

Директору Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН
академику М. П. Егорову

Я, Будынина Екатерина Михайловна, согласна быть официальным оппонентом диссертационной работы Денисова Дмитрия Алексеевича «**Новые реакции донорно-акцепторных циклопропанов и замещенных метилиденмалонатов, протекающие под действием кислот Льюиса**», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия в диссертационный совет Д 002.222.01 при ИОХ им. Н. Д. Зелинского РАН.

доцент, ведущий научный сотрудник
кафедры химической кинетики
химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова
кандидат химических наук

Е.М. Будынина



Сведения об официальном оппоненте

1. ФИО оппонента: Будынина Екатерина Михайловна

2. Учёная степень: кандидат химических наук

3. Специальность: 02.00.03 – органическая химия

4. Список публикаций оппонента по теме диссертации за последние 5 лет:

1. Zaytsev, S.V.; Ivanov, K.L.; Skvortsov, D.A.; Bezzubov, S.I.; Melnikov, M.Ya.; Budynina, E.M. Nucleophilic Ring Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with the Cyanate Ion: Access to Spiro[pyrrolidone-3,3'-oxindoles]. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8695–8709.
2. Ivanov, K.L.; Bezzubov, S.I.; Melnikov, M.Ya.; Budynina, E.M. Donor–acceptor cyclopropanes as ortho -quinone methide equivalents in formal (4 + 2)-cycloaddition to alkenes. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3897–3909.
3. Ivanov, K.L.; Villemson, E.V.; Latyshev, G.V.; Bezzubov, S.I.; Majouga, A.G.; Melnikov, M.Ya.; Budynina, E.M. Regioselective Hydrogenolysis of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Zn-AcOH Reductive System. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9537–9549
4. Budynina, E.M.; Ivanov, K.L.; Sorokin, I.D.; Melnikov, M.Ya. Ring Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with N-Nucleophiles. *Synthesis* **2017**, *49*, 3035–3068
5. Zaytsev, S.V.; Villemson, E.V.; Ivanov, K.L.; Budynina, E.M.; Melnikov, M.Ya. Synthesis of Functionalized Quinolines from 4-(o-Nitroaryl)-substituted 3-Acyl-4,5-dihydrofurans: Reductive Cyclization and C=C Double Bond Cleavage. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2814–2823
6. Akaev, A.A.; Villemson, E.V.; Vorobyeva, N.S.; Majouga, A.G.; Budynina, E.M.; Melnikov, M.Ya. 3-(2-Azidoethyl)oxindoles: Advanced Building Blocks for One-Pot Assembly of Spiro[pyrrolidine-3,3'-oxindoles]. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5689–5701
7. Pavlova, A.S.; Ivanova, O.A.; Chagarovskiy, A.O.; Stebunov, N.S.; Orlov, N.V.; Shumsky, A.N.; Budynina, E.M.; Rybakov, V.B.; Trushkov, I.V. Domino Staudinger/aza-Wittig/Mannich Reaction: An Approach to Diversity of Di- and Tetrahydropyrrole Scaffolds. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17967–17971
8. Budynina, E.M.; Ivanov, K.L.; Chagarovskiy, A.O.; Rybakov, V.B.; Trushkov, I.V.; Melnikov, M.Ya. From Umpolung to Alternation: Modified Reactivity of Donor–Acceptor Cyclopropanes Towards Nucleophiles in Reaction with Nitroalkanes. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3692–3696
9. Villemson, E.V.; Budynina, E.M.; Ivanova, O.A.; Skvortsov, D.A.; Trushkov, I.V.; Melnikov, M.Ya. Concise approach to pyrrolizino[1,2-b]indoles from indole-derived donor-acceptor cyclopropanes. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 62014–62018.
10. Chagarovskiy, A.O.; Budynina, E.M.; Ivanova, O.A.; Rybakov, V.B.; Trushkov, I.V.; Melnikov, M.Ya. Simple assembly of polysubstituted pyrazoles and isoxazoles via ring closure-ring opening domino reaction of 3-acyl-4,5-dihydrofurans with hydrazines and hydroxylamine. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2905–2915
11. Ivanova, O.A.; Budynina, E.M.; Khrustalev, V.N.; Skvortsov, D.A.; Trushkov, I.V.; Melnikov, M.Ya. A Straightforward Approach to Tetrahydroindolo[3,2-b]carbazoles and 1-Indolyltetrahydrocarbazoles through [3+3] Cyclodimerization of Indole-Derived Cyclopropanes. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1223–1227

5. Полное название организации, являющейся основным местом работы на момент подписания отзыва: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».
6. Должность оппонента: ведущий научный сотрудник лаборатории химической кинетики кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Ведущий научный сотрудник
кафедры химической кинетики
химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова
кандидат химических наук

Будынина Е.М.

