

13.02.2020  
N 12104-61/2171-06

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор ИОХ РАН  
академик М. П. Егоров



"13" февраля 2020 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН  
на диссертацию ЯУБАСАРОВА Нияза Раисовича «Карбеноиды алюминия  
в синтезе циклопропановых и полициклопропановых соединений»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 02.00.03 — органическая химия

### Актуальность работы

Работа выполнена в области важных и актуальных направлений исследований современной органической химии. Полициклические углеводороды и их производные востребованы для фармацевтической промышленности и ракетно-космической отрасли, кроме того подобные соединения являются важными полупродуктами в органическом синтезе. Функционально-замещенные циклопропаны входят в состав многих природных и биологически активных соединений, в том числе действующих компонентов ряда лекарств. В связи с этим создание новых эффективных препаративных методов синтеза циклопропановых углеводородов и их функционально замещенных является актуальной задачей современного органического синтеза.

Одним из основных и универсальных способов создания циклопропанового фрагмента являются реакции циклоприсоединения. В частности, большой синтетический потенциал имеют реакции карбеноидов алюминия с неопределенными субстратами, причем несмотря на высокую перспективность подобных реагентов в направленном синтезе, методы синтеза циклопропанов на их основе практически не изучены.

Представленная диссертационная работа относится к разработке эффективных методов синтеза новых или ранее труднодоступных соединений циклопропанового ряда реакцией пространственно затрудненных олефинов и полиенов, а также разнообразных функционально замещенных неопределенных соединений, в частности, замещенных аллиловых спиртов и винилсилиловых эфиров, с карбеноидами алюминия, генерируемые с помощью diazometane. В ходе работы были найдены оптимальные условия проведения процессов и разработаны удобные методы превращения полученных поликарбоциклов в различные полициклические производные.

В этой связи диссертационная работа Яубасарова Н. Р. является актуальной для развития новых эффективных синтетических подходов в органической химии.

## Структура и содержание работы

Диссертация включает основные традиционные разделы: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы.

Во введении дана общая характеристика работы, обоснована актуальность диссертационного исследования, поставлена цель, определены задачи исследования. Также сформулированы основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

Обзор литературы представляет собой анализ 111 литературных источников, объединенных методами синтеза карбеноидов металлов и их реакциями циклоприсоединения в синтезе функционально замещенных циклопропанов, циклопропилзамещенных аминов и спиртов. Кроме того, рассмотрены методы синтеза полициклических соединений с циклопропановым фрагментом с помощью карбеноидов металлов. Обзор построен и написан логично, цитирует как старые, так и недавно опубликованные работы, наиболее близкие к тематике исследования.

Глава 2 посвящена обсуждению результатов и содержит обобщающую информацию о результатах выполнения экспериментальной работы, включая 5 подразделов. Первый подраздел посвящен исследованиям способов генерации карбеноидов алюминия; во втором подразделе описаны результаты взаимодействия реагента  $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{Et}_2\text{AlX}$  со стерически затрудненными олефинами; в третьем подразделе рассмотрены реакции того же самого реагента с замещенными кислород- и азотсодержащими непредельными соединениями; в четвертом – описаны реакции замещенных 1-алкенилаланов с карбеноидами алюминия и, наконец, в последней части описаны результаты изучения реакций циклопропанирования циклопентадиеновых углеводородов с помощью диазометана в присутствии органических галогенидов алюминия.

Экспериментальная часть диссертационной работы Яубасарова Н.Р. содержит достаточно подробное описание всех экспериментальных методик, а также данные современных физико-химических методов, необходимых для однозначной характеристики и идентификации полученных соединений.

Выводы диссертации завершают смысловую часть работы, которые кратко аккумулируют информацию, полученную в ходе исследования.

Список использованных источников включает 130 наименований.

По теме диссертации Яубасаровым Н.Р. опубликовано три статьи в престижных международных и отечественных журналах, а сами результаты неоднократно представлялись на всероссийских и международных конференциях по химии. По материалам диссертации автором получен патент РФ. Содержание публикаций в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

Автореферат представляет собой сжатое изложение результатов диссертационной работы Яубасарова Н.Р. и полностью соответствует диссертации. Проверка текста



диссертации при помощи программного комплекса «Антиплагиат» (<http://antiplagiat.ru/>) показала высокую оригинальность текста научного труда, превышающую 82%, что является хорошим результатом для области знаний "Химия".

