

«УТВЕРЖДАЮ»

И/о ректора Федерального  
государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Российский химико-  
технологический университет имени Д.И.  
Менделеева»

доктор химических наук, профессор, член-  
корреспондент РАН

Юртов Е.В.

09 января 2016 г.



### ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет  
имени Д.И.Менделеева»

на диссертационную работу **Иванова Константина Львовича**

«Нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом в синтезе *N*-  
гетероциклов», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук  
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Иванова К.Л. посвящена исследованию синтетических возможностей реакции нуклеофильного раскрытия активированных циклопропанов азид-ионом для синтеза производных  $\gamma$ -азидокарбоновых кислот и их аналогов, а также гетероциклических соединений на их основе. *Актуальность* выбранной тематики обусловлена тем, что в результате достижения поставленных целей была разработана эффективная методология трансформации доступных исходных соединений в предшественники производных  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и ряда азотсодержащих гетероциклов, традиционно рассматриваемых в качестве привилегированных структур в медицинской химии.

*Научная новизна* диссертации заключается в разработке метода синтеза производных  $\gamma$ -азидокарбоновых кислот, основанного на реакции нуклеофильного раскрытия активированных циклопропанов азид-ионом, а также методов превращения полученных соединений в различные аза-гетероциклы. Эффективность разработанной методологии подтверждена синтезом большой библиотеки целевых соединений. С помощью экспериментов с оптически активными циклопропанами показано, что реакция сопровождается Вальденовским обращением конфигурации электрофильного центра



циклопропана, что может свидетельствовать о схожести механизма раскрытия цикла с бимолекулярным нуклеофильным замещением. Таким образом, автором получено несколько хиральных производных  $\gamma$ -азидокарбоновых кислот, пригодных для синтеза аза-гетероциклов, а также энантимерно чистых соединений других классов, что расширяет потенциал практического применения предложенного метода. Таким образом, **практическая значимость** исследования состоит в том, что были разработаны новые эффективные методы трансформации циклопропанов, что делает легкодоступными целый ряд гетероциклических соединений и производных  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, перспективными для поиска новых биологически активных веществ.

Диссертационная работа изложена на 175 страницах и построена традиционным образом: состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, основных результатов и выводов, а также списка литературы из 166 наименований. В начале работы сформулированы актуальность и цель исследования, его новизна, а также теоретическая и практическая значимость.

В обзоре литературы подробно рассмотрены реакции раскрытия активированных циклопропанов N-нуклеофилами. Обзор логично систематизирован: классификация данных литературы проведена как по типу нуклеофильного агента, так и по типу функциональных групп, активирующих циклопропан. В обзоре проанализированы данные литературы от начала развития этой области химии (т.е. с середины 70-х годов прошлого века) до настоящего времени, однако большая часть цитируемых работ опубликована за последние 10-15 лет, что дополнительно подчеркивает актуальность выбранного направления исследований.

В обсуждении результатов систематизированы данные, полученные диссертантом при изучении реакции нуклеофильного раскрытия активированных циклопропанов азид-ионом и превращений продуктов этой реакции – производных  $\gamma$ -азидокарбоновых кислот – в аза-гетероциклы. Подробно изложены методы получения исходных циклопропанов. На примере модельной реакции диметилового эфира 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты проведён подбор нуклеофильного агента, электрофильной добавки, растворителя, температурного режима. В оптимизированных условиях изучены реакции различных производных циклопропанов – диэфиров, кето- и нитроэфиров, дикетонов и динитрилов. Таким образом, показана общность изучаемой реакции для широкого спектра донорно-акцепторных циклопропанов. С помощью экспериментальных и расчётных данных показано, что реакционная способность активированных циклопропанов к раскрытию цикла под действием азид-иона зависит как от заместителей при атакуемом нуклеофилом электрофильном центре, так и от электроноакцепторных заместителей, необходимых для создания «хорошего нуклеофуга» в соседнем положении от атакуемого атома трёхчленного цикла. На основании экспериментальных данных



предложен препаративный способ получения  $\gamma$ -азидобутиратов, являющихся предшественниками производных  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, исходя из производных 1,1-циклопропандикарбоновой кислоты. Показана возможность получения оптически активных алкилазидов. Большой раздел обсуждения результатов посвящён химическим превращениям синтезированных алкилазидов в разнообразные азотсодержащие гетероциклические соединения. Диссертантом предложены способы формирования как моноазолов с помощью реакций, сопровождающихся элиминированием азота, так и три- и тетразолов по реакциям с сохранением фрагмента азида. Как демонстрация возможностей разработанных методов для синтеза биологически активных аза-гетероциклов диссертантом был проведён полный синтез алкалоида (-)-никотина и формальный полный синтез аторвастатина – действующего вещества гипополидемиического препарата. Материал обсуждения результатов и экспериментальной части скомпонован и изложен вполне логично, с описанием всех типичных методик. Строение синтезированных соединений надёжно доказано комплексом физико-химических методов. Приведенные в экспериментальной части данные физико-химического исследования для более чем 100 синтезированных соединений заслуживают доверия и говорят о высоком экспериментальном мастерстве и упорстве диссертанта. Приведенные описания  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектров, ИК и масс-спектров соответствуют приписываемым структурам, что указывает на *достоверность* полученных результатов.

