

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Романова Алексея Радионовича « $\alpha,\beta$ -Ненасыщенные  $\text{CF}_3$ -кетоны в синтезе азгетероциклов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Проблема реакционной способности кратной связи уже давно привлекает внимание многих исследователей. Ее активность столь велика, что она способна присоединять различные по природе нуклеофилы в мягких условиях, в отсутствие каких-либо катализаторов, зачастую количественно и стереоселективно. Казалось бы, благодаря огромному массиву работ в данном направлении, реакции нуклеофильного присоединения к функционально замещенным алкенам и ацетиленам должны быть детально изучены. На самом деле это далеко не так. В полной мере перспективы данной реакции еще не исчерпаны, что и подтверждает работа А.Р. Романова. Целью его диссертационной работы явилось изучение взаимодействия  $\alpha,\beta$ -непредельных  $\text{CF}_3$ -кетонов с бинуклеофильными реагентами как нового, эффективного подхода к синтезу трифторметилзамещенных азгетероциклических соединений. В частности, Алексеем Радионовичем были обстоятельно рассмотрены реакции  $\text{CF}_3$ -(алкинил)- и  $\text{CF}_3$ -(бромалкенил)кетонов с различными N,N- и N,O-бинуклеофильными реагентами. Эти реакции позволили выйти на новые функциональные производные азотсодержащих гетероциклов (пиперазина, морфолина, пиразола, изоксазола, diaзепина), которые могут оказаться перспективными предшественниками препаратов медицинского назначения. В связи с этим *актуальность* и *значимость* представленной диссертационной работы не вызывает сомнений.

Исследование выполнялось в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по теме «Изучение тандемных и мультикомпонентных реакций активированных алкинов и алкенов с моно- и бинуклеофилами в условиях органического и супрамолекулярного катализа: разработка хемо-, регио- и стереоконтролируемых методов синтеза практически важных полифункциональных гетероциклов» (№ гос. рег. 01201281993). Часть исследований проводилась при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 13-03-00063).

Текст диссертации изложен на 130 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 145 наименований. Материал диссертации представлен в 6-ти статьях (все публикации в журналах из списка ВАК) и 5-ти тезисов докладов, сделанных на конференциях различного уровня.

В литературном обзоре, изложенном в первой главе, А.Р. Романовым проанализированы имеющиеся в литературе данные по взаимодействию тригалогенметил(алкенил)- и тригалогенметил(алкинил)кетонов с N,N- и N,O - бинуклеофилами в синтезе пяти- и шестичленных гетероциклов. Литературный обзор хорошо структурирован и логично изложен.

Глава, посвященная обсуждению результатов собственных исследований автора, обоснованно поделена на две части, первая из которых посвящена изучению реакции трифторметил(алкинил)кетонов с бинуклеофильными агентами.

Реакции присоединения аминов, гидросиламина, гидразинов, семикарбазидов и других азотсодержащих нуклеофилов к активированной тройной связи этинилкетонов известны уже давно. В частности, в 1946 году Боуден с соавторами, а позднее и другими исследователями были опубликованы работы, из которых следует, что моно- и дизамещенные  $\alpha$ -этинилкетоны с гидразинами дают соответствующие пиразолы с выходами 70-80%. Алексей Радионович не только распространил данного рода превращение на трифторметилзамещенные ионы, но и установил решающее влияние природы растворителя на селективность реакции, а именно, в протонных растворителях доминантным является 1,3-замещенный пиразол, в то время как в высокополярных апротонных соотношении изомеров диаметрально противоположно, преобладает 1,5-изомер. Основываясь на данных мониторинга реакций 1,1,1-трифторметил(арил)- и -(алкил)бутин-3-онов-2 (**1 a,b,c**) с гидразингидратом и фенилгидразином диссертантом была предложена и обоснована вся последовательность превращений, ведущих к целевому тризамещенному пиразолу. Установлено, что в протонных полярных растворителях взаимодействие  $CF_3$ -(алкинил)кетонов с гидразинами включает стадию образования ацетиленового полуаминала, который далее циклизуется именно в 3-трифторметилпиразол. В то время как атака  $\beta$ -атома углерода исходного ацетилена оказывается менее предпочтительной, что подтверждается образованием 5-трифторметилзамещенного пиразола в минимальных количествах. И напротив, апротонные полярные растворители ориентируют первичную атаку нуклеофила преимущественно на  $\beta$ -атом углерода субстрата. Распространяя данное превращение на иные бинуклеофилы, например, гидросиламин, Алексей Радионович подтвердил, что при проведении реакции в этаноле в присутствии триэтиламина первой стадией всего каскада превращений является именно  $A_N$  к тройной связи.

Особый интерес вызывает вторая часть обсуждения результатов, посвященная реакции трифторметил(бромалкенил)кетонов с бинуклеофильными реагентами. Анализ литературы показал, что объем информации по данному вопросу очень скуден. Т.е. автора

диссертационной работы можно назвать своего рода первооткрывателем в изучении химии столь интересного, реакционноспособного, практически-перспективного класса органических соединений, как трифторметил- $\alpha$ -броменоны.

