

Отзыв

официального оппонента диссертационной работы

Романова Алексея Радионовича

“ α,β -ненасыщенные CF_3 -кетоны в синтезе азагетероциклов”,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по

специальности 02.00.03 – “Органическая химия”

Диссертационная работа Романова Алексея Радионовича посвящена разработке способов синтеза CF_3 -содержащих пяти-, шести- и семичленных гетероциклических соединений на основе детального изучения реакции (трифторметил)(этинил)кетонов и α -бромзамещенных (винил)(трифторметил)кетонов с гетероатомными 1,2-, 1,3- и 1,4-бис-нуклеофилами. Актуальность данного исследования не вызывает никакого сомнения в связи с необходимостью разработки новых общих подходов к получению ранее неизвестных типов CF_3 -содержащих гетероциклов, представляющих интерес для биологического скрининга. Кроме этого, большое значение как для синтетической, так и для теоретической органической химии имеет получение новых экспериментальных данных по реакционной способности указанных выше полифункционализированных непредельных кетонов.

Диссертация построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы из 145 наименований.

Во введении автором обосновывается актуальность выбранного направления исследований, описывается проблема, ставится цель работы и определяются задачи для ее выполнения.

Литературный обзор, в котором цитируется 114 источников, посвящен рассмотрению литературных данных по методам синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений из α,β -ненасыщенных тригалогенметилкетонов. Выбор темы обзора представляется обоснованным, так как работа диссертанта как раз и посвящена химии указанных кетонов. Этот обзор охватывает литературу с 2007 года по настоящее время. Что касается более ранней литературы, то автор отсылает читателя к обзорной статье на близкую тему, опубликованную в журнале *Tetrahedron* в 2007 году. Литературный обзор написан достаточно основательно и вместе с указанной выше обзорной статьей дает целостное представление о состоянии исследований в указанной области органической химии в настоящее время. В

качестве пожелания можно указать, что хорошим дополнением к этому обзору, которое создало бы его “законченность”, было бы наличие информации о методах синтеза исходных α,β -ненасыщенных тригалогенметилкетонов.

Глава “Обсуждение результатов” посвящена описанию собственных результатов исследования. В качестве исходных электрофильных соединений для проведения гетероциклизаций автор использует (алкинил)(трифторметил)кетоны и α -бромзамещенные (алкенил)(трифторметил)кетоны, а в качестве нуклеофильных реагентов – первичные амины, гидразин и монозамещенные гидразины, ацетамидин, гидроксилламин, этилендиамины, *орто*-фенилендиамин, 1,3-аминоспирты. Четко очерченный и достаточно обширный круг нуклеофильных реагентов является, на мой взгляд, существенным достоинством работы. Указанная глава состоит из двух разделов. В первом разделе описываются реакции (алкинил)(трифторметил)кетонов с азотными моно- и бис-нуклеофилами, а во второй – реакции α -бромзамещенных (алкенил)(трифторметил)кетонов с бис-нуклеофилами.

Особенностью работы, крайне положительно характеризующей ее автора, является ее детальная продуманность и исключительная тщательность проведенных экспериментальных исследований. Так, прежде чем проводить изучение реакций исходных кетонов с бис-нуклеофилами, автор проводит изучение взаимодействия одного из ацетиленовых кетонов с такими типичными представителями первичных и вторичных аминов, как изопропиламин и пирролидин, имеющими лишь один нуклеофильный центр. Диссертант показывает, что эта реакция протекает исключительно как 1,4-присоединение с образованием соответствующих аминокетонов. Строение полученных продуктов, в том числе и пространственное, было детально изучено методами 1D- и 2D-ЯМР спектроскопии и результаты были объяснены, в частности, с использованием квантово-химических расчётов. В качестве пожелания, хотелось бы, чтобы утверждение автора о том, что “Известно, что реакции нуклеофилов с ненасыщенными соединениями протекают по типу *транс*-присоединения, приводя к образованию *Z*-изомеров” (стр. 48) было бы подкреплено ссылками на литературные источники.

