

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Буева Евгения Михайловича на тему **«Новые реакции нестабилизированных азометин-илидов и их аддуктов»**, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Диссертация Буева Евгения Михайловича посвящена изучению методов генерации и реакционной способности нестабилизированных азометин-илидов, а также их циклоаддуктов.

Не смотря на открытие реакции диполярного [3+2]-циклоприсоединения более ста лет назад, некоторые диполярные соединения, такие как нестабилизированные азометин-илиды, до сих пор остаются малоизученными. Следует отметить, что получаемые в результате изучаемых превращений соединения являются интересными объектами для изучения их химических свойств, а также биологической активности. Более того, в работе описана перспективность использования полученных соединений в новых органических методологиях. Таким образом, представленная соискателем работа, бесспорно, **является актуальной** с точки зрения развития методов органического синтеза, и конструирования важных для многих прикладных областей соединений.

Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 157 страницах и включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, заключение, список используемых сокращений и список литературы, состоящий из 282 ссылок.

Литературный обзор состоит из четырех основных частей. Первая из которых посвящена основным методам генерации нестабилизированных азометин-илидов, а остальные три части их химическим превращениям с C=C, C=O диполярофилам и неперерециклическим реакциям азометин-илидов. В целом, литературный обзор хорошо структурирован и несет в себе элементы аналитического и критического наполнения. Его содержания достаточно для полного освещения полученных ранее результатов и возможности осуществить постановку конкретных задач исследования. В заключении к литературному обзору, проанализированы основные мало или недостаточно изученные направления для дальнейшего изучения данного класса соединений.

Во второй части приводится обсуждение полученных результатов. На начальном этапе диссертантом на основании литературного обзора и

предполагаемого результата поставлены основные задачи исследования, заключающиеся в исследовании реакции азометин-илидов с карбонильными соединениями и изучении синтетического потенциала первичных циклоаддуктов этих реакций.

В первом подразделе детально изучены процессы взаимодействия, нестабилизированных азометин-илидов с ароматическими карбонильными соединениями, приводящими к промежуточным циклоаддуктам – оксазолидинам, которые можно без выделения деформировать с образованием замещенных аминоэтанола с препаративным выходами. Исследованная реакция хоть и не добавляет принципиально новых сведений о подобных типах превращений, однако расширяет сведения о реакционной способности изучаемых илидов, а также имеет важное практическое значение, позволяя довольно легко получать важные блоки для построения молекул с заданными свойствами. Даже с учетом того, что основные существующие подходы к синтезу ариламиноэтанола (восстановление аминокислот, аминолиз окисей стиролов и др.) позволяют получать подобные структуры с неплохими выходами, однако прекурсоры для подобных методов являются зачастую менее доступными в отличие от ароматических кетонов и альдегидов.

Во втором подразделе описано решение задачи, по созданию домино процессов, в которых оксазолидиновое кольцо, после реакции циклоприсоединения, может претерпевать внутримолекулярные превращения с удачно введенной через линкер дополнительной функциональной группой. В результате изучения подобных процессов на функционализированных в вицинальном положении метоксикарбонильной группой альдегидах и кетонах, было установлено, что в качестве нуклеофила выступает атом кислорода, образующегося *in situ* аминоэтанола. При использовании алифатического линкера, на примере производных 4-оксобутановых кислот, была продемонстрирована возможность вовлечения аминогруппы в реакцию рециклизации оксазолидинов в 2-пиперидоны. Более интересные результаты были получены при «двойной» рециклизации синтезируемого оксазолидина в 2,3-диметокси-6,12-метанодинбензо[с, f]азоцин. В данном примере показаны два важных момента: 1) возможность вовлечения в процесс ароматических колец, к сожалению, только дополнительно активированных донорными группами; 2) принципиальная возможность использования функционализированного азометин-илида (пусть и довольно условно в данном процессе). Эти факты в при правильном подборе альдегидов и азометин-илидов, а также успешном выборе дальнейших трансформаций, образующихся оксазолидинов могут привести к появлению новых удобных домино-процессов. Исследование менее активированных ароматических альдегидов в подобном превращении позволяет

избежать его вовлечения в процессы дальнейшей рециклизации оксазолидинов и приводит к продуктам атаки на *N*-бензильный заместитель. Следует также, дополнительно подчеркнуть возможность введения необходимого заместителя при атоме азота оксазолидина, что дополнительно повышает ценность данной рециклизации, так как уменьшает затраты на синтез прекурсора функционализированного азометин-илида.

В третьем подразделе проработана интересная идея использовать спируксазолидины как прекурсоры нестабилизированных азометин-илидов. В качестве основного прекурсора был выбран циклоаддукт азометин-илида с антрахиноном. Нагревание до умеренных температур подобного оксазолидина приводит в результате ретрореакции диполярного циклоприсоединения к генерации азометин-илида, который, в свою очередь, может быть вовлечен в новые реакции циклоприсоединения к активированным двойным связям или карбонильным соединениям. Удобство данного метода генерирования в отсутствии других высокореакционных соединений, что дополнительно раскрывает потенциал азометин-илидов в органическом синтезе, позволяя вводить в реакцию более сложные и реакционноспособные соединения, использование которых может быть затруднено при использовании устоявшихся методов генерирования азометин-илидов из-за возникновения побочных реакций. Что и было продемонстрировано на примере получении ряда аддуктов малореакционноспособных диполярофилов.

