

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.052.01**  
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
НАУКИ ИРКУТСКОГО ИНСТИТУТА ХИМИИ ИМ. А.Е. ФАВОРСКОГО  
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИрИХ СО РАН)  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 22 мая 2018 г. № 7

О присуждении **Федотовой Алёне Игоревне**, гражданке РФ, учёной степени кандидата химических наук.

Диссертация «Ароматические и стерически затрудненные амины в аза-реакции Михаэля: влияние растворителя и высокого давления» по специальности 02.00.03 – органическая химия принята к защите 20 марта 2018 г., протокол № 5 диссертационным советом Д 003.052.01 на базе ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН; 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1; приказ о создании совета № 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Федотова Алёна Игоревна, 1991 года рождения, в 2014 г. окончила ФГБОУ ВПО «Иркутский государственный университет», химический факультет.

С 22 сентября 2014 г. по 31 марта 2018 г. обучалась в очной аспирантуре по специальности 02.00.03 – органическая химия в ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории галогенорганических соединений в ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и в Руанском Университете Нормандии (Франция).

Научные руководители – доктор химических наук Рулёв Александр Юрьевич, ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, лаборатория галогенорганических соединений, ведущий научный сотрудник; доктор наук Легро Жюльен, Руанский Университет Нормандии, Франция.

Официальные оппоненты:

1. Третьяков Евгений Викторович, доктор химических наук, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, заместитель директора по науке; лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций, заведующий;

2. Кижняев Валерий Николаевич, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», кафедра теоретической и прикладной органической химии и полимеризационных процессов, профессор,

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, г. Москва в своём положительном заключении, подписанном Дильманом Александром Давидовичем, доктором химических наук, профессором РАН, заведующим лабораторией функциональных

органических соединений ИОХ РАН, отметила, что актуальность работы заключается в использовании азотцентрированных нуклеофилов в сочетании с акцепторами Михаэля, что является очень простым и удобным способом получения полифункциональных молекул из двух простых и легкодоступных предшественников. Этот процесс позволяет синтезировать производные  $\beta$ -аминокислот, используя акрилаты в качестве электрофильной компоненты. **Научная новизна** работы заключается в изучении закономерностей и создании методик для проведения реакций первичных и вторичных анилинов с широким кругом акцепторов Михаэля. Впервые показано, что сочетание физической и химической активации компонентов в реакциях сопряженного нуклеофильного присоединения позволяет получать производные  $\beta$ -аминокислот, синтез которых в обычных условиях крайне затруднен. В работе предложен также метод получения функционально замещенных азиридинов, содержащих фармакофорный адамантановый фрагмент.

**Замечания** и вопросы по диссертации касаются подробностей квантово-химических расчетов, установления структуры полученных соединений методом ЯМР, вероятности протекания побочных процессов. Они носят рекомендательный характер и не ставят под сомнение экспериментальные результаты и сделанные на их основе выводы.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 5 работ; **2 работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях** (1 статья в журнале «Journal of Organic Chemistry», 5 стр.; 1 статья в журнале «Tetrahedron», 7 стр.), **1 статья принята к печати** после опубликования объявления о защите («Comptes Rendus Chimie», 5 стр.). Вклад автора в эти работы заключается в его непосредственном участии в анализе известных данных, планировании и выполнении экспериментов, интерпретации результатов, подготовке и написании публикаций; интересы соавторов не затронуты. Публикации посвящены изучению влияния растворителя и сверхвысокого давления на реакцию сопряженного присоединения первичных и вторичных анилинов с  $\alpha/\beta$ -замещенными акцепторами Михаэля; изучению принципиальной возможности проведения реакции стерически затрудненного амина (адамантиламина) как с  $\alpha$ -галогенированными, так и негалогензамещенными терминальными и интернальными сопряженными карбонильными соединениями.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Fedotova A. Benefits of a dual chemical and physical activation: direct aza-Michael addition of anilines promoted by solvent effect under high pressure / A. Fedotova, B. Crousse, I. Chataigner, J. Maddaluno, A. Yu. Rulev, J. Legros // J. Org. Chem. – 2015. – V. 80, № 20. – P. 10375–10379.
2. Fedotova A. I. Adamantyl aziridines via aza-Michael initiated ring closure (aza-MIRC) reaction / A. I. Fedotova, T. A. Komarova, A. R. Romanov, I. A. Ushakov, J. Legros, J. Maddaluno, A. Yu. Rulev // Tetrahedron. – 2017. - V. 73, № 8. – P. 1120-1126.



3. Fedotova A. Solvent effects in the Aza-Michael addition of anilines / A. I. Fedotova, E. V. Kondrashov, J. Legros, J. Maddaluno, A. Yu. Rulev // Comptes Rendus Chimie. – doi.org/10.1016/j.crci.2018.03.006.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы от д.х.н., проф., чл.-корр. НАН Беларуси В.И. Поткина (Институт физико-органической химии НАН Беларуси); д.х.н., проф. М.А. Кузнецова (Санкт-Петербургский государственный университет); д.х.н. А.В. Артемьева (Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН); к.х.н. Т.В. Сокольниковой (Иркутский государственный университет); к.х.н. Ф.И. Зубкова (Российский университет дружбы народов); к.х.н. Н.И. Гурановой (Институт химии СПбГУ); к.х.н. М.Я. Демаковой (Институт химии СПбГУ).

