

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Фунт Лии Дмитриевны на тему: «Реакции илидов азота с 2*H*-азиринами в синтезе пиррол-содержащих гетероциклических ансамблей и конденсированных полигетероциклов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — Органическая химия.

Диссертационное исследование Фунт Лии Дмитриевны посвящено разработке эффективных методов синтеза новых уникальных гетероциклических систем, содержащих пиррольные, имидазольные, триазольные и пиридиновые фрагменты, на основе общей стратегии синтеза гетарилпирролов взаимодействием 2*H*-азиринов и азотистых илидов. Актуальность и практическая значимость данной исследовательской работы не вызывают сомнений и обусловлена, с одной стороны, привлекательностью получаемых оригинальных гетероциклических структур с точки зрения дальнейшего исследования их профиля биологической активности и физико-химических свойств, а с другой стороны, возможностью превращения новых бис-гетероциклических илидов в таутомерные *N*-гетероциклические карбены, представляющие как теоретический, так и практический интерес.

Диссертация изложена на 254 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, а также списка литературы из 189 наименований. Представленный литературный обзор включает рассмотрение широкого круга реакций пиридиновых илидов и возможностей использования их в органическом синтезе. Хочется отметить тщательный анализ автором механизмов многих неочевидных превращений с участием азотистых илидов. Такое внимание к механизмическим особенностям химических превращений зачастую служит залогом успеха при поиске новых реакций и разработке новых синтетических методологий. В обзоре, посвященном довольно обширной теме, убедительно демонстрируется уникальность и важность азотистых илидов в качестве предшественников или интермедиатов в синтезе разнообразных гетероциклических соединений.

Выполненное диссертантом обширное, впечатляющее своим объемом экспериментальное исследование, результаты которого детально изложены в главах «Обсуждение результатов» и «Экспериментальная часть», направлено на решение следующих ключевых задач: 1) поиск условий генерирования азолиевых илидов из *N*-ароилметилазолиевых солей и разработка методов синтеза гетероциклических ансамблей пиррол-имидазол, пиррол-триазол на основе их реакций с азиринами; 2) разработка методов синтеза новых производных пиррола, содержащих алкоксикарбонильную и трифторметильную группы на основе реакций пиридиновых илидов с азиринами; 3) получение пирролилтриазолиевых солей с *орто*-галогенфенильными заместителями и нахождение условий для их циклизации для синтеза ранее неизвестных конденсированных полигетероциклических систем, содержащих пиррольные, триазольные и пиридиновые фрагменты; 4) изучение возможных модификаций продуктов реакций илидов с азиринами для получения синтетически полезных производных; 5) синтез новых гетероциклических илидов и исследование равновесия илид – *N*-гетероциклический карбен. При решении поставленных задач автором была проделана очень большая и трудоемкая синтетическая работа, включающая тщательный подбор условий проведения отдельных синтезов, а также применение широкого круга методов выделения и характеристики полученных продуктов. Изучение равновесия между бис-гетероциклическими илидами и таутомерными карбенами предваряется результатами квантово-химических расчетов для

оценки стабильности последних. Экспериментальная часть содержит подробное описание используемых автором методик проведения реакций, выделения и очистки полученных соединений. Их структуры надежно доказаны с использованием методов спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также с помощью методов рентгеноструктурного анализа. Необходимо отдельно отметить высокий уровень проведения эксперимента, тщательность при выделении и подробной характеристике продуктов изучаемых реакций.

Научная новизна работы заключается в существенном расширении границ применимости реакций азотистых илидов с 2*H*-азиринами. Автором разработаны методы синтеза и получен широкий круг производных на основе новых оригинальных гетероциклических систем: пирролилимидазольных и пирролилтриазольных ансамблей, илидов нового типа (2-оксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-пирролидов и (4-пиридин-1-ий-1-ил)-5-(трифторметил)-пиррол-1-идов). Также разработан подход к синтезу β-амино-α-(трифторметил)-1*H*-пирролов. Изучена реакционная способность полученных соединений, в частности, их каталитическое восстановление и реакции с халькогенами. Показано, что получаемые из пирролилимидазольных и пирролилтриазольных бромидов илиды находятся в таутомерном равновесии с *N*-гетероциклическими карбенами. Получен первый пирролил-замещенный триазольный ННС. Циклизацией *орто*-бромзамещенных пирролилтриазольных бромидов синтезированы новые гетероциклические каркасы с люминесцентными свойствами.

