

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Иванова Константина Львовича «Нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом в синтезе N-гетероциклов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – органическая химия (химические науки)

Диссертационная работа К.Л. Иванова посвящена изучению стереоспецифического нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом и использованию данной реакции для развития новых методологических подходов к конструированию азот содержащих гетероциклических систем. Новизна предложенного исследования заключается в разработке оригинального метода синтеза полифункциональных алкилазидов. Следует отметить, что в литературе известно много примеров раскрытия активированных циклопропанов нуклеофильными реагентами. Однако это касается использования, в основном, алифатических и ароматических аминов. Информация о применении других нуклеофилов, в частности, азид-ионов, крайне ограничена. Автор достаточно убедительно, на многочисленных примерах, продемонстрировал синтетический потенциал реакции нуклеофильного раскрытия циклопропанов с использованием азид-иона. Показано, что разработанный в рамках диссертационной работы метод эффективен для широкого круга донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих (гет)арильные и алкенильные заместители в качестве акцептора. Синтезирована обширная серия ранее не известных полифункциональных алкилазидов.

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, изложена на 175 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Список литературы включает 166 ссылки.

Литературный обзор включает подробную информацию о раскрытии активированных циклопропанов. В хронологическом порядке автор представил анализ работ выполненных исследований по взаимодействию различных нуклеофилов с циклопропанами. Хотя первые работы относятся к концу позапрошлого века, систематические исследования в данном направлении ведутся с 60-х годов прошлого века. Интерес, проявляемый к этим реакциям, связан, прежде всего, с возможностью их использования в синтезе разнообразных N-гетероциклических соединений. В связи с высокой стереоселективностью раскрытия циклопропанового кольца N-нуклеофилами, данный подход может быть с успехом применен для сборки молекулярных структур как



природного происхождения, так и синтетических соединений, в энантимерно чистом виде.

Описание собственных результатов состоит из трёх разделов: синтез исходных донорно-акцепторных циклопропанов; стереоспецифическое нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов; 2-3 полифункционализованные алкилазиды в синтезе *N*-гетероциклов.

Основными объектами исследования были выбраны диэтиловые эфиры 2-замещённых-1,1-дикарбоновых кислот. Кроме того, в работе были использованы представители других типов донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих в качестве электроноакцепторных фрагментов карбонильные, нитрильные и нитро-группы. Выбор не случаен, поскольку данные соединения, являющиеся типичными представителями донорно-акцепторных циклопропанов, и в последнее время достаточно широко используются в органическом синтезе. Автором был осуществлён синтез широкого круга замещённых циклопропанов, используя ранее описанные в литературе методики, а также предложен ряд собственных химических решений. Всего автором получено около 30 новых, ранее не описанных донорно-акцепторных циклопропанов, которые были использованы в качестве объектов исследования. В диссертации приведены исчерпывающие физико-химические и спектральные данные для ранее не известных донорно-акцепторных циклопропанов.

Раздел связанный со стереоспецифическим раскрытием циклопропанов под действием азид-иона, является основным всей диссертационной работы, поэтому автор подробно обосновал методологию проводимых исследований. Поскольку для раскрытия циклопропанов требуется их активация кислотами Льюиса, основное внимание автором, было уделено подбору оптимальных условий проведения реакции, в частности выбору кислоты Льюиса. Было установлено, что максимальный выход, достигнут при использовании солянокислого триэтиламина. Авторами была разработана процедура с использованием системы азид натрия – солянокислый триэтиламин для выбранных циклопропанов, которая легко масштабируется без снижения выхода конечного азидо-циклопропана, которая легко масштабируется без снижения выхода конечного азидо-циклопропана, которая легко масштабируется без снижения выхода конечного азидо-циклопропана. Реакция протекает исключительно хемоселективно – как атака азид-иона на более замещённый атом углерода циклопропанового кольца. Используя предложенную процедуру применительно к циклопропанам с различными по природе заместителями, автор установил, что раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов, с использованием в качестве активатора процесса солянокислый триэтиламин, является общим и эффективным подходом к синтезу различных типов труднодоступных ациклических соединений, имеющих в своём составе азидо группу и различные акцепторные заместители.



Заслуживает внимания и раздел связанный с разработкой “one pot” метода синтеза 4-азидо-4-арилбутиратов, основанный на последовательном проведении нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных циклопропано и деалкоксикарбонилировании по Крапчо. С целью прояснения деталей механизма, были выполнены квантово-химические расчёты активационных барьеров нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов. Показано, что результаты расчётов согласуются с  $S_N2$  механизмом нуклеофильного процесса.

Совершенно логичным является глава, связанная с использованием полифункционализированных алкилазидов в синтезе азот содержащих гетероциклов. Автор наглядно продемонстрировал, что синтезированные им полифункционализированные азиды с успехом могут быть использованы в качестве удобных синтетических блоков при конструировании широкого круга гетероциклических соединений, востребованных при создании биологически активных молекул. Были разработаны синтетические стратегии, основанные на применении реакций Штаудингера, аза-Виттига, Михаэля, нуклеофильного алифатического и ароматического замещения, а также [3+2]-циклоприсоединения. Реализовав данные методы и подходы, автором был осуществлён синтез природных и синтетических лекарственных средств – никотина и предшественника аторвастатина.

Экспериментальная часть диссертационной работы содержит исчерпывающую информацию о впервые синтезированных соединениях. Приведены спектральные данные, результаты масс-спектрометрии и элементного анализа. Отнесение в спектрах ЯМР сделано на хорошем уровне.

Достоверность полученных научных результатов подтверждена комплексом современных физико-химических методов анализа (ЯМР- и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементным и рентгеноструктурным анализами). Для установления основных механистических закономерностей реакции нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом были использованы квантово-химические расчёты методом DFT.