В четвертом подразделе обсуждены превращения азометин-илидов в реакциях с *CN*-кислотами, в которых одна молекула азометин-илида выступает в качестве источника метиленового фрагмента, а вторая молекула участвует в реакции циклоприсоединения к образовавшемуся олефиновому фрагменту. Однако олефенирование может протекать только для активированного метиленового звена, при использовании метиленового фрагмента реакция останавливается на стадии образования продуктов реакции Маниха. Возможно было бы интересно использовать данный процесс для синтеза олефинов при условии нахождения возможности остановки реакции на данном шаге.

В пятом подразделе обсуждаются реакции азометинилидов с 1,3-диполями, образующимися из донорно-акцепторных циклопропанов. Интересным в этой части является, что сами нестабильные азометин-илиды и их прекурсор оксазолидин, выступают в качестве *N*-метиленметаниминового синтона. В результате реакции образуются не продукты [3+3]-циклоприсоединения, а пирролидины, синтез которых другими методами может быть затруднен.

В экспериментальной части работы приводятся исчерпывающие данные по методам синтеза исходных и конечных продуктов, а также полные физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений.

Экспериментальная часть работы выполнена на высоком уровне, что **не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов**. Все соединения были получены в препаративных количествах, их структура и чистота убедительно доказаны при помощи ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии и данных элементного анализа.

Научная новизна полученных результатов не вызывает вопросов и состоит в исследовании закономерности реакции нестабилизированных азометин-илидов с ароматическими кетонами и альдегидами, изучены кислотно-катализируемые рециклизации оксазолидинов, обнаружении циклораспада оксазолидинов при нагревании с образованием нестабилизированных азометин-илидов, изучении возможностей простых нестабилизированных *N*-алкилазометин-илидов выступать в качестве синтетических эквивалентов иминиевого катиона и формальдегида, а также изучении реакции нестабилизированных азометин-илидов с донорно-акцепторными циклопропанами и спиро[оксиндол-циклопропанами].

Практическая значимость работы очень высока и заключается не только в разработке простых и эффективных методов синтеза, новых неописанных ранее потенциальных биологически активных соединений и строительных блоков для синтеза, таких как: 1-арил-2-аминоэтанола, 3-((алкиламино)метил)лактоны, 5-гидроксипиперидин-2-оны, 6,12-метанодинбензо[*c,f*]азоцины и 4-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины, но и в разработке важных синтетических методологий по синтезу и использованию нового типа синтетического эквивалента(спиро[антрацен-оксазолидина]) естественного синтона азометин-илида, отличающихся стабильностью оксазолидина и мягкостью генерирования из него азометин-илида.

В целом, диссертационное исследование изложено хорошо, особое восхищение вызывает аккуратность оформления и практически полное отсутствие опечаток. Но при прочтении диссертации возник ряд замечаний и вопросов.

А. Замечания общего характера:

- 1. В работе не всегда понятен выбор направления исследования и реагентов. На мой взгляд, этому следовало больше уделить внимания. В том виде в котором представлена работа, возникает ощущение ее некой раздробленности и отсутствие целостности. В частности, не совсем ясен выбор реагентов или типов изучаемых превращений.*
- 2. В работе слабо затронута тема механистических аспектов реакции диполярного циклоприсоединения и стереохимии исследуемых процессов.*

Б. Вопросы, по существу.

- 1. У ряда соединений, например, для соединений 36 на схеме и в экспериментальной части приведены абсолютные конфигурации, но не приведено никаких данных, которые подтверждали данную конфигурацию стереоцентров. На основании чего, установлена абсолютная конфигурация? Даже если соединения были описаны ранее, то возможно было сравнить углы вращения. А вместе с тем, эти данные позволили бы уточнить механизм протекания процесса циклоприсоединения в изучаемых условиях, возможно это последовательный, а не перециклический процесс.*
- 2. Можно ли рассматривать методы генерации азометин-иллида из циклоаддукта с антрахиноном атом-экономичным процессом? На мой взгляд, этот метод, несмотря на все удобство получения приводит к образованию побочного продукта, зачастую с более высокой молекулярной массой. Не рассматривались ли другие акцепторы-азометин-иллида, которые будут более атом-экономичны и будут легче удаляться из реакционной среды?*
- 3. Возможно ли было проведение реакции азометин-иллидов с циклопропанами при отсутствии воды в растворителе и почему этого не было сделано? Возможно удалось бы получить продукт другого строения, или роль воды проявляется все-таки не в начале описанного предполагаемого механизма, а на стадии выделения?*

Необходимо отметить, что вопросы и замечания носят лишь частный характер и нисколько не умаляют общих достоинств данной работы. Отдельно хочется подчеркнуть прекрасное оформление и стиль написания диссертации, которая написана доступным понятным специалисту языком.

С содержанием диссертации следует ознакомить Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет и др.

Диссертационная работа Бева Е.М. является законченным научным исследованием, отличается научной новизной, выполнена на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне с использованием современных физико-химических методов анализа. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Автореферат полноценно отражает проведенное исследование. Результаты исследования изложены в 15 печатных работах, в том числе в 7 научных статьях в рецензируемых журналах, соответствующих требованиям ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ, предъявляемым к журналам, в которых должны быть опубликованы основные результаты работ.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости диссертационная работа «Новые реакции нестабилизированных азометинилидов и их аддуктов» отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор Буев Е.М. несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Кандидат химических наук

по специальности 02.00.03 –

органическая химия, доцент



Рубцов Александр Евгеньевич

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Должность:

Заведующий научно-исследовательской лабораторией органического синтеза

Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Телефон: +7(342) 2396372

Адрес электронной почты: rubtsov@psu.ru



А.Е. заверяю
таб. сосета
Буев Е.М.