В отзывах отмечается, что работа выполнена на высоком уровне, выводы научно обоснованы и не вызывают сомнений. Исследование имеет высокую научную ценность, а его результаты вносят существенный вклад в развитие органического синтеза. Достоинством разработанных подходов является высокая конверсия реагентов, легкость и простота выделения целевых продуктов. Полученные результаты имеют перспективы дальнейшего развития в конструировании молекул труднодоступных ценных соединений с фармакофорными фрагментами, представляющих интерес для биотестирования.

Замечания по автореферату носят характер комментариев, касающихся реакционной способности анилинов и их галогензамещенных производных в реакции с метилкротонатом, квантово-химических расчетов, использования альтернативных источников химической активации (растворители, кислоты Льюиса), неудачных выражений и недочетов при оформлении работы.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их несомненной компетентностью в области органической химии, в частности, химии азотсодержащих гетероциклических соединений, подтверждаемой соответствующими публикациями. Выбор ведущей организации обосновывается её широкой известностью своими достижениями в области органической химии, способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

- систематически изучено сопряжённое нуклеофильное присоединение первичных и вторичных анилинов к производным акриловой и кротоновой кислот в классических и гипербарических условиях;

- показано, что совместное использование сильных протонодонорных растворителей (трифторэтанол, гексафторизопропанол) и высокого давления позволяет успешно осуществлять реакцию с участием слабых доноров и акцепторов Михаэля, содержащих стерически затруднённый реакционный центр;

- разработан эффективный метод синтеза производных  $\beta$ -аминокислот, содержащих ариламинный фрагмент. Общность метода показана на широком

ряду акцепторов Михаэля, в том числе содержащих слабо поляризованную двойную связь;

- показана возможность применения фенола в качестве протонодонора, что позволяет осуществлять присоединение анилина к интернальным еноатам без использования фторированных спиртов;

- найдено, что в отличие от незамещённого анилина его аналоги, содержащие гидроксид- или аминогруппу, являются хорошими донорами водородной связи. Их взаимодействие с еноатами протекает в мягких условиях в обычных протонных растворителях и не требует использования фторированных спиртов;

- предложен метод стереоселективного синтеза функционально замещённых азиридинов, содержащих фармакофорный адамантановый фрагмент. Каскад превращений инициируется аза-реакцией Михаэля (aza-MIRC методология) адамантиламина с  $\alpha$ -галогензамещёнными акцепторами Михаэля.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

- разработана методология осуществления аза-реакции Михаэля с участием слабонуклеофильных аминов;

- детально изучены общие закономерности реакций первичных и вторичных анилинов с различными акцепторами Михаэля, определена зависимость эффективности присоединения от природы заместителя в бензольном кольце анилина и стерической доступности электрофильного углерода субстрата;

- впервые показано, что сочетание физической и химической активации доноров и акцепторов Михаэля в реакциях сопряжённого нуклеофильного присоединения позволяет получать производные  $\beta$ -аминокислот, содержащие ариламиновый фрагмент, получение которых в классических условиях затруднительно или невозможно.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что:

- разработан эффективный подход к труднодоступным производным  $\beta$ -аминокислот, содержащим ариламиновый фрагмент;

- предложена принципиально новая методология синтеза таких соединений, базирующаяся на доступных исходных реагентах (анилинах, еноатах) и реализующаяся при двойной физико-химической активации с использованием сильных протонодоноров и высокого давления;

- осуществлён синтез азиридинкарбоксилатов, содержащих фармакофорный адамантановый фрагмент – потенциально биологически активных препаратов.

**Оценка достоверности результатов исследования** выявила:

- для экспериментальных работ использовалось сертифицированное оборудование, результаты хорошо воспроизводятся;

- теоретические заключения построены на проверяемых данных и согласуются с современными представлениями в органической химии;



- работа является продолжением систематического изучения аза-реакции Михаэля с целью разработки эффективных методов синтеза практически полезных производных  $\beta$ -аминокислот, содержащих ариламиновый фрагмент;

- для доказательства структуры и исследования строения синтезированных соединений использованы современные физико-химические методы анализа: ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$  (в том числе 2D методики), ИК спектроскопия, масс-спектрометрия, которые позволяют надёжно доказывать строение веществ.

**Личный вклад соискателя** со стоит в выполнении экспериментальных работ, непосредственном участии в планировании экспериментов, обработке и интерпретации полученных результатов, обсуждении спектральных данных, подготовке публикаций по выполненной работе и формулировке выводов.

Заключение составлено в соответствии с п. 32 "Положения о присуждении ученых степеней" (постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.). Диссертация Федотовой А.И. отвечает требованиям п. 9 указанного Положения. Она является научно-квалификационной работой, в которой решена задача по разработке принципиально нового метода осуществления реакции сопряжённого нуклеофильного присоединения слабонуклеофильных или стерически затруднённых аминов к различным акцепторам Михаэля, в том числе  $\alpha$ - и  $\beta$ -замещённым, что имеет существенное значение для химии азотсодержащих и непредельных соединений.

На заседании 22 мая 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Федотовой А.И. ученую степень кандидата химических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 29 человек, из них 18 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (02.00.03 - органическая химия, химические науки), участвовавших в заседании, из 31 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 29, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель  
диссертационного совета  
академик

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
к.х.н.

24.05.2018



Трофимов Борис Александрович

Арбузова Светлана Николаевна