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 ДОКТОРА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 16 февраля 2016 г. №1

О присуждении **Беляевой Ксении Васильевне**, гражданке РФ, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация "Цвиттер-ионные аддукты имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов с электронодефицитными ацетиленами: концептуально новые синтетические приложения" по специальности 02.00.03 – органическая химия принята к защите 10 ноября 2015 г., протокол № 6 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 Беляева Ксения Васильевна, 1985 года рождения. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук "Реакции цвиттер-ионных аддуктов имидазолов с цианацетиленами: новая методология функционализации имидазольного кольца" защитила в 2010 году в диссертационном совете Д 003.052.01, созданном на базе ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН; работает в должности старшего научного сотрудника в лаборатории непредельных гетероатомных соединений в ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории непредельных гетероатомных соединений в ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Официальные оппоненты:

1. Василевский Сергей Францевич, доктор химических наук, профессор, ФГБУН Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, главный научный сотрудник группы спин-меченых и ацетиленовых соединений;
2. Хлебников Андрей Иванович, доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО "Национальный исследовательский Томский политехнический университет", Институт физики высоких технологий, профессор кафедры биотехнологии и органической химии;
3. Витковская Надежда Моисеевна, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВПО "Иркутский государственный университет", заведующая лабораторией квантовой химии,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск) в своем положительном заключении, подписанном Тихоновым Алексеем Яковлевичем, доктором химических наук, доцентом, заведующим лабораторией промежуточных продуктов, указала, что проведенные исследования, в основе которых лежит концепция использования цвиттер-ионов применительно к направленной трансформации имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов, являются несомненно актуальными. Новизна работы заключается в получении и использовании аддуктов

(цвиттер-ионов) азотистых нуклеофилов с электронодефицитными ацетиленами в реакциях с доступными и распространенными электрофилами, что позволяет получать функционализированные гетероциклы. Научная и практическая значимость представленной работы заключаются в систематическом исследовании реакционной способности цвиттер-ионов и нуклеофильных карбенов азольного ряда и разработке новых эффективных, имеющих общий характер, синтетических приемов и методов, открывающих путь к широкому ряду функционализированных гетероциклов, в том числе к малодоступным соединениям.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Поскольку объем работы большой, то не обошлось без опечаток и допущенных неточностей. Несколько преувеличена значимость полученных соединений, нет данных по испытаниям на их биологическую активность.

Полученные результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Институте органической химии УНЦ РАН, Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН и в других организациях, где проводятся исследования по синтезу и изучению свойств гетероциклических соединений.

Рецензируемая работа является научно-квалификационной и соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней.

Соискатель имеет 33 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации 31 работу; **21 опубликована в рецензируемых научных изданиях** (1 статья в "Journal of Organic Chemistry", 3 стр.; 1 статья в "Organic Letters", 3 стр.; 3 статьи в "European Journal of Organic Chemistry", 4, 6 и 8 стр.; 3 статьи в "Synthesis", 5, 7 и 7 стр.; 1 статья в "Synlett", 4 стр.; 4 статьи в "Tetrahedron", 4, 6, 8 и 9 стр.; 2 статьи в "Tetrahedron Letters", по 4 стр.; 6 статей в "Mendeleev Communications", 2, 3 стр.). Все работы выполнены при непосредственном участии соискателя, интересы соавторов не затронуты; авторский вклад более 70%. Публикации посвящены изучению реакций между замещенными имидазолами, бензимидазолами и конденсированными пиридинами и электронодефицитными ацетиленами, исследованию реакционной способности их цвиттер-ионных интермедиатов с другими электрофилами, разработке однореакторных, стереоселективных подходов к синтезу функционализированных азолов и азинов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Andriyankova L.V., Mal'kina A.G., Nikitina L.P., Belyaeva K.V., Ushakov I.A., Afonin A.V., Nikitin M.V., Trofimov B.A. Regio- and stereoselective annelation of phenanthridines with *a*,*b*-acetylenic *g*-hydroxyacid nitriles // Tetrahedron. – 2005. – V. 61. – P. 8031-8034.

