

30.05.2018 № 12104-163/  
2171, 2 - 6

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор ИОХ РАН  
академик М.П. Егоров



\_\_\_\_\_ 2018 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, на диссертационную работу СТУКАЛОВА Александра Юрьевича «Окислительное присоединение *N*-аминофталимида к сопряженным непредельным карбонильным соединениям и имидам как путь к 1,3-оксазолам, 1,2- и 1,3-диазолам», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Стукалова А.Ю. посвящена разработке нового общего подхода к синтезу азолов, в частности, 1,3-оксазолов, 1,2- и 1,3-диазолов. Данные пятичленные азотсодержащие гетероциклы широко распространены в качестве структурных фрагментов различных природных и биологически активных соединений, а также обладают интересными фотохимическими свойствами. Поэтому актуальность заявленной темы не вызывает сомнений.

Диссертантом проведено систематическое исследование реакций *N*-аминофталимида с алкенинами и их имино-производными в присутствии тетраацетата свинца и изучены последующие термические превращения полученных субстратов. В результате данных исследований были разработаны альтернативные эффективные методы синтеза ди- и тризамещенных 5-(триметилсилилэтинил)-оксазолов, 1,3,5-триарилпиразолов, 2-(*N*-сульфонилимидоил)-1-фталимидоазиридинов и замещенных *N*-сульфонилимидазолов.

Диссертационная работа имеет классическую структуру: введение, литературный обзор, который включает в себя три раздела: «Превращения (гетеро)винилазиридинов в пятичленные азотистые гетероциклы», «Реакции 2-винилазиридинов, приводящие к шестичленным циклам» и «Реакции винилазиридинов и азиридинов с двумя непредельными заместителями, приводящие к семичленным циклам»; обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы из 177 наименований и приложение, наглядно отражающее спектры ЯМР полученных соединений, включая двумерные.

Литературный обзор диссертации посвящен реакциям раскрытия азиридинового цикла с образованием пяти-, шести- и семичленных гетероциклов под действием нуклеофильных реагентов или кислот Бренстеда и Льюиса.

Азиридины нашли широкое применение в органическом синтезе благодаря наличию напряженного трехчленного цикла, который способен к раскрытию. При этом азиридины с непредельным заместителем открывают удобный доступ к широкому ряду азотсодержащих гетероциклов. В обзоре рассмотрены реакции раскрытия *N*- и *C*-замещенных азиридинов, приводящие к широкой гамме продуктов: имидазолам, 2-оксоспиро[индол-3,3'-пирролинам], оксазолинам, 1,2,3-триазолам и другим гетероциклам. В целом, литературный обзор написан на очень хорошем уровне и достаточно полно освещает состояние дел в данной области, в конце проведено обобщение и сделаны выводы.

Целью данной работы стало исследование возможности получения 1,3-оксазолов, пиразолов и имидазолов путём окислительного присоединения *N*-аминофталимида (формального фталимидонитрена) к  $\alpha,\beta$ -непредельным кетонам и имидам и последующего расширения цикла *N*-фталимидоазиридинов с непредельными заместителями. Автором разработан новый метод синтеза 5-(триметилсилилэтинил)-1,3-оксазолов, основанный на термоллизе 2-(3-(триметилсилил)пропиноил)азиридинов, которые хорошо получаются из легко доступных замещенных акриловых кислот и бис(триметилсилил)ацетиленов. Также был синтезирован широкий ряд 2-имидазил-1-фталимидоазиридинов. Диссертантом показано, что от соединений с 1-азадиеновым скелетом (полученных с хорошими выходами из халконов и анилинов или алкиламинов) можно перейти как к 1-арилпиразолам, так и к 1-арилсульфонилимидазолам, причем определяющую роль в этом играет заместитель при атоме азота в исходных  $\alpha,\beta$ -непредельных имидах. Обнаружено также, что термическое превращение 2-сульфонилимидазил-1-фталимидоазиридинов сопровождается внутримолекулярной 1,3-миграцией сульфонильного заместителя от одного атома азота к другому и приводит к менее стерически затрудненным 1-сульфонилимидазолам.

Для всех рассмотренных реакций найдены условия селективного их протекания, а также предложены элегантные возможные механизмы происходящих превращений. В некоторых случаях для подтверждения механистических предположений проведены исчерпывающие дополнительные исследования, в том числе, с использованием изотопных меток.

Следует отметить, что диссертантом выполнен весьма большой объем экспериментальной работы, а также исследований по доказательству структуры полученных соединений: так, например, удалось описать большую часть изомеров, снимая спектры ЯМР при пониженной температуре. Яркое мастерство автора было продемонстрировано на примере установления структуры соединения **37** при грамотном использовании различных методик 2D ЯМР спектроскопии. В синтетической части работы были успешно использованы простые и доступные



исходные реагенты, что является несомненным практическим достоинством представленной работы с точки зрения препаративного органического синтеза. Достоверность полученных диссертантом результатов не вызывает сомнений.

В целом диссертационная работа Стукалова А.Ю. выполнена на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне и представляет собой комплексное научное исследование.

Тем не менее по работе имеется ряд вопросов и замечаний:

- Строго говоря, утверждать о разработке «нового *общего* метода синтеза азолов» можно с некоторой натяжкой, поскольку исследован все-таки ограниченный круг субстратов и протекающие реакции в ряде случаев сильно зависят от их структуры, хотя общее количество полученных соединений достаточно велико.
- В литературном обзоре разделы 1.1.1.5 и 1.1.2.5, касающиеся азоазиридинов, можно было бы исключить без ущерба для изложения темы диссертации.
- Поскольку снятие триметилсилильной группы при тройной связи под действием оснований это гидролиз или алкоголиз, не удивительно, что он не протекает в сухом хлористом метиле (стр. 58).
- Возможно, снижение температуры реакции в случае окислительного присоединения *N*-аминофталамида к *N*-арилиминам халконов (раздел 2.4) благотворно сказалось бы на селективности процесса, поскольку эта реакция (судя по времени) протекает очень быстро, но почему-то этого не было сделано.
- Автор утверждает, что конфигурацию имина **12k** можно установить только косвенно, исходя из общих соображений. А почему нельзя определить конфигурацию данного соединения, используя метод NOESY?
- В обсуждении результатов большое место уделено «инвертомерам» азиридинов, но какой-то практической пользы из проделанной работы по установлению их структуры и зависимости соотношения изомеров от структуры для заявленных целей не последовало.
- В экспериментальной части следовало бы указать графические формы всех представленных соединений, также для более полной информации следовало бы представить ИК-спектры ранее неописанных соединений.
- При представлении спектров ЯМР все-таки принято использовать выражение двойной набор сигналов, а не «двойной комплект» (стр. 58).
- Вывод 4 представляется излишне категоричным, поскольку любой сильный акцепторный заместитель (например, трифторацетильный или тринитрофенильный) при атоме азота может дать схожий результат.

Приведенные замечания абсолютно не умаляют очевидные достоинства и научную значимость выполненного исследования и квалификацию диссертанта. Представленная диссертационная работа безусловно обладает общей высокой

