

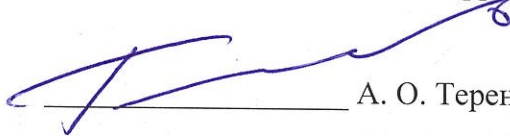
29.10.2024
№12104-788/2171-01



“УТВЕРЖДАЮ”

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук

чл.-корр. РАН


А. О. Терентьев

29 октября 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о диссертационной работе Тюменцева Ильи Александровича
«ВИЦИНАЛЬНО ЗАМЕЩЁННЫЕ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫЕ АЛКЕНЫ В АЗА-
РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ», представленной на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Выявление закономерностей протекания органических реакций – основная магистраль органической химии, создающая необходимую фундаментальную основу планирования и реализации функционально-ориентированного синтеза материалов с полезными свойствами. Аза-реакция Михаэля, предполагающая сопряжённое нуклеофильное присоединение аминов к электронодефицитным алкенам, является одной из важнейших реакций в органической химии, по праву считаясь наиболее популярным и фундаментальным методом создания связи C–N. Использование данной реакции служит эффективным подходом к получению β -аминокарбонильных соединений (β -аминокетонам, природным и синтетическим β -аминокислотам и их производным), которые используются в качестве исходных соединений в процессе синтеза разнообразных азотсодержащих биоактивных веществ, а также лекарственных препаратов, материалов с практически полезными свойствами. В последние годы отмечен заметный прогресс в изучении аза-реакции Михаэля; удалось расширить круг потенциальных доноров и акцепторов Михаэля, благодаря успешному поиску новых каталитических систем и методов осуществления реакции стало возможным вводить в неё как слабые нуклеофилы, такие как карбаматы или амиды, так и алкены, содержащие объёмные заместители. Вместе с тем, оставались нерешёнными вопросы хемо- и

региоселективности присоединения к акцепторам Михаэля, содержащим две различные электроноакцепторные группы в вицинальном положении, а в том числе сопряжённые галогененоаты. Такие пул-пульные α - или β -галогененоаты, содержащие две вицинальные акцепторные группы, обладают высоким синтетическим потенциалом, выявление которого является актуальной задачей.

Работа воспитанника хорошо известной иркутской химической школы Тюменцева Ильи Александровича посвящена систематическому изучению региоселективности присоединения N-центрированных нуклеофилов (первичных и вторичных аминов, N,N-N,O- и N,S-бинуклеофилов) к вицинально замещённым электронодефицитным галогененоатам, изучение связи между строением акцептора Михаэля и направлением нуклеофильной атаки. В своей работе Илья Александрович сконцентрировался на решении трех основных задач: первая направлена на разработку метода селективного синтеза пул-пульных еноатов, содержащих атом галогена в α - или β -положении к алкоксикарбонильной группе; вторая – на комплексном изучении взаимодействия полученных галогенсодержащих акцепторов Михаэля с различными моно- и бинуклеофилами, определении влияния акцепторной способности заместителей, а также условий реакции на региоселективность присоединения; кроме того, важным представлялось раскрыть синтетический потенциал пул-пульных галогененоатов на примере сборки различных азотсодержащих гетероциклических соединений.

Предваряя дальнейший полный анализ работы, можно сразу отметить, что с поставленными задачами Илья Александрович справился блестяще. Результатом его работы стало создание оригинального метода селективного синтеза моногалогененоатов, содержащих вицинальную ацильную или цианогруппу, изучение реакции сопряжённого нуклеофильного присоединения первичных и вторичных аминов к моногалогензамещённым еноатам, содержащим в вицинальном положении трифторметильную, формильную, ацетильную, бензоильную или цианогруппу, выявление факторов, определяющих региоселективность присоединения, и изучение синтетического потенциала изучаемых галогененоатов в реакциях с бинуклеофилами (диаминами, аминспиртами, аминотиолами) с выходом на ценные продукты последующих трансформаций – широкий ряд разнообразных гетероциклических систем.

Диссертация включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературных данных, в котором обсуждаются закономерности присоединения N-нуклеофилов к вицинально замещённым электронодефицитным алкенам, обсуждение результатов на тему влияния стереоэлектронного строения еноатов, содержащих вицинальную

акцепторную группу (CF_3 , CHO , Ac , Vz , CN) и вицинальный или геминальный атом галогена (Cl или Br), на региоселективность сопряжённого присоединения азот-центрированных нуклеофилов, экспериментальная часть, выводы и список цитируемой литературы (90 источников). В приложении к работе приводятся спектры ЯМР некоторых из полученных веществ, относящихся к разным классам органических соединений.

Литературный обзор, посвященный посвящённой проблеме региоселективности присоединения N-нуклеофилов к вициально замещённым электронодефицитным алкенам, написан тщательно. В конце обзора автор приходит к верному заключению, что проблема создания прогностической модели нуклеофильного присоединения к пул-пульным системам далека от окончательного решения, что требует всестороннего изучения поведения пул-пульных алкенов в аза-реакции Михаэля. Этому посвящена основная часть работы Ильи Александровича. В ней автором работы проведено систематическое исследование, в результате которого созданы селективные методы получения ключевых пул-пульных β -оксо- и β -циано- β -галогененоатов на основе реакций галогенирования и дегидрогалогенирования оксо- или цианоакрилатов, предполагающий использование на второй стадии либо мягкого основания (бензимидазола в гексафторизопропанол), либо кислоты Льюиса (перхлората лития). Впервые изучена селективность сопряжённого нуклеофильного присоединения первичных и вторичных аминов к α - и β -галогененоатам, содержащим вицинальную акцепторную группу (CF_3 , MeC(O) , PhC(O) , CHO , CN), выявлены закономерности присоединения аминов, определяемые природой акцепторного заместителя в β -положении галогененоата, атома галогена и условий реакции. Впервые показано, что перхлорат лития способен определять селективность азареакции Михаэля β -бромцианоакрилатов с морфолином, изменяя соотношение образующихся изомерных α - и β -аминоакрилатов. Проведённый автором квантово-химический анализ позволил выявить ключевые факторы, определяющие селективности присоединения азот-центрированных нуклеофилов к рассмотренным пул-пульным акцепторам Михаэля. Крупным достижением работы является одnoreакторный синтез трёх-, пяти- и шестичленных азагетероциклов (азиридинов, пиразолов, морфолинов, пиперазинов) на основе пул-пульных галогененоатов и N,N-, N,O- и N,S-бинуклеофилов. Отметим, что во всех случаях формирование гетероциклического ядра инициируется аза-реакцией Михаэля.