2. Trofimov B.A., Andriyankova L.V., Mal'kina A.G., Belyaeva K.V., Nikitina L.P., Dyachenko O.A., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Shilov G.V, Afonin. A.V., Ushakov I.A., Baikalova L.V. Annelation of benzimidazoles with *a*,*β*-acetylenic *γ*-hydroxyacid nitriles and hydrolytic rearrangement of the cycloadducts on alumina // Eur. J. Org. Chem. – 2007. – No 6. – P. 1018-1025.

3. Trofimov B.A., Andriyankova L.V., Belyaeva K.V., Mal'kina A.G., Nikitina L.P., Afonin A.V., Ushakov I.A. Stereoselective *C*(2)-vinylation of 1-substituted imidazoles

with 3-phenyl-2-propynenitrile // J. Org. Chem. – 2008. – V. 73. – No 22. – P. 9155-9157.

4. Trofimov B.A., Andriyankova L.V., Nikitina L.P., Belyaeva K.V., Mal'kina A.G., Afonin A.V., Ushakov I.A. A three-component reaction between 1-substituted-2-methylimidazoles, cyanophenylacetylene and various aldehydes: stereoselective synthesis of (Z)-(2-cyano-1-phenyl)vinyl ethers of 2-(2-hydroxyalkyl)imidazoles // Tetrahedron Letters. - 2013. - V. 54. - Is. 35. - P. 4693-4696.

5. Trofimov B.A., Andriyankova L.V., Nikitina L.P., Belyaeva K.V., Mal'kina A.G., Sobenina L.N., Afonin A.V., Ushakov I.A. Stereoselective tandem ring opening of imidazoles with electron-deficient acetylenes and water: synthesis of functionalized (Z,Z)-1,4-diaza-2,5-dienes // Organic Letters. – 2013. – V. 15. – No 9. – P. 2322-2324.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы от академика РАН Зефирова Н.С., д.х.н. Кузнецовой Т.С. и д.х.н. Авериной Е.Б. (МГУ), академика РАН Чупахина О.Н. (ИОС УрО РАН), чл.-корр. РАН, проф. Бачурина С.О. и д.х.н. Толбина Ю.А. (ИФАВ РАН), д.х.н., проф. Одинокова В.Н. (Институт нефтехимии и катализа РАН), д.х.н., проф. Андреева В.П. (ПетрГУ), д.х.н., проф. Кима Д.Г. (Южно-Уральский государственный университет), д.х.н., проф. Берестовицкой В.М. и д.х.н., проф. Ефремовой Е.И. (РГПУ), д.х.н., проф. Костикова Р.Р. и д.х.н., проф. Баловой И.А. (СПбГУ).

В отзывах отмечается несомненная теоретическая и практическая значимость диссертационной работы. Выдающимся достижением является использование комплексного подхода к изучению новых селективных реакций по функционализации 1,3-диазолов и конденсированных азинов путем их взаимодействия с электронодефицитными ацетиленами, в основу которого положена модель цвиттер-ионных интермедиатов. Работа выполнена в русле современных тенденций органического синтеза: прямая СН-функционализация, атомная экономия. Реакции сопровождаются каскадом превращений. Многочисленные примеры подтверждают общий характер новой разработанной концепции.

Из замечаний и вопросов можно отметить следующие: отсутствие сведений о способах получения и стабильности используемых ацетиленов; недостаток рассуждений о трансформации карбенов и кинетике этих процессов; нет экспериментальных и расчетных данных по оценке активности полученных гетероциклов; может ли трансформация виниловых эфиров в пропанонитрилы быть отнесена к "диотропным" процессам; желательно исследовать возможность влияния заместителей на нивелирование разницы реакций замещенных имидазолов и бензимидазолов с цианопропаргиловыми спиртами; нет объяснение инертности пиридинового кольца имидазопиридинов к аннелированию с цианоацетиленовыми спиртами.

