инструментальных физико-химических методов анализа.

Работа прошла серьёзную *апробацию*, её результаты доложены на 9 всероссийских и международных конференциях, представлены в 13 публикациях, включая 4 статьи в ведущих российских и зарубежных химических журналах.

Автореферат диссертации и публикации по её теме полностью отражают содержание представленной работы.

С результатами диссертации *следует ознакомить* научные коллективы Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского, Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова РАН, Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) и др.

По объёму проведенного исследования, актуальности, а также научному и практическому значению полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о порядке присуждения учёных степеней, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор **Иванов Алексей Владимирович** заслуживает присвоения ему учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия.

Зав. кафедрой органической химии  
Российского государственного педагогического  
университета им. А.И. Герцена,  
заслуженный деятель науки РФ,  
доктор химических наук, профессор

РГПУ им. А.И. Герцена  
подпись *В.М. Берестовицкая*  
удостоверяю «09» 06 2006 г.  
Отдел персонала  
управления кадров и социальной работы



В.М. Берестовицкая



ведущий документовед  
отдела персонала  
В.В. Рубячник