Полученные в диссертационной работе Иванова К.Л. практические результаты имеют несомненную значимость для дальнейшего развития науки и технологии и могут быть использованы в учебной и научной работе организаций, ведущих исследования в области органического синтеза, химии гетероциклических соединений и медицинской химии (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт элементоорганической химии им. А.Н. Несмеянова РАН, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, РУДН, Санкт-Петербургский технологический институт (технический университет), Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Казанский государственный университет и другие).

По материалам диссертации опубликованы 8 печатных работ: 2 статьи в рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией, 1 патент РФ и 5 тезисов докладов на международных конференциях. Автореферат и научные публикации достаточно полно отражают содержание диссертации.

В целом, диссертационное исследование выполнено на высоком научном уровне, что говорит об Авторе, как о сложившемся ученом и компетентном химике-синтетике, владеющем широким кругом практических навыков и теоретических знаний, однако по диссертации Иванова К.Л. следует сделать *ряд замечаний*.



1. Прежде всего, в пункте «цель работы» указано, как минимум, две цели («создание... и разработка...»), причем первая цель («создание метода синтеза новых мультицентровых реагентов – полифункционализированных алкилазидов») сформулирована несколько неудачно, так как описанные в работе азиды являются скорее субстратами или полупродуктами, а не реагентами, да и в большинстве случаев их полифункциональность ограничена наличием 2-3 функциональных групп.
2. Кроме того, в работе имеются и другие ошибки, связанные с некорректным использованием терминологии органического синтеза:
  - На стр. 79 алкилазиды автор называет «темплатами для ... сборки гетероциклов», однако правильнее их назвать полупродуктами или исходными, так как темплатами в органическом синтезе называют атомы металлов или другие молекулы, выполняющие организующую роль в синтезе за счет координации реагирующих соединений.
  - В описании схемы 2-19 (с.89), реакция ацилирования малоната ошибочно названа нуклеофильным замещением.
  - Также не совсем ясно что означают применяемые автором термины «электрофильные циклопропаны» (с. 10, 56 и др) и «электрофильные алкены» (с. 40, 60 и др), поскольку хорошо известно, что любые производные этих классов соединений характеризуются высоким сродством к электрофилам.
  - В диссертации и автореферате дано своеобразное описание стереохимических результатов реакций: «с полным сохранением оптической информации» (с. 52), «стереоинформация будет теряться», «стереоинформация полностью сохраняется» (с. 73) – однако не совсем ясно, какой смысл вкладывает автор в понятия «оптическая информация» и «стереоинформация», да и несколько противоречиво звучит вывод 3 (стр. 159) «...полное сохранение оптической информации в сочетании с инверсией конфигурации». Очевидно, что для описания стереохимии более уместно использование общепринятых терминов, применение которых позволило бы избежать подобных недоразумений.
3. Пункт «2-2.1. Разработка метода...» уместнее было бы назвать как «2-2.1. Оптимизация методики...», так как метод раскрытия активированных циклопропанов азид-ионом известен достаточно давно, и, по сути, в этом разделе автором обоснован выбор условий проведения реакции и проведена оптимизация методики, описанной в 1990 г Линдстормом (ссылка 98).