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

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана новая синтетическая концепция, заключающаяся в использовании цвиттер-ионных аддуктов нейтральных нуклеофилов с электронодефицитными

ацетиленами в качестве активных интермедиатов, содержащих винильный карбанионный фрагмент. Эффективность и общность концепции продемонстрирована разработкой на ее основе принципиально новых направлений функционализации и модификации имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов;

- предложены препаративные, однореакторные хемо-, регио- и стереоселективные методы синтеза ранее неизвестных семейств высоко функционализированных имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов, основанные на трехкомпонентных реакциях между 1-замещенными имидазолами, бензимидазолами и конденсированными пиридинами, электронодефицитными ацетиленами и другими электрофилами; на основе некаталитических реакций раскрытия имидазольного цикла доступными ацилацетиленами в присутствии воды открыты однореакторные, стереоселективные синтезы (*Z*,*Z*)-1,4-диаза-2,5-диенов и (*Z*)-пропениламинофенилформамидов;

- доказан одноэлектронный перенос на первых стадиях образования винилкарбанионных цвиттер-ионов и их карбеновых таутомеров – на примере трехкомпонентной реакции между 1-метилимидазолом, фенилцианоацетиленом и бензальдегидом.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- показано, что первичные цвиттер-ионы могут превращаться в карбеновые таутомеры за счет переноса протона из положения 2 1,3-диазольного цикла к карбанионному центру или трансформироваться в *N*-виниламмониевые соединения с внешним противоионом, образующимся за счет депротонирования третьего компонента (электрофила);

- изложены факторы, влияющие на направления реакций [аннелирование, С(2)-функционализация или раскрытие кольца] между 1-замещенными диазолами и электронодефицитными ацетиленами, а именно: электронные и пространственные эффекты заместителей, входящих в состав исходных соединений, а также природа третьего реагента – электрофила;

- раскрыта универсальность развиваемой концепции, основанной на использовании цвиттер-ионных аддуктов в качестве винильных интермедиатов с активным карбанионным центром, на примере другого класса нейтральных нуклеофилов – триалкиламинов;

- изучено влияние изотопного эффекта дейтерия на конкуренцию реакций раскрытия и расширения бензимидазольного кольца под действием системы бензоилфенилацетилен/вода (D_2O) и, следовательно, на соотношение продуктов – пропениламинофенилформамида и бензодиазоцинона.

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

- разработаны высокоэффективные, препаративно надежные, однореакторные хемо-, регио- и стереоселективные синтезы функционализированных 3-цианометилен-1,3-оксазолобензимидазолов и конденсированных пиридинов, С(2)-функционализированных 1,3-диазолов, (*Z*,*Z*)-1,4-диаза-2,5-диенов, (*Z*)-пропенил-аминофенилформамидов и бензодиазоцинонов;

- на основе литературных данных определены перспективы их использования в качестве потенциальных биологически активных соединений и строительных блоков для тонкого органического синтеза;

- представлены методики синтезов новых семейств соединений, которые осуществляются в отсутствие катализаторов, в мягких условиях (в ряде случаев при комнатной температуре и без растворителя), причем функции, входящие в структуру получаемых продуктов, потенциально способны к дальнейшим химическим трансформациям.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- для экспериментальных работ использовалось современное сертифицированное оборудование; результаты хорошо воспроизводятся;
- теоретические заключения построены на общепризнанных положениях, проверяемых данных и согласуются с известными фактами;
- идея базируется на анализе передового опыта исследований ведущих научных институтов многих стран мира и является гармоничным продолжением изучения химии активированных ацетиленов;
- использованы методы ЯМР- (в том числе 2D), УФ-, ИК-, ЭПР-спектроскопии, масс-спектрометрии, квантово-химических расчетов методом DFT, РСА и элементного анализа для определения и доказательства строения синтезированных соединений и подтверждения механизма реакций.

Личный вклад соискателя состоит в определении направления исследований; непосредственном выполнении экспериментов, обработке и анализе экспериментального материала; подготовке публикаций; формулировке выводов.

Заключение составлено в соответствии с п. 32 "Положения о присуждении ученых степеней" (постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013). Диссертация Беляевой К.В. отвечает требованиям п. 9 указанного Положения. Она является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как значительное научное достижение в области химии гетероциклических соединений, ацетилена и С-Н функционализации органических соединений. В диссертации сформулирована и развита новая синтетическая концепция, основанная на использовании цвиттер-ионных аддуктов имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов с электронодефицитными ацетиленами применительно к функционализации или модификации указанных фундаментальных, жизненно важных гетероциклов ацетиленами.

На заседании 16 февраля 2016 г. диссертационный совет принял решение присудить Беляевой К.В. ученую степень доктора химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 16 докторов наук по специальности 02.00.03 - органическая химия (химические науки), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 25, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета
академик Трофимов Борис Александрович

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.х.н. Тимохина Людмила Владимировна
18.02.2016