

## УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки

Институт элементоорганических соединений  
им. А.И. Несмеянова Российской академии наук»  
академия РАН

— Музафаров А.М.

«Декабрь» 2015 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации о диссертационной работе

ВАКАРОВА Сергея Анатольевича

**«Кинетическое разделение рацемических аминов при ацилировании  
хлорангидридами *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов и 2-оксикислот»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 02.00.03 – органическая химия**

Получение индивидуальных энантиомеров аминов – одна из приоритетных задач современного органического синтеза, поскольку оптически чистые амины представляют значительный интерес для медицинской и аналитической химии. Диссертация Вакарова С.А. посвящена изучению кинетического разделения рацемических аминов в ходе диастереоселективного ацилирования хлорангидридами хиральных кислот. Метод кинетического разделения – широко распространенный инструмент, применяемый для получения энантиомеров соединений, в том числе практически важных аминов, поэтому **актуальность** настоящей работы не вызывает сомнений.

Разработка рациональных подходов к получению оптически чистых аминов, а также выяснение причин и механизмов стереоселективности реакций представляют существенную ценность для развития органической химии.

**Цель работы** сформулирована грамотно и четко. Из поставленной цели следует, что диссертационное исследование Вакарова С.А. направлено на установление зависимости стереоселективности ацилирования аминов от структуры реагентов и условий реакции. В настоящее время затруднительно предсказать результат оптического кинетического разделения, поэтому изучение причин наблюдаемой стереоизбирательности имеет несомненную ценность.

**Научная новизна** работы заключается в следующих достигнутых результатах:

- исследованы новые хиральные ацилирующие агенты – хлорангидриды *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов, 2-фенокси-, 2-метокси- и 2-фенилтиоокислот;
- показано, что стереоселективность ацилирования рацемических аминов

определяется как пространственным и электронным строением реагентов, так и условиями проведения реакции (температура и растворитель);

- предложены модели возможных переходных состояний, возникающих в ходе взаимодействия гетероциклических аминов с изученными хлорангидридами;

- на примере ацилирования рацемического 2-метилпиперидина хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина впервые показана принципиальная возможность кинетического разделения аминов, не содержащих в структуре ароматических групп, с помощью хлорангидридов хиральных кислот;

- установлено, что новые разделяющие агенты – хлорангидриды 2-феноксикислот являются перспективными разделяющими агентами, превосходящими в ряде случаев разделяющие агенты на основе  $\alpha$ -аминокислот и 2-арилпропионовых кислот.

**Практическая значимость** заключается в разработке препаративных методов получения (*R*)-энантиомеров 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина и 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазина высокой оптической чистоты (*ee* >99%) с помощью кинетического разделения под действием синтетически доступного хлорангидрида *N*-тозил-(*S*)-пролина. Так же диссертантом предложен эффективный разделяющий агент – (*R*)-2-феноксипропионилхлорид, с помощью которого получен (*S*)-энантиомер 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазина (*ee* >99%).

**Теоретическая значимость** проведенного исследования состоит в установлении зависимости стереохимических результатов кинетического разделения рацемических аминов от структуры реагентов.

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения и списка литературы (208 наименований). Работа изложена на 179 страницах машинописного текста, содержит 10 рисунков, 85 схем и 7 таблиц.

Глава 1 представляет аналитический обзор литературы, посвященный синтезу индивидуальных энантиомеров 2-арилоксикислот и их производных.

Хлорангидриды 2-оксикислот, в частности 2-феноксикислот, проявляют высокую стереоселективность в реакциях с 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазинами и 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазином и могут быть использованы для получения этих аминов в оптически чистом виде. В главе 1 обсуждаются современные способы получения энантиочистых 2-арилоксикислот. На основании систематизированных данных автором сделан вывод о синтетической доступности индивидуальных энантиомеров 2-арилоксикислот и возможности их применения в стереоселективных процессах. Обзор литературы изложен грамотным научным языком и содержит ссылки на 125 библиографических источников.