С целью поиска наиболее оптимального пути подхода к триформетил-замещенному пиперазину соискатель изучил реакцию  $\text{CF}_3$ - $\alpha$ -броменонов с замещенными производными этилендиамина, в результате чего вместо ожидаемого замещенного пиперазина А.Р. Романовым был получен его структурный изомер – пиперазин-2-он. Данный факт диссертант объясняет протеканием необычной внутримолекулярной перегруппировки, которая заключается в миграции  $\text{CF}_3$ -группы. Стоит особо отметить не только возможность осуществления этой перегруппировки, но и достаточно мягкие условия ее протекания, в отличие от подобных, которые, исходя из литературных данных, требуют достаточно жестких условий проведения. Из данных ЯМР-мониторинга была предложена схема, объясняющая всю цепочку превращений, а также причину 1,2-сдвига трифторметильного фрагмента. Алексеем Радионовичем зафиксировано значимое влияние среды, наиболее оптимальным растворителем для данной реакции является трифторэтанол, обладающий идеальным балансом между кислотностью и полярностью. Абсолютно иным образом в реакции с трифторметил(бромалкенил)кетонами повел себя N,N'-дициклопропилэтилендиамин – неожиданно были получены трифторацетилзамещенные пиперазины. На основании квантово-химических расчетов автору удалось объяснить данный факт тем, что на одном из этапов вместо межмолекулярного замещения брома происходит именно внутримолекулярное, за счет второго нуклеофильного центра и, как следствие, замыкание пиперазинового кольца.

Использование в качестве бинуклеофила диамина с первичными аминогруппами позволило соискателю получить разнообразные трифторметилованные гетероциклические системы, включающие в себя конденсированные пиперазиновые и азиридиновые циклы. Автором высказана и доказана гипотеза, что в данном случае диамины выступают в роли 1,1-бинуклеофилов, что существенно отличает их от рассмотренных алкилэтилендиаминов. Стремясь изучить зависимость направления реакции от природы бинуклеофила, автор распространил изучаемое превращение на реагенты с разными нуклеофильными центрами, а именно N-метилэтилендиамин и аминоспирты. Наиболее интересные результаты были получены в последнем случае. В зависимости от природы исходного аминоспирта данная реакция позволяет синтезировать разнообразные азот- и кислородсодержащие гетероциклические структуры, строение которых можно изначально прогнозировать и задавать исходя из оценки структуры и

природы исходного бинуклеофила, что несомненно повышает значимость исследований Алексея Радионовича.

Практическая ценность диссертационной работы А.Р. Романова заключается в том, что автором предложены достаточно простые в экспериментальном плане методики получения трифторметилзамещенных азаетероциклических систем как потенциальных биологически активных соединений. В результате всестороннего анализа реакций трифтормети(алкинил)- и трифтормети(бромалкенил)кетонов с бинуклеофилами автором выявлены различные пути и закономерности протекания процесса в зависимости от строения исходных реагентов и условий проведения синтеза.

В экспериментальной части (глава 3) подробно описаны экспериментальные процедуры, подтверждающие строение и характеристики полученных соединений.

Завершают диссертационную работу выводы и список цитированной литературы. Выводы полностью отражают результаты работы, и их обоснованность не вызывает сомнения.

У официального оппонента возникли вопросы и замечания к диссертации:

1. Если рассматривать методики реакций  $\text{CF}_3$ -инонов с гидразинами и гидраксиламином, то по своему экспериментальному исполнению они идентичны. Однако в случае с гидразинами автором были получены замещенные пиразолы, а в случае с гидроксиламином – 4,5-дигидроизоксазол. И тогда возникает вопрос, почему в первом случае происходит дегидратация, а во втором – нет?
2. Непонятно, почему в случае изучения реакции  $\text{CF}_3$ -инонов с гидроксиламином диссертант остановился на использовании только одного растворителя – этанола? В то время как для других реакций Алексей Радионович тщательнейшим образом изучил влияние природы растворителя на протекание реакций.
3. В экспериментальной части при написании методик получения соединений **14a-l**, **13 a-h**, **17a,b**, **18 a,b** автор не приводит количества исходных субстратов.
4. Оценивалось ли каким-либо образом влияние мольного соотношения реагентов в реакциях  $\text{CF}_3$ -броменонов с этилендиамином?

Замечания по работе носят частный характер и не снижают ее ценности, а также общего благоприятного впечатления от ознакомления с ней. Диссертация представляет собой цельную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне с использованием современных методов исследований.

Автореферат и опубликованные работы исчерпывающе отражают содержание диссертации.

Таким образом, диссертационная работа А.Р. Романова полностью соответствует п. 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), а ее автор – Романов Алексей Радионович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

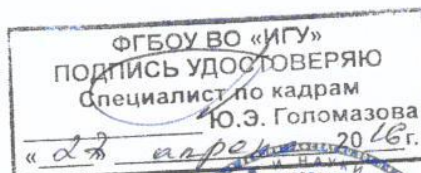
**Официальный оппонент:**

Доцент кафедры теоретической и прикладной органической химии и полимеризационных процессов химического факультета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», к.х.н.



Голобокова Татьяна Викторовна

ул. К.Маркса, 1,  
г. Иркутск, 664003  
тел. 8(3952)52-11-09  
E-mail: t.golobokova@rambler.ru  
«27» апреля 2016 г.



Подпись Голобоковой Т.В. удостоверяю: