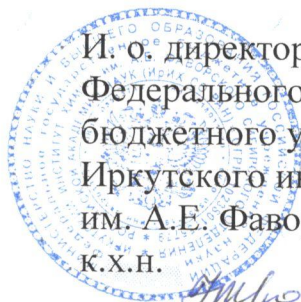


УТВЕРЖДАЮ:



И. о. директора
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Иркутского института химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН
к.х.н.


Трофимова Н.Н.
17 июня 2024 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН
о диссертационной работе Тюменцева Ильи Александровича, представленной
на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа «Вицинально замещённые электронодефицитные алкены в аза-реакции Михаэля» выполнена в лаборатории галогенорганических соединений ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Тюменцев Илья Александрович проходил обучение в аспирантуре в ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (02.09.2020 – 31.08.2024). В настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника ИрИХ СО РАН.

В 2020 году окончил магистратуру химического факультета Иркутского государственного университета по направлению «04.04.01 Химия». Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2024 г. ФГБУН Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Научный руководитель – доктор химических наук Рулёв Александр Юрьевич, ведущий научный сотрудник лаборатории галогенорганических соединений ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

ВЫПИСКА

из протокола № 191 от 06 июня 2024 года заседания специализированной секции «Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений» Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

ПРИСУТСТВОВАЛИ: 31 член (в т. ч. д.х.н. – 7, к.х.н. – 24) специализированной секции «Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений» Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

СЛУШАЛИ: доклад по диссертационной работе Тюменцева Ильи Александровича «Вицинально замещённые электронодефицитные алкены в аза-реакции Михаэля».

В ОБСУЖДЕНИИ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ:

д.х.н., доцент Розенцвейг И.Б.; д.х.н. Беляева К.В.; д.х.н. Москалик М.Ю.; к.х.н. Шабалин Д.А.; к.х.н. Дворко М.Ю.; к.х.н. Романов А.Р.; к.х.н. Лобанова Н.А.

РЕЦЕНЗЕНТЫ: к.х.н., с.н.с. Кондрашов Е.В. (ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (лаборатория галогенорганических соединений) и к.х.н., с.н.с. Мареев А.В. (ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, лаборатория фармацевтической и медицинской химии).

Рецензии положительные.

В процессе обсуждения диссертационной работы были заданы следующие ВОПРОСЫ:

к.х.н. Кондрашов Е.В. Среди возможных путей реакции вы отдаёте предпочтение механизму, включающему стадии присоединения – элиминирования. Какие доводы вы можете привести в пользу этого механизма? Почему в реакциях бромзамещённых цианоакрилатов с первичными аминами не образуются азиридины? Каким образом добавка перхлората лития влияет на селективность присоединения аминов?

к.х.н. Дворко М.Ю. При взаимодействии морфолина с трифторкротонатом при атмосферном давлении выход ниже, чем при проведении реакции в гипербарических условиях. Почему? Причина в неполной конверсии или образуются побочные продукты?

к.х.н. Шабалин Д.А. Вы показали, что перхлорат лития изменяет направление присоединения в ряду цианоакрилатов. А что можете сказать о влиянии этой добавки на селективность присоединения к трифторкротонатам или оксоеноатам? Рассчитывали ли вы индексы Фукуи для трифтор- и формилакрилатов? Что такое хемотип акцепторов Михаэля?

к.х.н. Мареев А.В. Вы связываете изменение направления нуклеофильного присоединения со стерическим фактором. Но ведь и индексы Фукуи говорят о том же. Почему вы не учитываете этот параметр? Чем объясняете образование пяти- и шестичленных гетероциклов в реакциях диметилэтилендиамина с трифторкротонатом?

к.х.н. Романов А.Р. Как вы исправили содержащуюся в литературе ошибку в определении строения бромакрилата, содержащего трифторметильную группу в бета-положении? Почему на диаграммах вы сравниваете устойчивость цвиттерионов, енолов и аддуктов Михаэля. Насколько это корректно?

д.х.н. Москалик М.Ю. Как оценивали стерические факторы?

к.х.н. Лобанова Н.А. Насколько уникальны реакции, о которых вы говорите?

д.х.н. Беляева К.В. Проводились ли квантово-химические расчёты для подтверждения того или иного механизма реакции аминов с галогеноксиеноатами?

В процессе обсуждения диссертационной работы были высказаны следующие ЗАМЕЧАНИЯ:

к.х.н. Кондрашов Е.В. Во введении к литературному обзору алкены, содержащие только одну акцепторную группу, названы пуш-пульными. На мой взгляд, это ошибочное название, однако иногда о региоселективности

присоединения вы судите по строению конечных продуктов реакции, при том некоторые из них могут же образоваться разными путями.

к.х.н. Мареев А.В. В экспериментальной части приведены полные описания строения полученных продуктов реакции, но приводится только общая методика синтеза. В этом случае воспроизвести такой синтез будет сложно.

По итогам обсуждения диссертации «Вицинально замещённые электронодефицитные алкены в аза-реакции Михаэля» **принято следующее ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Актуальность работы. Сопряжённое нуклеофильное присоединение аминов к электронодефицитным алкенам (аза-реакция Михаэля) остаётся одной из наиболее узнаваемых реакций в органической химии. Она является кратчайшим путём к β -аминокарбонильным соединениям (природным и синтетическим β -аминокислотам и их производным, а также β -аминокетонам), которые используются в качестве ценных исходных для синтеза разнообразных азотсодержащих биоактивных веществ, а также лекарственных препаратов, материалов с практически полезными свойствами.

В настоящее время всё более привлекательными акцепторами Михаэля становятся сопряжённые галогененоаты. Благодаря полифункциональности (двойная связь, атом галогена, алкоксикарбонильная группа), эти соединения уже давно и по праву являются ценными строительными блоками в органическом синтезе. Химия пуш-пульных галогенакрилатов, имеющих только один акцепторный заместитель, хорошо изучена. Напротив, пул-пульные α - или β -галогененоаты, содержащие две вицинальные акцепторные группы, несмотря на их высокий синтетический потенциал, ранее практически не изучались. До сих пор остаются нерешёнными вопросы хемо- и региоселективности нуклеофильного присоединения к таким системам. Поэтому при планировании синтеза, включающего в качестве ключевого этапа аза-реакцию Михаэля с участием этих исходных, химикам-синтетикам приходится опираться на интуицию. На современном этапе развития органической химии возникает необходимость накопления фактического материала в этой области и его обобщения с целью понимания причин селективного присоединения N-центрированных нуклеофилов к пул-пульным электронодефицитным алкенам. Всё это и определило цель и задачи работы.

Исследования проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН («Разработка методологии и фундаментальных основ синтеза потенциально востребованных органических соединений на базе новых реакций с использованием галогенсодержащих реагентов» № 122041100013-1). Работа частично выполнялась при финансовой поддержке РФФИ (грант 19-03-00206 «Создание оригинальных экологически безопасных методов селективной сборки фторированных карбо- и гетероциклов»).

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработан оригинальный метод селективного синтеза моногалогененоатов, содержащих вицинальную ацильную или цианогруппу.

Впервые проведены исследования реакции сопряжённого нуклеофильного присоединения первичных и вторичных аминов к моногалогензамещённым еноатам, содержащим в вицинальном положении трифторметильную, формильную, ацетильную, бензоильную или цианогруппу, и определены основные факторы, определяющие региоселективность присоединения.

Продемонстрирован синтетический потенциал изучаемых галогененоатов в реакциях с бинуклеофилами (диаминами, аминоспиртами, аминотиолами). Показано, что эта реакция может быть успешно использована для синтеза разнообразных аза-гетероциклов, в том числе и фармакофорных.

Основным итогом проведённых исследований является обобщение результатов изучения аза-реакции Михаэля с участием пул-пульных галогененоатов, выявление факторов, влияющих на направление нуклеофильного присоединения аминов.

Практическая ценность работы заключается в разработке методов синтеза соединений разных классов – производных дегидроаминокислот, гетероциклов (азиридинов, пиразолов, морфолинов, фуранонов), обладающих потенциальной биологической активностью.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных методов органического синтеза и анализа полученных соединений методами 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.

Личный вклад автора работы заключается в проведении или активном участии в проведении экспериментов. Кроме того, совместно с руководителем автор планировал работу, интерпретировал и представлял результаты исследования на конференциях. Опубликованные статьи были подготовлены при непосредственном участии автора.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были представлены на научных форумах разного уровня: Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней - 2023», Международной конференция по химии «Байкальские чтения - 2023».

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано три статьи в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus), тезисы двух докладов.

Материалы диссертационной работы достаточно полно изложены в работах, опубликованных соискателем.

Автореферат диссертационной работы соответствует её содержанию.

Диссертационная работа отвечает требованиям пункта 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., и не содержит заимствованных материалов и результатов без ссылок на авторов и источник заимствования.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата наук является научно-квалификационной работой, в которой разработан метод селективного синтеза пул-пульных β -оксо- и β -циано- β -галогененоатов на основе реакций галогенирования и дегидрогалогенирования оксо- или цианоакрилатов. 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). Осуществлён одnoreакторный синтез трёх-, пяти- и шестичленных аза-гетероциклов на основе пул-пульных галогененоатов и N,N -, N,O - и N,S -бинуклеофилов. Дано теоретическое объяснение наблюдаемой селективности присоединения азот-центрированных нуклеофилов к рассмотренным пул-пульным акцепторам Михаэля. Проведённые исследования являются продолжением изучения химии галогеналкенов, ведущегося в лаборатории галогенорганических соединений. Представленная работа вносит существенный вклад в общую органическую химию.

Диссертационная работа «Вицинально замещённые электронодефицитные алкены в аза-реакции Михаэля» Тюменцева Ильи Александровича рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия в диссертационном совете 24.1.165.01 (Д 003.052.01) при ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Заключение принято на заседании специализированной секции «Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений» Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Результаты голосования: «за» – 31, «против» – нет, «воздержалось» – нет (протокол № 191 от 06 июня 2024 года).

Заместитель председателя специализированной секции
«Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений»
Учёного совета Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского
СО РАН

д.х.н., главный научный сотрудник лаборатории
непредельных гетероатомных соединений
ФГБУН ИрИХ СО РАН

Беляева К.В.

Секретарь специализированной секции
«Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений»
к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории
непредельных гетероатомных соединений
ФГБУН ИрИХ СО РАН

Никитина Л.П.