В главе 2 диссертационной работы изложены результаты собственных



исследований соискателя. Они представлены в удобной для чтения форме и в полной мере соответствуют цели работы.

Глава 2 состоит из двух разделов. В разделе 2.1 описаны результаты изучения кинетического разделения рацемических гетероциклических аминов при ацилировании хлорангидридами *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов и их структурными аналогами – хлорангидридами *N*-тозил-(*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты и (*S*)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты. Раздел 2.2 посвящен стереоселективному ацилированию гетероциклических аминов хлорангидридами 2-оксикислот. Выбор разделяющих агентов отчасти объясняется тематикой работ, проводимых в лаборатории асимметрического синтеза Института органического синтеза УрО РАН (ИОС УрО РАН). Производные (*S*)-пролина относятся к классу *N*-замещенных аминокислот, активно изучаемых в качестве хиральных ацилирующих агентов в ИОС УрО РАН на протяжении последних лет. Производные 2-оксикислот, а именно хлорангидриды 2-феноксикислот, можно рассматривать как структурные аналоги хлорангидридов 2-арилалкановых кислот, которые проявляют высокую стереоселективность в отношении гетероциклических аминов. Таким образом, диссертация Вакарова С.А. является закономерным продолжением исследований кинетического разделения рацемических аминов, осуществляемых в ИОС УрО РАН.

В подразделах 2.1.1 и 2.2.1 автор подробно описывает синтез исходных ацилирующих агентов. Вакаров С.А. ясно и последовательно излагает принципы оптического кинетического разделения. Подробные пояснения диссертантом даны относительно установления абсолютной конфигурации продуктов кинетического разделения. Хочется отметить, что определение относительной конфигурации хиральных центров в амидах – продуктах взаимодействия рацемических аминов и рацемических хлорангидридов 2-оксикислот – задача нетривиальная (подраздел 2.2.2), для решения которой автором успешно использован прием, который, по сути, является процессом, обратным кинетическому разделению аминов. Для установления конфигурации амидов 2-оксикислот проведено кинетическое разделение рацемических хлорангидридов с помощью оптически чистых метилбензоксазинов. На основании литературных данных о знаке оптического вращения кислот, полученных из непрореагировавших хлорангидридов, сделано отнесение конфигурации кислот и, следовательно, стереоконфигурации амидов.

В подразделах 2.1.2 и 2.2.2 обсуждаются результаты исследования влияния структуры хлорангидрида на стереоселективность ацилирования аминов. Проведено ацилирование ряда алифатических и ароматических аминов хлорангидридами хиральных кислот и на основании полученных стереохимических результатов диссертантом

определены лучшие условия кинетического разделения изучаемых аминов: разделяющий агент, растворитель, температура. Диссертантом показано, что наиболее эффективным разделяющим агентом среди производных пролина является синтетически легкодоступный реагент – хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-пролина. Установлено, что среди новых реагентов – производных 2-оксикислот – наиболее привлекательными хиральными ацилирующими агентами для кинетического разделения являются хлорангидриды 2-феноксикислот. Синтез этих соединений в оптически чистом виде оказался трудной задачей, тем не менее, автором разработан метод получения (*R*)-2-феноксипропионовой кислоты в энантиоцистом виде в граммовых количествах. Хлорангидрид синтезированной (*R*)-2-феноксипропионовой кислоты был использован для кинетического разделения ряда рацемических гетероциклических аминов (подраздел 2.2.3). С помощью кинетического разделения хлорангидридами *N*-тозил-(*S*)-пролина и (*R*)-2-феноксипропионовой кислоты автором синтезированы индивидуальные энантиомеры аминов – производных бензоксазина и бензотиазина (подразделы 2.1.4 и 2.2.5).

Подраздел 2.1.3 посвящен обсуждению возможных причин стереоселективности ацилирования рацемических гетероциклических аминов производными *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов. Диссертантом предложены возможные модели, объясняющие диастереоселективное ацилирование гетероциклических аминов производными (*S*)-пролина. Отмечена существенная роль в наблюдаемой селективности взаимодействий между ароматическими группами амина и ацилирующего агента в переходном состоянии и циклического строения хлорангидрида.