### **Научная новизна, теоретическая и практическая значимость**

Основным достижением данного исследования является разработка эффективных методов синтеза циклопропановых соединений из функционально замещенных и полиненасыщенных олефинов, основанных на реакции карбеноидов алюминия. Так, впервые осуществлено циклопропанирование пространственно затрудненных олефинов, замещенных аллиловых спиртов и винилсилиловых эфиров с помощью diazometana в присутствии органических галогенидов алюминия. Интересные и значимые результаты получены при изучении циклопропанирования циклопентадиеновых углеводородов карбеноидами алюминия. Проведенные исследования позволили разработать метод циклопропанирования спиро[2.4]гепта-4,6-диена, 6-моно- и 6,6-дизамещенных фульвенов с помощью карбеноидов алюминия, генерируемых как из  $\text{CH}_2\text{I}_2$ , так и из  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , однако об эффективности метода можно будет судить лишь после проведения реакции хотя бы на десятке граммов реагентов, а не на уровне сотен миллиграммов. В ходе изучения циклопропанирования спиро[2.4]гепта-4,6-диена и 6-монозамещенных фульвенов обнаружена циклопропил-аллильная перегруппировка циклопропанированных производных циклопентадиеновых углеводородов под действием реагента  $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Et}_3\text{Al}$  с последующим присоединением еще одного фрагмента  $\text{CH}_2$  и образованием 5-циклопропилзамещенных производных трицикло[4.1.0.0<sup>2,4</sup>]гептана. Предложен вероятный механизм этой перегруппировки, а также высказано объяснение относительно отсутствия взаимодействия карбеноида алюминия с циклогептатриеном, 1,5-циклооктадиеном и циклооктатетраеном.

Еще одним новым результатом работы является реакция замещенных 1-алкенилаланов с карбеноидами алюминия, генерируемыми из  $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{R}_3\text{Al}$  или  $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{Et}_2\text{AlX}$ . При этом установлено, что способ генерирования карбеноида алюминия не влияет на характер их реакции с алкенилаланами, приводящей селективно к циклопропансодержащим алюминийорганическим соединениям. Показано, что функционализация последних является удобным методом синтеза галоген-, фосфор- и серазамещенных циклопропанов. В ходе изучения данной реакции обнаружена новая каскадная аллильная и 2-циклопропилэтильная перегруппировка алюминийорганических интермедиатов, селективно приводящая к замещенным циклопропанам с высокими выходами. С учетом известных литературных данных предложен вероятный механизм реакции, представляющий собой последовательность стадий внедрения метилена по связи C-Al, аллильной перегруппировки, далее повторного внедрения метилена по связи C-Al, циклопропанирования двойной связи и 2-циклопропилэтильной перегруппировки.

Таким образом, научная новизна и теоретическая значимость диссертационной работы Яубасарова Н.Р. заключается, прежде всего, в разработке оригинальных методов



циклопропанирования неопределенных соединений с помощью карбеноидов алюминия, что делает их более доступными и востребованными соединениями.

Практическая значимость выполненного исследования заключается в создании новых методов синтеза ранее неизвестных или труднодоступных циклопропановых и полициклопропановых соединений, являющихся удобными синтонами для получения ценных биологически активных соединений и лекарственных препаратов. Разработанные диссертантом методы синтеза циклопропановых соединений перспективны не только в лабораторной практике, но и для создания на их основе современных химических технологий получения биологически активных соединений и новых материалов. Достоинством предложенного метода по сравнению с использованием классической цинк-медной пары и  $\text{CH}_2\text{I}_2$  является гомогенность реакционной смеси (и, соответственно, присущая подобным процессам хорошая воспроизводимость), а также универсальность и селективность, что позволяет получать в одну экспериментальную стадию разнообразные структуры с циклопропановым фрагментом, в том числе функционализированные.

### **Достоверность основных положений и выводов**

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы из диссертационной работы являются обоснованными и отражают основные результаты проведенного исследования. Строение синтезированных соединений надежно установлено современными физико-химическими методами анализа, приведены данные одно- и двумерной гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) ЯМР спектроскопии на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , элементного анализа, данные рентгеноструктурного анализа, масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения) и ИК-спектроскопии.

