

Отзыв

официального оппонента, к.х.н. Горбунова Евгения Борисовича на диссертацию Ефимова Ильи Вагизовича «Реакции β -азолиленаминов с азидами и гидроксамоилхлоридами. Синтез 4-азолил-1,2,3-триазолов и 4-азолилзоксазолов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Актуальность темы

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения являются одним из наиболее эффективных современных приемов создания самых разнообразных пятичленных гетероциклов. Реакции диенового синтеза и 1,3-диполярного циклоприсоединения, как правило, регио- и стереоселективны, что способствует их использованию в синтезе природных объектов, их аналогов, а также фармакологических препаратов. Несмотря на большое количество и разнообразие работ, посвященных исследованию данного типа реакций, их синтетические возможности отнюдь не исчерпаны. Данная работа посвящена разработке методов синтеза разнообразных гетероциклических ансамблей в ходе взаимодействия β -азолиленаминов с азидами и гидроксамоилхлоридами. Принимая во внимание тот факт, что систематические исследования таких превращений в литературе отсутствуют, можно констатировать, что полученные автором данные принципиально расширяют границы реакций [3+2] циклоприсоединения. Предложенная методология раскрывает новую, вполне самостоятельную область тонкого органического синтеза, весьма богатую потенциальными возможностями и перспективную в отношении плодотворного развития методов синтеза азотистых гетероциклов, что полностью определяет актуальность диссертационной работы Ефимова И.В.

Научная новизна

В работе Ефимова Ильи Вагизовича впервые проведены систематические исследования процессов взаимодействия β -азолиленаминов с азидами и гидроксамоилхлоридами, в ходе которых синтезированы новые 4-азолил-1,2,3-триазолы и 4-азолилизоксазолы, несущие в составе молекулы разнообразные гетероциклические фрагменты. В ходе работы обнаружены и проанализированы факторы, принципиально влияющие на ход протекания реакций (структурные особенности реагирующих молекул, влияние растворителя, температура), позволившие обнаружить новые химические превращения, которые, в свою очередь, логично объясняются автором с точки зрения особенностей трансформаций промежуточно образующихся триазилинов.

Практическая значимость

Разработан эффективный и удобный, в синтетическом исполнении, метод синтеза 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов, 4-азолил-1,2,3-триазолов, а также 4-азолилизоксазолов, имеющих в составе молекулы различные гетероциклические фрагменты. Высокие выходы целевых продуктов, региоспецифичность процессов, а также простота и удобство проведения синтеза вполне позволяют отнести данный тип реакций к процессам "click-chemistry".

Выявлены особенности и закономерности взаимодействия β -азолиленаминов с азидами и гидроксамоилхлоридами, позволяющие конструировать новые и разнообразные по своему строению гетероциклические ансамбли, представляющие интерес в качестве новых комплексообразователей и объектов для медицинской химии. Таким образом, практическая ценность работы, представленной к защите, очевидна. Работа построена логично; методы, использованные в ходе реализации модификаций β -азолиленаминов, демонстрируют высокую квалификацию диссертанта.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов

Текст диссертации изложен на 138 странице машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, приложения и списка литературы (из 122 наименований). **В литературном обзоре** диссертации, приведены литературные данные о реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов и нитрилоксидов с енаминами.

Обсуждение результатов собственных исследований диссертанта состоит из трех разделов. **Первый раздел** посвящен разработке методов синтеза β -азолиленаминов из соответствующих метилазолов. Автором показаны возможности использования для этой цели диметилацетала диметилформамида и, в тоже время, обозначены границы применимости данного метода, в частности, на примере 5-метил-1H-1,2,3-триазолов. В тоже время автором предложен альтернативный вариант получения β -азолиленаминов при использовании реактива Бредерека.

Второй раздел обсуждения результатов посвящен исследованию взаимодействия синтезированных β -азолиленаминов с ароматическими, алифатическими, гетероциклическими, а также сульфонлазидами. Обнаружено, что процесс взаимодействия енаминов с C-азидами протекает региоселективно с образованием исключительно 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов. Изучено влияние растворителя и структуры используемого азида на полноту протекания реакции; предприняты попытки объяснения относительной реакционной способности β -азолиленаминов с привлечением квантово-химических расчетов.