На основе изучения текста работы и публикаций автора можно уверенно заключить, что поставленные в работе цели достигнуты, а сформулированные выводы обоснованы и отражают новизну и практическую значимость полученных результатов. Достоверность полученных данных подтверждают публикации автора (5 статей в рецензируемых высокорейтинговых научных журналах). Результаты работы были представлены для обсуждения на 5 российских и международных конференциях. Приведенный список публикаций убедительно свидетельствует о высокой оценке химическим сообществом работ автора.

В целом работа производит очень хорошее впечатление, текст диссертации читается легко и практически не содержит опечаток и неточностей. В ходе ознакомления с результатами работы у меня возникли следующие вопросы и замечания:

1. Мне кажется, что использование термина «бетаин» для обозначения получаемых автором структур не совсем корректно. Мною найдены следующие определения: «...внутрисолеватая форма соединений, содержащих карбоксильную группу и четвертичный атом N, иногда третичные атомы S или O; относятся к цвиттерионам. Название получили от простейшего представителя – бетаина...»; пример из другого источника (IUPAC Gold Book): «Originally, the compound betaine, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$ *N,N,N*-trimethylammonioacetate, and similar zwitterionic compounds derived from other amino acids. By extension, neutral molecules having charge-separated forms with an onium atom which bears no hydrogen atoms and that is not adjacent to the anionic atom.» Может быть автор могла бы привести ссылку на альтернативную трактовку? По-моему, такие соединения корректнее называть именно илидами (также как депротонированные фенацилазиниевые или азолиевые соли – то же самое, за исключением наличия цикла), ну или цвиттер-ионами, в общем смысле.
2. Также меня несколько смущает использование выражения «фиксация карбенового таутомера с помощью реакции...», оно мне кажется неудачным. То, что карбеновый таутомер может существовать в равновесии с цвиттер-ионным, также как и то, что реакция с серой, вероятно, происходит с его участием, в общем-то, понятно (в работе

автором приведены спектральные подтверждения для одной из структур), но что означает фиксация? Мы же не называем, например, бромирование ацетофенона фиксацией его енольной формы (подобных примеров, согласитесь, можно привести множество). «Фиксацией», на мой взгляд, можно было бы назвать реакцию с получением комплекса такого ННС с металлом. Как автор оценивает возможность этого? Проводились ли подобные эксперименты?

3. Вопросы по механизму на схеме 3 (стр. 81). Насколько, по мнению автора, стадия протонирования азирина обязательна для протекания реакции? На мой взгляд, она скорее маловероятна, учитывая использование трех эквивалентов основания, которое намного основнее азирина; кроме того, в литературе описано довольно много примеров присоединения енолят-анионов (в основной среде) по связи C=N азиринов в мягких (0 °C, r. t.) условиях.

Из схемы также следует, что если в исходной азолиевой соли был бы заместитель при метиленовой группе, то образование пиррольного цикла не происходило бы (отсутствовала бы возможность депротонирования интермедиата 9)? Так ли это, по мнению автора? Не проводились ли такие опыты?

4. Вопросы по выбору исходных соединений, ни в коем случае не умаляющие огромного объема проделанной работы:

- в работе используются фенацил-замещенные исходные, далее – сложные эфиры и трифторацетильные (которые оказались более трудными для изучения объектами); а что можно сказать про ацильные группы с алкильными заместителями (из доступных хлорацетона или бромпинаколина)? Их не использовали, или с ними синтез не получается?

- если говорить об исходных азолиевых солях, то, на мой взгляд, среди выбранных субстратов для полноты картины явно не хватает производных 1,2,3-триазола, которые, из общих соображений и согласно аналогичным литературным примерам, достаточно легко доступны.

Отмеченные замечания абсолютно не влияют на общее хорошее впечатление от работы, которая представляет собой цельное, логичное и успешно выполненное научное исследование по актуальной тематике. Полученные в диссертационной работе результаты по степени новизны и практической значимости вносят существенный вклад в развитие, как фундаментальной, так и прикладной областей органической химии.

Диссертация Фунт Лии Дмитриевны на тему: «Реакции илидов азота с 2Н-азиринами в синтезе пиррол-содержащих гетероциклических ансамблей и конденсированных полигетероциклов» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 01.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Фунт Лия Дмитриевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — Органическая химия. Пункт 11 указанного Порядка диссертантом не нарушен.

Член диссертационного совета

Доктор химических наук, профессор

27.09.2020



Дарвин Д.В.