И.о. декана химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова
член-корр. РАН, профессор



Калмыков С.Н.

Почтовый адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +7(495)9391316

Адрес электронной почты: ekatbud@kinet.chem.msu.ru

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Денисова Дмитрия Алексеевича

**«НОВЫЕ РЕАКЦИИ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ
И ЗАМЕЩЕННЫХ МЕТИЛИДЕНМАЛОНАТОВ, ПРОТЕКАЮЩИЕ ПОД
ДЕЙСТВИЕМ КИСЛОТ ЛЬЮИСА»,**

представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Поиск новых типов реакционной способности молекул с целью разработки новых синтетических стратегий, а, в перспективе, – развития новых направлений является актуальной задачей органической химии. Решение таких задач открывает возможности для создания как более простых и эффективных подходов к уже известным структурам, так и методов синтеза ранее неизвестных соединений, направленной функционализации молекул, увеличения структурного разнообразия и структурной сложности целевых соединений. Это, в свою очередь, расширяет перспективы использования как целевых соединений в различных областях науки – химии, физике, биологии, медицине, – так и предложенных стратегий при разработке технологических процессов.

Недавно серия работ Томилова Ю.В. и Новикова Р.А. с сотрудниками по использованию галогенидов галлия для активации донорно-акцепторных циклопропанов дала развитие новому направлению в химии этих соединений, чья классическая реакционная способность связана с 1,3-цвиттерионным характером взаимодействия в большинстве реакций. Однако в присутствии галогенидов галлия характер взаимодействия изменяется на 1,2-цвиттерионный, что предоставляет новые синтетические возможности.

Ещё большие синтетические возможности появляются при введении в молекулы донорно-акцепторных циклопропанов дополнительные функциональности, которые инициируют новые, часто – неожиданные процессы. Диссертационная работа Денисова Дмитрия Алексеевича представляет собой научное исследование, проведённое с целью поиска новых типов реакционной способности донорно-акцепторных циклопропанов, в молекулах которых присутствуют дополнительные структурные элементы – сопряжённые с малым циклом кратные связи или фрагменты циклопропана. Кроме того, как продолжение работ группы по изучению активирующей способности галогенидов галлия, было проведено изучение реакций с участием их комплексов с формальными гомологами донорно-акцепторных циклопропанов – алкенами Кневенагеля – и ацетиленов.

Диссертационная работа Денисова Д.А. изложена на 122 страницах, её содержание чётко отражает суть выполненного исследования. Работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части,

выводов и списка цитируемой литературы, включающего 81 наименование. Схемы, таблицы и рисунки адекватно иллюстрируют изложенный материал.

Во введении диссертант обосновывает актуальность тематики исследования – поиска новых направлений в химии донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих донорный заместитель, который способен не только выступать в качестве катион-стабилизирующей группы, но и участвовать в химических превращениях как дополнительная функция. Также автором формулируются цель исследования, его новизна и практическая значимость.

В первой части обзора литературы, тематика которого согласуется с направлением проведённого диссертантом научного исследования, систематизированы и проанализированы данные по реакциям диэфиров алкенил- и алкинилциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот, которые в основном проявляют 1,3-цвиттерионный характер взаимодействия. В то же время в обзоре представлены более редкие примеры, когда указанные соединения демонстрируют 1,5-цвиттерионный характер. Поскольку вторая часть научно-исследовательской работы связана с изучением реакций акцепторов Михаэля с алкинами, в обзоре литературы также проведён анализ процессов с участием электрофильных алкенов с неопределёнными соединениями – алкенами и алкинами в межмолекулярном и внутримолекулярном вариантах.