Материалы диссертации опубликованы в 8 печатных работах, из них 2 статьи в рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией, 1 патент на изобретение и 5 тезисов докладов на международных конференциях.

Автореферат, научные публикации, а также материалы, представленные на научных конференциях, полно отражают содержание диссертации.

Принципиальные замечания, как по постановке задачи, так и по её реализации, нет.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, обоснованности научных положений и выводов, достоверности, теоретической и практической значимости полученных результатов работа «Нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом в синтезе N-гетероциклов» соответствует всем требованиям п.9 Положения ВАК РФ «О порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842), предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата химических наук; она является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для развития исследований в области синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, перспективных для создания лекарственных препаратов, а ее автор, Иванов Константин Львович, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент,

Брель Валерий Кузьмич, доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия),  
заведующий лабораторией ИНЭОС РАН.

ул. Вавилова, 28, Москва, 119991.

Телефон: 8(4990)1356373

v\_brel@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт  
элементоорганических соединений им. А.Н Несмеянова Российской академии наук

**ПОДПИСЬ  
УДОСТОВЕРЯЮ  
ОТДЕЛ КАДРОВ . ИНЭОС РАН**

  
*В.К. Брель*  
(инициалы, фамилия)  
09.2016  
*Валерий Кузьмич Брель*



В диссертационный совет Д 501.001.97  
при федеральном государственном бюджетном  
образовательном учреждении высшего  
образования «Московский государственный  
университет имени М.В. Ломоносова»  
от Бреля Валерия Кузьмича

Настоящим даю согласие выступить официальным оппонентом на защите диссертации Иванова Константина Львовича на тему “Нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом в синтезе *N*-гетероциклов” представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.

О себе сообщаю следующие сведения:

1. Брель Валерий Кузьмич, гражданин РФ.
2. Доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), профессор, заведующий лабораторией.
3. Место работы:  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук.
4. Адрес места работы: Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук. 119991, Москва, ул. Вавилова 28, Тел: +7-499-135-63-73, e-mail: v\_brel@mail.ru
5. Основные работы по профилю оппонируемой диссертации за последние 5 лет:
  1. Galkina M. A., Bodrin G. V., Goryunov E. I., Goryunova I. B., Sherstneva A. S., Urmambetova J. S., Kolotyркина N. G., Il'in M. M., **Brel V. K.**, Kochetkov K. A. “Regioselective aza-Michael addition of azoles to 4-(diphenylphosphoryl)but-3-en-2-one” *Mendeleev Comm.* **2016**, 26 (1), 75-76.
  2. **Brel V. K.** “Click chemistry methodology in the synthesis of anabasine and cytosine conjugates with isoxazole derivatives” *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52 (1), 54-60.
  3. Matveeva A. G., Vologzhanina A. V., Goryunov E. I., Aysin R. R., Pasechnik M. P., Matveev S. V., Godovikov I. A., Safulina A. M., **Brel V. K.** “Extraction and coordination studies of a carbonyl-phosphine oxide scorpionate ligand with uranyl and lanthanide(III) nitrates: structural, spectroscopic and DFT characterization of the complexes” *Dalton Trans.* **2016**, (12), 5162-5179.
  4. Tolbin, A. Yu.; Dzuban, A.V.; Shestov, V.I.; V.I. Gudkova, Yu. I.; **V.K. Brel, V.R.**; Tomiliva, L.G.; Zefirov, N. S. “Peripheral functionalisation of a stable phthalocyanine J-type dimer to control the aggregation behavior and NLO properties: UV-Vis, fluorescence, DFT, TDHF and thermal study”. *RSC Adv.*, **2015**, 5, 8239-8247
  5. **Brel, V. K.** “Synthesis of nitrogen-containing *gem*-bisphosphonates with (3-aryl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl) moiety”. *Mendeleev Comm.*, **2015**, 25, №3, 234-235.

6. Makarov, M. V.; Skvortsov, E. F.; **Brel, V. K.** "Synthesis of diethyl  $\alpha$ -amino(aryl)methylphosphonates containing 4-piperidone moiety" *Mendeleev Comm.*, **2015**, 25, №3, 232-233
7. Makarov M. V., Ryubalkina E. Yu., **Brel V.K.** "3,5-Bis(arylidene)-4-piperidones Modified by Phosphonate and Bisphosphonate Groups as Novel Anticancer Agents" *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2015**, v. 190, 741–746.
8. Артюшин, О. И.; Шарова, Е. В.; Яркевич, А. Н.; Генкина, Г. К.; Виноградова, Н. В.; **Брель, В.К.** "Конструирование фосфонатных аналогов коротких пептидов с использованием методологии «клик»-химии" *Известия АН. Серия химическая*, **2015**, №9, 2172-2177.
9. **Брель В.К.** "Синтез 2-(6-аминопурин-9-имметил)-2,5-дигидрофурана и *цис*-4-(фосфорил)-2-(6-аминопурин-9-имметил)-тетрагидрофурана – новых аналогов нуклеотидов с Р-С- связью" *Известия АН. Серия химическая*, **2014**, №11, 2556-2559.
10. **Brel, V.K.** "A New Approach to the Synthesis of Acyclic Nucleotide Phosphonate Analogues with Triple or Double Bond" *Synthesis*, **2012**, № 15, 2359-2364.

Доктор химических наук  
02.00.03 – органическая химия,  
профессор



Брель В.К.

ПОДПИСЬ  
УДОСТОВЕРЯЮ  
ОТДЕЛ КАДРОВ ИНЭОС РАН