### **Замечания по диссертационной работе**

– В литературный обзор следовало бы включить больше работ за последние 10–15 лет, в частности, привлечь материал недавно вышедшего обзора по "Методам синтеза донорно-акцепторных циклопропанов", *Успехи химии*, 2018, **87**, 201–250.

– Из обсуждения результатов непонятно есть ли все же отличия в предлагаемых способах генерации карбеноидов алюминия (из  $\text{CH}_2\text{I}_2$  и  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ) и, соответственно, каковы области их применимости.

– Не достаточно четко представлены отличия в классах циклопропанируемых неопределенных соединений предлагаемыми методами. Какова сравнительная эффективность циклопропанирования, каковы выходы продуктов, возможность масштабирования и т.д. Хорошо было бы сделать сравнение с каталитическим циклопропанированием неопределенных соединений диазометаном.

– На стр. 67 говорится "что используемые в настоящее время методы получения спиро[циклопропан-1,5'-трицикло[4.1.0.0<sup>2,4</sup>]гептана] **12** неудовлетворительны из-за невысокого выхода и использования палладия (схема 2.5.16)". При этом не указан источник, на основании которого сделан такой вывод. Более того, в недавней статье (на которую нет ссылки в диссертации) получены именно высокие выходы данного



соединения при каталитическом циклопропанировании спирогептадиена diazometаном в присутствии соединений палладия (E.V. Shulishov, O.A. Pantyukh, L.G. Menchikov, Y.V. Tomilov. "Catalytic cyclopropanation of spiro[2.4]hepta-4,6-diene with diazomethane." *Tetrahedron Lett.*, 2019, **60**, 2043–2045).

– На стр. 49 диссертант отмечает, что для грубой оценки количества карбеноида алюминия в реакционную смесь добавляли 3 мол. эквивалента октена-1. Согласно ГЖХ содержание «активного карбеноида» составляло примерно 83%. Здесь, как и в экспериментальной части, следовало бы отметить, что оценка проводилась по внутреннему стандарту и указать какому. Далее следует: «При получении карбеноида при  $-25^{\circ}\text{C}$  добавление октена-1 приводило к превращению **90% олефина** в продукт циклопропанирования». Не ясно во что превратился октен кроме циклопропанирования, ведь согласно приведенному выше он брался в 3-х кратном избытке?

– Общее замечание касается экспериментальной части, в которой практически отсутствуют весовые величины полученных продуктов, а указаны лишь выходы, оцененные, по-видимому, лишь на основании данных ГЖХ. К сожалению, не указано, как определялись температуры кипения в условиях микроперегонки? Например, для полициклического углеводорода  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}$  приведенную температуру кипения  $82\text{--}85^{\circ}\text{C}$  можно ожидать при 1–2 мм.рт.ст., но не при 15 мм.рт.ст.

– Следует обратить внимание на неточность в отнесении сигналов в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  для циклопропанованного спирогептадиена (соединение **12**). Так, самый сильнополюсный сигнал относится к  $\text{CH}_2$  группам спиросочлененного циклопропанового фрагмента, а не к конденсированным фрагментам. Также следует поменять местами хим.сдвиги метиновых атомов С (см. *Tetrahedron Lett.*, 2019, **60**, 2043–2045 *Supporting information*).

Некоторые замечания касаются стиля изложения. Так, на стр. 20 диссертант пишет: «...авторы показали, что полностью *N*-защищенный субстрат **39** был циклопропанован на *противоположной поверхности*, что приводит к образованию **40**» (Схема 1.3.1.10). Не понятно, что означает «на противоположной поверхности».

– На стр. 22 диссертант пишет: «Циклопропанирование соединения **53** реагентом Виттига-Фурукава  $[\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2]$  давало *син*-**54** с количественным выходом 92:8». Понятие количественный выход подразумевает 100%, а соотношение изомеров, если оно есть, это уже другой показатель.

– Еще пример невнимательности (стр. 24): «В случае арилзамещенных аллиламинов **67** и **68** взаимодействие с  $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Et}_3\text{Al}$  проходило неселективно, однако удалось получить продукт двойного циклопропанирования...», но в соединении **68** содержится лишь одна двойная связь и из него никак нельзя получить продукт двойного циклопропанирования.