Глава «Обсуждение результатов» включает пять основных разделов. Целью первых трёх разделов, носящих сугубо исследовательский характер, является получение представлений о возможных направлениях химических превращений донорно-акцепторных циклопропанов, функциональность которых усложнена благодаря наличию в активирующих донорных или акцепторных группах алкенильных, алкинильных, циклопропильных фрагментов, в присутствии кислот Льюиса.

В первом разделе диссертант обсуждает результаты, полученные при изучении реакций стирил-замещённого диэфира циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты **2b** с хлоридом галлия. При изменении температуры и времени реакции, а также количества использованной кислоты Льюиса автором был получен широкий спектр продуктов, начиная от продукта винилциклопропан-циклопентеновой перегруппировки **20** и заканчивая бициклическими соединениями **23-25,27,28** с различными комбинациями конденсированных циклов. В целом было установлено, что использование разных условий позволяет получать структурно интересные продукты, однако с низкими выходами. В большинстве изученных превращений стирильный заместитель принимает участие.

Во втором разделе диссертантом представлены результаты изучения реакций циклопропана **12**, содержащего в качестве донорной группы фенилциклопропильный заместитель, и его предшественника **11**, в котором функции акцепторной группы выполняет метилиденмалонильный заместитель. В первом случае под действием различных кислот Льюиса получен широкий круг продуктов. Прежде всего, это продукты перегруппировок – ациклические диены четырёх типов **31,34-36** и производное циклогексена **29**, получающиеся при раскрытии обоих малых циклов, а также винилциклопропан **33**, образующийся в случае раскрытия только одного циклопропильного фрагмента. Кроме того, наблюдалось образование продукта формального присоединения одной молекулы HCl **30**, а также простого эфира **32** при увеличении времени реакции до 24 часов. Диссертанту удалось

подобрать условия, в которых некоторые из возможных продуктов образовывались с высокой степенью селективности. При образовании **29,30,32** исходный циклопропан выступал в роли синтетического эквивалента 1,6-цвиттерионного синтона. Аналогичная реакционная способность циклопропана **12** была обнаружена диссертантом в реакции с фенилацетиленом, тогда как более сложная реакция с вовлечением сразу трёх реакционных центров циклопропана **12** протекала с участием циклического диазена РТАД. Диссертантом было показано, что циклопропан **11** под действием кислот Льюиса средней силы претерпевает винилциклопропан-циклопентеновую перегруппировку, а под действием сильных кислот Льюиса изомеризуется в сопряжённый диен **42** или даёт продукты формального присоединения одной молекулы HCl **39,40**.

В третьем разделе проанализированы результаты изучения реакций раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов **2a,b,6,12** с алкенильными, алкинильными и циклопропильным заместителями в качестве доноров, а также нового спиропентана **17**, который активирован фенильным и малонильный фрагментами, расположенными в разных циклах, а также за счёт спиро-сочленения малых циклов. Партнёром в реакциях с циклопропанами был выбран достаточно экзотический спироциклический диазен **46**, который, однако, ранее уже был использован данной научной группой для изучения реакций с участием донорно-акцепторных циклопропанов. Диссертантом было установлено, что **2a,b,6,12** в реакциях с **46** ведут себя классическим образом как синтетические эквиваленты 1,3-цвиттерионных синтонов, а дополнительные функциональности не вовлекаются в реакции. В то же время, как можно было ожидать исходя из нетривиальности структур обоих реагентов **17** и **46**, их взаимодействие в присутствии этилалюминийдихлорида приводит к нескольким продуктам, основным из которых является соединение **48**, образующееся в результате раскрытия только одного активированного акцепторными группами малого цикла в спиропентане и малого цикла в диазене. Также образуются продукты раскрытия обоих малых циклов в спиропентане. Интересной находкой является возможность вовлечения в реакции циклопропана **12** как синтетического эквивалента 1,6-цвиттерионного синтона. Однако пока эффективность этого направления низкая.

В целом, результаты, описанные в этих трёх разделах, интересны, однако на данном этапе работы довольно разрозненны. Реакции изучены на нескольких отдельных объектах и из-за часто неселективного протекания носят пока иллюстративный характер.