4. На с. 78 сделан вывод, что «полученные результаты указывают на существенный вклад орбитальных взаимодействий», однако из текста не ясно какие результаты и каким образом позволили автору оценить вклад орбитальных взаимодействий в раскрытии циклопропильного фрагмента.
5. На стр.67 автор объясняет различие реакционных свойств производного пиридина **2.4p** и его *N*-оксида **2.4q** «электронообеднённостью» последнего, однако известно, что *N*-оксидный фрагмент в производных пиридина повышает электронную плотность в гетероцикле за счет электронодонорных свойств атома кислорода, что приводит к значительному увеличению реакционных свойств пиридина в реакциях электрофильного замещения.
6. Для иллюстрации практического применения разработанных методов трансформации, в работе предложены схемы синтеза никотина и полупродукта для получения аторвастатина, однако автором не проведен анализ эффективности этих схем в сравнении с ранее описанными. Следует отметить, что синтез пиррола **2.23**, описанный диссертантом, насчитывает более 5 стадий, а его суммарный выход - менее 20%, в то время как в промышленной схеме синтеза сборку пиррольного ядра аторвастатина проводят в 2 стадии из коммерчески доступных исходных с выходом 80%. При обсуждении результатов автор часто упоминает, что гетероциклические соединения и производные  $\gamma$ -аминомасляной кислоты перспективны для поиска новых биологически активных веществ, однако в работе полностью отсутствуют сведения о биологическом потенциале новых соединений. Оценка биологической активности или других полезных свойств описанных производных значительно усилила бы практическую значимость диссертационной работы.
7. Ряд опечаток, неудачных фраз и терминов, а также жаргонных выражений («раскристаллизация», «функционализация», «лактамизация», «электронообеднённый», «..чем более электронообогащенным является донорный заместитель», «тотальный синтез алкалоида» «шесть эквивалентов воды», «качественно коррелирует», «время реакции: 15 h», «2-(пиридин-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновой» и т.д.) несколько снижают общее хорошее впечатление о диссертационной работе. Раздел «личный вклад автора», в котором указано, что диссертационная работа выполнена автором лично (стр. 5), резко диссонирует со стилем раздела «обсуждение результатов» («были синтезированы нами», «получен нами», «разработанные нами», «наш подход», «мы распространили», «мы нашли», «мы показали» «мы оптимизировали», «мы предположили», «мы обнаружили», «мы использовали», «мы судили» и т.д.). Описание исследования в безличной форме, а также отказ от жаргонных



выражений и квалифицированное использование терминологии придали бы диссертации более сухой и лаконичный стиль научного изложения, свойственный квалификационной работе зрелого ученого.

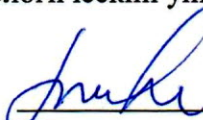
Тем не менее, сделанные замечания не снижают научной значимости исследования, а также основных выводов, сделанных в работе.

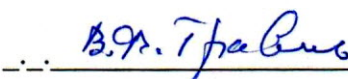
**Заключение.** По актуальности поставленных задач, научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости результатов, степени обоснованности выводов, объему выполненных исследований диссертация «Нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом в синтезе N-гетероциклов» 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, а её автор, Иванов Константин Львович, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Материалы диссертации Иванова К.Л. были заслушаны, обсуждены и одобрены на заседании кафедры органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», протокол № 1 от «31» августа 2016 года.

Травень Валерий Федорович,  
доктор химических наук, профессор,  
125047, ГСП, Москва, А-47, Миусская пл., д. 9, 8-(499)-978-94-07,  
valerii.traven@gmail.com,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

  
(подпись)

  
(инициалы, фамилия)

05.09. 2016

Подпись руки Травеня В.Ф. заверяю  
Учёный секретарь,  
д.т.н., профессор Гусева Т.В.







МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«РОССИЙСКИЙ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. Д.И. Менделеева»  
(РХТУ им. Д.И. Менделеева)

Ученый совет

125047 Москва, Миусская пл., д.9  
Тел. 8(499) 978-86-44, факс 8(495) 609-29-64  
council@muctr.ru www.muctr.ru

*16 июня № 2016v*

Председателю диссертационного  
совета Д 501.001.97, созданного на базе  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Московский государственный  
университет имени М.В. Ломоносова»,  
доктору химических наук, профессору  
Караханову Э.А.

Глубокоуважаемый Эдуард Аветисович!

Подтверждаю согласие на назначение Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (ФГБОУ ВО РХТУ имени Д.И. Менделеева) ведущей организацией по 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, химические науки.

Сведения, необходимые для внесения информации о ведущей организации в автореферат диссертации Иванова К.Л. и для размещения на сайте МГУ имени М.В.Ломоносова, прилагаются.

И/о ректора  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Российский химико-технологический университет  
имени Д.И. Менделеева»  
доктор химических наук,  
профессор, член-корреспондент РАН



Юртов Е.В.