В экспериментальной части представлены методики синтеза представленных в работе новых соединений. Структура, состав и чистота полученных соединений установлены на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N , в том числе, двумерными гомо- и гетероядерными методами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC), масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного и рентгеноструктурного анализа. В необходимых случаях для интерпретации результатов привлекались квантово-химические расчёты (метод DFT). Синтезы и экспериментальные манипуляции описаны тщательно, что имеет значение для воспроизведения результатов работы.

Достоверность полученных в работе данных и методик не вызывает сомнений, все они достаточно подробно изложены в экспериментальной части. Автором проделано крупное систематическое исследование, продемонстрировавшее высокую квалификацию автора, мастерское и целенаправленное использование спектральных методов для доказательства строения полученных, часто, не тривиальных структур.

Основные результаты работы в полной степени отражены в научной печати. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в международных рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и индексируемых в международной системе научного цитирования Web of Science. Опубликовано тезисы 2 докладов на конференциях: "Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней" (Домбай, 2023 г.), Байкальские чтения (Иркутск, 2023 г.). Основные теоретические положения и выводы, сформулированные в диссертации, содержатся в вышедших публикациях; на момент выхода из печати все представленные результаты являлись новыми. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Диссертационная работа тщательно подготовлена, в ней практически отсутствуют опечатки. По работе можно высказать следующие замечания.

1. В литературном обзоре мало внимания уделено обсуждению роли и необходимости использования катализатора в процессах присоединения аминов к пул-пульным системам по Михаэлю. В частности, не освещена роль специфического катализатора в синтезе, приведенном на Схеме 1.22.

2. С целью синтеза пятичленных гетероциклов путем взаимодействия броменоата с 1,2-бинуклеофилом автор исследовал реакцию α -бром- β -(трифторметил)акрилата с бензилгидразином. В результате был получен 1-бензил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-ол с выходом 31%; при этом изомерный пиразол получен не был. Что представляют

собой другие продукты, содержащиеся в реакционной смеси? Составлял ли автор материальный баланс процесса?

3. Некоторые галогененоаты были получены в виде смесей *Z*- и *E*-изомеров, и в таком виде исследовались в реакции аза-Михаэля. Автору стоило попытаться разделить полученные смеси на индивидуальные компоненты и исследовать их реакции с нуклеофилами, либо разработать и описать подробно методы разделения продуктов, полученных из смесей *Z*- и *E*-изомеров.

4. Экспериментальная часть диссертации выполнена весьма тщательно и на современном уровне. Все полученные соединения полностью охарактеризованы данными спектроскопии ЯМР [^1H , ^{13}C , ^{15}N], в том числе двумерными гомо- и гетероядерными спектрами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC), данными ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, в том числе масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), и элементного анализа. В то же время, без каких-либо объяснений автор приводит несколько элементных анализов с расхождением по содержанию углерода между найденным и рассчитанным значениями, превышающим допустимое (0.3%).

5. В экспериментальной части автор приводит отдельный список литературы, не являющийся продолжением общего списка литературы. Кроме того, не удобно то, что спектральные данные некоторых соединений, например **1a-m**, приведены отдельно от описания их синтеза.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не затрагивают высокую научную значимость работы Ильи Александровича Тюменцева, сделанные в ней выводы. По совокупности полученных результатов ее можно характеризовать как ценный вклад в развитии реакции аза-Михаэля, открывающее новые подходы к получению производных дегидроаминокислот, гетероциклов (азиридинов, пиразолов, морфолинов, пиразолов, фуранонов), обладающих потенциальной биологической активностью. Выполненное И. А. Тюменцевым исследование соответствует паспорту специальности 1.4.3 – органическая химия по формуле и областям исследования.

По актуальности темы исследования, сложности решенных задач, объему экспериментальных данных, их новизне и достоверности, а также масштабности сделанных выводов диссертационная работа «ВИЦИНАЛЬНО ЗАМЕЩЁННЫЕ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫЕ АЛКЕНЫ В АЗА-РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, в том числе

критериям пунктов 9-14 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г. и Постановления Правительства Российской Федерации № 1786 от 26.10.2023 г. и № 62 от 25.01.2024), а ее автор, Илья Александрович Тюменцев, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Отзыв утвержден после заслушивания и обсуждения на заседании семинара Лаборатории гетероциклических соединений им. академика А.Е. Чичибабина Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (протокол №5 от 16.10.2024).

Отзыв подготовил

Заместитель директора по научной работе, заведующий Лабораторией гетероциклических соединений им. академика А.Е. Чичибабина Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия)

Третьяков Евгений Викторович
29 октября 2024 г.



Адрес: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)
Российская Федерация, 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47.
Тел.: +7 499 137-29-44
e-mail: tretyakov@ioc.ac.ru

Подпись д.х.н. Е.В. Третьякова удостоверяю
Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.
e-mail: ikk@ioc.ac.ru



И. К. Коршевец