

## ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию Буева Евгения Михайловича «Новые реакции нестабилизированных азометин-илидов и их аддуктов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа Буева Евгения Михайловича является продолжением лучших научных традиций кафедры органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики (УрФУ) и направлена на поиск новых путей построения гетероциклических систем. В качестве ключевых объектов исследования Буевым Е.М. выбраны нестабилизированные азометинилиды, поскольку эти высокоактивные соединения не требуют выделения и могут быть сгенерированы *in situ*, а их взаимодействия с различными классами органических соединений, зачастую, приводят к получению аналогов перспективных природных соединений и востребованных лекарственных средств. В этой связи диссертационная работа Буева Е.М. является **актуальной и своевременной**. Особый акцент диссертационной работы сделан на взаимодействиях нестабилизированных азометинилидов с карбонильными соединениями как источниках формирования малоизученных оксазолидиновых производных.

Исходя из актуальности тематики, Буевым Е.М. сформулирована **цель работы** – это изучение методов генерации и реакционной способности нестабилизированных азометинилидов, а также их циклоаддуктов для разработки новых подходов к синтезу насыщенных азотсодержащих соединений путем домино-процесса или одно-двухстадийных последовательностей реакций первичных циклоаддуктов. На основании поставленной цели четко сформулированы **задачи**, включающие изучение реакций ароматических кетонов с нестабилизированными азометинилидами; исследование рециклизации оксазолидинов и возможности их использования в качестве прекурсоров нестабилизированных азометинилидов; изучение взаимодействий новых нестабилизированных азометинилидов с метиленактивными соединениями и с циклопропанами. Обозначенные задачи полностью охватывают спектр проблем диссертационной работы. **Положения, выносимые на защиту**, сформулированы четко и соответствуют содержанию работы.

Диссертационная работа Буева Е.М. изложена на 157 страницах и содержит введение, три главы, заключение, список сокращений и список цитируемой литературы (282 наименования). В диссертации представлено 106 схем, 8 таблиц и 4 рисунка.

**Глава 1** диссертационной работы содержит литературный обзор, посвященный известным методам генерации нестабилизированных

азометинилидов и их реакционной способности, а также описанию химических свойств оксазолидинов, синтезированных реакцией [3+2]-циклоприсоединения азометинилидов. Судя по количеству литературных источников и срокам их давности, можно утверждать, что Буевым Е.М. проведен глубокий поиск по теме диссертационной работы и дан исчерпывающий анализ достижений в интересующей области исследований. В подразделах Главы 1 подробно представлены синтез и свойства нестабилизированных азометинилидов и арилоксазолидинов (п. 1.1); сведения о взаимодействиях нестабилизированных азометинилидов с C=C- и C=O-диполярофилами (п. п. 1.2, 1.3) и о неперициклических реакциях азометинилидов (п. 1.4).

Литературный обзор диссертационной работы выполнен достаточно профессионально и имеет аналитический взгляд на достижения мировой науки в указанной области.

**Глава 2** является описанием достижений автора данной диссертационной работы и состоит из пяти подразделов.

Первый из них посвящен достижениям Буева Е.М. в области развития новых реакций нестабилизированных азометинилидов с ароматическими кетонами с целью получения широко востребованных арилэтаноламинов. Подробно рассмотрены нестабилизированный азометинилид, сгенерированный из саркозина и формальдегида, и его взаимодействия с широким кругом ароматических кетонов. При этом результатом химических взаимодействий являлись разнообразные оксазолидины, дальнейшее использование которых приводило к целевым арилэтаноламинам.

Во втором подразделе описываются внутримолекулярные рециклизации 5-арилоксазолидинов. Особый акцент здесь поставлен на амбивалентности оксазолидинового фрагмента, и поэтому рассматривались взаимодействия оксазолидинов, демонстрирующие их скрытые нуклеофильные и электрофильные свойства. Положительными результатами такого подхода и качественными с научной точки зрения находками автора диссертационной работы являются следующие достижения:

- предложен новый удобный метод синтеза некоторых (алкиламинометил)лактонов и гидроксипептидов из функционализированных карбонильных соединений, протекающий через стадию [3+2]-циклоприсоединения азометинилидов и использующий 5-арилоксазолидины в качестве интермедиатов;
- используя комбинацию реакции [3+2]-циклоприсоединения нестабилизированных азометинилидов к карбонильным соединениям и последующей кислотно-катализируемой рециклизации оксазолидинового циклоаддукта путем домино- или одно-двухстадийного процесса получен широкий спектр гетероциклических соединений.

В третьем подразделе рассмотрены спирооксазолидины как прекурсоры нестабилизированных азометинилидов и установлено, что оксазолидины, полученные взаимодействием антрахинона с N-замещенными глицинами и

формальдегидом, являются стабильными соединениями и удобными источниками соответствующих нестабилизированных *N*-алкилазометинилидов.