### Сведения о ведущей организации

1. Полное и сокращенное название организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (РХТУ им. Д.И. Менделеева).
2. Место нахождения: г. Москва, Россия
3. Почтовый адрес: 125047, г. Москва, Миусская пл. д. 9
4. Список публикаций работников за последние пять лет:
  1. S.Cogoi, S.Zorget, A.E.Shchekotikhin, L.E. Xodo Potent apoptotic response induced by cchloroacetamidineanthrathiophenediones in bladder cancer cells. *J. Med. Chem* 2015, 58, 5476-5485
  2. Y.-R. Lee, T.-C. Chen, C.-C. Lee, C.-L. Chen, A. Ali, A. Tikhomirov, J.-H. Guh, D.-S. Yu, H.-S. Huang Ring fusion strategy for synthesis and lead optimization of sulfur-substituted anthra[1,2-c][1,2,5]thiadiazole-6,11-dione derivatives as promising scaffold of antitumor agents *Eur. J. Med. Chem* 2015 Vol. 102 661-676
  3. Ф.С.Пашковский, Ю.С. Донцу, Д.Б. Рубинов, Ф.А. Лахвич, В.Ф. Травень Синтез (4-арилпирролидинин-2-илиден)производных циклических  $\beta$ -дикарбонильных соединений на основе циннамоильных предшественников. *ЖОрХ*, 2014, 50, 1612-1626.
  4. I. S. Golovanov, A. Yu. Sukhorukov, Yu. V. Nelyubina, Yu. A. Khomutova, S. L. Ioffe, V. A. Tartakovsky, "Synthesis of B,O,N-Doped Adamantanes and Diamantanes by Condensation of Oximes with Boronic Acids", *J. Org. Chem.*, 2015, 80, 6728-6736. DOI: 10.1021/acs.joc.5b00892.
  5. A. N. Semakin, D. P. Agababyan, S. Kim, S. Lee, A. Yu. Sukhorukov, K. G. Fedina, J. Oh, S. L. Ioffe, "Oximinoalkylamines as ligands for Cu assisted azide-acetylene cycloaddition" *Tetrahedron Lett.*, 2015, 56, 6335-6339. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.09.106.
  6. V. Srinivas, C. D. Mohan, C. P. Baburajeev, S. Rangappa, S. Jagadish, J. E. Fuchs, A. Yu. Sukhorukov, Chandra, D. J. Mason, K. S. S. Kumar, M. Madegowda, A. Bender, Basappa, K. S. Rangappa, "Synthesis and characterization of novel oxazines and demonstration that they specifically target cyclooxygenase 2", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25, 2931-2936. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.05.047
  7. V. S. Dorokhov, H. Jung, G. Kang, Y. A. Andreev, A. N. Semakin, J. Oh, A. Yu. Sukhorukov, S. L. Ioffe, S. E. Semenov, "Synthesis of tris( $\gamma$ -oximinoalkyl)amines - new



tripodal N4 ligands”, *Synth. Commun.*, 2015, 45, 1362-1366. DOI:  
10.1080/00397911.2015.1021424.

8. Я.Д. Бойко, А.Ю. Сухоруков, С.Л. Иоффе, В.А. Тартаковский, “Достижения в синтезе 7-[4-метокси-3-(циклопентилокси)фенил]-гексагидро-3Н-пирролизин-3-она (Пирромиласта) — перспективного препарата для лечения хронической обструктивной болезни легких”, *Изв. Акад. Наук, Сер. Хим.*, 2015, 6, 1240-1248.
9. A. A. Mikhaylov, P. A. Zhmurov, A. S. Naumova, Y. A. Khoroshutina, A. Yu. Sukhorukov, S. L. Ioffe, “Stereoselective synthesis of spirocyclic nitronates by SnCl<sub>4</sub>-promoted reaction of nitroalkenes with C-2 substituted 4-methylene-1,3-dioxolane”, *Mend. Commun.*, 2015, 25, 449-451. DOI: 10.1016/j.mencom.2015.11.017.
10. Б. Г. Милевский, Т. А. Чибисова, Н. П. Соловьева, А. Ю. Сухоруков, В. Ф. Травень, Синтез 3-аминометил-4-гидроксикумаринов и их ретрореакция Манниха в диметилсульфоксиде, *Изв. Акад. Наук, Сер. Хим.*, 2015, 2, 423-428.
11. S. G. Zlotin, A. M. Churakov, O. A. Luk'yanov, N. N. Makhova, A. Yu. Sukhorukov, V. A. Tartakovsky, Novel approaches to pharmacology-oriented and energy rich organic nitrogen-oxygen systems, *Mend. Commun.*, 2015, 25, 399-409. DOI: 10.1016/j.mencom.2015.11.001.
12. A.O. Terent'ev, V.A. Vil', G.I. Nikishin, W. Adam, Lanthanide-Catalyzed Oxidative C–O Coupling of 1,3–Dicarbonyl Compounds with Diacyl Peroxides, *Synlett*, **2015**, 26, 802-806.
13. I. B. Krylov, V. A. Vil', A. O. Terent'ev. Cross-dehydrogenative coupling for the intermolecular C-O bond formation. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2015**, 11, 92-146.
14. G. P. Gomes, V. A. Vil', A. Terent'ev, I. Alabugin. Stereoelectronic source of the anomalous stability of bis-peroxides // *Chemical Science* – **2015**, 6, 6783 – 6791.

Ученый секретарь РХТУ им. Д.И. Менделеева  
профессор, д.т.н.



Т.В. Гусева