В то же время материал двух последующих разделов более целостный и хорошо проработанный. В разделах описаны результаты, полученные при изучении комплексов метилиденмалонатов с кислотами Льюиса и применение таких комплексов и их аналогов с другими акцепторами в реакциях с ацетиленами. Предположение о строении комплексов галлия было сделано на основании тщательных исследований методом ЯМР на ядрах ^1H и ^{71}Ga при разных значениях температуры. Кроме того был привлечён метод HRMS, позволивший зафиксировать фрагменты комплексов. Данные исследования, на мой взгляд, являются чрезвычайно интересными и требующими дальнейшего развития.

Кроме того, были получены результаты по изучению реакционной способности комплексов на основе метилиденмалонатов и кислот Льюиса по отношению к алкинам. Было проведено варьирование сильных в основном галогенсодержащих кислот Льюиса, донорных и акцепторных заместителей в алкенах, а также заместителей в алкинах и выявлены

основные направления и закономерности протекающих процессов. На основе этих исследований был разработан метод нуклеофильного присоединения алкинов к акцепторам Михаэля в присутствии кислот Льюиса. При использовании в реакции пропаргилбромидом благодаря наличию уходящей группы реализуется каскадный процесс, приводящий к функционализированным γ -лактамам. Также диссертантом была показана возможность проведения данных реакций в двух вариантах: при использовании эквимольных количеств кислоты Льюиса, которая играет двойную роль – активатора и источника нуклеофила, и каталитических количеств кислоты Льюиса, когда источником нуклеофила выступает другая молекула.

Ещё раз отмечу, что большое внимание в работе уделено использованию метода ЯМР не только для установления строения синтезированных соединений, но и для изучения механизмов проводимых реакций. В последнем случае были проведены различные одномерные и двумерные эксперименты на ядрах ^1H и ^{71}Ga . Были зарегистрированы спектры комплексов галлия при разном лигандном окружении. Полученные результаты позволили автору делать предположения об образующихся интермедиатах и, как следствие, механизмах изучаемых реакций. Тщательность проведённых физико-химических исследований не даёт усомниться в достоверности полученных автором результатов.

Выводы, сделанные автором, в целом соответствуют результатам выполненного диссертационного исследования. Общим выглядит вывод 1 об установлении основных направлений превращений донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих сопряжённую кратную связь или дополнительный циклопропан, под действием различных кислот Льюиса, хотя реакции были проведены на нескольких частных примерах, что исключает представительность исследования. Более того, реакции с участием алкенил- и алкинил-замещённых донорно-акцепторных циклопропанов были изучены во множестве работ, опубликованных до данного диссертационного исследования, и основные направления были определены уже тогда.

Основные результаты работы опубликованы в четырех статьях в рецензируемых международных научных журналах. Результаты работы также представлены автором лично на российских конференциях.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертационной работы.

Существенные недостатки в диссертационной работе Денисова Д.А. отсутствуют. Тем не менее, по работе можно сделать ряд замечаний, а также пожеланий.

1. В обзоре литературы отсутствует ссылки на обзорные статьи, в частности, на недавно вышедший обзор по винилциклопропанам (*Synthesis* 2016, 48, 4347–4380).
2. Название раздела “Химические превращения 2-винилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов под действием кислот Льюиса” не полностью соответствует его содержанию, поскольку в данном разделе, в том числе, описаны примеры реакций, катализируемых переходными металлами в степени окисления 0. С одной стороны, это не катализ кислотами Льюиса. С другой, – исследования таких реакций начались задолго до 2004 года, которым датируется первая публикация в обзоре в диссертационной работе, и по ним опубликовано преобладающее большинство работ, которые не были включены в обзор.