Описание реакций с бис-нуклеофилами начинается с результатов изучения взаимодействия ацетиленовых кетонов с гидразином. Продуктами этой реакции, протекающей в мягких условиях и с высокими выходами, являются CF_3 -содержащие пиразолы. Значительные усилия были направлены диссертантом на исследование реакций тех же кетонов с монозамещенными гидразинами. В результате детального

изучения различных факторов на региоселективность этой реакции автору удалось разработать эффективный метод селективного синтеза 3-CF₃- и 5-CF₃-замещенных пиразолов. Показано драматическое влияние растворителя на этот процесс. На основе мониторинга реакции трех ацетиленовых кетонов с гидразином и фенилгидразином с использованием ¹⁹F-ЯМР спектроскопии диссертантом предложена схема протекания этих превращений. Объем и качество проделанных экспериментов свидетельствуют об высоком научном уровне автора работы.

Логическим развитием исследования явилось изучение реакции ацетиленовых кетонов с таким 1,2-бис-нуклеофилом, как гидроксиламин, приводящей к селективному образованию CF₃-замещенных дигидроизоксазолов. В реакции тех же кетонов с ацетамидином, как представителем 1,3-бис-нуклеофилов, автору удалось получить соответствующие пиримидины. Наконец, ацетиленовые кетоны при взаимодействии с 1,4-бис-нуклеофилами, а именно с *орто*-фенилендиамином или этилендиамином давали производные 1,4-дiazепина. На примере ЯМР-мониторинга реакции одного из кетонов с *орто*-фенилендиамином предложена схема ее протекания.

Наиболее интересная часть экспериментальной работы посвящена реакциям α -бромзамещенных (алкенил)(трифторметил)кетонов с бис-нуклеофилами. Прежде всего, автором проведено детальное исследование взаимодействия этих кетонов с *N,N*-дизамещенными этилендиаминами. Показано, что, в большинстве случаев, протекает неожиданное превращение, продуктами которого являются замещенные пиперазин-2-оны. Диссертантом детально изучены различные факторы, влияющие на результат этой уникальной реакции. В частности продемонстрировано драматическое влияние растворителя. Структура полученных соединений была надежно доказана методами 1D- и 2D-ЯМР спектроскопии, рентгеноструктурного анализа. С использованием проведенного автором ЯМР-мониторинга реакций, а также литературных данных был предложен разумный механизм превращения. Получив такие нетривиальные результаты для трифторметилзамещенных кетонов, диссертант проверил возможность протекания аналогичного превращения для нефторированных кетонов и альдегидов. Оказалось, что их взаимодействие с *N,N*-диметилзамещенным этилендиамином протекает совершенно иначе с образованием циклического аминаля в качестве одного из продуктов. Предложена возможная схема этого взаимодействия. При выполнении этой части работы диссертант, на мой взгляд, проявил высокую квалификацию и незаурядное экспериментальное мастерство.

Весьма интересные результаты были получены при изучении реакции α -бромзамещенных (алкенил)(трифторметил)кетонов с N,N' -дициклопропилэтилендиамином. В этом случае, в отличие от других N,N' -дизамещенных этилендиаминов, проходила "нормальная" реакция с образованием ожидаемых 2-трифторацетилпиперазинов. Это же направление сохранялось и для взаимодействия N,N' -дициклопропилэтилендиамина с нефторированными снонами. Для установления возможного пути образования N,N' -дициклопропилпиперазинов автором проведен мониторинг реакции с использованием ЯМР спектроскопии, а также квантово-химические расчеты.

Иные результаты были получены диссертантом при исследовании реакции α -бромзамещенных (алкенил)(трифторметил)кетонов с этилендиамином. В этом случае протекала самосборка бициклических продуктов, содержащих азиридиновый цикл. Принципиально похожим образом проходило взаимодействие указанных кетонов с *o*-фенилендиамином. В то же время, при использовании в качестве нуклеофильного реагента *N*-метилэтилендиамина наблюдалась лишь фрагментация исходного кетона.

В заключение автором изучены реакции указанных кетонов с различными 1,3-аминоспиртами, в результате чего был получен ряд весьма интересных по структуре моно- и бициклических гетероциклов. Предложены разумные схемы их образования.

В результате проделанной работы Романовым А. Р. было получено большое количество новых соединений, строение которых доказано элементными анализами, методами ^1H -, ^{13}C -, ^{19}F - и ^{15}N -ЯМР спектроскопии, в том числе с использованием двумерных методик, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, а также рентгеноструктурным анализом и сомнений не вызывает. Достаточно обоснованно звучат также основные положения и выводы диссертации. Они хорошо подкреплены экспериментальным материалом. Все это свидетельствует о высоком экспериментальном мастерстве автора представленной работы и его хорошей теоретической подготовке. Особо хотелось бы отметить экспериментальную часть диссертации, которая описана на 30 страницах и содержит подробное описание всех экспериментов и детальные характеристики всех полученных соединений. В целом она производит очень благоприятное впечатление, характеризуя автора данной работы как сложившегося химика-синтетика.