Бесспорным научным достижением Буева Е.М. являются результаты четвертого и пятого подразделов Главы 2 диссертационной работы. Здесь показано, что взаимодействия СН-кислотных соединений с нестабилизированными азометинилидами могут приводить к разным результатам в зависимости от количества реакционноспособных атомов водорода. Обнаруженные закономерности позволяют в одну стадию осуществить пирролидинирование метиленактивного субстрата. Кроме того, установлено, что спиро[антрацен-оксазолидины] во взаимодействиях с метиленактивными соединениями, алкенами и циклопропанами могут образовывать пирролидиновые производные.

После прочтения Главы 2 можно констатировать, что Буевым Е.М. максимально полно использован потенциал оксазолидиновых структур и предложены новые оригинальные методы синтеза перспективных соединений.

**Глава 3** диссертационной работы содержит экспериментальную часть. В ней представлены данные об используемом аналитическом оборудовании, о методиках синтеза описанных в исследовании соединений, а также содержатся их физико-химические характеристики.

**Заключение** диссертационной работы Буева Е.М. сформулировано четко и полностью соответствует тем результатам, которые были достигнуты.

**Научная новизна** представленной работы является бесспорной и заключается в следующих достигнутых результатах:

- исследованы закономерности реакций нестабилизированных азометинилидов, генерируемых из *N*-метил(бензил)глицина и параформальдегида или *N*-(метоксиметил)-*N*-( trimетилсилилметил)бензиламина, с ароматическими кетонами и альдегидами, приводящих к 5-арилоксазолидинам;
- показана многогранность оксазолидиновой системы, проявляющей амбивалентный характер. Впервые показана возможность использования оксазолидина в качестве скрытого нуклеофила при введении в молекулу сложноэфирной или цианогруппы, что приводит к внутримолекулярной рециклизации в лактоны или пиперидин-2-оны. Рециклизация *N*-бензил-5-арилоксазолидинов в хлорной кислоте позволяет использовать электрофильные центры оксазолидина и осуществить последовательные циклизации Фриделя-Крафтса и Пикте-Шпенглера в метанодибензо[*c,f*]азоцины;
- обнаружено явление циклораспада оксазолидинов при нагревании выше 120 °C с образованием нестабилизированных азометинилидов;
- показана способность нестабилизированных *N*-алкилазометинилидов выступать в качестве синтетических эквивалентов иминиевого катиона и формальдегида. В реакции с метиленактивными соединениями обнаружена новая домино-последовательность: кислотно-основное взаимодействие азометинилда, реакция Манниха, элиминирование диалкиламина и последующее циклоприсоединение

второй молекулы илида, что приводит к созданию 3,3-дизамещенных пирролидинов;

– изучены реакции нестабилизированных азометинилидов с донорно-акцепторными циклопропанами и спиро[оксиндол-циклопропанами] и др.

Основные результаты и выводы, представленные в работе, полностью соответствуют содержанию как диссертации, так и автореферата. Достоверность научных положений работы, выводов, рекомендаций и заключений не вызывает сомнений, поскольку в ходе исследований активно использованы мощные современные физико-химические методы анализа: ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный анализ.

По результатам диссертационной работы Буевым Е.М. опубликованы 7 статей в рецензируемых зарубежных журналах, рекомендованных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ. Отдельные результаты исследования представлены на конференциях различных уровней с опубликованием 8 тезисов докладов: Екатеринбург, РФ, 2015–2016 г.г.; Санкт-Петербург, РФ, 2015 г.; Иркутск, РФ, 2015 г.; Домбай, РФ, 2016 г.; Москва, РФ, 2016 г.; Владикавказ, РФ, 2018 г. и Пермь, РФ, 2018 г. Анализ опубликованных Буевым Е.М. работ показывает, что основные теоретические положения и выводы, сформулированные в диссертации, содержатся в вышедших публикациях, на момент выхода из печати все представленные результаты являлись новыми.