В качестве вероятной причины высокой стереоизбирательности ацилирования бензоксазинов хлорангидридами 2-феноксикислот автор рассматривает ароматические взаимодействия между арильными группами реагентов (подраздел 2.2.4), которые могут задавать геометрию переходного состояния.

Возможности метода кинетического разделения рацематов с использованием предлагаемых диссертантом разделяющих агентов были продемонстрированы на примере синтеза энантиоцистых (*R*)-дигидродифторметилбензоксазина, (*R*)- и (*S*)-дигидрометилбензотиазина в препаративном масштабе (подразделы 2.1.4 и 2.2.5).

Глава 3 диссертационной работы представляет экспериментальную часть исследования и включает описание методов синтеза и физико-химических характеристик полученных соискателем соединений. Глава содержит подробное описание экспериментов, достаточное для их воспроизведения. Строение и чистота всех соединений в полной мере подтверждены комплексом физико-химических методов анализа (ВЭЖХ, спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , поляриметрия, рентгеноструктурный анализ). Обращает на себя внимание тщательность и полнота описания соединений и изложения методик.



**Степень достоверности** экспериментальных данных не вызывает сомнений.

Выводы диссертационной работы основаны на полученных в ней экспериментальных результатах, убедительно и полноценно отражают суть проведенных исследований.

Выполнение настоящей работы потребовало от соискателя тщательности и высокой квалификации в области стереохимии и современных методов физико-химического анализа. Диссертация и автореферат диссертации написаны литературным языком и легко читаются.

Полученные в работе результаты могут быть рекомендованы к использованию в следующих научных учреждениях: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный технологический университет (г. Санкт-Петербург), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова РАН (г. Казань), Институт органической химии Уфимского НЦ РАН (г. Уфа), Институт технической химии (г. Пермь), Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина (г. Екатеринбург), Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург), Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва) и др.

При чтении диссертационной работы и автореферата Вакарова С.А. возник ряд вопросов и замечаний:

На стр. 72 диссертации в таблице 2.3 времена удерживания соединений лучше было бы указать интервалом; на рис. 2.5 (с. 71) время удерживания 2-феноксипропионовой отличается от указанного в таблице 2.3.

Насколько перспективным представляется использование энантиомерно чистых производных 2-оксикислот в качестве хиральных разделяющих агентов для кинетического разделения рацемических аминов?

Замечания, касающиеся оформления автореферата: схемы реакций не пронумерованы, что затрудняет чтение автореферата; слишком мелкий шрифт использован для обозначения атомов на рисунках, изображающих строение соединений по данным рентгеноструктурного анализа.

Указанные вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не снижают общего положительного впечатления от диссертационной работы.

Автореферат и публикации по теме диссертации в полной мере отражают содержание работы.

Считаем, что работа Вакарова Сергея Анатольевича является законченным научным исследованием, по своему объему, научной новизне и практической значимости соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Вакаров Сергей Анатольевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв заслушан и утвержден на семинаре Лаборатории тонкого органического синтеза Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (119991, Россия, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28; тел. (499) 1359202), протокол № 14 от 2 декабря 2015 г.

Заведующий  
Лабораторией тонкого органического синтеза,  
доктор химических наук, профессор  
(02.00.03 – органическая химия)  
*vkalin@ineos.ac.ru*

Калинин Валерий Николаевич

Подпись заведующего Лабораторией тонкого органического синтеза ИЭОС РАН,  
д.х.н., проф. Калинина Валерия Николаевича заверяю.

«10» декабря 2015 г.



*Ученый с...*  
*Модина С. ...*

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

119991, ГСП-1, Москва, В-334, Ул. Вавилова, 28,

тел.: (499) 135-92-02, факс: (499) 135-50-85, [larina@ineos.ac.ru](mailto:larina@ineos.ac.ru),

<http://www.ineos.ac.ru/>