Практическая значимость работы Романова А. Р. характеризуется созданием новых простых общих методов направленного синтеза ранее недоступных или труднодоступных CF_3 -содержащих гетероциклических соединений. Это делает

возможным получение этих соединений в необходимых количествах с целью последующего изучения их биологической активности и других практически полезных свойств.

Работа написана весьма тщательно, хорошим литературным языком, содержит небольшое количество ошибок и опечаток, читается с удовольствием. Содержание диссертации достаточно полно отражено в публикациях. Автореферат диссертации соответствует ее содержанию.

По работе имеется небольшое количество замечаний:

1. В двух случаях для объяснения результатов реакций диссертант привлекает данные квантово-химических расчетов (стр. 48 и стр. 68). В первом случае (стр. 48) выражение "методом B3LYP//6-311+G" является неточным. Несмотря на то, что расчеты были выполнены не автором диссертации (см. стр. 83), было бы весьма целесообразно привести в работе некоторые конкретные расчетные данные (величины энергий, геометрию молекул и т.д.) с указанием на источник этих данных, а не ограничиваться общими фразами типа "более низкие значения энергии Гиббса" (стр. 68). Также не ясно, как конкретно (в рамках какой модели) проведен учет влияния растворителя.

2. Соединения **20a-c** (стр. 73), **21a-c** (стр. 75) и **23a,b** (стр. 76) имеют три асимметрических атома и вполне ожидаемо образование этих соединений в виде ряда диастереомеров. Этот аспект в диссертации вовсе не обсуждается. Насколько можно понять, приведенные спектральные данные свидетельствуют об образовании только одного из изомеров. Если, действительно, образование указанных соединений настолько стереоселективно, то это должно получить какое-то объяснение.

3. Не совсем понятно, каким образом определялся выход соединений **4+5** с использованием ^{19}F -ЯМР спектроскопии (Таблица 1, стр. 50; Таблица 2, стр. 51). Использовались ли какие-либо добавленные стандарты или просто было проведено интегрирование?

4. В качестве 1,3-бис-нуклеофила автор использовал ацетамидин (получены пиримидины **7a,b**) и мочевины (реакция не проходила) (стр. 56). Почему не сделана попытка использовать для синтеза пиримидинов вместо низконуклеофильной мочевины более близкие к ацетамидину соединения (гуанидины, производные изотиомочевины и т.д.)?

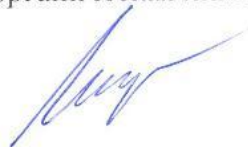
5. В работе встречаются отдельные (достаточно редкие) опечатки, ошибки и неудачные выражения. Например, в названиях соединений [не всегда алфавитный

порядок расположения заместителей, иногда "гуляющие" (то вперед, то назад) локанты главных групп или кратных связей и т.д.] (см. экспериментальную часть). Еще одним примером является выражение "Полученные аддукты **A** или **C** легко превращаются в циклические **B** или **D** за счёт атаки карбонильной группы вторым гетероатомом нуклеофила (пути **a** и **б**)."

(стр. 46, диссертация; стр. 7, автореферат). В превращении **C** в **D** атака происходит вовсе не по карбонильной группе.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и никак не влияют на общую весьма положительную оценку работы Романова А. Р.

В целом диссертационная работа Романова Алексея Радионовича является научной квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для химии гетероциклических соединений и химии фторорганических соединений. Работа представляет собой цельное законченное исследование, которое по актуальности поставленной задачи, глубине ее теоретической и экспериментальной проработки, объему, достоверности полученных результатов, новизне, уровню выполнения работы, а также практическим результатам 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.



Шуталев А. Д.

Почтовый адрес: 119771 Москва, проспект Вернадского, д. 86

Телефон: 8-495-246-0555, доб. 908

Адрес электронной почты: anatshu@gmail.com

Наименование организации (полное/сокращенное): Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский технологический университет"/МИТХТ им. М.В.Ломоносова

Должность: заведующий кафедрой органической химии, доктор химических наук, профессор

Подпись Шуталева А. Д. заверяю:



Учёный секретарь

28.04.2016

Булгаков С.В.