3. В обзоре литературы отсутствуют схемы, иллюстрирующие механизмы реакций. В то же время такие схемы, особенно для сложных процессов, сильно упростили бы восприятие материала.
4. На схеме 2 “потерян” алкенильный заместитель в продуктах 3.
5. На схеме 14 нет пояснения, откуда возникает оптическая активность в продукте.
6. Утверждение того, что описано несколько примеров, когда кратные связи в донорно-акцепторных циклопропанах вовлекались в химические превращения (пять ссылок в диссертационной работе), не верно, поскольку число таких работ большое, включая работы по винилциклопропан-циклопентеновой перегруппировке и 1,5-присоединению нуклеофилов.
7. Вывод о том, что превращение 2b в 22 идёт через промежуточное образование 20 (комментарий к схеме 7 в главе Обсуждение результатов), поскольку в независимом эксперименте 20 даёт 22, в общем случае не верен.
8. В главе 2 отсутствуют схемы, поясняющие образование продуктов 23, 24, 25, 28.
9. Не ясно, чем отличаются опыты 7 и 8, а также 10 и 12 в таблице 1.
10. В реакции циклопропана 12 с фенилацетиленом в присутствии хлорида галлия образуется продукт 37 (схема 11), в котором двойная связь не сопряжена с малонильным фрагментом, хотя в отсутствие фенилацетилена образуются диены 34 и 35 (схема 10), в которых двойная связь находится в сопряжении со сложноэфирными заместителями. Однако в работе отсутствуют предположения относительно разной реакционной способности 12 в присутствии хлорида галлия.
11. Ни на схеме 13, ни в сопроводительном тексте не указано, по сигналам каких атомов в спектрах ЯМР делается вывод об образовании интермедиатов. Восприятие усложняется ещё больше из-за путаницы с нумерацией соединений.
12. На схеме 16 некорректно указано соотношение четырёх диастереомеров для соединения 48 как dr 1/1 и E/Z 1/10.
13. В диссертации нет предположения, почему алкены с ароматическими заместителями менее реакционно способны в реакциях с ацетиленами в сравнении с алифатическими алкенами.
14. Не понятно, зачем схему 27 дублировать схемой 29, причём с неправильной нумерацией.
15. Некорректно говорить о переходных состояниях в терминах большей или меньшей стабильности, как на схеме 31.
16. Согласно данным таблицы 6 в присутствии каталитических количеств хлорида галлия и эквимольных количеств эфирата трёхфтористого бора реакция алкена 15k с ацетиленом 42b приводит к смеси конечных продуктов с общим выходом 46%. В то же время на странице 52 диссертации указано, что при использовании этих кислот Льюиса по отдельности не

инициирует данную реакцию. Как можно объяснить протекание реакции в присутствии смеси кислот?

17. На мой взгляд, исследования строения комплексов донорно-акцепторных циклопропанов и алкенов с кислотами Льюиса чрезвычайно интересны, и в случае их продолжения возникают вопросы и пожелания:

- Исследовались ли комплексы с другими акцепторами, помимо сложноэфирных групп, в лиганде? Например, замена сложноэфирной группы на более активную ацильную или менее активную амидную или замена карбонильной функции с sp^2 -гибридным центром на sp -гибридную CN. Последнее за счёт конфигурационных изменений может поменять строение комплекса.
- Исследовались ли комплексы с другими донорами помимо фенильной группы? Введение более сильной катион-стабилизирующей группы может увеличить стабильность комплексов, что упростит их изучение физико-химическими методами.
- Привлечение квантово-химических расчётов может существенно прояснить картину относительно строения комплексов и их стабильности, позволит смоделировать относительно стабильный комплекс для его дальнейшего получения и исследования.

Однако указанные недостатки не снижают общей высокой оценки диссертационной работы. На мой взгляд, диссертант продемонстрировал высокий уровень теоретической и практической подготовки в области современного органического синтеза.

На основании рассмотрения содержания диссертации, автореферата и опубликованных автором работ мною сделано следующее заключение:

Считаю, что диссертационная работа “Новые реакции донорно-акцепторных циклопропанов и замещенных метилиденмалонатов, протекающие под действием кислот Льюиса” является законченным научно-квалификационным исследованием и по актуальности поставленной задачи, высокому уровню её решения и новизне полученных результатов удовлетворяет требованиям п.9 “Положения о присуждении ученых степеней” (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 “О порядке присуждения ученых степеней”), предъявляемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Автор работы Денисов Дмитрий Алексеевич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

кандидат химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, доцент, ведущий научный сотрудник кафедры химической кинетики химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Будынина Екатерина Михайловна

И.о. декана химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова

член-корр. РАН, профессор



Калмыков Степан Николаевич

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Химический факультет

Почтовый адрес: 19991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +7(495) 9391316

Адрес электронной почты: ekatbud@kinet.chem.msu.ru