

**Dr. Sergei Kozhushkov**  
Institut für Organische und  
Biomolekulare Chemie  
der Georg-August-Universität  
Tammannstraße 2  
D-37077 Göttingen  
Germany



phone +49-(0)551-39-21713  
fax +49-(0)551-39-21712  
e-mail skozhus@gwdg.de

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Иванова Константина Львовича «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.

Разработка новых подходов к получению гетероциклических соединений является одной из наиболее динамично развивающихся областей синтетической органической химии, что связано с широким использованием гетероциклов в различных отраслях медицины и техники. Среди современных направлений следует особо отметить стратегии на основе трансформаций донорно-акцепторных (Д-А) циклопропанов, химия которых переживает волну ренессанса в течение последней декады. Это связано с наличием в структуре этих соединений одновременно электронодонорных и электронодефицитных активирующих групп, что приводит к снижению активационного барьера разрыва С-С связи в циклопропане ( $65 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$ ), лёгкому раскрытию трехчленного цикла и генерации на этой основе самых разнообразных синтонов. В свете вышеизложенного выбранная тема диссертационной работы К.Л. Иванова, безусловно, современна и актуальна.

Следует отметить, что в настоящее время в химии циклопропанов наблюдается некоторое общее размывание терминологических и механистических представлений. Так, например, 2-алкенил- и 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилаты первоначально рассматривались как «электрофильные циклопропаны» и не принадлежали к предложенной Райссигом группе «Д-А циклопропанов» (H.-U. Reissig, E. Hirsch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, 19, 813–814). Вследствие этого представленный в работе исчерпывающий обзор литературы систематизирован не с точки зрения механизма, а по результатам реакций и с ключевым словом «нуклеофил».

В начале исследования для решения поставленной задачи автором, используя реакции Кневенагеля и Кори-Чайковского, была синтезирована библиотека исходных Д-А циклопропанов, состоящая из более чем 35-ти как ранее известных, так и впервые полученных соединений. В результате последующего всестороннего изучения реакции нуклеофильного раскрытия трёхчленного цикла в этих субстратах азид-ионом используя систему  $\text{NaN}_3/\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$  был разработан новый экспериментально простой метод синтеза полифункционализированных алкилазидов. Последующее *one-pot*-деалкоксикарбонилирование этих соединений позволяет получать  $\gamma$ -азидобутираты как предшественники производных  $\gamma$ -аминоасляной кислоты – важнейшего нейромедиатора.

Изучены стереохимические аспекты нуклеофильного раскрытия Д-А циклопропанов азид-ионом, в том числе полное сохранение хиральной информации в сочетании с инверсией конфигурации атакуемого реакционного центра, на основании чего сделано заключение о  $\text{S}_{\text{N}}2$ -подобном механизме изучаемой реакции.

Не вполне ясно, в какой мере проведенное в диссертационной работе К.Л. Иванова теоретическое исследование нуклеофильного раскрытия Д-А циклопропанов азид-ионом помогает прояснить механизм изучаемых реакций. По всей видимости, эти расчёты проведены для «строго нуклеофильного раскрытия циклопропанов» (S.

Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 66–72). С другой стороны, большинство изучаемых реакций проводились в условиях «нуклеофильного раскрытия циклопропанов с электрофильным содействием» в присутствии кислоты Брэнстеда, для которых величины барьеров должны бы быть ниже (P. Cimino, R. Improta, G. Bifulco, R. Riccio, L. Gomez-Paloma, V. Barone, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2816–2824). Тем не менее, теоретическое исследование этой трансформации методом DFT проведено впервые, а найденные величины активационных барьеров хорошо коррелируются с экспериментальными данными полученными, например, для соединения **2.4aj** (J. Penelle, T. Xie, *Macromolecules* **2000**, *33*, 4667–4672).

На завершающем этапе выполнения диссертационной работы автору, используя оптимизированные синтетические процедуры, удалось трансформировать большинство из синтезированных в работе полифункциональных алкилазидов в разнообразные достаточно сложные *N*-гетероциклические соединения, в т. ч. производные пиррола, пиридина, спирооксиндол-3,3'-пирролидина, три- и тетразолопиридинов и т. д. Строение последних надежно установлено современными физико-химическими методами. Таким образом, химическая новизна диссертационной работы К.Л. Иванова не вызывает сомнений.

Принципиальных недостатков в автореферате и в диссертационной работе К.Л. Иванова не обнаружено. Работа представляет собой законченное научное исследование, которое значительно расширяет как наше понимание особенностей химического поведения Д-А циклопропанов, так и синтетическую базу химии *N*-гетероциклов, выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровне и производит хорошее впечатление. По актуальности и объему проведенных исследований, а также по значимости полученных результатов работа соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» № 842, утвержденного правительством Российской Федерации 24 сентября 2013 г., в плане требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, и отвечает паспорту специальности 02.00.03 - Органическая химия, а её автор, Иванов Константин Львович, безусловно, заслуживает присуждения ему искомой ученой степени кандидата химических наук.

Кожушков Сергей Иванович

26.07.2016

S. Kozhushkov

Научный сотрудник Института Органической и Биомолекулярной Химии (IOBC)  
Гёттингенского университета им. Георга Августа

Доктор химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия, доцент

Hiermit bestätige ich die Echtheit der vorstehenden Unterschrift von Herrn Dr. Sergei Kozhushkov zwecks Vorlage beim Dissertationsrat D.501.001.97 der Moskauer Lomonosov Universität, die in meiner Gegenwart vollzogen wurde und anerkannt wird.  
Herr Kozhushkov ist mir persönlich bekannt.

Göttingen, den 26.7.2016

S. Schacht

(Sabine Schacht, Sekretariat)

Institut für Organische und  
Biomolekulare Chemie  
der Georg-August-Universität  
Tammannstr. 2, D-37077 Göttingen