**Практическая значимость** диссертационной работы состоит в разработке методов синтеза нескольких классов соединений: 1-арил-2-аминоэтанолов, 3-((алкиламино)метил)лактонов, 5-гидроксипиридин-2-онов, 6,12-метанодибензо[*c,f*]азоцинов и 4-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов. Кроме того, Буевым Е.М. по результатам диссертационного исследования предложены новые препаративные методы получения известного тетрагидроизохинолинового антидепрессанта, алкалоидов ( $\pm$ )-хорсфилина и ( $\pm$ )-*N*-бензилкоэрулесцина.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертации. При прочтении текста диссертационной работы и автореферата появились следующие замечания:

1. общепринятым считается, что схемы химических процессов или таблицы должны находиться в тексте после их первого упоминания. В тексте диссертации такой порядок введения схем и таблиц на многих страницах нарушен, в связи с чем чтение работы затрудняется, так как приходится перелистывать страницу, разыскивая схему, а затем возвращаться назад;

2. в автореферате схемы не пронумерованы, что также заставляет необоснованно тратить время на поиск нужных структур вместо отправки читателя на номер необходимой схемы;

3. в диссертации и в автореферате в разделе «Методология и методы исследования» упоминается, что синтезированные в работе соединения были охарактеризованы элементным анализом. В Главе 3 диссертационной работы для ряда соединений данные элементного анализа представлены, однако описание

оборудования для этого аналитического метода отсутствует. Здесь же отсутствует подробное описание использованного масс-спектрометра высокого разрешения и широко применяемого в работе микроволнового реактора Biotage+;

4. для широкого ряда синтезированных в работе соединений данные элементного анализа не представлены, но приводятся данные масс-спектрометрии высокого разрешения с указанием  $[M+H]^+$  соединения. Рецензенту известно, что рядом зарубежных журналов характеристики соединений принимаются в таком виде. Однако стоит заметить, что без предоставления соответствующей хроматограммы, которая указывала бы на чистоту полученного соединения, или полного масс-спектра, данные масс-спектрометрии в таком виде теряют свою объективность. В качестве предложения можно рекомендовать соискателям вводить в содержание диссертационной работы приложение с хроматограммами и/или с описаниями масс-спектров полностью, которые будут являться доказательствами существования химических соединений с достаточной чистотой и доказательствами зарегистрированных химических выходов.

Все указанные здесь замечания не влияют на общее хорошее впечатление от представленной качественной и добротной диссертационной работы.

При прочтении текста диссертационной работы и автореферата появились следующие вопросы:

1. часть соединений, синтезированных в работе, охарактеризована элементным анализом, а в качестве брутто-формулы для них представлены кристаллогидраты. Например, соединение **3e** (стр. 86) описывается брутто-формулой  $C_{10}H_{12}F_3NO \cdot HCl \cdot 0.25H_2O$ , или соединение **3j** (стр. 87) –  $C_{15}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.1H_2O$  и др. Из каких соображений соединениям приписывались формулы в виде кристаллогидратов?

2. что не позволило автору диссертационной работы воспользоваться таким методом анализа как PCA?

3. в изученных взаимодействиях *N*-метилазометинилидов **A** с кетонами **6** (стр. 49) процесс образования промежуточных оксазолидинов **8** проходил без затруднений. При этом реагенты-кетоны **6** в  $\alpha$ -положении своих структур содержали заместили с электроноакцепторными свойствами. Каким электронным требованиям соответствовали проведенные процессы [3+2]-циклоприсоединения? Каковы энергетические характеристики НСМО кетонов **6** и ВЗМО азометинилидов **A**?

4. как можно оценить генерируемые азометинилиды из полученных в работе спиро[антрацен-оксазолидинов] с точки зрения индекса глобальной электрофильности? К какому виду электрофилов эти азометинилиды относятся?

С интересным с научной точки зрения содержанием работы Буева Е.М. следует ознакомить такие учреждения как ИОХ РАН, ИОС УрО РАН, ИНЭОС РАН, МГУ, СПбГУ и др.

Диссертационная работа Буева Евгения Михайловича на тему «Новые реакции нестабилизированных азометин-илидов и их аддуктов» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для развития новых направлений синтеза гетероциклических соединений, в том числе с потенциальной биологической активностью. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Буева Евгения Михайловича отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и отвечает критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор Буев Евгений Михайлович несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

**Горбунова Татьяна Ивановна,**  
доктор химических наук, 02.00.03 – Органическая химия,  
без звания,  
ведущий научный сотрудник  
лаборатории фтороганических соединений  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Института органического  
синтеза им. И.Я. Постовского  
Уральского отделения  
Российской академии наук  
(ИОС УрО РАН)

*Татьяна*

Горбунова Т.И.

03.11.2020

620108, Россия, г. Екатеринбург,  
ул. С. Ковалевской / Академическая, д. 22 / 20.  
Тел./факс: + 7 (343) 369-30-58  
e-mail: gorbunova@ios.uran.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН)

Адрес: 620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской / Академическая, д. 22 / 20. Тел./факс: + 7 (343) 369-30-58. Адрес сайта: <https://www.ios.uran.ru>.

Подпись Горбуновой Т.И. заверяю:  
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.:



*лас*

Красникова О.В.

Я, Горбунова Татьяна Ивановна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 02.02.20, и их дальнейшую обработку.