– термин "тетрациклопропановое соединение" (стр. 73) для соединения **14** является не корректным, так как в нем лишь три циклопропановых фрагмента (правильнее говорить тетрациклическое соединение).

– Опечатки и неточности содержатся и в списке литературы. Так, в ссылке [93] публикация в J. Org. Chem. датирована 2010 годом, а в действительности это 1963 год. В ссылке [106] (Магеррамов и др.) отсутствует название статьи; в целом она должна быть представлена следующим образом: Магеррамов А. М., Ахмедов Ш. Т., Дадашева Л. А., Садыхов Н. С., Бекташи С. Г. "Реакция внедрения карбена по двойным связям циклопентадиена и спиро-2,4-гептадиена-1,3 по методу Симмонса-Смита." // Науч. тр. Азерб. ун-та. Сер. хим. наук – 1979. – № 4. – С. 35–38.

– Наконец, не понятно, зачем в структурных формулах соединений (экспериментальная часть) надо было вводить произвольную нумерацию атомов? Это, с одной стороны, не согласуется с самим названием соединений, а, с другой – сильно затрудняет их интерпретацию. Кроме того, ошибки встречаются и в самой номенклатуре, например, спирановые углеводороды **1a** и **1b** (стр. 79, 80) названы как адамантилиденспиропентан и -спирогексан, фрагменты которых должны быть связаны через двойную связь.

Приведенные замечания, хотя и огорчают, но не умаляют научную значимость выполненной работы и позволяют дать положительную оценку диссертационной работе Н.Р. Яубасарова, характеризующейся большим фактическим материалом и новизной найденных химических превращений.

Автор выполнил значительное по объему оригинальное исследование. Полученные результаты в целом проанализированы и обобщены. Опубликованные работы и автореферат полностью отражают содержание диссертации.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов**

Полученные в диссертационной работе новые данные о методах синтеза ранее труднодоступных циклопропановых и полициклопропановых соединений, в том числе функционально замещенных, на основе реакций непредельных соединений с карбеноидами алюминия представляют несомненный интерес для специалистов в области органической химии.

С полученными данными целесообразно ознакомить следующие организации: МГУ им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Иркутский институт органической химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

### **Заключение по работе**

Оценивая работу в целом, можно заключить, что представленная диссертация является актуальной, логически завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новые, важные для науки и практики результаты, направленные на решение



научной задачи, заключающейся в разработке оригинальных методов циклопропанирования непредельных соединений с помощью карбеноидов алюминия.

Представленная диссертационная работа Яубасарова Н.Р. по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов соответствует критериям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с дополнениями от 21 апреля 2016 год № 335, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор — Яубасаров Нияз Раисович заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв на диссертацию Яубасарова Н.Р. подготовлен научным сотрудником, к.х.н. Менчиковым Леонидом Геннадьевичем, рассмотрен и утвержден на научном коллоквиуме лаборатории химии diazosоединений Института органической химии им. Н.Д. Зелинского (протокол № 1 от 11 февраля 2020 г), председатель: главный научный сотрудник, доктор химических наук, профессор Ю.В. Томилов.

Составитель отзыва:

Менчиков Леонид Геннадьевич, кандидат химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), научный сотрудник лаборатории химии diazosоединений ФГБУН Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН  
Телефон: +7 499-135-53-59; Адрес электронной почты: [mlg@ioc.ac.ru](mailto:mlg@ioc.ac.ru)

Полное наименование организации, в которой работает подготовивший отзыв, в соответствии с Уставом организации

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Почтовый адрес ИОХ РАН:

119991 Москва, Ленинский проспект, д. 47

Контактный телефон организации:

+7 499 137-29-44

E-mail организации:

[secretary@ioc.ac.ru](mailto:secretary@ioc.ac.ru)

Адрес официального сайта организации:

<https://zioc.ru>

Я, Менчиков Леонид Геннадьевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета Д 002.198.02, и их дальнейшую обработку.

12 февраля 2020 г.

  
\_\_\_\_\_  
Менчиков Леонид Геннадьевич

Подпись Л. Г. Менчикова заверяю,  
Ученый секретарь Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, к.х.н.





И.К. Коршевец