При рассмотрении процессов, протекающих при взаимодействии енаминов с сульфонлазидами, автором обнаружен изящный способ синтеза 4-азолилтриазолов, не имеющих заместителя при атоме азота триазольного цикла; предложен рациональный механизм наблюдаемых превращений. На

примере взаимодействия полученных триазолов с сульфонилхлоридом изучены факторы, влияющие на преимущественное образование N1 и N2-региоизомеров.

Кроме того, обнаружено, что при проведении реакции в апротонных растворителях либо в отсутствие последнего процесс протекает в другом направлении - а именно с образованием азолилэтендиаминов, представляющих собой продукты трансформации промежуточно образующегося триазолина.

Третий раздел обсуждения результатов посвящен исследованию взаимодействия β -азолиленаминов с гидроксамоилхлоридами, в качестве доноров нитрилоксидов. Изучено влияние температуры, растворителя и структуры используемого гидроксамоилхлорида на полноту протекания реакции.

Таким образом, в результате конкретно сформулированной задачи и хорошо спланированного эксперимента диссертантом *достигнута основная цель работы.*

Достоверность результатов не вызывает сомнений, поскольку обеспечивается высоким уровнем техники эксперимента. Результаты диссертации были доложены и обсуждены на международных и всероссийских конференциях. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи. Автореферат и опубликованные работы отражают основное содержание диссертации.

По работе сделаны следующие вопросы и замечания:

1. В литературном обзоре (стр. 19, 31, 32), а также в обсуждении результатов диссертации (стр. 71) при обсуждении механизмов реакций вместо прототропного таутомерного перехода говорится о гидридном сдвиге.

2. На странице 76 диссертации и странице 16 автореферата допущена ошибка в названии соединений **17** и **18** (вместо "4-азоло-1Н-сульфонил-1,2,3-триазолы и 4-азолил-2Н-сульфонил-1,2,3-триазолы" должно значиться 1-сульфонил-4-азолил-1,2,3-триазолы и 2-сульфонил-4-азолил-1,2,3-триазолы). Схожая ошибка присутствует на стр. 70 диссертации и стр. 13 автореферата для триазолина **ТРЗ** ("1-сульфонил-5-амино-1Н-1,2,3-триазаолин" следует - 1-сульфонил-5-диметиламино-4,5-дигидро-1,2,3-триазаолин).
3. В обсуждении механизма взаимодействия β-азолиленаминов с сульфониламидами (схема 5, стр. 13 автореферата и схема 82, стр. 71 диссертации) рассматриваются два альтернативных пути протекания реакции, причем один из которых (путь **Б**) авторы косвенно подтверждают десульфонилированием триазола **10ж** под действием диметиламина. Однако, вполне очевидным, для подтверждения механизма представляется проведение реакции циклоприсоединения в присутствии эквимольных количеств кислоты для связывания образующегося метиламина.
4. Для образования азолилэтендиаминов **11**, автору предлагается привести подробное обоснование процесса: механизм реакции предложен автором или использован литературный прецедент?

Приведенные замечания не снижают общей высокой оценки данной работы, которая отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Заключение

Рецензируемая диссертация относится к разряду работ, в которых присутствует четкая постановка цели, глубокая теоретическая проработка объекта исследования, хорошо выполненный эксперимент. Диссертация Ефимова Ильи Вагизовича является законченной научно-исследовательской

работой. Полученные результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Уровень и объем выполненных исследований, научная и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», а ее автор, Ефимов И.В., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

кандидат химических наук
(специальность 02.00.03 - органическая химия)

Научный сотрудник лаборатории
гетероциклических соединений ФГБУН
Институт органического синтеза им. И.Я.
Постовского УРО РАН

620137, г. Екатеринбург, ул. Софьи
Ковалевской, д. 22 / ул. Академическая, д. 20

nitro@ios.uran.ru

Горбунов Евгений
Борисович

01.03.2015

Подпись Горбунова Е.Б. заверяю,
Ученый секретарь ИОС УрО РАН,



Красникова О.В.